

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУЛЕШОВА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 547.743.1+547.789+547.771+547.759+
547.354+541.49+541.65/.654+54-438

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЦИКЛІЧНІ 2-АЗАГЕТАРИЛ-3-ЕНАМІНОНІТРИЛИ В СИНТЕЗІ
ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛІВ, МЕТАЛОКОМПЛЕКСІВ
ТА ЗОНДІВ**

02.00.03 – органічна хімія

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Наукові керівники:

ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ

доктор хімічних наук, професор

ГРАС ЕММАНУЕЛЬ

габлітований доктор

(Університет Тулуза III – Поля Сабатьє, Франція)

Київ – 2018

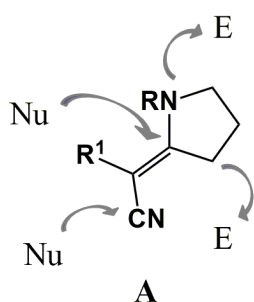
АНОТАЦІЯ

Кулешова О.О. Циклічні 2-азагетарил-3-енамінонітрили в синтезі функціоналізованих азагетероциклів, металокомплексів та зондів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія». – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2018.

Хімія гетероциклів вже понад століття є сферою інтенсивних досліджень. Гетероцикли складають чималу частку сполук, що використовуються в областях медичної хімії, фотофізики, матеріалознавства. Прогресивні розробки на основі гетероциклічних сполук є причиною довготривалої та незгасаючої зацікавленості науковців в їх дослідженнях.

Одним із завдань сучасної органічної хімії є пошук зручних шляхів синтезу азагетероциклічних каркасів зі значною диверсифікацією замісників.



Функціоналізовані по β -положенню енамінного фрагмента, 2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрили **A** є придатними субстратами для вирішення цього завдання, оскільки мають декілька реакційноздатних центрів, що відкривають шляхи до створення низки азагетероциклічних молекул: піролізинів, піролопіримідинів, піролопіридинів, піразолів та їх похідних з широким спектром біологічної дії. Варіація замісника в другому положенні акрилонітрильного фрагмента вихідного енамінонітрилу (R^1) дозволяє цілеспрямовано керувати заміщенням в кінцевих молекулах.

У відомих на цей час сполуках R^1 представлений насамперед компактними акцепторними групами (нітрильна, ефірна, амідна). Сполук, в яких R^1 – це об'ємний каркасний замісник, із власними хіміко-біологічними особливостями,

такий як гетероцикл, описано в літературі лише декілька, а їх реакційна здатність не досліджена. Проте введення гетероциклічного замісника на першому етапі синтезу відкриває зручний шлях до збільшення різноманітності фармакофорів при одному і тому ж центральному каркасі.

Окрім того, близьке розташування донорних атомів Нітрогену азагетероциклічного замісника в другому положенні акрилонітрильного фрагмента та піролідину може бути використано для створення хелатних комплексів. Незважаючи на перспективність ідеї, досі відомі лише комплекси на основі 2-(3,4-дигідро-2*H*-пірол-5-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилу та їх застосування в каталізі.

Отже, розробка препаративних методів синтезу 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів та їх бензоаналогів, розробка на їх основі методів синтезу функціоналізованих азагетероциклів та дослідження їх хелатних комплексів є актуальним завданням сьогодення, вклад у вирішення якого є важливим як для синтетичної органічної хімії, так і для суміжних областей.

Наукова новизна одержаних результатів. Оптимізовано методіку синтезу 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, що дозволило суттєво розширити ряд азагетероциклічних замісників. Розроблено трикомпонентний альтернативний метод їх синтезу, що включає стадію утворення проміжного імідоїлхлориду. Метод є більш ефективним та раціональним, ніж запропонований раніше, який включає стадію синтезу *O*-метоксибутиролактиму: реакція завершується впродовж 1 години та оминає стадію виділення проміжних субстратів.

Розроблено препаративні методи синтезу 2-азагетарил-2-(1-алкілпіролідин-2-іліден)ацетонітрилів та 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів.

Розроблено препаративний метод синтезу 3-(ω -амінопропіл)-4-азагетарил-1*H*-азол-5-амінів з 2-азагетарил-2-(1-алкілпіролідин-2-іліден)ацетонітрилів під дією 1,2-бінуклеофілів. Показано можливості: регіоселективної

функціоналізації піразолів, їх перетворення в тетрациклічні сполуки – похідні бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*]-піразоло[4,3-*e*]піримідину та [1,2,3]тріазину з виходом 85 та 87%, відповідно, та в 3-(4-азагетарил-5-арил(стирил, індол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл-1-аміни з виходом в межах 92%.

- Вперше введення ароматичного замісника в 5-положення 4-гетарилпіразолу здійснене шляхом активації С–Н зв'язку, що відбувається з кількісним виходом цільового продукту.

- Вперше використано нітрузо-захист аміногрупи в реакціях крос-сполучення за Сузукі-Міяура. Отримано кількісний вихід продуктів реакції.

Вперше показано, що реакція розкриття бензоксазольного циклу проходить під дією бінуклеофілів. Як наслідок, в результаті реакцій 2-бензоксазоліл-2-(1-алкілпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів з метилгідрaziном утворюються як похідні 4-бензоксазолілпіразолів, так і 4-ціано-5-(2-гідроксифеніл)амінопіразолів – продуктів розкриття оксазольного циклу.

Встановлено, що реакції відбуваються з розкриттям бензазольного циклу з утворенням 5-((2-*R*-феніл)(метил)аміно)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-4-карбонітрилів або 3-іміно-2,5-диметил-4-((2-(метиламіно)феніл)тіо)-2,3,5,6,7,8-гексагідропіразоло[4,3-*c*]азепін-1-ію при використанні піролідинацетонітрилів з кватернізованими гетероциклічними замісниками в 2-положенні акрилонітрильного фрагмента.

Встановлено, що формілювання 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідін-2-іліден)ацетонітрилів диметилацеталем диметилформаїду відбувається лише за наявності в їх структурі реакційноздатної NH групи.

Запропоновано використання 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів для синтезу десиметризованих BF_2 -фіксованих комплексів.

Вперше використано функціонально-аналітичні угруповання: NH-групу 3-оксоіндолу та електронодонорний атом Нітрогену замісника, для спектрофотометричного визначення 3d-металів. Отримано контрастні оптичні зонди на Zn(II) та Cu(II) ($\Delta\lambda \geq 70$ нм).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені препаративні методики синтезу відкривають нові шляхи до розширення хімічного простору піразоловмісних фармакофорів. Складність структури, що досягається за декілька кроків (тетрацикліні конденсовані гетероцикли – 3 стадії з загальним виходом 45%, 5-арил(стирил, індол-2-іл)піразоли – 4 стадії, до 71%) та доступність вихідних азагетарилацетонітрилів надають переваги запропонованому нами методу синтезу.

Кватернізація атома Нітрогену азагетероциклічного замісника може бути цілеспрямовано використана для зміни регіоселективності реакції. В результаті реакції утворюються 4-ціано-5-(2-*R*-метиламінофеніл)піразоли, що відрізняються заміщенням в ядрі піразолу від 4-ціано-5-(2-*R*-метиламінофеніл)піразолів, отриманих з нейтральних азагетарилацетонітрилів.

Продемонстровано успішний флюориметричний метод визначення води в ДМСО (межа виявлення 0.068%) за допомогою похідного піроло[2,3-*c*]піролідину, що синтезований в 4 стадії з 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)ацетонітрилу з загальним виходом 51%. Висока чутливість зазначеної сполуки до протонно-донорного середовища є підставою для розробки методів визначення води в інших апротонних розчинниках. Метод не потребує спеціального аналітичного обладнання (на відміну від методу Карла-Фішера) і може використовуватися в будь-якій лабораторії з доступом до флюориметра.

BF₂-фіксовані комплекси на основі 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, що є водостійкими, мають великі Стоксові зсуви (до 9000 см⁻¹), високу яскравість (до 86400 л·моль⁻¹·см⁻¹), сольватофлюорохромію та флуоресцентні й в твердому стані, можуть бути використані як для біологічних досліджень, так і для створення пластикової електроніки.

Показано, що плівки полімерних композитів з добавками металокомплексів 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з Ni(II), Co(II) та Cu(II) (ML₂) мають фотовольтаїчні властивості. Величина електричного потенціалу поверхні досягає 180 мВ у випадку CoL₂.

Показано, що за умов кислотності біологічних рідин, спектрофотометричне визначення мікрокількостей Zn(II) і Cu(II) може бути здійснено із застосуванням 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів як хромофорних реагентів, оскільки вони характеризуються низькою межею виявлення йонів металів (на рівні 0.4-1.0 мкмоль/л) при високій контрастності реакції ($\Delta\lambda \geq 70$ нм).

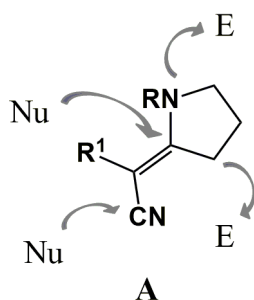
Ключові слова: гетарилацетонітрили, енаміни, енергія активації, реакція Кнорра, 4-азагетарилпіразоли, кватернізовані азагетероцикли, тетрацикліні азагетероцикли, піроло[3,2-*c*]піридин, вінамідіновий фрагмент, реакція Сузукі-Міяура, C–H активація, формілювання, VF₂-фіксовані комплекси, оптичні зонди, фотовольтаїчний ефект.

ABSTRACT

Kuleshova O.O. **Cyclic 2-azahetaryl-3-enaminonitriles: toward synthesis of functionalized azaheterocycles, metal complexation and probes design.** – Qualification research paper published as the manuscript.

Thesis for a candidate degree in chemistry specialty 02.00.03 Organic Chemistry. Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Kyiv, 2018.

Heterocyclic chemistry has been a field of continuous research for more than a century, and it remains an active domain of research because heterocyclic compounds have shown potential in numerous applications and various fields such as medicinal chemistry, photophysics, and material sciences. This continuous activity is driven by the requirement of particular functionalization that can require awkward synthetic processes. It is therefore still important to develop approaches that achieve direct access to unprecedented substitution patterns on heterocyclic compounds.



2-(Pyrrolidine-2-ylidene)acetonitriles **A** featuring a substituent at its β -position are appropriate substrates to achieve this end. They have several reactive sites and thus can be regioselectively functionalized to give access to various structurally different Nitrogen-containing moieties with wide spectrum of biological activity: pyrrolizines, pyrrolopyrimidines, pyrrolopyridines, and pyrazoles. Substituent variation at the second position of acrylonitrile fragment of initial enaminonitrile **A** (R^1) permits goal-directed control of the substitution in the final molecules.

The R^1 substituent at the compounds that are already known is represented by small electron acceptor groups (nitrile, ether, amide). Remarkably, very few examples similar to compound **A** have been described in the literature, where R^1 is complex substituent with its own particularities such as heterocycle and their

reactivity has not been studied. Nevertheless, the introduction of a heterocyclic substituent at the vinyl position of acrylonitrile moiety opens routes to increase the diversity of pharmacophors leaving the central core unaffected.

Moreover 2-azahetaryl-3-enaminonitriles **A** ($R^1 = \text{Het}$) may play a role of ligands due to the presence of two electron-donating nitrogen atoms able to form chelate complexes. Chelation results in the formation of a six-membered EC_3N_2 cycle. Despite the promise of the idea, only complexes based on 2-(3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2-(pyrrolidine-2-ylidene)acetonitrile and their use in catalysis are still known.

Consequently, the development of preparative methods for the synthesis of 2-azahetaryl-2-(1-*R*-pyrrolidine-2-ylidenes)acetonitriles and their benzo analogues, the development of methods for the synthesis of functionalized azaheterocycles based thereon, and study of their chelate complexes are relevant tasks of nowadays, a contribution to their solutions is important both for synthetic organic chemistry and for allied sciences.

Scientific novelty of the results. The methods of 2-azahetaryl-2-(pyrrolidine-2-ylidene)acetonitriles synthesis has been optimized, which allowed to expand significantly a number of azaheterocyclic substituents. The alternative method for their synthesis has been developed, that was shown to be more efficient and rational (the reaction is completed within 1 hour and the intermediates isolation is not required).

The preparative methods of the synthesis of 2-azahetaryl-2-(1-alkylpyrrolidine-2-ylidene)acetonitriles and 2-azahetaryl-2-(5-*R*-3-oxoindolin-2-ylidene)acetonitriles were developed.

The preparative method of the synthesis of 4-azahetaryl-3-(ω -aminopropyl)-1*H*-azole-5-amines starting from 2-azahetaryl-2-(1-alkylpyrrolidine-2-ylidene)acetonitriles and 1,2-binucleophiles were developed. Unprecedented subsequent transformations were carried out providing an access to regioselectively derivatized polyamino azoles, tetracyclic compounds – derivatives of benzo[4,5]imidazo[1,2-*c*]pyrazolo [4,3-*e*]pyrimidine and [1,2,3] triazine in 85 and 87% yield correspondingly, and 3-(4-azahetaryl-5-aryl (styryl, indol-2-yl)-1-methyl-

1*H*-pyrazol-3-yl)propyl-1-amine in up to 71% yield through diazotization, followed by arylation through Suzuki–Miyaura cross-coupling or C–H activation.

- The possibility of pyrazoles C–H activation in order to get densely substituted pyrazoles was shown for the first time.

- The unprecedented but efficient nitrogen protection as a nitrosamine during the Pd-catalyzed cross-coupling was carried out.

It was demonstrated for the first time that benzoxazole ring follows the opening under reaction with 1,2-binucleophiles. As a result of reaction of 2-azahetaryl-2-(pyrrolidine-2-ylidene)acetonitriles with methylhydrazine both the 4-benzoxazolylpyrazoles and 4-cyano-5-(2-hydroxyphenyl)aminopyrazoles can be obtained.

It was established that the reactions occur with the disclosure of the benzazole ring leading to 5-((2-*R*-phenyl)(methyl)amino)-1-methyl-3-(3-(methylamino)propyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile or 3-imino-2,5-dimethyl-4-((2-(methylamino)phenyl)thio)-2,3,5,6,7,8-hexahydroxypyrazolo[4,3-*c*]azepine-1-iodine when pyrrolidine acetonitrile with quaternized heterocyclic substituents in the 2-position of the acrylonitrile fragment is used.

It was established that formylation reaction of 2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-2-(pyrrolidin-2-ylidene)acetonitrile with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF DMA) proceeds only in the presence of easily accessible NH group; a mechanism for this uncommon reaction was proposed.

The use of 2-azahetaryl-2-(pyrrolidine-2-ylidene)acetonitriles for the synthesis of BF₂-rigidified complexes is proposed.

Functional-analytic groupings: the NH-group of 3-oxoindole and the electron-donating Nitrogen atom of the heterocyclic substituent were used for the first time for the spectrophotometric determination of 3d-metals. Visible spectrophotometric probes for Zn(II) and Cu(II) were obtained ($\Delta\lambda \geq 70$ nm).

The practical value of the results. The preparative methods that were developed open new routes to enlarge the chemical space of pyrazole-containing pharmacophores as it introduces chemical complexity in an unprecedented swift

fashion (tetracyclic compounds – 3 steps in up to 45% overall yield, and 5-aryl (styryl, indol-2-yl)pyrazols – 3 steps in up to 71% overall yield) from simple starting materials.

The quaternization of the nitrogen atom of the azaheterocyclic substituent may be well-held to alter the regioselectivity of the reaction and to obtain differently substituted pyrazoles (4-cyano-5-(2-R-methylaminophenyl) in comparison with the pyrazoles derived from neutral azahetarylacetonitrile (4-azahetaryl-5-amino).

Formylation reaction of 2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-2-(pyrrolidin-2-ylidene) acetonitrile with DMF DMA, followed by further reamination and cyclization under basic conditions gave rise to pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-6-imine (51% overall yield), a compound that exhibits a high fluorescent quantum yield ($\Phi = 61\%$) and proved to be very sensitive to protonation. Both characteristics are expected to be useful to develop an unprecedented water detection test for aprotic solvents. We have demonstrated that such a fluorometric method for determining water content in DMSO presents a limit of detection of 0.068%. The pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-6-imine based procedure is a convenient alternative to Karl Fischer titration as it does not require any specific equipment and can be used wherever fluorometer is available.

BF₂-rigidified complexes with 2-azahetaryl-2-(pyrrolidine-2-ylidene)acetonitrile ligands are water stable, have Stokes shifts up to 9000 cm⁻¹, high brightness (up to 86400 l·mol⁻¹·cm⁻¹), solvatofluorochromy, emission at violet-blue range, fluorescence both in solution (Φ up to 90%) and crystalline state and thus could be used both for biological imaging and for elaboration of plastic electronics.

It has been shown that films of polymeric composites with complexes of (*Z*)-2-(4-methylthiazol-2-yl)-2-(pyrrolidin-2-ylidene)acetonitrile (L) and Ni(II), Co(II), Cu(II) exhibiting photovoltaic effect. It was established that these composites have hole-type photoconductivity. The maximum value of the electric potential of the free surface is 180 mV in the case of CoL₂.

It has been demonstrated that under the conditions of the acidity of biological fluids, the spectrophotometric determination of the microquantities of Zn(II) and Cu(II) can be carried out using 2-azahetaryl-2-(5-R-3-oxoindoline-2-ylidene)

acetonitriles as chromophore reagents, as they has a low limit of detection of metal ions (0.4-1 $\mu\text{mol/l}$) with high reaction visibility ($\Delta\lambda \geq 70$ nm).

Key words: hetarylacetonitriles, enamines, activation energy, Knorr reaction, 4-azahetarylpyrazoles, quaternized azaheterocycles, tetracyclic azaheterocycles, pyrrolo[3,2-*c*]pyridine, vinamidine fragment, Suzuki-Miyaura cross-coupling, C-H activation, formilation, BF_2 -rigidified complexes, optical probes, photovoltaic effect.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ковальська, Н.; Каряка, Н.; Ліціс, О.; **Кулешова, О.**; Хиля, О.; Слива, Т.; Амірханов В. Спектральні властивості координаційних сполук перехідних металів з гетероциклічними енаміонітрилами. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Хімія* **2015**, 1 (51), 16-19. (Особистий внесок здобувача: синтез лігандів, встановлення їхньої будови, участь в обговоренні та написанні статті).
2. Шеменген, Р.В.; **Кулешова, О.О.**; Мілохов, Д.С.; Добриденів, О.В.; Хиля, О.В.; Воловенко, Ю.М. Функціоналізовані гетероцикли на основі α -азагетарилацетонітрилів (оглядова стаття). *Укр. Хім. Журн.* **2017**, 83 (1), 26-42. (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних та написання тексту огляду до розділу: «Реакції 2-гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилів та 2-R-2-(тетрагідро-1-R¹-піроліліден)ацетонітрилів з нуклеофільними агентами»).
3. Amirkhanov, V.M.; Volovenko, Yu.M.; Davidenko, N.A.; **Kuleshova, E.A.**; Litsis, O.O.; Mokrinskaya, E.V.; Sliva, T.Yu.; Khilya, O.V.; Chuprina, N.G. Photovoltaic properties of polymeric film composites with Ni(II), Co(II) and Cu(II) complexes, *Theor. Exp. Chem.*, **2017**, 53 (3), 187-193. [Russian Original 2017, 53 (3), 176-181]. (Особистий внесок здобувача: синтез лігандів, встановлення їхньої будови, участь в обговоренні та написанні статті).
4. **Kuleshova, O.**; Khilya, O.; Volovenko, Yu.; Mallet-Ladeira, S.; Dyakonenko, V.; Gras, E. Expedited route to fully substituted amino-pyrazole building blocks and their further transformations. *ACS Omega*, **2017**, 2, 8911-8927. (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).
5. **Kuleshova, O.A.**; Khilya, O.V.; Volovenko, Yu.M. New method for the synthesis of 2-hetaryl-2-(1-R-pyrrolidin-2-ylidene)acetonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 83-85. [*Khim. Geterotsykl. Soedin.* **2018**, 54, 83-

- 85]. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті*).
6. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras E. Functionalized azaheterocycles: straightforward approaches to new bimodal imaging probes. Materials of reports and performances of 8th International conference in chemistry Toulouse-Kiev, Toulouse, France, 1-3^d June **2015**; p. 193.
 7. Щербань, В.В.; Кулешова, О.О.; Кеда, Т.Є.; Хиля, О.В.; Запорожець, О.А. Нові гетероциклічні похідні бензотіазолу як перспективні спектроскопічні реагенти. *Сучасні проблеми хімії*, Збірка тез доповідей Сімнадцятої міжнародної конференції студентів та аспірантів, Київ, Україна, 18-20 травня **2016**; с. 112.
 8. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras, E. Azahetarylacetonitrile chemistry: prospects seeing with fresh eyes. *Journées de chimie organique*, Programme and Book of Abstracts, Palaiseau, France 7-9 September **2016**; p. 367.
 9. Scherban V.V., Kuleshova O.O., Keda T.E., Khilya O.V., Zaporozhets O.A., Volovenko Yu.M. New heterocyclic derivatives of benzothiazole as promising spectroscopic reagents. *Modern trends 2016*, Book of abstracts of Kyiv conference on analytical chemistry, Kyiv, Ukraine, 18-22 October **2016**; p.22.
 10. Кулешова, О.О.; Хиля, О.В.; Воловенко, Ю.М.; Грас, Е. Функціоналізовані азаетероцикли в якості нових бімодальних зондів для візуалізації на клітинному рівні. *Об'єднані наукою: перспективи міждисциплінарних досліджень*, Матеріали Третьої Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених, Київ, Україна, 17-18 листопада **2016**; с. 51-53.
 11. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras E. Toward the synthesis of fully substituted 4-hetarylazoles. *9th International conference in chemistry Kyiv-Toulouse*, Materials of reports and performances, Kyiv, Ukraine, 4-9th June **2017**; p. 89.

12. Scherban V.V., Kuleshova O.O., Novodvorskyi E.M., Keda T.Ie., Khilya O.V., Zaporozhets O.A., Volovenko Yu.M. Benzothiazole and benzoxazole derivatives as novel optical probes for Zinc determination. *9th International conference in chemistry Kyiv-Toulouse*, Materials of reports and performances, Kyiv, Ukraine, 4-9th June **2017**; p. 256.
13. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras E. Synthesis of 1,2-azoles via a cascade of addition-ring closure-ring opening. *Modern chemistry problems*, Book of abstracts of 18th International conference for Students and PhD students, Kyiv, Ukraine, 17-19th May, **2017**; p. 98
14. Щербань, В.В.; Кулешова, О.О.; Кеда, Т.Є.; Хиля, О.В.; Запорожець, О.А. Гетероциклічні похідні бензотіазолу та бензоксазолу для спектрофотометричного визначення цинку, *Сучасні проблеми хімії*, Збірка тез доповідей Вісімнадцятої міжнародної конференції студентів та аспірантів, Київ, Україна, 17-19 травня **2017**; с. 38.
15. Scherban V.V., Kuleshova O.O., Novodvorskyi E.M., Keda T.Y., Khilya O.V., Zaporozhets O.A., Volovenko Yu.M. Benzothiazole and benzoxazole derivatives as novel optical probes for Zinc determination. *Modern trends 2017*, Book of abstracts of Kyiv conference on analytical chemistry, Kyiv, Ukraine, 18-21 October **2017**; p.32.
16. Kuleshova, O.O.; Makeev, A.M.; Keda, T.Y, Khilya, O.V.; Zaporozhets, O.A.; Volovenko, Yu.M.; Gras, E. Functionalized azaheterocycles as a promising tool for *in vivo* and *in vitro* studies. *Modern trends 2017*, Book of abstracts of Kyiv conference on analytical chemistry, Kyiv, Ukraine, 18-21 October **2017**; p. 183.
17. Kuleshova, O.O.; Khilya, O.V.; Volovenko, Yu.M.; Gras, E. Nouvelles approches de 4-hetarylpyrazoles totalement substitués. *Langues, sciences et pratiques*, Actes du 1^{er} Colloque international francophone en Ukraine, Kiev, Ukraine, 19-20 Octobre **2017** (*Мови, науки та практики*, Матеріали Першої Міжнародної франкофонної науково-практичної конференції в Україні); p.84.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ, РЕАКЦІЇ ТА ЗАСТОСУВАННЯ 2-(1-R-ПРОЛІДИН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНИТРИЛІВ ТА ЇХ БЕНЗОАНАЛОГІВ (літературний огляд).....	27
1.1. Синтез 2-R ¹ -(1-R-піролідін-2-іліден)ацетонітрилів	27
1.2. Синтез 2-R ¹ -(індолін/3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів.....	34
1.3. Реакції β-енамініонітрилів з 1,2-бінуклеофілами в синтезі піразолів (ізоксазолів).....	43
1.3.1. Реакції ациклічних α-гетарил-β-енамініонітрилів з 1,2-бінуклеофілами	44
1.3.2. Реакції циклічних β-енамініонітрилів з 1,2-бінуклеофілами.....	49
1.4. Реакції 2-(1-R-піролідін/ індолін-2-іліден)ацетонітрилів з C-електрофілами в синтезі конденсованих гетероциклічних систем.	54
1.5. Комплекси на основі 2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів та їх бензоаналогів	59
1.5.1. Синтез та застосування BF ₂ -фіксованих комплексів	59
1.5.2. Синтез та застосування металокомплексів.....	67
РОЗДІЛ 2. 2-АЗАГЕТАРИЛ-2-(1-R-ПРОЛІДИН/3-ОКСОІНДОЛІН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНИТРИЛИ: СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БУДОВИ.....	75
2.1. 2-Азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрили	75
2.1.1. Синтез	75
2.1.2. Дослідження будови: РСД, ЯМР ¹ Н, DFT-розрахунки.....	76
2.2. 2-Азагетарил-2-(1-R-піролідін-2-іліден)ацетонітрили.....	80
2.2.1. Синтез	80
2.3. Синтез 2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів заміщених кватернізованими бензоазолами.....	92
2.4. Синтез 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів	97
РОЗДІЛ 3. 2-АЗАГЕТАРИЛ-2-(1-R-ПРОЛІДИН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНИТРИЛИ В РОЛІ 1,3-ДЕЛЕКТРОФІЛІВ. СИНТЕЗ ПІРАЗОЛІВ/ІЗОКСАЗОЛІВ ТА ЇХ ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ	104
3.1. Реакції 2-азагетарил-2-(1-R-піролідін-2-іліден)ацетонітрилів з 1,2-бінуклеофілами за участі C-2 атома піролідинового фрагмента і атома Карбону нітрильної групи.....	105
3.1.1. Регіоселективна функціоналізація 3-(ω-амінопропіл)-4-азагетарил-5-амінопіразолів.....	109

3.2. Реакції 2-азагетарил-2-(1- <i>R</i> -піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з 1,2-бінуклеофілами за участі С-2 атома піролідинового фрагмента та С-2 атома азагетероциклу	118
3.2.1. 2-Бензо[<i>d</i>]оксазол-2-іл-2-(1- <i>R</i> -піролідин-2-іліден)ацетонітрили в реакціях з 1,2-бінуклеофілами	118
3.2.2. Циклічні енаміонітрили, заміщені кватернізованими бензоазолами, в реакціях з 1,2-бінуклеофілами	124
РОЗДІЛ 4. РЕАКЦІЇ 2-АЗАГЕТАРИЛ-2-(1-<i>R</i>-ПРОЛІДИН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНИТРИЛІВ З ДМА ДМФА. ПРОЛО[3,2-<i>c</i>]ПРИДИН-6-ІМІН: СИНТЕЗ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ.....	129
4.1. Поведінка 2-азагетарил-2-(1- <i>R</i> -піролідин-2-іліден)ацетонітрилів в реакціях з ДМА ДМФА.....	130
4.2. Реакції 2-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-2-((<i>E</i>)-3-((диметиламіно)метилен)піролідин-2-іліден)ацетонітрилу з амінами	137
4.3. Синтез піроло[3,2- <i>c</i>]піридин-6-іміну, фізико-хімічне дослідження та перспективи його використання.....	139
РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСИ НА ОСНОВІ 2-АЗАГЕТАРИЛ-2-(ПРОЛІДИН/5-<i>R</i>-3-ОКСОІНДОЛІН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНИТРИЛІВ.....	150
5.1. ВF ₂ -фіксовані комплекси на основі 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів	150
5.2. Комплекси 2-азагетарил-2-(піролідин/5- <i>R</i> -3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів з 3d-металами: синтез, будова, перспективи використання.....	159
5.2.1. Комплекси на основі 2-азагетарил-(2-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів.....	160
5.2.2. Комплекси на основі 2-азагетарил-2-(5- <i>R</i> -3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів.....	162
РОЗДІЛ 6. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	165
ВИСНОВКИ.....	220
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	223

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

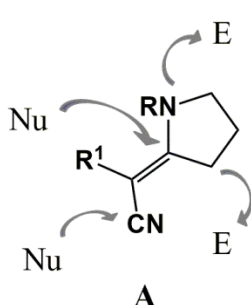
Ac	ацил
Alk	алкіл
Ar	арил
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбоніл
Bu	бутил
BODIPY	бор-дипірометен
CHA	циклогексан
DFT	теорія функціоналу густини
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид
E	електрофіл
Et	етил
<i>ex vivo</i>	поза межами живого організму
HRMS	мас-спектрометрія високої роздільної здатності
П	індекс полярності
<i>in situ</i>	без виділення
<i>in vitro</i>	в лабораторних умовах
<i>in vivo</i>	в живому організмі
<i>J</i>	константа спін-спінової взаємодії, Гц
Me	метил
Nu	нуклеофіл
<i>one-pot</i>	без виділення проміжних продуктів
Ph	феніл
Pr	пропіл
Pyr	піразол
rt	кімнатна температура
TFA	трифтороцтова кислота
VTP експеримент	експеримент при змінній температурі
екв.	еквівалент
ДЕА ДМФА	диетилацеталь диметилформаміду
ДМА ДМФА	диметилацеталь диметилформаміду
ДМФА	диметилформамід

ДМС	диметилсульфат
ІЧ	інфрачервоний
кат.	каталізатор, каталітичний
м.ч.	мільйонна частка
РСД	рентгеноструктурне дослідження
УФ	ультрафіолетовий
ТГФ	тетрагідрофуран
т. пл.	температура плавлення
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
ЯЕО	ядерний ефект Оверхаузера
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)
Δ	нагрівання при температурі кипіння
Φ	квантовий вихід
$\Delta\nu$, cm^{-1}	Стоксів зсув

ВСТУП

Актуальність теми. Хімія гетероциклів вже понад століття є сферою інтенсивних досліджень. Гетероцикли складають чималу частку сполук, що використовуються в областях медичної хімії, фотофізики, матеріалознавства. Прогресивні розробки на основі гетероциклічних сполук є причиною довготривалої та незгасаючої зацікавленості науковців в їх дослідженнях.

Одним із завдань сучасної органічної хімії є пошук зручних шляхів синтезу азагетероциклічних каркасів зі значною диверсифікацією замісників.



Функціоналізовані по β -положенню енамінного фрагмента, 2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрили **A** є придатними субстратами для вирішення цього завдання, оскільки мають декілька реакційноздатних центрів, що відкривають шляхи до створення низки азагетероциклічних молекул: піролізинів, піролопіримідинів, піролопіридинів, піразолів та їх похідних з широким спектром біологічної дії. Варіація замісника в другому положенні акрилонітрильного фрагмента вихідного енамініонітрилу (R^1) дозволяє цілеспрямовано керувати заміщенням в кінцевих молекулах.

У відомих на цей час сполуках R^1 представлений насамперед компактними акцепторними групами (нітрильна, ефірна, амідна). Сполук, в яких R^1 – це об'ємний каркасний замісник, із власними хіміко-біологічними особливостями, такий як гетероцикл, описано в літературі лише декілька, а їх реакційна здатність не досліджена. Проте введення гетероциклічного замісника на першому етапі синтезу відкриває зручний шлях до збільшення різноманітності фармакофорів при одному і тому ж центральному каркасі.

Окрім того, близьке розташування донорних атомів Нітрогену азагетероциклічного замісника в другому положенні акрилонітрильного фрагмента та піролідину може бути використано для створення хелатних комплексів. Незважаючи на перспективність ідеї, досі відомі лише комплекси на основі 2-(3,4-дигідро-2*H*-пірол-5-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилу та їх застосування в каталізі.

Отже, розробка препаративних методів синтезу 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів та їх бензоаналогів, розробка на їх основі методів синтезу функціоналізованих азагетероциклів та дослідження їх хелатних комплексів є актуальним завданням сьогодення, вклад у вирішення якого є важливим як для синтетичної органічної хімії, так і для суміжних областей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукових тем кафедри: «Нові гетероциклічні сполуки – ефективні джерела біологічно-активних речовин, флюоресцентних зондів, модифікаторів супрамолекулярних об'єктів» (бюджетна тема № 11БФ037-02) та «Дизайн, синтез та дослідження нових гетероциклічних сполук для створення перспективних лікарських засобів з широким спектром дії» (бюджетна тема № 16БФ037-02) і в лабораторії LCC UPR 8241 Французького національного центру наукових досліджень (CNRS) в рамках аспірантури зі спільним керівництвом на основі діючої угоди про співробітництво та відповідних документів про спільну аспірантуру.

Мета і завдання дослідження. Дисертаційна робота присвячена розробці препаративних методів синтезу функціоналізованих азагетероциклів на основі перетворень 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів під дією 1,2-бінуклеофілів і диметилацеталю диметилформаміду; вивченню властивостей металокомплексів та зондів на основі 2-азагетарил-2-(1-*H*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, їх 3-оксо-бензоаналогів та створених азагетероциклів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- розробити препаративну методику синтезу 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів ($R = H, alkyl$) з азагетероциклічними замісниками як нейтральної, так і катіонної природи.
- розробити препаративну методику синтезу 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів

- вивчити регіоселективність реакції 2-азагетарил-2-(1-R-піролідін-2-іліден)ацетонітрилів з 1,2-бінуклеофілами та електрофілами в залежності від 1) замісника при атомі Нітрогену піролідину, 2) природи азагетероциклічного замісника, 3) ступеня заміщеності атома Нітрогену азагетероциклічного замісника.

- дослідити можливості постфункціоналізації утворених гетероциклів

- вивчити будову та фотофізичні властивості комплексів 2-азагетарил-2-(піролідін/3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів з 3d-металами та бором.

Об'єкт дослідження: 2-азагетарил-2-(1-R-піролідін-2-іліден)ацетонітрили; продукти їх перетворення під дією нуклеофілів та електрофілів; 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрили; BF_2 -фіксовані комплекси; металокомплекси.

Предмет дослідження: синтез 2-азагетарил-2-(1-R-піролідін/3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів, їх конфігурація, зв'язок структура-регіоселективність під час їх взаємодії з 1,2-бінуклеофілами та ацеталями; регіоселективна функціоналізації 4-азагетарил-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-піразол-5-амінів; комплексоутворення; фізико-хімічні властивості.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F , ^{11}B , двомірні методики ЯМР (COSY, NOESY, HMQC, HMBC), ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, хроматографія, елементний аналіз, рентгеноструктурні дослідження, спектрофотометрія, флюориметрія, квантово-хімічні розрахунки.

Наукова новизна одержаних результатів. Оптимізовано методику синтезу 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів, що дозволило суттєво розширити ряд азагетероциклічних замісників. Розроблено трикомпонентний альтернативний метод їх синтезу, що включає стадію утворення проміжного імідоїлхлориду. Метод є більш ефективним та раціональним, ніж запропонований раніше, який включає стадію синтезу *O*-метоксибутиролактиму: реакція завершується впродовж 1 години та оминає стадію виділення проміжних субстратів.

Розроблено препаративний метод синтезу 2-азагетарил-2-(1-алкілпіролідін-2-ілден)ацетонітрилів та 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-ілден)ацетонітрилів.

Розроблено препаративний метод синтезу 3-(ω -амінопропіл)-4-азагетарил-1*H*-азол-5-амінів з 2-азагетарил-2-(1-алкілпіролідін-2-ілден)ацетонітрилів під дією 1,2-бінуклеофілів. Показано можливості: регіоселективної функціоналізації піразолів, їх перетворення в тетрациклічні сполуки – похідні бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*]-піразоло[4,3-*e*]піримідину та [1,2,3]тріазину з виходом 85 та 87%, відповідно, та в 3-(4-азагетарил-5-арил(стирил,індол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл-1-аміни в 3-(4-азагетарил-5-арил(стирил,індол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл-1-аміни з виходом в межах 92%.

- Вперше введення ароматичного замісника в 5-положення 4-гетарилпіразолу здійснене шляхом активації C–N зв'язку, що відбувається з кількісним виходом цільового продукту.

- Вперше використано нітросо-захист аміногрупи в реакціях крос-сполучення за Сузукі-Міяура. Отримано кількісний вихід продуктів реакції.

Вперше показано, що реакція розкриття оксазольного циклу проходить під дією бінуклеофілів. Як наслідок, в результаті реакцій 2-бензоксазоліл-2-(1-алкілпіролідін-2-ілден)ацетонітрилів з метилгідрaziном утворюються як похідні 4-бензоксазолілпіразолів, так і 4-ціано-5-(2-гідроксифеніл)амінопіразолів – продуктів розкриття оксазольного циклу.

Встановлено, що реакції відбуваються з розкриттям бензозольного циклу з утворенням 5-((2-R-феніл)(метил)аміно)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-4-карбонітрилів або 3-іміно-2,5-диметил-4-((2-(метиламіно)феніл)тію)-2,3,5,6,7,8-гексагідропіразоло[4,3-*c*]азепін-1-ію при використанні піролідинацетонітрилів з кватернізованими гетероциклічними замісниками в 2-положенні акрилонітрильного фрагмента.

Встановлено, що формілювання 2-азагетарил-2-(1-R-піролідін-2-ілден)ацетонітрилів диметилацеталем диметилформаміду відбувається лише за наявності в їх структурі реакційноздатної NH групи.

Запропоновано використання 2-азагетарил-2-(піролідин-2-ілден)ацетонітрилів для синтезу десиметризованих BF_2 -фіксованих комплексів.

Вперше використано функціонально-аналітичні угруповання: NH-групу 3-оксоіндолу та електронодонорний атом Нітрогену замісника для спектрофотометричного визначення 3d-металів. Отримано контрастні оптичні зонди на Zn(II) та Cu(II) ($\Delta\lambda \geq 70$ нм).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені препаративні методики синтезу відкривають нові шляхи до розширення хімічного простору піразоловмісних фармакофорів. Складність структури, що досягається за декілька кроків (тетрацикліні конденсовані гетероцикли – 3 стадії з загальним виходом 45%, 5-арилпіразоли – 4 стадії, до 71%) та доступність вихідних азагетарилацетонітрилів надають переваги запропонованому нами методу синтезу.

Кватернізація атома Нітрогену азагетероциклічного замісника може бути цілеспрямовано використана для зміни регіоселективності реакції. В результаті реакції утворюються 4-ціано-5-(2-R-метиламінофеніл)піразоли, що відрізняються заміщенням в ядрі піразолу від 4-ціано-5-(2-R-метиламінофеніл)піразолів, отриманих з нейтральних азагетарилацетонітрилів.

Продемонстровано успішний флюориметричний метод визначення води в ДМСО (межа виявлення 0.068%) за допомогою похідного піроло[2,3-с]піролідину, що синтезований в 4 стадії з 2-(бензо[d]тіазол-2-іл)ацетонітрилу з загальним виходом 51%. Висока чутливість зазначеної сполуки до протонно-донорного середовища є підставою для розробки методів визначення води в інших апротонних розчинниках. Метод не потребує спеціального аналітичного обладнання (на відміну від методу Карла-Фішера) і може використовуватися в будь-якій лабораторії з доступом до флюориметра.

BF_2 -фіксовані комплекси на основі 2-азагетарил-2-(піролідин-2-ілден)ацетонітрилів, що є водостійкими, мають великі Стоксові зсуви (до 9000 cm^{-1}), високу яскравість (до $86400 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$), сольватofлюорохромію та

флуоресцентні й в твердому стані, можуть бути використані як для біологічних досліджень, так і для створення пластикової електроніки.

Показано, що плівки полімерних композитів з добавками металокомплексів 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з Ni(II), Co(II) та Cu(II) (ML₂) мають фотовольтаїчні властивості. Величина електричного потенціалу поверхні досягає 180 мВ у випадку CoL₂.

Показано, що за умов кислотності біологічних рідин, спектрофотометричне визначення мікрокількостей Zn(II) і Cu(II) може бути здійснено із застосуванням 5-заміщених 2-азагетарил-2-(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів як хромофорних реагентів, оскільки вони характеризуються низькою межею виявлення йонів металів (на рівні 0.4-1.0 мкмоль/л) при високій контрастності реакції ($\Delta\lambda \geq 70$ нм).

Особистий внесок здобувача. Систематизація літературних та всіх отриманих експериментальним шляхом даних, а також даних квантово-хімічних розрахунків, основний обсяг експериментальної роботи, аналіз даних спектральних досліджень, формування висновків щодо структури отриманих сполук, презентації результатів роботи на наукових конференціях різних рівнів здійснювалися здобувачем особисто. Постановка задачі та обговорення результатів проведені з науковими керівниками д.х.н., проф. Воловенком Ю.М. та габілітованим доктором Грасом Е. У вирішенні деяких питань, що виникали під час синтезу, а також в обговоренні результатів роботи брали участь к.х.н. Хиля О.В. та к.х.н. Мілохов Д.С. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка). Аналіз та інтерпретація отриманих результатів проводилися також за участі співавторів публікацій. Деякі спектральні дослідження методом ЯМР виконані у співробітництві з доктором Коппелем Я. та Біжані К. (Servicescommun de RMN, LCC CNRS). Рентгеноструктурні дослідження здійснено у співпраці з доктором Малет-Ладейра С. (LCC CNRS, Університет Поля Сабатьє), д.х.н. Шишкіною С.В. та Дьяконенко В.В. (Інститут монокристалів НАН України, Харків). Розробка методів визначення 3d-металів за допомогою похідних 3-оксоіндолінів, а також фізико-хімічний аналіз VF₂-

фіксованих комплексів проводилися у співробітництві з д.х.н., проф. Запорожець О.А., к.х.н. Кедою Т.Є., к.х.н. Бас Ю.П., Макєєвим А.М. та Щербанєм В.В. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка). Синтез та дослідження металокомплексів на основі 2-гетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів були виконані у співробітництві з д.х.н., проф. Амірхановим В.М., к.х.н. Карякою Н.С. та Ковальською Н.С. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка). Фотовольтаїчні властивості плівкових композитів на основі 2-гетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів та їх комплексів з 3d-металами були досліджені у співробітництві з д.х.н. проф. Амірхановим В.М. та д.ф.-м.н., пров.н.с. Давиденко М.О. Квантово-хімічні розрахунки та їх інтерпретація проводилися за участі аспіранта Буханька В.О. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка та Університет Поля Сабатьє, Тулуза, Франція).

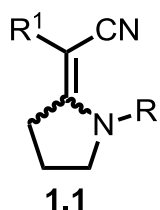
Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було представлено на національних та міжнародних наукових конференціях: 8th International Conference in Chemistry “Toulouse-Kiev” (Toulouse, France, **2015**); XVII міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, Україна, **2016**); International conference “Journées de chimie organique” (Palaiseau, France, **2016**); Kyiv Conference on analytical chemistry: Modern trends 2016 (Kyiv, Ukraine, **2016**); Третя Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених: Об’єднані наукою: перспективи міждисциплінарних досліджень (Київ, Україна, **2016**); 18th International conference for Students and PhD students “Modern chemistry problems” (Kyiv, Ukraine, **2017**); 9th International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (Kyiv, Ukraine, **2017**); Kyiv Conference on analytical chemistry: Modern trends 2017 (Київ, Україна, **2017**); «Langues, sciences et pratiques», actes du 1^{er} Colloque international francophone en Ukraine (Перша Міжнародна франкофонна науково-практична конференція в Україні «Мови, науки та практики»). (Kyiv, Ukraine, **2017**).

Публікації. За темою дисертації опубліковано **5** статей у провідних міжнародних та вітчизняних фахових журналах та **12** тез доповідей на конференціях.

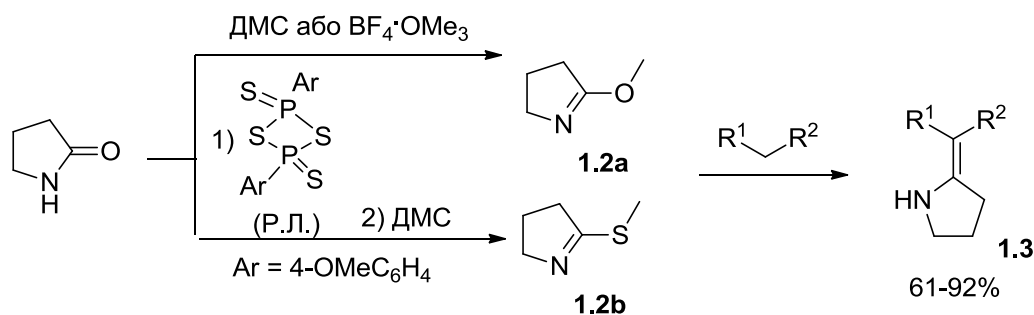
Структура та обсяг дисертації. Робота складається із переліку умовних скорочень, вступу, літературного огляду (1 розділ), чотирьох розділів з обговоренням одержаних результатів (2,3,4,5 розділи), одного розділу із експериментальними даними (6 розділ), висновків, списку використаних джерел (145 найменування) та додатків. Роботу викладено на 166 сторінках друкованого тексту, що містить 85 схем, 79 рисунків, 19 таблиць.

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ, РЕАКЦІЇ ТА ЗАСТОСУВАННЯ 2-(1-R-ПРОЛІДИН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНІТРИЛІВ ТА ЇХ БЕНЗОАНАЛОГІВ (літературний огляд)

1.1. Синтез 2-R¹-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів



Одним з поширених способів отримання сполук **1.1** є конденсація 5-метокси-**1.2a** або 5-(метилтію)-3,4-дигідро-2H-піролу **1.2b** зі сполуками, що містять активовану метиленову групу (схема 1.1).¹⁻⁴ Реакція проходить при кімнатній температурі або кип'ятінні, в залежності від електронегативності замісників біля метиленової ланки. В жодному випадку додатковий основний каталіз не застосовується.



1.2a: $\text{R}^1 = \text{CN}, \text{COMe}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}$; $\text{R}^2 = \text{CN}, \text{COMe}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CONH}_2, \text{CONHPh}, \text{CONHCH}_2\text{Ph}, \text{CONHNHCOMe}, \text{R}^3\text{PhCO}$; $\text{R}^3 = \text{Cl}, \text{H}$

1.2b: $\text{R}^1 = \text{CN}$; $\text{R}^2 = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$

Схема 1.1. Синтез 2-R¹, R²-піролідин-2-іліденів **1.3**.

Вихідний метоксибутиролактим **1.2** отримують реакцією піролід-2-ону з диметилсульфатом (ДМС) або триметилоксоній тетрафлуороборатом (сіль Меєрвейна).⁵⁻⁶ S-метилтіюбутиролактим отримують в два кроки починаючи з реакції між піролід-2-оном і 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дітіадіфосфетан 2,4-дисульфідом (реагентом Лавессона, Р.Л.) з наступним метилюванням ДМС.⁷

У випадку $\text{R}^1 = \text{CN}$, $\text{R}^2 = \text{N}'\text{-ацетилацетогідрозид}$ нагрівання в ДМФА (диметилформаміді) приводить до утворення піразолону **1.4** (схема 1.2).¹

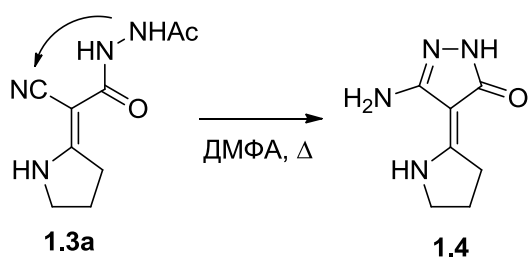


Схема 1.2. Циклізація **1.3a** в піразолон **1.4**.

При реакції *O*-метоксибутиролактима **1.2a** з *N*-незаміщеними 2-ціаноацетогідрозидами при нагріванні в ДМФА, продуктом реакції є піразолони **1.4** (ДМФА, кип'ятіння), в м'якіших умовах (ДМФА, 40 °С) утворюються амідразони **1.5**. Перехід від відкритої форми **1.5** в циклічну **1.4** відбувається шляхом амідин-енамінного перегрупування через перехідний стан **A** (схема 1.3).⁸

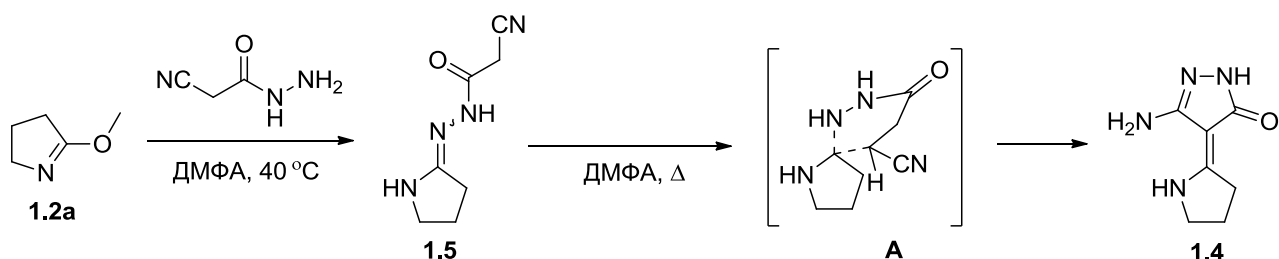


Схема 1.3. Реакція *O*-метоксибутиролактима **1.2a** з *N*-незаміщеними 2-ціаноацетогідрозидами

З літератури відомо лише декілька β -енамінонітрилів **1.6**, з гетероциклічним замісником. Їх отримують шляхом конденсації між етером **1.2a** або тіоетером лактиму **1.2b** та гетарилацетонітрилами (схема 1.4).⁸⁻¹⁰

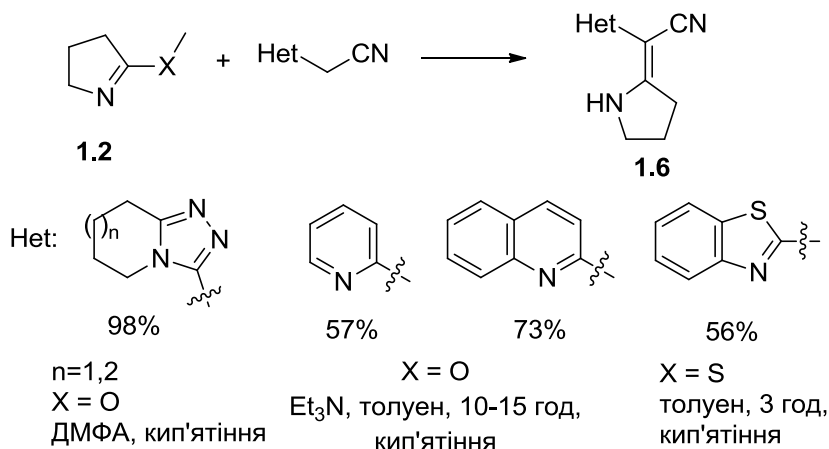


Схема 1.4. Синтез енамінонітрилів **1.6** з гетероциклічними замісниками.

SMe група є кращим нуклеофугом ніж OMe, тому конденсація за участі тіоефіру відбувається як правило без додавання основи.

2-(3,4-дигідро-2*H*-пірол-5-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрили **1.7**, що містять хіральний центр в п'ятому положенні піролідинового ядра, можуть бути отримані конденсацією між заміщеними *O*-етоксибутиролактимами **1.2c** та енамінітрилами **1.6** в умовах каталізу сильною органічною кислотою – TFA (трифтороцтова кислота) (схема 1.5).¹¹⁻¹² Такий підхід був розроблений вченими для синтезу напівкорривів^a **1.7**.

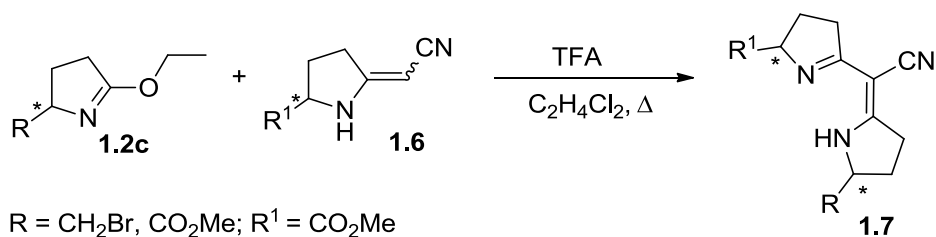


Схема 1.5. Синтез хіральних 5-(ціано(5-піролідин-2-іліден)метил)-3,4-дигідро-2*H*-піролів **1.7**.

2-(1-Алкілпіролідин-2-іліден)ацетонітрили можна отримати алкілюванням їх незаміщених аналогів алкілгалогенідами. В роботах¹³⁻¹⁶ наведені приклади алкілювання β,β -піроліліденмалононітрилу **1.3b** бромоцтовим естером, (метил)фенаци бромідом та хлор ацетанілідом **1.8** (схема 1.6).

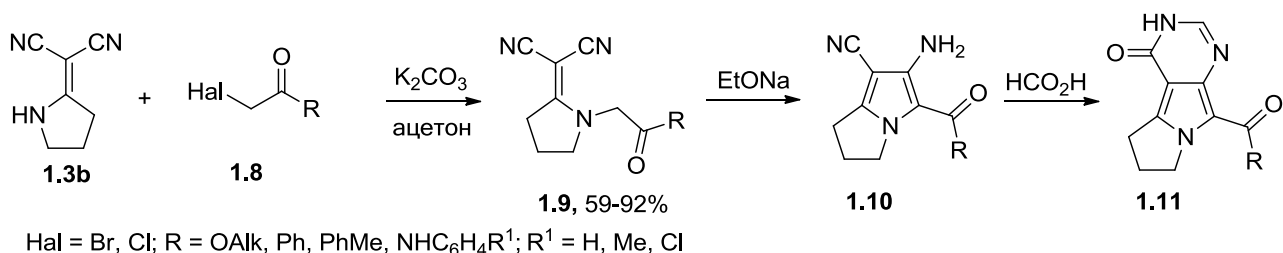


Схема 1.6. Синтез 2-(1-алкілпіролідин-2-іліден)ацетонітрилів та їх наступні модифікації в потенційно біологічно активні компоненти.

Метою даних перетворень є отримання конденсованих систем: піролізинів **1.10** (конденсація по Торпу-Циглеру) та піролопіримідинів **1.11**, які проявляють біологічну активність, зокрема протипухлинну, протизапальну, протівірусну. В деяких випадках сполука **1.9** є проміжним продуктом синтезу, який не

^a Напівкорриві – нітрогеновмісні ліганди для енантіоселективного каталізу (детальніше про застосування в розділі 1.5.2).

виділяють, а одразу отримують піролізини **1.10**. В статтях приведена також біологічна частина дослідження *in vitro* та *in vivo*.

Алкілювання проходить без труднощів, якщо кислий протон піролідину нехелатований. Якщо ж близько до NH-групи знаходиться акцептор водневого зв'язку, наприклад, карбонільна група, то утворена структура настільки сильно хелатує протон, що його відрив основою – умова необхідна для проходження реакції алкілювання, стає неможливим (схема 1.7, шлях 1).¹⁶

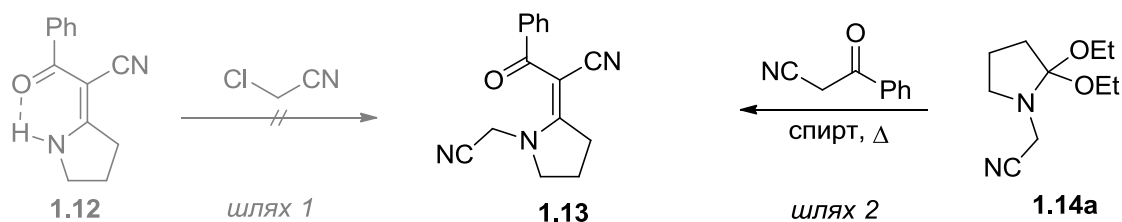


Схема 1.7. Підходи до синтезу 2-(1-алкілпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів

Альтернативним підходом до синтезу 2-(1-алкілпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів є конденсація між діалкілацеталем 1-алкілпіролідін-2-она **1.14** та відповідними СН-кислотами (схема 1.7, шлях 2).

Діетилацеталь 1-метилпіролідін-2-она **1.14b** перебуває в рівновазі з амбідентним катіоном **1.15**, який утворюється при дисоціації **1.14b** з відщепленням етоксианіона (схема 1.8).¹⁷

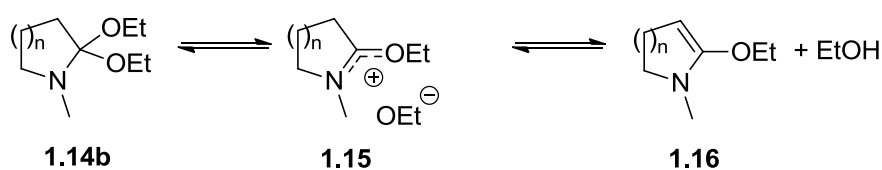


Схема 1.8. Діетилацеталь – рівноважна суміш трьох форм.

Також на ряду з амбідентним катіоном **1.15** в рівновазі перебуває 2-етоксиенамін **1.16**. Це пояснюється існуванням повного позитивного заряду в сполучі **1.15**, що підвищує рухливість протону в третьому положенні. Ацеталі є активнішими електрофілами ніж *O*-алкоксибутиролактами **1.2a** і вступають в реакцію навіть з нітрометаном, а з іншими СН-кислотами вони реагують в більш м'яких умовах. Недоліком ацеталей є їх нестабільність і деградація з часом до вихідних піролідін-2-онів, що прискорюється при нагрівання.

Іншим методом отримання 2-(1-алкілпіролідин-2-іліден)ацетонітрилів **1.17** є конденсація 1-метилпіролідин-2-тіона та відповідного заміщеного ацетонітрила в присутності Ag_2CO_3 .¹⁸ Останній має дві особливості: по-перше, він тіофільний, а по-друге, основний, що сприяє проходженню реакції в м'яких умовах, при кімнатній температурі (схема 1.9).

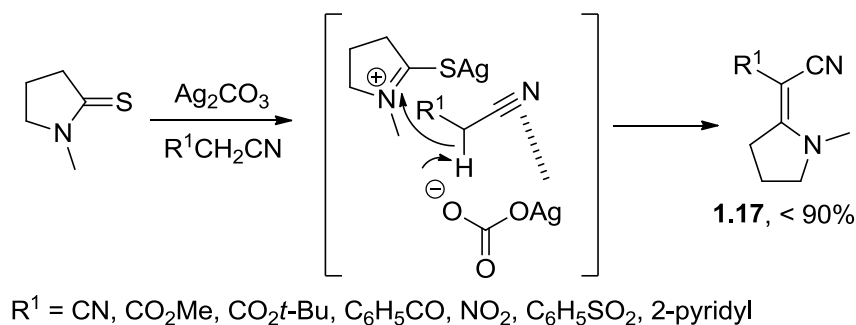


Схема 1.9. Синтез дифункціоналізованих енамінів **1.17** при кімнатній температурі з Ag_2CO_3 .

Реакція відбувається з нуклеофілами, що мають дві електроноакцепторні групи, і хоча б одна з них нітрильна. Було помічено, що при заміні нітрильної групи на близьку за електроноакцепторними властивостями – етил ацетоацетатну або диметил малонатну, реакція не відбувається. Також реакція не відбувається у випадку 1*H*-піролідин-2-тіона, що опосередковано підтверджує пасивність нейтральних комплексів срібла при даному перетворенні. Розчинниками є молекули, що мають схильність до координації: ацетонітрил, тетрагідрофуран.

Також енаміонітрили типу **1.1**, а саме α -алкіліден-заміщені [3 + 2] циклоаддукти **1.19**, можуть бути отримані реакцією [3+2] циклоприєднання між *N*-(силілметил)-заміщеними *N,S*-дитіоацеталами кетенів **1.18**, що є синтетичними еквівалентами алкіліденазаметинових ілідів, та активованими алкенами (схема 1.10).¹⁹ Реакція відбувається шляхом 1,3-елімінування (метилтіо)триметилсілану з утворення біполярних структур **A**, які стерео- та регіоспецифічно реагують з активованими алкенами з утворенням α -алкіліденпіролідинів **1.19**. Реакція закінчується за 72 год, при кімнатній температурі. Вихідні *N,S*-дітіоацетали не є комерційно доступними і мають бути

синтезовані в 2 кроки починаючи з кетен дітіоацеталей **1.20** та ((триметилсиліл)метил)амінів **1.21**.

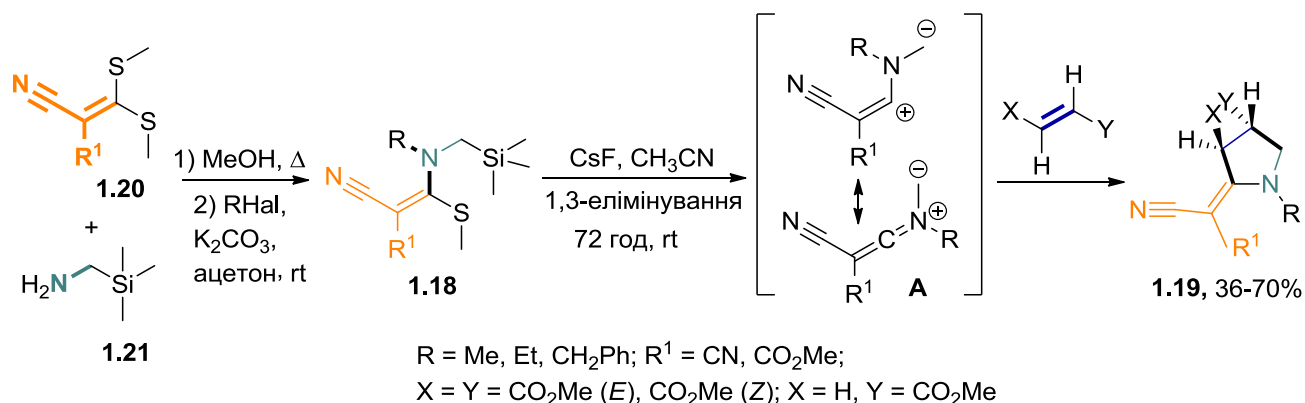


Схема 1.10. Синтез α -алкіліден-заміщених [3 + 2] циклоаддуктів **1.19**.

Аналоги піролідинацетонітрилів – (1-арил-2-піролідиніліден)ацетати **1.23** синтезують шляхом алкілювання *N*-арилтіолактамів α -галогенацетатами з наступним витісненням Сульфуру та формуванням зв'язку C–C (схема 1.11).²⁰ На першій стадії реакції формуються солі **1.22**. Через спряження пари електронів Нітрогену з ароматичним кільцем, і відповідно зниження нуклеофільності атома Сульфуру реакція проходить впродовж декількох годин (макс. час 189 год для $R = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), при температурі від кімнатної до 50 °С, за відсутності розчинника. Утворені солі **1.22** без виділення запускаються в наступну стадію. Виходи цільових продуктів **1.23** є невисокими (5-65%) через формування побічних продуктів: вихідного 1-ариллактаму та 3-алкілтіолактаму **1.24**.

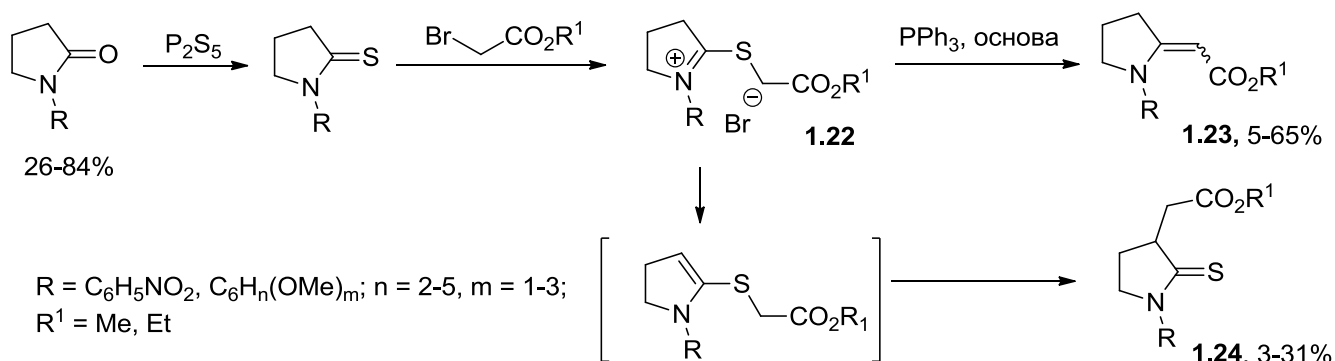


Схема 1.11. Одноколбовий синтез (1-арилпіролідин-2-іліден)ацетатів **1.23** шляхом алкілювання тіолактамів з наступним витіснення Сульфуру.

Вперше метод формування зв'язку С–С витісненням Сульфуру був вивчений Кноттом в його дослідженні сульфур-вмісних хромофорів.²¹⁻²² При спробі проведення реакції дигідробромування (фенацилтіо)бензотіазолій броміду **1.25** триетиламіном утворювався ненасичений кетон **1.27**, замість очікуваного сульфідіу **1.26**. Реакція проходить через епісульфідний інтермедіат **A** з наступним витісненням Сульфуру (схема 1.12).

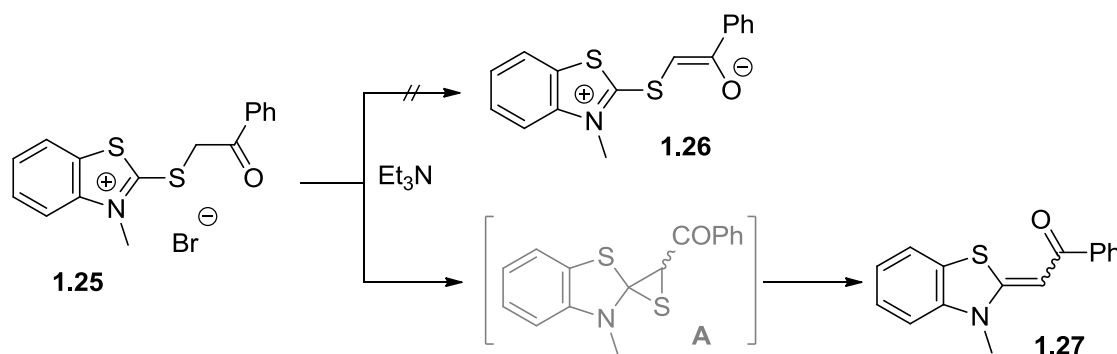


Схема 1.12. Перше застосування реакції утворення С–С зв'язку шляхом витіснення Сульфуру (1955 рік).²¹

Автори, що запропонували вище описаний метод синтезу (1-арилпіролідін-2-іліден)ацетатів **1.23**, також пропонують більш ефективний метод, з вищими виходами (41-80%), що полягає в конденсації етилового естеру 6-хлоркетогексанової кислоти з анілінами при температурі 65 °С у присутності каталітичних кількостей йоду, осушуючого агента (Na_2SO_4) та основи (Na_2HPO_4) для полегшення елімінування гідрохлориду (схема 1.13).²⁰

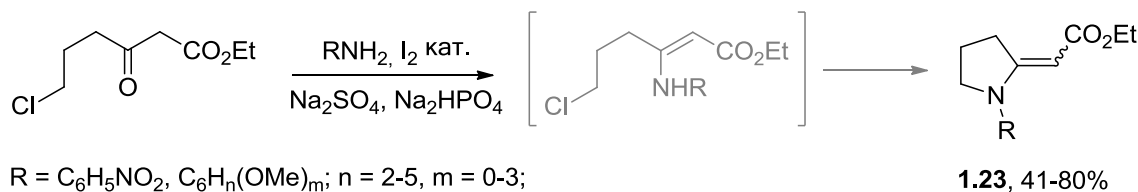
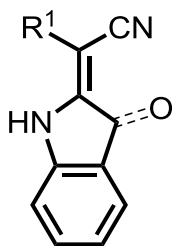


Схема 1.13. Синтез (1-арилпіролідін-2-іліден)ацетатів **1.23** шляхом конденсації естеру 6-хлоркетогексанової кислоти з анілінами.

Даний метод не працював лише для *n*-нітрофенільних замісників (вихід 0%). Але з літератури відомо, що конденсація нітроанілінів з етилацетоацетатом в присутності йоду не відбувається в бажаному напрямку.²³ Недоліком методу є утворення ациклічних вінілогів уретанів, а також продуктів конденсації вихідного естеру, що значно утруднює очистку кінцевого продукту реакції.

1.2. Синтез 2-R¹-(індолін/3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів



1.28a,b

1.28a – індолін-2-іліден

1.28b – 3-оксоіндолін-2-іліден

Синтез 2-R¹-(індолін/3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів загальної формули **1.28** є не тривіальною задачею і шляхів до її вирішення існує незначна кількість. Застосування підходу алкілювання циклічного аміду ДМС або сіллю Меєрвейна з наступною конденсацією з СН-кислотою (підхід, який використовується для синтезу піролідин-2-іліденацетонітрилів **1.3**) в даному випадку є менш

успішним. Так, ізатини, алкілюються переважно по атому Нітрогену, а при алкілюванні індолін-2-ону **1.29** сіллю Меєрвейна отримують рівноважну суміш 2-алкокси-1*H*-індолу **1.30a** та 2-алкокси-3*H*-індолу **1.30b**, що є слабоактивною в реакціях з *C*-нуклеофілами.²⁴

В отриманій таутомерній системі рівновага зміщена до більш термодинамічно стабільного ізомеру **1.30b**, в якому присутня 10π електронна ароматична система, на відміну від не спряженого лактімного ефіру **1.30a** (схема 1.14). Згідно з дослідженнями методом ¹H ЯМР в рівноважній системі співвідношення таутомерів **1.30a**:**1.30b** складає 1:10.²⁴ Крім того, помічено, що 2-алкокси-3*H*-індол **1.30b** є нестабільно сполукою і на повітрі окиснюється в індірубін.²⁵

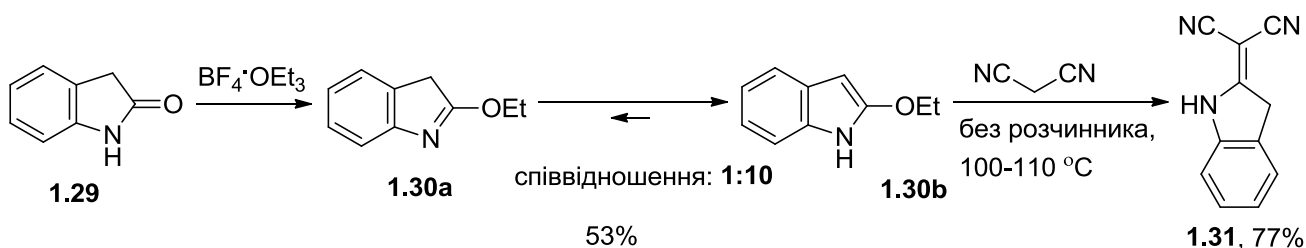


Схема 1.14. Синтез 2-(індолін-2-іліден)малонітрилу **1.31** шляхом алкілювання індолін-2-ону **1.29**.

Для утворення систем типу **1.28a** конденсацією з СН-кислотами необхідно, щоб рівновага була зміщена в бік лактімного етеру **1.30a**. Для цього метиленова ланка нуклеофілу має бути достатньо активована, щоб забезпечити зсув рівноваги і, відповідно, проходження реакції.²⁶ Цільовий продукт **1.31** вдалося

отримати лише використовуючи малононітрил, в якому метиленова ланка знаходиться між двома потужними акцепторами – нітрильними групами (схема 1.14). З іншими СН-кислотами: нітрометаном, етилціаноацетатом, етилнітроацетатом, реакція або не відбувалася, або проходила без утворенням бажаного продукту.²⁶

Зважаючи на трудомісткість даного шляху, його використання в синтезі 2-функціоналізованих індолів обмежене однією публікацією.²⁶ В розділі 1.4 будуть розглянуті реакції енамініонітрилу **1.31** з С-електрофілами.

Іншим підходом до синтезу сполук типу **1.28a** опублікованим німецькими вченими (схема 1.15, шлях 1),²⁷ а згодом дещо вдосконалене швейцарськими вченими (схема 1.15, шлях 2),²⁸ є відновлення похідних β-дикетонів **1.33**.

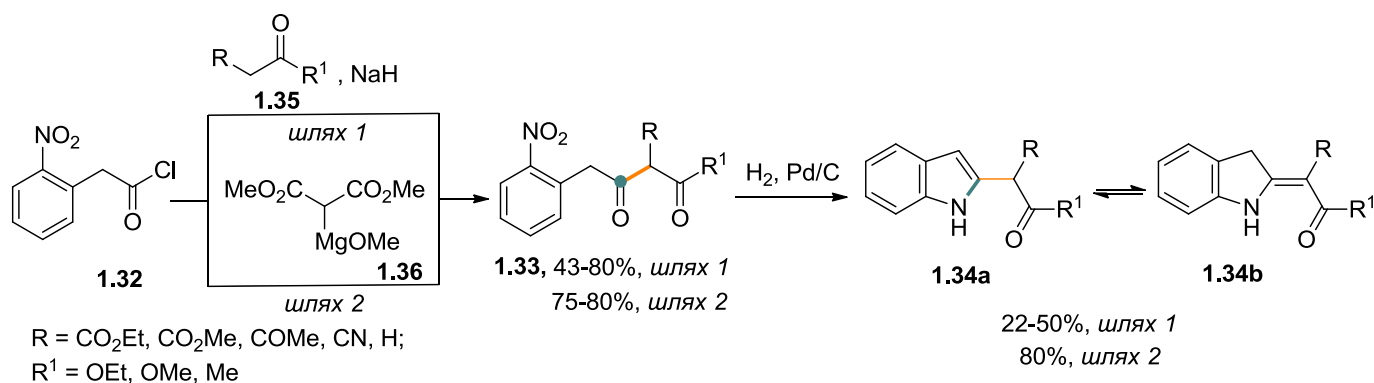


Схема 1.15. Синтез 2-*R*-(індолін-2-іліден)кетонів/естерів **1.34** шляхом відновлення похідних β-дикетонів **1.33**.

Сполуки **1.33** можна отримати конденсацією 2-(2-нітрофеніл)ацетил хлориду **1.32** з метилен активними сполуками **1.35** (схема 1.15, шлях 1)²⁷ або з метокси-магній похідною диметилмалонату **1.36**.²⁸

Групою С. Блечерта розроблено ефективний одноколбовий метод синтезу похідних 2-вініліндолів **1.37**.²⁹ Вихідними сполуками для синтезу є альдегід, фенілгідрокисламін та ціаноаллен. *N*-Фенілнітрони, що є інтермедіатами реакції перетворюються на похідні 2-вініліндолів шляхом тандем-реакцій: 1,3-диполярне циклоприєднання, перегрупування Коупа, приєднання за ретро-Міхаелем та індолізація (схема 1.16). Реакція проходить при температурі 20-60 °С в етанолі. З огляду на простоту будови вихідних сполук, а також кількість кроків, можна вважати вихід реакцій задовільним (36-77%).

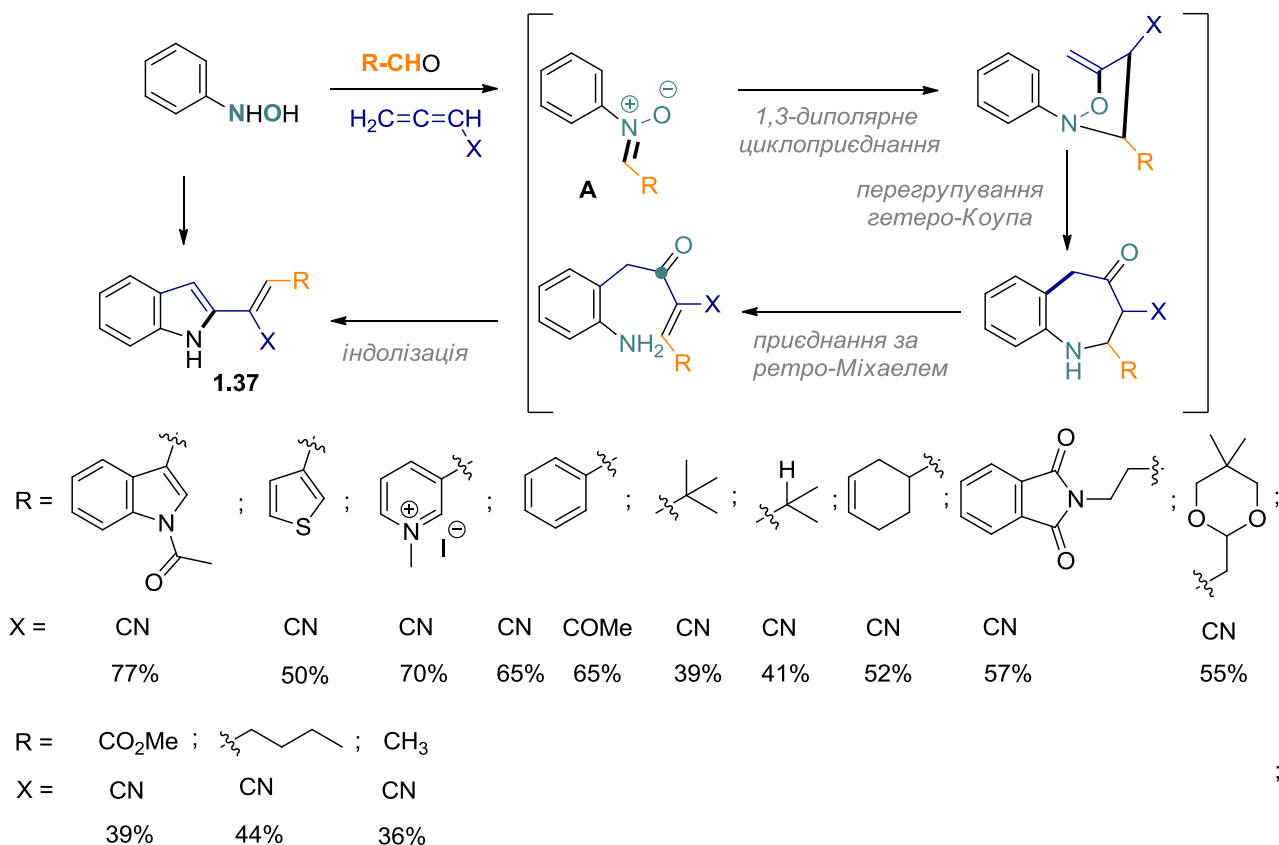
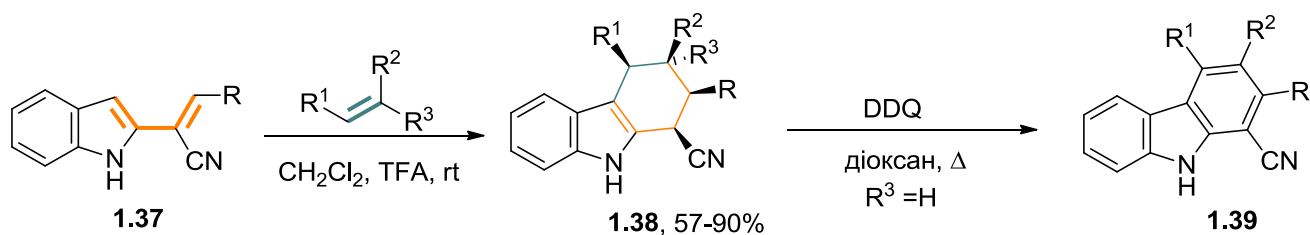


Схема 1.16. Синтез 2-вініліндолів **1.37** шляхом тандем-реакції.

Даним методом синтезують 2-вініліндоли з різноманітними замісниками як гетероциклічними та ароматичними, так і аліфатичними. Єдиним обмеженням реакції є доступність нітронів **A**, деякі з яких утворюються дуже повільно і є нестабільними. Але даний метод виключає стадію виділення і очищення нітронів, вони одразу вступають в наступну реакцію з ціаноалленами, що робить підхід успішним.

Утворені 2-вініліндоли **1.37** зарекомендували себе як вдалі вихідні речовини для побудови лінійних карбазольних каркасів, що є ключовими інтермедіатами в синтезі деяких індольних алкалоїдів (елліптіцин (ellypticine), олівацин (olivacine)).³⁰ Реакція циклоприєднання (Дільса-Альдера) проходить з електрондефіцитними алкенами в дихлорометані при кімнатній температурі в присутності TFA та закінчується утворенням тетрагідрокарбазолів **1.38**. Реакція проходить з високою стерео- та регіоселективністю та приводить до утворення *ендо*-аддуктів. Тетрагідрокарбазоли **1.38** можуть бути далі окиснені в карбазоли **1.39** за допомогою 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ) (схема 1.17).



R¹ = H, Me; R² = COMe, CHO, CN; R³ = H, Et, 2-indolyl

Схема 1.17. Синтез тетрагідрокарбазолів **1.38** з 2-вініліндолів **1.37** реакцією Дільса-Альдера. Окиснення насичених сполук **1.38** в карбазоли **1.39**.

Як було зазначено вище, ізатини алкілюються переважно по атому Нітрогену, тож прикладів використання їх 2-алкокси похідних в синтезі 2-C–C зв'язку на даний час не опубліковано.

Загалом, С-2 положення ізатинів пасивне в реакціях з нуклеофілами (без участі каталізаторів процесу, які будуть розглянуті нижче), на відміну від С-3, підходи до функціоналізації якого представлені в достатньо великій кількості робіт.

Єдиним цілеспрямованим підходом до синтезу 2-R¹-(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів типу **1.28b**, а саме 2-(6-R¹-3-оксоіндолін-2-іліден)-2-арилацетонітрилів **1.42**, є конденсація між 1-ацетиліндоксилом **1.40** та альдегідами з наступною реакцією заміщення вінілового атома Гідрогену ціано-групою (схема 1.18).³¹⁻³²

Реакція на першому етапі синтезу супроводжується гідролізом амідного зв'язку (NAc) і утворенням незаміщеного індогеніду **1.41**. Для уникнення гідролізу Бузас та ін.³³ пропонують проводити реакцію у присутності менш сильної основи – піпіридину при кип'ятінні в інертному розчиннику (бензен/толуен).

В реакції з калій ціанідом N(1)-незаміщені аналоги індогеніду **1.41** є кращими субстратами, тому модифікація шляхом введення алкільної групи проводиться на третьому етапі синтезу, після введення нітрильної.

Ціаноіндогеніди **1.42** та **1.43** модифікують з метою отримання нових потенційних антитуберкульозних препаратів – аналогів піридазоіндолу. Відомо, що похідні гідразину, проявляють активність проти різних штамів бактерій,

зокрема *M. tuberculosis H37Rv* та *M. Fortuitum*, а також інгібують моноаміноксидазу, фермент, що бере участь в метаболізмі патогена. Реакцією з гідразин гідратом отримують трициклічні піридазоіндоли **1.44**, первинну аміногрупу яких модифікують шляхом реакцій діазотування–гідролізу з утворенням піридазинону **1.45**, формілювання з утворенням піридазоаміду **1.46** та ацилювання в диациламінопіридазин **1.47**.³²

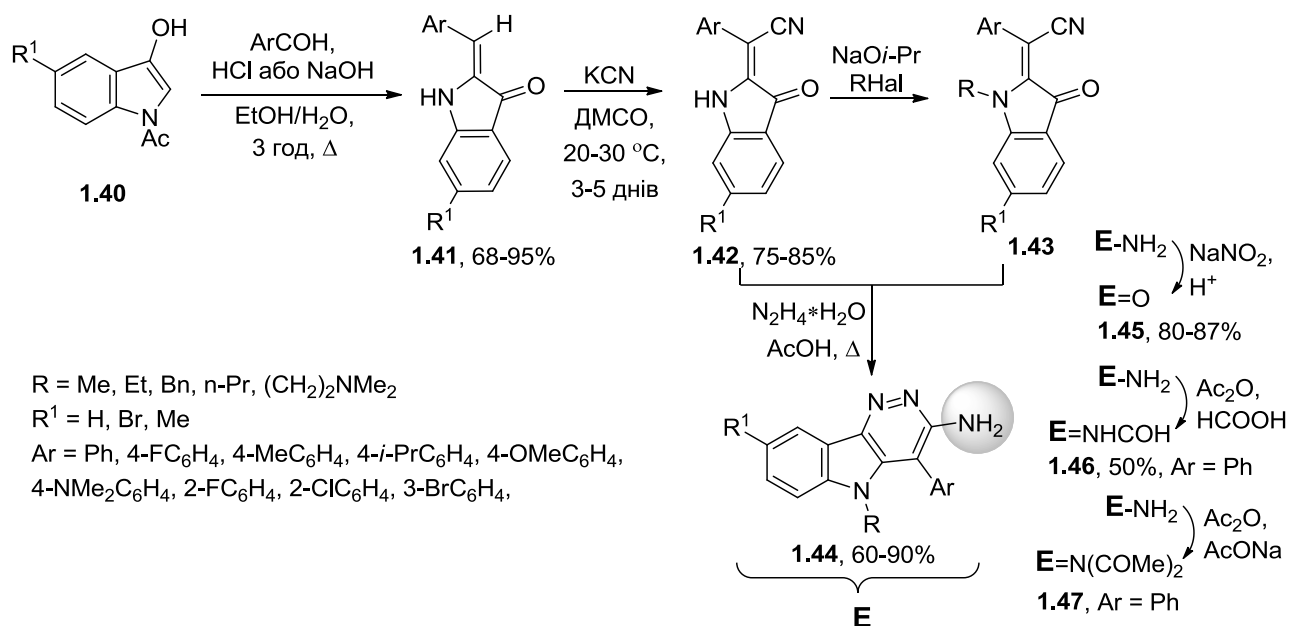


Схема 1.18. Синтез 2-*R*¹-(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів та їх модифікації з метою отримання потенційних протитуберкульозних препаратів.

Найвищу антимікобактеріальну активність при концентрації 2 мкг/мл проявили сполуки **1.44** з R = H, R¹ = Br, Ar = *i*-PrC₆H₄ (відсоток інгібування (ВІ) *M. Tuberculosis* = 56.3, MIC₅₀ (мінімальна концентрація інгібування) = 1.77 мкг/мл) та з R = Me, R¹ = H, Ar = *i*-PrC₆H₄ (ВІ = 63.6, MIC₅₀ = 1.42 мкг/мл). Протитуберкульозний препарат Ізоніазід – ВІ = 59.1, MIC₅₀ = 0.25 мкг/мл.³²

Аналоги 2-*R*¹-(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів, в яких нітрильна група заміщена на іншу електроноакцепторну групу **1.48**, були отримані шляхом продемонстрованим на схемі 1.18 (синтез сполуки **1.41**) і виконували роль дієнофілу в синтезі модельних каркасів алкалоїдів Арістотелії (лат. *Aristotelia*) (схема 1.19).³⁴

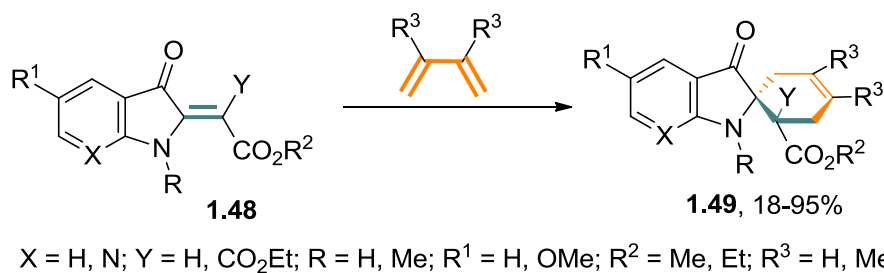


Схема 1.19. Синтез модельних каркасів алкалоїдів Арістотелії.

Цікавим «зеленим» підходом до синтезу 2- R^1 -(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетоацетатів **1.51**, опублікованим нещодавно двома науковими групами з Китаю, є одночасне створення C–C та C=O зв'язків реакцією крос-сполучення між індолом **1.50** та β -кетоестерами з використанням кисню, як м'якого окисника (схема 1.20).³⁵⁻³⁶ Реакція толерантна до широкого кола замісників в індольному ядрі і відбувається як з електроакцепторними, так і з електронодорними групами. Також реакція не чутлива до вологи повітря.

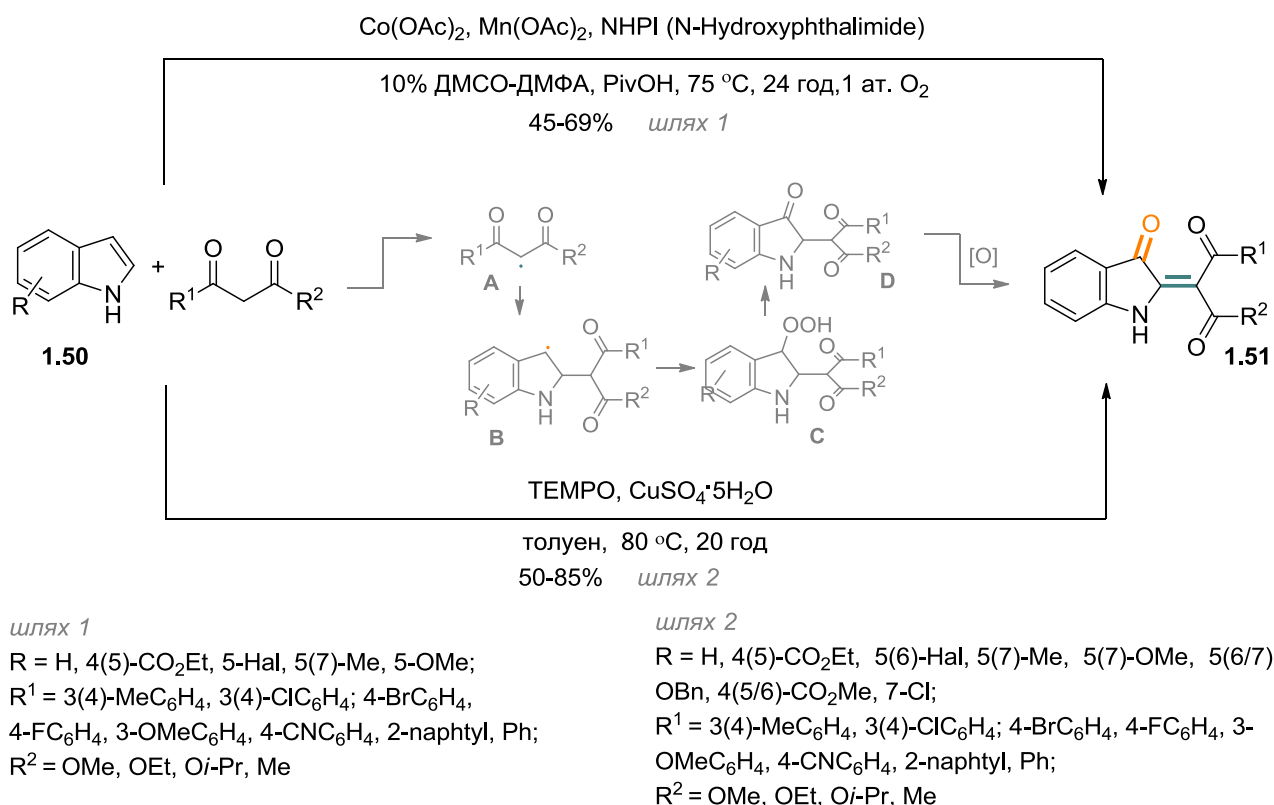


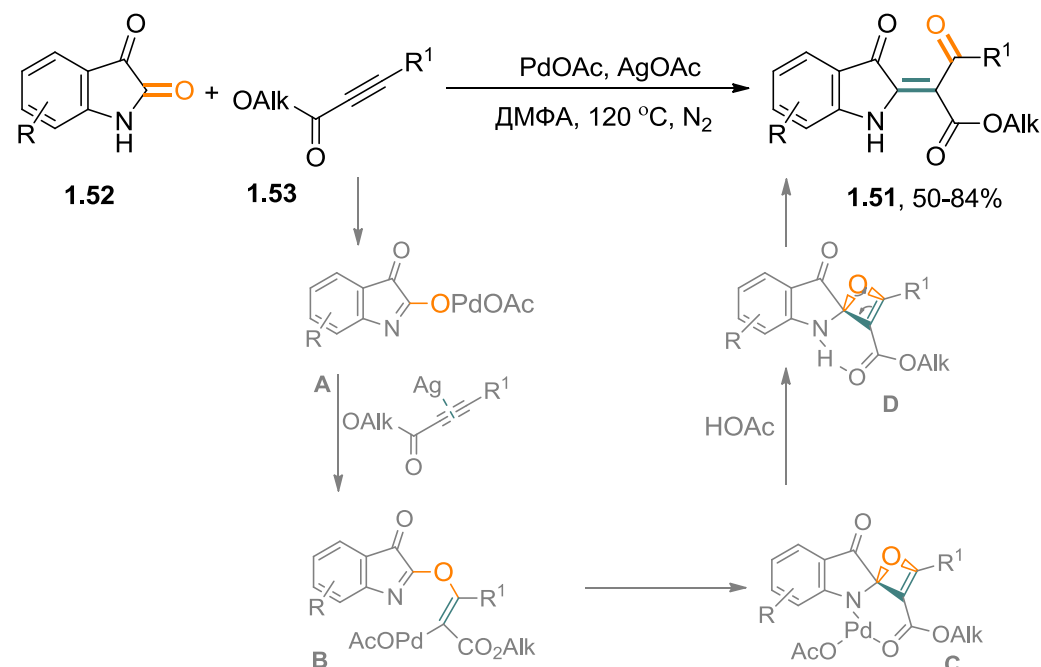
Схема 1.20. Окисне крос-сполучення індолів **1.50** з β -кетоестерами.

Окисне крос-сполучення проходить регіоселективно з хорошими виходами лише з β -кетоестерами, оскільки активність каталізатора, який утворюються *in*

situ [(1,3-дикетонато)₂Co(II)] сильно залежить від електронного ефекту 1,3-дикетонів.³⁶

Можливий механізм реакції включає стадію утворення радикалу β-кетоестеру **A**, який приєднується по 2-положенню індолу з утворення стабілізованого радикалу **B**, який, в свою чергу, взаємодіє з киснем повітря і перетворюється на пероксид **C**. Останній перетворюється на інтермедіат **D**, що в процесі окисного дегідрування формує фінальну сполуку **1.51**.

Ще одним прикладом використання крос-сполучення для синтезу 2-R¹-(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетоацетатів **1.51** є реакція між ізатином **1.52** та алкіноатами **1.53** (схема 1.21).³⁷



R = H, 4(5)-Cl, 4(5)-Br, 4,5,6-OMe, 5-OMe, 5-nC₇H₅;

R¹ = 4-BrC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3,5-(CF₃)₂C₆H₃,

4-PhC₆H₄, 4-F,5-Cl-C₆H₃, (1)2-naphtyl, Ph, Alk;

Схема 1.21. Сполучення ізатину та алкіноатів, що супроводжується міграцією атома Оксигену.

Напевно, каталітичний цикл реакції починається з паладіювання С-2 карбонільної групи ізатина **1.52** з утворенням інтермедіату **A**, далі відбувається *син*-приєднання до алкіну, що завершується формуванням вініл-паладієвого комплексу **B**, який перегрупується в **C**. Каталітичний цикл завершується вивільненням інтермедіату **D**, чотирьохчленний цикл якого розкривається з

утворенням фінальної сполуки **1.51**. Присутність незаміщеного *N*(1)-ізатину є обов'язковою, для запуску каталітичного циклу, а саме утворення інтермедіату **A**. З *N*-алкіл заміщеними ізатинами реакція не відбувається.

Реакція ізатину з нуклеофілами може відбуватися також шляхом активації С-2 положення введенням галогену. Вперше такий підхід зустрічається в роботах *Байєра* присвячених синтезу індіго в 1878-1879 роках.³⁸ Він стверджував, що при реакції ізатину з фосфор пентахлоридом при кип'ятінні в бензені утворюється 2-хлоро-3*H*-індол-3-он **1.54** (рис.1.1 а)), який був виділений та охарактеризований (доступними на той час методами: елементний аналіз, плавлення з розкладом 180 °С). Він нестабільний на повітрі і гідролізує до вихідного ізатину. На момент 1996 року підхід «2-хлорізаціна» був використаний в 37 статтях та 4 патентах опублікованих 26 науковими групами. В 1996 році Сір Джон Корнфорс (Sir John Cornforth) опублікував статтю, в якій привів докази того, що в умовах синтезу, використаних Байєром, утворюється не 2-хлорізацін, як вважали більше ніж століття, а його димер – 2-(2,2-дихлоро-2,3-дигідро-3-оксоіндол-1-іл)3*H*-індол-3-он **1.55** (рис. 1.1 б)).³⁸ Структура сполуки була доведена рентгеноструктурним аналізом.

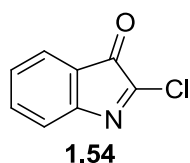


Рис. 1.1 а). 2-хлоро-3*H*-індол-3-он – фантом.

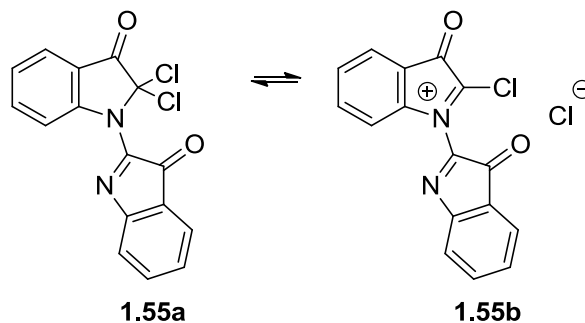


Рис. 1.1 б). 2-(2,2-дихлоро-2,3-дигідро-3-оксоіндол-1-іл)3*H*-індол-3-он – підтверджена структура.

Використовуючи свої припущення Сір Джон Корнфорс пояснив дивні особливості, що спостерігалися в реакціях «2-хлорізаціну» з нуклеофілами, такі як конкурентна конденсація по С-3 положенню, яке, зважаючи на запропоновану до цього структуру **1.54**, є менш активним ніж С-2. До цього такі результати реакцій пояснювалися в основному нестабільністю 2-

хлороізатину і його деградацією до вихідного ізатину, що і є активним компонентом реакції.³⁹

На прикладі реакції з ароматичними амінами Сір Джон Корнфорс пояснив чому структура утворених продуктів може залежати від кількості вихідного аміну.

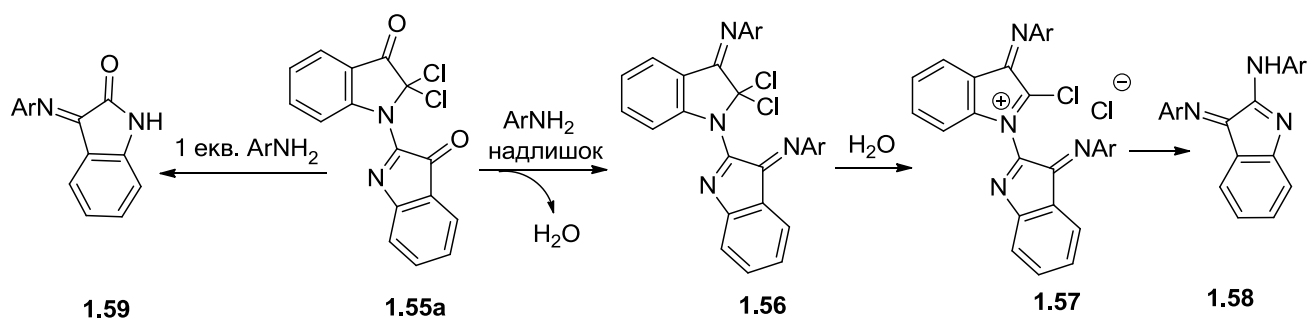


Схема 1.22. Реакція імідохлориду **1.55a** з ароматичними амінами.

Імідохлорид **1.55** переважно існує в недисоційованій формі **1.55a**. Перехід в форму **1.55b** може бути викликаний полярним розчинником. Вірогідно, в формі **1.55a** (рис. 1.1b) С-3 положення ізатину є більш активним, куди і спрямовується нуклеофільна атака аміногрупи **1.56** (схема 1.22). Два еквіваленти води, що вивільняються при конденсації, провокують дисоціацію зв'язку С–Сl **1.57** і атаку другої молекули аміну по С-2 положенню **1.58**. У випадку стехіометричних кількостей реагентів єдиним продуктом реакції є 3-(ариліміно)індолін-2-он **1.59**; вода, що вивільняється при конденсації, атакує С-2 положення імідоїлхлориду **1.57**. Наведений підхід активації С-2 положення ізатину був використаний для синтезу 2- R^1 -(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетоацетатів **1.51** (схема 1.23).⁴⁰⁻⁴²

На першій стадії ізатин вводять в реакцію з фосфор пентахлоридом. Утворений імідохлорид **1.55a**^b відфільтровують в атмосфері азоту і розчиняють в більш полярному розчиннику – діоксані. До розчину додають малонатну сіль і після нетривалого перемішування при кімнатній температурі отримують С-2-функціоналізовані ізатини **1.51** з виходом 30-50%.

^b автори не надають значення будові проміжного продукту і зображують його у вигляді імідоїлхлориду **1.54**

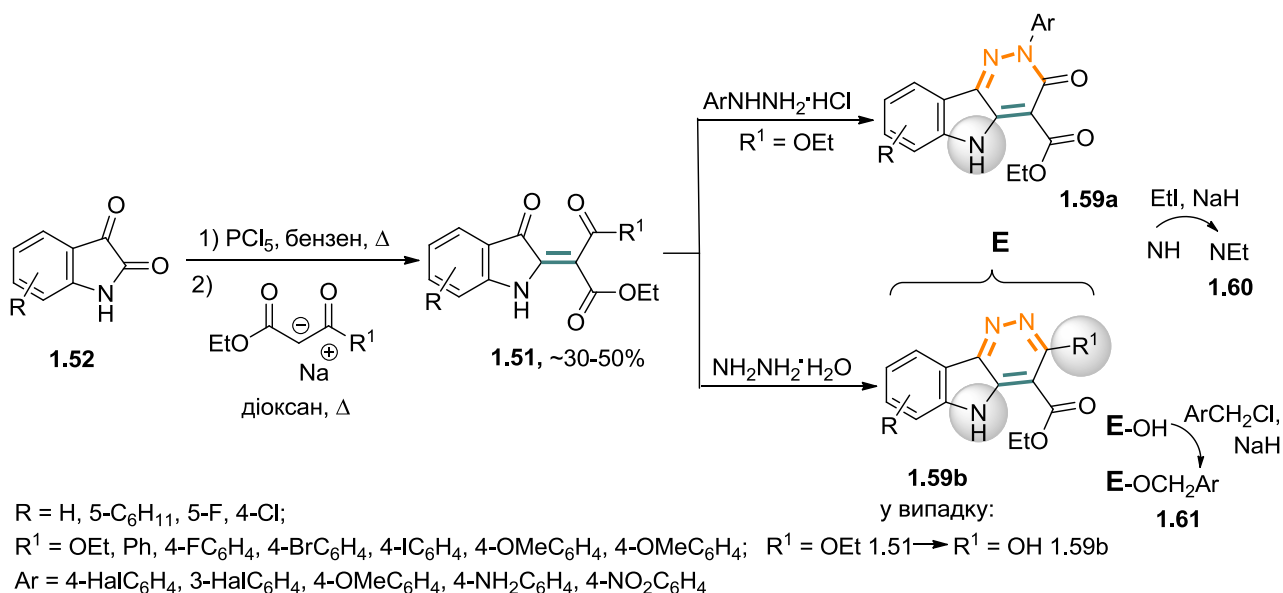


Схема 1.23. Функціоналізація C-2 положення ізатинів через стадію утворення імідохлориду **1.55a**.

При конденсації останніх з гідразинами отримують естери піридазино[4,3-*b*]індолів **1.59**, що виявили свою активність як ліганди бензодиазепінових рецепторів. Синтезу та структурним модифікаціям сполук **1.59** (алкілювання з утворенням *N*-Alk **1.60** та *O*-Alk **1.61** похідних тощо) з метою вивчення будови бензодиазепінових рецепторів та афінності лігандів присвячена низка робіт італійських вчених.⁴⁰⁻⁴³

1.3. Реакції β-енамінонітрилів з 1,2-бінуклеофілами в синтезі піразолів (ізоксазолів)

Піразол є поширеною складовою багатьох лікарських та агропрепаратів (похідні 1-арилпіразолу – інгібітори циклооксигенази-2 та протеїнкінази, противогрибкові препарати, 1,5-диарилпіразоли інгібітори ВІЧ-1 зворотньої транскриптази тощо).⁴⁴⁻⁴⁵ Також похідні піразолу використовуються в харчовій та полімерній хімії (каталізатори реакцій полімеризації).⁴⁴ Зважаючи на широкі можливості застосування піразолів, інтерес до їх синтезу не згасає з часом. Нещодавно були опубліковані декілька цікавих робіт по комбінаторному синтезу піразолів,⁴⁶ реакціям крос-сполучення з метою постфункціоналізації піразолів,⁴⁷ модифікованому синтезу 4-трифлуорометил заміщених піразолів,⁴⁸

а також огляди по хімії⁴⁴, каталітичним властивостям⁴⁹ та терапевтичному застосуванню піразолів⁴⁵.

Існує декілька підходів до синтезу піразольного кільця. Найбільш поширеним є конденсація між 1,3-діелектрофільними синтонами та гідразинами. В даному підрозділі ми сфокусуємося саме на синтезі піразолів за участю циклічних або ациклічних енамініонітрилів, що мають два електрофільні центри: атом Карбону нітрильної групи та β -атом акрилонітрильного фрагмента, а, отже, можуть виступати в ролі 1,3-діелектрофільної компоненти (рис. 1.2).

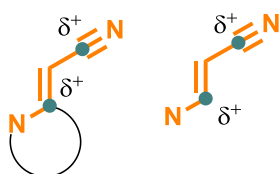


Рис. 1.2. Електрофільні центри циклічних та ациклічних енамініонітрилів

Пошук в базі даних SciFinder виявив близько 720 публікацій, що присвячені реакціям ациклічних β -енамініонітрилів з 1,2-бінуклеофілами. Сфокусувавшись на найближчих аналогах систем, яким присвячена дисертаційна робота, а саме на α -гетарил- β -енамініонітрилах, коло вдалося звузити до близько 20 публікацій, які і будуть розглянуті в підрозділі 1.3.1. Використання циклічних похідних β -енамініонітрилів в синтезі азолів, що розглядається в розділі 1.3.2, менш детально вивчене і описане в 6 публікаціях, тоді як циклічні α -гетарил- β -енамініонітрили застосовувалися лише один раз.

1.3.1. Реакції ациклічних α -гетарил- β -енамініонітрилів з 1,2-бінуклеофілами

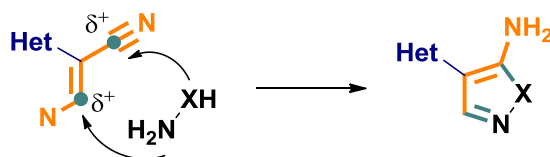


Рис. 1.3. Схематичне зображення синтезу 4-гетарил-5-аміно піразолів з ациклічних α -гетарил- β -енамініонітрилів.

Синтезу 4-гетарил-5-аміно піразолів з ациклических α -гетарил- β -енаміонітрилів (рис. 1.3) присвячена низка робіт єгипетських вчених.⁵⁰⁻⁵⁷

Синтез починається з функціоналізації метиленової групи гетарилацетонітрилів **1.62**. До необхідних прекурсорів – α -гетарил- β -енаміонітрилів, можна прийти трьома шляхами: 1) реакція з диметилацеталем диметилформаміду (ДМА ДМФА) з утворенням 2-гетарил-3-(диметиламіно)акрилонітрилу **1.63** (схема 1.24, шлях 1); 2) реакція з карбон дисульфідом з наступним алкілюванням і заміщенням однієї з метилтіольних груп на ариламін (схема 1.24, шлях 2) або 3) реакція з ізотіоціанатом з наступним алкілюванням (схема 1.24, шлях 3) з утворенням 2-гетарил-3-(метилтіо)-3-(феніламіно)акрилонітрилу **1.65**. Наступна циклізація з гідразинами (гіроксиламіном) приводить до 4-гетарил-5-аміно піразолів (ізооксазолів) **1.66**.

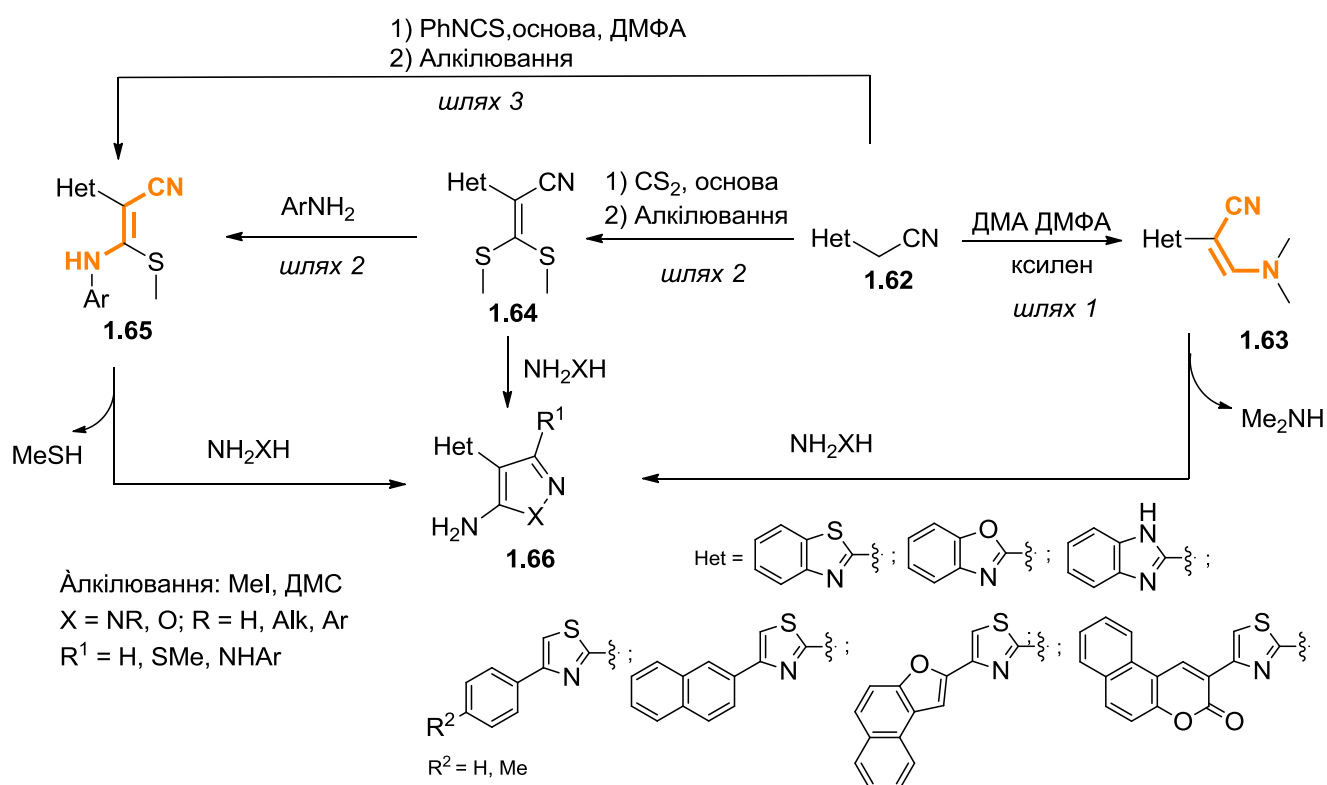


Схема 1.24. Шляхи отримання 4-гетарил-5-аміноазолів **1.66**.

Утворені азоли мають функціональні групи, які, взаємодіючи з відповідними реагентами, можуть перетворюватися на різноманітні гетероциклическі каркаси, тим самим відкриваючи нові шляхи до створення

потенційно біологічно активних сполук. Так, у вказаних роботах описується трансформації із залученням ароматичної екзо-аміногрупи та атома Нітрогену піразолу. Автори зазначають, що першою в реакцію вступає ароматична аміногрупа, а на другому етапі циклізація відбувається по атому Нітрогену піразолу. Детальніше перетворення представлені на *схемі 1.26*.

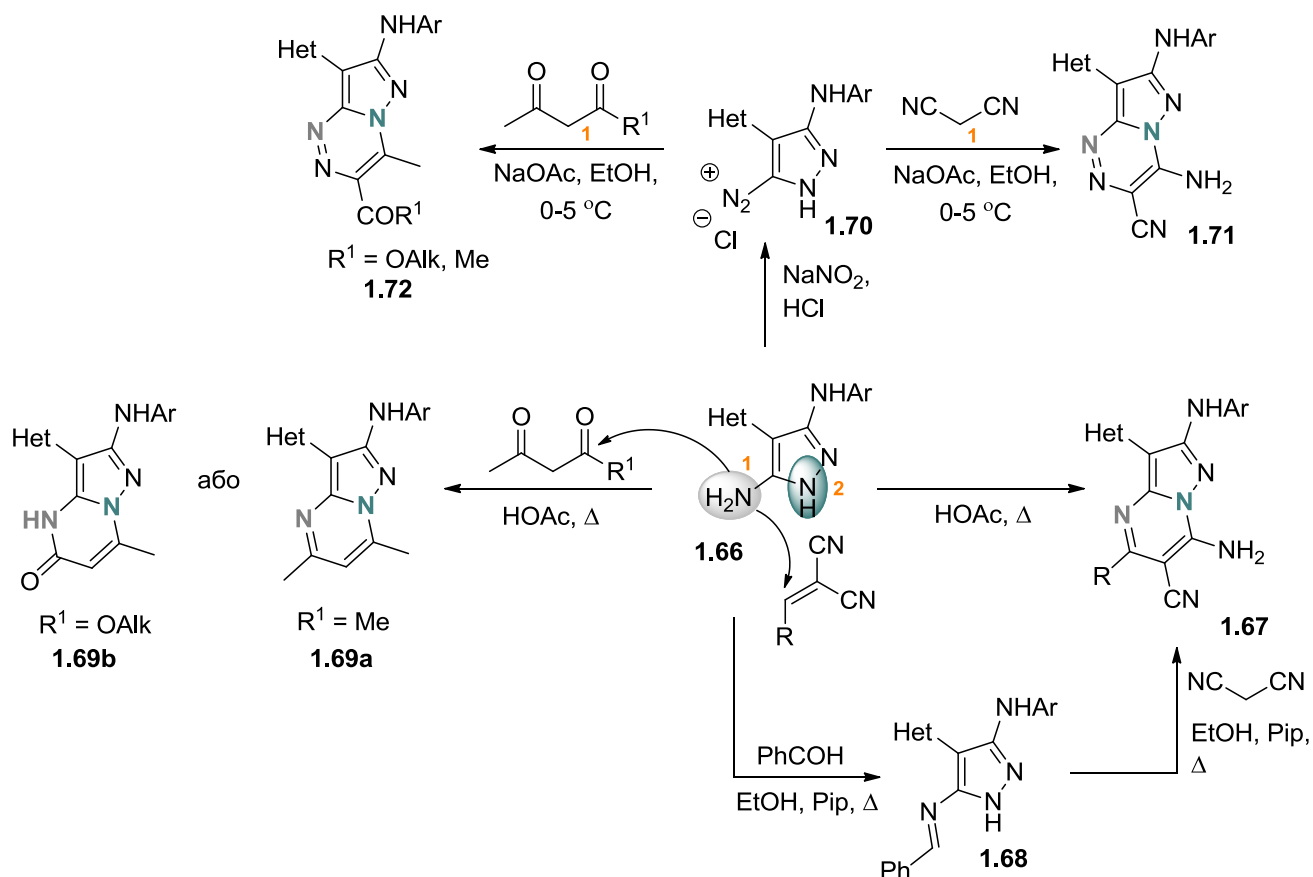


Схема 1.26. Модифікації піразолів 1.66.

5-NH₂-Група піразолу **1.66** приєднується до активованого подвійного зв'язку за Міхаелем з утворенням піразоло[1,5-*a*]піримідину **1.67**. Альтернативно, останній може бути отриманий в дві стадії через основу Шиффа **1.68** з наступною її взаємодією з малононітрилом. Піразоло[1,5-*a*]піримідини **1.69a,b** можуть бути отримані реакцією піразолів **1.66** з β -дикетонами або β -кетоестерами. У випадку останнього нуклеофільна атака аміногрупи відбувається на естерний атом Карбону. Діазоній хлориди **1.70**, утворені реакцію діазотування аміногрупи, взаємодіють з метилен активними сполуками з утворенням піразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинів **1.71**, **1.72**. В цьому випадку діазогрупа є електрофілом, нуклеофілом є β -дикетон або β -кетоестер.

Непересічна робота українських вчених опублікована в 2009 році відкриває шлях до синтезу комбінаторних бібліотек 5-(1*H*-4-піразоліл)-[1,2,4]оксодіазолів (схема 1.27).⁴⁶ Авторами статті було синтезовано понад 1000 структур шляхом паралельного рідиннофазного синтезу.

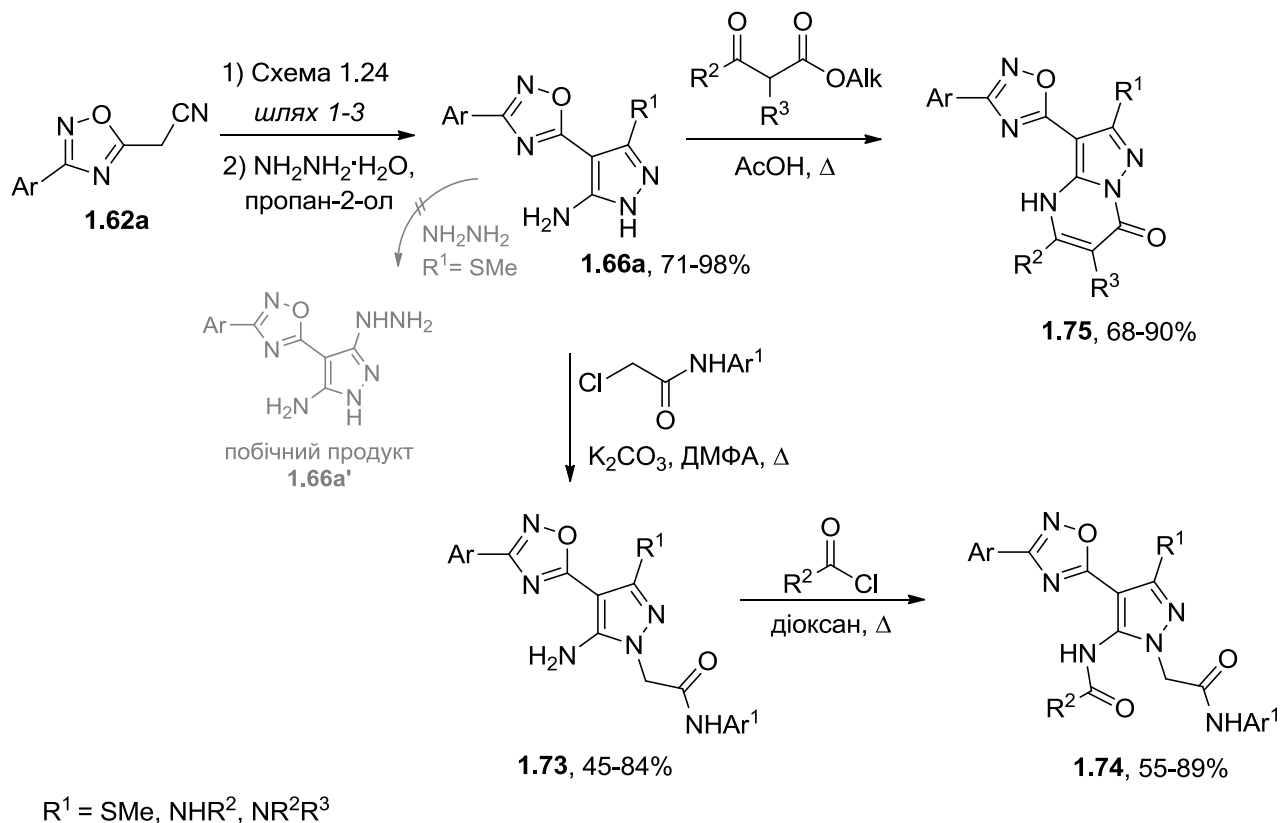


Схема 1.27. Паралельний рідиннофазний синтез комбінаторних бібліотек 5-(1*H*-4-піразоліл)-[1,2,4]оксодіазолів.^c

В синтезі попередників піразолів 3-(метилтію)-3-(ариламіно)-2-(тіазол-2-іл)акрилонітрилів **1.65** вчені використовують шлях 2 (схема 1.24), що передбачає реакцію оксодіазолацетонітрилу **1.62** з CS_2 та наступне метилювання і заміщення одного метилтіюлу на аміногрупу. За допомогою даного підходу можна отримати велику різноманітність 3- NR^1R^2 замісників в ядрі піразолу і уникнути використання токсичного ізотіоціанату. Автори зазначають, що використання надлишку гідразин гідрату в реакції циклізації приводить до утворення побічного продукту **1.66a'** (у випадку $\text{R}^1 = \text{SMe}$), який не вдається отримати зустрічною реакцією піразолу **1.66a** з гідразином. Отже,

^c Розшифровка замісників R^2 - R^3 , Ar^1 не наведена, оскільки стаття присвячена комбінаторному синтезу і варіантів дуже велика кількість. За детальнішою інформацією звертайтеся до статті⁴⁶

побічна реакція відбувається на етапі приєднання двох молекул гідразину до ацикличного (біс(метилтіо)вініл)гетарилу **1.64**, що передуює стадії циклізації.

Першим комбінаторним етапом є регіоселективне алкілювання положення *N*-1 піразола 2-хлороацетамідами, що завершується утворенням ацетамідів **1.73**. Наступне ацилювання проходить по ароматичній аміногрупі і приводить до утворення моноацил похідного **1.74** у випадку використання хлорангідриду. При використанні ангідридів відбувається подвійне ацилювання. Взаємодія з ацетилацетатами проходить в стандартних умовах: оцтова кислота, кип'ятіння і завершується утворенням піразоло[1,5-*a*]піримідинів **1.75**.

α -Гетарил- β -енамінотрили також стали прекурсорами в синтезі нових сполук оксазолідинового ряду, що є вибраними кандидатами для лікування хвороб спричинених резистентними грам-позитивними бактеріями, такими як метицилін-резистентні Золотисті стафілококи (*Staphylococcus aureus*), пеніцилін-резистентні Пневмококи (*Streptococcus pneumonia*) та ванкоміцин-резистентні Фекальні ентерококи (*Enterococcus faecalis*).⁵⁸⁻⁵⁹

Серед синтезованих сполук найбільшу активність проявив (*S*)-*N*-((3-(3-флуоро-4-(4-(піридин-2-іл)-1*H*-піразол-1-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетамід **1.76**⁵⁸, для якого і був розроблений промисловий 7 стадійний метод синтезу з загальним виходом 27.6%, в якому ключовим інтермедіатом є 3-(диметиламіно)-2-(піридин-2-іл)акрилонітрил **1.63a** (схема 1.28).

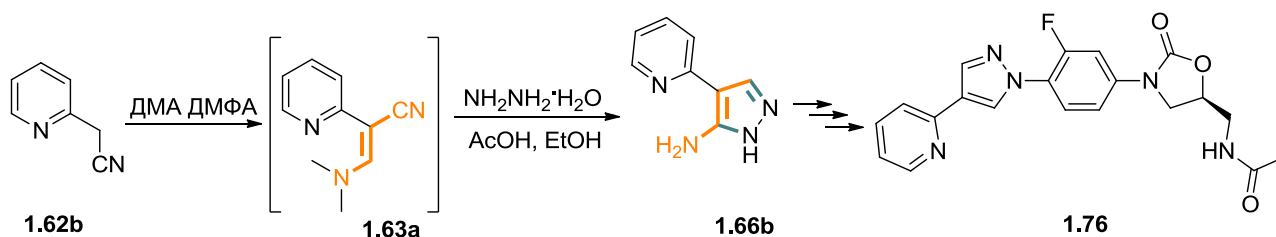


Схема 1.28. 3-(Диметиламіно)-2-(піридин-2-іл)акрилонітрил **1.63a** в промисловому методі синтезу антибіотика **1.76**.

Отже, ацикличні 2-гетарил-3-енамінотрили є вихідними сполуками для створення 4-гетарил-5-амінопіразолів. Добре вивчені циклізації за участю екзо-аміногрупи та атома Нітрогену піразольного ядра, що були використані для створення сполук з потенційною біологічною активністю.

1.3.2. Реакції циклічних β -енамінотрилів з 1,2-бінуклеофілами

Якщо у випадку ациклічних енамінотрилів відхідною групою при синтезі піразолів була метилтіольна (за наявності вибору між SMe і NR), то у випадку циклічних аналогів нуклеофугом є ω -аміноалкіл (рис. 1.4).

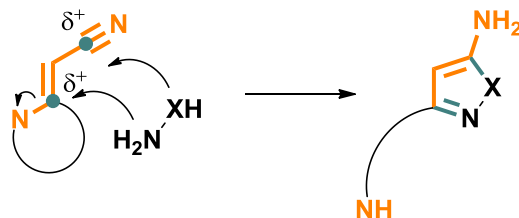


Рис. 1.4. Схематичне зображення синтезу 3-(ω -аміноалкіл)-5-амінопіразолів з циклічних β -енамінотрилів.

Перша стаття, в якій представлені реакції циклічних β -енамінотрилів з нуклеофілами, була опублікована М. Патзелом та ін. в 1991 році.⁶⁰ За словами авторів циклічні β -енамінотрили набагато стабільніші ніж їх ациклічні аналоги. Так, їх реакція з гідразин гідратом не проходить при нагріванні в спирті, ДМФА, оцтовій кислоті. У всіх випадках виділяють вихідний 2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)малонотриліл. Лише кип'ятіння в 10-12-кратому надлишку гідразин гідрату приводить до утворення 5-аміно-3-(3-(*R*-аміпропіл)-1*H*-піразол-4-карбонотрилілу **1.78** (схема 1.29). В статті зазначається, що реакцію не вдалося провести ані з арилгідразинами, ані з іншими похідними **1.77**, в яких одна з ціаногруп заміщена на естерну. Автори також зазначають, що з 2-(дигідрофуран-2(3*H*)-іліден)малонотрилілами аналогічна рециклізація відбуваються в значно м'якших умовах.

Механізм реакції включає первинну нуклеофільну атаку атома Нітрогену енамінного С-2 атома піролідина **A** з наступною внутрішньо молекулярною атакою другого атома бінуклеофілу Карбону нітрильної групи і утворення спіро-інтремедіату **B**. Розрив піролідинового циклу зумовлює ароматизацію піразольного циклу і утворення ω -аміноалкільного ланцюга. Такий механізм реакції отримав назву ANSARO (Addition of Nucleophile – Spiro Annulation – Ring opening) (схема 1.29).⁶¹⁻⁶²

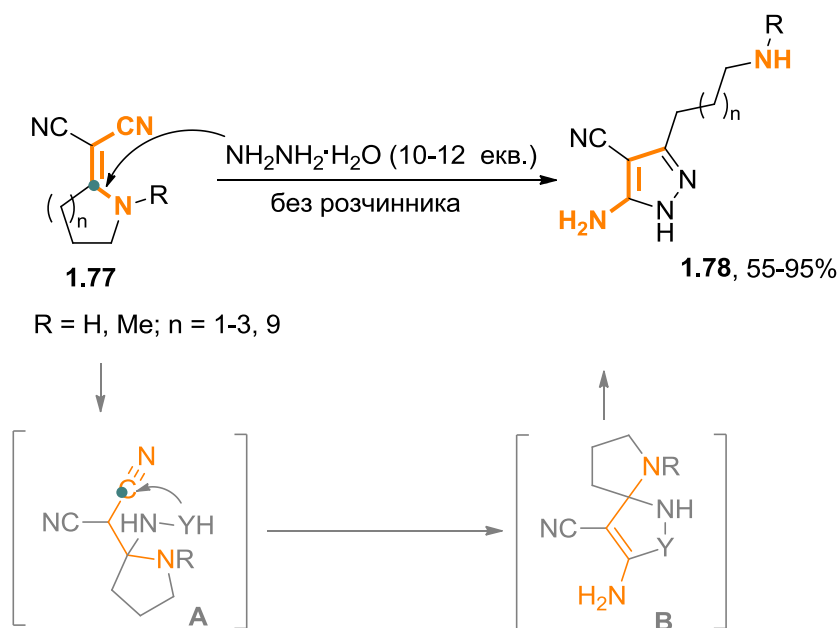


Схема 1.29. Перший синтез піразолів з циклічних β -енаміонітрилів. Механізм реакції (ANSARO).

Для полегшення реакцій відкриття циклічних β -енаміонітрилів під дією бінуклеofilів, К. Швиденко та ін. пропонують введення електроноакцепторної групи до атома Нітрогену піролідину, що має підвищити електрофільність сусіднього атома Карбону.⁶³ Дійсно, *N*-бензоїл похідне піролідину **1.79**, що було отримане реакцією бензоїл хлориду з 2-(піролідін-2-іліден)малонітрилом **1.77**, реагує з арилгідразинами при кип'ятінні в піридині, утворюючи з задовільними виходами ω -бензоїламіноалкіл піразоли **1.80** (схема 1.30).

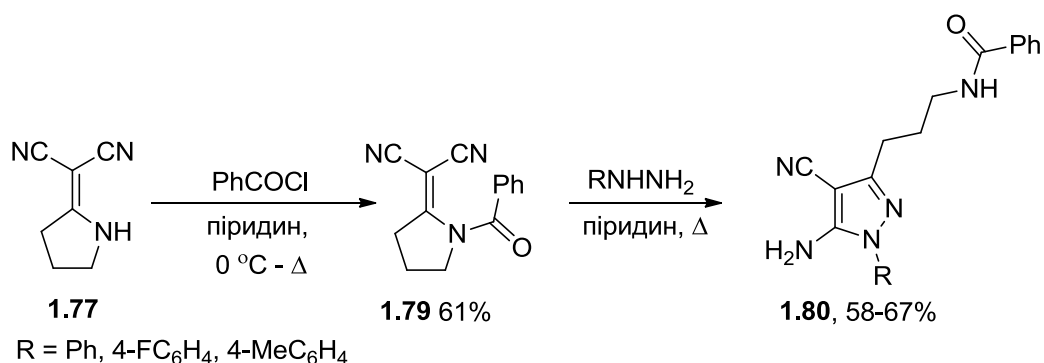


Схема 1.30. Активація β -енаміонітрилів **1.77** шляхом введення електроноакцепторного замісника в положення *N*-1.

Цікавий метод отримання піразолів з суміші циклічних та ациклічних β -енаміонітрилів, в яких активація С-2 положення відбувається *in situ*, представлений в роботі тих же авторів.¹⁰

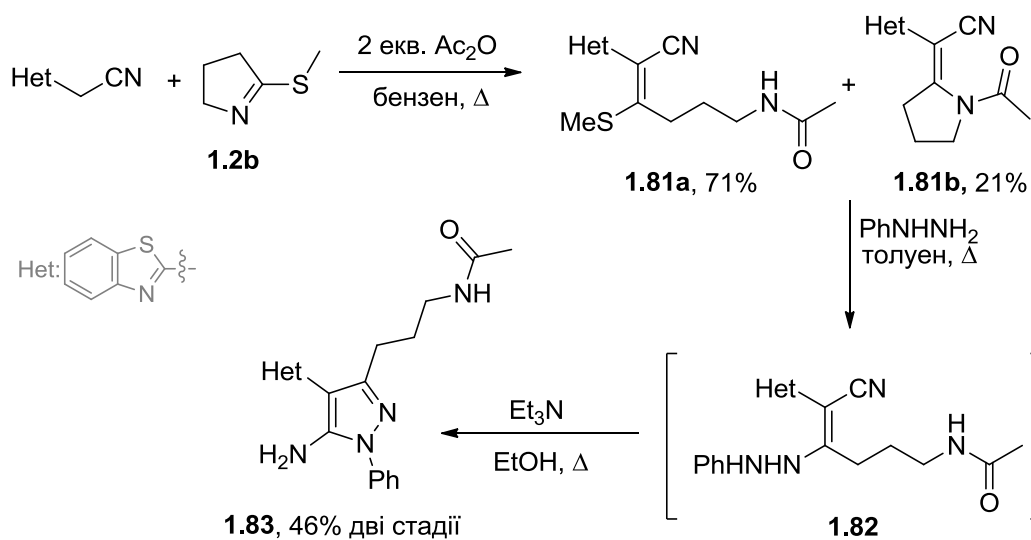
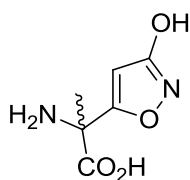


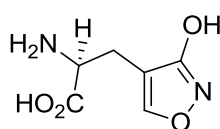
Схема 1.31. Утворення піразолу **1.83** з суміші циклічних та ациклічних β -енаміонітрилів **1.81**.

При реакції тіоїмідату **1.2b** з бензо[*d*]тіазол-2-іацетонітрилом в присутності 2 екв. оцтового ангідриду утворюється суміш продуктів, яку для наступної реакції з гідразином не потрібно розділяти (схема 1.31). Перша атака нуклеофілу відбувається по винільному атому Карбона і супроводжується або заміщенням метилтіогрупи (у випадку **1.81a**), або розкриттям піролідинового циклу (у випадку **1.81b**) з утворенням інтермедіату однакової будови **1.82**. При кип'ятінні останнього в етанолі в присутності триетиламіну утворюється *N*-(3-(5-аміно-4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-феніл-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)ацетамід **1.83**.

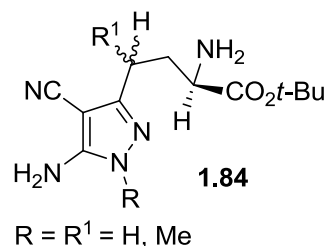
Для приготування піразолів з розгалуженим ω -аміноалкільним ланцюгом, що є потенційними антагоністами глутаматних рецепторів (рис. 1.5) Д. Янг та ін.⁶⁴, використовують також підхід рециклізації циклічних β -енаміонітрилів, що мають хіральні центри в 3 та 5 положеннях піролідинового кільця (схема 1.32).



Іботенова кислота



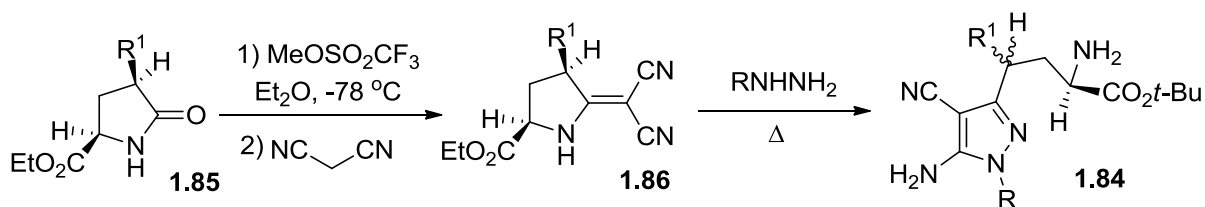
AMPA 2



R = R¹ = H, Me

Рис. 1.5 а). Біологічно активні речовини глутаматних рецепторів.

Рис. 1.5 б). Потенційні антагоністи глутаматних рецепторів.



- R = R¹ = H, 50%;
- R = R¹ = Me, 62%;
- R = H, R¹ = Me, 28%;
- R = Me, R¹ = H, 87%

Схема 1.32. Синтез піразолів з розгалуженим ω-аміноалкільним ланцюгом **1.84**.

У випадку заміщених по 3-положенню піролідинів при реакції з гідрaziном відбувалася епімеризація, і сполука **1.84** була отримана у вигляді суміші епімерів.

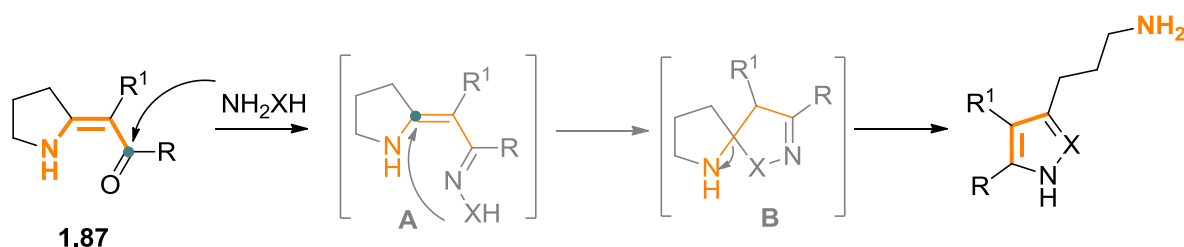
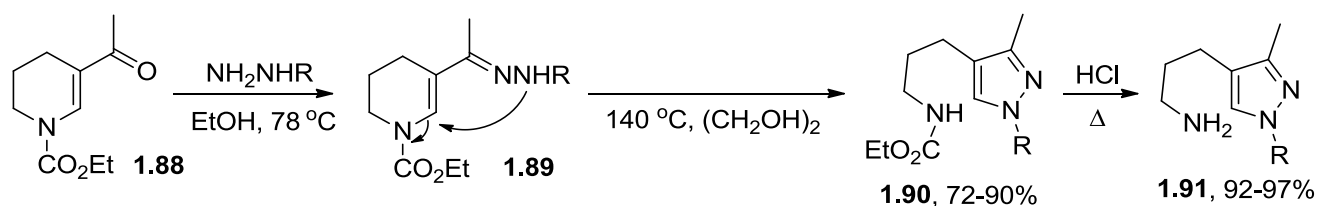


Схема 1.33. Механізм реакції β-енамінітрилів **1.87** з 1,2-бінуклеофілами.

Для аналогів β-енамінітрилів – β-енамініонів загальної формули **1.87**, спостерігається інша послідовність атак нуклеофілу в порівнянні з механізмом представленим на схемі 1.29. Спочатку відбувається взаємодія 1,2-нуклеофілу з карбонільним атомом Карбону з утворенням інтермедиату **A**, а вже потім приєднання другого атома нуклеофілу за Міхаєлем (схема 1.33).^{62, 65} Циклічні β-енамініони неодноразово використовувалися в синтезі 3-(ω-аміноалкіл/феніл алкіл)азолів.^{61, 66-67}

Так, 5-ацетил-3,4-дигідропіридин **1.88** вступає в реакцію з різноманітно заміщеними гідразинами: ароматичними, аліфатичними, гетероциклічними, з

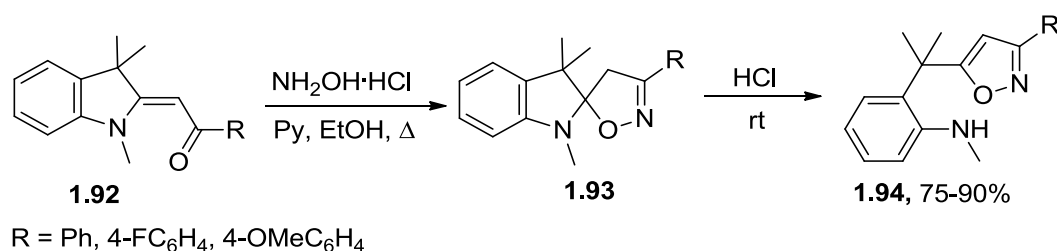
утворенням 4-(ω -аміноалкіл)піразолів **1.90** (схема 1.34).⁶⁶ Циклізація проходить в достатньо жорстких умовах – етиленгліколь, 140 °С. При проведенні реакції в етанолі при 78 °С вдається виділити проміжний продукт – гідразон **1.89**. Реакція проходить регіоселективно, що на думку авторів забезпечує *N*-етоксикарбонільний захист аміногрупи субстрату **1.88**. При нагріванні в концентрованій хлоридній кислоті на останній стадії реакції проходить успішне зняття захисної групи і утворення піразолів **1.91** з виходами 92-97%.



R = Ph, 2-FC₆H₄, 3(4)-ClC₆H₄, 2-benzimidazole, Me, *i*-Bu, (CH₂)OH, CH₂Py

Схема 1.34. Регіоселективне перетворення β -енаміонів **1.88** на 4-(ω -аміноалкіл)піразоли **1.90**.

Бензоаналоги β -енаміонів – 1-арил-2-(1,3,3-триметиліндолін-2-іліден)етанони **1.92** під дією гідроксиламіну перетворюються на дигідроізоксазоли **1.93**, які при обробці концентрованою хлоридною кислотою дають продукти розкриття індолового циклу **1.94** з виходами 75-90% (схема 1.35).⁶⁷

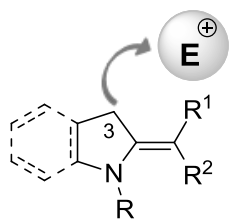


R = Ph, 4-FC₆H₄, 4-OMeC₆H₄

Схема 1.35. Синтез амінофенілалкіл ізоксазолів **1.94**.

Отже, реакції циклічних 3-енаміонітрилів з 1,2-бінуклеофілами приводять до утворення ω -аміноалкілпіразолів. За відсутності активації С-2 положення реакція відбувається в жорстких умовах (надлишок 1,2-бінуклеофіла, висока температура). Реакції циклічних 2-гетарил-3-енаміонітрилів представлені лише в одній публікації, в якій вони вступають в реакцію з 1,2-бінуклеофілами в суміші зі своїми ациклічними аналогами.

1.4. Реакції 2-(1-R-піролідин/індолін-2-іліден)ацетонітрилів з C-електрофілами в синтезі конденсованих гетероциклічних систем.



1.1 – піролі дин-2-іліден
1.28a – індолін-2-іліден

C-3 положення піролідинового циклу, що збіднене електронною густиною, як наслідок акцепторного ефекту 2-акрилонітрильного фрагмента може вступати в реакції з електрофілами в умовах основного каталізу. 2-(1-R-Індолін-2-іліден)ацетонітрили **1.28a** є більш активними, ніж їх аналоги 2-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрили **1.1**. Окрім двох електроноакцепторних груп в бічному ланцюзі сполук **1.28a**, в них також присутнє бензольне кільце, що додатково збільшує позитивний заряд на C-3 атомі і послаблює зв'язок C-3–H.⁶⁸

Вивчені реакції 2-(1-R-піролідин/індолін-2-іліден)ацетонітрилів (**1.1**, **1.28a**) з діалкілацеталем диметилформаміду та ортоестереами, в результаті яких утворюються піролідини з прихованою альдегідною групою в 3 положенні циклу або в бічному ланцюзі. Такі системи є попередниками піроло[3,2-с]піридинів **1.97**, **1.100**, що є модифікованими аналогами пуринових основ та піролопіримідинових основ, які беруть участь в метаболізмі нуклеїнових кислот.⁶⁹

2-(Піролідин-2-іліден)малонітрил **1.95** реагує з діетилацеталем диметилформаміду (ДЕА ДМФА) з утворенням 2-(3-((диметиламіно)метилен)піролідин-2-іліден)малонітрилу **1.96**, який при амінолізі в автоклаві утворює піроло[3,2-с]піридини **1.97** з загальним виходом 34% (схема 1.36).⁷⁰ Під час процесу елінується диметиламіно група.

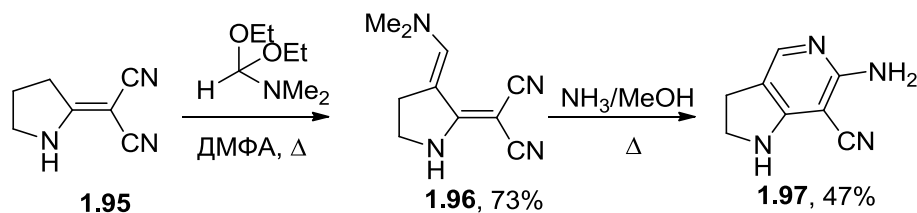


Схема 1.36. Синтез піроло[3,2-с]піридинів **1.97** через стадію утворення похідного з прихованою альдегідної функцією **1.96**.

У випадку використання енаміноамідів **1.98** реакція з ДЕА ДМФА або з діетилацеталем тетраметилсечовини відбувається по амідній групі бічного ланцюга з утворенням дієн діамінів **1.99** (схема 1.37).^{1, 69, 71-72}

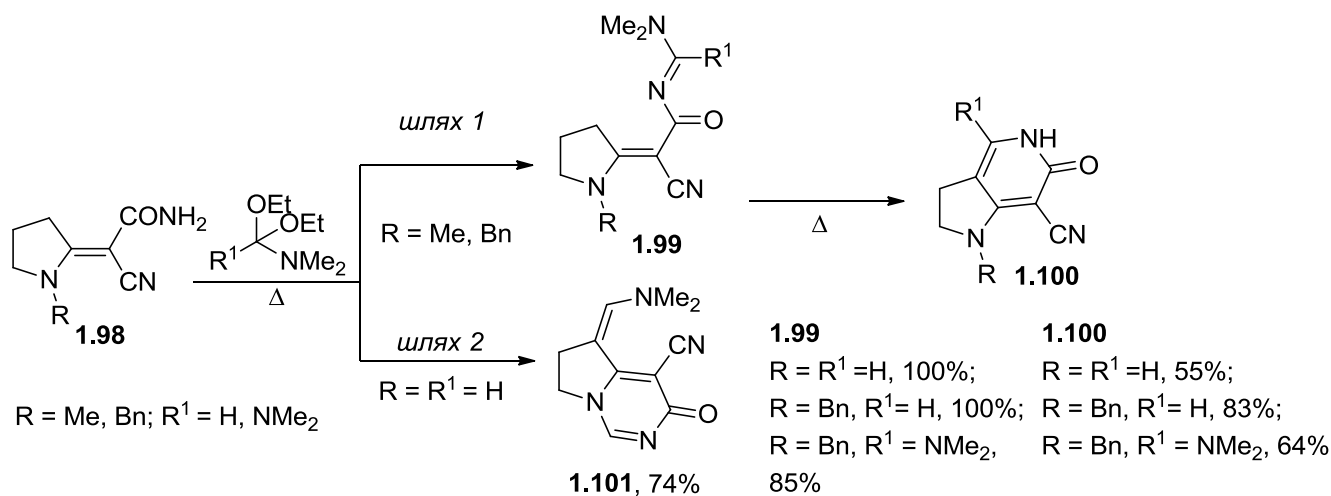


Схема 1.37. Шляхи взаємодії енаміноаміду **1.98** і С-електрофілів в залежності від замісників при атомі Нітрогену піролідину.

Наступне нагрівання сприяє внутрішньомолекулярній конденсації між амідиним атомом Карбону, частковий позитивний заряд якого збільшений через спряження з сусідньою ацетильною групою, і метилен активною ланкою піролідинів. В результаті реакції утворюються похідні піроло[3,2-с]пїридин-6-онів **1.100** (схема 1.37, шлях 1). У випадку незаміщених піролідинів **1.98** (R = H) реакція з ацеталем проходить інакшим чином. Так, закриття піримідинового циклу відбувається вже на першому етапі – нагрівання з ДЕА ДМФА та включає нуклеофільну атаку NH групи піролідину по амідиновому атому Карбона; другий еквівалент ДЕА ДМФА взаємодіє з 3-CH₂ групою.⁷² Єдиним продуктом реакції, в цьому випадку, є 5-((диметиаміно)метилен)-3-оксо-3,5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-с]пїримідин-4-карбонїтрил **1.101** з виходом 74% (схема 1.37, шлях 2).

Цікаво, що при спробі синтезу піроло[3,2-с]пїридин-6-ону **1.100** альтернативним шляхом, починаючи з етил 2-ціано-2-(піролідин-2-їліден)ацетату **1.102**, єдиний продукт, який отримують – 1-етилпіролідин **1.103** (схема 1.38).¹ Ані підвищення температури, ані збільшення концентрації ДЕА

ДМФА не приводить до продукту конденсації по третьому положенню піролідинового циклу. Спроби постановки ацетильного захисту на NH групу (реакції з оцтовим ангідридом, ацетилхлоридом, метилізоціанатом), завершувалися лише виділенням вихідного енаміонітрилу **1.102**.

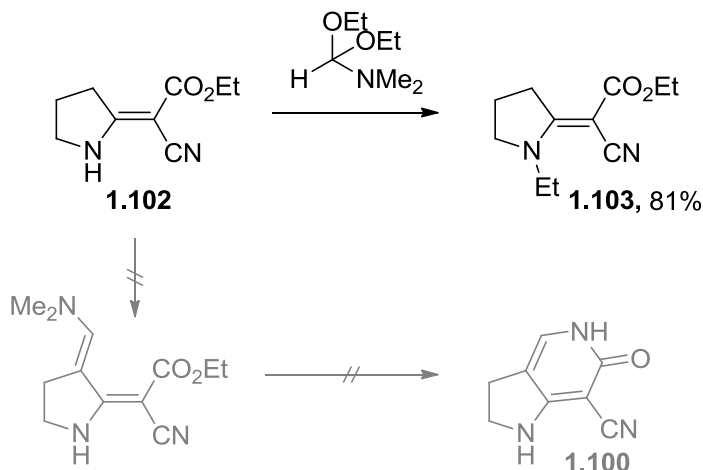


Схема 1.38. Реакція 2-ціано-2-(піролідин-2-іліден)ацетату **1.102** з ДЕА ДМФА.

Реакція ДЕА ДМФА з карбамідами **1.104** відбувається подібно до реакції зображеної на схемі 1.34: конденсація по С-3 положенню піролідина з утворенням дієн-діаміна **1.105**, який при тривалому нагріванні конденсується в 5-бензил-6-оксо-2,3,5,6-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-7-карбонітрил **1.100** (схема 1.39).⁷³

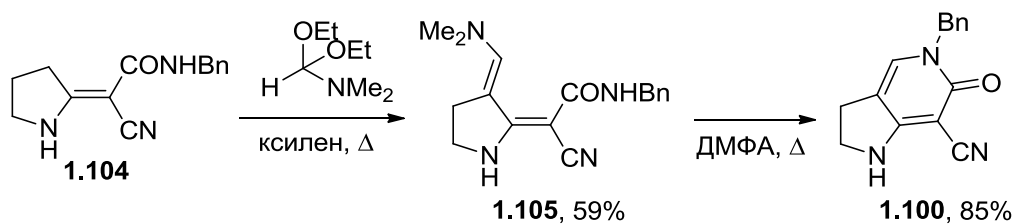


Схема 1.39. Карбаміди **1.104** в реакції ДЕА ДМФА.

Піроло[3,2-с]піридин-6-они **1.100** вступають в реакції з фосфор оксихлоридом з утворенням 2-хлоропіридинів **1.106**, що в свою чергу реагують з *O*- та *N*-нуклеофілами.^{1, 74} Нітрильна група 1-бензил-6-метокси-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-7-карбонітрилу **1.107** омилюється лише при тривалому кип'ятінні (119 год) в 7% розчині NaOH до амідю **1.108** з виходом 22%. Реакція *N*-дебензилювання та деціанування проходить при кип'ятіння в концентровані

бромідній кислоті з утворенням 6-бромопіроло[3,2-с]піридину **1.110** та піроло[3,2-с]пірид-6-ону **1.111** (схема 1.40).

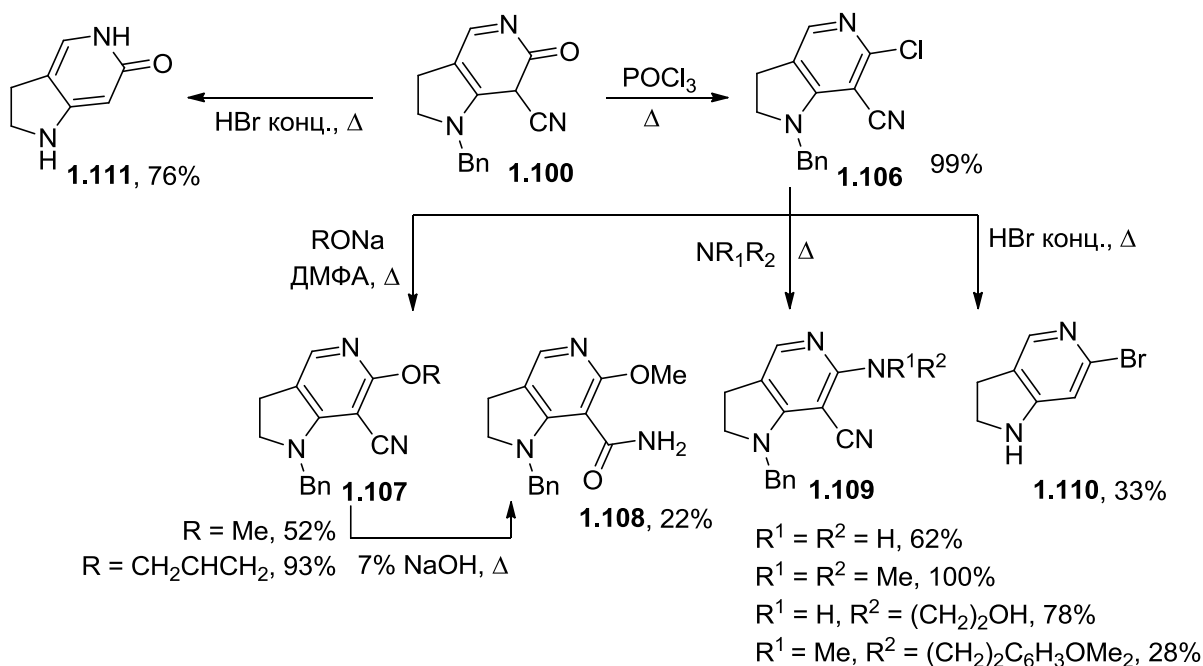


Схема 1.40. Модифікації піроло[3,2-с]піридин-6-онів **1.100**.

Реакції бензоаналогів піролідинацетонітрилів з *S*-нуклеофілами описані лише для 2-(індолін-2-іліден)малононітрилу **1.31** в роботі Граніка та ін.²⁶ При реакції останнього з ДЕА ДМФА утворюється **1.112** з виходом 90%, що на етапі очищення втрачає більшість своєї маси, утворюючи аналітичний зразок з виходом 34%. Зважаючи на низький вихід продукту, вчені використовують каталіз AlCl_3 , як це описано в статті Кліменко та ін.⁷⁵, але реакція відбувається іншим шляхом з утворенням 3-етоксиметилу **1.113** (вихід 26%) замість 3-диметиламінометилу **1.112**. Цей же продукт **1.113** був отриманий реакцією конденсації **1.31** з триетилортоформіатом (вихід 87%), схема 1.41.

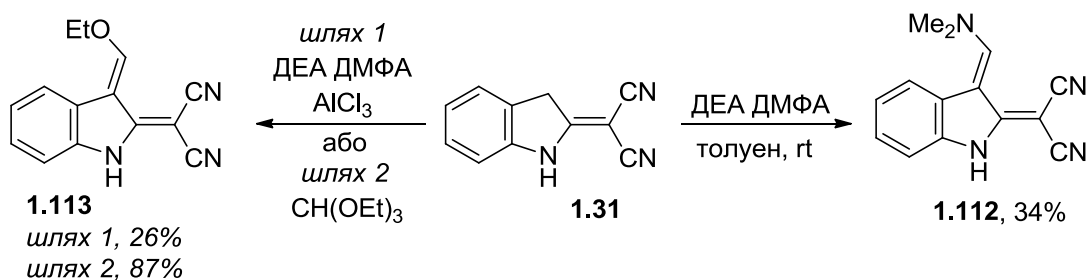


Схема 1.41. Реакції 2-(індолін-2-іліден)малононітрилу **1.31** з *S*-нуклеофілами.

Вчені припускають, що в даному випадку AlCl_3 каталізує відщеплення диметиламіно групи від ДЕА ДМФА, на відміну від описаної раніше схеми каталізу (схема 1.42).⁷⁵

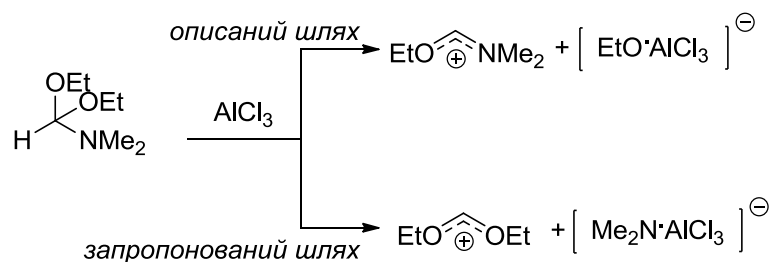


Схема 1.42. Механізм каталізу реакції AlCl_3 .

З літератури⁷⁶ відомо, що похідні етоксиметилену є активнішими в реакціях з нуклеофілами, ніж енаміни. Так, етоксиметилєннітрил **1.113** вступає в реакції з первинними та вторинними амінами в м'яких умовах з хорошими виходами (62-79%) з утворенням сполук **1.114**, тоді як похідні диметилметилєну реагують лише з певними амінами (52%). При нагріванні в оцтовій кислоті відбувається циклізація **1.112** в 4-ціано-2,3-дигідропіrido[4,3-*b*]індол-3-он **1.115**.

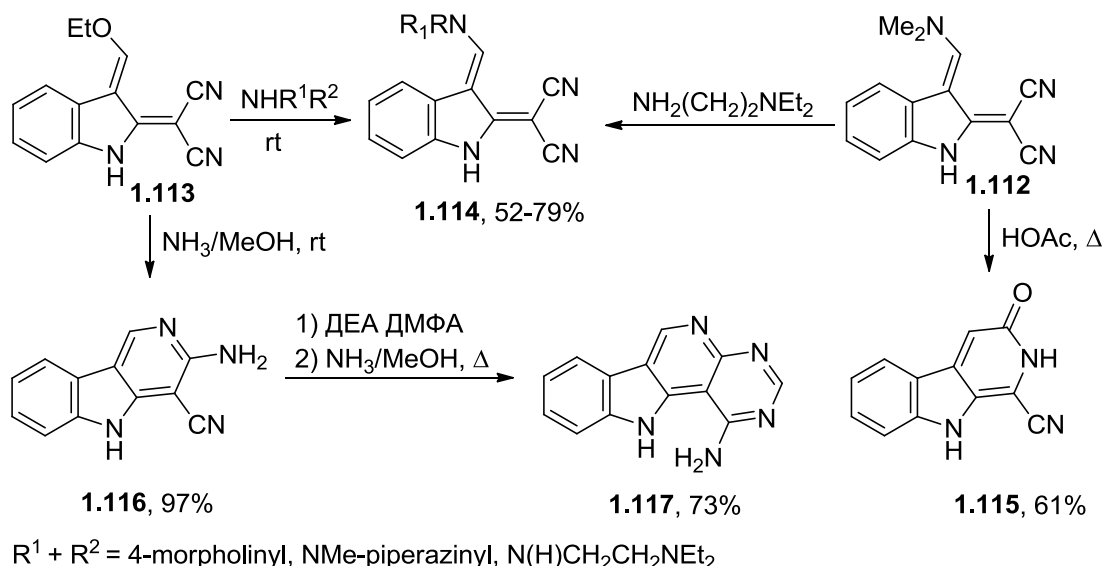


Схема 1.43. Модифікації 2-(3-етоксиметилєн) **1.113** /2-(3-((диметиламіно)метилєн)індолін-2-ілїден)малонїтрилів **1.112**.

Реакція **1.113** зі спиртовим розчином аміаку завершується утворенням 3-аміно-4-ціанопіrido[4,3-*b*]індолу **1.116**, первинна аміногрупа якого знаходиться в α -положенні по відношенню до нітрильної групи в піридиновому кільці, що дає

можливість проводити реакції циклізації в тетрациклічні амідини **1.117** (схема 1.43).

Отже, реакції з С-електрофілами проходять 1) по третьому положенню піролідинового циклу з наступною циклізацією по нітрильній або карбонільній групі, або 2) по амідній групі бічного ланцюга з наступною циклізацією по С-3 або 1-NH положенню піролідину. Утворені піролопіридины та піролопіримідини піддаються різноманітним модифікаціям їх функціональних груп.

1.5. Комплекси на основі 2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів та їх бензоаналогів

2-(Піролідин-2-іліден)ацетонітрили можуть виступати бідентантними лігандами за рахунок близького просторового розташування двох донорних атомів Нітрогену з'єднаних містком з трьох атомів Карбону. Така їх особливість використовується для створення BF_2 -фіксованих комплексів, що є подібними до BODIPY барвників, а також металокомплексів для каталізу реакцій асиметричного синтезу та кополімеризації.

1.5.1. Синтез та застосування BF_2 -фіксованих комплексів

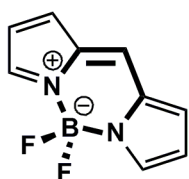


Рис. 1.5. Ядро BODIPY

Серед гетероциклів, здатних утворювати бор-вмісні комплекси, чільне місце посідають похідні дипірометену. При реакції з ефіратом трифтористого бору вони утворюють бор-дипірометени – BODIPY (рис. 1.5). Даний структурний каркас лежить в основі класу барвників, відкритим Треібсом та Креузеном у 1968 році.⁷⁷

З часом зацікавленість в унікальних властивостях BODIPY-барвників (високі квантові виходи, стабільність в фізіологічних умовах, вузькі сигнали поглинання та емісії (рис. 1.6)) зростала, і станом на 2018 рік за темою BODIPY опубліковано вже 4995 статей^d.

^d за даними порталу Web of Science

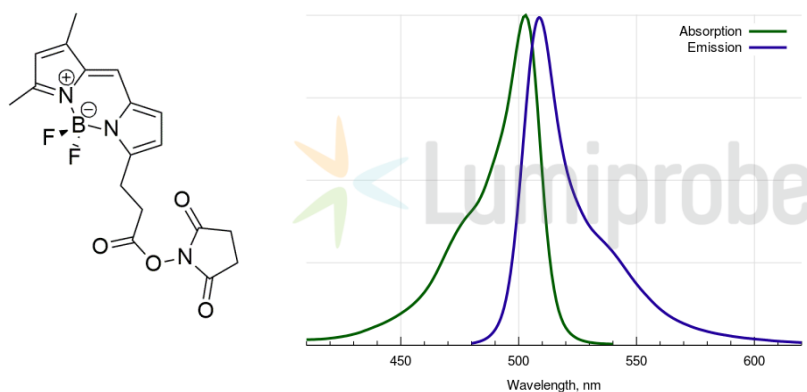


Рис. 1.6. Класичний спектр BODIPY барвника
($\lambda_{abs} = 503$ нм, $\lambda_{em} = 509$ нм, $\epsilon = 80000$, $\Phi = 90\%$)^e

Барвники класу BODIPY використовуються для мічення біомолекул та вивчення їх розподілу в клітинах/тканинах *in vitro* та *ex vivo*. Такі дослідження мають високу точність, адже метод флуоресцентної спектроскопії відрізняється високою чутливістю (10^{-9} - 10^{-12} М) та високою просторовою роздільною здатністю (1 мкм). З іншої сторони, використання флуоресцентних методів для дослідження *in vivo* обмежене глибиною проникнення випроміненого світла (≤ 1 см). Отриманий сигнал розмивається внаслідок часткового розсіювання та поглинання світла біологічними рідинами організму, водою та тканинами.⁷⁸ Існує два шляхи подолання проблеми: 1) синтез барвників, що випромінюють в межах оптичного вікна, в інфрачервоній області спектру (650 – 900 нм) або 2) використання методу, який передбачає випромінення фотонів більшої енергії, що, відповідно, збільшує глибину проникнення світла.

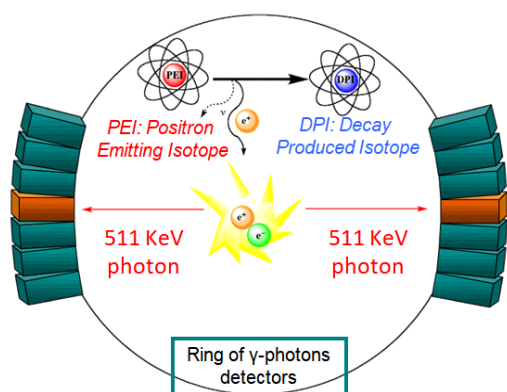


Рис. 1.7. Схематичне зображення механізму позитрон-емісійної томографії.

Таким методом є позитрон-емісійна томографія (ПЕТ), в основу якого покладено радіоактивний розпад позитрон-випромінюючого ядра (^{11}C , ^{18}F тощо). Позитрон, утворений при розпаді, анігілює з електроном

^e <http://www.lumiprobe.com>

сусідніх тканин і утворює два фотони з енергією 511кеВ, що напрямлені під кутом 180° один до одного. Високоенергетичні частинки реєструються ПЕТ-сканером (рис. 1.7). Метод характеризується необмеженою глибиною проникнення, високою чутливістю (10^{-11} – 10^{-12} М), але меншою роздільною здатністю – 1-2 мм, в порівнянні з флюоресцентною спектроскопією 1мкм.

Поєднання методів ПЕТ та флюоресцентної спектроскопії нівелює недоліки один одного і лежить в основі створення бімодального зонду.

Наявність в структурі BODIPY BF₂ групи, що може бути сайтом для введення ізотопної мітки – [¹⁸F], робить барвники привабливими попередниками бімодальних зондів.

Ідея створення бімодального зонду на основі BODIPY була вперше представлена в 2011 році в статті Габбаї та ін.⁷⁹ Автори запропонували метод введення [¹⁸F] в сполуку **1.118** шляхом обміну між ОН групою, з'єднаною з атомом Бору, та осушеного азеотропним дистилюванням тетрабутиламонійфлуоридом ([¹⁸F]-TBAF) в присутності сильної кислоти Льюїса триметилсиліл трифлуорометансульфонату (TMSOTf) (для зв'язування залишків води) в ацетонітрилі при 60 °С . Реакція завершувалась за 5 хвилин з виходом [¹⁸F]-BODIPY **1.119** 61% (схема 1.44).

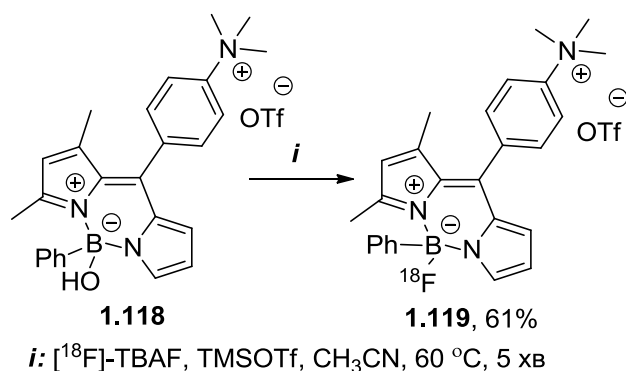


Схема 1.44. Радіофлуорування BODIPY-барвника.

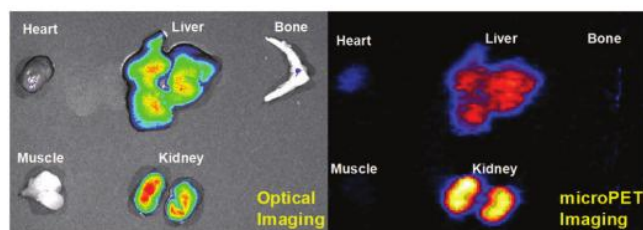


Рис. 1.8. *Ex vivo* візуалізація органів миші методом флюоресцентної спектроскопії (зліва) та мікроПЕТ (справа). Ін'єкції барвника **1.128** – 4 год – фото.

Автори використали синтезований радіоактивний барвник **1.119** для досліджень його зв'язування *ex vivo* із використанням методів флюоресцентної

спектроскопії і ПЕТ і отримали задовільні результати по стабільності та селективності зв'язування, а також високу кореляцію між результатами флюоресцентної спектроскопії та ПЕТ аналізу (рис. 1.8).

Згодом з'явилися методи, що дозволяють проводити безпосередній обмін ^{19}F - ^{18}F в BODIPY барвниках в присутності кислот Льюїса.⁸⁰⁻⁸² Розвиваються методи, що дозволяють оминати азеотропну осушку фторид-іону. Наприклад, створюються картриджі, що містять борани катіонної структури – молекули-захоплювачі фторид-іону.⁸³

На даний момент опубліковано близько 30 статей^f, в яких барвники на основі BODIPY використовуються як бімодальні зонди.

Незважаючи на інтенсивну флюоресценцію BODIPY-барвників в розчині, що дозволяє використовувати їх для мічення біологічних об'єктів, в твердому стані вони майже не флюоресціюють, що перешкоджає їх використанню в області органічної електроніки та фотоніки, включаючи рідкокристалічні дисплеї, OLEDи, збирачі сонячної енергії. Слабка флюоресценція спричинена самопоглинанням, що є результатом майже повного перекриття спектрів абсорбції та флюоресценції барвника (Стоксів зсув в середньому 5-30 нм).⁸⁴ Малі Стоксові зсуви можуть перешкоджати і вірному трактуванню сигналу, отриманого при міченні біологічних об'єктів. При дослідженнях *in vivo*, окрім зазначеного самопоглинання, також може відбуватися розсіювання світла тканинами і, внаслідок невеликої різниці в максимумах поглинання та випромінювання, таке світло може сприйматися оком як випромінене. Для того щоб подолати недоліки бажаний Стоксів зсув > 80 нм.⁸⁵

Відомі два способи збільшення Стоксового зсуву: 1) з'єднання BODIPY-барвника з молекулою, здатною випромінювати світло. Тоді BODIPY є антеною, що приймає сигнал – збуджується, після чого сигнал передається іншому флюорофору (через простір чи зв'язки), довжина випроміненої хвилі якого набагато відрізняється від довжини поглинутої. Такі системи, як правило, ефективні, але зі складною структурою, що вимагає багатостадійного синтезу.

^f за даними порталу Web of Science

2) Десиметризації бідентантного ліганда в комплексі Бора з метою збільшення відмінності між електронною будовою основного та збудженого станів. Такий підхід більш простий з точки зору синтезу.⁸⁵

Існує велика кількість публікацій присвячених розробці десиметризованих барвників, в основі яких лежить бороазацикл (C_3N_2B).⁸⁴ Проте досліджень молекул, які б містили структурний фрагмент 2-функціоналізованого-2-(піролідин-2-ілден)ацетонітрилу – аналогу BODIPY, (рис. 1.9) лише декілька.

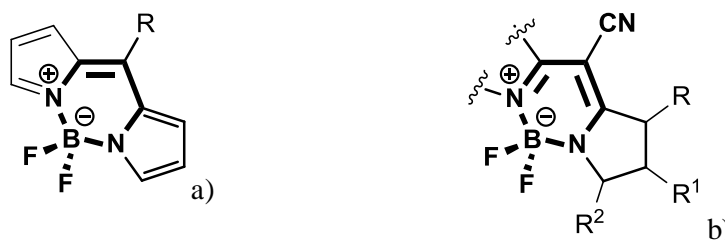


Рис. 1.9. Структурний каркас BODIPY (зліва) та його аналогу – 2-функціоналізованого-2-(піролідин-2-ілден)ацетонітрилу (справа).

В роботі китайських вчених досліджуються десиметризовані аналоги BODIPY-барвників – комплекси BF_2 з бензо[*c,d*]індол *N*-гетероаренами, що з'єднані між собою $=N-$ або $=C(CN)-$ містками **1.120**, **1.121** (рис. 1.10).⁸⁶ Для них спостерігається великий Стоксів зсув: близько 2000 cm^{-1} для **1.120** та близько 3000 cm^{-1} для **1.121**, що набагато більше ніж Стоксів зсув в BODIPY-барвниках – в межах $400 - 1000\text{ cm}^{-1}$.

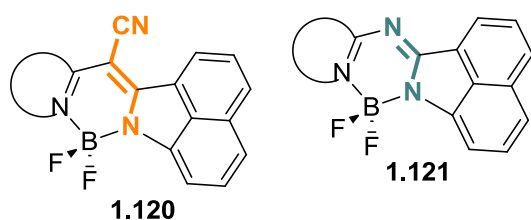


Рис. 1.10. BF_2 фіксовані комплекси бензо[*c,d*]індол *N*-гетероаренів.

Автори зазначають, що максимуми абсорбції та емісії сполук, в яких присутня електроноакцепторна нітрильна група **1.120** зсунуті приблизно на 40-70 нм (для поглинання) та 10 нм (для емісії) в інфрачервону область по відношенню до сполук **1.121**. Спираючись на отримані дані електрохімічних досліджень, автори пояснюють такий зсув зменшенням енергетичної щілини між НОМО–LUMO **1.120** приблизно на 0.2eV в порівнянні з **1.121**.

Вчені пропонують *one-pot* синтез барвників **1.120** та **1.121** конденсацією комерційно доступних бензо[*c,d*]індолів **1.131** та *N*-гетероаренів **1.123** в присутності кислоти Люїса (TiCl₄) або POCl₃ та на другій стадії основи та ефірату трифтористого бору (вихід 26-47%) (схема 1.45). Такий підхід відкриває можливість до швидкого створення бібліотеки таких барвників.

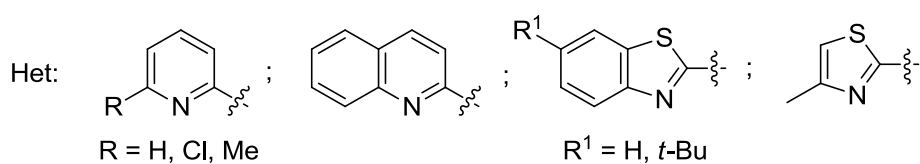
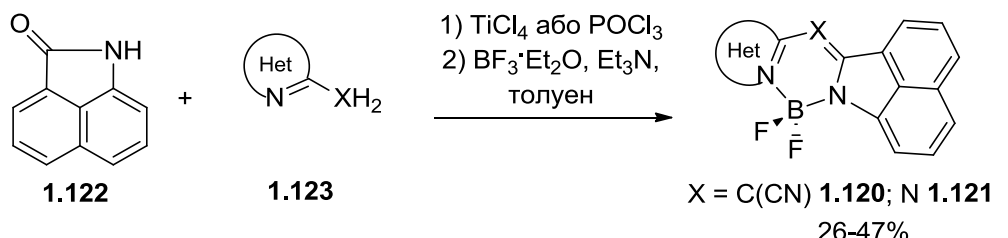


Схема 1.45. Синтез аналогів BODIPY-барвників **1.120** та **1.121**.

Введення електродонорного замісника в 6 положення піридинового циклу для барвників **1.121** збільшує λ_{max} абсорбції на 30-40 нм та емісії ~ на 10 нм.

Рентгеноструктурний аналіз кристалів показав, що молекули мають щільне пакування, завдяки міжмолекулярним водневим зв'язкам H...F і утворюють агрегати з розміщенням голова-до-хвоста (рис. 1.11).

Окрім флюоресценції в розчині, комплекси також демонструють флюоресценцію в твердому стані (рис. 1.12), на відміну від класичних BODIPY. Причому у всіх випадках спостерігається батохромний зсув в спектрі емісії ~ на 40-70 нм.

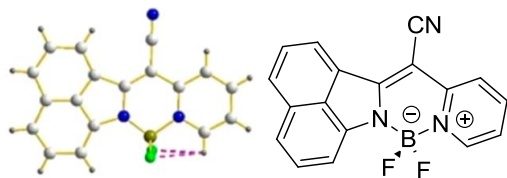
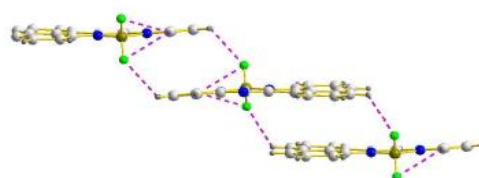
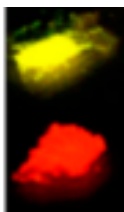


Рис. 1.11. а) Рентгеноструктурний аналіз **1.120**.



б) Агрегати **1.120** з пакуванням голова-до-хвоста



1.121 (X = N,
Het: піридин)

1.120 (X = CCN,
Het: піридин)

Рис. 1.12.

Флюоресценція в
твердому стані.

Синтезовані комплекси відрізняються високою фотостабільністю, а також проявляють батохромний зсув в неполярних розчинниках. Обидві характеристики сприяють їх використанню для біовізуалізації. В статті була досліджена візуалізація краплинок жиру за допомогою комплексу **1.121** (X =

N, Het: 4-метилтіазол). Даний барвник легко проходить в середину краплі за рахунок нейтральності каркасу та проявляє яскраву зелену флюоресценцію.

Також фрагмент піролідин-2-іліден ацетонітрилу став складовою BODIPY-подібних барвників, розроблених групою *німецьких вчених*.⁸⁷⁻⁸⁹ Синтезовані барвники випромінюють (690-805 нм) в межах оптичного вікна, в близькій інфрачервоній (NIR) області спектру. Як зазначалося вище, речовини, які мають такі характеристики, можуть використовуватися для біовізуалізації, оскільки в даній області не поглинають біологічні рідини та тканини організму, що збільшує глибину проникнення світла. Варто зазначити, що Стоксів зсув для синтезованих в даних роботах⁸⁷⁻⁸⁸ барвників є малим (в межах 250-500 cm^{-1}). Автори спробували збільшити Стоксів зсув шляхом синтезу несиметричних барвників,⁸⁹ але їм не вдалося досягнути достатнього відхилення від C2 симетрії і, відповідно, збільшити відмінність між електронною будовою основного та збудженого станів. Стоксів зсув залишився в межах 739-786 cm^{-1} .

Синтез симетричних BF_2 -піролопіролоціанінів (BF_2 -ППЦ) **1.126** починається з конденсації 3,6-біс(4-октилоксифеніл)-2,5-дигідропіроло[3.4-с]піроло-1,4-діону **1.124** з гетарилацетонітрилами з надлишком POCl_3 в толуені при кип'ятінні. Наступна реакція ППЦ **1.125** з ефіратом трифтористого бора приводить до комплексів **1.126** (схема 1.46, шлях 1). В синтезі асиметричних піролідинів монозаміщення вдається досягти упарюванням надлишку POCl_3 на першій стадії процесу (схема 1.46, шлях 2). Утворена сіль **1.127** вступає в реакцію з 1 екв. гетарилацетонітрилу і утворює монозаміщений продукт **1.128**. Реакція з другим еквівалентом гетарилацетонітрилу приводить до асиметричного ППЦ **1.129**. Комплексоутворення з $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ завершується

утворенням асиметричних комплексів **1.126** з виходом 60-86%. Автори зазначають, що монозаміщені ППЦ **1.128** також можуть утворювати комплекси з BF_2 , при чому в цьому випадку Стоксів зсув досягає 1320 cm^{-1} для **1.128c**, 1130 cm^{-1} для **1.128d**, максимум емісії близько 670 нм.

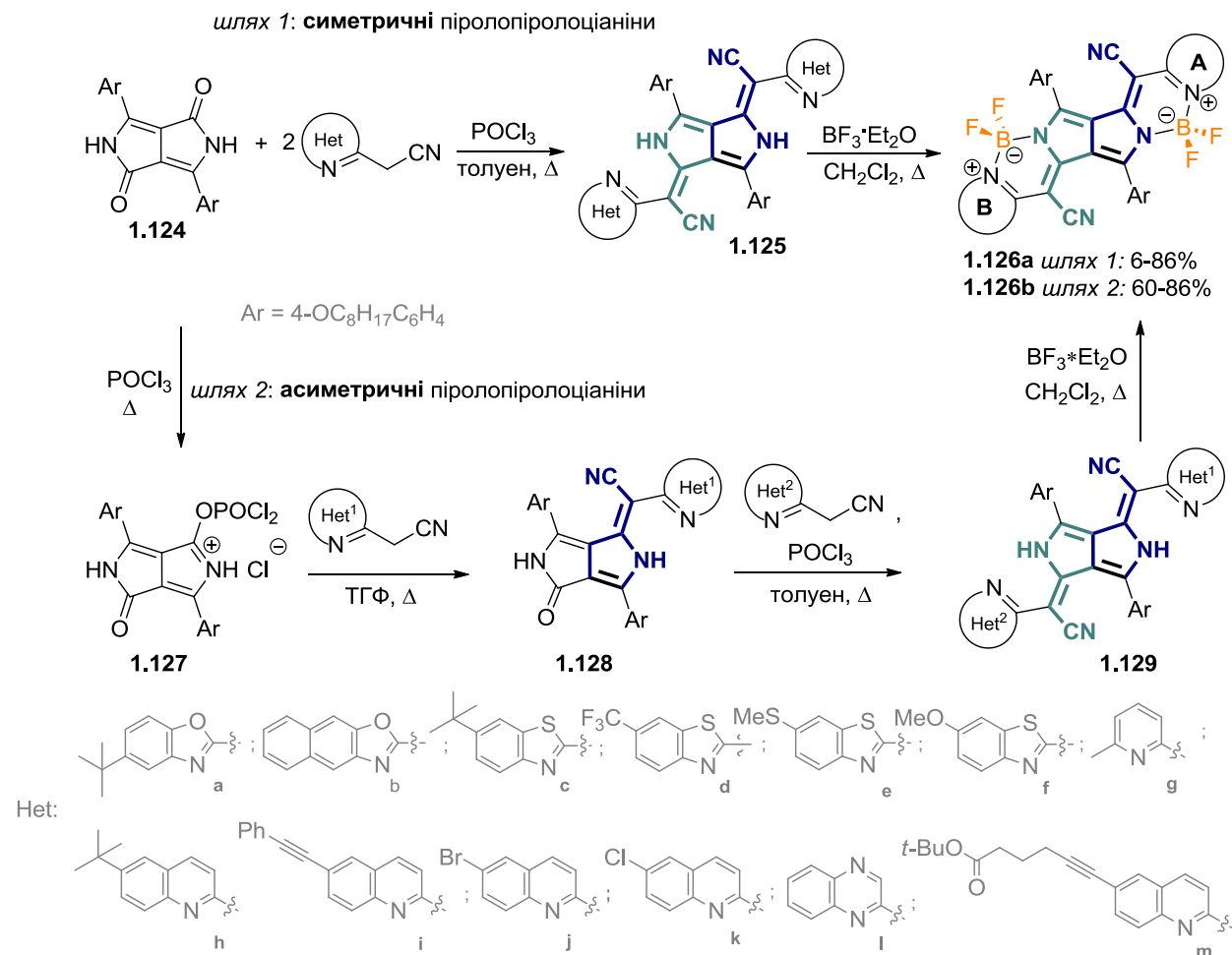
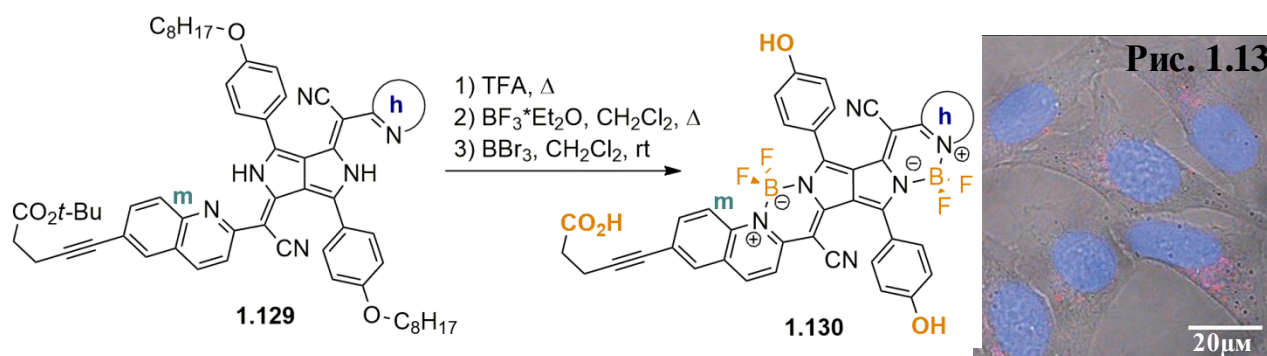


Схема 1.46. Синтез симетричних **1.126a та асиметричних **1.126b** BF_2 -ППЦ.**

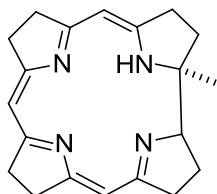
Для того, щоб показати можливість застосування синтезованих комплексів для біовізуалізації, клітини HeLa були інкубовані з пептидом Arg₉, в якому термінальна амінокислота була ковалентна зв'язана з BF_2 -ППЦ **1.130** (A = Het¹ = h, B = Het² = m). Ядра клітин попередньо пофарбували флюоресцентним барвником Hoechst 33342. На *рис. 1.13* представлено об'єднане зображення клітин HeLa, в яких синя флюоресценція маркує ядра пофарбовані Hoechst 33342, а червона вказує на положення пептиду Arg₉. З зображення видно, що агрегати Arg₉- BF_2 -ППЦ **1.130** не проникають в ядро, а залишаються поза його межами.



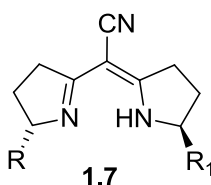
Як висновок, варто відзначити, що структурний фрагмент піролід-2-іліден ацетонітрилу входить до складу аналогів BODIPY-барвників, які мають більші Стоксові зсуви в порівнянні з класичними за рахунок десиметризації ліганда. Інші представники випромінюють в ближній інфрачервоній області спектра, що дозволяє їх використовувати для біовізуалізації (продемонстровано *in vitro* дослідження). В жодній зі статей не розглядається можливість радіофлуорування комплексів із зазначеними лігандами для використання їх як маркерів в ПЕТ, хоча це відкриває шлях до безперешкодної *in vivo* візуалізації. Такі літературні дані визначають актуальність проведення досліджень в цьому напрямку.

1.5.2. Синтез та застосування металокомплексів

Вже зроблено багато кроків у створенні енантіоселективних каталізаторів, але зі зростанням кількості нових фарм-, агропрепаратів, регуляторів смаку, ароматів, що є дієвими лише в енантімерно чистій формі, потреба в розробці нових каталізаторів для асиметричного синтезу зростає.



Коррін - макроцикл, що входить до структури кобаламіну (вітаміну B₁₂)



Напівкоррін (semicorrin)
Назва класу лігандів запропонована американським вченим Стевенсом в 70^х роках

Рис. 1.14

Як правило, асиметричними каталізаторами є молекули, що складаються з металу та хірального ліганду.

Одним з класів лігандів для асиметричного каталізу, що активно вивчався в 80^х-90^х

роках швейцарськими вченими є **напівкорріни** (semicorrins) (рис. 1.14). Така

назва сполук була запропонована вченим Стевенсом в 70^x роках. Назва пов'язана зі сполукою **коррін** (від англ. «core» - основа) – природним макроциклом, що входить до складу кобаламіну (вітаміну B₁₂). Систематична назва ліганду: 5-(ціано(5-піролідин-2-іліден)метил)-3,4-дигідро-2*H*-пірол.¹¹

Однієї з переваг напівкоррінів є їх простий синтез та легкість модифікації замісників в хіральних центрах. Енантімерно чисті ліганди можуть бути синтезовані в мультиграмових кількостях, починаючи з комерційно доступної L- або D-піроглютамінової кислоти **1.131** з загальним виходом 30–40% (схема 1.47).¹¹

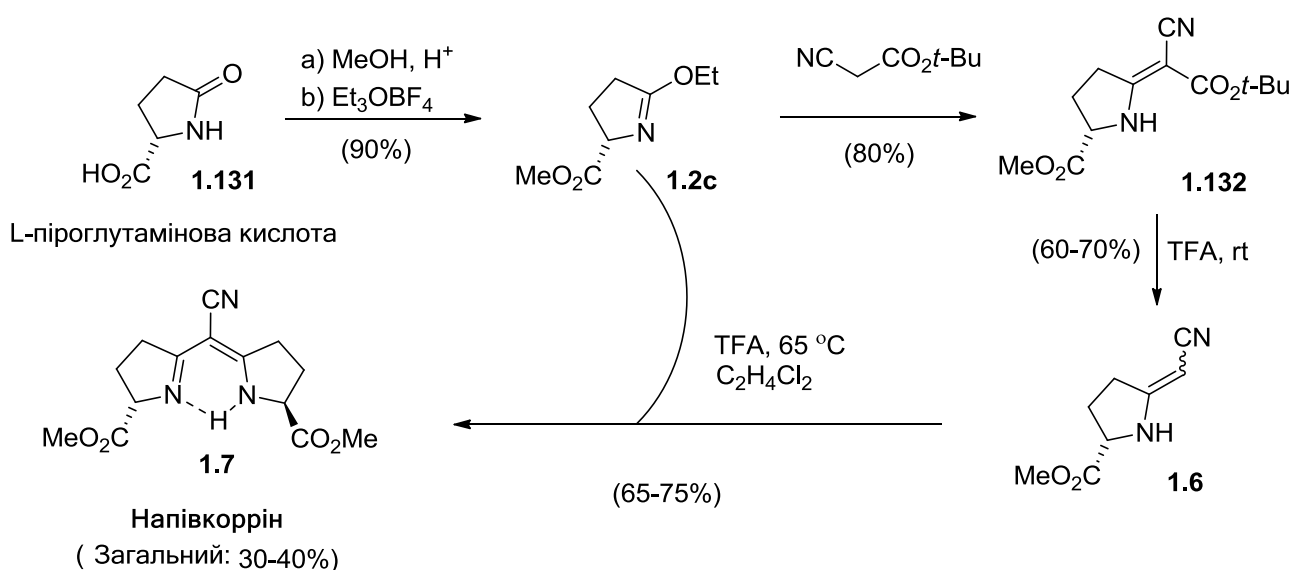


Схема. 1.47. Синтез напівкоррину.

Синтез включає наступні етапи: естерифікація L-піроглютамінової кислоти **1.131**, що каталізується іон-обмінною смолою, з наступним алкілюванням сіллю Меєрвейна; конденсація естеру **1.2c** з *трет*-бутил 2-ціаноацетатом з утворенням енаміну **1.132**; гідроліз *трет*-бутилового естеру і наступне декарбоксілювання з утворенням ціаноенаміну **1.6** у вигляді суміші *Z/E* ізомерів. Найважчим для реалізації став останній крок, в якому методи, що працювали на схожих системах раніше, не привели до цільового продукту. Так, спроба з'єднання двох моноциклічних білдинг блоків **1.2c** та **1.6** шляхом іміноестерної-енамінної конденсації були невдалими. В нейтральних або слабкоосновних умовах конденсація взагалі не проходила. Сильноосновні

умови не можна було застосовувати через можливу рацемізацію продукту. Тільки в присутності кислотного каталізу TFA вдалося отримати напівкоррін **1.7** з виходом 70%. Каталіз іншими кислотами (AcOH, TsOH, BF₃·Et₂O) давав менш задовільний результат.

Естерні групи напівкоррінів можуть бути з легкістю модифіковані різноманітними шляхами (схема 1.48).

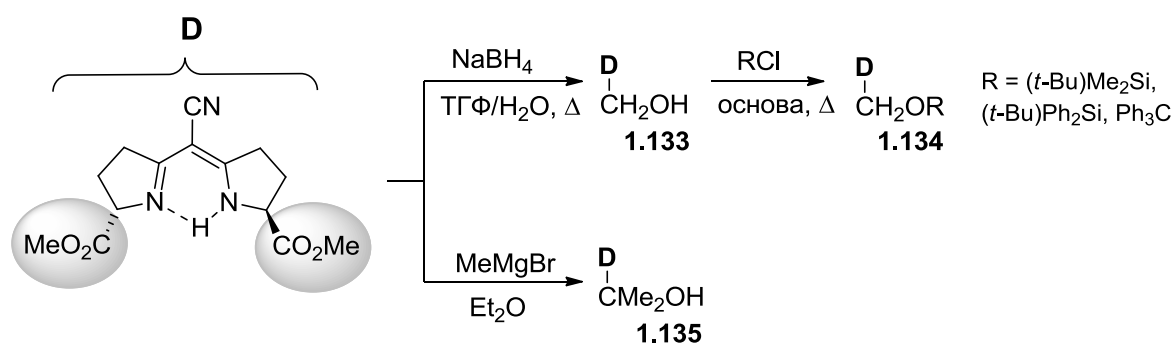


Схема 1.48. Структурні модифікації напівкоррінів.

Реакція з надлишком реагенту Гриньяра приводить до діолів **1.135**. Відновлення натрій боргідридом завершується утворенням біс(гідроксиметил)напівкоррінів **1.133**. Гідроксигрупи яких можуть бути модифіковані за потреби силільними або трифенілметильною групами **1.134**.

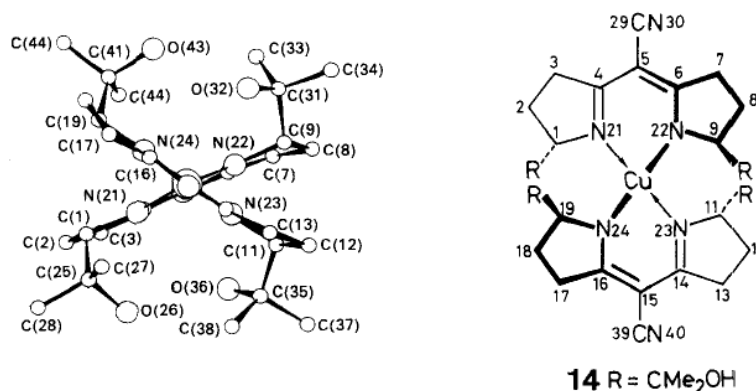


Рис. 1.15. Кристалічна структура, нумерація та стереоскопічний вигляд комплексу напівкорріну з Cu(II).¹¹

Напівкорріни утворюють стабільні комплекси з рядом іонів металів: Co(II), Rh(I), Ni(II), Pd(II), or Cu(II). Структури деяких з комплексів були вивчені за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 1.15). Було помічено, що в залежності від іона металу, структури ліганда та умов реакції, можуть утворюватися моно- або біс(напівкорріни).

В металокомплексах з напівкоррінами в ролі лігандів два замісники в хіральних центрах піролідину знаходяться близько до координаційного центра. Вони оточують атом металу з двох протилежних сторін, що має помітно контролювати стереохімію реакції, яка відбувається в координаційній сфері комплексу (рис. 1.16).

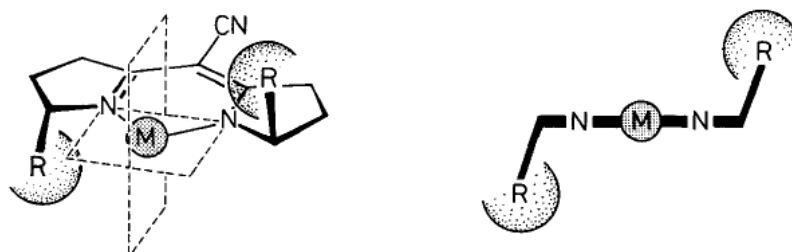
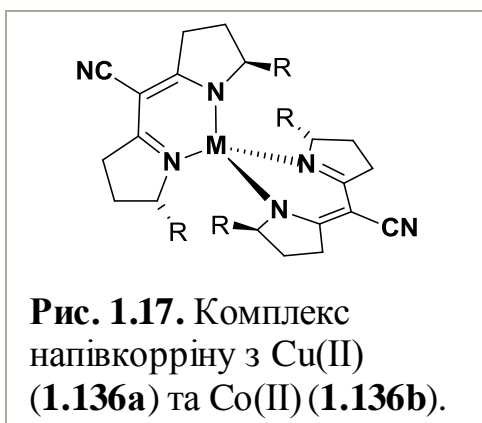
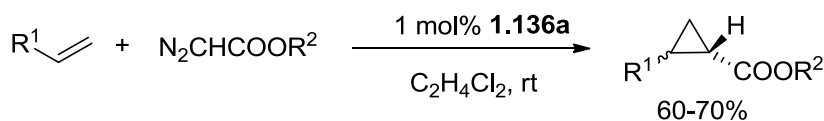


Рис. 1.16. Просторовий вигляд комплексу: 3D структура (ліворуч) та ортогональна проєкція (праворуч).¹¹



Комплекси напівкоррінів, генеровані *in situ* або синтезовані заздалегідь з Cu(II) **1.136a** та Co(II) **1.136b** (рис. 1.17), застосовувалися як каталізатори в реакціях енантіоселективного циклопропанування олефінів діазосполуками⁹⁰ та відновлення α,β -ненасичених естерів карбонових кислот та амідів (схема 1.49 та 1.50).^{12, 91-93}



$R^1 = \text{Ph}, \text{CH}_2=\text{CH}_2, n\text{-pentyl}; R^2 = \text{Et}, t\text{-Bu}, \text{L-menthyl}, \text{D-menthyl}$

Схема 1.49. Асиметричний синтез циклопропанів.

Найкращий енантіомерний надлишок 95-97% досягається у випадку $R^1 = \text{Ph}$ або $\text{CH}_2=\text{CH}_2$; $R^2 = \text{D-menthyl}$; $R = \text{CMe}_2\text{OH}$ (схема 1.47).

Реакції відновлення проходять з високим кількісним 90-99% та енантіоселективним виходом (до 99.9%, у випадку $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$, $R^2 = \text{CONHMe}$) (схема 1.48). Одну з ключових функцій відіграє розчинник реакції. Так перехід від ДМФА/етанол до суміші диглім/етанол значно

підвищив швидкість реакції. На думку авторів, такий ефект пов'язаний з кращою розчинністю натрій боргїдриду в диглімі.⁹¹

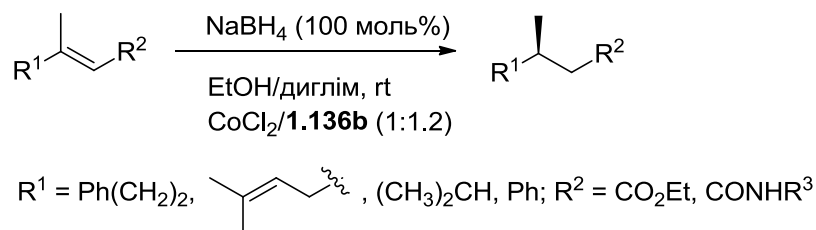
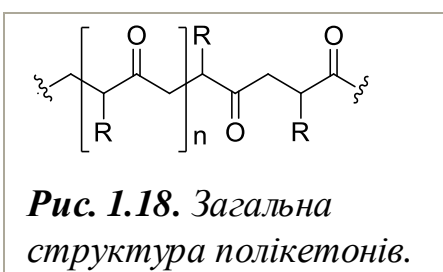


Схема 1.50. Відновлення α,β -ненасичених естерів карбонових кислот та амідів.

Цікаво, що ізольований подвійний зв'язок інертний в даних умовах. Тільки спряжені з електроноакцепторними групами електрофільні С=С зв'язки можуть вступати в реакцію.



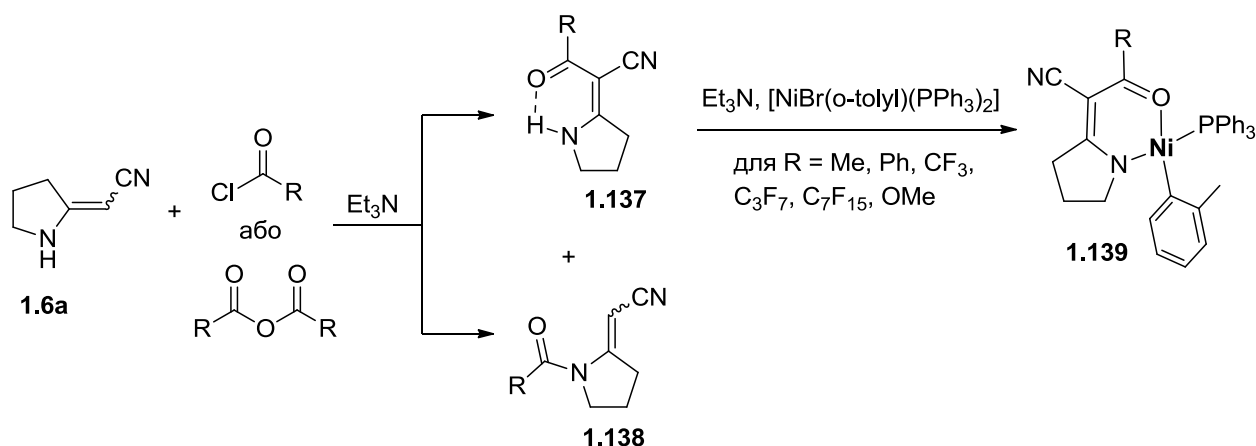
Комплекси Ni(II) з піролідин-2-ілїденацетонїтрилами знайшли своє застосування як каталізатори в синтезі полікетонів (рис. 1.18) – нового типу пластмас з унікальним поєднанням фізико-хімічних властивостей.⁹⁴⁻⁹⁵ Полікетони

характеризуються високою жорсткістю та міцністю, задовільною стійкістю до кислот, основ та розчинників, високою резистентністю та стабільністю проти електролітичної корозії. Таке поєднання властивостей вирізняє цей матеріал серед відомих поліолефінів, поліамідів, поліацеталів.⁹⁶

В 1996 році полікетони були вперше синтезовані в індустриальних масштабах під назвою «Carilon».⁹⁶ В основі виробництва лежала методика запропонована дослідниками компанії Shell, які вперше (після 40 років досліджень!) синтезували ефективний катіонний паладієвий комплекс з бідентантним лігандом ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$) та слабо координованим аніоном, що каталізував утворення полікетонів в м'яких умовах (90 °С, 45 бар) з виходами 10^6 грам полімеру на 1 грам каталізатора.⁹⁷⁻⁹⁸

Поштовхом до дослідження комплексів на основі Ni(II), більш дешевого аналога Pd(II), в кополімеризації олефінів і карбон монооксиду (CO), стало завдання здешевлення процесу, оскільки каталізатори не можна регенерувати в процесі виробництва.⁹⁶

Вихідний (*E/Z*)-(піролідин-2-ілден)ацетонітрил **1.6a** синтезували за схемою 1.47, що застосовувалася для синтезу напівкоррнів.¹² Через те, що вініловий атом Гідрогену достатньо рухливий, при обробці слабкою основою і ацилюючим агентом (ангідридом або хлорангідридом) утворювався продукт ацилювання по β -енамінному атому Карбона **1.137**. У випадку м'яких ацилюючих агентів з об'ємними замісниками утворювався радше продукт *N*-ацилювання **1.138** (схема 1.51).⁹⁵



побічний продукт у випадку:
R = *p*-C₆H₄NO₂, *p*-C₆H₄OMe, Naph, Mes, *c*-C₆H₁₁

Схема 1.51. Синтез каталізаторів кополімеризації CO та олефінів **1.139**.

На основі *N,O*-хелатуючих лігандів **1.137** з замісниками R = Me, Ph, CF₃, C₃F₇, C₇F₁₅, OMe були створені Ni(II) вмісні комплекси **1.139**, які дослідили в реакції кополімеризації етилену і CO.⁹⁴ Найбільшу ефективність показали комплекси **1.139** з поліфторалкільними замісниками (R = C₃F₇, C₇F₁₅) – 11000 г полікетона на 1 г нікеля, найменшу – з донорним метокси-замісником (0 грам полікетона). Розчинником в реакції полімеризації може бути дихлорометан, ТГФ, толуен або надкритичний карбон діоксид (CO₂) (екологічно безпечний розчинник). Комплекси представлені в даній роботі є найефективнішими з відомих нікель вмісних. Реакція кополімеризації за їх участі проходить в м'яких умовах: 60 °С, 40 бар, що підкреслює їх перспективність.

Огляд літератури, що включає синтез, перетворення під дією електрофільних та нуклеофільних агентів, комплексоутворення та практичне

застосування циклічних β -енамінотрилів, дає можливість зробити висновки про те, які ще напрями малодосліджені. Так, майже зовсім відсутня інформація про реакції циклічних β -енамінотрилів з 1,2-бінуклеофілами, хоча це є зручним шляхом до синтезу поліфункціональних піразолів. Огляди присвячені піразолам показують, що вони широко використовуються для різнобічного терапевтичного застосування, каталізу. В той же час, існує багато інформації про гетероциклізацію за участю C-3 та NH положення піролідину з утворенням похідних піролопіримідинів та піролопіридинів.

Загалом, малодосліджені реакції синтезу та перетворення циклічних α -гетарил β -енамінотрилів. Проте гетероциклічний фрагмент, із власними хіміко-біологічними особливостями, однозначно впливає на перебіг реакцій і може відкривати додаткові шляхи їх протікання, що в свою чергу створює нові методи для побудови гетероциклічних молекул. Окрім того, легко здійснена варіація гетероциклу в другому положенні акрилонітрильного фрагмента вихідного енамінотрилу дозволяє цілеспрямовано керувати біологічною активністю кінцевих молекул.

Одним з напрямків використання молекул з 2-гетарил-3-енамінотрильним фрагментом є синтез на їх основі BF_2 -фіксованих комплексів. Структури, що містять фрагмент піролідин-2-іліденацетонітрилу описуються лише в декількох статтях і характеризуються простотою синтезу, кращими Стоксовими зсувами в порівнянні з класичними BODIPY, а також випроміненням в близькій інфрачервоній області спектру. Окрім того, показано, що нітрильна група сприяє батохромному зсуву максимумів поглинання та емісії. Інформація на дану тематику опублікована в провідних журналах: *Angew.Chem.*, *Chem.Comm.*, *Org.Lett.*, *Eur.J.Org.Chem.*

Металокомплекси на основі циклічних β -енамінотрилів використовуються в каталізі кополімеризації олефінів та CO для створення нових матеріалів – полікетонів, з унікальною комбінацією характеристик. Піролідин-2-іліденацетонітрили з хіральними центрами проявляють високу

регіо- та стереоселективність в реакціях циклопропанування та відновлення олефінів.

Отже, хімія циклічних 2-гетарил-3-енамінотрилів є малодослідженою, але перспективною темою для нових розробок.

РОЗДІЛ 2. 2-АЗАГЕТАРИЛ-2-(1-R-ПРОЛІДИН/3-ОКСОІНДОЛІН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНІТРИЛИ: СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БУДОВИ

З огляду на перспективність використання похідних піролідиніліденацетонітрилів в синтезі функціоналізованих азагетероциклів, першочерговим завданням став синтез їх аналогів з азагетероциклічними замісниками в другому положенні енамініонітрильного фрагмента.

2.1. 2-Азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрили

2.1.1. Синтез

Вперше синтез 2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з гетероциклічними замісниками був описаний в 2000 році.⁹ Метод полягав в конденсації гетарилацетонітрилу **2.2** (СН-кислоти) з *O*-метилбутиролактамом **2.3** в присутності Et₃N при кип'ятінні в толуені. Даний спосіб був описаний для хінолін-2-ілу **2.1a** та піридин-2-ілу **2.1i** в ролі гетероциклічних замісників.

Оптимізована нами методика синтезу дозволила суттєво розширити ряд азагетероциклічних замісників: бензотіазол-2-іл **2.1b**, бензоксазол-2-іл **2.1c**, 6-метилбензоксазол-2-іл **2.1e**, бензімідазол-2-іл **2.1f**, 1-метилбензімідазол-2-іл **2.1g**, 4-метилтіазол-2-іл **2.1d**, 2-метилтіазол-4-іл **2.1h**, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл **2.1j** (схема 2.1).

Ми запропонували також новий метод синтезу бажаних енамініонітрилів **2.1**.⁹⁹ Спосіб полягає в проведенні трикомпонентної одноколбової реакції між піролід-2-оном **2.4**, POCl₃ та гетарилацетонітрилом **2.2** і оминає стадію синтезу 2-метоксипіролідину. Згенерований *in situ* катіон 5-хлоро-3,4-дигідро-2*H*-піролінія **2.5** є активною складовою і швидко вступає в реакцію з СН-кислотою. Новий метод дозволив отримати як вже відомі 2-(піролідин-2-іліден)-2-(хінолін-2-іл)ацетонітрил **2.1a**⁹ і 2-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил **2.1b**¹⁰, так і нові 2-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил **2.1c** та 2-(4-метилтіазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил **2.1d**. Час реакції складає всього 1 год (схема 2.1). Виходи

відомих енамінітрилів зіставні з описаним в літературі або є вищими: **2.1a** – 58% за шляхом 1, 67% за шляхом 2 та 73% за літературними даними, **2.1j** – 70% за шляхом 1, 57% за літературними даними⁹, **2.1b** – 85% за шляхом 1, 86% за шляхом 2 та 56% за літературними даними¹⁰

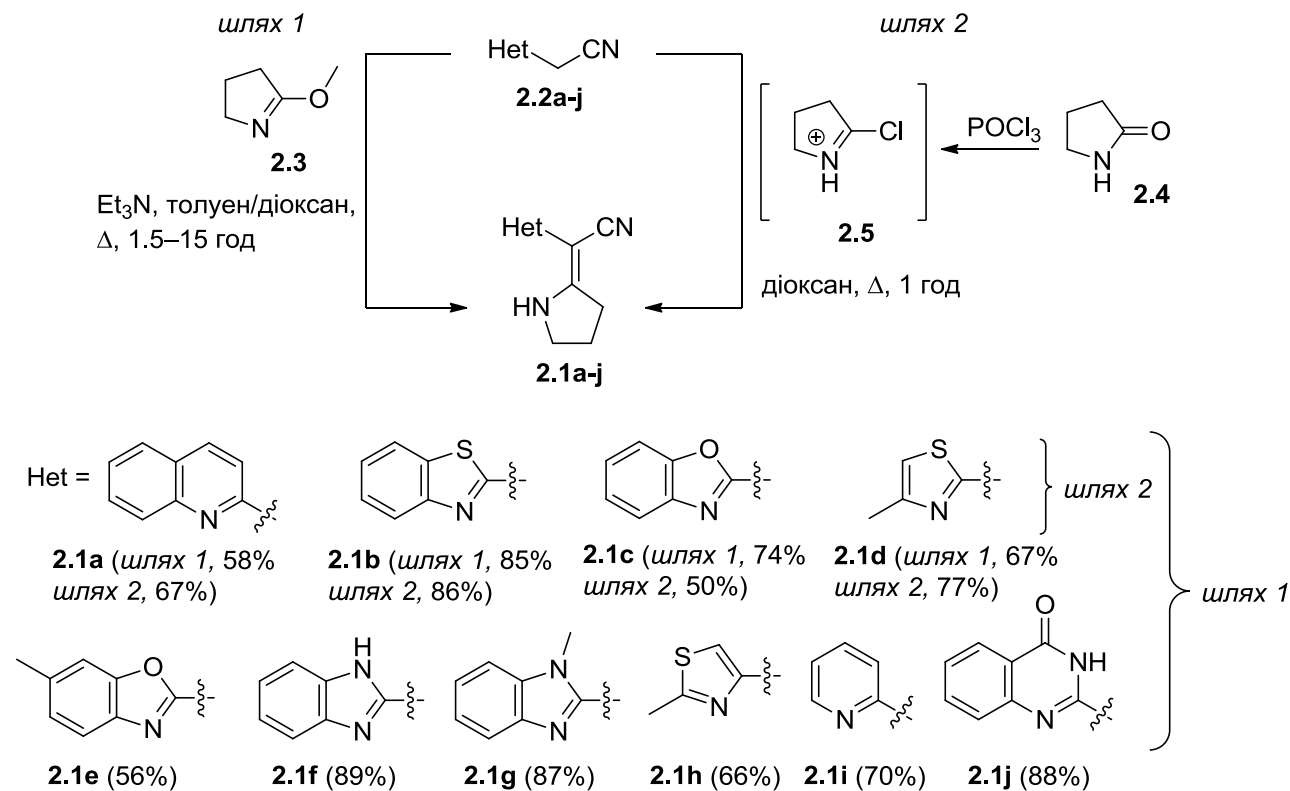
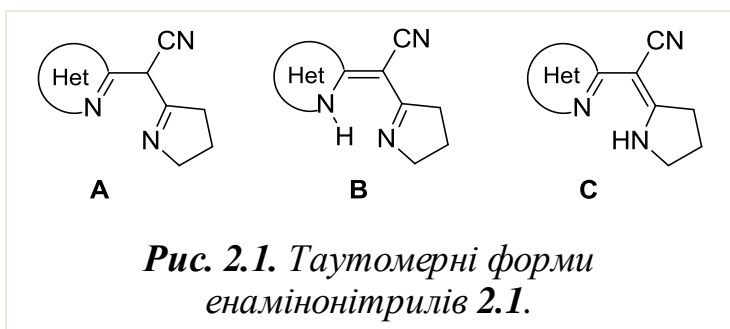


Схема 2.1. Шляхи синтезу 2-азагетарил-2-(піролідин-2-їліден)ацетонітрилів **2.1**.

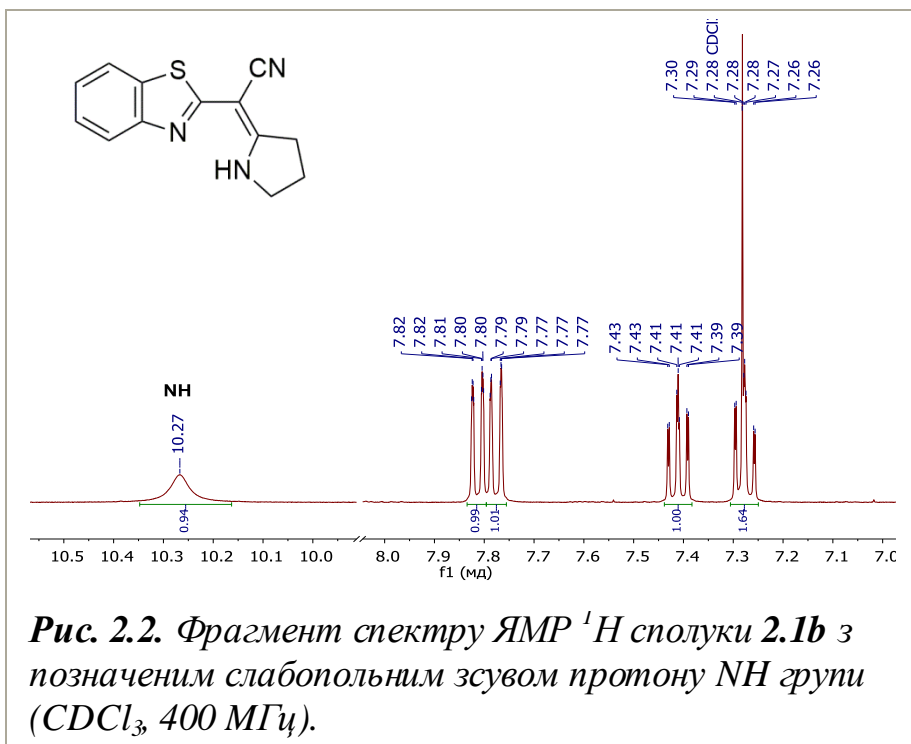
2.1.2. Дослідження будови: РСД, ЯМР ¹H, DFT-розрахунки



Теоретично енамінітрили **2.1** можуть існувати в трьох таутомерних формах **А-С**. В роботі⁹ зазначається, що єдиною зафіксованою формою для сполук **2.1a** та **2.1i** є енамінна **С**. Такий

висновок зроблений на підставі аналізу спектрів ІЧ, в яких присутнє інтенсивне коливання NH групи в області ~ 3100-3400 см⁻¹ та спектрів ЯМР ¹H, в яких спостерігається уширений сигнал хелатованого протону в області 10-12 м.ч. та

відсутні мультиплети, що з'являлися б у випадку спін-спінової взаємодії між 1-Н та 6-Н протонами для **2.1i** в таутомерній формі **V**.



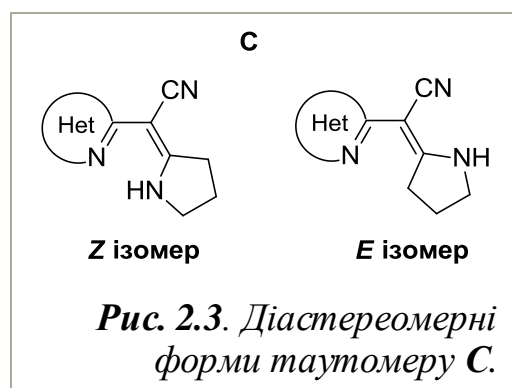
Ці твердження узгоджуються з результатами отриманими в рамках даної дисертаційної роботи. Так, для енамініонітрилів **2.1** спостерігаються подібні сигнали в спектрах ІЧ та ЯМР ^1H (рис. 2.2).

Також варто відзначити, що окрім трьох таутомерних форм (рис. 2.1) сполуки можуть існувати ще й у двох діастереомерних формах (рис. 2.3).

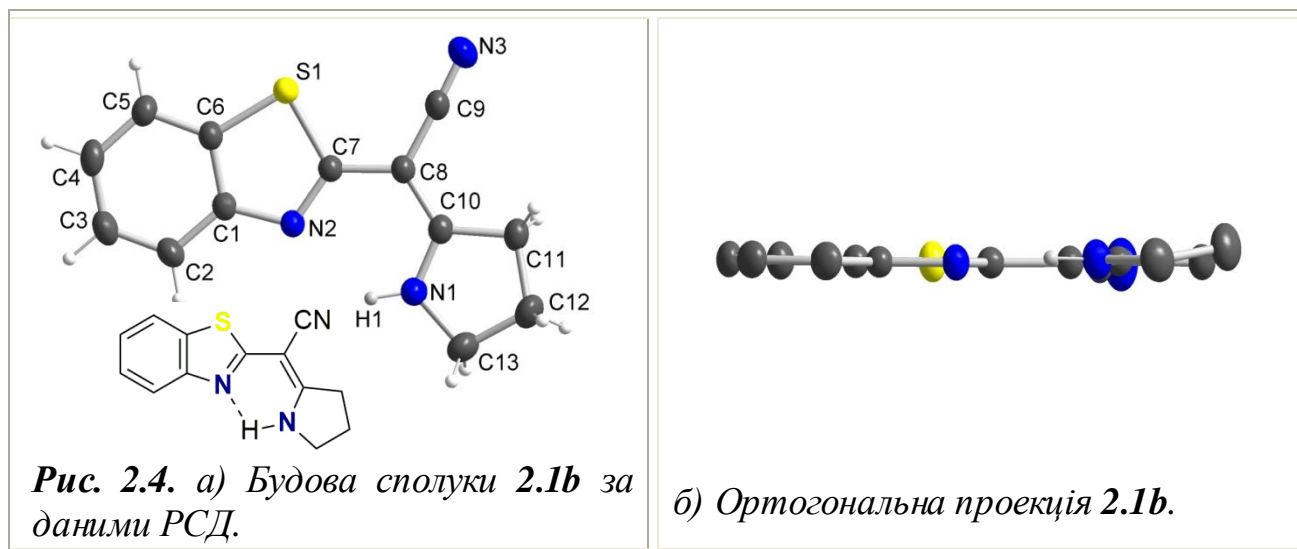
Проведені в роботі дослідження свідчать про існування сполук **2.1** саме в формі *Z* ізомеру (як в твердому стані, так і в розчині), в якому гетероцикл та NH група піролідину знаходяться в *цис*-положенні.

Рентгеноструктурне дослідження (РСД) кристалів зразків **2.1b** та **2.1d** показало, що в

твердому стані сполуки існують саме в формі *Z* ізомеру (рис. 2.4). N1 атом ковалентно зв'язаний з атомом N1 піролідину (N1–N1 0.86 Å) та утворює водневий зв'язок з атомом N2 (N1⋯N2 2.13 Å, N1–N1⋯N2 127.6°). Каркас енамініонітрилу **2.1b** майже плоский, відхилення піролідинового кільця від площини знаходиться в межах 0.096 Å, кут між площинами піролідинового та бензотіазаольного кільця складає 4.91°, що свідчить про делокалізацію електронної густини енамінного фрагмента не тільки на нітрильній групі, а й на



бензотіазолі. Така делокалізація супроводжується скороченням зв'язку N1–C10 1.32 Å та подовженням зв'язку C10–C8 1.39 Å (в порівнянні зі стандартними значеннями довжин зв'язків¹⁰⁰), а також відхиленням кута C8–C9–N3 від розгорнутого (177.8°).

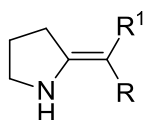


В спектрах ЯМР ¹H спостерігається слабопольний зсув протону NH групи (таблиця 2.1) за рахунок утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з атомом Нітрогену гетероциклу, що і стабілізує Z ізомер в розчині.

Таблиця 2.1. Зсув NH протону в спектрах ЯМР ¹H для енамініонітрилів **2.1**.

Приклад	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сполука	2.1a	2.1b	2.1c	2.1d	2.1e	2.1f	2.1g	2.1h	2.1i	2.1j
Зсув NH, м.ч.	11.35	10.27	9.65	9.83	9.60	10.10	10.64	8.70	10.46	10.69
Розчинник	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	dmsо-d ₆	CDCl ₃	dmsо-d ₆	CDCl ₃	dmsо-d ₆

За літературними даними зсув NH протону в 2-(піролідин-2-іліден)малононітрилі **2.6a**, в якому відсутня можливість утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, складає 7.52 м.ч., а для 3-(піролідин-2-іліден)пентан-2,4-діону **2.6b** з присутнім водневим зв'язком C=O···H 11.45 м.ч. (розчинник CDCl₃).²



2.6

- a: R = R¹ = CN; b: R = R¹ = CO₂Me;
 c: R = CO₂Et, R¹ = CN;
 d: R = CONH₂, R¹ = CN;
 e: R = COMe, R¹ = CO₂Et;
 f: R = CO₂Me, R¹ = CN;
 g: R = COPh, R¹ = CN

Теоретичний аналіз співвідношення між *Z/E* ізомерами в розчині та газовій фазі, був проведений квантово-хімічними розрахунками з використанням теорії функціоналу густини (density functional theory, DFT).

Вільна енергія Гіббса (ΔG) була розрахована для двох діастереомерів^g сполуки **2.1b** в розчинниках різної полярності та протондонорності: CHCl₃ (Індекс полярності (П) = 4.1); (CH₃)₂CO (П = 5.1); CH₃OH (П = 5.1); (CH₃)₂SO (П = 7.2). ΔG *Z* ізомеру була в усіх випадках менша ніж ΔG *E* ізомеру, що свідчить про більшу стабільність *Z* форми в розчині. Підставляючи знайдені значення ΔG в формулу розподілення Максвелла-Больцмана, були розраховані співвідношення між *Z/E* ізомерами (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2. Співвідношення між *Z/E* ізомерами 2-бензо[*d*]тіазол-2-іл-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.1b**.

Розподілення Максвелла-Больцмана: $N_i/N = \exp(-\Delta G_i/kT)/\sum_j \exp(-\Delta G_j/kT)^*$				
Сполука	2.1b			
Співвідношення <i>Z/E</i>	1903	1667	1642	1630
Розчинник	CHCl ₃	(CH ₃) ₂ CO	CH ₃ OH	(CH ₃) ₂ SO

* ΔG – вільна енергія Гіббса, Дж; k – стала Больцмана, Дж/К; T – температура, К; N – загальне число частинок в системі; N_i – число частинок з енергією ΔG_i

Квантово-хімічні розрахунки показують, що кількість *E* ізомеру в діастереомерній суміші не перевищує 0.1%, що узгоджується з отриманими нами експериментальними даними: чутливість ЯМР спектрометру не дає можливості зафіксувати сигнали *E* форми, тому в спектрі спостерігаємо лише один набір сигналів, що відповідає енергетично вигідному *Z* ізомеру.

Отримані нами теоретичні дані узгоджуються з експериментальними спостереженнями, представленими в роботі Соловйової та ін.² для аналогів з

^g Зважаючи на значно більший розмір *S* в порівнянні з *N*, були розглянуті лише стерично менш утруднені діастереомери, з *S* в *cis*-положенні до CN групи

компактними акцепторними групами **2.6c-f** і підкріплюють зроблені ними висновки. Соловійова та ін. зазначають, що тривале нагрівання розчинів **2.6c-f** при 70 °С або зміна розчинника не приводять до появи сигналів *E* ізомеру. Також в спектрах ЯМР ¹Н, знятих в діапазоні температур від -60 °С до +60 °С, зсув NH протону майже не змінюється, що вказує на присутність міцного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Висновком авторів є: наявність хелатованого водневого зв'язку у вторинних амінах **2.6c-f** пояснює енергетичну вигідність *Z* ізомеру та відсутність *E*. Дійсно, зроблені нами розрахунки на прикладі енамінітрилу **2.1b** показують що вільна енергія Гіббса менша для конфігурації *Z*: $\Delta G Z$ ізомеру = $-4.6400118 \cdot 10^{-15}$ Дж, $\Delta G E$ ізомеру = $-4.6399794 \cdot 10^{-15}$ Дж^h.

2.2. 2-Азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрили

2.2.1. Синтез

Теоретично, 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрили можна отримати реакцією алкілювання їх *N*-незаміщених аналогів. При використанні стандартних умов алкілювання (MeI/ДМС, поташ, ДМФА) модельної сполуки **2.1b** вдалося отримати лише 35% вихід продукту **2.7a** після 36 год нагрівання (схема 2.2).

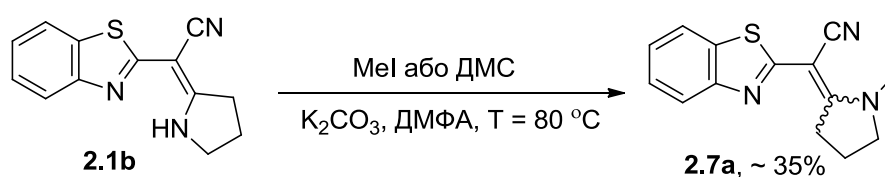


Схема 2.2. Реакція метилювання енамінітрилу **2.1b**.

Даний метод не придатний для регіоселективної функціоналізації NH групи піролідину, у випадку наявності у сполуках кількох реакційно здатних NH груп.

^h Значення наведені для газової фази

Так, у випадку бензімідазол-2-іл-2-(1*H*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.1f** єдиним продуктом реакції є сіль 1,3-диметилбензімідазолу **2.8** (схема 2.3). Виділити проміжні продукти алкілювання не вдається.

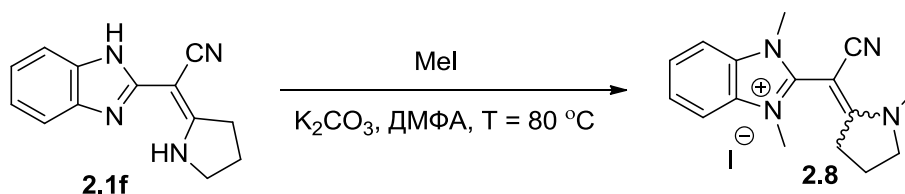


Схема 2.3. Реакція метилювання енамінітрилу **2.1f**.

У випадку хінозалинонового похідного **2.1j** відбувається метилювання з отриманням –OMe **2.9** та –NMe **2.10** ізомерів, що були розділені методом колонкової хроматографії (схема 2.4). Продукт метилювання по атому Оксигену **2.9** утворюється в більшій кількості, що вірогідно пов'язано з вигідністю проходження ароматизації піримідинового циклу.

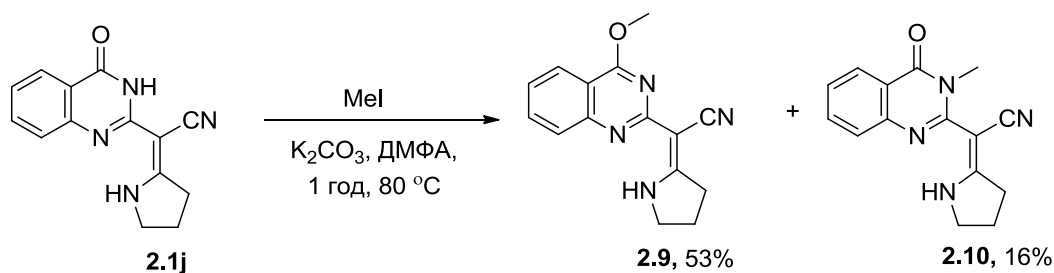


Схема 2.4. Реакція метилювання енамінітрилу **2.1j**.

В роботі *О. Хилі та ін.*¹⁰¹ зазначено, що у випадку 2-азагетарил-2-(дигідрофуран-2-іліден)ацетонітрилів в аналогічних умовах реакція проходить виключно по більш жорсткому нуклеофільному центру з утворенням –OMe похідного.

Будова ізомерів була встановлена методом ІЧ та ЯМР спектроскопії, в тому числі 2D (COSY, HMQC, HMBC), а для **2.10** було проведено РСД. В ІЧ спектрі NMe-хінозалинону

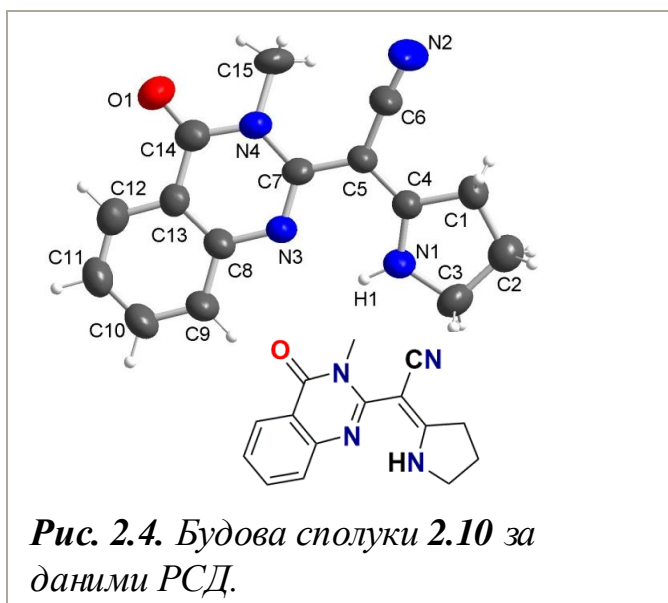


Рис. 2.4. Будова сполуки **2.10** за даними РСД.

2.10 присутнє характеристичне коливання C=O групи при 1664 см^{-1} , таке коливання відсутнє в ізомерній формі **2.9**. Сигнали нітрильної групи присутні в обох ізомерах в області $2180\text{--}2190\text{ см}^{-1}$. Зсув C_α атома карбонільної групи в спектрі ЯМР ^{13}C знаходиться при 162.8 м.ч. Помітно різний зсув мають протони OMe та NMe групи в спектрі ЯМР ^1H . Так, $\delta_{\text{OMe}} = 4.23$ м.ч., $\delta_{\text{NMe}} = 3.86$ м.ч. За даними РСД енамініонітрил **2.10** знаходиться в ізомерній формі Z, стабілізованим водневим зв'язком між N1 та N3 атомами ($\text{N1}\cdots\text{N3}$ 2.12 Å, $\text{N1}\cdots\text{N3}$ 122.6°).

Наявні труднощі алкілювання таких вторинних енамінів узгоджуються із результатами описаними в роботі *Мезенцевої та ін.*¹⁶ для простішого аналогу **2.6g**. Автори зазначають, що будь-які спроби алкілювання (Z)-3-оксо-3-феніл-2-(піролідін-2-ілден)пропанонітрилу **2.6g** у присутності K_2CO_3 , NaOEt, Na та інших основ не приводили до отримання бажаних продуктів. Це може бути пов'язано з тим, що наявність міцного внутрішньомолекулярного зв'язку між NH групою та Оксигеном карбонільної групи стабілізують початковий стан настільки, що депротонування **2.6g**, що є необхідною умовою для проходження реакцій алкілювання, значною мірою утруднене.

Зважаючи на неуніверсальність зазначеного способу введення алкільної групи до атома Нітрогену піролідину, нами був запропонований альтернативний підхід до синтезу 2-азагетарил-2-(1-R-піролідін-2-ілден)ацетонітрилів (*схема 2.5, шлях 1*).^{102, i} Він полягає в конденсації карбаніону гетарилацетонітрилу **2.2**, отриманого депротонуванням натрій гідридом, з піроліній метилсульфатом **2.11**. Вихідний 1-R-піролідін-2-он **2.12** синтезують в два кроки, взаємодією хлорангідриду хлормасляної кислоти з аміном з наступною циклізацією в присутності калій *трет*-бутилату.¹⁰³ Такий підхід дозволяє отримати великий набір різноманітних замісників при атомі Нітрогену. Так, в рамках дисертаційної роботи були отримані бензил **2.12b**,

ⁱ Ацетальний метод, що застосовувався для синтезу більш простих аналогів,¹⁷ в даному випадку виявився неефективним.

циклопропіл **2.12c**, 1-фенілетил **2.12d**, фуран-2-ілметил **2.12e**, *трет*-бутил **2.12f**, феніл **2.12g** заміщені піролідин-2-они.^j

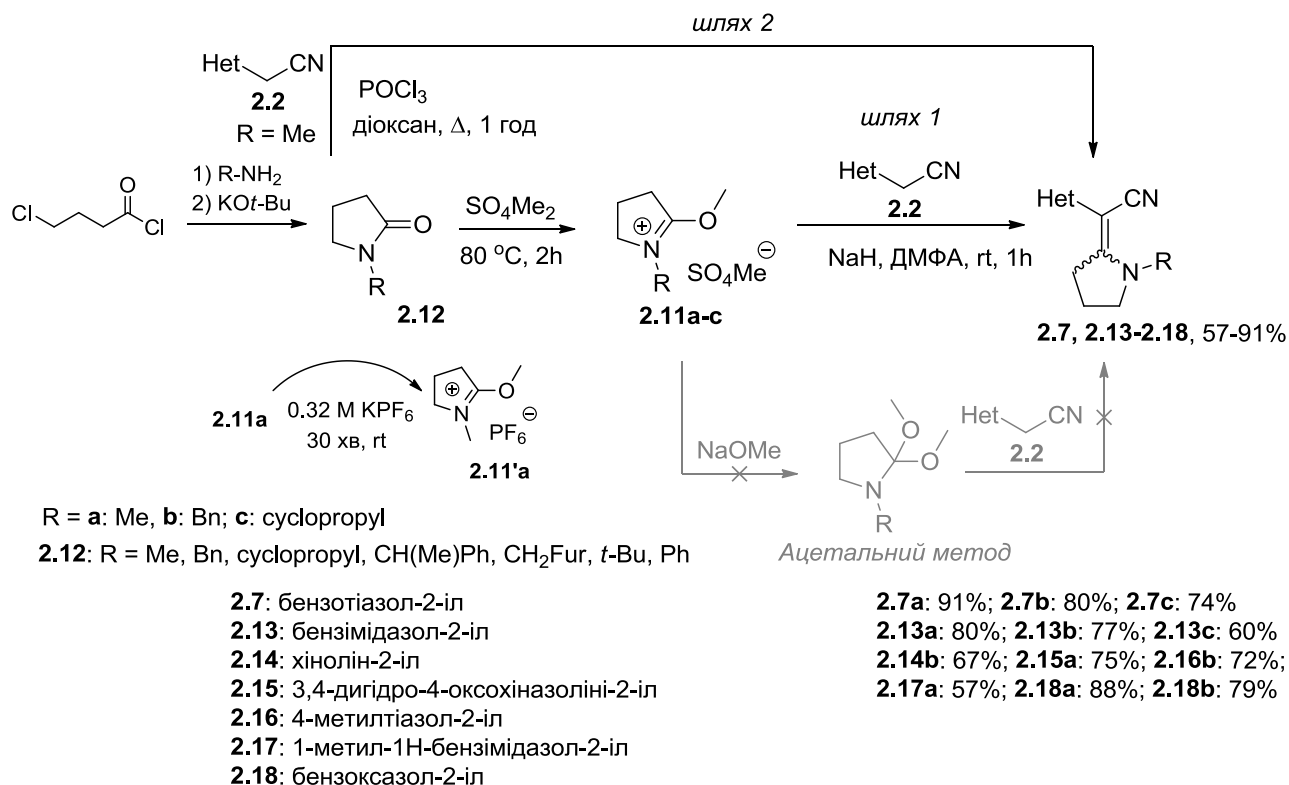


Схема 2.5. Синтез 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **2.7**, **2.13-2.18**.

Всі отримані 1-*R*-піролідин-2-они **2.12** були введені в реакцію з ДМС. Проходження реакції контролювали за зникненням сигналів вихідних 1-*R*-піролідин-2-онів **2.12** в спектрі ЯМР ¹H. Отримані піролінієві солі **2.11** без виділення вступали в конденсацію з модельною сполукою: бензотіазол-2-ілацетонітрилом **2.2**. З найкращими виходами та повнотою конверсії проходили реакції з 1-метил/бензил/циклопропілпіролідин-2-онами. Взаємодія 5-метокси-1-фенілетил/*трет*-бутил-3,4-дигідро-2*H*-піролінієвих солей з бензотіазол-2-ілацетонітрилом проходила з частковою конверсією, що може бути пов'язано з великим об'ємом замісника при атомі Нітрогену. 1-Фенілпіролідин-2-он не вступав в реакцію з ДМС навіть при підвищеній температурі та збільшеній концентрації реагента. Причиною може бути зниження нуклеофільності атома Оксигену у зв'язку з делокалізацією неподіленої пари електронів Нітрогену не тільки на атомі Оксигену, а й на бензеновому кільці. У випадку 1-фуран-2-

^j 1-метилпіролідин-2-он є дешевою комерційно доступною речовиною.

ілметилпіролідин-2-онів, після взаємодії з бензотіазол-2-ілацетонітрилом утворювалася суміш продуктів, ідентифікувати які не вдалося.

Альтернативний метод синтезу представлений на *схемі 2.5, шлях 2* є аналогічним до використаного для синтезу незаміщених енамініонітрилів **2.1** (*схема 2.1, шлях 2*).

Зважаючи на результати реакцій з модельним гетарилацетонітрилом, для розширення бібліотеки 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, були обрані саме 1-метил(бензил, циклопропіл)-заміщені піролідин-2-они. Реакції проходили при кімнатній температурі з виходами цільових продуктів 57-91%.

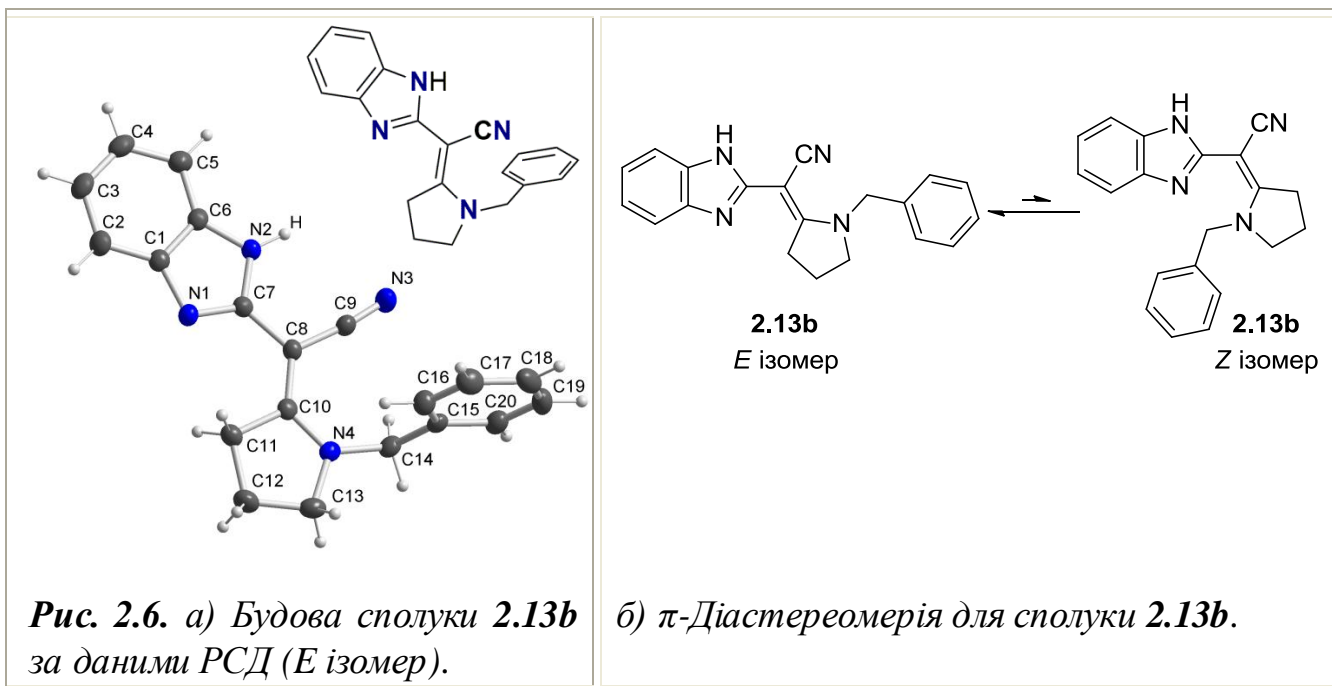
Солі піроліній метилсульфату **2.11а-с** існують у вигляді в'язкої рідини і використовуються в стадії конденсації з СН-кислотами без додаткової очистки. В кристалічному стані солі можуть бути отримані обміном протиіону метилсульфату на гексафлуорофосфат у водному розчині KPF_6 . Модельна сполука **2.11'а** утворюється після реакції обміну у вигляді білого осаду, що відділяють фільтруванням (*схема 2.5*).

2.2.2. Дослідження будови: РСД, ЯМР 1H , DFT-розрахунки, VTP-експеримент

В порівнянні з незаміщеними енамініонітрилами **2.1**, які теоретично можуть існувати у вигляді трьох таутомерів та двох діастереомерів (*рис. 2.1*) *N*-заміщені аналоги можуть перебувати тільки у вигляді *Z/E* ізомерів.

Аналогічно до незаміщених енамініонітрилів **2.1**, конфігурація та конформація молекул були вивчені методами РСД, ЯМР та динамічним ЯМР, а також підтверженні квантово-хімічними розрахунками з використанням DFT.

Кристалізацією методом газової дифузії із хлороформа або дихлорометана було отримано монокристали придатні для РСД. Кристалічна форма енамініонітрилів **2.7, 2.13-2.16, 2.18** представлена лише *E* ізомерами, що є очікуваним з огляду на стеричні перешкоди, які виникають в *Z* ізомері (*рис. 2.6*).



В кристалічних структурах всіх сполук кільце піролідину майже плоске (відхилення від площини в межах 0.16 Å) та компланарне з гетероциклічним замісником (двогранний кут <math>< 9^\circ</math>).

Як і у випадку незаміщених енамінонітрилів **2.1** делокалізація електронної густини енамінного фрагмента відбувається за участі нітрильної групи та гетероциклічного фрагмента, що супроводжується скороченням зв'язку N4-C10 та подовженням зв'язку C10-C8.

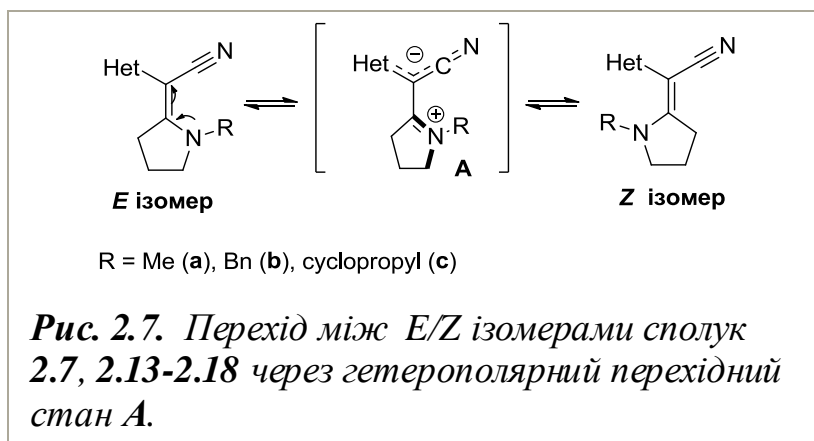
Таблиця 2.3. Довжини зв'язків та C8-C9-N3 кути вибраних сполук.

Приклад	Сполука	Довжина зв'язку C-N в піролідині, Å	Довжина енамінного зв'язку C=C, Å	C8-C9-N3 кут, °	Двогранний кут між площиною гетероциклу та піролідину, °	Відхилення кільця піролідину від площини, Å
1	2.7b	1.334	1.403	176.1	5.3	0.027
2	2.7c	1.353	1.373	174.6	4.3	0.051
3	2.13a	1.328	1.382	173.7	8.8	0.161
4	2.13b	1.337	1.389	173.4	2.4	0.068
5	2.14b	1.348	1.395	175.5	5.9	0.026
6	2.15a	1.339	1.401	177.5	1.9	0.019
7	2.16b	1.342	1.389	175.5	4.9	0.024
8	2.18b	1.336	1.389	177.1	2.6	0.130

По відхиленню значення кута C8-C9-N3 від стандартного значення при *sp* гібридизованому атомі (180°), можна прослідкувати розподіл електронної густини між нітрильною групою та гетероциклом. Наприклад, в ряду бензоксазол **2.18b** – бензотіазол **2.7b** – бензімідазол **2.13b** кут C8-C9-N3 змінюється відповідно 177.1° – 176.1° – 173.4° , що відображає зменшення електронакцепторності гетероциклічного замісника і переміщення електронної густини в напрямку нітрильної групи (таблиця 2.3).

Відомо,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ що обертання навколо енамінного зв'язку C=C для циклічних *N*-заміщених енамінів, в яких відсутня можливість утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, є низькоенергетичним процесом з вільною енергією активації (ΔG^\ddagger) 9-20 ккал/моль. Автори зазначають, що енергетичний бар'єр зменшується з можливістю делокалізації заряду в перехідному стані.

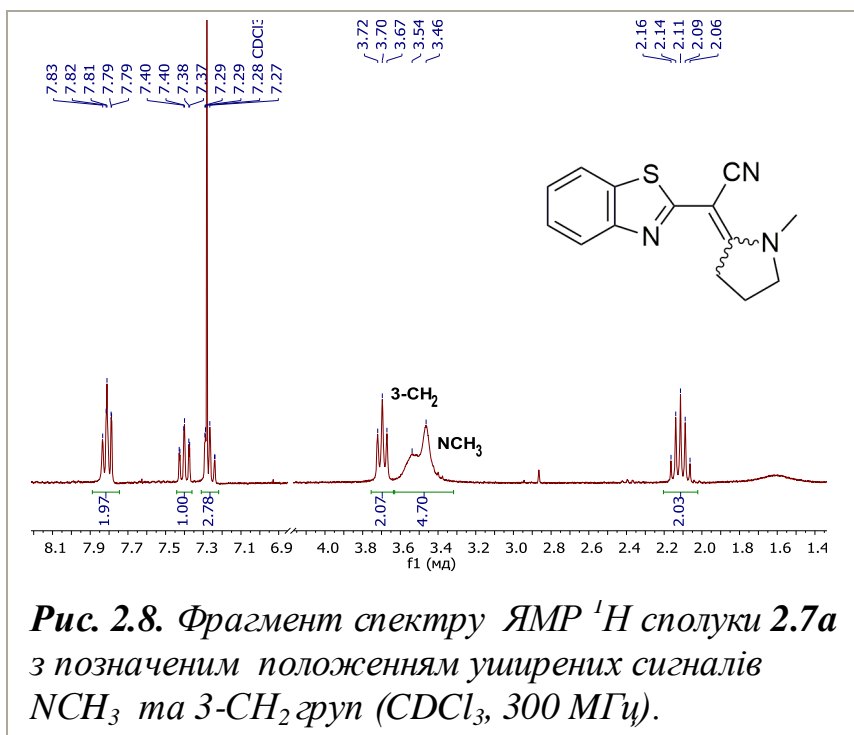
Зважаючи на те, що азагетероциклічний фрагмент та нітрильна група є потужними акцепторами електронної густини, можна припустити, що перехід між *E/Z* ізомерами відбувається через гетерополярний перехідний стан **A**, в якому можлива ефективна делокалізація негативного заряду (рис. 2.7).



Дані РСД, що вказують на делокалізацію заряду, разом з літературними даними про низький енергетичний бар'єр обертання спряжених енамінів навколо зв'язку C=C, дають підставу очікувати в спектрі ЯМР сигнали обох діастереомерів.

В спектрі ЯМР ^1H модельної сполуки **2.7a**, записаному в розчиннику CDCl_3 , спостерігається лише один набір сигналів. Проте сигнали протонів 3-

CH_2 ($\delta = 3.54$ м.ч.) та NCH_3 ($\delta = 3.46$ м.ч.) груп, що знаходяться поруч з подвійним $\text{C}=\text{C}$ зв'язком – уширені (рис. 2.8), що вказує на швидкий обмін між Z та E ізомерами в розчині.



В спектрах ЯМР ^1H записаних в CDCl_3 для інших енамінітрилів здебільшого був присутній один набір сигналів з подібним уширенням сигналів протонів, зближених з енамінним зв'язком $\text{C}=\text{C}$, або з'являлись мультиплети мінорного ізомеру.

З огляду на менше стеричне напруження присутнє в формі з *транс*-орієнтацією гетероциклічного замісника і $N\text{-R}$ фрагмента, логічно припустити, що переважаючим є E ізомер. Експериментальними доказами даного припущення є положення мультиплетів в спектрі ЯМР ^1H . Протони N -алкільного замісника в переважаючій формі зміщені в слабке поле по відношенню до мінорної. Такий зсув пояснюється дезекрануванням протонів анізотропним ефектом сусідньої нітрильної групи, що може відбуватися тільки тоді, коли сполука знаходиться в формі E ізомеру. Щодо протонів $N\text{-R}$ замісника в Z ізомері (мінорні сигнали), то вони екрановані гетероциклом і зміщені в сильне поле ($\Delta\delta$ до 1 м.ч.).

Для остаточного підтвердження приналежності кожного з сигналів E чи Z ізомеру, а також підтвердження переходу між формами в розчині, був проведений 2D NOESY експеримент (рис. 2.9).

В спектрі модельної сполуки – 2-(бензімідазол-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іліден)ацетонітрилі **2.13a** спостерігалися негативні кроспіки, що обумовлені

хімічним обміном між протонами $-CH_3$ ($\delta = 2.78, 3.37$ м.ч.) та $-NH-$ ($\delta = 11.75, 12.24$ м.ч.) груп Z та E ізомерів, а також між $-NH-$ та залишковою водою ($\delta = 3.33, 11.75, 12.24$ м.ч.). Позитивні кроспіки ідентифікують просторово зближені протони між якими виник ядерний ефект Оверхаузера (ЯЕО).

Кореляція 4-Н та 3- CH_2 , що відображається позитивним кроспіком з $\delta = 7.40, 3.34$ м.ч., є визначальною для співставлення сигналів переважаючої форми в спектрі з E ізомером (рис. 2.10).

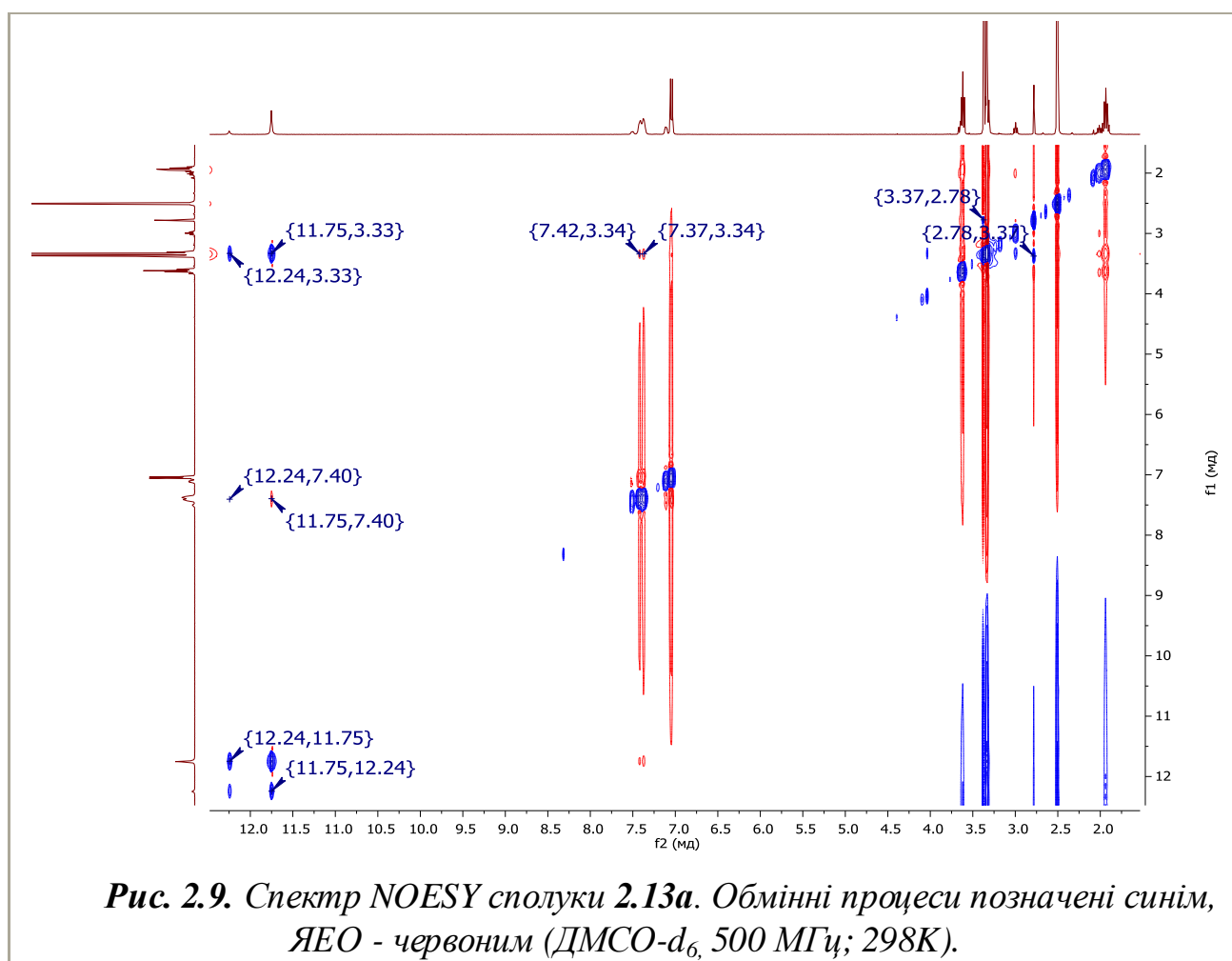
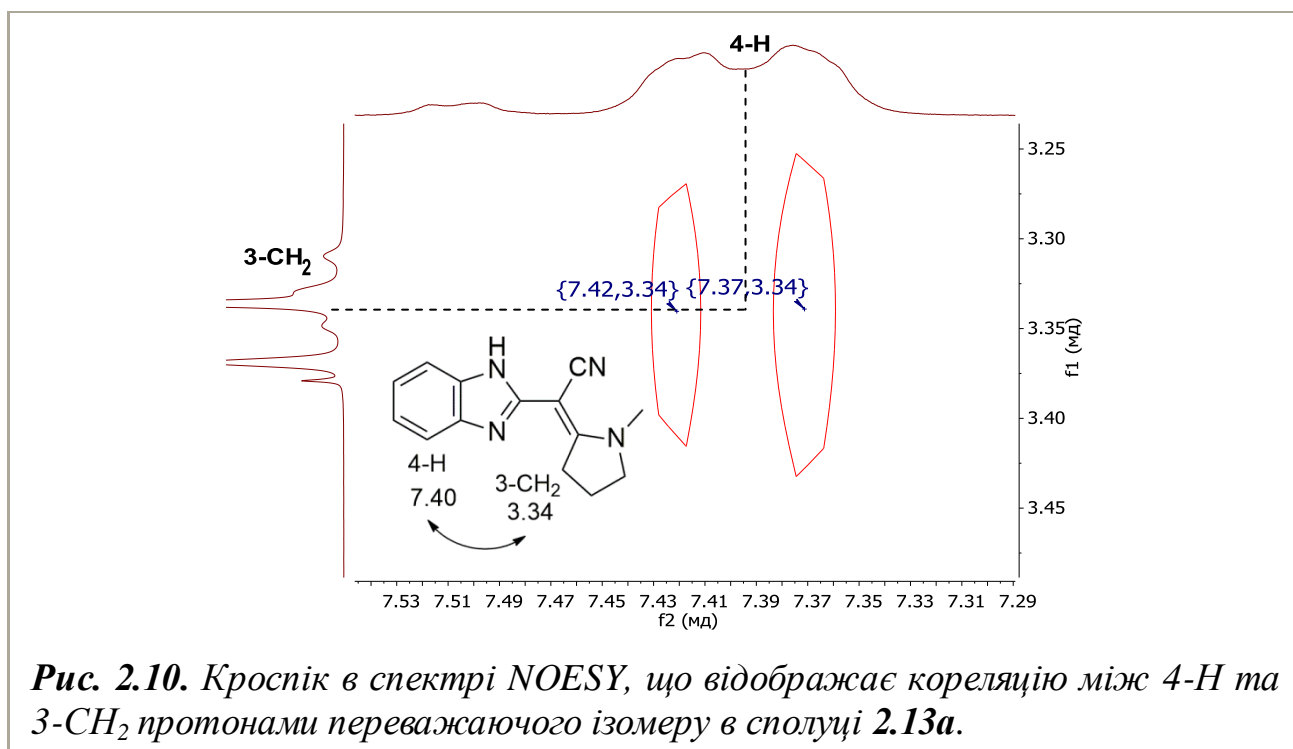


Рис. 2.9. Спектр NOESY сполуки **2.13a**. Обмінні процеси позначені синім, ЯЕО - червоним (ДМСО- d_6 , 500 МГц; 298К).



Отже, відсутність стеричних утруднення в *E* ізомері, роблять його переважачим в діастереомерній суміші незалежно від типу розчинника та структури енамініонітрилу. Такий експериментальний результат узгоджується з даними квантово-хімічних розрахунків, проведеними для сполук **2.7a** та **2.13a** за якими вільна енергія Гіббса (ΔG) *E* ізомеру була в усіх випадках менша ніж ΔG *Z* ізомеру, що свідчить про більшу стабільність *E* форми. Співвідношення між ізомерами розраховане за формулою розподілення Максвелла-Больцмана і наведене в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4. Співвідношення між *E/Z* ізомерами 2-бензо[*d*]імідазол-2-іл-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.7a** та 2-бензо[*d*]імідазол-2-іл-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.13a**.

Сполука	2.7a			
Співвідношення <i>E/Z</i>	46	30	29	28
Розчинник	CHCl ₃	(CH ₃) ₂ CO	CH ₃ OH	(CH ₃) ₂ SO
Сполука	2.13a			
Співвідношення <i>E/Z</i>	64	22	20	19
Розчинник	CHCl ₃	(CH ₃) ₂ CO	CH ₃ OH	(CH ₃) ₂ SO

Для дослідження динамічної поведінки сполук в розчині був проведений ЯМР ^1H експеримент при змінній температурі (Variable temperature experiment, VTP) для модельної сполуки **2.13a**. При охолодженні розчину в CDCl_3 до 213K з'являється другий набір сигналів, що відповідає *Z* ізомеру (таблиця 2.5).

Два уширені сигнали при 3.57 м.ч. (3-CH_2) та 3.46 м.ч. ($N\text{-CH}_3$) перетворювалися на чотири при охолодженні розчину до 213K: триплет (3.48 м.ч., $J = 7.7$ Гц, 3-CH_2) і синглет (3.45 м.ч., $N\text{-CH}_3$), що відповідали *E* ізомеру та триплет (3.08 м.ч., $J = 7.5$ Гц, 3-CH_2) і синглет (2.97 м.ч., $N\text{-CH}_3$), що відповідали *Z* ізомеру (рис. 2.13).

Отримані дані були використані для розрахунку вільної енергії активації (ΔG^\ddagger) для обміну між діастереомерами *E/Z* сполуки **2.13a**. Кінетичні параметри для нерівномірної популяції ізомерів були знайдені з модифікованого рівняння Блоха (1-3)¹⁰⁴.

$$[(\delta^2\tau^2-2)/3]^3 = (\Delta P)^2 \delta^2\tau^2 \quad (1), \quad \tau^{-1} = \tau_e^{-1} + \tau_z^{-1} \quad (2), \quad p_e\tau_e^{-1} = p_z\tau_z^{-1} \quad (3),$$

де δ – максимальна різниця між хімічними зсувами в радіанах, $\Delta P = p_e - p_z$, де p_e і p_z мольні частки діастереомерів, τ_e і τ_z середні тривалості життя ядер в оточеннях *E* та *Z*. Константи швидкості: $k_e = 1/\tau_e$, $k_z = 1/\tau_z$. Підставляючи отримані константи швидкості в рівняння Ейрінга (4), отримуємо значення $\Delta G^\ddagger_{E \rightarrow Z} = 14.4$ ккал/моль, $\Delta G^\ddagger_{Z \rightarrow E} = 13.3$ ккал/моль (коефіцієнт проходження (t) приймаємо за 1).

$$\ln \frac{k}{k_B T} = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (4),$$

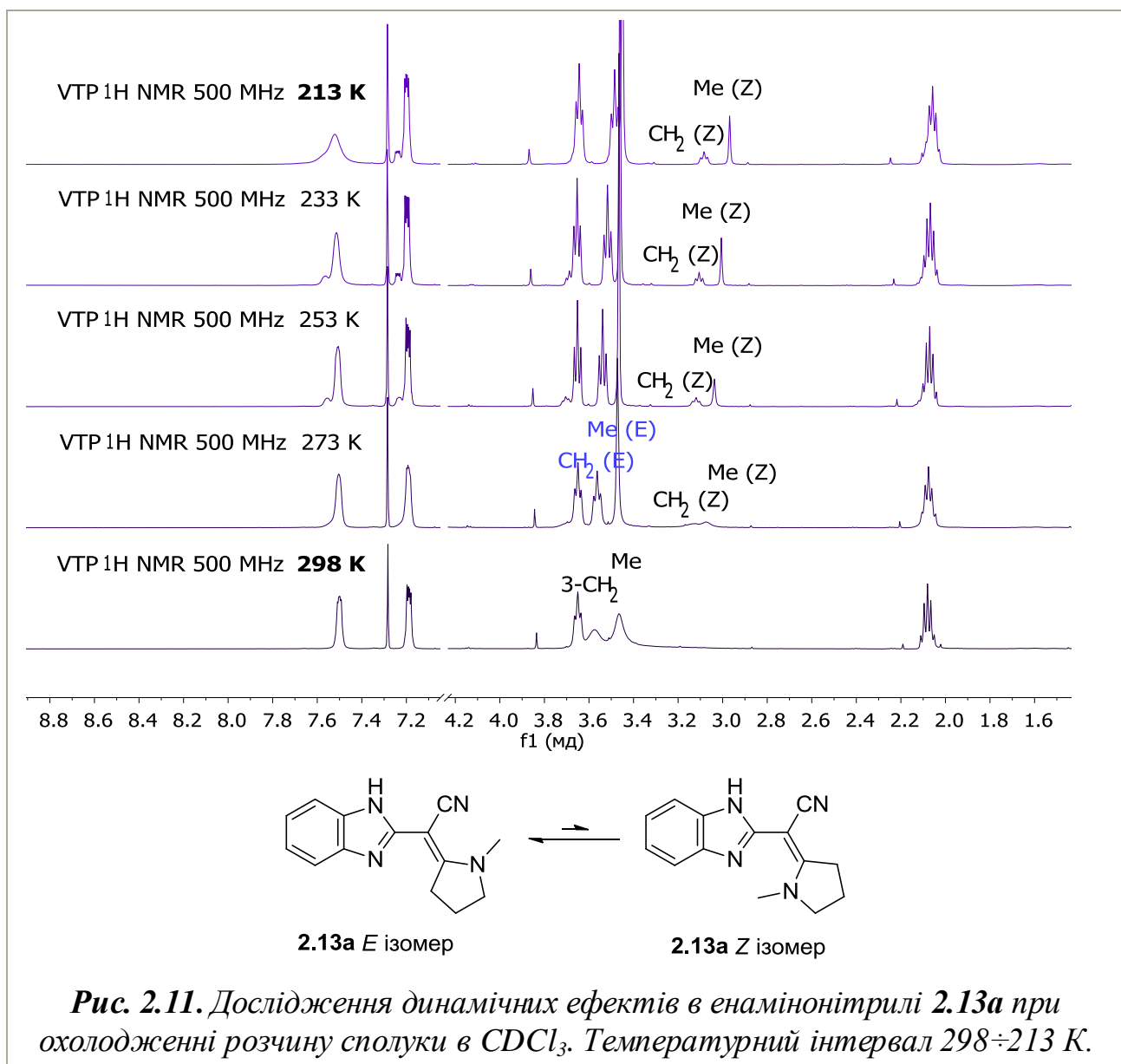
де k – константа швидкості, t – коефіцієнт проходження, k_B – стала Больцмана, h – стала Планка, T_K – температура коалесценції.

Температура коалесценції була знайдена як середнє значення між двома сусідніми точками, де відбувалось розділення сигналів ($T_K = 285$ K).

Значення ΔG^\ddagger узгоджуються з отриманими раніше для спряжених енамінів, що перебувають у вигляді рівноважної суміші діастереомерів¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ та характеризує процес ізомеризації як низькоенергетичний.

Таблиця 2.5. Вибрані хімічні зсуви та співвідношення ізомерів при різних температурах в спектрі ЯМР ^1H сполуки **2.13a** в CDCl_3

Приклад	Розчинник	Темп. (К)	Співвідношення E/Z	Хімічний зсув (м.ч.)					
				N-CH ₃	3-CH ₂	NH	N-CH ₃	3-CH ₂	NH
1	CDCl_3	298	суміш	3.46	3.57	-	-	-	-
2				2.13a E			2.13a Z		
	CDCl_3	213	7:1	3.45	3.48	9.89	3.08	2.97	10.88



Підсумок підрозділів 2.1 та 2.2. 2-Азагетарил-2-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрили були синтезовані як відомим методом, так і новими, які можна використовувати в препаративних цілях. Вивчення будови сполук РСД,

ЯМР за різних температур та в розчинниках різної полярності, квантово-хімічними розрахунками із застосуванням DFT показало, що 2-азагетарил-2-(1*H*-піролідин-2-іліден)ацетонітрили існують як в розчині, так і в твердому стані у формі *Z* ізомеру, а 2-азагетарил-2-(1-алкілпіролідин-2-іліден)ацетонітрили у вигляді *E* ізомеру в твердому стані та як суміш *Z/E* діастереомерів в розчині. Будова *Z* ізомеру в незаміщених енамініонітрилах стабілізується наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. За DFT-розрахунками кількість *E* форми < 0.1%.

Зважаючи на відсутність стеричних утруднень, в *N*-заміщених енамініонітрилах переважає *E* ізомер, але в спектрах спостерігаються і сигнали *Z* ізомеру. Розрахована вільна енергія активації обертання навколо енамінного C=C зв'язку складає: $\Delta G^\ddagger E \rightarrow Z = 14.4$ ккал/моль, $\Delta G^\ddagger Z \rightarrow E = 13.3$ ккал/моль, що характеризує такий процес як низькоенергетичний.

2.3. Синтез 2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів заміщених кватернізованими бензоазолами

Як було показано в роботі *К. Швиденко та ін.*,⁶³ введення акцепторного замісника до атома Нітрогену піролідину підвищує електрофільність сусіднього атома Карбону і, відповідно, утворені субстрати проявляють підвищену активність в реакції з нуклеофілами.

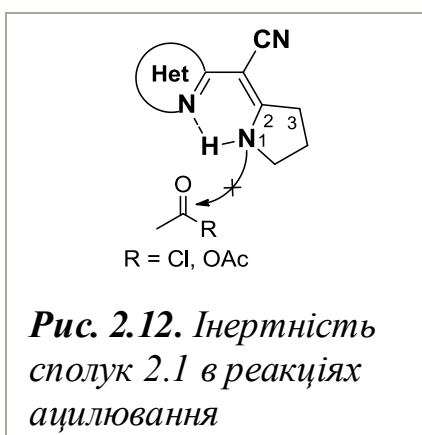


Рис. 2.12. Інертність сполук 2.1 в реакціях ацилювання

В рамках даної дисертаційної роботи була також здійснена спроба введення акцептора в енамініонітрили **2.1**, але дані сполуки були інертними в реакціях ацилювання (рис. 2.14).

З огляду на отримані результати, був обраний інший шлях активації C-2 положення енамініонітрильного фрагмента. Ідея полягала у збільшенні розділення зарядів в молекулі шляхом кватернізації атома Нітрогену гетероциклу.

Введення метильної групи в азагетероцикл алкілюванням *N*-метил заміщених енаміонітрилів **2.7a**, **2.13a**, **2.18a** ДМС або MeI спрацювало лише у випадку бензімідазольного замісника **2.13a** (схема 2.6). Отриманий продукт був аналогічним до синтезованого дією надлишку метил йодиду на незаміщений енаміонітрил **2.1f** (підрозділ 2.2). У випадку **2.7a** та **2.18a** кількісно виділяли лише вихідні сполуки.

Для вирішення поставленої синтетичної задачі, що виникла у зв'язку з невдалими спробами алкілювання енаміонітрилів **2.7a** та **2.18a**, ми скористалися підходом *О. Добриднева та ін.*¹⁰⁷, що передбачає введення метильної групи до гетарилацетонітрилу вже на першій стадії синтезу. В рамках дисертаційної роботи спосіб був використаний для синтезу і описаного авторами 2-(3-метилбензо[*d*]тіазол-2(3*H*)-іліден)ацетонітрилу **2.20**¹⁰⁷, і досі невідомого 2-(3-метилбензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-іліден)ацетонітрилу **2.19** (схема 2.6).

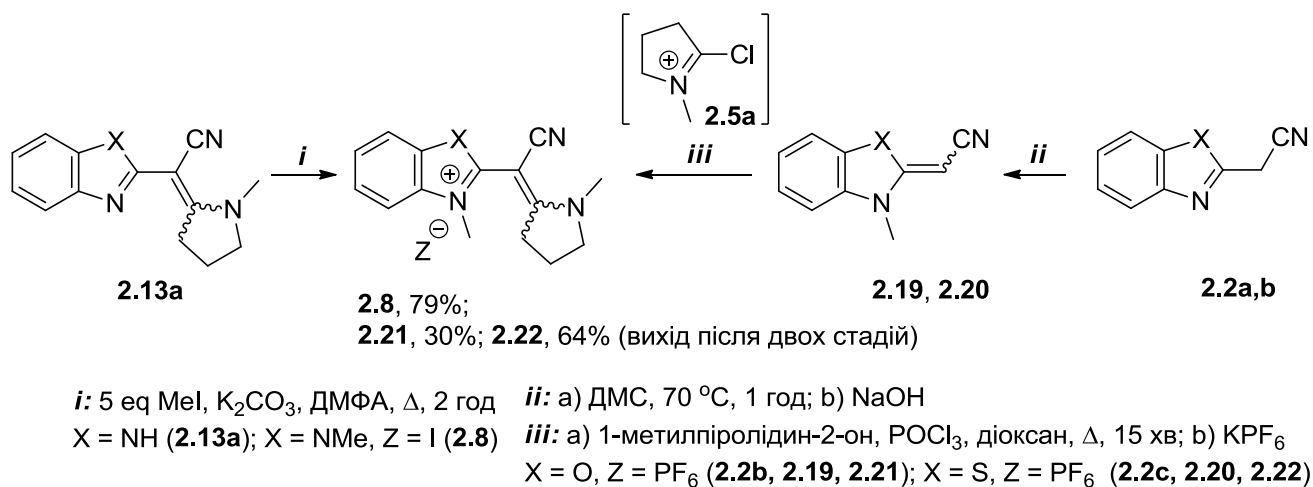
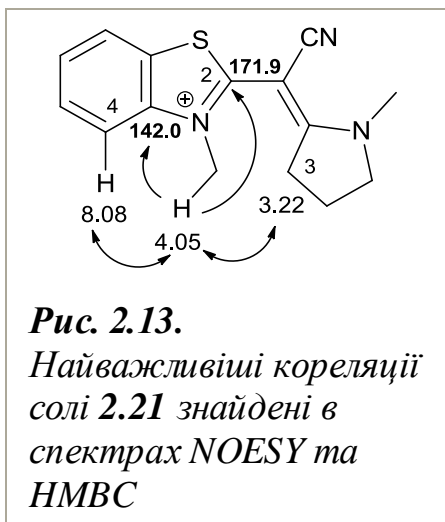


Схема 2.6. Синтез 2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів заміщених кватернізованими бензазолами **2.8**, **2.21**, **2.22**.

Для отримання сполук **2.21** та **2.22** був використаний метод створення C–C зв'язку, розроблений в рамках даної дисертаційної роботи для синтезу енаміонітрилів **2.1** та **2.7** (підрозділи 2.1 та 2.2). Він полягав в генеруванні *in situ* катіону 5-хлоро-3,4-дигідро-2*H*-піролінія **2.5a** та його наступному приєднанні по енамінному подвійному зв'язку *N*-метилгетарилацетонітрилів **2.19** та **2.20** (схема 2.6).

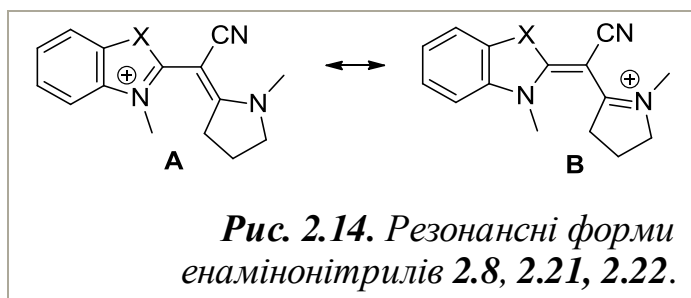
Під час реакції утворюється емульсія, яка розділяється на два шари при припиненні перемішування. Нижній шар в'язкої рідини – речовини **2.21** та **2.22**, відділяють та перетворюють на тверду форму шляхом зміни протиіона з Cl^- на PF_6^- .



В спектрах ЯМР ^1H кватернізованих 3-азагетариленамінотрилів **2.21** та **2.22** спостерігається один набір сигналів, що з огляду на проведені дослідження для *N*-заміщених енамінотрилів (див. підрозділ 2.2) має відповідати менш стерично утрудненому *E* ізомеру. Співвіднесення сигналів у спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C модельної сполуки **2.21** зі структурними фрагментами молекули з використанням

гомоядерних (COSY) та гетроядерних (HMQC, HMBC) методик 2D ЯМР і наступне проведення NOESY експерименту, дозволили побачити ЯЕО між протонами 3- CH_2 піролідину та $-\text{CH}_3$ азагетероциклу (креспик: $\delta = 3.22, 4.05$ м.ч.), що підтверджує існування сполуки **2.21** саме у вигляді *E* ізомеру (рис. 2.13). Зважаючи на приблизно однаковий хімічний зсув відповідних протонів в спектрі ЯМР ^1H бензоксазольного похідного **2.22**, можна стверджувати, що воно існує також у формі *E* ізомеру.

Для таких катіонних структур, з можливою міграцією електронної густини можна передбачити існування двох резонансних структур з локалізацією позитивного



заряду на атомі Нітрогену азагетероциклу **A** або на атомі Нітрогену піролідину **B** (рис. 2.14). Кореляції сигналу $-\text{CH}_3$ групи, який зміщений в слабке поле, і, відповідно, демонструє її розміщення біля атома Нітрогену з більш позитивним зарядом, з сигналами С-2 та сусіднім до Нітрогену вузловим атомом Карбону

бензотіазолу (рис. 2.13) вказує на її розміщення саме біля атома Нітрогену бензотіазольного гетероциклу.

У випадку сполук **2.8**, в яких гетероциклічним замісником є 1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-3-іум (X = NMe), гетероцикл має вісь симетрії другого порядку і, відповідно, сигнали обох метильних груп проявляються в спектрі ЯМР ^1H , як синглет (6H), що зміщений в слабе поле, по відношенню до сигналу *N*-CH₃ групи піролідину.

Відповідно до наведених експериментальних фактів, можна зробити висновок, що вклад резонансної структури **A** є більшим.

В спектрах ЯМР ^{31}P сполук **2.21** та **2.22** присутній септет, а в спектрах ЯМР ^{19}F – дублет. Вказані мультиплети виникають як наслідок спін-спінової взаємодії між ядрами ^{31}P та ^{19}F зі спінами $\frac{1}{2}$.

В спектрах ЯМР ^{13}C сполук **2.8**, **2.21** та **2.22** спостерігається слабопольний зсув сигналу С-2 атома енамінітрильного фрагмента в порівнянні з нейтральними аналогами, що вказує на збільшення дезекранування, в зв'язку зі зміщенням електронної густини до електродефіцитного атома Нітрогену.

Таблиця 2.6. Порівняння хімічного зсуву С-2 атома енамінітрильного фрагмента в *N*-заміщених незаряджених енамінітрилах **2.13a**, **2.7a**, **2.18a** та їх аналогах з кватернізованими азаетероциклічними замісниками **2.8**, **2.21**, **2.22**.

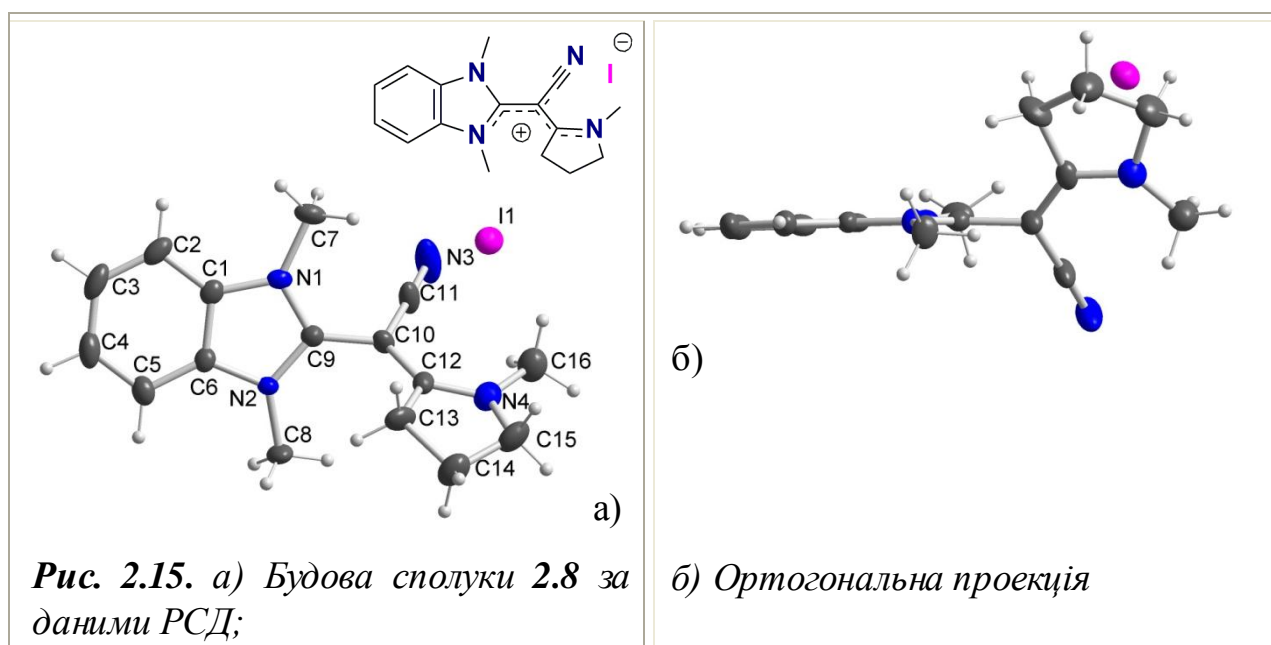
Приклад	Сполука	Хімічний зсув С-2 атома енамінітрильного фрагмента, (м.ч.)	Розчинник
1	2.13a	167.0	(CD ₃) ₂ SO
2	2.8	170.7	CDCl ₃
3	2.7a	167.6	(CD ₃) ₂ SO
4	2.21	170.7	(CD ₃) ₂ SO
5	2.18a	168.0	CDCl ₃
6	2.22	173.9	CD ₃ CN

В спектрах ЯМР ^1H сполук **2.8**, в яких азаетероциклічним замісником є 1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-3-іум, спостерігається подвійний набір

сигналів. Аналіз їх хімічних зсувів приводить до висновку, що сполука існує в формі *E* і *Z* ізомерів (таблиця 2.7).^k

Таблиця 2.7. Хімічні зсуви *N*-CH₃ та 3-CH₂ груп сполуки 2.8, що визначають приналежність набору сигналів *E* чи *Z* ізомеру.

Приклад	Розчинник	Співвідношення <i>E/Z</i>	Хімічний зсув (м.ч.)			
			2.8 <i>E</i>		2.8 <i>Z</i>	
			N-CH ₃	3-CH ₂	N-CH ₃	3-CH ₂
1	CDCl ₃	1.4:1	3.60	2.94	2.76	3.36
2	CD ₃ CN	1:1.2	3.51	2.51	2.46	3.25



За даними РСД сполука 2.8 перебуває в формі *E* ізомеру. Двогранний кут між площинами піролідинового кільця та 1,3-диметилбензімідазолу складає 53°. Нітрильна група та піролідін знаходяться приблизно в одній площині, відхилення атомів від усередненої площини лежить в межах 0.20 Å. Подібно до бензімідазоліл-заміщеного аналогу 2.13а в молекулі відбувається укорочення зв'язку N4–C12 (1.33 Å) та подовження зв'язку C12–C10 (1.39 Å), що свідчить про делокалізацію електронної густини енамінного фрагмента. Зважаючи на значення двогранного кута, логічно припустити, що делокалізація на

^k Сигнали, що потрапляють в область екранування азагетероциклу (*N*-CH₃ *Z* ізомеру та 3-CH₂ *E* ізомеру) зміщені в сильне поле, а ті, що потрапляють в область дезекранування нітрильної групи (*N*-CH₃ *E* ізомеру та 3-CH₂ *Z* ізомеру) в слабке поле. Методика такого розрізнення була описана в підрозділі 2.2.

азагетероциклі ускладнена його виведенням з площини молекули і відбувається, більшою мірою, на нітрильній групі (рис. 2.15).

Теоретичний розрахунок часткових зарядів на атомах в сполучі з кватернізованим замісником **2.8** та її нейтрального аналогу **2.13a** з використанням DFT показав, що частковий позитивний заряд на С-2 атомі піролідину в **2.8** дорівнює +0.435, тоді як в сполучі **2.13a** в аналогічному положенні заряд складає + 0.372. Такий результат узгоджується з висновком про збільшену електронодефіцитність атома С-2, зробленого з експериментальних даних (слабопольний зсув сигналу С-2 атомів в спектрі ЯМР ^{13}C).

Таким чином, енамінітрили з кватернізованими азагетероциклічними замісниками можна отримати двома шляхами, один з яких включає введення алкільної групи до гетарилацетонітрилу на першій стадії синтезу і є більш універсальним. Позитивний заряд органічної частини молекули сприяє розділенню зарядів і внаслідок цього збільшує електронодефіцитність С-2 атома енамінітрильного фрагмента.

2.4. Синтез 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів

Як показав огляд літератури (див. розділ 1), відома лише одна публікація²⁶, в якій представлена функціоналізація другого положення оксіндолу шляхом алкільовання атома Оксигену з наступним введенням електроноакцепторного фрагмента (схема 2.7).

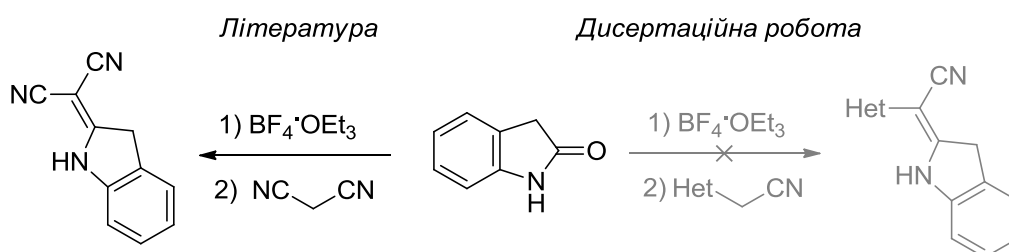


Схема 2.7. Функціоналізація С-2 положення оксіндолу.

Проблемою на шляху до отримання бібліотеки речовин даним методом, є зсув рівноваги в проміжному продукті синтезу від 2-метокси-3H-індолу до 2-

метокси-1*H*-індолу,²⁴ що знижує електрофільність С-2 атома Карбону (див. підрозділ 1.2).

Спроба сторення С–С зв'язку між С-2 положенням оксіндолу та гетарилацетонітрилом, здійснена в даній роботі, була невдалою (схема 2.7,).

Щоб обійти проблему рівноваги, потрібно зробити процес переходу в рівноважну форму 2-метокси-1*H*-індол неможливим або енергетично не вигідним. Одним із шляхів вирішення може бути введенням замісника в С-3 положення оксіндолу.

В ролі вихідної сполуки нами був вибраний індолін-2,3-діон **2.23**, який має карбонільну групу в третьому положенні циклу. Відомо,³⁸⁻⁴⁰ що його функціоналізація нуклеофілами по другому положенню проходить через утворення проміжного імідохлориду, який виділяють, розчиняють в більш полярному розчиннику і вводять в наступну реакцію конденсації. З огляду на низьку стабільність проміжного продукту (імідохлориду), що суттєво впливає на виходи реакції, в даній дисертаційній роботі було запропоновано підхід, який включає стадію генерації імідохлориду *in situ* (~ 1 год, кип'ятіння в бензені) з наступною його конденсацією з гетарилацетонітрилом (схема 2.8).

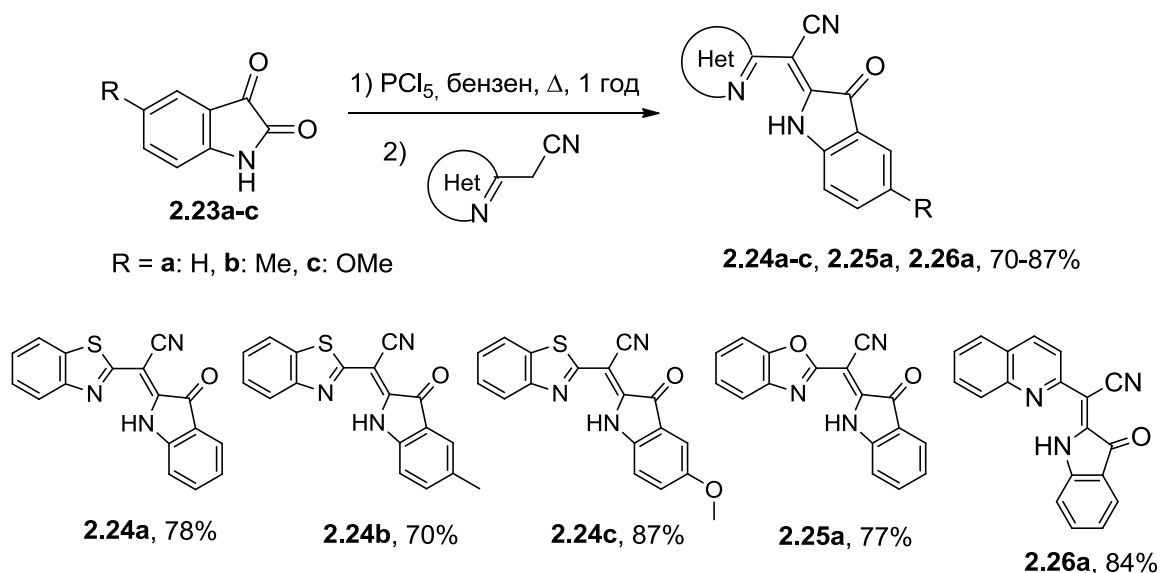
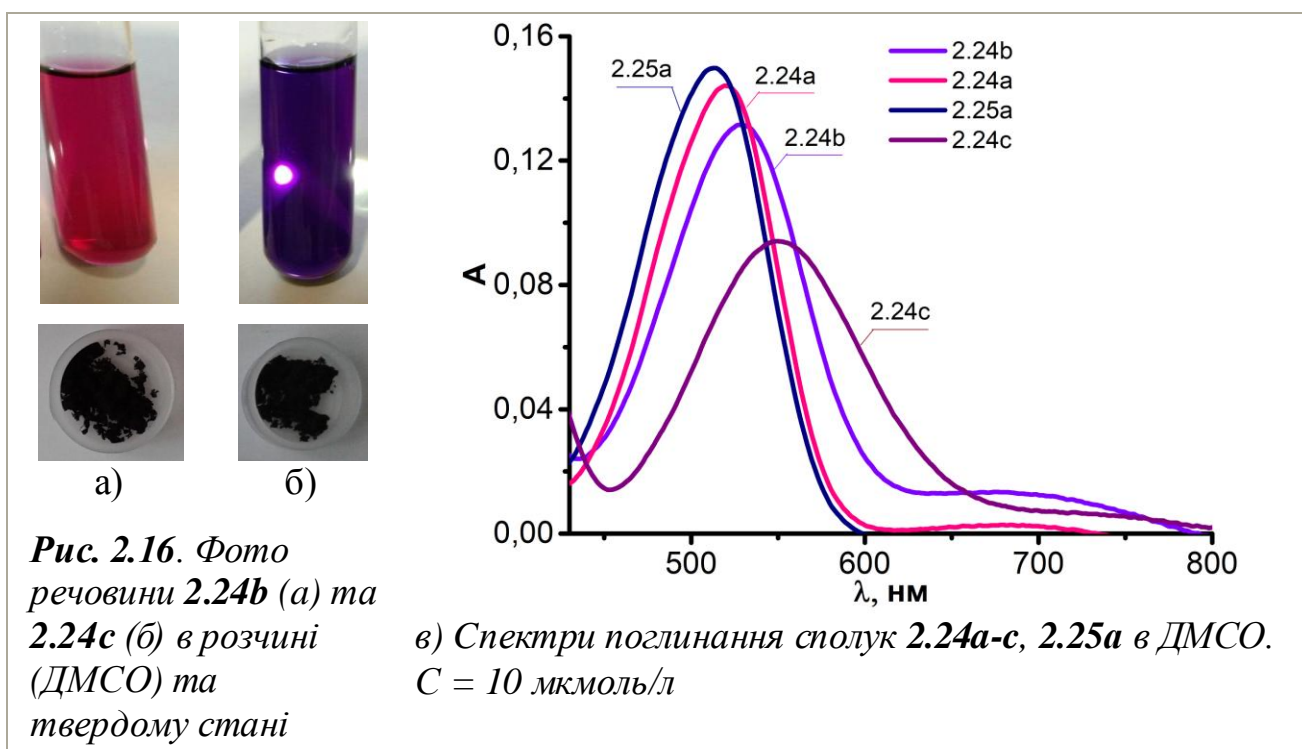


Схема 2.8. Синтез 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксіндолін-2-іліден)ацетонітрилів **2.24-2.26**.

При цьому, час реакції складає близько 1 год, лімітуючи стадія – утворення імідохлориду. Продукти утворюються з високими виходами і очищуються фільтруванням через шар силікагелю (елюент дихлорометан).

Отримані 2-гетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрили є яскраво забарвленими сполуками від червоного до фіолетового кольору. Вони мають низьку розчинність в органічних розчинниках і воді, що є характерним для похідних ізатину.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ Спектри світлопоглинання сполук **2.24а-с**, **2.25а**, записані в ДМСО, характеризуються смугами з λ_{\max} поглинання у діапазоні 515-550 нм (рис. 2.16, таблиця 2.8).



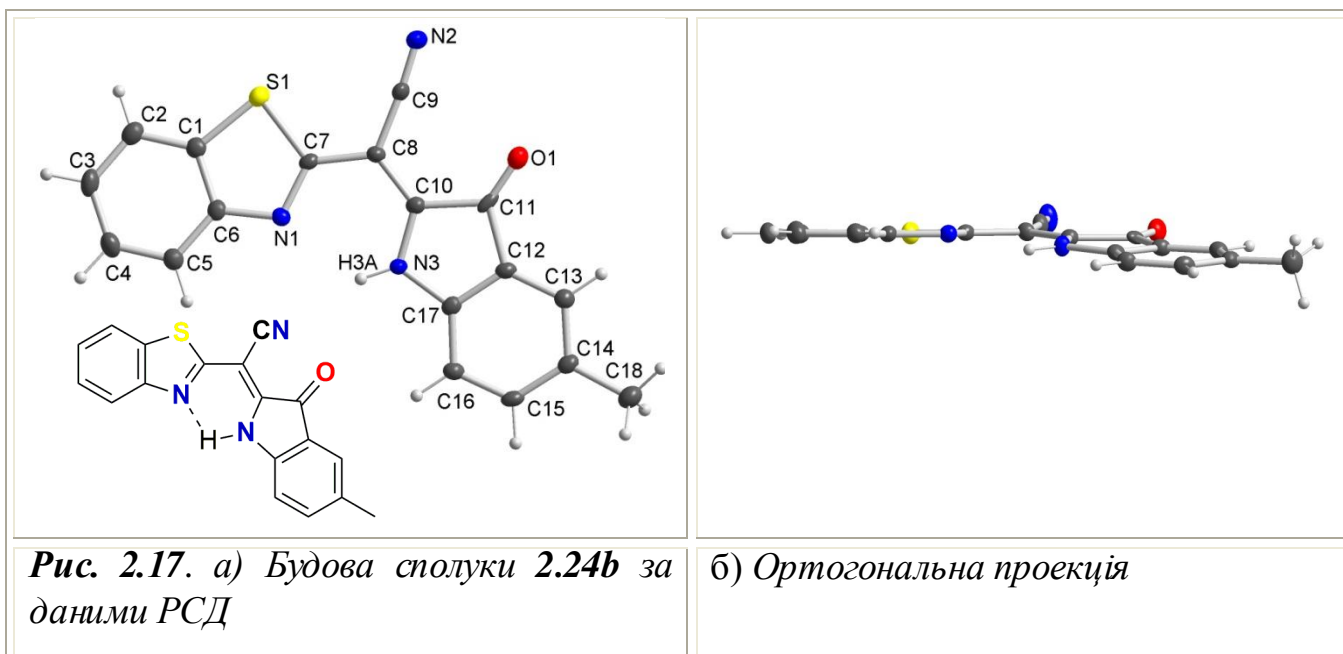
Таблиця 2.8. Спектрофотометричні характеристики розчинів сполук **2.24а-с**, **2.25**.

Приклад	Сполука	λ_{\max} , нм	$\epsilon^{\lambda_{\max}}$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹ , 10 ⁴
1	2.24а	520	1,48±0,05
2	2.24b	530	1,38±0,05
3	2.24с	550	1,03±0,05
4	2.25а	515	1,66±0,10

Спостерігається очікувана симбатна залежність між збільшенням донорності замісника в п'ятому положенні 3-оксоіндолу (H→Me→OMe) і

батохромним зсувом λ_{\max} поглинання в спектрах, що відбувається як наслідок зменшення енергетичної щілини між НОМО та LUMO рівнями.

В спектрах ЯМР ^1H сполук **2.24-2.26** спостерігається уширений синглет протону NH групи в області 11.4–12.0 м.ч. Як і для аналогів з піролідиновим кільцем **2.1**, такий зсув обумовлений внутрішньомолекулярним водневим зв'язком між Нітрогеном гетероциклу та Гідрогеном NH групи піролідину. За даними РСД довжина зв'язку $\text{N3}\cdots\text{N1}$ складає 2.15 Å, кут $\text{N3-N3A}\cdots\text{N1}$ 123.3° (рис. 2.17). Слабопольний зсув додатково посилюється дезекрануючим ефектом карбонільної групи, що знаходиться в спряженні з електронною парою атома Нітрогену.



Двогранний кут між площинами 3-оксоіндолу та бензотіазолу в сполуці **2.24b** складає 8.8° (рис. 2.17, б)), що свідчить про ефективну делокалізацію заряду в молекулі.

За допомогою 2D ЯМР спектроскопії (COSY, HMQC, HMBC) були зроблені віднесення сигналів в спектрах ЯМР ^1H та ^{13}C з фрагментами молекули (рис. 2.18).

У випадку реакції ізатину з 2-(3-метилбензо[*d*]тіазоліл-2(3*H*)-іліден)ацетонітрилом **2.19** продуктом реакції є не очікувана сіль **A**, аналог якої був отриманий в реакції з *N*-метилпіролідин-2-онами **2.12** (див. підрозділ 2.3), а основа **2.27a**. Зміщення енамінно-імінної рівноваги викликано позитивним зарядом на кватернізованому атомі Нітрогену (схема 2.9).

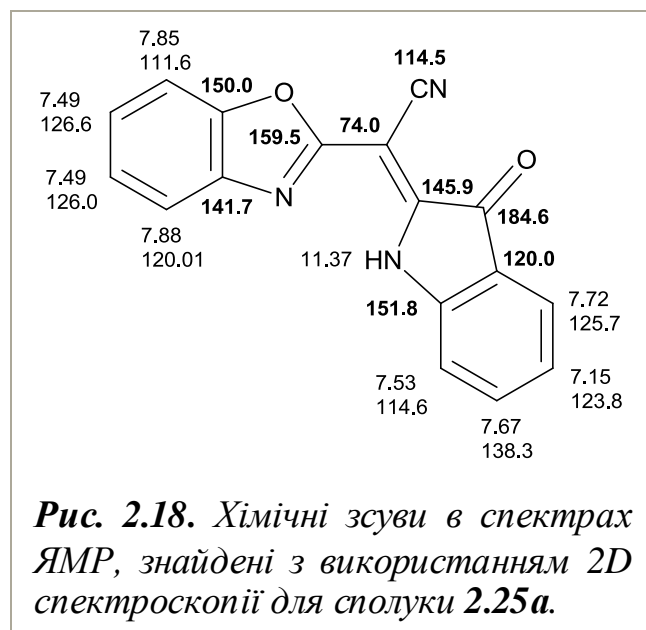


Рис. 2.18. Хімічні зсуви в спектрах ЯМР, знайдені з використанням 2D спектроскопії для сполуки **2.25a**.

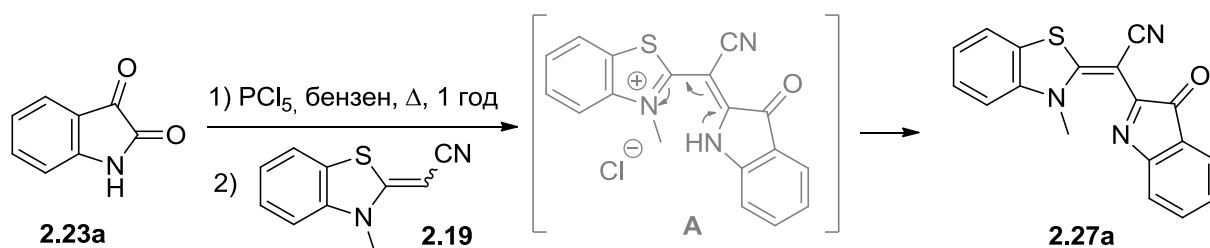
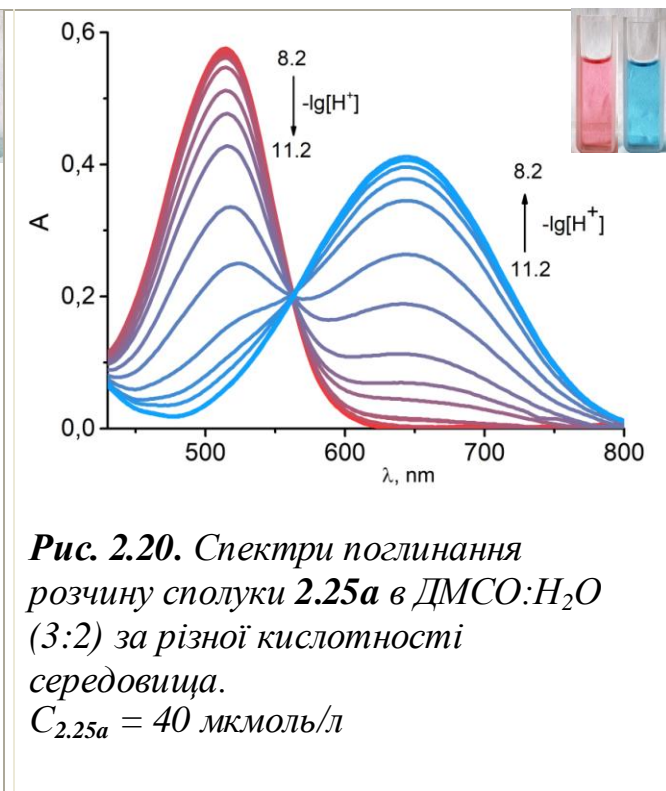
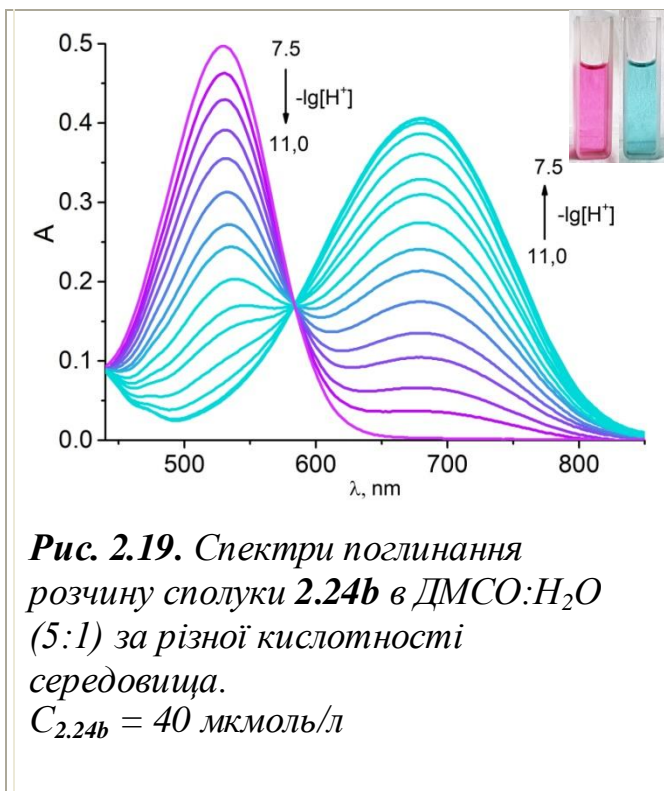


Схема 2.9. Взаємодія ізатину **2.23a** з *N*-метилбензотіазолілацетонітрилом **2.19**.

Висновки щодо структури синтезованої молекули були зроблені на підставі ІЧ спектрів, в яких відсутнє характеристичне коливання NH групи, а також спектрів ЯМР ^1H , в яких відсутній слабкопольний сигнал протону NH групи.

Особливістю 2-функціоналізованих-3-оксоіндолів **2.24-2.26** є їх поведінка при зміні кислотності середовища. Протолітичні властивості сполук **2.24b** та **2.25a** були досліджені в системі ДМСО: H_2O 5:1 при рН 3.8-11.0 для **2.24b** (рис. 2.19) та ДМСО: H_2O 3:2 при рН 3.8-11.2 для **2.25a** (рис. 2.20). На рисунках представлені спектри від рН 7.5 для **2.24b** та рН 8.2 для **2.25a**, оскільки зміна світлопоглинання розчинів в межах кислотності $-\lg C(\text{H}^+)$ від 3.8 до 7.5 для **2.24b** та від 3.8 до 10.0 для **2.25a** не перевищує 5%.



При підвищенні основності середовища відбувається батохромний зсув λ_{max} поглинання на 150 нм у випадку **2.24b** ($\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 680$ нм) та 130 нм у випадку **2.25a** ($\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 665$ нм). При цьому візуально можна спостерігати зміну кольору розчинів з пурпурового на блакитний.

На підставі отриманих даних були розраховані умовні константи дисоціації (рKa) сполук **2.24b** і **2.25a**, що складають 10.09 ± 0.05 та 10.96 ± 0.25 відповідно.

Зважаючи на відносну легкість депротонування 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів, була здійснена спроба їх алкілювання. Як було зазначено раніше (див. підрозділ 2.1), 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрили **2.1** вимагають жорстких умов для проведення алкілювання по атому Нітрогену піролідину. І навіть в такому випадку відбувається лише часткова конверсія вихідної речовини. У випадку ж 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів метилювання модельної сполуки **2.24b** відбувається вже при кімнатній температурі в присутності еквівалентної кількості поташу (схема 2.10).

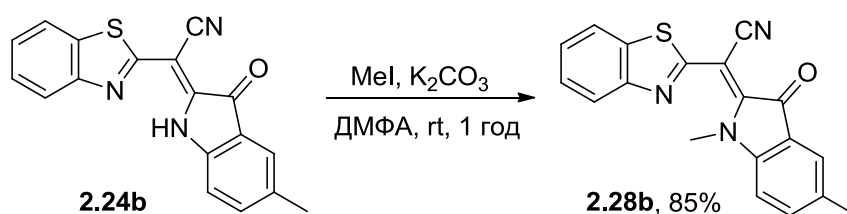


Схема 2.10. Алкілювання 2-бензо[*d*]тіазол-2-іл-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилу **2.24b**

Таким чином, розроблені препаративні методи синтезу 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідін-2-іліден)ацетонітрилів та 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів дозволяють вивчити можливість функціоналізації зазначених сполук по реакційноздатним центрам. Здійснене детальне вивчення будови таких 2-азагетариленамінонітрилів дозволяє прогнозувати їх поведінку в реакціях з нуклеофілами та електрофілами.

Просторово-близьке розташування донорних атомів Нітрогену в *N*-незаміщених піролідинах та 3-оксоіндолінах дає можливість передбачити їхню здатність до координації атомів з вакантними орбіталями. Результати відповідних досліджень представлені в розділі 5.

РОЗДІЛ 3. 2-АЗАГЕТАРИЛ-2-(1-R-ПРОЛІДИН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНИТРИЛИ В РОЛІ 1,3-ДИЕЛЕКТРОФІЛІВ. СИНТЕЗ ПІРАЗОЛІВ/ІЗОКСАЗОЛІВ ТА ЇХ ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ

В другому розділі обговорювалась делокалізація електронної густини енамінного фрагмента 2-азагетарил-2-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів на нітрильній групі та азагетроциклічному фрагменті. Це викликає зсув в енамінно-імінній рівновазі та збільшує електрофільність С-2 атома Карбону енамінонітрильного фрагмента водночас знижуючи електрофільність нітрильної групи. Такий об'єднаний ефект є підставою вважати, що такі 1,3-діелектрофіли здатні реагувати з бінуклеофілами з високою регіоселективністю, відкриваючи шлях до швидкого двоетапного (починаючи з азагетарилацетонітрилу) синтезу бібліотеки щільно заміщених 3-(ω -амінопропіл)-4-гетарил-5-амінопіразолів **3.1-3.7**, досі представлених лише одним прикладом¹⁰ (рис. 3.1).

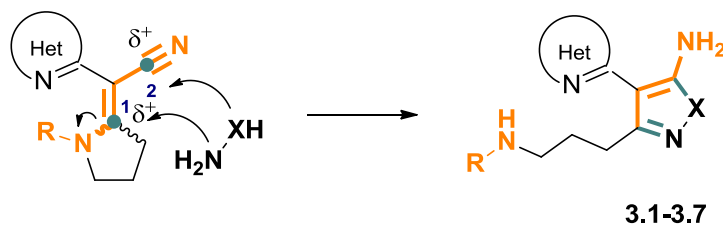


Рис. 3.1. 2-Азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрили в ролі 1,3-діелектрофілів.

В даному розділі будуть розглянуті реакції енамінонітрилів, що відрізняються розподіленням електронної густини в молекулі, а також просторовою будовою (розділ 2) з 1,2-бінуклеофілами. Вивчено: 1) вплив введення алкільного замісника до атома Нітрогену піролідину, що сприяє розриву внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (підрозділ 3.1), а також 2) вплив природи та ступеня заміщеності атома Нітрогену бензоазолу (підрозділ 3.2) на перебіг реакції з 1,2-бінуклеофілами.

Синтезовані поліаміноазоли вступають в реакції регіоселективної функціоналізації, конденсації в тетрациклічні системи, реакції відновлювального дезамінування з наступною С-Н активацією п'ятого положення циклу та крос-сполученням за Сузукі-Міяура (пункт 3.1.1).

3.1. Реакції 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з 1,2-бінуклеофілами за участі С-2 атома піролідинового фрагмента і атома Карбону нітрильної групи

З літератури відома невелика кількість реакцій піролідин-2-іліденацетонітрилів з 1,2-бінуклеофілами, що пов'язано з пасивністю перших (див. пункт 1.3.2). За відсутності активації С-2 положення піролідину реакція відбувається в жорстких умовах (надлишок 1,2-бінуклеофіла, висока температура).

В даній роботі, спроби проведення реакції *N*-незаміщених піролідинів **2.1** з 1,2-бінуклеофілами при підвищеній температурі з надлишком 1,2-бінуклеофіла, завершувались лише виділенням вихідної речовини в незмінному стані або продукту розпаду – гетарилацетонітрилу.

Реакція *N*-алкілпіролідинів **2.7, 2.13-2.15**, в яких відсутня можливість утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку на відміну від **2.1**, з 1,2-бінуклеофілами була успішною. Реакція проходила при температурі кипіння діоксану, в 10–20-кратному надлишку бінуклеофіла з задовільними виходами (50–85%) (схема 3.1).^{102, 110}

Природа алкільного замісника при атомі Нітрогену піролідину майже не впливала на ефективність реакції (**3.1a-c**), так як і природа гетероциклічного замісника, хоча з бензотіазолом систематично спостерігався вищий вихід. У випадку гідразин гідрата спостерігався менший вихід реакції в порівнянні з метилгідразином (**3.1c vs. 3.2c**), в той час як ефективність гідроксиламіну була приблизно такою ж (**3.4b vs. 3.5b**).

3-(ω -Амінопропіл)-4-гетарил-5-амінопіразоли **3.1–3.4, 3.6** та ізоксазоли **3.5, 3.7** були отримані в індивідуальному стані після упарювання реакційної суміші

6.25–6.94 м.ч. (рис. 3.2). Цей сигнал зміщений в слабке поле в ізоксазолах через вплив негативного індуктивного ефекту сусіднього атома Оксигену (**3.6a**, 8.04 м.ч.; **3.5b**, 8.20 м.ч.). В обох випадках при додаванні D₂O сигнал протонів NH₂ групи зникає.

В спектрах ЯМР ¹³C присутні три сигнали, що відповідають четвертинним атомам Карбону азольного кільця. Сигнал із хімічним зсувом 147.1–149.0 м.ч. відповідає С-5 атому піразольного кільця. В ізоксазолах він зсунутий в слабке поле ($\delta \sim 169.2\text{--}170.5$ м.ч.). Сигнали при 90.3–100.8 м.ч. та 148.6–161.3 м.ч. належать, відповідно, С-4 атому з'єднаному з гетероциклічним замісником та С-3 атому з'єднаному з ω -амінопропільним ланцюгом.

Відповідно до даних РСД кристалів сполук **3.1a**, **3.1c** та **3.2a**, бензотіазольний фрагмент майже компланарний з піразольним кільцем, двогранний кут між відповідними площинами складає 6.48° для **3.1a**, 1.16° для **3.1c** та 5.09° для **3.2a**. Така орієнтація молекули стабілізується присутністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між протонами аміногрупи та Нітрогеном бензотіазолу. В кристалічній решітці молекули **3.2a** розташовуються антипаралельно одна до одної і утворюють комплементарну пару. Таке пакування стабілізоване міжмолекулярними водневими зв'язками (H4A...N5 2.00 Å, N4-H4A...N5 164.8°) (рис. 3.3).

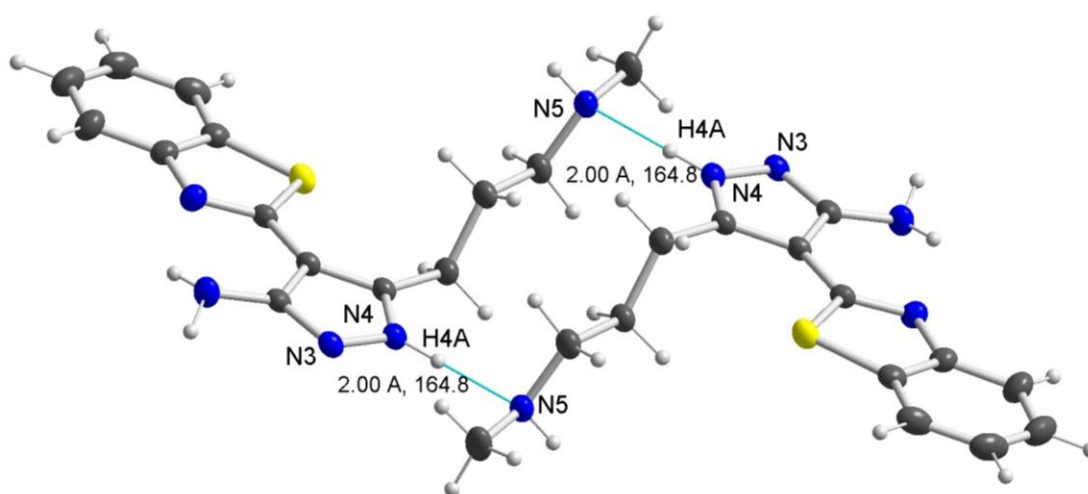
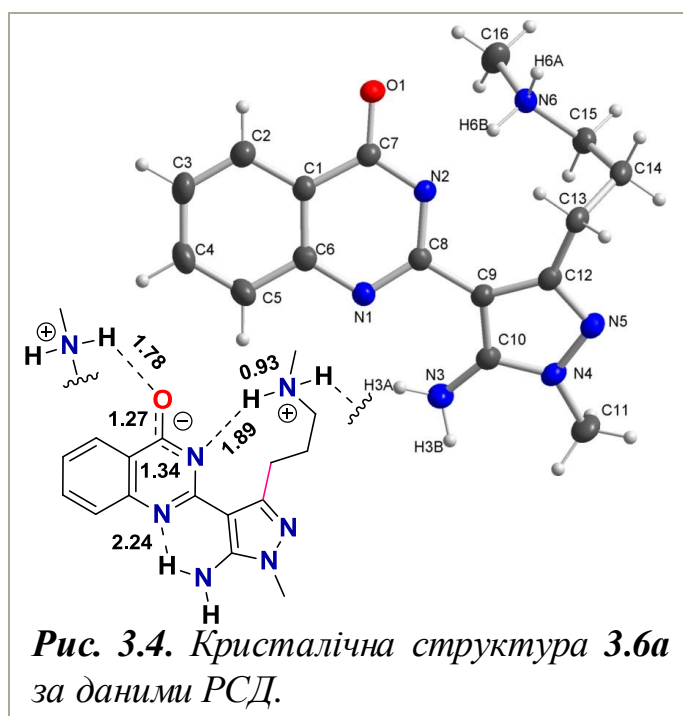


Рис. 3.3. Структура сполуки **3.2a** за даними РСД. Утворення водневих зв'язків в комплементарній парі сполуки **3.2a**.

РСД сполуки **3.6a** з хіназоліноновим замісником (рис. 3.4) продемонструвало досить цікавий результат. Атом Гідрогену, що був розташований біля N2 в вихідній сполуці **2.15a**, в піразолі **3.6a** ковалентно зв'язаний із N6 атомом аліфатичного ланцюга. (N6–H6B 0.93 Å). Пара електронів N2 при цьому сильніше спряжена з сусідньою карбонільною групою, що відображається в скороченні N2–C7 (1.340 Å) та подовженні C7–O1 (1.273 Å) зв'язків в порівнянні з вихідним енамініонітрилом **2.15a** (N2–C7, 1.378 Å; C7–O1, 1.230 Å).

N2 утворює внутрішньо молекулярний водневий зв'язок з H6B (N2⋯H6B, 1.89 Å; N6–H6B⋯N2, 175.49°), в той час як O1 утворює міжмолекулярний водневий зв'язок з H6A (O1⋯H6A, 1.78 Å; N6–H6A⋯O1, 170.96°) сусідньої молекули (рис. 3.4). Взаємне розташування площин піразольного кільця та хіназолінону (двогранний кут 19.65°) дає



можливість молекулі знаходитися в енергетично вигідній конформації з максимально близьким розташуванням N2–H6B та N1–H3A атомів (H3A⋯N1, 2.24 Å; N3–H3A⋯N1, 127.29°).

З огляду на структурні та аналітичні дані отримані для попередників піразолів – енамініонітрилів, а також на інформацію представлену з цього питання в літературі^{62, 65}, було зроблено висновок, що трансформація піролідинів в піразоли відбувається за механізмом ANSARO (Addition of Nucleophile – Spiro Annulation – Ring opening) (схема 3.2).

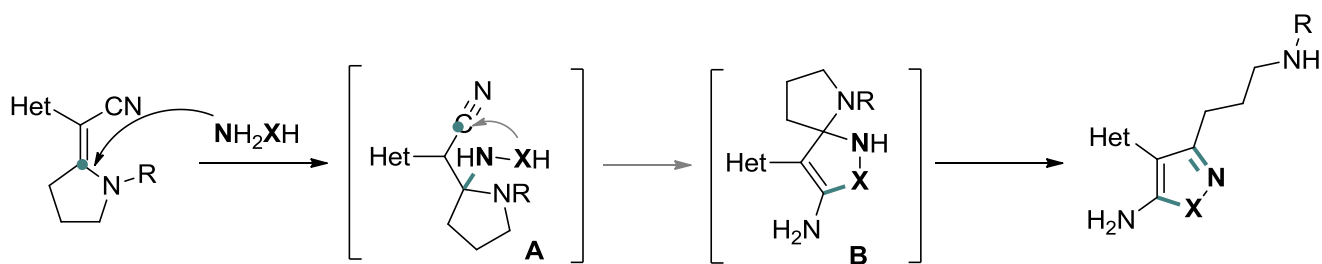


Схема 3.2. Запропонований механізм реакції енаміонітрилів з 1,2-бінуклеофілами.

Механізм реакції включає нуклеофільну атаку атома Нітрогену енаміонітрильного С-2 атома піролідину **A** з наступною взаємодією другого атома бінуклеофіла з Карбоном нітрильної групи і утворення спіро-інтермедіату **B**. Розрив піролідинового циклу зумовлює ароматизацію піразольного циклу і утворення ω -амінопропільного ланцюга.

3.1.1. Регіоселективна функціоналізація 3-(ω -амінопропіл)-4-азагетарил-5-амінопіразолів

Першим завданням було продемонструвати можливість регіоселективної функціоналізації аміногруп.

Без сумніву, вторинна аліфатична аміногрупа більш нуклеофільна, ніж первинна ароматична. Алкілювання вторинної аміногрупи проходить в м'яких умовах, при кімнатній температурі, в присутності 1 екв. основи та 2.2 екв. алкілюючого реагенту, залишаючи ароматичну аміногрупу без змін (схема 3.3). В результаті реакції утворюється білий осад сполуки **3.8**. Симетризація оточення атома Нітрогену, що досягається при утворенні триметиламонійної солі, знижує константу ядерної квадрупольної взаємодії, що дає можливість спостерігати спін-спінову взаємодію ^{14}N - ^{13}C Карбонів метилу ($J_{\text{CN}} = 4$ Гц) та метилену ($J_{\text{CN}} = 3$ Гц) в спектрі ЯМР ^{13}C .

Багаторазові спроби провести елімінування за Гофманом з метою отримання алкєну **3.9** завершувались лише виділенням вихідної амонійної солі **3.8** або повною деградацією при проведенні реакції в більш жорстких умовах.

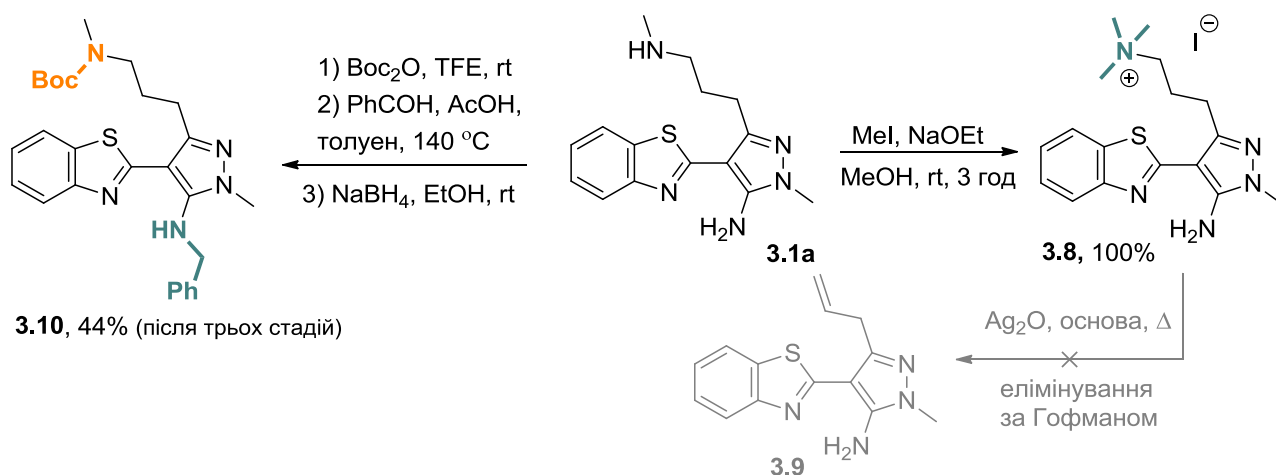


Схема 3.3. Регіоселективне алкілювання аміногруп модельної сполуки **3.1a**.

Регіоселективна функціоналізація первинної аміногрупи вимагає попереднього захисту вторинної аліфатичної. Для цього сполука **3.1a** була введена в реакцію з ді-*трет*-бутил-дикарбонатом (Boc_2O) в трифлуороетанолі.¹¹¹ Реакція завершується за 10 хв. Вихід цільового продукту складає 93% після очищення колонковою хроматографією (схема 3.3).

Після постанови захисту, сполука була введена в реакцію відновлюваного амінування за участі первинної ароматичної аміногрупи. В літературі описано, що у випадку 5-амінопіразолів зазначена реакція проходить навіть без активації кислотою при температурі $60\text{ }^\circ\text{C}$.¹¹²

На противагу описаним результатам, первинна аміногрупа Boc -захищеного піразолу **3.1a** вступала у взаємодію з альдегідом лише при підвищеній температурі, в присутності кислоти. Утворені онови Шиффа нестійкі і на повітрі швидко гідролізують до вихідних речовин. Після декількох спроб, ми підібрали оптимальні умови для синтезу, що включали використання герметично закритої посудини та інертної атмосфери для отримання основи Шиффа. Наступне відновлення натрій боргідридом відбувалось швидко у протондонорному розчиннику. Після розділенні вихідної речовини **3.1a** та бажаного продукту **3.10** методом колонкової хроматографії, вихід останнього складав 47% із розрахунку на кількість сполуки, що прореагувала. Вихідна речовина **3.1a** була кількісно регенована (схема 3.3).

Зближене просторове розташування 5-аміногрупи піразолу та NH бензімідазолу в сполуці **3.3a** робить можливим їх конденсацію з електрофілами, такими як ортоестери. За допомогою даного підходу була отримана тетрациклічна сполука 3*H*-бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*]піразоло[4,3-*e*]піримідин **3.11** (схема 3.4, шлях 1). Каркас піразолопіримідину, що утворюється під час реакції, лежить в основі класу інгібіторів глікоген синтази кінази-3, ензиму, що бере участь у розвитку таких хвороб як діабет II типу, хвороба Альцгеймера, рак, нейродегенеративні розлади та запалення.¹¹³

Реакція проходить при кип'ятінні суміші піразолу **3.3a** та 1,1,1-триетоксиетану в присутності оцтового ангідриду – водовіднімаючого агента, без якого реакція не добігає кінця. Необхідність останнього демонструє низьку стабільність утвореного піримідинового кільця, що гідролізує до вихідного піразолу в сильноокислих чи сильноосновних умовах.

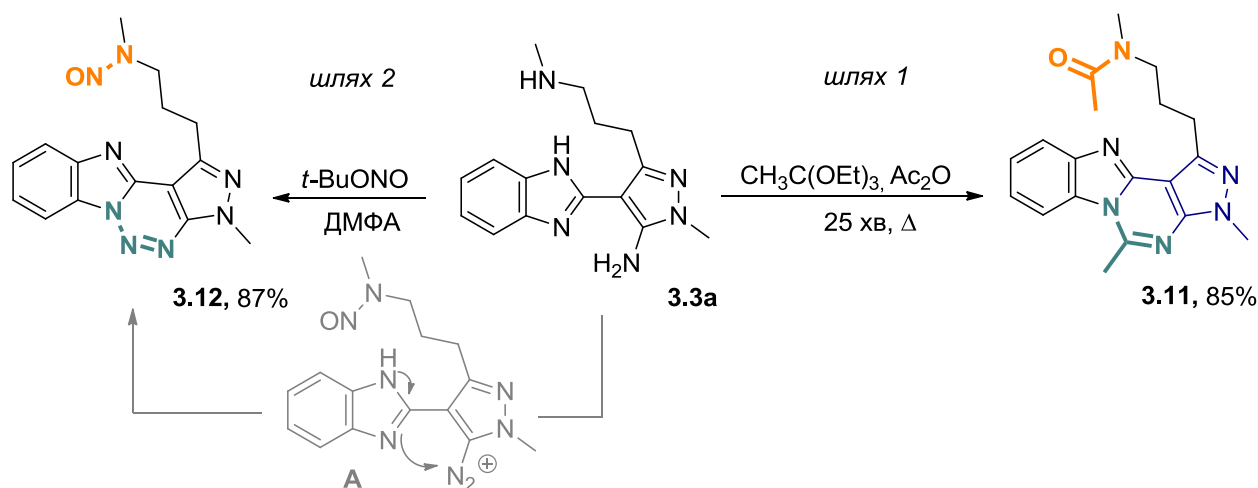


Схема 3.4. Синтез тетрациклічних ароматичних систем **3.11**, **3.12**.

В нейтральних умовах продукт реакції **3.11** був виділений та охарактеризований. В спектрі ЯМР ^1H спостерігається подвійний набір сигналів, що відповідає двом ротамерам. Крім того, через порушення симетрії бензімідазольного фрагмента, присутньої у вихідній сполуці **3.3a**, сигнали ароматичних протонів в сполуці **3.11** чітко розділені на чотири окремі мультиплети: два дублети при 7.94 та 8.04 м.ч. та два дублети дублетів при 7.41 та 7.53 м.ч. (див. додатки).

Подібна тетрациклічна ароматична сполука була отримана обробкою піразолу **3.3a** надлишком *tert*-бутил нітриту в ДМФА (схема 3.4, шлях 2). В цих умовах відбувається нуклеофільна атака атомом Нітрогену імідазолу діазонієвого інтермедіату **A**, в результаті якої утворюється триазин **3.12** з виходом 87% після очистки методом колонкової хроматографії. Реакція супроводжується нітрузуванням вторинної аліфатичної аміногрупи. До цього часу імідазотриазини описані не були, а відтак їх утворенням нам вдалось розширити хімічний простір гетероциклічної хімії.

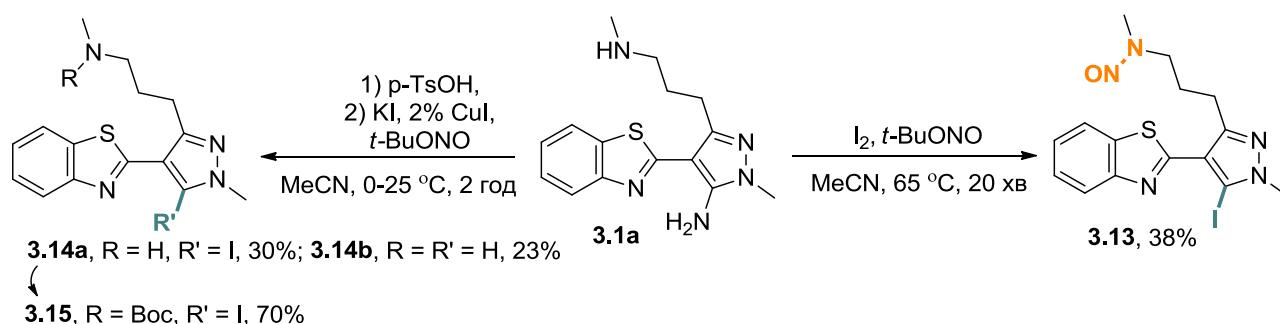


Схема 3.5. Реакція йодування 5-амінопіразолу **3.1a** за Зандмейєром.

Використовуючи реакцію діазотування, ми дослідили лабільність 5-аміногрупи (схема 3.5). Спершу була перевірена можливість 5-амінопіразолів вступати в реакцію типу Зандемейєра. Після численних спроб, було встановлено, що для уникнення утворення побічних продуктів реакція має проводитися в наступних умовах: 65 °C, надлишок *tert*-бутил нітриту (5 екв.) та кристалічного йоду (4.3 екв.) в ацетонітрилі.¹¹⁴ За цією методикою 5-йодопіразол **3.13** утворювався з виходом 38%. Як було зазначено при синтезі сполуки **3.12**, вторинна аміногрупа при цьому нітрузується. Побічний процес нітрузування можна уникнути додаванням до суміші тозилатної кислоти (TsOH); в цих умовах вторинна аміногрупа захищена у вигляді амонійної солі, а первинна вступає в реакцію діазотуванням з наступним перетворенням проміжного інтермедіату в 5-йодопіразол **3.14a** з виходом 30%.

Цікаво, що основним побічним продуктом реакції є 5*H*-піразол **3.14b** (~1:1), що утворюється внаслідок відновлювального дезамінування піразолу **3.3a**.

Утворення зв'язку С–І легко відслідковувати за спектром ЯМР ^{13}C : С-5 атом піразолу має сильнопольний зсув через екрануючий ефект сусіднього атома І (**3.1a**, 147.1 м.ч.; **3.14a**, 86.5 м.ч.).

При наступному захисті вторинної аміногрупи *tert*-бутилоксикарбонілом (Вос) утворюється сполука **3.15** з виходом 70%. Вихід після двох кроків: йодування–захист складає 21%, що є майже в два рази менше, ніж після однокольової реакції йодування–нітрозування – 38%. Ефективність останнього підходу нашоєхує на думку про використання NO як можливої захисної групи.

Наступним кроком було введення отриманих йодопіразолів в реакцію крос-сполучення за Сузукі-Міяура з низкою боронових кислот (схема 3.6). Перша спроба, в якій використовувався 5-йодопіразол з вільною NH групою **3.14a** та 4-метоксифенілборонова кислота, завершилась утворенням бажаного продукту **3.16a** з виходом 71%. Реакція проходила в інертній атмосфері, з 5% каталізатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в розчиннику діоксан-вода і з Cs_2CO_3 в ролі основи. Присутність вільної вторинної аміногрупи ускладнює очистку методом колонкової хроматографії, відтак зменшення виходу може бути пов'язано із втратою продукту на колонці.

Зважаючи на отриманий результат, ми спробували ввести в реакцію крос-сполучення продукт з *N*-Вос захищеною вторинною аміногрупою **3.15**. В цьому випадку після колонкової хроматографії бажаний продукт **3.16b** був виділений з кількісним виходом 98%. За допомогою даної стратегії синтезу було отримано сполуки **3.17** та **3.18** з кількісним виходом та **3.19** з виходом 72%. У випадку *орто*-заміщених 2-нітрофеніл- та 2,6-біс(трифлуорометил)фенілборонових кислот реакція крос-сполучення не відбувалася, у зв'язку зі стеричними перешкодами навколо реакційноздатних центрів.

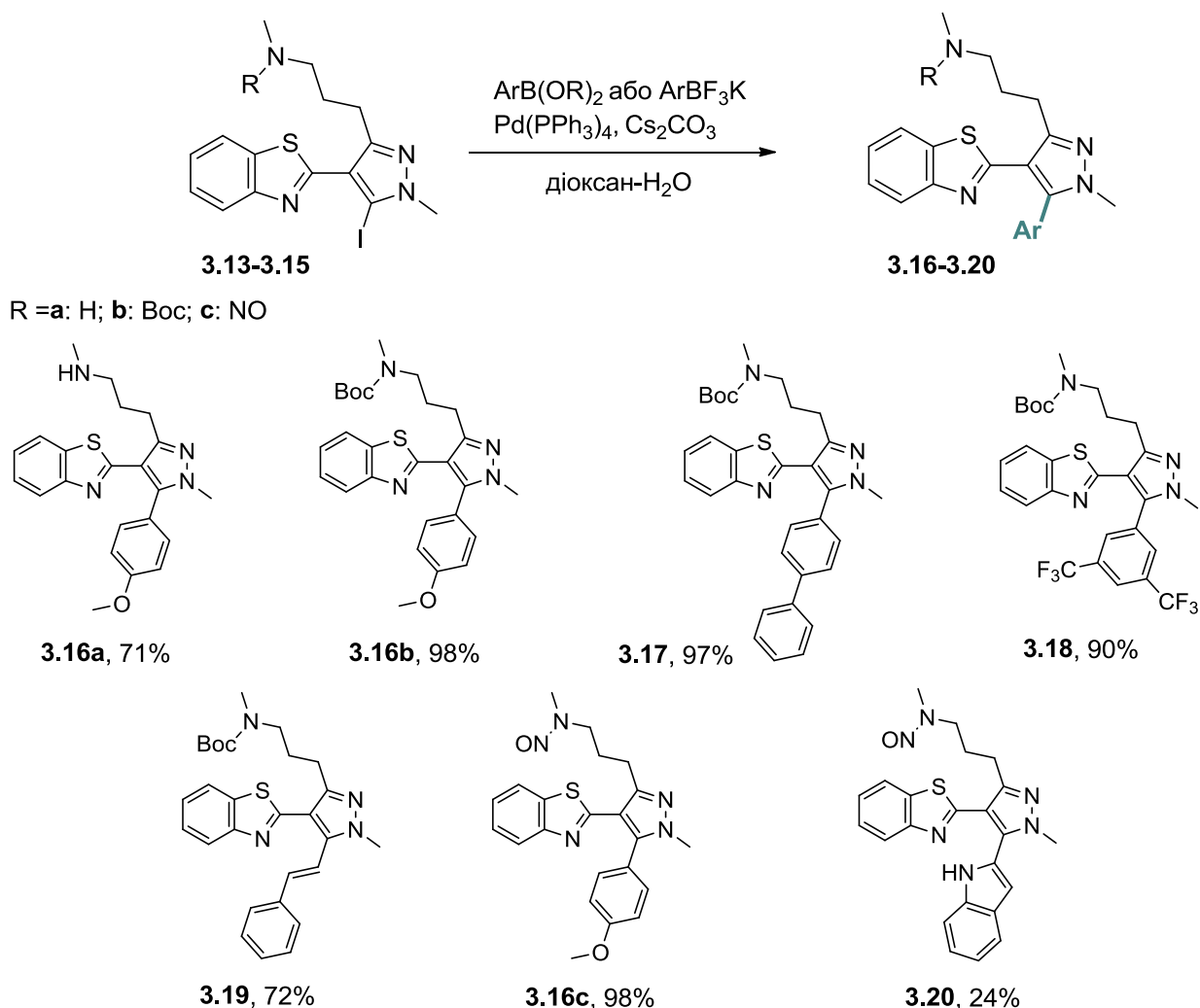
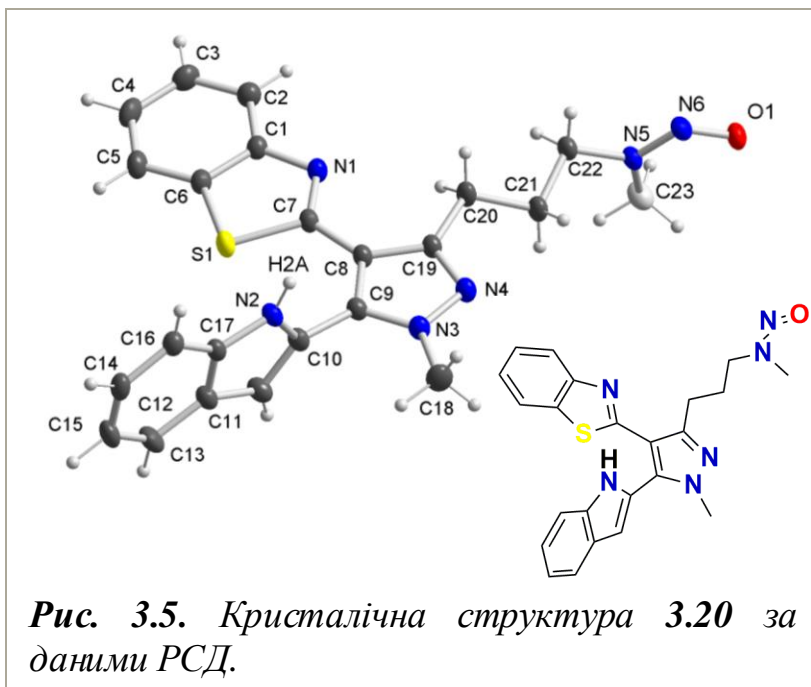


Схема 3.6. Крос-сполучення за Сузукі-Міяура 5-йодопіразолів **3.13-3.15**.

З огляду на більшу ефективність підходу до синтезу сполуки **3.13** (вихід 38% vs. 21% **3.14a**), нами вперше було досліджено використання нітрозаміну в ролі захисної групи в реакції крос-сполучення за Сузукі-Міяура. Ідея спрацювала, і в результаті реакції була отримана сполука **3.16c** з кількісним виходом (схема 3.6). Також за допомогою даної стратегії нам вдалось отримати сполуку **3.20** з *N*-Boc-індол-2-трифлуороборату, але реакція проходила в більш жорстких умовах: тефлонова герметично зачинена посудина, 140 °С, що спричиняли термоліз Boc групи.



За даними РСД 5-індол-2-ілпіразолу **3.20** площина індолу розміщена перпендикулярно до площини піразолу (89.7°); бензотіазол та піразол майже компланарні, кут між площинами складає 3.9° (рис. 3.5). Таке взаєморозташування гетероциклічних замісників в

ядрі піразолу стабілізоване міжмолекулярними водневими зв'язками в комплементарній парі, що складається з антипаралельно розташованих молекул 5-індол-2-ілпіразолу ($\text{H2A} \cdots \text{O1}$ 2.02 Å, $\text{N2-H2A} \cdots \text{O1}$ 171.3°).

Як було вказано в коментарях до схеми 3.4, основним побічним продуктом реакції йодування (~1:1) є 5*H*-піразол **3.14b**, що утворюється внаслідок відновлювального дезамінування піразолу **3.1a**. Зважаючи на отримані результати, ми дослідили чи може таке відновлення проходити з більшою ефективністю і давати виключно 5*H*-піразол. За методикою, що була описана для дезамінування ароматичних амінів¹¹⁵, нам вдалось провести реакцію радикального дезамінування 4-бензотіазол-2-ілпіразолу **3.1a** в продукт **3.21** з використанням *t*-BuONO та ДМФА.

На відміну від реакції з 4-бензімідазол-2-ілпіразолом **3.3a**, в даному випадку внутрішньомолекулярна атака атома Нітрогену гетероциклу на діазонієвий інтермедіат з утворенням триазину не відбувається (див. схему 3.4). Замість цього утворений радикал піразолілдіазонію зазнає гомолітичного розщеплення з наступною атакою піразоліл-радикалу атома Гідрогену молекули розчинника (схема 3.7).

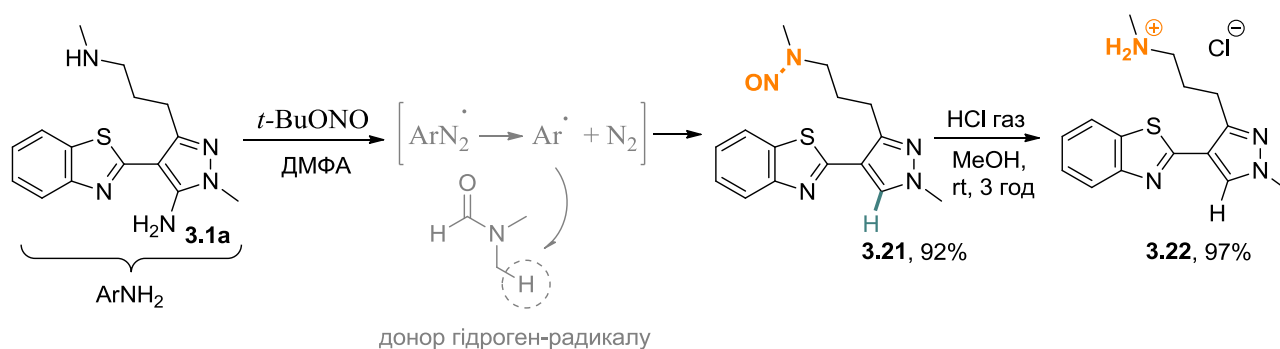


Схема 3.7. Відновлюване дезамінування 4-бензотіазол-2-імідазолу **3.1a**.

Автори¹¹⁵ зазначають, що ацетонітрил також може бути донором гідроген-радикалу, але конверсія з ДМФА проходить більш ефективно. При чому, відновлення відбувається як наслідок трансферу гідроген-радикалу в першу чергу з *N*-метил групи ДМФА, а не з формільної. Про це свідчить приблизно однакові виходи продуктів при проведенні реакції в ДМФА та тетраметилсечовині.

Як і для сполуки **3.20**, в спектрі ЯМР ¹H 5*H*-піразолу **3.21** спостерігається подвійний набір сигналів, що пов'язано з присутністю двох ротамерів; синглет новоутвореного 5-Н протону спостерігається при 7.88 м.ч (розчинник CDCl₃).

Зняття нітрузо-захисту проходить при пропусканні газоподібного HCl через метанольний розчин сполуки **3.21**. При цьому утворюється амонійна сіль **3.22** з кількісним виходом. В спектрі ЯМР ¹H, записаному в ДМСО-*d*₆, уширений синглет при 8.94 м.ч., що зникає при додаванні D₂O, відповідає двом протонам амонію.

Хоча, нітрузоаміни рідко виступають захисними групами (перш за все, внаслідок своїх канцерогенних властивостей¹¹⁶), в нашому випадку, зважаючи на легкість їх отримання та зняття, їх використання є привабливим в реакціях крос-сполучення. Окрім цього відомо,¹¹⁷ що нітрузоаміни зумовлюють зміну полярності (umprolung) вторинних амінів. Як наслідок, реакції з електрофілами можуть проходити по α-положенню після попереднього депротонування останнього. Такий підхід відкриває можливість до створення розгалуженого ω-аміноалкільного ланцюга.

Ще однією ідеєю, яку нам вдалось реалізувати, була активація 5-Н положення піразолів з наступним їх введенням в реакцію крос-сполучення. За допомогою описаної процедури:¹¹⁸⁻¹¹⁹ 70 °С, Pd(OAc)₂, 4-бromoанізол, тетрабутиламонійацетат, нагрівання в диметилацетаміді (ДМА), ми знайшли прямий шлях до синтезу **3.16c** з кількісним виходом (схема 3.8).

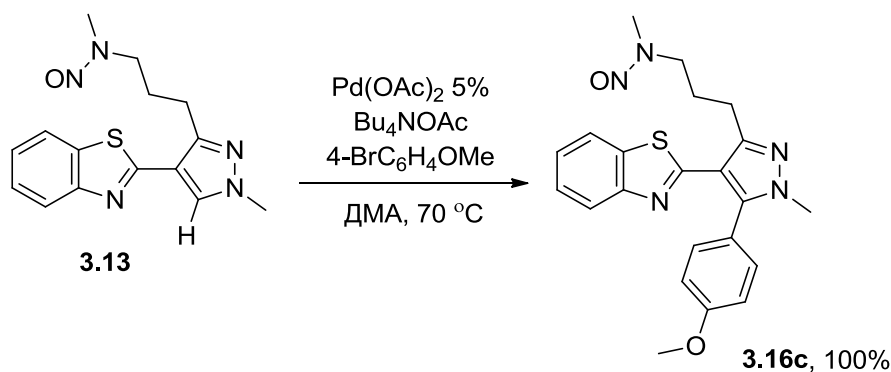


Схема 3.8. Функціоналізація піразолів шляхом C–H активації.

Ефективність реакції ще раз демонструє сумісність нітрозо-захисту з паладій-каталізованими реакціями крос-сполучення. Даний метод дозволяє отримати продукт **3.16c** в чотири стадії, починаючи з бензотіазолілацетонітрилу **2.1b** з загальним виходом 71% і оминає низькоефективну стадію отримання 5-йодопіразолу (30-38%).

Таким чином, була розроблена препаративна методика двостадійного синтезу 3-(ω -амінопропіл)-4-гетарил-5-аміноазолів починаючи з *N*-алкіл заміщених циклічних енамініонітрилів **2.7-2.15** за модифікованою реакцією Кнорра. Реакція повністю регіоселективна з огляду на представлені відмінності реакційноздатних центрів 1,3-діелектрофілів. Внутрішньомолекулярна конденсація бензімідазол похідних відкриває шлях до синтезу полі гетероциклічних молекул. Трансформація 5-аміногрупи піразолу дозволяє вводити арил-стирил- та гетарил-фрагменти у зазначене положення та є чотирьох стадійною стратегією (починаючи з гетарилацетонітрилу) до синтезу щільно заміщених піразолів. В рамках даної роботи, вперше було успішно використано нітрозо-захист вторинної аміногрупи в реакціях крос-сполучення з паладійєвими каталізаторами. В результаті 5-арил(стирил, індол-2-іл)піразоли утворювалися з кількісним виходом. Вперше введення арил-замісника в 5-

положення 4-гетарилпіразолу здійснене шляхом активації С–Н зв'язку, що відбувається з кількісним виходом цільового продукту.

3.2. Реакції 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з 1,2-бінуклеофілами за участі С-2 атома піролідинового фрагмента та С-2 атома азагетероциклу

Продовжуючи дослідження поведінки циклічних 2-гетарил-3-енаміонітрилів, ми зосередились на бензоксазол-2-іл-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилах, а також на енаміонітрилах заміщених кватернізованими бензазолами.

Подібність вибраних об'єктів полягає в тому, що С-2 атом азагетероциклу знаходиться між двома електроноакцепторними угруповуваннями: атом Оксигену та Нітрогену у випадку бензоксазолу та відповідний гетероатом (S, N, O) і кватернізований атом Нітрогену в іншому, що, відповідно, збільшує електронодефіцитність зазначеного С-2 атома. Як наслідок, можна передбачити, що наявність ще одного збідненого електронною густиною центра буде впливати на регіоселективність проходження реакції з бінуклеофілами (рис. 3.6).

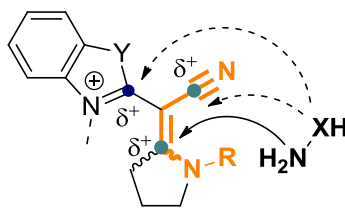


Рис. 3.6. Вплив збільшення електронодефіцитності атома С-2 азагетероциклу на регіоселективність реакцій з бінуклеофілами.

3.2.1. 2-Бензо[*d*]оксазол-2-іл-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрили в реакціях з 1,2-бінуклеофілами

В першу чергу була досліджена регіоселективність проходження реакцій бензоксазол-2-іл заміщених піролідин-2-іліденів **2.18** з 1,2-бінуклеофілами.

Після проведення реакції **2.18a** з метилгідазином¹ (ТШХ контроль за зникненням вихідної речовини) в спектрі ЯМР ¹H реакційної суміші спостерігались дві групи сигналів однакової інтенсивності. В ароматичній частині спектру перша з груп знаходилась при 7.1–7.7 м.ч., що відповідає зсуву ароматичних протонів бензоксазолу, водночас друга мала сильнопольний зсув і знаходилась при 6.6–7.0 м.ч, що може бути наслідком розкриття оксазольного циклу (рис. 3.7 – ЯМР ¹H індивідуальних продуктів). В мас-спектрі спостерігався лише один пік молекулярного іону, маса якого складала 286.7, що виключає присутність димеру та свідчить про присутність двох ізомерів в реакційній суміші. Крім того, валентне коливання при 2218 см⁻¹ в ІЧ спектрі свідчить про те, що в структурі ізомерів присутня нітрильна група, а, отже, вона не була залучена до реакції з бінуклеофілом, хоча б в одному з випадків.

Після розділення структурних ізомерів методом колонкової хроматографії, кожен з них був проаналізований методами ЯМР ¹H, ¹³C та 2D, ІЧ та HRMS, на основі яких була запропонована структура ізомерів, а також механізм їх утворення (схема 3.9).

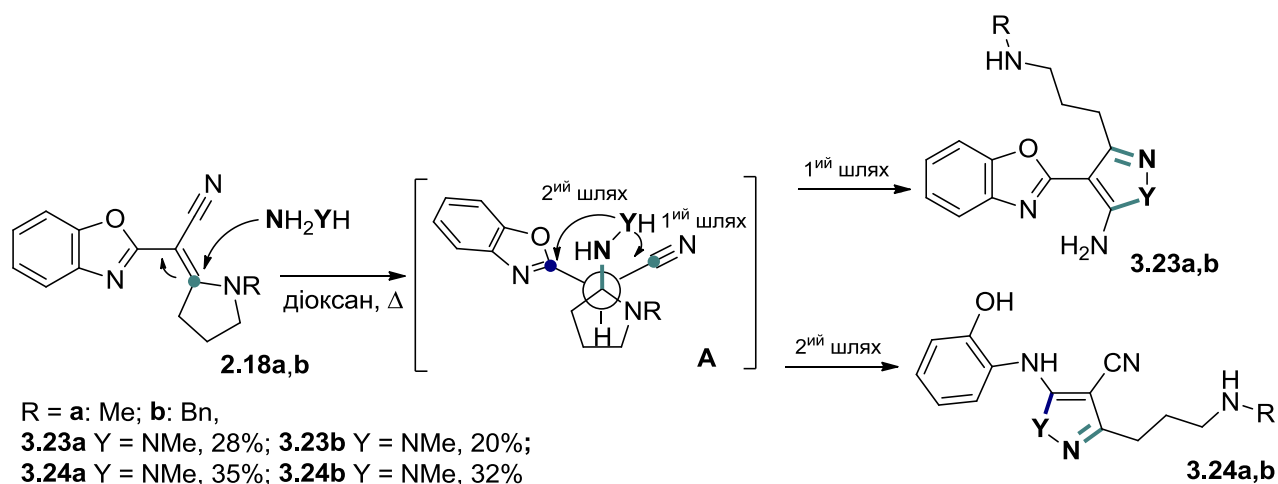


Схема 3.9. Реакція бензоксазол-2-іл-2-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **2.18** з метилгідазином.

Механізм включає атаку атома Нітрогену нуклеофілу С-2 атома піролідинового кільця з утворенням інтермедіату **A**, в якому другий атом бінуклеофілу (Y), розташований на однаковій відстані від атома Карбону

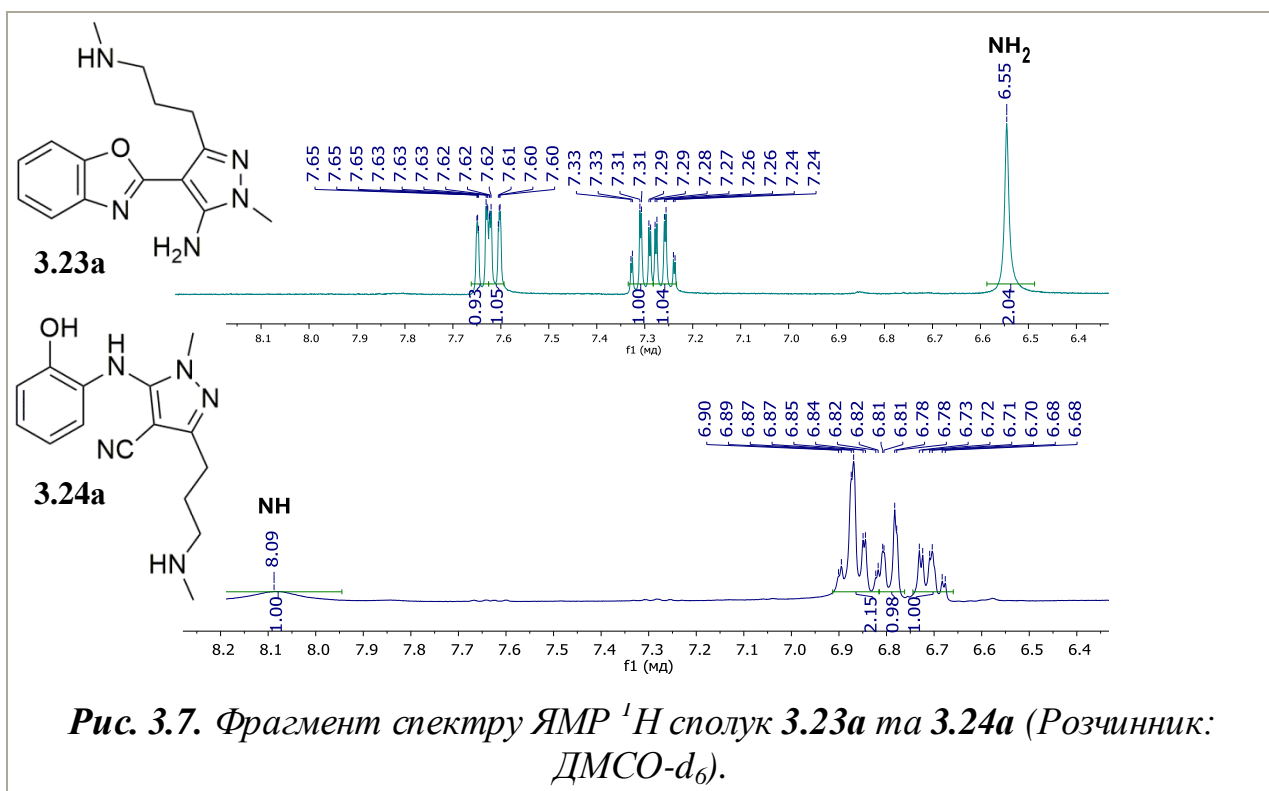
¹ Реакція була проведена в тих же умовах, що були застосовані для реакції з енамініонітрилами 2.7, 2.13-2.15: нагрівання при температурі кипіння в діоксані, 10-20-кратний надлишок метилгідазину.

нітрильної групи та С-2 атома азагетероциклу, атакує один чи інший з імовірністю, що безпосередньо залежить від їх електрофільності. Як було зазначено, структурні ізомери **3.23a** та **3.24a** утворюються у співвідношенні 1:1, що свідчить про однакову електрофільність С-2 атома азагетероциклу та Карбону нітрильної групи в перехідному стані **A**.

Запропоноване пояснення підтверджується ще одним прикладом. У випадку проведення реакції з *N*-бензил заміщеним піролідіном **2.18b** в результаті утворюється також суміш ізомерів 1:1.

З огляду на еквівалентність в популяції ізомерів, а також умови проходження реакції: температура не менше 100 °С, надлишок бінуклофілу, логічно припустити, що лімітуючою стадією реакції є приєднання бінуклофілу до С-2 атома Карбону піролідину. Як наслідок, формування ізомерів, не може бути проконтрольовано ані термодинамічно, ані кінетично. Дослідження перебігу реакції методами ТШХ та спектроскопії ЯМР ¹Н показує, що вже через 30 хвилин в суміші присутні вихідна речовина та однакова кількість обох ізомерів, співвідношення між якими не змінюється до повної конверсії реагентів.

В спектрі ЯМР ¹Н сигнал аміногрупи піразолів **3.23a,b** знаходиться при 6.55 та 6.51 м.ч. відповідно; протон NH групи амінофенолу **3.24a,b** є більш дезекранованим за рахунок спряження пари електронів Нітрогену з бензеновим і піразольним кільцями, а також через утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з атомом Оксигену гідроксигрупи, і його сигнал спостерігається при 8.09 м.ч. для **3.24a** та 7.89 м.ч. для **3.24b** (рис. 3.7).



За даними РСД сполуки **3.24b** двограний кут між площинами бензенового та піразольного кілець складає 75.5°, що є більшим в порівнянні з 4-бензотіазол-2-іпіразолами **3.1a,c**, **3.2a**, в яких азагетероцикл та піразольне кільце майже компланарні (двогранный кут в межах 7°). Кут C16-N5-C13 наближається до стандартного значення при *sp*² гібридизованому атомі (120.9°) внаслідок делокалізації вільної пари електронів Нітрогену на бензеновому та піразольному фрагментах. В кристалічній решітці молекули розташовані антипаралельно одна до одної та утворюють комплементарну пару. Таке пакування стабілізоване міжмолекулярними водневими зв'язками: N1...N1 1.85 Å, O1-N1...N1 169.6°, H5A...N4 2.29 Å, N5-H5A...N4 144.2° (рис. 3.8).

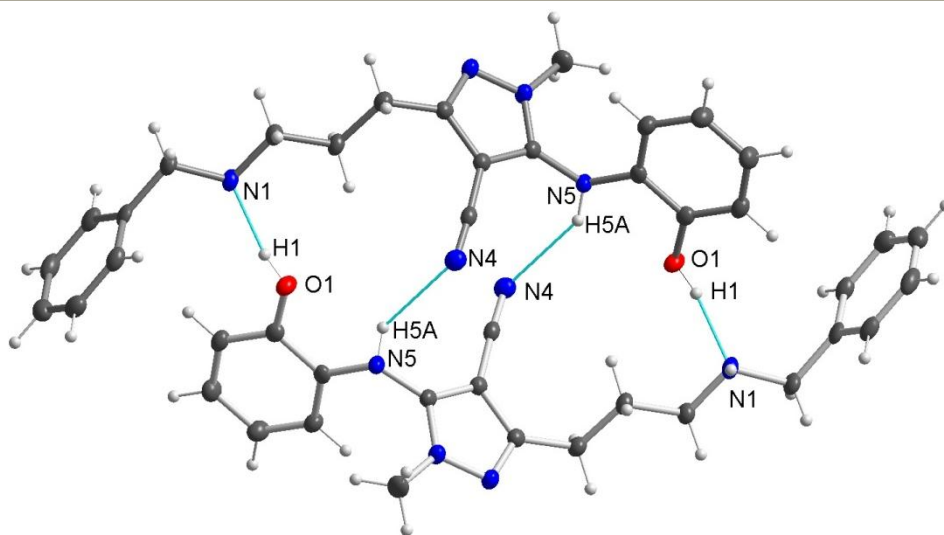


Рис. 3.8. Структура сполуки **3.24b** за даними РСД. Утворення водневих зв'язків в комплементарній парі сполуки **3.24b** ($H1 \cdots N1$ 1.85 Å, $O1 \cdots N1$ 169.6°, $H5A \cdots N4$ 2.29 Å, $N5-H5A \cdots N4$ 144.2°).

При кип'ятінні *N*-бензилпіролідин-2-іліденацетонітрилу **2.18b** в діоксані з 20-кратним надлишком 50% розчину NH_2OH у воді, утворюються також два основних продукти (схема 3.10).

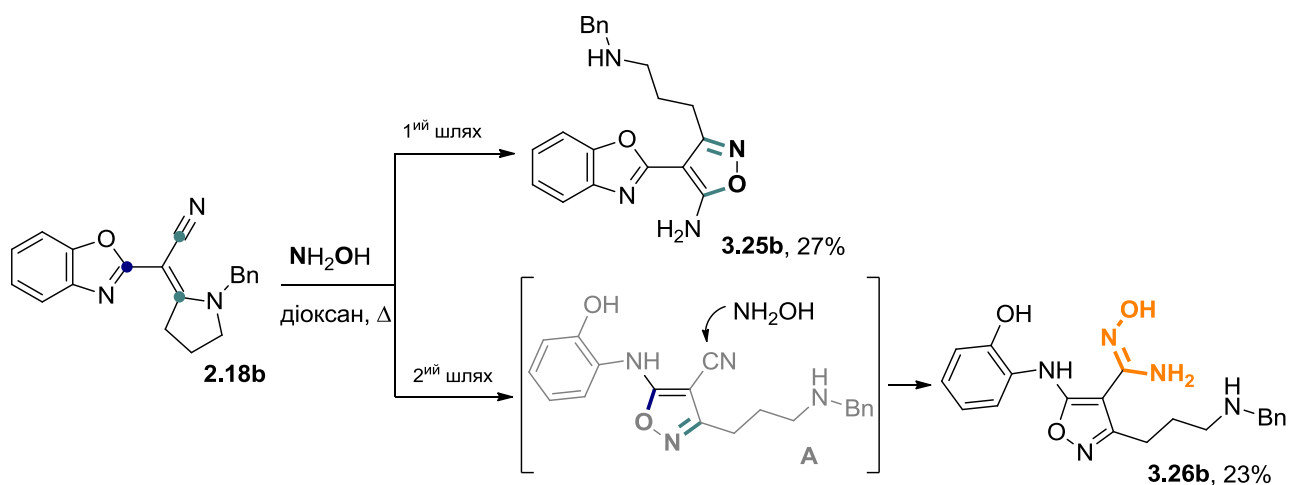
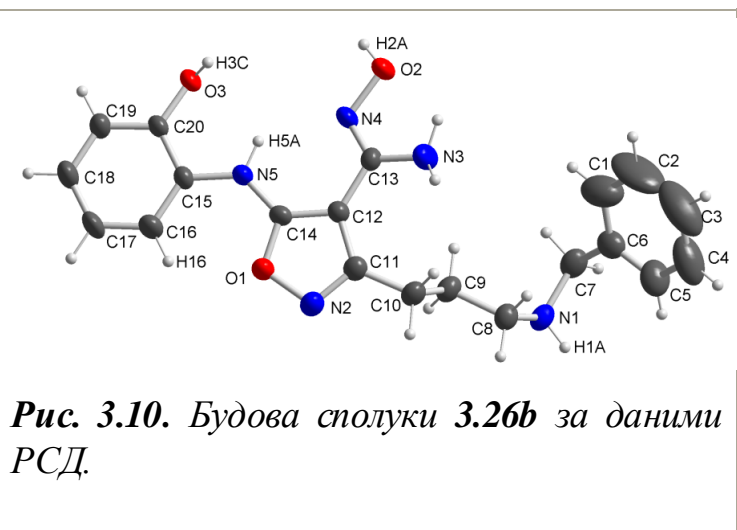
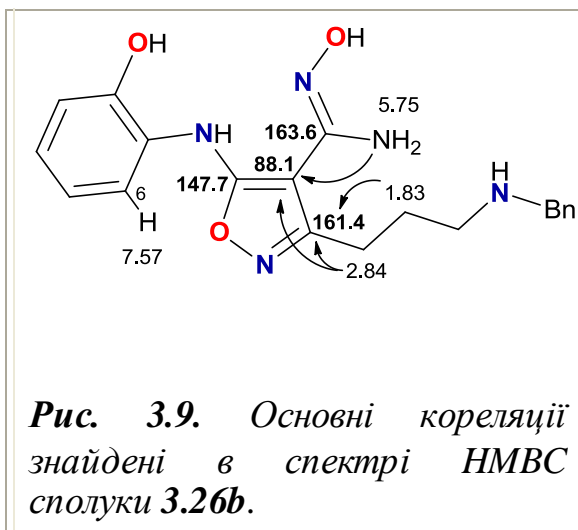


Схема 3.10. Реакція бензоксазол-2-іл-2-(1-бензилпіролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.18b** з гідроксиламіном.

Структура сполук, розділених колонковою хроматографією, була досліджена методами ЯМР 1H , ^{13}C , 2D, ІЧ спектроскопії та HRMS. Аналіз даних показав, що одним із продуктів реакції є очікуваний 4-(бензо[*d*]оксазол-2-іл)-3-(3-(бензиламіно)пропіл)ізоксазол-5-амін **3.25b**. При аналізі ІЧ спектру другого продукту реакції очікуваним був сигнал валентного коливання CN групи, але в області 2180–2230 cm^{-1} сигнал був відсутнім. Крім того, пік молекулярного іону,

отриманий методом мас-спектрометрії, був на 33 а.о.м. більший від передбачуваного і складав 382.7 а.о.м. І, все ж таки, сильнопольний зсув сигналів в спектрі ЯМР ^1H свідчив про утворення продукту розкриття оксазольного циклу. Покладаючись на запронований механізм утворення ізомерів (див. *схему 3.9*), ми припустили, що атака другого атома нуклеофілу, як і в попередніх випадках з метилгідрaziном, відбувається в напрямку нітрильної групи та С-2 атома бензоксазолу, а друга молекула гідроксиламіну ($M_r = 33$ а.о.м.) приєднується до CN групи з утворенням карбоксиімідаміду **3.26b** (*схема 3.10*). Запропонована структура була підтверджена дослідженнями методами ЯМР 2D (*рис. 3.9*) та РСД (*рис. 3.10*).

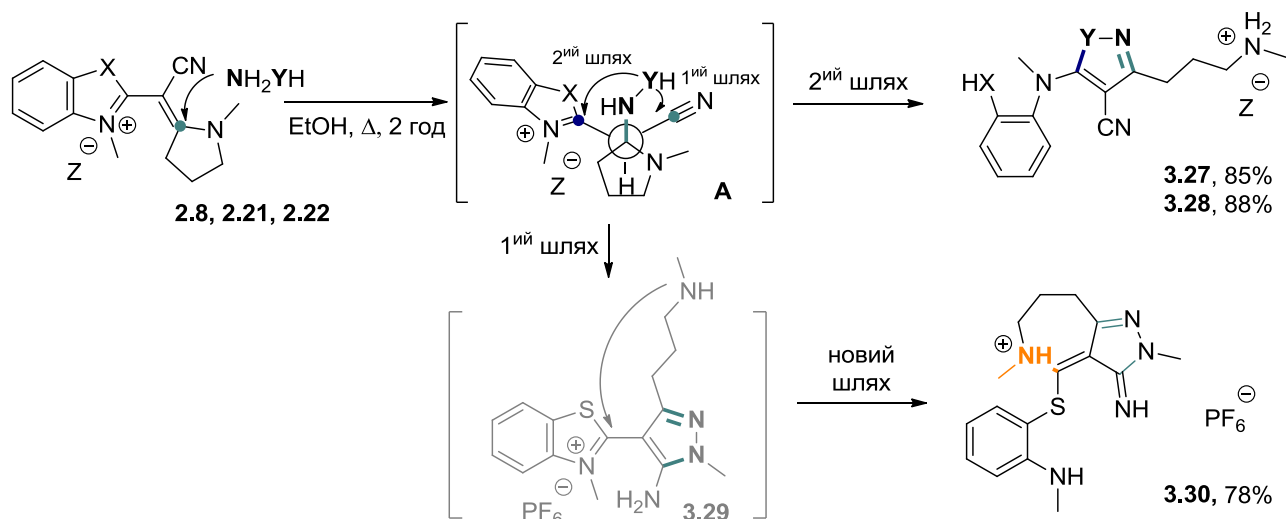


В спектрі ЯМР ^1H сигнал Н-6 ароматичного протона має вигляд дублету з $\delta = 7.57$ м.ч. Такий слабопольний зсув може бути спричинений дезекрануючим ефектом атома Оксигену ізоксазолу. Дійсно, за даними РСД кристалів сполуки **3.26b** атом Н16 та О1 просторово зближені (двогранний кут між площинами бензену та ізоксазолу 4.81°). Фрагмент 4-карбоксиімідаміду плоский в межах 0.016\AA і повернений на кут 17.98° відносно ізоксазольного кільця. Така орієнтація спричинена утворенням водневого зв'язку між $\text{H5A}\cdots\text{N4}$ атомами: $\text{H5A}\cdots\text{N5}$ 2.17, $\text{N5-H5A}\cdots\text{N4}$ 129.9° .

3.2.2. Циклічні енамініонітрили, заміщені кватернізованими бензоазолами, в реакціях з 1,2-бінуклеофілами

У випадку бензоксазолів реакція проходила по трьом електрофільним центрам з утворенням суміші структурних ізомерів. Присутність кватернізованого центру в молекулі має збільшити електронодефіцитність С-2 атома азагетероциклу та змістити рівновагу реакції в бік утворення продуктів розкриття азольного циклу.

Зроблене припущення було перевірено шляхом введення циклічних енамініонітрилів, заміщених кватернізованими бензоазолами, що відрізнялися лише одним гетероатомом **2.8**, **2.21**, **2.22** (синтез – див. підрозділ 2.3), в реакції з 1,2-бінуклеофілами (схема 3.11).



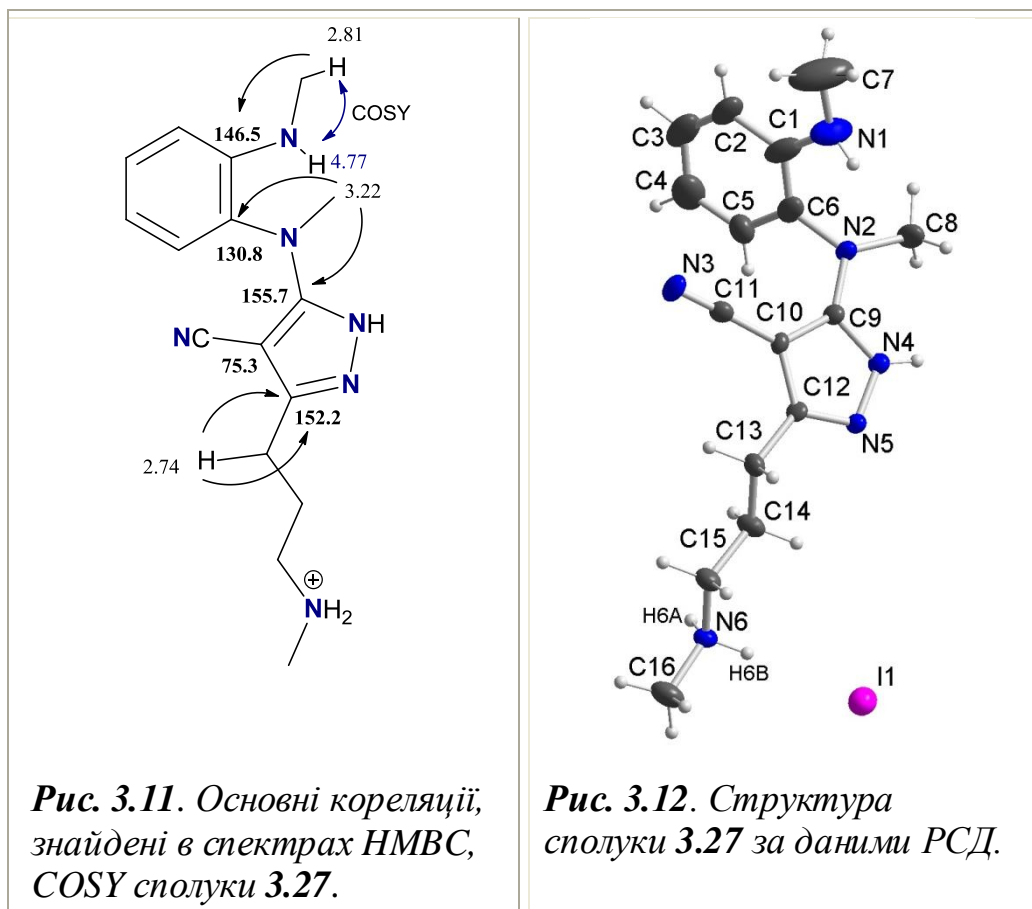
2.8, **3.27** X=NMe, Y=N, Z=I; **2.21**, **3.28** X=O, Y=NMe, Z=PF₆; **2.22** X=S, Y=NMe, Z=PF₆

Схема 3.11. Реакція циклічних енамініонітрилів, заміщених кватернізовами бензоазолами **2.8**, **2.21**, **2.22**, з гідразинами.

Зважаючи на наявність позитивного заряду в структурі енамініонітрилів, реакція проходила вже при температурі кипіння етанолу і тривала протягом 2 годин.

У випадку реакції з бензімідазол **2.8** та бензоксазол **2.21** вмісними енамініонітрилами в спектрі ЯМР ¹H реакційної суміші був присутній лише один набір сигналів, що свідчило про регіоселективність проходження реакції. Після очищення продуктів: перекристалізація у випадку **3.27** та колонкова

хроматографія у випадку **3.28**, був проведений аналіз їх структури методами ЯМР та ІЧ спектроскопії. В спектрі ІЧ спостерігалось валентне коливання нітрильної групи при 2214 см^{-1} у випадку **3.27** та 2220 см^{-1} у випадку **3.28**; в спектрі ЯМР ^1H сигнали ароматичної частини були зміщені в сильне поле та у випадку сполуки **3.27** розділені на 4 мультиплети, як наслідок порушення симетричності бензімідазольного фрагмента. Поєднання зазначених фактів свідчило на користь розкриття імідазольного та оксазольного циклів.



Утворені молекули існують у формі амонійних солей з локалізацією протону на атомі Нітрогену ω -аміноалкільного ланцюга. Такий висновок зроблено на основі спектрів ЯМР ^1H , в яких синглет NH_2 протонів спостерігається при 8.39 м.ч. у випадку **3.27** та 8.31 м.ч. у випадку **3.28**. Окрім цього, було проведене додаткове дослідження методом 2D ЯМР; найважливіші кореляції зображені на *рис. 3.11*, а також РСД кристалів сполуки **3.27** (*рис.3.12*), за даними якого довжина ковалентного зв'язку N6-H6A та N6-H6B однакова і

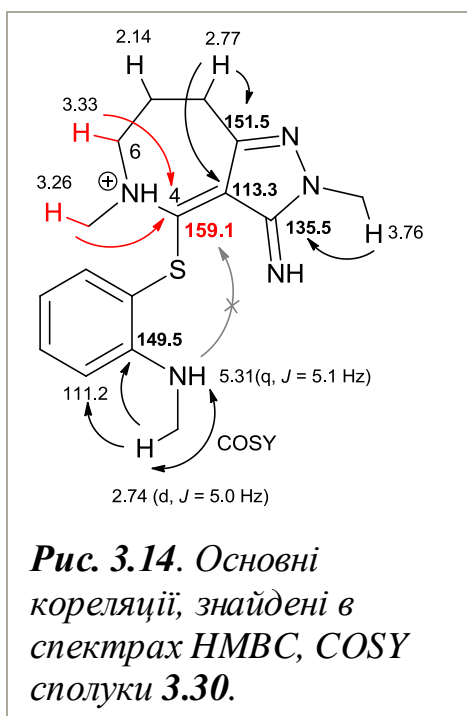
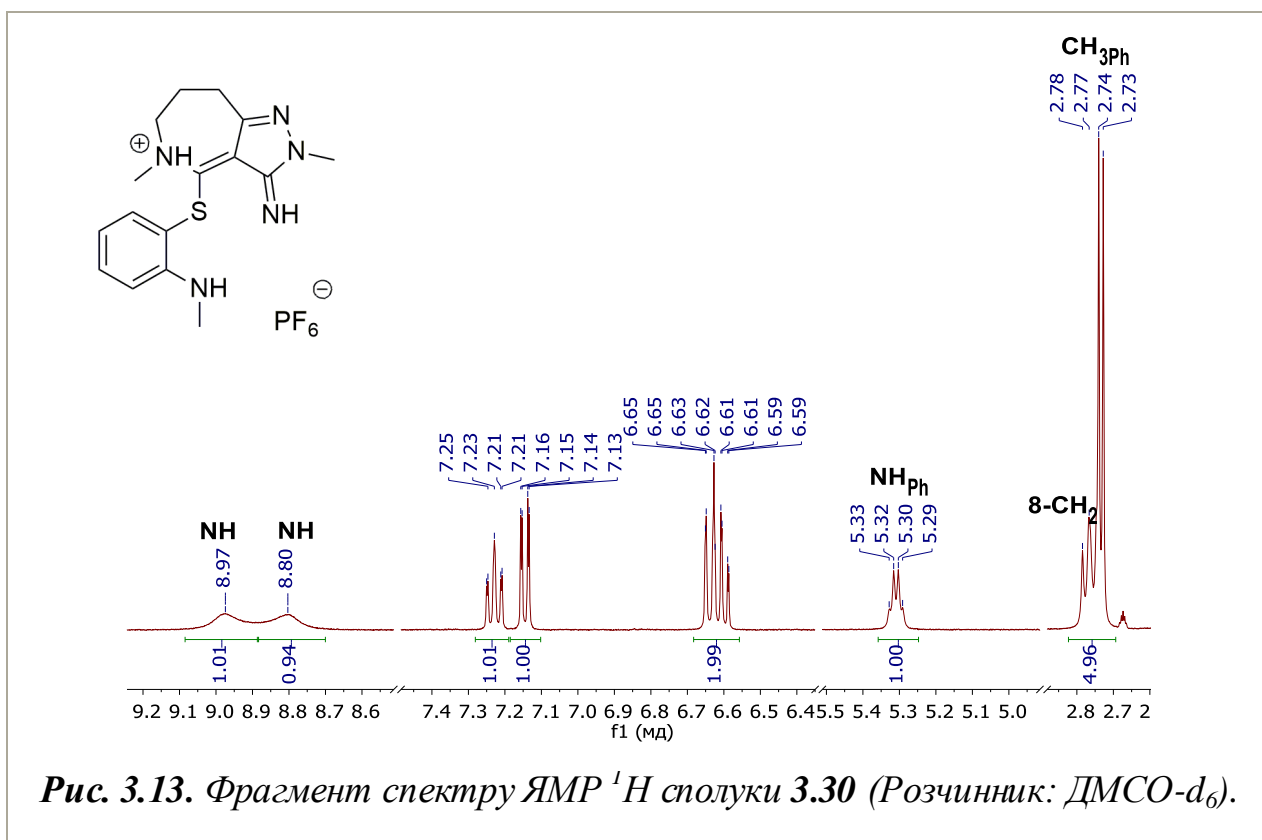
складає 0.90 Å, що підтверджує утворення амонійної солі по атому Нітрогену ω -аміноалкільного ланцюга.

Непередбачуваний результат був отриманий при реакції похідного бензотіазолу **2.22** з метилгідразином. Замість очікуваного продукту розкриття тіазольного циклу (як в попередніх випадках з бензімідазолом та бензоксазолом), в реакції утворювався азепін **3.30** (схема 3.10). Вірогідно, формування зазначеного продукту протікає через інтермедіат **3.29**, утвореного атакою другим атомом Нітрогену бінуклеофілу атома Карбону нітрильної групи (1^{ий} шлях) з наступною атакою нуклеофільним атомом Нітрогену ω -аміноалкільного фрагмента C-2 положення бензотіазолу.

В спектрі реакційної суміші були присутні сигнали побічних продуктів разом із сигналами основного азепіну **3.30**, що був очищений методом колонкової хроматографії та отриманий у вигляді білого порошку з виходом 78%.

Структура сполуки була доведена методами ІЧ та ЯМР спектроскопії. Так, в ІЧ спектрі відсутній характеристичний сигнал валентного коливання CN групи, що свідчить про її трансформацію під час реакції.

В спектрі ЯМР ^1H сполуки **3.30** (рис. 3.13) спостерігається сильнопольний зсув ароматичних протонів ($\delta = 7.1\text{--}7.3$ м.ч.), що свідчить про розкриття тіазольного циклу. Дублет при 2.74 м.ч. ($J = 5.0$ Гц) та квартет при 5.31 м.ч. ($J = 5.1$ Гц) відповідають протонам CH_3NH замісника бензенового ядра. Два слабопольні синглети при 8.97 та 8.80 м.ч. належать протонам NH груп. Всі зазначені сигнали NH протонів зменшуються в інтенсивності при додаванні D_2O . В спектрі ЯМР ^{31}P та ^{19}F присутні, відповідно, септет та дублет, що виникають як наслідок спін-спінової взаємодії між ядрами ^{31}P та ^{19}F зі спінами $\frac{1}{2}$, та свідчать про існування молекули в сольовій формі. Також, пік PF_6 групи був зареєстрований за допомогою HRMS (обчислено: 144.9642, знайдено 144.9649).



Закриття азепінового циклу опосередковано підтверджується кореляціями в спектрі НМВС між протонами CH_3 та CH_2 груп аміноалкільного ланцюга з четвертинним Карбоном зв'язку $\text{C}-\text{S}$. Доказом сполучення між фрагментом тіоамінофенолу та азепіну саме через атом S є відсутність в спектрі НМВС кроспіку, що відповідає кореляції між протонами CH_3NH групи (в бензеновому ядрі) та $\text{C}-4$ атомом азепіну. Така кореляція, наприклад, присутня в сполуці **3.27**, де зв'язок між фрагментами відбувається за рахунок Нітрогену NCH_3 групи (кореляція між протонами CH_3 групи та $\text{C}-1$ атомом бензенового ядра, див. рис. 3.11). Основні кореляції в спектрах 2D ЯМР зображені на рис. 3.14.

Також була зроблена спроба проведення рециклізації бензімідазол похідного **2.8** під дією гідроксиламіну (50% розчин NH_2OH у H_2O). В результаті

реакції отримували лише один продукт – амід, що відповідав структурі **3.31** (схема 3.12, шлях 1). Такий же продукт був отриманий зустрічним синтезом, при гідролізі нітрильної групи в основних умовах: NaOH, EtOH-H₂O, кип'ятіння (схема 3.12, шлях 2).

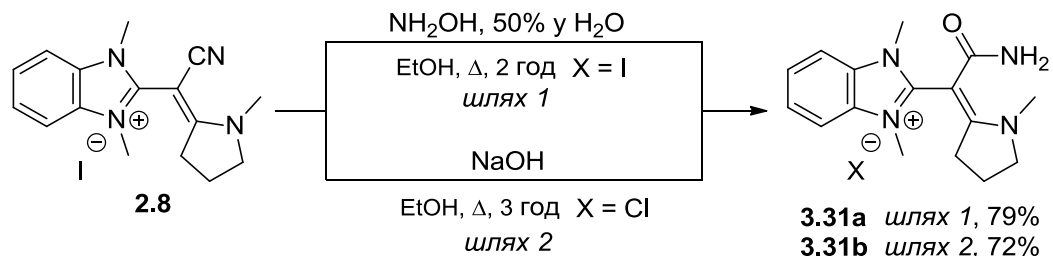


Схема 3.12. Взаємодія бензімідазол похідного **2.8** з гідроксиламіном. Зустрічний синтез аміду **3.31**.

Таким чином, реакції циклічних 2-азагетарил-3-енамінонітрилів з 1,2-бінуклеофілами проходять з утворенням піразолів (ізоксазолів) тільки у випадку присутності замісника при атомі Нітрогену піролідину. Атака першого атома нуклеофілу завжди направлена на С-2 положення піролідину, напрям атаки другого атома визначається будовою азагетероциклу. Так, у випадку *N*-алкіл заміщених піролідинів атака регіоспецифічна і направлена на атом Карбону нітрильної групи. При реакції з похідними бензоксазолу атака відбувається як в напрямку нітрильної групи, так і з тією самою ймовірністю в напрямку С-2 атома азагетероциклу (структурні ізомери утворюються у співвідношенні 1:1). У випадку енамінонітрилів, заміщених кватернізованими бензоазолами, у всіх випадках відбувається розкриття азольного циклу за різними механізмами в залежності від гетероатома.

Розроблені методи синтезу 3-(ω -амінопропіл)-4-гетарил-5-аміноазолів та їх похідних відкривають шляхи до розширення хімічного простору піразол-вмісних фармакофорів, так як хімічна складність їх структури досягається за декілька кроків: тетрациклічні сполуки 3 кроки загальний вихід до 45%, 5-арил(стирил, індол-2-іл)піразоли – 4 кроки, загальний вихід до 71%, з легкодоступних вихідних речовин.

РОЗДІЛ 4. РЕАКЦІЇ 2-АЗАГЕТАРИЛ-2-(1-R-ПРОЛІДИН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНИТРИЛІВ З ДМА ДМФА. ПРОЛО[3,2-с]ПРИДИН-6-ІМІН: СИНТЕЗ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ

Похідні циклічних енаміноамідів та енаміонітрилів є ключовими сполуками в синтезі конденсованих піридинових систем. С–Н активність в С-3 положенні піролідину,^{1, 69-70, 72, 74-75} індоліну,^{68, 120-121} 1,2,3,4-тетрагідрохіноліну та 2,3,4,5-тетрагідро-1*H*-бензо[*b*]азепіну,¹²² конденсованих по С-2 положенню з компактними електроноакцепторними замісниками (ціаноацетамідом, малонітрилом, етилціаноацетатом), використовувалася для створення 5-азаіндолінів, конденсованих піримідинів, карболінів (піридоіндолів), піридо[4,3-*b*]бензо[*f*]азепінів. Деякі з молекули, що мають зазначені структурні каркаси використовуються в лікуванні раку, нейродегенеративних хвороб, є інгібіторами серотонінових рецепторів, атигістамінними препаратами.^{120, 123-124}

Розповсюдженими інтермедіатами на шляху до створення конденсованих піридинових систем з енаміонітрилів є похідні 3-диметиламінометиліденів, які отримують реакцією формілювання С-3 положення піролідинового кільця ацеталіями (див. розділ 2.3).^{70, 73, 75}

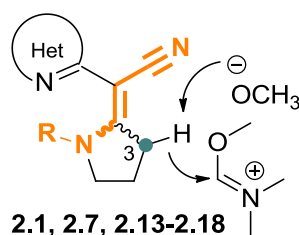
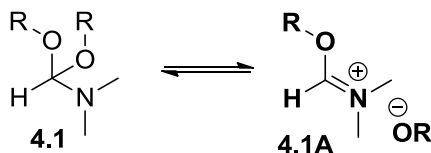


Рис. 4.1. Реакційноздатний центр (С-3) 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів в реакціях з ДМА ДМФА.

В 2-азагетарил-3-енаміонітрилах **2.1, 2.7, 2.13–2.18** С-3 положення піролідину активоване як наслідок спряження з гетарилацетонітрильним фрагментом, отже, такі сполуки теоретично також можуть вступати в реакції з ацеталіями в ролі С-нуклеофілів та відкривати шлях до створення функціоналізованих азагетероциклів (рис. 4.1).

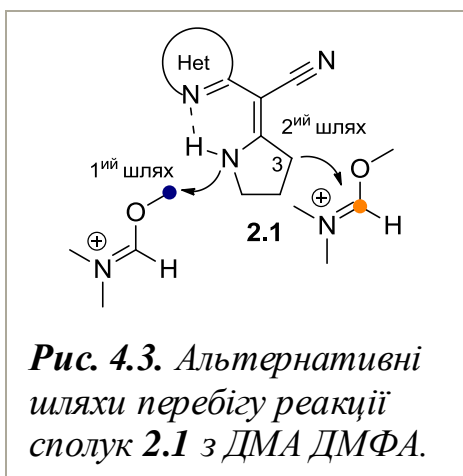
4.1. Поведінка 2-азагетарил-2-(1-R-піролідин-2-ілден)ацетонітрилів в реакціях з ДМА ДМФА

Відомо, що ацеталі формаміду **4.1** вступають в два основні типи реакції: алкілювання та формілювання, що протікають через утворення аза-оксо-стабілізованого карбенієвого іона **4.1A** (рис. 4.2).¹²⁵



*Рис. 4.2. Аза-оксо-стабілізований карбенієвий іон **4.1A** – активна частинка в реакціях алкілювання та формілювання.*

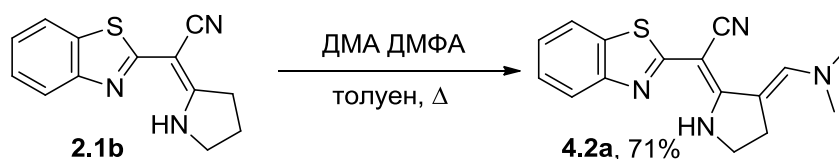
Як агенти алкілювання вони використовуються в синтезі естерів з кислот, етерів та тіоетерів з фенолів та тіолів та в алкілюванні активованих метинових груп. Як агенти формілювання – в синтезі енамінів з речовин з активованими метиленовими ланками та амідинів з амінів та амідів.¹²⁵



*Рис. 4.3. Альтернативні шляхи перебігу реакції сполук **2.1** з ДМА ДМФА.*

З огляду на реакційну здатність ДМА ДМФА для *N*-незаміщених піролідинів **2.1** можна передбачити два альтернативні шляхи перебігу реакції (без врахування природи гетероциклу): алкілювання по атому Нітрогену піролідину (рис. 4.3, шлях 1) або/та введення диметиламінометилідену в С-3 положення циклу (рис. 4.3, шлях 2).

В реакції 2-бензо[*d*]тіазол-2-іл-2-(піролідин-2-ілден)ацетонітрилу **2.1b** з ДМА ДМФА єдиним продуктом є похідне 3-диметиламінометилідену **4.2a** – продукт формілювання по третьому положенню піролідину (схема 4.1).



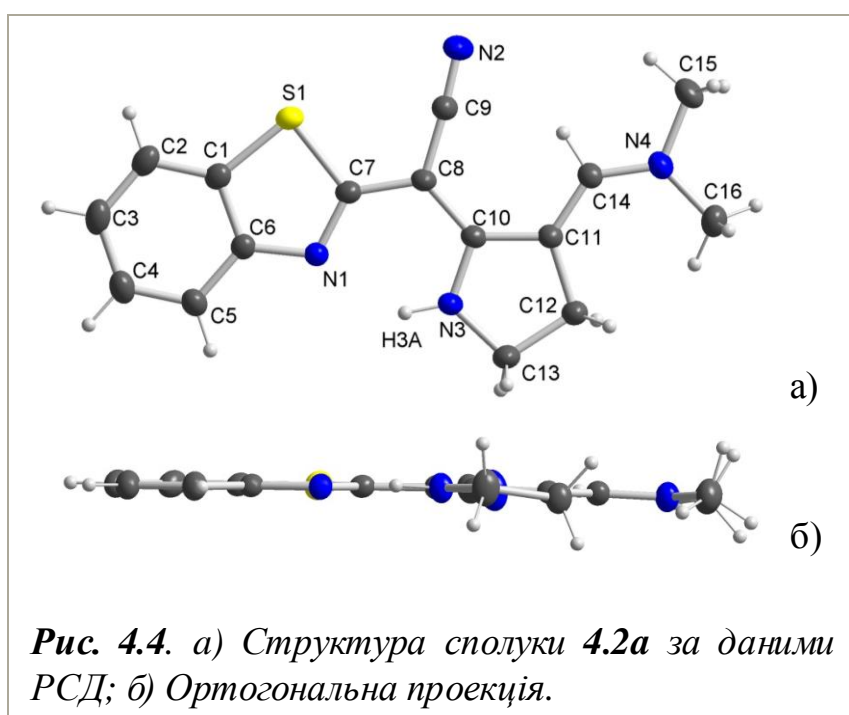
*Схема 4.1. Формілювання енамініонітрилу **2.1b** ДМА ДМФА.*

Реакція проходить при тривалому нагріванні суміші в толуені з надлишком реагенту.

Контроль реакції методом ТШХ, а також аналіз реакційної суміші методом ЯМР ^1H не виявив в реакції конкурентного продукту метилювання (рис. 4.3, шлях 1).

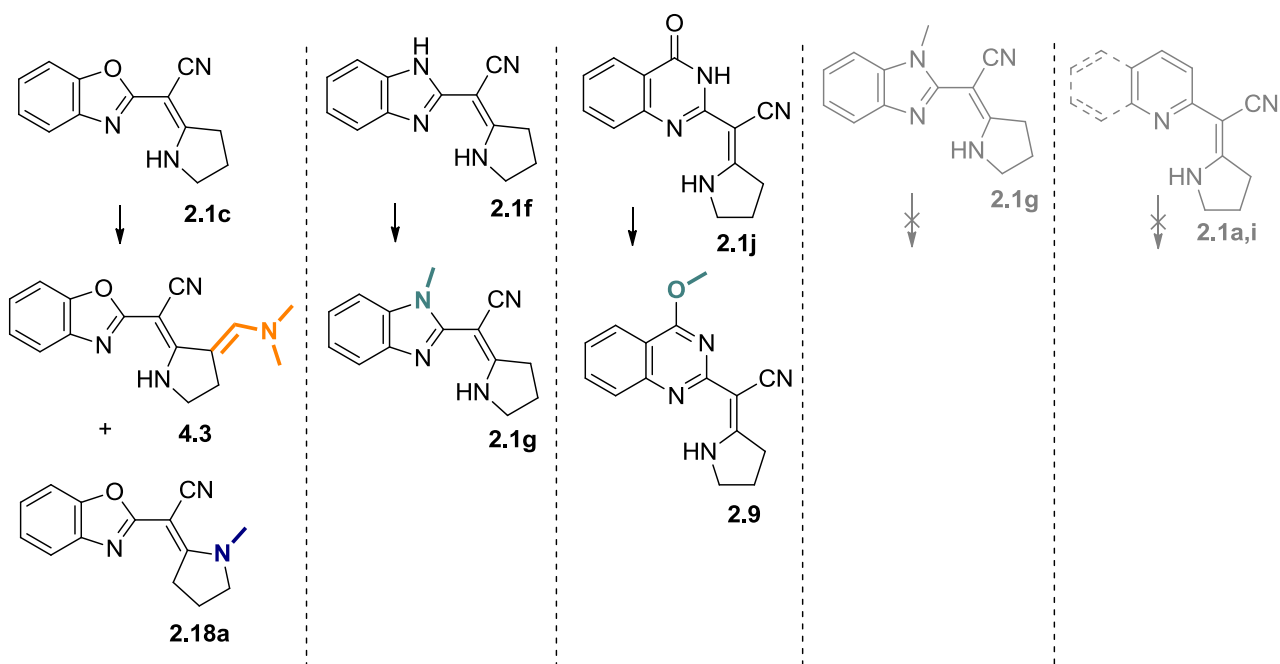
В спектрі ЯМР ^1H сполуки **4.2a** сигнали протонів нововведеного диметиламінометиліденового фрагмента спостерігаються при 3.06 м.ч. (с, 6H 2CH_3) та 7.76 м.ч. (т, $J = 1.5$ Гц, 1H, CH). Уширений синглет NH піролідину спостерігається при 10.24 м.ч. (розчиник: ДМСО- d_6).

За даними РСД бензотіазол та піролідин майже компланарні (кут між площинами складає 3.85°). Така конформація стабілізується внутрішньо молекулярним водневим зв'язком $\text{N3-H3A}\cdots\text{N1}$ 135.3° , $\text{H3A}\cdots\text{N1}$ 2.00 \AA . Делокалізація заряду в молекулі відбувається в напрямку



гетарилацетонітрильного фрагмента, що супроводжується скороченням зв'язків N4-C14 (1.34 \AA) та N3-C10 (1.34 \AA) та подовженням зв'язків C14-C11 (1.37 \AA) та C10-C8 (1.42 \AA).

Поведінка інших 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **2.1** в реакції з ДМА ДМФА в тих самих умовах: надлишок реагенту, толуен, нагрівання, залежить від природи гетероциклу (схема 4.2).



Умови реакції: ДМА ДМФА, толуен, Δ

Схема 4.2. Залежність перебігу реакції 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **2.1** з ДМА ДМФА від природи гетероциклу.

У випадку 2-бензоксазол-2-іл-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.1c** реакція проходить з утворенням і продукту формілювання **4.3**, і продукту метилювання **2.18a**, що були ідентифіковані в спектрі ЯМР ^1H реакційної суміші за характерними хімічними зсувами (Розчинник: CDCl_3 , суміш, співвідношення **2.18a:4.3** = 3:2; **2.18a**: δ , м.ч., 2.03–2.15 (м, 2H, 4- CH_2), 3.53 (с, 3H, CH_3); **4.3**: 3.12 (с, 6H, 2 CH_3), 7.96 (с, 1H, CH)). Реакції з бензімідазольною **2.1f** та хінозаліноною **2.1j** похідними проходить з утворенням продуктів відповідно *N*- **2.1g** та *O*-алкілювання **2.9**. Похідні *N*-метилбензімідазолу **2.1g**, піридину **2.1i** та хіноліну **2.1a** в реакцію не вступають.

N-метил заміщені піролідини, а саме модельні сполуки 2-бензотіазол-2-іл-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил **2.7a**, та 2-бензоксазол-2-іл(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил **2.18a** також не вступають в реакцію з ДМА ДМФА, що узгоджується з результатами отриманими для етил 2-ціано-2-(1-етил(феніл)піролідин-2-іліден)ацетатів^{1, 73}.

Враховуючи отримані експериментальні результати, а також літературні дані^{1, 73}, ми прийшли до висновку, що для перебігу реакцій формілювання

піролідин-2-іліденацетонітрилів ДМА ДМФА необхідною умовою є наявність в сполуках реакційноздатної NH-групи. Для пояснення теорії був запропонований механізм перебігу реакції (схема 4.4).

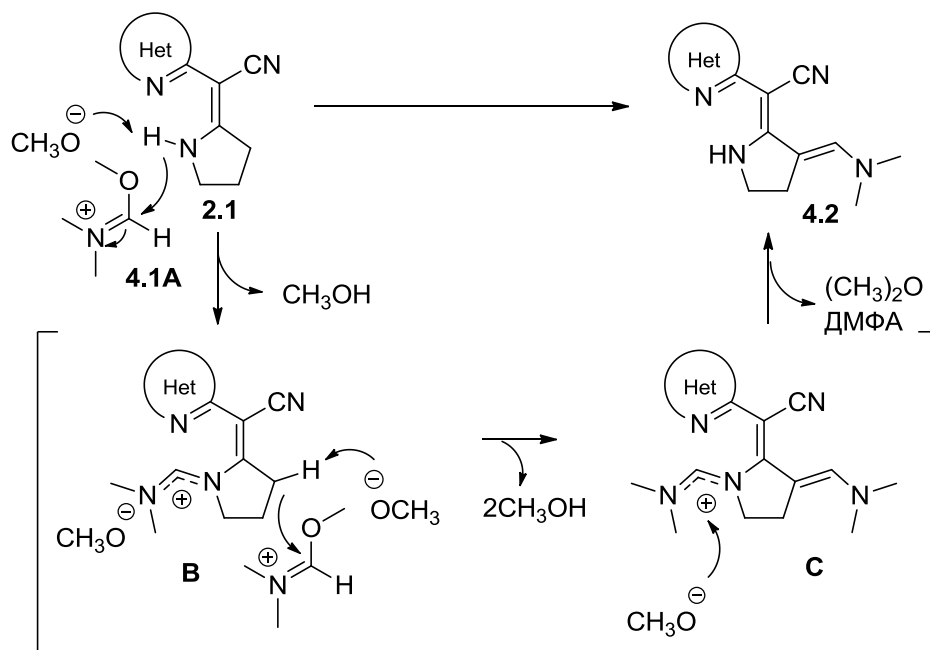


Схема 4.4. Запропонований механізм реакції 2-азагетарил-2-(2-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **2.1** з ДМА ДМФА.

Першою стадією процесу є нуклеофільна атака атомом Нітрогену піролідину карбенієвого іону **4.1A**, що проходить за рахунок депротонування піролідину метокси-аніоном. Внаслідок атаки утворюється стабілізований амідинієвий катіон **B** – ключовий інтермедіат, в якому С-3 положення піролідину активоване за рахунок від’ємного індуктивного ефекту (-I) амідинієвої групи, а тому піддається депротонуванню під дією метокси-аніона. Гідроліз утвореного інтермедіату **C** вивільняє 2-азагетарил-2-(3-(диметиламіно)метилен)піролідин-2-іліден)ацетонітрил.

Запропонований механізм не тільки пояснює невдалі спроби формілювання похідних *N*-заміщених піролідинів **2.7a**, **2.18a** та **1.103**, але й пасивність похідних *N*Me-бензімідазолу **2.1g**, піридину **2.1i** та хіноліну **2.1a**, а також різні результати реакції для похідних бензотіазолу **2.1b** та бензоксазолу **2.1c**.

Для того, щоб депротонування атома Нітрогену метокси-аніоном могло відбуватися, протон має бути якомога менш хелатований. Стійкість хелату

безпосередньо пов'язана з рKa азагетероциклів (рис. 4.5). В ряду бензозолів найменше рKa має бензоксазол – 0.5, найбільше – бензімідазол 5.5, бензотіазол – рKa 1.8. Відповідно, відрив протону метокси-аніоном найбільш затруднений у випадку похідного NMe-бензімідазолу **2.1g** – інтермедіат **B** не утворюється. У випадку похідного бензоксазолу **2.1c** депротонування проходить найлегше, відповідно, утворюється жорсткий нуклеофіл, що атакує і жорсткий центр – метил метокси-групи і м'який – аза-оксо-стабілізований карбенієвий катіон ДМА ДМФА. Для похідного бензотіазолу депротонування затруднене, але можливе. Електронна пара зв'язку NH зміщується в бік Нітрогену при атаці протону метокси-аніоном, в результаті чого утворюється м'який нуклеофіл і наступна атака відбувається лише по м'якому карбенієвому катіону. рKa піридину та хіноліну складають відповідно 5.2 та 4.9 – хелати сполук **2.1a,i** стійкі, депротонування не відбувається.

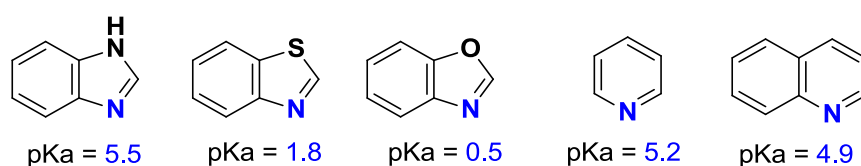


Рис. 4.5. рKa спряженої кислоти деяких азагетероциклів.

Ще одним з підтверджень того, що реакція відбувається через утворення амідинієвого катіона є успішна взаємодія 2-(1H-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.13a** з ДМА ДМФА на відміну від невдалих спроб з бензотіазол **2.7a** та бензоксазол **2.18a** похідними. За рахунок нуклеофільного атома Нітрогену в бензімідазольному ядрі сполука **2.13a** вступає в реакцію з карбенієвим катіоном з утворенням інтермедіату **D**. Як і в попередньому випадку (схема 4.4), С-3 положення активоване за рахунок -I ефекту амідинієвого фрагмента і депротонується під дією метокси-аніону з наступною циклізацією в бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піроло[2,3-*d*]піридин **4.4**, що супроводжується елімінацією диметиламіну.

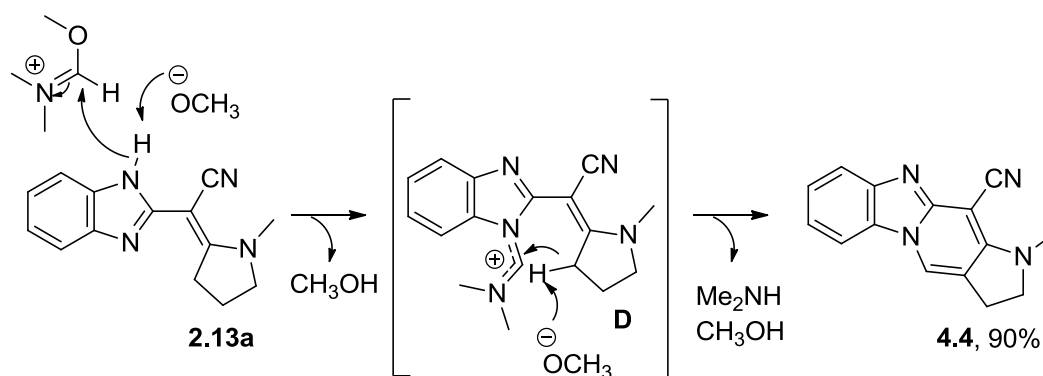


Схема 4.4. Запропонований механізм реакції 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.13a** з ДМА ДМФА.

Ідентична тетрациклічна сполука **4.4** в суміші з продуктом метилювання **2.1g** утворюється і при реакції похідного 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.1f** з ДМА ДМФА в присутності каталітичної кількості піпірдину (схема 4.6). Головка та ін.¹²² використовують такий метод для формілювання інертного в звичайних умовах (толуен, Δ) 3,4-дигідрохінолін-2(1*H*)-ону, оскільки, як автори зазначають, *N,O* – ацеталь **4.5**, який утворюється при взаємодії ДМА ДМФА з піпіридином набагато більш реакційно здатний, ніж відповідний амід ацеталь **4.1**, через кращу стабілізацію амідинієвого іону **E** в порівнянні з іміноетерним **A'** (схема 4.5).

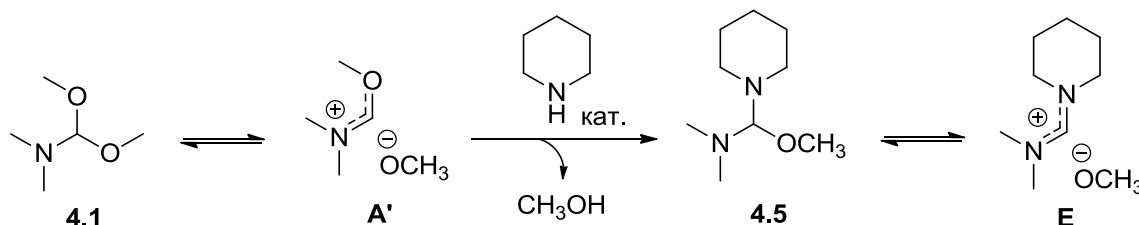


Схема 4.5. Каталітична роль піпірдину.¹²²

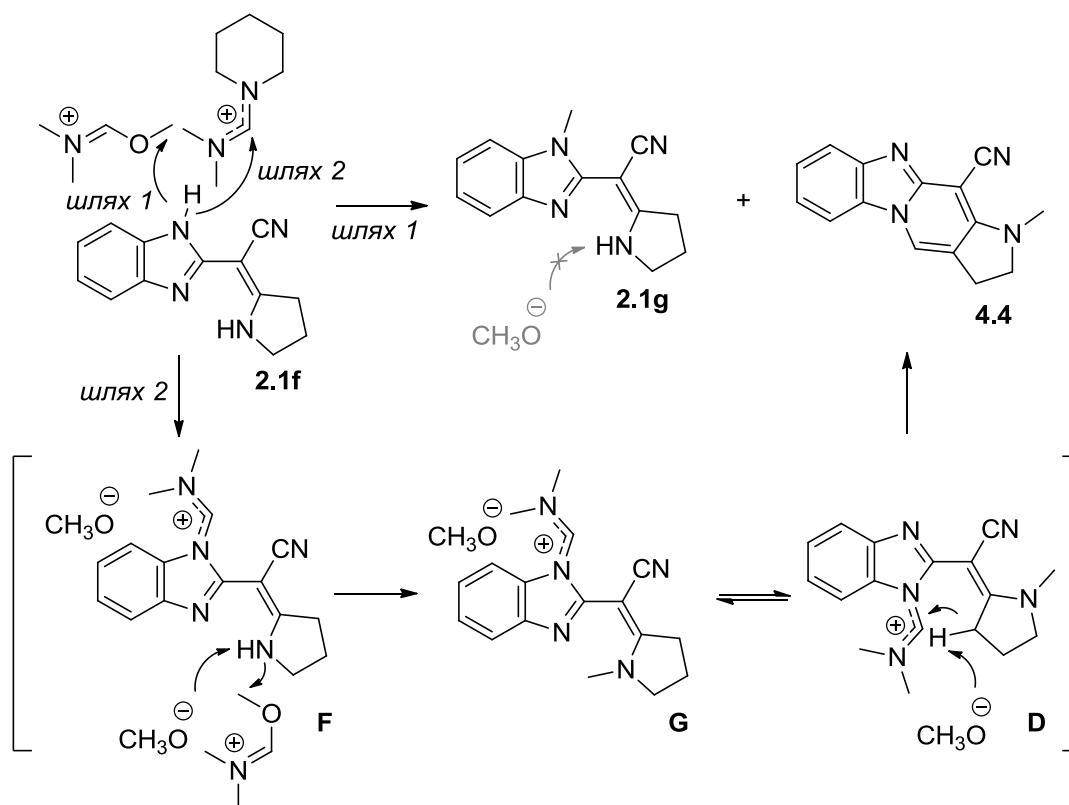


Схема 4.6. Запропонований механізм реакції похідного бензімідазолу **2.1f** з ДМА ДМФА в присутності каталітичної кількості піперидину (співвідношення **2.1g:4.4** = 4:6)

На першій стадії реакції відбувається конкурентна атака атомом Нітрогену бензімідазолу метильної групи іміноетерного іону (шлях 1, схема 4.6) та атома Карбону амідинієвого іону (шлях 2, схема 4.6). В результаті утворюється сполука **2.1g**, яка, як було зазначено раніше, не вступає в реакцію з ДМА ДМФА через значну стійкість хелату, а також проміжний амідинієвий іон **F**. В останньому пара електронів Нітрогену бензімідазолу бере участь в перерозподілі позитивного заряду амідинієвого катіону, що опосередковано сприяє послабленню водневого зв'язку між NH групою піролідину та бензімідазолом і, як наслідок, уможливорює депротонування піролідину з наступним його метилюванням. Послаблення водневого зв'язку уможливорює ізомеризацію *Z*-діастереомеру **G** в *E*-діастереомер **D**. Наступні кроки аналогічні представленим на схемі 4.4: С-3 положення в інтермедіаті **D** депротонується під дією метокси-аніона; наступна атака Карбону амідинієвого фрагмента приводить до закриття піридинового циклу з утворенням сполуки **4.4**.

Внаслідок порушення симетричності бензімідазольного фрагмента в сполуці **4.4** в спектрі ЯМР ^1H спостерігаються чотири мультиплети: два дублети при 7.58 та 7.89 м.ч. та два триплети при 7.18 та 7.30 м.ч. Сигнал метиліденового протону має найбільший слабопольний зсув: 8.51 м.ч. Утворення піридинового циклу підтверджується також ЯЕО, що виникає між метиліденовим та 4-Н протонами: при селективному опроміненні молекули на частоті поглинання першого, сигнал останнього збільшується в інтенсивності на 7%. В ІЧ спектрі присутнє характеристичне коливання CN групи при 2198 см^{-1} .

Таким чином, індивідуальні продукти формілювання: похідне 3-диметилметилідену **4.2** і бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піроло[2,3-*d*]піридин **4.4**, утворюються лише у випадку взаємодії ДМА ДМФА з 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилом **2.1b** та (1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрилом **2.13a**. З огляду на результат, сполука **4.2** стала модельною для наступних перетворень.

4.2. Реакції 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-((*E*)-3-

((диметиламіно)метилен)піролідин-2-іліден)ацетонітрилу з амінами

Похідне бензотіазоліл 3-диметиламінометилідену **4.2a** вступає в реакції амінування з вивільненням диметиламіну. Успішно переамінування проходить у випадку 2-(3,4-диметоксифеніл)етанаміну, бензиламіну та піролідину з утворенням вторинних **4.6**, **4.7** та третинних амінів **4.8** (схема 4.7). В спектрі ЯМР ^1H **4.6** та **4.7** спостерігаються: характерна спінова система AX протонів CHNH фрагмента з транс-константою $J = 12\text{--}13$ Гц, дублет CH_2 групи ($J = 5.6$ Гц) та синглет протону NH-групи піролідину (рис. 4.6). При додаванні до розчину сполуки **4.6** в ДМСО- d_6 D_2O інтенсивність сигналу NH-протонів зменшується, дублети метиліденового (CH) та бензильного протонів (CH_2) спостерігаються у вигляді синглетів

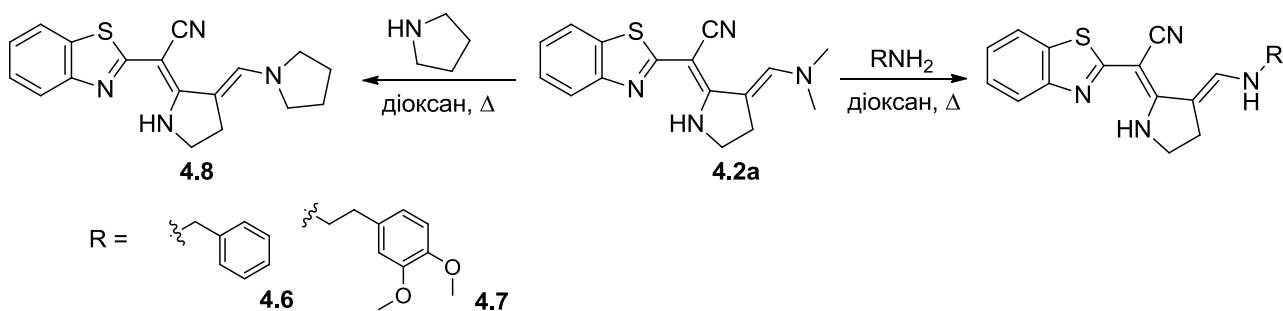
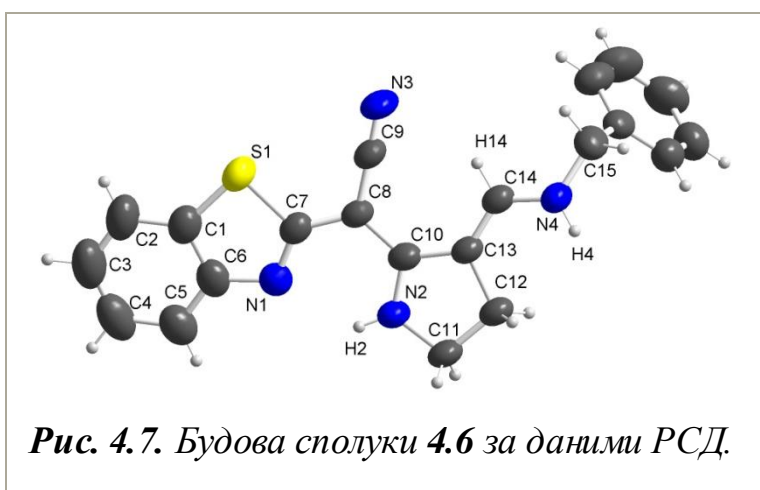
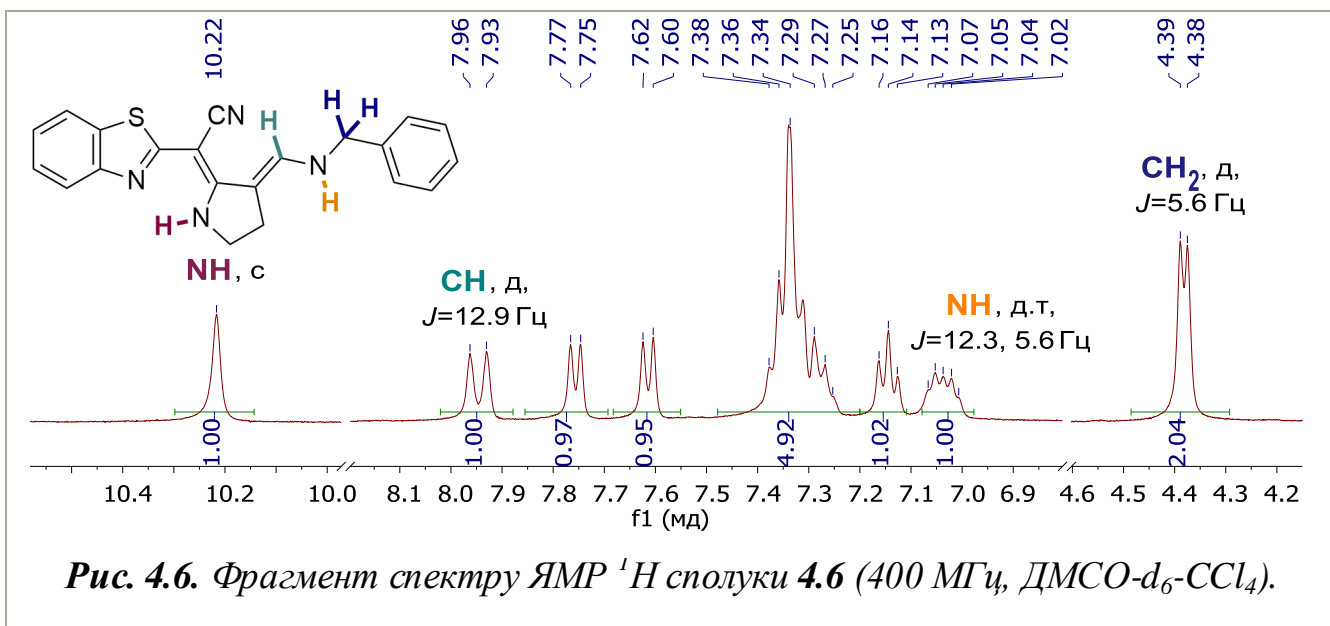


Схема 4.7. Реакції переамінування похідного бензотіазоліл 3-диметиламінометилідену **4.2a**.



За даними РСД двогранный кут між площинами бензотіазолу та піролідину складає 14.5° . Довжина водневого зв'язку $\text{N1}\cdots\text{H2}$ 2.13 \AA , кут $\text{N2}-\text{H2}\cdots\text{N1}$ 129.7° . Атоми H14 та H4 розташовані в транс-положенні з торсійним

кутом 169.8°

Пропіламін, 4-метоксианілін та β -аміноетилпропаноат також вступають в реакцію переамінування з **4.2a** (в спектрі присутні характерні мультиплети фрагмента CHNH з транс-константою $J \sim 13 \text{ Гц}$), але утворені аміни не стійкі в

розчині і записати спектри індивідуальних речовин не вдалось. Дані перетворення потребують додаткових досліджень.

4.3. Синтез піроло[3,2-с]піридин-6-іміну, фізико-хімічне дослідження та перспективи його використання.

Внутрішньомолекулярною взаємодією нітрильної та аміногруп отримують широкий спектр нітрогеновмісних гетероциклів: азини, азоли, хіноліни, піридини, піримідини, азепіни.¹²⁶ Така взаємодія реалізується під дією кислот чи основ або термічно і, як правило, протікає незворотно.

Багато робіт *В.Г. Граніка* присвячені синтезу даним методом конденсованих піримідинів та піридинів з похідних піролідиніліденів.^{1, 68-73, 75, 120-122}

Враховуючи досвід науковців в цій галузі, нам вдалось провести внутрішньомолекулярну конденсацію похідного 3-((бензиламіно)метилден)піролідин-2-іліден)ацетонітрилу **4.6** під дією натрій етилату з отриманням похідного піроло[3,2-с]піримідину (схема 4.8). Загальний вихід тристадійного синтезу продукту **4.9**, починаючи з **2.1b**, складає 59% (51%, починаючи з 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)ацетонітрилу).

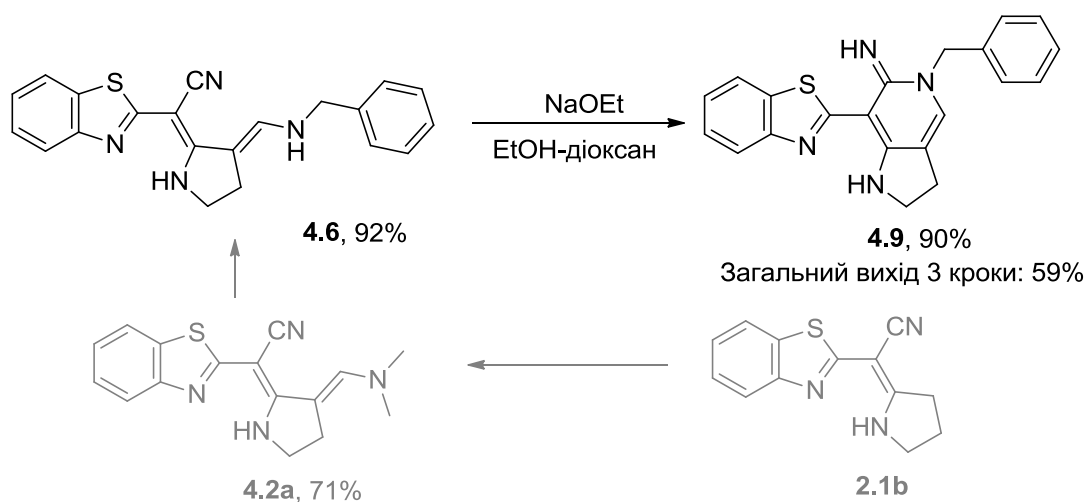
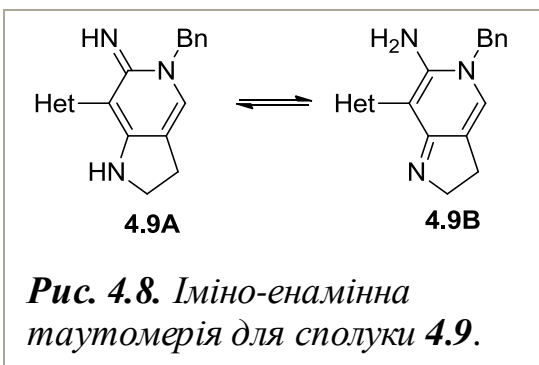
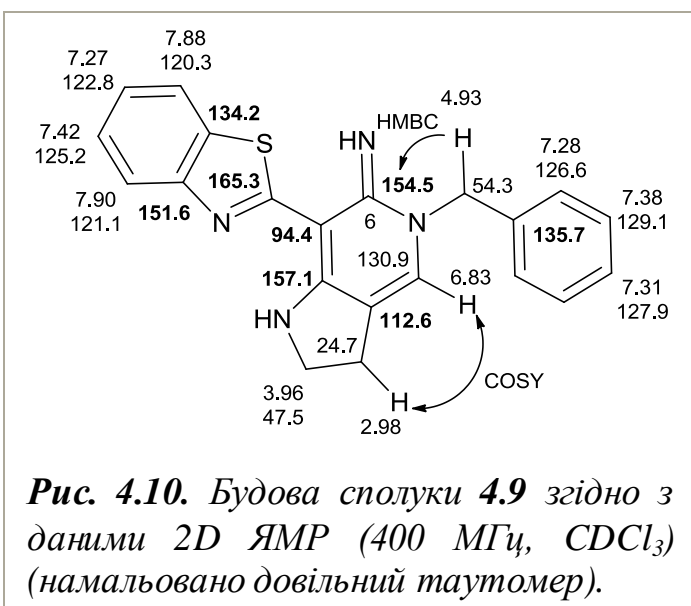
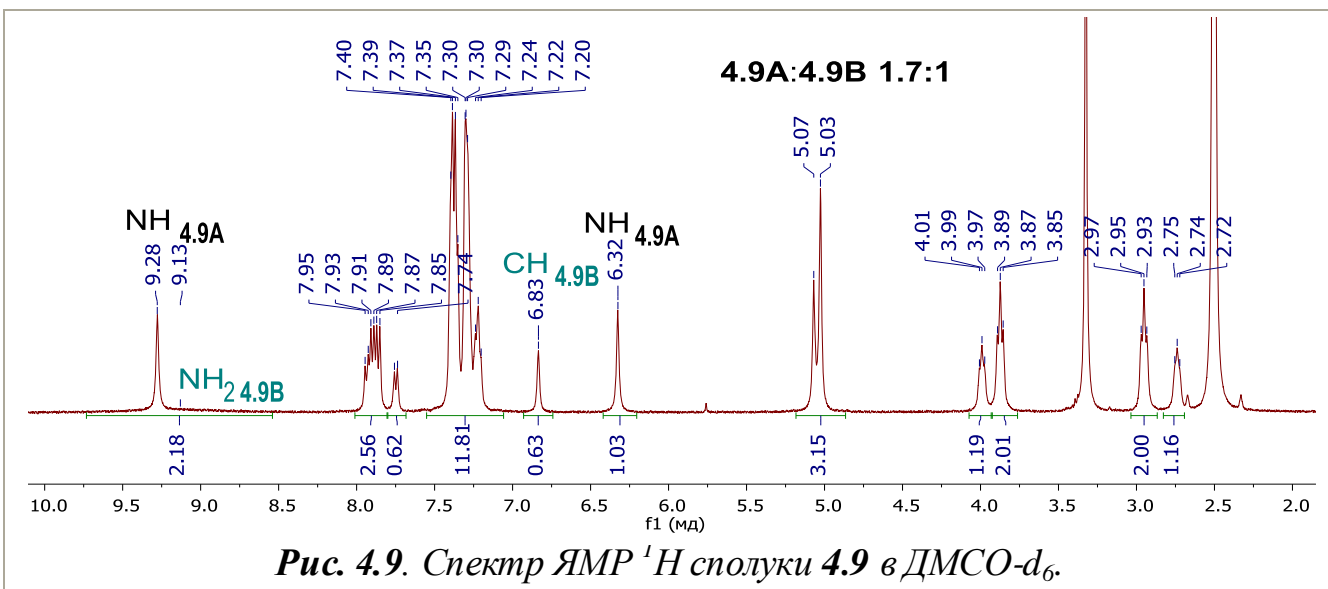


Схема 4.8. Синтез піроло[3,2-с]піримідину **4.9**.



Відомо^{121, 127-128}, що для структур типу **4.9** характерна іміно-енамінна таутомерія (рис. 4.8). Відтак, в спектрі ЯМР ¹H записаному в CDCl₃ присутні уширені сигнали NH протонів в області 5.69–10.34 м.ч., що може свідчити про швидкий в шкалі часу ЯМР перенос

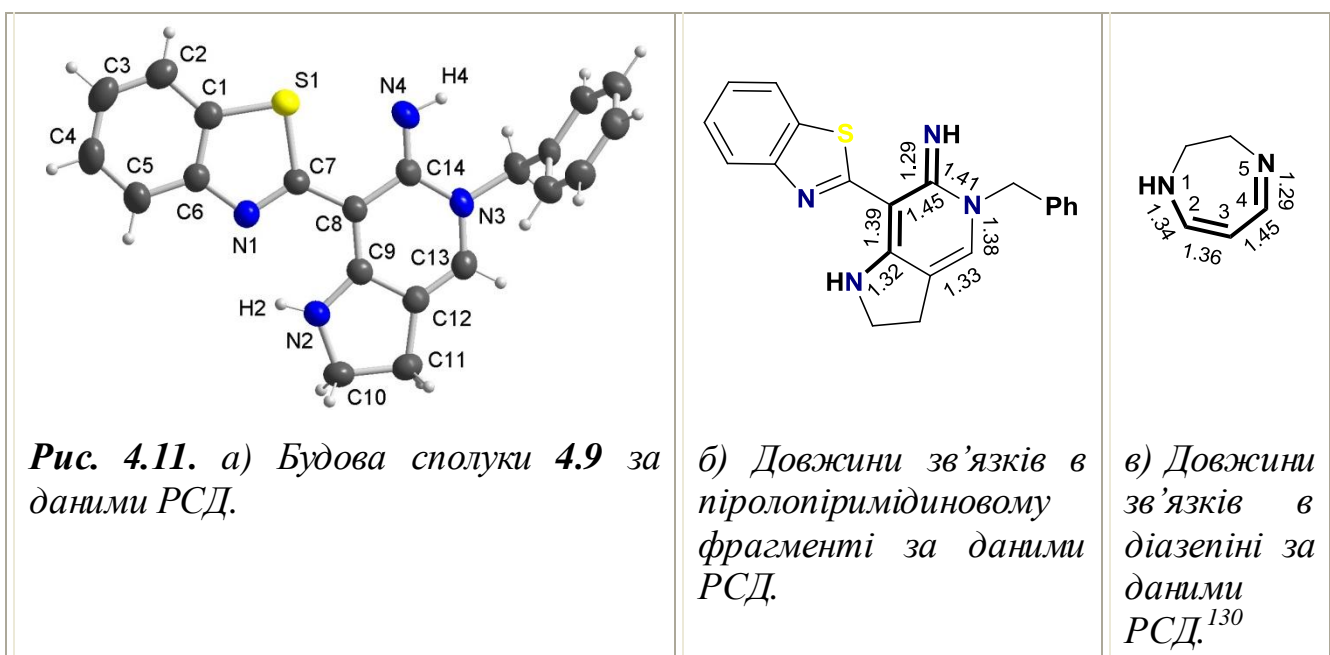
протона. В спектрі, записаному в CD₃CN, сигнали рухливих протонів не спостерігаються. При зміні розчинника на ДМСО-*d*₆ перехід між таутомерами уповільнюється і в спектрі спостерігаємо сигнали як імінної **4.9A**, так і енамінної **4.9B** таутомерних форм (рис. 4.9).



Структура молекули **4.9** підтверджена повним віднесенням сигналів в її COSY, HMQC, HMBC спектрах записаних в CDCl₃ (рис. 4.10). Опосередковано, про закриття піридинового циклу свідчить кореляція між протонами метиленової групи бензольного замісника та четвертинним фтомом Карбону С-6 піролопіридинового

фрагмента. Спін-спінова взаємодія, що спостерігається між вініловим СН протоном та 3-CH₂ протонами піролідинового ядра ($J^3 = 1.6$ Гц) в спектрах ЯМР ¹H, також підтверджується наявністю кореляції між зазначеними протонами в спектрі COSY (рис. 4.10). Також в спектрі COSY присутні кроспіки, що відповідають спін-спіновій взаємодії між NH–2-CH₂ та NCH₂–2,6-H_{Ph}, але роздільна здатність приладу не дозволяє визначити КССВ.

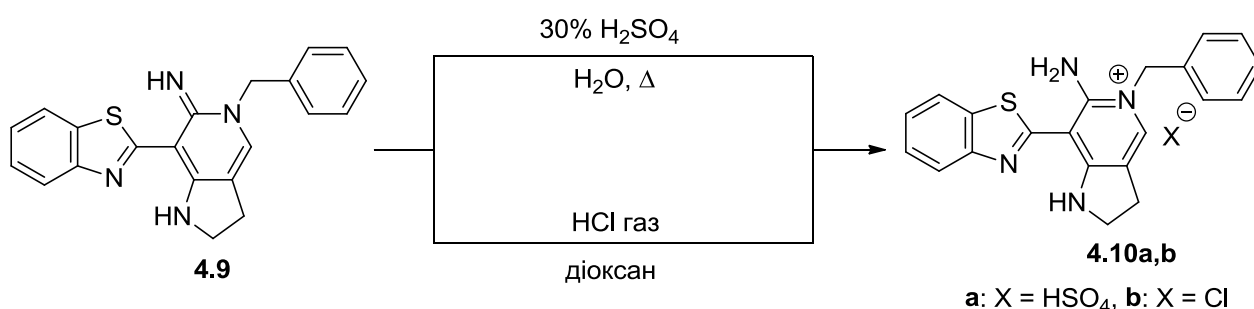
Остаточню висновок про будову молекули був зроблений за допомогою РСД монокристалів (рис. 4.11, а). На відміну від розчину, в твердому стані спостерігається лише імінна форма молекули **4.9А**, що стабілізується водневим зв'язком між атомом Нітрогену бензотіазолу та атомом Гідрогену піролідину (N1···H2 2.14 Å, кут N2–H2···N1 125.1°, двограний кут між площинами бензотіазолу та піролопіридину 6.3°). Довжини зв'язків в вінамідіновому фрагменті чергується (рис. 4.11, б), як це зазвичай відбувається в відкритій спряженій за пушпульним механізмом системі.¹²⁹⁻¹³⁰ Донором електронної густини по відношенню до акцепторів: іміногрупи та бензотіазолу, є більшою мірою атом Нітрогену піролідину, аніж атом Нітрогену піридину. Про це свідчить менша довжина зв'язку N2–C19 1.32 Å в порівнянні зі зв'язками N3–C14 1.41 Å та N3–C13 1.38 Å.



Отримані дані по довжинам зв'язків в вінамідіновому фрагменті узгоджуються з описаним для діазепінів (рис. 4.11, в). Відмінність довжин зв'язків N2–C9 та C9–C8 в декілька сотих Å від відповідних зв'язків в діазепіні N1–C2 та C2–C3, може бути пов'язана з участю бензотіазолу в розподіленні електронної густини.

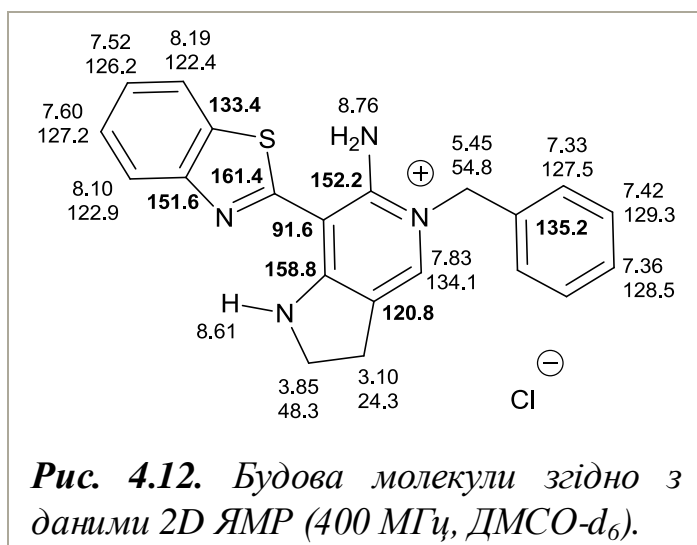
При спробі перетворення піролопіридин-6-іміну в піролопірид-6-он шляхом кислотного гідролізу 30% розчином H₂SO₄ у суміші вода-діоксан єдиним продуктом реакції була протонувана форма вихідної сполуки **4.10a** (схема 4.9). Напевно, протонування відбувається швидше і подальший гідроліз унеможлиблюється.

Подібна сполука **4.10b**, що відрізняється лише аніоном, була отримана пропусканням HCl в розчин **4.9** в діоксані. Спектри ЯМР ¹H для отриманих різними методами речовин були майже ідентичними (див. додатки).



*Схема 4.9. Взаємодія похідного піроло[3,2-с]піридину **4.9** з кислотами.*

В спектрі ЯМР ¹H сполук **4.10** чітко виокремлюються синглети протонів аміногруп. При 8.57 м.ч. для **4.10a** та 8.61 м.ч. для **4.10b** (с, 1H) знаходиться сигнал NH протону піролідінового циклу, при 8.68 м.ч. та 8.76 м.ч. (с, 2H) відповідно, розташований сигнал протонів NH₂ групи. Значний слабопольний зсув (Δδ ~ 0.4 м.ч.) сигналу CH₂ групи бензильного замісника та майже



незмінене положення сигналу 2-CH₂ ($\Delta\delta = 0.02$ м.ч.), в порівнянні з вихідним піролопіридином **4.9**, свідчать про більший позитивний заряд саме на піридиновому атомі Нітрогену. Зважаючи на останні дані, структура сполуки зображена з ароматизованим піридиновим кільцем. Будова молекули **4.10b** була підтверджена 2D-ЯМР: COSY, HMQC, HMBC (рис. 4.12).

Алкілювання піроло[3,2-с]піридин-6-іміну **4.9** надлишком MeI в присутності поташу завершується виділенням продукту вичерпного метилювання **4.11** (схема 4.10). Відомо¹²⁸, що утворення триметилпохідного для подібних систем – 2-іміно- β -карболінів проходить через стадію утворення продукту диметилювання по ендо- та екзоциклічним атомам Нітрогену. З огляду на відомі факти, запропонований нами механізм утворення триметилпохідного сполуки **4.9**, включає стадію депротонування останньої з утворенням інтермедіату **A**↔**B**, який вступає в реакцію метилювання з утворенням проміжного продукту **C**. Завершальною стадією процесу є метилювання метиліміногрупи з утворенням продукту **4.11**.

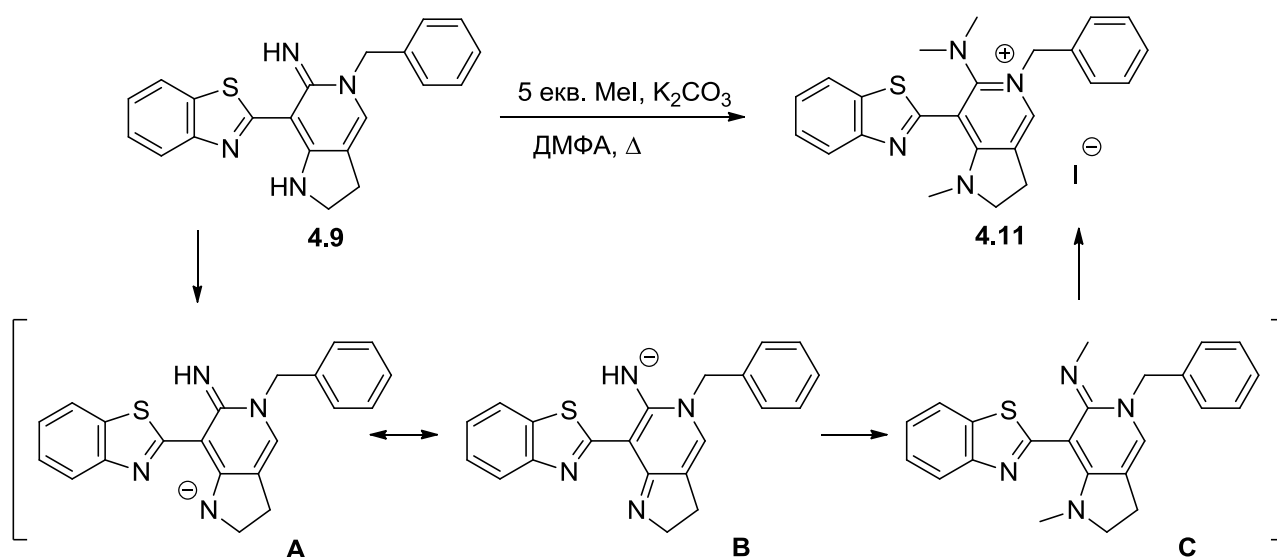


Схема 4.10. Вичерпне метилювання піроло[3,2-с]піридин-6-іміну **4.9**.

Утворення саме триметилпохідного **4.11** доведено ЯМР ¹H, ¹³C та HRMS. В спектрі ЯМР ¹H синглет NMe₂ знаходиться при 2.34 м.ч. (6H), сигнал протонів третьої CH₃ групи розташований за залишковим піком ДМСО-*d*₆, але в спектрі ЯМР ¹³C сигнал Карбону зазначеної групи спостерігається при 35.4 м.ч., в свою чергу пік Карбонів NMe₂ розташований при 42.4 м.ч. (розчинник ДМСО-*d*₆).

Знайдені значення молекулярної маси відповідають обчисленим для катіона сполуки **4.11** – обчислено 401.1800, знайдено 401.1800 та йодиду – обчислено 126.9045, знайдено 126.9047. Розташування мультиплетів в спектрі ЯМР ^1H сполуки **4.11** та продуктів протонування **4.10** подібне, що свідчить про схожість розподілення електронної густини в молекулах.

Як було зазначено, в присутності кислоти піроло[3,2-*c*]піридин-6-імін **4.9** протонується по іміногрупі з утворенням солі **4.10**. Процес протонування можна відслідкувати з використанням спектрофотометричного титрування $1.5 \cdot 10^{-6}$ М розчину сполуки **4.9** в ацетонітрилі розчином HCl . Зі збільшенням концентрації кислоти у спектрах поглинання спостерігається гіпохромний ефект в області 370–440 нм, натомість гіперхромний в області 310–370 нм (рис. 4.13). Після додавання еквімолярної кількості (крива 10-11) подальші добавки кислоти не викликають суттєвих змін в спектрах (криві 12-13). З рис. 4.15 видно, що спектр поглинання солі **4.10b** в ацетонітрилі (крива 7) аналогічний за формою до спектру **4.9**, отриманого титруванням HCl при еквімолярній концентрації (крива 6).

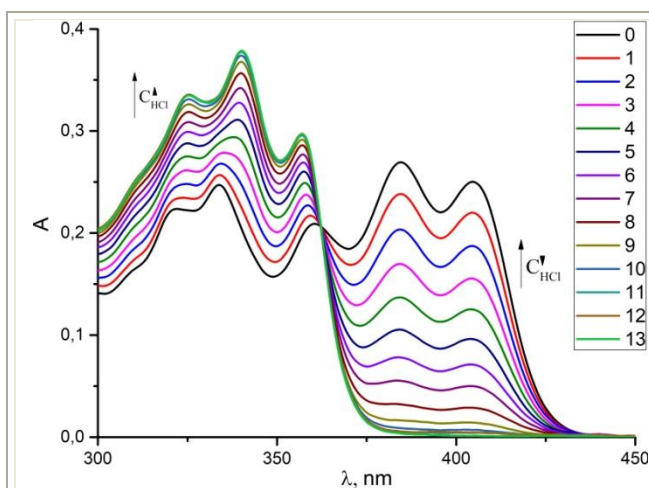


Рис. 4.13. Спектри поглинання сполуки **4.9** в ацетонітрилі (0) та з добавками HCl (1-13). $C_{4.9} = 1.5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. $C_{\text{HCl}} = 1.4 \cdot 10^{-6} - 2.4 \cdot 10^{-5}$ моль/л. $\varphi_{\text{H}_2\text{O}} = 2.5\%$ (загальний).

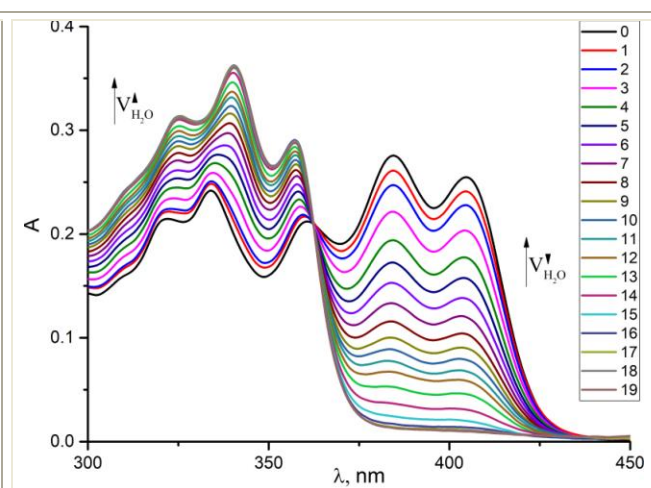


Рис. 4.14. Спектри поглинання сполуки **4.9** в ацетонітрилі (0) та з добавками H_2O (1-19). $C_{4.9} = 1.5 \cdot 10^{-5} - 1.3 \cdot 10^{-5}$ моль/л. $\varphi_{\text{H}_2\text{O}} = 11.8\%$ (загальний).

Аналогічні зміни в спектрі поглинання відбуваються і при додаванні води від 0.5 до 11.8% об. до розчину сполуки **4.9** в ацетонітрилі (рис. 4.14).

З рис. 4.15 видно, що спектр поглинання сполуки в протонодонорному розчиннику – свіжоперегнанному метанолі (крива 4), за формою наближається до спектрів у ацетонітрилі з добавками кислоти та води (криві 5,6) і має короткохвильові максимуми, в той час, як спектри в апротонних розчинниках різної полярності – CH_3CN , ДМСО, толуен (криві 1-3, відповідно) мають максимуми в області 310 – 440 нм.¹³¹

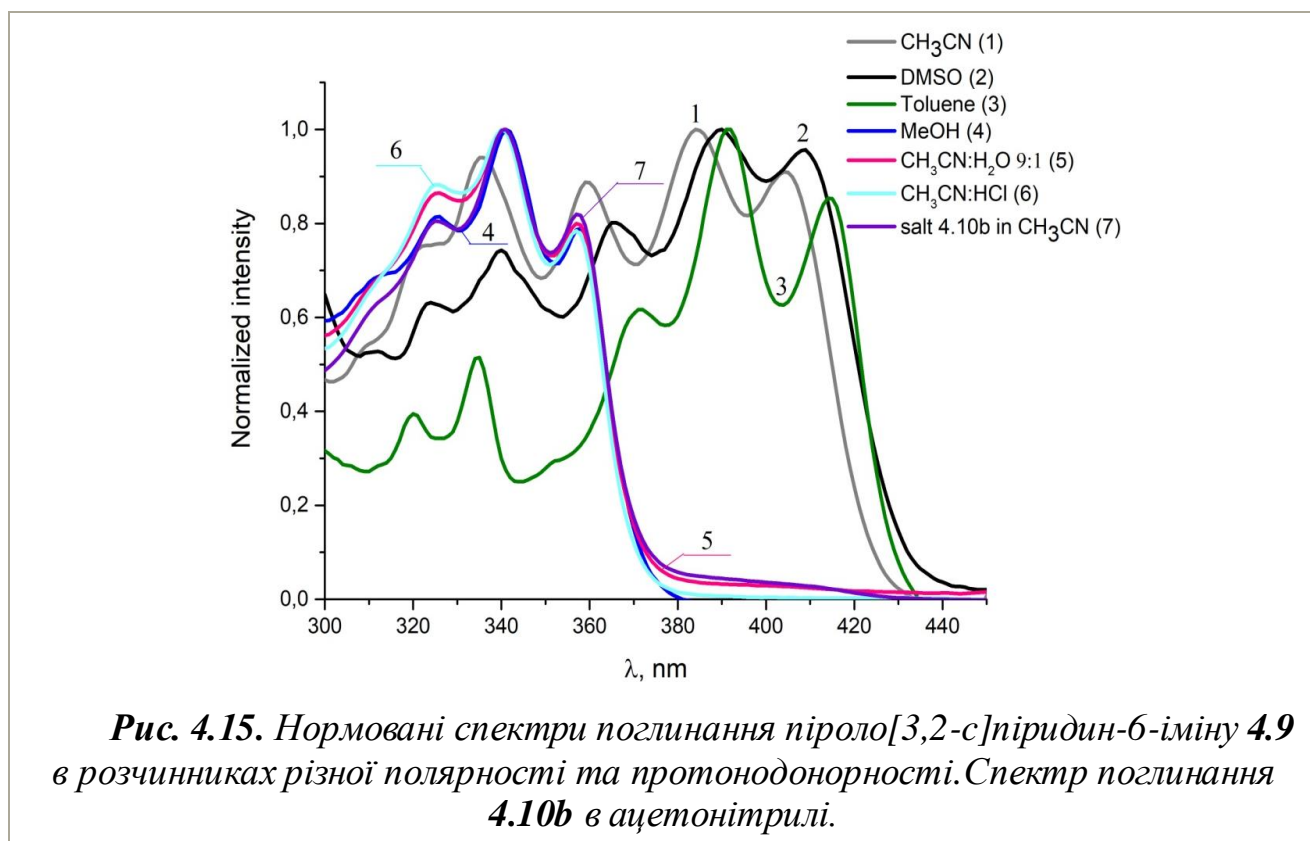


Рис. 4.15. Нормовані спектри поглинання піроло[3,2-с]піридин-6-іміну **4.9** в розчинниках різної полярності та протонодонорності. Спектр поглинання **4.10b** в ацетонітрилі.

Спектрофотометричні характеристики сполуки **4.9** представлені в таблиці 4.1.

Зі зменшенням рКа розчинників¹³² та їх здатності виступати донорами водневого зв'язку, що характеризується коефіцієнтом альфа¹³³, в ряду метанол – етанол – пропан-2-ол – *трет*-бутанол, ефект присутності протонодонорного розчинника зменшується і спектр в *трет*-бутанолі та пропан-2-олі за формою вже наближаються до спектрів в апротонних розчинниках (рис. 4.16).

Таблиця 4.1. Спектрофотометричні характеристики сполуки 4.9.

Розчинник	λ_{\max} поглинання, нм	$\epsilon_{\max}, 10^4$	Розчинник	λ_{\max} поглинання, нм	$\epsilon_{\max}, 10^4$	Розчинник	λ_{\max} поглинання, нм	$\epsilon_{\max}, 10^4$
ДМСО	324	0.46±0,02	CH ₃ CN	323	1.05±0,01	Толуен	320	0.42±0,02
	339	0.54±0,02		335	1.31±0,02		335	0.56±0,02
	366	0.59±0,02		360	1.25±0,04		372	0.71±0,05
	390	0.72±0,09		384	1.46±0,19		391	1.15±0,07
	409	0.69±0,09		404	1.33±0,18		414	0.99±0,07
CH ₃ CN :HCl CH ₃ CN :H ₂ O	325	2.15±0,07	CH ₃ OH	326	0.92±0,07	Етан-ол*	328	1.35
	340	2.47±0,06		341	1.11±0,08		342	1.69
	357	1.95±0,02		358	0.90±0,06		359	1.41
Пропан-2-ол*	332	0.79	трет-Бутанол*	319	0.55		*Молярний коефіцієнт поглинання розрахований для розчину з $C_{4,9}=1.5 \cdot 10^{-5}$ моль/л	397
	342	0.79		332	0.70			
	361	1.00		363	0.87			
	379	1.00		382	1.08			
	397	0.91		400	0.97			

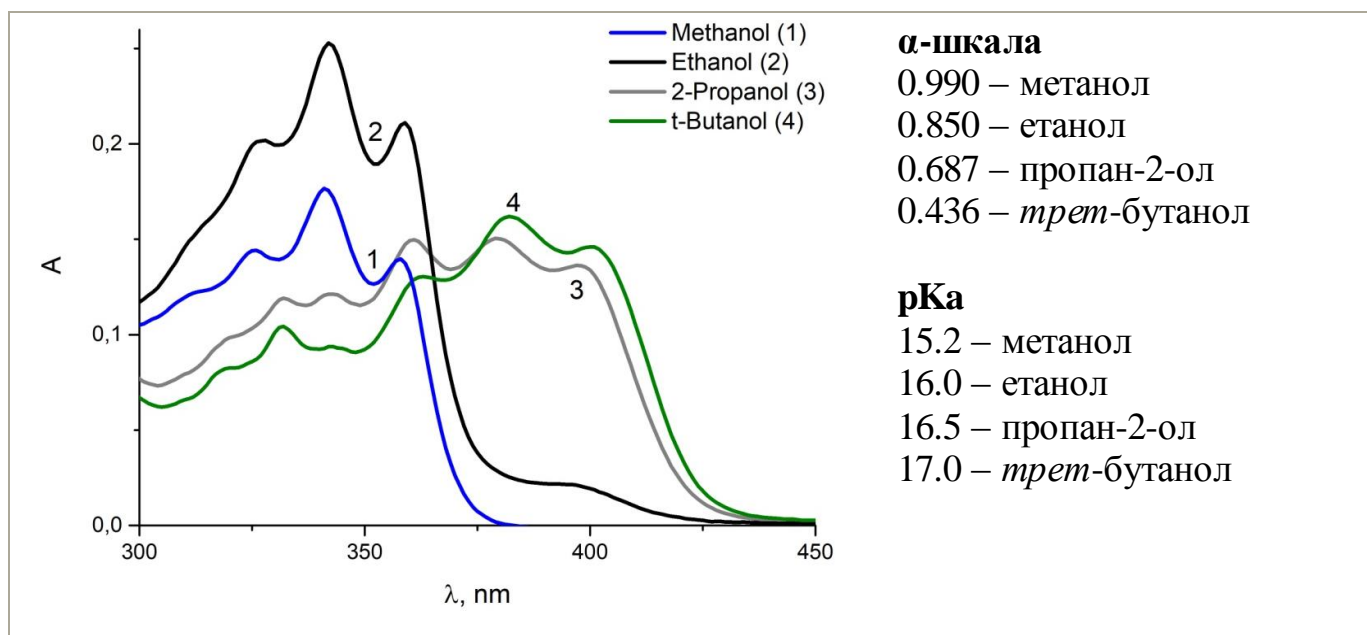


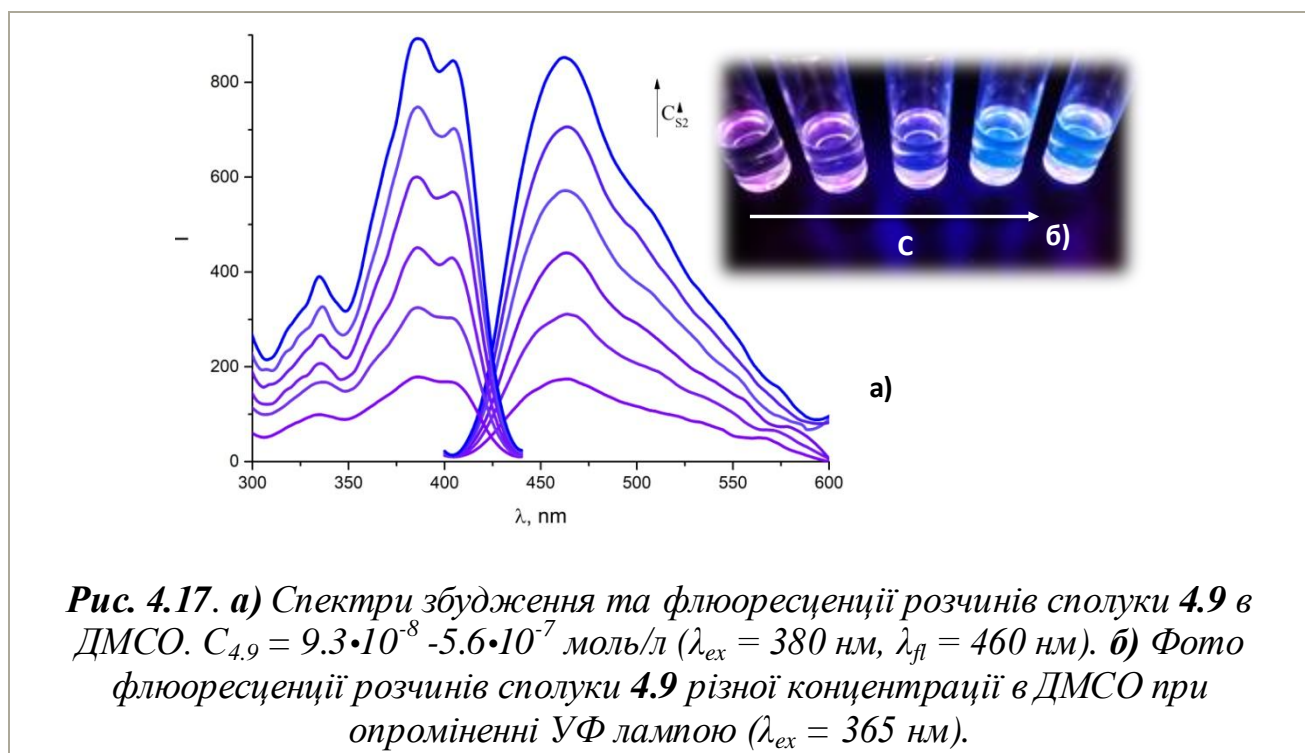
Рис. 4.16. Спектри поглинання піроло[3,2-с]піридин-6-іміну 4.9 в спиртах: метанол–етанол–пропан-2-ол–трет-бутанол; $C_{4,9} = 15$ мкмоль/л.

Аналіз усіх даних разом з експериментально знайденим значення $pK_{a,4,9} = 10.9$ приводить до висновку, що в мікромолярних концентраціях речовини, які необхідні для методу УФ-видимої спектроскопії, в таких

розчинниках як вода, метанол та етанол більша частина молекул (за приблизними підрахунками 99% у воді та метанолі та близько 95% в етанолі) знаходиться в протонованому стані, що і проявляється в подібності УФ спектрів піролопіридину в зазначених розчинниках до спектрів солі **4.10** (протонованої форми піролопіридину).

За даними спектрів ЯМР ^1H сполуки **4.9** в $\text{DMCO}-d_6$ та CDCl_3 встановлено, що в розчині вона перебуває в таутомерній рівновазі між імінною **4.9A** та енамінною формами **4.9B**. Отже, в електронному спектрі в апротонних розчинниках широка смуга поглинання 310–440 нм відображає поглинання суміші таутомерів.

Похідне піроло[3,2-*c*]піридину **4.9** характеризується інтенсивною флюоресценцією (квантовий вихід 61% в CH_3CN ; сполука порівняння – хінін сульфат) з λ_{max} випромінення 460 нм. Інтенсивність люмінесценції зростає зі збільшенням концентрації до 1 мкмоль/л, ефект внутрішнього фільтру в спектрах не проявляється (рис. 4.17).



Чутливість піроло[3,2-*c*]піридин-6-іміну **4.9** до присутності донорів водневого зв'язку поряд з яскравою флюоресценцією можуть бути використані

для розробки методики визначення води флюориметричним методом (за гасінням флюоресценції) в апротонних розчинниках.

На прикладі ДМСО показано, що при додаванні води до розчинів сполуки **4.9** в спектрах спостерігається гасіння люмінесценції (рис. 4.18). Рівняння градувального графіка: $\Delta I_{\max} = (-2 \pm 2) + (96.0 \pm 0.9) \cdot \varphi(\text{H}_2\text{O}), \%$, $R^2 = 0.999$, $n = 13$. Межа виявлення води за $3S$ -критерієм становить 0.068 %.

Запропонований метод може використовуватися як альтернатива методу титрування за Фішером для кількісного визначення води в лабораторіях з доступом до флюориметра. Межа виявлення (0.068 %) достатня для визначення вмісту води в ДМСО, використання якого планується як розчинника для реакцій в безводному середовищі. Стандарт безводного ДМСО \square 0.1 % H_2O , наприклад, Aldrich: DMSO anhydrous $\geq 99.9\%$ ¹³⁴. Швидкість процедури вимірювання дозволяє запобігти збільшенню вмісту води в пробі за рахунок вологості повітря.

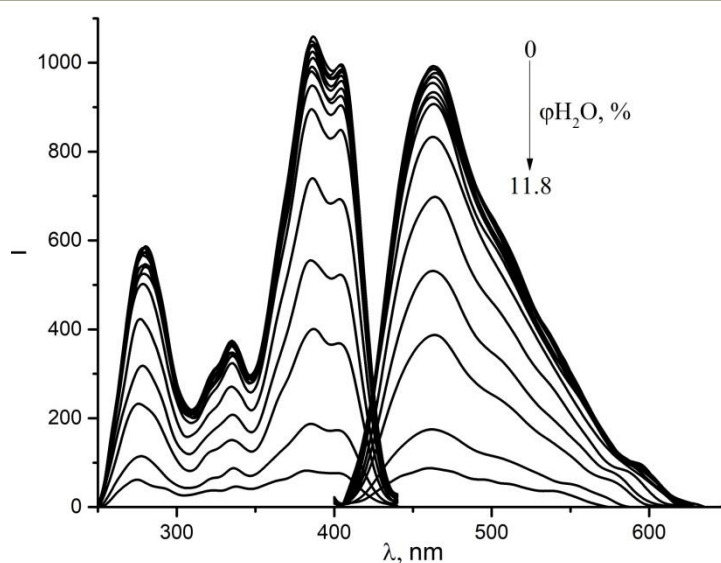


Рис. 4.18. Спектри збудження та люмінесценції розчинів сполуки **4.9** в ДМСО за відсутності та у присутності води (φ).

Таким чином, 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрили вступають в реакцію з ДМА ДМФА з утворенням як продуктів метилювання **2.18a**, **2.1g**, **2.9**, так і продуктів формілювання С-3 положення піролідинового циклу **4.2a**, **4.3**, **4.4**. Піролідинацетонітрили, у яких відсутні реакційноздатні NH групи **2.1a,i** **2.7a**, **2.18a** в реакцію не вступають, що пояснюється необхідністю утворення

амідинієвого катіону на першій стадії процесу. За відсутності можливості утворення останнього, формілювання по С-3 положенню не відбувається через брак активації.

За допомогою реакції переамінування похідного бензотіазоліл 3-диметиламінометилідену **4.2a** з наступною циклізацією утвореного аміну з 59% виходом було отримано похідне піроло[3,2-с]піридин-6-іміну **4.9**, оптичні та флюоресцентні властивості якого чутливі до донорів водневого зв'язку. Зазначена особливість може бути використана для кількісного визначення води в апротонних розчинниках. У випадку ДМСО межа виявлення складає 0.068%.

РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСИ НА ОСНОВІ 2-АЗАГЕТАРИЛ-2-(ПІРОЛІДИН/5-R-3-ОКСОІНДОЛІН-2-ІЛІДЕН)АЦЕТОНІТРИЛІВ

Окрім функції білдинг-блоків для побудови різноманітних азагетероциклів (розділи 3,4), 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрили можуть виконувати роль бідентантних лігандів, оскільки характеризуються просторово-зближеним розташування двох донорних атомів Нітрогену здатних утворювати хелатні комплекси з бором та 3d-металами.

5.1. BF_2 -фіксовані комплекси на основі 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів

BF_2 -фіксовані комплекси 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів **5.1** містять в свої структурі шестичленний бороазацикл чим і нагадують широковідомі BODIPY-барвники (Рис. 5.1).

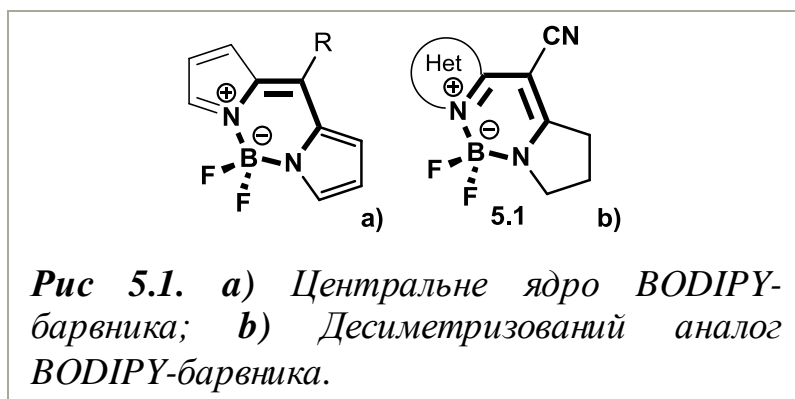


Рис 5.1. а) Центральне ядро BODIPY-барвника; б) Десиметризований аналог BODIPY-барвника.

BF_2 -фіксовані комплекси були отримані на основі 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів **2.1** (схема 5.1), які є легкодоступним вихідним матеріалом, так як вони утворюються з хорошими виходами з комерційно-доступних або таких, що можуть бути синтезовані у великих кількостях в лабораторних умовах, шляхом реакції азагетарилацетонітрилів з піролід-2-оном⁹⁹ або *O*-метоксибутиролактимом (див. підрозділ 2.1). Простота методу синтезу ліганду та широке коло вихідних азагетарилацетонітрилів дозволяє легко керувати будовою кінцевого комплексу.

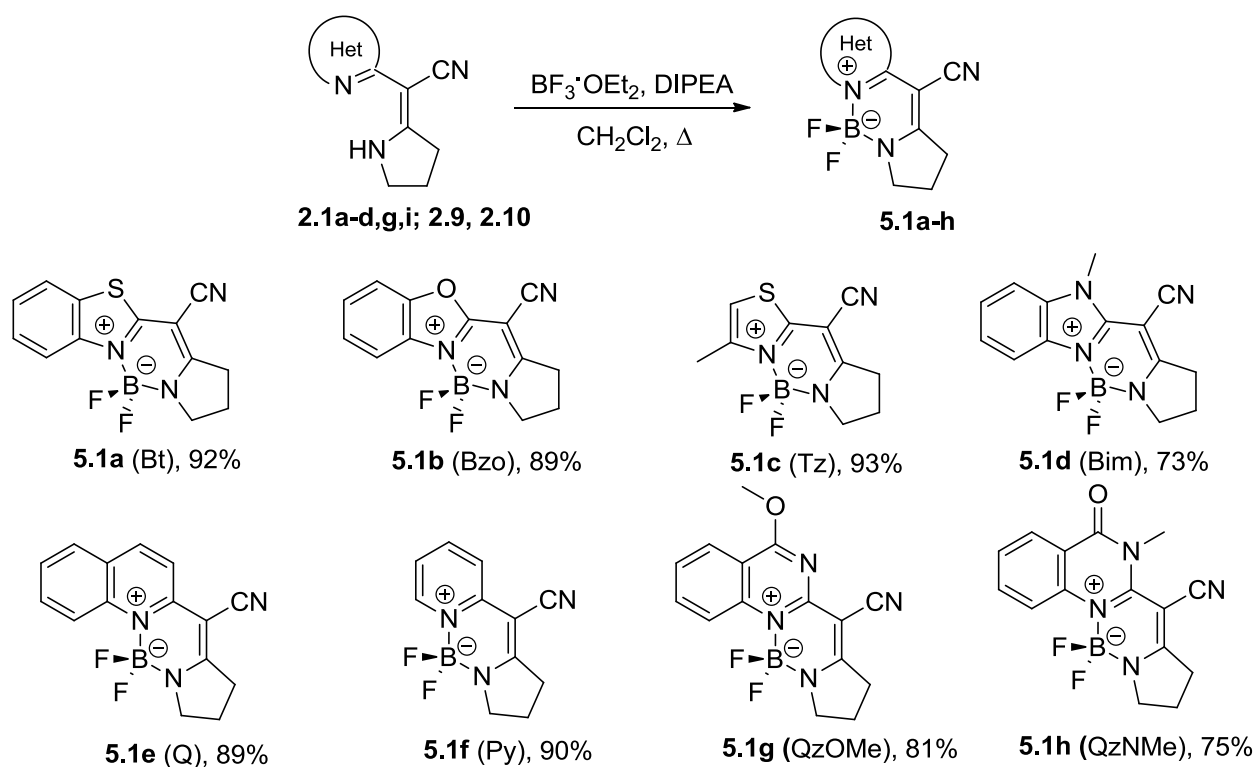


Схема 5.1. Синтез BF_2 -фіксованих комплексів **5.1**.

Комплекси утворюються з високими виходами 73–93% при додаванні $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ до суміші енамінітрилу **2.1**, **2.9**, **2.10** та діізопропілетиламіну (DIPEA) при температурі кипіння розчину в дихлорометані. Утворені комплекси стійкі до гідролізу в слабо-кислих умовах і можуть бути очищені екстракцією з водного розчину та наступною колонковою хроматографією на силікагелі.

Комплекси **5.1** не були отримані при реакції зі сполуками, які мають декілька кислих NH протонів: похідною бензімідазолу **2.1f** та 4-оксо-3,4-дигідрокіназоліну **2.1j**. Напевно, в цьому випадку комплексоутворення проходить альтернативно по декільком центрам. Утворюється суміш (ТШХ контроль); виділити індивідуальні продукти не вдається. При заміні NH на N-CH_3 групу утворення комплексів **5.1d,g-h** проходить без труднощів.

Спектри ЯМР ^1H комплексів **5.1** характеризуються зникненням сигналу NH протону в області 8.5–11.5 м.ч. та значним слабопольним зміщенням ароматичного ($\Delta\delta = 0.2\text{--}0.8$ м.ч.) та 5-CH_2 ($\Delta\delta = 0.2\text{--}0.25$ м.ч.) протонів, що розташовані в просторовій близькості до атома Флуору і піддаються

магнітному анізотропному ефекту зв'язку B–F (рис. 5.2, таблиця 5.1). Для похідних хіноліну **5.1e** та хіназолінів **5.1g,h** слабкопольний зсув ароматичного протону більший ніж у випадку бензоазолів; для похідного піридину **5.1f** 6-H протон потрапляє в область екранування і зміщений в сильне поле на 0.05 м.ч (таблиця 5.1).

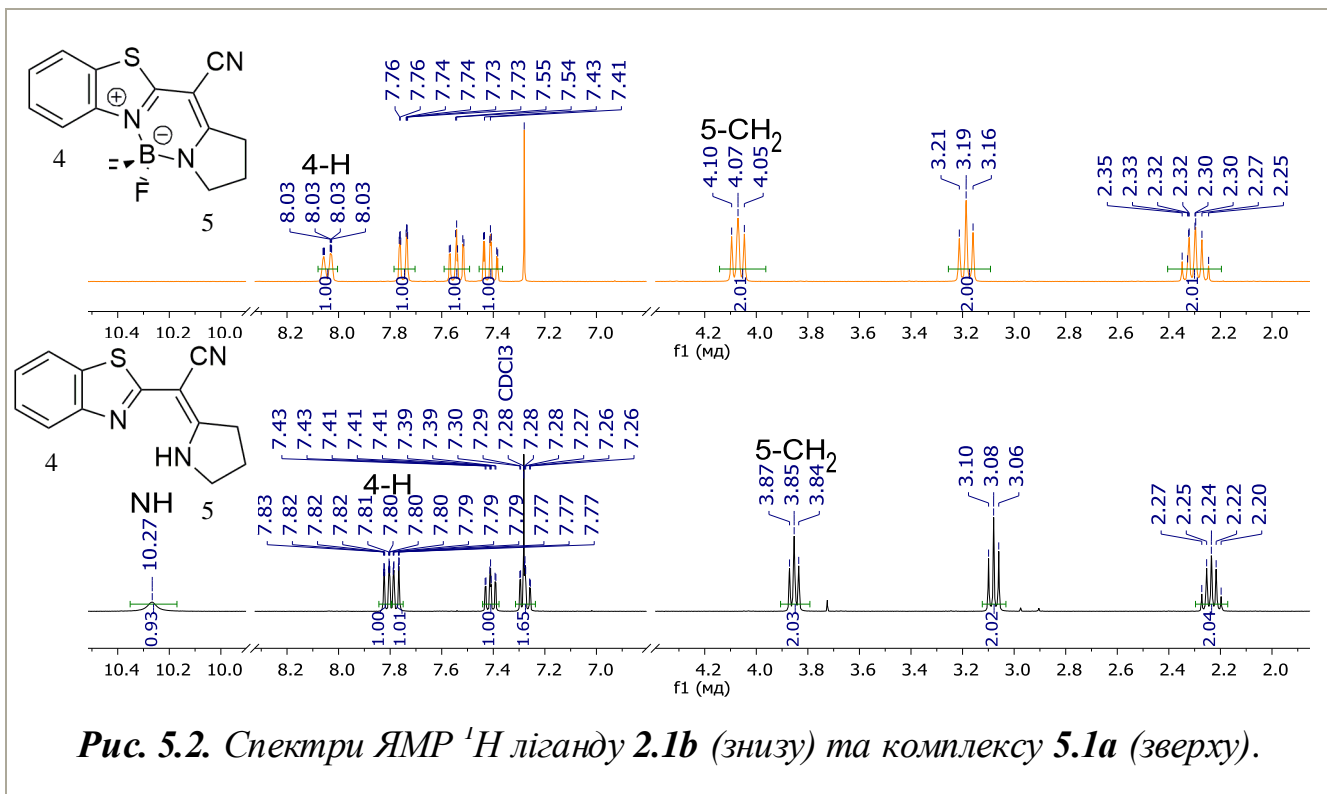


Рис. 5.2. Спектри ЯМР ^1H ліганду **2.1b** (знизу) та комплексу **5.1a** (зверху).

Таблиця 5.1. Хімічні зсуви протонів, що потрапляють в область магнітного анізотропного ефекту зв'язку B–F в комплексах **5.1** та відповідних протонів у вихідних енамінітрилах **2.1** за даними ЯМР ^1H (Розчинник: CDCl_3).

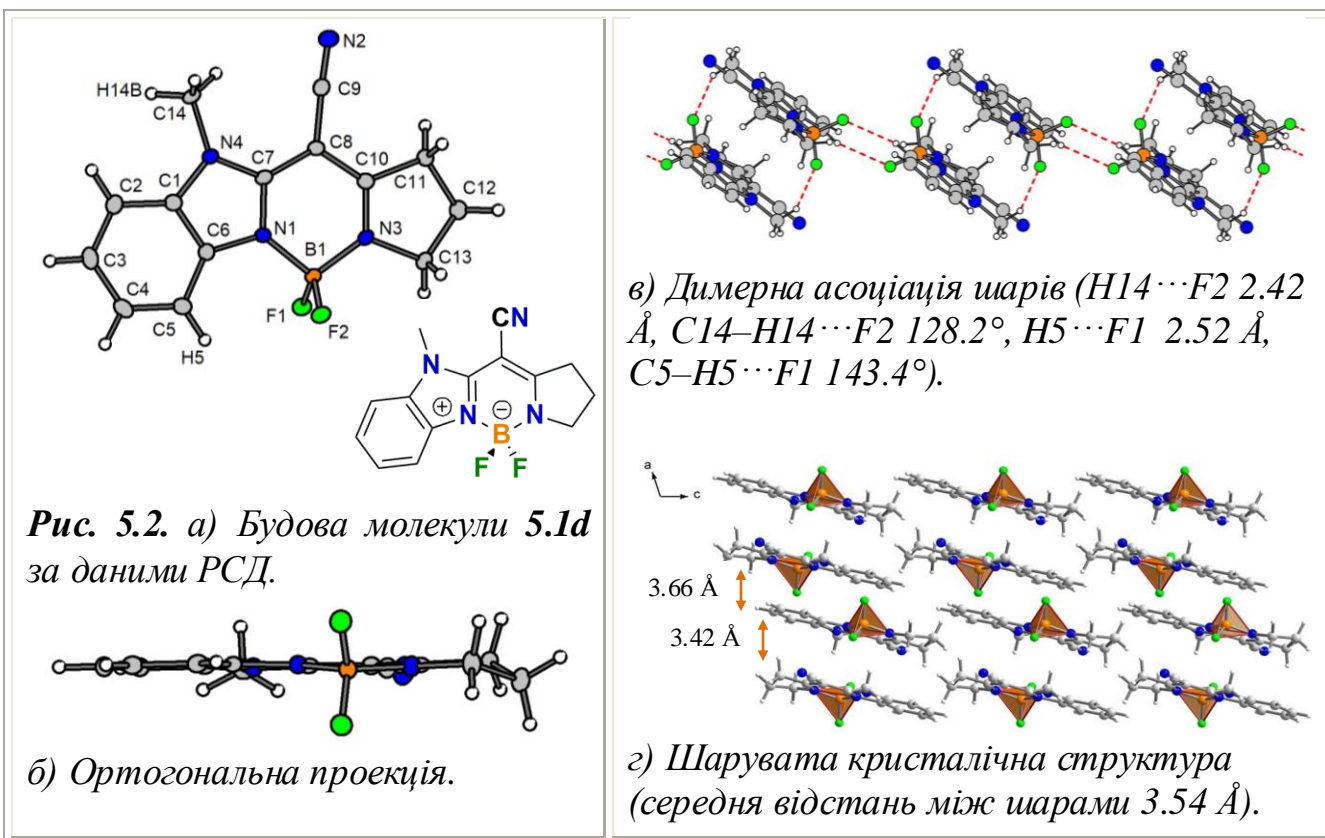
Спол ука	δ ароматичного протону, м.ч.	δ 5- CH_2 -протонів, м.ч	Спол ука	δ відповідного ароматичного протону, м.ч.	δ в відповідних CH_2 -протонів
5.1a	8.05	4.07	2.1b	7.81	3.85
5.1b	7.71	4.06	2.1c	7.52	3.85
5.1c	2.51 (CH_3)	3.98	2.1d	2.37 (CH_3)	3.76
5.1d	7.82	4.03	2.1g	7.57	3.82
5.1e	8.61	4.10	2.1a	7.84	3.85
5.1f	8.31	3.98	2.1i	8.36	3.75
5.1g	8.38	4.05	2.9	7.67	3.85
5.1h	8.28	4.10	2.10	7.47	3.86

Утворення комплексів можна також відслідковувати за спектрами ^{11}B та ^{19}F , в яких, відповідно, спостерігаються триплет та квартет внаслідок спінової взаємодії між ядрами В зі спіном та F зі спіном ($J_{BF} = 29\text{--}33$ Гц).

В деяких випадках в спектрах ЯМР ^{13}C проявляється КССВ $^1J_{\text{CN}}$ в межах 2.4–2.8 Гц та $^2J_{\text{CN}}$ в межах 3.2–9.3 Гц (див. розділ 6).

Зважаючи на те, що деградація боровмісних комплексів в розчині в незахищених від вологи повітря умовах можлива шляхом гідролітичного руйнування BF_2 хелату, ми перевіряли їх стабільність за допомогою ЯМР ^1H , ^{11}B та ^{19}F в розчинниках CDCl_3 та CD_3CN протягом 1 тижня. Деградація не була зафіксована. Такий же дослід був проведений із розчинами в CD_3CN при додаванні води, що відігравала роль конкурентної основи Льюїса. В цьому випадку хелат також був стабільним протягом часу проведення експерименту (1 тиждень). BF_2 хелати **5.1a** та **5.1c** стабільні і в електронодонорних розчинниках: CD_3OD , ТГФ- d_8 та **5.1c** також і в піридині- d_5 . У спектрі ЯМР ^1H комплексу **5.1a** в піридині- d_5 з часом з'являється додатковий мінорний набір сигналів в аліфатичній області, при цьому спектри ЯМР ^{11}B та ^{19}F залишаються без помітних змін. Причиною появи другого набору мультиплетів може бути конкурента координація піридину до атома Бору.

Монокристали барвників були отримані методом повільної дифузії циклогексану в їх розчини в хлороформі або дихлорометані. За даними РСД двогранний кут між площинами азагетероциклу та піролідину в межах 2.5–13.9°. Атом Бору має тетраедричне оточення $[\text{N}_2\text{F}_2]$. Барвники впорядковані та щільно спаковані за рахунок численних міжмолекулярних зв'язків $\text{C}\text{--}\text{H}\cdots\text{F}$ та $\pi\text{--}\pi$ взаємодії. Аналогічне пакування спостерігається і для інших BF_2 -вмісних комплексів $[\text{N}_2\text{F}_2]^{86}$ та $[\text{NOF}_2]^{135}$ описаних в літературі. Структура за даними РСД (рис. 5.2а), ортогональна проекція (рис. 5.2б), а також пакування (рис. 5.2в,г) на прикладі похідного 1-метилбензімідазолу **5.1d** представлено на рис. 5.2.



Електронні спектри поглинання комплексів представлені на *рис. 5.3*.¹³⁶

В ближній УФ та видимій області спостерігаються смуги, обумовлені переходами в межах системи ароматичних фрагментів лігандів спряженої з неподіленими електронними парами гетероатомів ($n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ переходи). Максимум поглинання знаходиться від 320 до 420 нм залежно від

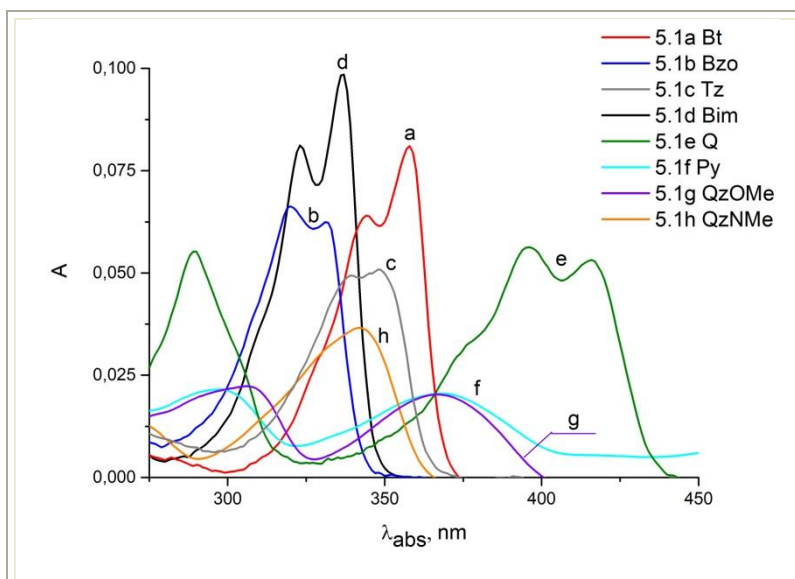


Рис. 5.3. Спектри поглинання комплексів **5.1a-h** в CH_3CN з концентрацією 1.6 мкмоль/л.

природи гетероциклу (таблиця 5.2). Для похідного хіноліну **5.1e** спостерігається найбільш довгохвильове поглинання ($\lambda_{max} = 420$ нм, розчинник CH_3CN), що корелює з представленими в літературі даними для комплексів азагетарилзаміщених BF_2 -піролопіролціанінів: λ_{max} зростає в порядку бензоксазол-2-іл→піридин-2-іл→бензотіазол-2-іл→хінолін-2-іл (754 нм)⁸⁷, а

для VF_2 -бензо[*c,d*]індол *N*-гетероаренів в порядку піридин-2-іл→тіазол-2-іл→бензотіазол-2-іл→хінолін-2-іл (455 нм)⁸⁶.

Зменшення енергетичної щілини між НОМО-LUMO проявляється в батохромному зсуві максимуму поглинання комплексів **5.1** (9–50 нм) в порівнянні з лігандами **2.1** (таблиця 5.2).

Довгохвильовий максимум похідного 4-метоксихіназолін-2-ілу **5.1g** батохромно зміщений відносно $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ його структурного ізомеру, похідного 3-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-ілу **5.1h** на 22 нм (CH_3CN), як наслідок подовження системи p,π -спряження (рис. 5.3, таблиця 5.2).

Відсутність ізобестичних точок в нормованих спектрах поглинання (A/A_{max}) різної концентрації одного і того ж комплексу вказує на відсутність самочинної асоціації в розчині.

При збільшенні жорсткості структури зменшується кількість безвипромінювальних переходів, як наслідок, всі VF_2 -фіксовані комплекси **5.1** мають яскравішу флюоресценцію в порівнянні з вихідними сполуками **2.1**, **2.9**, **2.10**, інтенсивність

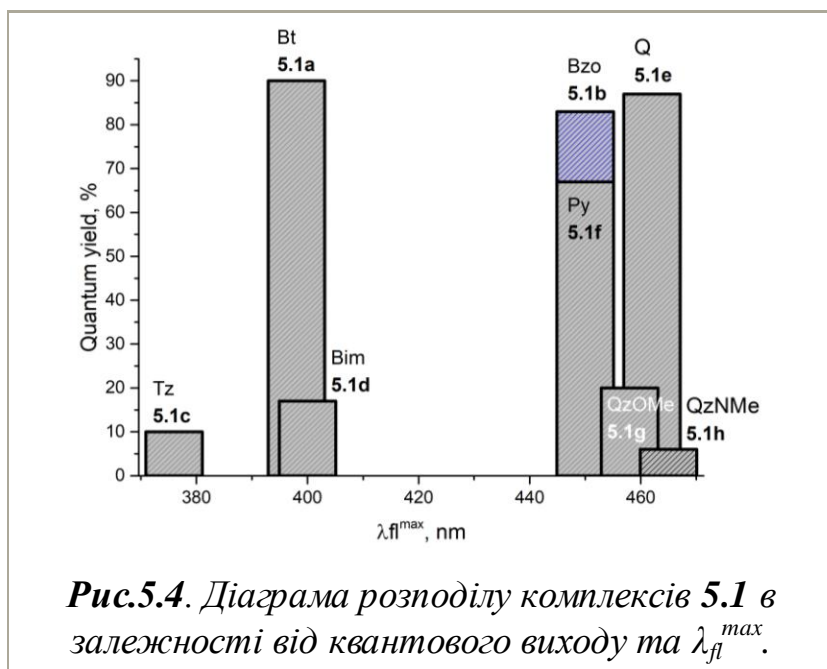


Рис.5.4. Діаграма розподілу комплексів **5.1** в залежності від квантового виходу та $\lambda_{\text{fl}}^{\text{max}}$.

флюоресценції яких за тих самих умов реєстрації спектрів знаходиться у межах 20-40 відносних одиниць. Квантові виходи флюоресценції (Φ) комплексів **5.1** лежать в межах від 6% (**5.1h**) до 90% (**5.1a**) в ДМСО (рис. 5.4).

Десиметризація оточення навколо VF_2 -групи, що збільшує відмінність в електронній будові основного та збудженого станів, приводить до більших Стоксовів зсувів ($\sim 2000\text{--}9000\text{ cm}^{-1}$) в порівнянні з класичними симетричними BODIPY-барвниками (в середньому Стоксів зсув в межах $400\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ ⁽⁸⁶⁾)

Таблиця 5.2. Фотофізичні характеристики комплексів **5.1a-h** та лігандів **2.1a-d,g,i; 2.9, 2.10** в різних розчинниках.

Сполука	Розчинник	λ_{abs} (нм)	$\epsilon_{\text{abs}}^{\text{max}}$ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	λ_{fl} (нм)	$\Delta\nu$, (cm^{-1})	Φ , ДМСО, %	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
2.1b	CHCl ₃	336	20 000				
5.1a	ДМСО	360	96 000	398	2652	90	86 400
	CH ₃ CN	358	52 700	398	2807		
	CHCl ₃	361	43 300	393	2256		
	Толуен	364	42 100	392	1361		
	Твердий стан			406, 423			
2.1c	ДМСО	323	43 000				
5.1b	ДМСО	322	84 800	450	8 834	83	70 400
	CH ₃ CN	320	40 600	447	8 879		
	CHCl ₃	323	31 900	406	6 329		
	Толуен	325	31 300	382	4 591		
2.1d	ДМСО	327	33 900				
5.1c	ДМСО	349	28 000	400	3653	10	2 800
	CH ₃ CN	349	30 900	430	5397		
	CHCl ₃	349	13 900	395	3337		
	Толуен	355	34 100	386	2262		
	Твердий стан			434			
2.1g	ДМСО	325, 338	26 900				
5.1d	ДМСО	339	46 000	370, 382	3321	17	7800
	CH ₃ CN	337	63 800	431	6472		
	CHCl ₃	339	14 900	453	7423		
	Толуен	342	36 700	366	1917		
	Твердий стан			376, 396			
2.1a	ДМСО	380	24 100				
5.1e	ДМСО	398, 417	38 100 35 900	462	3 481	87	33 100
	CH ₃ CN	396, 416	35 000 33 700	459	3 466		
	CHCl ₃	397, 420	22 400 22 200				
	Толуен	400, 424	19 200 19 600	441	9 092		
	Твердий стан			496			
2.1i	ДМСО	295, 334	18 600				
5.1f	ДМСО	369	34 700	450	4 878	67	10 200

	CH ₃ CN	367	15 300	447	4 877		
	CHCl ₃	369	10 600	434	4 059		
	Толуен	375	7 000	437	3 783		
	Твердий стан			Флюоресценція в межах 20 одиниць			
2.9	ДМСО	320	28 000				
5.1g	ДМСО	370	62 200	458	5 193	20	12 400
	CH ₃ CN	367	12 500	455	5 270		
	CHCl ₃	368	21 000	437	4 291		
	Толуен	374	26 100	440	4 011		
	Твердий стан						
2.10	ДМСО	337	15 100				
5.1h	ДМСО	346	78 800	465	7 396	6	4 700
	CH ₃ CN	345	23 000	431	5 784		
	CHCl ₃	347	28 500	457	6 937		
	Толуен	350	10 400	437	5 688		
	Твердий стан						

Молекули комплексів в збудженому стані більш полярні, ніж в основному. На це вказує краща сольватація полярними розчинниками саме збудженого стану, що проявляється у батохромному зсуві максимума випромінювання при переході від толуену до ДМСО ($\Delta\lambda$ до 68 нм). При цьому, сольватохромія в спектрах поглинання лише незначна (зсув максимумів поглинання при зміні полярності розчинника лежить в межах 7 нм).

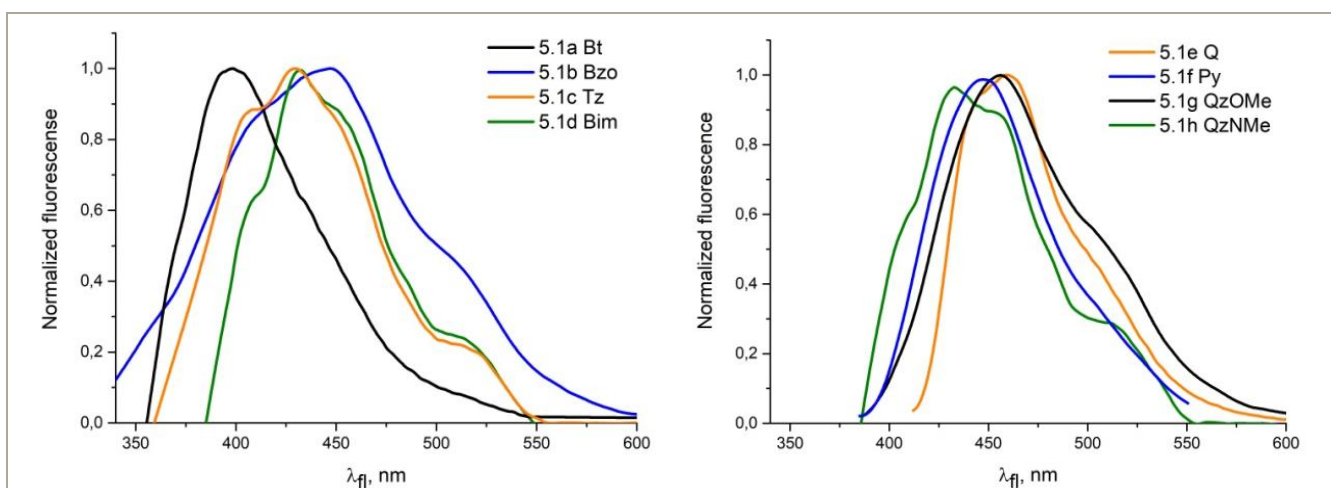


Рис. 5.5. Нормовані спектри флюоресценції розчинів комплексів з азолом **5.1c** та бензазолами **5.1a,b,d** (ліворуч) та хіноліном **5.1e**, піридином **5.1a** та азинами **5.1g,h** (праворуч) як гетероциклічних замісників (розчинник: CH₃CN).

Оптичні властивості розчинів сполук залишаються сталими щонайменше протягом місяця при їх зберіганні в незахищених від доступу повітря та вологи умовах.

На відміну від класичних BODIPY-барвників, які є малофлюоресцентними в твердому стані через маленькі Стоксові зсуви^{84, 86}, комплекси **5.1** мають яскравою флюоресценцією в твердому стані, яку можна детектувати візуально (рис. 5.6).

Зазвичай флюоресценція в твердому стані виникає у випадку люмінісцентних барвників, що мають периферійні об'ємні замісники, які попереджують щільне пакування та гасіння флюоресценції внаслідок переносу заряду. Однак, в деяких випадках, флюоресценція в твердому стані спостерігається якраз для барвників, молекули яких щільно спаквані та виникає як наслідок обмеження внутрішньомолекулярного обертання.^{135, 137-138}

Це явище, що має назву, «aggregation-induced emission», ймовірно, і спостерігається у випадку комплексів **5.1**, які характеризуються щільним пакуванням, що реалізується за рахунок численних міжмолекулярних зв'язків C–H···F та π - π взаємодії з відстанню між шарами в межах 3.36–3.99 Å.



Рис. 5.6. Фотографії аморфних порошків BF_2 -фіксованих комплексів **5.1a,c,e** (ліворуч), опромінення порошків та розчинів (розчинник $CHCl_3$) УФ лампою (праворуч), $\lambda_{ex}=365$ нм.

Таким чином, синтезовані за два кроки, починаючи із доступних азагетарилацетонітрилів, барвники мають ряд переваг над класичними BODIPY-барвниками: 1) великі Стоксові зсуви за рахунок десиметризації каркасу (до 9000 cm^{-1}); 2) випромінення в фіолетово-синьому діапазоні спектру, який не захоплюють BODIPY-барвники; 3) флюоресценцію не тільки в розчині, але й в твердому стані.

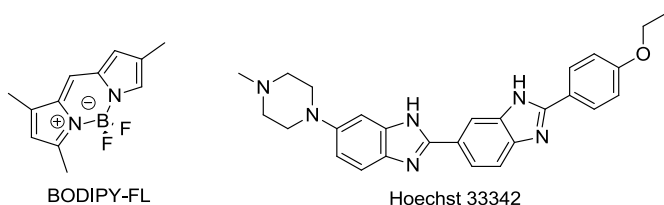
Яскравість окремих представників: бензотіазол ($86400 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) та бензоксазол ($70400 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) похідних, співставна з яскравістю BODIPY-барвників (наприклад, BODIPY-FL^m $86\,000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) і в фіолетово-синій області спектру є однією з найбільших серед барвників, що використовується для біовізуалізації (хінін – $3000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, Hoechst 33342 (барвник дибензімідазольного ряду) – $17000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, 7-гідрокси-4-метилкумарин – $11000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).¹³⁹ Яскравість барвників є достатньою для досліджень *in vitro*, але область їх випромінення (400 – 460 нм) знаходиться за межами оптичного вікна (650 – 900 нм), що перешкоджає дослідженням *in vivo*. Однак, наявність в молекулах BF₂ групи може бути використана для введення радіоактивної мітки [¹⁸F] та отримання сигналу за допомогою методу ПЕТ (біомодальна візуалізація).

Важливою для біовізуалізації характеристикою комплексів є нейтральність каркасу, що сприяє їхньому проходженню через клітинну мембрану.

5.2. Комплекси 2-азагетарил-2-(піролідин/5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів з 3d-металами: синтез, будова, перспективи використання

Одне із завдань сучасної координаційної хімії є пошук нових лігандів, які здатні утворювати термодинамічно та кінетично стабільні металокомплекси. Бідентатно-хелатуючі ліганди є одним із найбільш досліджуваних типів

^m



внаслідок їх здатності координації як до d-, так і до f-металів.¹⁴⁰ З літератури відомо використання хіральних β -енамінотрилів як лігандів у створенні комплексів з Co(II), Cu(II), Zn(II), Ni(II), що використовуються як каталізатори асиметричного синтезу та кополімеризації (див. пункт 1.5.2). Ми показали перспективність використання металокомплексів на основі β -енамінотрилів як компонентів плівок полімерних композитів (ППК), що проявляють фотовольтаїчний ефект (підрозділ 5.2.1) та оптичних зондів для спектрофотометричного визначення Zn(II) та Cu(II) (підрозділ 5.2.2).

5.2.1. Комплекси на основі 2-азагетарил-(2-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів

На основі нових лігандів енамінотрильного типу (HL) **2.1** розроблено метод синтезу сполук координаційного складу ML_2 з виходами 60–65%.¹⁴⁰

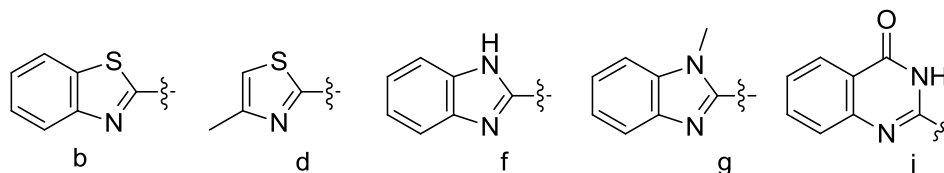
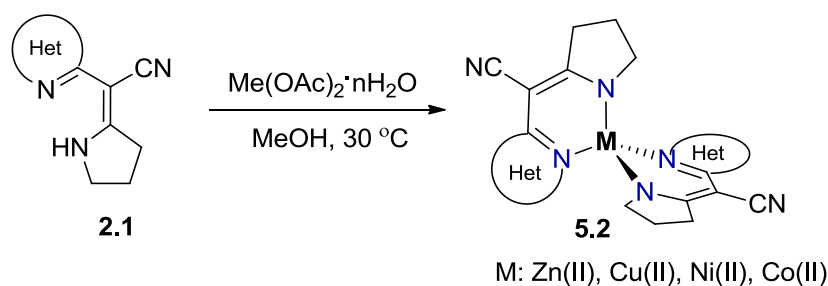


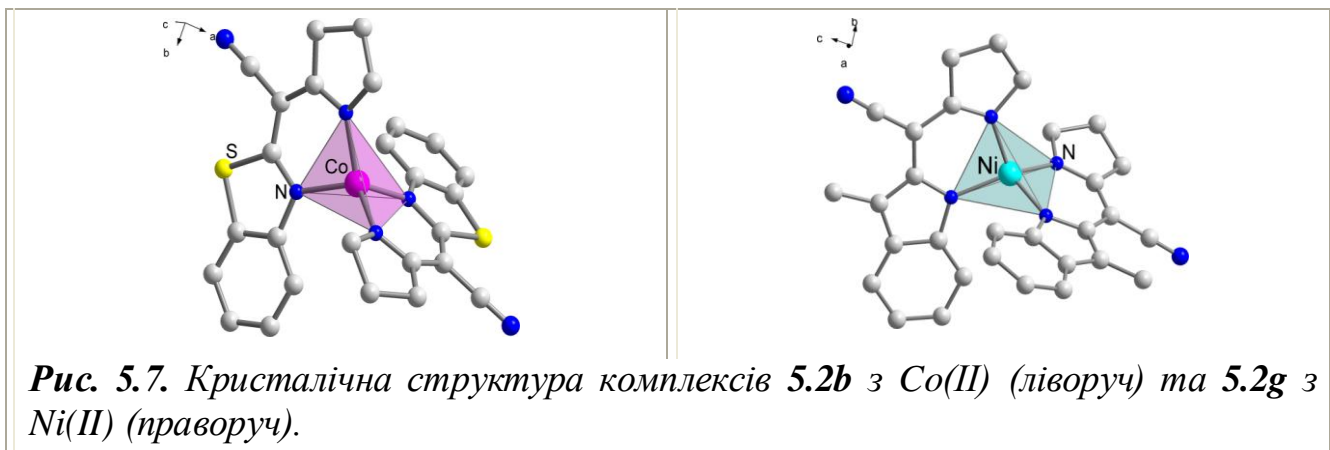
Схема 5.2. Синтез координаційних сполук перехідних металів з гетероциклічними енамінотрилами **5.2**.

ІЧ спектри комплексів **5.2** характеризуються відсутністю смуги поглинання NH групи, що свідчить про входження лігандів до координаційної сфери в депротнованій формі. Відсутність суттєвих змін в коливаннях CN та C=O (у випадку **5.2j**) вказує на те, що зазначені групи не беруть участь в координації до іонів металів.

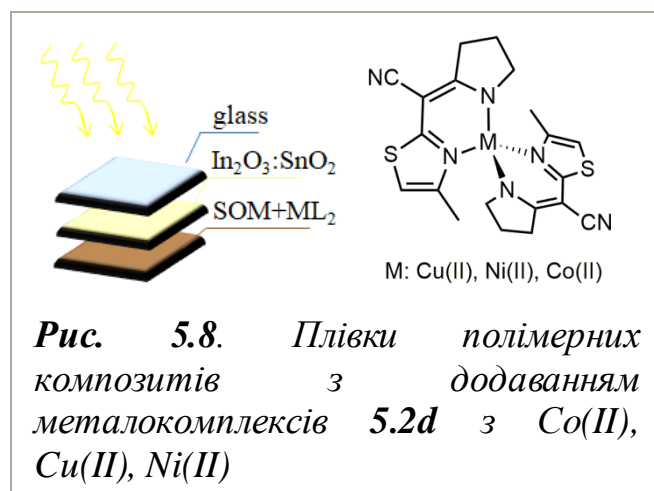
Координація лігандів в депротнованій формі також підтверджується відсутністю сигналів протону NH групи піролідину в спектрах ЯМР ¹H комплексів з Zn(II). Для решти протонів спостерігається загальна тенденція

зміщення їх сигналів в сильне поле, що можна пояснити збільшенням електронної густини у молекулі ліганду внаслідок його депротонування.

Центральний атом 3d-металу в координаційних сполуках **5.2** приймає тетраедральну геометрію з чотирма атомами Нітрогену в своєму координаційному поліедрі (рис. 5.7).



Досліджено фотопровідні властивості плівок полімерних композитів (ППК) на основі полімера стирену з октилметакрилатом (СОМ) із додаванням металокомплексів **5.2d** з Co(II), Cu(II), Ni(II) (рис. 5.8).¹⁴¹ В зразках з вільною поверхнею ППК знайдено фотовольтаїчний ефект.



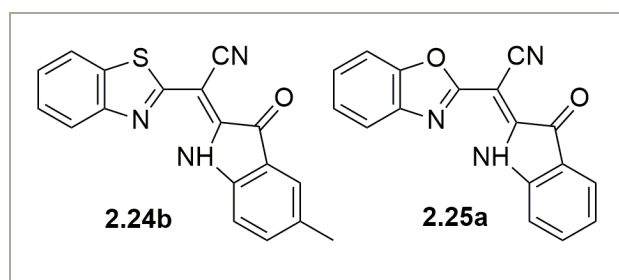
Величина електричного потенціалу поверхні (V_{PH}^{max}) збільшується в ряду зразків CuL_2 (80 мВ), NiL_2 (120 мВ), CoL_2 (180 мВ), вміст яких 50% мас. Встановлено, що досліджувані ППК мають дірковий тип провідності і при збільшенні магнітного моменту іонів металів (Cu(II) 1.8, Ni(II) 3.3, Co(II) 5.4) збільшується ефективність фотогенерації вільних носіїв заряду, що є причиною збільшення фотовольтаїчного ефекту.

5.2.2. Комплекси на основі 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів

Як було зазначено в підрозділі 2.4 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрили **2.24a-c**, **2.25a** – сполуки, що мають яскраве пурпурове забарвлення. Їхні спектри поглинання в ДМСО характеризуються смугами з λ_{\max} у діапазоні 515-550 нм.

З огляду на положення λ_{\max} поглинання в видимому діапазоні спектру, а також схильність сполук до утворення хелатних комплексів, вивчили їх фотофізичні властивості в присутності іонів 3d-металів.¹⁴²

За значенням молярного коефіцієнту екстинції та λ_{\max} поглинання (найбільші значення, див. підрозділ 2.4) для досліджень були обрані дві модельні сполуки з різною природою гетероциклічного замісника: похідна бензотіазолу **2.24b** та похідна бензоксазолу **2.25a**.



Спектрофотометричне дослідження показало, що при поступовому додаванні до розчинів сполук **2.24b** і **2.25a** в ДМСО:H₂O ацетатів Cu(II) та Zn(II) в буферному розчині (Tris, pH = 7.2) відбувається значний батохромний зсув максимумів поглинання (рис.5.8, таблиця 5.3), що вказує на високу контрастність цих сполук як хромофорних реагентів ($\Delta\lambda \geq 70$ нм).

Таблиця 5.3. Вплив Zn(II) і Cu(II) на СФ характеристики сполук **2.24b** (ДМСО 83%) і **2.25a** (ДМСО 70%) у розчині ДМСО-H₂O.

Приклад	Сполука	λ_{\max} поглинання реагенту, нм	Вплив іону металу			
			Zn(II)		Cu(II)	
			λ_{\max} , нм	$\Delta\lambda$, нм	λ_{\max} , нм	$\Delta\lambda$, нм
1	2.24b	530	600	70	605	75
2	2.25a	515	590	75	590	75

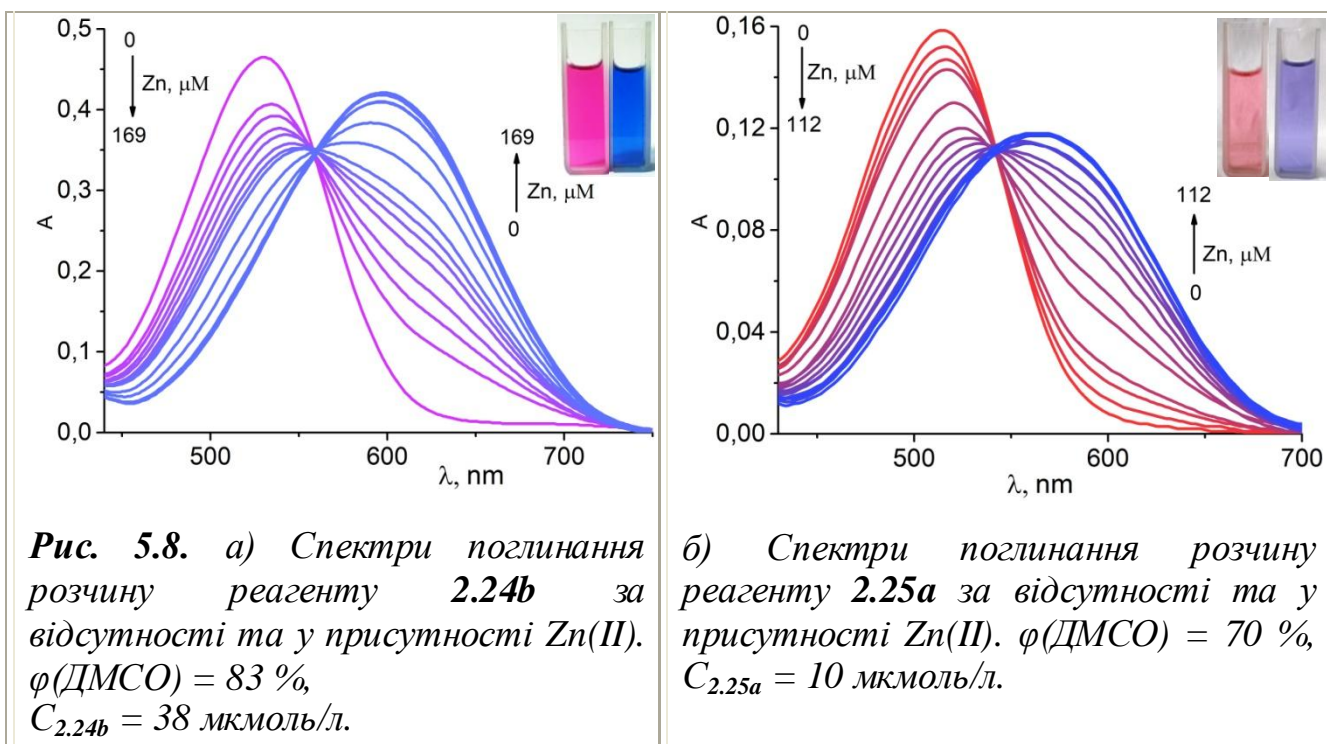


Рис. 5.8. а) Спектри поглинання розчину реагенту **2.24b** за відсутності та у присутності Zn(II). $\varphi(\text{ДМСО}) = 83\%$, $C_{2.24b} = 38 \text{ мкмоль/л}$.

б) Спектри поглинання розчину реагенту **2.25a** за відсутності та у присутності Zn(II). $\varphi(\text{ДМСО}) = 70\%$, $C_{2.25a} = 10 \text{ мкмоль/л}$.

З використанням обмеженого логарифмічного методу дослідження комплексних сполук¹⁴³ встановлено, що в розчині утворюється комплекс найпростішого складу 1:1, константа стійкості: $\lg K_{2.24bZn(II)} = 7.88 \pm 0.02$, $\lg K_{2.24bCu(II)} = 7.51 \pm 0.05$, $\lg K_{2.25aZn(II)} = 8.66 \pm 0.05$, вказує на утворення комплексу середньої стійкості. Реагенти чутливі, межа виявлення (МВ) іонів металів, розрахована за $3S$ -критерієм, $< 1 \text{ мкмоль/л}$ (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4. Межа виявлення Zn(II) і Cu(II) зі сполуками **2.24b** і **2.25a**.

Приклад	Сполука	Іон	$\Delta A_{\lambda_{\max}}$	МВ ($3S$), мкмоль/л
1	2.24b	Zn(II)	ΔA_{600}	0.54
2		Cu(II)	ΔA_{605}	0.97
3	2.25a	Zn(II)	ΔA_{590}	0.94
4		Cu(II)	ΔA_{590}	0.40

З іншими 3d-металами за умов взаємодії з Zn(II) та Cu(II) комплексоутворення відбувається повільно, як у випадку Co(II) або взагалі не відбувається у випадку Ni(II). Для селективного визначення Zn(II) іони Cu(II) можуть бути замасковані тіосульфат-іонами.

Отримані дані вказують на придатність запропонованих 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-ілден)ацетонітрилів для СФ визначення мікрокількостей Zn(II) і Cu(II) за умов кислотності біологічних рідин. При використанні

синтезованих сполук досягається низька межа виявлення (на рівні 0.4–1.0 мкмоль/л) при високій контрастності реакції ($\Delta\lambda \geq 70$ нм).

Порівняно із способом визначення Zn(II) і Cu(II) із застосуванням похідних порфірину¹⁴⁴ (прототипом) при збереженні чутливості спосіб є менш трудомістким і енергозберігаючим (відсутня необхідність нагрівання до 100 °С). Крім того оптимальне рН відповідає кислотності біологічних рідин на відміну від прототипу, де визначення проводять у кислому або лужному середовищі. Цей факт свідчить про перспективність застосування запропонованих хромофорних реагентів для аналізу біологічних рідин.

РОЗДІЛ 6. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

В даному розділі представлені методики синтезів, які були використані в роботі, а також характеристики утворених сполук, що використовувалися для їх ідентифікації: спектри ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F , ^{31}P , COSY, HMQC, HMBC, ІЧ, елементний аналіз, мас-спектрометрія (MS) та мас-спектрометрія високого розрешення (HRMS), температури плавлення.

Інструменти. Контроль реакції здійснювався за допомогою ТШХ з використанням пластин на алюмінієвій або скляній основі з нанесеним шаром силікагелю (Merck 60 F254). Колонкова хроматографія була зроблена вручну на силікагелі (63–200 μm) або за допомогою автоматичного флеш хроматографа Interchim Puriflash з технологією рідкофазної хроматографії середнього тиску на підготовлених колонках Interchim з розміром зерен силікагелю 30–50 μm .

Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C були записані на спектрометрах Varian Mercury 400 (400 і 101 МГц відповідно) в $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$, внутрішній стандарт ТМС; Bruker Avance 300 (300 і 75 МГц відповідно) і Bruker Avance III 400 (400 і 101 МГц відповідно), внутрішній стандарт – залишкові піки розчинників (CDCl_3 : 7.28 м.ч. для ^1H і 77.0 м.ч. для ^{13}C ; $\text{DMSO-}d_6$: 2.50 м.ч. для ^1H і 40.0 м.ч. для ^{13}C ; CD_3OD : 3.31 м.ч. для ^1H і 47.6 м.ч. для ^{13}C , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 2.06 м.ч. для ^1H , CD_3CN : 1.97 м.ч. для ^1H , 117.3 м.ч. для ^{13}C). Ступінь заміщення атомів Карбону був визначений за допомогою методик DEPT-135 або JMOD. Двовимірні (2D) (COSY, HMQC, HMBC, NOESY) спектри були записані на спектрометрі Bruker Avance III 400 (400 МГц) та Bruker Avance 500 (500 МГц). VTP експеримент був проведений з використанням спектрометра Bruker Avance 500 (500 МГц). Хімічний зсув (δ) представлений в м.ч., КССВ (J), в Гц. Мультиплетність сигналів позначена наступними аббревіатурами: с = синглет, уш с – уширений синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, п = пентет, д.д = дублет дублетів, д.д.д = дублет дублетів дублетів, д.т = дублет триплетів, м = мультиплет.

Спектри ІЧ зареєстровані на FT-IR спектрометрах Perkin Elmer в таблетках KBr та в тонких плівках.

Загальні коментарі. Реакції були проведені в висушеному в сушильній шафі посуді, обладнаному хлоркальцієвою трубкою та холодильником, якщо не зазначене інше. Реакції крос-сполучення були проведені в атмосфері Аргону з використанням стандартного посуду Шленка.

Співвідношення між сполуками в реакційній суміші, а також співвідношення між *Z* та *E* стереоізомерами були знайдені порівнянням площі під відповідними піками в спектрах ЯМР ^1H .

Відстань між шарами в кристалічній структурі VF_2 -фіксованих комплексів була порахована за даними рентгеноструктурного дослідження, як відстань між площиною молекули з шару *n* та центроїдом молекули з шару *n*+1.

Загальна методика синтезу 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів 2.1a-f.

Шлях 1 (для 2.1a-f). До гарячого розчину гетарилацетонітрилу **2.2** (1 ммоль) та триетиламіну (0.21 мл, $d = 0.726$ г/мл, 1.5 ммоль) в толуені додають *O*-метилбутиролактим (0.15 г, 1.5 ммоль). Суміш нагрівають при температурі кипіння 3-20 год (ТШХ контроль, елюент CH_2Cl_2 - CH_3OH 95:5) після чого охолоджують до кімнатної температури та упарюють при зниженому тиску. Речовини очищують методом колонкової хроматографії (для енамінітрилів **2.1a, i**), перекристалізацією з EtOH (для енамінітрилів **2.1b,d,e,h**) або суміші *i*-PrOH–діоксан (для енамінітрилів **2.1c,f,j**), або CHCl_3 (**2.1g**) в присутності активованого вугілля.

Шлях 2 (для 2.1a-d). До гарячого розчину гетарилацетонітрилу (2 ммоль) та піролід-2-ону в діоксані додають по краплинам POCl_3 (0.28 мл, $d=1.64$ г/мл, 3 ммоль) і нагрівають суміш при температурі кипіння. Після цього суміш охолоджують, додають H_2O і перемішують при 10 °C протягом 30 хв. Утворений осад відфільтровують та перекристалізують з EtOH (для піролідинів **2.1a,b,d**) або суміші *i*-PrOH–діоксан (для піролідину **2.1c**) в присутності активованого вугілля.

Методика синтезу 2-(ціано(1-метилпіролідин-2-іліден)метил)-1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-3-іній йодиду (2.8).

Суспензію 2-бензімідазол-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрила **2.1f** (449 мг, 2 ммоль) або 2-бензімідазол-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрила **2.13a** (450 мг, 2 ммоль), йодометана (0.3 мл, $d = 2.28 \text{ г/см}^3$, 5 ммоль) і поташу (690 мг, 5 ммоль) в безводному ДМФА (5 мл) нагрівають при 80 °С на магнітній мішалці протягом 1 год (ТШХ контроль, елюент: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (95:5)). Після закінчення реакції реакційну суміш упарюють при пониженому тиску, сухий залишок розтирають з CH_2Cl_2 . Осад відфільтровують, а фільтрат упарюють. Отриманий продукт розтирають з мінімальною кількістю CH_3CN (для розчинення домішків) і очищений продукт відфільтровують. Вихід 630 мг (1.6 ммоль, 79 %) у випадку **2.1f**; вихід 654 мг (1.66 ммоль, 83 %) у випадку **2.13a**; Світло-коричневий порошок (т. пл. 197 °С).

Методика синтезу (Z)-2-(4-метоксихіназолін-2-іл)- (2.9) та (Z)-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрила (2.10).

Суспензію (Z)-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрила **2.1j** (505 мг, 2 ммоль), йодометана (0.3 мл, $d = 2.28 \text{ г/см}^3$, 5 ммоль) і поташу (690 мг, 5 ммоль) в безводному ДМФА (5 мл) нагрівають при 80 °С на магнітній мішалці протягом 1 год (ТШХ контроль, елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (10:1)). Після закінчення реакції реакційну суміш упарюють при пониженому тиску, сухий залишок розтирають з CH_2Cl_2 . Осад відфільтровують, а фільтрат упарюють. Продукти розділяють та очищують колонковою хроматографією (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--EtOAc}$ 10:1, R_f **2.9** = 0.58, R_f **2.10** = 0.18)

Загальна методика синтезу 1-R-піролідин-2-онів 2.12.

Нові 1-R-піролідин-2-они **2.12b,c,d,e,g** отримані за методикою описаною в статті.¹⁰³ Їхні характеристики наведені нижче.

1-бензилпіролідин-2-он (2.12b). Вихід 89%, безбарвна в'язка рідина. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.93–2.10 (м, 2H, 4- CH_2), 2.44 (т, *J* =

8.1, 2H, 3-CH₂), 3.26 (т, $J = 7.1$, 2H, 5-CH₂), 4.45 (с, 2H, Вn-CH₂), 7.21–7.38 (м, 5H, Ar-H).

1-циклопропілпіролідин-2-он (2.12c). Вихід 53%, безбарвна в'язка рідина.

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. ч. (J , Гц): 0.61–0.69 (м, 2H, NCHCH₂), 0.69–0.78 (м, 2H, NCHCH₂), 1.88–2.00 (м, 2H, 4-CH₂), 2.35 (т, $J = 8.1$, 2H, 3-CH₂), 2.56–2.70 (м, 1H, CH), 3.28 (т, $J = 7.0$, 2H, 5-CH₂).

(R)-1-фенілетилпіролідин-2-он (2.12d). Вихід 81%, безбарвна в'язка рідина.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч. (J , Гц): 1.54 (д, $J = 7.1$, 3H, CH₃), 1.89–2.04 (м, 2H, 4-CH₂), 2.35–2.51 (м, 2H), 3.00 (д.д.д, $J = 9.6, 8.4, 5.3$, 1H, 3-CH₂), 3.34 (д.д.д, $J = 9.6, 8.2, 6.2$, 1H, 3-CH₂), 5.52 (к, $J = 7.2$, 1H, CH), 7.25 – 7.39 (м, 5H, Ar-H).

1-(фуран-2-ілметил)піролідин-2-он (2.12e). Вихід 83%, безбарвна в'язка рідина.

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. ч. (J , Гц): 1.95–2.08 (м, 2H, 4-CH₂), 2.43 (т, $J = 8.1$, 2H, 5-CH₂), 3.34–3.41 (т, $J = 7.1$, 2H, 3-CH₂), 4.47 (с, 2H, CH₂), 6.25–6.27 (м, 1H, 3-H), 6.32–6.36 (м, 1H, 4-H), 7.36–7.40 (м, 1H, 5-H).

1-фенілпіролідин-2-іліден (2.12g). Вихід 70%, жовтуватий порошок.

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. ч. (J , Гц): 2.10–2.26 (м, 2H, 4-CH₂), 2.55–2.70 (м, 2H, 3-CH₂), 3.81–3.95 (м, 2H, 5-CH₂), 7.12–7.21 (м, 1H, 4-H), 7.34–7.43 (м, 2H, 3,6-H), 7.59–7.66 (м, 2H, 2,6-H).

Загальна методика синтезу 5-метокси-1-R-3,4-дигідро-2H-піроліній метилсульфату (2.11)

1-R-піролідин-2-он (50 ммоль) і диметилсульфат (4.74 мл, 55 ммоль) перемішують при температурі 80 °С протягом 2 год. Бажану сіль отримують у вигляді в'язкої рідини, яку використовують без виділення в наступних перетвореннях. Прогрес реакції контролюють за допомогою ЯМР ¹H за зникненням сигналів вихідної речовини в спектрі.

Альтернативно, такі піролінієві солі можуть бути отримані у твердому стані, при обробці водним розчином .

5-Метокси-1-метил-3,4-дигідро-2H-піроліній гексафлуорофосфат 2.11'a. До водного розчину KPF_6 (25 мл, 0.3 М) при активному перемішуванні додають по краплинах 5-метокси-1-*R*-3,4-дигідро-2H-піроліній метилсульфат **2.11a** (1 г, 4.4 ммоль). Суспензію перемішують додаткові 30 хвилин, після чого осад відфільтровують і отримують бажану сіль 0.65 г (2.5 ммоль, 56%) у вигляді білого порошку .

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ацетон- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2.33–2.55 (м, 2H, 4- CH_2), 3.24 (с, 3H, NCH_3), 3.35–3.44 (м, 2H, 3- CH_2), 4.02–4.10 (м, 2H, 5- CH_2), 4.43 (с, 3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{31}P (121 МГц, ацетон - d_6), δ , м. ч. (J , Гц): –144.37 (септ, $J = 707.5$).

Загальна методика синтезу 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **2.7, 2.13–2.18**

Шлях 1. До суспензії NaH (107 мг, 4 ммоль) в ДМФА (5 мл), при активному перемішуванні додають розчин гетарилацетонітрилу (4 ммоль) в ДМФА (10 мл) і залишають на 10 хв до припинення виділення газу. Розчин метил 5-метокси-1-*R*-3,4-дигідро-2H-піроліній метилсульфату (6 ммоль) в ДМФА (3 мл) додають по краплинам до реакційної суміші і продовжують перемішування до повного зникнення плям вихідних речовин (ТШХ контроль). Після чого до суміші додають воду і отриману суспензію перемішують ще близько 30 хвилин. Утворений осад відфільтровують і промивають циклогексаном. Додаткову кількість речовини отримують упарюванням фільтрату та обробкою залишку водою при 0 °С. Речовини отримують в чистому вигляді (**2.7c**, **2.18a**) або очищують методом колонкової хроматографії (**2.7b**, **2.14b**, **2.16b**, **2.17a**); перекристалізацією із EtOH (**2.7a**, **2.15a**), *i*-PrOH (**2.13a,b**), EtOH-діоксан (**2.18b**).

Примітка: 1) аліквоту для ТШХ беруть з реакційної суміші, обробляють водою та екстрагують EtOAc; 2) для **2.13a-c**, **2.15a**: 2 екв. NaH (0.336 г, 8.4 ммоль) було використано для депротонування метиленової групи в сполуках з

гетероциклічним замісником в присутності бензімідазолу та 4-оксо-3,4-дигідрокіназолону.

Шлях 2. Загальна методика синтезу 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **2.1a-f**, шлях 2 використана для отримання 2-бензтіазол-2-(1-метил-2-піролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.7a**. Вихід 900 мг (88%), білий порошок, т. пл. 186 °С.

Загальна методика синтезу 2-(ціано(1-метилпіролідин-2-іліден)метил)-3-метилбензо[*d*]оксазол/тіазол-3-іній гесафлуорофосфатів (2.21, 2.22)

Суміш відповідного гетарилацетонітрилу (1.5 ммоль) та диметисульфату (1.71 мл, $d = 1.33\text{г/см}^3$, 18 ммоль) перемішують при температурі 70 °С протягом 40 хвилин. Після чого суміш послідовно обробляють водою (10 мл) та розчином NaOH (5% у воді) при перемішування. Реакційну суміш нейтралізують 2М HCl до рН = 7 та екстрагують EtOAc (3 рази). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄, та упарюють при пониженому тиску. Сухий залишок очищують методом колонкової хроматографії у випадку **2.19** та перекристалізацією з EtOH у випадку **2.20**.

*2-(3-Метилбензо[*d*]оксазол-2(3H)-іліден)ацетонітрил (2.19)*. Жовтий порошок. Елюент для колонкової хроматографії: циклогесан–EtOAc 3:1. MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ знайдено для C₁₀H₉N₂O: 173.11.

*2-(3-Метилбензо[*d*]тіазол-2(3H)-іліден)ацетонітрил (2.20)*. Жовтий порошок. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч. (*J*, Гц): 3.36 (уш.с, 3H, CH₃), 6.95 (д, *J* = 8.1, 1H, H-4), 7.07–7.13 (м, 1H, H-6), 7.28–7.33 (м, 1H, H-5), 7.42 (д, *J* = 7.8, 1H, H-7).

Сполуки були використані в наступному кроці без додаткової очистки чи характеристики.

До гарячого розчину гетарилацетонітрилів **2.19** та **2.20** та *N*-метилпіролідин-2-ону **2.12a** (1.2 екв.) в діоксані (5 мл), що активно перемішується, додають по краплинам POCl₃ (1.2 екв.). Через 5 хв реакцію зупиняють. При охолодженні утворена емульсія розділяється на два шари: верхній – діоксан, нижній – сіль.

В'язку рідину нижнього шару збирають піпеткою пастера та додають по краплинам до розчину KPF_6 (2 екв.) у воді (5 мл), при цьому перемішуючи розчин. Утворений осад відфільтровують, сушать та характеризують.

Таблиця 6.1. Фізико-хімічні характеристики 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **2.1a-f, 2.7-2.10, 2.13-2.18, 2.21, 2.22**

Сполука	Назва за IUPAC	ГЧ спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H	Спектр ЯМР ^{13}C	HRMS/MS, елементний аналіз
2.1a	(<i>E</i>)-2-(Піролідин-2-іліден)-2-(хінолін-2-іл)ацетонітрил	KBr 3468 (NH), 2182 (C≡N), 1588 (C=N, C=C).	(400 МГц, ДМСО- d_6 -CCl $_4$), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.08–2.22 (м, 2H, 4-CH $_2$); 3.03 (т, <i>J</i> = 7.8, 2H, 3-CH $_2$); 3.84 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH $_2$); 7.34–7.40 (м, 1H, H-6); 7.42 (д, <i>J</i> = 8.8, 1H, H-3); 7.57–7.63 (м, 1H, H-7); 7.75 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, H-8); 7.97 (д, <i>J</i> = 8.4, 1H, H-5); 8.12 (д, <i>J</i> = 8.8, 1H, H-4); 11.14 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- d_6 -CCl $_4$), δ , м. ч.: 21.2 (CH $_2$); 33.9 (CH $_2$); 49.4 (CH $_2$); 72.5 (C); 118.0 (CH); 121.4 (CN); 124.4 (CH); 124.7 (C); 127.4 (CH); 127.6 (CH); 129.4 (CH); 136.3 (CH); 146.8 (C); 156.3 (C); 168.1 (C).	Знайдено, %: C 76.59; H 5.68; N 17.88. C $_{15}$ H $_{13}$ N $_3$. Обчислено, %: C 76.57; H 5.57; N 17.86.
<i>Шлях 1:</i> вихід 136 мг (0.58 ммоль, 58%), жовтий порошок (елюент колонкової хроматографії: градієнт CHCl $_3$ 100% до CHCl $_3$:CH $_3$ OH 49:1). <i>Шлях 2:</i> вихід 315 мг (1.34 ммоль, вихід 67%), жовтий порошок (т. пл. 207–208 °C, 207 °C 9).					
2.1b	(<i>Z</i>)-2-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3450 (NH), 2189 (C≡N), 1595 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCl $_3$), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.18–2.30 (м, 2H, 4-CH $_2$); 3.08 (т, <i>J</i> = 7.9, 2H, 3-CH $_2$); 3.85 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH $_2$); 7.28 (д. д. д, <i>J</i> = 7.9, 7.3, 1.3, 1H, H-6); 7.41 (д. д. д, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 1.2, 1H, H-5); 7.78 (д. д. д, <i>J</i> = 8.0, 1.3, 0.5, 1H, H-7); 7.81 (д. д. д, <i>J</i> = 7.9, 1.2, 0.5, 1H, H-4); 10.27 (с, 1H, NH).	(101 МГц, CDCl $_3$), δ , м. ч.: 21.7 (CH $_2$); 33.0 (CH $_2$); 49.1 (CH $_2$); 70.6 (C); 120.3 (CN); 120.4 (CH); 121.4 (CH); 123.6 (CH); 125.9 (CH); 132.7 (C); 153.4 (C); 166.4 (C); 167.9 (C).	Знайдено, %: C 64.98; H 4.87; N 17.23; S 13.73. C $_{13}$ H $_{11}$ N $_3$ S. Обчислено, %: C 64.71; H 4.59; N 17.41; S 13.29.
<i>Шлях 1:</i> вихід 205 мг (0.85 ммоль, вихід 85%), білий порошок. <i>Шлях 2:</i> вихід 415 мг (1.72 ммоль, 86%), білий порошок (т. пл. 226 °C, 223–224 °C 10).					
2.1c	(<i>Z</i>)-2-(Бензо[<i>d</i>]оксазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3437 (NH), 2203 (C≡N), 1602, 1547 (C=N, C=C).	(400 МГц, ДМСО- d_6 -CCl $_4$), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.19 (п, <i>J</i> = 7.3, 2H, 4-CH $_2$); 3.06 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH $_2$); 3.83 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH $_2$); 7.16–7.30 (м, 2H, H-5,6); 7.50 (д, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-7); 7.54 (д, <i>J</i> = 7.5, 1H, H-4); 9.60 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- d_6 -CCl $_4$), δ , м. ч.: 21.4 (CH $_2$); 33.5 (CH $_2$); 49.8 (CH $_2$); 61.9 (C); 110.0 (CH); 117.5 (CH); 118.0 (CN); 123.3 (CH); 124.2 (CH); 141.8 (C); 148.7 (C); 162.6 (C); 169.7 (C).	Знайдено, %: C 69.33; H 4.25; N 18.53. C $_{13}$ H $_{11}$ N $_3$ O. Обчислено, %: C 69.32; H 4.92; N 18.66.

<i>Шлях 1</i> : вихід 167 мг (0.74 ммоль, 74 %), білий порошок. <i>Шлях 2</i> : вихід 225 мг (1 ммоль, 50%), білий порошок (т. пл. 230 °С).					
2.1d	(Z)-2-(4-метилтіазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3475 (NH), 2179 (C≡N), 1603 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (J, Гц): 2.08–2.25 (м, 2H, 4-CH ₂); 2.37 (д, J = 1.0, 3H, CH ₃); 2.99 (т, J = 7.8, 2H, 3-CH ₂); 3.70–3.81 (м, 2H, 5-CH ₂); 6.56 (к, J = 1.0, 1H, H-5); 9.83 (с, 1H, NH).	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 17.2 (CH ₃); 21.9 (CH ₂); 32.6 (CH ₂); 48.7 (CH ₂); 70.3 (C); 108.4 (CH); 120.7 (CN); 151.4 (C); 165.8 (2C).	Знайдено, % : C 58.33; H 5.33; N 20.12; S 15.15. C ₁₀ H ₁₁ N ₃ S. Обчислено, % : C 58.51; H 5.40; N 20.47; S 15.62.
<i>Шлях 1</i> : вихід 138 мг (0.67 ммоль, 67 %), білий порошок. <i>Шлях 2</i> : вихід 316 мг (1.54 ммоль, 77%), білий порошок (т. пл. 150–151 °С).					
2.1e	(Z)-2-(6-метилбензо[d]оксазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	Тонка плівка 3224 (NH), 2210 (C≡N), 1613, 1559 (C=N, C=C.), 1255 (C–O).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (J, Гц): δ 2.25 (п, J = 7.6, 2H, 4-CH ₂), 2.48 (с, 3H, CH ₃) 3.10 (т, J = 7.9, 2H, 3-CH ₂), 3.84 (т, J = 7.1, 2H, 5-CH ₂), 7.07 – 7.11 (м, 2H, 4-H), 7.31 (д, J = 1.5, 0.7, 1H, 7-H), 7.39 (д, J = 8.0, 1H, 5-H), 9.60 (с, 1H, NH).	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 21.7 (CH ₃), 21.8 (CH ₂), 32.9 (CH ₂), 49.1 (CH ₂), 63.3 (C), 110.6 (CH), 116.8 (CH), 118.4 (C), 125.2 (CH), 133.8 (C), 139.4 (C), 149.3 (C), 162.2 (C), 169.5 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₄ H ₁₄ N ₃ O (M + H ⁺) 240.1137, знайдено 240.1143.
Вихід 134 мг (0.56 ммоль, 56 %), білий порошок.					
2.1f	(Z)-2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	K Br 3226 (NH), 2197 (C≡N), 1608 (C=N, C=C).	(400 МГц, DMSO-d ₆), δ, м. ч. (J, Гц): 2.08 (п, J = 7.6, 2H, 4-CH ₂), 2.96 (т, J = 7.8, 1H, 3-CH ₂), 3.73 (т, J = 7.1, 1H, 5-CH ₂), 7.05–7.12 (м, 2H, 5,6-H), 7.33–7.39 (м, 1H, Ar H), 7.43–7.49 (м, 1H, Ar H), 10.10 (с, 1H, NH), 12.00 (с, 1H, NH _{Het}).	(101 МГц, DMSO-d ₆), δ, м. ч.: δ 21.7 (CH ₂), 33.2 (CH ₂), 49.4 (CH ₂), 62.6 (C), 111.1 (CH), 117.0 (CH), 120.6 (C), 121.5 (2CH), 134.1 (C), 143.6 (C), 151.7 (C), 168.5 (C).	Знайдено, % : C, 69.85; H, 6.08; N, 25.08. C ₁₃ H ₁₂ N ₄ . Обчислено, % : C, 69.62; H, 5.39; N, 24.98.
Вихід 200 мг (0.89 ммоль, 89 %), білий порошок (т. пл. 292–293 °С).					
2.1g	(Z)-2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3448 (NH), 2187 (C≡N), 1609 (C=N, C=C).	(300 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (J, Гц): 2.13–2.30 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.10 (т, J = 7.9, 2H, 3-CH ₂), 3.76 – 3.88 (т, J = 7.9, 2H, 5-CH ₂), 4.02 (с, 3H, CH ₃), 7.34–7.15 (м, 3H, Ar H), 7.64–7.51 (м, 1H, Ar H), 10.64 (с, 1H, NH).	(75 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: CH ₂ : 21.9 (CH ₂), 31.1 (CH ₃), 33.3 (CH ₂), 49.0 (CH ₂), 62.4 (C), 108.7 (CH), 117.2 (CH), 121.4 (C), 121.6 (CH), 121.8 (CH), 135.3 (C), 141.8 (C), 150.8 (C), 170.3 (C).	MS (ESI) m/z : [M + H] ⁺ знайдено для C ₁₄ H ₁₅ N ₄ : 239.1. Обчислено, % : C, 70.57; H, 5.92; N, 23.51.

					$C_{14}H_{14}N_4$. Знайдено, %: С, 70.76; Н, 6.14; N, 24.06.
Вихід 207 мг (0.87 ммоль, 87 %), білий порошок (т. пл. 184–185 °С).					
2.1h	(<i>E</i>)-2-(2-метилтіазол-4-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3449 (NH), 2180 (C≡N), 1602, 1511 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ -CCl ₄), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.10 (п, <i>J</i> = 7.2, 2H, 4-CH ₂), 2.72 (с, 3H, CH ₃), 2.89 (т, <i>J</i> = 7.7, 2H, 3-CH ₂), 3.66 (т, <i>J</i> = 6.8, 2H, 5-CH ₂), 6.71 (с, 1H, 5-H), 8.70 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ -CCl ₄), δ, м. ч.: 19.3 (CH ₃), 22.1 (CH ₂), 32.7 (CH ₂), 48.4 (CH ₂), 68.3 (C), 105.8 (CH), 121.2 (C), 151.8 (C), 162.7 (C), 165.0 (C).	Обчислено, %: С, 58.51; Н, 5.40; N, 20.47. $C_{10}H_{11}N_3S$. Знайдено, %: С, 58.33; Н, 5.33; N, 20.12.
Вихід 135 мг (0.66 ммоль, 66 %), білий порошок (т. пл. 124 °С).					
2.1i	(<i>E</i>)-2-(піридин-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3439 (NH), 2189 (C≡N), 1578 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.13 (п, <i>J</i> = 7.5, 2H, 4-CH ₂), 3.05 (т, <i>J</i> = 7.9, 2H, 3-CH ₂), 3.75 (т, <i>J</i> = 7.0, 2H, 5-CH ₂), 6.92 (д. д. д, <i>J</i> = 7.5, 7.3, 1.1, 1H, 5-H), 7.41 (д, <i>J</i> = 8.2, 1H, 3-H), 7.61 (д. д. д, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1.8, 1H, 4-H), 8.32–8.40 (м, 1H, 6-H), 10.46 (с, 1H, NH).	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 21.5 (CH ₂), 33.5 (CH ₂), 48.7 (CH ₂), 72.5 (C), 117.7 (CH), 118.7 (CH), 122.0 (C), 136.4 (CH), 147.0 (CH), 156.6 (C), 167.1 (C).	Обчислено, %: С 71.33, Н 5.99, N 22.69. $C_{11}H_{11}N_3$. Знайдено, %: С 71.65, Н 6.34, N 23.13.
Елюент для автоматичної колонкової хроматографії: CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH, 7:3. Вихід 130 мг (0.7 ммоль, 70%), білий порошок (т. пл. 97 °С, 97 °С ⁹).					
2.1j	(<i>Z</i>)-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3462, 3339 (NH), 2192 (C≡N), 1669 (C=O), 1617, 1561, 1546 (C=N, C=C).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.98 – 2.13 (м, 2H, 4-CH ₂), 2.97 (т, <i>J</i> = 7.7, 2H, 3-CH ₂), 3.77 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH ₂), 7.33 (т, <i>J</i> = 7.1, 1H, 6-H), 7.60–7.86 (м, 2H, 7, 8-H), 7.99 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, 5-H), 10.69 (с, 1H, NH), 10.74 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 20.9 (CH ₂), 34.8 (CH ₂), 50.5 (CH ₂), 66.1 (C), 119.5 (C), 119.6 (C), 125.0 (CH), 126.1 (CH), 126.4 (CH), 134.8 (CH), 149.1 (C), 152.4 (C), 161.7 (C), 171.2 (C).	MS (ESI) m/z: [M + H] ⁺ знайдено для $C_{14}H_{13}N_4O$: 253.1. Обчислено, %: С, 66.66; Н, 4.79; N, 22.21. $C_{14}H_{12}N_4O$. Знайдено, %: С, 66.95; Н, 5.14; N, 22.72.

Вихід 222 мг (0.88 ммоль, 88%), білий порошок (т. пл. 286–287 °С).					
2.8	2-(ціано(1-метилпіролідин-2-іліден)метил)-1,3-диметил-1H-бензо[d]імідазол-3-іній йодиду	Тонка плівка 2188 (C≡N), 1598, 1531 (C=N, C=C).	CDCI ₃ : співвідношення <i>E:Z</i> = 1:0.75		HRMS (ESI) обчислено для C ₁₆ H ₁₉ N ₄ (M + H ⁺): 267.1610, знайдено: 267.1613.
			(300 МГц, CDCI ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): <i>E</i> ізомер: 2.23–2.14 (м, 2H, 4-CH ₂), 2.95 (т, <i>J</i> = 7.8, 1H, 3-CH ₂), 3.60 (с, 3H, NCH ₃), 3.94 (т, <i>J</i> = 7.3, 2H, 5- CH ₂), 4.20 (с, 6H, 2NCH ₃), 7.64–7.72 (м, 2H, 5,6-H), 7.72–7.79 (м, 2H, 4,7- H); <i>Z</i> ізомер: 2.23–2.34 (м, 2H, 4-CH ₂), 2.76 (с, 3H, NCH ₃), 3.36 (т, <i>J</i> = 7.9, 2H, 3-CH ₂), 4.07 (т, <i>J</i> = 7.3, 2H, 5- CH ₂), 4.15 (с, 6H, 2NCH ₃), 7.72–7.64 (м, 2H, 5,6-H), 7.86–7.79 (м, 2H, 4,7- H).	(75 МГц, CDCI ₃), δ, м. ч.: <i>E</i> ізомер: 20.0 (CH ₂), 34.6 (2CH ₃), 36.3 (CH ₃), 36.5 (CH ₂), 49.1 (C), 59.7 (CH ₂), 113.0 (2CH), 116.8 (C), 127.5 (2CH), 131.7 (2C), 148.3 (C), 168.5 (C). <i>Z</i> ізомер: 20.2 (CH ₂), 34.6 (2CH ₃), 37.2 (CH ₂), 37.4 (CH ₃), 50.5 (C), 60.8 (CH ₂), 113.1 (CH), 117.6 (C), 127.6 (CH), 131.5 (2C), 146.7 (C), 170.7 (C).	
Вихід 630 мг (1.6 ммоль, 79 %) у випадку 2.1f ; вихід 654 мг (1.66 ммоль, 83 %) у випадку 2.13a , світло-коричневий порошок (т. пл. 197 °С).					
2.9	(<i>Z</i>)-2-(4-метоксигіназолін-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3436 (NH), 2196 (C≡N), 1628, 1573 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCI ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.20 (п, <i>J</i> = 7.3, 2H, 4-CH ₂), 3.13 (т, <i>J</i> = 8.0, 2H, 3-CH ₂), 3.85 (т, <i>J</i> = 7.0, 2H, 5-CH ₂), 4.23 (с, 3H, OCH ₃), 7.38 (д. д. д, <i>J</i> = 8.1, 6.7, 1.4, 1H, 6-H), 7.67 (д, <i>J</i> = 7.9, 1H, 8-H), 7.72 (д. д. д, <i>J</i> = 8.2, 6.7, 1.5, 1H, 7-H), 8.06 (д. д, <i>J</i> = 8.0, 1.4, 1H, 5-H), 10.77 (с, 1H, NH).	(101 МГц, CDCI ₃), δ, м. ч.: 21.6 (CH ₂), 33.7 (CH ₂), 49.1 (CH ₂), 54.3 (CH ₃), 75.1 (C), 113.6 (C), 121.3 (C), 123.7 (CH), 124.7 (CH), 125.5 (CH), 133.4 (CH), 150.8 (C), 161.5 (C), 166.2 (C), 169.8 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₁₅ N ₄ O (M + H ⁺): 267.1246, знайдено: 267.1249.
Вихід 282 мг (1.06 ммоль, 53%), білий порошок (т. пл. 185–186 °С).					
2.10	(<i>Z</i>)-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрогіназолін-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3432 (NH), 2184 (C≡N), 1664 (C=O), 1612, 1523 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCI ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.23 (п, <i>J</i> = 7.5, 2H, 4-CH ₂), 3.13 (т, <i>J</i> = 7.9, 2H, 3-CH ₂), 3.86 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 5-CH ₂), 3.86 (с, 3H, NCH ₃), 7.36 (д. д. д, <i>J</i> = 8.3, 7.5, 1.0, 1H, 6-H), 7.47 (д, <i>J</i> = 7.5, 1H, 8-H), 7.68 (д. д. д, <i>J</i> = 8.4, 7.6, 1.7, 1H, 7-H), 8.25 (д. д, <i>J</i> = 7.9, 1.3, 1H, 5-H), 10.49 (с, 1H,	(101 МГц, CDCI ₃), δ, м. ч.: 21.2 (CH ₂), 33.9 (CH ₃), 34.5 (CH ₂), 49.4 (CH ₂), 67.8 (C), 119.1 (C), 120.7 (C), 125.1 (CH), 125.4 (CH), 127.1 (CH), 134.1 (CH), 146.6 (C), 153.6 (C), 162.8 (C), 172.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₁₅ N ₄ O (M + H ⁺): 267.1246, знайдено: 267.1249.

			NH).			
Вихід 85 мг (0.32 ммоль, 16%), білий порошок (т. пл. 244–245 °С).						
2.7а	2-бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 2178 (C≡N), 1573 (C=N, C=C).	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.99 (п, <i>J</i> = 7.5, 2H, 4-CH ₂), 3.38 (с, 3H, CH ₃), 3.43 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH ₂), 3.68 (т, <i>J</i> = 7.3, 2H, 5-CH ₂), 7.25 (т, <i>J</i> = 7.7, 1H, H-6), 7.39 (т, <i>J</i> = 7.7, 1H, H-5), 7.72 (д, <i>J</i> = 7.7, 1H, H-7), 7.93 (д, <i>J</i> = 7.7, 1H, H-4).	(75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 20.0 (CH ₂), 36.2 (CH ₃), 37.2 (CH ₂), 58.1(CH ₂), 68.4 (C), 120.9 (CH), 121.4 (C), 121.7 (CH), 123.6 (CH), 126.4 (CH) 133.1 (C), 154.6 (C), 167.3 (C), 167.6 (C)	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₄ H ₁₃ N ₃ S (M + H ⁺): 256.0908, знайдено: 256.0909	
<i>Шлях 1</i> : вихід 900 мг (3.52 ммоль, 88%), білий порошок. Продукт може бути отриманий в кількості 13.94 г (91%) з 10.45 г вихідного гетарилацетонітрилу за тією ж методикою. <i>Шлях 2</i> : вихід 450 мг (1.76 ммоль, 88%), білий порошок (т. пл. 186 °С).						
2.7б	2-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-2-(1-бензилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил	Тонка плівка 2183 (C≡N), 1588, 1559 (C=N, C=C).	ДМСО- <i>d</i> ₆ : <i>E</i> ізомер, <i>Z</i> ізомер залишки (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.02 (п, <i>J</i> = 7.4, 2H, 4-CH ₂), 3.56 (т, <i>J</i> = 7.6, 2H, 3-CH ₂), 3.63 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 5-CH ₂), 5.13 (с, 2H, CH ₂), 7.26 (т, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-6), 7.36–7.49 (м, 6H, H-5, Ar), 7.74 (д, <i>J</i> = 8.1, 1H, H- 7), 7.93 (д, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-4).		HRMS (ESI) обчислено для C ₂₀ H ₁₈ N ₃ S (M + H ⁺): 332.1221, знайдено: 332.1212.	
Вихід 1.06 г (3.6 ммоль, 80%), білий порошок (т. пл. 134–135 °С), елюент для автоматичної колонкової хроматографії: CHA–EtOAc 7:3.						
2.7с	2-Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-2-(1-циклопропілпіролідин-2-іліден)ацетонітрил	Тонка плівка 2182 (C≡N), 1548 (C=N, C=C).	CDCl ₃ : співвідношення <i>E</i> : <i>Z</i> = 9:1 (300 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 0.95–1.03 (м, NCHCH ₂), 1.08–1.18 (м, 2H, NCHCH ₂), 2.04 (п, <i>J</i> = 7.6, 2H, 4-CH ₂), 3.08–3.21 (м, 1H, NCH), 3.51 (т, <i>J</i> = 7.8, 2H, 3-CH ₂), 3.60 (т, <i>J</i> = 7.3, 2H, 5-CH ₂), 7.26 (д. д. д, <i>J</i> = 8.3, 7.4, 1.3, 1H, H-6), 7.39 (д. д. д, <i>J</i> = 8.5, 7.7, 1.3, 1H, H-5), 7.79 (д. д, <i>J</i> = 5.6, 0.8, 1H, H-7), 7.82 (д. д, <i>J</i> = 5.6, 0.9, 1H, H-4).		(75 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 10.6 (CH ₂), 20.6 (CH ₂), 30.1 (CH), 36.4 (CH ₂), 54.3 (CH ₂), 71.8 (C), 120.9 (C), 121.0 (CH), 121.2 (CH), 123.4 (CH), 125.7 (CH), 134.0 (C), 154.4 (C), 167.1 (C), 167.5 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₆ H ₁₆ N ₃ S (M + H ⁺): 282.1065, знайдено: 282.1071.
Вихід 832 мг (2.96 ммоль, 74%), білий порошок (т. пл. 144 °С).						
2.13а	2-(1H-2-	KBr	ДМСО- <i>d</i> ₆ : співвідношення <i>E</i> : <i>Z</i> = 5:1		HRMS (ESI)	

	<i>бензо[d]імідазол-2-іл-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	3297 (NH), 2184 (C≡N), 1575, 1528 (C=N, C=C).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): <i>E</i> ізомер: 1.93 (п, 7.6, 2H, 4-CH ₂), 3.33 (т, <i>J</i> = 7.6, 2H, 3-CH ₂), 3.37 (с, 3H, CH ₃), 3.62 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 5-CH ₂), 7.32–7.46 (м, 2H, H Ar), 7.00–7.08 (м, 2H, H Ar), 11.75 (с, 1H, NH); <i>Z</i> ізомер: 2.01 (п, 7.6, 2H, 4-CH ₂), 2.78 (с, 3H, CH ₃), 3.00 (т, <i>J</i> = 7.8, 2H, 3-CH ₂), 3.65 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 5-CH ₂), 7.08–7.16 (м, 2H, H Ar), 7.32–7.46 (м, 1H, H Ar), 7.51 (д, <i>J</i> = 8.4, 1H, H-4), 12.25 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: <i>E</i> ізомер: 20.3 (CH ₂), 36.0 (CH ₃), 36.3 (CH ₂), 57.8 (CH ₂), 62.3 (C), 111.0 (CH), 117.5 (CH), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 122.7 (C), 134.7 (C), 144.5 (C), 151.6 (C), 167.0 (C); <i>Z</i> ізомер: 20.5 (CH ₂), 36.3 (CH ₃), 37.3 (CH ₂), 59.0 (CH ₂), 62.3 (C), 111.2 (CH), 118.3 (CH), 121.2 (C), 121.5 (CH), 122.0 (CH), 134.6 (C), 144.0 (C), 147.8 (C), 164.9 (C).	обчислено для C ₁₄ H ₁₅ N ₄ (M + H ⁺): 239.1297, знайдено: 239.1299.
Вихід 760 мг (3.2 ммоль, 80%), білий порошок (т. пл. 262 °C).					
2.13b	<i>2-(1H-2-бензо[d]імідазол-2-іл-2-(1-бензилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	KBr 3289 (NH), 2188 (C≡N), 1588, 1576, 1524 (C=N, C=C)	ДМСО- <i>d</i> ₆ : співвідношення <i>E</i> : <i>Z</i> = 5:1 (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): <i>E</i> ізомер: 1.97 (п, <i>J</i> = 7.4, 2H, 4-CH ₂), 3.43 (т, <i>J</i> = 7.7, 2H, 3-CH ₂), 3.58 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 5-CH ₂), 5.11 (с, 2H, N _{Bn} CH ₂), 7.00–7.55 (м, 9H, H Ar), 11.83 (с, 1H, NH). <i>Z</i> ізомер: 2.03 (п, <i>J</i> = 7.4, 2H, 4-CH ₂), 3.09 (т, <i>J</i> = 7.7, 2H, 3-CH ₂), 3.65 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH ₂), 4.92 (с, 2H, NCH ₂), 6.87–6.93 (м, 2H, H Ar), 7.02–7.52 (м, 7H, H Ar), 12.14 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: <i>E</i> ізомер: 20.4 (CH ₂), 36.6 (CH ₂), 50.7 (CH ₂), 55.8 (CH ₂), 62.8 (C), 111.1 (CH), 117.6 (CH), 120.5 (C), 121.3 (CH), 121.4 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 129.2 (CH), 134.7 (C), 136.7 (C), 144.4 (C), 151.2 (C), 166.5 (C); <i>Z</i> ізомер: 20.7 (CH ₂), 37.4 (CH ₂), 51.8 (CH ₂), 57.6 (CH ₂), 63.8 (C), 111.3 (CH), 118.2 (CH), 121.5 (CH), 122.2 (CH), 122.6 (C), 127.55 (2CH), 127.63 (CH), 128.8 (2CH), 134.6 (C), 136.6 (C), 143.8 (C), 147.5 (C), 163.6 (C).	HRMS (ESI) розраховано для C ₂₀ H ₁₉ N ₄ (M + H ⁺): 315.1610, знайдено: 315.1608.
Вихід 970 мг (3.08 ммоль, 77%), білий порошок (т. пл. 264–265 °C).					
2.13c	<i>2-(1H-2-</i>	Тонка плівка	CDCl ₃ : <i>E</i> isomer 100%		HRMS (ESI)

	<i>бензо[d]імідазол-2-іл-2-(1-циклопропілпіролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	3296 (NH), 2184 (C≡N), 1559, 1515 (C=N, C=C).	(300 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 0.96–1.04 (м, 2H, NCHCH ₂), 1.05–1.15 (м, 2H, NCHCH ₂), 2.02 (п, <i>J</i> = 7.6, 2H, 4-CH ₂), 3.05–3.16 (м, 1H, CH), 3.55 (т, <i>J</i> = 7.6, 2H, 3-CH ₂), 3.57 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH ₂) 7.12–7.26 (м, 2H, H Ar), 7.35–7.68 (с, 2H, H Ar), 9.22 (с, 1H, NH)	(101МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 10.7 (CH ₂), 20.7 (CH ₂), 29.8 (CH), 36.0 (CH ₂), 54.2 (CH ₂), 65.4 (C), 121.1 (2CH), 121.7 (2CH), 122.2 (C), 150.7 (C), 167.5 (C).	обчислено для C ₁₆ H ₁₇ N ₄ (M + H ⁺): 265.1453, знайдено: 265.1459.
Вихід 634 мг (2.4 ммоль, 60 %), білий порошок (т. пл. 259 °C).					
2.14b	<i>2-(1-Бензилпіролідин-2-іліден)-2-(хінолін-2-іл)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2179 (C≡N), 1561, 1533, 1498 (C=N, C=C).	ДМСО- <i>d</i> ₆ : співвідношення <i>E</i> : <i>Z</i> = 1:3.3. <i>Z</i> ізомер (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): <i>Z</i> ізомер: 1.96 (п, <i>J</i> = 7.5, 2H, 4-CH ₂), 3.47 (т, <i>J</i> = 7.7, 2H, 3-CH ₂), 3.56 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH ₂), 5.15 (с, 2H, N _{Bn} CH ₂), 7.29–7.47 (м, 5H, H Ph), 7.46 (д. д. д, <i>J</i> = 8.5, 7.0, 1.4, 1H, H-6), 7.55 (д, <i>J</i> = 8.8, 1H, H-3), 7.68 (д. д. д, <i>J</i> = 8.5, 7.0, 1.4, 1H, H-7), 7.83 (д, <i>J</i> = 6.7, 1H, H-8), 7.86 (д, <i>J</i> = 6.8, 1H, H-5), 8.21 (д, <i>J</i> = 8.7, 1H, H-4). <i>E</i> ізомер: 2.08 (п, <i>J</i> = 7.5, 2H, 4-CH ₂), 3.15 (т, <i>J</i> = 7.8, 2H, 3-CH ₂), 3.70 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH ₂), 4.78 (с, 2H, NCH ₂), 6.79–6.93 (м, 2H, H _{Ph} -2,6), 7.11–7.24 (м, 3H, H _{Ph} -3,4,5), 7.29 (д, <i>J</i> = 8.6, 1H, H-3), 7.29–7.47 (м, 1H, H-6), 7.60–7.64 (м, 2H, H-7), 7.80–7.88 (м, 1H, H-8), 8.10 (д, <i>J</i> = 8.6, 1H, H-4).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: <i>Z</i> ізомер: 20.85 (CH ₂), 36.5 (CH ₂), 51.2 (CH ₂), 55.2 (CH ₂), 72.5 (C), 120.0 (CH), 122.1 (C), 125.3 (C), 125.4 (CH), 127.6 (2CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (2CH), 130.0 (CH), 136.5 (CH), 136.9 (C), 147.5 (C), 156.7 (C), 167.4 (C). <i>E</i> ізомер: 20.81 (CH ₂), 37.9 (CH ₂), 53.2 (CH ₂), 57.9 (CH ₂), 74.6 (C), 121.4 (CH), 122.1(C), 124.2(C), 125.9 (CH), 127.2 (2CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (2CH), 130.1 (CH), 136.4 (CH), 136.6 (C), 147.1 (C), 154.5 (C), 163.9 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₂ H ₂₀ N ₃ (M + H ⁺): 326.1657, знайдено: 326.1663.
Вихід 872 мг (2.68 ммоль, 67%), білий порошок (т. пл. 141 °C), елюент для колонкової хроматографії: перша колонка: CH ₂ Cl ₂ (100%), друга: CHA–EtOAc 5:1.					
2.15a	<i>2-(1-</i>	тонка плівка	<i>E</i> ізомер 100%, <i>Z</i> ізомер залишки		HRMS (ESI)

	<i>Метилпіролідин-2-іліден)-2-(4-оксо-3,4-дигідрохінозалін-2іл)ацетонітрил</i>	3200, 3143 (NH), 2187 (C≡N), 1661 (C=O), 1561 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.10 (п, <i>J</i> = 7.4, 2H, 4-CH ₂), 3.48 (с, 3H, CH ₃), 3.58 (т, <i>J</i> = 7.9, 2H, 3- CH ₂), 3.69 (т, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H, 5-CH ₂), 7.34 (т, <i>J</i> = 7.5, 1H, H-6), 7.51 (д, <i>J</i> = 8.1, 1H, H-8), 7.67 (т, <i>J</i> = 7.3, 1H, H- 7), 8.22 (д, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-5), 9.10 (с, 1H, NH).	(101МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 20.3 (CH ₂), 36.7 (CH ₃), 36.9 (CH ₂), 57.9 (CH ₂), 66.6 (C), 119.4 (C), 119.8 (C), 125.0 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 134.5 (CH), 149.4 (C), 150.4 (C), 161.9 (C), 170.2 (C).	обчислено для C ₁₅ H ₁₅ N ₄ O (M + H ⁺): 267.1246, знайдено: 267.1252.
Вихід 800 мг (3.2 ммоль, 75%), світло-коричневий порошок (т. пл. 203–204 °С).					
2.16b	<i>2-(1-Бензилпіролідин-2-іліден)-2-(4-метилтіазол-2-іл)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2185 (C≡N), 1560, 1525 (C=N, C=C).	CDCl ₃ : співвідношення <i>E:Z</i> = 3:1 (300 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): <i>E</i> ізомер: 1.99 (п, <i>J</i> = 7.5, 2H, 4- CH ₂), 2.40 (д, <i>J</i> = 1.0, 3H, CH ₃), 3.42 (т, <i>J</i> = 7.8, 2H, 3-CH ₂), 3.49 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 5-CH ₂), 6.66 (к, <i>J</i> = 1.0, 1H, H-5), 5.09 (с, 2H, NCH ₂ Ph), 7.23– 7.43 (м, 5H, Ar H); <i>Z</i> ізомер: 2.09 (п, <i>J</i> = 7.4, 2H, 4- CH ₂), 2.36 (д, <i>J</i> = 1.0, 3H, CH ₃), 3.17 (т, <i>J</i> = 7.8, 2H, 3-CH ₂), 3.65 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 5-CH ₂), 4.74 (с, 2H, NCH ₂ Ph), 6.69 (к, <i>J</i> = 1, 1H, H-5), 7.00–6.94 (м, 1H, H-4), 7.43–7.23 (м, 4H, Ar H).	(75 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: <i>E</i> ізомер: 17.4 (CH ₂), 20.5 (CH ₂), 36.3 (CH ₂), 51.5 (CH ₂), 54.8 (CH ₃), 69.4 (C), 110.2 (CH), 120.8 (C), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 135.6 (C), 152.2 (C), 164.3 (C); <i>Z</i> ізомер: 17.2 (CH ₃), 20.6 (CH ₂), 37.2 (CH ₂), 57.3 (CH ₂), 52.9 (CH ₂), 69.5 (C), 112.9 (CH), 122.9 (C), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 135.7 (C), 151.8 (C), 166.0 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₇ H ₁₈ N ₃ S (M + H ⁺): 296.1221, знайдено: 296.1223.
Елюент для колонкової хроматографії: гексан–EtOAc, 5:1. Друга очистка: перекристалізація з етанолу в присутності активованого вугілля. Вихід 850 мг (2.88 ммоль, 72 %), білий порошок (т. пл. 120–121 °С).					
2.17a	<i>2-(1-Метил-1H-</i>	Тонка плівка	DMCO- <i>d</i> ₆ : співвідношення <i>E:Z</i> = 1.5:1.		HRMS (ESI)

	<i>бензо[<i>d</i>]імідазол-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	2179 (C≡N), 1591 (C=N, C=C).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): <i>E</i> ізомер: 2.01 (п, <i>J</i> = 7.4, 2H, 4-CH ₂), 2.42 (с, 3H, NCH ₃), 3.03 (т, <i>J</i> = 7.8, 2H, 3-CH ₂), 3.60 (т, <i>J</i> = 6.8, 2H, 5-CH ₂), 3.73 (с, 3H, N _{Het} CH ₃), 7.14–7.28 (м, 2H, H-5,6), 7.45–7.63 (м, 2H, H-4,7-Н). <i>Z</i> ізомер: 1.84 (п, <i>J</i> = 7.5, 2H, 4-CH ₂), 2.80 (т, <i>J</i> = 7.8, 2H, 3-CH ₂), 3.39 (с, 3H, NCH ₃), 3.62 (т, <i>J</i> = 6.7, 2H, 5-CH ₂), 3.76 (с, 3H, N _{Het} CH ₃), 7.14–7.28 (м, 2H, H-5,6), 7.45–7.63 (м, 2H, H-4,7).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: <i>E</i> ізомер: 20.5 (CH ₂), 30.9 (CH ₃), 35.7 (CH ₂), 35.8 (CH ₃), 58.6 (CH ₂), 59.3 (C), 110.7 (CH), 119.1 (CH), 122.0 (C), 122.1 (CH), 122.5 (CH), 135.7 (C), 142.7 (C), 148.1 (C), 165.9 (C). <i>Z</i> ізомер: 20.1 (CH ₂), 31.2 (CH ₃), 35.1 (CH ₂), 35.5 (CH ₃), 58.0 (CH ₂), 58.1 (C), 110.4 (CH), 118.7 (CH), 120.8 (C), 121.9 (CH), 122.1 (CH), 135.9 (C), 142.9 (C), 150.8 (C), 167.1 (C).	обчислено для C ₁₅ H ₁₇ N ₄ (M + H ⁺): 253.1453, знайдено: 253.1458.	
Елюент для колонкової хроматографії: градієнт СНА–EtOAc, 3:7 до СНА–EtOAc–CH ₂ Cl ₂ , 3:14:3. З колонки була виділена також і частина вихідного 2-(1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]імідазол-2-іл)ацетонітрилу. Для реакції був використаний 5-метокси-1-метил-3,4-дигідро-2 <i>H</i> -піролін і гексафлуорофосфат 2.19a . Вихід 575 мг (2.28 ммоль, 57 %), жовта в'язка рідина.						
2.18a	<i>2-(Бензо[<i>d</i>]оксазол-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2193 (C≡N), 1580, 1547 (C=N, C=C), 1042 (C–O).	CDCl ₃ : <i>E</i> ізомер 100% (400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.11 (п, <i>J</i> = 7.6, 2H, 4-CH ₂), 3.50 (т, <i>J</i> = 8.3, 2H, 3-CH ₂), 3.52 (с, 3H, CH ₃), 3.69 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 5-CH ₂), 7.20 (т, <i>J</i> = 7.4, 1H, H-6), 7.26 (т, <i>J</i> = 7.0, 1H, H-5), 7.47 (д, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-7), 7.57 (д, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-4).		(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 20.0 (CH ₂), 36.2 (CH ₃), 36.5 (CH ₂), 58.4 (CH ₂), 63.1 (C), 109.9 (CH), 118.1 (CH), 119.0 (C), 123.11 (CH), 123.9 (CH), 142.6 (C), 149.7 (C), 163.0 (C), 167.9 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₄ H ₁₄ N ₃ O (M + H ⁺): 240.1137, знайдено: 240.1140.
Вихід 760 мг (3.16 ммоль, 79 %), білий порошок (т. пл. 223 °C).						
2.18b	<i>2-(Бензо[<i>d</i>]оксазол-2-іл)-2-(1-бензилпіролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2198 (C≡N), 1564, 1537 (C=N, C=C), 1060 (C–O).	CDCl ₃ : <i>E</i> ізомер 100% (400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.06 (п, <i>J</i> = 7.6, 2H, 4-CH ₂), 3.59 (т, <i>J</i> = 7.0, 4H, 3,5-CH ₂), 5.18 (с, 3H, N _{Bn} CH ₂), 7.15–7.27 (м, 2H, H-5,6), 7.42–7.28 (м, 5H, H _{Ph}), 7.46 (д, <i>J</i> = 7.7, 1H, H-7), 7.56 (д, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-4).		(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 20.0 (CH ₂), 37.0 (CH ₂), 51.7 (CH ₂), 55.6 (CH ₂), 63.6 (C), 110.0 (CH), 118.2 (CH), 118.5 (C), 123.3 (CH), 124.0 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 135.1 (C), 142.5 (C), 149.7 (C), 163.1 (C), 167.3 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₀ H ₁₈ N ₃ O (M + H ⁺): 316.1450, знайдено: 316.1451

Вихід 1.11 г (3.52 ммоль, 88 %), білий порошок (т. пл. 189–190 °С).					
2.21	2-(Ціано(1-метилпіролідин-2-іліден)метил)-3-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-3-іній гексафлуорофосфат	Тонка плівка 2206 (C≡N), 1551, 1413 (C=C, C=N), 833 (P-F).	(400 МГц, CD ₃ CN), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.15–2.25 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.30–3.43 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.50 (с, 3H, NCH ₃), 3.98 (т, <i>J</i> = 7.4, 2H, 5-CH ₂), 4.02 (с, 3H, N _{Het} CH ₃), 7.57 (т. д, <i>J</i> = 7.8, 1.6, 1H, Ar H), 7.62 (т. д, <i>J</i> = 7.7, 1.3, 1H, Ar H), 7.65–7.68 (м, 1H, Ar H), 7.73 (д. д, <i>J</i> = 7.6, 1.0, 1H, Ar H). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CD ₃ CN), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): -72.97 (д, ¹ <i>J</i> _{F-P} = 706.5). Спектр ЯМР ³¹P (162 МГц, CD ₃ CN), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): - 144.64 (септ, ¹ <i>J</i> _{P-F} = 706.5).	(101 МГц, CD ₃ CN), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 19.1 (CH ₂), 33.5 (CH ₃), 37.6 (CH ₂), 37.7 (CH ₃), 58.0 (C), 60.8 (CH ₂), 111.5 (CH), 112.3 (CH), 115.2 (CN), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 131.7 (C), 146.5 (C), 163.4 (C), 173.9 (C).	HRMS (ESI) обчислено для: C ₁₅ H ₁₆ N ₃ O ⁺ 254.1293, знайдено: 254.1296; обчислено для PF ₆ ⁻ : 144.9642, знайдено 144.9645.
Вихід (два кроки) 0.18 г (0.45 ммоль, 30 %), білий порошок (т. пл. 169–170 °С).					
2.22	2-(Ціано(1-метилпіролідин-2-іліден)метил)-3-метилбензо[<i>d</i>]тіазол-3-іній гексафлуорофосфат	Тонка плівка 2193 (C≡N), 1503, 1495, 1456 (C=C, C=N), 839 (P-F).	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.07 (п, <i>J</i> = 7.7, 2H, 4-CH ₂), 3.21 (т, <i>J</i> = 7.7, 2H, 3-CH ₂), 3.27 (с, 3H, NCH ₃), 3.91 (т, <i>J</i> = 7.3, 2H, 5-CH ₂), 4.03 (с, 3H, N _{Het} CH ₃), 7.69 (т, <i>J</i> = 7.5, 1H, H-6), 7.80 (д. д. д, <i>J</i> = 8.3, 7.7, 1.2, 1H, H-5), 8.06 (д, <i>J</i> = 8.4, 1H, H- 4), 8.26 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, H-7). Спектр ЯМР ³¹P (162 МГц, Acetone- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): -144.28 (септ, <i>J</i> = 707.6).	(75 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 20.1 (CH ₂), 37.3 (CH ₂), 38.2 (CH ₃), 38.7 (CH ₃), 60.4 (CH ₂), 61.8 (C), 116.8 (CH), 117.8 (C), 124.0 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (C), 129.4 (CH), 142.0 (C), 170.7 (C), 171.9 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₁₆ N ₃ S ⁺ : 270.1065, знайдено: 270.1070; обчислено для PF ₆ ⁻ : 144.9642, знайдено: 144.9645.
Вихід (два кроки) 0.4 г (0.96 ммоль, 64 %), білий порошок (т. пл. 188–189 °С).					

Загальна методика синтезу 2-гетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів (2.23а-с, 2.25, 2.26).

До розчину/суспензії 5-R-ізатину (1 ммоль) в бензені (10-15 мл) додають фосфор пентахлорид (1.3 ммоль). Суміш кип'ятять протягом 1 години, після чого додають по краплинам розчин відповідного гетарилацетонітрилу (1 ммоль) в мінімальній кількості бензену та спостерігають миттєву зміну забарвлення. Суміш залишають перемішуватися допоки її температура не досягне кімнатної (~ 30-60 хвилин). Осад відфільтровують, промивають етанолом, потім водою і знову етанолом. Сушать, очищують фільтруванням крізь шар силікагелю (елюент: дихлорометан) та характеризують.

*2-(3-метилбензо[*d*]тіазол-2(3*H*)-іліден)-2-(3-оксо-3*H*-індол-2-іл)ацетонітрил (2.27а)* синтезують за методикою описано для синтезу 2-гетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів (2.23а-с, 2.25, 2.26).

2-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-(1,5-диметил-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрил (2.28b).

До розчину 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-(5-метил-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилу **2.23b** (159 мг, 0.5 ммоль) в мінімальній кількості сухого ДМФА додають K_2CO_3 (83 мг, 0.75 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хв. При додаванні поташу колір розчину змінюється з пурпурового на темно-синій. Потім додають CH_3I (47 мкл, $d = 2.28$ г/см³, 0.75 ммоль). Суміш перемішують протягом години, фільтрують, фільтрат упарюють, продукт очищують за допомогою автоматичної колонкової хроматографії (елюент: СНА:СН₂Сl₂ 1:1). Вихід 141 мг (0.43 ммоль, 85%), темно-фіолетовий порошок.

Таблиця 6.2. Фізико-хімічні характеристики 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів **2.23, 2.25, 2.26-2.28**

Сполука	Назва за IUPAC	ІЧ спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H	Спектр ЯМР ^{13}C	HRMS/MS, елементний аналіз
2.24a	(Z)-2-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-2-(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3408 (NH), 2205 (C≡N), 1712(C=O), 1589 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 7.16 (т. д, <i>J</i> = 7.5, 0.8, 1H, H _{IS} -5), 7.50–7.56 (м, 2H, H _{Bt} -5, H _{IS} -7), 7.66 (д. д. д, <i>J</i> = 8.2, 7.8, 1.1, 1H, H _{Bt} -6), 7.66–7.71 (м, 1H, H _{IS} -6), 7.73 (д, <i>J</i> = 7.6, 1H, 4-H _{IS}), 8.20 (д, <i>J</i> = 8.1, 1.0, 0.6, 1H, H-7), 8.21 (д, <i>J</i> = 8.0, 1.3, 0.6, 1H, H-4), 11.55 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 80.2 (C), 114.5 (CH), 116.9 (C), 119.9 (C), 123.0 (CH), 123.2 (CH), 123.6 (CH), 125.7 (CH), 126.4 (CH), 127.6 (CH), 134.3 (C), 138.2 (CH), 143.7 (C), 151.9 (C), 154.0 (C), 163.4 (C), 185.1 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₇ H ₁₀ N ₃ OS (M + H ⁺): 304.0545, знайдено: 304.0545.
Вихід 236 мг (0.78 ммоль, 78%), темно-червоний порошок (т. пл. > 300 °C).					
2.24b	(Z)-2-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-2-(5-метил-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3433 (NH), 2204 (C≡N), 1718 (C=O). 1596 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.33 (с, 3H, CH ₃), 7.40 (д, <i>J</i> = 8.2, 1H, H _{IS} -7), 7.47–7.53 (м, 2H, H _{IS} -6, H _{Bt} -5), 7.54 (с, 1H, H _{IS} -4), 7.65 (д. д. д, <i>J</i> = 8.2, 7.6, 1.1, 1H, H _{Bt} -6), 8.18 (д, <i>J</i> = 7.8, 1H, H _{Bt} -4), 8.20 (д, <i>J</i> = 7.7, 1H, H _{Bt} -7), 11.48 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 20.6 (CH ₃), 79.7 (C), 114.3 (CH), 116.9 (C), 120.0 (C), 122.9 (CH), 123.1 (CH), 125.6 (CH), 126.3 (CH), 127.6 (CH), 133.1 (C), 134.3(C), 138.8 (CH), 143.9 (C), 150.0 (C), 154.0 (C), 163.5 (C), 185.1 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₈ H ₁₂ N ₃ OS (M + H ⁺): 318.0701, знайдено: 318.0704.
Вихід 222 мг (0.7 ммоль, 70%), темно-червоний порошок (т. пл. 300–301 °C).					
2.24c	2-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-2-(5-метокси-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3428 (NH), 2201 (C≡N), 1702 (C=O), 1591 (C=C, C=N), 1213 (C–O).	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 3.81 (с, 1H, OCH ₃), 7.25 (д, <i>J</i> = 2.2, 1H, H _{IS} -4), 7.28 (д. д, <i>J</i> = 8.6, 2.5, 1H, H _{IS} -6), 7.44 (д, <i>J</i> = 8.6, 1H, H _{IS} -7), 7.52 (т, <i>J</i> = 7.5, 1H, H _{Bt} -6), 7.65 (т, <i>J</i> = 7.7, 1H, H _{Bt} -5), 8.20 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, H _{Bt} -4), 8.18 (д, <i>J</i> = 8.2, 1H, H _{Bt} -7), 11.42 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 56.3 (CH ₃), 79.6 (C), 108.9 (CH), 115.5 (C), 117.0 (C), 120.4 (C), 122.9 (CH), 123.1 (CH), 125.2 (CH), 126.2 (CH), 127.6 (CH), 134.2 (CH), 144.1 (C), 146.2 (C), 154.1 (C), 156.2 (C), 163.5 (C), 185.1 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₈ H ₁₂ N ₃ O ₂ S (M + H ⁺): 334.0650, знайдено: 334.0647.
Вихід 290 мг (0.87 ммоль, 87%), темно-фіолетовий порошок (т. пл. 297–298 °C).					
2.25a	(Z)-2-(Бензо[d]оксазол-2-	KBr 3435 (NH), 2214	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 7.16 (т. д, <i>J</i> = 7.4, 0.8, 1H, H _{IS} -5),	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 74.0 (C), 111.6 (CH), 114.5 (C), 114.6	HRMS (ESI) обчислено для

	<i>іл</i>)-2-(3- оксоіндолін-2- іліден)ацетонітрил	(C≡N), 1719 (C=O). 1596 (C=C, C=N).	7.47–7.51 (м, 2H, H _{Bzo} -5,6), 7.52– 7.55 (м, 1H), 7.67 (т. д, J = 7.8, 1.3, 1H, H _{Is} -6), 7.72 (д, J = 7.5, 1H, H _{Is} -4), 7.83–7.90 (м, 2H, H _{Bzo} -4,7), 11.37 (с, 1H, NH).	(CH), 119.97 (C), 120.01 (CH), 123.8 (CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 126.6 (CH), 138.3 (CH), 141.7 (C), 145.9 (C), 149.9 (C), 151.7 (C), 159.5 (C), 184.6 (C).	C ₁₇ H ₁₀ N ₃ O ₂ (M + H ⁺): 288.0773, знайдено: 288.0773.
Вихід 221 мг (0.77 ммоль, 77%), темно-червоний порошок (т. пл. > 300 °C).					
2.26a	(<i>E</i>)-2-(3- Оксоіндолін-2- іліден)-2-(хінолін-2- іл)ацетонітрил	KBr 3423 (NH), 2203 (C≡N), 1712 (C=O), 1586 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (J, Гц): 7.14 (т. д, J = 7.4, 0.7, 1H, H _{Is} -5), 7.57 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H _Q -8), 7.66 – 7.72 (м, 2H, H _{Is} -6, H _Q -7), 7.73 (д, J = 7.5, 1H, 4-H _{Is}), 7.90 (д. д. д, J = 8.3, 6.9, 1.4, 1H, H _Q -6), 7.96 (д, J = 8.7, 1H, H _Q -3), 8.04 (д, J = 8.3, 1H, H _{Is} -7), 8.56 (д, J = 8.8, 1H, H _Q -3), 8.59 (д, J = 8.5, 1H, H _Q -5), 11.98 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 85.2 (C), 114.3 (CH), 117.3 (C), 119.7 (C), 120.3 (CH), 123.1 (CH), 125.5 (CH), 126.6 (C), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 129.5 (CH), 130.9 (CH), 138.0 (CH), 138.4 (CH), 144.5 (C), 147.4 (C), 152.0 (C), 153.2 (C), 185.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₉ H ₁₂ N ₃ O (M + H ⁺): 298.0980, знайдено: 298.0984.
Вихід 250 мг (0.84 ммоль, 84%), яскраво-червоний порошок (т. пл. > 300 °C).					
2.27a	2-(3- Метилбензо[<i>d</i>]тіазол- ол-2(3H)-іліден)-2- (3-оксо-3H-індол-2- іл)ацетонітрил	Тонка плівка 2197 (C≡N), 1725 (C=O), 1511, 1478 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (J, Гц): 4.26 (с, 3H, CH ₃), 7.07–7.14 (м, 1H, H _{Is} -5), 7.23 (д, J = 7.7 Гц, 1H, H _{Is} -7), 7.44–7.49 (м, 1H, H _{Is} -6), 7.49– 7.52 (м, 1H, H _{Is} -4), 7.55 (т. д, J = 7.5, 1.2, 1H, H _{Bt} -5), 7.64 (д. д. д, J = 8.5, 7.5, 1.2, 1H, H _{Bt} -6), 7.83 (д, J = 8.4, 1H, H _{Bt} -7), 8.14 (д. д, J = 8.0, 0.6, 1H, H _{Bt} -4).		HRMS (ESI) обчислено для C ₁₈ H ₁₂ N ₃ OS (M + H ⁺): 318.0701, знайдено: 318.0699.
Вихід 225 мг (0.84 ммоль, 71%), темно-фіолетовий порошок (т. пл. 270–271 °C).					
2.28b	2-(Бензо[<i>d</i>]тіазол- 2-іл)-2-(1,5- диметил-3- оксоіндолін-2- іліден)ацетонітрил	Тонка плівка 2204 (C≡N), 1713 (C=O), 1574 (C=C, C=N).	(400 МГц, CD ₂ Cl ₂), δ, м. ч. (J, Гц): 2.42 (с, 3H, CH ₃), 3.34 (с, 3H, CH ₃), 7.01 (д, J = 8.2, 1H, H _{Is} -7), 7.47–7.53 (м, 1H, H _{Is} -6, H _{Bt} -6), 7.56–7.62 (м, 1H, H _{Is} -7), 8.01 (д. д. д, J = 8.0, 1.2, 0.6, 1H, H _{Bt} -7), 8.11 (д. д. д, J = 8.2, 1.2, 0.6, 1H, H _{Bt} -4).	(101 МГц, CD ₂ Cl ₂), δ, м. ч.: 20.3 (CH ₃), 35.3 (CH ₃), 82.0 (C), 110.4 (CH), 117.6 (C), 119.9 (C), 121.7 (CH), 123.4 (CH), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 133.5 (C), 136.0 (C), 138.2 (CH), 146.1 (C), 151.9 (C), 153.4 (C), 160.8 (C), 184.4 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₉ H ₁₄ N ₃ OS (M + H ⁺): 332.0858, знайдено: 332.0858.
Елюент для колонкової хроматографії: СНА–СН ₂ Сl ₂ , 1:1. Вихід 141 мг (0.43 ммоль, 85%), темно-фіолетовий порошок.					

**Загальна методика синтезу 3-(ω -амінопропіл)-4-гетарил-5-амінопіразолів
(ізоксазолів) 3.1-3.7**

До розчину відповідного 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.2** (1 ммоль) в діоксані (10 мл) при інтенсивному перемішування додають 10-20 еквівалентів бінуклеофілу ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ або NH_2OH (50% розчин у воді) або NH_2NHMe) та нагрівають отриману суміш при температурі кипіння 3–8 год (ТШХ контроль, елюент CHCl_3 – CH_3OH 20:1, якщо не зазначено інше). Після закінчення реакції суміш концентрують при зниженому тиску. Продукт очищують методом колонкової хроматографії (у випадку **3.4b**, **3.5b**) або розтиранням з мінімальною кількістю ацетону (у випадку **3.1a**, **3.1b**, **3.2a**, **3.7a**), або ацетонітрилу (у випадку **3.1c**, **3.2c**), або вода, ацетон (у випадку **3.6a**).

Таблиця 6.3. Фізико-хімічні характеристики 3-(ω-амінопропіл)-4-гетарил-5-амінопіразолів (ізоксазолів) 3.1-3.7.					
Сполука	Назва за IUPAC	ІЧ спектр, ν, см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H	Спектр ЯМР ^{13}C	HRMS/MS, елементний аналіз
3.1a	<i>4-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-піразол-5-амін</i>	Тонка плівка 3376, 3292 (NH, NH ₂ ν), 1623 (NH ₂ δ), 1564, 1536 (C=C, C=N).	(400 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.98 (п, <i>J</i> = 7.4 Гц, 2H, 2-CH ₂), 2.48 (с, 3H, NHCH ₃), 2.76 (т, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H, 1-CH ₂), 2.85–2.97 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.66 (с, 3H, NCH ₃), 5.77 (с, 2H, NH ₂), 7.28 (д. д, <i>J</i> = 7.1, 1.3, 1H, H-6), 7.43 (д. д, <i>J</i> = 7.2, 1.3, H-5), 7.84 (д, <i>J</i> = 7.7, 1H, H-7), 7.88 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, H-4).	(101 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч.: 26.2 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 33.8 (CH ₃), 36.5 (CH ₃), 51.9 (CH ₂), 97.9 (C), 121.08 (CH), 121.09 (CH), 123.5 (CH), 125.9 (CH), 132.4 (C), 147.1 (C), 149.5 (C), 152.7 (C), 162.2 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₂₀ N ₅ S (M + H ⁺): 302.1451, знайдено: 302.1446.
Вихід 187 мг (0.62 ммоль, 62%), білий порошок (т. пл. 158–159 °C). Максимальна кількість вихідної речовини, що вводилась в реакцію складала 12.61 г. При цьому вихід продукту складав 10.3 г (85%).					
3.1b	<i>4-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(3-(бензиламіно)пропіл)-1-метил-1H-піразол-5-амін</i>	Тонка плівка 3391, 3298 (NH, NH ₂ ν), 1622 (NH ₂ δ), 1539 (C=C, C=N).	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.05 (п, 7.4, 2H, 2-CH ₂), 2.82 (т, <i>J</i> = 7.4, 2H, 1-CH ₂), 2.95 (т, 7.8, 2H, 3-CH ₂), 3.58 (с, 3H, CH ₃), 4.04 (с, 2H, NCH ₂), 6.86 (с, 2H, NH ₂), 7.31 (д. д. д, <i>J</i> = 8.4, 7.5, 0.9, 1H, Ar H), 7.52–7.35 (м, 6H, Ar H), 7.89 (д, <i>J</i> = 7.9, 1H, H-7), 8.00 (д, <i>J</i> = 7.5, 1H, H-4).	(75 МГц, CD ₃ OD), δ , м. ч.: 25.4 (CH ₂), 26.1 (CH ₂), 33.9 (CH ₃), 47.9 (CH ₂), 52.1 (CH ₂), 97.8 (C), 121.9 (2CH), 124.6 (CH), 127.0 (CH), 130.0 (2CH), 130.3 (CH), 130.6 (2CH), 132.7 (C), 133.2 (C), 148.7 (C), 149.6 (C), 153.8 (C), 162.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₁ H ₂₄ N ₅ S (M + H ⁺): 378.1752, знайдено: 378.1747.
Вихід 264 мг (0.70 ммоль, 70%), білий порошок (т. пл. 192–193 °C).					
3.1c	<i>4-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(3-(циклопропіламіно)пропіл)-1-метил-1H-піразол-5-амін</i>	Тонка плівка 3396, 3376, 3292 (NH, NH ₂ ν), 1623 (NH ₂ δ), 1563, 1540 (C=C, C=N).	(300 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 0.33–0.41 (м, 2H, NCHCH ₂), 0.41–0.48 (м, 2H, NCHCH ₂), 1.99 (п, <i>J</i> = 7.6, 2H, 2-CH ₂), 2.13–2.23 (м, 1H, NCHCH ₂), 2.87 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 1-CH ₂), 2.91 (т, <i>J</i> = 7.7, 2H, 3-CH ₂), 3.68 (с, 3H, CH ₃), 5.76 (с, 2H, NH ₂), 7.29 (д. д. д, <i>J</i> = 8.2, 7.6, 1.2, 1H, H-6), 7.44 (д. д. д, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1.3, 1H,	(101 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч.: 6.3 (2CH ₂), 26.2 (CH ₂), 28.9 (CH ₂), 30.2 (CH ₃), 33.8 (CH), 49.3 (CH ₂), 97.9 (C), 121.07 (CH), 121.10 (CH), 123.5 (CH), 125.9 (CH), 132.4 (C), 147.1 (C), 149.5 (C), 152.7 (C), 162.2 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₇ H ₂₂ N ₅ S (M + H ⁺): 328.1596, знайдено: 328.1592.

			H-5), 7.85 (д. д, $J = 8.0, 1.3, 1\text{H}, \text{H}-7$), 7.89 (д. д, $J = 8.2, 1.2, 1\text{H}, \text{H}-4$)		
Вихід 203 мг (0.62 ммоль, 62%), білий порошок (т. пл. 171 °C).					
3.2a	4-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-піразол-5-амін	Тонка плівка 3311 (NH, NH ₂ v), 1624 (NH ₂ δ), 1580, 1543 (C=C, C=N).	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (J , Гц): 1.74–1.91 (м, 2H, 2-CH ₂), 2.29 (с, 3H, NCH ₃), 2.57 (т, $J = 6.9, 2\text{H}, 1\text{-CH}_2$), 2.76–2.91 (м, 2H, 3-CH ₂), 6.23 (с, 2H, NH ₂), 7.30 (д. д. д, $J = 7.6, 7.3, 1.1, 1\text{H}, \text{H}-6$), 7.44 (д. д. д, $J = 8.0, 7.7, 1.3, 1\text{H}, \text{H}-5$), 7.87 (д, $J = 8.0, 1\text{H}, \text{H}-7$), 8.01 (д, $J = 7.8, 1\text{H}, \text{H}-4$).	(75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 25.2 (CH ₂), 28.5 (CH ₂), 36.6 (CH ₃), 51.7 (CH ₂), 97.4 (C), 121.3 (CH), 122.0 (CH), 124.0 (CH), 126.6 (CH), 132.4 (C), 146.4 (C), 153.0 (2C), 162.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₄ H ₁₈ N ₅ S (M + H ⁺): 288.1283, знайдено: 288.1281.
Вихід 161 мг (0.56 ммоль, 56%), світло-оранжевий порошок (т. пл. 205 °C).					
3.2c	4-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-3-(3-(циклопропіламіно)пропіл)-1H-піразол-5-амін	Тонка плівка 3411, 3291, 3197 (NH, NH ₂ v), 1602 (NH ₂ δ), 1539, 1540, 1496 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (J , Гц): 0.20–0.32 (м, 2H, NCH ₂ CH ₂), 0.34–0.47 (м, 2H, NCH ₂ CH ₂), 1.85 (п, $J = 7.3, 2\text{H}, 2\text{-CH}_2$), 2.08–2.18 (м, 1H, NCH ₂ CH ₂), 2.72 (т, $J = 7.0, 2\text{H}, 1\text{-CH}_2$), 2.83 (т, $J = 7.4, 2\text{H}, 3\text{-CH}_2$), 6.25 (с, 2H, NH ₂), 7.31 (т, $J = 7.5, 1\text{H}, \text{H}-6$), 7.45 (т, $J = 7.6, 1\text{H}, \text{H}-5$), 7.87 (д, $J = 8.0, 1\text{H}, \text{H}-7$), 8.02 (д, $J = 7.8, 1\text{H}, \text{H}-4$).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ, м. ч.: 6.1 (2CH ₂), 25.2 (CH ₂), 28.2 (CH), 30.5 (CH ₂), 49.0 (CH ₂), 97.8 (C), 121.2 (CH), 122.0 (CH), 124.0 (CH), 126.6 (CH), 132.3 (C), 146.9 (C), 152.9 (2C), 162.3 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₆ H ₂₀ N ₅ S (M + H ⁺): 314.1439, знайдено: 314.1438.
Вихід 134 мг (0.43 ммоль, 43%), білуватий порошок (т. пл. 121–123 °C).					
3.3a	4-(1H-Бензо[<i>d</i>]імідазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-піразол-5-амін	Тонка плівка 3306, 3206 (NH, NH ₂ v), 1622 (NH ₂ δ), 1580 (C=C, C=N).	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (J , Гц): 1.95 (п, $J = 6.9, 1\text{H}, 2\text{-CH}_2$), 2.45 (с, 3H, NCH ₃), 2.79 (т, $J = 6.7, 2\text{H}, 1\text{-CH}_2$), 2.92 (т, $J = 7.2, 2\text{H}, 3\text{-CH}_2$), 3.58 (с, 3H, NCH ₃), 6.54 (с, 2H, NH ₂), 7.04–7.16 (м, 2H, Ar H), 7.46–7.57 (м, 2H, Ar H).	(75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ, м. ч. (J , Гц): 25.0 (CH ₂), 26.2 (CH ₂), 33.8 (CH ₃), 34.5 (CH ₃), 48.7 (CH ₂), 92.4 (C), 114.5 (2CH), 121.3 (2CH), 146.5 (2C), 148.6 (2C), 149.3 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₂₁ N ₆ (M + H ⁺): 285.1828, знайдено: 285.1825.
Елюент для колонкової хроматографії (та ТШХ): СНСІ ₃ –СН ₃ ОН, 10:3. Отримана жовтувата в'язка рідина розтирають з мінімальною кількістю ацетону, що спричиняє кристалізацію. Вихід 186 мг (0.65 ммоль, 65%), білуватий порошок (т. пл. 181–183 °C).					
3.3b	4-(1H-	Тонка плівка	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (J ,	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ, м. ч.: 24.8	HRMS (ESI)

	<i>Бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(3-(бензиламіно)-пропіл)-1-метил-1H-піразол-5-амін</i>	3301 (NH, NH ₂ v), 1623 (NH ₂ δ), 1579 (C=C, C=N).	Гц): 1.84 (п, <i>J</i> = 6.7, 2H, 2-CH ₂), 2.55 (т, <i>J</i> = 6.4, 2H, 1-CH ₂), 2.84 (т, <i>J</i> = 7.0, 2H, 3-CH ₂), 3.56 (с, 3H, CH ₃), 3.74 (с, 2H, NCH ₂), 6.49 (с, 2H, NH ₂), 7.01–7.08 (м, 2H, Ar H), 7.22–7.29 (м, 1H, Ar H), 7.29–7.40 (м, 6H, Ar H).	(CH ₂), 28.8 (CH ₂), 34.4 (CH ₃), 46.8 (CH ₂), 52.7 (CH ₂), 92.6 (C), 121.2 (2CH), 127.2 (CH), 128.7 (6CH), 140.3 (3C), 147.2 (C), 148.6 (C), 149.7 (C).	обчислено для C ₂₁ H ₂₅ N ₆ (M + H ⁺): 361.2141, знайдено: 361.2140.
Елюент для колонкової хроматографії (та ТШХ): СНСІ ₃ –СН ₃ ОН, 10:3. Отриману в'язку рідину розтирають з мінімальною кількістю ацетону, що спричиняє кристалізацію. Вихід 234 мг (0.65 ммоль, 65%), білуватий порошок (т. пл. 135 °С).					
3.4b	<i>3-(3-(бензиламіно)пропіл)-1-метил-4-(хінолін-2-іл)-1H-піразол-5-амін</i>	Тонка плівка 3261 (NHv, NH ₂ v), 1619 (NH ₂ δ), 1599, 1547, 1518 (C=C, C=N).	(300 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.01 (п, <i>J</i> = 7.0, 2H, 2-CH ₂), 2.82 (т, <i>J</i> = 6.8, 2H, 1-CH ₂), 2.98 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH ₂), 3.57 (с, 3H, CH ₃), 3.84 (с, 2H, NCH ₂ Ph), 6.04 (с, 2H, NH ₂), 7.23–7.38 (м, 5H, H Ph), 7.41 (д. д. д, <i>J</i> = 8.1, 7.0, 1.2, 1H, H-6), 7.56 (д, <i>J</i> = 8.8, 1H, H-3), 7.64 (д. д. д, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 1.5, 1H, H-7), 7.71 (д. д, <i>J</i> = 8.1, 1.2, 1H, H-8), 7.91 (д, <i>J</i> = 8.4, 1H, H-5), 8.01 (д, <i>J</i> = 8.8, 1H, H-4).	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 27.5 (CH ₂), 28.1 (CH ₂), 33.6 (CH ₃), 48.8 (CH ₂), 53.4 (CH ₂), 100.8 (C), 118.9 (CH), 124.8 (CH), 125.3 (C), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (2CH), 129.5 (CH), 136.1 (CH), 139.2 (C), 147.4 (C), 147.8 (C), 148.9 (C), 154.8 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₃ H ₂₆ N ₅ (M + H ⁺): 372.2188, знайдено: 372.2181.
Елюент для колонкової хроматографії: СНСІ ₃ –СН ₃ ОН, 20:1. Отриману в'язку рідину розтирають з ацетоном, що спричиняє кристалізацію. Вихід 204 мг (0.55 ммоль, 55%), жовтий порошок (т. пл. 170–171°С).					
3.5b	<i>3-(3-(бензиламіно)пропіл)-4-(хінолін-2-іл)-ізоксазол-5-амін</i>	Тонка плівка 3327 (NHv, NH ₂ v), 1631 (NH ₂ δ), 1598, 1541 (C=C, C=N), 1294 (C–O).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.06 (п, <i>J</i> = 7.0, 2H, 2-CH ₂), 2.85 (т, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H, 1-CH ₂), 3.06 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH ₂), 3.86 (с, 2H, , NCH ₂ Ph), 7.03 (с, 2H, NH ₂), 7.24–7.31 (м, 1H, H _{Ph} -4), 7.32–7.42 (м, 4H, H Ph), 7.46 (д. д. д, <i>J</i> = 8.1, 7.0, 1.1, 1H, H-6), 7.55 (д, <i>J</i> = 8.8, 1H, H-3), 7.68 (д. д. д, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 1.5, 1H, H-7), 7.75 (д. д, <i>J</i> = 8.2, 1.0, 1H, H-8), 7.93 (д, <i>J</i> = 8.4, 1H, H-5), 8.08 (д, <i>J</i> = 8.7, 1H, H-4).	(75 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 25.4 (CH ₂), 27.0 (CH ₂), 48.4 (CH ₂), 53.6 (CH ₂), 91.7 (C), 117.9 (CH), 125.2 (CH), 125.5 (C), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (2CH), 128.5 (2CH), 129.8 (CH), 136.5 (CH), 139.4 (C), 147.3 (C), 152.5 (C), 161.3 (C), 169.2 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₂ H ₂₃ N ₄ O (M + H ⁺): 359.1872, знайдено: 359.1862.

Елюент для колонкової хроматографії: CHCl_3 – CH_3OH , 20:1. Вихід 204 мг (0.5 ммоль, 50%), світло-помаранчевий порошок (т. пл. 125–126°C).					
3.6a	2-(5-Аміно-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-піразол-4-іл)хіназолін-4(3H)-он	Тонка плівка 3358, 3284 (NH _v , NH _{2v}), 1668 (C=O), 1575, 1557, (NH ₂ δ, C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.93 (п, <i>J</i> = 6.8, 2H, 2-CH ₂), 2.38 (с, 3H, NHCH ₃), 2.55 (т, <i>J</i> = 5.7, 2H, 1-CH ₂), 2.83 (т, <i>J</i> = 6.3, 2H, 3-CH ₂), 3.55 (с, 3H, NCH ₃), 6.65 (с, 2H, NH ₂), 7.22 (д, д, <i>J</i> = 8.3, 7.4, 1H, H-6), 7.48 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, H-8), 7.59 (д, д, <i>J</i> = 8.4, 7.6, 1.4, 1H, 7-H), 7.99 (д, д, 1.2, 1H, 5-H), 9.53 (уш. с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 23.4 (CH ₂), 27.6 (CH ₂), 33.4 (CH ₃), 34.4 (CH ₃), 46.9 (CH ₂), 98.5 (C), 120.5 (C), 123.5 (CH), 125.8 (CH), 126.0 (CH), 133.1 (CH), 146.9 (C), 149.0 (C), 150.7 (C), 156.2 (C), 167.2 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₂₁ N ₆ (M + H ⁺): 313.1777, знайдено: 313.1772.
Вихід 194 мг (0.62 ммоль, 62%), білий порошок (т. пл. 173 °C).					
3.7a	2-(5-Аміно-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)ізоксазол-4-іл)хіназолін-4(3H)-он	Тонка плівка 3347, 3284 (NH _v , NH _{2v}), 1633 (C=O), 1607, 1571 (NH ₂ δ, C=C, C=N), 1243 (C–O).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.92–2.07 (м, 2H, 2-CH ₂), 2.51 (с, 3H, CH ₃), 2.75–2.83 (м, 2H, 1-CH ₂), 2.92–3.03 (м, 2H, 3-CH ₂), 7.18 (т, <i>J</i> = 7.2, 1H, H-6), 7.51 (д, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-8), 7.54 (т, <i>J</i> = 7.2, 1H, H-7), 7.96 (д, <i>J</i> = 7.0, 1H, H-5), 8.04 (с, 2H, NH ₂).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 21.7 (CH ₂), 26.6 (CH ₂), 33.0 (CH ₃), 47.0 (CH ₂), 90.3 (C), 120.8 (C), 123.2 (CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 132.4 (CH), 151.1 (C), 157.0 (C), 160.8 (C), 169.5 (C), 170.5 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₁₈ N ₅ O ₂ (M + H ⁺): 300.1460, знайдено: 300.1462.
Вихід 224 мг (0.75 ммоль, 75%), світло-оранжевий порошок (т. пл. 171–172 °C).					

3-(5-Аміно-4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N,N,N*-триметилпропан-1-амоній йодид (3.8)

До розчину 4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-5-аміну **3.1a** та MeONa (54 мг, 1 ммоль) в MeOH (6 мл) додають при активному перемішування по краплинам MeI (0.137 мл, $d = 2.28$ г/мл, 2.2 ммоль). Суміш перемішують 3 год при кімнатній температурі. Утворений білий осад (т. пл. 249–250 °C) відфільтровують та аналізують без додаткового очищення. За фізико-хімічними даними конверсія проходить повністю; поряд з основним продуктом реакції в суміші присутній NaI.

***трет*-Бутил 3(4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-(бензиламіно)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)(метил)карбамат (3.10).**

До розчину 4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-5-аміну **3.1a** (120 мг, 0.55 ммоль) в трифлуороетанолі (TFE) (3 мл) ди-*трет*-бутилдикарбонат та перемішують реакційну суміш 10 хв при кімнатній температурі. Суміш концентрують при пониженому тиску. Продукт очищують методом автоматичної колонкової хроматографії (елюент: градієнт CH₂Cl₂–ацетон, 9:1 до CH₂Cl₂–ацетон, 2:3). Вихід 187 мг (0.47 ммоль, 93%), білий порошок (т. пл. 129–130 °C).

Суспензію *трет*-бутил 3(5-аміно-4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)(метил)карбамату (187 мг, 0.47 ммоль), AcOH (0.05 мл, 0.94 ммоль), бензальдегіду (0.06 мл, 0.56 ммоль) з активованими молекулярними ситами в толуолі (5 мл) перемішують в щільно зачиненій посудині протягом ночі при 120 °C. Реакція не добігає кінця (ТШХ контроль: початкова речовина R_f = 0.27, продукт R_f = 0.67 (яскраво-жовта пляма). Реакцію зупиняють та фільтрують через шар селіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Отриманий сухий залишок розчиняють в сухому етанолі (5 мл) і додають 3 екв. NaBH₄ (53 мг, 1.4 ммоль). Суміш перемішують 30 хв при кімнатній температурі в атмосфері Ar (протягом цього часу колір змінюється з яскраво-жовтого на білий, що є візуальним відображенням відновлення іміну до аміну). Після

розбавлення реакційної суміші етанолом, фільтрування через шар селіту та упарювання при зниженому тиску отримують суміш **3.1a** та **3.10** з виходом 100%. Після розділення речовин методом автоматичної колонкової хроматографії (елюент: градієнт CH_2Cl_2 –ацетон, 19:1 до CH_2Cl_2 –ацетон, 9:1) вторинний амін **3.10** отримують у вигляді безбарвного масла (108 мг, 0.22 ммоль, 47%).

***N*-(3-(3,5-Диметил-3*H*-бензо[4,5]імідазол[1,2-*c*]-піразоло[4,3-*e*]піримідин-1-іл)пропіл)-*N*-метилацетамід (3.11).**

Розчин 4-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-5-аміну **3.3a** (142 мг, 0.5 ммоль) в 1,1,1-триетоксиетану (10 мл) перемішують при температурі кипіння 20 хвилин. Після цього до суміші додають As_2O (0.47 мл, $d = 1.087$ г/мл, 5 ммоль). За 5 хв реакцію зупиняють, реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Продукт очищують автоматичною колонковою хроматографією (елюент: градієнт CHCl_3 до CHCl_3 –ацетон, 2:1). Вихід 87% (152 мг, 0.43 ммоль), білий порошок (т. пл. 97–98 °C).

***N*-Метил-*N*-(3-(3-метил-3*H*-бензо[4,5]імідазо-
[1,2-*c*]піразоло[4,3-*e*][1,2,3]триазин-1-іл)пропіл)нітрозо амід (3.12)**

До розчину 4-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-5-аміну **3.3a** (142 мг, 0.5 ммоль) в ДМФА (5 мл, 65 °C) додають при активному перемішування *t*-BuONO (0.12 мл, $d = 0.867$ г/мл, 1 ммоль). Після 10 хв перемішування додають ще порцію *t*-BuONO (0.24 мл, 2 ммоль), щоб рН реакційного середовища було кислим (рН ~ 3). Ще через 10 хв перемішування проводять ТШХ контроль (елюент: CH_2Cl_2 –ацетон, 9:1) і у разі повної конверсії вихідної речовини зупиняють реакцію (необхідною умовою для повної конверсії є кисле середовище). Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, обробляють насиченим розчином NaHCO_3 до слабо-лужного рН та екстрагують EtOAc (три рази). Об'єднані фракції сушать над MgSO_4 , фільтрують, фільтрат концентрують при зниженому

тиску. Продукт очищають автоматичною колонковою хроматографією (елюент: CH_2Cl_2 -acetone, 19:1). Вихід 137 мг (0.42 ммоль, 85%), яскраво-жовтий порошок (т. пл. 163–164 °C).

Примітка (1): для проведення ТШХ контролю з аліквотою потрібно провести описану процедуру обробки реакційної суміші. (2) Комерційно доступний *t*-BuONO має кисле середовище. Цієї кислотності достатньо для каталізу реакції діазотування.

***N*-(3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-йодо-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)-*N*-метилнітрозо амід (3.13).**

До суспензії 4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-5-аміну **3.1a** (301 мг, 1 ммоль) і I_2 (1.1 г, 4.3 ммоль) в CH_3CN (10 мл, 65 °C) додають при активному перемішуванні по краплинам *t*-BuONO (0.6 мл, $d = 0.876$ г/мл, 5 ммоль). Після 20 хв реакції суміш охолоджують до кімнатної температури і обробляють насиченим розчином NaHCO_3 до слабо-лужного рН та екстрагують EtOAc (три рази). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином NaCl і сушать над MgSO_4 . Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Продукт очищають автоматичною колонковою хроматографією (елюент: CH_2Cl_2 -ацетон, 19:1). Вихід 168 мг (0.38 ммоль, 38%), світло-помаранчевий порошок (т. пл. 104–105 °C). Об'єми реакції були збільшені до 1.8 г (6 ммоль) вихідного піразолу при цьому продукт утворювався з виходом 0.83 г (32%).

3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-йодо-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-метилпропан-1-амін (3.14a).

До суспензії 4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-5-аміну **3.1a** (602 мг, 2 ммоль) в CH_3CN (10 мл) додають *p*-TsOH моногідрат (1.52 г, 8 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин після чого охолоджують до 0 °C та додають KI (0.83 г, 5 ммоль), CuI (1 мг,

0.005 ммоль) та *t*-BuONO (0.302 мл, $d = 1.368$ г/мл, 4 ммоль). Розчин перемішують протягом 20 хв при 0 °С та наступні 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляють по черзі водою (30 мл), 5% водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл) та насиченим водним розчином NaHCO_3 до рН 8–9. Водний розчин екстрагують EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 . Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Продукт очищають автоматичною колонковою хроматографією (елюент: CH_2Cl_2 – Et_3N – CH_3OH , 10:1:0.2). Вихід 247 мг (0.6 ммоль, 30%), білий порошок (т. пл. 104–105 °С) після кристалізації в CH_3CN . Об'єми реакції були збільшені до 1.8 г (6 ммоль) вихідного піразолу при цьому продукт утворювався з виходом 0.74 г (30%).

***трет*-Бутил (3-(4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-йодо-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)(метил)карбамат (3.15).**

До розчину 3-(4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-йодо-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-метилпропан-1-аміну **3.14a** (206 мг, 0.5 ммоль) в TFE (3 мл), що активно перемішуються при кімнатній температурі, додають ди-*трет*-бутил-дикарбонат (120 мг, 0.55 ммоль) та NaOMe (30 мг, 0.55 ммоль). Реакція завершується за 30 хв. Після концентрування розчину при зниженому тиску, продукт очищають методом автоматичної колонкової хроматографії (елюент: градієнт від CH_2Cl_2 –ацетон, 19:1 до CH_2Cl_2 –ацетон, 9:1). Вихід 179 мг (0.35 ммоль, 70%), білий порошок (т. пл. 122 °С).

Загальна методика синтезу R-(3-(4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-арил/стирил/індол-2-іл-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл-1-амін (3.16–3.20).
N-(3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-йодо-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)-*N*-метилпропан-1-амін **3.14a**/*N*-метилнітрозоамід **3.13**/*трет*-бутил-(метил)карбамат **3.15** (0.15 ммоль), боронова кислота (**3.16a–c**, **3.17**)/її диетитаноламіновий естер (**3.18**, **3.19**)/трифлуороборатна сіль (**3.20**) (0.17

ммоль), Cs₂CO₃ (64 мг, 0.18 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (9 мг, 0.0075 ммоль) поміщають в двогорлу колбу, оснащену водним холодильником та гумовою септою. Систему вакуумують та заповнюють аргоном (послідовність повторюють 3 рази). До твердої суміші в позитивному тоці аргону додають суміш діоксан–H₂O, 5:1 (8 мл), що попередньо дегазують за методикою замороження-вакуум-розтавання (Freeze–Pump–Thaw). Отриману суміш, що знаходиться під аргоном, нагрівають, активно перемішуючи, при температурі 110 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють H₂O, переносять до ділильної воронки та екстрагують EtOAc (3 рази). Об'єднані екстракти концентрують при зниженому тиску. Продукт очищають методом автоматичної колонкової хроматографії. *Примітка:* Умови реакції для отримання сполуки **3.20**: тефлоновий реактор, 140 °С, 24 год. Індол був введений в реакцію у формі трифлуороборатної солі з атомом Нітрогену захищеним *трет*-бутилоксикарбонілом.

N-(3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)-*N*-метилнітрозоамід (3.21).

До розчину 4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1*H*-піразол-5-аміну **3.1a** (0.301 г, 1 ммоль) в ДМФА (5 мл, 65 °С), що активно перемішується, додають по краплинам *t*-BuONO (0.24 мл, *d* = 0.867 г/мл, 2 ммоль) та спостерігають виділення газу за допомогою лічильника бульбашок. За 10 хв проводять ТШХ контроль (CH₂Cl₂–ацетон, 9:1), що підтверджує присутність продукту та вихідної речовини. Додають наступну порцію *t*-BuONO (0.48 мл, 4 ммоль), середовище кисле (рН ~ 3). Перемішують 10 хв та проводять наступний ТШХ контроль. За умови відсутності вихідної речовини реакцію зупиняють та охолоджують до кімнатної температури. Суміш нейтралізують водним розчином NaHCO₃, екстрагують EtOAc (3 рази), об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄. Розчин концентрують при зниженому тиску, продукт очищують методом автоматичної колонкової

хроматографії (елюент: градієнт EtOAc–CH₂Cl₂, 7:3 до EtOAc, 100%). Вихід 290 мг (0.92 ммоль, 92%), білий порошок (т. пл. 72–73 °C).

3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-метилпропан-1-амоній хлорид (3.22).

Газоподібний HCl (згенерований під час реакції H₂SO₄ з кристалічним NaCl) пропускають через охолоджений розчин (льодова баня) *N*-(3-(4-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)-*N*-метилнітрозоаміду **3.21** (158 мг, 0.5 ммоль) в сухому метанолі (8 мл) протягом 20 хв. Отриманий осад відфільтровують та промивають діетиловим ефіром. Вихід 157 мг (0.485 ммоль, 97%), білий порошок (т. пл. 152–153 °C).

***N*-(3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)-*N*-метилнітрозоамід (3.16с).**

N-(3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)-*N*-метилнітрозоамід **3.21** (95 мг, 0.3 ммоль), Pd(OAc)₂ (3.4 мг, 0.015 ммоль) та Cu₄NOAc (181 мг, 0.6 ммоль) поміщають в двогорлу колбу, оснащену водним холодильником та гумовою септою. Систему вакуумують та заповнюють аргоном (послідовність повторюють 3 рази). До твердої суміші в позитивному тоці аргону додають DMA (3 мл) та 4-бromoанізол (0.06 мл, *d* = 1.494 г/мл, 0.45 ммоль). Отриману суміш, що знаходиться під аргоном, нагрівають, активно перемішуючи, при температурі 70 °C протягом 24 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють EtOAc, фільтрують через шар селіту та промивають додатковою кількістю EtOAc. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Продукт очищують методом автоматичної колонкової хроматографії (елюент: градієнт CH₂Cl₂–ацетон, 19:1 до CH₂Cl₂–ацетон, 9:1). Вихід 126 мг (0.3 ммоль, 100%).

Піразоли 3.23-3.28, 3.30 та амід **3.31a** отримують за загальною методикою синтезу, описаною для 3-(ω -амінопропіл)-4-гетарил-5-амінопіразолів (або ізоксазолів) **3.1-3.7**. *Примітка:* для піразолів **3.27, 3.28, 3.30**, отриманих з піролідинацетонітрилів, заміщених кватернізованими азагетероциклами, розчинником для реакції є EtOH. Суміш нагрівають впродовж 2-3 год.

Методика синтезу 5-(2-Аміно-1-(1,3-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-іліден)-2-оксоетил)-1-метил-3,4-дигідро-2H-пірол-1-іній хлорид (3.31b).

Розчин 2-(ціано(1-метилпіролідин-2-іліден)метил)-1,3-диметил-1H-бензо[d]імідазол-3-іній йодиду **2.8** (0.3 ммоль, 118 мг) та 20 екв. 2.5 М NaOH в EtOH (3 мл) нагрівають при температурі кипіння протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують та обробляють 1М HCl до слабо кислого рН (рН ~ 6). Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску; твердий залишок розтирають з етанолом, фільтрують та повторюють процедуру з фільтратом 2 рази. Вихід 71 мг (0.72 ммоль, 73%), світло-коричневий порошок.

Таблиця 6.4. Фізико-хімічні характеристики похідних 3-(ω -амінопропіл)-4-гетарил-5-амінопіразолів **3.8-3.30** та амідів **3.31**.

Сполука	Назва за IUPAC	ГЧ спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H	Спектр ЯМР ^{13}C	HRMS/MS, елементний аналіз
3.8	<i>3-(5-Аміно-4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)-N,N,N-триметилпропан-1-амоній йодид</i>	Тонка плівка 3393 ($\text{NH}_2\nu$), 1614 ($\text{NH}_2\delta$), 1563, 1535 (C=C, C=N).	(400 МГц, метанол- d_4), δ , м. ч. (J , Гц): 2.21–2.36 (м, 2H, 2- CH_2), 2.96 (т, $J = 7.3$, 2H, 3- CH_2), 3.17 (с, 9H, 3- CH_3), 3.48–3.59 (м, 2H, 1- CH_2), 3.65 (с, 3H, NCH_3), 7.30 (д.д.д, $J = 8.2$, 7.6, 1.2, 1H, H-6), 7.45 (д.д.д, $J = 8.2$, 7.3, 1.3, 1H, H-5), 7.86–7.93 (м, 2H, H-4,7).	(101 МГц, метанол- d_4), δ , м. ч. (J , Гц): 21.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 32.8 (CH_3), 52.2 (т, $^1J_{\text{C-N}} = 4.0$, 3 CH_3), 65.9 (т, $^1J_{\text{C-N}} = 3.0$, 2- CH_2), 96.7 (C), 120.79 (CH), 120.84 (CH), 123.5 (CH), 125.9 (CH), 132.0 (C), 147.0 (C), 148.5 (C), 152.8 (C), 161.4 (C).	HRMS (ESI) обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 330.1752, знайдено: 330.1758.
Вихід 100%, білий осад (т. пл. 249–250 °C).					
3.10	<i>трет-Бутил 3(4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-5-(бензиламіно)-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл(метил)карбамат</i>	Тонка плівка 3271 (NH), 1690 (C=O), 1560 (C=C, C=N), 1249 (C–O), 1164 (C–N).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 1.47 (с, 9H, 3 CH_3), 1.95–2.07 (м, 2H, 2- CH_2), 2.82–2.94 (м, 5H, 3- CH_2 , NBocCH_3), 3.28–3.50 (м, 2H, 1- CH_2), 3.81 (с, 3H, $\text{N}_{\text{Pyr}}\text{CH}_3$), 4.55 (с, 2H, NCH_2Ph), 7.28–7.38 (м, 4H, $\text{H}_{\text{Ph}}-2,4,6$, $\text{H}_{\text{Bt}}-6$), 7.39–7.47 (м, 3H, $\text{H}_{\text{Bt}}-5$), 7.80–7.88 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Bt}}-4,7$), 7.79 (уш. с, NH).	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 25.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 28.5 (3 CH_3), 34.3 (CH_3), 36.8 (CH_3), 48.9 (CH_2), 50.3 (CH_2), 79.2 (C), 100.6 (C), 121.0 (CH), 121.2 (CH), 123.7 (CH), 126.0 (CH), 127.1 (2CH), 127.5 (CH), 128.7 (2CH), 132.5 (C), 138.9 (C), 149.3 (C), 149.5 (C), 152.5 (C), 155.8 (C), 162.0 (C).	HRMS (ESI) обчислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 492.2433, знайдено: 492.2433.
Вихід 108 мг (0.22 ммоль, 47%). Безбарвне масло.					
3.11	<i>N-(3-(3,5-Диметил-3H-бензо[4,5]імідазол[1,2-с]-піразоло[4,3-е]піримідин-1-іл)пропіл)-N-метилацетамід</i>	Тонка плівка 1656 (C=O), 1623, 1601, 1544, 1525 (C=C, C=N).	(300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): (суміш ротамерів) 2.09 (с, 1.2H, $\text{CO}(\text{CH}_3)$), 2.14 (с, 1.8H, $\text{CO}(\text{CH}_3)$), 2.22–2.39 (м, 2H, 2- CH_2), 2.98 (с, 1.8H, NAcCH_3), 3.07 (с, 1.2H, NAcCH_3), 3.18–3.29 (м, 5H, 3- CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)$), 3.45–3.53 (м, 1.2H, 1- CH_2), 3.55–3.63 (м, 0.8H, 1- CH_2), 4.10 (с, 1.2H, $\text{N}_{\text{Pyr}}\text{CH}_3$), 4.11 (с, 1.8H, $\text{N}_{\text{Pyr}}\text{CH}_3$), 7.37–7.47 (м, 1H, H-6),	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: (суміш ротамерів) 21.2 (CH_3), 22.0 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.5 (CH_3), 25.7 (CH_2), 25.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 33.3 (CH_3), 34.1 (CH_3), 34.2 (CH_3), 36.2 (CH_3), 47.1 (CH_2), 50.5 (CH_2), 99.3 (C), 113.9 (CH), 114.0 (CH), 119.8 (CH), 122.1 (CH), 122.2 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 128.8 (C), 145.2 (C), 145.2 (C), 145.7 (C), 145.8	HRMS (ESI) обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 351.1929, знайдено: 351.1928.

			7.51–7.60 (м, 1H, H-5), 7.92–8.00 (м, 1H, H-4), 8.00–8.08 (м, 1H, H-7).	(C), 146.5 (C), 146.9 (C), 147.0 (C), 149.8 (C), 150.0 (C), 170.5 (C), 170.6 (C).	
Вихід 87% (152 мг, 0.43 ммоль), білий порошок (т. пл. 97–98 °С).					
3.12	<i>N</i> -Метил- <i>N</i> -(3-(3-метил-3H-бензо[4,5]імідазо[1,2-с]піразоло[4,3-е][1,2,3]тріазин-1-іл)пропіл)нітрозоамід	Тонка плівка 1652, 1527, 1447 (C=N, C=C, N=O), 1280 (N=O), 1333 (N=O), 1038 (N-N), 1129 (C-N).	(300 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): (суміш ротамерів) 2.22–2.35 (м, 0.4H, 2-CH ₂), 2.45–2.63 (м, 1.6H, 2-CH ₂), 3.14 (с, 2.4H, NNO(CH ₃)), 3.20–3.26 (м, 0.4H, 3-CH ₂), 3.28–3.38 (м, 1.6H, 3-CH ₂), 3.75–3.83 (м, 0.4H, 1-CH ₂), 3.85 (с, 0.6H, NNO(CH ₃)), 4.32–4.41 (м, 1.6H, 1-CH ₂), 4.38 (с, 3H, N _{pyr} CH ₃), 7.52–7.60 (м, 1H, H-6), 7.60–7.69 (м, 1H, H-5), 7.94–8.00 (м, 1H, H-4), 8.33–8.40 (м, 1H, H-7).	(75 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: (суміш ротамерів) 24.2 (CH ₂), 25.3 (CH ₂), 25.8 (CH ₂), 26.5 (CH ₂), 31.4 (CH ₃), 35.5 (CH ₃), 38.9 (CH ₃), 44.0 (CH ₂), 53.1 (CH ₂), 101.2 (C), 111.9 (CH), 120.0 (CH), 123.7 (CH), 127.2 (CH), 128.8 (C), 136.7 (C), 142.6 (C), 144.2 (C), 145.1 (C), 145.3 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₁₇ N ₈ O (M + H ⁺): 325.1525, знайдено: 325.1529
Вихід 137 мг (0.42 ммоль, 85%), яскраво-жовтий порошок (т. пл. 163–164 °С).					
3.13	<i>N</i> -(3-(4-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-5-йодо-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл)- <i>N</i> -метилнітрозоамід	Тонка плівка 1538 (C=N, C=C), 1450, 1435 (N=O), 1332 (N=O), 1040 (N-N), 1144 (C-N).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): (суміш ротамерів) 1.93–2.04 (м, 0.4H, 2-CH ₂), 2.15–2.28 (м, 1.6H, 2-CH ₂), 3.01–3.06 (м, 0.4H, 3-CH ₂), 3.08 (с, 2.4H, NNO(CH ₃)), 3.11–3.17 (м, 1.6H, 3-CH ₂), 3.70–3.76 (м, 0.4H, 1-CH ₂), 3.78 (с, 0.6H, NNO(CH ₃)), 4.00 (с, 0.6H, N _{pyr} CH ₃), 4.01 (с, 2.4H, N _{pyr} CH ₃), 4.25–4.31 (м, 1.6H, 1-CH ₂), 7.41 (д.д.д, <i>J</i> = 8.3, 7.3, 1.2, 1H, H-6), 7.51 (д.д.д, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 1.3, 1H, H-5), 7.93 (д.д.д, <i>J</i> = 7.9, 1.1, 0.6, 1H, H-7), 8.04 (д.д.д, <i>J</i> = 8.2, 1.1, 0.6 Гц, 0.8H, H-4), 8.08 (д.д.д, <i>J</i> = 8.2, 1.1, 0.6, 0.2H, H-4).	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: (суміш ротамерів) 24.8 (CH ₂), 25.3 (CH ₂), 25.7 (CH ₂), 27.2 (CH ₂), 31.4 (CH ₃), 39.1 (CH ₃), 40.51 (CH ₃), 40.53 (CH ₃), 44.5 (CH ₂), 53.5 (CH ₂), 86.7 (C), 120.2 (C), 121.3 (CH), 122.8 (CH), 125.0 (CH), 126.2 (CH), 134.3 (C), 152.3 (C), 153.0 (C), 159.0 (C).	MS (ESI) m/z: [M+ H] ⁺ знайдено для C ₁₅ H ₁₇ IN ₅ OS: 442.55. Знайдено, %: C 40.95; H 3.29; N 15.87. C ₁₅ H ₁₆ IN ₅ OS. Обчислено, %: C 40.83; H 3.65; N 15.87.
Вихід 168 мг (0.38 ммоль, 38%), світло-помаранчевий порошок (т. пл. 104–105 °С).					
3.14a	3-(4-	Тонка плівка	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц):	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 25.4	HRMS (ESI)

	<i>(Бензо[d]міазол-2-іл)-5-йодо-1-метил-1H-піразол-3-іл)-N-метилпропан-1-амін</i>	3394 (NH _v), 1537 (C=C, C=N).	1.95 (п, <i>J</i> = 7.3, 2H, 2-CH ₂), 2.44 (с, 3H, NHCH ₃), 2.69 (т, <i>J</i> = 6.9, 2H, 1-CH ₂), 3.11 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH ₂), 4.01 (с, 3H, N _{Pr} CH ₃), 7.35–7.46 (м, 1H, H-6), 7.48–7.55 (м, 1H, H-5), 7.93 (д, <i>J</i> = 7.9, 1H, H-7), 8.07 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, H-4)	(CH ₂), 28.8 (CH ₂), 36.1 (CH ₃), 40.5 (CH ₃), 51.2 (CH ₂), 86.5 (C, C-I), 120.1 (C), 121.3 (CH), 122.8 (CH), 124.9 (CH), 126.1 (CH), 134.5 (C), 153.0 (C), 153.3 (C), 159.5 (C).	обчислено для C ₁₅ H ₁₈ N ₄ SI (M + H ⁺): 413.0297, знайдено: 413.0297.
Вихід 247 мг (0.6 ммоль, 30%), білий порошок (т. пл. 104–105 °C).					
3.15	<i>трет-Бутил (3-(4-(бензо[d]міазол-2-іл)-5-йодо-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл)(метил)карбамат</i>	Тонка плівка 1690 (C=O), 1519 (C=C, C=N), 1030, 1250 (C–O).	Спектр ЯМР ¹ H (400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.42 (с, 9H, 3CH ₃), 1.86–2.04 (м, 2H, 2-CH ₂), 2.86 (с, 3H, N _{Pr} CH ₃), 2.98–3.11 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.23–3.41 (м, 2H, 1-CH ₂), 4.01 (с, 3H, N _{Pr} CH ₃), 7.40 (т, <i>J</i> = 7.5, 1H, H-6), 7.51 (т, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-5), 7.93 (д, <i>J</i> = 7.9, 1H, H-7), 8.08 (д, <i>J</i> = 8.1, 1H, H-4).	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 25.5 (CH ₂), 27.2 (CH ₂), 28.4 (3CH ₃), 34.1 (CH ₃), 40.4 (CH ₃), 48.7 (CH ₂), 79.1 (C), 86.6 (C), 120.0 (C), 121.2 (CH), 122.9 (CH), 124.9 (CH), 126.1 (CH), 134.5 (C), 153.0 (C), 153.4 (C), 155.8 (C), 159.3 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S (M + H ⁺): 513.0821, знайдено: 513.0817.
Вихід 179 мг (0.35 ммоль, 70%), білий порошок (т. пл. 122 °C).					
3.16a	<i>3-(4-(бензо[d]міазол-2-іл)-5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)-N-метилпропан-1-амін</i>	Тонка плівка 3303 (NH _v), 1519 (C=C, C=N), 1249 (C–O)	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.81 (с, 1H, NH), 2.01 (п, <i>J</i> = 7.0, 2H, 2-CH ₂), 2.44 (с, 3H, N _{Pr} CH ₃), 2.73 (т, <i>J</i> = 6.9, 2H, 1-CH ₂), 3.11–3.26 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.69 (с, 3H, N _{Pr} CH ₃), 3.90 (с, 3H, OCH ₃), 7.01–7.08 (м, 2H, H _{Ar} -3,5), 7.24 (д.д.д, <i>J</i> = 8.3, 7.3, 1.1, 1H, H-6), 7.29–7.35 (м, 2H, H _{Ar} -2,6), 7.39 (д.д.д, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 1.2, 1H, H-5), 7.66 (д.д.д, <i>J</i> = 7.9, 1.1, 0.6, 1H, H-7), 7.92–7.98 (м, 1H, д.д.д, <i>J</i> = 8.0, 1.1, 0.6, 1H, H-4).	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 25.5 (CH ₂), 29.1 (CH ₂), 36.3 (CH ₃), 36.8 (CH ₃), 51.6 (CH ₂), 55.4 (CH ₃), 113.7 (C), 114.6 (CH), 121.0 (CH), 121.1 (C), 122.3 (CH), 124.2 (CH), 125.7 (CH), 131.9 (2CH), 134.4 (C), 143.8 (C), 151.4 (C), 153.2 (C), 160.9 (C), 161.1 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₂ H ₂₅ N ₄ OS (M + H ⁺): 393.1749, знайдено: 393.1743.
Елюент для колонкової хроматографії: CH ₂ Cl ₂ –CH ₃ OH–Et ₃ N, 8:1:1. Вихід 41 мг (0.11 ммоль, 70%), жовтуватий порошок (т. пл. 96–97 °C).					
3.16b	<i>трет-Бутил (3-(4-(бензо[d]міазол-2-іл)-5-(4-</i>	Тонка плівка 1691 (C=O), 1519 (C=C,	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.45 (с, 9H, 3CH ₃), 1.95–2.13 (м, 2H, 2-CH ₂), 2.92 (с, 3H, N _{Pr} CH ₃),	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 25.5 (CH ₂), 27.4 (CH ₂), 28.5 (3CH ₃), 34.0 (CH ₃), 36.8 (CH ₃), 48.9 (CH ₂), 55.4	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₇ H ₃₃ N ₄ O ₃ S (M

	<i>метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл)(метил)-карбамат</i>	C=N), 1251 (C-O).	3.09–3.21 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.34–3.47 (м, 2H, 1-CH ₂), 3.70 (с, 3H, N _{PyT} CH ₃), 3.93 (с, 3H, OCH ₃), 7.04–7.10 (м, 2H, H _{Ar} -3,5), 7.27 (д.д.д, J = 8.3, 7.2, 1.2, 1H, H-6), 7.31–7.36 (м, 2H, H _{Ar} -2,6), 7.41 (д.д.д, J = 8.3, 7.2, 1.2, 1H, H-5), 7.69 (д.д.д, J = 8.0, 1.2, 0.6, 1H, H-7), 7.97 (д, J = 8.0, 1H, H-4).	(CH ₃), 79.0 (C), 113.5 (C), 114.6 (2CH), 120.96 (CH), 121.04 (C), 122.5 (CH), 124.3 (CH), 125.7 (CH), 131.9 (2CH), 134.4 (C), 143.9 (C), 151.3 (C), 153.2 (C), 155.9 (C), 160.9 (C), 161.0 (C).	+ H ⁺): 493.2273, знайдено: 493.2273.
Елюент для колонкової хроматографії: CHA–EtOAc, 6:4. Вихід 72 мг (0.15 ммоль, 98%), жовтуватий порошок (т. пл. 116 °C).					
3.16c	<i>N-(3-(4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл)-N-метилнітрозоамід</i>	Тонка плівка 1519 (C=N, C=C), 1451 (N=O), 1333(N=O), 1029, 1249 (C-O), 1175 (C-N).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (J, Гц): (суміш ротамерів) 2.03–2.13 (м, 0.4H, 2-CH ₂), 2.24–2.35 (м, 1.6H, 2-CH ₂), 3.09–3.17 (м, 0.4H, 3-CH ₂), 3.13 (с, 2.4H, N _{Pr} CH ₃), 3.19–3.30 (м, 1.6H, 3-CH ₂), 3.69 (с, 0.6H, N _{PyT} CH ₃), 3.70 (с, 2.4H, N _{PyT} CH ₃), 3.78–3.86 (м, 0.4H, 1-CH ₂), 3.83 (с, 0.6H, N _{Pr} CH ₃), 3.93 (с, 0.6H, OCH ₃), 3.94 (с, 2.4H, OCH ₃), 4.36 (т, J = 7.2, 1.6H, 1-CH ₂), 7.06–7.11 (м, 2H, H _{Ar} -3,5), 7.27 (д.д.д, J = 8.0, 7.6, 1.1, 1H, H-6), 7.31–7.37 (м, 2H, H _{Ar} -2,6), 7.42 (д.д.д, J = 8.3, 7.3, 1.2, 1H, H-5), 7.68 (д.д.д, J = 8.0, 1.4, 0.6, 1H, H-7), 7.95 (д.д.д, J = 8.2, 1.3, 0.6, 0.8H, H-4), 7.98 (д.д.д, J = 8.2, 1.3, 0.6, 0.2H, H-4).	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: (вказані тільки сигнали, що відповідають домінуючому ротамеру) 25.3 (CH ₂), 27.4 (CH ₂), 31.4 (CH ₃), 36.8 (CH ₃), 53.8 (CH ₃), 55.4 (CH ₂), 113.7 (C), 114.7 (2CH), 120.8 (C), 121.0 (CH), 122.4 (CH), 124.4 (CH), 125.8 (CH), 131.9 (2CH), 134.3 (C), 144.1 (C), 150.2 (C), 153.1 (C), 160.9 (C), 161.0 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₂ H ₂₄ N ₅ O ₂ S (M + H ⁺): 422.1651, знайдено: 422.1652.
Елюент для колонкової хроматографії: градієнт CH ₂ Cl ₂ –ацетон, 19:1 до CH ₂ Cl ₂ –ацетон, 9:1. Вихід 62 мг (0.15 ммоль, 98%), світло-оранжевий порошок (т. пл. 140 °C).					
3.17	<i>трет-Бутил (3-(5-([1,1-біфеніл]-4-іл)-4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-1-метил-1H-піразол-3-</i>	Тонка плівка 1688 (C=O), 1522 (C=C, C=N), 1245 (C-O).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (J, Гц): 1.46 (с, 9H, 3CH ₃), 2.00–2.12 (м, 2H, 2-CH ₂), 2.93 (с, 3H, N _{Pr} CH ₃), 3.07–3.23 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.34–3.50 (м, 2H, 2-CH ₂), 3.77 (с, 3H, N _{PyT} CH ₃),	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 25.4 (CH ₂), 27.4 (CH ₂), 28.5 (3CH ₃), 34.0 (CH ₃), 37.0 (CH ₃), 48.9 (CH ₂), 79.0 (C), 113.6 (C), 121.0 (CH), 122.6 (CH), 124.4 (CH), 125.8 (CH), 127.1	HRMS (ESI) обчислено для C ₃₂ H ₃₅ N ₄ O ₂ S (M + H ⁺): 539.2481, знайдено:

	<i>іл)пропіл)(метил)-карбамат</i>		7.27 (д.д.д, $J = 8.0, 7.6, 1.1, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-6$), 7.39 – 7.47 (м, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}}-4'$), 7.42 (д.д.д, $J = 8.3, 7.2, 1.2, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-5$), 7.47–7.55 (м, 4H, $\text{H}_{\text{Ar}}-2', 3', 5', 6'$), 7.69 (д.д.д, $J = 8.0, 1.3, 0.6, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-7$), 7.68–7.76 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}}-3,5$), 7.75–7.82 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}}-2,6$), 8.00 (д, $J = 8.1, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-4$).	(2CH), 127.7 (2CH), 127.9 (C), 128.0 (CH), 129.0 (2CH), 130.9 (2CH), 134.5 (C), 140.0 (C), 142.7 (C), 143.7 (C), 151.4 (C), 153.2 (C), 155.9 (C), 160.7 (C).	539.2485.
Елюент для колонкової хроматографії: градієнт CH_2Cl_2 –ацетон, 19:1 до CH_2Cl_2 –ацетон, 23:2. Вихід 78 мг (0.15 ммоль, 97%), жовтуватий порошок (т. пл. 124–125 °C).					
3.18	<i>трет-Бутил (3-(4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-5-(3,5-біс-(трифлуорометил)феніл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл)-(метил)карбамат</i>	Тонка плівка 1689 (C=O), 1522 (C=C, C=N), 1248 (C–O).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 1.46 (с, 9H, 3CH ₃), 1.97–2.12 (м, 2H, 2-CH ₂), 2.91 (с, 3H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 3.01–3.16 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.34–3.49 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.78 (с, 3H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 7.33 (д.д.д, $J = 8.3, 7.3, 1.2, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-6$), 7.45 (д.д.д, $J = 8.3, 7.3, 1.2, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-5$), 7.77 (д.д.д, $J = 8.1, 1.2, 0.6, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-7$), 7.93 (д.д.д, $J = 8.2, 1.3, 0.5, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-4$), 8.01 (с, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}}-2,6$), 8.06 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}}-4$). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: –62.88.	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 25.3 (CH ₂), 27.3 (CH ₂), 28.5 (3CH ₃), 34.1 (CH ₃), 37.3 (CH ₃), 48.8 (CH ₂), 79.1 (C), 114.3 (C), 122.9 (к, $J = 272.8, 2\text{CF}_3$), 121.1 (CH), 122.8 (CH), 123.5 (CH), 124.9 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (C), 131.1 (2CH), 131.5 (C), 132.2 (к, $J = 33.7, 2\text{CCF}_3$), 134.3 (C), 140.3 (C), 151.5 (C), 153.0 (C), 155.8 (C), 159.0 (C).	MS (ESI) m/z: [M + H ⁺] знайдено для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 599.13. Знайдено, %: C 56.12; H 4.35; N 9.19. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 56.18; H 4.71; N 9.36.
Елюент для колонкової хроматографії: градієнт CH_2Cl_2 –ацетон, 19:1 до CH_2Cl_2 –ацетон, 23:2. Вихід 81 мг (0.14 ммоль, 90%), білий порошок (т. пл. 126 °C).					
3.19	<i>(E)-трет-Бутил (3-(4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-1-метил-5-стирил-1H-піразол-3-іл)пропіл)(метил)карбамат</i>	Тонка плівка 1684 (C=O), 1542 (C=C, C=N), 1244 (C–O).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 1.44 (с, 9H, 3-CH ₃), 1.88–2.07 (м, 2H, 2-CH ₂), 2.88 (с, 3H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 2.97–3.13 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.30–3.44 (м, 2H, 1-CH ₂), 4.01 (с, 3H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 7.04 (д, $J = 16.7, 1\text{H}, \text{CH}-1$), 7.34 (д, $J = 16.6, 1\text{H}, \text{CH}-2$), 7.33–7.40 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Het}}-6, \text{H}_{\text{Ar}}-4$), 7.40–7.46 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}}-3,5$), 7.49 (д.д.д, $J = 8.3, 7.2, 1.2, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-5$), 7.53–7.57 (м, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}}-$	^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 25.1 (CH ₂), 27.0 (CH ₂), 28.5 (3CH ₃), 34.1 (CH ₃), 37.9 (CH ₃), 48.8 (CH ₂), 79.1 (C), 113.2 (C), 115.2 (CH), 121.2 (CH), 122.8 (CH), 124.6 (CH), 126.0 (CH), 126.9 (2CH), 128.9 (2CH), 134.7 (C), 136.2 (C), 137.0 (CH), 140.5 (C), 150.9 (C), 153.4 (C), 155.8 (C), 160.5 (C).	HRMS (ESI) обчислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M + H ⁺): 489.2324, знайдено: 489.2322.

			2,6), 7.87 (д.д.д, $J = 7.9, 1.3, 0.7, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-7$), 7.98–8.11 (м, 1H, $\text{H}_{\text{Het}}-4$).		
Елюент для колонкової хроматографії: градієнт CH_2Cl_2 –ацетон, 19:1 до CH_2Cl_2 –ацетон, 23:2. Вихід 53 мг (0.11 ммоль, 72%), помаранчевий порошок (т. пл. 105–106 °С).					
3.20	<i>N</i> -(3-(4-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-5-(1H-індол-2-іл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл)- <i>N</i> -метилнітрозоамід	Тонка плівка 3185 (NHv), 1532 (C=N, C=C), 1454, 1427 (N=O, C–H), 1333 (N=O).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): (суміш ротамерів) 2.05 (п, $J = 7.6, 0.4\text{H}, 2\text{-CH}_2$), 2.28 (п, $J = 7.3, 1.6\text{H}, 2\text{-CH}_2$), 2.99–3.05 (м, 0.4H, 3- CH_2), 3.09 (с, 2.4H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 3.10–3.15 (м, 1.6H, 3- CH_2), 3.74–3.79 (м, 0.4H, 1- CH_2), 3.80 (с, 0.6H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 4.10 (с, 2.4H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 4.11 (с, 0.6H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 4.32 (т, $J = 7.1, 1.6\text{H}, 1\text{-CH}_2$), 6.81 – 6.86 (м, 1H, $\text{H}_{\text{Ind}}-3$), 7.19 (д.д.д, $J = 7.8, 7.5, 0.9, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Ind}}-7$), 7.30 (д.д.д, $J = 8.1, 7.6, 1.0, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Ind}}-5$), 7.40 (д.д.д, $J = 8.2, 7.6, 1.0, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-6$), 7.53 (д.д.д, $J = 8.2, 7.6, 1.1, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-5$), 7.55 (д, 8.3, 1H, $\text{H}_{\text{Ind}}-4$), 7.72 (д, $J = 7.8, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Ind}}-7$), 7.85 (д, $J = 7.8, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-7$), 8.10 (д, $J = 8.0, 1\text{H}, \text{H}_{\text{Het}}-4$), 11.67 (с, 0.8H, NH), 11.84 (с, 0.2H, NH).	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: (вказані тільки сигнали, що відповідають домінуючому ротамеру) 25.0 (CH_2), 27.2 (CH_2), 31.5 (CH_3), 39.0 (CH_3), 53.5 (CH_2), 104.9 (CH), 111.7 (CH), 113.0 (C), 120.4 (CH), 120.9 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 123.3 (CH), 125.2 (CH), 125.6 (C), 126.5 (CH), 128.0 (C), 134.6 (C), 136.2 (C), 136.3 (C), 149.6 (C), 152.2 (C), 161.0 (C).	HRMS (ESI) обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 431.1648, знайдено: 431.1650.
Вихід 15 мг (0.4 ммоль, 24%), світло жовтий порошок (т. пл. 178 °С). Елюент для колонкової хроматографії: градієнт CH_2Cl_2 , 100% до CH_2Cl_2 –ацетон, 93:7.					
3.21	<i>N</i> -(3-(4-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл)- <i>N</i> -метилнітрозоамід	Тонка плівка 1566, 1556 (O=N, C=C, C=N), 1425 (N=O), 1331 (N=O), 1038 (N–N), 1140 (C–N).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): (суміш ротамерів) 2.03 (п, $J = 7.6, 0.4\text{H}, 2\text{-CH}_2$), 2.25 (п, $J = 7.5, 1.6\text{H}, 2\text{-CH}_2$), 3.03 (т, $J = 7.5, 0.4\text{H}, 3\text{-CH}_2$), 3.11 (с, 2.4 H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 3.13 (т, $J = 7.5, 1.6\text{H}, 3\text{-CH}_2$), 3.76 (т, $J = 7.4, 0.4\text{H}, 1\text{-CH}_2$), 3.79 (с, 0.6 H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 3.90 (с, 0.6 H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 3.91 (с, 2.4 H, $\text{N}_{\text{Pr}}\text{CH}_3$), 4.31 (т, $J =$	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: (суміш ротамерів) 24.88 (CH_2), 24.92 (CH_2), 25.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 30.3 (CH_3), 31.5 (CH_3), 39.1 (CH_3), 44.5 (CH_2), 53.6 (CH_2), 115.1 (C), 121.3 (CH), 121.48 (CH), 121.5 (CH), 124.64 (CH), 124.67 (CH), 126.2 (CH), 131.64 (CH), 131.71 (CH), 134.01 (C), 134.06 (C), 150.25 (C), 150.32	HRMS (ESI) обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OS}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 316.1232, знайдено: 316.1231.

			7.2, 1.6 H, 1-CH ₂), 7.31–7.37 (м, 1H, H-6), 7.43–7.50 (м, 1H, H-5), 7.84 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, H-7), 7.88 (с, 1H, H _{pyr} -5), 7.93–8.00 (м, 1H, H-4).	(C), 153.79 (C), 153.82 (C), 160.04 (C), 160.08 (C).	
Вихід 290 мг (0.92 ммоль, 92%), білий порошок (т. пл. 72–73 °C).					
3.22	3-(4-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)-N-метилпропан-1-амоній хлорид	Тонка плівка 3431 (NH ₂ v), 1603, 1559, 1529 (C=C, C=N, NH ₂ δ).	(400 МГц, CD ₃ OD), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.23 (п, <i>J</i> = 7.3, 2H, 2-CH ₂), 2.73 (с, 3H, N _{pr} CH ₃), 3.10–3.21 (м, 4H, 1,3-CH ₂), 3.98 (с, 3H, N _{pyr} CH ₃), 7.52 (т, <i>J</i> = 7.7, 1H, Het H), 7.62 (т, <i>J</i> = 7.7, 1H, Het H), 8.00 (д, <i>J</i> = 8.2, 1H, Het H), 8.07 (д, <i>J</i> = 8.1, 1H, Het H), 8.44 (с, 1H, H _{pyr} -5).	(101 МГц, CD ₃ OD), δ, м. ч.: 24.0 (CH ₂), 24.4 (CH ₂), 32.2 (CH ₃), 38.1 (CH ₃), 48.4 (CH ₂), 112.3 (C), 119.8 (CH), 122.1 (CH), 125.8 (CH), 127.4 (CH), 132.0 (C), 133.5 (CH), 148.5 (C), 150.1 (C), 162.8 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₁₉ N ₄ S (M + H ⁺): 287.1330, знайдено: 287.1337.
Вихід 157 мг (0.485 ммоль, 97%), білий порошок (т. пл. 152–153 °C).					
3.23a	4-(Бензо[<i>d</i>]оксазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламінопропіл)-1H-піразол-5-амін	Тонка плівка 3310 (NHv, NH ₂ v), 1625 (NH ₂ δ), 1580 (NHδ, C=C, C=N), 1065 (C-O).	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.90 (п, <i>J</i> = 7.2, 2H, 2-CH ₂), 2.40 (с, 3H, N _{pr} CH ₃), 2.74 (т, <i>J</i> = 7.4, 1-CH ₂), 2.86 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH ₂), 3.59 (с, 3H, N _{pyr} CH ₃), 6.55 (с, 2H, NH ₂), 7.26 (д.д, <i>J</i> = 7.7, 1.4, 1H, Het H), 7.30 (д.д, <i>J</i> = 7.6, 1.4, 1H, Het H), 7.61 (д.д, <i>J</i> = 7.6, 1.4, 1H, Het H), 7.64 (д.д, <i>J</i> = 7.6, 1.4, 1H, Het H).	(101 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 22.2 (CH ₂), 25.9 (CH ₂), 26.6 (CH ₃), 34.6 (CH ₃), 50.1 (CH ₂), 88.9 (C), 110.5 (CH), 118.2 (CH), 123.5 (CH), 124.7 (CH), 141.8 (C), 148.9 (C), 149.0 (C), 149.7 (C), 160.9 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₂₀ N ₅ O (M + H ⁺) 286.1668, знайдено 286.1661.
Ізомери 3.23a та 3.24a розділяють методом колонкової хроматографії (елюент: CHCl ₃ –CH ₃ OH–Et ₃ N (20:2:1), Rf 2.23a = 0.43, Rf 2.24a = 0.29). Вихід 80 мг (0.28 ммоль, 28%), білий порошок (т. пл. 143–144 °C).					
3.24a	5-((2-Гідроксифеніл)аміно)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-піразол-4-карбонітрил	Тонка плівка 3352 (NHv, OHv), 2218 (C≡N), 1564 (NHδ, C=C, C=N), 1280 (C-O).	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.90 (п, <i>J</i> = 7.5, 2H, 2-CH ₂), 2.44 (с, 3H, N _{pr} CH ₃), 2.57 (т, <i>J</i> = 7.6, 2H, 1-CH ₂), 2.79 (т, <i>J</i> = 7.6, 2H, 3-CH ₂), 3.62 (с, 3H, N _{pyr} CH ₃), 6.70 (д.д.д, <i>J</i> = 7.0, 7.3, 2.0, 1H, H-5), 6.79 (д, <i>J</i> = 7.9, 1H, H-6), 6.84 (д.д.д, <i>J</i> = 6.8, 6.8, 1.4, 1H, H-4), 6.89 (д.д, <i>J</i> = 7.8, 1.7, 1H, H-3), 8.09 (с, 1H, NH).	(101 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 24.8 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 33.7 (CH ₃), 35.8 (CH ₃), 49.0 (CH ₂), 79.2 (C), 114.4 (C), 116.1 (CH), 119.6 (CH), 120.4 (CH), 123.8 (CH), 129.3 (C), 148.2 (C), 149.1 (C), 152.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₅ H ₂₀ N ₅ O (M + H ⁺) 286.1668, знайдено 286.1667.

Вихід 57 мг (0.20 ммоль, 20 %), білий порошок (т. пл. 140-141 °С).					
3.23b	4-(Бензо[<i>d</i>]оксазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(бензиламіно)пропіл)піразол-5-амін	Тонка плівка 3300 (NH _v , NH _{2v}), 1623 (NH _{2δ}), 1578 (C=C, C=N), 1064 (C-O).	(300 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.03 (п, <i>J</i> = 7.2, 2H, 2-CH ₂), 2.83 (т, <i>J</i> = 7.0, 2H, 1-CH ₂), 3.03 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH ₂), 3.64 (с, 3H, NCH ₃), 3.85 (с, 2H, N _{Bn} CH ₂), 5.42 (с, 2H, NH ₂), 7.19–7.25 (м, 1H, H-6), 7.25–7.36 (м, 6H, Ph H, H-5), 7.43 (д, <i>J</i> = 7.5, 1H, H-7), 7.60 (д, <i>J</i> = 7.9, 1H, H-4).	¹³ C (75 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 26.0 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 33.9 (CH ₂), 48.9 (CH ₂), 53.6 (CH ₂), 91.0 (C), 109.9 (CH), 118.1 (CH), 123.1 (CH), 124.1 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.4 (2CH), 140.1 (C), 141.6 (C), 148.2 (C), 149.2 (C), 150.2 (C), 160.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O (M + H ⁺) 362.1981, знайдено: 362.1974.
Ізомери 3.23b та 3.24b розділяють методом колонкової хроматографії (елюент: градієнт ацетон–CHCl ₃ , 5:1) до ацетон 100%, Rf 3.23b = 0.3, Rf 3.24b = 0.2. Отримана після розділення в'язка рідина кристалізується при розтиранні з мінімальною кількістю ацетону. Вихід 127 мг (0.35 ммоль, 35 %), білий порошок (т. пл. 129–131 °С).					
3.24b	3-(3-(Бензиламіно)пропіл)-5-((2-гідроксифеніл)аміно)-1-метил-1H-піразол-4-карбонітрил	Тонка плівка 3286 (NH _v , OH _v), 2216 (C≡N), 1559 (NH _δ , C=C, C=N), 1255, 1279 (C-O).	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.76 (п, <i>J</i> = 7.1, 2H, 2-CH ₂), 2.53 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 1-CH ₂), 2.55 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH ₂), 3.59 (с, 3H, N _{pyr} CH ₃), 3.68 (с, 2H, N _{Bn} CH ₂), 6.67–6.76 (м, 2H, H-3,4), 6.81–6.88 (м, 2H, H-5,6), 7.18–7.24 (м, 1H, H _{Bn} -4), 7.26–7.36 (м, 4H, H _{Bn} -2,3,5,6), 7.89 (с, 1H, NH), 9.66 (с, 1H, OH). Сигнали δ _H 7.89 та 9.66 м. ч. зникають після додавання D ₂ O.	(101 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 25.5 (CH ₂), 28.6 (CH ₂), 35.7 (CH ₃), 48.5 (CH ₂), 53.3 (CH ₂), 79.7 (C), 114.6 (C), 115.9 (CH), 119.7 (CH), 119.8 (CH), 123.5 (CH), 126.9 (CH), 128.3 (2CH), 128.5 (2CH), 129.5 (C), 141.4 (C), 147.9 (C), 148.7 (C), 153.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O (M + H ⁺) 362.1981, знайдено: 362.1973.
Вихід 116 мг (0.32 ммоль, 32 %), білий порошок (т. пл. 131–132 °С).					
3.25b	4-(Бензо[<i>d</i>]оксазол-2-іл)-3-(3-(бензиламіно)пропіл)ізоксазол-5-амін	Тонка плівка 3388, 3289 (NH _v , NH _{2v}), 1623 (NH _{2δ}), 1582 (NH _δ , C=C, C=N), 1063, 1041 (C-O).	Спектр ЯМР ¹ H (400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.07 (п, <i>J</i> = 7.2, 2H, 2-CH ₂), 2.84 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 2-CH ₂), 3.06 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 2-CH ₂), 3.86 (с, 2H, N _{Bn} CH ₂), 6.48 (с, 2H, NH ₂), 7.23–7.38 (м, 7H, Ar H), 7.45 (д, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-7), 7.61 (д, <i>J</i> = 7.9, 1H, H-4).	101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч.: 24.1 (CH ₂), 27.4 (CH ₂), 48.5 (CH ₂), 53.7 (CH ₂), 83.3 (C), 110.1 (CH), 118.5 (CH), 123.7 (CH), 124.5 (CH), 127.0 (CH), 128.2 (2CH), 128.4 (2CH), 139.8 (C), 141.2 (C), 149.3 (C), 158.4 (C), 161.8 (C), 169.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O ₂ (M + H ⁺) 349.1665, знайдено: 349.1655.
Суміш продуктів 3.25b та 3.26b була розділена з допомогою колонкової хроматографії (елюент: градієнт ацетон–CHCl ₃ , 5:2 до ацетон 100%). Після повного виходу з колонки ізоксазолу 3.25b полярність збільшують (елюент: ацетон–Et ₃ N–MeOH 20:1:0.2).					

Вихід 94 мг (0.27 ммоль, 27 %), білий порошок (т. пл. 97–99 °С).					
3.26b	(<i>Z</i>)-3-(3-(Бензиламіно)пропіл)- <i>N'</i> -гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)аміноізоксазол-4-карбоксімідамід	Тонка плівка 3282 (ОН, NH ν , NH ν), 1638 (NH δ), 1536 (NH δ , C=C, C=N), 1250 (C–O).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.80 (п, <i>J</i> = 7.4, 2H, 2-CH ₂), 2.55 (м, 2.40–2.60, 2H, 1-CH ₂), 2.83 (т, <i>J</i> = 7.5, 2H, 3-CH ₂), 3.69 (с, 2H, N _{Bn} CH ₂), 5.75 (с, 2H, NH ₂), 6.82 (т.д, <i>J</i> = 7.4, 1.4, 1H, H-5), 6.86 (т.д, <i>J</i> = 7.4, 1.4, 1H, H-4), 7.56 (д.д, <i>J</i> = 7.9, 1.7, 1H, H-6), 6.91 (д.д, <i>J</i> = 7.8, 1.5, 1H, H-3), 7.21 (т, <i>J</i> = 6.7, 1H, H _{Bn} -4), 7.26–7.37 (м, 4H, H _{Bn} -2,3,5,6), 9.34 (с, 1H), 9.52 (с, 1H), 10.10 (уш.с, 1H). Примітка: сигнали δ _H 5.75, 9.34, 9.52 та 10.10 м. ч. зменшуються в інтенсивності після додавання D ₂ O.	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ , м. ч.: 23.5 (CH ₂), 27.2 (CH ₂), 47.9 (CH ₂), 52.9 (CH ₂), 88.1 (C), 115.2 (CH), 116.8 (CH), 120.0 (CH), 123.1 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (C), 128.6 (2CH), 128.6 (2CH), 140.1 (C), 145.9 (C), 147.7 (C), 161.4 (C), 163.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₀ H ₂₄ N ₅ O ₃ (M + H ⁺) 382.1879, знайдено: 382.1873.
Вихід 88 мг (0.23 ммоль, 23 %), білий порошок (т. пл. 90 °С).					
3.27	4-Ціано- <i>N</i> -метил- <i>N</i> -(2-метиламіно)феніл)-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1 <i>H</i> -піразол-5-амоній йодид	Тонка плівка 3362, 3166 (NH ν , NH ν), 2214 (CN), 1591 (NH δ), 1513 (NH δ , C=C, C=N).	(400 МГц, CD ₃ CN), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.07 (п, <i>J</i> = 7.2, 2H, 2-CH ₂), 2.62 (с, 3H, NH ₂ ⁺ CH ₃), 2.74 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 3-CH ₂), 2.81 (с, 3H, NHCH ₃), 3.03 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 1-CH ₂), 3.22 (с, 3H, N _{Ph} CH ₃), 4.74 (с, 1H, NH), 6.66 (д.д.д, <i>J</i> = 7.5, 1.3, 1H, H-5), 6.72 (д.д, <i>J</i> = 8.1, 1.3, 1H, H-3), 7.08 (д.д, <i>J</i> = 7.5, 1.5, 1H, H-6), 7.23 (д.д.д, <i>J</i> = 8.1, 7.5, 1.5, 1H, H-4).	(101 МГц, CD ₃ CN), δ , м. ч.: 24.6 (CH ₂), 24.5 (CH ₂), 30.2 (CH ₃), 33.7 (CH ₃), 39.7 (CH ₃), 49.5 (CH ₂), 76.2 (C), 111.6 (CH), 115.1 (C), 117.2 (CH), 128.2 (CH), 130.0 (CH), 131.7 (C), 147.5 (C), 153.1 (C), 156.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₆ H ₂₃ N ₆ ⁺ 299.1984, знайдено: 299.1987.
Продукт очищують перекристалізацією з ацетонітрилу. Вихід 362 мг (0.85 ммоль, 85%), світло-коричневий порошок (т. пл. 187–188 °С).					
3.28	3-(4-Ціано-5-(2-гідроксифеніл)(метил)аміно)-1-метил-1 <i>H</i> -піразол-3-іл)- <i>N</i> -метилпропан-1-амоній	Тонка плівка 3632, 3259 (ОН, NH ν), 2220 (CN), 1596 (NH δ), 1553, 1511	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.88–1.97 (м, 2H, 2-CH ₂), 2.58 (с, 3H, NH ₂ ⁺ CH ₃), 2.60–2.65 (м, 2H, 3-CH ₂), 2.92–3.01 (м, 2H, 1-CH ₂), 3.24 (с, 3H, N _{Pr} CH ₃), 3.31 (с, 3H, N _{Ph} CH ₃), 6.82 (д.д.д, <i>J</i> = 8.2, 7.6, 1.4,	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ , м. ч.: 24.4 (CH ₂), 24.5 (CH ₂), 33.0 (CH ₃), 36.4 (CH ₃), 41.2 (CH ₃), 48.3 (CH ₂), 80.7 (C), 115.1 (C), 117.0 (CH), 120.2 (CH), 124.4 (CH), 126.7 (CH), 133.6 (C), 151.6 (C), 152.1 (C), 152.9 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₆ H ₂₂ N ₅ O ⁺ 300.1824, знайдено: 300.1826;

	<i>гексафлуорофосат</i>	(NH δ , C=C, C=N), 1281 (C–O), 839 (P–F).	1H, H-5), 6.88 (д.д, $J = 8.1, 1.4$, 1H, H-3), 6.97 (д.д, $J = 7.9, 1.6$, 1H, H-6), 7.03 (д.д.д, $J = 8.0, 7.3, 1.6$, 1H, H-4), 8.31 (с, 2H, NH $_2^+$), 9.71 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): δ -144.20 (септ, $J = 711.2$). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): -70.15 (д, $J = 711.2$).		обчислено для PF $_6^-$ 144.9642, знайдено: 144.9646.
Продукт очищають методом автоматичної колонкової хроматографії (елюент: градієнт CH $_3$ OH–CH $_2$ Cl $_2$, 1:19 до CH $_3$ OH–CH $_2$ Cl $_2$, 1:9). Вихід 392 мг (0.88 ммоль, 88%), білий порошок (т. пл. 165–166 °С).					
3.30	<i>3-Іміно-2,5-диметил-4-((2-(метиламіно)фенілтіо)-2,3,5,6,7,8-гексагідропіразоло[4,3-с]азепін-1-ій гексафлуорофосфат</i>	Тонка плівка 3424, 3374, 3154 (NH ν), 1654, 1610, 1592 (C=N, C=C, NH δ), 832 (P–F).	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2.09–2.19 (м, 2H, 7-CH $_2$), 2.74 (д, $J = 5.0$, 3H, N $_{\text{Ph}}$ CH $_3$), 2.75–2.80 (м, 2H, 8-CH $_2$), 3.26 (с, 3H, N $_{\text{Azepine}}$ CH $_3$), 3.31–3.38 (м, 2H, 6-CH $_2$), 3.76 (с, 3H, N $_{\text{Pyr}}$ CH $_3$), 5.31 (к, $J = 5.1$, 1H, N $_{\text{Ph}}$ H), 6.60 (д.д.д, $J = 8.1, 7.5, 1.2$, 1H, H-4), 6.65 (д.д, $J = 8.2, 1.1$, 1H, H-6), 7.15 (д.д, $J = 7.7, 1.5$, 1H, H-3), 7.24 (д.д.д, 1H, $J = 8.5, 7.8, 1.5$, 1H, H-5), 8.80 (с, 1H, NH), 9.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): -144.20 (септ, $J = 711.2$). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): -70.16 (д, $J = 711.4$).	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 22.2 (CH $_2$), 27.6 (CH $_2$), 30.6 (CH $_3$), 37.5 (CH $_3$), 38.2 (CH $_3$), 52.6 (CH $_2$), 111.2 (CH), 113.3 (C), 114.2 (C), 117.4 (CH), 131.2 (CH), 134.2 (CH), 135.5 (C), 149.5 (C), 151.5 (C), 159.1 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C $_{16}$ H $_{22}$ N $_5$ S $^+$ 316.1596, знайдено: 316.1591; обчислено для PF $_6^-$ 144.9642, знайдено: 144.9649.
Продукт очищають методом автоматичної колонкової хроматографії (елюент: градієнт CH $_3$ CN–CH $_2$ Cl $_2$, 19:1 до CH $_3$ CN–CH $_2$ Cl $_2$, 22:3). Вихід 360 мг (0.78 ммоль, 78%), білий порошок (т. пл. 177–178 °С).					
3.31a	<i>5-(2-Аміно-1-(1,3-диметил-1H-бензо[<i>d</i>]імідазол-2(3H)-іліден)-2-оксоетил)-1-</i>	Тонка плівка 3432 (NH $_2\nu$), 1639 (C=O) 1599, 1560 (NH $_2\delta$, C=C)	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): (суміш ротамерів, вказані піки лише основного ротамеру) δ 1.90–2.08 (м, 2H, 4-CH $_2$), 2.20 (с, 3H, NCH $_3$), 3.28 (т, $J = 7.3$, 2H, 3-CH $_2$),	(75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 20.6 (CH $_2$), 32.0 (2CH $_3$), 35.0 (CH $_2$), 35.3 (CH $_3$), 56.4 (CH $_2$), 76.4 (C), 112.9 (2CH), 125.7 (2CH), 131.7 (2C), 151.0 (C), 167.0 (C), 169.0 (C, <u>CO</u>).	HRMS (ESI) обчислено для C $_{16}$ H $_{21}$ N $_4$ O (M + H $^+$) 285.1715, знайдено:

	<i>метил-3,4-дигідро-2Н-пірол-1-иній йодид</i>		3.59 (т, $J = 7.0$, 2H, 5-CH ₂), 3.77 (с, 6H, 2NCH ₃), 6.67 (с, 2H, NH ₂), 7.60–7.71 (м, 2H, H-5,6), 7.91–8.02 (м, 2H, H-4,7).		285.1718.
Продукт очищають кристалізацією з пропан-2-олу. Вихід 312 мг (0.8 ммоль, 79%), світло-коричневий порошок.					

Методика синтезу (Z)-2-(бензо[d]тіазол-2-іл)-2-((E)-3-

((диметиламіно)метилєн)піролідин-2-ілїден)ацетонїтрилу (4.2a).

До розчину 2-бензо[d]тіазол-2-їл-2-(піролідин-2-їлїден)ацетонїтрилу **2.1b** (0.965 г, 4 ммоль) в абсолютному толуєні (15 мл) додають ДМА ДМФА (1.07 мл, $d = 0.897 \text{ г/см}^3$, 8 ммоль,). Через 3 години кип'ятіння контролюють реакцію ТШХ (система $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 19:1) та додають ще порцію ДМА ДМФА (1.07 мл, 8 ммоль). Реакцію нагрівають при температурі кипіння до повного зникнення плями вихідної речовини (ТШХ контроль). В разі необхідності додають ще ДМА ДМФА. Після закінчення реакції осад відфільтровують. Продукт очищують перекристалізацією з суміші етанол-діоксан. Вихід 0.84 г (2.84 ммоль, 71%), жовто-зелений порошок (т. пл. 194–195 °С).

1-Метил-2,3-дигїдро-1H-бензо[4,5]їмідазо[1,2-a]піроло [2,3-d]піридин-11-карбонїтрил (4.4).

До розчину 2-бензо[d]їмідазол-2-їл-2-(1-метилпіролідин-2-їлїден)ацетонїтрилу **2.13a** (119 мг, 0.5 ммоль) в абсолютному толуєні (8мл) додають ДМА ДМФА (0.16 мл, 0.6 ммоль). Суміш перемішують при температурі кипіння толуєну до зникнення плями вихідної речовини, приблизно протягом 30 хв (ТШХ контроль: $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 9:1). Продукт очищують розтиранням з гарячим пропан-2-олом. Вихід 111 мг (0.45 ммоль, 90%), білий порошок (т. пл. > 300 °С).

Загальна методика синтезу 2-(бензо[d]тіазол-2-їл)-2-((E)-3-((R-амїно)метилєн)піролідин-2-їлїден)ацетонїтрилів 4.6-4.8.

До розчину ((Z)-2-(бензо[d]тіазол-2-їл)-2-((E)-3-((диметиламіно)метилєн)піролідин-2-їлїден)ацетонїтрилу **4.2a** (592 мг, 2 ммоль) в суміші діоксан-етанол (16 мл, 1:1) додають 1-R-амїн (1.5 ммоль). Суміш кип'ятять 3 год, додають ще 1-R-амїн (1.5 ммоль) і продовжують кип'ятіння. По закінченню реакції (ТШХ контроль, $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 19:1), реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують та перекристалізовують з етанолу.

**7-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-бензил-2,3-дигідро-1*H*-піроло[3,2-*c*]піридин-6(5*H*)-
імін (4.9).**

До розчину 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-3-((бензиламіно)метилен)піролідин-2-іліден)ацетонітрил **4.6** (358 мг, 1 ммоль) в суміші абсолютного етанолу та діоксану (10 мл, 4:1) додають NaOEt (75 мг, 1.1 ммоль). Суміш перемішують при температурі кипіння 15 хв. Спостерігають появу голубої флюоресценції та утворення яскраво жовтого осаду. Дають розчину охолонути та відфільтровують осад. Продукт очищають перекристалізацією з етанолу. Вихід 323 мг (0.9 ммоль, 90%), жовтий порошок, (т. пл. 225 °С).

**6-Аміно-7-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-бензил-2,3-дигідро-1*H*-піроло[3,2-*c*]піриди-
5-ній гідрогенсульфат (4.10а).**

Піроло[3,2-*c*]піридин-6-імін **4.9** (179 мг, 0.5 ммоль) перемішують при температурі кипіння в суміші 30% H₂SO₄ вода-діоксан. За 36 годин премішування гідроліз іміногрупи не відбувається (ТШХ контроль). При охолодженні випадає білий осад солі **4.10а**. Вихід 228 мг (0.49 ммоль, 98%).

**6-Аміно-7-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-бензил-2,3-дигідро-1*H*-піроло[3,2-*c*]піриди-
5-ній хлорид (4.10б).**

Через розчин піроло[3,2-*c*]піридин-6-імін **4.9** (179 мг, 0.5 ммоль) в абсолютному діоксані при перемішуванні пропускають газоподібний HCl. Після припинення випадіння осаду (візуальний контроль) осад солі **4.10б** відфільтровують. Вихід 198 мг (0.49 ммоль, 98%), білий порошок.

**7-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-бензил-6-(диметиламіно)-1-метил-2,3-дигідро-1*H*-
піроло[3,2-*c*]піриди-5-ній йодид (4.11).**

До розчину піроло[3,2-*c*]піридин-6-іміну **4.9** (107мг, 0.3 ммоль) в CH₃CN-ДМФА (10 мл, 5:1) додають поташ (207 мг, 1.5 ммоль) і перемішують реакційну суміш при температурі 80 °С протягом 5 хв. Потім додають до суміші MeI (0.1 мл, $d = 2.279$ г/см³, 1.5 ммоль) і премішують ще 30 хв. Після закінчення реакції

(ТШХ контроль, дихлорометан–метанол–Et₃N, 9:1:0.1) утворений осад відфільтровують, фільтрат упарюють, сухий залишок розтирають з дихлорометаном, осад відфільтровують, фільтрат упарюють. Вихід 80%, (118 мг, 0.22 ммоль), жовтуватий порошок.

Таблиця 6.5. Фізико-хімічні характеристики похідних 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів функціоналізованих по С-3 положенню піролідинового ядра **4.2а, 4.4, 4.6-4.11**

Сполука	Назва за IUPAC	ГЧ спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H	Спектр ЯМР ^{13}C	HRMS/MS, елементний аналіз
4.2а	(Z)-2-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-2-((E)-3-((диметиламіно)метилен)піролідин-2-іліден)ацетонітрилу	Тонка плівка 3201 (NH), 2172 (C≡N), 1636, 1553 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 3.02–3.11 (м, 2H, 2CH ₃ , 4-CH ₂), 3.67 (т, J = 7.9, 2H, 5-CH ₂), 7.16–7.22 (м, 1H, H-6), 7.33–7.39 (м, 1H, H-5), 7.68 (д, J = 7.8, 1H, Ar H), 7.76 (с, 1H, CHN(CH ₃) ₂), 7.85–7.90 (м, 1H, Ar H), 10.24 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 26.8 (CH ₂), 42.6 (2CH ₃), 46.3 (CH ₂), 61.8 (C), 99.0 (C), 119.8 (CH), 121.7 (CH), 123.1 (CH), 123.7 (C), 126.4 (CH), 131.7 (C), 144.5 (CH), 154.0 (C), 164.7 (C), 168.8 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₆ H ₁₇ N ₄ S (M + H ⁺): 297.1174, знайдено: 297.1173.
Вихід 840 мг (2.84 ммоль, 71%), жовто-зелений порошок (т. пл. 194–195 °C).					
4.4	1-Метил-2,3-дигідро-1H-бензо[4,5]імідазо[1,2-a]піроло[2,3-d]піридин-11-карбонітрил	KBr 2198 (C≡N), 1674, 1590, 1514 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 3.03 (т, J = 7.9, 2H, 3-CH ₂), 3.32 (с, 3H, CH ₃), 3.80 (т, J = 7.8, 2H, 2-CH ₂), 7.18 (т, J = 7.3, 1H, Ar H), 7.30 (т, J = 7.7, 1H, Ar H), 7.58 (д, J = 7.9, 1H, H-7), 7.89 (д, J = 7.6, 1H, H-4).	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 23.2 (CH ₂), 34.2 (CH ₃), 56.4 (CH ₂), 67.1 (C), 110.8 (CH), 116.8 (C), 117.6 (CH), 120.9 (CH), 121.5 (C), 123.1 (CH), 124.8 (CH), 130.1 (C), 143.5 (C), 149.3 (C), 156.1 (C).	Обчислено, %: C, 72.56; H, 4.87; N, 22.57. C ₁₅ H ₁₂ N ₄ . Знайдено, %: C, 72.58; H, 4.43; N, 21.60.
Вихід 111 мг (0.45 ммоль, 90%), білий порошок (т. пл. > 300 °C).					
4.6	(Z)-2-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-2-((E)-3-((бензиламіно)метилен)піролідин-2-іліден)ацетонітрил	KBr 3289, 3258 (NH), 2186 (C≡N), 1645, 1557 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- d_6 -CCl ₄), δ , м. ч. (J, Гц): 2.75 (т, J = 7.4, 2H, 4-CH ₂), 3.78 (т, J = 7.7, 2H, 5-CH ₂), 4.38 (д, J = 5.5, 2H, CHNHCH ₂), 7.04 (д.т, J = 12.3, 5.6, 2H, CHNHCH ₂), 7.14 (т, J = 7.1, 1H, H-6), 7.24–7.40 (м, 6H, Ph H, H-5), 7.61 (д, J = 8.0, 1H, Ar H), 7.76 (д, J = 7.8, 1H, Ar H), 7.95 (д, J = 12.9, 1H, CHNHCH ₂), 10.22 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 26.0 (CH ₂), 45.8 (CH ₂), 51.8 (CH ₂), 61.9 (C), 101.2 (C), 120.0 (CH), 121.8 (CH), 123.2 (CH), 123.4 (C), 126.5 (CH), 127.7 (2CH), 127.8 (CH), 129.1 (2CH), 131.8 (C), 140.3 (C), 142.4 (CH), 154.1 (C), 162.5 (C), 168.6 (C).	Обчислено, %: C, 70.36; H, 5.06; N, 15.63. C ₂₁ H ₁₈ N ₄ S. Знайдено, %: C, 70.40; H, 5.26; N, 15.87.
Вихід 660 мг (1.84 ммоль, 92%), жовтий порошок (т. пл. 190 °C).					
4.7	(Z)-2-	KBr	(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J,	(101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 26.0	Обчислено, %:

	(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-2-((<i>E</i>)-3-((3,4-діметоксифенетил)аміно)метиле)піролідин-2-іліден)ацетонітрил	3319 (NH), 2176 (C≡N), 1654, 1648, 1561 (C=C, C=N).	Гц): 2.58–2.67 (м, 2H, CH ₂), 2.76 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, CH ₂), 3.27–3.43 (м, 2H, CH ₂), 3.65–3.80 (м, 8H, 2CH ₃ , CH ₂), 6.69–6.80 (м, 1H, H-6 _{3,4} -(OMe) ₂ Ar, CHNHCH ₂), 6.84 (д, <i>J</i> = 1.9, 1H, H-2 _{3,4} -(OMe) ₂ Ar), 6.87 (д, <i>J</i> = 8.2, 1H, H-5 _{3,4} -(OMe) ₂ Ar), 7.15–7.22 (м, 1H, H-6), 7.32–7.40 (м, 1H, H-5), 7.64–7.69 (м, 1H, Ar H), 7.80 (д.т, <i>J</i> = 13.2, 1.6, 1H, CHNHCH ₂), 7.84–7.89 (м, 1H, Ar H), 10.08 (с, 1H, NH).	(CH ₂), 37.0 (CH ₂), 45.6 (CH ₂), 50.1 (CH ₂), 55.8 (CH ₃), 56.0 (CH ₃), 61.7, 100.1 (C), 112.5 (CH), 113.1 (CH), 119.8 (CH), 121.1 (CH), 121.7 (CH), 123.1 (CH), 123.3 (C), 126.3 (CH), 131.6 (C), 131.7 (C), 142.3 (C), 147.8 (C), 149.1 (C), 154.0 (C), 162.4 (C), 168.6 (C).	C, 66.64; H, 5.29; N, 12.95. C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ S. Знайдено, %: C, 64.76; H, 5.20; N, 12.61.
Вихід 744 мг (1.72 ммоль, 86%), жовтий порошок (т. пл. 170 °C).					
4.8	(<i>Z</i>)-2-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-2-((<i>E</i>)-3-(піролідин-1-ілметиле)піролідин-2-іліден)ацетонітрил	Тонка плівка 3206 (NH), 2171 (C≡N), 1629, 1555 (C=N, C=C).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.83–1.89 (м, 4H, CHN(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂), 3.10 (т, <i>J</i> = 7.7, 2H, 4-CH ₂), 3.49–3.60 (м, 4H, CHN(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂), 3.66 (т, <i>J</i> = 7.9, 2H, 5-CH ₂), 7.19 (т, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-6), 7.36 (т, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-5), 7.68 (д, <i>J</i> = 7.9, 1H, H-7), 7.87 (д, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-4), 8.01 (с, 1H, CHN(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂), 10.25 (с, 1H, NH).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 25.4 (2CH ₂), 26.6 (CH ₂), 46.1 (CH ₂), 51.1 (2CH ₂), 61.7 (C), 99.8 (C), 119.8 (CH), 121.7 (CH), 123.1 (CH), 123.7 (C), 126.4 (CH), 131.7 (C), 140.9 (CH), 154.0 (C), 164.0 (C), 168.8 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₁₈ H ₁₉ N ₄ S (M + H ⁺) 323.1330, знайдено 323.1331.
Вихід 548 мг (1.7 ммоль, 85%), жовтий порошок (т. пл. 221–222 °C).					
4.9	7-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-5-бензил-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-6(5H)-імін	KBr 3315 (NH), 1678, 1579, 1563 (C=C, C=N).	(400 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.98 (т.д, <i>J</i> = 7.8, 1.6, 2H, 3-CH ₂), 3.96 (т, <i>J</i> = 7.9, 2H, 2-CH ₂), 4.93 (с, 2H, CHNCH ₂), 6.83 (т, <i>J</i> = 1.6, 1H, CHNCH ₂), 7.24–7.34 (м, 6H, H-6, H _{Ph} -2,4,6), 7.35 – 7.39 (м, 2H, H _{Ph} -3,5), 7.42 (д.д.д, <i>J</i> = 8.4, 7.3, 1.2, 1H, H-5), 7.87–7.89 (м, 1H, H-4), 7.89–7.91 (м, 1H, H-7). ДМСО- <i>d</i> ₆ : співвідношення імін:амін 1.6:1.	(101 МГц, CDCl ₃), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 24.7 (CH ₂), 47.5 (CH ₂), 54.3 (CH ₂), 94.4 (C), 112.6 (C), 120.3 (CH), 121.1 (CH), 122.8 (CH), 125.2 (CH), 126.6 (2CH), 127.9 (CH), 129.1 (2CH), 130.9 (CH), 134.2 (C), 135.7 (C), 151.6 (C), 154.5 (C), 157.1 (C), 165.3 (C).	Обчислено, %: C, 70.36; H, 5.06; N, 15.63. C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ S. Знайдено, %: C, 70.56; H, 5.11; N, 15.46.

			(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): Імінна-форма: 2.95 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 3-CH ₂), 3.87 (т, <i>J</i> = 7.2, 2H, 2-CH ₂), 5.03 (с, 2H, CHNCH ₂), 6.32 (с, 1H, NHCNBn), 7.12–7.54 (м, 8H), 7.86 (д, <i>J</i> = 8.3, 1H, Ar H), 7.90 (д, <i>J</i> = 7.7, 1H, Ar H), 9.28 (с, 1H, NH). Амінна-форма: 2.74 (т, <i>J</i> = 7.1, 2H, 3-CH ₂), 3.99 (т, 6.9, 2H, 2-CH ₂), 5.07 (с, 2H, CHNCH ₂), 6.83 (с, 1H, CHNCH ₂), 7.12–7.54 (м, 7H), 7.75 (д, <i>J</i> = 7.8, 1H, Ar H), 7.94 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, Ar H), 9.13 (уш.с, 2H, NH ₂). При додаванні D ₂ O сигнали NH протонів зникають, а сигнал CH іміну уширюється.		
Вихід 323 мг (0.9 ммоль, 90%), жовтий порошок (т. пл. 225 °C).					
4.10a	<i>б</i> -Аміно-7-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-5-бензил-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піриди-5-ній гідрогенсульфат		(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 3.13 (т, <i>J</i> = 7.9, 2H, 3-CH ₂), 3.89 (т, <i>J</i> = 8.2, 2H, 2-CH ₂), 5.42 (с, 2H, CHNCH ₂), 7.32–7.37 (м, 2H, H _{Ph} -2,6), 7.38–7.41 (м, 1H, H _{Ph} -4), 7.43–7.48 (м, 2H, H _{Ph} -3,5), 7.55 (т, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-6), 7.63 (т, <i>J</i> = 7.6, 1H, H-5), 7.82 (с, 1H, CHNCH ₂), 8.13 (д, <i>J</i> = 8.0, 1H, H-4), 8.21 (д, <i>J</i> = 7.7, 1H, H-7), 8.57 (с, 1H, NH), 8.68 (с, 2H, NH ₂). При додаванні D ₂ O сигнали NH протонів зникають.	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 24.3 (CH ₂), 48.3 (CH ₂), 54.8 (CH ₂), 91.7 (C), 120.8 (C), 122.4 (CH), 122.9 (CH), 126.2 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (2CH), 128.5 (CH), 129.3 (2CH), 133.3 (C), 134.1 (CH), 135.0 (C), 151.6 (C), 152.2 (C), 158.7 (C), 161.4 (C).	
Вихід 228 мг (0.49 ммоль, 98%), білий порошок.					
4.10b	<i>б</i> -Аміно-7-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-5-бензил-2,3-дигідро-1H-	KBr 3400, 3283 (NH), 1677, 1655, 1617, 1596, 1578	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (<i>J</i> , Гц): 3.07–3.13 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.85 (т, <i>J</i> = 8.3, 2H, 2-CH ₂), 5.45 (с, 2H, CHNCH ₂), 7.30–7.34 (м, 2H, H _{Ph} -	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 24.3 (CH ₂), 48.3 (CH ₂), 54.8 (CH ₂), 91.6 (C), 120.8 (C), 122.4 (CH), 122.9 (CH), 126.2 (CH), 127.2 (CH), 127.5	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₁ H ₁₉ N ₄ S ⁺ 359.1329,

	<i>піроло[3,2- с]піриди-5-ній хлорид</i>	(C=C, C=N).	2,6), 7.34–7.38 (м, 1H, H _{Ph} -4), 7.39–7.45 (м, 2H, H _{Ph} -3,5), 7.52 (д.д.д, J = 8.2, 7.6, 1.2, 1H, H-6), 7.60 (д.д.д, J = 8.3, 7.8, 1.3, 1H, H-5), 7.83 (уш.с, 1H, CHNCH ₂), 8.08 – 8.13 (м, 1H, H-4), 8.18–8.21 (м, 1H, H-7), 8.61 (с, 1H, NH), 8.76 (с, 2H, NH ₂). При додаванні D ₂ O сигнали NH протонів зменшуються в інтенсивності.	(2CH), 128.5 (CH), 129.3 (2CH), 133.4 (C), 134.1 (CH), 135.2 (C), 151.6 (C), 152.2 (C), 158.8 (C), 161.4 (C).	знайдено 359.1328.
Вихід 198 мг (0.49 ммоль, 98%), білий порошок.					
4.11	<i>7-(Бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іл)-5-бензил-6-(диметиламіно)-1-метил-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2- с]піриди-5-ній йодид</i>	Тонка плівка 1660, 1576, 1527 (C=C, C=N).	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч. (J, Гц): 2.34 (с, 6H, NCH), 3.01–3.10 (м, 2H, 3-CH ₂), 3.91 (т, J = 8.8, 2H, 2-CH ₂), 5.27 (с, 2H, CHNCH ₂), 7.22–7.26 (м, 2H, H _{Ph} -2,6), 7.32–7.37 (м, 1H, H _{Ph} -4), 7.39–7.44 (м, 2H, H _{Ph} -3,5), 7.57 (т.д, J = 7.6, 1.4, 1H, H-6), 7.62 (т.д, J = 7.7, 1.5, 1H, H-5), 8.00–8.07 (м, 1H, CHNCH ₂), 8.1 – 8.15 (м, 1H, H-4), 8.22–8.26 (м, 1H, H-7).	(101 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м. ч.: 23.5 (CH ₂), 35.4 (CH ₃), 42.4 (CH ₃), 57.4 (CH ₂), 57.6 (CH ₂), 104.8 (C), 123.2 (CH), 123.9 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (C), 127.2 (2CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (2CH), 135.9 (CH), 136.4 (C), 136.6 (C), 152.5 (C), 158.1 (C), 159.1 (C), 159.6 (C).	HRMS (ESI) обчислено для C ₂₅ H ₂₅ N ₄ S ⁺ 401.1800, знайдено 401.1800. Обчислено для Г 126.9045, знайдено 126.9047.
Вихід 118 мг (0.22 ммоль, 80%), жовтуватий порошок.					

Загальна методика синтезу VF_2 -фіксованих комплексів 5.1a-h.

Розчин 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилу **2.1a-d, g, i, 2.9, 2.10** (0.5 ммоль) та *N,N*-диізопропілетиламіну (0.25 мл, $d = 0.782$ г/мл, 1.5 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) нагрівають при температурі кипіння впродовж 15 хв. Після цього додають $\text{VF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5 мл, $d = 1.130$ г/мл, 4 ммоль) та нагрівають суміш наступні 30 хв. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють додатковою кількістю дихлорометану, промивають водою (3 рази) та насиченим водним розчином NaCl (1 раз). Органічні екстракти сушать над Na_2SO_4 , відфільтровують, фільтрат концентрують при зниженому тиску. Продукт очищують методом автоматичної колонкової хроматографії.

Підготовка зразків Плівок полімерних композитів (ППК).

Зразки для досліджень готували із вільною поверхнею ППК – (скляна підложка)/ІТО/ППК, де ІТО – електропровідний шар $\text{SnO}_2 \cdot \text{In}_2\text{O}_3$. Для виготовлення зразків відфільтровані розчини комплексів **5.1d** з Cu(II) , Ni(II) , Co(II) та СОМ в дихлорометані наносили на скляну підложку із шаром ІТО, сушили впродовж 24 год при кімнатній температурі, а потім впродовж 48 год в сушильній шафі при температурі 80°C . Вміст металокомплексів складав від 1 до 50% мас. Збільшення концентрації добавок в СОМ приводить до неоднорідності морфології плівок, що неприпустимо для їх використання в фотоелектричних перемикачах. Товщина плівок складала $\square 1.5$ мкм.

Таблиця 6.6. Фізико-хімічні характеристики похідних BF_2-фіксованих комплексів 5.1a-h					
Сполука	Назва за IUPAC	ІЧ спектр, ν, cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H	Спектр ЯМР ^{13}C	HRMS/MS, елементний аналіз
5.1a	<i>BF₂-фіксований 2-(бензо[d]тіазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2204 (C≡N), 1598, 1584 (C=N, C=C).	(300 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.24–2.36 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.19 (т, <i>J</i> = 8.0, 2H, 3-CH ₂), 4.04–4.10 (м, 2H, 5-CH ₂), 7.41 (д.д.д, <i>J</i> = 8.4, 7.4, 1.1, 1H, H-6), 7.54 (д.д.д, <i>J</i> = 8.4, 7.4, 1.3, 1H, H-5), 7.75 (д.д.д, <i>J</i> = 8.0, 1.2, 0.5, 1H, H-7), 8.02 – 8.07 (м, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): -139.07 (к, <i>J</i> = 29.0). Спектр ЯМР ^{11}B (96 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.48 (т, <i>J</i> = 29.3).	(75 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 21.3 (CH ₂), 34.3 (CH ₂), 51.6 (CH ₂), 70.3 (C), 116.6 (C), 118.1 (т, $^2J_{\text{CN}}$ = 3.2, 4-CH), 121.9 (CH), 125.4 (CH), 127.4 (C), 127.8 (CH), 142.9 (C), 166.9 (C), 170.1 (C).	HRMS (DCI-CH ₄) обчислено для C ₁₃ H ₁₁ BF ₂ N ₃ S (M + H ⁺) 290.0735, знайдено 290.0741.
Елюент для колонкової хроматографії: CH ₂ Cl ₂ –СНА, 7:3. Вихід 133 мг (0.46 ммоль, 92%), білий порошок (т. пл. 233 °С)					
5.1b	<i>BF₂-фіксований 2-(бензо[d]оксазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2214 (C≡N), 1636, 1616, 1532 (C=N, C=C).	(300 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.24–2.39 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.22 (т, <i>J</i> = 8.0, 2H, 3-CH ₂), 4.03–4.10 (м, 2H, 5-CH ₂), 7.40 (д.д.д, <i>J</i> = 7.9, 7.6, 1.6, 1H, Het H), 7.46 (д.д.д, <i>J</i> = 7.9, 7.7, 1.5, 1H, Het H), 7.53–7.61 (м, 1H, 7-H, Het H), 7.67–7.75 (м, 1H, 5-H). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): -140.41 (к, <i>J</i> = 26.0). Спектр ЯМР ^{11}B (96 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 1.17 (т, <i>J</i> = 26.2).	(75 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 21.4 (CH ₂), 34.8 (CH ₂), 51.7 (CH ₂), 61.2 (C), 111.2 (CH), 114.2 (C), 114.9 (CH), 125.6 (CH), 126.4 (CH), 130.9 (C), 148.1 (C), 162.7 (C), 173.1 (C).	HRMS (DCI-CH ₄) обчислено для C ₁₃ H ₁₁ BF ₂ N ₃ O (M + H ⁺) 274.0963, знайдено: 274.0969.
Елюент для колонкової хроматографії: CH ₂ Cl ₂ –СНА, 7:3. Вихід 123 мг (0.45 ммоль, 89%), білий порошок (т. пл. 226–227 °С).					
5.1c	<i>BF₂-фіксований 2-(4-метилтіазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2202 (C≡N), 1592, 1567 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 2.20–2.29 (м, 2H, 4-CH ₂), 2.51 (т.д, $^3J_{\text{HN}}$ = 1.6, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.2, 3H, CH ₃), 3.12 (т, <i>J</i> = 8.0, 2H, 3-CH ₂), 3.95–4.01 (м, 2H, 5-CH ₂), 6.60 (д, <i>J</i> = 1.2, 1H, H-5). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl ₃),	(101 МГц, CDCl ₃), δ , м. ч. (<i>J</i> , Гц): 14.63 (т, $^2J_{\text{CN}}$ = 4.0, CH ₃), 21.7 (CH ₂), 34.0 (CH ₂), 51.2 (CH ₂), 69.2 (C), 107.9 (CH), 117.2 (C), 145.1 (C), 167.1 (C), 168.5 (C).	HRMS (DCI-CH ₄) обчислено для: C ₁₀ H ₁₁ BF ₂ N ₃ S (M + H ⁺) 254.0735,

			δ , м. ч. (J , Гц): -133.57 (к, $J = 29.5$). Спектр ЯМР ^{11}B (96 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 1.15 (т, $J = 29.8$).		знайдено: 290.0732.
Елюент для колонкової хроматографії: CH_2Cl_2 -СНА, 3:2. Вихід 118 мг (0.47 ммоль, 93%), білий порошок (т. пл. 156–157 °С).					
5.1d	<i>BF₂-фіксований 2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2206 (C≡N), 1584, 1542 (C=N, C=C).	(300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 2.20–2.31 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.18 (т, $J = 8.0$, 2H, 3-CH ₂), 3.99–4.06 (м, 2H, 5-CH ₂), 4.07 (с, 3H, NCH ₃), 7.30–7.43 (м, 3H, Het H), 7.77–7.86 (м, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): -143.18 (к, $J = 27.7$). Спектр ЯМР ^{11}B (96 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 1.15 (т, $J = 28.0$).	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 21.5 (CH ₂), 30.8 (CH ₃), 34.9 (CH ₂), 51.2 (CH ₂), 59.3 (C), 109.2 (CH), 114.9 (CH), 118.2 (C), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 131.9 (C), 133.5 (C), 147.8 (C), 172.1 (C).	HRMS (DCI-CH ₄) обчислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BF}_2\text{N}_4$ (M + H ⁺) 287.1280, знайдено: 287.1278.
Елюент для колонкової хроматографії: CH_2Cl_2 -СНА, 7:3. Вихід 106 мг (0.37 ммоль, 73%), білий порошок (т. пл. 280 °С).					
5.1e	<i>BF₂-фіксований 2-(піролідин-2-іліден)-2-(хінолін-2-іл)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2201 (C≡N), 1632, 1596, 1553 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 2.22–2.33 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.22 (т, $J = 8.0$, 2H, 3-CH ₂), 4.06–4.13 (м, 2H, 5-CH ₂), 7.50 (т, $J = 7.4$, 1H, H-6), 7.58 (д, $J = 9.1$, 1H, H-3), 7.72 (д, $J = 8.2$, 1H, H-5) 7.74 (д.д.д, $J = 8.5$, 8.1, 1.5, 1H, H-7), 8.07 (д, $J = 9.1$, 1H, H-4), 8.61 (д.т, $^2J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, $^3J_{\text{HN}} = 2.5$, 1H, H-8). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): -131.79 (к, $J = 32.9$). Спектр ЯМР ^{11}B (128 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 2.33 (т, $J = 33.0$).	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 21.1 (CH ₂), 34.9 (CH ₂), 52.0 (CH ₂), 72.75 (т, $^2J_{\text{CN}} = 2.5$, HetCN), 118.5 (C), 118.6 (CH), 122.45 (т, $^2J_{\text{CN}} = 8.6$, 8-CH), 125.3 (C), 125.9 (CH), 128.6 (CH), 131.9 (CH), 139.58 (т, $^1J_{\text{CN}} = 2.8$ Гц, (CH) ₄ CN), 140.4 (CH), 152.7 (C), 169.7 (C).	HRMS (DCI-CH ₄) обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{N}_3$ (M + H ⁺) 284.1171, знайдено: 284.1165.
Елюент для колонкової хроматографії: CH_2Cl_2 -СНА, 3:2. Вихід 118 мг (0.45 ммоль, 89%), яскраво-жовтий порошок (т. пл. 224 °С).					
5.1f	<i>BF₂-фіксований 2-(піридин-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2202 (C≡N), 1631, 1596 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 2.17–2.27 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.17 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, 3-CH ₂), 3.95–4.00 (м, 2H, 5-CH ₂), 7.13 (д.д.д, $J = 7.6$, 6.1, 1.3, 1H, H-5), 7.55 (д, $J = 8.6$, 1H, H-3),	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 21.4 (CH ₂), 34.6 (CH ₂), 51.4 (CH ₂), 70.4 (C), 117.5 (CH), 118.2 (C), 119.8 (CH), 139.5 (CH), 140.2 (CH), 150.9 (C), 169.4 (C).	HRMS (DCI-CH ₄) обчислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{N}_3$ (M + H ⁺) 234.1014,

			7.85 (д.д.д, $J = 8.7, 7.1, 1.6, 1\text{H}, \text{H}-4$), 8.31 (д, $J = 6.2, 1\text{H}, \text{H}-6$). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): -137.84 (к, $J = 29.3$). Спектр ЯМР ^{11}B (128 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 1.24 (т, $J = 29.7$).		знайдено: 234.1012.
Елюент для колонкової хроматографії: CH_2Cl_2 -СНА, 3:2. Вихід 105 мг (0.45 ммоль, 90%), жовтуватий порошок (т. пл. 158–159 °С).					
5.1g	<i>BF₂-фіксований 2-(4-метоксигіназолін-2-іл)-2-(піролідин-2-ілден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2209 (C≡N), 1626, 1594 (C=N, C=C), 1212 (C–O).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 2.18–2.33 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.21 (т, $J = 8.0, 2\text{H}, 3\text{-CH}_2$), 4.02–4.07 (м, 2H, 5-CH ₂), 4.31 (с, 3H, CH ₃ , OCH ₃) 7.49 (д.д.д, $J = 8.3, 7.1, 0.8, 1\text{H}, \text{H}-6$), 7.83 (д.д.д, $J = 8.8, 7.1, 1.6, 1\text{H}, \text{H}-7$), 8.10 (д.д, $J = 8.1, 1.4, 1\text{H}, \text{H}-5$), 8.38 (д.т, $^2J_{\text{HH}} = 8.9, ^3J_{\text{HN}} = 2.6, 1\text{H}, \text{H}-8$). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): -134.37 (к, $J = 32.1$). Спектр ЯМР ^{11}B (128 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 2.21 (т, $J = 32.6$).	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 21.0 (CH ₂), 34.8 (CH ₂), 51.8 (CH ₂), 55.7 (CH ₃), 73.7 (C), 113.4 (C), 117.9 (C), 121.5 (т, $^2J_{\text{CN}} = 7.6, 8\text{-CH}$), 124.4 (CH), 126.0 (CH), 135.4 (CH), 143.0 (т, $^1J_{\text{CN}} = 2.7, (\text{CH})_4\text{CN}$), 158.4 (C), 166.7 (C), 171.4 (C).	HRMS (DCI-CH ₄) обчислено для C ₁₅ H ₁₄ BF ₂ N ₄ O (M + H ⁺) 315.1229, знайдено: 315.1236.
Елюент для колонкової хроматографії: CH_2Cl_2 -СНА, 7:3. Вихід 127 мг (0.41 ммоль, 81%), зеленуватий порошок (т. пл. 232–233 °С).					
5.1h	<i>BF₂-фіксований 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрогіназолін-2-іл)-2-(піролідин-2-ілден)ацетонітрил</i>	Тонка плівка 2204 (C≡N), 1685 (C=O), 1623 (C=N, C=C).	(400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 2.22–2.34 (м, 2H, 4-CH ₂), 3.26 (т, $J = 8.0, 1\text{H}, 3\text{-CH}_2$), 3.98 (с, 3H, NCH ₃), 4.07–4.13 (м, 2H, 5-CH ₂), 7.42–7.48 (м, 1H, H-6), 7.76 (д.д.д, $J = 8.9, 7.2, 1.8, 1\text{H}, \text{H}-7$), 8.27 (д.д, $J = 7.9, 1.7, 1\text{H}, \text{H}-5$), 8.28 (д.т, $^2J_{\text{HH}} = 8.9, ^2J_{\text{HN}} = 3.0, 1\text{H}, 8\text{-H}$). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): -134.82 (к, $J = 30.8$). Спектр ЯМР ^{11}B (128 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 1.60 (т, $J = 31.4$).	(101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 20.4 (CH ₂), 36.38 (CH ₂), 36.44 (CH ₃), 52.7 (CH ₂), 66.3 (C), 117.7 (C), 118.0 (C), 121.8 (т, $^2J_{\text{CN}} = 9.3, 8\text{-CH}$), 126.4 (CH), 127.7 (CH), 135.4 (CH), 139.8 (т, $^1J_{\text{CN}} = 2.4, (\text{CH})_4\text{CN}$), 154.7 (C), 160.1 (C), 173.5 (C).	HRMS (DCI-CH ₄) обчислено для C ₁₅ H ₁₄ BF ₂ N ₄ O (M + H ⁺) 315.1229, знайдено: 315.1224.
Елюент для колонкової хроматографії: CH_2Cl_2 -СНА, 7:3. Вихід 118 мг (0.38 ммоль, 75%), білий порошок (т. пл. деградує при нагріванні).					

ВИСНОВКИ

1. Розроблено препаративні методи синтезу субстратів: 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з азагетероциклічними замісниками як нейтральної, так і катіонної природи; 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів. Оптимізовано методику синтезу 2-азагетарил-2-(1-*H*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, що дозволило суттєво розширити ряд азагетероциклічних замісників (з 2 до 12).
2. Встановлено, що 2-азагетарил-2-(1-*H*-піролідин-2-іліден)ацетонітрили існують як у твердому стані, так і в розчині у формі *Z* ізомеру, а 2-азагетарил-2-(1-алкілпіролідин-2-іліден)ацетонітрили – у вигляді *E* ізомеру в твердому стані та як суміш *Z/E* діастереомерів в розчині. Розрахована вільна енергія активації обертання навколо енамінного C=C зв'язку в 2-азагетарил-2-(1-алкілпіролідин-2-іліден)ацетонітрилах складає: $\Delta G^\ddagger E \rightarrow Z = 14.4$ ккал/моль, $\Delta G^\ddagger Z \rightarrow E = 13.3$ ккал/моль, що характеризує такий процес як низькоенергетичний.
3. Досліджено регіоселективність реакції 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з бінуклеофілами: гідразинами та гідроксиламіном. Встановлено, що первинна атака нуклеофілу спрямована на C-2 атом піролідину. Напрямок наступної атаки нуклеофілу визначається природою азагетероциклічного замісника та ступенем заміщеності атома Нітрогену азагетероциклу:
 - у випадку нейтральних азагетероциклічних замісників (окрім бензоксазолу) атака направлена на атом Карбону нітрильної групи, що приводить до утворення 3-(ω -амінопропіл)-4-азагетарил-1-*H*-азол-5-амінів;
 - у випадку бензоксазолу атака відбувається як в напрямку нітрильної групи, так і в напрямку C-2 атома азагетероциклу, що приводить до утворення структурних ізомерів: 4-бензо[*d*]оксазол-2-іл-3-(ω -амінопропіл)-1-*H*-азол-5-амінів та 5-((2-гідроксифеніл)аміно)-3-(3-(*R*-аміно)пропіл)-1-*H*-піразол-4-карбонітрилів (4-карбоксимідаміду у випадку гідроксиламіну);

- у випадку кватернізованих бензоксазолу та бензімідазолу атака відбувається в напрямку С-2 атома азагетероциклу з утворенням протонуваних 3-(4-ціано-5-((2-*R*-феніл)метиламіно)-1-*R*¹-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-метилпропан-1-амінів. З кватернізованим бензотіазолом атака відбувається першочергово в напрямку нітрильної групи. Наступне розкриття тіазольного циклу і одночасне утворенням азепіну відбувається як наслідок атаки вторинної аліфатичної аміногрупи ω -амінопропілу С-2 атома *N*-метилбензотіазолу.
4. На основі 3-(ω -амінопропіл)-4-азагетарил-1*H*-азол-5-амінів розроблено методики регіоселективної функціоналізації їх аміногруп, конденсації в тетрациклічні сполуки – похідні бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*]-піразоло[4,3-*e*]піримідину та [1,2,3]триазину з загальним виходом в межах 87%, а також методики дезамінування через стадію діазотування з наступним арилюванням за Сузукі-Міяура та С–Н активацією, з утворенням 5-арил(стирил, індол-2-іл)-заміщених піразолів з виходом в межах 92%.
 5. Досліджено поведінку 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів в реакціях з ДМА ДМФА. Визначено, що необхідною умовою для реакцій формілювання по С-3 положенню піролідинового циклу є наявність в молекулі реакційноздатної NH-групи. Розроблено тристадійну методику синтезу похідного піроло[3,2-*c*]піридину (ПП) з загальним виходом 59%. Перспективність використання ПП для визначення води в апротонних органічних розчинниках флюориметричним методом показана на прикладі ДМСО. Межа виявлення води складає 0.068%.
 6. Вивчено будову та фотофізичні властивості комплексів 2-азагетарил-2-(піролідин/3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів з 3d-металами та бором. Показано перспективи використання комплексних сполук.
 - Ключовими характеристиками BF_2 -фіксованих комплексів на основі 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів є великі Стоксові зсуви (до 9000 cm^{-1}), висока яскравість (до 86 400 $\text{l}\cdot\text{mоль}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), позитивна сольватифлюорохромія, флюоресценція в твердому стані та водостійкість.

- Плівки полімерних композитів із добавками металокомплексів 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів з Ni(II), Co(II) та Cu(II) (ML₂) мають фотовольтаїчний ефект. Величина електричного потенціалу поверхні досягає 180 мВ у випадку CoL₂.
- 2-Азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрили показали високу контрастність реакції хелатування іонів Zn(II) та Cu(II): $\Delta\lambda \geq 70$ нм, $\lambda_{\text{ліганду}}^{\text{max}} = 515\text{--}530$ нм (пурпуровий), $\lambda_{\text{комплексу}}^{\text{max}} = 590\text{--}605$ нм (синій), при рН біологічних рідин. Межа виявлення 0.4-1.0 мкмоль/л.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Azimov, V. A.; Granik, V. G.; Glushkov, R. G.; Yakhontov, L. N., Azaindole derivatives. 53. New method for the synthesis of 6-chloro-5-azaindolin. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, *14* (3), 289-293.
2. Solov'eva, N. P.; Marchenko, N. B.; Granik, V. G.; Sheinker, Y. N., PMR spectra and cis-trans isomerism of 2-methylenepyrrolidine and 2-methylenetetrahydrofuran derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18* (7), 693-696.
3. Ershov, L. V.; Granik, V. G., Lactams of acetals and acid amides, 45. Synthesis of condensed 2-pyridones from activated amides, lactams, and lactones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, *21* (7), 771-774.
4. Singh, H.; Batra, M. S.; Singh, P., Synthesis of functionalized enamines from α -thioiminium salts and active methylene compounds. *Indian J. Chem. (B Org. Med.)* **1984**, *23B* (12), 1176-1180.
5. Calas, M.; Ouattara, M.; Piquet, G.; Ziora, Z.; Bordat, Y.; Ancelin, M. L.; Escale, R.; Vial, H., Potent antimalarial activity of 2-aminopyridinium salts, amidines, and guanidines. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (25), 6307-6315.
6. Romanov-Michailidis, F.; Besnard, C.; Alexakis, A., N-Heterocyclic carbene-catalyzed annulation of alpha-cyano-1,4-diketones with ynals. *Org. Lett.* **2012**, *14* (18), 4906-4909.
7. Mans, D. M.; Pearson, W. H., Novel Kumada coupling reaction to access cyclic (2-azaallyl)stannanes. Cycloadditions of cyclic nonstabilized 2-azaallyllithium species derived from cyclic (2-azaallyl)stannanes. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (19), 6419-6426.
8. Nilov, D. B.; Granik, V. G., Study of reactions of lactim ethers with cyanoacetohydrazide. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55* (9), 1636-1641.
9. Volovenko, M. Y.; Tverdokhlebov, V. A., Synthesis of enamino nitrile of a new type, 2-hetaryl-2-(2-pyrrolidinylidene)acetonitriles, and their tautomerism. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36* (11), 1351-1352.

10. Shvydenko, K.; Nazarenko, K.; Shvydenko, T.; Vlasenko, Y.; Tolmachev, A.; Kostyuk, A., Ring opening of cyclic thioimidates in reaction with active methylene compounds. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7567-7574.
11. Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Siegmann, K.; Pfaltz, A., Semicorrin Metal Complexes as Enantioselective Catalysts. Part 1. Synthesis of Chiral Semicorrin Ligands and General Concepts. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1541-1552.
12. Misun, M.; Pfaltz, A., Enantioselective Reduction of Electrophilic C=C Bonds with Sodium Tetrahydroborate and 'Semicorrin' Cobalt Catalysts. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 961-972.
13. Abbas, S. E.; Awadallah, F. M.; Ibrahim, N. A.; Gouda, A. M., Novel substituted and fused pyrrolizine derivatives: synthesis, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (2), 482-491.
14. Barsoum, F. F., Synthesis and molecular modeling studies of anti-inflammatory active 1H-pyrrolizine-5-carboxamides. *Arch Pharm (Weinheim)* **2011**, *344* (1), 56-65.
15. Kadushkin, A. V.; Nesterova, I. N.; Golovko, T. V.; Nikolaeva, I. S.; Pushkina, T. V.; Fomina, A. N.; Sokolova, A. S.; Chernov, V. A.; Granik, V. G., Synthesis and biological activity of condensed pyrrolo[3,2-d]pyrimidines. *Pharm. Chem. J.* **1990**, *24* (12), 875-881.
16. Mezentseva, M. V.; Kadushkin, A. V.; Alekseeva, L. M.; Sokolova, A. S.; Granik, V. G., Synthesis and antitumor activity of pyrrolo[3,2-d]pyrimidines. *Pharm. Chem. J.* **1991**, *25* (12), 858-864.
17. Zhidkova, A. M.; Granik, V. G.; Kuryatov, N. S.; Pakhomov, V. P.; Anisimova, O. S.; Glushkov, R. G., Lactam acetals. 11. Reactions of N-methyl-2-pyrrolidone diethylacetal with some nucleophilic and electrophilic reagents. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, *10* (8), 947-950.
18. Brillon, D.; Sauve, G., A New Preparation of Difunctionalized Enamines from Thioamides Using Silver(I) Carbonate. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2246-2249.
19. Hosomi, A.; Miyashiro, Y.; Yoshida, R.; Tominaga, Y.; Yanagi, T.; Hojo, M., N-(Silylmethyl)-Substituted Ketene N,S-Acetals as a Synthetic Equivalent of Novel

- 1,3-Dipolar Reagent, Alkylideneazomethine Ylids: Synthesis and [3 + 2] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (19), 5308-5310.
20. Michael, J. P.; Hosken, G. D.; Howard, A. S., Syntheses of alkyl (E)-(1-aryl-2-pyrrolidinyldene)acetates. *Tetrahedron* **1988**, *44* (10), 3025-3036.
21. Knott, E. B., Compounds containing Sulphur Chromophores.* Part I. The Action of Bases on Heterocyclic Sulphide Quaternary Salts. *J. Chem. Soc.* **1955**, 916-927.
22. Shiosaki, K.; Fels, G.; Rapoport, H., Versatile β -Keto Ester and β -Keto Nitrile Synthesis through Sulfide Contraction. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3230-3234.
23. Coffey, S.; Thomson, J. K.; Wilson, F. J., Ethyl Esters of β -Arylaminoacetic Acids. *J. Chem. Soc.* **1936**, 856-859.
24. Reiter, K. E.; Reiter, J., Attempted synthesis of a Tenidap isomer and formation of an unexpected stable water adduct. *J. Heterocyclic. chem.* **2000**, *37*, 927-933.
25. Plieninger, H.; Lerch, U.; Wild, D., Formation of Indirubin and 2-Ethoxy-3-(indol-2-yl)indole from 2-Ethoxyindole. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4* (6), 520-521.
26. Golovko, T. V.; Solov'eva, N. P.; Anisimova, O. S.; Smirnova, O. B.; Evstratova, M. I.; Kiselev, S. S.; Granika, V. G., New synthesis of pyrido[4,3-b]indoles (γ -carbolines) on the basis of indolin-2-one lactim ether. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57* (1), 177-185.
27. Gudjons, J.; Oehl, R.; Rosenmund, P., Contributions to the Chemistry of Indole, 11. Syntheses and Properties of 2-(2-Indolyl)-1,3-dicarbonyl Compounds (Dearomatisation Effects in the Indole Series). *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3282-3291.
28. Mahboobi, S.; Bernauer, K., Synthesis of Esters of 3-(2-Aminoethyl)-1H-indole-2-acetic Acid and 3-(2-Aminoethyl)-1H-indole-2-malonic Acid (= 2-[3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-2-yl]propanedioic Acid). *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2034-2041.
29. Wilkens, J.; Kuhling, A.; Blechert, S., Hetero-Cope Rearrangements. Short and Stereoselective Synthesis of 2-vinylindoles by a tandem process. *Tetrahedron* **1987**, *43* (14), 3237-3246.

30. Blechert, S.; Knier, R.; Schroers, H.; Wirth, T., Domino Reactions - New Concepts in the Synthesis of Indole Alkaloids and Other Polycyclic Indole Derivatives. *Synthesis* **1995**, 1995 (5), 592-604.
31. Hooper, M.; Pitkethly, W. N., 2-Arylmethylideneindolin-3-ones: stereochemistry and reduction with sodium borohydride. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1607.
32. Velezheva, V. S.; Brennan, P. J.; Marshakov, V. Y.; Gusev, D. V.; Lisichkina, I. N.; Peregudov, A. S.; Tchernousova, L. N.; Smirnova, T. G.; Andreevskaya, S. N.; Medvedev, A. E., Novel Pyridazino[4,3-b]indoles with Dual Inhibitory Activity against Mycobacterium tuberculosis and Monoamine Oxidase. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3455-3461.
33. Buzas, A.; Merour, J.-Y., Synthesis and Reactions of 1-Acetyl-2-benzylidene-3-oxo-2,3-dihydroindoles. *Synthesis* **1989**, 1989 (6), 458-461.
34. Merour, J.-Y.; Chichereau, L.; Desarbe, E.; Gadonnix, P., Synthesis and Reactivity of (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-2-ylidene)acetic Acid Esters in Diels-Alder Reactions. *Synthesis* **1996**, 1996 (4), 519-524.
35. Bao, Y. H.; Zhu, J. Y.; Qin, W. B.; Kong, Y. B.; Chen, Z. W.; Tang, S. B.; Liu, L. X., Cu(II)-catalyzed highly regio- and stereoselective construction of C-C double bonds: an efficient method for the ketonization-olefination of indoles. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (45), 7938-7945.
36. Wu, W.; Xu, J.; Huang, S.; Su, W., Co/Mn-mediated oxidative cross-coupling of indoles with beta-keto esters via dioxygen activation: an efficient access to ketonization-olefination of indoles. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (34), 9660-9662.
37. Wang, L.; Du, Z.; Peng, S.; Zhang, K.; Wang, J., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Isatins with Alkynoates: Access to C-2 Olefination of Isatins. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356 (14-15), 2943-2947.
38. Cornforth, J.; Hitchcock, P. B.; Rozos, P., Isatin chloride: a phantom. Reactions of 2-(2,2-dichloro-2,3-dihydro-3-oxoindol-1-yl)-3H-indol-3-one. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, (23), 2787.

39. Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q.; Koziol, A. E.; Palenik, G. J., 2-Chloro-3H-indol-3-one and its reactions with nucleophiles. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26* (3), 821-828.
40. Campagna, F.; Palluotto, F.; Mascia, M. P.; Maciocco, E.; Marra, C.; Carotti, A.; Carrieri, A., Synthesis and biological evaluation of pyridazino[4,3-b]indoles and indeno[1,2-c]pyridazines as new ligands of central and peripheral benzodiazepine receptors. *Farmaco* **2003**, *58* (2), 129-140.
41. Palluotto, F.; Campagna, F.; Carotti, A.; Ferappi, M.; Rosato, A.; Vitali, C., Synthesis and antibacterial activity of pyridazino[4,3-b]indole-4-carboxylic acids carrying different substituents at N-2. *Farmaco* **2002**, *57*, 63-69.
42. Palluotto, F.; Carotti, A.; Casini, G.; Campagna, F.; Genchi, G.; Rizzo, M.; Sarro, G. B. D., Structure-Activity Relationships of 2-Aryl-2,5-dihydropyridazino [4,3-b] indol-3 (3H)-ones at the Benzodiazepine Receptor. *Biorg. Med. Chem.* **1996**, *4* (12), 2091-2104.
43. Campagna, F.; Carnotti, A.; Casini, G.; Palluotto, F.; Cenchib, G.; Sarroc, G. B. D., 2-Aryl-2,5-Dihydropyridazino[4,3-b]Indol-3(3H)-ones: Novel Rigid Planar Benzodiazepine Receptor Ligands. *Biorg. Med. Chem.* **1993**, *1* (6), 437-446.
44. Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Barrio, P.; Simon-Fuentes, A., From 2000 to mid-2010: a fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 6984-7034.
45. Khan, M. F.; Alam, M. M.; Verma, G.; Akhtar, W.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M., The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 170-201.
46. Borisov, A. V.; Detistov, O. S.; Pukhovaya, V. I.; Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. M., Parallel Liquid-Phase Synthesis of 5-(1H-4-Pyrazolyl)-[1,2,4]oxadiazole Libraries. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1023-1029.
47. Jedinak, L.; Zatopkova, R.; Zemankova, H.; Sustkova, A.; Cankar, P., The Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction of Halogenated Aminopyrazoles: Method Development, Scope, and Mechanism of Dehalogenation Side Reaction. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (1), 157-169.

48. Wang, Q.; He, L.; Li, K. K.; Tsui, G. C., Copper-Mediated Domino Cyclization/Trifluoromethylation/Deprotection with TMSCF₃: Synthesis of 4-(Trifluoromethyl)pyrazoles. *Org. Lett.* **2017**, *19* (3), 658-661.
49. Ojwach, S. O.; Darkwa, J., Pyrazole and (pyrazol-1-yl)metal complexes as carbon-carbon coupling catalysts. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363* (9), 1947-1964.
50. Abdelhamid, A. O.; Abdelaziza, H. M., Utility of 2-[4-(3-Oxobenzo[f]-2H-chromen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethanenitrile in Heterocyclic Synthesis. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1719-1728.
51. Abdelhamid, A. O.; Alkhodshi, M. A. M., 2-(4-Naphtho[1,2-d]furan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)-ethanenitrile in Heterocyclic Synthesis. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2005**, *180* (7), 1647-1656.
52. Abdelhamid, A. O.; Zohdi, H. F.; Mohamed, G. S., Utilization of Thiazolylacetonitriles in the Synthesis of Thiophene, Thiazole, Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and Pyrazolo [5,1-c]triazine Derivatives. *Heteroat. Chem* **1999**, *10* (6), 508-516.
53. Abdelhamida, A. O.; Baghosa, V. B.; Halimb, M. M. A., Synthesis and reactivity of N-[3-amino-4-(benzoxazol-2-yl)pyrazol-5-yl]phenylamine. *Journal of Chemical Research* **2007**, 420-425.
54. Dawood, K. M.; Kandeel, Z. E.; Farag, A. M., Heterocyclic Synthesis via Enaminonitriles: A Convenient Route to Some New Pyrazole, Isoxazole, Pyrimidine, Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, Pyrimido [1,2-a]benzimidazole and Pyrido[1,2-a]benzimidazole Derivatives. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 208-209.
55. Elgemeie, G. H.; Ali, H. A.; Elghandour, A. H.; Hussein, A. M., Synthesis of Benzimidazole Ketene N,S-Acetals and Their Reactions with Nucleophiles. *Synth. Commun.* **2003**, *33* (4), 555-562.
56. Fadda, A. A.; Amer, F. A.; Zaki, M. E. A.; Samir, K. H., Revised Synthesis of Some New Derivatives of Biological Interest 2-Heterocyclic Benzothiazolyl Derivatives of Biological Interest. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1999**, *155* (1), 59-66.

57. Fadda, A. A.; Zaki, M. E. A.; Samir, K.; Amer, F. A., Nitriles in Organic Synthesis: Synthesis of Some New 2-Heterocyclic Benzothiazole Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2007**, *182* (8), 1845-1856.
58. Yang, T.; Chen, G.; Sang, Z.; Liu, Y.; Yang, X.; Chang, Y.; Long, H.; Ang, W.; Tang, J.; Wang, Z.; Li, G.; Yang, S.; Zhang, J.; Wei, Y.; Luo, Y., Discovery of a Teraryl Oxazolidinone Compound (S)-N-((3-(3-Fluoro-4-(4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl)acetamide Phosphate as a Novel Antimicrobial Agent with Enhanced Safety Profile and Efficacies. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (16), 6389-409.
59. Yang, T.; Chen, J.-X.; Fu, Y.; Chen, K.; He, J.; Ye, W.; Sang, Z.; Luo, Y., Exploratory Process Development and Kilogram-Scale Synthesis of a Novel Oxazolidinone Antibacterial Candidate. *Organic Process Research & Development* **2014**, *18* (4), 511-519.
60. Patzel, M.; Liebscher, J., Ring Transformations by Ring-Chain-Transfer. Synthesis of Amino-, Hydroxy- and Mercaptoalkylpyrazoles by Reaction of 3-Functionalized Acrylonitriles with Hydrazine Hydrate. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1257-1259.
61. Dannhardt, G.; Dominiak, P.; Laufer, S., Hypertensive effects and structure-activity relationships of 5-omega-aminoalkyl isoxazoles. *Arzneimittel-forschung* **1993**, *43* (4), 441-444.
62. Pätzel, M.; Liebscher, J., Ring transformation reactions of bridges 1,3-dicarbonyl heteroanalogues as versatile entry to side chain functionalized alkyl heterocycles. *Synthesis* **1995**, 879-894.
63. Shvidenko, K. V.; Nazarenko, K. G.; Shvidenko, T. I.; Tolmachev, A. A., Recyclization reactions of 2-(1-benzoylpyrrolidin-2-ylidene)malononitrile *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46* (1), 56-60.
64. Hitchcock, P. B.; Rahman, S.; Young, D. W., An alternative to the use of -lactam urethanes in the "ring switch" approach to higher homologues of AMPA-type glutamate antagonists. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2682-2688.

65. Dannhardt, G.; Grobe, A.; Gussmann, S.; Obergrusberger, R.; Ziereis, K., 5-(3-Aminopropyl)isoxazoles: Synthesis and Antimicrobiological Activities of Some Derivatives. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 163-166.
66. Mykhailiuk, P.; Maximov, N.; Golovach, S.; Tverdokhlebov, A.; Voitenko, Z.; Tolmachev, A., Regioselective Reaction of Ethyl 5-Acetyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate with Hydrazines: A Facile Approach to New Pyrazole Derivatives. *Synthesis* **2010**, *2010* (11), 1781-1792.
67. Tolmachev, A. A.; Babichenko, L. N.; Sheinkman, A. K., Synthesis of 3,4-dihydroisoxazoles — Derivatives of ω -carbonyl-substituted 1,3,3-trimethyl-2-methyleneindolines and their chemical reactions. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29* (4), 446-451.
68. Golovko, T. V.; Solov'eva, N. P.; Anisimova, O. S.; Smirnova, O. B.; Evstratova, M. I.; Kiselev, S. S.; Granik, V. G., New synthesis of pyrido[4,3-b]indoles (γ -carboline) on the basis of indolin-2-one lactim ether. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 177-185.
69. Azimov, V. A.; Bychikhina, N. N.; Yakhontov, L. N., Azaindole derivatives. 59. Synthesis and chemical properties of 1-benzyl-4-dimethylamino-6-chloro-7-cyano-5-azaindoline. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, *17* (2), 155-159.
70. Granik, V. G.; Zhidkova, A. M.; Dubinskii, R. A., Acetals of lactams and acid amides, 35. Synthesis of condensed two- and three-ring pyridine systems on the basis of enamino amides. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18*, 395-400.
71. Granik, V. G.; Marchenko, N. B.; Vlasova, T. F.; Glushkov, R. G., Acetals of lactams and acid amides. XVIII. Reactions of N,N-dimethylformamide diethylacetal with tertiary enaminoamides and synthesis of 2-pyridone derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1976**, *12* (11), 1243-1245.
72. Granik, V. G.; Sochneva, E. O.; Solov'eva, N. P.; Kuleshova, E. F.; Anisimova, O. S., Acetals of lactams and acid amides. 33. Reaction of secondary enamino amides with amide acetals and synthesis of condensed pyrimidines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, *16* (8), 873-877.

73. Ershov, L. V.; Granik, V. G., Lactams of acetals and acid amides, 45. Synthesis of condensed 2-pyridones from activated amides, lactams, and lactones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, *21* (7), 771-774.
74. Azimov, V. A.; Bychikhina, N. N.; Yakhontov, L. N., Azaindole derivatives. 60. Nucleophilic substitution reactions in 6-chloro-5-azaindolines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, *17* (12), 1208-1213.
75. Granik, V. G.; Smetskaya, N. I.; Mukhina, N. A.; Persianova, I. V.; Klimenko, V. G., Acetals of lactams and acid amides, 39. Synthesis of three-ring derivatives of pyrido[1,2-a]pyrimidines on the basis of the dimethylformamide acetal with dicyanomethylenecycloalkanes. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 1027-1030.
76. Granik, V. G.; Dozorova, E. N.; Marchenko, N. B.; Budanova, L. I.; Kuzovkin, V. A.; Glushkov, R. G., Transamination with enamidines and a new method for the synthesis of oxolinic acid. *Pharm. Chem. J.* **1987**, *21* (10), 745-748.
77. Loudet, A.; Burgess, K., BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
78. James, M. L.; Gambhir, S. S., A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. *Physiol. Rev.* **2012**, *92* (2), 897-965.
79. Li, Z.; Lin, T. P.; Liu, S.; Huang, C. W.; Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P.; Conti, P. S., Rapid aqueous [¹⁸F]-labeling of a bodipy dye for positron emission tomography/fluorescence dual modality imaging. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (33), 9324-6.
80. Hendricks, J. A.; Keliher, E. J.; Wan, D.; Hilderbrand, S. A.; Weissleder, R.; Mazitschek, R., Synthesis of [¹⁸F]BODIPY: bifunctional reporter for hybrid optical/positron emission tomography imaging. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (19), 4603-4606.
81. Keliher, E. J.; Klubnick, J. A.; Reiner, T.; Mazitschek, R.; Weissleder, R., Efficient acid-catalyzed (¹⁸F)/(¹⁹F) fluoride exchange of BODIPY dyes. *ChemMedChem* **2014**, *9* (7), 1368-1373.
82. Liu, S.; Lin, T.-P.; Li, D.; Leamer, L.; Shan, H.; Li, Z.; Gabbai, F. P.; Conti, P. S., Lewis Acid-Assisted Isotopic ¹⁸F-¹⁹F Exchange in BODIPY Dyes: Facile

Generation of Positron Emission Tomography/Fluorescence Dual Modality Agents for Tumor Imaging *Theranostics* **2013**, *3*, 181-189.

83. Perrio, C.; Schmitt, S.; Pla, D.; Gabbai, F. P.; Chansaenpak, K.; Mestre-Voegtle, B.; Gras, E., [(18)F]-Fluoride capture and release: azeotropic drying free nucleophilic aromatic radiofluorination assisted by a phosphonium borane. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (2), 340-343.
84. Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziessel, R., Luminescent materials: locking pi-conjugated and heterocyclic ligands with boron(III). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (9), 2290-310.
85. Araneda, J. F.; Piers, W. E.; Heyne, B.; Parvez, M.; McDonald, R., High Stokes Shift Anilido-Pyridine Boron Difluoride Dyes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (51), 12214-12217.
86. Cheng, C.; Gao, N.; Yu, C.; Wang, Z.; Wang, J.; Hao, E.; Wei, Y.; Mu, X.; Tian, Y.; Ran, C.; Jiao, L., Diversity-oriented facile access to highly fluorescent membrane-permeable benz[c,d]indole N-heteroarene BF₂ dyes. *Org. Lett.* **2015**, *17* (2), 278-81.
87. Fischer, G. M.; Isomaki-Kron Dahl, M.; Gottker-Schnetmann, I.; Daltrozzo, E.; Zumbusch, A., Pyrrolopyrrole cyanine dyes: a new class of near-infrared dyes and fluorophores. *Chemistry* **2009**, *15* (19), 4857-64.
88. Fischer, G. M.; Klein, M. K.; Daltrozzo, E.; Zumbusch, A., Pyrrolopyrrole Cyanines: Effect of Substituents on Optical Properties. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (19), 3421-3429.
89. Fischer, G. M.; Jungst, C.; Isomaki-Kron Dahl, M.; Gauss, D.; Moller, H. M.; Daltrozzo, E.; Zumbusch, A., Asymmetric PPCys: strongly fluorescing NIR labels. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (29), 5289-91.
90. Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A., Chiral Copper-Semicorrin Complexes as Enantioselective Catalysts for the Cyclopropanation of Olefins by Diazo Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1005-1006.

91. Matt, P. v.; Pfaltz, A., Enantioselective Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Carboxamides with Semicorrin Cobalt Catalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 691-730.
92. Pfaltz, A., Chiral Semicorrins and Related Nitrogen Heterocycles. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345.
93. Leutenegger, U.; Madin, A.; Pfaltz, A., Enantioselective Reduction of α,β -Unsaturated Carboxylates with NaBH₄ and Catalytic Amounts of Chiral Cobalt Semicorrin Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 60-61.
94. Kläui, W.; Bongards, J.; Reiss, G. J., Novel Nickel(II) Complexes for the Catalytic Copolymerization of Ethylene and Carbon Monoxide: Polyketone Synthesis in Supercritical Carbon Dioxide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (21), 3894-3896.
95. Beckmann, U.; Eichberger, E.; Lindner, M.; Bongartz, M.; Kunz, P. C., Modular Routes Towards New N,O-Bidentate Ligands Containing an Electronically Delocalised β -Enaminone Chelating Backbone. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (24), 4139-4147.
96. Domhöver, B.; Kläui, W.; Kremer-Aach, A.; Bell, R.; Mootz, D., Catalytic Copolymerization of Ethene and Carbon Monoxide on Nickel Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (21), 3050-3052.
97. Drent, E.; Broekhoven, J. A. M. v.; Doyle, M. J., Efficient palladium catalysts for the copolymerization of carbon monoxide with olefins to produce perfectly alternating polyketones. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *417*, 235-251.
98. Drent, E.; Budzelaar, P. H. M., Palladium-Catalyzed Alternating Copolymerization of Alkenes and Carbon Monoxide. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 663-681.
99. Kuleshova, O. A.; Khilya, O. V.; Volovenko, Y. M., New method for the synthesis of 2-hetaryl-2-(1-R-pyrrolidin-2-ylidene)acetonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 83-85.
100. Rumble, J. R., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 98th ed.; CRC Press: 2017; p 84.

101. Khilya, O. V.; Volovnenko, T. A.; Turov, A. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V.; Volovenko, Y. M., Synthesis of 2-hetaryl-2-(terahydrofuran-2-ylidene)acetonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47* (9), 1141-1154.
102. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Mallet-Ladeira, S.; Dyakonenko, V.; Gras, E., Expedited Route to Fully Substituted Amino-Pyrazole Building Blocks and Their Further Transformations. *ACS Omega* **2017**, *2* (12), 8911-8927.
103. Takao, K.; Noda, K.; Morita, Y.; Nishimura, K.; Ikeda, Y., Molecular and Crystal Structures of Uranyl Nitrate Complexes with N-Alkylated 2-Pyrrolidone Derivatives: Design and Optimization of Promising Precipitant for Uranyl Ion. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8* (7), 2364-2376.
104. Kostyuchenko, N. P.; Granik, V. G.; Zhidkova, A. M.; Glushkov, R. G.; Sheinker, Y. N., Investigation of the internal rotation in cyclic enamines by PMR spectroscopy. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, *10*, 1053-1059.
105. Shvo, Y.; Shanan-Atidi, H., Internal Rotation in Olefins. II. Thermodynamic and Kinetic Investigation by Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (11), 6689-6696.
106. Shvo, Y.; Shanan-Atidi, H., Internal Rotation in Olefins. I. Kinetic Investigation by Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (11), 6683-6689.
107. Dobridnev, A. V.; Volovnenko, T. A.; Turov, A. V.; Volovenko, Y. M., Synthesis and properties of 3-cyano-3-hetarylylidene-2-oxopropyl ethanethioates and 4-cyano-4-hetarylylidene-3-oxobutyl ethanethioates. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 887-895.
108. Cheng, X.; Merz, K. H.; Vatter, S.; Zeller, J.; Muehlbeyer, S.; Thommet, A.; Christ, J.; Wolfl, S.; Eisenbrand, G., Identification of a Water-Soluble Indirubin Derivative as Potent Inhibitor of Insulin-like Growth Factor 1 Receptor through Structural Modification of the Parent Natural Molecule. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (12), 4949-4962.

109. Cheng, X.; Rasque, P.; Vatter, S.; Merz, K. H.; Eisenbrand, G., Synthesis and cytotoxicity of novel indirubin-5-carboxamides. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (12), 4509-4515.
110. Shemehen, R. V.; Kuleshova, O. O.; Milokhov, D. S.; Dobrydnev, A. V.; Khilya, O. V.; Volovenko, Y. M., Functionalized Heterocycles Based on α -Azahetarylacetonitriles. *Ukr. Khim. Zh.* **2017**, *83* (1), 26-42.
111. Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M., 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol: A Recyclable Organocatalyst for N-Boc Protection of Amines. *Synthesis* **2008**, *2008* (19), 3126-3130.
112. Skinner, P. J.; Webb, P. J.; Sage, C. R.; Dang, T. H.; Pride, C. C.; Chen, R.; Tamura, S. Y.; Richman, J. G.; Connolly, D. T.; Semple, G., 5-N,N-Disubstituted 5-aminopyrazole-3-carboxylic acids are highly potent agonists of GPR109b. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (15), 4207-4209.
113. Peat, A. J.; Boucheron, J. A.; Dickerson, S. H.; Garrido, D.; Mills, W.; Peckham, J.; Preugschat, F.; Smalley, T.; Schweiker, S. L.; Wilson, J. R.; Wang, T. Y.; Zhou, H. Q.; Thomson, S. A., Novel pyrazolopyrimidine derivatives as GSK-3 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (9), 2121-2125.
114. Organ, M. G.; Mayer, S., Synthesis of 4-(5-Iodo-3-Methylpyrazolyl) Phenylsulfonamide and Its Elaboration To a COX II Inhibitor Library by Solution-Phase Suzuki Coupling Using Pd/C as a Solid-Supported Catalyst. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5* (2), 118-124.
115. Doyle, M. P.; Dellaria, J. F.; Siegfried, B.; Bishop, S. W., Reductive Deamination of Arylamines by Alkyl Nitrites in N,N-Dimethylformamide. A Direct Conversion of Arylamines to Aromatic Hydrocarbons. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (22), 3494-3498.
116. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: 2007 ; p 841.
117. Seebach, D.; Enders, D., Umpolung of Amine Reactivity. Nucleophilic α -(Secondary Amino)-alkylation via Metalated Nitrosamines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14* (1), 15-32.

118. Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C., Mild Palladium-Catalyzed Regioselective Direct Arylation of Azoles Promoted by Tetrabutylammonium Acetate. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013 (25), 5621-5630.
119. Doucet, H.; Ammar, H.; Beladhria, A.; Beydoun, K.; Salem, R., Pd-Catalysed Direct 5-Arylation of 1-Methylpyrazole with Aryl Bromides. *Synthesis* **2011**, 2011 (16), 2553-2560.
120. Smirnova, O. B.; Golovko, T. V.; Alekseeva, L. M.; Chernyshev, V. V.; Granika, V. G., 2-Dicyanomethylidene-3-ethoxymethylidene-2,3-dihydroindole in the synthesis of fused tri- and tetracyclic systems. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 177-185.
121. Smirnova, O. B.; Golovko, T. V.; Alekseeva, L. M.; Shashkov, A. S.; Granik, V. G., A new approach to the synthesis of pyrido[4,3-b]indole derivatives (γ -carboline) via cyclization of enamino dinitriles. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, 57, 2410-2417.
122. Golovko, T. V.; Smirnova, O. B.; Solov'eva, N. P.; Anisimova, O. S.; Granik, V. G., New synthesis of benzo[b][1,6]naphthyridines and pyrido[4,3-b]benz[f]azepines from lactim ethers of 3,4-dihydrocarbostyryl and 1H-2,3,4,5-tetrahydrobenz[b]azepin-2-one. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56, 1032-1040.
123. Dondas, H. A.; Hempshall, A.; Narramore, S.; Kilner, C.; Fishwick, C. W. G.; Grigg, R., γ -Carboline AC190 analogues via palladium catalysed allene insertion stereo and regioselective 3- and 5-component cascades. *Tetrahedron* **2016**, 72 (10), 1316-1329.
124. Otto, R.; Penzis, R.; Gaube, F.; Winckler, T.; Appenroth, D.; Fleck, C.; Trankle, C.; Lehmann, J.; Enzensperger, C., Beta and gamma carboline derivatives as potential anti-Alzheimer agents: A comparison. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87, 63-70.
125. Abdulla, R. F.; Brinkmeyer, R. S., The chemistry of formamide acetals. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1675-1735.
126. Бабачев, Ф. С.; Шаранин, Ю. А.; Промоненков, В. К.; Литвинов, В. П.; Воловенко, Ю. М., *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп.* Наук. думка: Киев, 1987.

127. Ryabova, S. Y.; Alekseeva, L. M.; Granik, V. G., Synthesis and some transformations of derivatives of pyrido[3,2-b]indole (δ -carboline). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 997-1004.
128. Ryabova, S. Y.; Alekseeva, L. M.; Granik, V. G., 2-Formyl-3-arylaminoindoles in the synthesis of 1,2- and 1,4-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]indole (δ -carboline) derivatives. *Pharm. Chem. J.* **1996**, *30* (9), 579-584.
129. Blake, A. J.; McNab, H.; Monahan, L. C.; Parsons, S.; Stevenson, E., Two C-unsubstituted enaminals. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1996**, *52*, 2814-2818.
130. Brisander, M.; Harris, S. G.; Lloyd, D.; McNab, H.; Parsons, S., Diazepines. Part 30.1 A Comparison between the Extent of Delocalisation of Electrons in a Vinamidine and its Protonated Form. Crystal and Molecular Structure of Two 2,3-Dihydro-1,4-diazepines. *Journal of Chemical Research* **1998**, (2), 72-73.
131. Scherban, V. V.; Kuleshova, O. O.; Keda, T. E.; Khilya, O. V.; Zaporozhets, O. A.; Volovenko, Y. M. In *Modern trends 2016*, Book of abstracts of Kyiv conference on analytical chemistry, Kyiv, Ukraine, 18-22 October 2016; Taras Shevchenko National University of Kyiv: Kyiv, Ukraine, 2016; p 22.
132. Smith, M. B.; March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: 2007; p 416.
133. Taft, R. W.; Kamlet, M. J., The Solvatochromic Comparison Method. 2. The a-Scale of Solvent Hydrogen-Bond Donor (HBD) Acidities. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (10), 2886-2894.
134. Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com> (accessed March 21, 2018).
135. Massue, J.; Frath, D.; Retailleau, P.; Ulrich, G.; Ziessel, R., Synthesis of luminescent ethynyl-extended regioisomers of borate complexes based on 2-(2'-hydroxyphenyl)benzoxazole. *Chemistry* **2013**, *19* (17), 5375-86.
136. Kuleshova, O. O.; Makeev, A. M.; Keda, T. Y.; Khilya, O. V.; Zaporozhets, O. A.; Volovenko, Y. M.; Gras, E. In *Modern trends 2017*, Book of abstracts of Kyiv conference on analytical chemistry, Kyiv, Ukraine, 18-21 October 2017; Taras Schevchenko National University of Kyiv: Kyiv, Ukraine, 2017; p 183.

137. Hu, R.; Gomez-Duran, C. F.; Lam, J. W.; Belmonte-Vazquez, J. L.; Deng, C.; Chen, S.; Ye, R.; Pena-Cabrera, E.; Zhong, Y.; Wong, K. S.; Tang, B. Z., Synthesis, solvatochromism, aggregation-induced emission and cell imaging of tetraphenylethene-containing BODIPY derivatives with large Stokes shifts. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (81), 10099-10101.
138. Hong, Y.; Lam, J. W.; Tang, B. Z., Aggregation-induced emission: phenomenon, mechanism and applications. *Chem. Commun.* **2009**, 0, 4332-4353.
139. Lavis, L. D.; Raines, R. T., Bright ideas for chemical biology. *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3 (3), 142-155.
140. Ковальська, Н.; Каряка, Н.; Ліціс, О.; Кулешова, О.; Хиля, О.; Слива, Т.; Амірханов, В., Спектральні властивості координаційних сполук перехідних металів з гетероциклічними енамінітрилами *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія.* **2015**, 1 (51), 16-19.
141. Amirkhanov, V. M.; Volovenko, Y. M.; Davidenko, N. A.; Kuleshova, E. A.; Litsis, O. O.; Mokrinskaya, E. V.; Sliva, T. Y.; Khilya, O. V.; Chuprina, N. G., Photovoltaic properties of polymeric film composites with Ni(II), Co(II), and Cu(II) complexes. *Theor. Exp. Chem.* **2017**, 53 (3), 187-193.
142. Scherban, V. V.; Kuleshova, O. O.; Novodvorskyi, E. M.; Keda, T. I.; Khilya, O. V.; Zaporozhets, O. A.; Volovenko, Y. M. In *9th International conference in chemistry Kyiv-Toulouse*, Materials of reports and performances, Kyiv, Ukraine, 4-9th June 2017; Kyiv, Ukraine, 2017; p 256.
143. Bent, H. E.; French, C. L., The Structure of Ferric Thiocyanate and its Dissociation in Aqueous Solution *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 568-572.
144. Zaijun, L.; Jiaomai, P., Advances in synthesis and application of the derivatives of porphyrin as reagents in analytical chemistry. *Rev. Anal. Chem.* **2011**, 21 (3), 167-232.
145. Jones, G.; Jackson, W. R.; Choi, C. Y.; Bergmark, W. R., Solvent effects on emission yield and lifetime for coumarin laser dyes. Requirements for a rotatory decay mechanism. *J. Phys. Chem.* **1985**, 89 (2), 294-300.

ДОДАТКИ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

(5 статей у фахових виданнях, 12 тез доповідей):

1. Ковальська, Н.; Каряка, Н.; Ліціс, О.; **Кулешова, О.**; Хиля, О.; Слива, Т.; Амірханов В. Спектральні властивості координаційних сполук перехідних металів з гетероциклічними енамінонітрилами. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Хімія* **2015**, 1 (51), ст. 16-19.
2. Шемеген, Р.В.; **Кулешова, О.О.**; Мілохов, Д.С.; Добриднєв, О.В.; Хиля, О.В.; Воловенко, Ю.М. Функціоналізовані гетероцикли на основі α -азагетарилацетонітрилів (оглядова стаття). *Укр. Хім. Журн.* **2017**, 83 (1), ст. 26-42.
3. Amirkhanov, V.M.; Volovenko, Yu.M.; Davidenko, N.A.; **Kuleshova, E.A.**; Litsis, O.O.; Mokrinskaya, E.V.; Sliva, T.Yu.; Khilya, O.V.; Chuprina, N.G. Photovoltaic properties of polymeric film composites with Ni(II), Co(II) and Cu(II) complexes, *Theor. Exp. Chem.*, **2017**, 53 (3), 187-193. [Russian Original **2017**, 53 (3), 176-181].
4. **Kuleshova, O.**; Khilya, O.; Volovenko, Yu.; Mallet-Ladeira, S.; Dyakonenko, V.; Gras, E. Expedited route to fully substituted amino-pyrazole building blocks and their further transformations. *ACS Omega*, **2017**, 2, 8911-8927.
5. **Kuleshova, O.A.**; Khilya, O.V.; Volovenko, Yu.M. New method for the synthesis of 2-hetaryl-2-(1-R-pyrrolidin-2-ylidene)acetonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 83-85. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2018**, 54, 83-85]
6. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras E. Functionalized azaheterocycles: straightforward approaches to new bimodal imaging probes. Materials of reports and performances of 8th International conference in chemistry Toulouse-Kiev, Toulouse, France, 1-3d June **2015**; p. 193.

7. Щербань, В.В.; Кулешова, О.О.; Кеда, Т.Є.; Хиля, О.В.; Запорожець, О.А. Нові гетероциклічні похідні бензотіазолу як перспективні спектроскопічні реагенти. *Сучасні проблеми хімії*, Збірка тез доповідей Сімнадцятої міжнародної конференції студентів та аспірантів, Київ, Україна, 18-20 травня **2016**; с. 112.
8. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras, E. Azahetarylacetonitrile chemistry: prospects seeing with fresh eyes. *Journées de chimie organique September*, Programme and Book of Abstracts, Palaiseau, France 7-9 September **2016**; p. 367.
9. Scherban V.V., Kuleshova O.O., Keda T.E., Khilya O.V., Zaporozhets O.A., Volovenko Yu.M. New heterocyclic derivatives of benzothiazole as promising spectroscopic reagents. *Modern trends 2016*, Book of abstracts of Kyiv conference on analytical chemistry, Kyiv, Ukraine, 18-22 October **2016**; p.22.
10. Кулешова, О.О.; Хиля, О.В.; Воловенко, Ю.М.; Грас, Е. Функціоналізовані азагетероцикли в якості нових бімодальних зондів для візуалізації на клітинному рівні. *Об'єднані наукою: перспективи міждисциплінарних досліджень*, Матеріали Третьої Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених, Київ, Україна, 17-18 листопада **2016**; с. 51-53.
11. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras E. Toward the synthesis of fully substituted 4-hetarylazoles. *9th International conference in chemistry Kyiv-Toulouse*, Materials of reports and performances, Kyiv, Ukraine, 4-9th June **2017**; p. 89.
12. Scherban V.V., Kuleshova O.O., Novodvorskyi E.M., Keda T.Ie., Khilya O.V., Zaporozhets O.A., Volovenko Yu.M. Benzothiazole and benzoxazole derivatives as novel optical probes for Zinc determination. *9th International conference in chemistry Kyiv-Toulouse*, Materials of reports and performances, Kyiv, Ukraine, 4-9th June **2017**; p. 256.
13. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras E. Synthesis of 1,2-azoles via a cascade of addition-ring closure-ring opening. *Modern chemistry problems*,

Book of abstracts of 18th International conference for Students and PhD students, Kyiv, Ukraine, 17-19th May, **2017**; p. 98.

14. Щербань, В.В.; Кулешова, О.О.; Кеда, Т.Є.; Хиля, О.В.; Запорожець, О.А. Гетероциклічні похідні бензотіазолу та бензоксазолу для спектрофотометричного визначення цинку, *Сучасні проблеми хімії*, Збірка тез доповідей Вісімнадцятої міжнародної конференції студентів та аспірантів, Київ, Україна, 17-19 травня **2017**; с. 38.
15. Scherban V.V., Kuleshova O.O., Novodvorskyi E.M., Keda T.Y., Khilya O.V., Zaporozhets O.A., Volovenko Yu.M. Benzothiazole and benzoxazole derivatives as novel optical probes for Zinc determination. *Modern trends 2017*, Book of abstracts of Kyiv conference on analytical chemistry, Kyiv, Ukraine, 18-21 October **2017**; p.32.
16. Kuleshova, O.O.; Makeev, A.M.; Keda, T.Y, Khilya, O.V.; Zaporozhets, O.A.; Volovenko, Yu.M.; Gras, E. Functionalized azaheterocycles as a promising tool for *in vivo* and *in vitro* studies. *Modern trends 2017*, Book of abstracts of Kyiv conference on analytical chemistry, Kyiv, Ukraine, 18-21 October **2017**; p. 183.
17. Kuleshova, O.O.; Khilya, O.V.; Volovenko, Yu.M.; Gras, E. Nouvelles approches de 4-hetarylpyrazoles totalement substitués. *Langues, sciences et pratiques*, Actes du 1^{er} Colloque international francophone en Ukraine, Kiev, Ukraine, 19-20 Octobre **2017** (*Мови, науки та практики*, Матеріали Першої Міжнародної франкофонної науково-практичної конференції в Україні); p.84.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

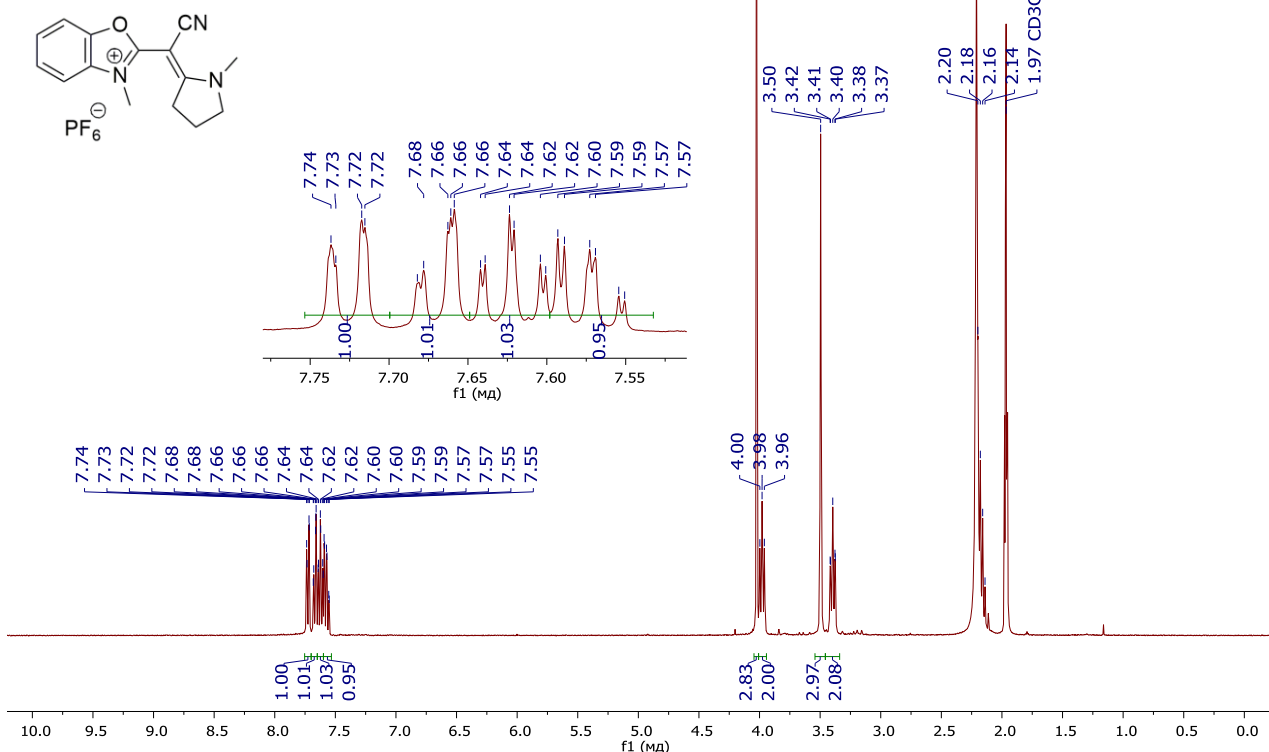
(12 конференцій):

1. 8th International Conference in Chemistry “Toulouse-Kiev”. Toulouse, France, 1-3^d June 2015, очна (усна доповідь).
2. XVII міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». Київ, Україна, 18-20 травня 2016, очна (усна доповідь)
3. International conference “Journées de chimie organique”. Palaiseau, France, 7-9 September 2016, очна (стендова доповідь).
4. Kyiv Conference on analytical chemistry: Modern trends 2016, Kyiv, Ukraine 18-22 October, 2016, очна (стендова доповідь).
5. Третя Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених: Об’єднані наукою: перспективи міждисциплінарних досліджень. Київ, Україна, 17-18 листопада, 2016, очна (усна доповідь).
6. 18th International conference for Students and PhD students “Modern chemistry problems”. Kyiv, Ukraine, 17-19 May 2017, очна (стендова доповідь).
7. XVIII міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». Київ, Україна, 17-19 травня 2017, очна (усна доповідь)
8. 9th International conference in chemistry Kyiv-Toulouse. Kyiv, Ukraine, 4-9th, 2017, очна (усна доповідь).
9. 9th International conference in chemistry Kyiv-Toulouse. Kyiv, Ukraine, 4-9th, 2017, очна (стендова доповідь).
10. Kyiv Conference on analytical chemistry: Modern trends 2017. Kyiv, Ukraine, 18-21 October 2017, очна (стендова доповідь).
11. Kyiv Conference on analytical chemistry: Modern trends 2017. Kyiv, Ukraine, 18-21 October 2017, очна (стендова доповідь).
12. “Langues, sciences et pratiques”, actes du 1^{er} Colloque international francophone en Ukraine (Перша Міжнародна франкофонна науково-практична конференція в Україні «Мови, науки та практики»). Kyiv, Ukraine, 19-20 October 2017, очна (усна доповідь).

2-(ціано(1-метилпіролідин-2-ілден)метил)-3-метилбензо[d]оксазол-3-іній гексафлуорофосфат (2.21).

okuG0580.1.fid
BzoNMeNMePF6
Day_H1_int_SHORT CD3CN /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 12

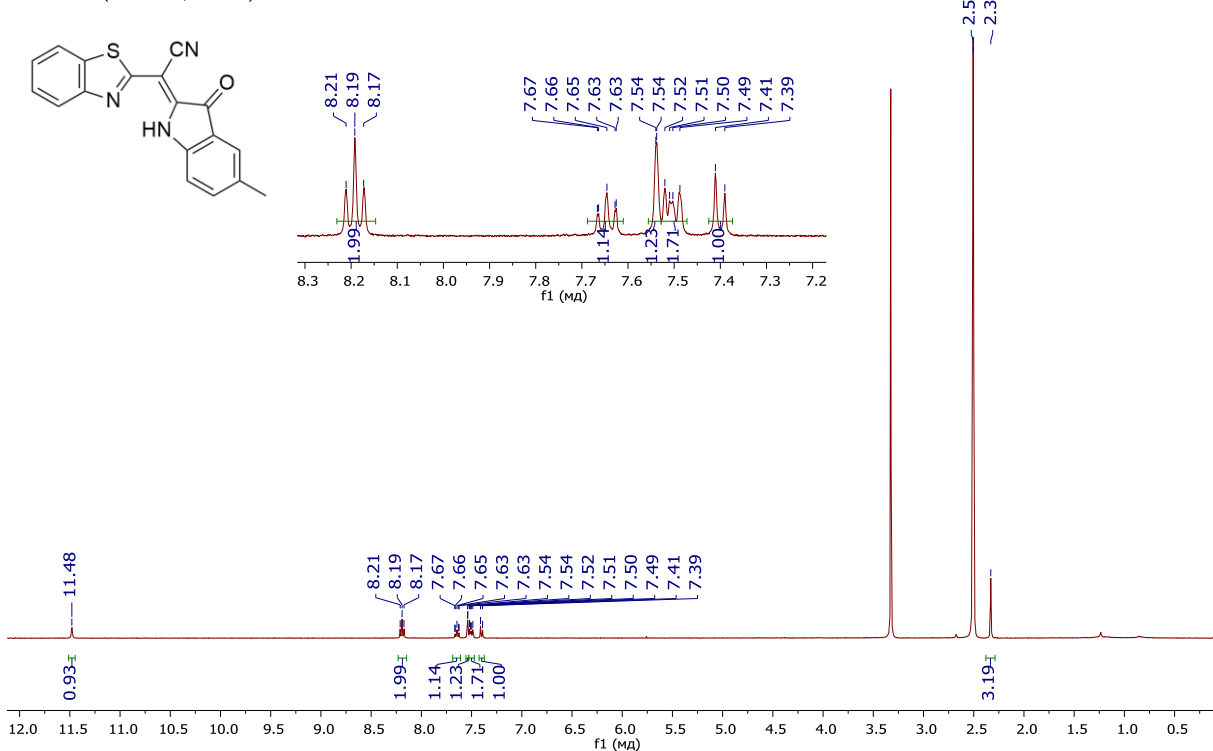
¹H NMR (400 MHz, CD₃CN)



(Z)-2-(бензо[d]тіазол-2-іл)-2-(5-метил-3-оксоіндолін-2-ілден)ацетонітрил (2.23b).

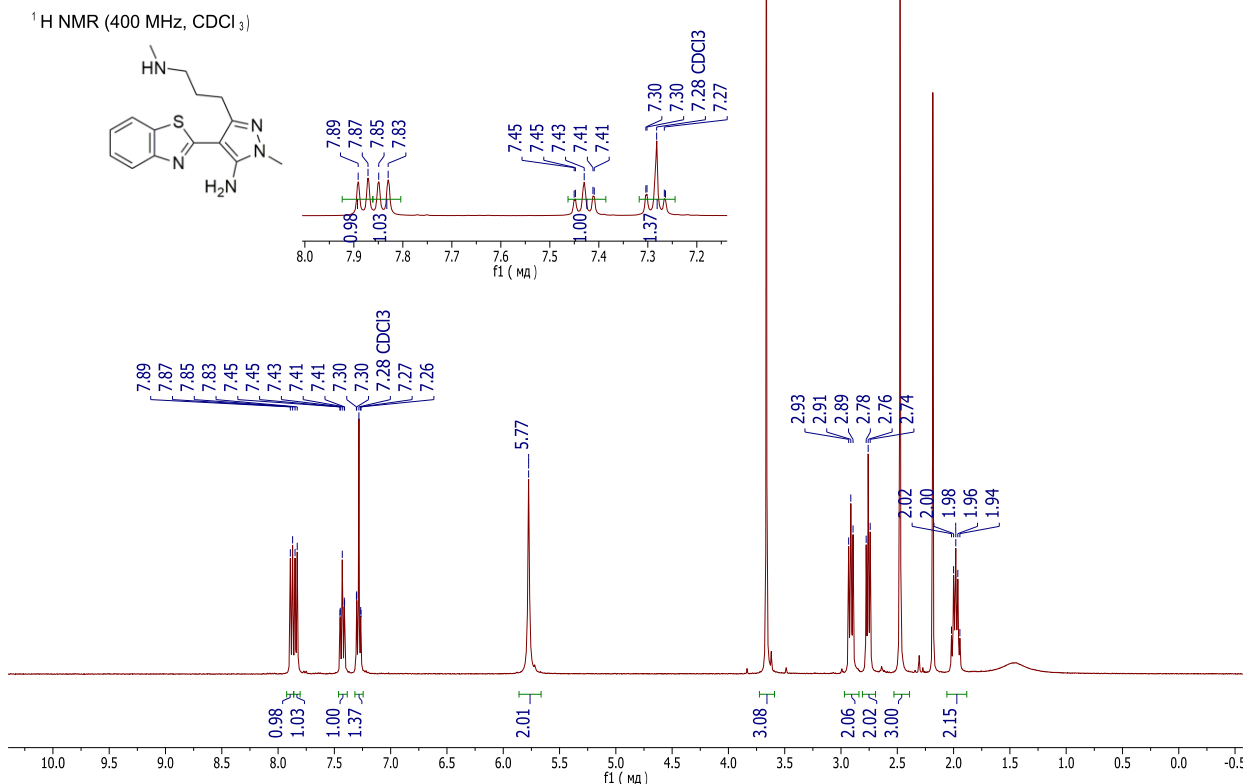
okuG0602.1.fid
BTIsMe 0.0032g
Day_H1_int_SHORT DMSO /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 7

¹H NMR (400 MHz, DMSO)



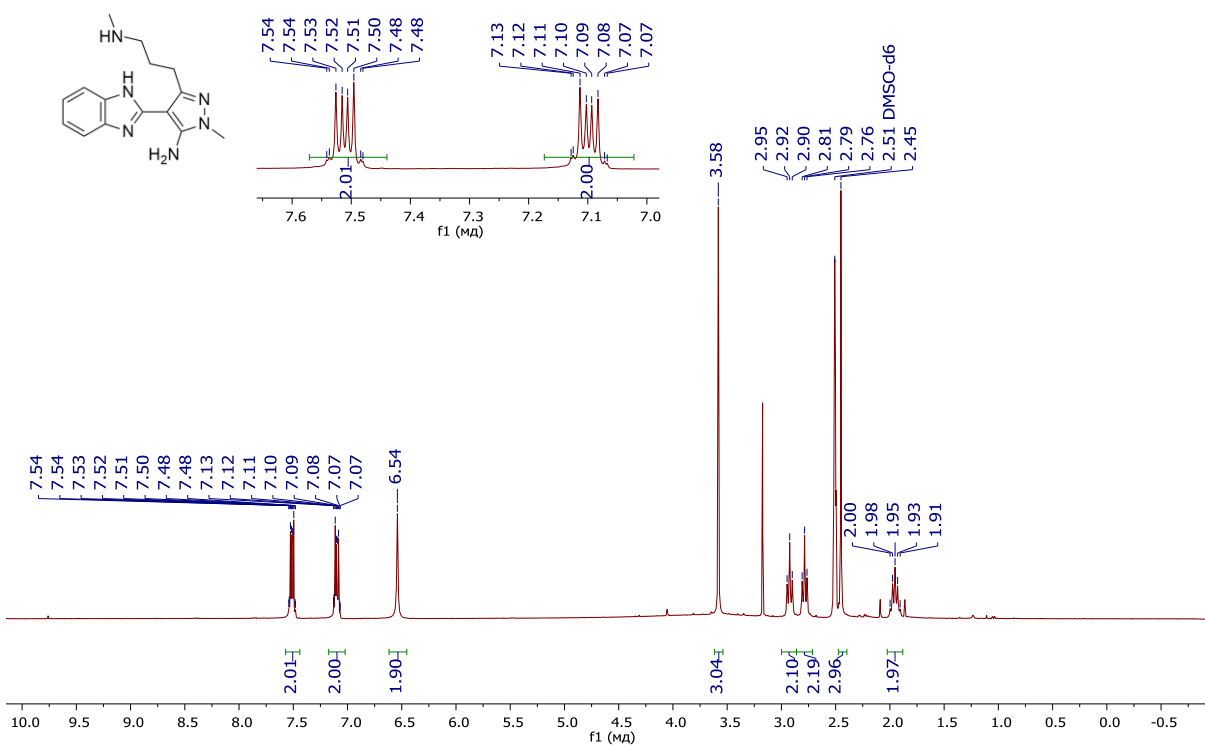
4-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-піразол-5-амін (3.1a).

okuG0292.1.fid
113 after acetone dry
Night_H1_int_SHORT CDCl3 /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 32

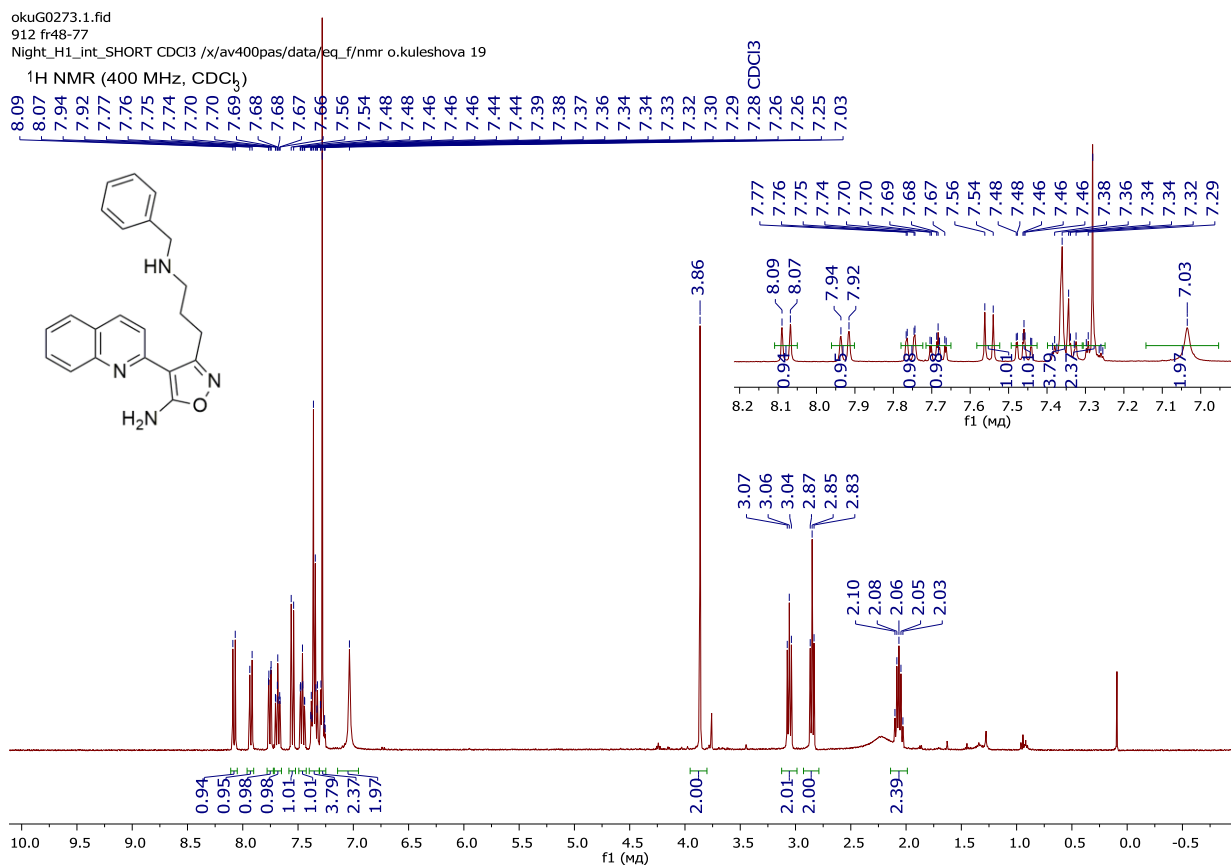


4-(1H-Бензо[d]імідазол-2-іл)-1-метил-3-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-піразол-5-амін (3.3a).

okuH0351.1.fid
212 11mg
Night_H1_int_SHORT DMSO /x/av300pas/eq_f o.kuleshova 1
¹H NMR (300 MHz, DMSO)



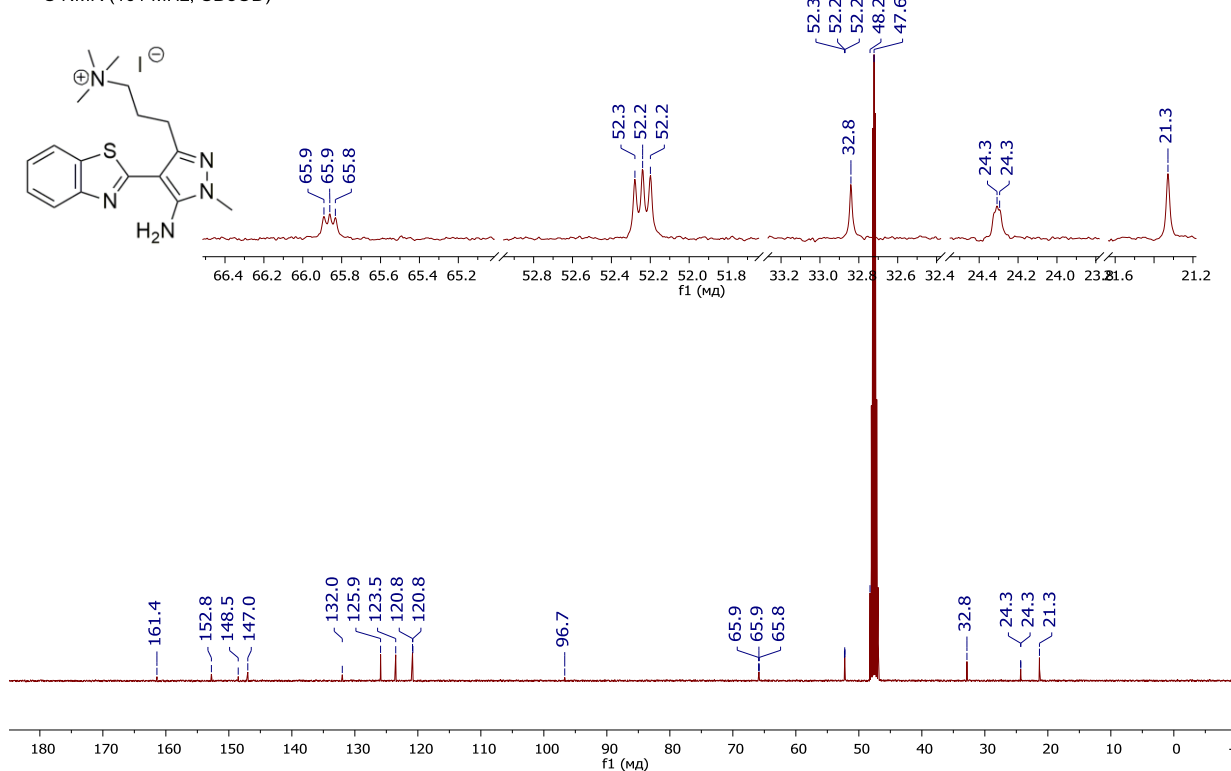
3-(3-(Бензиламіно)пропіл)-4-(хінолін-2-іл)-ізоксазол-5-амін (3.5b).



3-(5-Аміно-4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)-N,N,N-триметилпропан-1-амоній йодид (3.8).

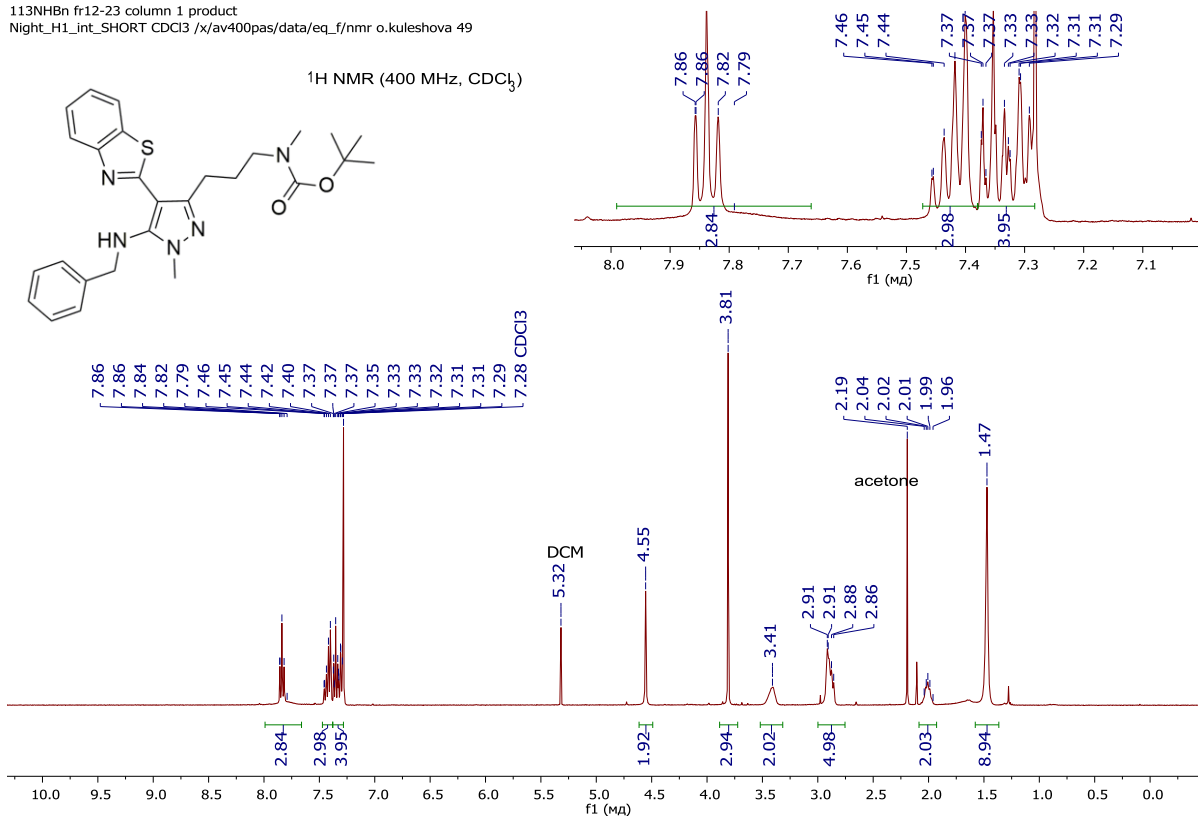
okuG0310.1.fid
113_MeI
Night_C13_DECOUPLE_H1_LONG MeOD /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 45

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD)



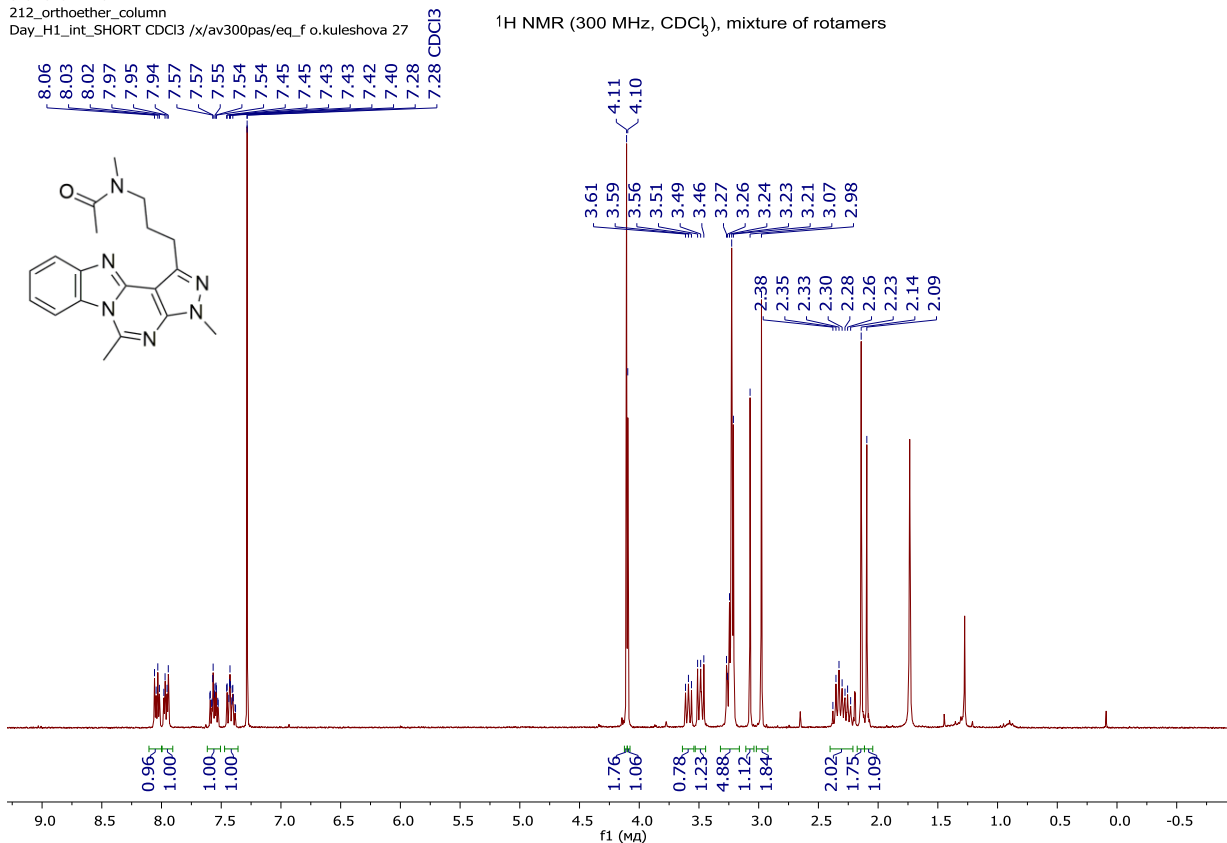
трет-Бутил 3(4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-5-(бензиламіно)-1-метил-1H-піразол-3-іл)пропіл(метил)карбамат (3.10).

okuG0746.1.fid
113NHNb fr12-23 column 1 product
Night_H1_int_SHORT CDCl₃ /x/av400pas/data/eq_ff/nmr o.kuleshova 49



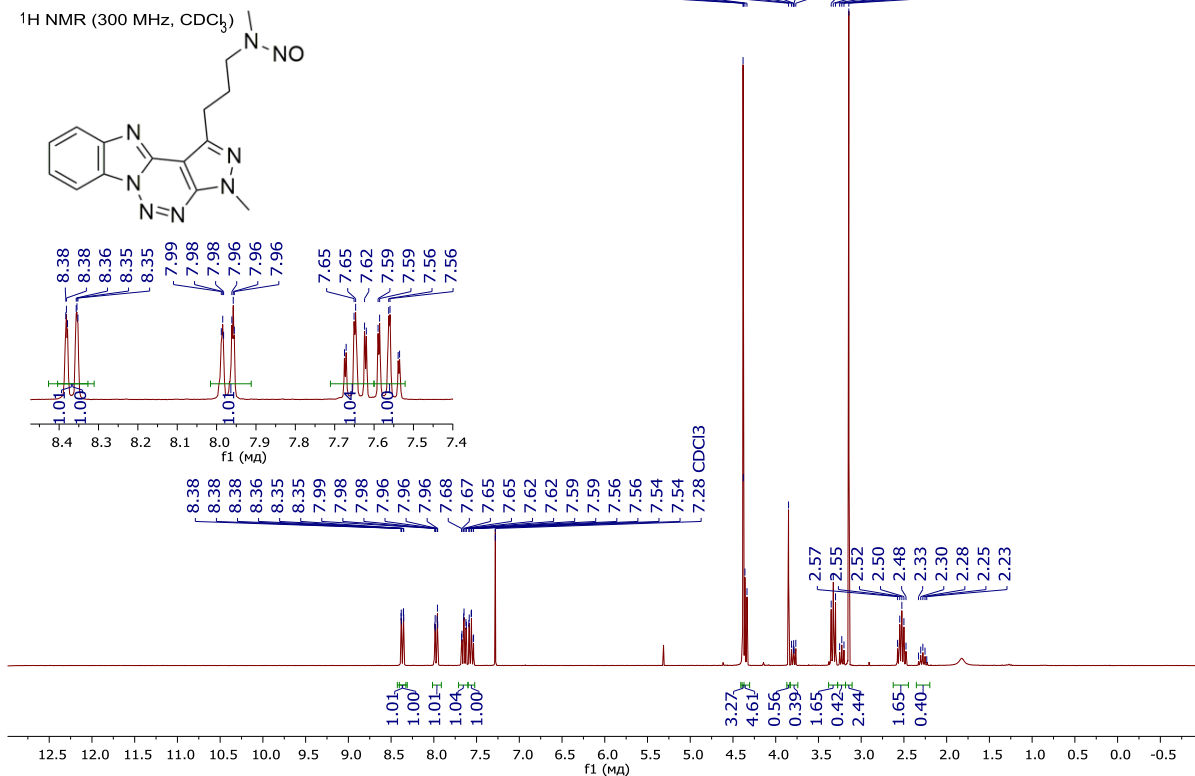
N-(3-(3,5-Диметил-3H-бензо[4,5]імідазол[1,2-с]-піразоло[4,3-е]піримідин-1-іл)пропіл)-N-метилацетамід (3.11). Суміш ротамерів.

okuH0407.1.fid
212_orthoether_column
Day_H1_int_SHORT CDCl₃ /x/av300pas/eq_f o.kuleshova 27



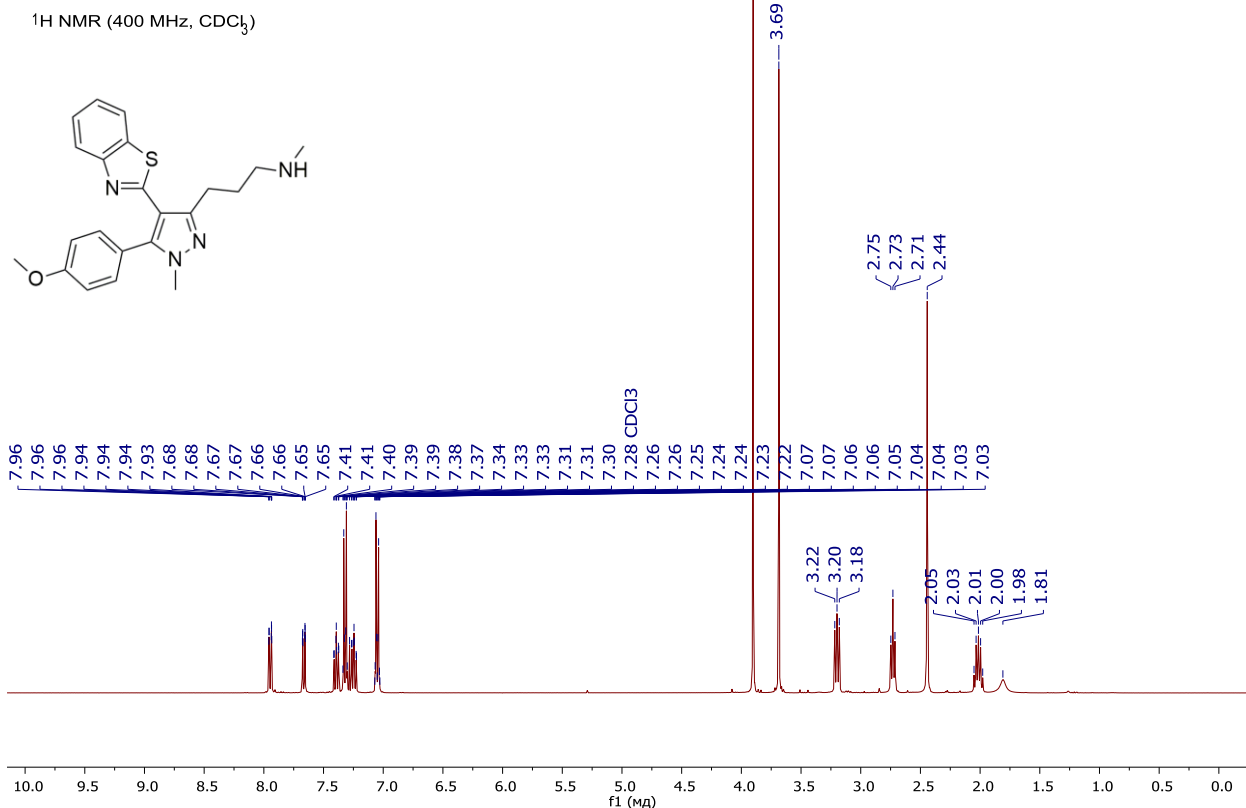
N-Метил-*N*-(3-(3-метил-3Н-бензо[4,5]імідазо[1,2-с]піразоло[4,3-е][1,2,3]триазин-1-іл)пропіл)нітрозоамід (3.12).

okuH0670.1.fid
212N3NO
Night_H1_int_SHORT CDCl3 /x/av300pas/eq_f o.kuleshova 23



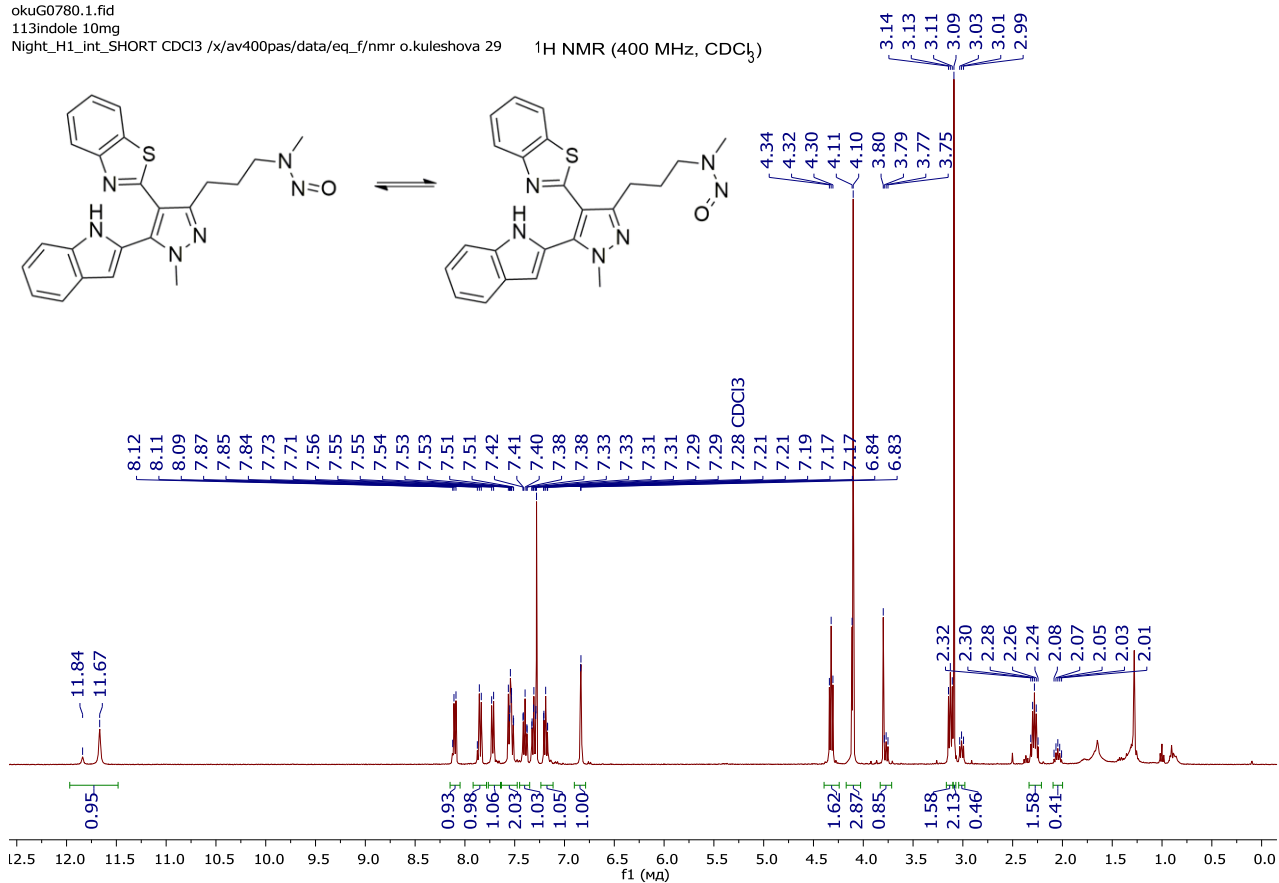
3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-3-іл)-*N*-метилпропан-1-амін (3.16a).

okuG0507.1.fid
113 Ph OMe after MeOH NH3
Night_H1_int_SHORT CDCl3 /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 26



N-(3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-(1*H*-індол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)пропіл)-*N*-метилнітрозамід (3.20).

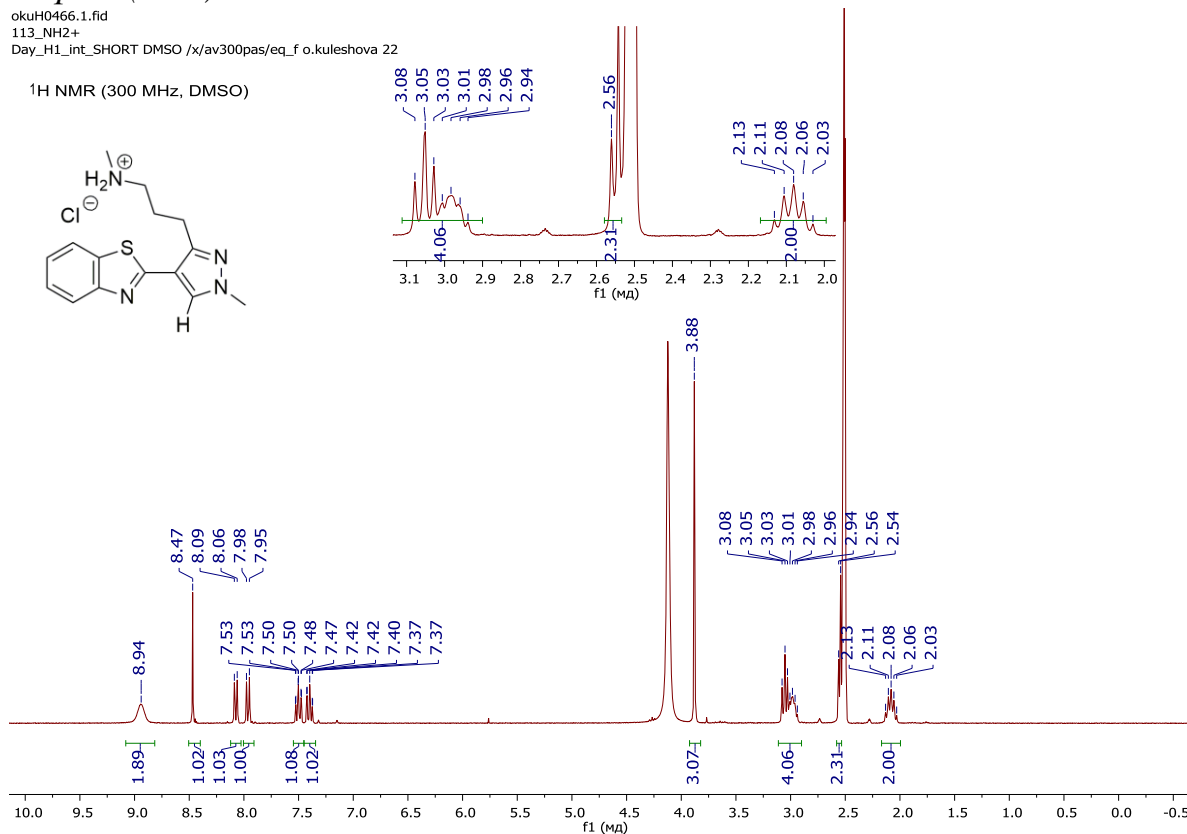
okuG0780.1.fid
113indole 10mg
Night_H1_int_SHORT CDCl₃ /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 29 1H NMR (400 MHz, CDCl₃)



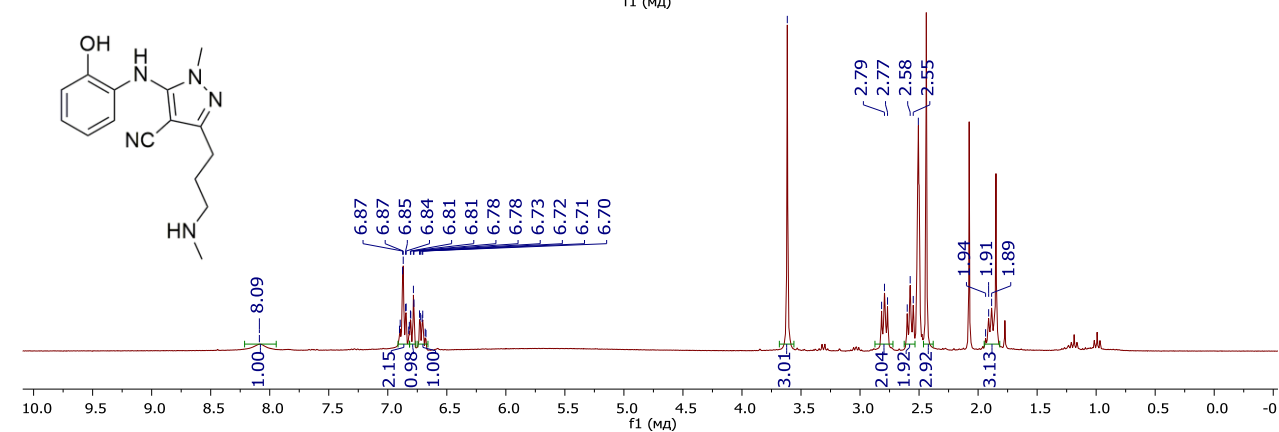
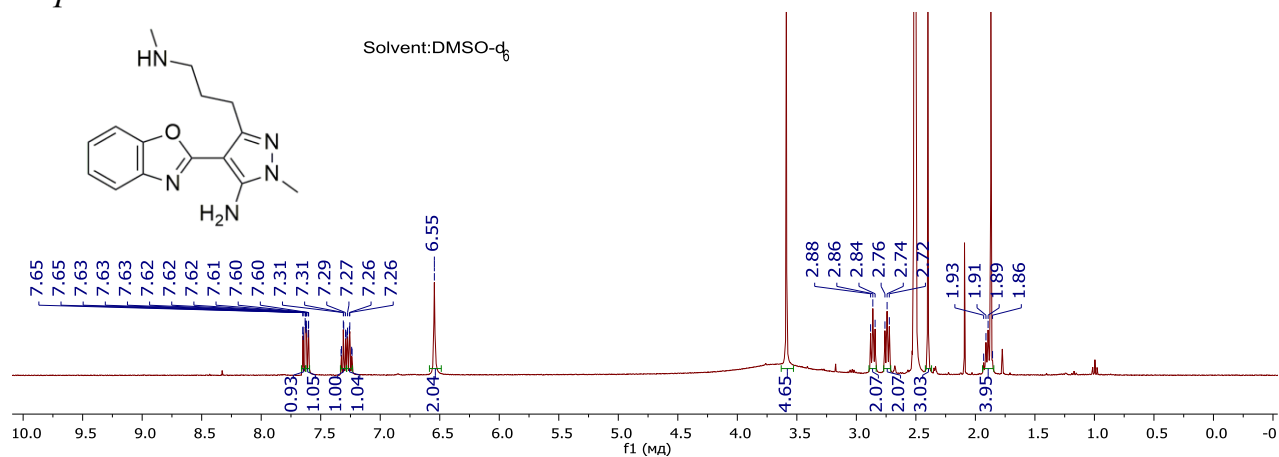
3-(4-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-метилпропан-1-амоній хлорид (3.22).

okuH0466.1.fid
113_NH2+
Day_H1_int_SHORT DMSO /x/av300pas/eq_f o.kuleshova 22

1H NMR (300 MHz, DMSO)

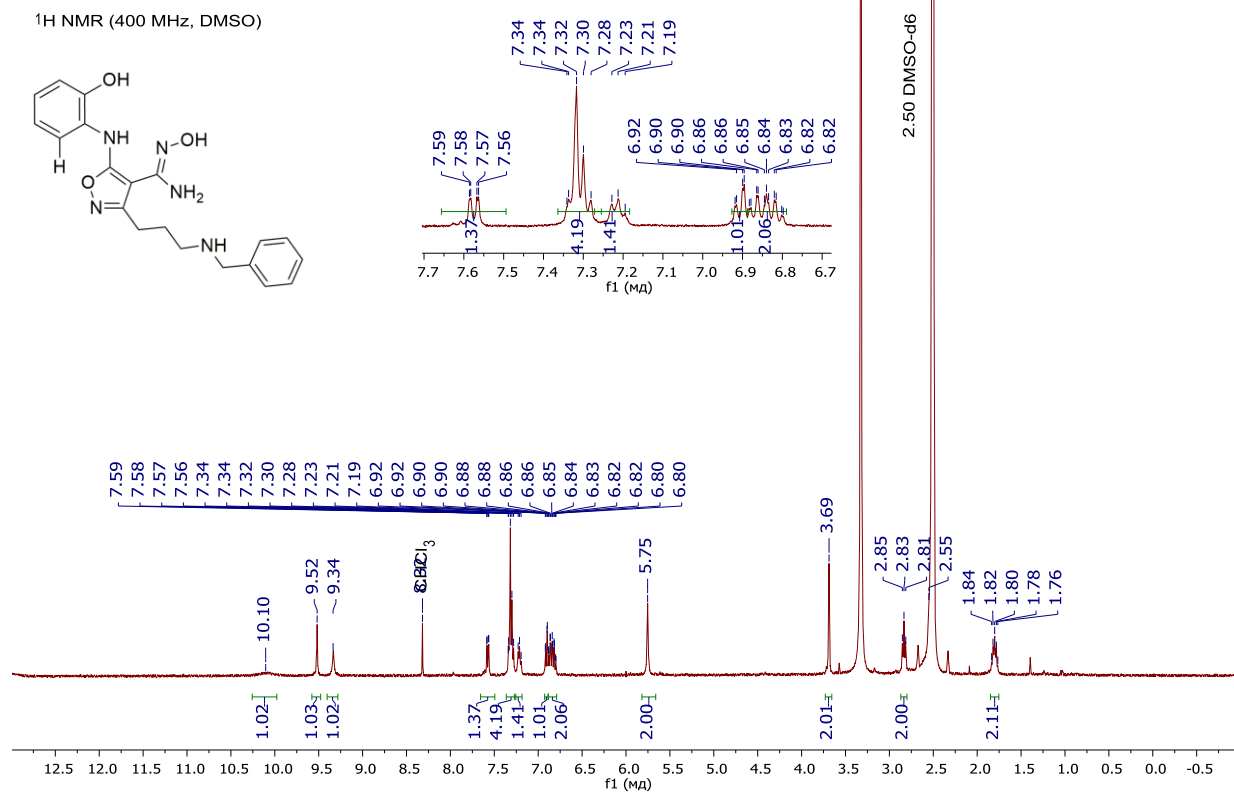


Порівняння 3.23a та 3.24a



(Z)-3-(3-(Бензиламіно)пропіл)-N'-гідрокси-5-((2-гідроксифеніл)аміно)ізоксазол-4-карбоксимід (3.26b).

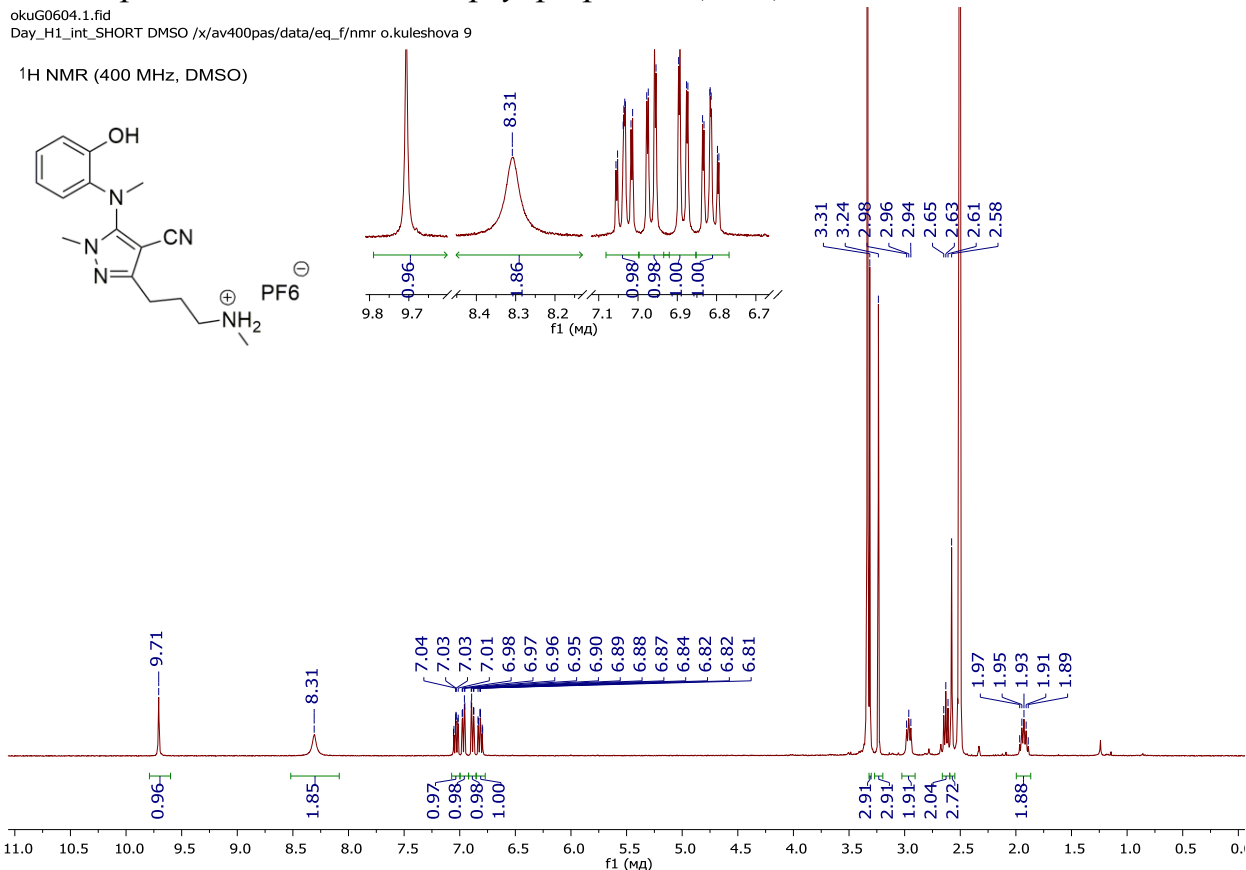
okuG0259.1.fid
714 separated with CHCl₃
Day_H1_int_SHORT DMSO /x/av400pas/data/eq_ff/nmr o.kuleshova 4



3-(4-Ціано-5-((2-гідроксифеніл)(метил)аміно)-1-метил-1H-піразол-3-іл)-N-метилпропан-1-амоній гексафлуорофосат (3.28).

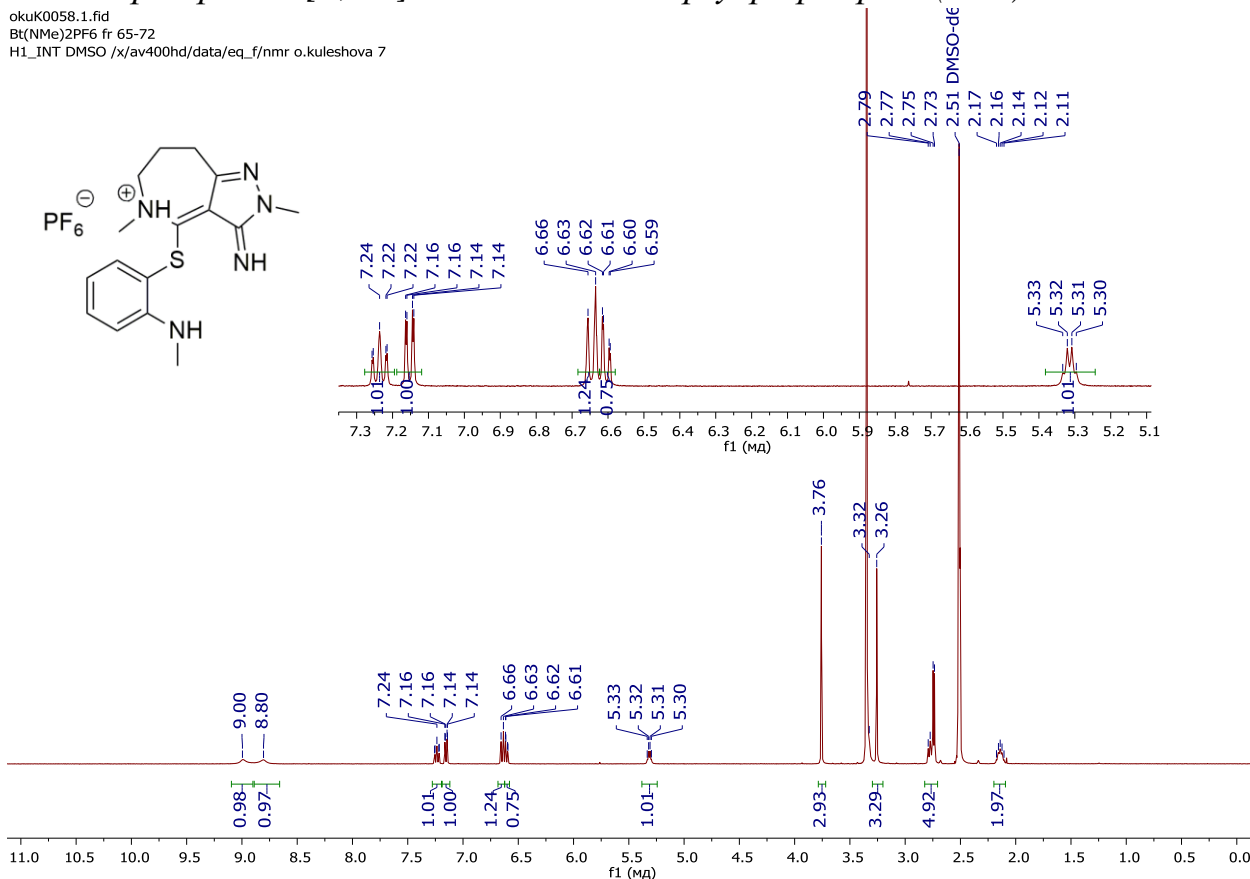
okuG0604.1.fid
Day_H1_int_SHORT DMSO /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 9

¹H NMR (400 MHz, DMSO)



3-Іміно-2,5-диметил-4-((2-(метиламіно)феніл)тіо)-2,3,5,6,7,8-гексагідропіразоло[4,3-с]азепін-1-ій гексафлуорофосфат (3.30).

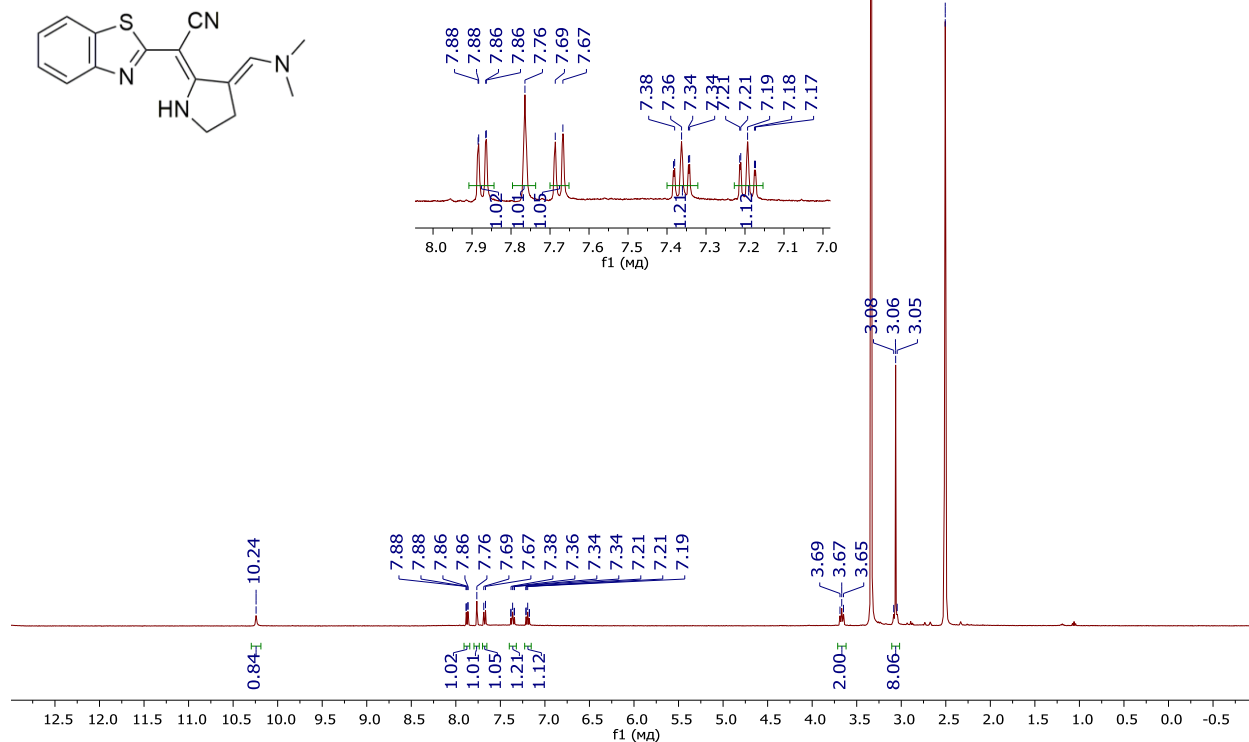
okuK0058.1.fid
BT(NMe)2PF6 fr 65-72
H1_INT DMSO /x/av400hd/data/eq_f/nmr o.kuleshova 7



(Z)-2-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-((*E*)-3-((диметиламіно)метилен)піролідин-2-іліден)ацетонітрилу (**4.2a**).

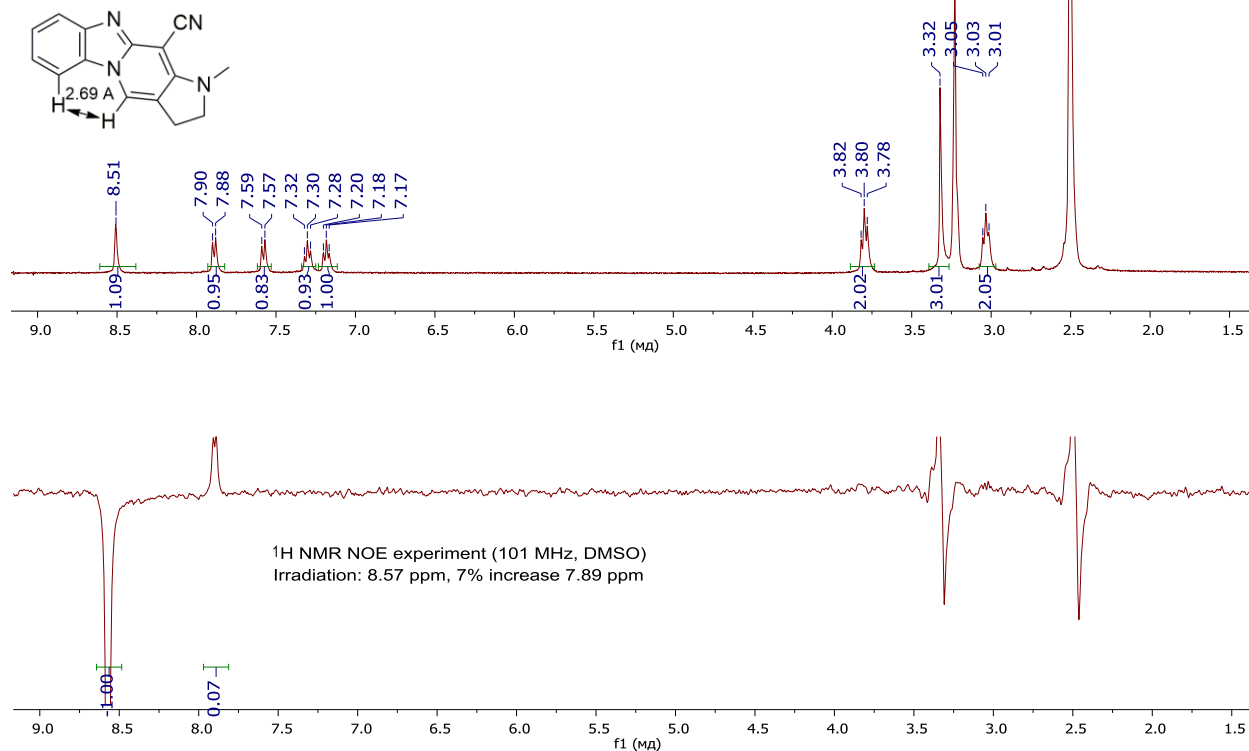
okuG0811.1.fid
12_green
Day_H1_int_SHORT DMSO /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 25

¹H NMR (400 MHz, DMSO)



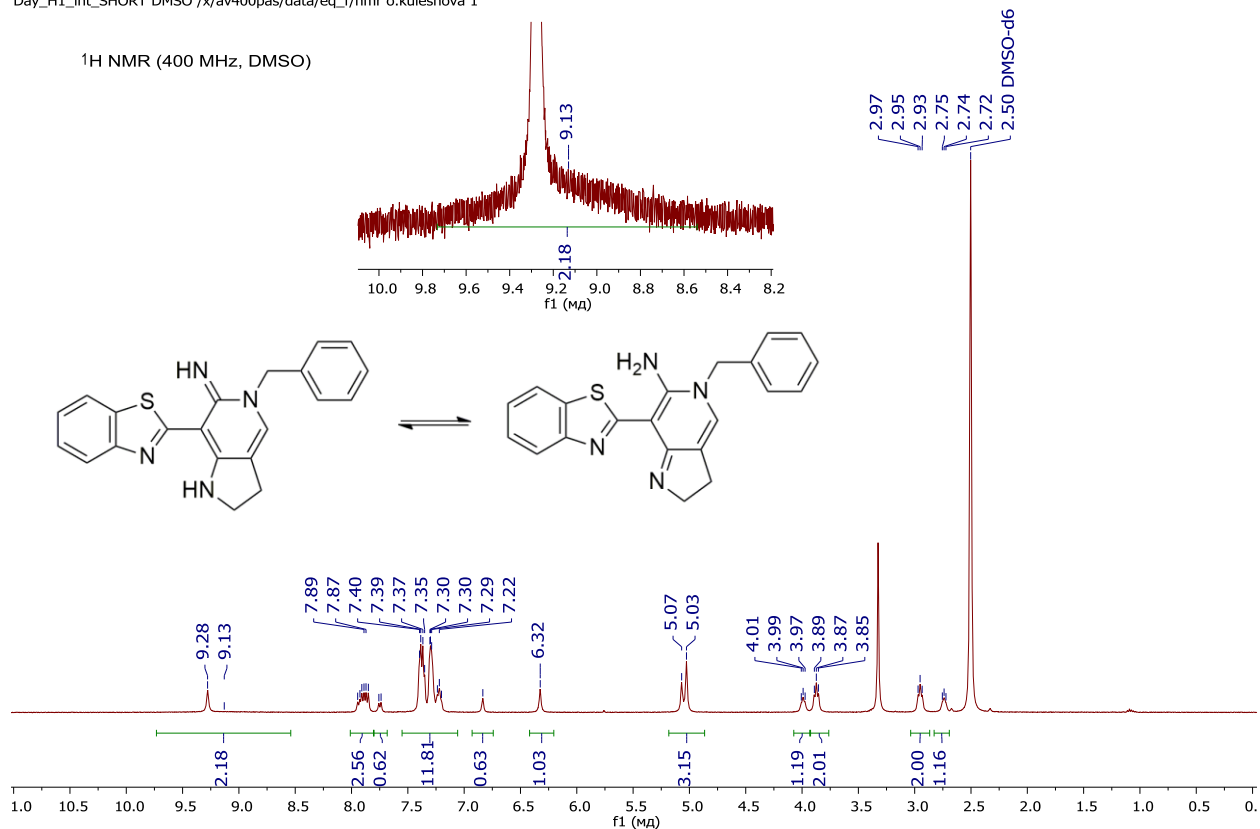
1-Метил-2,3-дигідро-1H-бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піроло [2,3-*d*]піридин-11-карбонітрил (**4.4**).

¹H NMR (400 MHz, DMSO)

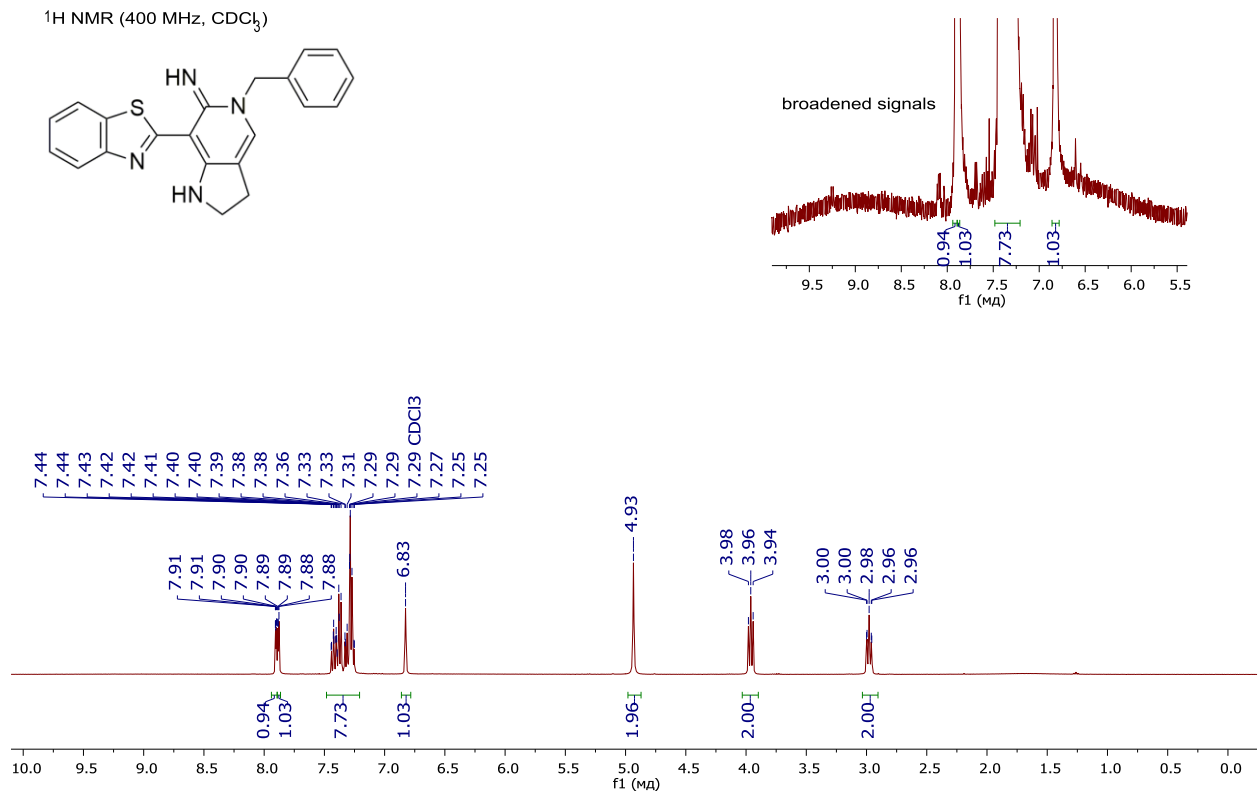


7-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-5-бензил-2,3-дигідро-1*H*-піроло[3,2-*c*]піридин-6(5*H*)-імін.(4.9).

okuG0655.1.fid
121_1 ampula dms0
Day_H1_int_SHORT DMSO /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 1

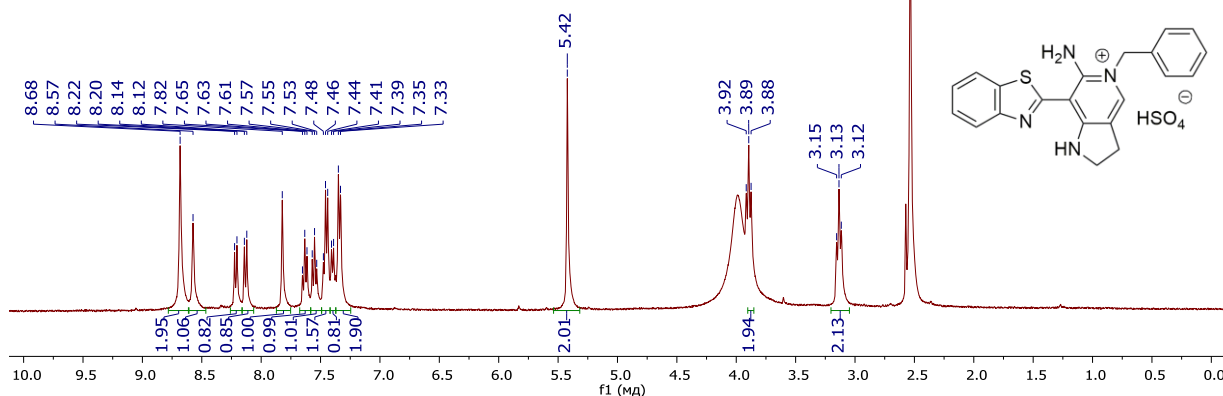
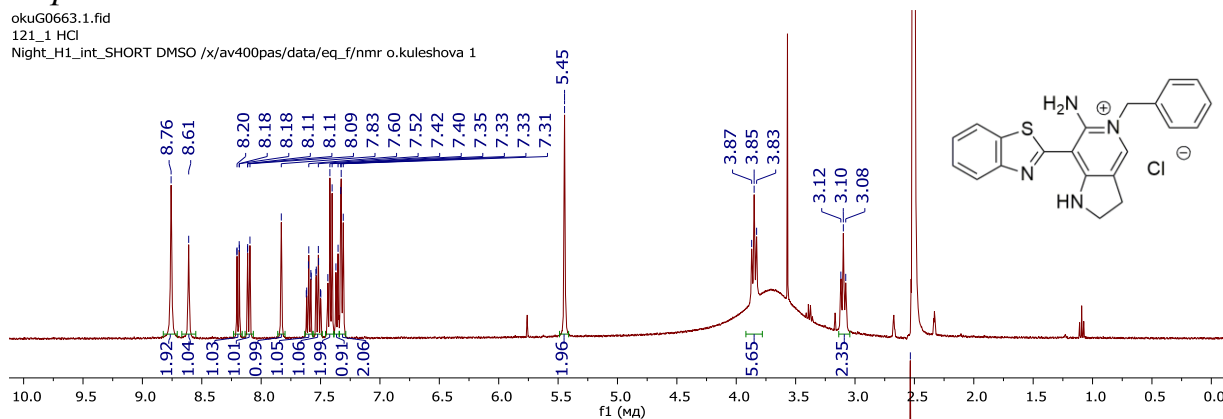


okuK0065.1.fid
121_1
H1_INT CDCl3 /x/av400hd/data/eq_f/nmr o.kuleshova 8



Порівняння 4.10a та 4.10b.

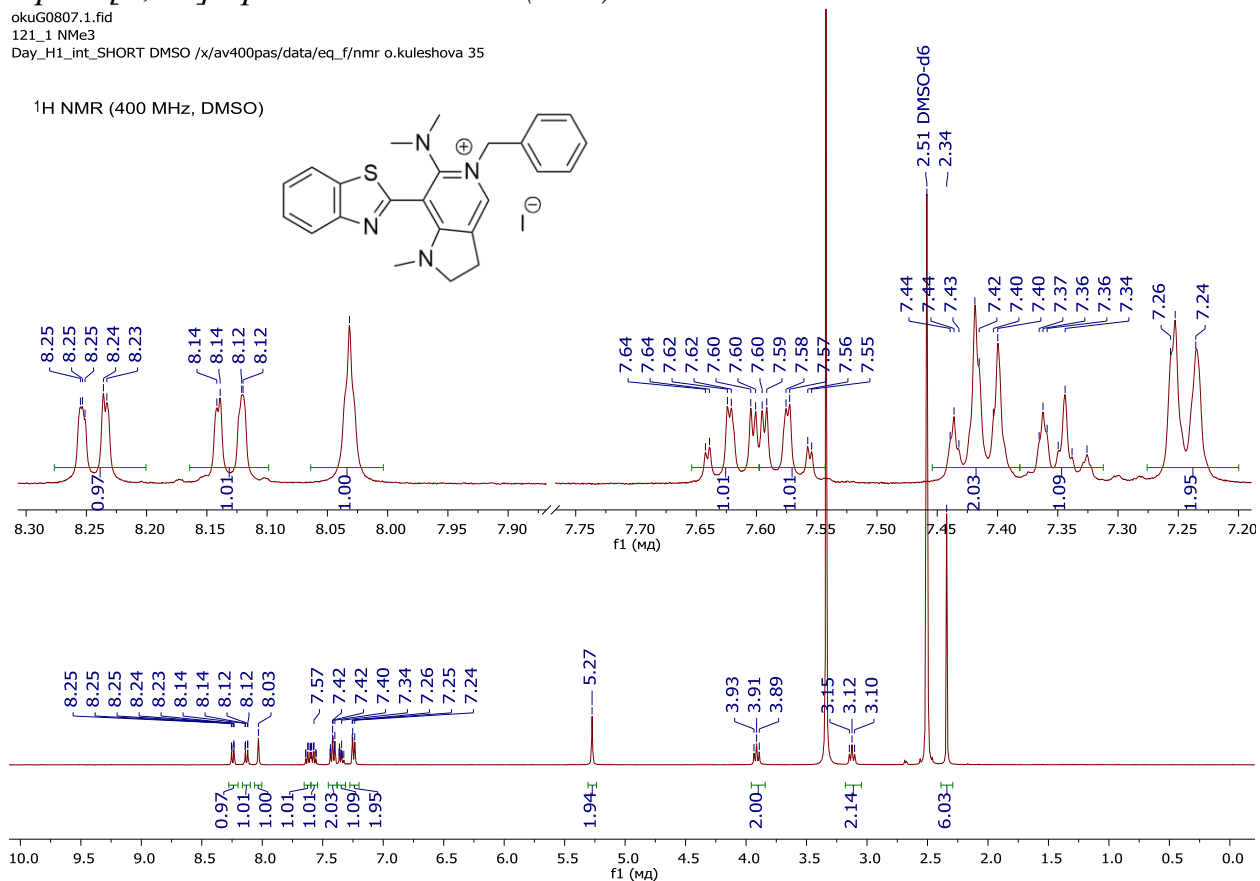
okuG0663.1.fid
121_1 HCl
Night_H1_int_SHORT DMSO /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 1



7-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-5-бензил-6-(диметиламіно)-1-метил-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піриди-5-ній йодид (4.11).

okuG0807.1.fid
121_1 NMe3
Day_H1_int_SHORT DMSO /x/av400pas/data/eq_f/nmr o.kuleshova 35

¹H NMR (400 MHz, DMSO)



*BF₂-фіксований 2-(бензо[*d*]оксазол-2-іл)-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрил (5.1b).*

okuH0658.3.fid

7-BF2

Day_H1_int_SHORT CDCl₃ /x/av300pas/eq_f o.kuleshova 50

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

