

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

КУЛЕШОВА Олена Олександрівна



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

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

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка та в Лабораторії координаційної хімії (LCC UPR 8241), Тулуза, Франція в рамках аспірантури зі спільним керівництвом на основі діючої угоди про співробітництво та відповідних документів про спільну аспірантуру.

Наукові керівники: доктор хімічних наук, професор
Воловенко Юліан Михайлович
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Професор кафедри органічної хімії, декан хімічного факультету;

габілітований доктор
Грас Еммануель
Університет Тулуза III – Поля Сабатьє, Франція
Науковий співробітник французького національного центру наукових досліджень (CNRS), лабораторія LCC UPR 8241.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Ягупольський Юрій Львович
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,
завідувач відділу хімії фтороорганічних сполук;

доктор хімічних наук, професор
Броварець Володимир Сергійович
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
м. Київ, завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ.

Захист відбудеться «20» вересня 2018 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01033, м. Київ, вул. Льва Толстого, 12, хімічний факультет, ауд. 518.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці імені М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01033, м. Київ, вул. Володимирська, 58.

Автореферат розісланий « » серпня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради, д.х.н.

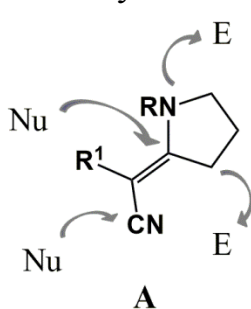


Л.О. Вретік

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 у другому положенні акрилонітрильного фрагмента вихідного енаміонітрилу (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-ілден)ацетонітрилів під дією 1,2-бінуклеофілів і диметилацеталю диметилформаміду; вивченню властивостей металокомплексів та зондів на основі 2-азагетарил-2-(піролідин-2-ілден)ацетонітрилів, їх 3-оксо-бензоаналогів та утворених азагетероциклів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- розробити препаративну методику синтезу 2-азагетарил-2-(1-R-піролідин-2-ілден)ацетонітрилів (R = H, алкіл) з азагетероциклічними замісниками як нейтральної, так і катіонної природи.
- розробити препаративну методику синтезу 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-ілден)ацетонітрилів
- вивчити регіоселективність реакції 2-азагетарил-2-(1-R-піролідин-2-ілден)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-(піролідин/3-оксоіндолін-2-ілден)ацетонітрилів з 3d-металами та бором.

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

Предмет дослідження: синтез 2-азагетарил-2-(1-R-піролідин/3-оксоіндолін-2-ілден)ацетонітрилів, їх конфігурація, зв'язок структура-регіоселективність під час їх взаємодії з 1,2-бінуклеофілами та ацеталями; регіоселективна функціоналізація 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 , двовимірні методи 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-(піролідин-2-ілден)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-іліден)ацетонітрилів та 2-азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів.

Розроблено препаративний метод синтезу 4-азагетарил-3-(ω -амінопропіл)-1*H*-азол-5-амінів з 2-азагетарил-2-(1-алкілпіролідін-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*]пиримідину та [1,2,3]триазину 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 C–N 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 оксазольного циклу проходить під дією бінуклеофілів. Як наслідок, в результаті реакцій 2-бензоксазоліл-2-(1-алкілпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів з метилгідразином 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)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 гетероциклічного 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[3,2-*c*]піридину, що синтезований в 4 стадії з 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)ацетонітрилу з загальним виходом 51%. Висока чутливість зазначеної сполуки до протонодонорного 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 флюоресценції 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. (Servicocommun 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 VF_2 -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. 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 найменувань) та додатків. Роботу викладено на 166 сторінках друкованого тексту, що містить 85 схем, 79 рисунків, 19 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ присвячений аналізу наукової літератури за темою дисертаційної роботи. Розглянуто: відомі методи синтезу 2-заміщених 2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів та їх бензо- та 3-оксо-бензоаналогів; реакції β -енамінитрилів з 1,2-бінуклеофілами в синтезі піразолів (ізоксазолів); реакції 2-заміщених 2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів та їх бензоаналогів з C-електрофілами; реакції синтезу та використання комплексів на основі 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів та їх бензоаналогів в ролі бідентатних лігандів.

У **другому розділі** обговорюється синтез: 2-азагетарил-2-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, 2-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, заміщених кватернізованими азагетероциклами, та їх 3-оксо-бензоаналогів; дослідження будови створених сполук методами РСД, ЯМР, квантово-хімічними розрахунками.

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

2-Азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрили **1** можна синтезувати двома шляхами (схема 1). Перший шлях, через лактимний ефір **3**, був описаний раніше та оптимізований в рамках дисертаційної роботи, що дозволило збільшити ряд гетероциклічних замісників з 2 до 10. Шлях, що включає *in situ* утворення імідохлориду **5** – вперше описаний нами альтернативний шлях синтезу, що є більш ефективним та раціональним: реакція завершується впродовж години та омине стадію виділення проміжних продуктів.

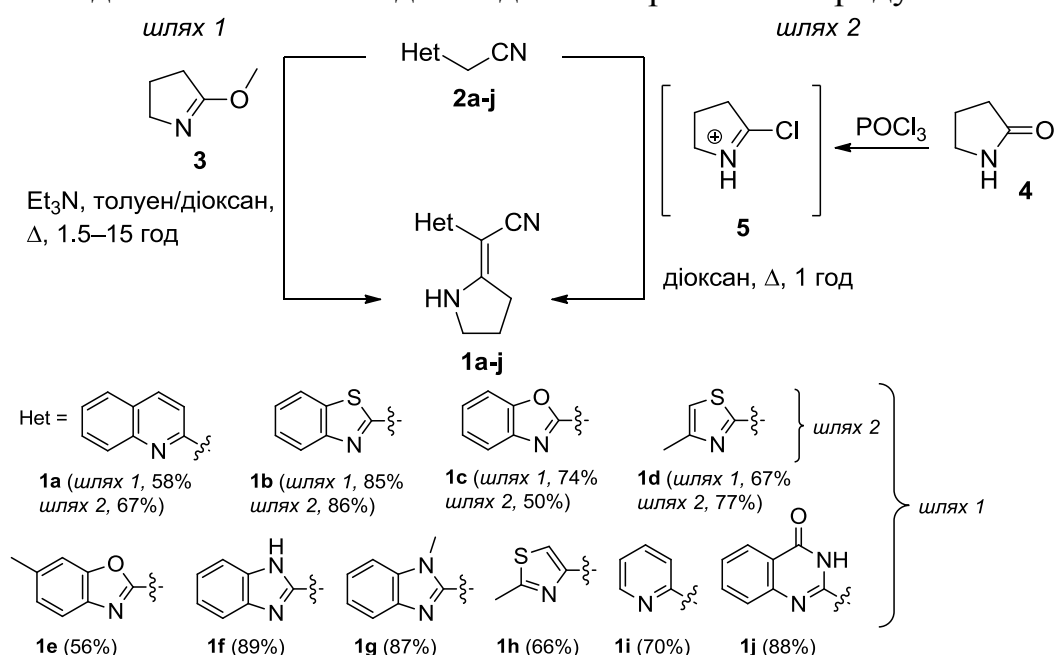


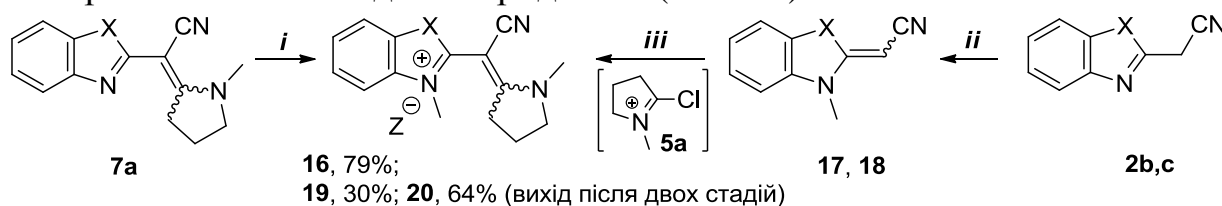
Схема 1. Шляхи синтезу 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **1**.

подвійного С=C зв'язку в спектрі ЯМР ^1H в CDCl_3 за кімнатної температури. При охолодженні розчину з'являються сигнали мінорного ізомеру. За допомогою температурного ЯМР експерименту нам вдалось з'ясувати точку коалесценції та визначити вільну енергію активації переходу між формами для модельної сполуки **7a**. Знайдені значення енергії: $\Delta G^\ddagger E \rightarrow Z = 14.4$ ккал/моль, $\Delta G^\ddagger Z \rightarrow E = 13.3$ ккал/моль, узгоджуються з отриманими раніше для спряжених енамінів, що перебувають у вигляді рівноважної суміші діастереомерів, та характеризують процес ізомеризації як низькоенергетичний.

2-(Піролідин-2-іліден)ацетонітрили, заміщені кватернізованими бензазолами

Положення С-2 енамінонітрильного фрагменту було активоване шляхом кватернізації атома Нітрогену гетероциклу, що приводить до збільшення розділення зарядів в молекулі.

Кватернізація була реалізована шляхом алкілювання безпосередньо бензімідазолілзаміщеного піролідинацетонітрилу **7a** та вихідного гетарилацетонітрилу у випадку похідних бензоксазолу **2b** та бензотіазолу **2c** з наступною реакцією конденсації утворених *N*-метилгетарилацетонітрилів **17**, **18** з генерованим *in situ* імідоїлхлоридом **5a** (схема 3).



i: 5 екв. MeI, K_2CO_3 , ДМФА, Δ , 2 год; *ii*: а) ДМС, 70 $^\circ\text{C}$, 1 год; б) NaOH; *iii*: а) 1-метилпіролідин-2-он, POCl_3 , діоксан, Δ , 15 хв; б) KPF_6 . **7a**: X = NH; **16**: X = NMe, Z = I; **2c**, **17**, **19**: X = O, Z = PF_6 ; **2b**, **18**, **20**: X = S, Z = PF_6

Схема 3. Синтез 2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, заміщених кватернізованими бензазолами **16**, **19**, **20**.

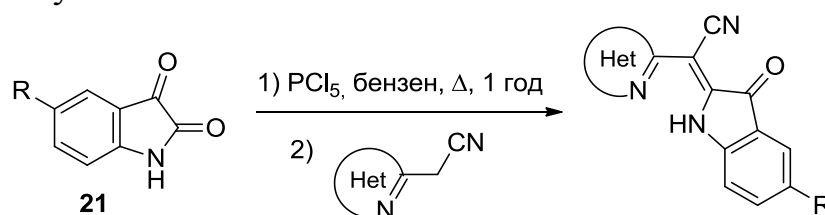
Сполука **16** як в розчині (за даними ЯМР в CDCl_3 58% *E* ізомеру), так і в твердому стані (зв'язок С=C скручений за даними РСД, двогранний кут 53 $^\circ$) існує у вигляді π -діастереомерів. Енамінонітрили **19** та **20** у вигляді *E* ізомеру в розчині (ЯЕО між протонами 3- CH_2 піролідину та - CH_3 азагетероциклу в спектрах NOESY).

В спектрах ЯМР ^{13}C сполук **16**, **19** та **20** спостерігається слабопольний зсув сигналу С-2 атома енамінонітрильного фрагменту ($\delta = 170.7$ – 173.9 м.ч.) в порівнянні з нейтральними аналогами ($\delta = 167.0$ – 168.09 м.ч.), що вказує на збільшення дезекранування, в зв'язку зі зміщенням електронної густини до електронодефіцитного атома Нітрогену.

2-Азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрили

Для синтезу 3-оксо-бензоаналогів 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів в ролі вихідної сполуки нами був обраний індолін-2,3-діон **21**. Відомо, 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, нами був запропонований підхід, який включає стадію генерації імідохлориду *in situ* (~ 1 год, кип'ятіння в бензені) з наступною його конденсацією з гетарилацетонітрилом (схема 4). При цьому, час реакції складає близько 1 год, лімітуюча стадія – утворення імідохлориду. Продукти утворюються з високими виходами; вони є яскраво забарвленими сполуками від червоного до фіолетового кольору з λ_{\max} поглинання у діапазоні 515-550 нм. За даними РСД та ЯМР сполуки як в твердому стані, так і в розчині перебувають у вигляді Z ізомеру, існування якого стабілізується наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку.



R = a: H, b: Me, c: OMe

22a-c, 23a, 24a, 70-87%

22: бензотіазол-2-іл; 23: бензоксазол-2-іл; 24: хінол-2-іл 22a: 78%; 22b: 70%; 22c: 87%; 23a: 77%; 24a: 84%

Схема 4. Синтез 2-азагетарил-2-(5-R-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилів 22-24.

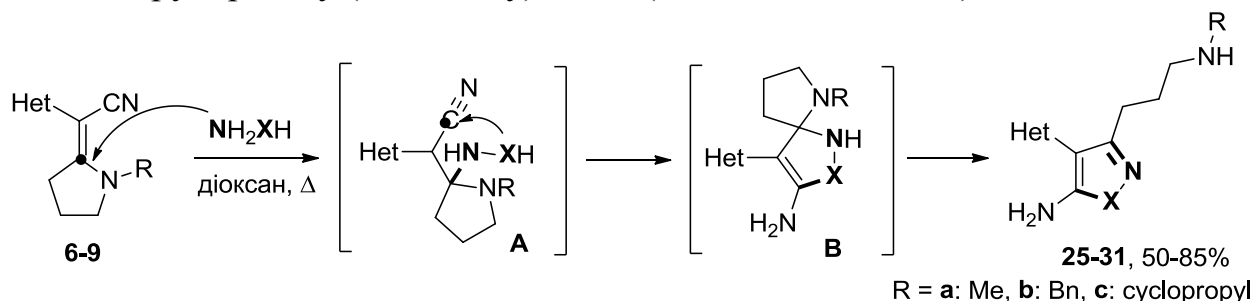
Особливістю 2-функціоналізованих-3-оксоіндолів **22-24** є їх поведінка при зміні кислотності середовища. При підвищенні основності середовища відбувається батохромний зсув λ_{\max} поглинання на 150 нм у випадку **22b** ($\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 680$ нм) та 130 нм у випадку **23a** ($\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 665$ нм). При цьому візуально можна спостерігати зміну кольору розчинів з пурпурового на блакитний. На підставі отриманих даних були розраховані умовні константи дисоціації (pKa) сполук **22b** і **23a**, що складають 10.09 ± 0.05 та 10.96 ± 0.25 відповідно.

У третьому розділі обговорюються 2-піролідин-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрили в ролі 1,3-діелектрофілів, а саме синтез на їх основі піразолів (ізоксазолів) та їх хімічна модифікація.

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

Делокалізація електронної густини енамінного фрагмента 2-азагетарил-2-(1-R-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **1, 6-12** на нітрильній групі та азагетротрициклічному фрагменті (за даними РСД та ЯМР) зумовлює зсув в енамінно-імінній рівновазі та збільшує електрофільність C-2 атома Карбону енамінонітрильного фрагмента, водночас знижуючи електрофільність нітрильної групи. Такий об'єднаний ефект приводить до високої регіоселективності реакцій енамінонітрилів з 1,2-бінуклеофілами.

Реакція відбувається лише з алкілзаміщеними піролідинацетонітрилами при температурі кипіння діоксану, в 10–20-кратному надлишку бінклеофіла з хорошими виходами (50–85%) (схема 5). Механізм реакції включає приєднання нуклеофілу **A**, спіроциклізацію **B** та розкриття циклу з утворенням єдиного регіоізомеру піразолу (ізоксазолу) **25-31** (ANSARO механізм).



25: бензотіазол-2-іл, X = NMe; **26:** бензотіазол-2-іл, X = NH; **27:** бензімідазол-2-іл, X = NMe;
28: хінолін-2-іл, X = NMe; **29:** хінолін-2-іл, X = O; **30:** 3,4-дигідро-4-оксохіназолін-2-іл, X = NMe;
31: 3,4-дигідро-4-оксохіназолін-2-іл, X = O. **25a**, 85%; **25b**, 70%; **25c**, 62%; **26a**, 56%; **26c**, 43%;
27a, 65%; **27b**, 65%; **28b**, 50%; **29b**, 55%; **30a**, 62%; **31a**, 75%

Схема 5. Реакції 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **6-9** з 1,2-бінклеофілами.

Природа алкільного та гетероциклічного замісників майже не впливають на ефективність реакції, хоча з похідними бензотіазолу систематично спостерігався кращий вихід. Участь нітрильної групи в процесі утворення азолу підтверджується відсутністю її характеристичного коливання в ІЧ спектрі при 2198–2178 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H, записаних в ДМСО-*d*₆, присутній характеристичний синглет NH₂ групи при 6.25–6.94 м.ч. для піразолів та 8.04–8.20 м.ч. для ізоксазолів. Також будова сполук буда доведена методом РСД.

Регіоселективна функціоналізація 4-азагетарил 3-(ω-аміноалкіл)-5-амінопіразолів

Вторинна аліфатична група амінопіразолів є більш нуклеофільною ніж первинна ароматична і в реакціях алкілювання утворюється з кількісним виходом виключно триметиламонійна сіль **32**. При попередньому захисті вторинного аміну оксикарбонільною функцією, можливо провести реакцію регіоселективного відновлюваного алкілювання первинної ароматичної групи з утворенням продукту **33** (схема 6).

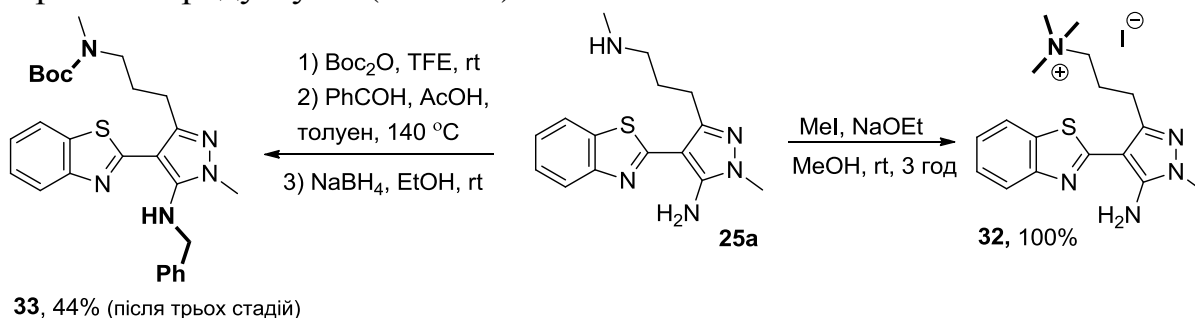


Схема 6. Регіоселективне алкілювання аміногруп модельного піразолу **25a**.

При взаємодії бензімідазолізаміщеного піразолу **27a** з ортоєфіром утворюється сполука **34**, що містить фрагмент піразолопіримідину, який є

основою 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. Взаємодія з нітриком проходить через стадію утворення діазосполуки **A**. Наступна нуклеофільна атака атомом Нітрогену імідазолу діазогрупи приводить до утворення представника досі невідомого класу сполук – імідазотриазину **35** (схема 7).

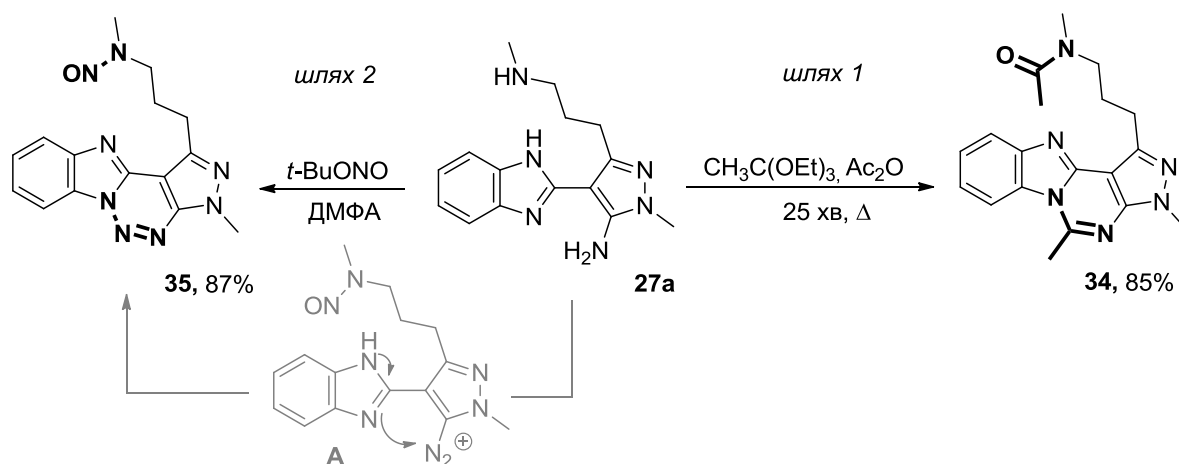


Схема 7. Синтез тетрациклічних ароматичних систем **34**, **35**.

Амінофункція піразолу була використана для введення шляхом поступових перетворень в п'яте положення піразолу ароматичного, стирильного або гетероароматичного замісників. Перша стадія, введення галогену, проходить або за класичною методикою реакції Зандмейера, або за модифікованим методом синтезу з використанням *трет*-бутил нітриту та кристалічного йоду. Продуктом реакції є 5-йодопіразол **35**. В другому випадку методом одноколбової реакції відбувається одночасне введення і галогену, і захисної нітрозогрупи. Подальша реакція крос-каплінгу за Сузукі-Міяура проходить з рядом арильних замісників, а також зі стерильним з кількісних виходом та гетероциклічним – індольним, з виходом 24% (схема 8).

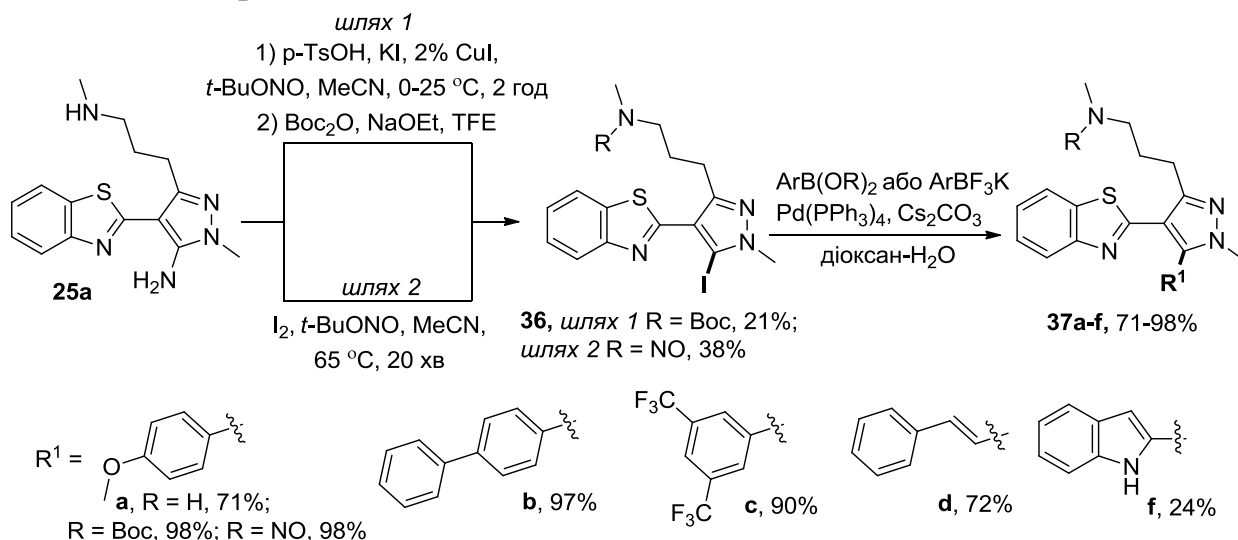


Схема 8. Реакція йодування 5-амінопіразолу **25a** за Зандмейером. Крос-сполучення за Сузукі-Міяура 5-йодопіразолу **36**.

Альтернативним методом введення ароматичного замісника в 5-те положення піразолу є спочатку відновлюване дезамінування з утворенням незаміщеного піразолу **38**. Умови реакції подібні до умов введення йоду, але донором радикалу є не галоген, а розчинник – ДМФА. Утворений піразол **38** має реакційноздатну СН групу і наступна реакція каплінгу проходить в зазначених умовах з кількісним виходом з утворенням сполуки **37a** (схема 9).

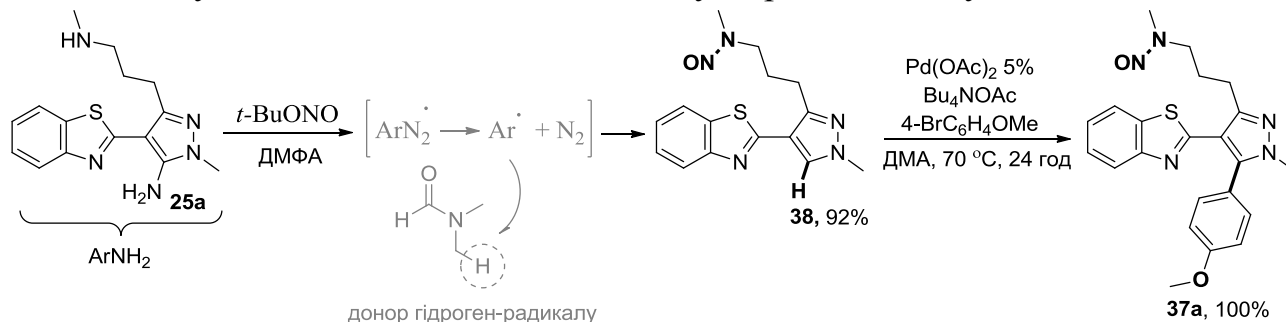


Схема 9. Відновлюване дезамінування та наступна функціоналізація піразолів шляхом С–Н активації.

Таким чином, за допомогою оптимізації методики, нам вдалось збільшити вихід 5-арилпіразолів з 21% до 92%.

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

При реакції метилгідазину з бензоксазолізаміщеними енамініонітрилами **12a,b** утворювалась суміш продуктів, структура яких **38** та **39** була ідентифікована після їх розділення. Характерною особливістю продукту розкриття **39** є зміщення ароматичних протонів в спектрі ЯМР ^1H в сильне поле та наявність характеристичного коливання нітрильної групи в ІЧ спектрах ($2216\text{--}2218\text{ см}^{-1}$).

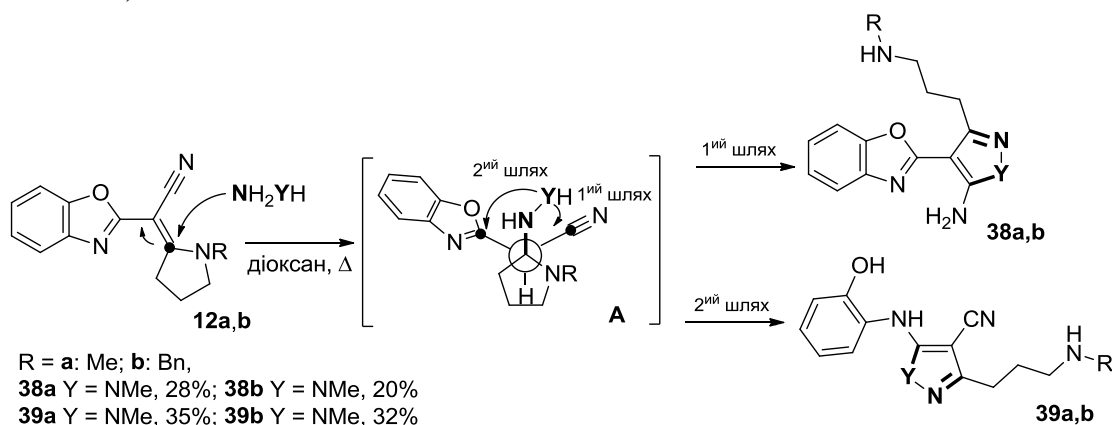
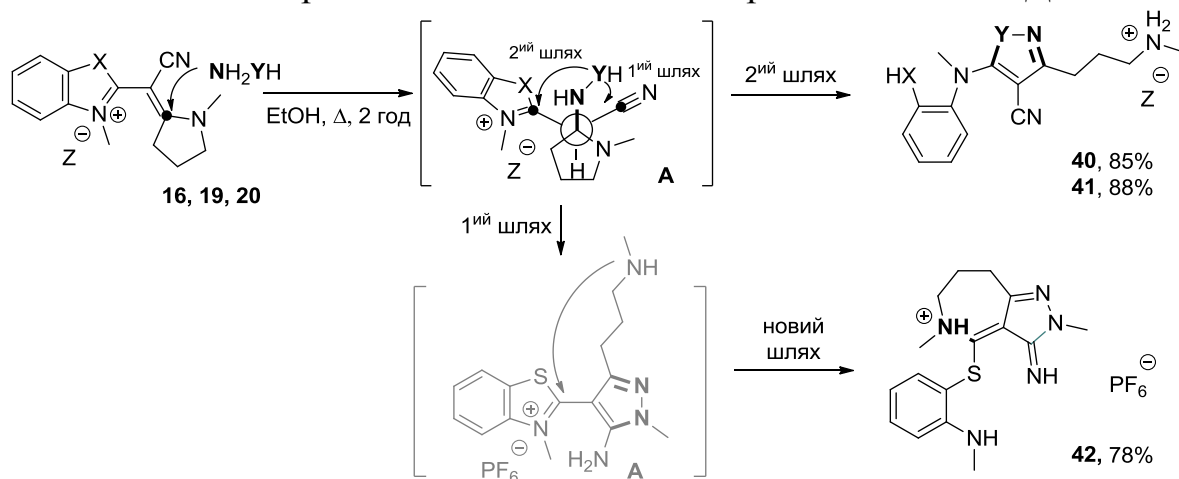


Схема 10. Реакція бензоксазол-2-іл-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **12** з метилгідазином.

Механізм реакції 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

нітрильної групи та С-2 атома азагетероциклу атакує один чи інший з імовірністю, що безпосередньо залежить від їх електрофільності (схема 10).

В сполуках, що містять кватернізований центр реакція з 1,2-бінуклеофілами проходить з повною регіоселективністю. У випадку бензоксазольного та бензімідазольного циклів утворюються виключно продукти розкриття **40**, **41** (схема 11, шлях 2). У випадку бензотіазолу реакція проходить за першим шляхом, а розкриття тіазольного циклу відбувається на другому етапі з одночасним формуванням азепіну **42** (схема 11). Будова сполук була доведена із використанням методик двовимірного ЯМР та РСД.



16, 40: X = NMe, Y = N, Z = I; **19, 41:** X = O, Y = NMe, Z = PF₆; **20:** X = S, Y = NMe, Z = PF₆

Схема 11. Реакція циклічних енамінітрилів, заміщених кватернізованими бензазолами, з гідразинами.

Четвертий розділ присвячений реакціям 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з диметилацеталем диметилформаміда (ДМА ДМФА). Утворені диметаламінометилідени **43** є проміжними сполуками на шляху до створення різноманітних гетероциклічних систем.

Встановлено, що функціоналізація по третьому положенню піролідинового циклу проходить виключно у випадку енамінітрилів, що мають реакційноздатну NH-групу. Твердження пояснює запропонований механізм реакції, за яким першою стадією процесу є утворення

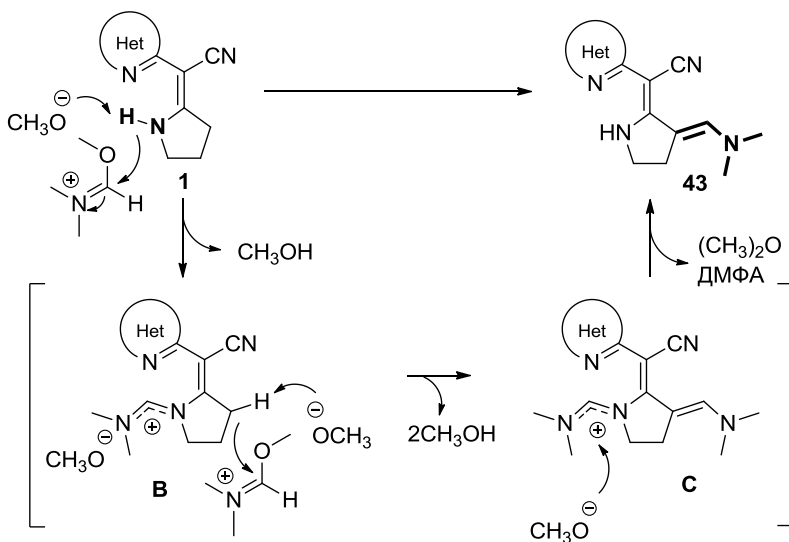


Схема 12. Запропонований механізм реакції 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **1** з ДМА ДМФА.

амідінієвого катіону, який за рахунок -I ефекту активує С-3 положення піролідинового циклу і уможлиблює відрив протону та наступну реакцію з ДМА ДМФА (схема 12). Гідроліз солі приводить до утворення продукту формілювання. Наведений механізм пояснює результати всіх проведених реакцій.

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

Модельний продукт формілювання **43a** був введений в реакцію переамінування з наступною циклізацією в присутності основи в піроло[3,2-с]піридин-6-імін **45** (схема 13).

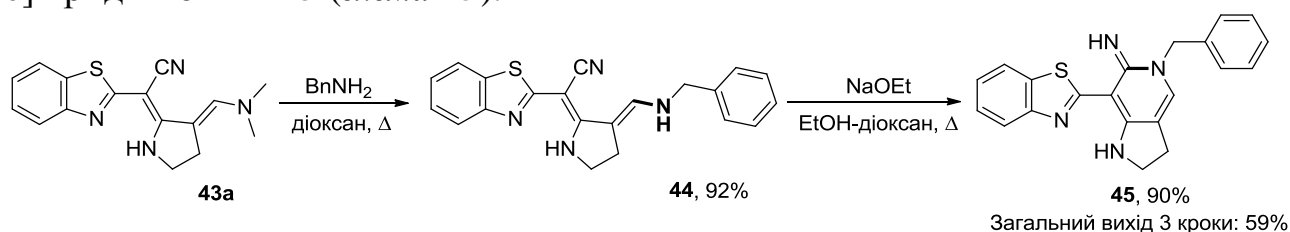


Схема 13. Синтез піроло[3,2-с]піридин-6-іміну **45.**

Створений піролопіридин **45** існує в розчині у вигляді двох таутомерів: іміну та енаміну та у вигляді іміну в твердому стані. За рахунок наявності такого вінамідинового фрагменту сполука є надзвичайно чутливою до присутності протонодонорів. Так в електронних спектрах в апротонних розчинниках (толуен, діоксан, ацетонітрил, ДМСО) спостерігається широка смуга поглинання в області 320-440 нм; натомість в присутності протонодонорів (HCl, H₂O, MeOH, EtOH) спостерігається вузька смуга поглинання в області 320-370 нм.

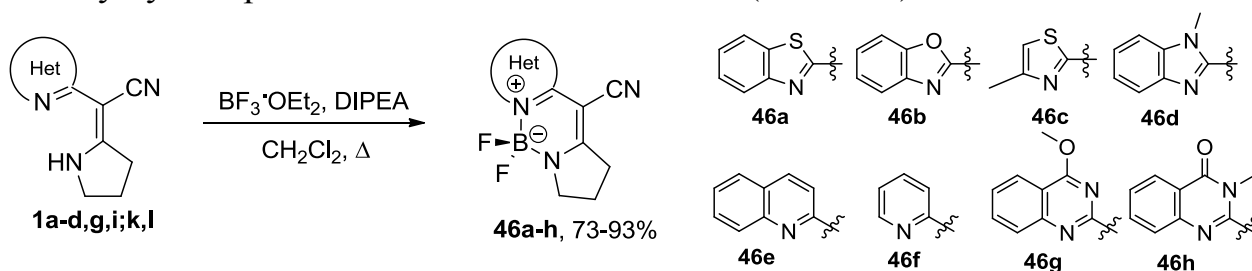
Така спорідненість до протонодонорного середовища поряд з яскравою флюоресценцією піролопіридину ($\Phi = 61\%$ в порівнянні з хінін сульфатом) були використані для розробки методики визначення води флюориметричним методом (за гасінням флюоресценції) в апротонних розчинниках. На прикладі ДМСО показано, що межа виявлення води складає 0.068%.

В п'ятому розділі розглядається синтез та застосування метало- та боровмісних комплексів на основі 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів та їх бензоаналогів.

BF₂-фіксовані комплекси на основі 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів

На основі 2-азагетарил-2-(піролідін-2-іліден)ацетонітрилів були отримані BF₂-фіксовані комплекси, що подібні до BODIPY барвників наявністю центрального бороазациклу в свої структурі. BODIPY-барвники відомі своєю яскравістю, вузькими лініями поглинання та емісії та високими квантовими виходами. Їх недоліком є малі Стоксові зсуви, що заважають правильній інтерпретації отриманого сигналу від біоб'єкту, а також перешкоджають їх флюоресценції в твердому стані. Десиметризація барвника є ключем до

вирішенням проблеми малих Стоксових зсувів. В роботі десиметризація була проведена навколо бороазациклу шляхом введення різноманітних гетероциклічних замісників з різною акцепторністю. Представленим методом синтезу було отримано вісім комплексів **46a-h** (схема 14).



Всі комплекси є флюоресцентними в розчині та в твердому стані. Яскравість окремих представників в розчині досягає $86000 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$ і близька до яскравості BODIPY барвників. З іншої сторони їх Стоксові зсуви набагато більші і досягають 9000 см^{-1} . Також вони випромінюють в синій області спектру випромінення, яку не охоплюють BODIPY барвники. Нейтральність каркасу дозволяє їм проходити через клітинну мембрану. Зазначені характеристики та водостійкість дозволяє планувати використання синтезованих комплексів для досліджень *in vitro*, а наявність BF_2 -групи може бути використана для введення радіоактивної мітки [^{18}F] та використання їх як маркерів в позитрон-емісійній томографії для досліджень *in vivo*.

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

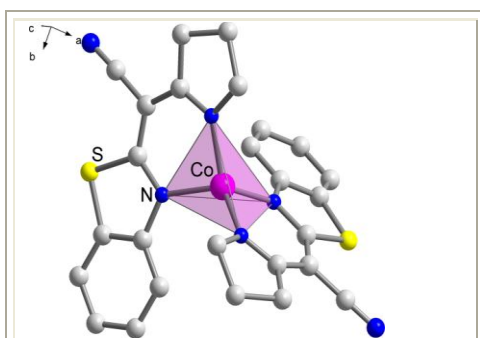


Рис. 1. Кристалічна структура комплексу **47b** з $Co(II)$

зразку $CoL_2 = 180 \text{ мВ}$.

Поглинання в видимій області спектру, а також наявність функціонально-аналітичних угруповань в 2-азагетарил-2-(3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрилах **22-24** стало поштовхом до вивчення їх властивостей в ролі спектрофотометричних реагентів на іони 3d-металів. Комплексоутворення модельної сполуки **22b** з $Cu(II)$ та $Zn(II)$ характеризується високою контрастністю ($\Delta\lambda \geq 70 \text{ нм}$), візуально – зміна кольору з пурпурового ($\lambda_{\text{max}} = 530$

Центральний атом 3d-металу в координаційних сполуках **47** з енаміонітрильними лігандами **1** приймає тетрадральну геометрію з чотирма атомами Нітрогену в своєму координаційному поліедрі (рис. 1). Тіазолвмісні комплекси $Co(II)$, $Cu(II)$ та $Ni(II)$ були досліджені в ролі добавок в плівки полімерних композитів на основі полімера стирену з октилметакрилатом. Показано, що найбільший фотовольтаїчний ефект мають плівки, що містять CoL_2 . Величина електричного потенціалу поверхні (V_{PH}^{max}) найбільша для

нм) на синій ($\lambda_{\max} = 600$ нм), хоча зазвичай комплексоутворення з Zn(II) є менш контрастним (наприклад, перехід від жовтого до оранжевого у випадку піридилізнафтолу – реагенту на Zn(II), що застосовується на практиці). За обмежено-логарифмічним методом дослідження комплексних сполук утворюється комплекс середньої стійкості. Для селективного визначення Zn(II), Cu(II) та Cu(I) можуть бути замасковані тіосульфат іонами; з Co(II) комплексоутворення відбувається повільно, а з Ni(II) не відбувається. Метод чутливий, межа виявлення 0.4–1.0 мкмоль/л.

В шостому розділі представлені методики синтезу речовин та інші експериментальні дані.

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-(1H-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів, що дозволило суттєво розширити ряд азагетероциклічних замісників (з 2 до 12).
2. Встановлено, що 2-азагетарил-2-(1H-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 4-азагетарил-3-(ω -амінопропіл)-1H-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)-1H-азол-5-амінів та 5-((2-гідроксифеніл)аміно)-3-(3-(R-аміно)пропіл)-1H-піразол-4-карбонітрилів (4-карбоксімідаміду у випадку гідроксиламіну);
 - у випадку кватернізованих бензоксазолу та бензімідазолу атака відбувається в напрямку C-2 атома азагетероциклу з утворенням протонованих 3-(4-ціано-5-((2-R-феніл)метиламіно)-1-R¹-1H-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.
- На основі 4-азагетарил-3-(ω -амінопропіл)-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]тріазину 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%.
 - 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%.
 - 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 $86400 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$), позитивна сольватofлюорохромія, флюоресценція в твердому стані та водостійкість.
 - Плівки полімерних композитів із добавками металокомплексів 2-азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з Ni(II), Co(II) та Cu(II) (ML_2) мають фотовольтаїчний ефект. Величина електричного потенціалу поверхні досягає 180 мВ у випадку CoL_2 .
 - 2-Азагетарил-2-(5-*R*-3-оксоіндолін-2-іліден)ацетонітрили показали високу контрастність реакції хелатування іонів Zn(II) та Cu(II) ($\Delta\lambda \geq 70 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{ліганду}}^{\text{max}} = 515\text{--}530 \text{ нм}$ (пурпуровий), $\lambda_{\text{комплексу}}^{\text{max}} = 590\text{--}605 \text{ нм}$ (синій) при рН біологічних рідин. Межа виявлення 0.4-1.0 мкмоль/л.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

- 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. 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), 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»*).

*Статті у наукових фахових виданнях України,
які входять до міжнародних наукометричних баз даних:*

1. 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*).

Статті в іноземних виданнях:

1. 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*).
2. 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*).

Тези наукових доповідей:

1. Kuleshova, O.; Khilya, O.; Volovenko, Y.; Gras E. Functionalized azaheterocycles: straightforward approaches to new bimodal imaging probes. *8th International conference in chemistry Toulouse-Kiev, Materials of reports and performances, Toulouse, France, 1-3^d June 2015*; p. 193.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. Кулешова, О.О.; Хиля, О.В.; Воловенко, Ю.М.; Грас, Е. Функціоналізовані азаетероцикли в якості нових біомодальних 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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; p. 84-85.

АНОТАЦІЯ

Кулешова О.О. **Циклічні 2-азагетарил-3-енамінотрипи в синтезі функціоналізованих азагетероциклів, металокомплексів та зондів.** – Рукопис.

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

Центральним об'єктом дисертаційної роботи є циклічні 2-азагетарил-3-енамінотрипи, що є перспективними молекулами з огляду на кількість реакційноздатних центрів.

В роботі розроблено препаративні методи синтезу 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з нейтральними та кватернізованими азагетероциклами, а також їх 3-оксо-бензоаналогів. Обговорюються реакції створених сполук з 1,2-бінуклеофілами: гідразинами та гідроксиламіном, та наступна регіоселективна функціоналізація азолів із залученням аміногруп та/або азагетероциклу.

Знайдено закономірності перебігу реакцій 2-азагетарил-2-(1-*R*-піролідин-2-іліден)ацетонітрилів з ДМА ДМФА та запропоновано їх механізм. Синтезований піроло[3,2-*c*]піридин-6-імін проявляє високу чутливість до донорів водневого зв'язку, що було використано для розробки флюориметричного методу визначення води в ДМСО (межа виявлення 0.068%).

2-Азагетарил-2-(піролідин-2-іліден)ацетонітрипи та їх 3-оксо-бензоаналоги використано для створення: а) стабільних у воді BF_2 -фіксованих комплексів, що мають Стоксів зсув до 9000 см^{-1} , випромінюють в фіолетово-синьому діапазоні, флюоресцентні в розчині (Φ до 90%) та твердому стані; б) Ni(II) , Co(II) , Cu(II) -вмісних комплексів, що є носіями позитивного заряду в плівках полімерних композитів; в) спектрофотометричних зондів на Zn(II) та Cu(II) (межа виявлення 0.4-1.0 мкмоль/л, контрастність реакції $\Delta\lambda \geq 70\text{ нм}$).

Ключові слова: гетарилацетонітрипи, енаміни, енергія активації, реакція Кнорра, 4-азагетарилпіразоли, кватернізовані азагетероцикли, тетрацикліні азагетероцикли, піроло[3,2-*c*]піридин, вінамідіновий фрагмент, реакція Сузукі-Міяура, C–N активація, формілювання, BF_2 -фіксовані комплекси, спектрофотометричні зонди, фотовольтаїчний ефект.

АННОТАЦИЯ

Кулешова О.О. **Циклические 2-азагетарил-3-енаминонитрилы в синтезе функционализированных азагетероциклов, металлокомплексов и зондов.** – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины, Киев, 2018.

Центральным объектом диссертационной работы являются 2-азагетарил-3-енаминонитрилы – перспективные молекулы в связи с количеством реакционноспособных центров.

В работе предложены препаративные методы синтеза 2-азагетарил-2-(1-*R*-пирролидин-2-илиден)ацетонитрилов с нейтральными и кватернизированными азагетероциклами, а также их 3-оксо-бензоаналогов. Обсуждаются реакции полученных соединений с 1,2-бинуклеофилами: гидразинами и гидраксиламином, и последующая региоселективная функционализация азолов с использованием аминогрупп и/или азагетероцикла.

Найдено закономерности прохождения реакций 2-азагетарил-2-(1-*R*-пирролидин-2-илиден)ацетонитрилов с ДМА ДМФА и предложено их возможный механизм. Синтезированный пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-имин проявляет высокую чувствительность к донорам водородной связи, что было использовано для разработки флуориметрического метода определения воды в ДМСО (предел обнаружения 0.068%).

2-Азагетарил-2-(1-*R*-пирролидин-2-илиден)ацетонитрилы и их 3-оксо-бензоаналоги использованы для разработки: а) стабильных в воде VF_2 -фиксированных комплексов, которые имеют Стоксов сдвиг до 9000 см^{-1} , излучают в фиолетово-синем диапазоне, флуоресцентные в растворе (Φ до 90%) и в твердом состоянии; б) Ni(II), Co(II), Cu(II)-содержащих комплексов, которые являются носителями положительного заряда в пленках полимерных композитов; в) спектрофотометрических зондов на Zn(II) и Cu(II) (предел определения 0.4-1.0 мкмоль/л, контрастность реакции $\Delta\lambda \geq 70 \text{ нм}$).

Ключевые слова: гетарилацетонитрилы, енамины, энергия активации, реакция Кнорра, 4-азагетарилпиразолы, кватернизированные азагетероциклы, тетрациклические азагетероциклы, пирроло[3,2-*c*]пиридин, винамидиновый фрагмент, реакция Сузуки-Мияура, C–H активация, формилирование, VF_2 -фиксированные комплексы, спектрофотометрические зонды, фотовольтаический эффект.

ABSTRACT

Kuleshova O.O. **Cyclic 2-azahetaryl-3-enaminonitriles: toward synthesis of functionalized azaheterocycles, metal complexation and probes design.** – Manuscript.

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

The research carried out in the course of this PhD work is centered on cyclic 2-azahetaryl-3-enaminonitrile derivatives which represent an attractive scaffold due to its high number of potential reactive sites. Regioselective functionalization of each site may give access to various structurally different Nitrogen-containing moieties featuring an azaheterocycle substituent.

One first application in heterocyclic synthesis of 2-azahetaryl-2-(1-R-pyrrolidin-2-ylidene)acetonitriles, readily accessed from available and cheap starting materials, is their involvement in Knorr-type synthesis of pyrazoles (isoxazoles) where they play the role of the 1,3-dielectrophiles. Thus 4-azahetaryl-3-(ω -aminopropyl)-1*H*-pyrazole(isoxazole)-5-amines are formed with complete regioselectivity in good yields 50-85%. This establishes an efficient and easily reproducible two-step approach to heterocycle-substituted amino-pyrazoles from heterocyclic acetonitriles.

Unprecedented subsequent transformations were carried out providing an access to regioselectively derivatized polyamino azoles, tetracyclic compounds in up to 45% overall yield and arylated pyrazoles in up to 71% yield through diazotization, followed by arylation through Suzuki–Miyaura cross-coupling or C–H activation. We illustrated the unprecedented but efficient nitrogen protection as a nitrosamine during the Pd-catalyzed cross-coupling. Also the possibility of pyrazoles C–H activation in order to get densely substituted pyrazoles was shown for the first time.

We also performed the quaternarization of the nitrogen of the heterocycle to investigate the effect of a cationic moiety on the regioselectivity of the reaction of such azahetaryl-3-enaminonitrile derivatives with 1,2-binucleophiles. The increased electron demand on the heterocycle induced a reaction path shift that produced the azole ring-opened product. Derivatives of benzoxazole and benzimidazole form second way products straight away, while the one of benzothiazole undergoes the “classical” transformation pathway and subsequent nucleophilic substitution at C-2 center of benzothiazole leading to azepine cycle formation. In the case of benzoxazolyl substituted enaminonitriles under the same conditions both regioisomers are formed.

Formylation reaction of 2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-2-(pyrrolidin-2-ylidene)acetonitrile with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF DMA), followed by further reamination and cyclization under basic conditions gave rise to pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-6-imine, 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%. From other enamionitriles reactions with DMF DMA provided either a mixture of methylated and formylated products, or only methylated products (few adducts also shown non reactivity). These observations prompted us to assume that the presence of easily accessible NH group is essential in formylation of the C-3 center of pyrrolidine allowing to propose a mechanism for this uncommon reaction.

2-Azahetaryl-2-(pyrrolidin-2-ylidene)acetonitriles and their 3-oxo-benzo-analogues were also used to create: a) visible spectrophotometric probes for Zn(II) b) water stable BF₂-rigidified complexes that overcome the limitations of BODIPY-dyes and have Stokes shifts up to 9000 cm⁻¹, emission at violet-blue range, fluorescence both in solution (Φ up to 90%) and crystalline state; c) films of polymeric composites exhibiting photovoltaic effect.

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, formylation, BF₂-rigidified complexes, spectrophotometric probes, photovoltaic effect.