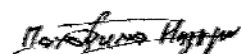


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

ПОХОДИЛО
Назарій Тарасович



УДК 547.791:542.91+547.796.1

**ОРГАНІЧНІ АЗИДИ ЯК ЗРУЧНІ СТРУКТУРНІ БЛОКИ У
СИНТЕЗІ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

02.00.03 – органічна хімія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Львів-2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор
Обушак Микола Дмитрович,
Львівський національний університет
імені Івана Франка,
завідувач кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Комаров Ігор Володимирович,
Інститут високих технологій
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

доктор хімічних наук, професор
Вовк Михайло Володимирович,
Інститут органічної хімії НАН України,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій

доктор хімічних наук, професор
Ліпсон Вікторія Вікторівна,
Державна установа «Інститут проблем ендокринної
патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
завідувач відділу медичної хімії

Захист відбудеться "2" липня 2018 року о 10³⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, Львів, вул. С. Бандери, 12, ауд. 226.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного університету "Львівська політехніка" (вул. Професорська, 1).

Автореферат розісланий " _ " _____ 2018 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01,
доктор хімічних наук, доцент



О.Г. Будішевська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Органічні азиди відкриті більше століття тому, але тривалий час не мали широкого застосування у практиці органічного синтезу через обмеженість методів їх одержання, недостатньо вивчені властивості та вибухонебезпечність. Надзвичайна енергетичність азидогрупи та можливість поляризації її π -зв'язку може призвести до сильних екзотермічних реакцій дисоціації з вивільненням молекули азоту та утворення високореакційних нітренив. Побоювання перед енергією, яку акумулюють ці невеликі групи, часто обмежувало використання азидів під час планування синтетичних схем до простого введення аміногрупи в органічну молекулу. Інші аспекти використання азидів залишалися невивченими донедавна, незважаючи на те, що серед реакційноздатних органічних груп азиди впевнено займають передові позиції, будучи кінетично стабільними.

Ставлення до азидів докорінно змінилося протягом останніх двох десятиліть після відкриття низки їхніх властивостей. Хімікам вдалось приборкати енергію азидогрупи і направити її на створення сполук і матеріалів з цінними властивостями простими способами, долаючи при цьому низькі енергетичні бар'єри, які раніше були притаманні здебільшого радикальним процесам. Корисність азидів було продемонстровано у численних публікаціях, що стосуються синтезу лікоподібних сполук, молекулярного дизайну, модифікації білків, створення полімерних матеріалів, функціоналізації поверхонь твердих тіл тощо. Так, у огляді під назвою "Вибухове різноманіття унікального класу сполук" [*Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5188] згадувалось про зростання публікацій на тему органічних азидів – більш ніж на тисячу щороку.

У синтетичному застосуванні органічні азиди розкривають дивовижну універсальність і розглядаються у тактиці органічного синтезу одночасно як донори атома азоту, так і фрагмента триазину (N-N=N), для побудови гетероциклічного ядра. З них одержують за одну стадію низку класів циклічних азотистих сполук, таких як азириди, азири, піроли, імідазоли, піридини, хіноліни, триазини, триазоліни, триазоли та тетразоли. Для останніх класів, що містять три сусідні атоми азоту, азиди є практично безальтернативними прекурсорами. Крім того, органічні азиди можна перетворювати в аміни, ізоціанати, нітрили, альдегіди та інші функційні групи.

Варто відзначити одноосібне лідерство і беззаперечну цінність органічних азидів при конструюванні реакцій, що відповідають концепції «click»-хімії. Основними критеріями відбору методів «click»-хімії є реакції, що відбуваються з низькою енергією активації (~20 кДж/моль), високими виходами, стереоселективно, які не чутливі до дії води і кисню повітря, не потребують хроматографічного очищення продуктів і в яких вихідними речовинами є легкодоступні реагенти. Більш того, циклоприєднання азидів до алкінів є майже повністю толерантним для всіх природних середовищ, включаючи, зокрема, рідини і тканини живих організмів. Крім того, азидогрупу важко замінити на будь-який інший диполь із кращими параметрами реактивності, який би водночас був стабільним і "невидимим" як у кислотному, так і основному біологічному середовищі.

Очевидно, що функціональність азидів залишається багатим джерелом нових відкриттів, а їхні дослідження є актуальними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертаційна робота виконувалася на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка і є частиною науково-дослідних робіт з держбюджетних тем: “Гетероциклізації продуктів арилювання ненасичених сполук” (№ держреєстрації 0109U002073), “Конструювання гетероциклічних систем на основі реагентів, одержаних з арендіазонієвих солей” (0112U001282), “Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакофорними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей” (0115U003258), “Нітрогеновмісні анельовані системи тіофену: розробка вискоєфективних, екологічно дружніх методів синтезу та пошук протиракових препаратів на їх основі” (0116U008067); проекту ДФФД “Синтез та аналіз нових структурних аналогів аргініну та канаваніну як компонентів метаболічної протипухлинної терапії” (0116U007286); гранту Президента України для молодих вчених “Розроблення вискоєфективних, екологічно безпечних та економічно доступних методів синтезу похідних 1,2,3-триазолу та 1*H*-тетразолу з метою пошуку протиракових препаратів на їх основі” (0112U006829).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є дослідження реакційної здатності органічних азидів, розробка нових методик їх застосування в органічному синтезі та конструювання на їх основі сполук із цінними властивостями.

Для досягнення цієї мети передбачалося вирішити такі завдання:

дослідити реакції циклоприєднання азидів до ацетиленів на маловивчених субстратах, які містять замісники різної природи і можуть створювати перешкоди для проходження реакції у класичних умовах;

вивчити можливість застосування каталізатора нового типу для регіоселективної реакції циклоприєднання азидів;

дослідити реакції азидів з метиленактивними сполуками в основних середовищах та встановити закономірності їх перебігу в залежності від системи основа/розчинник та природи реагентів;

знайти нові угруповання (функційні групи та ароматичні цикли), що активують α -метиленову групу кетону і можуть бути ефективно використані як реакційні партнери азиду для моделювання нових каталізованих основами «click»-реакцій;

з'ясувати можливість використання нових активованих ацетонітрилів у реакціях з азидами для конструювання поліциклічних гетероциклів;

здійснити дизайн молекулярного різноманіття та функціоналізацію продуктів реакцій азидів для вивчення їх властивостей, зокрема, оцінити їх біологічну активність;

розробити однореакторні, мультикомпонентні та доміно-реакції на основі органічних азидів;

дослідити реакції розкладу продуктів реакції азидів, що відбуваються з виділенням молекули азоту;

синтезувати комплексні сполуки триазолу та тетразолу як перспективні ліганди для перехідних металів та лантаноїдів.

Об'єкт дослідження: реакції циклоконденсації та циклоприєднання органічних азидів, реакції розкладу азидів та тетразолів, гетероциклізації.

Предмет дослідження: органічні азиди; нітрогеновмісні гетероцикли (1,2,3-триазоли, тетразоли тощо); комплекси металів із триазольними та тетразольними лігандами.

Методи дослідження: органічний синтез, спектральні методи (ЯМР ^1H і ^{13}C , УФ, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія), елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів. Виявлені закономірності та регіонаправленість реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азидів та алкінів різноманітної природи, розглянуто основні типи каталітичних систем та розроблено однореакторні методики одержання азидів і їх циклоприєднання. Показані можливості, основні недоліки і обмеження у використанні найбільш вживаних каталітичних систем. Вперше синтезовано низку стерично утруднених азидів, зокрема 2,6-ди(дифенілметил)-4-метилфенілазид, і виявлено можливість їхнього використання у синтезі 1,2,3-триазолів.

Знайдено нові варіанти хемоселективності у реакціях азидів із дикарбонільними реагентами та досліджено вплив основи на їх перебіг. Зокрема, вперше виявлено неklasичну та нетипову конкуренцію естерної групи з кетогрупою в реакції з азидами, що прояснило деякі аспекти механізму цієї реакції. Це дало змогу одержувати важкодоступні 1-арил-5-алкіл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти з циклопропільними, трифторметильними та 4,4-діетоксиметильними замісниками.

Запропоновано спосіб синтезу похідних 1,2,3-триазолу з алкільними замісниками у положенні 1 в умовах оснóвного каталізу. Показано, що похідні 2-азидоацетамідів є зручними реагентами для синтезу низькомолекулярних 1*H*-1,2,3-триазол-1-ілоцтових кислот. Знайдено нові кетометилєнові сполуки, активовані 1,2,4-тіадіазольним та тіазольними замісниками, які виявили високу реакційну здатність у реакціях з азидами для побудови 1,2,3-триазольного циклу. Розроблено зручний спосіб синтезу важкодоступних 1,5-дизаміщених 1*H*-1,2,3-триазолів із простих реагентів і без використання металів як каталізаторів.

Розроблено умови діазотування низки гетариламінів у різних кислотних середовищах і на основі одержаних діазонієвих солей синтезовано відповідні гетарилазиди. Запропоновано спосіб одержання неописаних раніше похідних 2-азидо-5-*R*-бензилтіазолів та 2-азидо-1,3,4-тіадіазолів. Досліджено їх азидо-тетразольну рівновагу та особливості застосування цих азидів у конструюванні похідних 1*H*-1,2,3-триазолу. Розроблено спосіб синтезу широкого кола раніше неописаних 1-гетарил-5-метил-4-карбонових кислот.

З'ясовано вплив структури та нуклеофільності сульфонілметилєнових сполук (β -кетосульфонів та β -нітрисульфонів) на перебіг реакції з азидами, що є зручним підходом до синтезу 4-сульфоніл-1*H*-1,2,3-триазолів. Досліджено вплив системи основа/розчинник та природи замісника на перебіг реакції арилазидів з диметил-2-оксипропілфосфонатом і показана можливість одержання як 5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів, так і 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазолів.

З'ясована регіонаправленість циклізації в реакціях кетоацетонітрилів з азидами, залежно від замісника у вихідному кетоні. Одержано низку 5-аміно-1*H*-1,2,3-триазолів з (тіо)амідним, арильним та гетарильним (бензімідазольним, хіназоліновим) фрагментами, вивчено їхній потенціал у конструюванні поліциклічних систем триазоло[4,5-*d*]піримідину, 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]цінноліну, [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]піримідо[1,6-*a*]бензімідазолу.

Запропоновано нові перетворення функціональних угруповань у каркасі триазолу, і розроблено зручні методи отримання 5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатів, 1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]

хінолінів, (2,1-бензізоксазол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот та 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот з гідрованим піридиновим фрагментом у положеннях 1 чи 5 триазольного кільця. Встановлено, що 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти вступають у реакцію Бішлера-Напіральського з утворенням (1,2,3-триазол-4-іл)-4,9-дигіро-3*H*- β -карболінів, які можна трансформувати у похідні β -карболіну і тетрагіро- β -карболіну.

Показані можливості використання 4-ацетил-1,2,3-триазолів у синтезі сполук різних класів, зокрема, 1,2,3-триазол-4-ілоцтових кислот, халконів, 3,4-дигіро-2*H*-тіопіранів, тіопірано[3,4-*c*]хроменонів (нова доміно-реакція тіонування–гетеро-Дільса–Альдера) та 4-хінолінкарбонових кислот.

Розроблено низку однореакторних синтезів 1,2,3-триазолів, що включають нуклеофільне заміщення з формуванням азиду і наступне циклоприєднання та паралельні циклоконденсації азидів із реакціями нуклеофільного заміщення або приєднання. Знайдено спосіб синтезу естерів 3-арил-2-(4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропанових кислот трикомпонентною реакцією алкіл 2-бром-3-арилпропаноатів, одержаних бромарилуванням акрилатів. Оптимізовано умови синтезу 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот шляхом трикомпонентної реакції арилазидів, етил-4-хлор-3-оксобутаноату та *O*- або *S*-нуклеофілів за наявності основного каталізатора. Розроблено нову реакцію для створення комбінаторних бібліотек 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів взаємодією азидів з дикетеном та активними амінами.

Розроблено доміно-реакцію (гет)арилазидів з димером малондинітрилу, та показано, що, у залежності від наявності карбонільного центру у *орто*-положенні до азидогрупи, реакція відбувається селективно з утворенням [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідину, або ж [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піримідину.

Розроблено доміно-реакції, які дозволяють з високими виходами і за короткий час (до 5 хв) одержувати нові [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піримідини, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліни, тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини та тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини, піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини з різноманітними замісниками.

Зручною методикою однореакторного перетворення амідного зв'язку в тетразольне кільце за допомогою оксохлориду фосфору і азиду натрію отримано низку похідних 1,5-дизаміщених тетразолу, що містять вільну аміно- або карбоксильну групу і є структурними блоками для синтезу біологічно активних речовин.

Вивчено поведінку низки нових *N*-нуклеофілів у нещодавно розробленому універсальному, зручному та високопродуктивному синтетичному способі анелювання піримідинового кільця за допомогою розщеплення 1*H*-тетразольного кільця без використання розчинників. На прикладі реакцій монозаміщених гідразинів обговорено раніше невідомі аспекти виняткової регіоселективності і запропоновано нові уявлення про механізм таких перетворень. Синтезовано низку нових похідних 2,3-діаміно-, 2-гідразидо- та 2-алкіламіно- тієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів, тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів та бензофуоро[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із замісниками різної природи.

Синтезовано нові стерично утруднені триазоли, які є перспективними реагентами для синтезу карбенів 1,2,3-триазольного ряду. На їх основі одержано низку 1,2,3-триазолієвих солей, що є вихідними сполуками для синтезу *N*-гетероциклічних карбенів та їх комплексів із перехідними металами. Розроблено методи одержання нових комплексів аргентуму(I), купруму(I), рутенію(II), родію(II) і лантаноїдів з 1,2,3-триазольними лігандами.

Практичне значення одержаних результатів. Знайдено закономірності реакційної здатності азидів в залежності від їх природи та умов реакції, і розроблено препаративні методи їх синтезу, що дозволяє розширити сферу застосування азидів у тонкому органічному синтезі та молекулярному дизайні для створення сполук із цінними властивостями. Опрацьовано нові одnoreакторні, мультикомпонентні та доміно-реакції на основі азидів, що спрощують методики роботи з азидами та відкривають нові синтетичні можливості створення молекулярного різноманіття на їх основі. Розроблено методи синтезу низки важкодоступних та маловивчених гетероциклів, анельованих із триазолом. Реакціями циклоконденсації, активованими основами, вперше одержано триазоли з фосфор- та сульфурвмісними замісниками. Запропоновано ефективну препаративну методику одержання ізомерних 2- R^3 , R^4 -аміно-5- R^1 -6- R^2 -тієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів та тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із високими виходами та без використання розчинника, виходячи з доступних реагентів. Показано, що деякі похідні 1,2,3-триазолів та тетразолів є ефективними лігандами для комплексоутворення з низкою перехідних металів, зокрема Cu(I). Опрацьовано методи синтезу функціоналізованих 1,2,3-триазолів, 1,2,3-триазолієвих солей, комплексів 1,2,3-триазоліл-5-іліденів із перехідними металами. Розроблено зручний метод синтезу Cu(I)-1,2,3-триазоліл-5-іліденів.

Розроблено методи синтезу, які характеризуються високим ступенем конверсії, швидкістю, селективністю та можуть відбуватися без розчинника і відповідають концепціям «click»-хімії та зеленої хімії, що є вирішальним у виборі їх для створення комбінаторних бібліотек органічних сполук для оцінки біологічної активності. Знайдено сполуки, що виявили протипухлинну та протимікробну активність.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження. Формування наукового напрямку дисертаційної роботи, вибір об'єктів дослідження, генерування ідей, планування експерименту виконані автором самостійно. Аналіз, інтерпретація та узагальнення експериментальних даних здійснено як самостійно, так і спільно з іншими дослідниками.

Результати обговорено з науковим консультантом професором, доктором хімічних наук М.Д. Обушаком.

У виконанні синтетичної частини брали участь Савка Р.Д. (комплекси 1,2,3-триазоліл-5-іліденів з перехідними металами) та Шийка О.Я. (реакції розкриття тетразольного циклу під дією N-нуклеофілів). Аналіз експериментів 2D ЯМР-спектроскопії здійснено у співпраці з професором В.В. Туровим. Рентгеноструктурні дослідження виконувалися у співпраці з професорами В.В. Павлюком та Є.А. Горешніком, старшим науковим співробітником Ю.І. Сливкою. Синтез і дослідження π -комплексів купрум(I) з триазольними та тетразольними лігандами комплексів триазолу проведено у співпраці з Ю.І. Сливкою. Властивості комплексів лантанодів виявлено у співпраці з професором С.Б. Мешковою. Скринінг протиракової активності здійснено у співпраці з Національним інститутом раку (США), а антимікробної активності – зі Спільнотою з відкриття протимікробних препаратів (CO-ADD - The Community for Antimicrobial Drug Discovery), заснованою Wellcome Trust (Велика Британія) та Університетом Квінсленда (Австралія).

За сприяння у виконанні дослідження, підтримку, цінні поради та всебічну допомогу у роботі здобувач висловлює щиро подяку науковому консультанту професору Обушаку М.Д., колегам професору Матійчуку В.С., Шийці О.Я., Савці Р.Д., Левченку К.В. та усім співавторам.

Апробація роботи. Основні результати роботи доповідались на засіданні секції “Хімія та хімічні технології” Західного наукового центру НАН України і МОН України (Львів, 2017 р.), на XXII, XXIII та XXIV Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.; Чернівці, 2013 р.; Полтава, 2016 р.), IX Міжнародній конференції з хімії Київ-Тулуза (ІСКТ-9) (Київ, 2017 р.), IV, VII, VI та VII Українській конференції “Домбровські хімічні читання” (Львів, 2010 р.; Ніжин, 2012 р.; Чернівці, 2015 р.; Яремче, 2017 р.), XII, XIII, XIV, XV та XVI науковій конференції «Львівські хімічні читання» (Львів, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017 рр.), X, XVIII Всеукраїнській конференції студентів та аспірантів “Сучасні проблеми хімії” (Київ, 2009 та 2017 рр.), XVIII Науковій молодіжній конференції “Проблеми та досягнення сучасної хімії” (Одеса, 2016 р.), 58-ому кристалографічному семінарі (Вроцлав, Польща, 2016 р.), Міжнародному науковому конгресі “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology” (Львів, 2015 р.), першій міжнародній літній школі Вюрцбурга з супрамолекулярних нанотехнологій (Вюрцбург, Німечина, 2015 р.), Третій Всеросійській науковій конференції “Успехи синтеза и комплексообразования” (Москва, Росія, 2014 р.), Українській науково-практичній конференції “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” (Харків, 2014 р.), XIX Українській конференції з неорганічної хімії (Одеса, 2014 р.), Двадцять другій хорвато-словенській кристалографічній зустрічі (CSCM22) (Біоград, Хорватія, 2013 р.), V та VI міжнародній конференції “Chemistry of nitrogen containing heterocycles” (Харків, 2008 та 2012 рр.), 8-му Японсько-французькому спільному семінарі з хімії фтору (Киото, Японія, 2012 р.), III Міжнародному симпозіумі “Intracellular signaling and bioactive molecules design” (Львів, 2012 р.), II, III та IV Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів “Хімічні Каразинські читання” (Харків, 2010, 2011, 2012 рр.), на засіданні секції хімії наукового товариства імені Т.Г. Шевченка (Львів, 2011 р.), III Міжнародній літній школі “Supramolecular Systems in Chemistry and Biology” (Львів, 2010 р.), IV Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених “Хімічні проблеми сьогодення” (Донецьк, 2010 р.), VII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних проблем хімії (Дніпропетровськ, 2009 р.), XI Міжнародній науково-технічній конференції “Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений” (Волгоград, Росія, 2008 р.) та VI Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2008 р.).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 53 статті, з них 5 у наукових фахових виданнях України, 47 у наукових періодичних виданнях інших держав.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, п’яти розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що налічує 661 найменування. Загальний обсяг дисертації 429 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Основна частина дисертаційної роботи стосується вивчення поведінки органічних азидів у синтезі нітрогеновмісних гетероциклів. Досліджено реакції, які відбуваються зі збереженням фрагменту триазину (N-N=N) і введенням його у новоутворені гетероцикли, а також такі, що відбуваються з елімінуванням молекули азоту і в яких азид виступає донором атома нітрогену.

Реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азидів

1,3-Диполярне циклоприєднання азидів до ацетиленів (AAC) знайшло широке застосування у фармацевтичній та медичній хімії і є перспективним підходом у створенні нових лікоподібних молекул і полімерних матеріалів, функціоналізації поверхонь твердих тіл тощо. Важливим напрямком досліджень AAC реакцій, який став одним із векторів сучасної органічної хімії, є вивчення високопродуктивних регіоселективних AAC взаємодій, що каталізуються металами, зокрема солями Cu(I). Такі реакції відбуваються із низькою енергією активації, за м'яких умов, що задовольняє вимоги концепції «click»-хімії і є перспективним для синтезу біомолекул. На даний час описано багато різноманітних типів каталітичних систем, розчинників та умов проведення таких реакцій, проте багато з них не є універсальними і ефективні лише на окремих об'єктах. Крім того, у багатьох випадках будова реагентів визначає ефективність каталітичної системи і, відповідно, швидкість перебігу AAC реакцій.

У першому розділі на основі одержаних нами результатів продемонстровано особливості реакції на маловивчених субстратах, обмеження у використанні традиційних каталізаторів, таких як CuI, а також можливі шляхи їх вирішення.

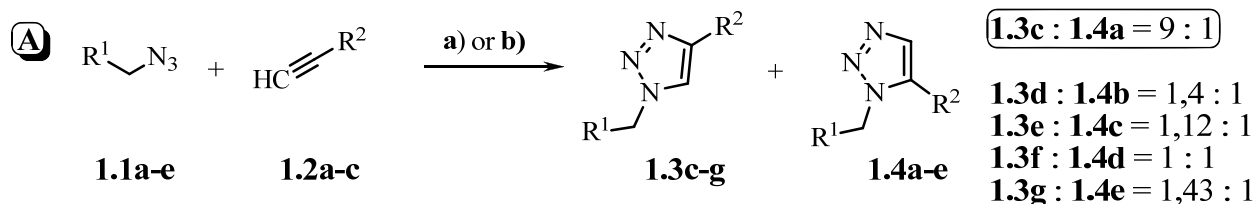
Циклоприєднання низькомолекулярних азидів до ацетиленів

У реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання досліджено низку низькомолекулярних азидів, виявлено деякі особливості їх використання. Зазначимо, що для Cu(I) каталітичних реакцій ацетиленів із «малими» азидами у проміжних станах каталітичного циклу немає екранування замісником атома купруму в триазолілкупраті, що утворився, і виникає можливість асоціації молекул триазольних інтермедіатів внаслідок додаткового координування Cu іншою молекулою триазолу, і проходження низки побічних процесів.

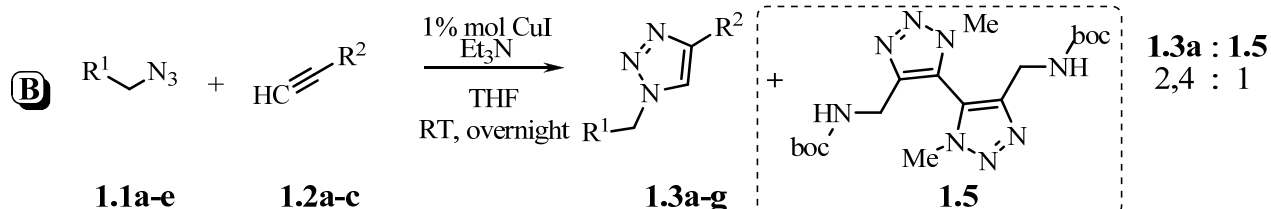
На прикладі «малих» азидів **1.1a-e*** у реакціях із найчастіше використовуваними алкінами (Вос-пропаргіламід **1.2a**, пропаргіловий спирт **1.2b** та метиловий естер ацетиленкарбонової кислоти **1.2c**) вивчено реакційну здатність і регіоселективність взаємодії за наявності каталізатора та без нього. Досліджено нетипову регіоселективність за некаталітичної взаємодії метилазиду **1.1a** та метилового естеру ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** у бензолі при кімнатній температурі з великим переважанням 1,4-регіоізомера у співвідношенні 9:1. Для решти досліджуваних азидів без каталізатора реакція відбувалась лише при нагріванні, утворювалась суміш регіоізомерів **1.3** та **1.4** з деяким переважанням 1,4-триазолу **1.3** у випадку Вос-пропаргіламиду **1.2a**. Взаємодія цих азидів (**1.1a-e**) з алкінами **1.2a,b** за наявності CuI відбувалась регіоселективно з утворенням триазолів **1.3**. У реакції метил азиду **1.1a** з Вос-пропаргіламідом **1.2a**, крім цільового продукту – триазолу **1.3a**, виділено у значній кількості побічний продукт – 5,5'-бістриазол **1.5** (у молярному співвідношенні 2,4 : 1). У тих же умовах для решти прикладів утворення 5,5'-бістриазолів типу **1.5** не

* Нумерація сполук відповідає прийнятій у дисертації.

спостерігали. Формування сполук **1.5** пояснено, базуючись на уявленнях про механізм реакції.

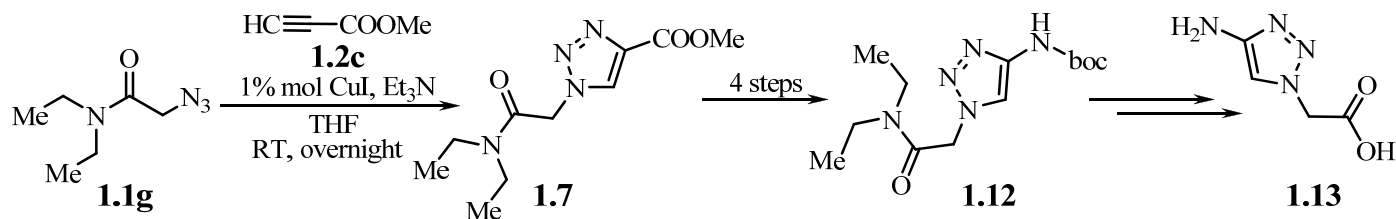


a) $R^1=H, R^2=COOMe$: benzene, -10°C to RT, overnight; b) $R^1\neq H$: toluene, 1d, reflux

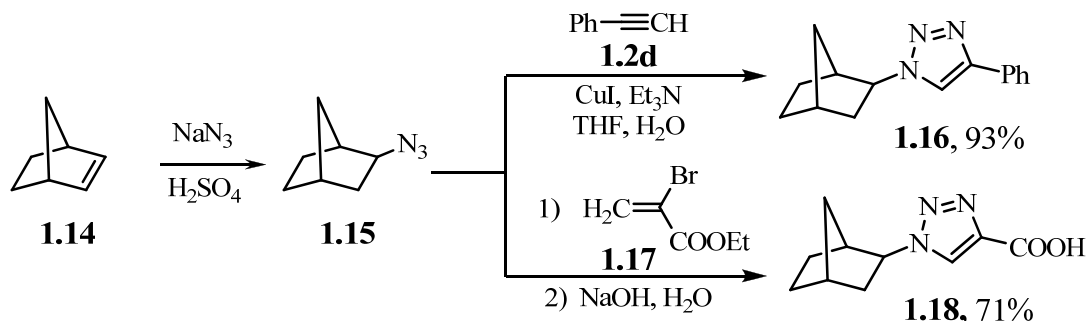


1.1: $R^1=H$ (**a**), CH_2OH (**b**), CN (**c**), $COOEt$ (**d**), $CONH_2$ (**e**); **1.2:** $R^2 = CH_2NH\text{Boc}$ (**a**), CH_2OH (**b**), $COOMe$ (**c**); **1.3:** $R^1=H, R^2 = CH_2NH\text{Boc}$ (**a**), CH_2OH (**b**), $COOMe$ (**c**); $R^1 = CH_2OH, R^2 = CH_2NH\text{Boc}$ (**d**); $R^1 = CN, R^2 = CH_2NH\text{Boc}$ (**e**); $R^1 = COOEt, R^2 = CH_2OH$ (**f**); $R^1 = CONH_2, R^2 = CH_2OH$ (**g**). **1.4:** $R^1 = H, R^2 = CH_2NH\text{Boc}$ (**a**), $R^1 = CH_2OH, R^2 = CH_2NH\text{Boc}$ (**b**); $R^1 = CN, R^2 = CH_2NH\text{Boc}$ (**c**); $R^1 = COOEt, R^2 = CH_2OH$ (**d**); $R^1 = CONH_2, R^2 = CH_2OH$ (**e**).

Продемонстровано використання таких реакцій для конструювання аналогів природних амінокислот:

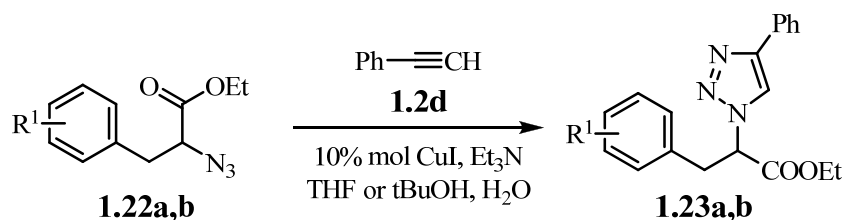


Досліджено низькомолекулярні азиди, що містять напружені каркасні структури (норборнен). Розроблено зручну методику одержання норборнілазиду **1.15** з високим виходом. Встановлено, що він регіоселективно реагує з фенілацетиленом **1.2d** у каталітичній системі $\text{CuI}, \text{Et}_3\text{N}$ та з α -бромакрилатом **1.17** без використання каталізатора з утворенням 1-(біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазолів **1.16, 1.18**:

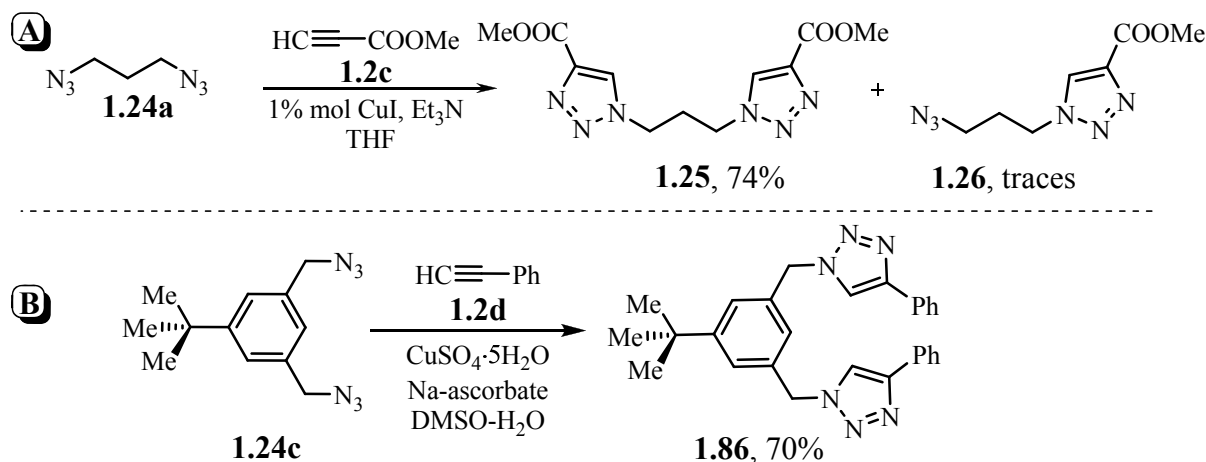


Каталітична система $\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$ досліджена нами на естерах 3-арил-2-азидопропіонових кислот **1.22**, одержаних із продуктів реакції Меєрвейна – метил(етил)2-бром-3-арилпропіонатів. Встановлено, що азиди **1.22a,b** вступають у купрокаталітичну реакцію циклоприєднання з фенілацетиленом **1.2d** при кімнатній температурі, а значний вплив на швидкість реакції має вибір розчинника і наявність у реакційному середовищі триетиламіну. При проведенні реакції без триетиламіну у

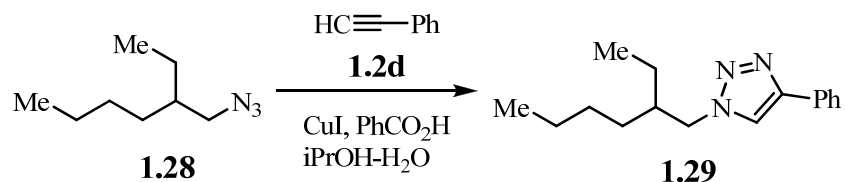
середовищі THF-H₂O (2:1) вихід триазолів **1.23a,b** через 48 годин становив лише 21 і 29% відповідно. Використовуючи триетиламін як співкаталізатор і безводний THF, вдалося підвищити виходи сполук **1.23** до 61 і 70%. Виявлена залежність часу реакції від розчинника.



У реакції CuAAC досліджено діазиди, які здатні до координування атома купруму під час реакції циклоприєднання. На прикладі 1,3-діазидопропану **1.24a** показано, що незалежно від того, один чи два еквіваленти естеру ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** вводили у реакцію за наявності каталітичної кількості CuI, одержували *bis*-триазол **1.25** з хорошим виходом без утворення побічних сполук. Натомість селективно одержати триазол **1.26** не вдалося. Аналогічно, система CuSO₄/натрій аскорбат досліджена в реакції діазиду **1.24c**, та з'ясовано, що при надлишку фенілацетилену **1.2d** утворюється *bis*-триазол **1.86**. Реакція відбувалася швидко з помітним екзотермічним ефектом. Крім того, спостерігали такий же ефект прискорення реакції, як і у випадку з діазидопропаном, внаслідок специфічного лігандування атома купруму триазольним кільцем.

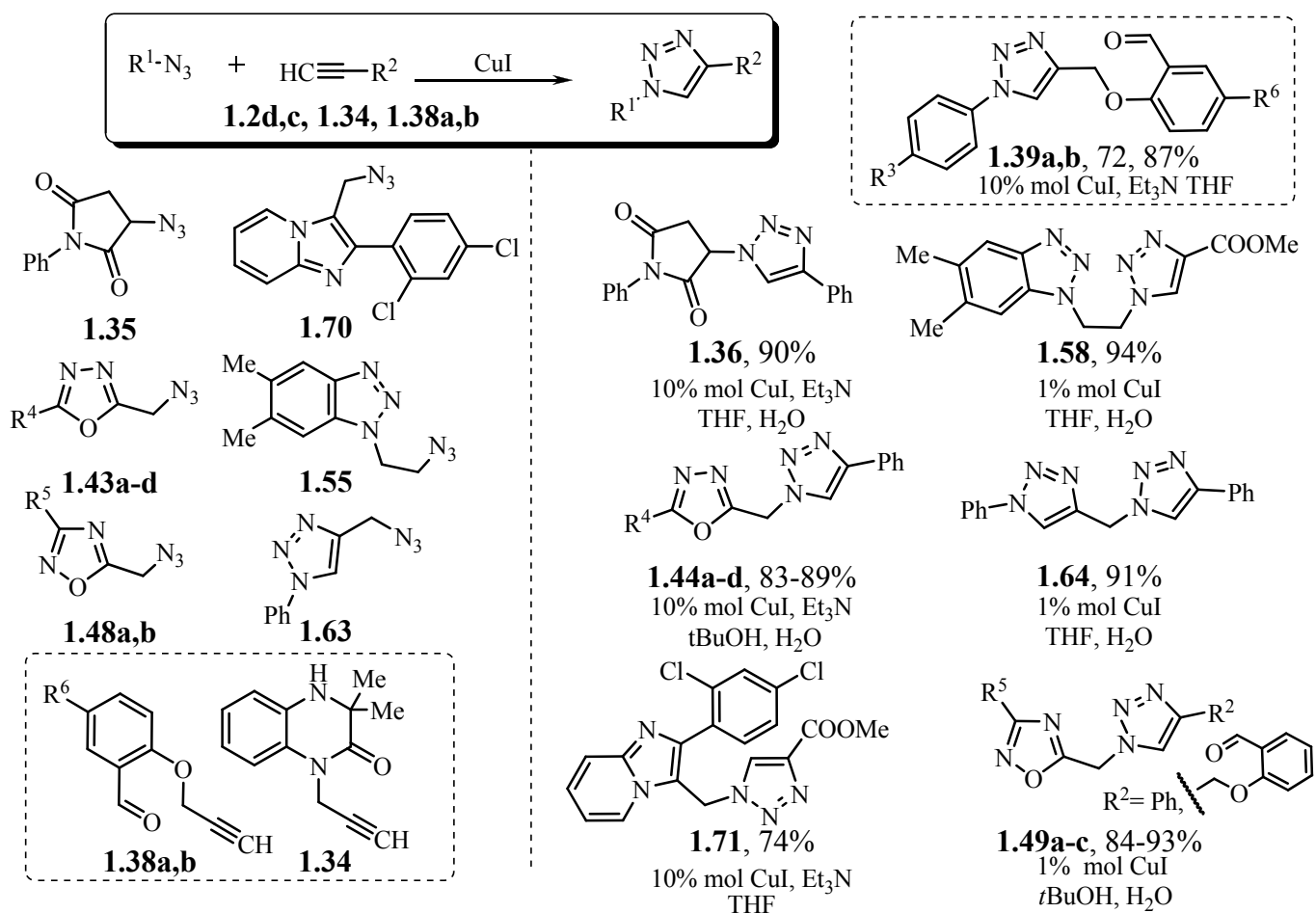


З'ясований вплив рН середовища на утворення продуктів. У випадку азидів з об'ємним ліпофільним замісником ефективними співкаталізаторами виявились органічні кислоти (наприклад, бензойна кислота), що забезпечують перенесення йонів Cu(I) між кластерами, протонуючи проміжний триазоліл-купрат. Для прикладу, взаємодія 3-(азидометил)гептану **1.28** з фенілацетиленом **1.2d** в умовах, аналогічних наведеним вище, відбувалася повільно, а вихід триазолу **1.29** був низьким. Натомість, використовуючи як каталізатор CuI і бензойну кислоту у каталітичній кількості, цільовий продукт **1.29** виділяли з високим виходом (90%):



Нітроген- та фосфоровмісні сполуки у CuAAC-реакціях

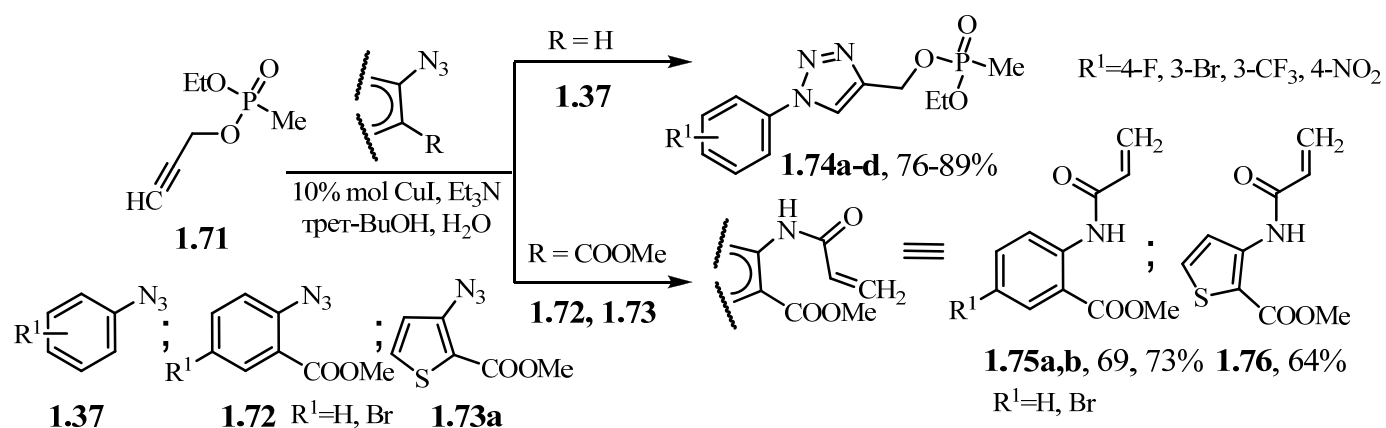
Для стабілізації Cu(I) у реакцію можна додавати ліганди, які сприяють CuAAC реакції, підтримуючи високу концентрацію каталітично активних станів Cu шляхом комплексування каталізатора. Природа цих ефектів та їх вплив на каталітичний процес не достатньо зрозумілі. За загальним уявленням ліганди впливають на швидкість реакції, зміщуючи рівновагу між кластерами купруму в розчині. Такими лігандами можуть бути і самі реагенти CuAAC реакції, зокрема, просторово зближені з проміжним комплексом електронозбагачені гетероцикли, що є у реагентах, та здатні надавати одну орбіталь гетероатома для додаткової координації купруму. З цією метою було синтезовано низку азидів: 3-азидо-1-фенілпіролідин-2,5-діон **1.35**, 2-азидометил-1,3,4-оксадіазоли **1.43a-d** та -1,2,4-оксадіазоли **1.48a,b**, 1-(2-азидоетил)-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол **1.55**, 4-(азидометил)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол **1.63** та 3-(азидометил)-імідазо[1,2-*a*]піридин **1.70** з нітрогеновмісним гетероциклічним ядром, здатним впливати на реакцію комплексування Cu. Як азотовмісну ацетиленову компоненту в реакції досліджували пропаргілхіноксалінон **1.34**. Для порівняння реакційної здатності у реакцію вводили арилазиди **1.37**. Азиди, що містять 1,2,4-оксадіазольний (**1.48**) і триазольний (**1.55**, **1.63**) фрагменти, легко реагували з алкінами **1.2** за наявності CuI без основного співкаталізатора і проявляли значно вищу активність, ніж 1,3,4-оксадіазольні азиди **1.43** та імідазопіримідинове похідне **1.70**, які були здатні ефективно вступати у реакцію лише з використанням триетиламіну як співкаталізатора.



1.2: R² = COOMe (c), Ph (d); **1.38:** R⁶ = H (a), Br (b); **1.39:** R³ = H, R⁶ = H (a), R³ = NO₂, R⁶ = Br (b). **1.43**, **1.44:** R⁴ = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 2-BrC₆H₄ (c), 4-BrC₆H₄ (d); **1.48**, **1.49:** R⁵ = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 2-MeC₆H₄ (c).

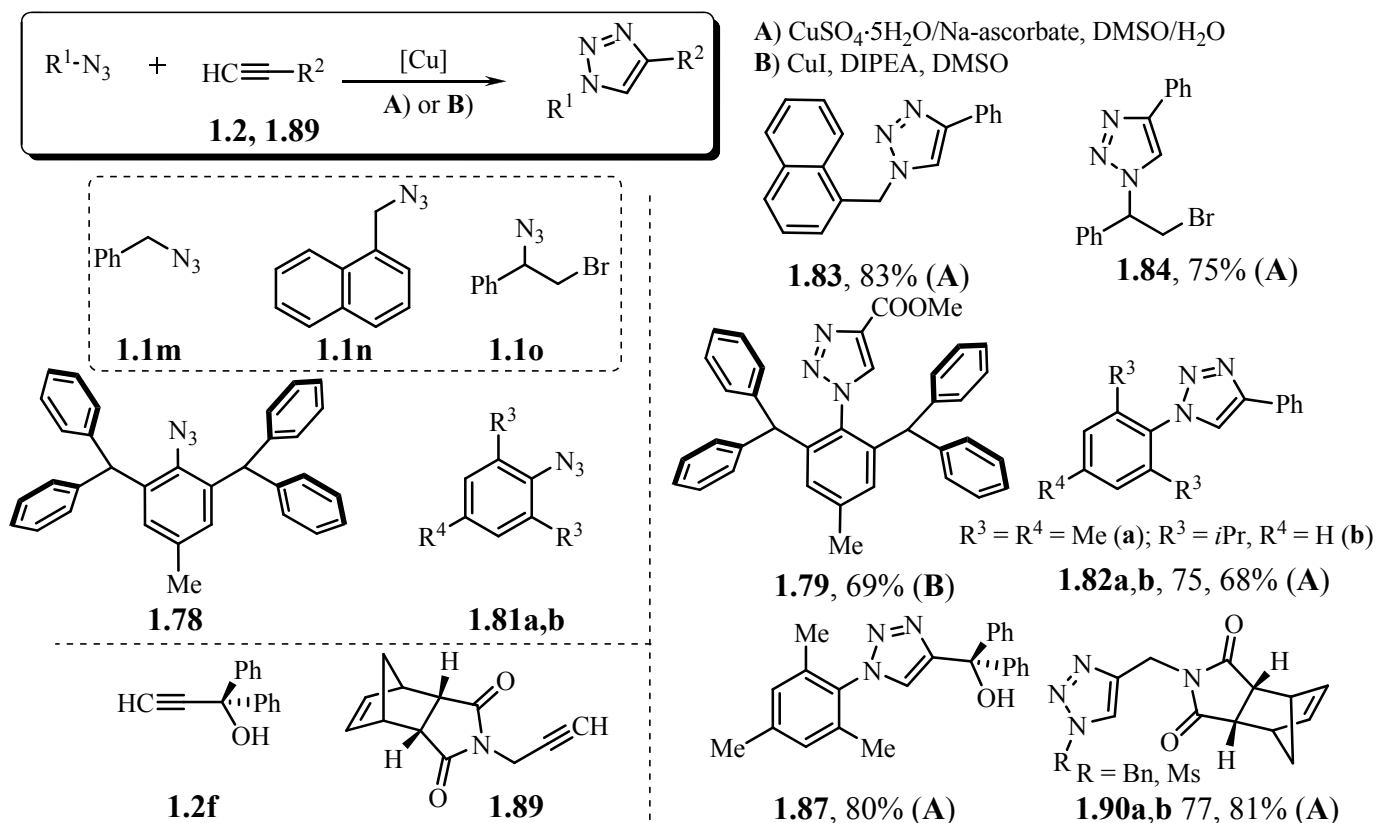
З'ясовано, що пропаргілхіноксалин **1.34** інертний до реакцій циклоприєднання як з феніл- і 4-флуорофенілазидом **1.37a,c**, так і з 2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-ілазидом **1.73a** при використанні різних каталітичних систем і тривалому нагріванні.

Із фосфорорганічних сполук в реакції з азидами ми дослідили етилпроп-2-інілметилфосфонат **1.71**. Слід відзначити, що у системі CuI/Et₃N реакція з арилазидами **1.37** відбувалася класично з утворенням триазолу **1.74a-d**, але при використанні (гет)ароматичних азидів **1.72**, **1.73**, що містили естерну групу, неочікувано утворювались аміди акрилової кислоти **1.75**, **1.76**. Механізм такого перетворення не є очевидним і потребує детального дослідження.



Вплив об'ємних замісників на CuAAC

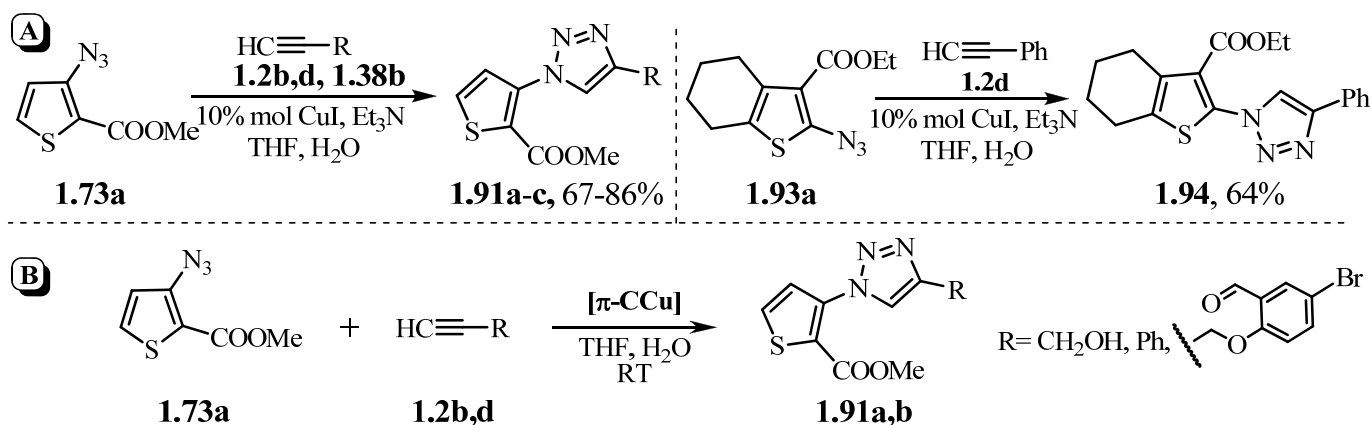
Актуальним питанням є вибір каталізатора для реакцій стерично утруднених азидів, поведінка яких у «click»-реакціях маловивчена. Досліджено циклоприєднання азидів **1.78**, **1.81a,b** до фенілацетилену **1.2d** та естеру ацетиленкарбонної кислоти **1.2c** за наявності CuI або CuSO₄/натрій аскорбату. Як контрольні реагенти за тих же умов використовували азиди **1.1m,n,o**.



Встановлено, що в системі CuSO_4 /натрій аскорбат реакція відбувається доволі легко і веде до утворення триазолів **1.82–1.84** з хорошими виходами, співмірними з виходами триазолу **1.83** у контрольній реакції нафтилметилязиду **1.1n**. Система CuSO_4 /натрій аскорбат виявилася ефективною для застосування стерично утруднених ацетиленів **1.2f**, **1.89** у синтезі триазолів **1.87**, **1.90**. Натомість азид **1.78** з метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти **1.2c** реагував за наявності CuI та DIPEA в розчині DMCO .

Нові каталітичні системи на основі Cu(I) в реакціях AAC

З метою підвищення конверсії вихідних реагентів та зменшення часу реакцій CuAAC вперше було досліджено каталітичну активність восьми різноманітних π -комплексів та систем на основі Cu(I) ($\pi\text{-CCu}$). π -Орбіталь ($-\text{C}=\text{C}-$) зв'язку є м'якшим лігандом за характером донорно-акцепторного зв'язку, ніж аміногрупа чи карбен, але у той же час добре стабілізує його в стані окиснення (I). М'який характер комплексування може сприяти ефективному обміну ліганду в каталітичному циклі. Як модельну реакцію використали взаємодію 3-азидотіофену **1.73a** з пропаргіловим спиртом **1.2b** та фенілацетиленом **1.2d**. Тієнілазиди **1.73a**, **1.93** були досліджені в класичній каталітичній системі $\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$ і одержано триазоли **1.91** та **1.94**.

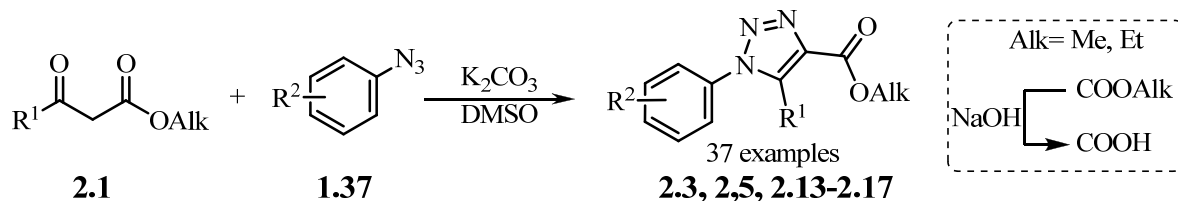


У випадку взаємодії азиду **1.73a** з пропаргіловим спиртом **1.2b**, найефективнішим серед досліджуваних каталізаторів виявився достатньо стабільний π -комплекс CuCl з пропаргіловим спиртом, при застосуванні якого реакція відбувалась миттєво та з кількісним виходом 1,2,3-триазолу **1.91a**. Класичний варіант каталізу ($\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$) потребував більшої тривалості процесу та не дозволяв досягнути 100% конверсії реагентів. Будова π -комплексу CuCl з пропаргіловим спиртом підтверджена рентгеноструктурним аналізом. Варто відзначити, що синтезовані і випробувані нові каталізатори дозволили лише пришвидшити «click»-реакцію та одержати в окремих випадках сполуки з вищими виходами, проте стабілізації купратного комплексу не вдалось досягнути.

Азиди в реакціях з метиленактивними сполуками

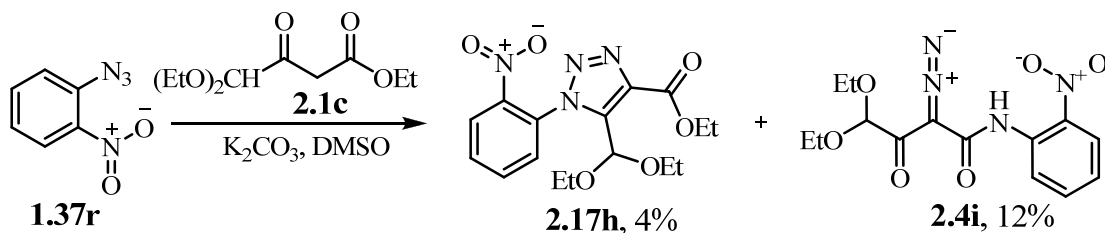
Препаративна значимість реакцій азидів із метиленактивними сполуками останнім часом була переглянута завдяки удосконаленню методик, використанню органічних основ та оптимізації умов реакцій, що дозволяє проводити їх селективно за кімнатної температури. Загалом, такий підхід є потужним інструментом для синтезу різноманітних повністю заміщених 1,2,3-триазолів. Наші дослідження нових реагентів у цих реакціях (азидів з алкільними, арильними і гетарильними замісниками та

Кореляції між температурою реакції (-20 , 0 , 20 та 40°C) та співвідношенням продуктів при взаємодії метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату **2.1a** з фенілазидом **1.37a** не спостерігали. Оптимізуючи умови реакції, ми обрали нову систему основа/розчинник – K_2CO_3 в ДМСО – та виявили, що реакція арилазидів **1.37** з циклопропіл-, ізопропіл-, 3-(4,4-діетоксиметил)-3-оксопропаноатами **2.1a,b,c** у системі $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМСО}$, на відміну від MeONa/MeOH , потребує більше часу, проте відбувається селективно. У всіх випадках, коли у системі MeONa/MeOH утворювалася суміш продуктів, у $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМСО}$ виділяли лише триазоли **2.3** з високими виходами. Щобільше, 4,4,4-трифторацетоацетат легко реагував з азидами **1.37**, утворюючи триазоли **2.14**.

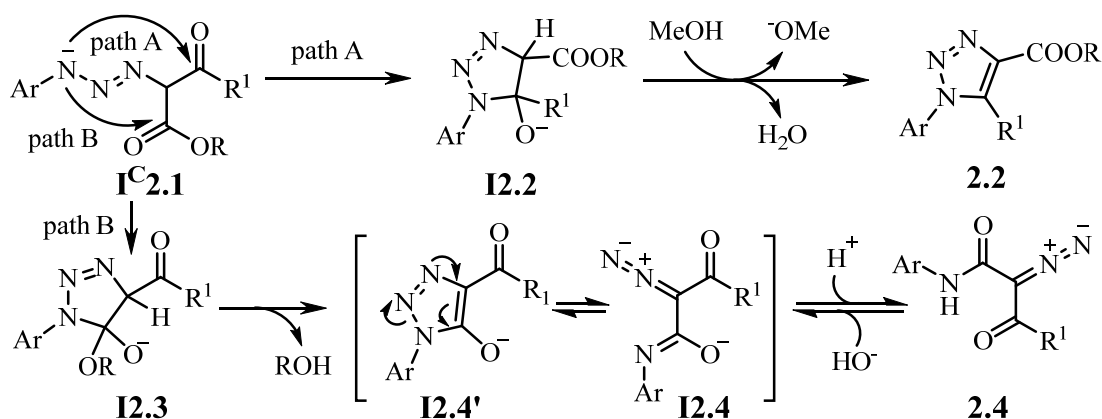


2.1: $\text{R}^1 = c\text{-Pr}$ (**a**), $i\text{-Pr}$ (**b**), $(\text{EtO})_2\text{CH}$ (**c**), 4-Py (**j**), $t\text{-Bu}$ (**k**), CF_3 (**l**), 2-Py (**m**), 3-Py (**z**).

Діазосполуки **2.4** у цих умовах утворювалися лише у разі застосування *орто*-нітрофенілазиду **1.37r**. Внаслідок стеричних перешкод і електроноакцепторної природи нітрогрупи азиду **1.37r**, вихід циклічного продукту різко знижувався, а основним продуктом був *орто*-нітроанілін. Суміш сполук **2.17h** та **2.4i** виділена з виходом 16% у співвідношенні 1:3:

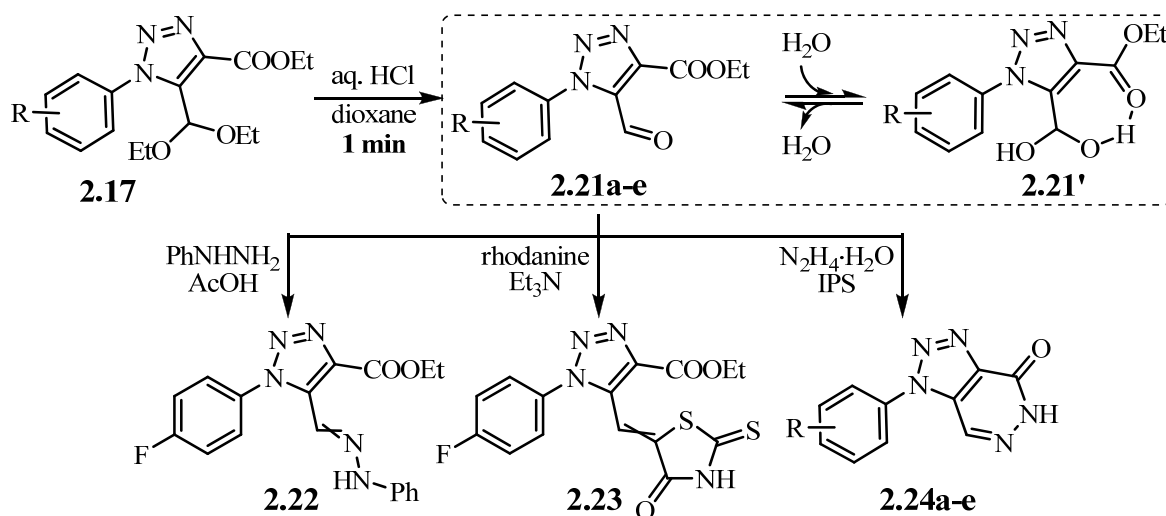


Обговорено механізм утворення побічних продуктів – діазосполук **2.4**:



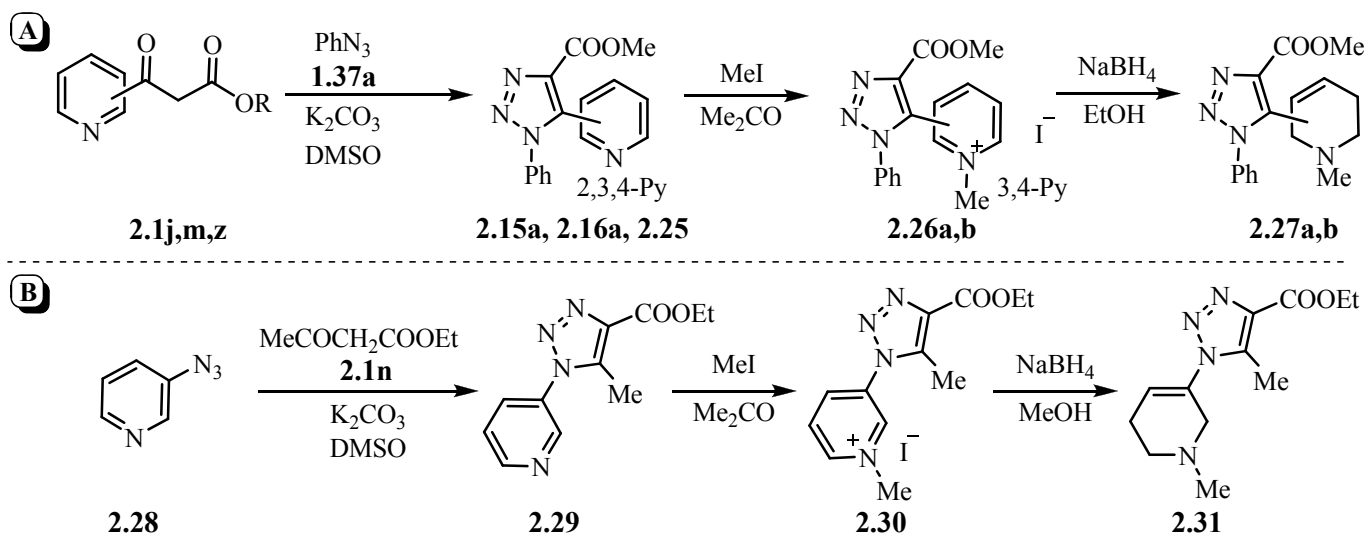
Реакції азидів з β -кетоестерами мають значний потенціал для синтезу молекулярного різноманіття 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот та їх похідних, враховуючи доступність (гет)ароматичних амінів і можливість їх перетворення в азиди через діазосолі. Зокрема, привабливими для конструювання анельованих гетероциклів є згадані вище 5-(діетоксиметил)-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати **2.17**, що містять у сусідніх положеннях карбоксильну та захищену альдегідну групи. На їх

основі розроблено спосіб одержання *1H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів **2.24a-e**, які є привабливим класом гетероциклічних сполук як аденозинові аналоги, але через обмеженість синтетичних підходів маловивчені:

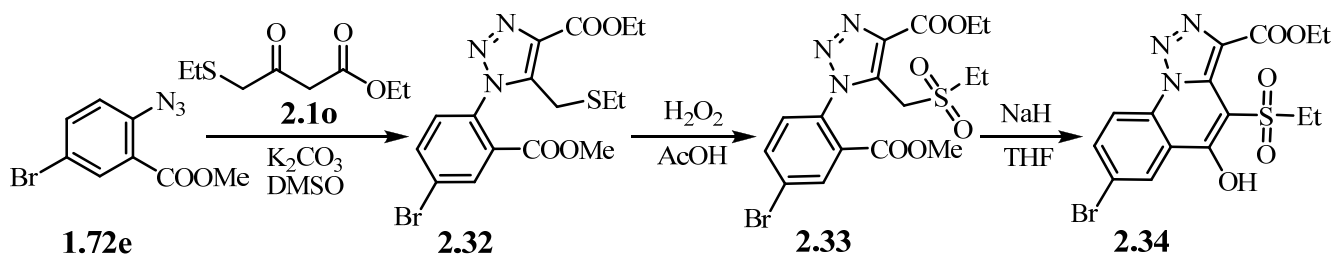


2.17, 2.21: R = H, 3-Me, 4-Et, 4-F, 3-Cl, 4-Cl, 4-MeO, 4-NO₂, 2,5-Cl₂; **2.24**: R = 3-Me, 4-Et, 4-F, 4-Cl, 4-MeO

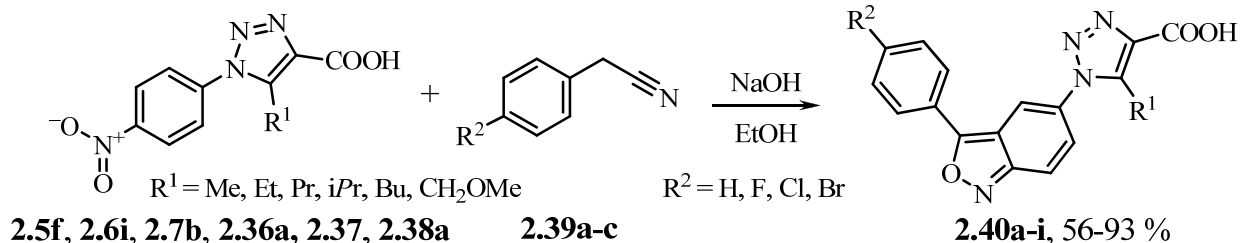
Введення тетрагідропіридинового замісника у п'яте і перше положення 1,2,3-триазолу (сполуки **2.27** та **2.31**) здійснено за такими схемами:



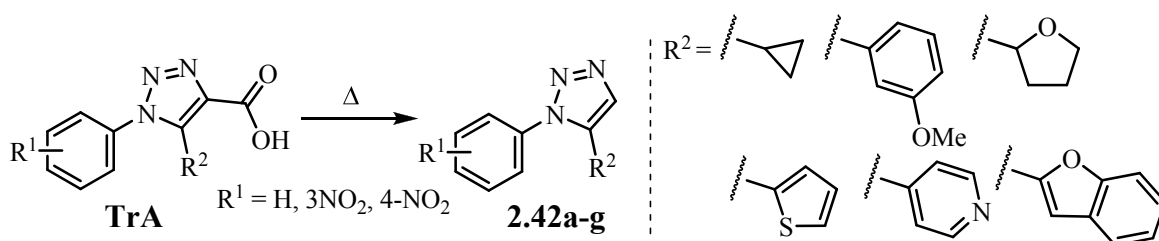
Конденсацію заміщених естерів 2-азидобензойної кислоти **1.72** з етил 4-(етилтіо)-3-оксобутаноатом **2.10** та наступним окисненням одержаного сульфіду **2.32** отримано сульфон **2.33**, який циклізували до [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіноліну **2.34**:



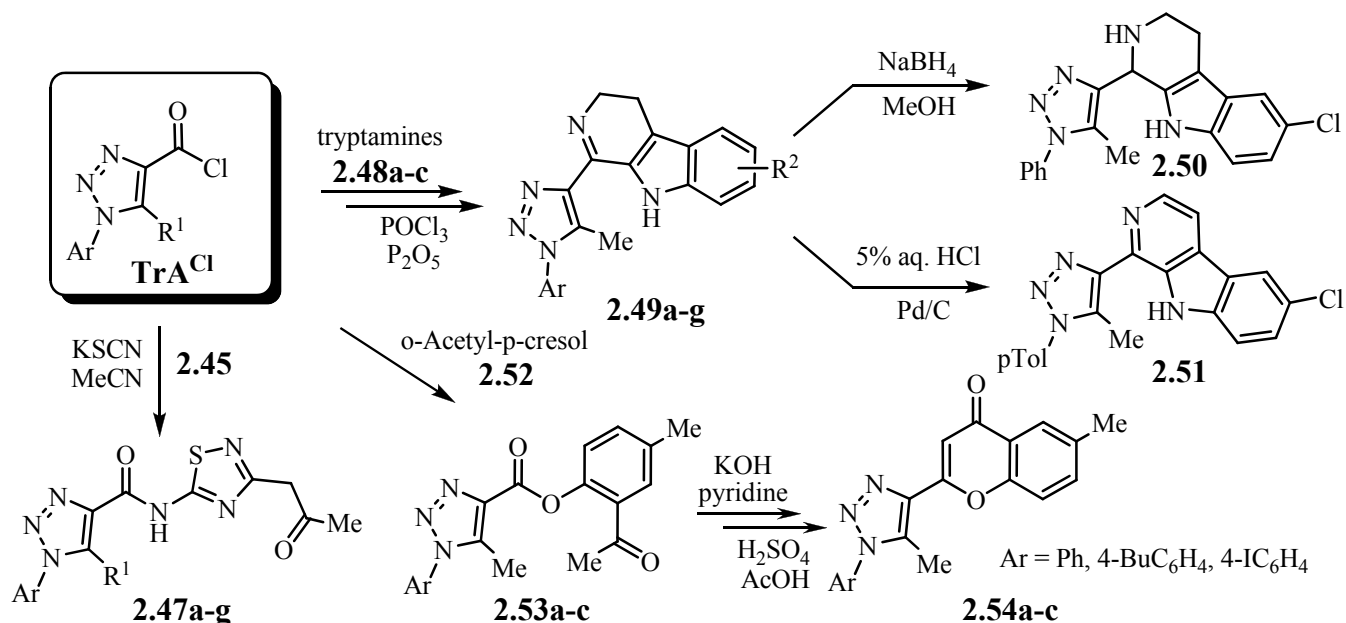
Запропоновано спосіб модифікації *1H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот із нітроарильним замісником у першому положенні для синтезу 2,1-бензізоксазолів **2.40a-i**:



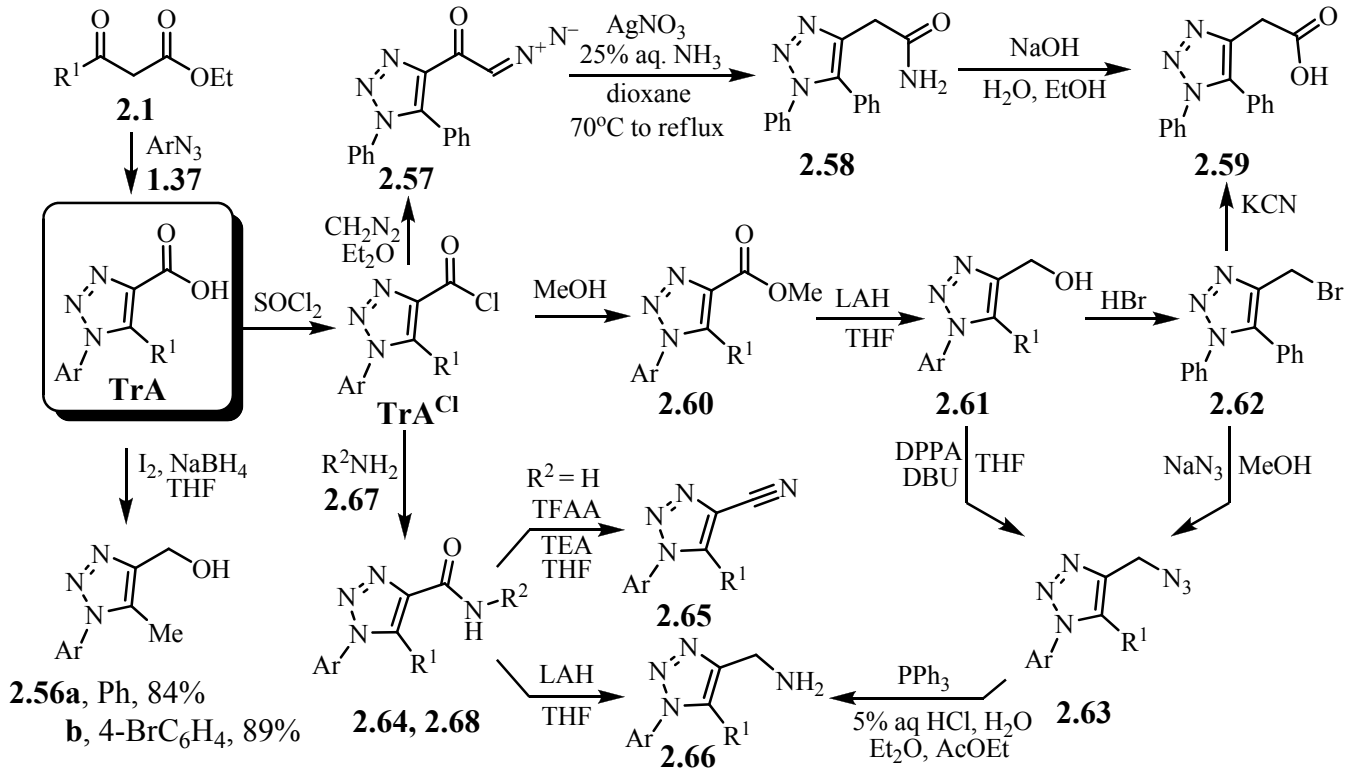
Важливо зауважити, що 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти легко піддаються декарбоксилюванню, що робить їх зручними попередниками у синтезі важкодоступних 1,5-дизаміщених триазолів. Для вивчення реакції декарбоксилювання було відібрано сполуки із замісниками у положенні 5 триазолу, що схильні до термічної деструкції (циклопропіл, тетрагідрофурил, тієніл та бензофурил). Знайдено, що при нагріванні до 200°C у всіх випадках кількісно утворюються 1,5-дизаміщені триазоли **2.42**. Побічних продуктів чи продуктів розкладу не виявлено.



Основний синтетичний потенціал реакції азидів з β -кетоестерами полягає у можливості одержувати різноманітні 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти і на їх основі конструювати нові похідні триазолу. З хлорангідридів 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот одержали структури з триазольним та 1,2,4-тіадіазольним циклами (**2.47**), а реакцією Бішлера-Напіральського – (1,2,3-триазол-4-іл)-4,9-дигідро-3*H*- β -карболіни **2.49**, які трансформували у β -карболін **2.51** і тетрагідро- β -карболін **2.50**. Одержано сполуки, що містять триазольний та флавоновий фрагменти тристадійним синтезом через ацилювання 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанону **2.52** з наступним перегрупованням Бейкера-Ванкатарамана і утворенням похідних 4-хромену **2.54a-c**:

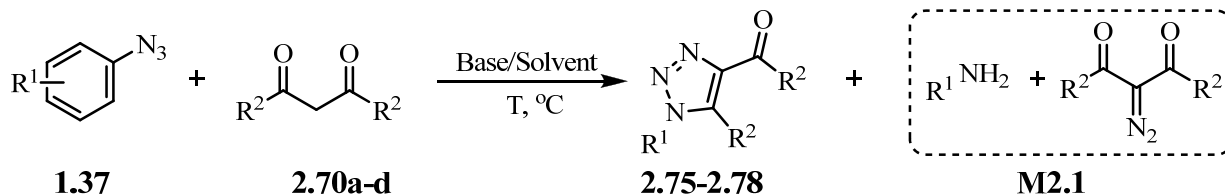


Ми опрацювали схеми трансформування карбоксильної групи 1,2,3-триазол-4-карбонових кислот в інші функційні групи, що є корисним для комбінаторної хімії. Досліджено, зокрема, можливість синтезу (1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)оцтових кислот як методом Арндта-Ейстерта (сполуки **2.57**, **2.58**, **2.59**), так і через відповідні спирти **2.61**, одержані з естерів **2.60** дією алюмогідриду літію. Спирти **2.56** одержані і прямим відновленням триазолкарбонових кислот бораном, згенерованим дією йоду на натрій борогідрид. Здійснено перетворення спиртів **2.61** в азиди **2.63** з подальшим відновленням їх в аміни **2.66**. Амінолізом хлорангідридів одержано аміді **2.64**, **2.68**, які були відновлені до амінів **2.66** алюмогідридом літію, а також дегідратовані дією ангідриду трифтороцтової кислоти до відповідних нітрилів **2.65**. Одержані аміді дослідили на протиракову та протимікробну активність.

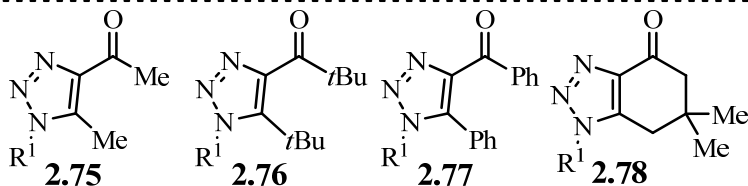


1,3-Дикетони у реакціях з азидами

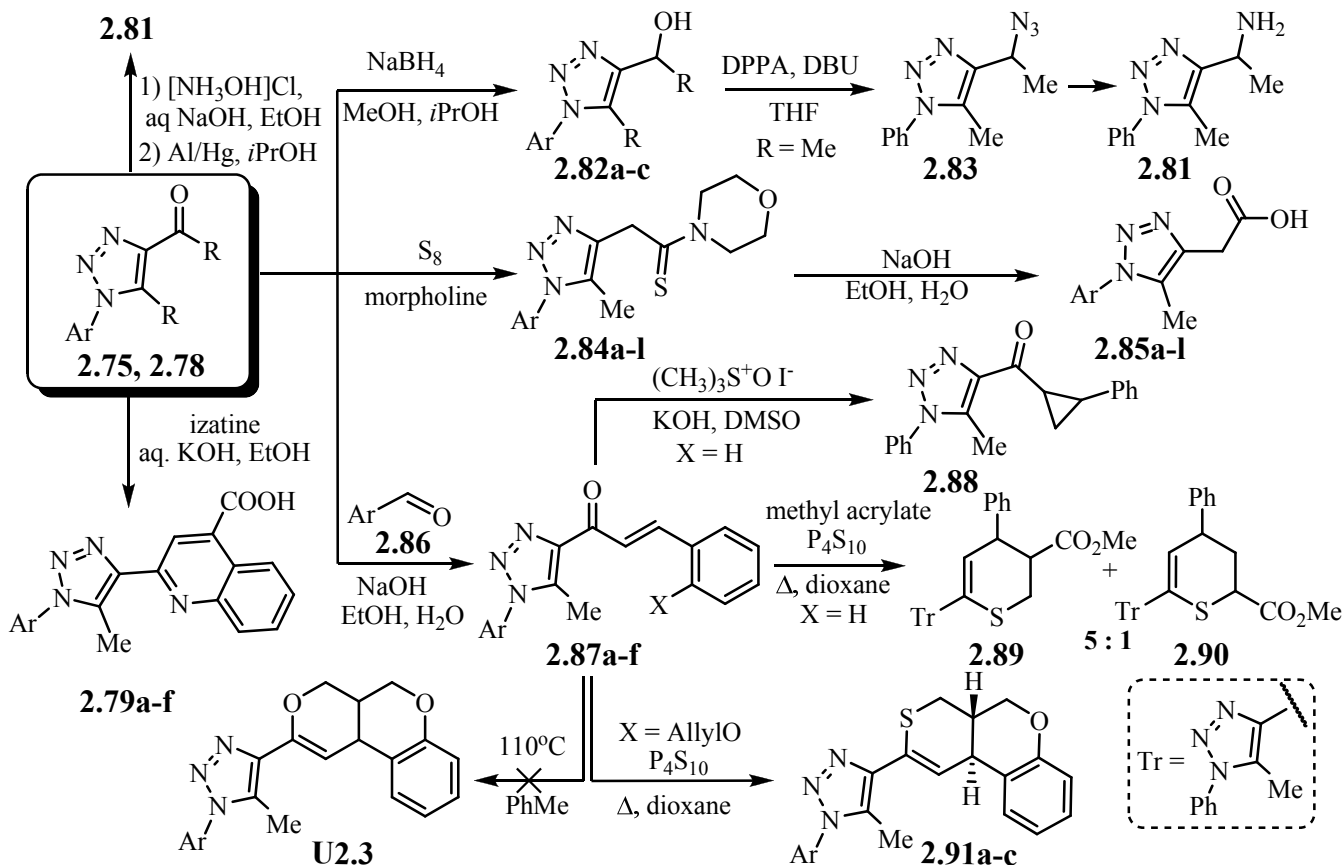
Досліджено реакції β -дикетонів з азидами як зручний метод одержання триазолікетонів. Вивчено природу конкурентних реакцій та їх залежність від умов проведення. Встановлено, що у реакції ацетилацетону з арилазидами **1.37** із електронодонорними замісниками триазоли **2.75** з найвищими виходами утворюються за кімнатної температури і при застосуванні натрій метилату як основного каталізатора. Натомість, у випадку азидів з електроноакцепторними замісниками слід використовувати слабшу основу – триетиламін. Це веде до зростання часу реакції, проте утворення побічних продуктів та осмолення реакційної суміші не спостерігали. У випадку дипівалоїлметану **2.70b** та дибензоїлметану **2.70c** реакція при кімнатній температурі відбувалася повільно. Найвищі виходи сполук **2.76**, **2.77** були при нагріванні реагентів у метанолі за наявності NaOMe . У випадку циклічних кетонів (димедон та циклогександіон) у сильних основах переважно проходила реакція діазотрансферу. Проте у системі K_2CO_3 в ДМСО при кімнатній температурі з високими виходом утворюється триазол **2.78**, а побічних продуктів реакції не спостерігали. Обговорено механізми конкурентних реакцій та шляхи їхнього контролю вибором основного каталізатора та умов проведення реакцій.



Base/Solvent: MeONa/MeOH,
DBU/MeOH,
Et₃N/MeOH,
K₂CO₃/DMSO

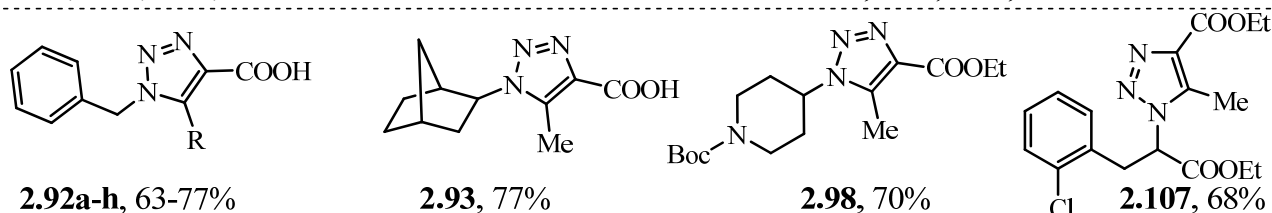
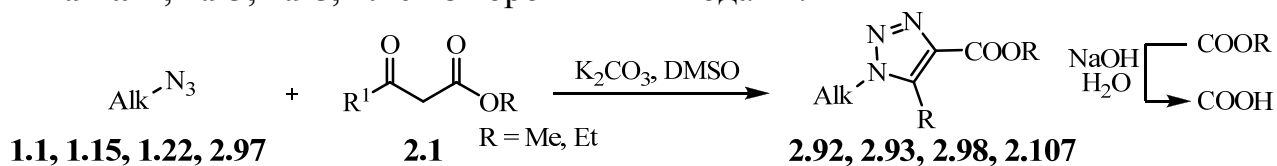


Оптимізовані методики дозволили одержати заміщені триазоли **2.75-2.78** з високим виходом для подальшого використання їх як реагентів. Кетони **2.75** були перетворені в оксими **2.80** та відновленням амальгамою алюмінію – в аміни **2.81**. Крім цього, кетони **2.75**, **2.78** легко відновлюються натрійборгідридом до спиртів **2.82a-c**, які перетворені у аміни **2.81** через азид із відновленням останнього в умовах реакції Штаудінгера. З'ясовано, що 1,2,3-триазол-4-ілетанони легко реагують із сіркою і морфоліном в умовах реакції Вільгеродта-Кіндлера, перетворюючись у тіоморфоліди триазолілоцтових кислот **2.84a-l** з високими виходами (78–86%). Гідролізом останніх отримані 1,2,3-триазол-4-ілоцтові кислоти **2.85a-l**. Такий підхід залишається одним із небагатьох для синтезу цих сполук. Ацетилтриазоли **2.75** були використані у синтезі похідних хіноліну **2.79a-f** реакцією Пфітцінгера та халконів **2.87**. Показано, що при взаємодії халкону **2.87a** з триметилсульфоксоній йодидом (реакція Корі) селективно відбувається циклопропанування з утворенням сполуки **2.88**, утворення конкурентного епоксидного кільця при цьому не спостерігали. Крім того, такі халкони ми використали у доміно-реакції тіонування-гетеро-Дільса-Альдера. У результаті реакції халконів **2.87** з P₂S₅ утворюються 3,4-дигідро-2*H*-тіопірани **2.89**, **2.90** і тіопірано[3,4-*c*]хроменони **2.91**. Доміно-реакція такого типу реалізована вперше.



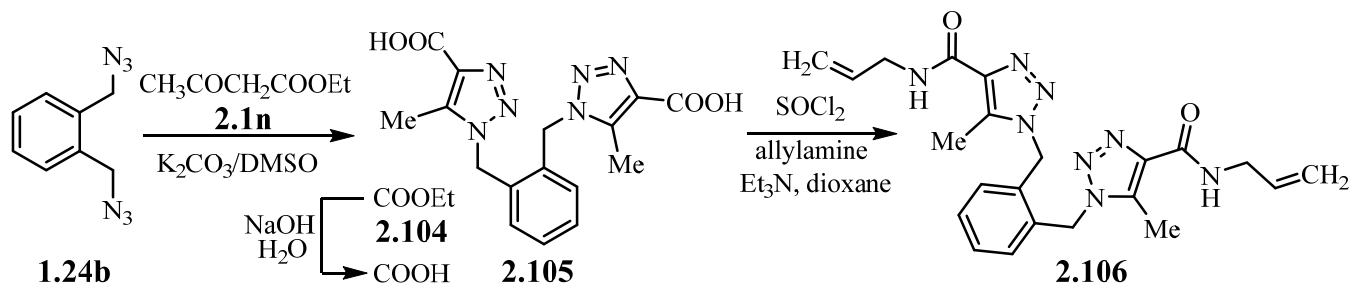
Алкілазиди в реакціях з метиленактивними кетонами

На відміну від ароматичних азидів, алкілазиди менш реакційноздатні і мало вивчені у циклоконденсаціях. Можливість формування конкурентних продуктів та вплив основного каталізатора на перебіг реакції обговорено недостатньо. Нами одержано і досліджено в таких перетвореннях низку алкілазидів, зокрема норборнілазид **1.15**, азидопіперидин **2.97**, естери 3-арил-2-азидопропіонових кислот **1.22**, а для порівняння використовували бензилазид **1.1m**. Досліджуючи взаємодію бензилазиду **1.1m** з низкою β -кетоестерів різного типу з алкільними, арильними та гетарильними замісниками, ми виявили, що реакція проходить лише у м'яких умовах, а найбільш універсальною системою основа/розчинник є K_2CO_3 /ДМСО. Оптимізація умов реакції дала можливість отримати нові 1-алкіл-5- R^2 -1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти **2.92a-h**, **2.93**, **2.98**, **2.107** з хорошими виходами:

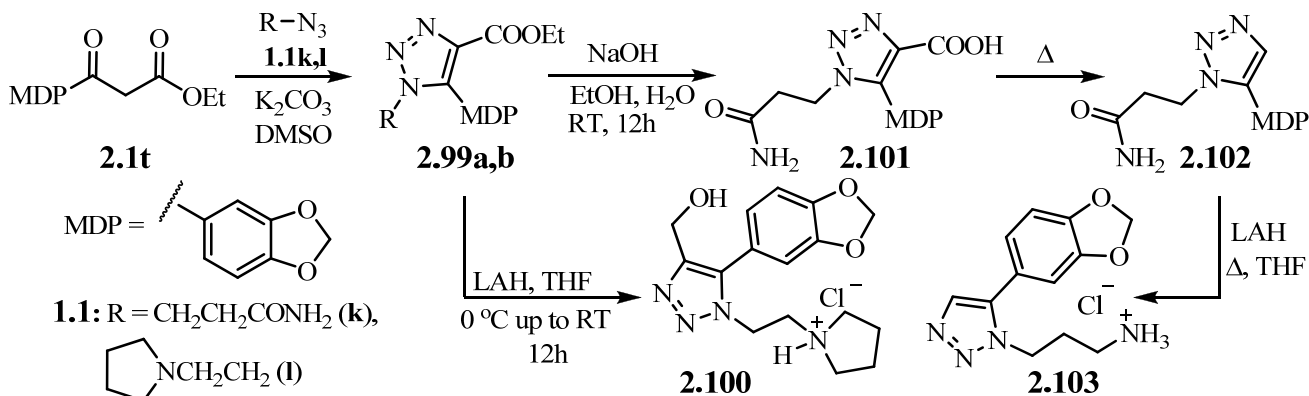


2.92: R¹ = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), *i*-Pr (**d**), *c*-Pr (**e**), EtSCH₂ (**f**), Ph (**g**), фуран-2-іл (**h**).

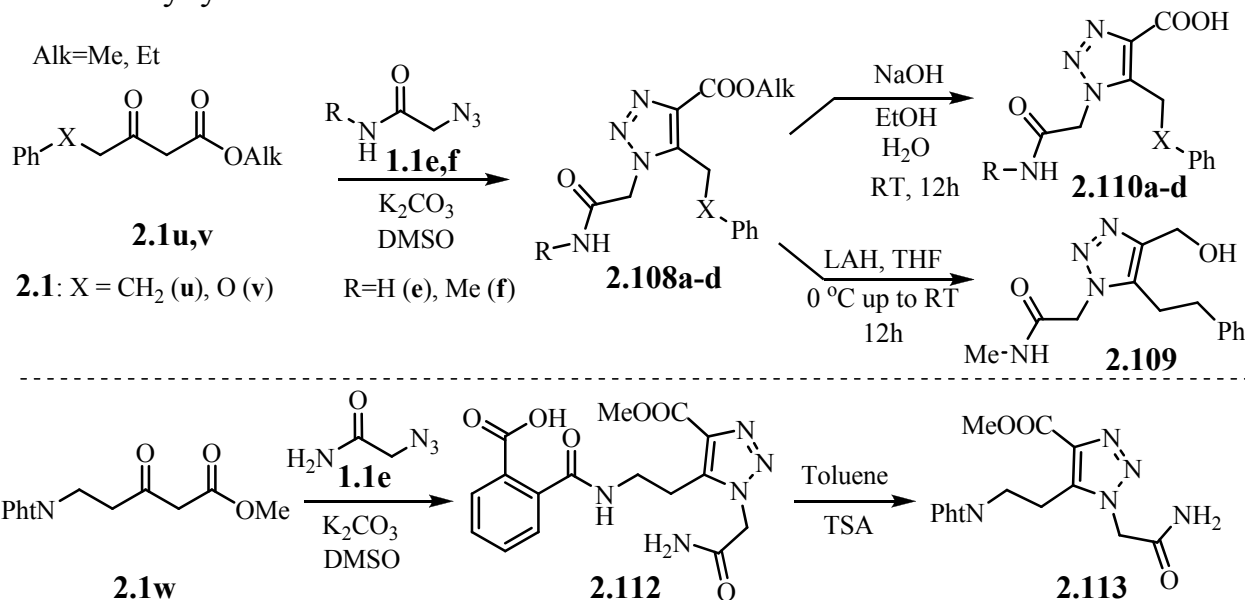
Використовуючи систему K_2CO_3 /ДМСО для реакції 1,2-біс (азидометил)бензолу **1.24n** з ацетооцтовим естером, синтезували біс-триазол **2.104** із виходом 87%, з якого одержали кислоти **2.105** та біс-аліламід **2.106**, який є перспективним містковим лігандом для синтезу π -комплексів перехідних металів.



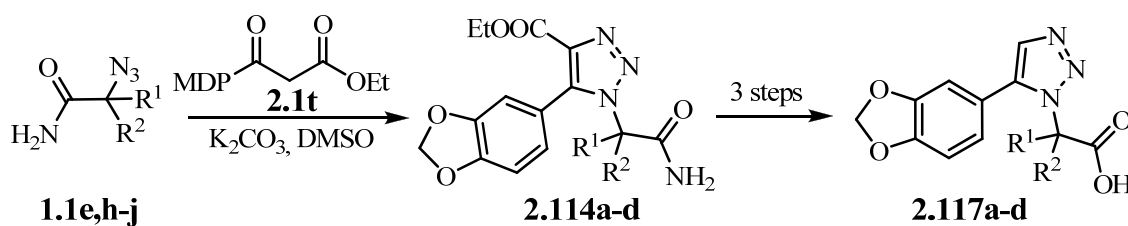
Досліджувана системи основа/розчинник успішно використана для конденсації алкілазидів **1.1k,l** з β -кетоестером **2.1t**. Знайдено, що за даних умов вони утворюють триазоли **2.99a,b** з дещо нижчим виходом (51 та 55%), ніж вищезгадані азиди. Показані можливі шляхи їхнього застосування (сполуки **2.100-2.103**).



Особливу увагу приділено реакціям 2-азидоацетамідів **2.3a,b**, які дозволяли одержувати 1*H*-1,2,3-триазол-1-ілоцтові кислоти, привабливі для скринінгу на біологічну активність. Для прикладу, досліджено реакцію 2-азидоацетамідів **1.1e,f** з 4-бензил- і 4-фенокси-ацетооцтовими естерами **2.1u,v**. Встановлено, що їх взаємодія відбувається у м'яких умовах і веде до утворення триазолів **2.108a-d** з хорошими виходами. З метою введення замісника з аміногрупою у триазол, у реакції з азидацетамідом **1.1e** дослідили β -кетоестер **2.1w**, що містить фталімідний фрагмент і одержали сполуку **2.113**.

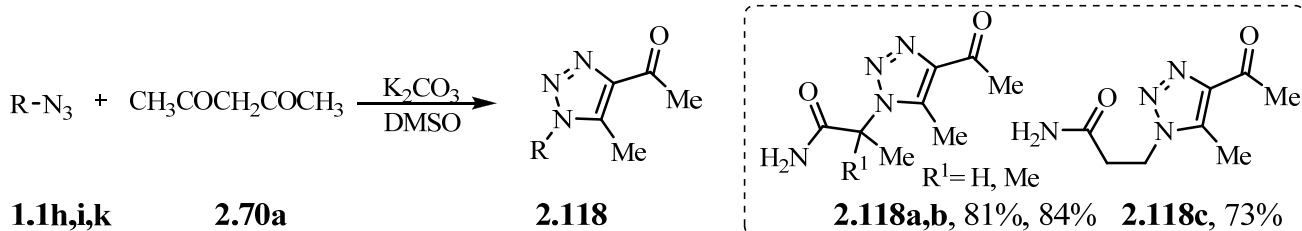


Розроблено зручний шлях синтезу 2-(5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтових кислот **2.117**, які є перспективними для пошуку протиракових агентів. Реакцією азидацетамідів **1.1e,h-j** з кетоестером **2.1t** отримано сполуки **2.114a-d**, які за три стадії перетворені у (1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтові кислоти **2.117a-d** із загальним виходом понад 70% в розрахунку на вихідний β -кетоестер **2.1t**. Розроблений підхід є конкурентним для реакцій RuAAC (каталіз комплексами рутенію) у синтезі важкодоступних 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів.



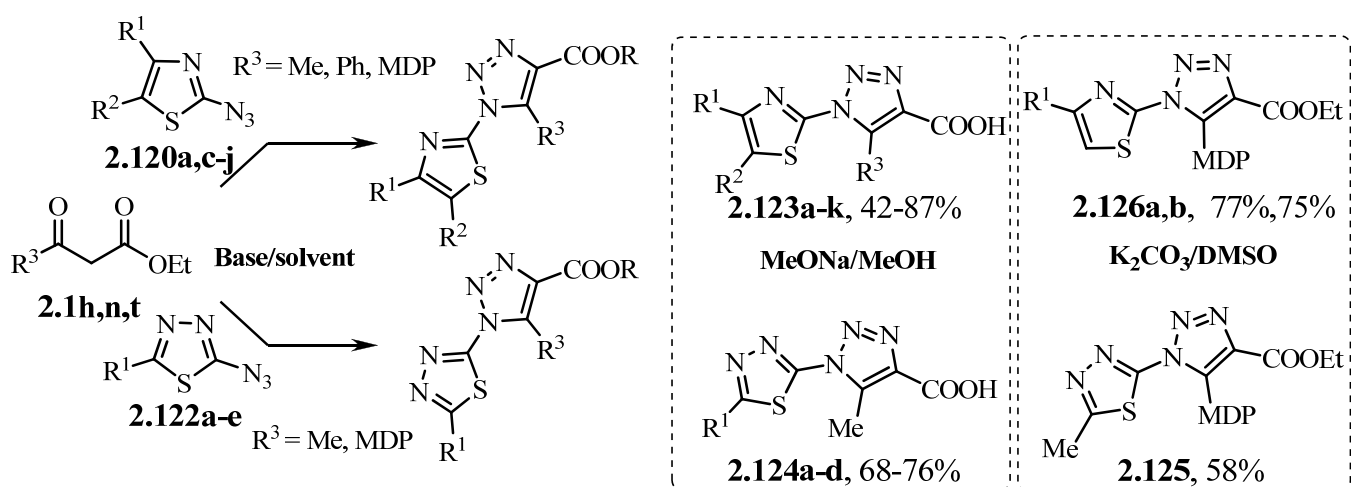
2.114-2.117: R¹ = H, R² = H (a); R¹ = H, R² = Me (b); R¹ = Me, R² = Me (c); R¹ = H, R² = Et (d).

2-Азидацетаміди **1.1h,i** і 3-азидопріпанамід **1.1k** реагують з ацетилацетоном утворюючи 4-ацетилтриазоли **2.118**:



Реакції метиленкетонів із гетероароматичними азидами, в яких можлива азидо-тетразольна таутомерія

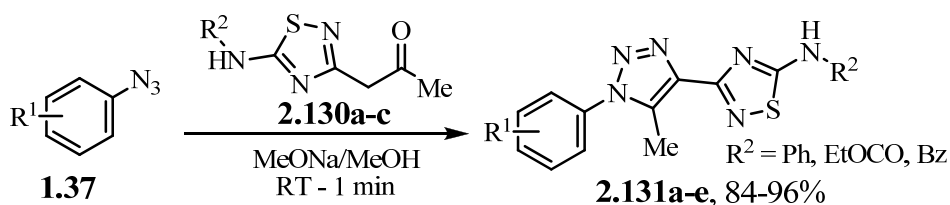
Реакції за участю азидів, в яких можлива азидо-тетразольна таутомерія, залишаються маловивченими і представлені лише окремими прикладами. Окрім наведених вище особливостей реакцій циклоконденсації, для азидів важливим фактором у виборі умов реакції є $\text{Het} \rightleftharpoons \text{Het}$ врахування рівноваги між азидною і тетразольною формами у випадку азотистих гетероциклів, які містять азидогрупу в α -положенні до атома азоту в циклі. Ми знайшли умови діазотування низки 2-аміно-1,3-тіазолів та 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів і перетворили їх у 2-азидотіазоли **2.120a-j** та 2-азидотіадіазоли **2.122a-e**. Ці азиди виявили високу активність у реакції з ацетооцтовим естером **2.1n** у системі MeONa/MeOH, утворюючи триазолкарбонові кислоти **2.123a-k** та **2.124a-d**. Проте у випадку реакцій з β -кетоестерами, що містили арильний замісник, відбувалися конкурентні реакції діазотрансферу з утворенням 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів.



2.120: R¹ = R² = H (**a**); R¹ = Me, R² = H (**b**); R¹ + R² = -(CH₂)₄- (**c**); R¹ = Me, R² = COOEt (**d**); R¹ = Ph, R² = H (**e**); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = H (**f**); R¹ = H, R² = PhCH₂ (**g**); R¹ = H, R² = 3-MeC₆H₄CH₂ (**h**); R¹ = H, R² = 4-MeC₆H₄CH₂ (**i**); R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄CH₂ (**j**); **2.122:** R = Me (**a**), Pr (**b**), EtS (**c**), PrS (**d**), BuS (**e**).

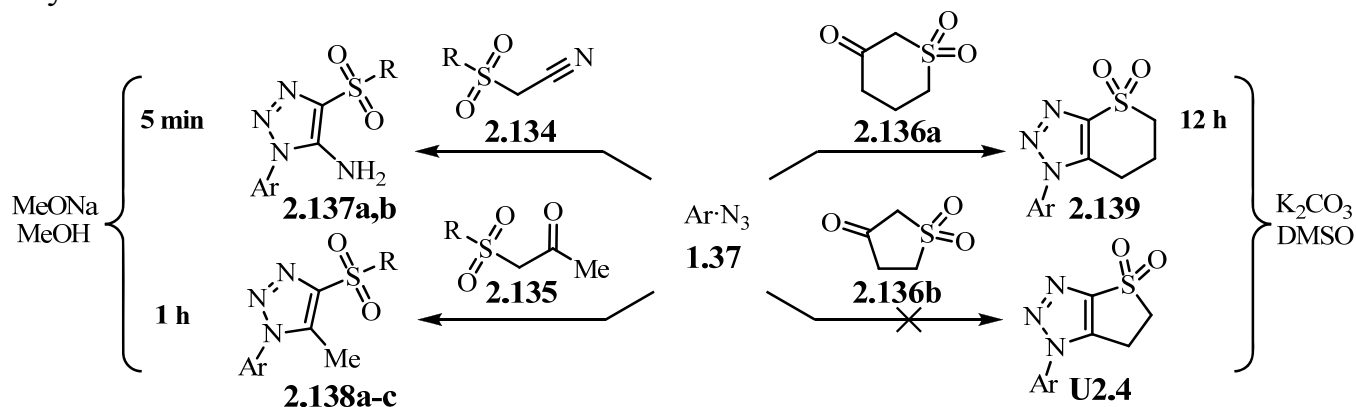
Метиленкетони, активовані гетарильним циклом та сульфогрупою

З'ясовано, що нові метиленкетони, активовані 1,2,4-тіадіазольним ядром, є високореакційноздатними в реакціях з арилазидами у системі MeONa/MeOH. 1,2,3-Триазоли **2.131a-e** утворюються і осаджуються з реакційного середовища з високими виходами відразу після змішування реагентів при кімнатній температурі:



Ми дослідили реакції азидів з низкою сульфонів різної будови (арилсульфоацетони, -ацетонітрили, діоксотіопіранон та діоксогідротіофенон). Встановлено, що циклізація азидів **1.37** з сульфоацетонітрилами **2.134** та арилсульфоацетонами **2.135** у системі MeONa/MeOH відбувається швидко, при кімнатній температурі або після короткого нагрівання без утворення побічних

продуктів. Зокрема, у випадку сульфоацетонітрилів **2.134** реакція відбувається у момент змішування реагентів; арилсульфоацетони **2.135** при кімнатній температурі реагують повільніше.



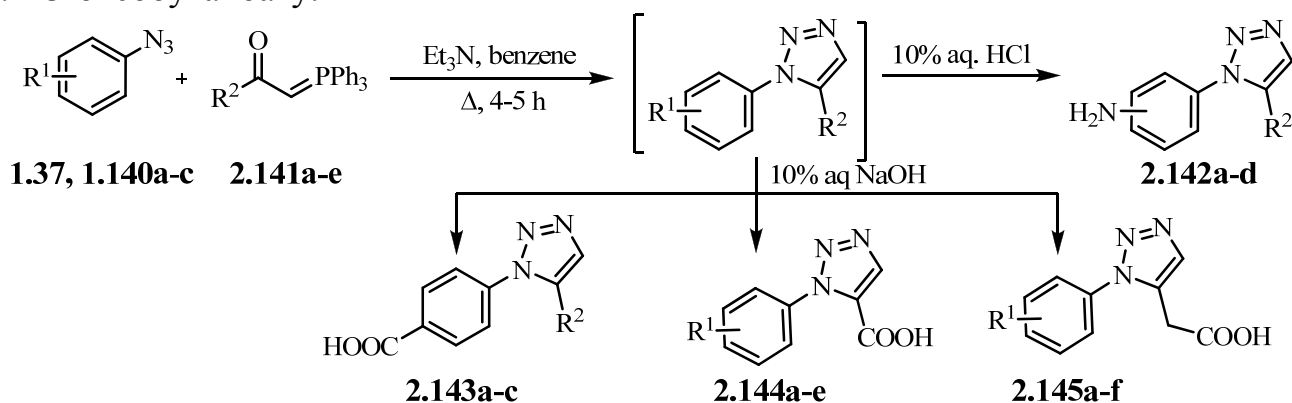
2.134, 2.135: R = Ph (a), *m*-Tol (b), *p*-Tol (c), 4-ClC₆H₄ (d);

2.137-2.139: Ar = Ph, *p*-Tol, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CO₂HC₆H₄.

Метиленкетони, активовані фосфоровмісним замісником (синтез 1,5-дизаміщених триазолів)

Інтерес до метиленкетонів, активованих фосфоровмісними замісниками, зумовлений, в першу чергу тим, що їх розглядають як один із небагатьох доступних реагентів для синтезу 1,5-дизаміщених триазолів. На відміну від 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів, синтетичні підходи до ізомерних 1,5-дизаміщених триазолів залишаються маловивченими та обмеженими щодо використання для низки замісників.

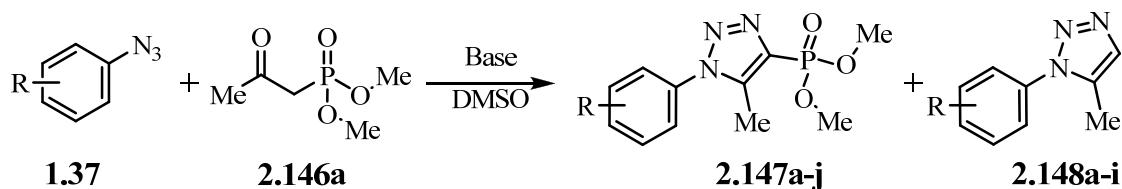
З метою синтезу триазолів з карбоксильною чи аміногрупою досліджено реакції азидів з ілідами фосфору. Утворювались незаміщені у положенні 4 триазоли. Наявність гідрофільних груп дає змогу виділити цільові продукти з реакційної суміші через розчинні у воді солі і тим самим легко очищувати їх від трифенілфосфіноксиду. Показано, що арилазиди **1.140a,b**, які містять захищену ацетилем аміногрупу в *meta*- та *para*- положеннях, можуть бути перетворені у відповідні триазоли **2.142a-d** і після зняття захисту – виділені екстракцією в солянокисле середовище. Для введення замісника, що містить карбоксильну групу, використали *para*-азидобензойну кислоту **1.140c** або іліди **2.141d,e** і одержали сполуки **2.143-2.145**. Варто відмітити, що реакції етил 3-оксо-4-(трифенілфосфораніліден)бутаноату **2.141e** з азидами є першим прикладом хемоселективності процесу, де конкурують метиленові групи у положеннях 2 та 4 3-оксобутаноату.



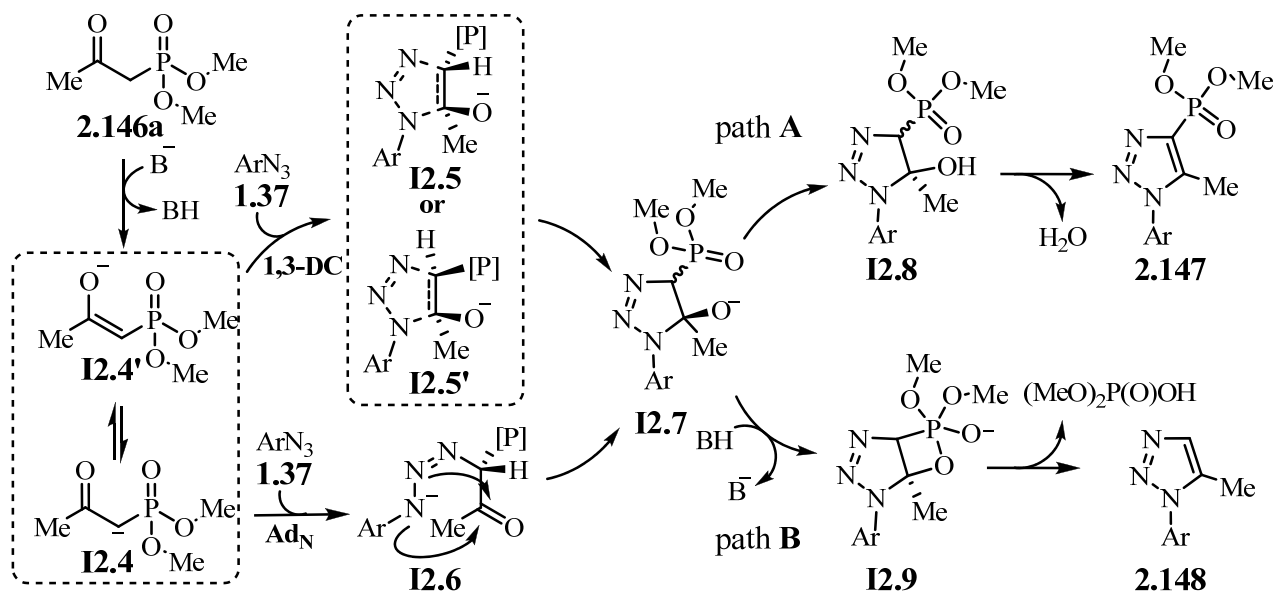
1.140: R¹ = 3-AcNH (a), 4-AcNH (b), 4-COOH (c);

2.141: R² = *i*-Pr (a), Me (b), Ph (c), *p*-Tol (d), 4-BrC₆H₄ (e), COOEt (d), CH₂COOEt (e).

Детально досліджено реакцію арилазидів **1.37** з диметил-2-оксопропілфосфонатом **2.146**. З'ясовано, як система основа/розчинник впливає на напрям реакції. При застосуванні як основ третинних амінів, DBU, dabco та системи MeONa/DMCO 1,2,3-триазоли утворювалися з невисокими виходами. Знайдено кореляцію між електронними ефектами замісника в азиді та співвідношенням триазолів **2.147** і **2.148**. У випадку арилазидів з електронодонорними замісниками 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазоли **2.148** були основними продуктами, а у реакції 4-нітрофенілазиду утворювався лише фосфонат **2.147**.

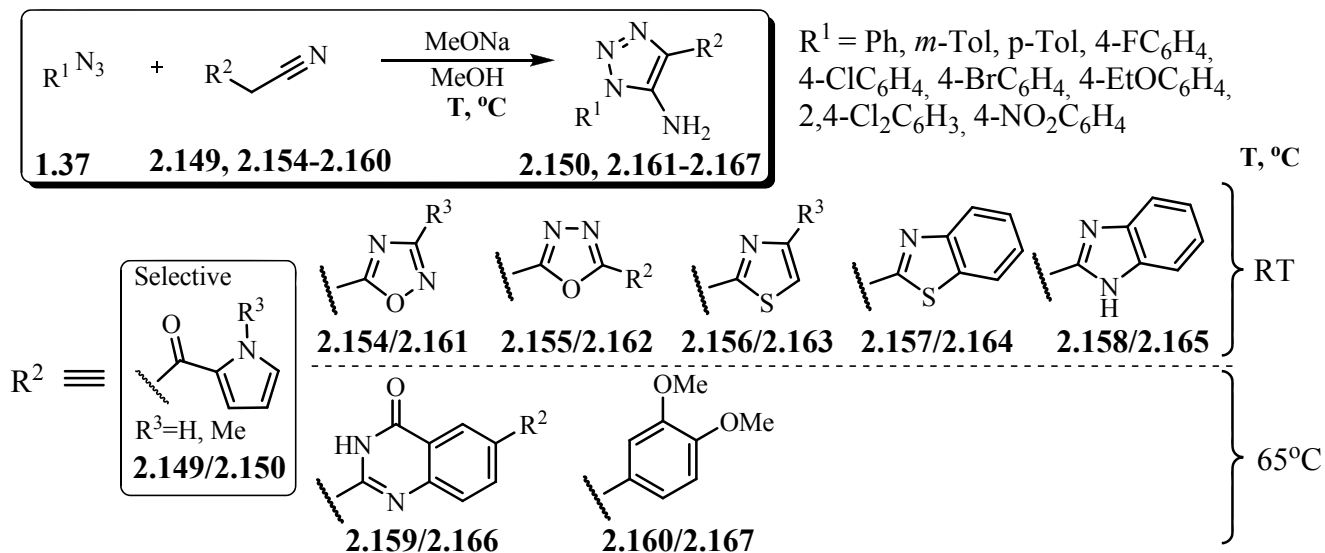


Ароматизація може відбуватися з відщепленням залишку фосфонату (шлях **B**) або води (шлях **A**), і її напрямок залежить від геометрії проміжного триазоліну **12.7**, яка визначається механізмом його утворення. Враховуючи залежність виходу від природи замісника, зроблено висновок про ймовірний механізм реакції:

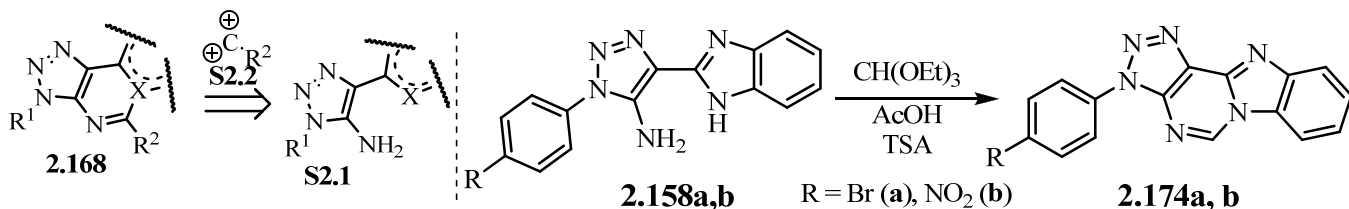


Активовані ацетонітрили у реакціях з азидами

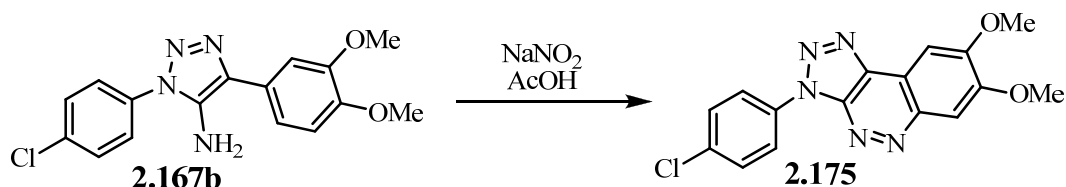
Реакції азидів з ацетонітрилами, які активовані карбонільною групою або (гет)арильними замісниками, забезпечують введення гетероциклічного фрагменту в положення 4 триазольного кільця і є перспективними в рамках концепції «click»-хімії, оскільки у низці прикладів відбуваються в момент змішування реагентів за кімнатної температури, а цільовий триазол утворюється з виходом, близьким до кількісного. Досліджено реакції азидів з активованими ацетонітрилами у системі MeONa/MeOH при кімнатній температурі та знайдено, що, у випадку 3-(1-*R*-1*H*-пірол-2-іл)-3-оксопропіонітрilів **2.149**, вони відбуваються з утворенням 5-амінотриазолів **2.150** з високими виходами. З інших гетероциклів ми вивчили похідні 1,2,4/1,3,4-оксадіазолів, тiazолу, бензотiazолу, бензімідазолу та хіназоліну. Знайдено, що взаємодія арилазидів з ацетонітрилами, що містять оксадіазольні, тiazольний та бензотiazольний фрагменти у системі MeONa/MeOH, відбувається при кімнатній температурі, та практично з кількісним виходом утворюються 5-амінотриазоли **2.161-2.164**.



Окрім скринінгу на біологічну активність, 5-аміотриазоли мають значний синтетичний потенціал для анелювання до триазольного кільця нових циклів. Такий синтетичний шлях є найбільш вивченим для одержання [1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримидинів **2.168** і може бути реалізованим реакцією 5-аміотриазолу **S2.1**, що містить електрофільний центр у заміснику у положенні 4 з реагентом, що містить біелектрофільний центр **S2.2**. Встановлено, що при взаємодії аміотриазолу **2.158a,b** з ортоетилформіатом утворюється нова поліциклічна гетеросистема [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]піримідо[1,6-*a*]бензімідазолу (**2.174a,b**). Піримідини **2.174a,b** отримані з непоганими виходами, незважаючи на невисоку реакційну здатність аміногрупи, дезактивованої електроноакцепторним впливом триазольного кільця.



Аміногрупа в сполуках **2.166**, **2.167** інертна. Лише у випадку сполуки **2.167b** вдалося внутрішньомолекулярним азосполученням одержати 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]цинолін **2.175** з невисоким виходом (35%):

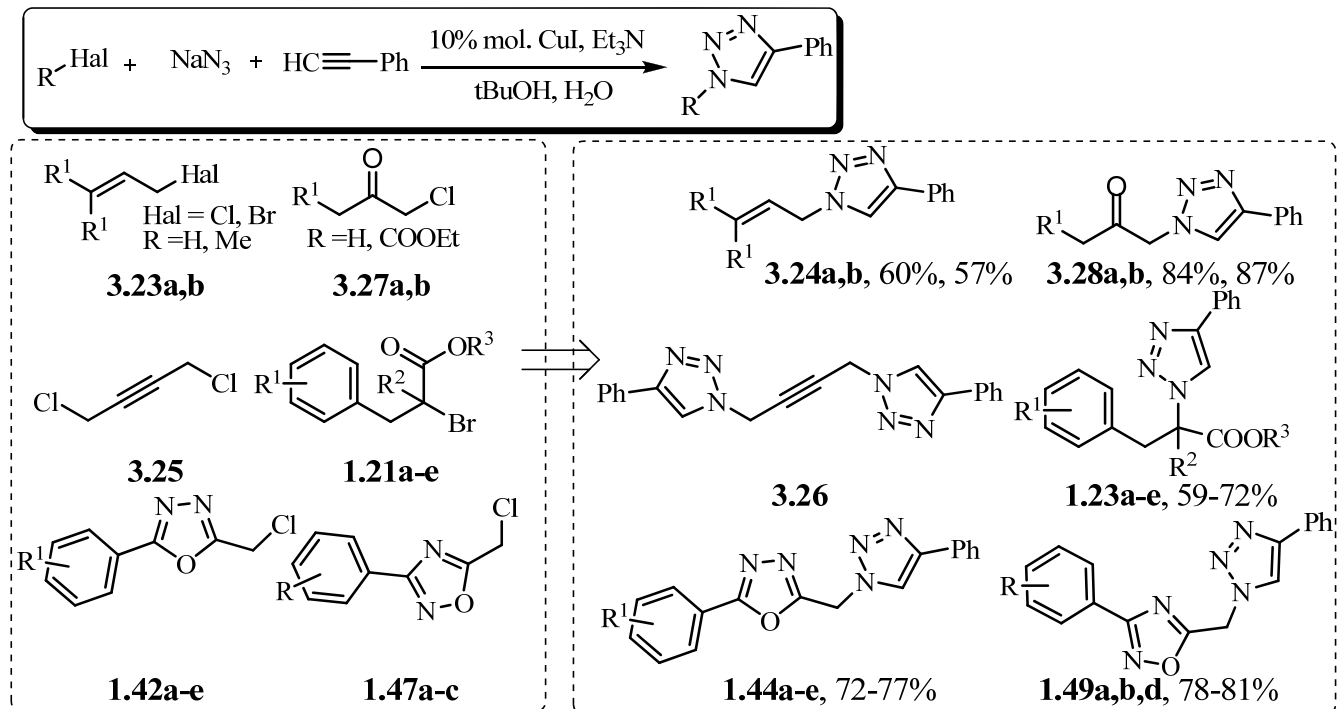


Однореакторні, мультикомпонентні та доміно-реакції на основі органічних азидів

Однореакторні, мультикомпонентні та доміно-реакції набувають все більшого значення в органічній та медичній хімії. Вони є потужними синтетичними інструментами і дозволяють одержувати складні сполуки (скафолди) та швидко урізноманітнювати в них замісники за одну просту експериментальну стадію з високою ефективністю та економією матеріалів, розчинників, часу, праці й енергоресурсів.

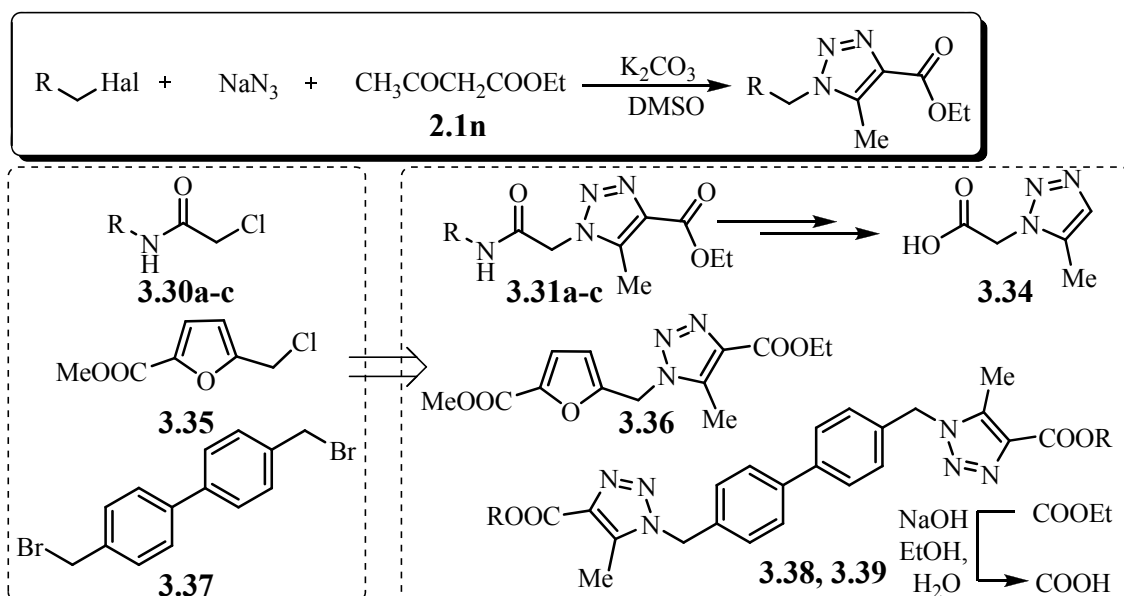
Однореакторне одержання азиду та його циклізація

Одна із стратегій мультикомпонентних реакцій передбачає генерування *in situ* реагентів зі зручніших та доступніших прекурсорів. Для вивчення каталітичних ефектів субстратів в однореакторних реакціях CuAAC ми дослідили низку нових сполук. За еталонний каталізатор обрали CuI, ефективність якого обговорено вище. Досліджено реакцію алілгалогенідів **1.21**, **1.42**, **1.47**, **3.23**, **3.25**, **3.27** з азидом натрію та фенілацетиленом **1.2d** в оптимізованих умовах при кімнатній температурі протягом 12 годин за наявності CuI та триетиламіну в середовищі *t*-BuOH-H₂O (2:1), та одержано триазоли **1.23**, **1.44**, **1.49**, **3.24**, **3.26**, **3.28** з виходами 57–87%:



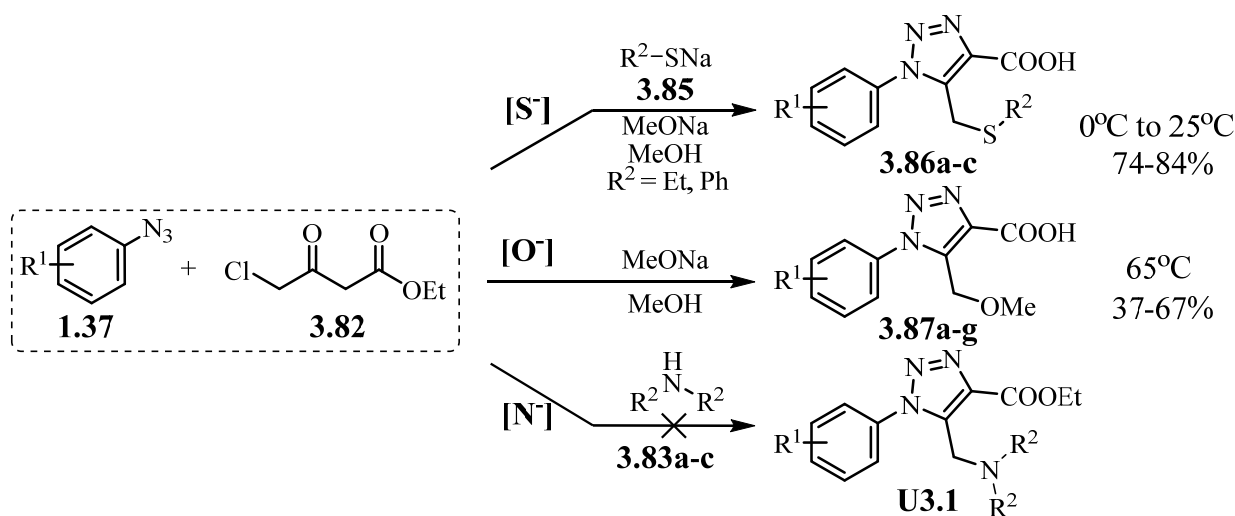
1.23: R¹ = 3-Me, R² = H, R³ = Et (**a**); R¹ = 2-Cl, R² = H, R³ = Et (**b**); R¹ = 4-Br, R² = H, R³ = Et (**c**); R¹ = 3,4-Cl₂, R² = H, R³ = Me (**d**); R¹ = 3-CF₃, R² = Me, R³ = Me (**e**); **1.44**: R¹ = H (**a**), 4-Cl (**b**), 2-Br (**c**), 4-Br (**d**), 3-Me (**e**); **1.49**: R = H (**a**), 4-Cl (**b**), *o*-Tol (**c**).

Досліджено варіант однореакторних реакцій, в яких згенерований *in situ* азид вступає у циклоконденсацію з метиленактивними сполуками. Галогенопохідні **3.30a-c**, **3.35**, **3.37** реагують з азидом натрію та ацетооцтовим естером **2.1n** з утворенням триазолів **3.31a-c**, **3.36**, **3.38**:

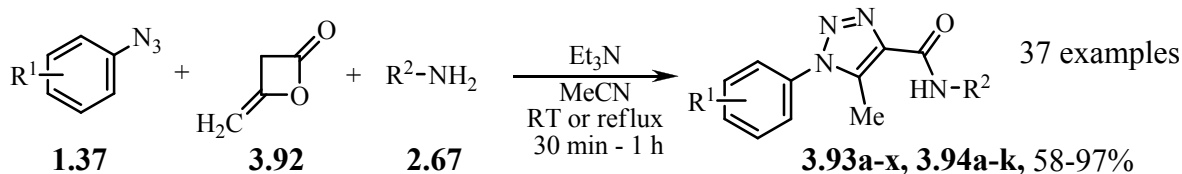


Однореакторні паралельні реакції на основі азидів

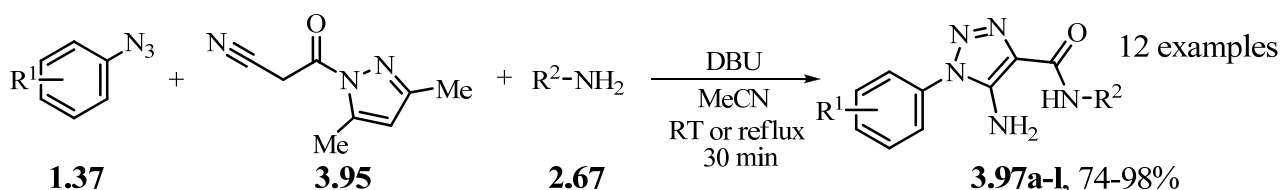
Реакції азидів з активними метиленовими реагентами менш вивчені, ніж ААС, але їх також використовують у багатокомпонентних стратегіях. Основна проблема таких реакцій полягає у слабкій хемоселективності йонних процесів та складних експериментальних умовах. Така стратегія є привабливою для створення комбінаторних бібліотек і була досліджена нами в реакціях азидів, використовуючи O-, N- та S-нуклеофіли. Встановлено, що при проведенні однореакторної реакції при 0°C у системі MeONa/MeOH сильні нуклеофіли – меркаптани **3.85** швидко реагують із хлорметильною групою (**3.82**), а азид **1.37** взаємодіє зі сформованим 4-сульфаніл-3-оксобутаноатом з утворенням триазолів **3.86a-c** з високими виходами. Такий характер взаємодії спостерігали при проведенні реакції з S-нуклеофілами за різних температур і з використанням різних основ. Натомість, при використанні O-нуклеофілу (метилат-аніон) найвищі виходи триазолів **3.87a-g** були при кип'ятінні у метанолі і становили 37-67%. При використанні амінів як N-нуклеофілів одержати триазоли не вдалося.



Розроблено зручну нову реакцію для створення комбінаторних бібліотек 1,2,3-триазол-4-карбоксамідів **3.93**, **3.94** з органічних азидів **1.37**, амінів **2.67** та дикетену **3.92**:

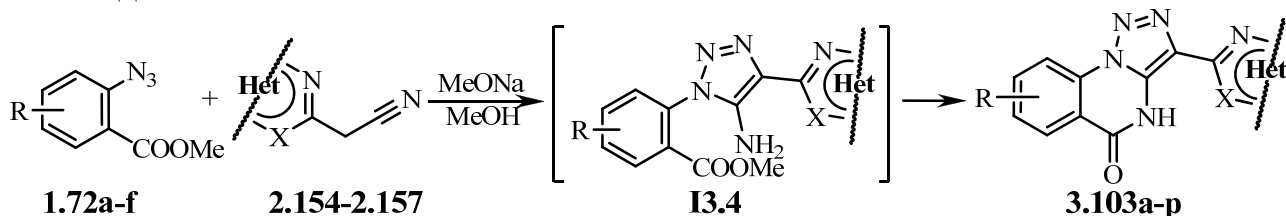


Іншим варіантом такої стратегії може бути використання ацилюючого агента 1-ціаноацетил-3,5-диметилпіразолу **3.95**, який містить фрагмент активованої ціанометиленової групи, необхідної для реакції з азидом. Високопродуктивним каталізатором у цій реакції виявився DBU, який забезпечував її перебіг при кімнатній температурі і використанні слабоосновних ароматичних амінів. Зазначимо, що обмеженням такого методу є слабоосновні аніліни. Метод дозволяє одержувати одностадійно 5-амінотриазоли **3.97a-l**:

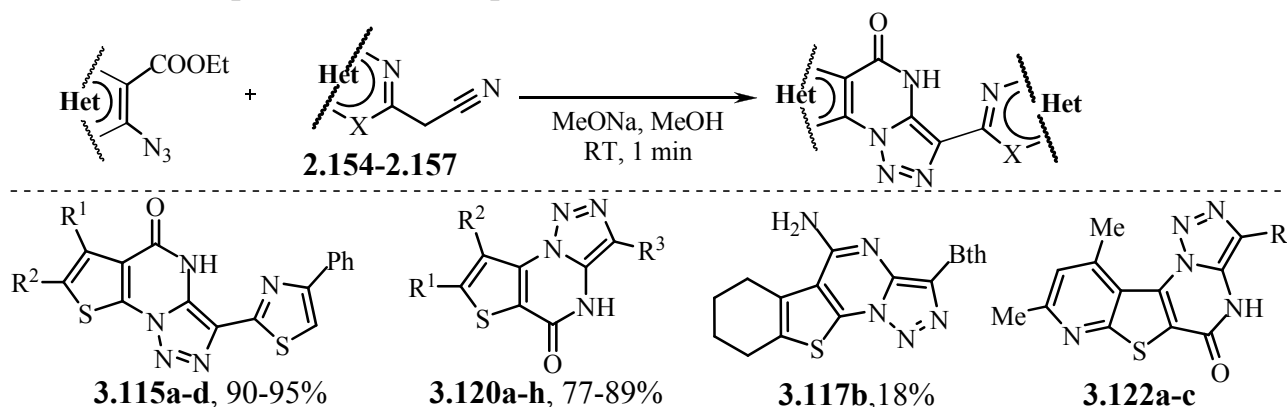


Доміно-реакції азидів з метиленактивними сполуками

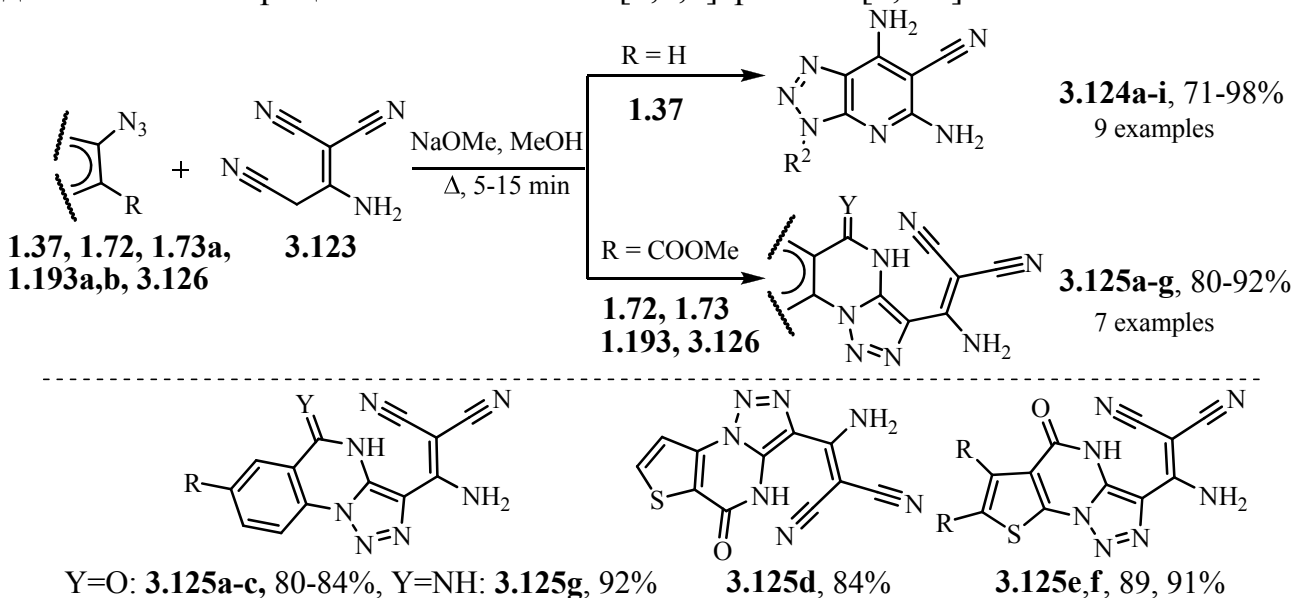
Розвинуто методологію доміно-реакції азидів з використанням ацетонітрилів, активованих гетероциклічним ядром **2.154-2.157**, що дозволяє конструювати нові 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хіназоліони **3.103** з гетероциклічним замісником у положенні 3. Продукт реакції утворюється відразу після змішування реагентів та осаджується з реакційного середовища. Електронний характер замісника у вихідному азиді не впливав на перебіг реакції, а триазоло[1,5-*a*]хіназоліони **3.103a-p** виділялися з виходами, близькими до кількісних.



Використання у доміно-реакціях гетероциклічних азидів дозволило одержати нові конденсовані системи 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину, такі як ізомерні тієно[3,2-*e* та 2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **3.115a-d**, **3.117** і **3.120a-h**, піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **3.122a-c**.



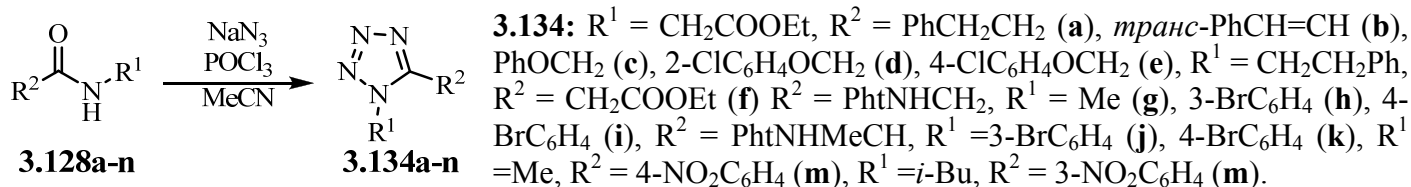
Знайдено новий варіант доміно-реакції аридазидів **1.37**, що відбувається при нагріванні їх з димером малонітрилу **3.123** у системі MeONa/MeOH та веде до похідних 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридину **3.124a-i**. Показано, що у випадку *орто*-алкоксикарбонілазидів в аналогічних умовах утворюється лише одна з двох можливих конденсованих гетероциклічних систем – [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів **3.125a-e**:



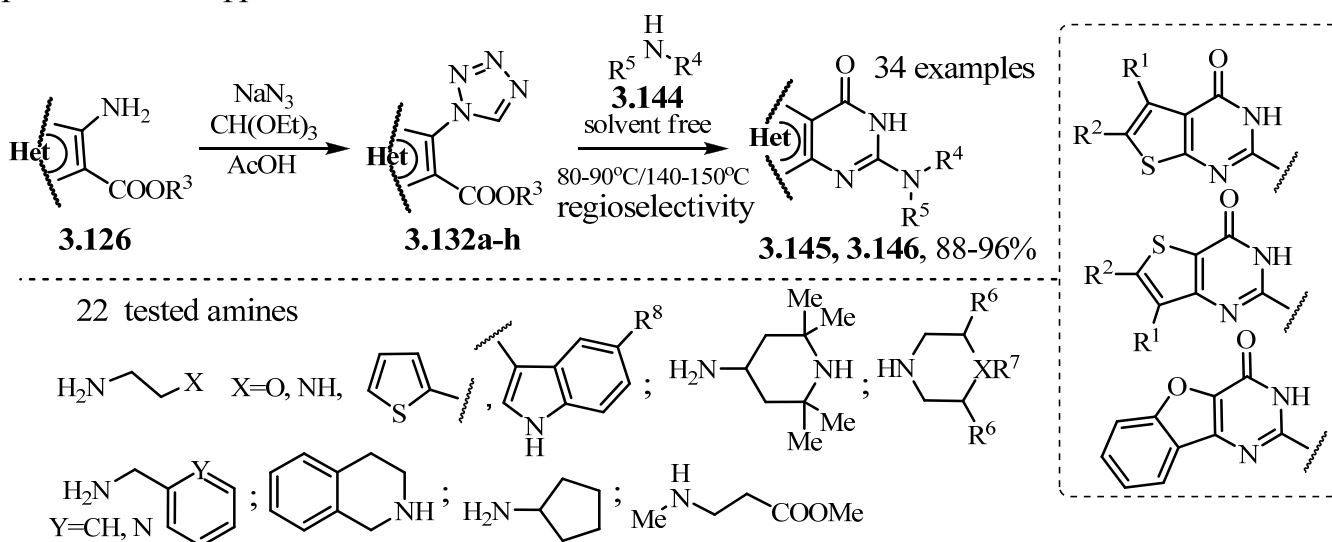
3.124: R² = Ph (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**), 4-FC₆H₄ (**c**), 2-ClC₆H₄ (**d**), 3-ClC₆H₄ (**e**), 4-ClC₆H₄ (**f**), 3-BrC₆H₄ (**g**), 3-CF₃C₆H₄ (**h**), 4-MeOC₆H₄ (**i**).

Однореакторні синтези тетразолів та їх каскадні перетворення

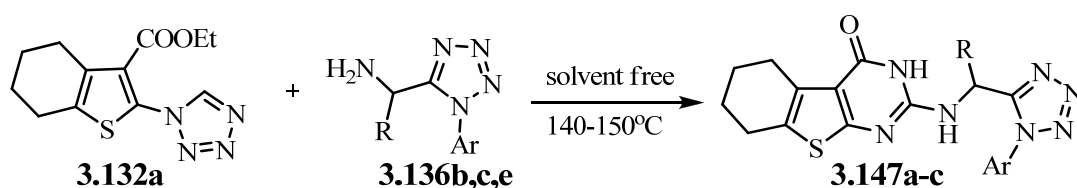
Вивчено однореакторні підходи до одержання тетразолів. Ми застосували простий та зручний однореакторний спосіб синтезу 1,5-дизаміщених тетразолів, оснований на перетворенні амідного зв'язку за допомогою POCl_3 і безпосередній реакції з азидом натрію. Методику було відпрацьовано на низці легкодоступних амідів **3.128** із замісниками різної природи. Встановлено, що в таких умовах аміди перетворюються у тетразоли **3.134** з виходами, близькими до кількісних. Підхід дозволяє використовувати аміди як з алкільними, так і арильними замісниками, і є зручним для введення замісників, що містять карбоксильну чи аміногрупу.



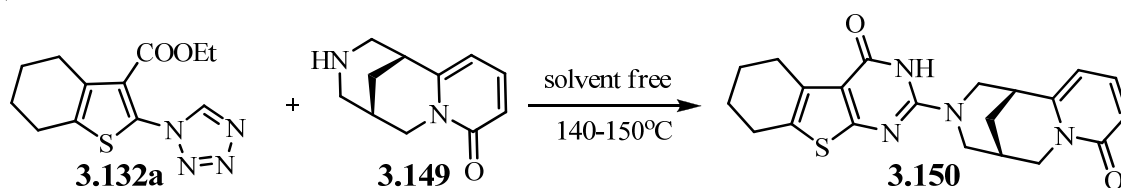
Досліджуючи властивості 1-гетарилзаміщених тетразолів, ми виявили здатність до розкриття тетразольного циклу з виділенням азоту при дії нуклеофілів з достатньо високою основністю. За наявності у сусідньому положенні гетарильного ядра естерної групи реакція завершувалась формуванням піримідинового циклу. Таким чином було знайдено нову реакцію у хімії тетразолів та розроблено ефективний однореакторний спосіб анелювання піримідинового кільця (сполуки **3.145**, **3.146**) на основі реакцій розкладу 1-заміщених тетразолів **3.132**, що містять карбонільний центр в *орто*-положенні до тетразолу з різними нуклеофільними реагентами. Розклад тетразолів було досліджено на низці амінів без розчинника шляхом простого нагрівання до $80\text{-}90^\circ\text{C}$ при невеликому надлишку аміну. Виявлено кореляцію між основністю амінів та здатністю анелювати піримідиновий фрагмент.



1,5-Дизаміщені тетразоли в умовах реакції не зазнають перетворень, що показано на прикладі синтезу тієнопіримідинів **3.147a-c**:



Крім того, нами оптимізовано умови і показано, що у цій реакції можуть бути використані і тверді аміни з нижчою основністю природного походження, зокрема алкалоїд цитизин **3.149**:



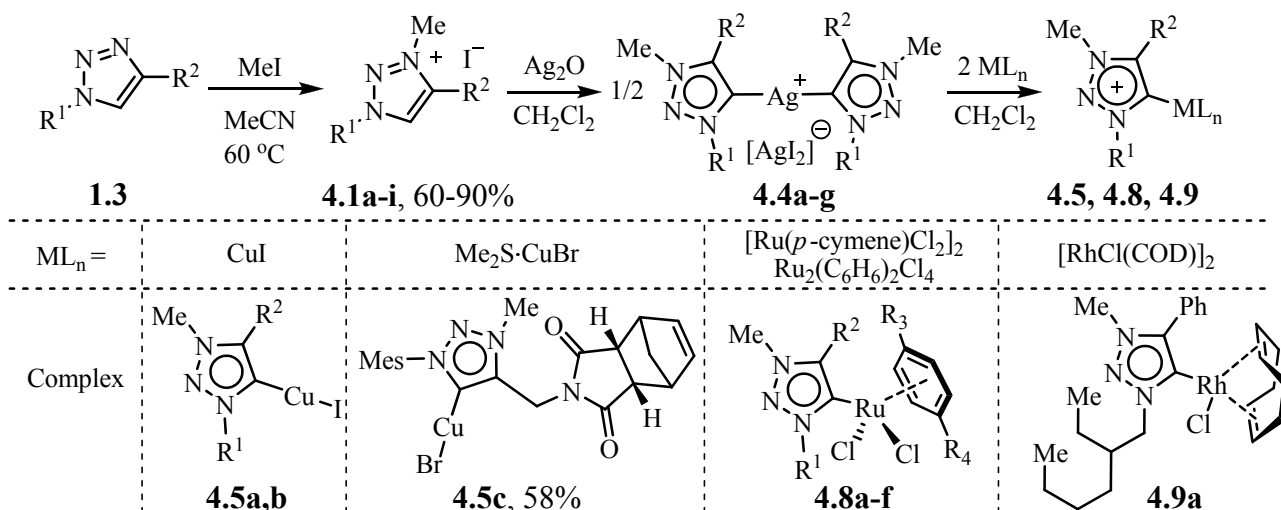
Запропоновано ймовірний механізм взаємодії тетразолів з амінами та гідразинами. Отже, ми розробили універсальний перспективний однореакторний спосіб анелювання піримідинового фрагменту за допомогою реакції розщеплення 1*H*-тетразольного кільця. Запропонована стратегія може бути використана для конструювання нових типів реакцій трансанелювання.

Практичне використання синтезованих сполук

У цьому розділі описано синтез лігандів для перехідних металів (застосування у каталізі і аналітичне визначення цих металів) та дизайн сполук із біологічною активністю.

Синтез триазольових солей і комплексів триазолів із перехідними металами

Реакції ААС дають змогу отримувати широкий спектр 1,2,3-триазолів різноманітної будови **1.3** та їх солей **4.1**, які перетворювали в 1,2,3-триазоліл-5-ілідени **4.4**, **4.5**, **4.8**, **4.9**. Реакцією між азольєвими солями і аргентум(I) оксидом, яку проводили у дегазованому і сухому метиленхлориді, було синтезовано комплекси **4.4a-g**, які дослідили як реагенти ННС-переносу в синтезі комплексів інших перехідних металів. У результаті досліджень запропоновано зручний препаративний спосіб синтезу низки нових комплексів купруму(I) **4.5**, рутенію(II) **4.8** і родію(II) **4.9** з 1,2,3-триазольними лігандами. З'ясовано, що рутенієві комплекси **4.8** добре каталізують полімеризацію норборнену без використання ініціаторів.

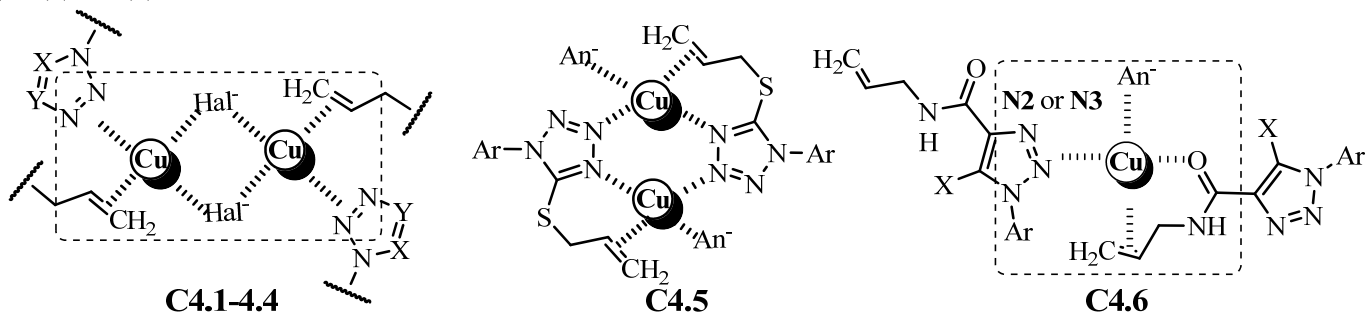


4.5: R¹ = Bn, R² = Ph (a); R¹ = R² = Mes (b).

Синтез π-комплексів купруму(I) із триазольними та тетразольними лігандами

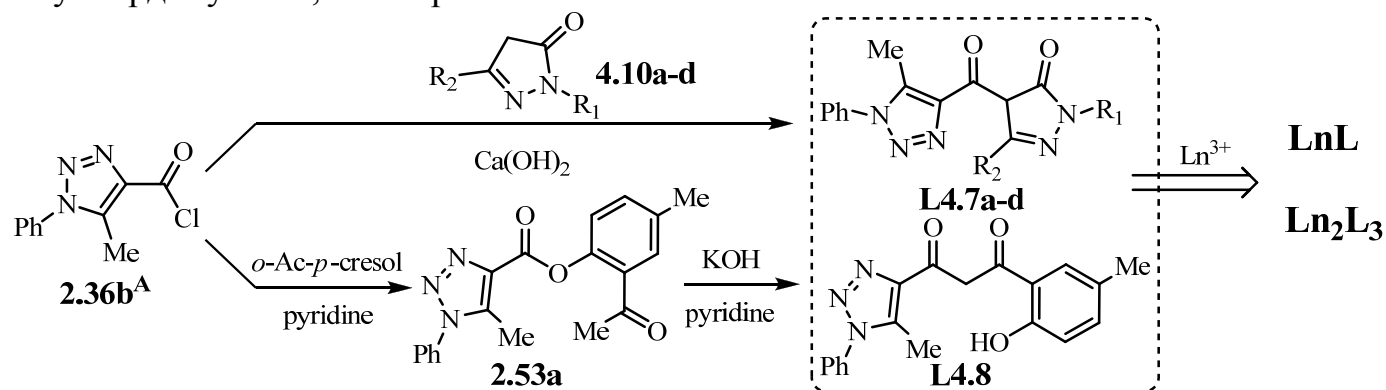
Здійснено дизайн лігандів π-типу на основі триазолів і тетразолів, що містять алкенільні та алкінільні фрагменти. Встановлено, що у триазолі найбільш схильним до координування є атом нітрогену у третьому положенні кільця N3, а в тетразолі – два сусідні атоми N3 та N4. Зважаючи на це, у різні положення було введено низку замісників, що містять π-зв'язки, віддалені від гетероциклу на 1-3 атоми, для

можливості ефективного хелатування. Електрохімічним синтезом було одержано низку π -комплексів Cu(I) з тетразольними і триазольними лігандами **C4.1-C4.6**. Знайдено, що 5-(алілію)-1-арил-1*H*-тетразоли діють як π,σ -ліганди, здатні ефективно хелатувати Cu(I), координуючи два атоми металу в центросиметричному димерному катіоні $[M_2(L)_2(H_2O)_2]^{2+}$ з одним шестичленним $\{M_2N_4\}$ циклом і двома семичленними $\{M_2NC_4S\}$ циклами **C4.5**. Такого типу комплекси Cu(I) з тетразолами були відібрані для дослідження їх оптичних властивостей.



Комплекси для визначення лантанойдів на основі похідних 1,2,3-триазолу

Запропоновано два підходи до синтезу нових лігандів на основі похідних 1,2,3-триазолкарбонових кислот для дизайну β -дикарбонільних похідних лігандів. Перший включав ацилювання хлорангідридом 5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти похідних піразолін-5-онів **4.10a-d** за наявності гідроксиду кальцію з утворенням сполук **L4.7a-d**. Другий – реакцію з 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етаном із наступним перегруповуванням Бейкера-Ванкатарамана, що веде до утворення сполуки **L4.8**. Одержані ліганди добре комплексували йони лантанойдів ($Ln^{3+} = Pr^{3+}, Sm^{3+}, Eu^{3+}, Nd^{3+}, Yb^{3+}$), що дозволило одержати низку комплексів і дослідити їх оптичні властивості як у твердому стані, так і в розчині.



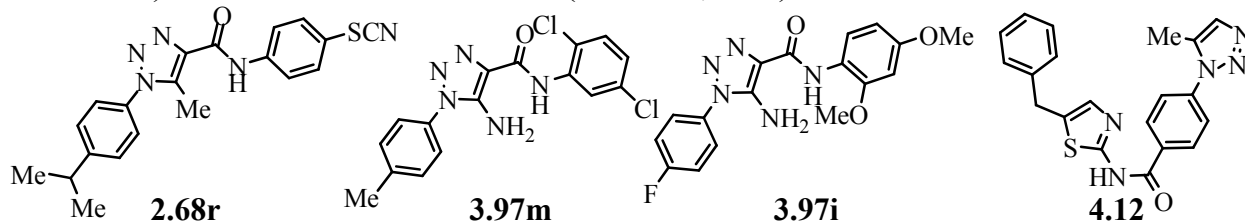
Синтез біологічно активних сполук

Серед продуктів реакцій азидів найширше застосування у пошуку ліків знайшли 1,2,3-триазоли, хоча триазольне кільце не зустрічається у природних сполуках. Триазоли є найближчими біоізомерами амідного зв'язку, стабільними до метаболічної деградації і здатні утворювати водневі зв'язки, що сприяє зв'язуванню з біомолекулярними мішенями. Ми проводили дослідження протипухлинної та протимікробної активності похідних триазолу, що включало два етапи. Для попереднього дослідження можливої біологічної активності та пошуку лікоподібних молекул проводили відбір кандидатів на основі емпіричного правила Ліпінського та комп'ютерного моделювання сполук даного класу. За результатами відбирали сполуки для подальших досліджень протиракової активності у рамках співпраці з Національним інститутом раку (США), а антимікробної активності – зі Спільнотою з відкриття протимікробних препаратів (CO-ADD) (Велика Британія,

Австралія). Протестовано більше 500 сполук і знайдено такі, що виявили високу протипухлинну та протимікробну активність.

Протипухлинна активність

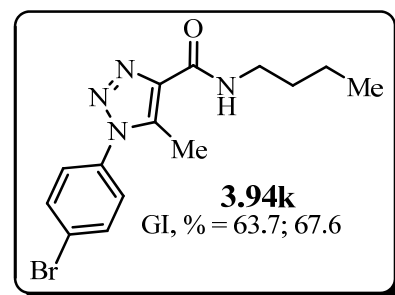
За результатами попереднього відбору 270 похідних 1*H*-1,2,3-триазолу (серед яких були представники всіх типів згаданих у роботі структур) синтезовано і досліджено на протиракову активність у Національному Інституті Раку США, серед яких відібрано 5 сполук-лідерів з високим рівнем протипухлинної активності. Протипухлинну активність вивчено *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС) при дії речовини у концентрації 10^{-5} моль/л, у результаті чого визначено відсоток росту клітин ліній раку у порівнянні з контролем. Найактивнішими серед тестованих сполук виявилися похідні 1-арил-5-метил/аміно-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів, які проявили середню активність із більшістю замісників. Левова частка сполук із цим скафолдом продемонструвала інгібування росту ракових клітин лейкемії (SR, HL-60(TB)) та різних ліній клітин меланоми і раку нирок. Найактивнішою серед них була сполука **2.68r**, яка продемонструвала високу активність щодо лінії клітин CAKI-1 (рак нирок) GP = -53.18%, LOX IMVI меланома (GP = -53.09%), SR лейкемія (GP = -19.89%). Серед структурно близьких аналогів сполука **3.97m** була високоактивною на клітинній лінії RXF 393 (GP = -13,42%), сполука **3.97i** – на ЦНС SNB-75 (GP = -27,30%). Серед 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів найактивнішою була сполука **4.12**, що демонструвала інгібуючий ефект на клітинній лінії лейкемії K-562 (GP = 21.47%) та меланоми SK-MEL-5 (GP = 23,91%).



Для найактивніших сполук проведено COMPARE-аналіз із метою дослідження вибіркості протипухлинної цитотоксичності (cytotoxicity pattern-mean graph fingerprints) та її подібності до відомих протиракових засобів, активних синтетичних та природних сполук, які досліджувались у NCI і наявні у доступних базах даних.

Протимікробна активність

За допомогою розроблених комбінаторних методів синтезу триазолів було одержано бібліотеку з 360 сполук, які на первинному скринінгу перевірено на активність проти ключових патогенів: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), а також грибків *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (*C. neoformans*) і *Candida albicans* (*C. albicans*). За результатами скринінгу знайдено три частково активні сполуки, які відібрано для створення залежності «структура–активність» і подальших модифікацій триазольних каркасів. Зокрема, 1-(4-бромфеніл)-5-метил-*N*-бутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід **3.94k** інгібував 65% росту штаму *Candida albicans*.



ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні розроблено наукові засади використання органічних азидів у конструюванні похідних 1,2,3-триазолу, тетразолу та конденсованих піримідинів.

1. Розроблено методики Cu(I)-каталітичної реакції 1,3-диполярного циклоприєднання за участю азидів та алкінів різної природи. Сформовано основні вимоги до вибору каталітичної системи у випадку низькомолекулярних азидів, азидів або алкінів з об'ємними замісниками, та азидів, що містять фрагменти, здатні ефективно комплексувати Cu(I) та впливати на хід реакції.
2. Використання нових каталітичних систем на основі π -комплексів Cu(I) в каталітичній реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азидів до алкінів дозволило розширити фундаментальні уявлення про особливості перебігу цих процесів та задати напрям подальших перспективних досліджень з метою пошуку ефективних каталізаторів.
3. З'ясовано закономірності реакції азидів з метиленактивними кетонами, що каталізуються основами. Застосування значної кількості реагентів (азидів з алкільними, арильними і гетарильними замісниками та метиленактивних кетонів, активованих карбонільними, сульфур- і фосфоровмісними групами та ароматичним ядром) дало змогу узагальнити уявлення про механізми цих реакцій і виявити залежності напрямку їх перебігу від природи реагентів та умов проведення. Це дозволяє планувати застосування одних і тих же реагентів для досягнення різних синтетичних цілей.
4. Знайдено високореакційноздатні метиленкетони (β -кетосульфони, (1,2,4-тіадіазол-3-іл)ацетони) та ацетонітрили (1,2,4-/1,3,4-оксадіазоліл-, тіазоліл-, бензотіазоліл-ацетонітрили), що дозволяють проводити реакцію циклоконденсації з арилазидами за наявності органічних основ за короткий час при кімнатній температурі, що задовольняє вимоги концепції «click»-хімії.
5. Розроблено одnoreакторні методики одержання азидів і їх циклоприєднання, зокрема і тих, що проходять в основних середовищах.
6. Розроблено стратегію планування мультикомпонентних реакцій на основі арилазидів, що включають каскадні та паралельні реакції формування триазольного кільця та ацилювання і дозволяють простим зручним способом швидко генерувати комбінаторну бібліотеку 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів з органічних азидів, амінів та дикетену або 1-ціаноацетил-3,5-диметилпіразолу. Досліджено паралельні реакції циклоутворення триазолу в основному середовищі з одночасним нуклеофільним заміщенням та виявлено можливості застосування O-, N-, S-нуклеофілів для синтезу похідних триазолу в реакції з 4-хлорацетооцтовим естером.
7. Досліджено особливості доміно-реакцій азидів, що містять карбонільний центр в *орто*-положенні до азидогрупи, з ацетонітрилами, активованими гетероциклом, що дозволило конструювати нові конденсовані гетероцикли миттєво, при кімнатній температурі і з виходами, близькими до кількісних. Розроблено доміно-реакцію, у якій вперше реакційний центр знаходився у положенні 4 утвореного триазольного ядра. Встановлено регіонаправленість циклізації у таких доміно-реакціях для вихідних азидів, що містять два електрофільні центри, які здатні реагувати з утвореним у процесі реакції нуклеофілом.

8. Розширення меж застосування органічних азидів у конструюванні 1,2,3-триазольних фрагментів з функційними групами дозволило розробити зручні методи отримання нових похідних триазолу.
9. Розроблено нову стратегію аелювання піримідинового циклу застосуванням 1-заміщених тетразолів. Встановлено, що останні виступають прекурсорами ціанаміду (імідоїлнітрено), який генерується розкладом тетразольного ядра з елімінуванням молекули азоту і може бути перехоплений N-нуклеофілом, формуючи гуанідиновий фрагмент, який за наявності внутрішньомолекулярного електрофільного центру веде до утворення піримідинового циклу. Методологія апробована на широкому колі амінів, включаючи і природні алкалоїди, та на гідразинах, що дозволило з доступних реагентів і без застосування розчинників одержати важкодоступні 2-алкіламіно-, 2,3-діаміно- та 2-гідразидо- похідні ізомерних тієно[2,3-*d* та 3,2-*d*]- та бензофуоро[3,2-*d*]-піримідин-4(3*H*)-онів з високими виходами і за короткий час.
10. Використовуючи реакції азидів, синтезовано сполуки з корисними властивостями: *N*-гетероциклічні карбени 1,2,3-триазольного ряду та їх комплекси з сполуками Ag(I), Cu(I), Ru(II) та Rh(II); ліганди для визначення лантанодів фотометричним методом; тетразольні та триазольні ліганди, зокрема хелатного типу, для одержання стабільних π -комплексів Cu(I) – каталізаторів та сполук з нелінійними оптичними властивостями.
11. У результаті скринінгу синтезованих сполук на протипухлинну та протимікробну активність знайдено сполуки-лідери, які виявили високу активність і є основою для проведення подальших досліджень з оптимізації структур.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Розділ у монографії

1. Pokhodylo N.T. Multicomponent and Domino Reactions Leading to 1,2,3-Triazoles. – Chapter 6. – P. 269–324. In: Topics in Heterocyclic Chemistry 40: Chemistry of 1,2,3-triazoles / Eds.: Wim Dehaen, Vasilij A. Bakulev. Springer International Publishing, Switzerland 2015. – 384 p. (*Внесок дисертанта: аналіз та систематизація літературних джерел, підготовка публікації до друку*).

Статті

2. Shyyka O.Ya. Understanding the tetrazole ring cleavage reaction with hydrazines: Structural determination and mechanistic insight / O.Ya. Shyyka, N.T. Pokhodylo, Y.I. Slyvka, E.A. Goreshnik, M.D. Obushak // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol. 59, № 12. – P. 1112–1115. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, розробка методик синтезу, виконання частини експериментальних робіт, участь у підготовці публікації до друку*).
3. Pokhodylo N.T. Selectivity in domino reaction of *ortho*-carbonyl azides with malononitrile dimer leading to [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, M.A. Turuchak, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, № 2. – P. 209–212. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, розробка методик синтезу, виконання частини експериментальних робіт, підготовка публікації до друку*).

4. Pokhodylo N.T. A novel base-solvent controlled chemoselective azide attack on an ester group versus keto in alkyl 3-substituted 3-oxopropanoates: Mechanistic insights / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyuka, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak, V.V. Pavlyuk // ChemistrySelect. – 2017. – Vol. 2, № 21. – P. 5871 – 5876. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, розробка методик синтезу, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
5. Pokhodylo N.T. New cascade reaction of azides with malononitrile dimer to polyfunctional[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine / N.T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyuka // Synth. Comm. – 2017. – Vol. 47, № 11. – P. 1096–1101. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, розробка методик синтезу, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
6. Походило Н.Т. Однореакторный синтез эфиров 3-арил-2-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропановых кислот / Походило Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. // Журн. орг. химии. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 723–726. [Pokhodylo N.T. One-pot synthesis of alkyl 3-aryl-2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoates / Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. // Russ. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 734–737.] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, підготовка публікації до друку*).
7. Походило Н.Т. Удобный способ синтеза 1-норборнил-5-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот / Походило Н.Т., Матийчук В.С., Обушак М.Д. // Журн. орг. химии. – 2017. – Т. 53, № 3. – С. 470–472. [Pokhodylo, N.T. Convenient synthesis of 1-norbornyl-5-*R*-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids / Pokhodylo, N.T., Matiichuk, V.S., Obushak, M.D. // Russ. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 53, No. 3. – P. 481–483.] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, підготовка публікації до друку*).
8. Slyvka Y. Two related Copper(I) π -complexes based on 2-allyl-5-(2-pyridyl)-2*H*-tetrazole ligand: Synthesis and structure of [Cu(2-apyt)NO₃] and [Cu(2-apyt)(H₂O)](BF₄) compounds / Y. Slyvka, E. Goreshnik, N. Pokhodylo, O. Pavlyuk, M. Mys'kiv // Acta Chim. Slov. – 2016. – Vol. 63, № 2. – P. 399–405. (*Внесок дисертанта: дизайн та синтез органічних лігандів, обговорення результатів експерименту*).
9. Pokhodylo N.T. New convenient strategy for annulation of pyrimidines to thiophenes or furans via the one-pot multistep cascade reaction of 1*H*-tetrazoles with aliphatic amines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyuka, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // ACS Comb. Sci. – 2015. – Vol. 17, № 7. – P. 399–403. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, розробка методик синтезу, виконання частини експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
10. Meshkova S. Synthesis of Pr(III), Sm(III) and Eu(III) complexes with 3-methyl-4-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one and their luminescence properties / S. Meshkova, A. Kiriya, V. Liasotskyi, V. Matiychuk, N. Pokhodylo, O. Shyyuka, I. Rakipov, A. Kucher, P. Doga // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2015. – Вип. 56, ч. 2. – С. 293–300. (*Внесок дисертанта: дизайн та синтез органічних лігандів, обговорення результатів експерименту*).
11. Походило Н.Т. 2-Амино-3-этоксикарбонилтиофены в синтезе изомерных тиенопиридинов / Н.Т. Походило, О.Я. Шийка, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. – № 7. – С. 1900—1907. [Pokhodylo N. T. Ethyl 2-

- aminothiophene-3-carboxylates in the synthesis of isomeric thienopyridines / N. T. Pokhodylo, O. Ya. Shyuika, N. D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compds – 2014. – Vol. 50, № 12. – P. 1748–1755.] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
12. Pokhodylo N.T. Facile and efficient one-pot procedure for thieno[2,3-*e*] [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] pyrimidines preparation / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyuika, M.D. Obushak // Synth. Commun. – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 1002–1006. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
 13. Pokhodylo N.T. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyuika, V.S. Matiychuk // Med. Chem. Res. – 2014. – Vol. 23. – P. 2426–2438. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт, опрацювання протоколів дослідження біологічної активності, підготовка публікації до друку*).
 14. Pokhodylo N.T. 1-(5-(*R*-amino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)propan-2-ones – convenient ketomethylene reagents for the Gewald and Dimroth reactions / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyuika // J. Heterocyclic Chem. – 2014. – Vol. 51, № 5. – P. 1487–1490. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
 15. Походило Н. Т. Синтез 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и тиопирано[3,4-*c*]хроменонов с 1,2,3-триазольным заместителем домино-реакцией тионирование – гетеро-Дильса-Альдера / Н. Т. Походило, Р.Д.Савка, М.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. - № 4. – С. 593-598. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans and thiopyrano[3,4-*c*] chromenes having a 1,2,3-triazole substituent by using thionylation–hetero-Diels–Alder domino reaction / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2014. – Vol. 50, № 4. – P. 544–549.] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
 16. Сльівка Ю. И. Кристаллическая структура нового π -комплекса AgClO_4 с 1-аллил-5-(2-пиридил)-1*H*-тетразолом состава $[\text{Ag}_2\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_5](\text{ClO}_4)_2$ / Ю. И. Сльівка, Н. Т. Походило, Е. А. Горешник, М. Г. Миськів // Журн. структурной хим. – 2014. – Т. 55, № 2. – С. 358–359. [Slyvka Yu.I. Crystal structure of a new π -complex of AgClO_4 with 1-allyl-5-(2-pyridyl)-1*H*-tetrazole of the composition $[\text{Ag}_2(\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_5)_2](\text{ClO}_4)_2$ Yu.I. Slyvka, N.T. Pokhodylo, E.A. Goreshnik, M.G. Mys'kiv // J. Struct. Chem. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 368-369.] (*Внесок дисертанта: дизайн та синтез органічних лігандів, обговорення результатів експерименту*).
 17. Походило Н.Т. Синтез производных 1-(1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)- β -карболина / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 282–286. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 1-(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)- β -carboline derivatives / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiiichuk, and M.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 275–279.] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
 18. Походило Н.Т. 1-(*R*-Фенил)-5-метил-*N*- R^1 -1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Серия монографий Interbioscreen “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. – Москва: МБФНП. – 2014.

- Т. 2. – С. 407–408. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
19. Походило Н.Т. 2,3-Диаминотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-оны / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Серия монографий Interbioscreen “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. – Москва: МБФНП, – 2014. – Т. 3. – С. 272–273. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
 20. Pokhodylo N. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives and evaluation of their anticancer activity / N. Pokhodylo, O. Shyuka, V. Matiychuk // Sci. Pharm. – 2013. – Vol. 81, № 3. – P. 663–676. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт, опрацювання протоколів дослідження біологічної активності).
 21. Походило Н. Синтез похідних 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів та вивчення їх протипухлинної активності / Н.Т. Походило, О.Я. Шийка, В.С. Матийчук // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – Вип. 16-17, № 3–4. – С. 92–97. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт, опрацювання протоколів дослідження біологічної активності, підготовка публікації до друку).
 22. Савка Р.Д. Синтез нових 1,2,3-триазоліл-5-іліденових комплексів аргентуму(I) / Р.Д. Савка, Н.Т. Походило, М.Д. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. – 2013. – Вип. 54. – Ч. 2. – P. 243–248. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, участь в обговоренні результатів).
 23. Сливка Ю.И. Синтез и кристаллическая структура π -комплексов Cu (I) с N-аллил-5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамидом состава $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O})(\text{NO}_3)] 0.5\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O})(\text{CF}_3\text{COOH})]$ / Ю.И. Сливка, А.В. Павлюк, Б.Р. Ардан, Н.Т. Походило, Е.А. Горешник, П.Ю. Демченко // Журн. неорг. хим. 2012. – Т. 57, №6. – С. 885–891. [Slyvka Yu.I. Synthesis and crystal structure of Cu(I) π -complexes with N-allyl-5-amino-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O})(\text{NO}_3)] 0.5\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O})(\text{CF}_3\text{COOH})]$ / Yu.I. Slyvka, A.V. Pavlyuk, B.R. Ardan, N.T. Pokhodilo, E.A. Goreshnik, P.Yu. Demchenko // Russ. J. Inorg. Chem. – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 815–821.] (Внесок дисертанта: дизайн та синтез органічних лігандів, обговорення результатів експерименту).
 24. Pokhodylo N.T. Reaction of 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl chlorides/isothiocyanates with 3-amino-5-methylisoxazole / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2011. – Vol. 186, № 9. – P. 1895–1901. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
 25. Мешкова С.Б. Получение и люминесцентные свойства комплексов Pr(III), Sm(III), Eu(III), Nd(III) и Yb(III) с производным пропан-1,3-дион / С.Б. Мешкова, З.М. Топилова, В.С. Матийчук, Н.Т. Походило, И.П. Ковалевская, И.М. Ракипов, П. Г. Дога // Координационная химия. – 2011. – Т. 37, № 4. – С.305-311. [Meshkova S.B. Synthesis and luminescence properties of the Pr(III), Sm(III), Eu(III), Nd(III), and Yb(III) complexes with propane-1,3-dione derivatives / S.B. Meshkova, Z.M. Topilova, V.S. Matiychuk, N.T. Pokhodylo, I.P. Kovalevskaya, I.M. Rakipov and P.G. Doga // Russ.

- J. Coord. Chem. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 309–315.] (*Внесок дисертанта: дизайн та синтез органічних лігандів, обговорення результатів експерименту*).
26. Slyvka Y. First Silver(I) π -Complexes with tetrazole allyl derivatives. Synthesis and Crystal Structure of $[\text{Ag}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$ and $[\text{Ag}(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})(\text{NO}_3)] \pi$ -Compounds ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ and $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$ – 5-(Allylthio)-1-phenyl- and 5-(Allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1H-tetrazole) / Yu. Slyvka, O. Pavlyuk, N. Pokhodylo, B. Ardan, Z. Mazej, E. Goreshnik // Acta Chim. Slov. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 134–138. (*Внесок дисертанта: дизайн та синтез органічних лігандів, обговорення результатів експерименту*).
 27. Slyvka Y. Copper(I) complexes with 5-(allylthio)-1H-tetrazoles: Synthesis and Crystal Structure of $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$ and $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ π -Compounds ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ and $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$ – 5-(allylthio)-1-phenyl- and 5-(allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1H-tetrazole) / Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, R. Savka, Z. Mazej, E. Goreshnik, M. Mys'kiv // Chem. Met. Alloys. – 2010. – Vol. 3, № 3/4. – P. 201–207. (*Внесок дисертанта: дизайн та синтез органічних лігандів, обговорення результатів експерименту*).
 28. Походило Н.Т. Синтез 6-(5-сульфанил-1H-тетразол-1-ил)-2H-хромен-2-ону и 5-метил-1-(2-оксо-2H-хромен-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты / Н.Т. Походило, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 11. – С. 1737–1738. [Pokhodylo N.T. Synthesis of 6-(5-sulfanyl-1H-tetrazol-1-yl)-2H-chromen-2-one and 5-methyl-1-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid / N.T. Pokhodylo, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 11. – P. 1748–1749.] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
 29. Pokhodylo N.T. Novel selected tandem transformations of the amino and carbonyl/nitrile groups in the gewald thiophenes / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shyyka, R.D. Savka, M.D. Obushak // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2010. – Vol. 185, № 10. – P. 2092–2100. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
 30. Pokhodylo N.T. Synthesis of 1-(R-phenyl)-5-(R-methyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids by one-pot tandem reaction / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40, № 13. – P. 1932–1938. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
 31. Pokhodylo N.T. Synthesis of new 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolinones / N.T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk // J. Heterocyclic Chem. – 2010. – Vol. 47, № 2. – P. 415–420. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
 32. Походило Н.Т. Синтез и превращения 1-(азидофенил)-1H-тетразолов / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 4. – С. 565–568. [Pokhodylo N.T. Synthesis and transformations of 1-(azidophenyl)-1H-tetrazoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 556–560.] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).

33. Походило Н.Т. Метил 3-циклопропил-3-оксопропаноат в синтезе гетероциклов с циклопропильным заместителем / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 6. – С. 898–901. [Pokhodylo N.T. Methyl 3-cyclopropyl-3-oxopropanoate in the synthesis of heterocycles having a cyclopropyl substituent / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 6. – P. 894–897.] *(Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).*
34. Походило Н.Т. Изучение региоселективности реакции алкилирования 5-замещенных тетразолов хлорацетамидами / Н.Т. Походило, Р.Д. Савка, В.С. Матийчук, Н.Д.Обушак // Журн. общ. химии. – 2010. - Т.80, №4. – С. 675–680. [Pokhodylo N.T. A Study of alkylation regioselectivity of 5-substituted tetrazoles with chloroacetamides / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Gen. Chem. – 2010. – Vol. 80, № 4. – P. 836–841.] *(Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).*
35. Обушак Н.Д. Синтез [5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридинов / Н.Т. Походило, Матийчук В.С., Н.Д. Обушак // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 423–427. [Pokhodylo N.T. Synthesis of [5-(1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridines / N.T. Pokhodylo, O.Ya. Shiika, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 46, № 3. – P. 417–421.] *(Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).*
36. Pokhodylo N.T. Synthesis of 3-aryl-3,6-dihydro-7*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*] pyrimidine-7-thiones as building blocks for potentially biologically active compounds / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2010. – Vol. 185, № 3. – P. 578–581. *(Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).*
37. Походило Н.Т. Синтез производных изотиокумарина / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений.- 2010. - № 2. – P. 173–179. [Pokhodylo N.T. Synthesis of isothiocoumarin derivatives / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Comp. – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 140–145.]. *(Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).*
38. Pokhodylo N.T. Synthesis of 2-azido-1,3-thiazoles as 1,2,3-triazole precursors / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, N.I. Pidlypnyi, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 391–399. *(Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).*
39. Savka R. Ab initio and semi empirical structural studies of 5-cyclopropyl-1-(3-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid / R. Savka, N. Pokhodylo, O. Pavluk, M. Obushak // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. – 2010 – Вип. 51. – С. 179–186. *(Внесок дисертанта: формулювання завдання, участь в обговоренні результатів).*
40. Slyvka Yu. Copper(I) π -complexes with 5-(allylthio)-1-(4-chlorophenyl)-1*H*-tetrazole. Synthesis and crystal structure of $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ and

- [Cu₃(C₁₀H₉ClN₄S)Cl₃] π -compounds / Yu. Slyvka, N. Pokhodylo, R. Savka, E. Goreshnik, M. Mys'kiv // Chem. Met. Alloys. – 2009. – Vol. 2, № 3/4. – P. 130–137. (Внесок дисертанта: дизайн та синтез органічних лігандів, обговорення результатів експерименту)
41. Походьло Н.Т. Хемоселективное взаимодействие арилизидов с этил 3-оксо-4-(трифенилфосфоранилиден)бутаноатом / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 12. – С. 1823-1827. [Pokhodylo N.T. Chemoselective reactions of the aryl azides with ethyl 3-oxo-4-(triphenylphosphoranylidene)butanoate / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1469–1472.]. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
 42. Походьло Н.Т. Синтез новой гетероциклической системы – пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*] [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидина / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. - № 7. – С. 1100-1103. [Pokhodylo N. T. Synthesis of the new heterocyclic system – pyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 7. – P. 881–883.]. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
 43. Савка Р.Д. Синтез та реакції хлорангідридів 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот. Нові похідні 4-хроменону / Р.Д. Савка, Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, М.Д. Обушак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2009. – Вип. 50. – С. 214–221. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
 44. Pokhodylo N.T. Synthesis of 2,1-benzisoxazoles by nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes activated by the azole ring / N.T. Pokhodylo, Y.O. Teslenko, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synthesis – 2009. – № 17. – P. 2741–2748. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
 45. Pokhodylo N.T. (Arylsulfonyl)acetones and -acetonitriles: New activated methylenic building blocks for synthesis of 1,2,3-triazoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synthesis. - 2009. – № 14. – P. 2321–2323. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
 46. Pokhodylo N.T. One-pot multicomponent synthesis of 1-aryl-5-methyl-*N*-R²-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides: An easy procedure for combinatorial chemistry / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // J. Comb. Chem. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 481–485. (Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку).
 47. Походьло Н. Т. Синтез производных 1*H*-1,2,3-триазола циклизацией арилизидов с 2-бензотиазолилацетоном, 1,3-бензотиазол-2-илацетонитрилом и (4-арил-1,3-тиазол-2-ил)ацетонитрилами / Н.Т. Походьло, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. - № 4. – С. 612-618. [Pokhodylo N.T. Synthesis of the

- 1*H*-1,2,3-triazole derivatives by the cyclization of arylazides with 1-(1,3-benzothiazol-2-yl)acetone, 1,3-benzothiazol-2-ylacetonitrile and (4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetonitrile / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 4. – P. 483–488.] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
48. Pokhodylo N.T. Regioselective cycloaddition route to 5-aminotriazole / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synfacts. – 2009. – № 7. – P. 723. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних*).
49. Nazariy T. Pokhodylo. Synthesis of triazoles *via* regioselective reactions of aryl azides with cyanoacetyl pyrroles and indoles / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // Synthesis – 2009. – № 8. – P. 1297–1300. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
50. Походило Н.Т. Синтез и некоторые превращения 1-(5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этанонов и 1-[4-(4-*R*-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]этанонов / Н.Т. Походило, Р.Д. Савка, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Журн. общ. химии. - 2009. – Т.79, № 2 -С. 320–325. [Pokhodylo N.T. Synthesis and Selected Transformations of 1-(5-methyl-1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethanones and 1-[4-(4-*R*-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]ethanones / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Russ J. Gen. Chem. – 2009. – Vol. 79, № 2. – P. 309–314] (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
51. Pokhodylo N.T. Synthesis of ethyl 4,5-disubstituted 2-azido-3-thiophenecarboxylates and use in the synthesis of thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiichuk, N.D. Obushak // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, № 13. – P. 2678–2683. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).
52. Походило Н.Т. Синтез новой гетероциклической системы – [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазола / Н.Т. Походило, В.С. Матийчук, Н.Д. Обушак // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. - № 2. – С. 304-306. [Pokhodylo N.T. Synthesis of [1,2,3]triazolo-[4',5':4,5]pyrimido[1,6-*a*]benzimidazole, a new heterocyclic system / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 245-247. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, підготовка публікації до друку*).
53. Обушак Н.Д. Синтез изомерных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолов на основе хлорангидридов 1-(*R*-фенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот / Н.Д. Обушак, Н.Т. Походило, Н.И. Пидлыпный, Матийчук В.С. // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44, № 10. – С. 1544-1549. [Obushak N.D. Synthesis of 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles from 1-Aryl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl Chlorides / N.D. Obushak, N.T. Pokhodylo, N.I. Pidlypnyi, V.S. Matiichuk // Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44, № 10. – P. 1522–1527]. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, підготовка публікації до друку*).

Патенти

1. Пат. 87426 Україна, МПК⁶ C07D 401/12, C07D 417/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 409/12, C07D 413/12, C07D 249/06 Спосіб одержання 2-R³,R⁴-аміно-5-R¹-6-R²-тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів / *Походило Н. Т., Обушак М. Д., Шийка О. Я.*; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № u 2013 09274; заявл. 23.07.2013; опубл. 10.02.2014, Бюл. № 3. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання частини експериментальних робіт*).
2. Пат. 44651 Україна, МПК⁶ C 07D405/00, C 07D333/00, C 07D257/00. Спосіб одержання 2,3-діаміно-5-R¹-6-R²-тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів / *Походило Н. Т., Обушак М. Д., Матійчук В. С.*; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № u 200904301; заявл. 30.04.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт*).
3. Пат. 74234 Україна, МПК⁶ C C07D 249/06 (2006.01), C07D 401/12 (2006.01), C07D 403/12 (2006.01). Спосіб одержання 1-арил-5-метил-N-R²-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів / *Походило Н. Т., Обушак М. Д., Матійчук В. С., Шийка О. Я.*; заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № u 201203220; заявл. 19.03.2012; опубл. 25.10.2012, Бюл. № 20/2012. (*Внесок дисертанта: формулювання завдання, виконання експериментальних робіт, підготовка матеріалів до публікації*).

АНОТАЦІЯ

Походило Н.Т. Органічні азиди як зручні структурні блоки у синтезі нітрогеновмісних гетероциклів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2018.

Дисертація присвячена дослідженню і розробці нових напрямів використання органічних азидів у конструюванні нітрогеновмісних гетероциклів, зокрема синтезу похідних 1,2,3-триазолу, тетразолу та конденсованих піримідинів. Вивчено маловідомі особливості Cu(I)-каталітичної реакції 1,3-диполярного циклоприєднання за участю азидів та алкінів різної природи. З'ясовано закономірності перебігу CuAAC реакцій та сформовано основні вимоги до вибору каталітичної системи у випадку низькомолекулярних азидів, азидів або алкінів з об'ємними замісниками та азидів, що містять фрагменти, здатні ефективно комплексувати Cu(I). Розроблено методики синтезу і вперше одержано низку стерично утруднених азидів та азидів з гетероциклічним замісником, виявлено можливість їхнього використання у синтезі 1,2,3-триазолів. Циклоприєднанням синтезованих азидів до термінальних алкінів отримано низку нових 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів. Виявлено утворення неklasичних продуктів у реакціях етилпроп-2-інілметилфосфонату з (гет)ароматичними азидами, що містили естерну групу. Досліджено новий тип каталізаторів на основі π-комплексів Cu(I) у CuAAC реакціях. Розширено межі застосування реакцій циклоконденсації органічних азидів (азидів з алкільними, арильними і гетарильними замісниками) з метиленактивними сполуками (метиленкетонами та ацетонітрилами, активованими карбонільними, сульфур- і фосфоровмісними групами та (гет)ароматичним ядром), каталізованими основами. Знайдено нові напрямки проходження реакції циклоконденсації азидів. Виявлено неklasичну та нетипову

конкуренцію естерної групи з кетогрупою в реакції з азидами, та обговорено аспекти механізму цієї реакції. Одержано важкодоступні 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти з циклопропіл-, трифторметильними та 4,4-діетоксиметильними замісниками. Запропоновано зручний спосіб синтезу важкодоступних 1,5-дизаміщених 1*H*-1,2,3-триазолів із простих реагентів і без використання металів як каталізаторів. Знайдено нові високореакційноздатні реагенти, зокрема метиленкетони та ацетонітрили, які дозволяють проводити реакцію циклоконденсації з азидами за короткий час при кімнатній температурі, що задовольняє вимоги концепції «click»-хімії. Показані можливості застосування таких реакцій у молекулярному дизайні похідних 1,2,3-триазолу. Запропоновано нові перетворення функціональних угруповань у каркасі триазолу. Розроблено однореакторні методики одержання азидів *in situ* і їх наступне циклоприєднання. Досліджено нові варіанти доміно-реакції органічних азидів. Взаємодією *орто*-заміщених арилазидів з ацетонітрилами, активованими гетароматичним ядром, одержано нові похідні [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліну. Розроблено доміно-реакції, які дозволяють із високими виходами та за короткий час (до 5 хв) одержувати нові [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридини та [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини. Розроблено нові реакції, зручні для створення комбінаторних бібліотек, зокрема високопродуктивний спосіб синтезу 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів. Розширено межі застосування маловивчених підходів до синтезу тетразолів. Одержано нові похідні 1-заміщеного тетразолу, та вивчено поведінку низки нових *N*-нуклеофілів у нещодавно розробленому нами способі анелювання піримідинового кільця за допомогою розщеплення тетразольного кільця без використання розчинників. Обговорено особливості механізму таких перетворень. Розроблено методи одержання нових комплексів аргентуму(I), купруму(I), рутенію(II), родію(II) і лантанодів з 1,2,3-триазольними та тетразольними лігандами. Здійснено скринінг синтезованих сполук на протипухлинну та протимікробну активність і знайдено сполуки, які виявили високу активність.

Ключові слова: азиди, циклоприєднання, гетероциклізація, доміно-реакції, мультикомпонентні реакції, «click»-реакції, 1,2,3-триазол, 1*H*-тетразол, піримідин, хіназолін, комплекси металів, біологічно активні речовини.

ANNOTATION

Pokhodylo N.T. Organic azides as convenient building blocks in the synthesis of nitrogen-containing heterocycles. – On the rights of manuscript.

Dissertation for the Doctor of Chemical Sciences degree in speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2018.

The dissertation is devoted to the research and development of new directions for the use of organic azides in the design of nitrogen-containing heterocycles, particularly in the synthesis of 1,2,3-triazole, tetrazole and condensed pyrimidines derivatives. The insufficiently known types of the Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) were studied. The regularities of the CuAAC reactions due to the structure of the substituent were determined and basic requirements for the choice of the catalytic system in the case of small azides, azides or alkynes with bulky substituents, and azides containing fragments able to effectively act on Cu(I) ions were shown. The methods of the synthesis were developed and for the first time a series of sterically hindered azides and azides with a heterocyclic substituent were obtained. Examples of their use in the synthesis of

1,2,3-triazoles were demonstrated. A series of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles were obtained by cyclizing the synthesized azides to terminal alkynes. The formation of non-classical products of acrylic acid amides was found out in reactions of ethylprop-2-ynylmethylphosphonate with (het)aromatic azides containing the ester group. A new type of catalysts based on π -complexes of Cu(I) in the catalytic reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of azides to alkenes was studied. The scope of application of the cyclocondensation reactions of organic azides (azides with alkyl, aryl and heteroaryl substituents) with methylene compounds (methylene ketones and acetonitrile, activated by carbonyl, sulfur- and phosphorus-containing groups and the (het)aromatic ring) catalyzed by bases were extended. New directions of the reaction of cyclocondensation of azides were found and the effect of the structure of reagents and the nature of the bases, environment and reaction conditions on their realization was determined. A new significant fact in azide chemistry was found and concerns non-classical, atypical and not described before attack of the azido group on the ester group instead of the keto group in β -ketoesters. This fact is supposed to clarify the mechanism of the mentioned reaction to avoid any further selectivity problems in cyclocondensation. In addition, the number of unique 1-aryl-5-alkyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids with cyclopropyl, trifluoromethyl and 4,4-diethoxymethyl moieties were prepared from commercially or readily available starting materials in good to excellent yields. A convenient method for the synthesis of 1,5-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles from simple reagents and without the use of metals as catalysts was proposed. New highly reactive reagents, in particular, methylene ketones (β -ketosulphones, (1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetones) and acetonitriles (1,2,4-/1,3,4-oxadiazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl-acetonitrile), allowing for the reaction with azides in a short time at room temperature, meeting the requirements of the concept of "click"-chemistry, were found. The possibilities of using such reactions in the molecular design of derivatives of 1,2,3-triazole are shown. New transformations of functional groups in the triazoles are proposed. One-pot techniques for the preparation of azides *in situ* and their subsequent cyclizations, in particular base-promoted, were developed. New variants of the domino reaction of organic azides were studied. New derivatives of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinazoline were obtained by the reaction of *ortho*-substituted aryl azides with acetonitrile, activated by the heteroaromatic rings. The examined domino reactions allow for the production of new [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridines and [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with condensed heterocyclic fragments. A convenient synthetic protocol was elaborated for creation of combinatorial libraries of 1-(R¹-phenyl)-5-methyl-N-R²-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides. As starting materials, commercially available or readily prepared azides, amines, and diketene were selected for the reaction which has proceeded in a one-pot. A versatile, convenient, efficient and high-yield synthetic method for 2-R³,R⁴-amino-5-R¹-6-R²-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones, 2-R³,R⁴-amino-5-R¹-6-R²-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones, and benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones preparation has been developed. A variety of thieno[2,3-*d*]pyrimidine and thieno[3,2-*d*]pyrimidine derivatives with substituents of different nature were obtained in high yields from substituted alkyl 2-(1*H*-tetrazol-1-yl)thiophene-3-carboxylates, 3-(1*H*-tetrazol-1-yl)thiophene-2-carboxylates, and 3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-benzofuran-2-carboxylate after their treatment with aliphatic amines. The different behaviors of several hydrazines as N-nucleophiles in the method for pyrimidine core annulation was found. The attention was paid to previously unknown aspects of the exclusive regioselectivity and some new mechanistic insights were provided. Methods of obtaining the new complexes of silver(I), copper(I), ruthenium(II), rhodium(II) and lanthanides with 1,2,3-triazole and tetrazole ligands were

developed. The synthesized compounds were screened for antitumor and antimicrobial activities. Highly active compounds were found and selected for further studies on optimizing structures.

Keywords: azides, cycloaddition, heterocyclization, domino reactions, multicomponent reactions, "click"-reactions, 1,2,3-triazole, 1*H*-tetrazole, pyrimidine, quinazoline, metal complexes, biologically active substances.

АННОТАЦИЯ

Походило Н.Т. Органические азиды как удобные структурные блоки в синтезе азотсодержащих гетероциклов. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет «Львовская политехника», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2018.

Диссертация посвящена исследованию и разработке новых направлений использования органических азидов в конструировании молекул с ценными свойствами, в частности производных 1,2,3-триазола, тетразола и конденсированных пиримидинов. Изучены малоизученные особенности Cu(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием азидов и алкинов различной природы. Циклоприсоединением синтезированных азидов к терминальным алкинам получен ряд новых 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Исследован новый тип катализаторов на основе π -комплексов Cu(I) в каталитической реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и алкинов. Расширены границы применения реакций циклоконденсации органических азидов (азидов с алкильными, арильными и гетарильными заместителями) с метиленактивными соединениями (метиленкетонами и ацетонитрилами, активированными карбонильными, серо- и фосфорсодержащими группами и (гет)ароматическим ядром). Найдены новые направления протекания реакции циклоконденсации азидов и выяснено влияние строения реагентов и природы основания, среды и условий реакции на ее результат. Предложен удобный способ синтеза труднодоступных 1,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов из простых реагентов и без использования металлов в качестве катализаторов. Найдены новые реагенты, позволяющие проводить реакцию циклоконденсации азидов за короткое время при комнатной температуре, удовлетворяя требования концепции «click»-химии. Разработаны однореакторные методики получения азидов *in situ* и их последующего циклоприсоединения. Исследованы новые варианты домино-реакции органических азидов. Разработаны домино-реакции, которые позволяют с высокими выходами и за короткое время (до 5 мин) получать новые [1,2,3]триазоло-[4,5-*b*]пиридины и [1,5-*a*]пиримидины. Разработаны новые реакции, удобные для создания комбинаторных библиотек. Расширены границы применения малоизученных подходов к синтезу тетразола. Получены новые производные 1-замещенного тетразола, и изучено поведение ряда новых N-нуклеофилов в недавно разработанном способе аннелирования пиримидинового кольца с помощью расщепления тетразольного кольца без использования растворителей. Разработаны методы получения новых комплексов серебра(I), меди(I), рутения(II), родия(II) и лантаноидов с 1,2,3-триазольными и тетразольными лигандами. Осуществлено скрининг синтезированных соединений на противоопухолевую и противомикробную активность.

Ключевые слова: азиды, циклоприсоединение, гетероциклизации, домино-реакции, мультикомпонентные реакции, «click»-реакции, 1,2,3-триазол, 1*H*-тетразол, пиримидин, хиназолин, комплексы металлов, биологически активные вещества.