# Міністерство освіти і науки України

# Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

Цикл наукових праць

**на здобуття щорічної премії Президента України   
для молодих вчених**

# **Направлений синтез біологічно-важливих оксазагетероциклічних та відкритих гетероатомних структур на основі епоксидних сполук**

ПАЛЬЧИКОВ Віталій Олександрович - кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник науково-дослідної групи кафедри органічної хімії ДНУ ім. Олеся Гончара, старший науковий співробітник

# **РЕФЕРАТ**

# **Дніпропетровськ - 2015**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

Синтетична хімія є однією із ключових природних наук і має справу з трьома основними проблемами: структура сполук, їх реакційна здатність та синтез. Найбільш унікальний аспект синтетичної хімії полягає в її здатності створювати хімічне різноманіття, яке має вирішальне значення для широкого кола проблем, від фундаментальної науки до здоров'я людини. Органічний синтез дає відповіді, поставляючи молекули із заданими структурою та властивостями. Ефективний і практичний шлях синтезу є необхідною передумовою, і часто потрібна поява нових знань через розвиток нових реакцій, відкриття нових реагентів, щоб по-новому переглянути структуру речовини і механізм реакції.

Робота організована таким чином, що ключовими проміжними сполуками у більшості випадків є епоксидні похідні. Присутність в епоксидах напруженого трьохчленного циклу відкриває широкі перспективи як для його подальшої трансформації у різні класи органічних сполук, так і для вивчення регіо- та стереохімічних особливостей цих перетворень. Представлена наукова робота є експериментально-теоретичним дослідженням, яке визначає синтетичні підходи до створення більше 370 нових сполук (як білдинг-блоків, так і готових комбінаторних бібліотек), які можуть бути застосовані у тотальному біоскринінгу при визначенні профілю їх біологічної активності. Деякі із синтезованих речовин вже пройшли *in vivo* та *in vitro* дослідження на прояв анальгетичної, транквілізуючої, протизапальної, протисудомної, антигіпоксичної, протимікробної, рістрегулюючої, протиракової та анти-ВІЛ активності. Чотирнадцять найбільш перспективних біологічно-активних сполук-лідерів запатентовано.

**Актуальність дослідження.** Важливість і актуальність дослідження витікаєз факту про заповнення вітчизняної фарміндустрії лікарськими засобами закордонного виробництва, де частка української продукції не перевищує 20%. Безсумнівно, причиною цього є висока вартість розробки нового препарату (500 млн. – 1.5 млрд. долл. США) та великий проміжок часу (7-14 років) до його промислового виробництва і впровадження в лікарську практику. Низький відсоток власної продукції першої необхідності призводить до залежності українських покупців від цінової політики закордонних монопольних фармацевтичних концернів.

Проведений попередній детальний патентно-інформаційний пошук з використанням міжнародних пошукових систем та баз даних, таких як SciVerse Scopus, Web of Science, Reaxys, SciFinder, Scirus, DrugBank, Emolecules, Researchgate та Espacenet, визначив напрямки подальших синтетичних досліджень. Велика увага, що приділяється хімії каркасних (поліедричних) систем, викликана значними фармакофорними властивостями бі- та трициклічних остовів; присутність яких надає великій кількості заміщених норборненів, норборнанів, адамантанів та подібних до них більш складних гетерополіциклічних систем різноманітну і високу біологічну активність. До того ж, жорсткі та об’ємні молекули із закріпленою у просторі орієнтацією замісників, є зручними моделями для вивчення зв’язку між біологічною активністю та хімічною структурою.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дане дослідження виконувалось протягом 2004-2013 рр. і є частиною держбюджетних тем, в яких автор брав безпосередню участь, а саме «Карбо- та гетероциклічні сполуки. Структура й реакційна здатність» (2004-2006 рр., № держреєстрації НДР 0104U000476, кер. проф. Кас’ян Л.І.), «Аліциклічні та гетероциклічні оксигено- та нітрогеновмісні сполуки. Синтез, структура, реакційна здатність» (2007-2009 рр., № держреєстрації НДР 0107U000533, кер. проф. Кас’ян Л.І.), «Похідні каркасних амінів і кислот в синтезі нових аліциклічних і гетероциклічних сполук. Експериментальне та теоретичне дослідження» (2010-2012 рр., № держреєстрації НДР 0110U001293, кер. проф. Кас’ян Л.І.), «Нові гетероциклічні сполуки, анельовані або заміщені поліциклічними каркасними фрагментами. Синтез та *in vivo* активність» (2013 р., № держреєстрації НДР 0113U007293, Грант Президента України для підтримки наукових досліджень молодих учених, кер. к.х.н. Пальчиков В.О.), «Направлений синтез біологічно-важливих гетероциклічних та відкритих гетероатомних структур на основі промислово доступних дієнів» (2013-2015 рр., № держреєстрації 0113U003036, кер. проф. Оковитий С.І., відповідальний виконавець к.х.н. Пальчиков В.О.). Частину досліджень, а саме розробку методів синтезу та вивчення реакційної здатності біциклічних метиленазиридинів, проведено автором у ході свого стажування у Оксфордському університеті (Великобританія, 2012-2013рр.) за грантом МОН України (кер. проф. Джеремі Робертсон).

**Про міжнародний науковий рівень свідчить апробація результатів роботи на** XIV Conference on Current Trends in Computational Chemistry (Jackson, USA, 2005), International Symposium «Advanced Science in Organic Chemistry» (Sudak, Ukraine, 2006), International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Kharkov, Ukraine, 2006), 5th, 6th and 7th Congress of the European Federation of IASP Chapters (Istanbul, Turkey, 2006; Lisbon, Portugal, 2009 and Hamburg, Germany, 2011), 8th Annual Florida Heterocyclic Conference (Gainesville, USA, 2007), 6th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (Istanbul, Turkey, 2007), 1st, 2nd and 3rd European Conference on Schizophrenia Research (Düsseldorf and Berlin, Germany, 2007, 2009 and 2011), 5th International Symposium on Pharmaceutical Chemistry (Istanbul, Turkey, 2007), IXWorld Congress of Biological Psychiatry (Paris, France, 2009), 16th and 18th European Symposium on Organic Chemistry (Prague, Czech Republic, 2009 and Marseille, France, 2013), 1st Turkish-Russian Joint Meeting on Organic and Medicinal Chemistry (Antalya, Turkey, 2009), 18th, 19th, 20th and 21st European Congress of Psychiatry (Munich, Germany, 2010; Vienna, Austria, 2011; Prague, Czech Republic, 2012 and Nice, France, 2013), XXI EFMC-ISMC International Symposium on Medicinal Chemistry (Brussels, Belgium, 2010), 10th Southern School on Material Science and Computational Chemistry (Jackson, USA, 2010), X International Congress of Medical Sciences (Sofia, Bulgaria, 2011), 5th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (Moscow, Russia, 2013), VII Scientific International Conference in Chemistry "Kyiv-Toulouse" (Kyiv, Ukraine, 2013).

**Мета і завдання дослідження.** Метою робіт, що об’єднані у цикл, стала розробка методів синтезу білдинг-блоків та готових комбінаторних бібліотек (аміни, аміноспирти, сульфон- та карбоксаміди, іміди, амідокислоти, каркасні лактони та лактами, аза- та оксабрендани тощо) на основі доступних епоксидних сполук для потреб комбінаторної хімії та технології високопродуктивного біоскринінгу. Розробка методів перетворення первинних продуктів амінолізу у нові оксазагетероциклічні похідні, встановлення закономірностей процесів замикання та розкриття циклів в реакціях цих сполук за допомогою сучасних спектральних і квантово-хімічних методів, оцінка профілю біологічної активності в серіях *in vivo*/*in vitro* досліджень, визначення сполук-лідерів.

Досягнення мети включало вирішення наступних основних завдань:

* синтез і встановлення структури продуктів амінолізу ендикового ангідриду первинними і вторинними амінами різних груп, зокрема, азабінуклеофільними ізомерними амінопіридинами і спорідненими сполуками. Дослідження епоксидування великої групи отриманих моно- і діамідів, а також імідів органічними пероксикислотами в умовах реакції Прилежаєва, встановлення зв’язку між структурою вихідних речовин і характером продуктів їх трансформацій
* оптимізація умов отримання три- та тетрациклічних продуктів реакцій епоксидних похідних імідів ряду норборнена з нуклеофільними реагентами (етилатом натрію, алюмогідридом літію) для досягнення високої селективності процесу їхньої гетероциклізації
* використовуючи запропоновану стратегію «доміно-амінолізу діепоксидів» розробка практичного мультиграмового методу синтезу нових похідних, які включають 2-азабіцикло[3.3.1]нонановий фармакофор
* синтез і встановлення структури продуктів взаємодії гліцидилових (2,3-епоксипропілових) етерів і гліцидилсульфонамідів з бі- та трициклічними каркасними амінами; одержання й підтвердження структури нових гліцидильних похідних сульфонамідів з каркасними фрагментами норборнена, норборнана, адамантана, а також гліцидилкамфорсульфонамідів
* експериментальне дослідження стереохімічних особливостей нуклеофільного заміщення при вінільному центрі на прикладі метиленазиридинів
* дослідження стерео- та регіоселективності амінолізу 3,4-епоксисульфолану аміаком та рядом первинних каркасних амінів. Визначення спектру реакційної здатності сульфоланвмісних аміноспиртів та гідроксисульфонамідів в напрямку формування 5-6 членних оксазагетероциклічних систем
* підготовка зразків нових речовин та проведення *in vivo*/*in vitro* тестів. Встановлення зв’язку між біологічною дією та хімічною структурою нових сполук. Патентування сполук-лідерів.

*Об’єкт дослідження* – шляхи синтезу нових гетероциклічних та відкритих гетероатомних сполук на основі епоксидних похідних, регіо- та стереохімічні особливості їх утворення на основі експериментальних і теоретичних даних. Шляхи синтезу і хімічні властивості похідних амінів з каркасними фрагментами норборнена, норборнана та адамантана.

*Предмет дослідження* – ендиковий ангідрид, діокис дициклопентадієну, 3,4-епоксисульфолан, гліцидильні (2,3-епоксипропільні) сполуки, їх оксигено- та нітрогеновмісні похідні, аміноспирти та сульфонаміди, що містять бі- та поліциклічні каркасні фрагменти.

*Методи* *дослідження* – органічний синтез, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах 1Н та 13С, методи двовимірної гомо- та гетерокореляційної спектроскопії ЯМР COSY, NOESY, HSQC, HMBC, HMQC, а також методи TOCSY та DEPT-135, ІЧ- та УФ-спектроскопія, мас-спектрометрія, газорідинна, тонкошарова та колонкова хроматографія, рентгеноструктурний і елементний аналіз. Механізми деяких реакцій досліджено із залученням квантово-хімічних напівемпіричних методів.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше показано, що реакції епоксидувания моно- і діамідів ряду норборнена, які включають алкільні, циклоалкільні та ароматичні замісники біля атома нітрогену, у більшості випадків закінчуються утворенням сумішей продуктів, серед яких найбільш представлені *екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.03,7]нонан-*ендо*-9-карбонова кислота та її солі з амінами, що входять до складу амідних фрагментів вихідних сполук.

Вперше встановлено, що реакція дегідратації солей *екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.03,7]нонан-*ендо*-9-карбонової кислоти з аміаком, первинними алкіл- і ариламінами в присутності дициклогексилкарбодііміду призводить до *транс*-дигідроксиімідів. На основі останніх розроблено новий селективний спосіб синтезу *ендо*-8,*екзо*-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.02,6]деканів.

Вперше проведено ґрунтовне дослідження трансформацій епоксиімідів ряду норборнана під дією етилату натрію та алюмогідриду літію та продемонстрована залежність структури продуктів від будови субстрату та надлишку реагенту. Таким чином, запропоновано нові підходи до синтезу *N*-заміщених *ендо*-9-карбамоїл-*екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицик­ло­[4.2.1.03,7]­нонанів, *екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-азатрицик­ло­[4.2.1.03,7]­нонан-*ендо*-9-карбонових кислот, *екзо-*2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.13,5.08,9]ундеканів, *екзо-*2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.13,5.08,9]ундекан-7-онів та *ендо*-8,*екзо*-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.02,6]деканів.

Вперше показано, що «доміно-аміноліз діепоксидів» може розглядатися як нова стратегія синтезу азаполіциклічних систем. При цьому синтезовано похідні двох не описаних у літературі каркасних нітрогенвмісних гетероциклів.

У реакціях біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо*-2-ілметиламіна з гліцидиловими етерами, разом з первинними продуктами, виділено в індивідуальному стані продукти наступної взаємодії аміноспиртів з оксиранами, які не спостерігалися раніше в реакціях каркасних амінів з епоксидами інших груп. Разом з продуктами SN2-розкриття оксиранів вперше отримано й охарактеризовано альтернативний продукт взаємодії біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо*-2-ілметиламіна з динітрофенілгліцидиловим етером – N-(2,4-динітрофеніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо*-2-ілметиламін, який утворився за механізмом ароматичного нуклеофільного заміщення (SNAr).

Вперше встановлено різну здатність сульфонамідів з каркасними фрагментами реагувати з епіхлоргідрином (ЕХГ) в умовах міжфазного каталізу; на відміну від похідних біциклічних амінів та 1-амінометиладамантана, сульфонаміди на основі 1-аміноадамантана та 1-(1'-аміноетил)адамантана є пасивними внаслідок додаткових стеричних перешкод, що викликані особливостями структур субстратів.

Розроблено метод синтезу мічених дейтерієм біциклічних метиленазиридинів, які представляють фундаментальний інтерес з огляду на можливість експериментального вивчення стереохімічних особливостей їх реакцій з нуклеофільними реагентами. Вперше показано, що їх SNV реакції протікають зі збереженням конфігурації.

**Практичне значення отриманих результатів.** Показано можливості подальшого використання в органічному синтезі первинних продуктів амінолізу ендикового ангідриду, діокису дициклопентадієну, *п*-нітрофенілоксирану, епоксициклогексану, моноокису вінілциклогексену, епоксисульфолану.Розроблено препаративні методики та оптимізовано умови синтезу ряду нових гетерополіциклічних сполук, частина яких виявила біологічну активність. Результати циклу мають значення для органічної, медичної та фармацевтичної хімії, а також сільського господарства.

Серед 40 сполук, які пройшли *in vivo* тести на білих безпорідних мишах на визначення рівню гострої токсичності, а також анальгетичної, транквілізуючої, протисудомної, антигіпоксичної та в ряді випадків протизапальної активності, 9 похідних виявило протибольові властивості, що перевершують дію відомого знеболювального засобу «Анальгін» (метамізол натрію), 2 сполуки за протизапальною активністю знаходяться на рівні препарату «Диклофенак» (диклофенак натрію). В цілому, по відношенню до контрольної групи тварин, досліджені сполуки виявили анальгетичну дію в межах від -31 до +284%, проти судомну дію в межах від -83 до +364%, антигіпоксичну дію в межах від -13 до +62%, транквілізуючу дію в межах від -55 до +498% та протизапальну дію в межах від -7 до +70% (патенти України № 84306, 81501, 77666, 74602, 69026, 55589, 43867, 43852). Дві арилсечовини, похідні 1-вініл-3,4-епоксициклогексану, виявили рістрегулюючу активність (капуста, овес) в концентрації 0.0001%, яка перевершує дію вітчизняного препарату «Івін» (N-оксид-2,6-диметилпіридину), а 2 похідних норборнену виявились активніші за регулятор росту «Етрел» (2-хлороетилфосфонова кислота) (патенти України № 61503, 69138). Застосування нових регуляторів росту в змозі повніше реалізувати потенційні можливості рослин, закладені природою та селекцією.

В *in vitro* тестах, проведених із 25 похідними сульфолану на чотирьох штамах бактерій (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*) виявлено середній рівень їхньої протимікробної активності (МІС 50-200 мкг/мл). Досліджено 10 похідних біциклічних амінів на властивість пригнічувати репродукцію ВІЛ-1 в культурах клітин МТ-4 (штами MVP-899, EVK, LAV.04 та SF162), при цьому серед похідних норборнену виявлено речовини, які у концентрації IC50 ≤ 1-10 мкг/мл виявляють рівноцінно-близьку активність у порівнянні з відомим противірусним анти-ВІЛ препаратом «Азидотимідин» маючи при цьому меншу токсичність. Чотири похідні 3,4-епоксисульфолану пройшли оцінку рівню цитотоксичності по відношенню до 60-ти ліній ракових клітин людини в концентрації 10-5 моль/л (Національний інститут раку США). Нажаль, всі вони показали середні показники на рівні 98.52-103.03% (Mean Growth Percent).

Структуру 25 сполук підтверджено даними комплексу 2D ЯМР, для 13 нових сполук проведено повний рентгеноструктурний аналіз (РСТА). Точне віднесення кожного з ядер 1Н та 13С у спектрах десятків нових структурно інтересних складних органічних сполук з мультиспіновими системами стало прекрасним наглядно-практичним матеріалом, який використовується в навчальному процесі ДНУ ім. Олеся Гончара (отримано 3 акти впровадження результатів роботи).

**Основний зміст роботи**

Абсолютна більшість природних, фармацевтичних та біологічно-активних сполук включають азагетероцикли як субструктурну одиницю. Основна ідея представленої роботи полягає у визначенні можливостей та конкретних умов перетворення доступних епоксидних сполук на різні аза- та оксазагетероциклічні системи. З цією метою зібрано та опрацьовано більше 2000 нових оригінальних літературних джерел (близько 90% праць на англійській мові). Показано, що епоксиди є цінними білдинг-блоками, які мають вкрай широкий синтетичний потенціал і в ряді випадків навіть у *one-pot* методах дають азиридини, азетидини, пірролідини, піперидини, 1,3-оксазоліни, 1,3-оксазолідини, 1,3-оксазолідин-2-они, морфоліни, тощо. Деякі з цих методів не тільки знайшли використання але й дістали подальший розвиток у ході виконання цієї конкурсної роботи. Наприклад, на основі алкінілепоксиду розроблено метод синтезу біциклічних метиленазиридинів, які поєднують в одній структурі азиридиновий та 1,3-оксазолідин-2-оновий фрагменти.



Як один із об’єктів обрано ангідрид біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо*-2,3-дикарбонової кислоти (ендиковий ангідрид) **1**. Комплексне дослідження реакційної здатності ангідриду **1**, похідного промислово-доступного дициклопентадієну, зробило можливим відкриття низки умов перетворення його на різні групи гетероциклічних сполук, анельованих каркасним (норборнановим) фрагментом. Розроблені умови включають трансформацію базової речовини у нові амідокислоти **2**, **3**, солі *екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло-[4.2.1.03,7]нонан-*ендо*-9-карбонової кислоти **4, 5**, епоксиіміди **6**, аза- та оксабренданони **7**, **8**, **9** *транс*-імідодіоли **10**, *транс*-діацетилоксііміди **11**, а також представники *ендо*-8-*екзо*-9-дигідроксі-4-азатрицикло[5.2.1.02,6]деканів **12**, 6-*аза*-4-оксатетрацикло-[5.2.1.13,508,9]ундеканів **13** та 6-*аза*-4-оксатетрацикло-[5.2.1.13,508,9]ундекан-7-онів **14**. Ряд сполук, наприклад **9-13**,синтезовано зустрічними шляхами. В цілому, можна запропонувати наступну загальну схему основних напрямків синтетичних перетворень ангідриду **1**:



Усі ключові продукти гетероциклізації **4**, **5**, **8**, **13**, **14**, показані на попередній схемі, є результатом внутрішньо молекулярної нуклеофільної атаки атома кисню, що міститься в *ендо*-оріентованій групі, по найбільш доступному вуглецевому атому *екзо*-епоксинорборнанового фрагменту. Оскільки нітрогенвмісні гетероцикли є не менш важливими, ніж оксигенвмісні, а в ряді випадків більш привабливими з точки зору їх фундаментальної ролі у біологічних процесах, в цій роботі представлено результати розробки стереоселективного методу синтезу нових азаполіциклічних систем на основі діокису дициклопентадієну **15**. Останній, завдяки двом *екзо*-оріентованим епоксидним фрагментам з різною реакційною здатністю, є ідеальним (а також вкрай дешевим) стартовим матеріалом для синтезу представників нової октагідро-1*H*-2,5-епіміно-4,7-метаноінденової **16**, **17** та декагідро-2,4-метанопенталено[1,6-*bc*]пірролової **18** поліциклічних систем. Надзвичайно важливим і цінним в цих скаффолдах є те, що до їх молекулярного каркасу увійшли такі широко відомі фармакофорні фрагменти як 2-азабіцикло[3.3.1]нонановий (2-ABN або morphan) та 6-азабіцикло[3.2.1]октановий (*на схемі ці субструктури* *показано жирною лінією*). Відомо більше 300 природних біологічно-активних сполук, субструктурою яких є вказані фрагменти, наприклад, морфін, стрихнін, копсон, хімгалін, азапрофен, актіноболамін, тощо. Показано, що реакція діепоксиду **15** з бензиламіном та амоніаком у водному середовищі в усіх випадках протікає хемоселективно по епоксициклопентановому фрагменту. Цей блок досліджень є вагомим фундаментальним внеском у розуміння закономірностей амінолізу каркасних діепоксидів, хемо-, стерео- та регіохімічних особливостей їх реакцій, що має вирішальне значення при плануванні синтезів.



Наступним об’єктом є каркасні аміни **19-25** та їх реакції з десятками різних за електронною та стеричною природою О- та N-гліцидильних (2,3-епоксипропільних) похідних **26-28**, а також ЕХГ. Інтерес до хімії гліцидильних похідних і, зокрема аміноспиртів, обумовлений величезною кількістю *бета*-адреноблокаторів, які використовуються в терапії серцево-судинних захворювань і за хімічною природою є похідними етерів гліцидолу, наприклад, атенолол, ацебутолол, ніпрадилол, надолол, каразолол, мепіндолол, тощо. Розробка методу синтезу каркасних оксазолідин-2-онів **29** привертає увагу з огляду на їх структурну близькість до Цитоксазону – нового цитокінового модулятору, виділеного з *Streptomyces* sp. Завдяки своїй властивості інгібувати сигнальні шляхи в Th2 клітинах він знаходить застосування як сполука-лідер при дизайні нових терапевтичних засобів для лікування атопічного дерматиту та бронхіальної астми.

Також, синтезовано продукти взаємодії каркасних сульфонамідів з ЕХГ – нові гліцидилсульфонаміди **30**. Важливий внесок стеричного фактора відображений у пасивності арилсульфонамідів на основі 1-аміно- і 1-(1′-аміноетил)адамантанів у реакціях з ЕХГ, що відрізняє їх від інших сульфонамідів. Встановлено регіоселективність амінолізу О- та N-гліцидильних похідних (у всіх випадках утворюється продукт за правилом Красуського), а також хемоселективність реакцій діепоксидів з амінами, що протікають зі збереженням епоксинорборнанового фрагменту (сполуки **31**).



Реакції нуклеофільного заміщення є одними із основних та добре вивчених процесів в органічній хімії, однак, закономірності нуклеофільного заміщення при вінільному центрі в конформаційно жорстких системах досі залишаються предметом багатьох наукових дискусій та суперечок. Метою наступного блоку досліджень було експериментальне встановлення стереохімічних особливостей розщеплення азиридинового гетероциклу в біциклічних метиленазиридинах. Інтерес до стереохімії та реакційної здатності метиленазиридинів пояснюється їх залученням до синтезу багатьох тропанових алкалоїдів, аміноцукрів, індолізідінів, хінуклідинів та інших біологічно-важливих класів природних сполук. Принципово важливою задачею була розробка методу синтезу міченого дейтерієм базового метиленазиридину **32**, підтвердження його стереохімічної будови сучасними методами двовимірної спектроскопії ЯМР та дослідження продуктів його перетворень під дією різних нуклеофільних реагентів (диалкілкупратів літію, реактивів Гриньяра, первинних амінів). Низка вдалих експериментів призвела до розробки 10-ти стадійного синтезу кінцевого продукту **32** (*при цьому виходячи з того ж ізобутиральдегіду для синтезу недейтерованого аналогу сполуки* ***32*** *потрібно лише 4 стадії*). Цікаво, що синтез включає цілий ряд сучасних відомих іменних реакцій, таких як олефінування Хорнера-Водсворта-Еммонса (HWE olefination), окислення за Сверном (Swern oxidation), реакція Сейферта-Гілберта в модифікації Охіри-Бестманна (Seyferth-Gilbert homologation) та С-H амінування за ДюБуа (Du Bois’ intramolecular C-H amination). Дейтерований алкінілепоксид **33** є ключовим інтермедіатом всього синтезу, саме він зумовлює необхідну стереохімічну будову кінцевого продукту.



Ідея подальших досліджень полягала у встановлені будови продуктів нуклеофільного заміщення і, таким чином, розумінні стереохімічних особливостей цієї реакції. Із залученням сучасних можливостей двовимірної спектроскопії ЯМР та NOE експериментів було однозначно показано, що подібні реакції відбуваються зі збереженням конфігурації (відповідно до стереохімії SNVπ механізму). Цей результат є важливим внеском у фундаментальну органічну хімію, оскільки він дозволяє прогнозувати будову продуктів трансформації азиридинів, що має вирішальне значення при розробці плану тотального синтезу складних природних сполук виходячи з метиленазиридинів. Цікаво відмітити, що реакція недейтерованого метиленазиридину **34** з бензиламіном призводить до принципово іншого результату. Оскільки в цих умовах більш лабільним виявився не азиридиновий, а оксазолідиноновий фрагмент, продуктом є відповідна азиридинілсечовина **35**.



Наступний і останній блок досліджень присвячено розробці методів синтезу п’яти- та шестичленних оксазагетероциклів на основі промислово-доступних окисів *п*-нітростиролу, циклогексену, вінілциклогексену та сульфолену-3. На наступній схемі представлено хімічні перетворення тільки 3,4-епоксисульфолану **36**, з огляду на більш цікаву та складну стереохімію його похідних.



За матеріалами роботи автором протягом 2004-2013 рр. опубліковано 100 наукових праць, в яких повною мірою відображено її зміст, у тому числі 1 монографія, 45 статей у фахових журналах, із них 21 опублікована у міжнародних рецензуємих виданнях з ненульовим імпакт-фактором, що входять до наукометричної бази Scopus (на них є 75 посилань у 41 статті, при цьому індекс Хірша автора *h* = 5), 16 патентів України на винаходи та корисні моделі (№ 86195, 84306, 83622, 82477, 81501, 77666, 74602, 69138, 69026, 61503, 55589, 43867, 43865, 43852, 34693, 20677), 38 тез доповідей на всеукраїнських та міжнародних конференціях, отримано 3 акти впровадження результатів НДР в навчальний процес Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара. Загальна кількість наукових публікацій автора – 213 (1 монографія, 51 стаття, 20 патентів, 141 теза доповідей).

Список деяких найбільш вагомих публікацій за темою конкурсної роботи: Оксазагетероциклы на основе аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов / Касьян Л.И., **Пальчиков В.А.**, Токарь А.В. – Д.: Изд-во ДНУ, **2012**. – 644 с.; **Pal’chikov V.A.** *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49* (6), 787-814; Kas’yan L.I., **Pal’chikov V.A.**, Bondarenko Ya.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47* (11), 1609-1652; Kas’yan L.I., **Pal’chikov V.A.**, Bondarenko Ya.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47* (6), 797-841; Kasyan L.I., Prid’ma S.A., **Palchikov V.A.** et al. *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24* (8), 705-713; Petrova T., Tarabara I., **Palchikov V.** et al. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (9), 2142-2157; Kas’yan L.I., **Pal’chikov V.A.** *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46* (1), 1-42.

Старший науковий співробітник кафедри

органічної хімії Дніпропетровського національного

університету ім. Олеся Гончара,

кандидат хімічних наук, с.н.с. В.О. Пальчиков