

Р. М. Соломянний<sup>1</sup>, О. В. Шаблікіна<sup>1,2</sup>, В. С. Москвіна<sup>1,2</sup>, В. С. Броварець<sup>1</sup><sup>1</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України, Україна  
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: v.moskvina@gmail.com<sup>2</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна

## $\alpha(\beta)$ -Сульфоніл(фосфорил)акрилонітрили та енаміни в синтезі біоактивних гетероциклів

Функціоналізація гетероциклічних систем фармакофорними сульфуро- та фосфоровмісними угрупованнями давно зарекомендувала себе як ефективний метод створення нових лікарських засобів. Разом із тим, деякі з типів структур представлено лише поодинокими прикладами, що не дозволяє оцінити внесок певних структурних елементів у прояв біологічної дії досліджуваних сульфоніл- та фосфорилзаміщених гетероциклічних сполук. Тому розробка нових методів синтезу гетероциклічних сполук із сульфонільними та фосфорильними групами, а також встановлення біологічної активності таких продуктів досі залишаються актуальним завданням для органічної та медичної хімії. Широку варіативність у синтезі сульфоніл- та фосфорилзаміщених гетероциклів можуть забезпечити низькомолекулярні поліфункціональні речовини із сульфонільними та фосфорильними групами. У цьому огляді висвітлено наявну інформацію стосовно біологічно активних гетероциклічних сполук, які були синтезовані на основі акрилонітрилів та енамінів ряду сульфонів, фосфіноксидів та фосфонатів.

**Ключові слова:** акрилонітрили;  $\alpha$ -сульфонілакрилонітрили; фосфонілакрилонітрили; енаміни; сульфоніленаміни; фосфоніленаміни; гетероциклізація; біологічна активність

**R. M. Solomyannyi<sup>1</sup>, O. V. Shablykina<sup>1,2</sup>, V. S. Moskvina<sup>1,2</sup>, V. S. Brovarets<sup>1</sup>**<sup>1</sup> V. P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry  
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine<sup>2</sup> Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

### $\alpha(\beta)$ -Sulfonyl(phosphoryl)acrylonitriles and enamines in the synthesis of biologically active heterocycles

Functionalization of heterocyclic systems with sulfur- and phosphorus-containing pharmacophores has long shown itself as an effective method for construction of new bioactive substances. At the same time, some types of the compounds are represented by only a few examples, and it prevents further evaluation of the contribution of certain structural elements to biological effects of the sulfonyl- and phosphoryl-substituted heterocyclic derivatives studied. Therefore, a relevant task for organic and medicinal chemistry still remains development of new methods for the synthesis of heterocyclic compounds with sulfonyl and phosphoryl groups, as well as determination of the biological activity of these substances. A structural variety of sulfonyl- and phosphoryl-substituted heterocycles can be achieved by using heterofunctional low-molecular compounds with sulfonyl and phosphoryl groups. This review highlights the information on biologically active heterocyclic compounds synthesized from acrylonitriles and enamines of sulfones, phosphine oxides, and phosphonates series.

**Key words:** acrylonitriles;  $\alpha$ -sulfonylacrylonitriles; phosphorylacrylonitriles; enamines; sulfonylenamines; phosphorylenamines; heterocyclization; biological activity

Copyright © 2020, R. M. Solomyannyi, O. V. Shablykina, V. S. Moskvina, V. S. Brovarets  
This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

Синтез практично значимих класів гетероциклічних сполук є однією із найважливіших сфер досліджень у галузях синтетичної органічної хімії та медичної хімії. Систематичні дослідження гетероциклічних сполук як природного, так і синтетичного походження дозволили виокремити найбільш перспективні в цьому плані гетероциклічні структури [1]. Функціоналізація гетероциклічних сполук часто відіграє важливу роль при розробці лікарських засобів та приводить до покращення характеристик біологічної активності ключової сполуки. Це стосується, зокрема, введення сульфонільної групи до гетероциклу [2]. Крім того, сполуки, які містять у своїй структурі фосфоровмісні групи, також є цікавими об'єктами як для синтетичної органічної хімії, так і для медичної хімії,

і навіть застосовуються в клінічній практиці [3]. У більшості випадків синтез гетероциклічних сполук, які містять у своїй структурі сульфонільну або фосфорильну групи, базується на двох альтернативних підходах – введення відповідної функціональної групи безпосередньо в гетероцикл або на етапі гетероциклізації із застосуванням сульфуро- та фосфоровмісних реагентів. Останній спосіб є більш універсальним та забезпечує суттєве структурне різноманіття цільових сполук.

В представленому літературному огляді узагальнено літературні дані щодо застосування в синтезі гетероциклічних похідних сполук із сульфонільними та фосфорильними групами. Приклади застосування акрилонітрилів із сульфонільними та фосфорильними групами біля кратного зв'язку

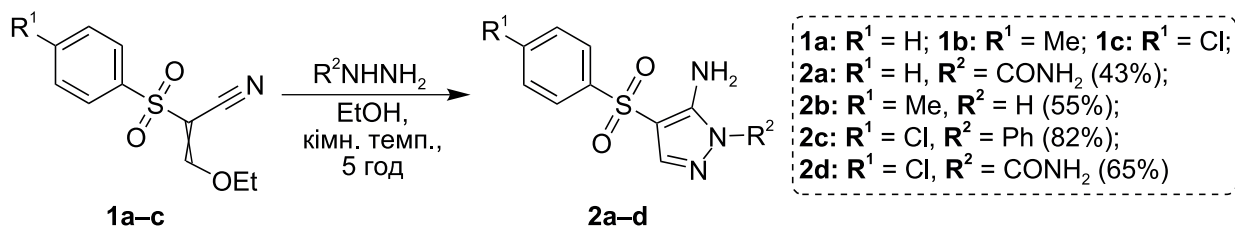


Схема 1

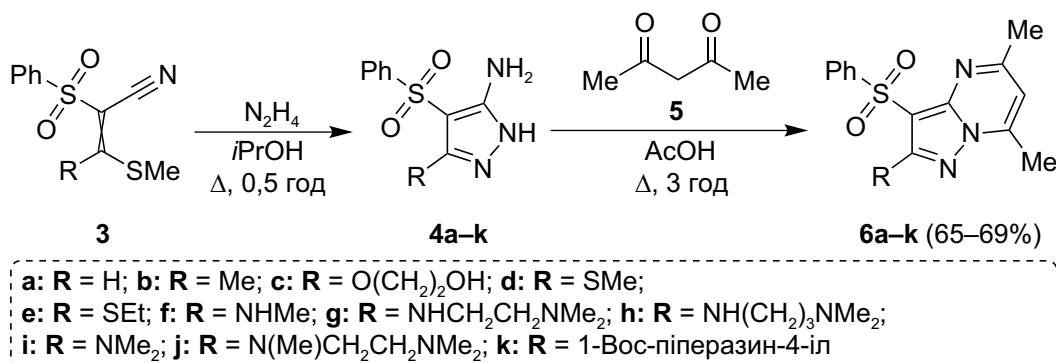


Схема 2

розглянуто в **розділі 1** та **розділі 3** відповідно. Приклади застосування енамінів із сульфонільними та фосфорильними групами біля кратного зв'язку в синтезі біологічно активних гетероциклів є відносно новим напрямом, що і підтверджується малочисельною кількістю публікацій, які узагальнено в **розділі 2** та **розділі 4** відповідно.

### 1. Застосування $\alpha$ -сульфонілакрилонітрилів у синтезі біологічно активних гетероциклічних сполук

В одній із перших робіт досліджено взаємодію 3-алкокси-2-сульфонілакрилонітрилів **1** із гідразинами як 1,2-бінуклеофілами, яка завершувалась синтезом сульфонілпіразолів **2** (схема 1) [4].

Для синтезу нових специфічних антагоністів серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів, ефективних при лікуванні нейродегенеративних захворювань, було

використано 3-метилтіо-2-фенілсульфонілакрилонітрили **3** як вихідні сполуки, що дозволило одержати ряд амінопіразолів **4** із фенілсульфонільною групою; наступний синтетичний крок ґрунтувався на аелюванні піримідинового циклу при взаємодії сполук **4** з ацетилацетоном **5** (схема 2) [5]. Серед одержаних піразоло[1,5-*a*]піримідинів **6** було знайдено найбільш селективний інгібітор – сполуку **6f** з амінометильною групою.

У роботі [6] при проведенні реакції між етоксіакрилонітрилом **1** та гідрaziном у м'яких умовах (у воді за кімнатної температури) вдалося виділити та охарактеризувати нециклічні вінілгідрозини **7**, циклізація яких в амінопіразоли **2** відбувалась у спиртовому розчині за кімнатної температури майже кількісно (схема 3). Пізніше було встановлено, що залежно від співвідношення реагентів можна одержати продукти реакції аміно-

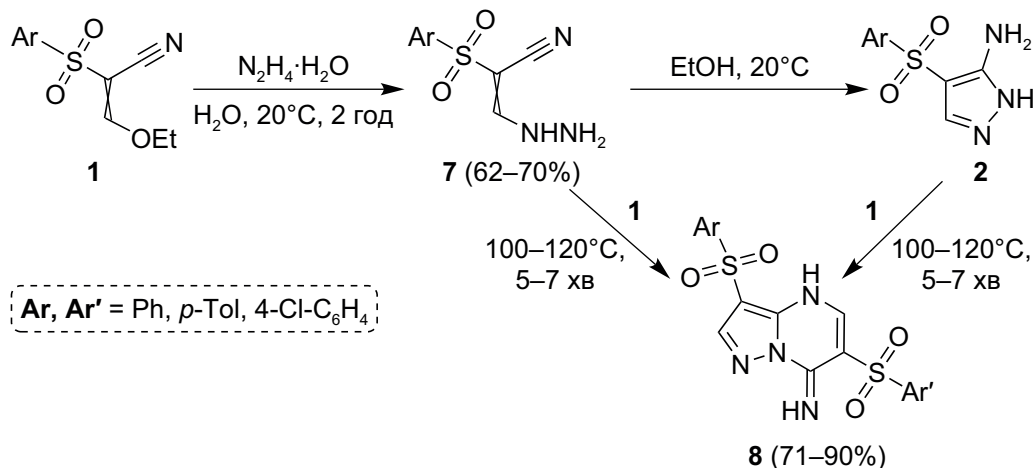


Схема 3

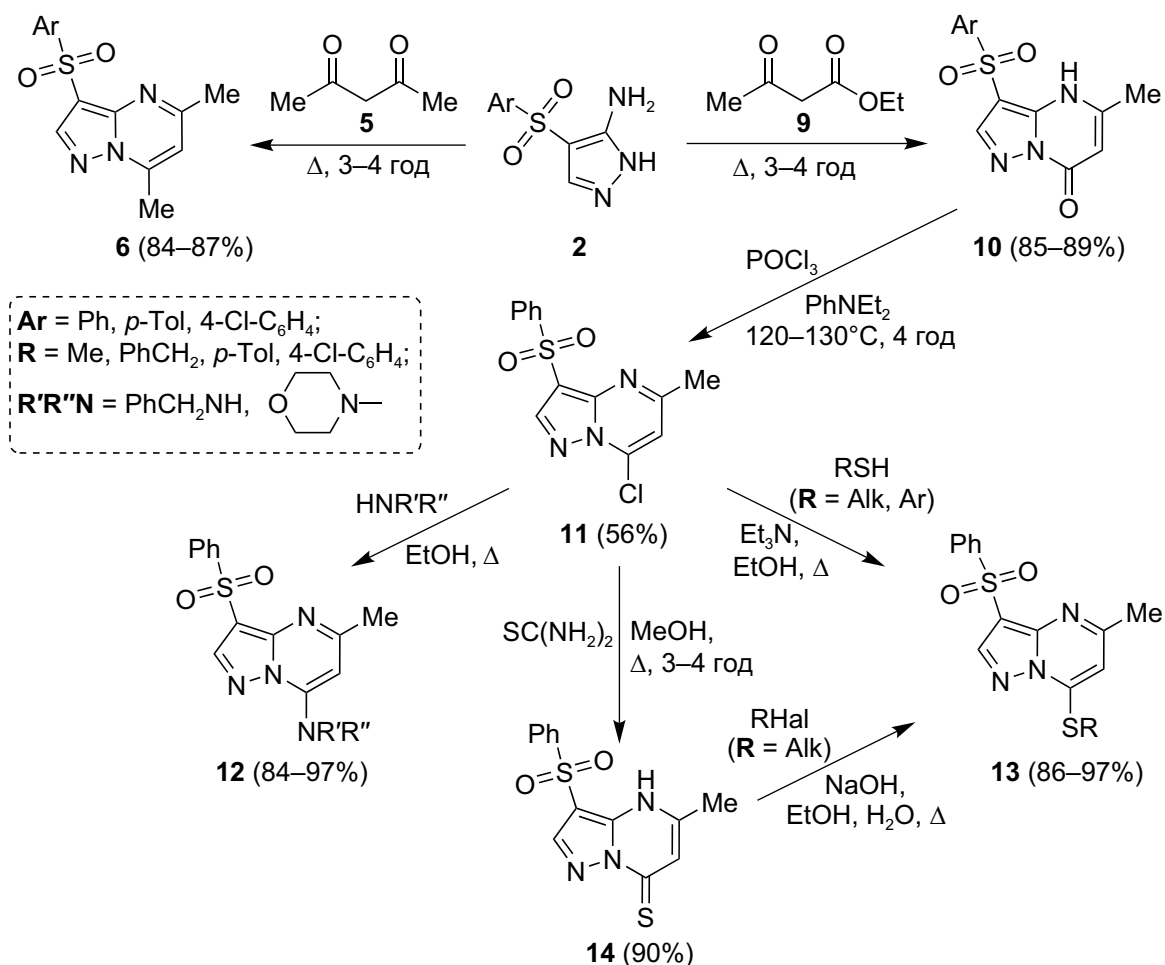


Схема 4

піразолів **2** із ще одним еквівалентом етоксіакрилонітрилу **1** – піразоло[1,5-*a*]піримідин-7(4*H*)-іміні **8** з двома арилсульфонільними групами [7].

На основі сульфонілзаміщених амінопіразолів **2** [7] шляхом їх взаємодії з 1,3-дикарбонільними сполуками та наступної функціоналізації було одержано широке коло 3-(арилсульфоніл)піразоло[1,5-*a*]піримідинів **10–14** (схема 4). Особливо продуктивним було перетворення за участю ацетооцтового естеру **9**; активна оксогрупа сполуки **10** надала можливість подальшої функціоналізації

гетероциклічної системи, завдяки чому було синтезовано сполуки **11–14**.

Конденсація амінопіразолів **2** [7] із *o*-заміщеними (гетеро)ароматичними альдегідами **15** та **16**, як 1,3-біелектрофілами, дозволила одержати бензо- і гетероконденсовані піразоло[1,5-*a*]піримідини **17** та **18** (схема 5).

Дослідження вазодилатуючої здатності гетероциклічних похідних **6, 8, 10–14, 17** та **18** (схеми 3–5), проведене *in vitro*, виявило, що сполука **8** ( $\text{Ar} = \text{Ar}' = \text{Ph}$ ) із двома фенілсульфонільними групами володіє

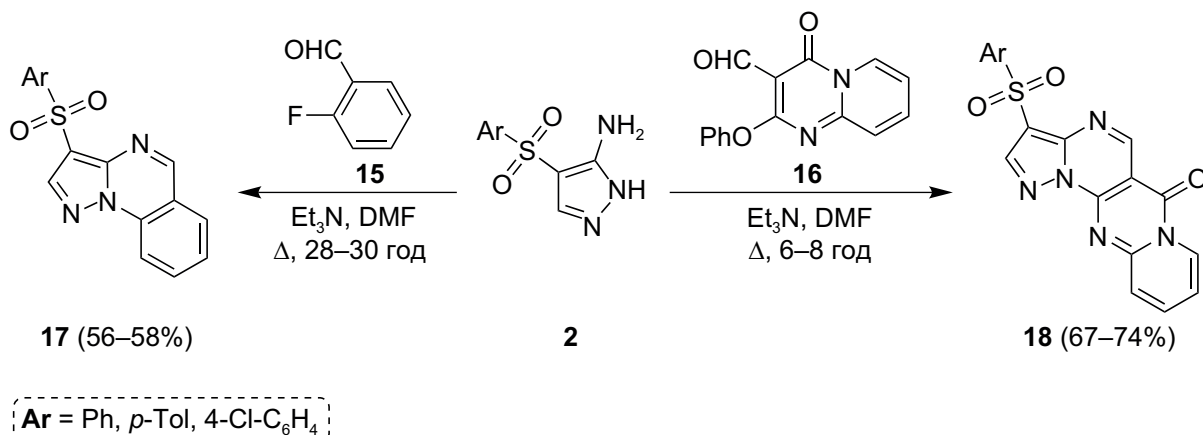


Схема 5

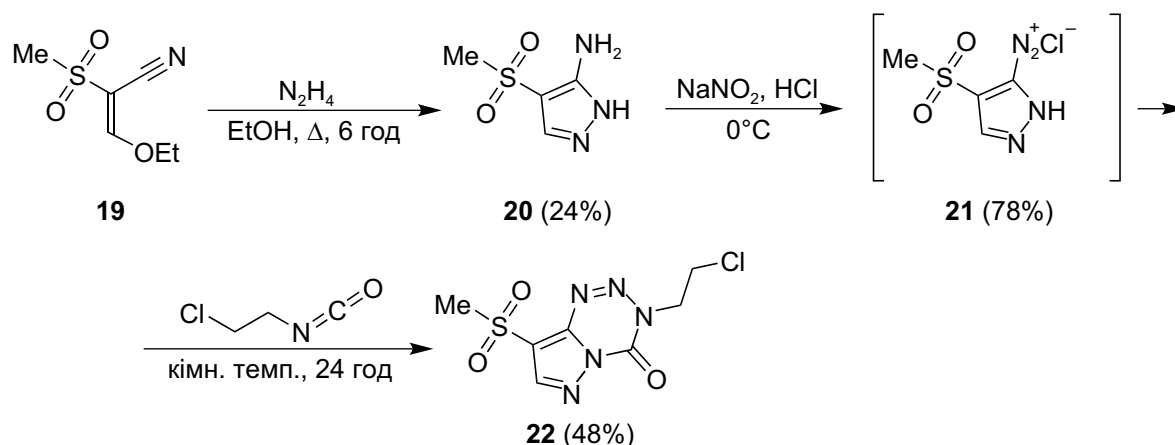


Схема 6

помітною активністю, близькою до препарату порівняння [8]. Як останній було обрано кетоконазол – антимікотичний засіб, який завдяки здатності пригнічувати ферменти ряду цитохромів може використовуватись як модельна сполука для вивчення внутрішньоклітинної сигналізації.

Якщо порівнювати кількість наявної в літературі інформації про використання 3-алкокси- чи 3-метилтіо-2-сульфонілакрилонітрилів у реакціях з гідрaziном, стає очевидним, що найчастіше в таких перетвореннях використовуються сполуки з арилсульфонільним замісником на зразок похідних загальної формули **1** та **3**, і лише поодинокі приклади стосуються синтезу амінопіразолів з алкілсульфонільними фрагментами – метильною групою і замісником бензильного типу. Ті нечисленні публікації, де описано амінопіразоли з алкілсульфонільними групами, присвячено синтезу біоактивних сполук. Отже, подальший розвиток цього напрямку можна вважати перспективним, особливо з урахуванням того факту, що варіація замісників в аміно(арилсульфоніл)піразолах, як це впливає із вищевикладеного матеріалу, може докорінно змінити напрям біологічної дії.

Так, 3-етокси-2-метилсульфонілакрилонітрил **19** застосовували як вихідну сполуку для синтезу піразолотетразинонів **22** із протипухлинною активністю [9]. В основі запропонованого синтетичного підходу лежить анелювання тетразинової системи до амінопіразолів **20**, яке відбувалось через стадію утворення діазонієвої солі **21** (схема 6).

Також успішним був синтез амінопіразолу **24** – вихідної сполуки для одержання піразоло[1,5-*a*]піримідину **25**, який запропоновано використовувати як модулятор кальцієвих каналів (схема 7) [10].

Альтернативою вихідним сполукам **1** та **3** утворенні аміноссульфонілпіразолів **2** та **4** можуть бути 2-сульфонілакрилонітрили, які містять у положенні 3 хлор (як відхідну групу) або дві алкілтіольні групи (роль відхідної групи відіграє лише одна, інша залишається як замісник в кінцевому гетероциклі). Хоча кількість публікацій на цю тему все ще невелика, але варіативність замісників у базових структурах і біологічна активність продуктів гетероциклізації підтверджують потенціал таких похідних. Зокрема, синтез деяких *N*-арил-амінопіразолів **28** – антипаразитарних засобів широкого спектра дії (активних проти гельмінтів, нематод тощо) базувався на гетероциклізації не лише етоксипохідних на зразок сполук **1**, **3**, але й відповідного хлороакрилонітрилу **26** з арилгідрaziном **27** (схема 8) [11, 12].

Деякі ацил- і сульфонілпіразоли, що окрім аміногрупи містять також метилтіольну групу, запатентовано як CRH-антагоністи для лікування депресії, тривожних станів та наслідків стресу; приклад однієї з таких похідних – сполука **30** (схема 9) [13, 14].

Також в гетероциклізаціях з акрилонітрилами **1** застосовували гідроксиламін як 1,2-бінуклеофіл, хоча поки що поведінку сполук **1** в таких гетероциклізаціях досліджено дуже обмежено. Так, на основі сполук **1a–c** в лужних умовах було одержано аміноізоксазоли **31a–c** (схема 10) [4].

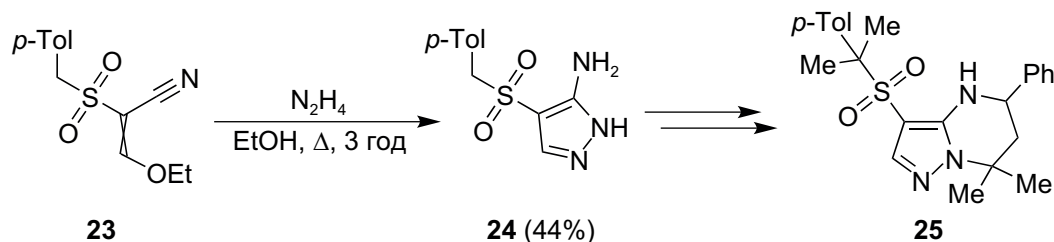


Схема 7

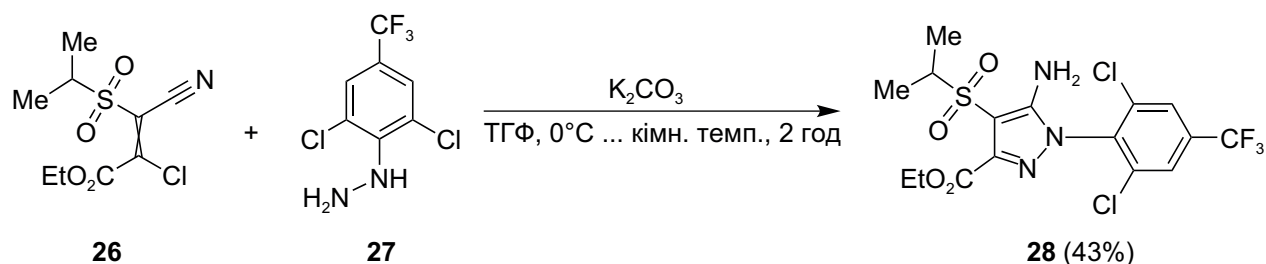


Схема 8

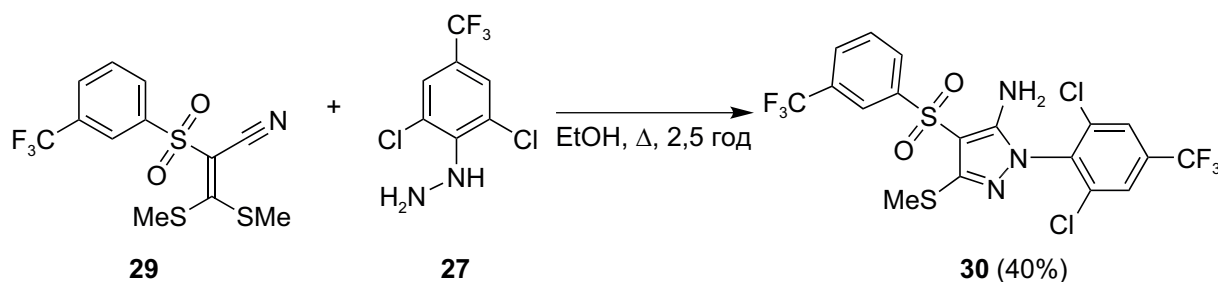


Схема 9

Значно краще досліджено взаємодію 3-аміно-(алкокси)-2-сульфонілакрілонітрилів з амідинами як 1,3-бінуклеофілами. Зазвичай, внаслідок таких перетворень утворюються похідні піримідину, а проведення реакцій можливе навіть у водно-спиртовому середовищі [15], що робить такий тип гетероциклізацій одним з найбільш популярних у хімії акрілонітрилів.

Взаємодія енамініонітрилу **32** з гетероциклічним амідном **33** (схема 11) проходила при тривалому нагріванні, а вихід продукту **34** виявився невисоким [16]. У зазначеній патентній розробці представлено великий масив піразолопіримідинів, які пропонувалось використовувати у терапії серцево-судинних захворювань, і для окремих представників була експериментально доведена

здатність стимулювати розчинну гуанілатциклазу та знижувати артеріальний тиск.

Також було синтезовано ряд гетероконденсованих піримідинів **39–41** при гетероциклізації енамініонітрилу **35** з гетариламінами **36–38** (схема 12). Авторами також досліджено антимікробну та протигрибкову активність одержаних сполук **39–41**, які виявили здатність пригнічувати ріст колоній мікроорганізмів, однак дещо меншу, ніж у відомих препаратів [17]. Показники інгібуючої здатності (виражені як діаметр зони, де було призупинено розвиток культури, у мм/мг) по відношенню до бактерій *Escherichia coli anaerobic*, *Pseudomonae aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus faecalis* та відповідний показник по відношенню до грибів *Candida albicans* були

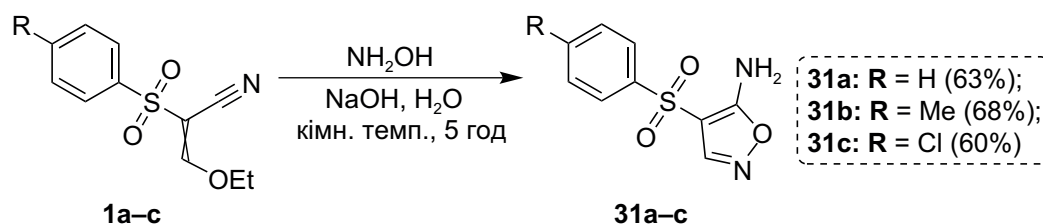


Схема 10

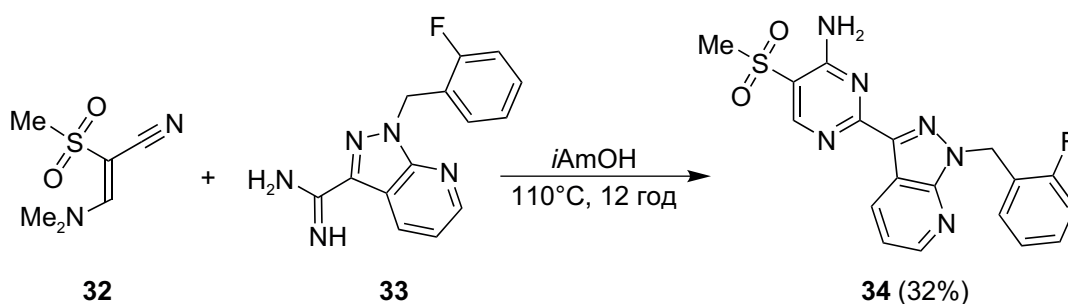


Схема 11

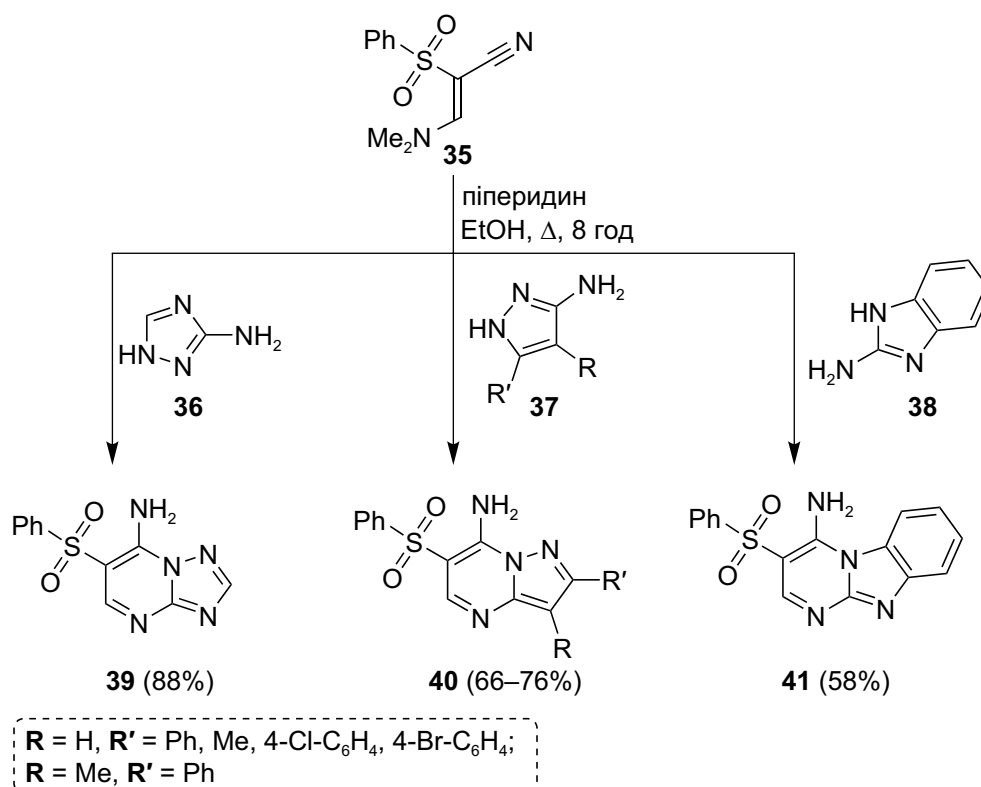


Схема 12

в середньому в 1,5 рази меншими за ефект антибіотика тетрацикліну та протигрибкового засобу амфотерицину В.

Гетарилсульфони **44** з азогрупою зарекомендували себе як антимікробні добавки до друкарських чорнил і поліуретанових покриттів (схема 13) [18]. Також у цій роботі було одержано триазоло[1,5-*a*]піримідинове похідне **45a**.

Триазоло[1,5-*a*]піримідин з фенілсульфонільною групою (сполука **45a**) та метильне похідне (сполука **45b**) (схема 14) були синтезовані також у рамках дослідження [19], метою якого було створення аналогів відомого на той час судинорозширюючого і антитромбоцитарного засобу – 7-(*N,N*-діетиламіно)-5-метил-*s*-триазоло[1,5-*a*]-

піримідину (зараз знаходиться у категорії експериментальних препаратів під назвою Трапідил). Варто зазначити, що гетероциклізацію проводили при високій температурі без розчинника та додаткових каталізаторів, але на виході це принципово не позначилось [19].

У рамках пошуку нових селективних антагоністів 5-НТ<sub>6</sub>-рецепторів із використанням дитіоакрилонітрилу **42a** як вихідної сполуки була успішно синтезована сполука **47** (схема 15) [20].

У наступній роботі авторам вдалося синтезувати велику серію похідних на основі структури **47**, із яких найменшу інгібуючу концентрацію по відношенню до 5-НТ<sub>6</sub>-рецепторів мала сполука **47a** (рис. 1) [21].

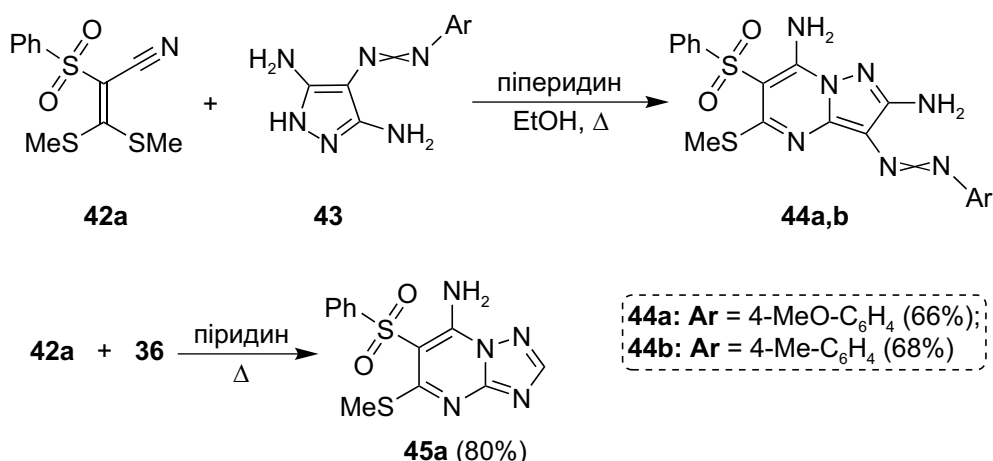


Схема 13

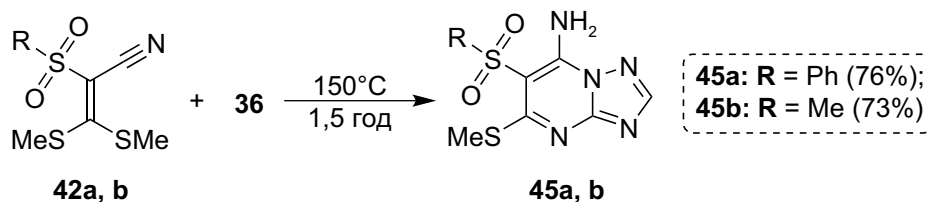


Схема 14

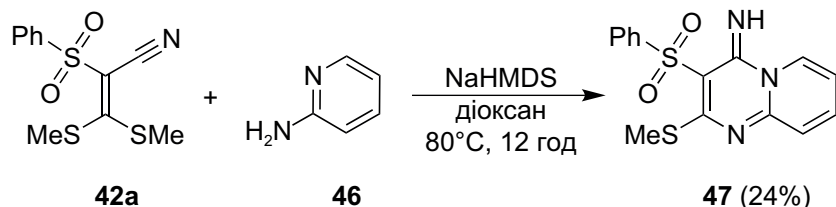
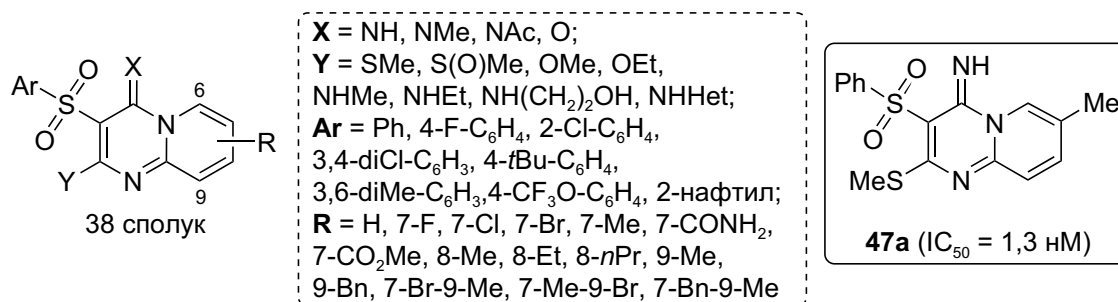


Схема 15

Рис. 1. Антагоністи 5-HT<sub>6</sub> рецепторів ряду 3-арилсульфонілпіrido[1,2-а]піримідин-4-імінів

Гетероциклізація при взаємодії 3-диметиламіно-2-сульфонілакрилонітрилу **32** з гуанідином **48** перебігала з утворенням 2,4-діаміно-5-сульфонілпіримідину **49** (схема 16) [15].

Сполука **52** з тіофеновим фрагментом була запатентована як засіб для контролю небажаного росту рослин (схема 17) [22].

Ще одним способом одержання сульфоніламінованих діамінопіримідинів є використання поліфункціонального похідного **53**. При дії сухого хлорводню нітрильна група перетворюється на хлорімінну, яка бере участь у гетероциклізації не як

*S*-електрофіл, а як *N*-нуклеофіл, що веде до утворення речовин **54** (схема 18) [23].

Гетероциклізація при взаємодії етоксіакрилонітрилу **19** із метилсульфонільною групою [9] з амідами ароматичних карбонових кислот **55a-c** та з *S*-арилтіосечовинами **55d-f** дозволила отримати 4-аміно-5-(метилсульфоніл)піримідини **56a-f** з арил(тіо)групою в положенні 2 (схема 19) [24].

Конденсація етоксіакрилонітрилу **19** з  $\alpha$ -аміноазолами (гетероциклічними сполуками, які містять амідиновий фрагмент) дозволила отримати піримідини **57, 58** [24], гетероконденсовані

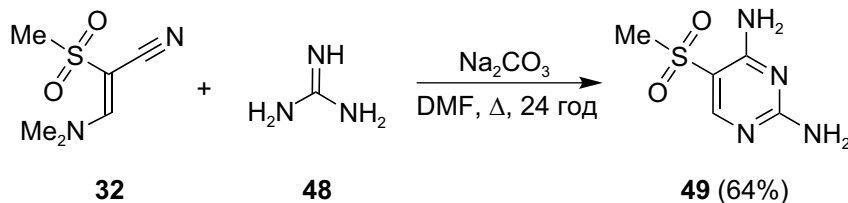


Схема 16

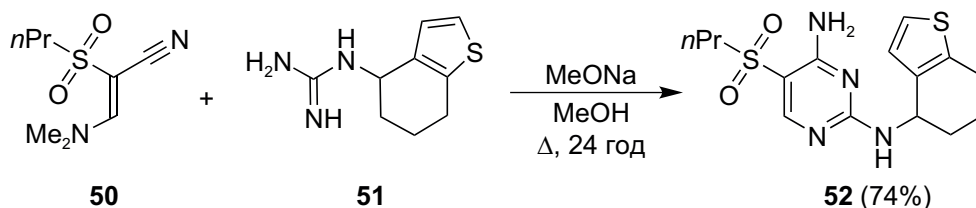


Схема 17

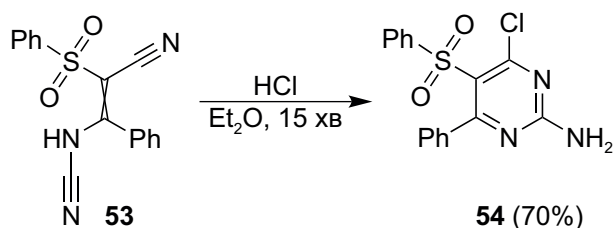


Схема 18

по грані *a* (схема 20), із яких імідазопіримідино-ве похідне **58a** виявило ауксиноподібну дію [25].

За цією ж схемою на основі вихідних сполук **59** (ще один різновид етоксіакрилонітрилів на зразок сполук **1**) та амідинів **60** було одержано похідні 4-аміно-5-арилсульфонілпіримідинів **61** [26] (схема 21). Як структурні ізомери відомих на той час сульфамідів (наприклад, сульфадимідину) отримані в цій роботі піримідини були перевірені на антибактеріальну дію, але очікуваного рівня активності ці сполуки не мали; натомість во-

ни виявили гіпотензивні та знеболювальні властивості.

В публікації [4] автори дослідили взаємодію 2-(арилсульфоніл)-3-етоксіакрилонітрилів **1** з тио-сечовиною **62**, яка перебігала в толуені при кип'ятінні з утворенням 2-тіоксо-1,2-дигідропіримідинів **63** (схема 22).

Описано циклізацію при взаємодії енамінів **64**, одержаних з етоксіакрилонітрилу **19** та фенолізоціанату, продуктами якої були 4-іміно-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они **65a–d** із метилсульфонільною групою в положенні 5; наступний кислотний гідроліз останніх завершувався утворенням сульфонільних похідних урацилу – піримідиндіонів **66a–d** (схема 23) [27]. Дослідження фітогормоноподібної активності сполуки **66d** дало посередні результати [25].

Аналогічні (тіо/іміно)урацили **68** із арилсульфонільною групою в положенні 5 було синтезовано на основі арилсульфонільних похідних етоксіакрилонітрилів **1** через відповідні енаміни **67**

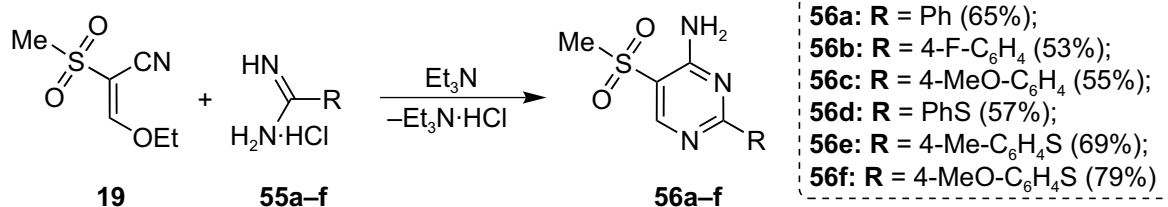


Схема 19

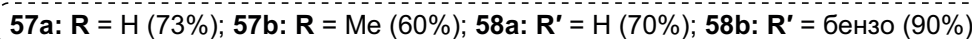
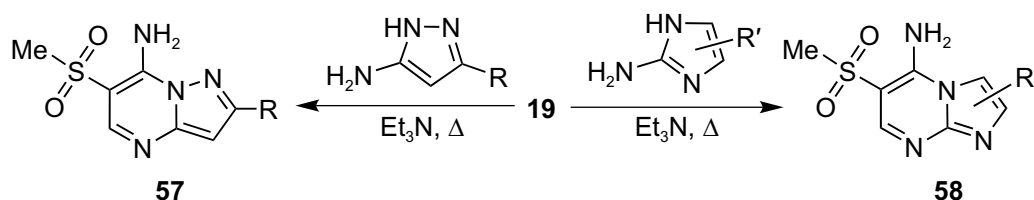


Схема 20

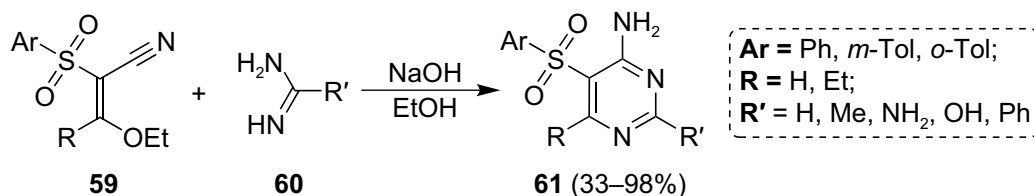


Схема 21

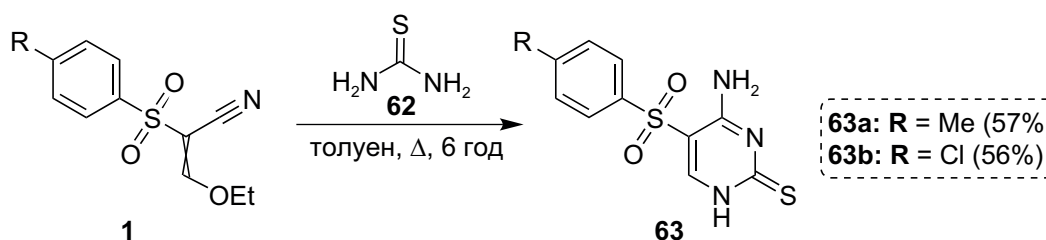


Схема 22



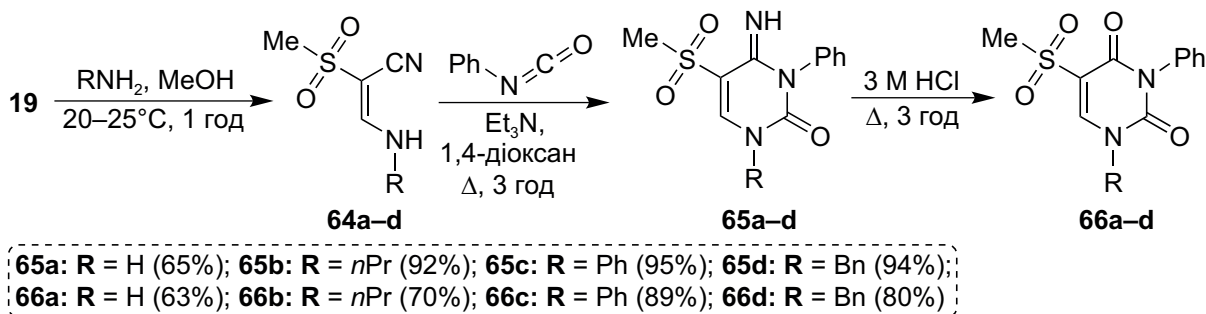


Схема 23

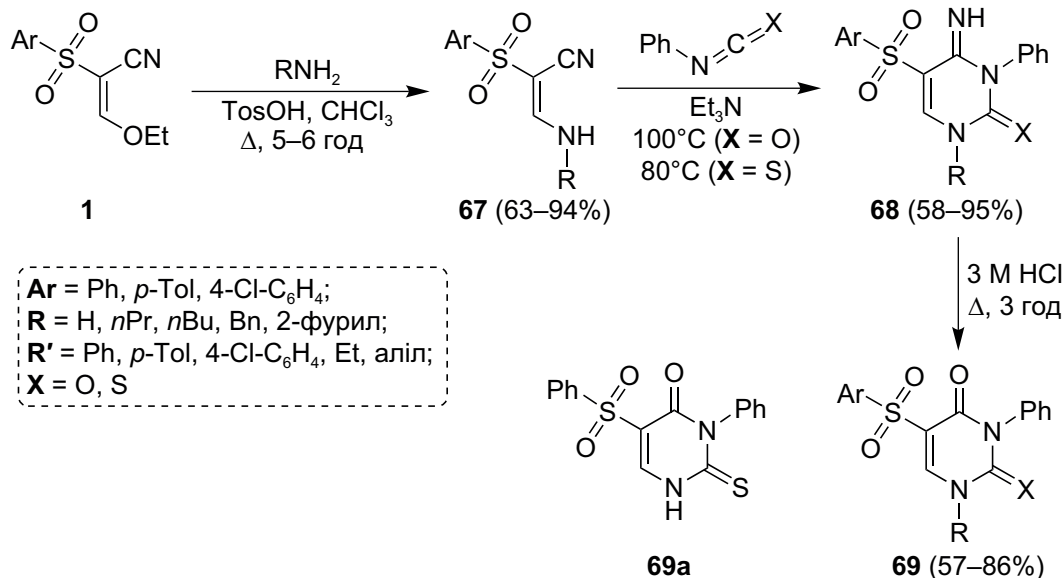


Схема 24

(схема 24) [28]. Цікаво, що в кислому водному середовищі зазнає гідролізу лише іміногрупа 4-іміно-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-тіонів **68** (X = S), тому аналого урацилу **69** (X = O) можна добути лише з 4-іміно-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів **68**, коли X = O.

Пошук імуномодуляторів серед цієї групи сполук [29] виявив суттєву залежність типу та рівня біологічної активності сульфоніл(тіо)урацилів від характеру замісників. Так, похідне тіоурацилу **69a** відзначилось здатністю пригнічувати фагоцитоз і, водночас, значно підсилювати проліферацію тимо-

цитів, а ось відповідний урацил, зберігаючи здатність пригнічувати фагоцитоз, проліферацію тимоцитів, навпаки, послаблював.

Відомо, що продукти, аналогічні сполукам **69**, можна отримати циклізацією 3-етокси-*N*-етокси-карбоніл-2-сульфонілакриламідів під дією первинних амінів [30].

Розроблена синтетична методологія одержання 2,6-дигідроімідазо[1,2-*c*]піримідин-5(3*H*)-онів **71** (схема 25), яка ґрунтується на гетероциклізації *N*-заміщених 3-аміно-2-(метил(феніл)сульфоніл)-акрилонітрилів **64**, **67** (Ar = Ph) [27] (одержаних

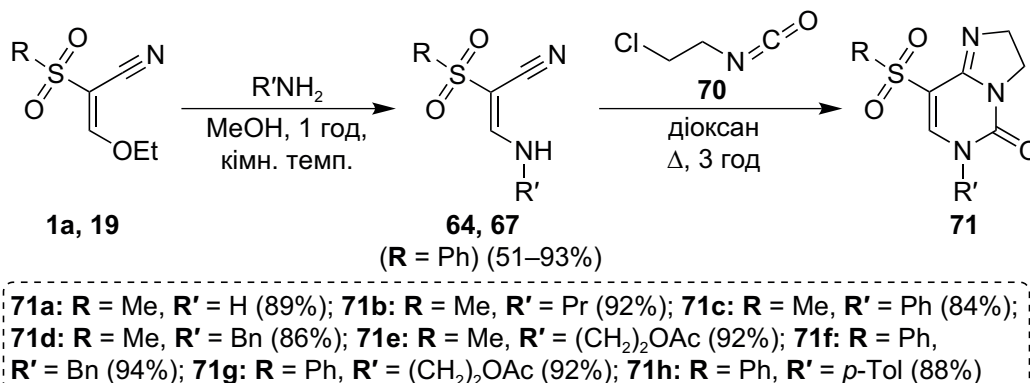


Схема 25

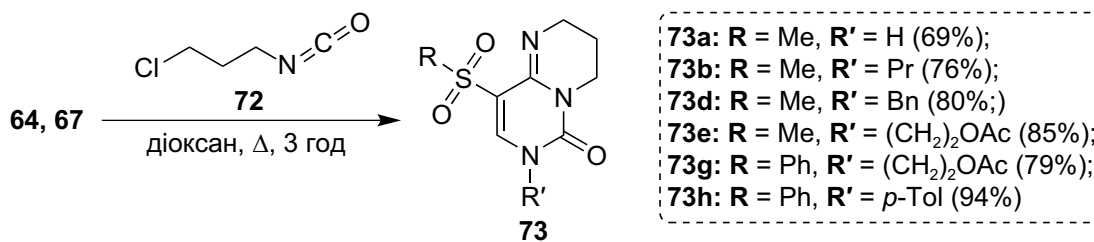


Схема 26

із етоксипохідних **19** та **1a** відповідно) з 1-ізоціанато-2-хлороетаном **70** [31, 32]; реакція відбувається при кип'ятінні в діоксані та характеризується досить високими виходами цільових продуктів. Відзначимо, що порівняння умов одержання сполук **64**, **67** на схемах 23 – 25 однозначно вказує на переваги застосування в цій реакції метилового спирту як розчинника.

Використання енамінітрилів **64**, **67** в конденсаціях з 1-ізоціанато-3-хлоропропаном **72** завершувалось утворенням 2,3,4,7-тетрагідро-6H-піримідо[1,6-а]піримідин-6-онів **73a, b, d, e, g, h** (схема 26) [27, 32].

Дослідження біологічної активності сполук **71**, **73** дозволило виокремити серед них перспективні противірусні засоби [32] та надзвичайно ефективні стимулятори росту рослин [33, 34].

Амфільна природа β-аміноакрилонітрилів робить їх зручними об'єктами для синтезу низькомолекулярних поліфункціональних гетероциклічних систем. Саме завдяки цьому на основі нітрилу **67f** вдалося синтезувати новий представник класу 3-амінопіролів із фенілсульфонільною групою в положенні 4 [27, 35]. Так, взаємодія 2-фенілсульфоніл-3-бензиламіноакрилонітрилу **67f** з хлорацетонітрилом у присутності поташу супроводжувалась внутрішньомолекулярною конденсацією та завершувалась утворенням 3-аміно-1-бензил-4-фенілсульфоніл-2-ціано-1H-піролу **74** (схема 27).

Наявність нітрильної та первинної аміногрупи в сполуці **74** дозволила здійснити анелювання піримідинового циклу, застосовуючи DMFDMA як формілюючий агент з наступним кип'ятінням сполуки **75** в толуені з надлишком відповідного аміну та в присутності каталітичної кількості TsOH·H<sub>2</sub>O (схема 28). Варто відзначити, що вихо-

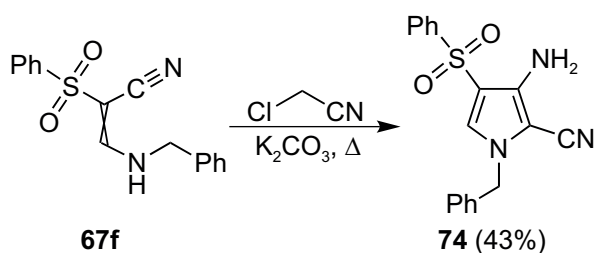


Схема 27

ди одержаних піролопіримідинів **76** були досить високими [35].

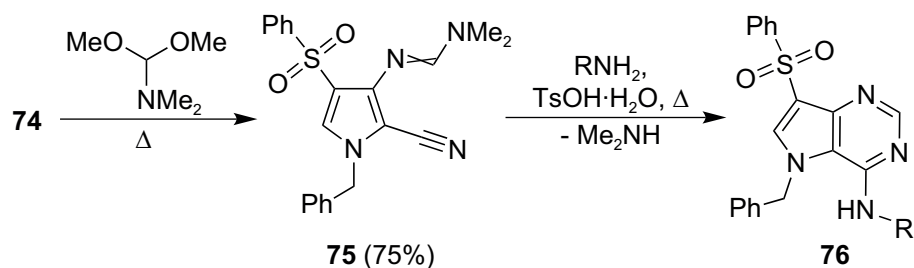
Будова сполук **76** авторами роботи [35] вважалась неочевидною, тому для її встановлення було використано рентгеноструктурний аналіз. Щодо шляхів утворення таких структур, у першоджерелі було запропоновано два можливих варіанти (схема 28), але, оскільки не було зафіксовано будь-яких проміжних продуктів, вибір між цими напрямками циклізації зробити не вдалося.

Синтез похідних **76** – перспективний напрям для розробки нових лікарських засобів, оскільки для сполуки **76a** була показана висока противірусна активність [27]. Простота синтезу сполук **74–76** дає підстави вважати, що ряд таких похідних може бути значно розширений, як мінімум за рахунок заміни фенільних замісників іншими подібними фрагментами та варіації замісників R.

Окрім амідинів та похідних сечовини, як 1,3-бі-нуклеофіли в реакції з сульфонільвмісними похідними акрилонітрилу можуть виступати також азотовмісні гетероцикли з активною α-метиленовою ланкою. Так, взаємодія акрилонітрилу **35** з бензімідазол-2-ілацетонітрилом **77** при кип'ятінні в піридині завершувалась одержанням сполуки **78**, активні функціональні групи якої було використано для анелювання піримідинового фрагмента з утворенням сполуки **79** із антимікробною та протигрибковою активністю (схема 29) [17].

Внутрішньомолекулярну гетероциклізацію за участю фрагмента акрилонітрилу, який був складовою частиною тіазинового циклу, описано в патенті [36] (схема 30). Зазначимо, що як вихідні сполуки **80**, так і продукти **81** виявили здатність інгібувати NS5b-полімерази вірусу гепатиту С.

Взаємодія нітрилу **82** з активною метиленовою ланкою та фенілізотіоціанату **83** (схема 31) відбувалась з утворенням проміжного сульфонілакрилонітрилу **84** [37]. Останній без виділення застосовували в реакціях гетероциклізації з метиленактивними алкілюючими агентами **85**, наслідком чого було одержання сульфонілтіофенів **86**. Варто зазначити, що двостадійний синтез таких гетероциклів, виходячи з відповідних сульфонілацетонітрилів **82**, можна проводити як однореакторно, так і з виділенням проміжних сульфонілакрилонітрилів **87** (схема 31).



**76a:** R = аліл (60%); **76b:** R = (тетрагідрофуран-2-іл)метил (81%);  
**76c:** R = (фуран-2-іл)метил (93%); **76d:** R = Bn (97%);  
**76e:** R = PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (92%); **76f:** R = Ph (85%)

**Можливі шляхи утворення похідних 76:**

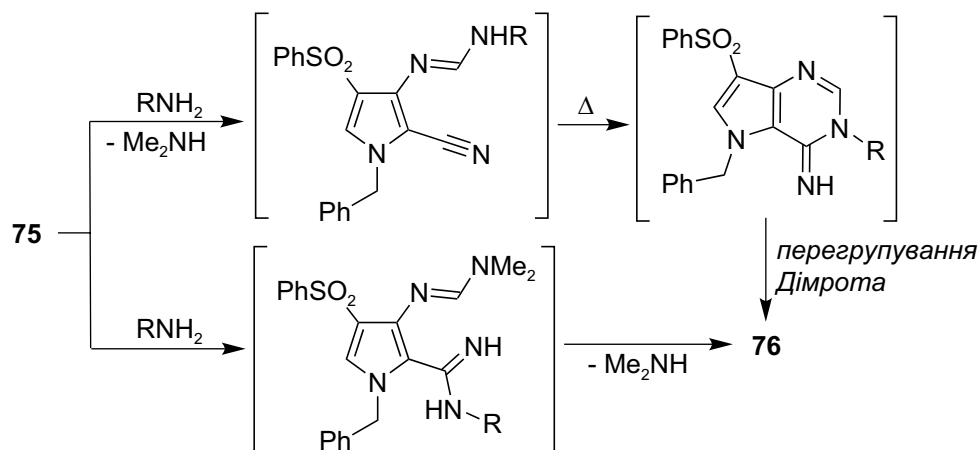


Схема 28

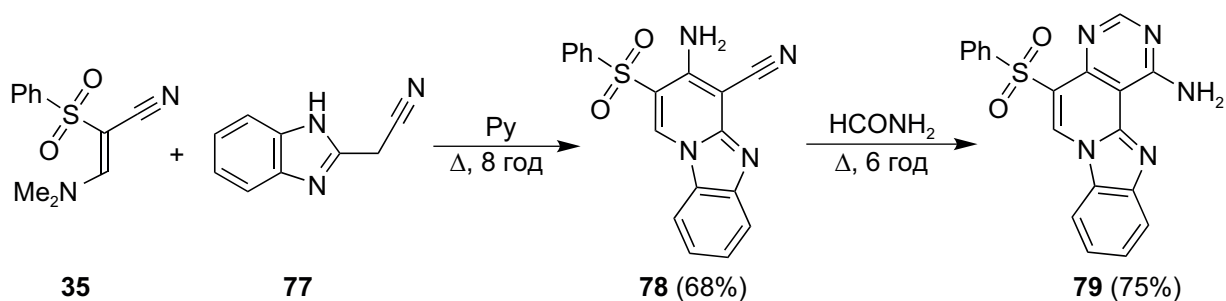


Схема 29

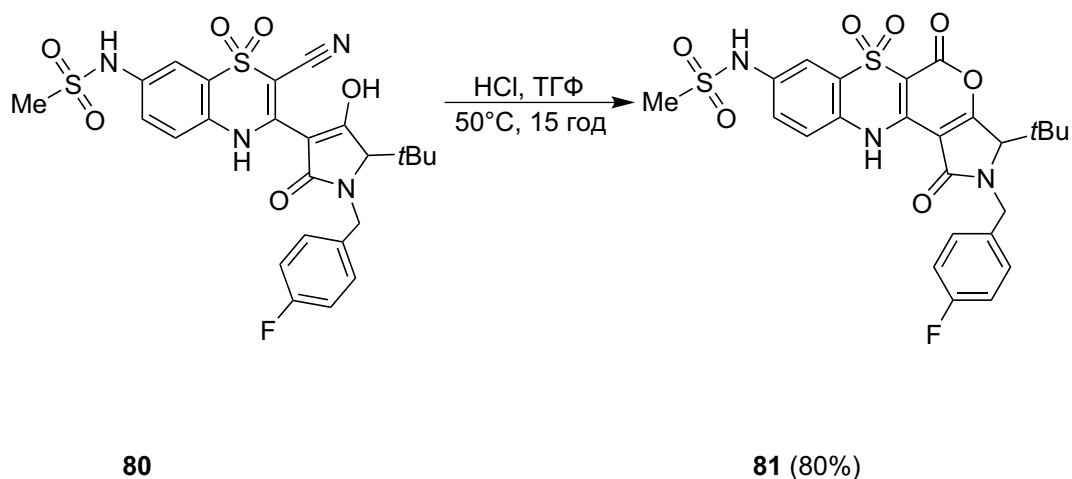


Схема 30

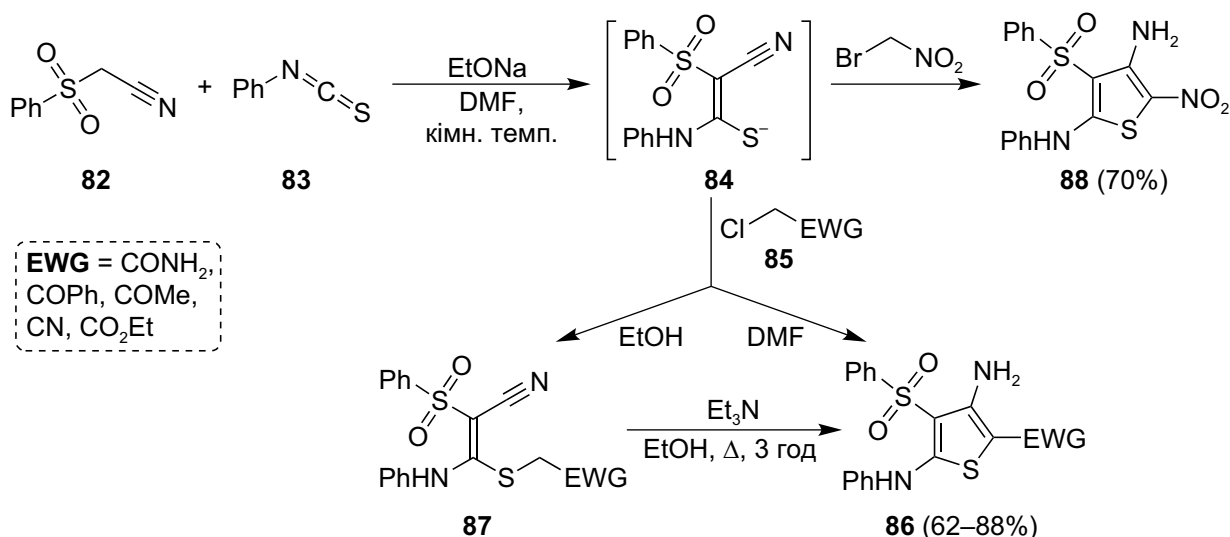


Схема 31

За аналогічною схемою за участю бромнітрометану було синтезовано тіофен **88** з NO<sub>2</sub>-групою [38]. Також подібні структури легко отримати шляхом рециклізації похідних **89** [39] (схема 32).

Сполуки на зразок **87** та **89**, але з *para*-толільсульфонільною групою замість фенілсульфонільної показали досить високу антиоксидантну активність [40].

У всіх наведених вище реакціях нітрильна група акрилонітрилів брала участь у формуванні гетероциклічної системи. Досить рідко зустрічаються випадки гетероциклізації за участю лише активованого C=C-зв'язку. Так, у роботі [41] представлена тандемна реакція між сульфоном **89** як акцептором Міхаеля та бензил(2-бромоетил)карбаматом **90**, яка була частиною розробок, спрямованих на зустрічний синтез природних алкалоїдів (схема 33).

Більш складний доміно-процес при застосуванні спиртів **93** дозволив одержати біцикліч-

ні лактами **94** – цінні скафолди для створення аналогів енантіозбагачених природних сполук (схема 34) [42].

Регіоселективне [3+2]-циклоприсєднання заміщених вінілсульфонів **95** до піразолідинілідів **96** з наступним елімінуванням бензенсульфінової кислоти завершувалось утворенням біциклічних піразолідинонів **97** – нових антибактеріальних агентів класу  $\gamma$ -лактамів (схема 35) [43].

Досліджено циклізацію сполук **98** за участю пропаргіламінів **99**, яка дозволила отримати цікаві реакційноздатні похідні піролідину **100** з екзоциклічним кратним зв'язком (схема 36) [44]. Перетворення такого типу орієнтовані на синтез низькомолекулярних реакційноздатних білдинг-блоків, використання яких є продуктивним та економічно вигідним, зокрема, для комбінаторної медичної хімії. В роботі також було продемонстровано паладій-каталізоване сполучення піролідинів **100** з фенолами, що відбувається з втратою суль-

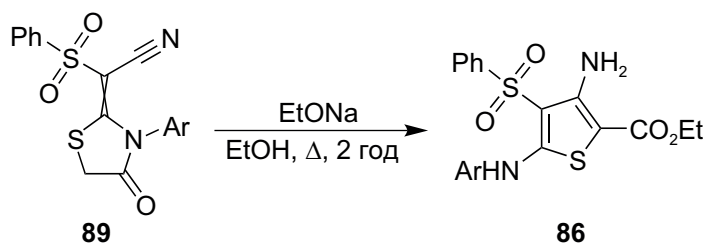


Схема 32

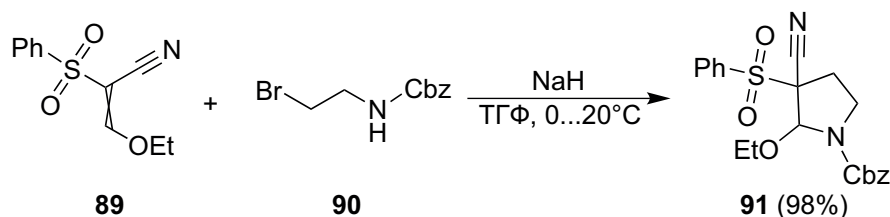


Схема 33

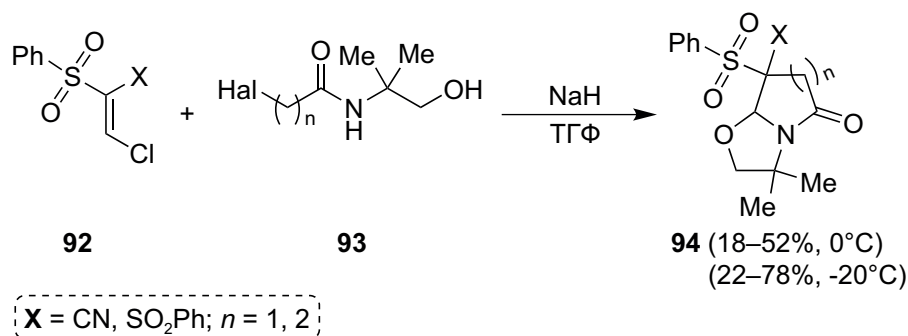


Схема 34

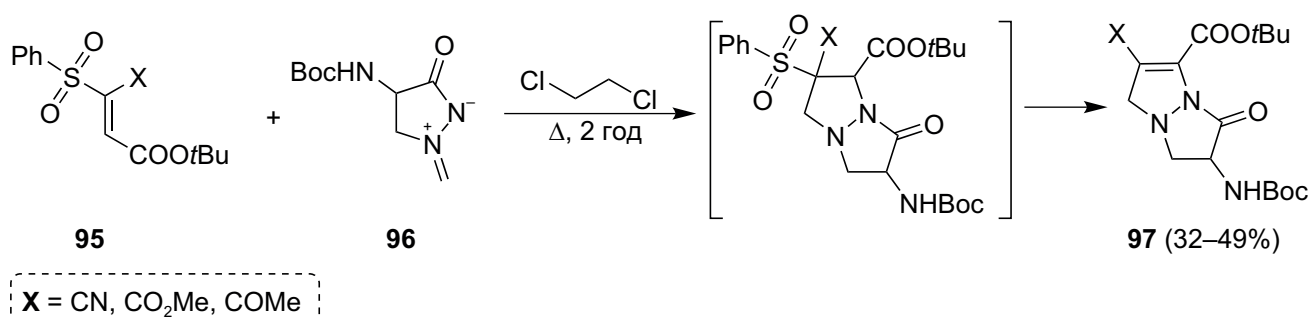


Схема 35

фонільного залишку з утворенням піролідинів **101** та **102** (схема 36). В досліджених реакціях (8 прикладів) у виділеній суміші переважав ізомер **102**, а у випадках, коли  $\text{Ar}^2 = 2\text{-нафтил}$ ,  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ ,  $3,4\text{-O}(\text{CH}_2)_2\text{-C}_6\text{H}_3$  вміст сполуки типу **102** був практично стовідсотковим; щоправда, наведених прикладів замало для загальних висновків. Уточнимо, що синтез похідних **101** та **102** у роботі [44] було проведено однореакторно (схема 36), хоча проміжні продукти **100** цілком стабільні і можуть бути вилучені.

## 2. Гетероциклізації за участю $\alpha$ -сульфоніленамінів

Цінними реагентами є хлорозаміщені сульфоніленаміни, які в реакціях з нуклеофілами дозволяють легко одержати різноманітні гетероциклічні похідні з сульфонільними групами.

Так, при взаємодії сполуки **103** (схема 37) із вторинними амінами одночасно відбувалась циклізація та заміщення активних атомів хлору з утворенням сполук **104** [45]. Їх наступні синтетичні

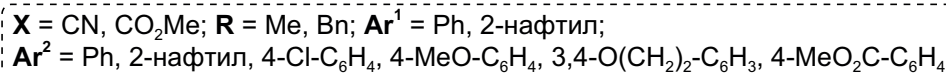
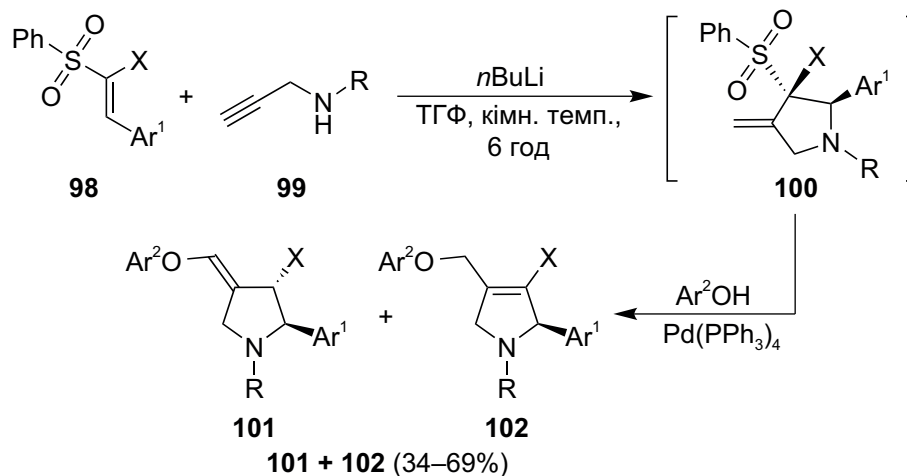


Схема 36

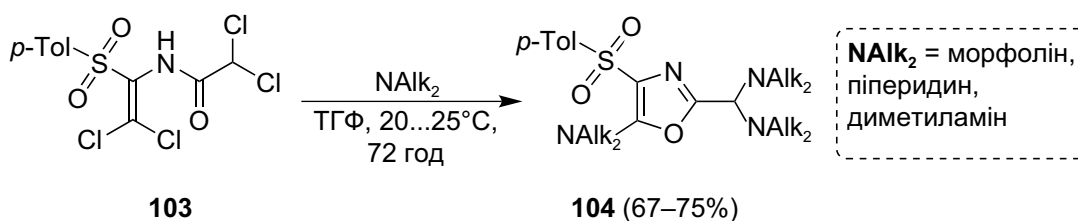


Схема 37

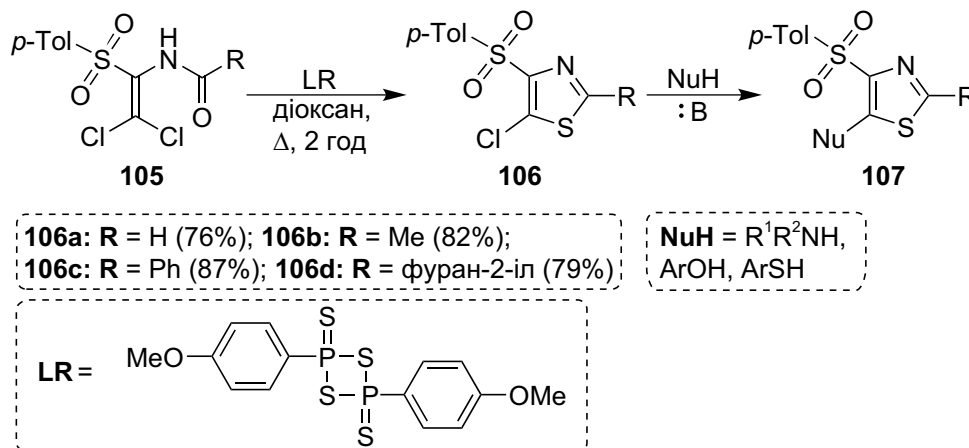


Схема 38

трансформації – гідроліз амінальної групи до альдегідної та конденсація із метиленактивними сполуками дозволили доповнити масив відомих на сьогодні біоактивних оксазолів із сульфонільним фрагментом, серед яких досі переважають сульфонаміди з віддаленою від гетероциклу сульфоамідною групою. Так, отримані продукти досліджені на протиракову, антидіабетичну та проти-нейропатичну активність [46].

Тіонування хлороенаміду **105** (схема 38) із застосуванням реагенту Лоуссона супроводжувалось циклізацією з утворенням тіазольного циклу **106**, а наявність рухливого атома хлору в положенні 5 дозволила провести його нуклеофільне заміщення на залишок аміну або (тіо)фенолу [47]. Цікаво, що похідні тіазолу подібної будови є агоністами рецепторів 5-HT<sub>6</sub> [48].

### 3. α- та β-Фосфонілакрилонітрили в синтезі біоактивних гетероциклів

Фосфонілакрилонітрили із відхідною групою в β-положенні так само добре, як і сульфонільні аналоги вступають в реакції з нуклеофілами, тому

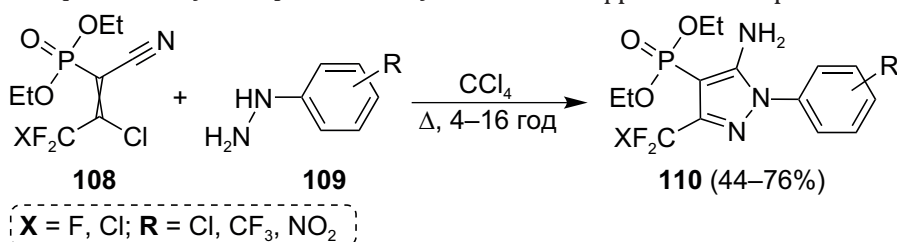


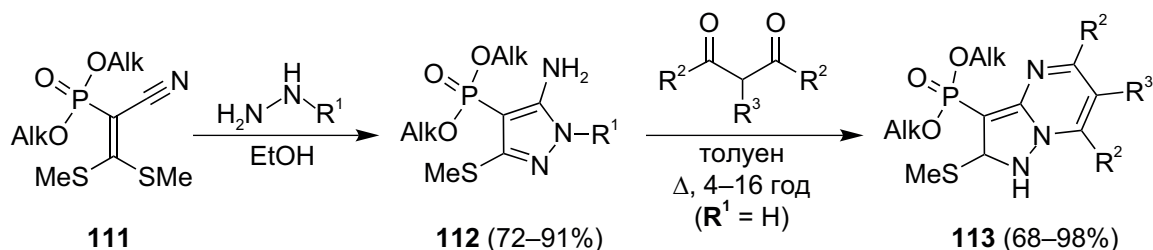
Схема 39

успішно використовуються в гетероциклізаціях за участю бінуклеофілів.

Однією з найбільш ранніх публікацій, де було представлено ряд фосфонатопіразолів, отриманих конденсацією діетил{(1-ціано-2-(диметиламіно)вініл)фосфонату} з гідразинами, була робота [49].

Взаємодія нітрילів **108** з арилгідразинами **109** завершувалась синтезом 1-арилпіразолів **110** (схема 39) [50]. Хоча зазначена робота носила суто синтетичний характер, метою авторів було створення нових біологічно активних гетероциклічних похідних, що містять одночасно фосфонатну і CF<sub>3</sub>-групу.

Для синтезу нових біологічно активних піразолів із фосфоровмісними групами автори публікації [51] використали реакцію фосфонатів **111** з гідрaziном, фенілгідрaziном та гетарилгідрaziнами; реакція перебігала в етанолі за кілька годин і з досить високими виходами в залежності від активності гідразину – при кип'ятінні або за кімнатної температури (схема 40). До гетероциклічного фрагмента піразолів **112**, незаміщених

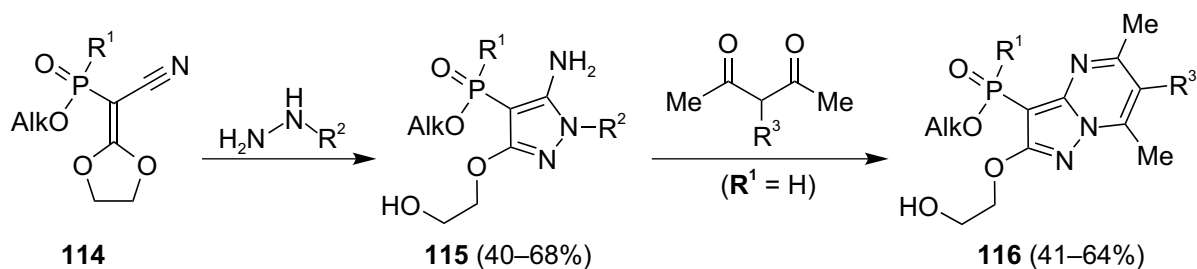


**Alk** = Et, *i*Pr;

**R**<sup>1</sup> = H, Ph, 6-хлоропіридин-2-іл, піразин-2-іл, 6-хлоропіридазин-3-іл;

**R**<sup>2</sup> = Me, Ph; **R**<sup>3</sup> = H, Me

Схема 40



**R**<sup>1</sup> = EtO, Me, Ph; **R**<sup>2</sup> = H, Me, Ph, *t*Bu; **R**<sup>3</sup> = H, Me

Схема 41

за положенням 1, було проведено анелювання піримідинового циклу та одержано піразолопіримідини **113** із фосфонатною та метилтіогрупами [51].

Варто зазначити, що при застосуванні діоксоланових похідних **114** у подібній синтетичній послідовності успішно отримано амінопіразоли **115** та піразолопіримідини **116** із фосфоровмісними групами та фрагментом етиленгліколю (схема 41) [52].

Відомо, що при взаємодії функціоналізованих акрилонітрилів з монозаміщеними гідразинами можливе утворення двох регіоізомерів; один із зафіксованих випадків описано у роботі [53], присвяченій гетероциклізаціям на основі діетил{(1-ціано-2-(метилтіо)вініл)фосфонату} **117** (схема 42).

Взаємодія акрилонітрилів **117** з гідроксиламіном завершувалась утворенням ізоксазолілфосфонатів **120** [53] (схема 42).

Взаємодія  $\alpha$ -фосфонатоакрилонітрилів з амідинами дозволила одержати амінопіримідини [49–54], велика кількість яких володіє цінними біологічними характеристиками. Так, сполука **122** була синтезована в рамках вищезгаданого проекту [16] зі створення нових антигіпертензивних засобів (схема 43). Цікаво, що гетероциклізація за участю поліфункціональних сполук **121** і **33** відбувалась при тривалому нагріванні в умовах зниженого тиску та при попередній обробці їх суміші ультразвуком, однак вихід продукту **122** був невисоким.

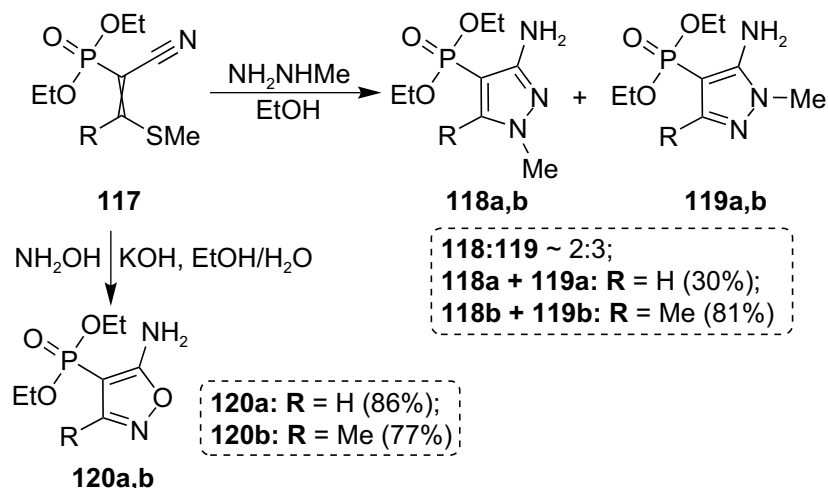


Схема 42

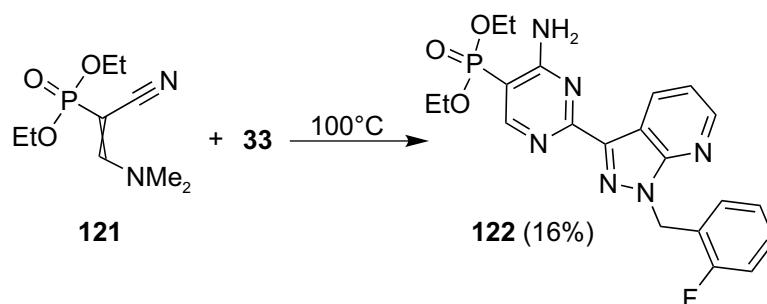


Схема 43

Гетероконденсація фосфоровмісних акрилонітрилів з  $\alpha$ -аміноазидами та  $\alpha$ -аміноазинами дозволяє одержати гетероконденсовані піримідини із фосфоровмісними групами. Так, успішно здійснено синтез піразолопіримідинів **124** та піридинопіримідинів **126** із фосфонатною та трифторометильною групами (схема 44) [50]. Варто зазначити, що при взаємодії хлороакрилонітрилу **123** з просторово ускладненим  $\alpha$ -амінопіридином **125b** вихід цільового гетероциклу **126b** був невисоким, а основним компонентом реакційної суміші виявився вилучений з високим виходом проміжний ациклічний продукт **127b**. Утворення цієї сполуки є додатковим аргументом на користь загальноприйнятого механізму гетероциклізацій даного типу.

Відзначимо, що (2-ціановініл)фосфонати представлено переважно похідними маленового нітрилу **128**. Циклізація сполук **128** під дією бінуклеофілів супроводжувалась утворенням функціоналізованих гетероциклів ряду піразолу **129**, ізоксазолу **130** та піримідину **131** з високими виходами (80–95%) (схема 45) [54].

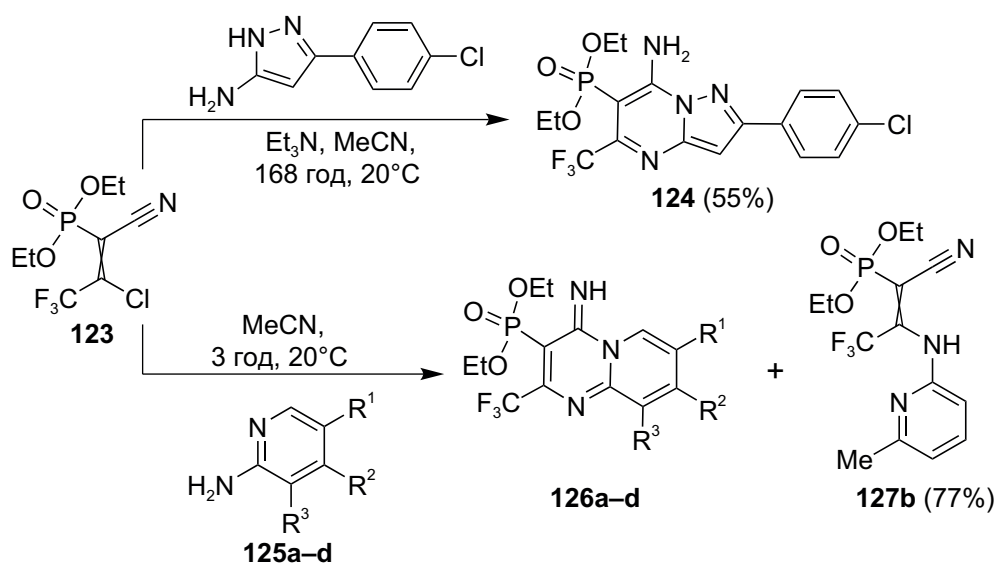
Ще один приклад стосується фосфоровмісних похідних азиридиону **133**, які утворюються при

циклоприєднанні нітрено до кратного зв'язку фосфонату **132** (схема 46) [55].

Розроблено методологію синтезу піролопіримідинів з фосфорильним залишком в положенні 7, що базувалась на застосуванні 3-аміноакрилонітрилів із фосфорильним залишком у положенні 2 (схеми 47, 48). Вихідні сполуки **137a,b** та **138a,b** одержували при конденсації етил-*N*-арилформімідатів **136** та ацетонітрилів з діетоксифосфорильною (сполука **134**) і дифенілфосфорильною групою (сполука **135**) (схема 47) [56]. Алкілування аміноакрилонітрилів **137**, **138** із застосуванням хлорацетонітрилу або етилхлороацетату в сухому ацетонітрилі в присутності безводного поташу завершувалось утворенням тетразаміщених піролів **139**, **140**.

При застосуванні DMFDMA до амінопіролів **139a,b** відбувалось утворення амідинів **141** на першій стадії, а наступна взаємодія з первинними амінами супроводжувалась анелюванням піримідинового циклу з утворенням сполук **142** з високими виходами (схема 48).

Як і близьке за будовою сульфонільне похідне **76a**, сполука **142a** продемонструвала високу противірусну активність [27], а речовина **142b**



**126a:**  $R^1 = R^2 = R^3 = H$  (40%); **126b:**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = Me$  (22%);  
**126c:**  $R^2 = R^3 = H, R^1 = Me$  (74%); **126d:**  $R^1 = R^3 = H, R^2 = Me$  (54%)

Схема 44





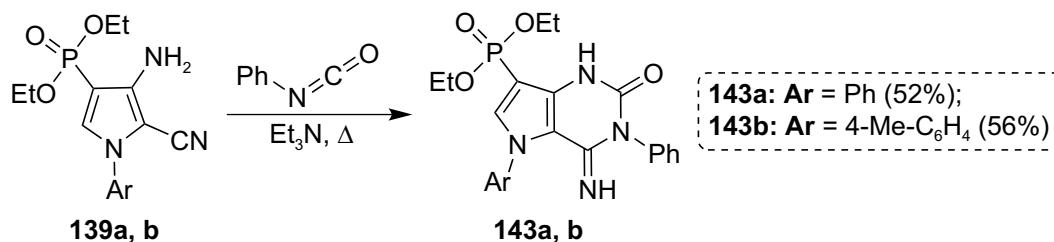
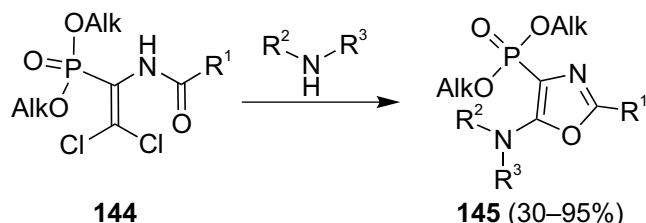


Схема 49



Alk = Me, Et, *i*Pr; R<sup>1</sup> = H, Me, Ph, *p*-Tol;  
R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NH = NH<sub>3</sub>, MeNH<sub>2</sub>, EtNH<sub>2</sub>, *n*PrNH<sub>2</sub>,  
N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, морфолін, піролідин, естери проліну,  
(ізо)ніпекотинової кислоти, β-аланіну,  
γ-аміномасляної кислоти

Схема 50

(схема 50). При дії *N*-нуклеofilів на такі похідні відбувається заміна одного з атомів хлору на залишок нуклеofilу, у той час як інший атом хлору бере участь в утворенні оксазольного циклу як відхідна група. Такі реакції були здійснені з первинними та вторинними амінами [58, 59] та гідразином [60, 61]. Варто зазначити, що як і у випадку аналогічних сульфоніленамінів (схема 37), такі реакції перебігають однореакторно без виділення проміжних речовин, у багатьох випадках – з прийнятними виходами кінцевих продуктів **145**. Схильність енамінів **144** до такого типу гетероциклізацій допускає досить широке варіювання умов реакції, навіть для близьких за будовою речовин;

наприклад, перемішування енаміну та аміну в розчині дихлорометану [58], у водно-спиртовому лужному розчині [58], у метанолі в присутності триетиламіну або довготривало за кімнатної температури, або впродовж кількох годин при кип'ятінні [59], а також для гідразину – за кімнатної температури у тетрагідрофурані [60, 61].

Аналогічну гетероконденсацію описано також на прикладі фосфамідів **146** [62, 63] та фосфін-оксидів **147** (схема 51) [64].

Серед оксазолів загальної формули **148** та **149** (схема 51) було знайдено сполуки із фунгістатичною, бактеріостатичною та імунотропною активністю [63] (рис. 2).

β-Фосфонатоенаміни, які були успішно застосовано як вихідні сполуки для синтезу гетарил-фосфонатів, як правило, містили активну групу, здатну до участі в гетероциклізації, також і в α-положенні. Так, синтез функціоналізованих імідазолонів **151** (схема 52) було вмотивовано різноманітними видами біологічної активності, притаманними даному типу гетероциклів; як приклад авторами наводились кардіотонічні вазодилатори Еноксимон та Піроксимон [65].

В публікації [66] було представлено перший приклад *C*-фосфорильованих фуразано[3,4-*b*]піперазінів **153** (схема 53).

Хлоровінілфосфонат **154** та похідний від нього енамінофосфонат **155** з ізонітрильною групою

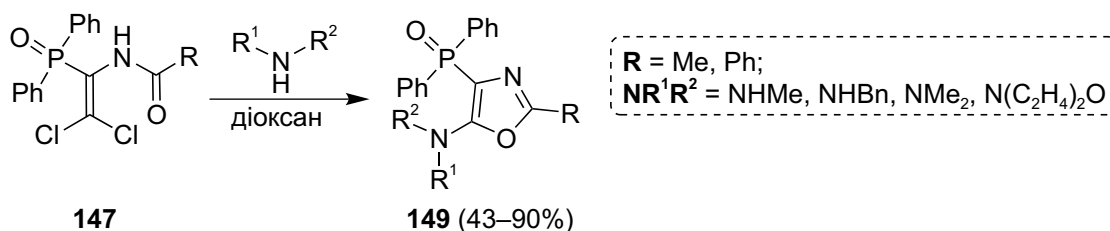
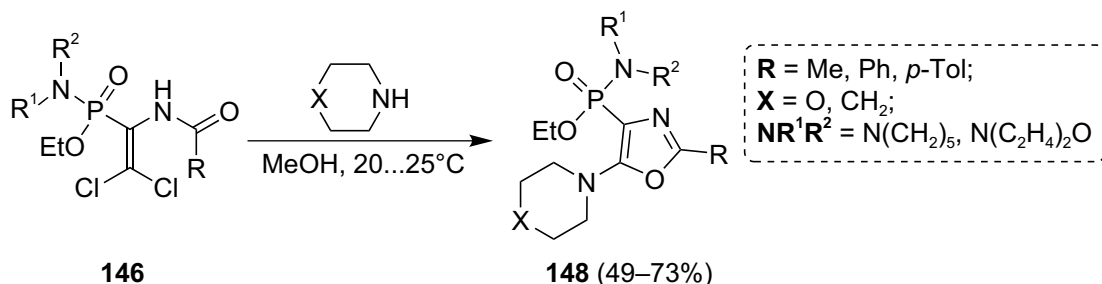


Схема 51

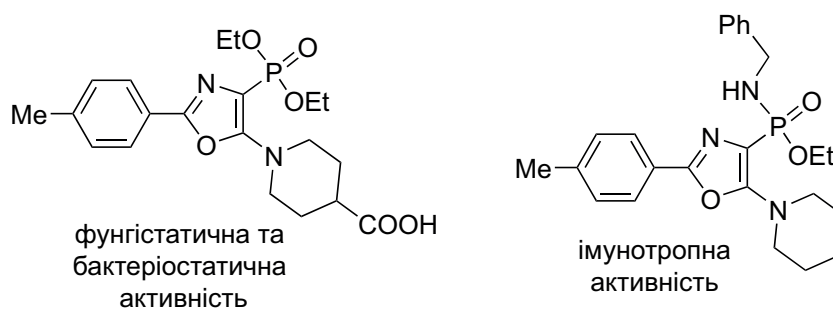


Рис. 2. Біологічно активні (оксазол-4-іл)фосфонати

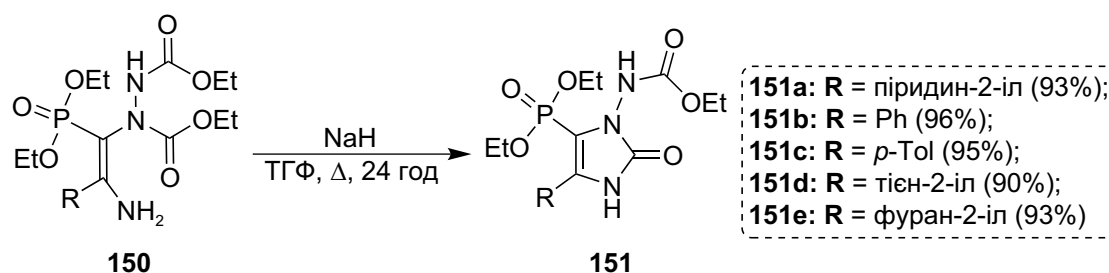


Схема 52

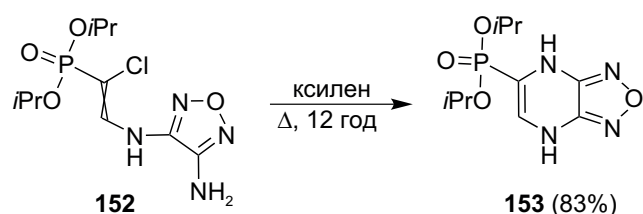


Схема 53

було запропоновано як цінні вихідні сполуки для синтезу структурних аналогів біоактивних гетероциклів **156–162** (схема 54) [67]; на жаль, не для усіх перетворень вдалося досягти високих виходів.

Розроблено підхід до синтезу 1,3,4-оксадіазол-2-іл(аміно)метилфосфонової кислоти, які містять в азольному циклі додаткові гетероциклічні замісники. В основі запропонованої авторами мето-

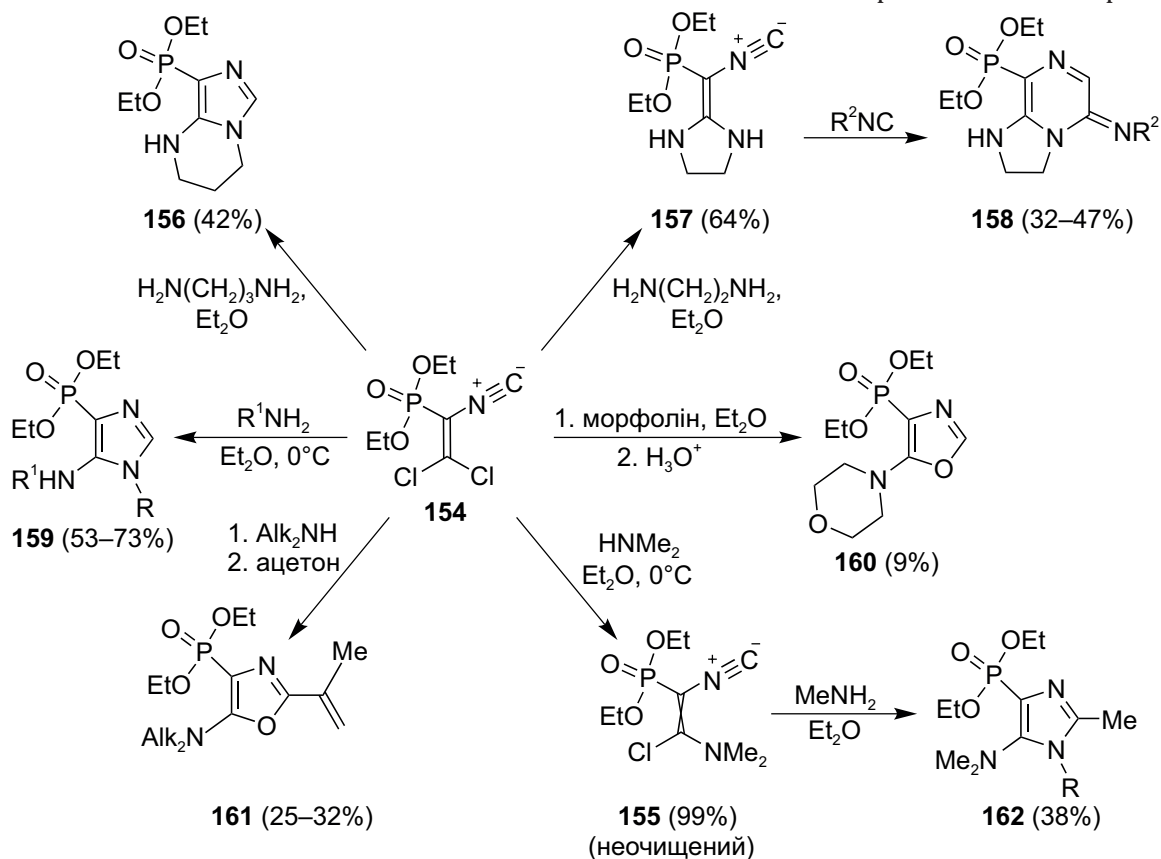
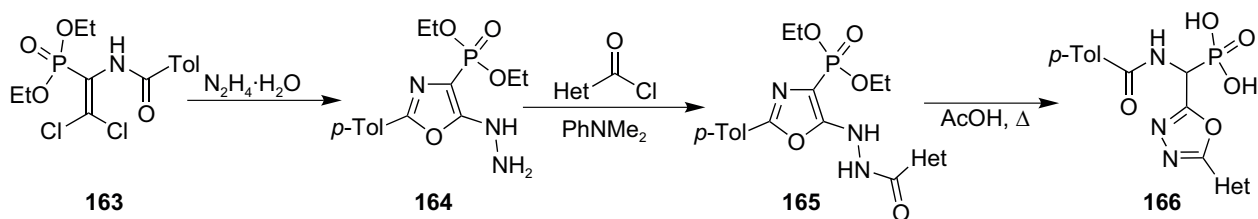


Схема 54



**a: Het** = фуран-2-іл; **b: Het** = тієн-2-іл; **c: Het** = 5-фенілізоксазол-2-іл; **d: Het** = кумарин-2-іл;  
**e: Het** = хромон-2-іл; **f: Het** = 6-метилхромон-2-іл

**165a** (72%); **165b** (81%); **165c** (87%); **165d** (91%); **165e** (53%); **165fa** (59%);  
**166a** (69%); **166b** (47%); **166c** (77%); **166d** (86%); **166e** (72%); **166fa** (74%)

Схема 55

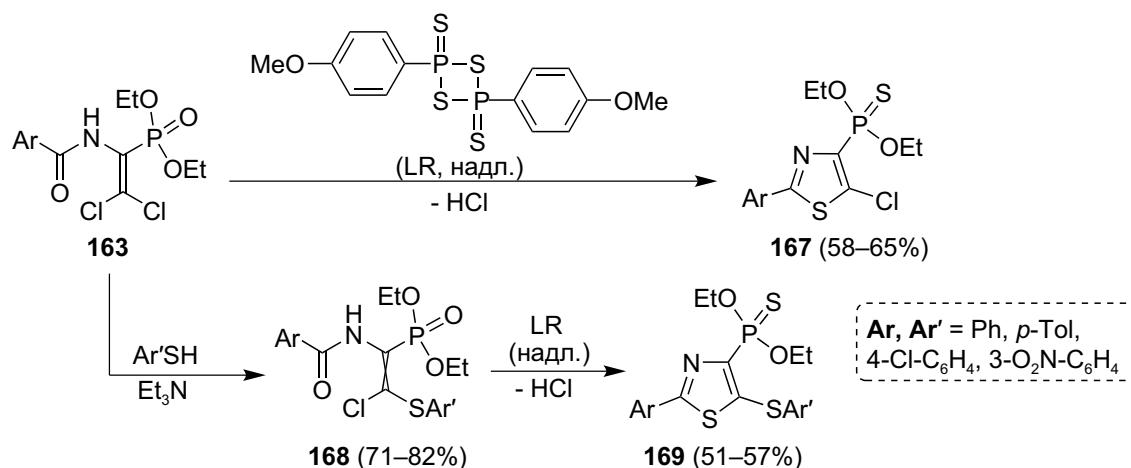


Схема 56

дології лежить циклізація діетил(1-(*n*-толуїламід)-2,2-дихлоровініл)фосфонату **163** в 5-гідразино-2-(*n*-толіл)-1,3-оксазол з діетилфосфонатною групою в положенні 4 – сполуку **164** (схема 55) [61, 68]. Наступна обробка оксазолгідразину **164** хлорангідридами карбонових кислот гетероциклічного ряду в присутності *N,N*-диметиланіліну як основи завершувалась синтезом гідразидів **165**. Рециклізація з одночасним розщепленням фосфоестерних зв'язків проходила при нагріванні в оцтовій кислоті з утворенням відповідних  $\alpha$ -(1,3,4-оксадіазоліл)(аміно)метилфосфонової кислоти **166**. Варто зазначити, що отримані фосфонової кислоти **166** в оксадіазольному циклі містять додаткові гетероциклічні фрагменти фурану, тіофену, 5-феніл-1,2-оксазолу, кумарину, хронону та 6-метилхронону [57, 69].

Інтерес до сполук загальної формули **166** обумовлений тим, що раніше для близьких за будовою оксадіазолів було показано імуномодулюючу активність [70].

Досліджено взаємодію діетил(1-(*n*-толуїламід)-2,2-дихлоровініл)фосфонату та інших аналогічних йому амідів **163** з реагентом Лоуссона (LR) [71]. Виявилось, що LR чинить комплексну дію на вихідні сполуки **163** – у процесі реакції відбувається спочатку тіонування карбонільної та фосфорильної груп з наступною циклоконденсацією за

участю дихлоровінільного фрагмента. Таким чином, авторами успішно отримано ряд раніше невідомих діетилілових естерів тіофосфонової кислоти **167** з фармакофорним тiazольним фрагментом (схема 56).

Аналогічні перетворення за участі тіопохідних **168** дозволили отримати (2-арил-5-арилтіо-1,3-тіазол-4-іл)тіофосфонової кислоти **169** з достатньо високими виходами (схема 56).

Проведений літературний огляд переконливо демонструє широкі синтетичні можливості різноманітних функціоналізованих похідних енамів і акрилонітрилів, які містять сульфонільні та фосфорильні групи при кратному зв'язку, для створення біоактивних гетероциклічних сполук. Залежно від характеру та розташування додаткових функціональних груп на основі таких реагентів можна легко одержати моноциклічні та гетероконденсовані похідні ряду піразолу, оксазолу, ізоксазолу, піримідину та багатьох інших гетероциклів. Серед гетероциклічних сполук, синтезованих на основі сульфоніл- та фосфорилзаміщених енамів і акрилонітрилів, знайдено речовини з протівірусною, антимікробною, фунгіцидною активністю, речовини, що можуть бути корисними при лікуванні серцево-судинних захворювань та нервових розладів, а також дуже перспективні регулятори росту рослин.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## References

1. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (14), 5845–5859. <https://doi.org/10.1021/jm4017625>.
2. Chen, X.; Hussain, S.; Parveen, S.; Zhang, S.; Yang, Y.; Zhu, C. Sulfonyl Group-Containing Compounds in the Design of Potential Drugs for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19* (21), 3578–3604. <http://dx.doi.org/10.2174/092986712801323225>.
3. Rodriguez, J. B.; Gallo-Rodriguez, C. The Role of the Phosphorus Atom in Drug Design. *ChemMedChem* **2019**, *14* (2), 190–216. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800693>.
4. Neplyuev, V. M.; Sinenko, T. A.; Pel'kis, P. S. Synthesis of pyrazole, isoxazole, and pyrimidine derivatives from 2-arylsulfonyl-2-cyanovinyl ethyl ethers. *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)* **1978**, *14* (7), 782–784. <https://doi.org/10.1007/BF00471653>.
5. Ivachtchenko, A. V.; Golovina, E. S.; Kadieva, M. G.; Koryakova, A. G.; Mitkin, O. D.; Tkachenko, S. E.; Kysil, V. M.; Okun, I. 2-Substituted 5,6-dimethyl-3-phenylsulfonyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines: New series of highly potent and specific serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (4), 1189–1197. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.038>.
6. Neplyuev, V. M.; Sinenko, T. A. 2-Arylsulfonyl-2-cyanovinyl ethyl esters. *Russ. J. Org. Chem.* **1978**, *14* (9), 1953–1958.
7. Slivchuk, S. R.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. A convenient approach to the synthesis of 3-arylsulfonylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their condensed analogs. *J. Org. Pharm. Chem.* **2006**, *4* (3(15)), 62–68.
8. Yakovenko, I. N.; Slivchuk, S. R.; Brovarets, V. S. The investigation of vasoactive properties of new pyridine and pyrimidine bases and their condensed analogues. *J. Org. Pharm. Chem.* **2007**, *5* (3(19)), 74–77.
9. Lunt, E.; Newton, C. G.; Smith, C.; Stevens, G. P.; Stevens, M. F. G.; Straw, C. G.; Walsh, R. J. A.; Warren, P. J.; Fizames, C. Antitumor imidazotetrazines. 14. Synthesis and antitumor activity of 6- and 8-substituted imidazo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazinones and 8-substituted pyrazolo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazinones. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (2), 357–366. <https://doi.org/10.1021/jm00385a018>.
10. Yasuma, T.; Mori, A.; Kawase, M.; Kimura, H.; Yoshida, M.; Gyorkos, A. C.; Pratt, S. A.; Corrette, C. P. Substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as calcium receptor modulating agents. US 2014155416 A1, June 5, 2014.
11. Buntain, I. G.; Hatton, L. R.; Hawkins, D. W.; Pearson, C. J.; Roberts, D. A. Derivatives of *N*-phenylpyrazoles. EP 0295117 A1, Dec 14, 1988.
12. Hatton, L. R.; Buntain, I. G.; Hawkins, D. W.; Parnell, E. W.; Pearson, C. J.; Roberts, D. A. Derivatives of *N*-phenylpyrazoles. US 5232940 A, Aug 3, 1993.
13. Faraci, W. S.; Welch, Jr. W. M. Pyrazoles and pyrazolopyrimidines having CRF antagonistic activity. US 2002016333 A1, Feb 07, 2002.
14. Faraci, W. S.; Welch, Jr. W. M. Pyrazoles and pyrazolopyrimidines having CRF antagonistic activity. US 5712303 A, Jan 27, 1998.
15. Takahashi, M.; Mamiya, T.; Wakao, M. Preparation of 5-sulfonylpyrimidines from  $\beta$ -keto-,  $\beta$ -cyano-, and  $\beta$ -ethoxycarbonyl- $\beta$ -sulfonylenamines. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23* (1), 77–80. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570230116>.
16. Straub, A.; Feurer, A.; Alonso-Alija, C.; Stasch, J.-P.; Perzborn, E.; Huetter, J.; Dembowsky, K.; Stahl, E. Substituted pyrazole derivatives condensed with six-membered heterocyclic rings. US 6743798 B1, June 1, 2004.
17. Shaaban, M. R. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole, Triazolo[4,3-*a*]pyrimidine and Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole Derivatives Incorporated Phenylsulfonyl Moiety. *Heterocycles* **2008**, *75* (12), 3005–3014. <https://doi.org/10.3987/COM-08-11471>.
18. El-Wahab, H. A.; Saleh, T. S.; Zayed, E. M.; El-Sayed, A. S.; Assaker, R. S. A. Synthesis and Evaluation of New Anti-microbial Additives Based on Pyrazole and Triazole Derivatives Incorporated Physically into Polyurethane Varnish for Surface Coating and into Printing Ink Paste. *Egypt. J. Chem.* **2014**, *57* (1), 27–43. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2014.1030>.
19. Tominaga, Y.; Sakai, S.; Kohra, S.; Tsuka, J.; Matsuda, Y.; Kobayashi, G. Pyrimidine and Fused Pyrimidine Derivatives. III. Synthesis of *s*-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives by Using Ketene Dithioacetals. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33* (3), 962–970. <https://doi.org/10.1248/cpb.33.962>.
20. Wu, Y.-J.; He, H.; Hu, S.; Huang, Y.; Scola, P. M.; Grant-Young, K.; Bertekap, R. L.; Wu, D.; Gao, Q.; Li, Y.; Klakouski, C.; Westphal, R. S. Identification of a Potent and Selective 5-HT<sub>6</sub> Antagonist: One-Step Synthesis of (*E*)-3-(Benzenesulfonyl)-2-(methylsulfonyl)pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ylidenamine from 2-(Benzenesulfonyl)-3-*bis*(methylsulfonyl)acrylonitrile. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (23), 4834–4837. <https://doi.org/10.1021/jm034142q>.
21. Hu, S.; Huang, Y.; Wu, Y.-J.; He, H.; Grant-Young, K. A.; Bertekap, R. L.; Whiterock, V.; Brassil, P.; Lentz, K.; Sivaprakasam, P.; Langley, D. R.; Westphal, R. S.; Scola, P. M. Structure activity relationship studies of 3-arylsulfonylpyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-imines as potent 5-HT<sub>6</sub> antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (5), 1782–1790. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.003>.
22. Jakobi, H.; Minn, K.; Buscato Arsequell, E.; Dietrich, H.; Gatzweiler, E.; Rosinger, C. H.; Schmutzler, D. Substituted furano-/thienocycloalkylamino-2-pyrimidine derivatives and use thereof for controlling undesired plant growth. US 2018213780 A1, Aug 2, 2018.
23. Pérez, M. A.; Soto, J. L.; Guzmán, F.; Alcalá, H. Synthesis of isomeric 5-(phenylsulfonyl)pyrimidines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 87–91. <https://doi.org/10.1039/P19850000087>.
24. Solomyannii, R. N.; Pil'ov, S. G.; Slivchuk, S. R.; Prokopenko, V. M.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. Synthesis of 5-methylsulfonylpyrimidines and their fused derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87* (3), 407–413. <https://doi.org/10.1134/S1070363217030082>.
25. Tsygankova, V.; Andrushevich, Ya.; Shtompel, O.; Hurenko, A.; Solomyanny, R.; Bondarenko, O.; Mrug, G.; Frasinuk, M.; Brovarets, V. Stimulating effect of five and six-membered heterocyclic compounds on seed germination and vegetative growth of maize (*Zea mays* L.). *International Journal of Biology Research* **2016**, *1* (4), 1–4.
26. Santilli, A. A.; Rosenberg, M. D.; Osden, T. S.; Childress, S. J. Synthesis of amino-5-arylsulfonylpyrimidines. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8* (6), 975–982. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570080615>.
27. Solomyannyi, R.; Slivchuk, S.; Smee, D.; Choi, J.-A.; Rusanov, E.; Zhirnov, V.; Brovarets, V. In vitro Activity of the Novel Pyrimidines and Their Condensed Derivatives Against Poliovirus. *Curr. Bioact. Compd.* **2019**, *15* (5), 582–591. <http://dx.doi.org/10.2174/1573407214666180720120509>.
28. Slivchuk, S. R.; Brovarets, V. S.; Drach, B. S. Convenient synthesis of uracil and cytosine derivatives with arylsulfonyl residues near the C<sub>5</sub> center. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine* **2006**, *3*, 146–152.
29. Metelitsa, L. A.; Charochkina, L. L.; Mogilevich, S. Ye.; Slivchuk, S. R.; Brovarets, V. S.; Drach, B. S. Immunomodulating properties of new phenylsulfonyl derivatives of pyrimidine and pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine bases. *J. Org. Pharm. Chem.* **2008**, *6* (1(21)), 47–50.
30. Atkinson, M. R.; Shaw, G.; Sugowdz, G. 627. Purines, pyrimidines, and glyoxalines. Part VI. Some 5-aryl(or alkyl)sulphonyluracils. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1957**, 3207–3209. <https://doi.org/10.1039/JR9570003207>.
31. Solomyannyi, R. M.; Brovarets, V. S.; Shablykina, O. V.; Moskvina, V. S.; Khilya, V. P. 8-(Methylsulfonyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidine-5-(3*H*)-ones – new heterocyclic derivatives of sulfones with antiviral activity. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine* **2019**, *5*, 75–81. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.05.075>.
32. Solomyannyi, R. N.; Shablykina, O. V.; Moskvina, V. S.; Khilya, V. P.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. 8-(Methyl(phenyl)sulfonyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidin-5-(3*H*)-ones and 9-(methyl(phenyl)sulfonyl)-2,3,4,7-dihydro-6*H*-pyrimido[1,6-*a*]pyrimidin-6-ones: synthesis and antiviral activity. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55* (4), 401–407. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02472-y>.
33. Tsygankova, V.; Andrushevich, Ya.; Shtompel, O.; Kopich, V.; Solomyanny, R.; Bondarenko, O.; Brovarets, V. Phytohormone-like effect of pyrimidine derivatives on regulation of vegetative growth of tomato. *International Journal of Botany Research* **2018**, *3* (2), 91–102.
34. Tsygankova, V. A.; Andrushevich, Ya. V.; Shtompel, O. I.; Kopich, V. M.; Solomyanny, R. M.; Brovarets, V. S. Study of regulating activity of synthetic low molecular weight heterocyclic compounds, derivatives of pyrimidine on growth of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) seedlings. *Int. J. ChemTech Res.* **2019**, *12* (5), 26–38. <http://dx.doi.org/10.20902/IJCTR.2019.120504>.
35. Solomyannyi, R. N.; Slivchuk, S. R.; Vasilenko, A. N.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. Synthesis of 3-amino-1-benzyl-4-benzenesulfonyl-2-carbonitrilo-1*H*-pyrrole and preparation of related pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82* (2), 317–322. <https://doi.org/10.1134/S1070363212020235>.
36. Fell, J. B.; Mohr, P.; Stengel, P. J. Heterocyclic antiviral compounds. WO 2007093541 A1, Aug 23, 2007.
37. Fadda, A.; Refat, H.; Zaki, M. Utility of Sulphones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Some Pyridine, Chromene and Thiophene Derivatives. *Molecules* **2000**, *5* (5), 701–709. <https://doi.org/10.3390/50500701>.
38. Fishwick, B. R.; Rowles, D. K.; Stirling, C. J. M. Bromonitromethane – a versatile electrophile. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1171–1179. <https://doi.org/10.1039/P19860001171>.
39. Mehta, M. R.; Trivedi, J. P. Synthesis of 2,3-Disubstituted-4-thiazolidinones and 3,5-Diaminothiophene-2-carboxylic Acid Derivatives. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1990**, *29* (12), 1146–1153.

40. Fadda, A. A.; Berghot, M. A.; Amer, F. A.; Badawy, D. S.; Bayoumy, N. M. Synthesis and Antioxidant and Antitumor Activity of Novel Pyridine, Chromene, Thiophene and Thiazole Derivatives. *Arch. Pharm.* **2012**, *345* (5), 378–385. <https://doi.org/10.1002/ardp.201100335>.
41. Görmən, M.; Le Goff, R.; Lawson, A. M.; Daïch, A.; Comesse, S. Tandem aza-Michael/spiro-ring closure sequence: access to a versatile scaffold and total synthesis of (±)-coeruleosine. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (17), 2174–2176. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.02.047>.
42. Le Goff, R.; Martel, A.; Sanselme, M.; Lawson, A. M.; Daïch, A.; Comesse, S. Simple Access to Highly Functional Bicyclic  $\gamma$ - and  $\delta$ -Lactams: Origins of Chirality Transfer to Contiguous Tertiary/Quaternary Stereocenters Assessed by DFT. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (7), 2966–2979. <https://doi.org/10.1002/chem.201405094>.
43. Jungheim, L. N.; Barnett, C. J.; Gray, J. E.; Horcher, L. H.; Shepherd, T. A.; Sigmund, S. K. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of pyrazolidinium ylides with vinyl sulfones. A regioselective synthesis of bicyclic pyrazolidinone antibacterial agents. *Tetrahedron* **1988**, *44* (11), 3119–3126. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85943-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85943-3).
44. Clique, B.; Vassiliou, S.; Monteiro, N.; Balme, G. Integrated Transition Metal Catalysed Reactions: Synthesis of Polysubstituted 4-(Phenoxyethyl)-3-pyrrolines and Their Isomers by One-Pot Coupling of Propargylamines, Vinyl Sulfones (or Nitroalkenes) and Phenols. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002* (9), 1493–1499. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200205\)2002:9<1493::aid-ejoc1493>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200205)2002:9<1493::aid-ejoc1493>3.0.co;2-k).
45. Vyzhdak, R. N.; Danielova, A. A.; Kiselev, V. V.; Drach, B. S. Derivatives of 5-(Dimethylamino)-4-tosyl-1,3-oxazole-2-carbaldehyde and Its Analogs. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75* (6), 946–951. <https://doi.org/10.1007/s11176-005-0350-7>.
46. Zhang, H.-Z.; Zhao, Z.-L.; Zhou, C.-H. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 444–492. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.044>.
47. Turov, K. V.; Vinogradova, T. K.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. Reaction of 1-tosyl-2,2-dichloroamines with the Lawesson's reagent. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82* (5), 848–852. <https://doi.org/10.1134/S1070363212050076>.
48. Greiner, H.; Bartoszyk, G.; Boettcher, H.; Barnickel, G.; Cezanne, B. Sulphonyloxazolamines as therapeutic active ingredients. US 6441013 B1, Aug 27, 2002.
49. Aboujaoude, E. E.; Collignon, N.; Savignac, P. Synthèse d'hétérocycles  $\alpha$ -phosphoniques. nouveaux développements. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1987**, *31* (3-4), 231–243. <https://doi.org/10.1080/03086648708080642>.
50. Shidlovskii, A. F.; Peregodov, A. S.; Averkiev, B. B.; Antipin, M. Y.; Chkanikov, N. D. Heterocyclization of 2-chloro-1-cyano-1-diethoxyphosphoryl-2-trifluoromethylethylene and 2-chloro-2-chlorodifluoromethyl-1-cyano-1-diethoxyphosphorylethylene. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53* (9), 2060–2070. <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0073-2>.
51. Krug, H. G.; Neidlein, R.; Boese, R.; Kramer, W. Synthesis and reactions of dialkyl (1-R-5-amino-3-methylsulfanyl-1H-pyrazol-4-yl)phosphonates. *Heterocycles* **1995**, *41* (4), 721–740. <https://doi.org/10.3987/COM-94-6976>.
52. Neidlein, R.; Eichinger, T. [(1,3-Dioxolan-2-ylidene)methyl]phosphonate and -phosphinate als (einfache) Synthone in der Heterocyclensynthese. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75* (1), 124–136. <https://doi.org/10.1002/hlca.19920750109>.
53. Günther, O.; Hartke, K. Heterocyclische *o*-Amino-phosphonester. *Arch. Pharm.* **1975**, *308* (9), 693–700. <https://doi.org/10.1002/ardp.19753080905>.
54. Lu, R.; Yang, H. A novel approach to phosphonyl-substituted heterocyclic system(I). *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (29), 5201–5204. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01111-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01111-8).
55. Khusainova, N. G.; Bredikhina, Z. A.; Ishmaeva, E. A.; Musina, A. A.; Pudovik, A. N. Reaction of arylazides with vinylphosphonates. *Russ. J. Gen. Chem.* **1981**, *51* (3), 409–411.
56. Solomyanni, R. N.; Slivchuk, S. P.; Brovarets, V. S. New approach to the synthesis of 4-phosphorylated 1,2,3-trisubstituted pyrroles. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80* (11), 2259–2262. <https://doi.org/10.1134/S107036321011006X>.
57. Solomyanni, R. M. Synthesis of bioactive heterocyclic compounds with sulfur and phosphorus-containing groups on the functionalized enamines basis. Ph.D. Thesis, V. P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.
58. Scheidecker, S.; Köckritz, A.; Schnell, M.  $\alpha$ -Substituierte Phosphonate. 56. Synthese und Reaktionen von 1-Formylamino-2,2,2-trichloroethanphosphonaten. *J. Prakt. Chem.* **1990**, *332* (6), 968–976. <https://doi.org/10.1002/prac.19903320614>.
59. Kondratyuk, K. M.; Lukashuk, E. I.; Golovchenko, A. V.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. Reaction of diethyl 1-acylamino-2,2-dichloroethylphosphonates with amino acids esters. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82* (4), 643–651. <https://doi.org/10.1134/S1070363212040056>.
60. Brovarets, V. S.; Vydzhak, R. N.; Pil'ko, S. G.; Zyuz, K. V.; Drach, B. S. Synthesis and Transformations of 4-Phosphorylated 2-Alkyl(aryl)-5-hydrazinooxazoles. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71* (11), 1726–1728. <https://doi.org/10.1023/A:1013982122431>.
61. Golovchenko, A. V.; Pil'ko, S. G.; Brovarets, V. S.; Chernega, A. N.; Drach, B. S. Transformations of Acylation Products of Functionally 4-Substituted 2-Alkyl(aryl)-5-hydrazino-1,3-oxazoles into 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75* (3), 425–431. <https://doi.org/10.1007/s11176-005-0244-8>.
62. Kondratyuk, K. M.; Golovchenko, A. V.; Osadchuk, T. V.; Brovarets, V. S. Synthesis of new 4-phosphorylated derivatives of 5-amino-1,3-oxazole. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81* (7), 1470. <https://doi.org/10.1134/S1070363211070115>.
63. Kondratyuk, K. M. Synthesis and Properties of New Functionalized Derivatives of 1,3-Oxazol-4-ylphosphonic Acid. Ph.D. Thesis, Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2013.
64. Drach, B. S.; Sviridov, E. P.; Kirsanov, A. V. Reaction of acids of 1,2,2,2-tetrachloroethylamides with ethyl ester of diphenylphosphinic acid and triphenylphosphine. *Russ. J. Gen. Chem.* **1975**, *45* (1), 10–13.
65. Palacios, F.; de Retana, A. M.; Oyarzabal, J.; Ezpeleta, J. M. A simple and efficient strategy for the preparation of 5-phosphorylated imidazol-2-ones from primary  $\beta$ -enaminophosphonates. *Tetrahedron* **1998**, *54* (10), 2281–2288. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)10438-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)10438-0).
66. Asadov, K. A.; Guseinov, F. I.; Strunin, B. P.; Beskrovny, D. V.; Litvinov, I. A. C-phosphorylated furazano[3,4-b]piperazines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2006**, *42* (8), 1059–1067. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0204-1>.
67. Schnell, M.; Ramm, M.; Köckritz, A.  $\alpha$ -Substituted phosphonates. 64. Phosphono-Substituted Imidazoles and other heterocycles from diethyl-[(2,2-dichloro-1-isocyano)-ethenyl]phosphonate. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1994**, *336* (1), 29–37. <https://doi.org/10.1002/prac.19943360107>.
68. Drach, B. S.; Sviridov, E. P.; Shaturskiy, Ya. P. Interaction of diethyl esters of 1-acylamido-2,2-dichlorovinylphosphonic acids with primary and secondary amines. *Russ. J. Gen. Chem.* **1974**, *44* (8), 1712–1715.
69. Golovchenko, A. V.; Solomyanni, R. N.; Brovarets, V. S. Synthesis of C-heteryl-substituted aminomethylphosphonic acids derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80* (4), 723–727. <https://doi.org/10.1134/S1070363210040067>.
70. Golovchenko, O. V. Synthesis of novel bioregulators of azole series on the basis of 4,5-difunctionally substituted oxazoles. Ph.D. Thesis, Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2004.
71. Popil'nichenko, S. V.; Kondratyuk, K. M.; Solomyanni, R. N.; Brovarets, V. S. Reaction of diethyl esters of 1-acylamino-2,2-dichlorovinylphosphonic acids and their analogs with the Lawesson's reagent. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80* (10), 1937–1940. <https://doi.org/10.1134/S1070363210100105>.

Received: 05. 02. 2020

Revised: 25. 05. 2020

Accepted: 27. 08. 2020

Роботу виконано в рамках теми Національної академії наук України «Спрямований синтез нітроген-та оксигенвісних гетероциклічних сполук як низькомолекулярних біорегуляторів» (№ держреєстрації: 0120U100309, період досліджень: 2020 – 2024 роки).