

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

СЕРГІЄНКО ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ

СИНТЕЗ НОВИХ N-ЗАМІЩЕНИХ-9H-ПУРИН-6-АМІНІВ

Спеціальність: 102 «Хімія»

Освітньо-професійна програма Хімія

Робота для здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

СЛИВКА НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА,

доктор хімічних наук, професор

Науковий консультант:

КОРНІЙ ЮРІЙ ЄВГЕНОВИЧ,

кандидат хімічних наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної

та фармацевтичної хімії

від _____ 2025 р.

Завідувач кафедри _____ проф. Сливка Н.Ю.

ЛУЦЬК-2025

АНОТАЦІЯ

Сергієнко Ю. М. Синтез нових N-заміщених-9H-пурин-6-амінів. Спеціальність: 102 Хімія. Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2025.

Дослідження присвячено розробці ефективних методів синтезу нових гетероциклічних сполук на основі пуринового циклу з CF₃-фрагментом. Як вихідну сполуку для проведення синтезів використовували 6-хлоро-9H-пурин. Нуклеофільне заміщення здійснювали в різних полярних і неполярних розчинниках із використанням амінів, що містять CF₃-групу. Будову синтезованих сполук було досліджено та підтверджено методами спектроскопії ядерного магнітного резонансу ¹H, ¹³C, ¹⁹F і хромато-мас спектрометрії.

Робота спрямована на поглиблення знань у галузі органічного синтезу та розширення уявлень про методи одержання гетероциклічних сполук – похідних пурину.

Ключові слова: нуклеофільне заміщення, цитокініни, пурин.

SUMMARY

Serhiienko Y. M. Synthesis of new N-substituted-9*H*-purine-6-amines. Specialty: 102 Chemistry. Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2025.

The study is devoted to the development of effective methods for the synthesis of new heterocyclic compounds based on the purine cycle with a CF₃- fragment.

6-chloro-9*H*-purine was used as the starting compound for the syntheses. Nucleophilic substitution was carried out in various polar and non-polar solvents, with amines containing a CF₃- group. The structures of the newly formed substances were investigated and confirmed using nuclear magnetic resonance NMR spectroscopy ¹H, ¹³C, ¹⁹F and chromatography-mass spectroscopy.

This work focuses on deepening knowledge in the field of organic synthesis and a better understanding of methods for obtaining heterocyclic compounds that are purine derivatives.

Key words: nucleophilic substitution, cytokinins, purine.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ N-ЗАМІЩЕНИХ-ПУРИН-6-АМІНІВ	
<i>(літературний огляд)</i>	10
1.1 Зелені методи синтезу N-заміщених-пури-6-амінів	10
1.2 Реакції нуклеофільного заміщення з аліфатичними та ароматичними амінами та амінокислотами.....	11
1.3 Синтези на основі 9-заміщених-6-хлоропуринів	16
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ НОВИХ N-ЗАМІЩЕНИХ-ПУРИН-6-АМІНІВ	
<i>(обговорення результатів)</i>	20
2.1 Реакція нуклеофільного заміщення з 3,3,3-трифторпропан-1-аміном та 3,3,3-трифторбутан-1-аміном.....	20
2.2 Реакція нуклеофільного заміщення з 2-((3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)метил)піперидином та 2-(3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)етан-1-аміном	25
2.3 Реакція нуклеофільного заміщення з 3-(трифторметил)піперидином та 4-(трифторметил)піперидином	31
2.4 Реакція нуклеофільного заміщення з (4-(трифторметокси)феніл)метан-аміном та (2-(трифторметокси)феніл)метанамін	36
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	42
3.1.Експериментальна частина до підрозділу 2.1.	42
3.2.Експериментальна частина до підрозділу 2.2.	43
3.3.Експериментальна частина до підрозділу 2.3.	44
3.4.Експериментальна частина до підрозділу 2.4.	45
ВИСНОВКИ	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	48
Додаток	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ar – арильна група

Me – метильна група

h – кількість годин

Ph – фенільна група

Nu – нуклеофіл

DMF (ДМФ) – N,N'-диметилформамід

iPrOH – ізопропанол

TEA – триетиламін

R – замісник

MW – мікрохвильове випромінювання

aq - реагент або продукт у водному розчині

2-MOE – 2-метоксиетанол

MeOH – метанол

DIPEA(ДІПЕА) – диізопропілетиламін

XantPhos – (9,9-Диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан)

Boc – трет-бутилоксикарбонілова група

DMSO – диметилсульфоксид

PTABS – 4-(1,3,5-Триаза-7-фосфаадамантан-1-ій-1-іл)бутан-1-сульфонат

ТШХ – тонкошарова хроматографія

КССВ або J – константа спін-спінової взаємодії

м.ч – мільйонна частка

Спектр ЯМР ^1H – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H

Спектр ЯМР ^{13}C – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C

Спектр ЯМР ^{19}F – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{19}F

Тпл. – температура плавлення

ТМС – тетраметилсилан

δ – хімічний зсув

DMSO-d₆ – дейтерований ДМСО

m/z – відношення маси до заряду частинки

ДНК – Дезоксирибонуклеїнова кислота

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

ВСТУП

Гетероциклічні сполуки, є важливими в багатьох сферах науки та життєдіяльності людей. Їх використовують, як ліки, гербіциди, стимулятори росту рослин, барвники, полімери та багато інших.

Похідні пурину є одними з найважливіших класів медичної хімії та агрохімії, оскільки вони подібні до структурних метаболітів (аденіну та гуаніну). Також вони проявляють протипухлинну дію, інгібуючи синтез ДНК в ракових клітин або блокуючи ферменти, наприклад циклін-залежні кінази [1]. N9-заміщені похідні пурину проявляють противірусну активність, наприклад ацикловір та ганцикловір, вони фосфорилуються вірусними фрагментами, таким чином зупиняючи розмноження вірусу [2]. Різні N6-заміщені аденозини, можуть діяти, як агоністи або антагоністи аденозинових рецепторів, що зумовлює їх вплив на серцево-судинну та нервову системи [3]. Похідні ксантину можуть проявляти протизапальні та імуномодельючі властивості, наприклад пентоксифілін запобігає руйнуванню цАМФ, що зменшує запалення та покращує мікроциркуляцію крові [4].

Цитокініни — це клас фітогормонів 6-амінопуринового ряду, що регулюють ріст та розвиток рослин, стимулюють поділ клітин та уповільнюють старіння листя. Вони беруть участь головним чином у рості та диференціації клітин, але також впливають на апікальне домінування, ріст пазушних бруньок і старіння листя [5].

Молекули, що містять CF_3 -групу проявляють більшу ліпофільність, що значно покращує прохідність молекул через ліпідний шар клітинних мембран. За своїм розміром, трифторметильна група, еквівалентна ізопропільній групі, що дозволяє щільно зв'язувати ліганд з мішенню, через що вона є доволі перспективною в органічному синтезі [6].

Протягом останнього часу, актуальним є синтез похідних 3-трифлуорометилдіазиринів, що зумовлює активний розвиток хімії цього класу сполук. Після опромінення ультрафіолетовим світлом діазирини утворюють реакційноздатні карбени, що можуть взаємодіяти зі зв'язками C–H, N–H та O–H.

Завдяки цій властивості діазирини стали популярними низькомолекулярними фоточутливими „зшиваючими” реагентами. Вони часто використовуються в новітніх дослідженнях з маркуванням та для спостереження за різними взаємодіями у різних біологічних системах [7, 8].

Актуальність теми пошук та створення нових біологічно активних молекул є пріоритетним завданням сучасної фармацевтичної хімії. Серед багатьох азотовмісних гетероциклів, особливим є пуринове ядро, здатне забезпечувати спорідненість до великою кількості біологічних мішеней [9].

Похідні пурину є структурними аналогами природних нуклеозидів та АТФ, що дозволяє їм виступати ефективними антиметаболітами та інгібіторами ферментів. 6-амінозаміщені пурини відіграють важливе значення в створенні селективних інгібіторів циклін-залежних кіназ [10].

Саме через біологічну активність похідних 6-амінопуринів, вони можуть бути використаними для фармацевтичних препаратів. Тому важливо шукати зручні, ефективні та економічно вигідні синтетичні методи для масового виробництва даних сполук.

Метою роботи є розроблення ефективних методів для одержання нових N-заміщених-9H-пурин-6-амінів.

Для виконання поставленої мети виконувались наступні завдання:

- 1) пошук та аналіз усіх доступних літературних джерел, що стосуються методів синтезу вище згаданих сполук;
- 2) підбір методик нуклеофільного заміщення;
- 3) визначення структури сполук на основі результатів спектроскопії ядерного магнітного резонансу ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F та хромато-мас спектроскопії.

Об'єктом дослідження є вперше отриманні N-заміщені-9H-пурин-6-аміни.

Предметом дослідження є розроблення та вдосконалення методів синтезу N-заміщених-9H-пурин-6-амінів.

Апробація результатів та публікації: результати роботи були представлені на V Всеукраїнській інтернет-конференції молодих вчених «Перспективи хімії в сучасному світі» (м. Житомир, 2025 р.).

Структура роботи: наукова робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, використаної літератури, додатку, та містить 52 сторінки.

РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ N-ЗАМІЩЕНИХ-ПУРИН-6-АМІНІВ

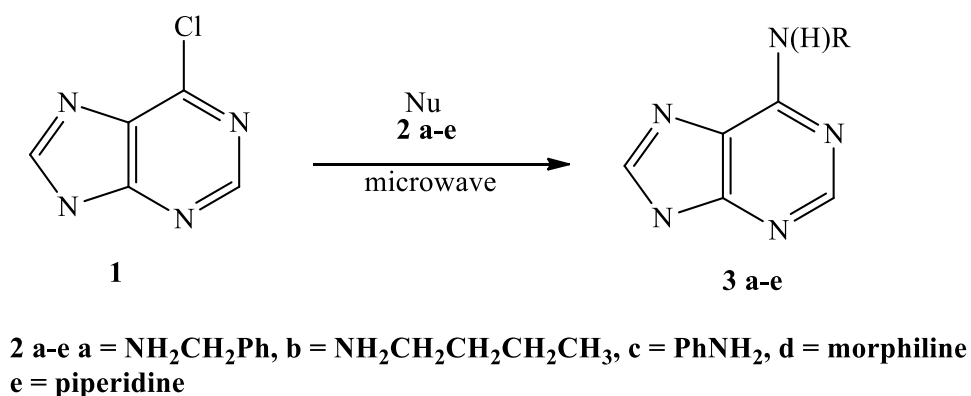
(літературний огляд)

Згідно аналізу статей на цю тему, основним методом одержання цитокінінів є нуклеофільне заміщення галогену в 6-галогенопурині на відповідний амін, але є також інші методи.

1.1 Зелені методи синтезу N-заміщених-пурин-6-амінів .

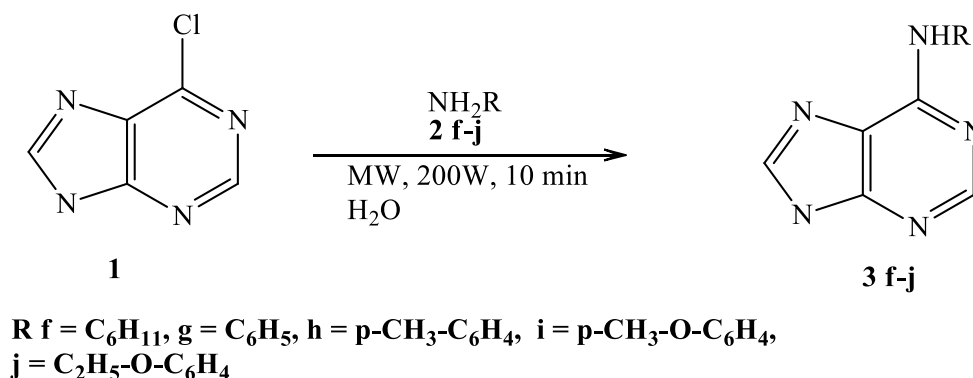
Оскільки реакції нуклеофільного заміщення зазвичай потребують інтенсивного нагрівання та значних часових затрат, було проаналізовано літературні джерела, в яких описано синтез відповідних сполук із використанням мікрохвильового опромінення. У цьому випадку реакцію проводили за відсутності розчинника: відповідний нуклеофіл та 6-хлорпурин **1** поміщали у реакційну посудину об'ємом 12 мл. Реакційну суміш опромінювали в мономодовому мікрохвильовому реакторі протягом 1–6 хв, що дало змогу одержати сполуки **3a–e** з високими виходами (85–95 %) [11].

Схема 1.1.1.



Також, було досліджено отримання цитокінінів у воді, з допомогою мікрохвильового опромінення, реакцію проводили при потужності 200 Ват протягом 10 хв, оскільки реакційна маса перегрівалась було вирішено, опромінювати реакційну суміш інтервалами 2.5-3 хв, що дозволило реакційній масі охолоджуватись. Нуклеофільного реагента (аміна) **2 f–j** в даній реакції брали 3 еквіваленти, що дозволило гасити гідроген хлорид, що виділявся внаслідок реакції, без шкоди навколишньому середовищу [12].

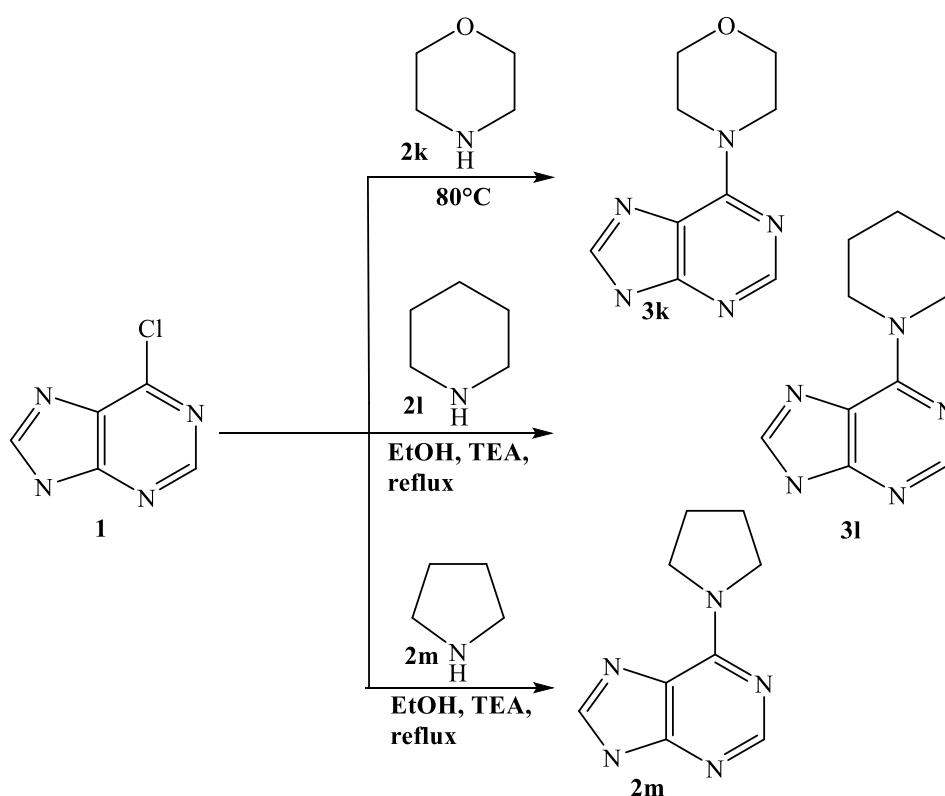
Схема 1.1.2.



1.2 Реакції нуклеофільного заміщення з аліфатичними та ароматичними амінами та амінокислотами

Провівши аналіз літератури, було досліджено взаємодію 6-хлоропурину з морфоліном, піперидином та піролідином. 4-(9*H*-пурин-6-іл)морфолін **3k** синтезують в морфоліні **2k** як розчинника, при нагріві до 80 °С. 6-(піперидин-1-іл)-9*H*-пурин **2l** та 6-(піролідин-1-іл)-9*H*-пурин **2m** – в етанолі з додаванням триетиламіну в ролі основи при кип'ятінні (Схема 1.2.1.) [13].

Схема 1.2.1.



Синтези з похідними піперидину та азепаном проводили в спирті та диметилформаміді, з використанням триетиламіну в ролі основи та при нагріванні, виходи даних сполук були 80-95% (Схема 1.2.2.) [14]. Оскільки, ця методика проведення реакції нуклеофільного заміщення, не потребує особливих приладів та умов, вона є доволі зручним та комерційно доступним методом отримання N-6-заміщенихпуринів піримідинового, піролідинового та азепінового рядів.

Взаємодія 6-хлорпурину з амінокислотами з утворенням N-(пурин-6-іл) карбонових кислот, відбувається у водному розчині натрій карбонату при кип'ятінні (Схема 1.2.3.), що є зручним методом одержання подібних речовин [15].

Схема 1.2.2.

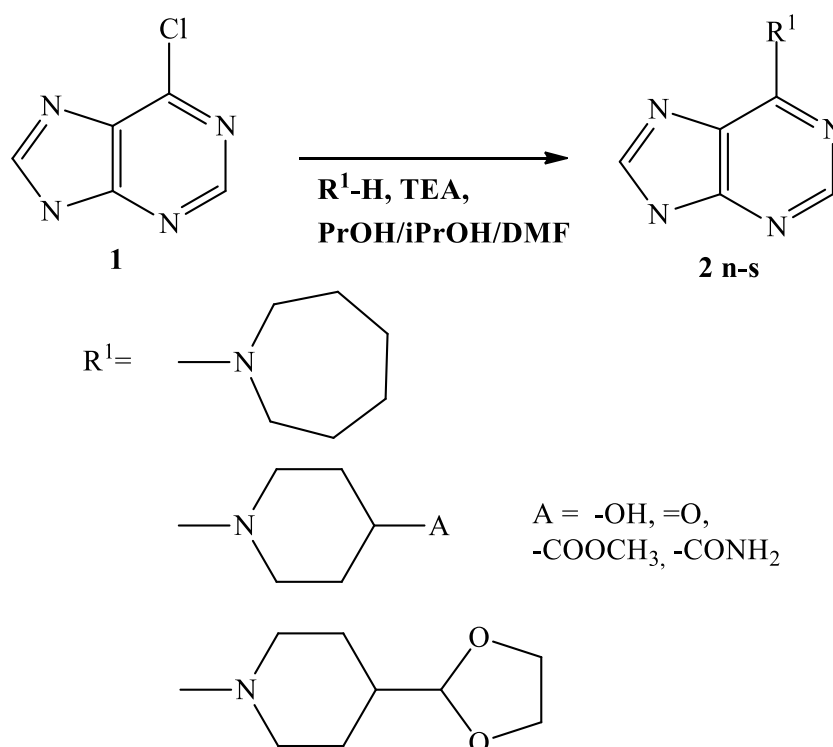
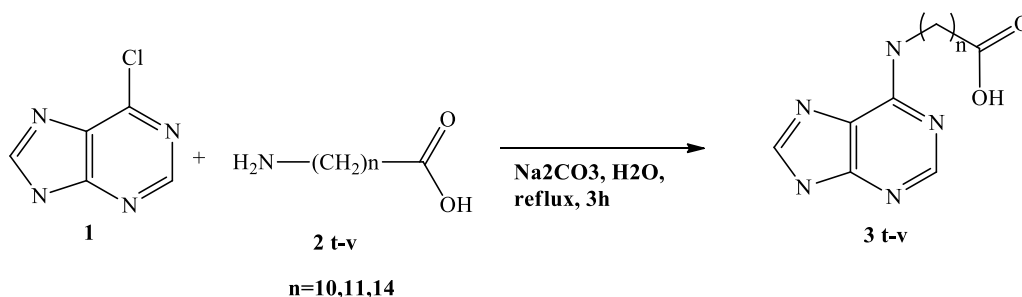
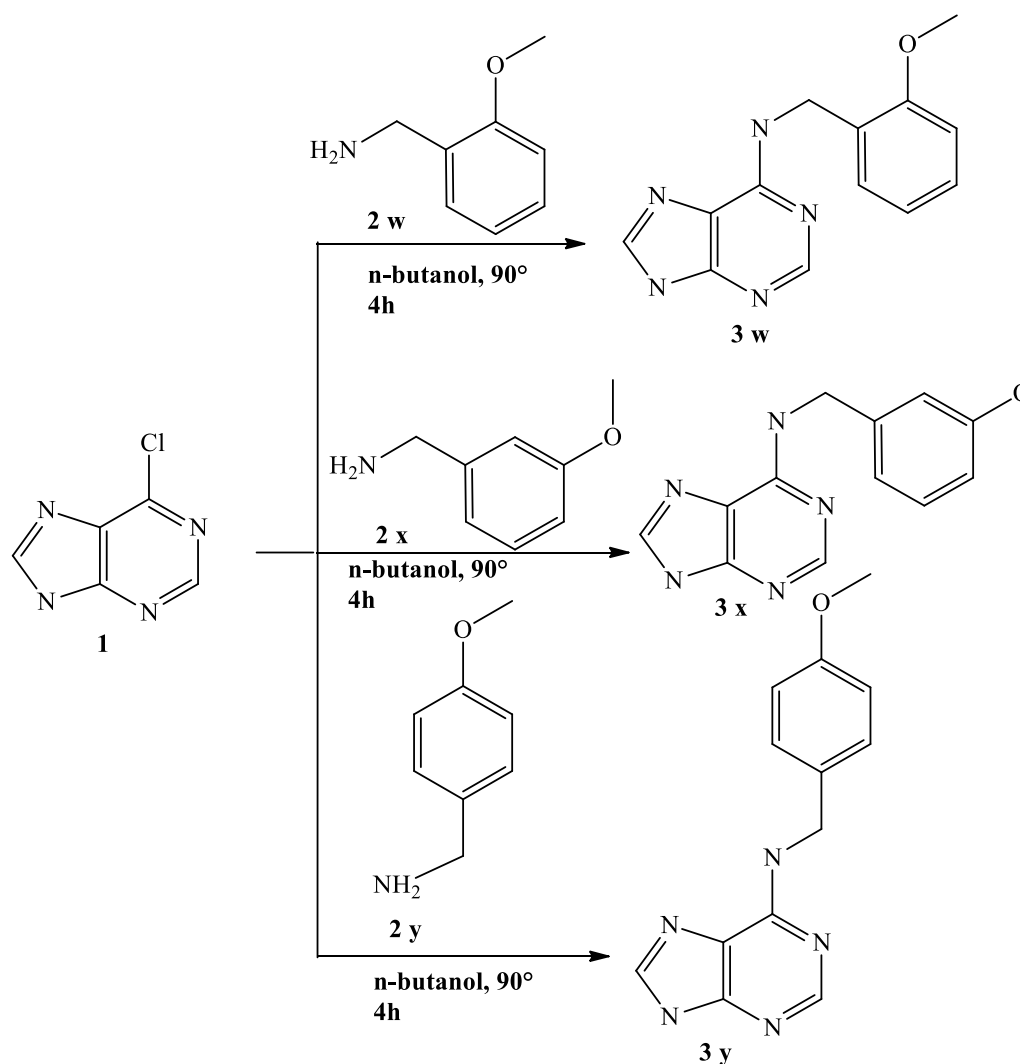


Схема 1.2.3.



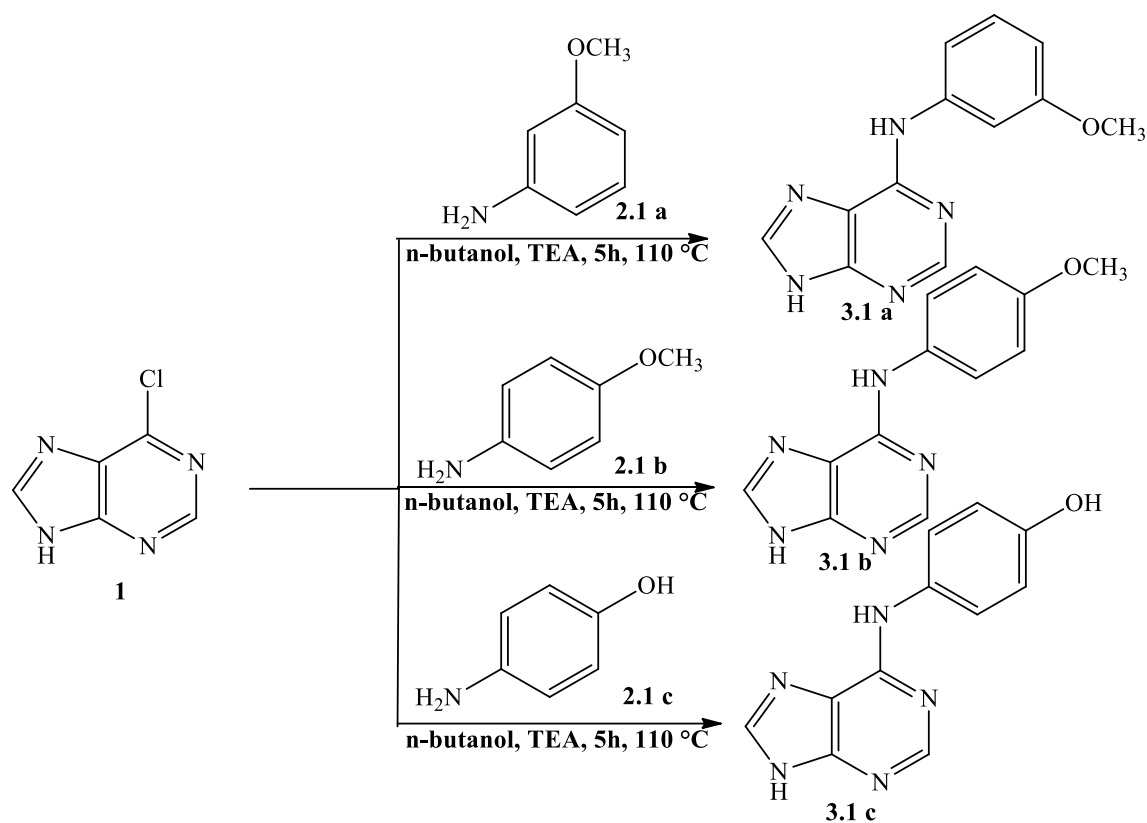
Реакції з метоксибензиламінами проводили в *n*-бутанолі з використанням триетиламіну як основи при нагріванні до 90 °С протягом чотирьох годин. Особливістю цього методу є те, що продукт реакції осаджується з реакційної суміші під час охолодження (схема 1.2.4.). Бензиламінопурини стимулюють клітинний поділ і ріст пагонів, а також уповільнюють старіння листя рослин; вони широко застосовуються в сільському господарстві [16].

Схема 1.2.4.



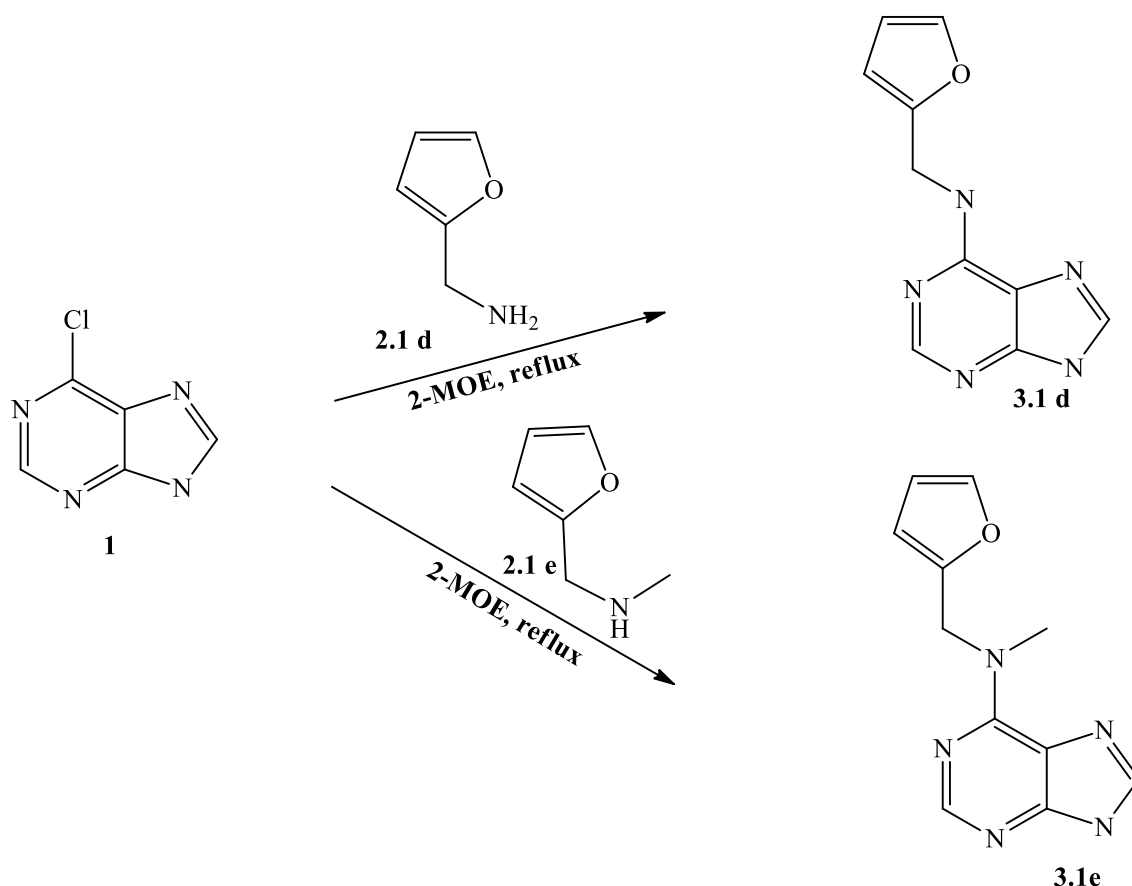
Також описані синтези з різними похідними аніліну, а саме 3-метоксианілін **2.1 a**, 4-метоксианілін **2.1 b** та 4-амінофенолом **2.1 c**. Синтези проводили в *n*-бутанолі використовуючи триетиламін як основу та нагріві до 110 °С протягом 5 годин, вихід 65-85%[17].

Схема 1.2.5.



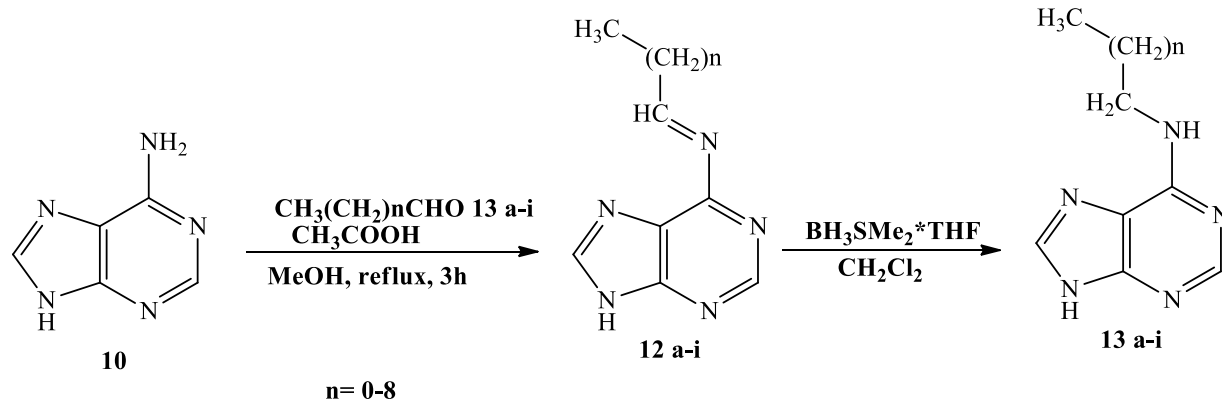
Під час аналізу літературних джерел також було виявлено та розглянуто реакції нуклеофільного заміщення 6-хлоропурину з фурфуриламіном і *N*-метилфурфуриламіном. Реакції проводили в метоксиетані при кип'ятінні, при цьому роль основи виконували самі аміни. Виходи відповідних продуктів становили 55–80 % [18]. 6-Фурфуриламінопурин широко застосовується в біоінженерії рослин; він та його похідні сповільнюють процеси старіння рослин і запобігають деградації хлорофілу [19].

Схема 1.2.6.



Також було розглянуто синтез цитокінінів за участю аденіну та аліфатичних альдегідів (від ацетальдегіду **11a** до деканалью **11i**). Першою стадією процесу є утворення відповідної основи Шиффа внаслідок конденсації аденіну з альдегідом, другою — відновлення іміно-групи до аміну. Синтез основ Шиффа здійснювали в метанолі з додаванням оцтової кислоти при кип'ятінні протягом трьох годин. Після завершення реакції суміш упарювали, додавали воду та екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт упарювали, отриманий імін обробляли сумішшю гексан–метанол, після чого метанольний шар упарювали до сухого залишку. Отриманий імін розчиняли в дихлорметані та відновлювали комплексом боран–диметилсульфід у присутності тетрагідрофурану. Описаний підхід є простим, економічно доцільним та ефективним методом синтезу нових цитокінінів [20].

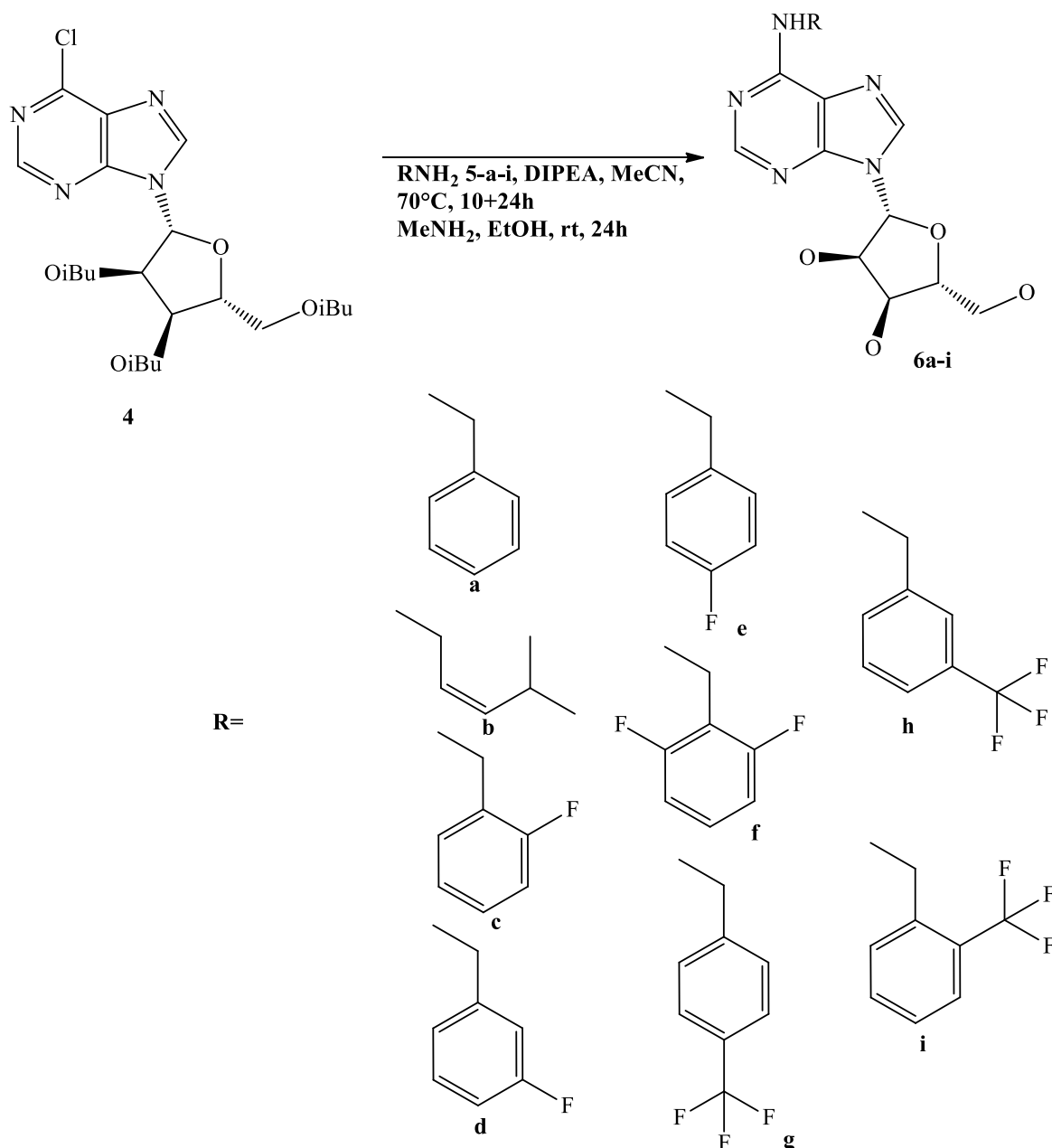
Схема 1.2.7.



1.3 Синтези на основі 9-заміщених-6-хлоропуринів

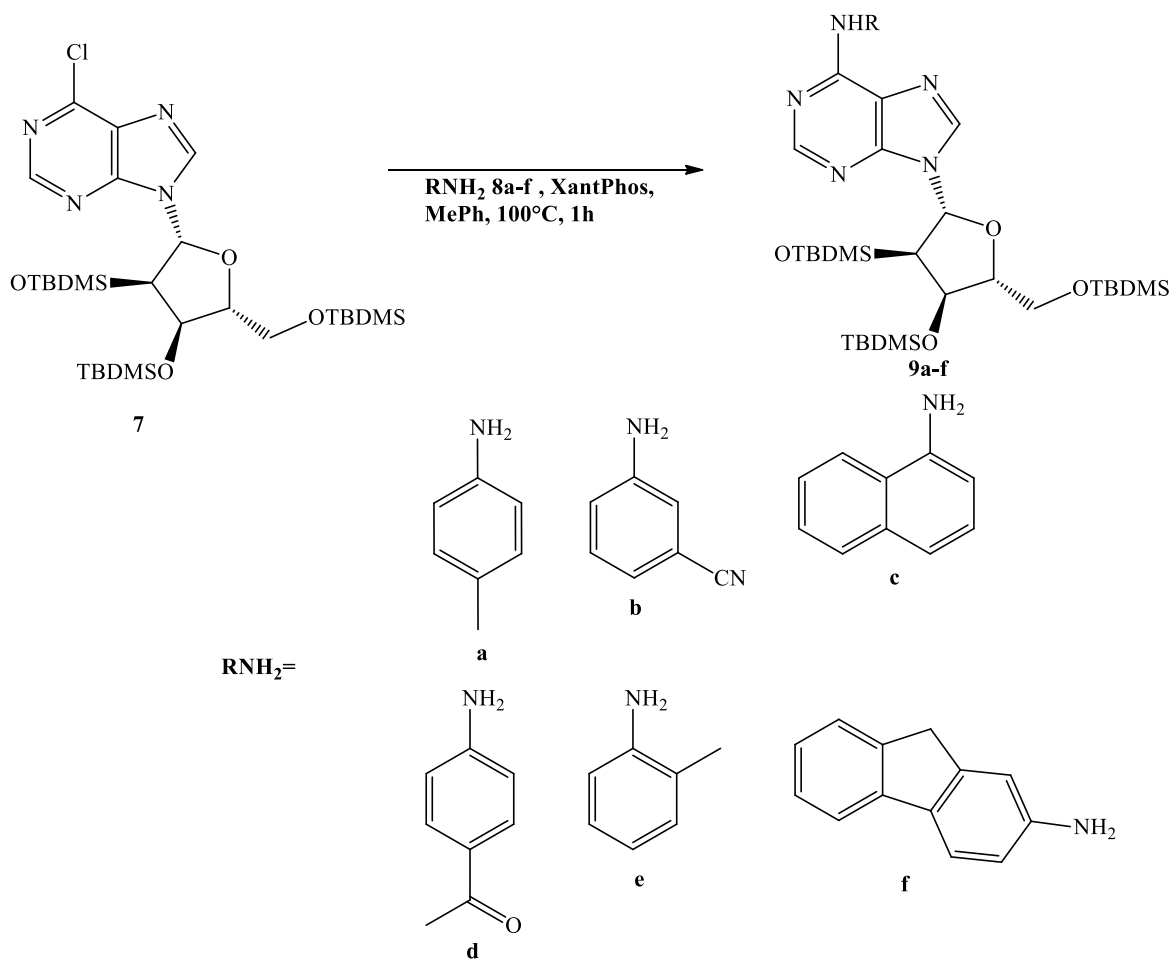
Проаналізувавши літературні джерела [21, 22] було встановлено, що аналогічним підходом можна синтезувати похідні аденозину, які мають потенційне застосування в різних галузях медицини. Зокрема, 6-бензиладенозин проявляє противірусну активність щодо реплікації ентеровірусу 71 (EV71). Вихідною сполукою для реакцій нуклеофільного заміщення слугував 6-хлоро-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-діізобутоксид-5-(ізобутоксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин **6**. Реакції нуклеофільного заміщення проводили в ацетонітрилі як розчиннику з відповідними амінами **5a-i** у присутності діізопропілетиламіну як основи при нагріванні до 70 °C протягом 10–24 годин. Деблокування гідроксильних груп здійснювали в етанолі з використанням метиламіну за кімнатної температури протягом 24 годин; виходи відповідних продуктів становили 50–98 % (схема 1.3.1.). Крім того, синтезовані сполуки продемонстрували підвищену селективність, що пов'язують із введенням CF_3 -групи, яка знижує клітинну токсичність [21].

Схема 1.3.1.

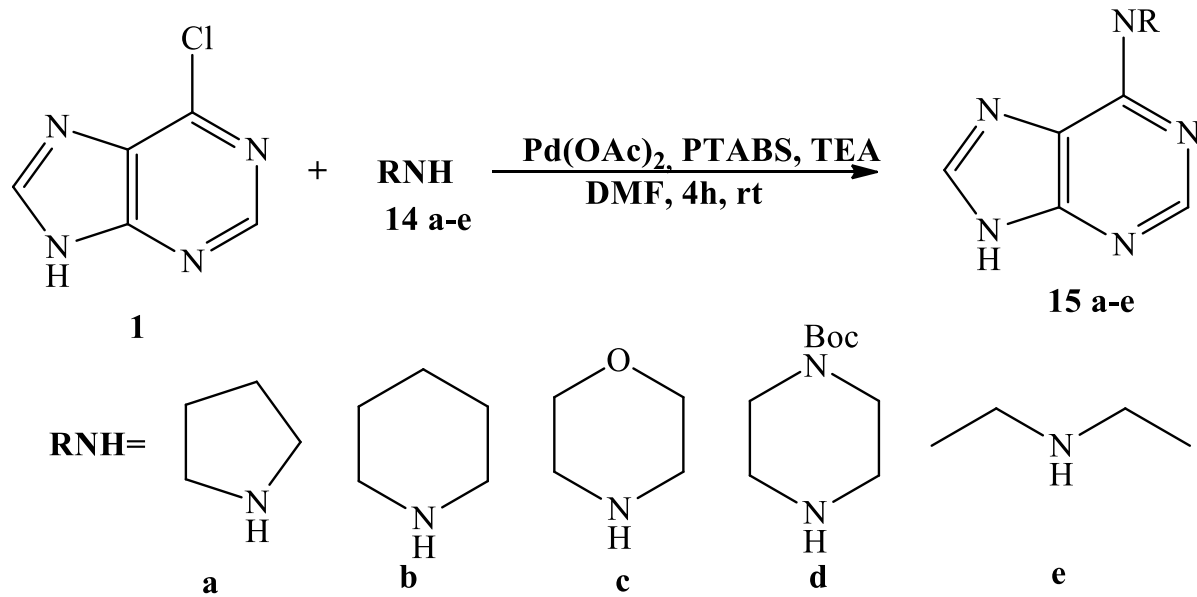


Також відомий метод синтезу 6-*N*-заміщених аденозинів із використанням реакції Бухвальда—Гартвіга. У наведеному джерелі вихідною сполукою є 9-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-біс((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)тетрагідрофуран-2-іл)-6-хлор-9*H*-пурин 7. Реакцію крос-сполучення проводили в толуолі у присутності Pd(OAc)₂ як каталізатора та XantPhos як ліганду з відповідними амінами **8a–f** при нагріванні до 100 °C протягом 1 години. Виходи цільових продуктів становили 80–92 % (схема 1.3.2.). Описаний підхід є ефективним методом одержання аналогів N⁶-ариладенозину [22].

Схема 1.3.2.



Після аналізу літературних даних щодо реакцій крос-сполучення постало питання можливості одержання заміщених продуктів із використанням 6-хлоропурину **1** як вихідної сполуки. Було встановлено, що застосування 4-(1,3,5-триаза-7-фосфаадамантан-1-ій-1-іл)бутан-1-сульфонату (PTABS) як ліганду забезпечує реалізацію такого підходу. Описана методика застосована для реакцій із піролідином **14a**, піперидином **14b**, морфоліном **14c**, *N,N*-діетиламіном **14e** та *N*-піперазином **14d**. Реакції проводили у диметилформаїді як розчиннику у присутності $Pd(OAc)_2$ як каталізатора, триетиламіну як основи та PTABS як ліганду за кімнатної температури протягом 4 годин. Виходи цільових продуктів становили 45–78 % (схема 1.3.3.) [23].

Cхема 1.3.3.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ НОВИХ N-ЗАМІЩЕНИХ-ПУРИН-6-АМІНІВ (обговорення результатів)

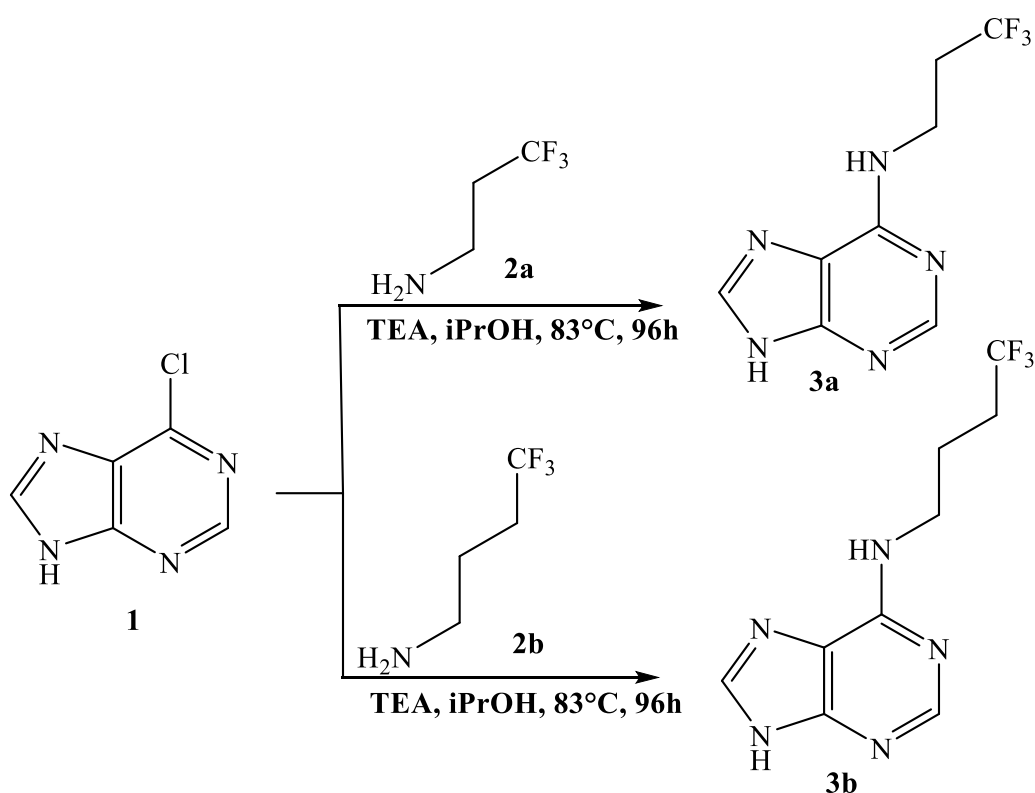
Ефективним способом отримання нових N-заміщених-пурин-6-амінів є реакція нуклеофільного заміщення хлору в 6-хлоро-9H-пурині з відповідними амінами. Цей спосіб є найбільш легким та зручним у виконанні.

2.1 Реакція нуклеофільного заміщення з 3,3,3-трифторпропан-1-аміном та 4,4,4-трифторбутан-1-аміном

Вихідною сполукою слугував 6-хлоро-9H-пурин **1**. Реакцію проводили в ізопропіловому спирті в герметично закритій реакційній банці об'ємом 8 мл у присутності триетиламіну як основи. Реакційну суміш перемішували при температурі 83 °C протягом 96 годин.

В результаті реакцій було отримано N-(3,3,3-трифторпропіл)-9H-пурин-6-амін **3a** та N-(4,4,4-трифторбутил)-9H-пурин-6-амін **3b**.

Схема 2.1.1.



Будову синтезованих сполук надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H -, ^{13}C та ^{19}F -спектроскопії, хромато-мас-спектроскопії.

Так для отриманих сполук **3a**, **3b** були зняті спектри ЯМР ^1H (Рис. 2.1, 2.5), ЯМР ^{13}C (Рис. 2.2, 2.6), ЯМР ^{19}F (Рис. 2.3, 2.7) та хромато-мас спектри (Рис. 2.4, 2.8). ^1H ЯМР-спектри однозначно підтверджують утворення продуктів реакції нуклеофільного заміщення **3a,b**. Це засвідчується появою характерних сигналів протонів NH-групи в області 7.777 та 7.756 м.д. і відсутністю сигналів NH_2 -групи вихідних амінів **2a,b**, які спостерігаються близько 8.4 м.д.

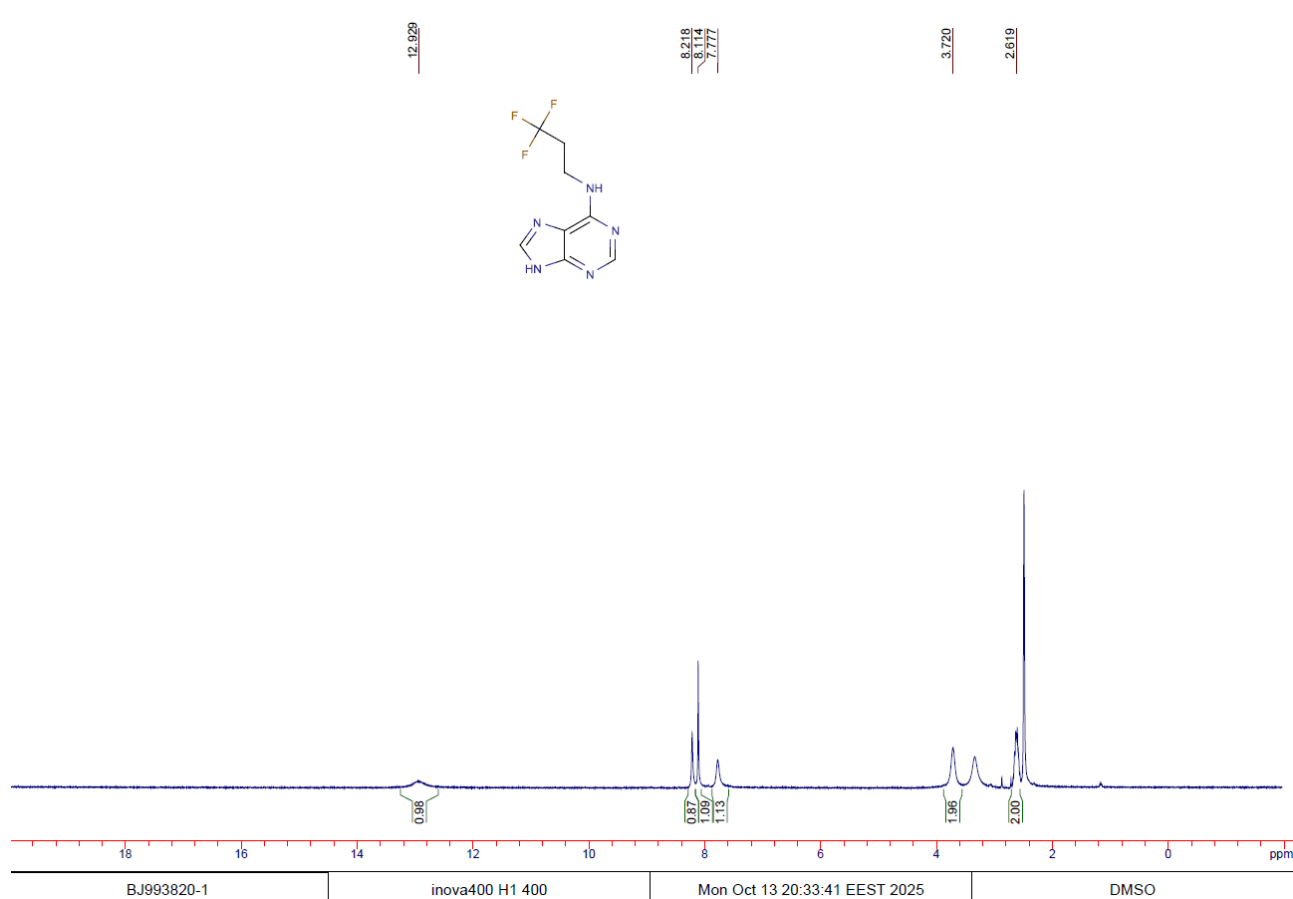


Рис. 2.1 ^1H ЯМР N-(3,3,3-трифторпропіл)-9H-пурин-6-амін **3a**

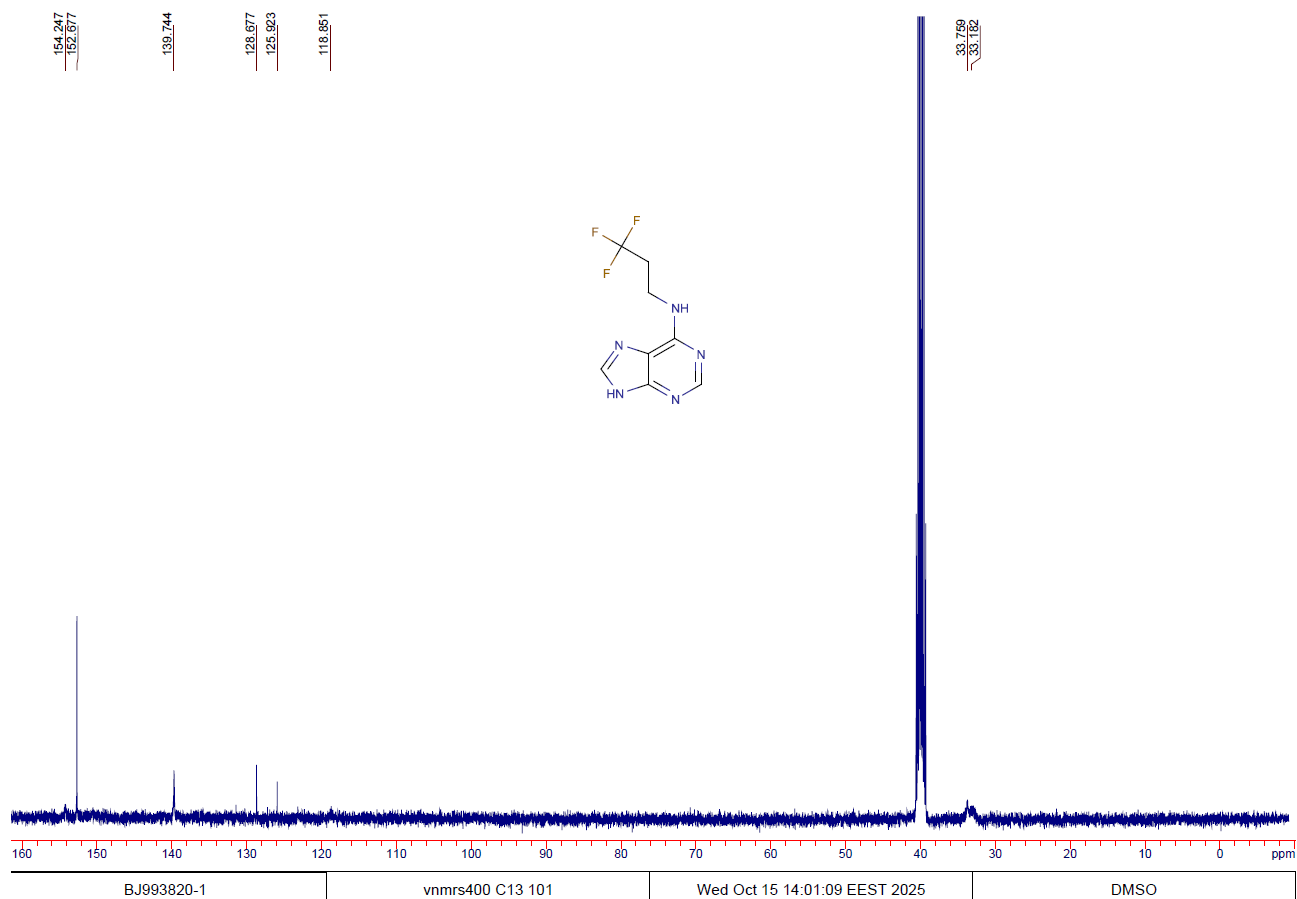


Рис. 2.2 ¹³C ЯМР N-(3,3,3-трифторпропіл)-9H-пурин-6-амін **3a**

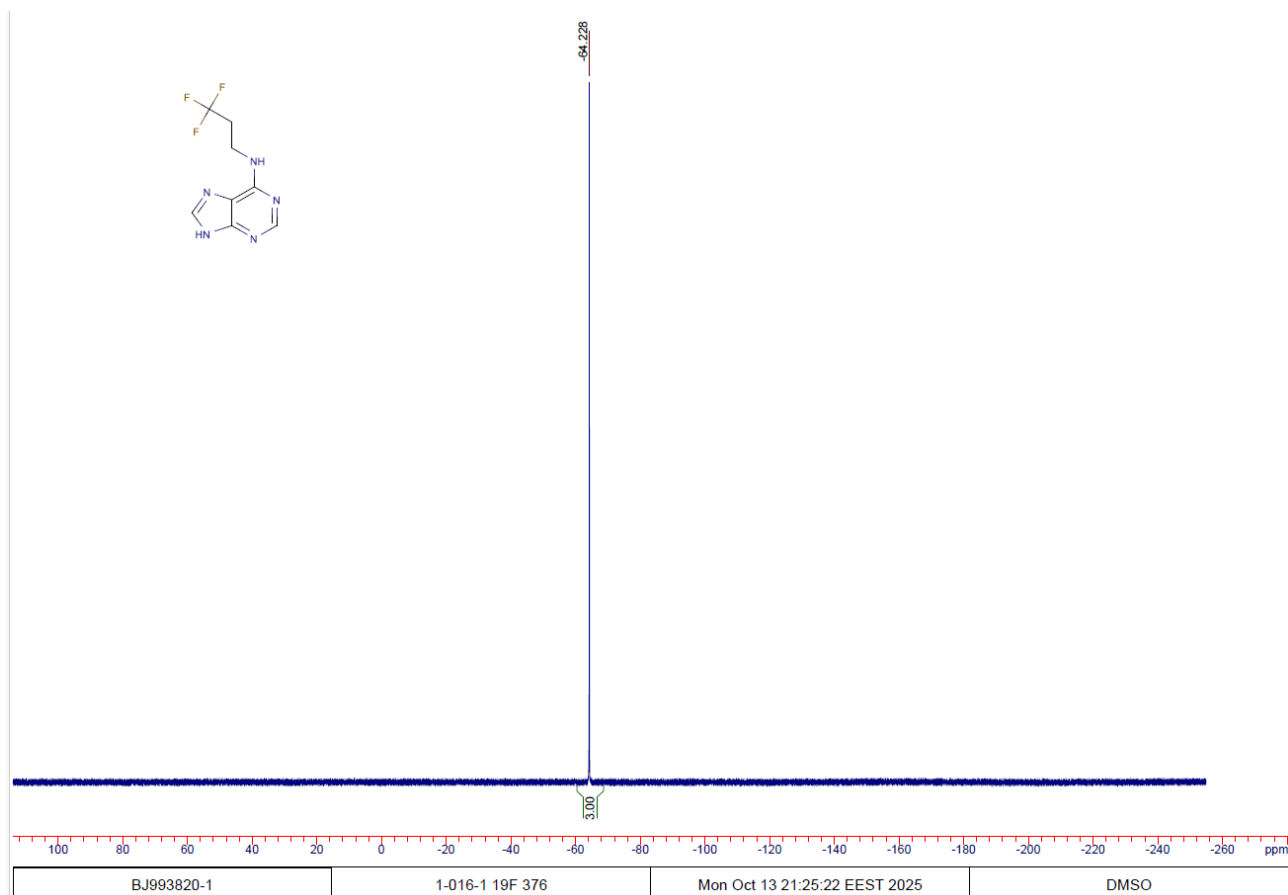
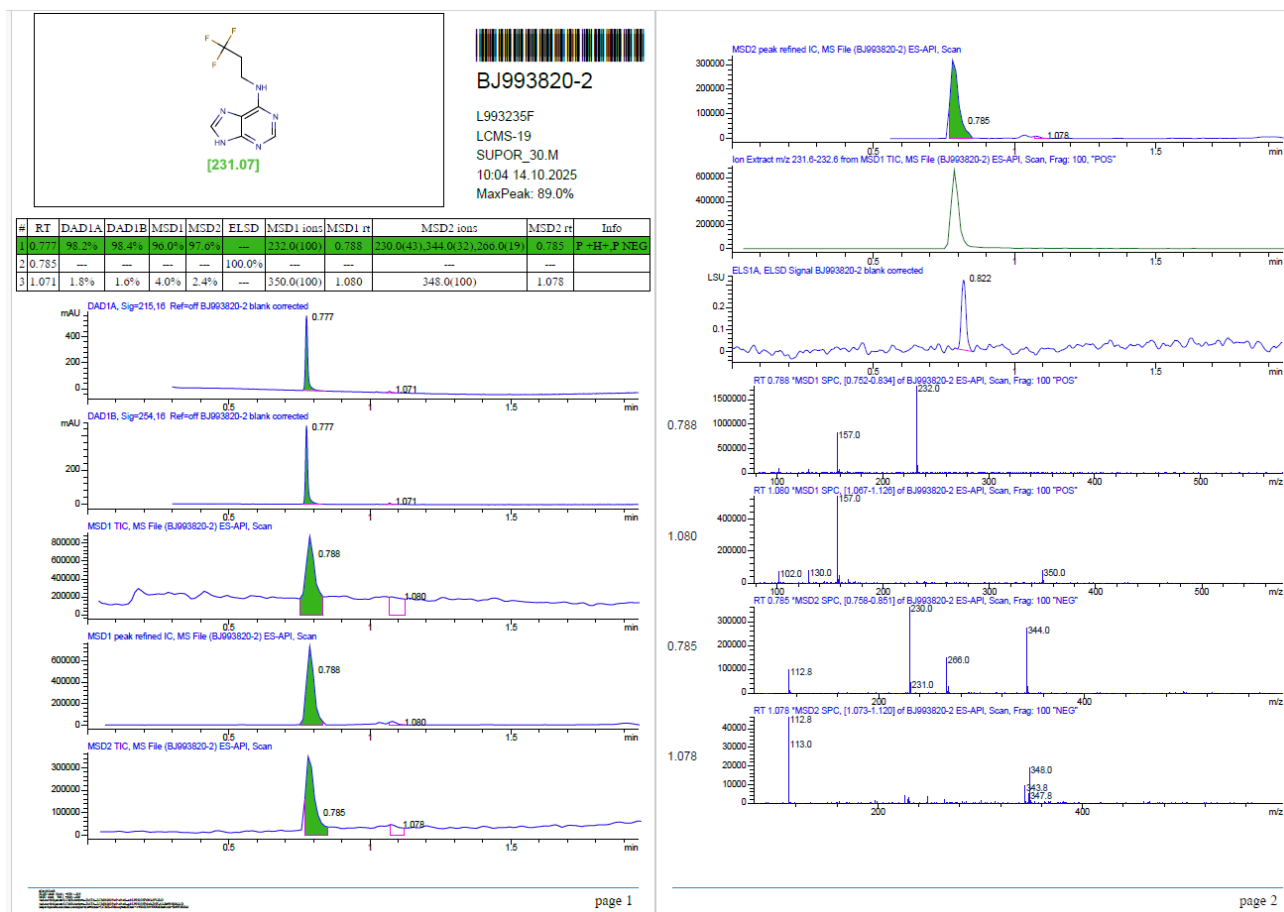
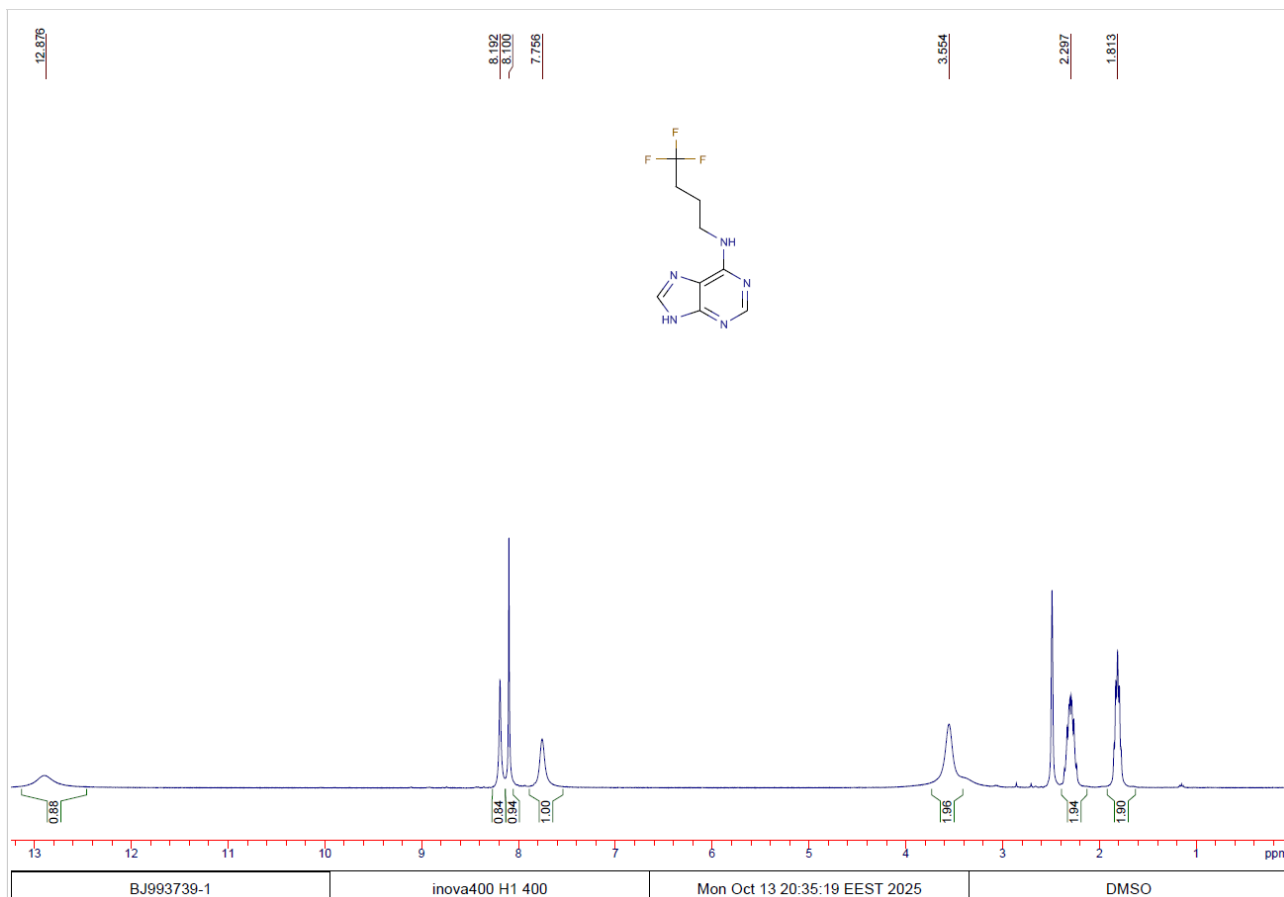


Рис. 2.3 ¹⁹F ЯМР N-(3,3,3-трифторпропіл)-9H-пурин-6-амін **3a**

Рис. 2.4 Хромато-мас N-(3,3,3-трифторпропіл)-9H-пурин-6-амін **3a**Рис. 2.5 ¹H ЯМР N-(4,4,4-трифторбутил)-9H-пурин-6-амін **3b**

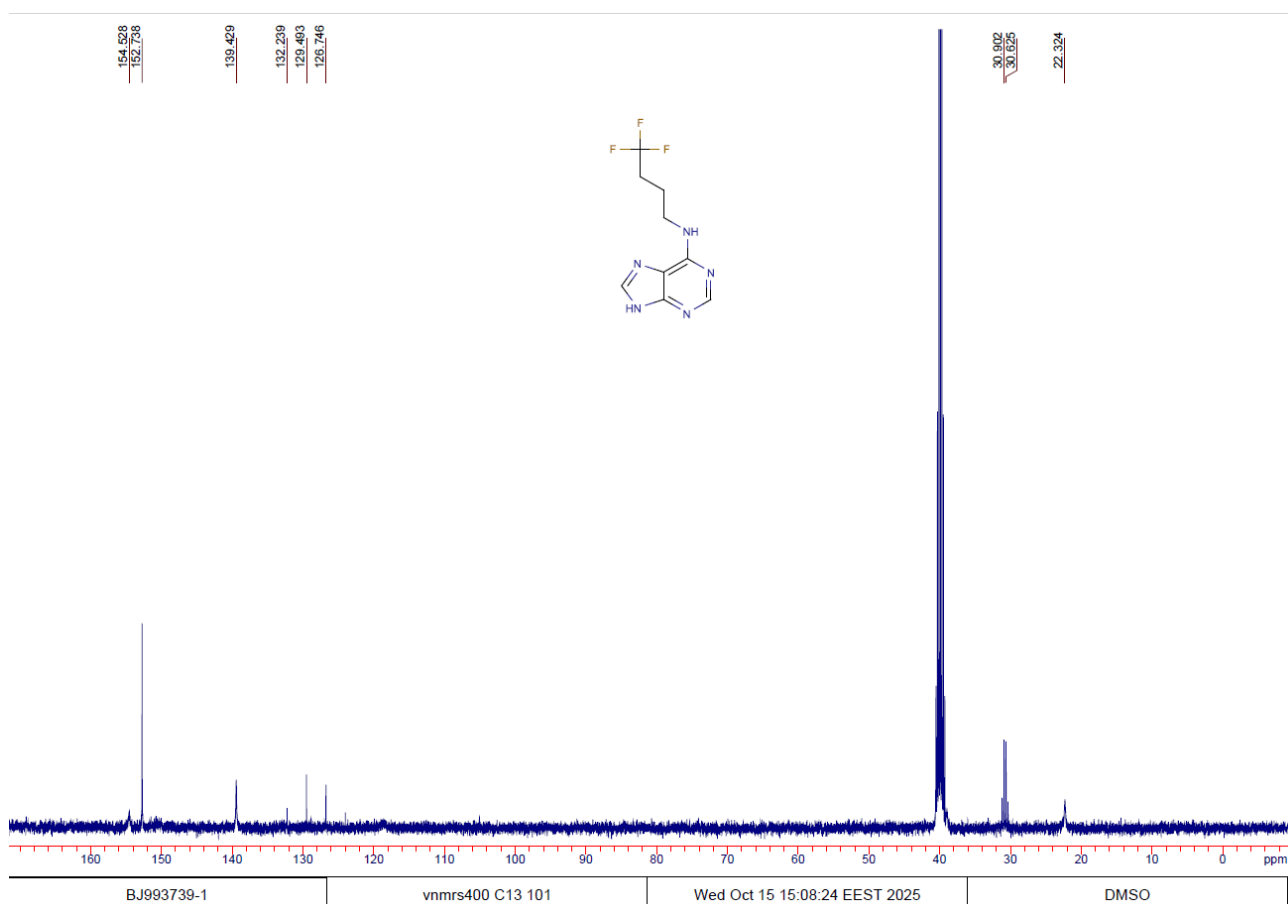


Рис. 2.6 ¹³C ЯМР N-(4,4,4-трифторбутил)-9H-пурин-6-амін **3b**

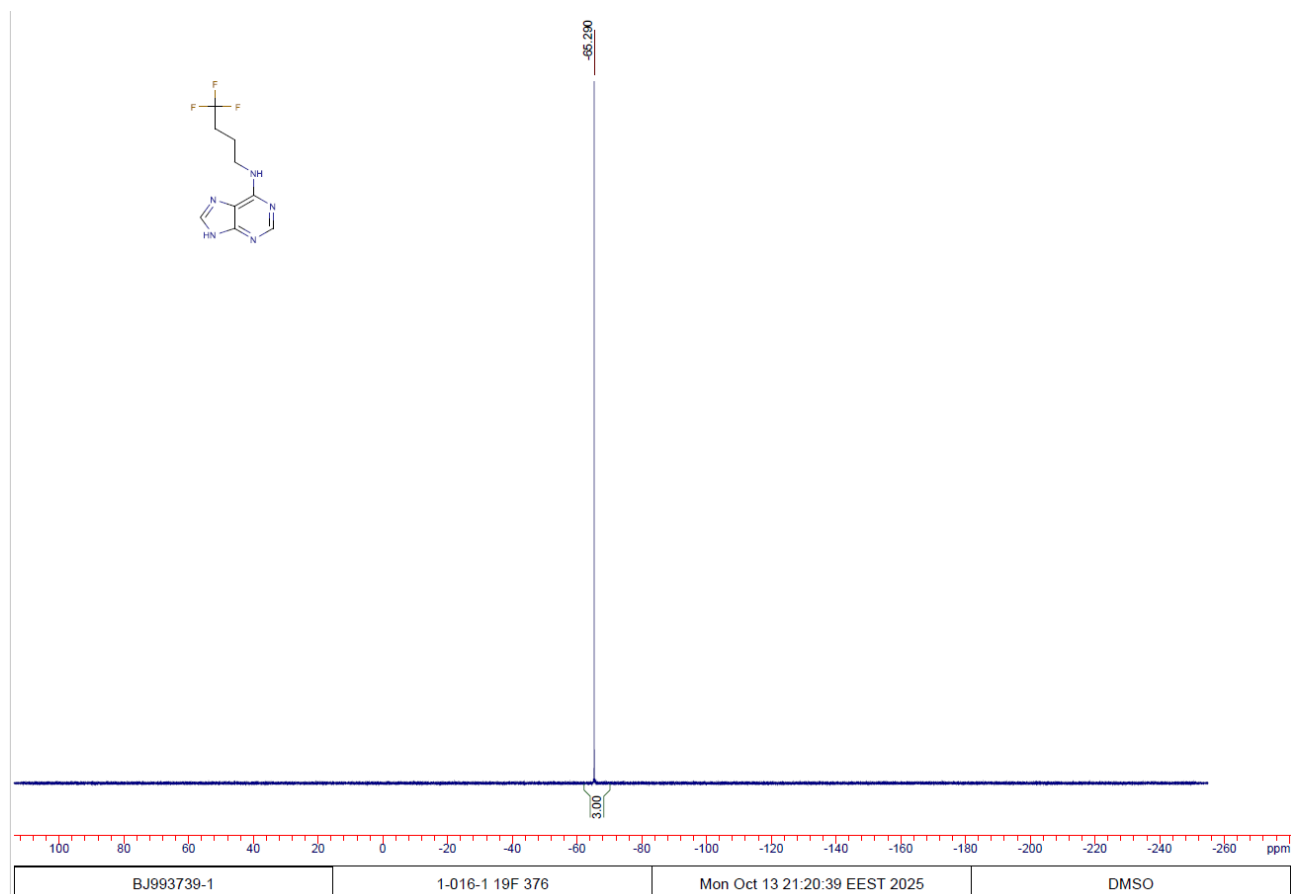


Рис. 2.7 ¹⁹F ЯМР N-(4,4,4-трифторбутил)-9H-пурин-6-амін **3b**

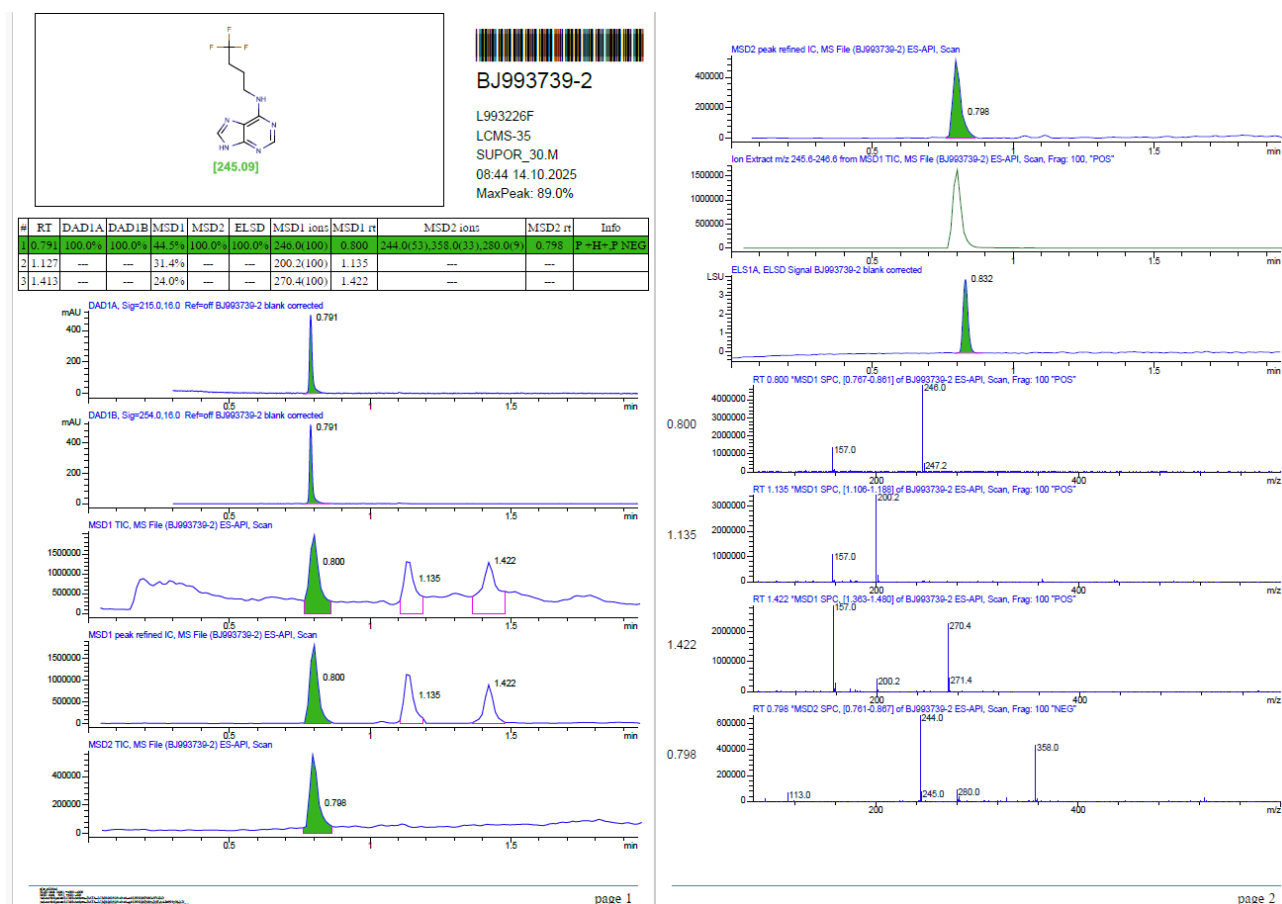


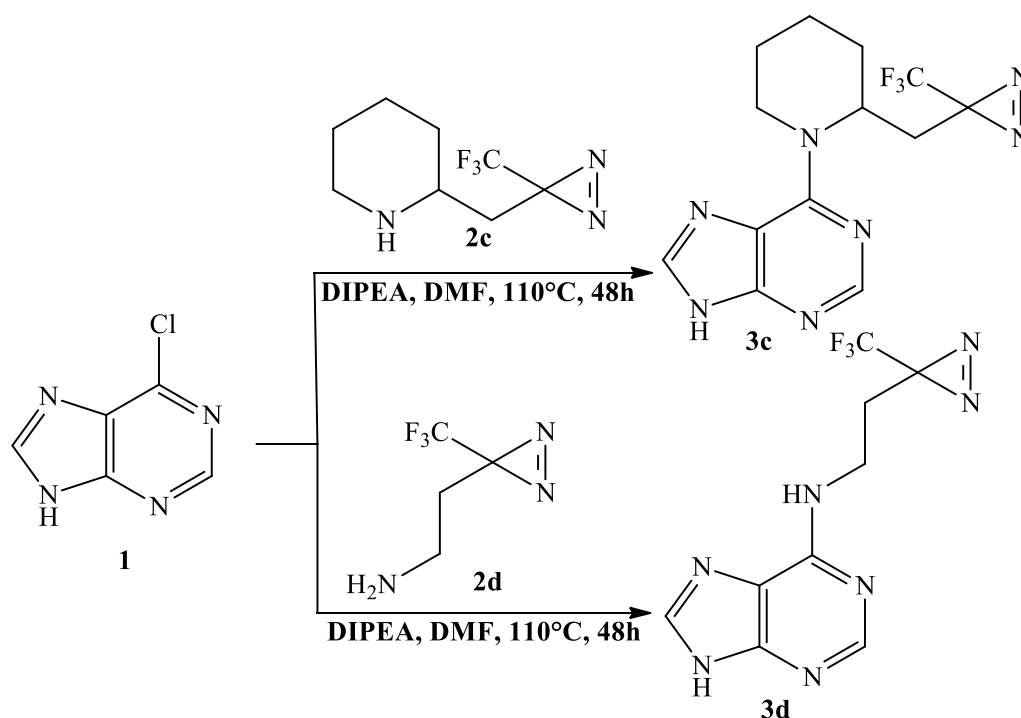
Рис. 2.8 Хромато-мас N-(4,4,4-трифторбутил)-9H-пурин-6-амін **3b**

2.2 Реакція нуклеофільного заміщення з 2-((3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)метил)піперидином та 2-(3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)етан-1-аміном

Вихідною речовиною був 6-хлоро-9H-пурину **1**, реакція проводилась в диметилформаміді в закритій посудині, за основу був вибраний діізопропілетил амін, реакційна суміш перемішувалась 48 годин при температурі 110°C. Розчинник був вибраний через погану розчинність амінів **2c,d**, а основа через високу температуру кипіння діізопропілетиламіну. В інших розчинниках та з використанням інших основ продукту реакції не було виявлено.

В результаті реакцій було отримано 6-(2-((3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)-9H-пурин **3c** та N-(2-(3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)етил)-9H-пурин-6-амін **3d**.

Схема 2.2.1.



Будову синтезованих сполук надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H -, ^{13}C та ^{19}F -спектроскопії, хромато-мас-спектроскопії.

Так для отриманих сполук **3c**, **3d**, були зняті спектри ЯМР ^1H (Рис. 2.9, 2.13), ЯМР ^{13}C (Рис. 2.10, 2.14), ЯМР ^{19}F (Рис. 2.11, 2.15) та хромато-мас спектри (Рис. 2.12, 2.16).

^1H ЯМР-спектри однозначно підтверджують утворення продуктів реакції нуклеофільного заміщення **3c** і **3d**. Це підтверджується появою сигналу NH-протону при 7.765 м.д. та відсутністю сигналу NH_2 вихідного аміну **2d** при 8.5 м.д., а також відсутністю сигналу NH піперидину **2c** у діапазоні 9 – 9.3 м.д.

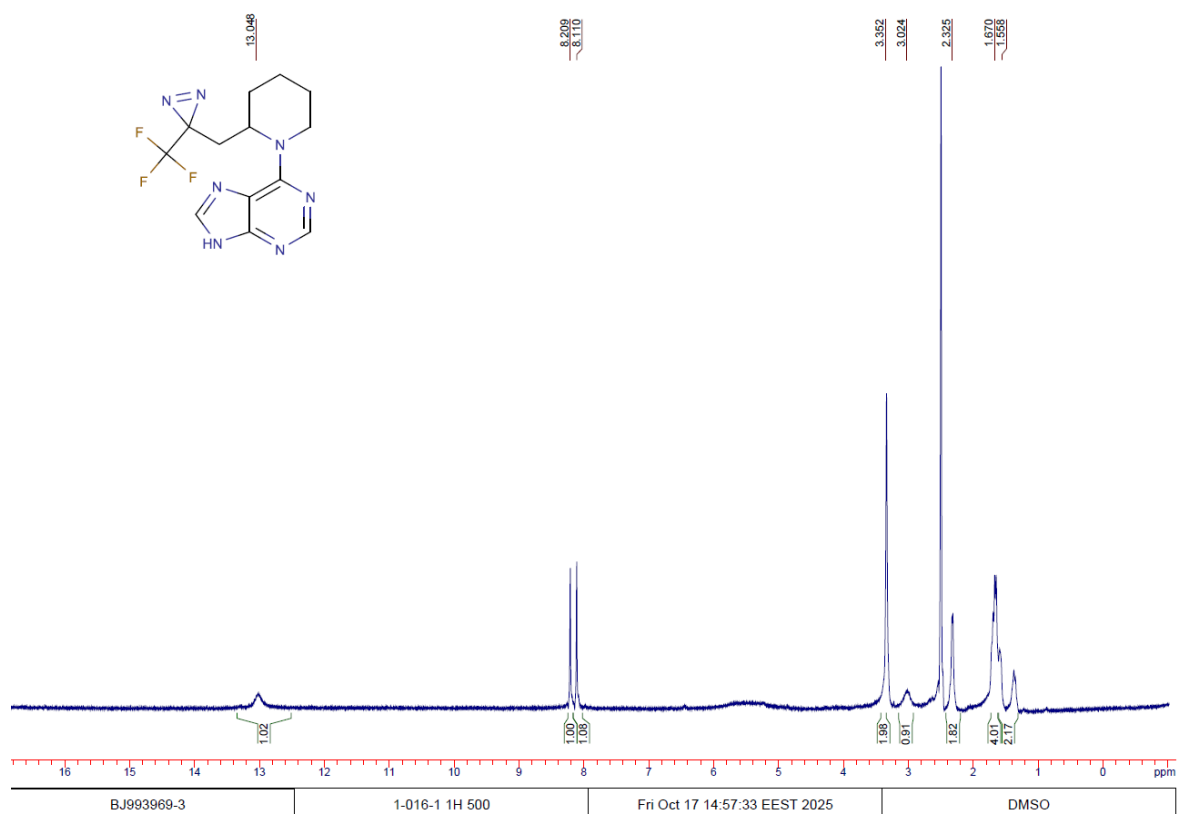


Рис. 2.9 ¹H ЯМР 6-(2-((3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3с

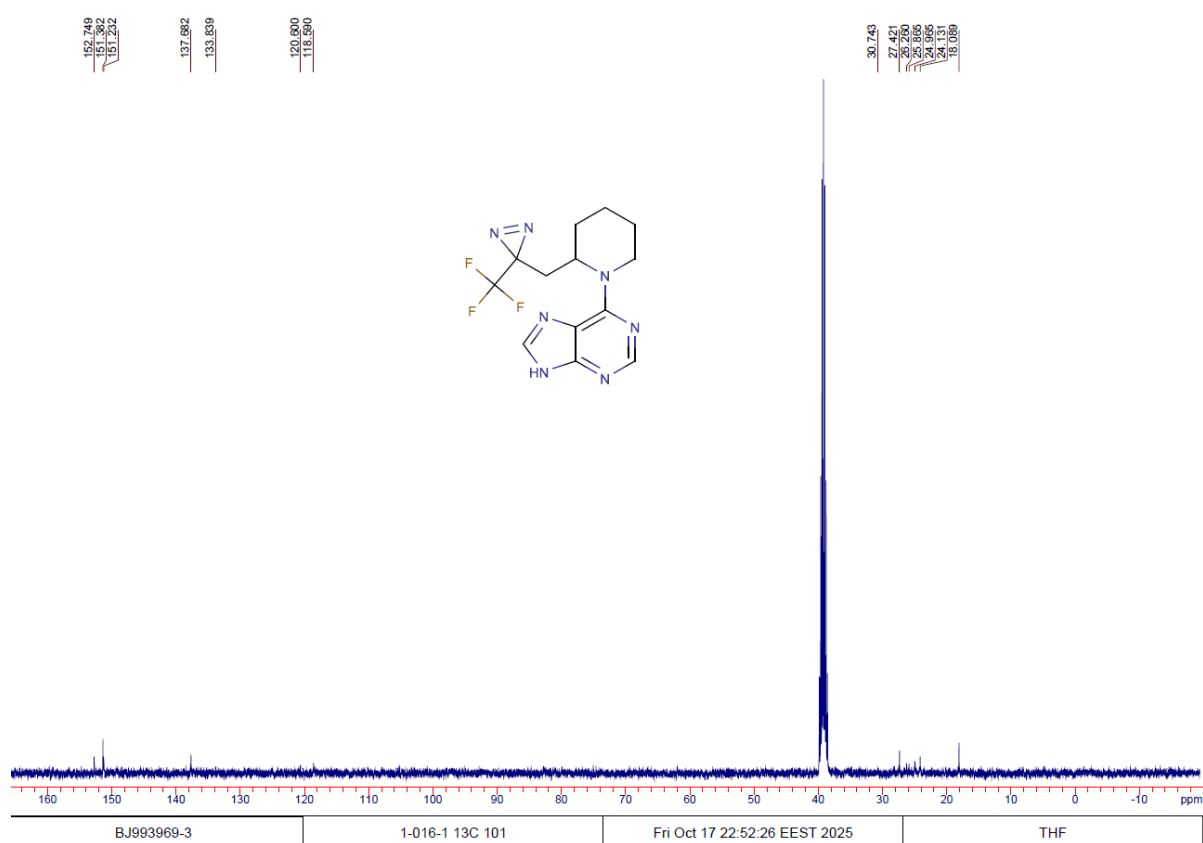


Рис.

2.10 ¹³C ЯМР 6-(2-((3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3с

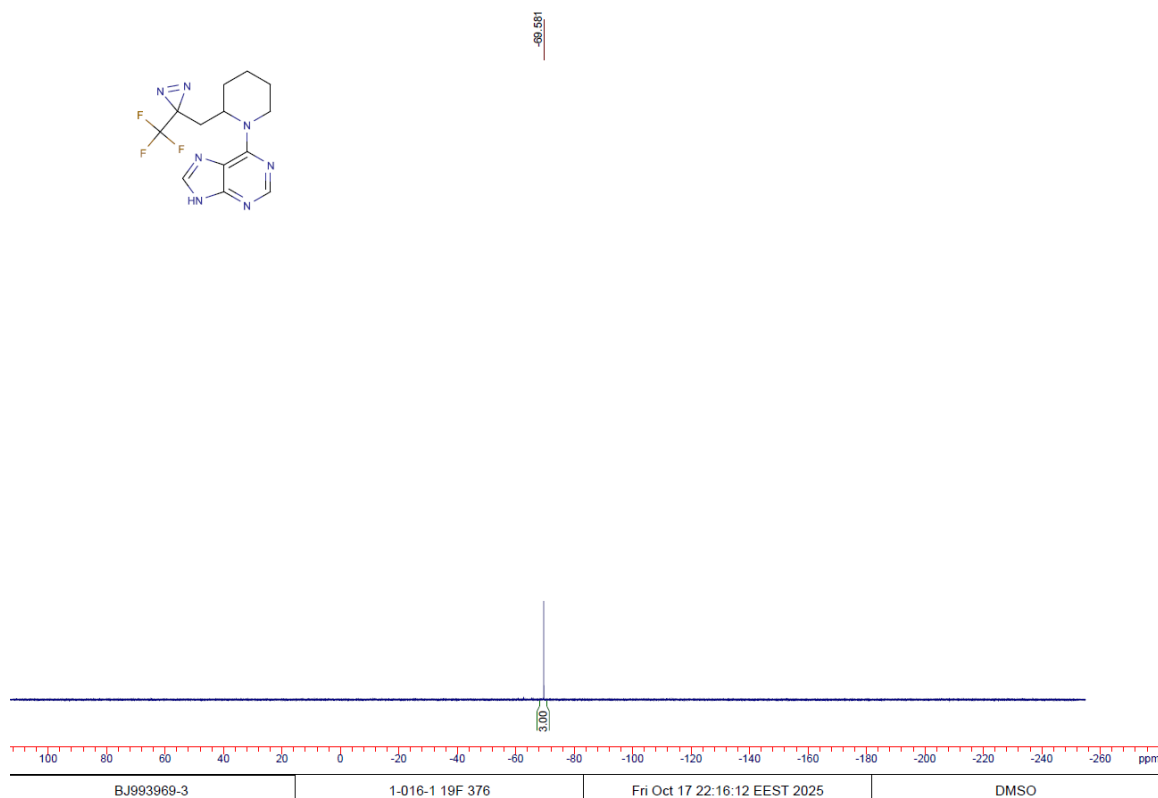


Рис. 2.11 ^{19}F ЯМР 6-(2-((3-(трифторметил)-3*H*-діазирин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)-9*H*-пурин **3c**

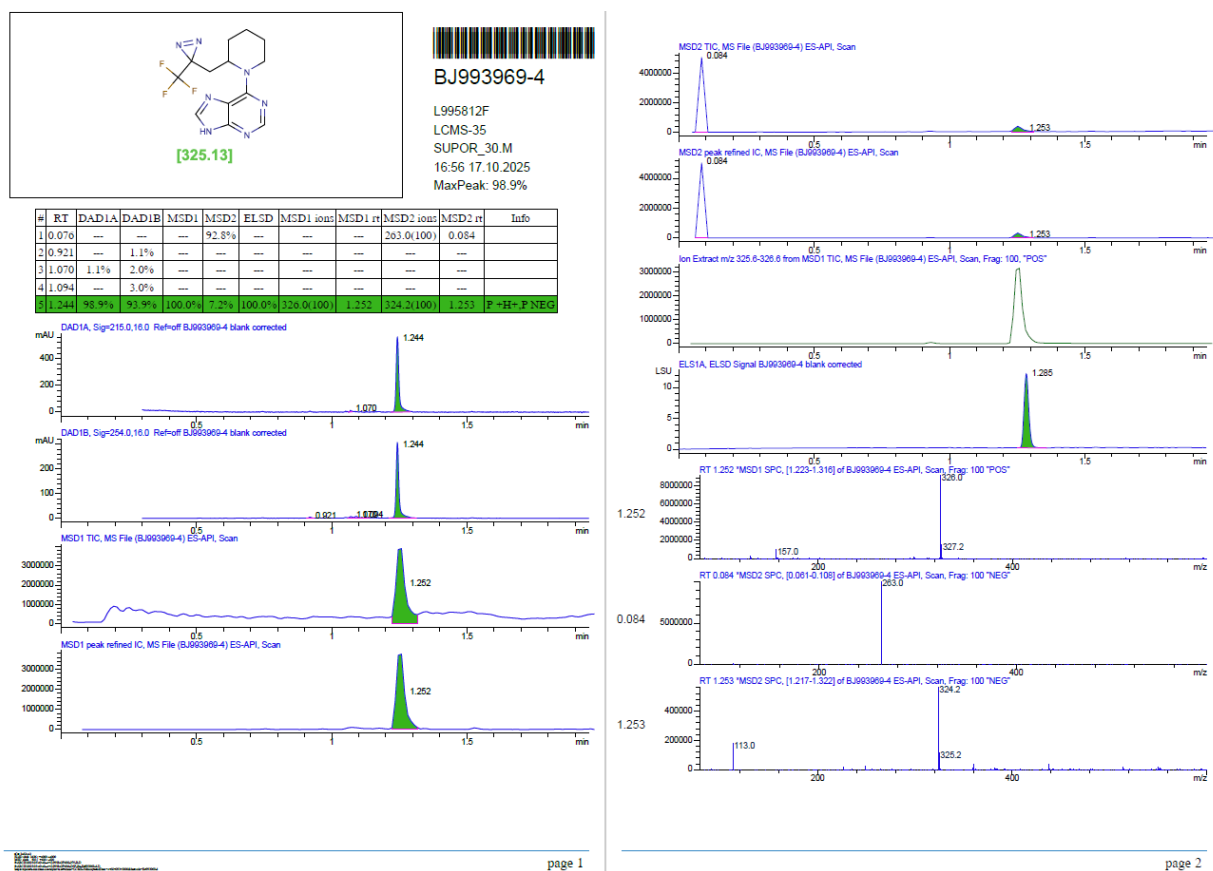


Рис. 2.12 хромото-мас 6-(2-((3-(трифторметил)-3*H*-діазирин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)-9*H*-пурин **3c**

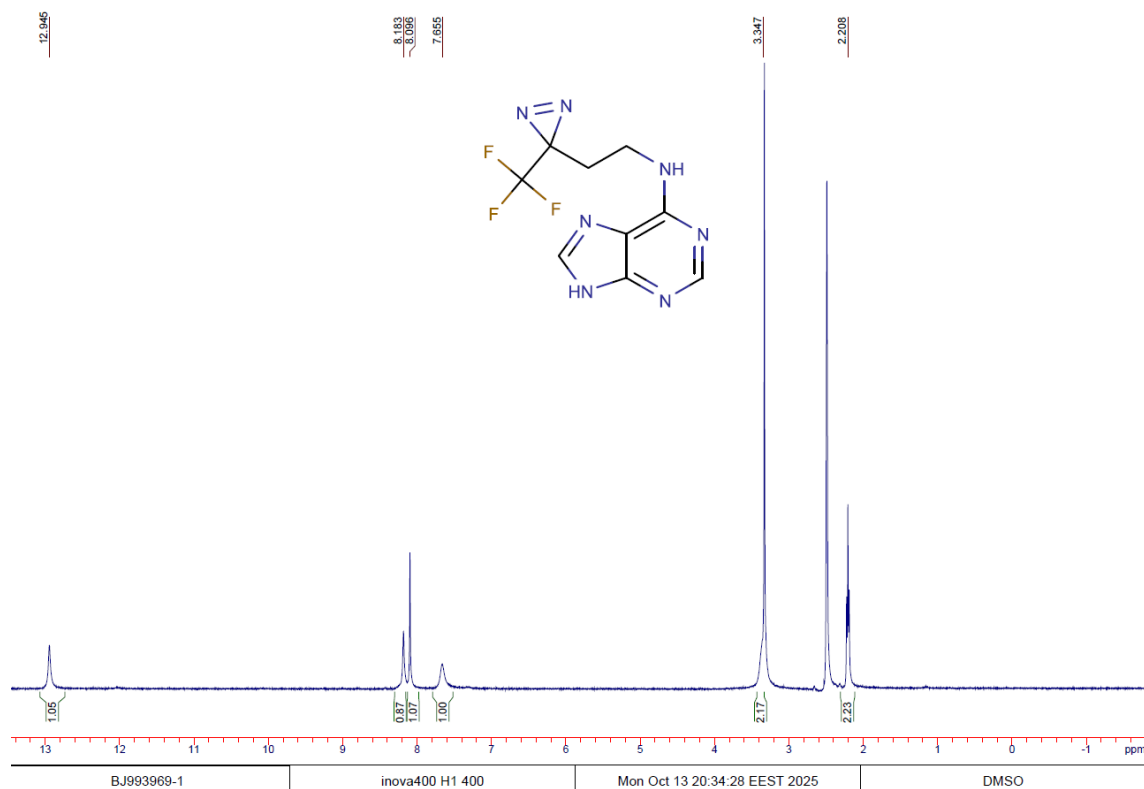


Рис. 2.13 ¹H ЯМР N-(2-(3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)етил)-9H-пурин-6-амін **3d**

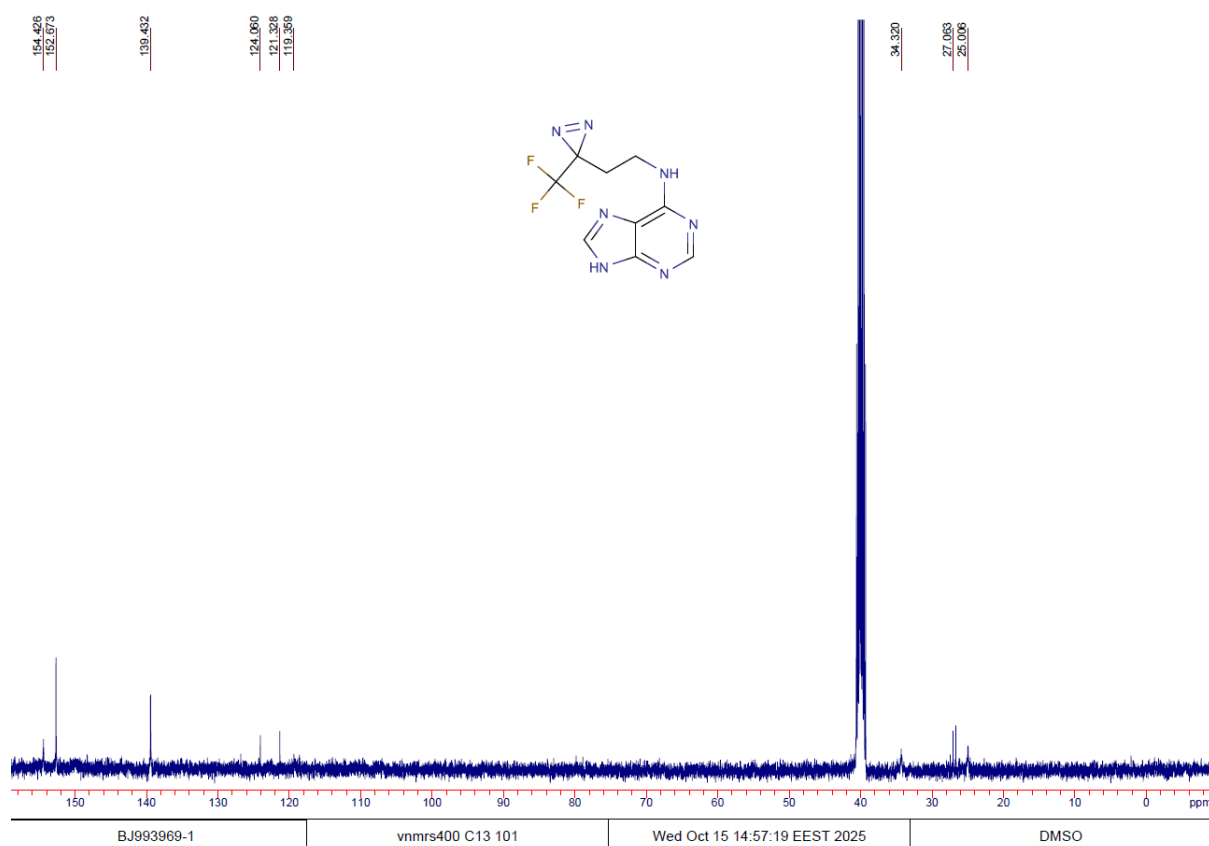


Рис. 2.14 ¹³C ЯМР N-(2-(3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл)етил)-9H-пурин-6-амін **3d**



Рис. 2.15 ^{19}F ЯМР N-(2-(3-(трифторметил)-3*H*-діазири-3-іл)етил)-9*H*-пури-6-амін **3d**

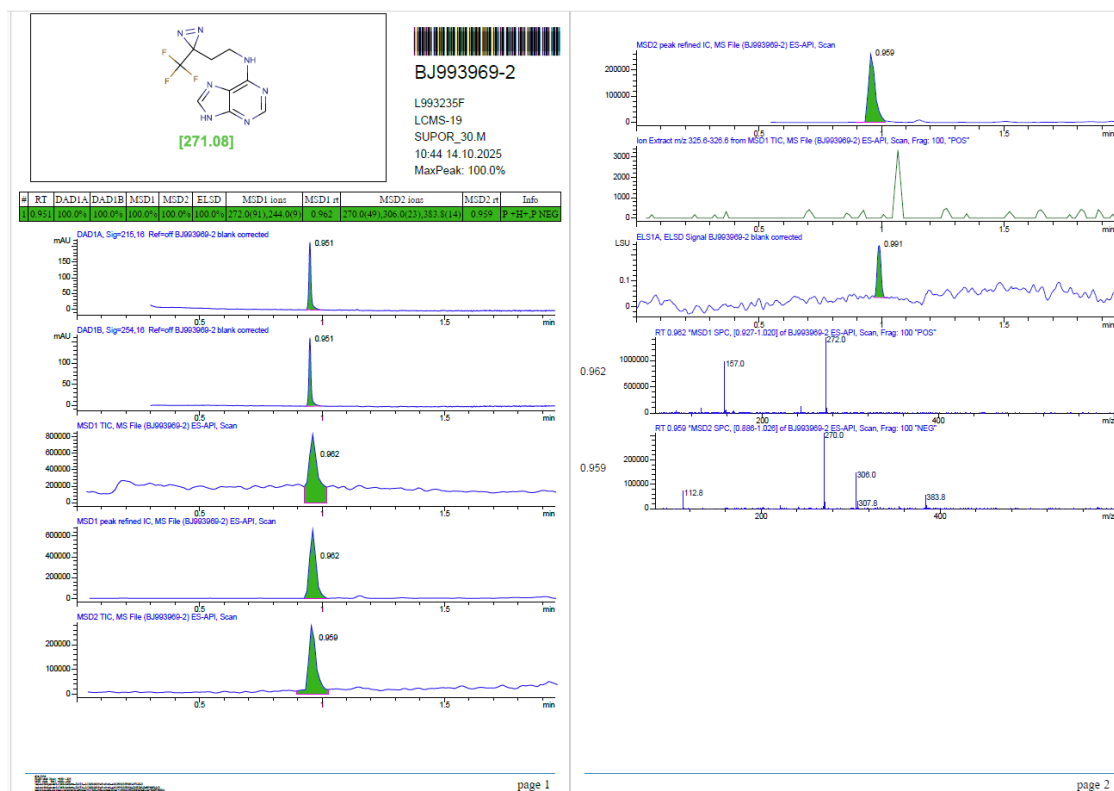
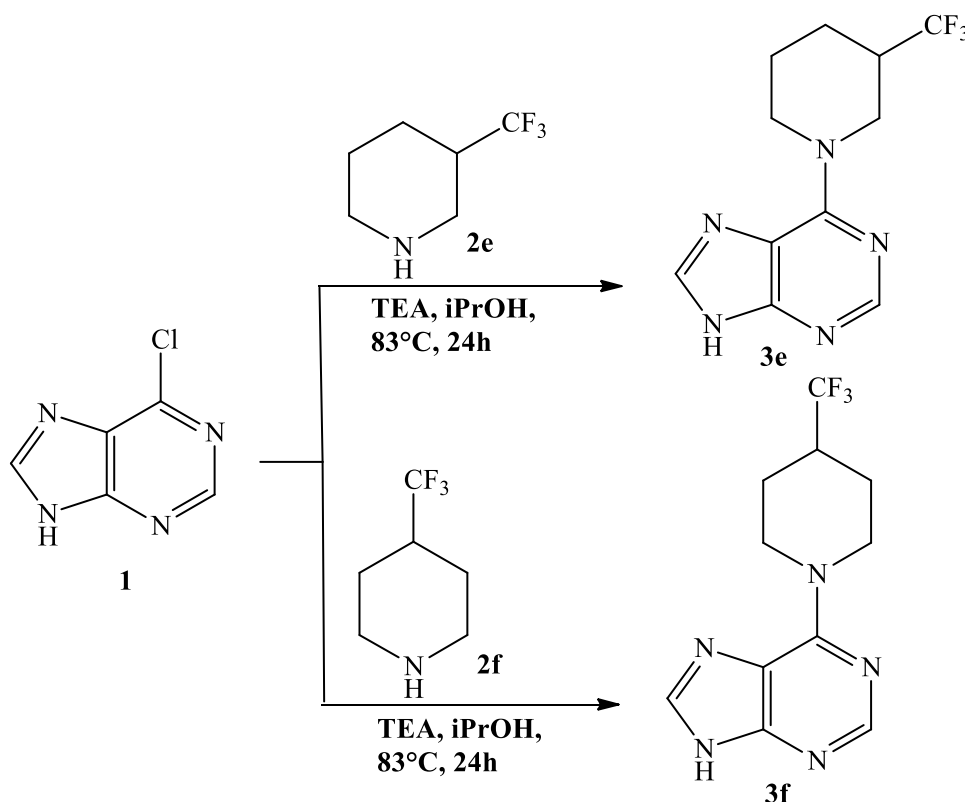


Рис. 2.16 хромато-мас N-(2-(3-(трифторметил)-3*H*-діазири-3-іл)етил)-9*H*-пури-6-амін **3d**

2.3 Реакція нуклеофільного заміщення з 3-(трифторметил)піперидином та 4-(трифторметил)піперидином

Вихідною речовиною був 6-хлоро-9*H*-пурину **1**, реакція проводилась в ізопропанолі в закритій посудині, як основу використовували триетиламін. В результаті перемішування реакційної суміші продовж 24 години при температурі 83°C було отримано 6-(3-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9*H*-пурин **3e** та 6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9*H*-пурин **3f**.

Схема 2.2.3.



Будову синтезованих сполук надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H -, ^{13}C та ^{19}F -спектроскопії, хромато-мас- спектроскопії.

Так для отриманих сполук **3e**, **3f**, були зняті спектри ЯМР ^1H (Рис. 2.17, 2.21), ЯМР ^{13}C (Рис. 2.18, 2.22), ЯМР ^{19}F (Рис. 2.19, 2.23) та, хромато-мас спектри (Рис. 2.20, 2.24).

Спектри ЯМР ^1H надійно підтверджують утворення продуктів реакції нуклеофільного заміщення **3e**, **3f** відсутністю сигналів вихідних NH- груп піперидинів **2e**, **2f** при 9.4-9.5 м.д.

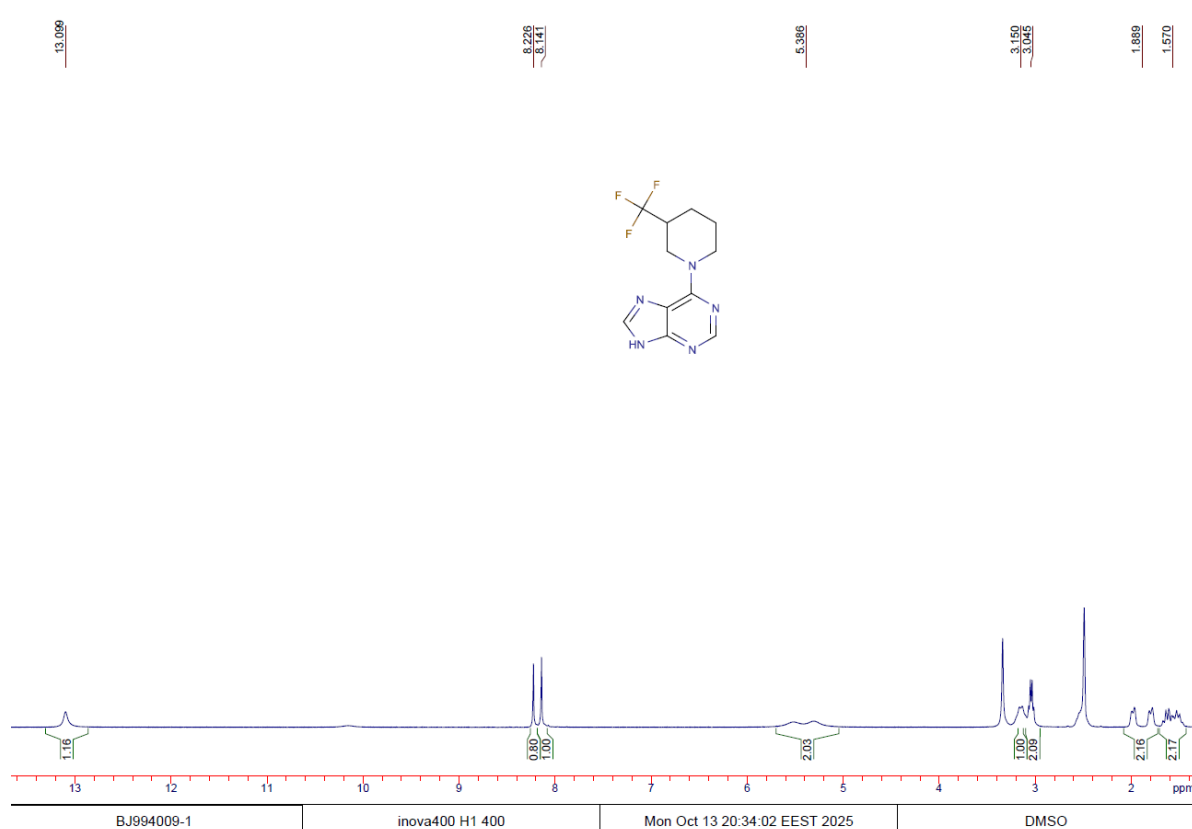


Рис. 2.17 ¹H ЯМР 6-(3-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин **3e**

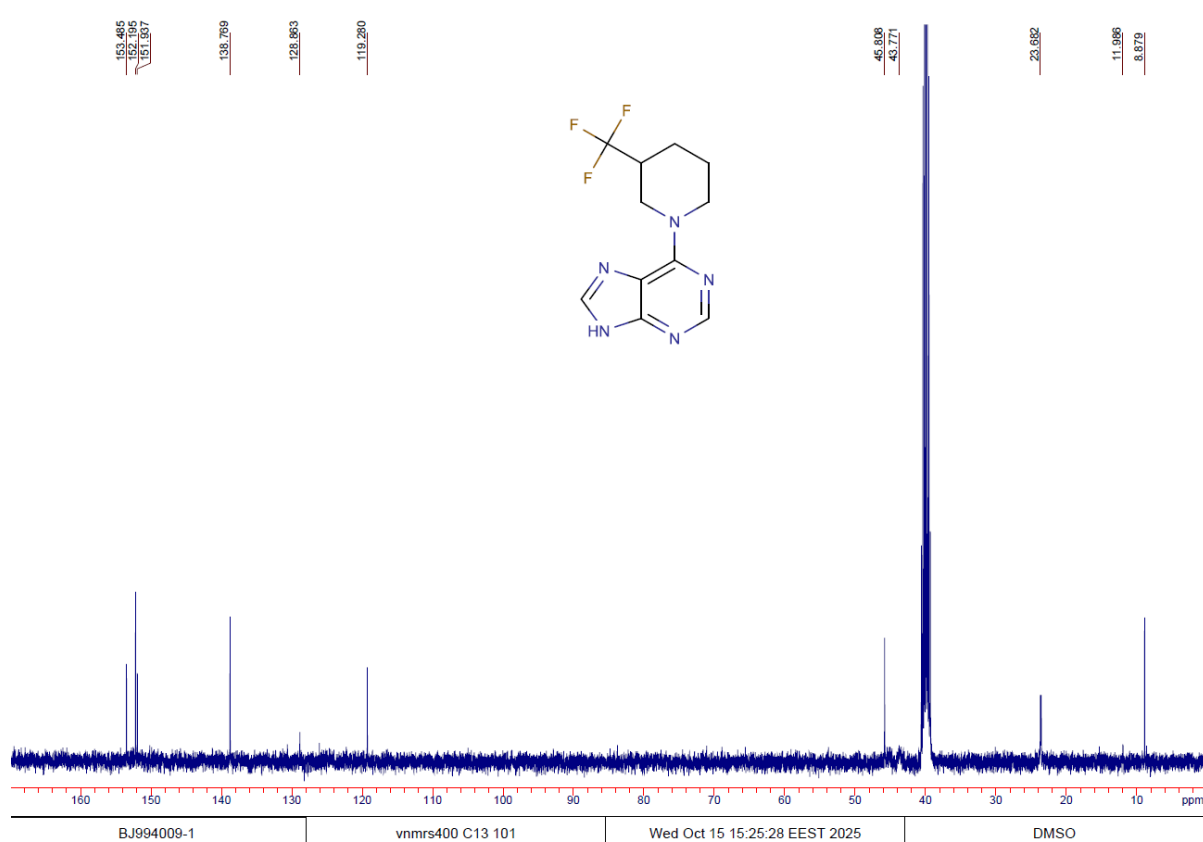


Рис. 2.18 ¹³C ЯМР 6-(3-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин **3e**

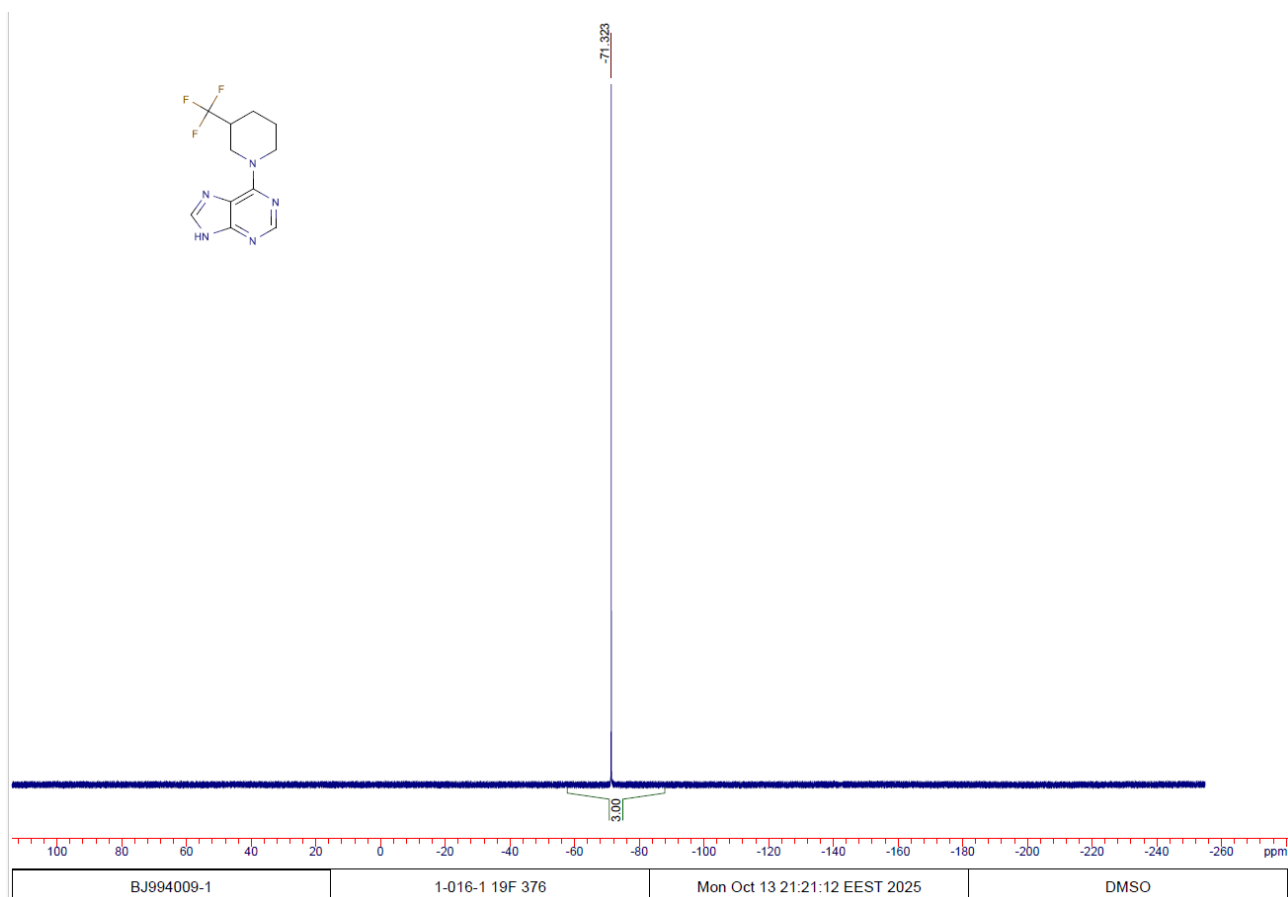
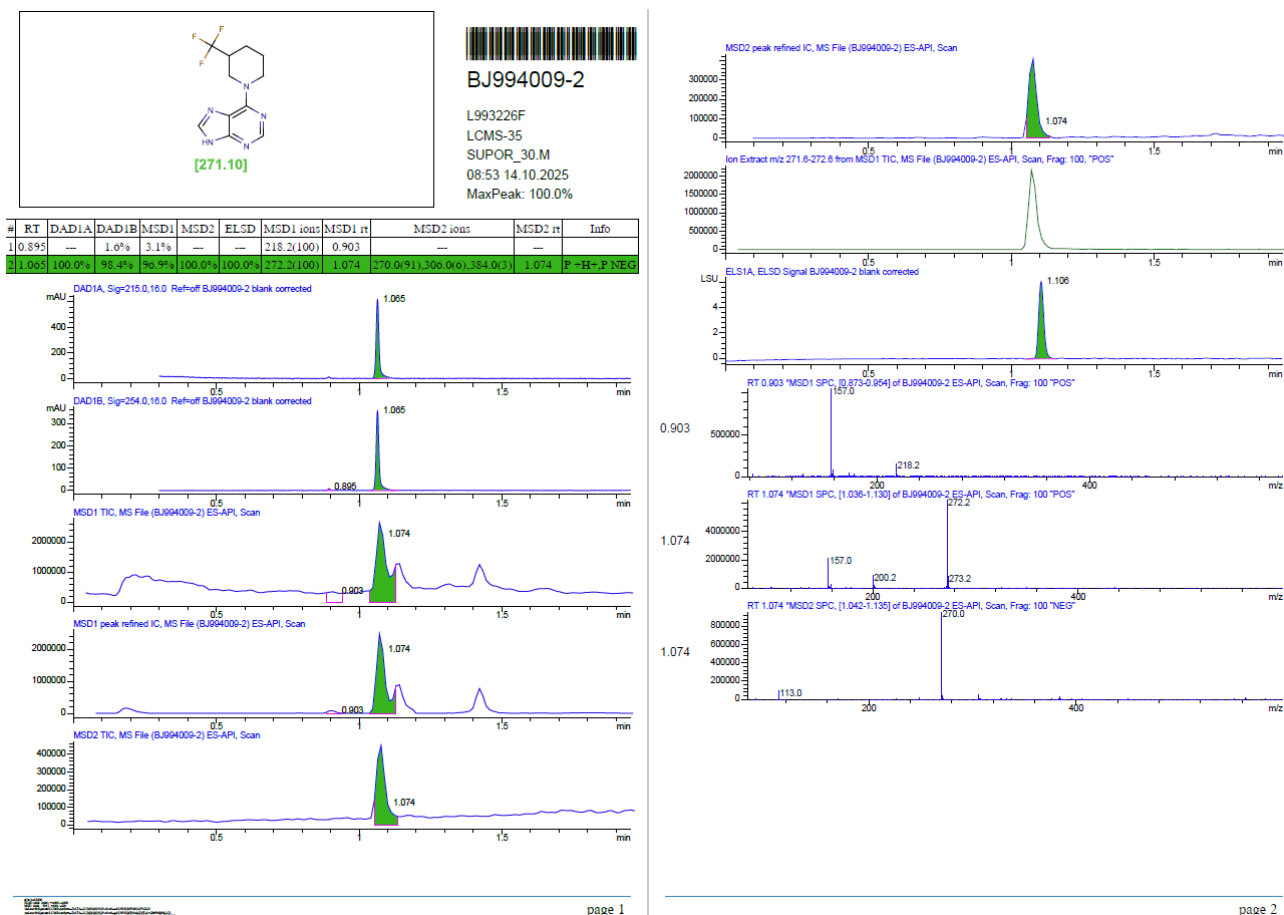
Рис. 2.19 ¹⁹F ЯМР 6-(3-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3е

Рис. 2.20 Хромато-мас 6-(3-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3е

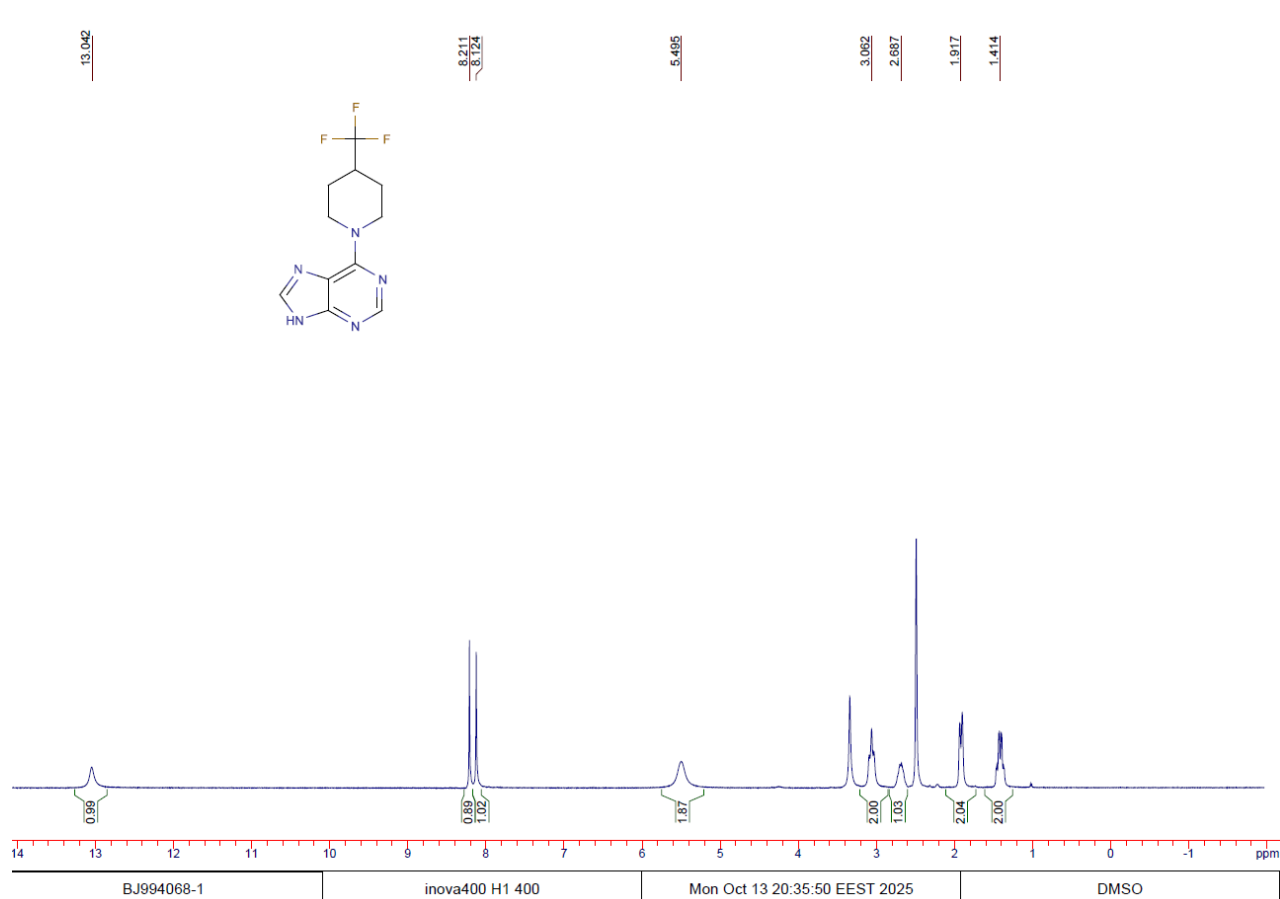


Рис. 2.21 ¹H ЯМР 6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3е

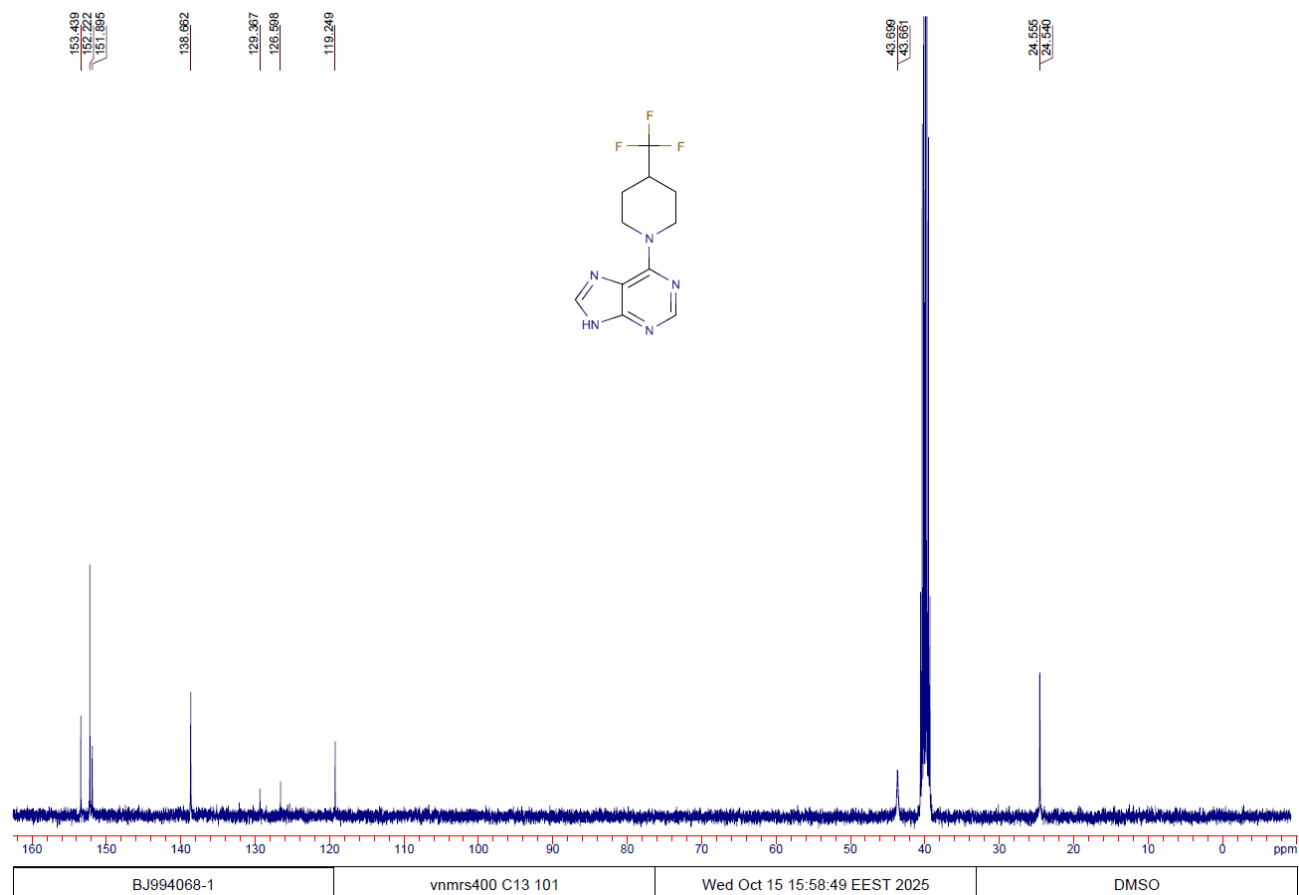


Рис. 2.22 ¹³C ЯМР 6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3е

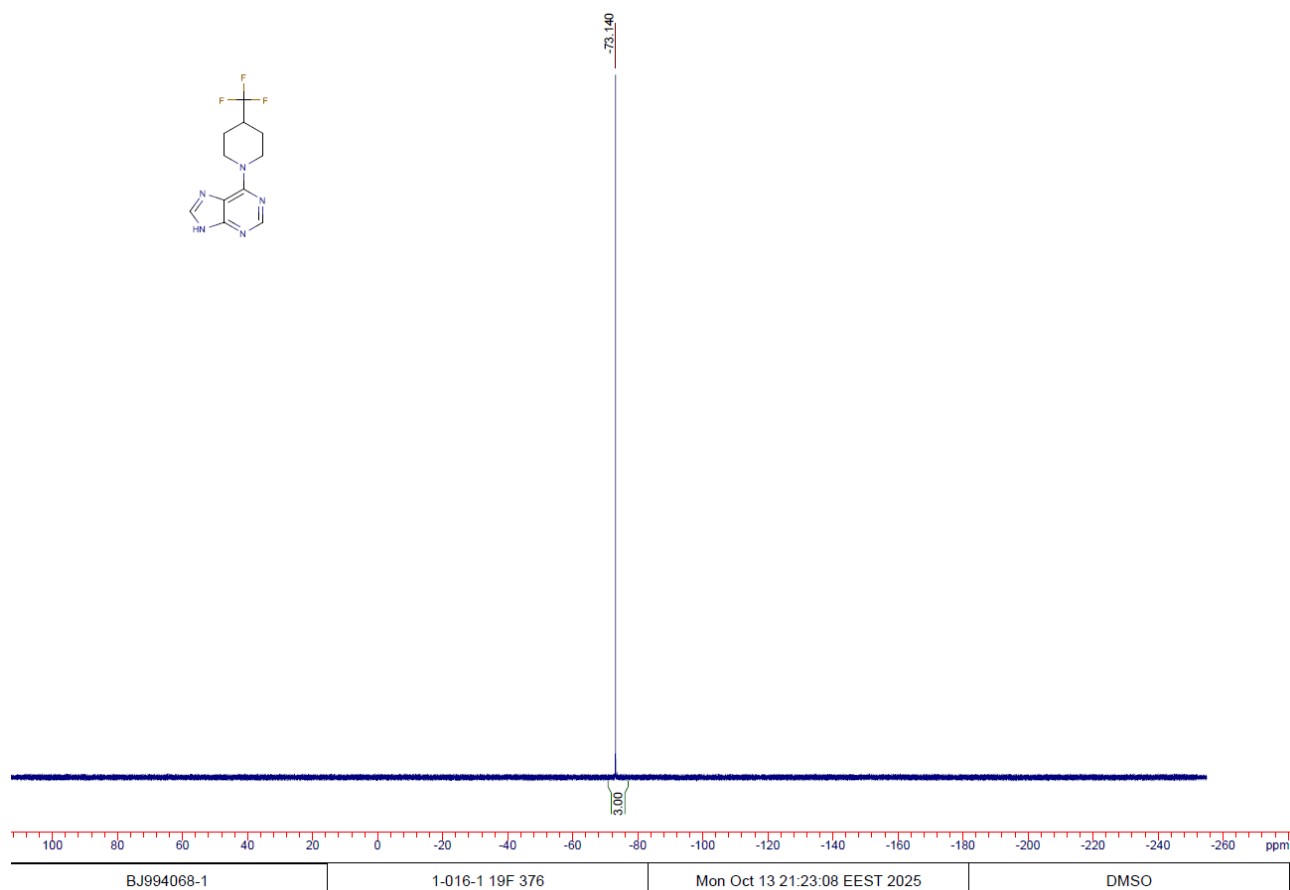
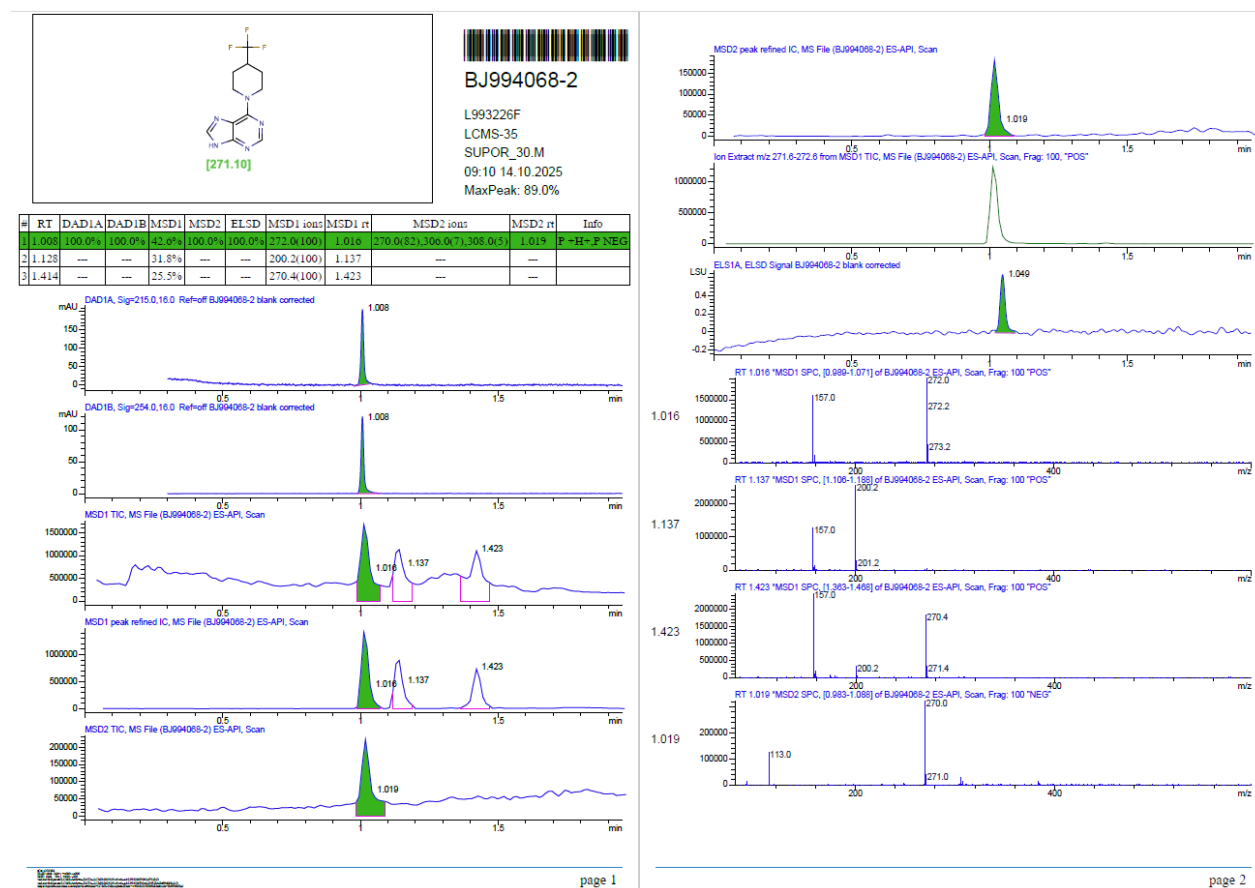
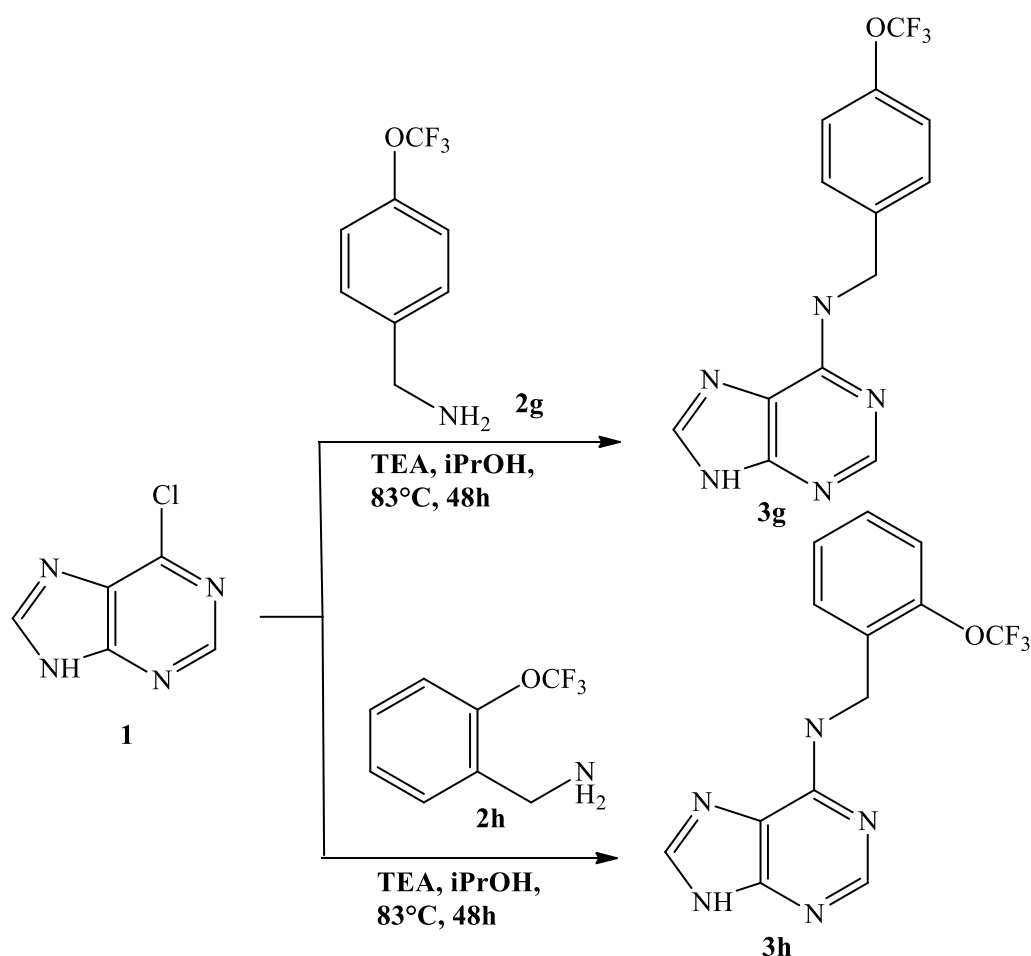
Рис. 2.23 ^{19}F ЯМР 6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3е

Рис. 2.24 Хромато-мас 6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3е

2.4 Реакція нуклеофільного заміщення з (4-(трифторметокси)феніл)метан-аміном та (2-(трифторметокси)феніл)метанаміном

Вихідною сполукою був 6-хлоро-7H-пурин **1**. Реакцію проводили в ізопропанолі в герметично закритій посудині, триетиламін застосовували як основу. Реакційну суміш перемішували при 83 °С протягом 48 годин. В результаті утворилися цільові продукти: N-(4-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3g** та N-(2-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3h**.

Схема 2.2.4.



Будову синтезованих сполук надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H -, ^{13}C та ^{19}F -спектроскопії, хромато-мас- спектроскопії.

Так для отриманих сполук **3g**, **3h**, були зняті спектри ЯМР ^1H (Рис. 2.25, 2.29), ЯМР ^{13}C (Рис. 2.26, 2.30), ЯМР ^{19}F (Рис. 2.27, 2.31) та, хромато-мас спектри (Рис. 2.28, 2.32). Спектри ЯМР ^1H надійно підтверджують утворення продуктів реакції нуклеофільного заміщення **3g**, **3h**, а саме наявністю сигналів NH групи

при 8.294 та 8.229 м.д., а не сигналів NH_2 групи в області 1.5-2 м.д. вихідних бензиламінів **2g,h**.

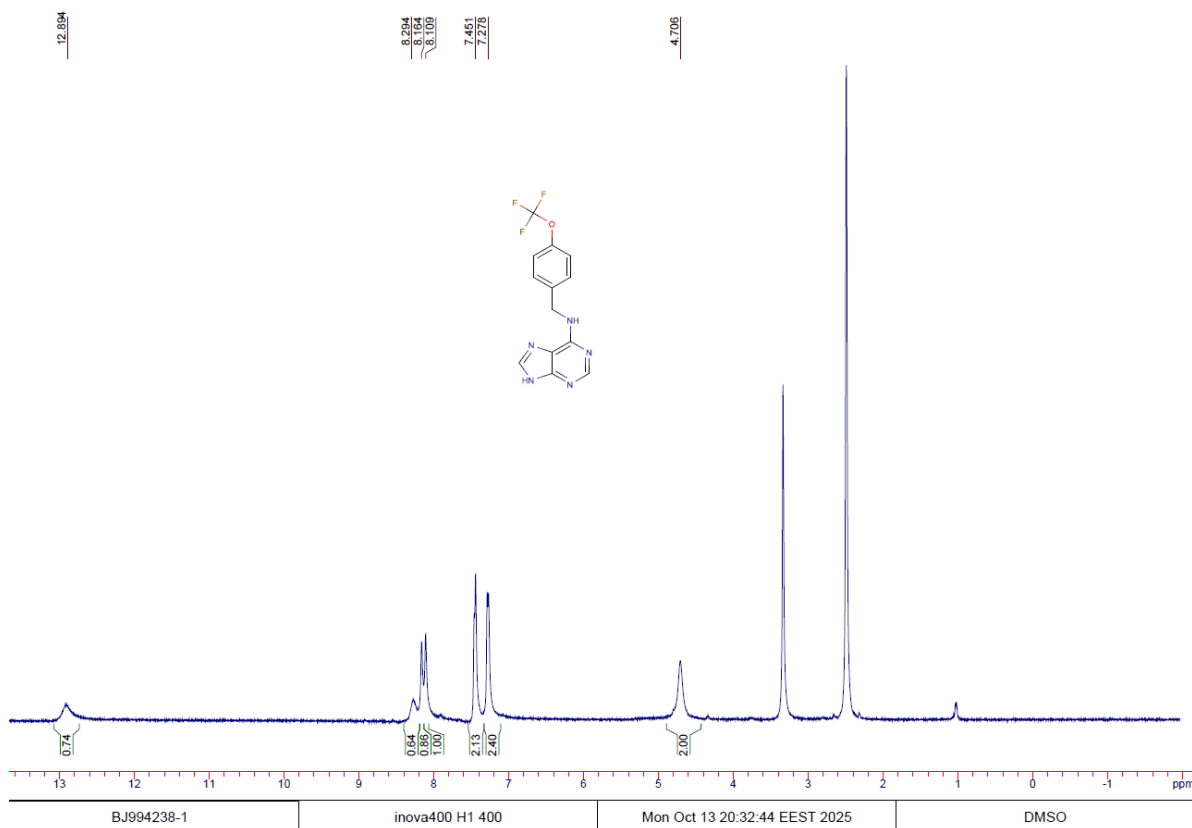


Рис. 2.25 ¹H ЯМР N-(4-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3g**

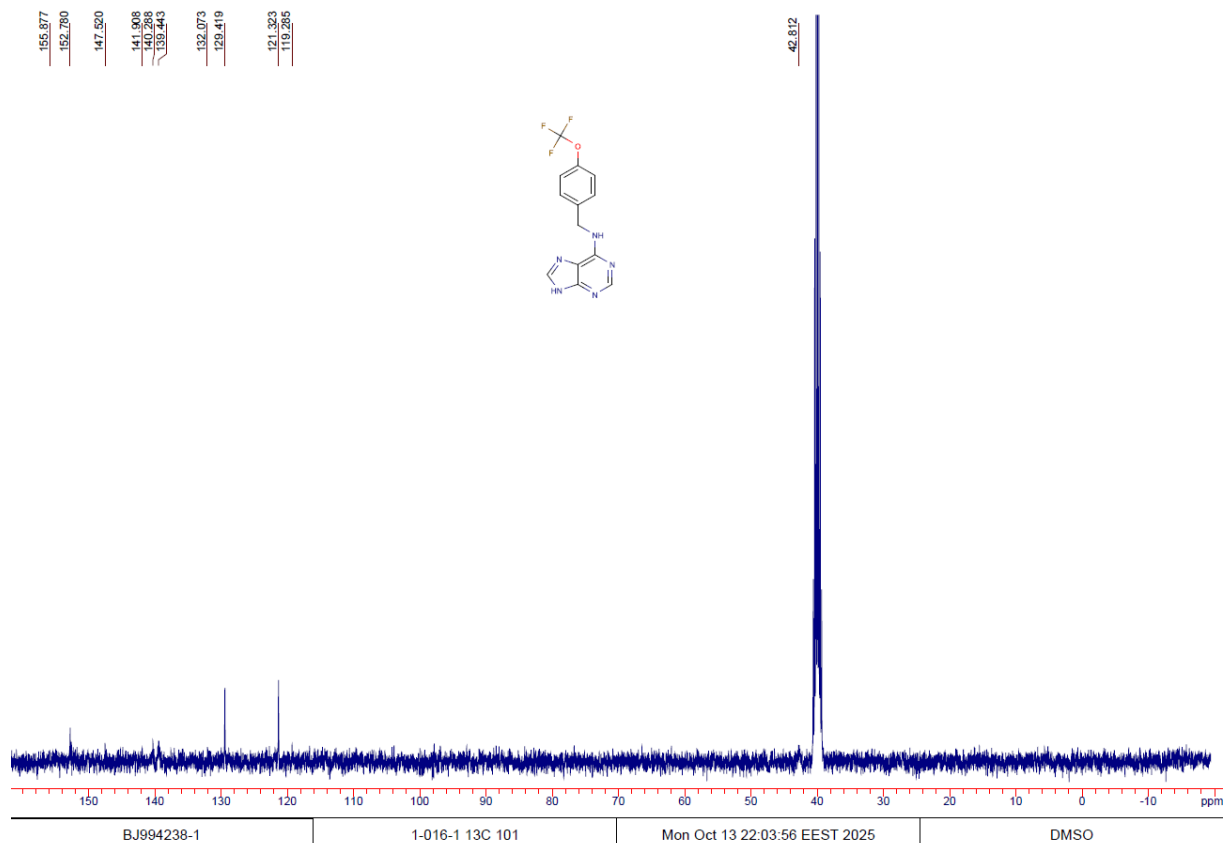
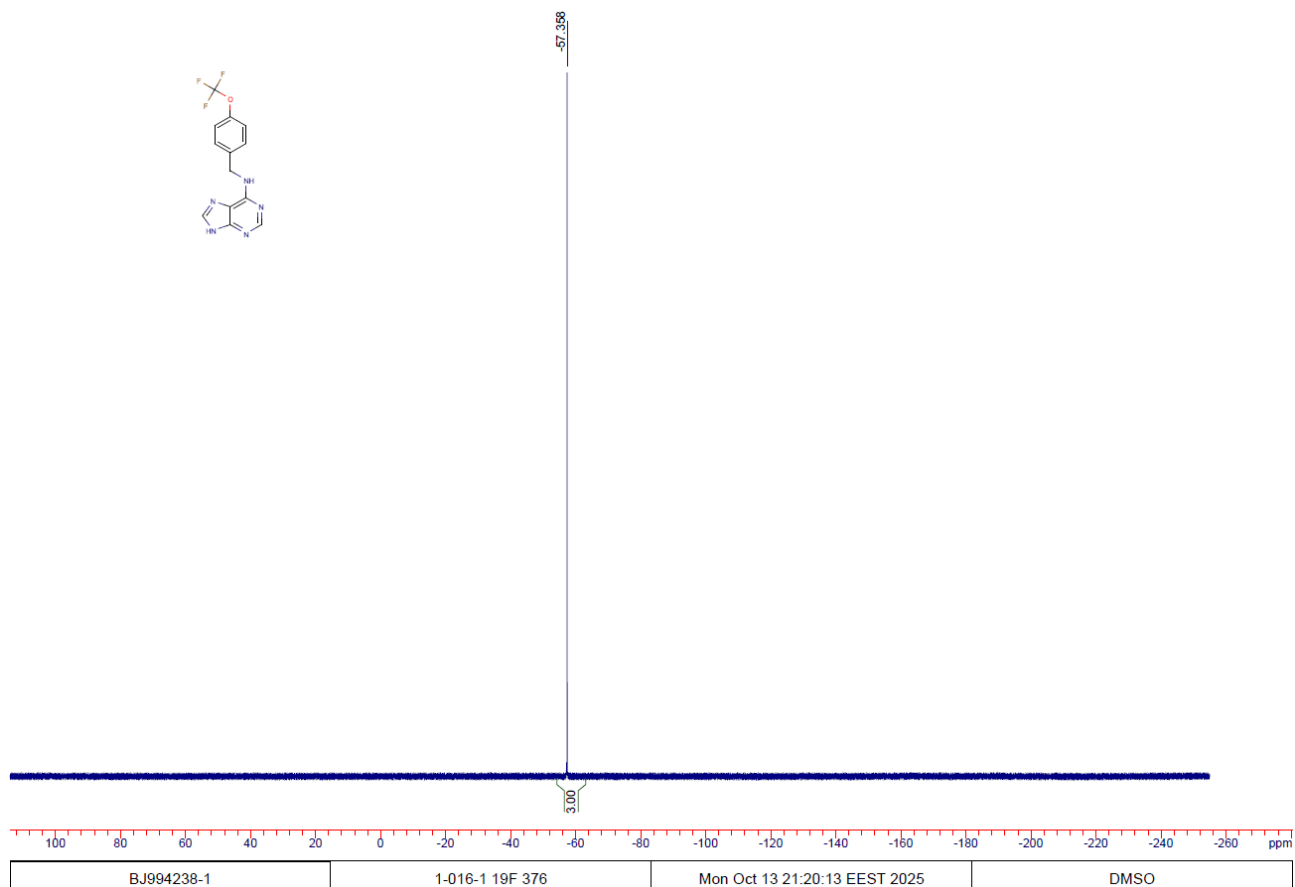
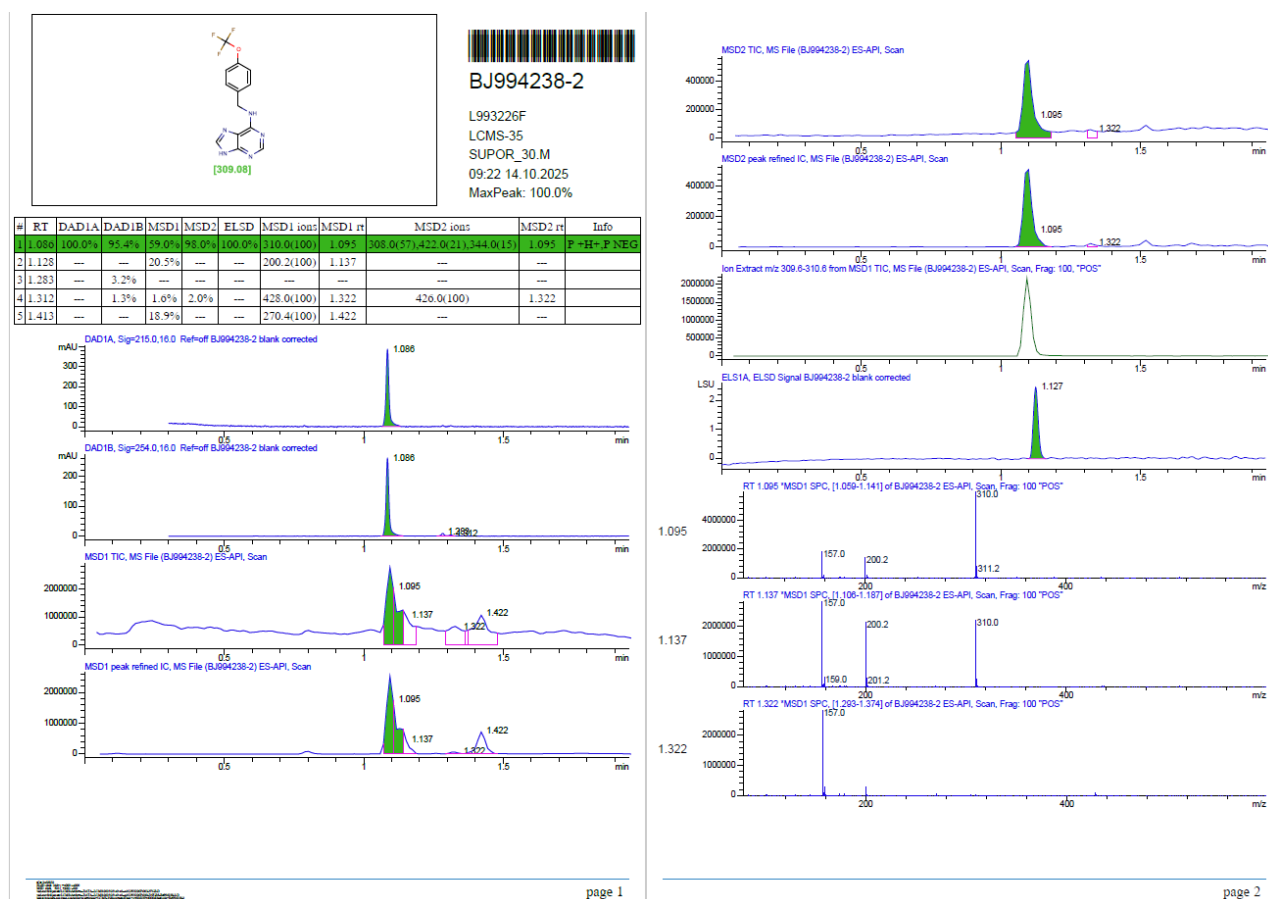


Рис. 2.26 ¹³C ЯМР N-(4-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3g**

Рис. 2.27 ¹⁹F ЯМР N-(4-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3g**Рис. 2.28 Хромато-мас N-(4-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3g**

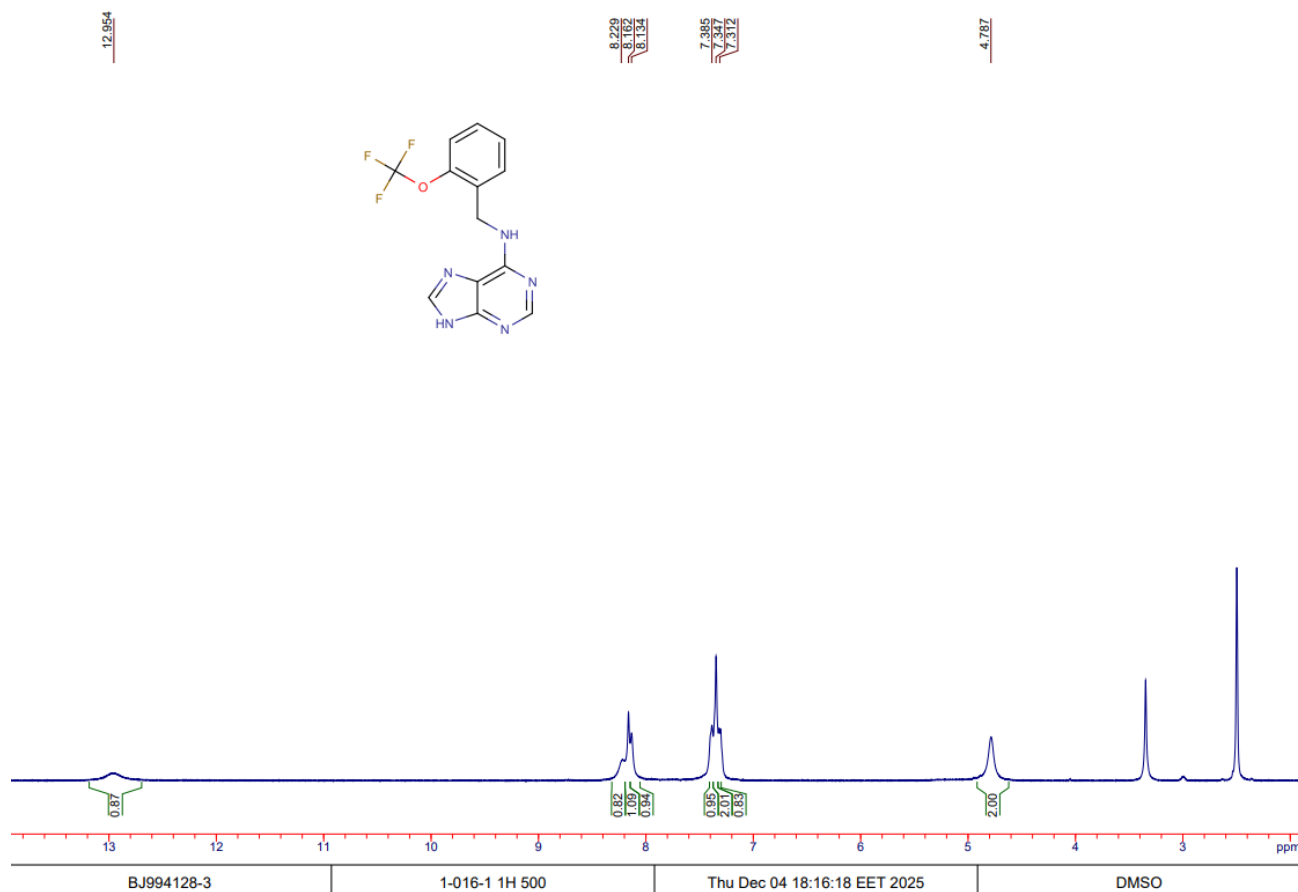


Рис. 2.29 ¹H ЯМР N-(2-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3h**

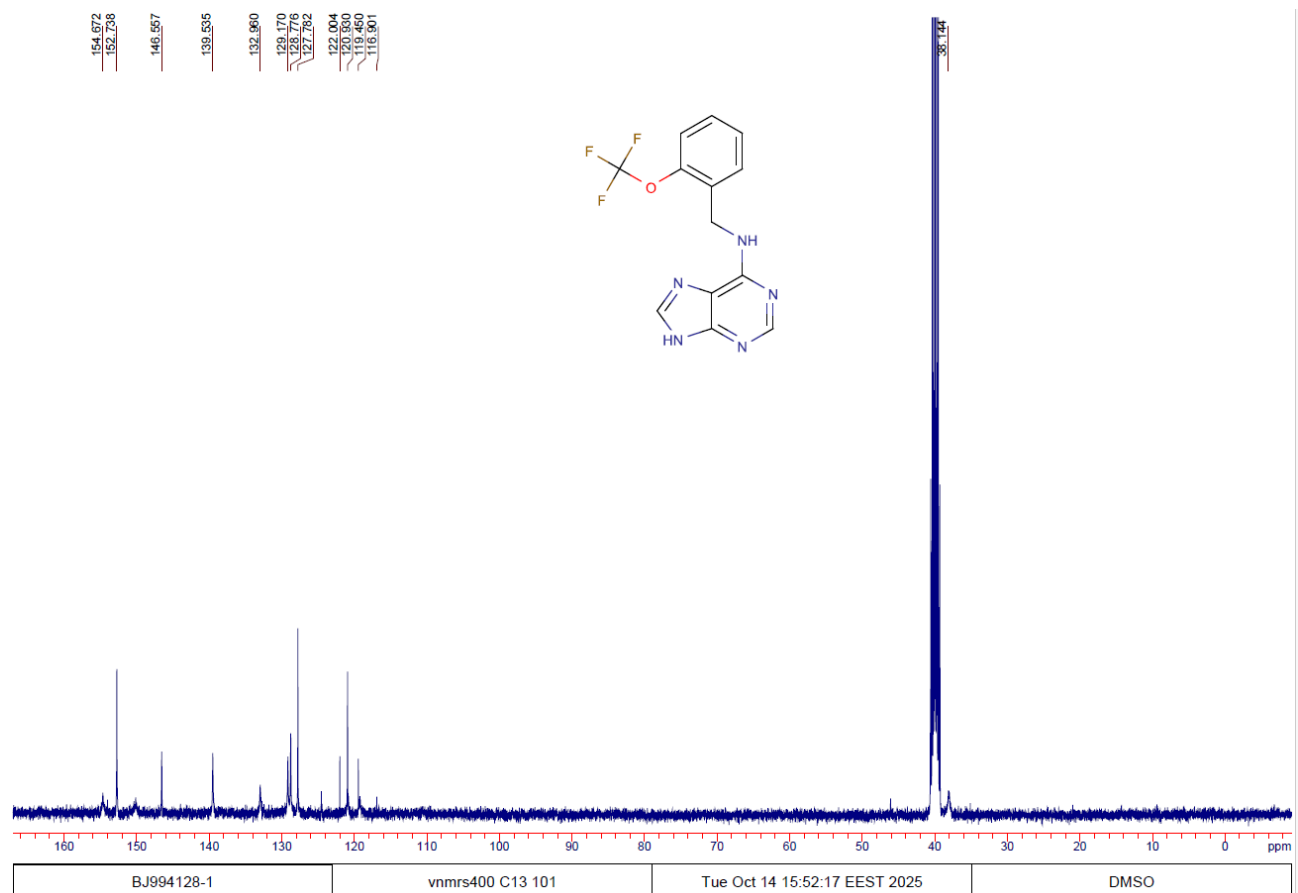
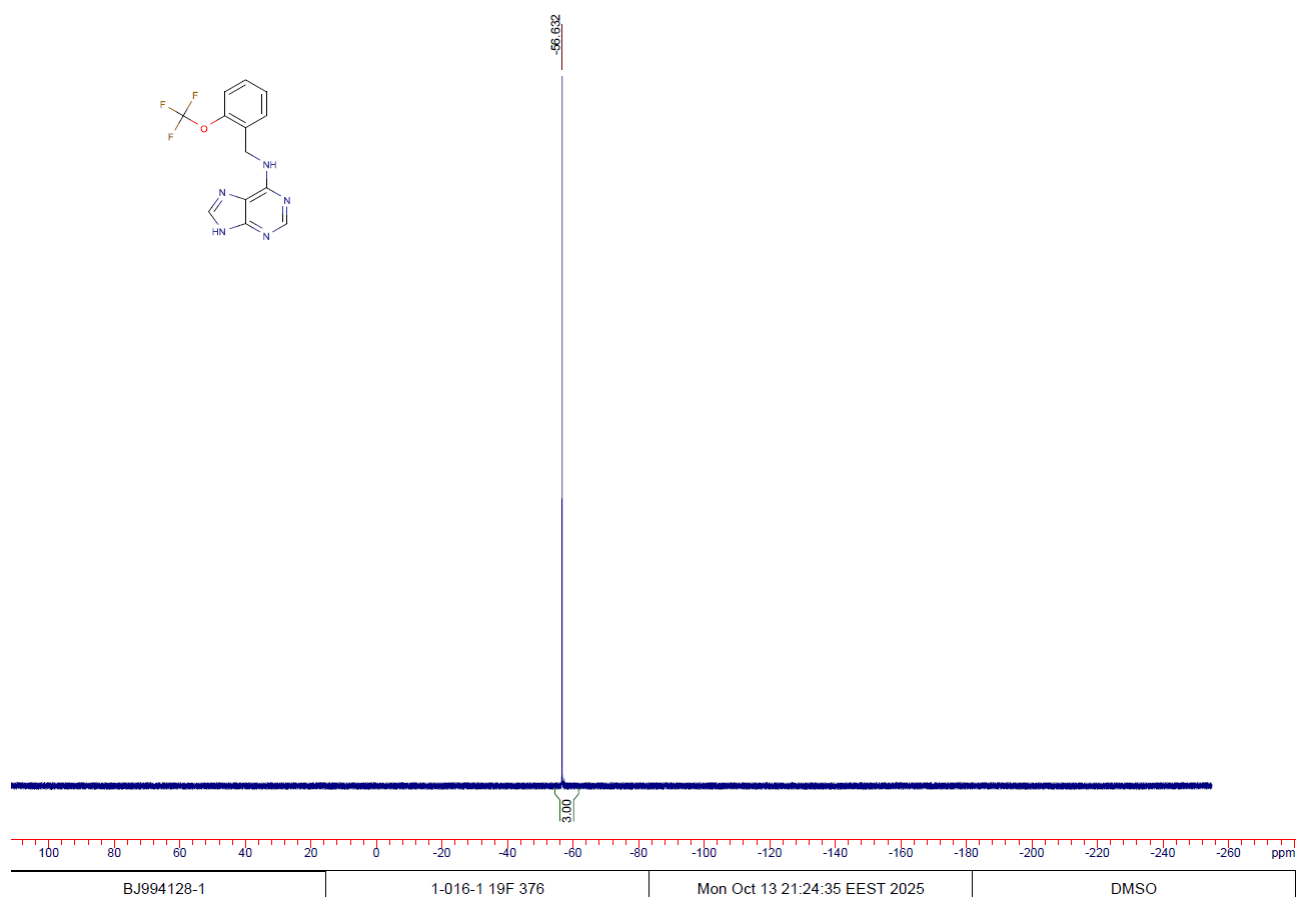
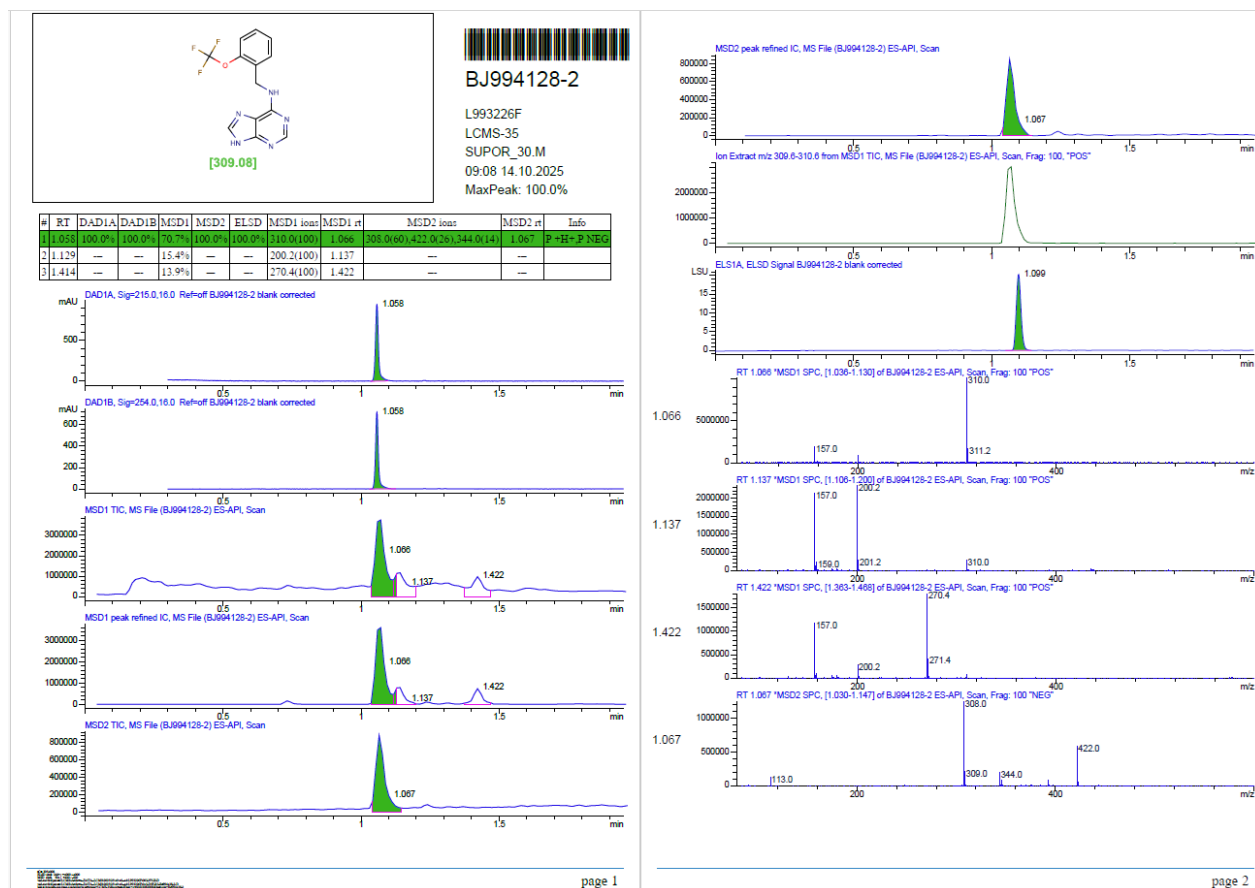


Рис. 2.30 ¹³C ЯМР N-(2-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3h**

Рис. 2.31 ^{19}F ЯМР N-(2-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3h**Рис. 2.32 Хромато-мас N-(2-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3h**.

Реакції отримання цільових продуктів (**3a-h**) є чітким прикладом реакцій ароматичного нуклеофільного заміщення S_NAr . Провівши аналіз отриманих результатів, можна провести чітку залежність, умов реакції від нуклеофільності амінів (**2a-h**) та їх стеричної будови.

У випадку з піперидинами **2e,f** та бензиламінами **2g,h** реакція пройшла доволі швидко з високими виходами, через високу нуклеофільність вторинних амінів – піперидинів **2e,f** та в молекулі бензиламіну весь електронегативний вплив бензенового кільця нівелюється метиленовою ($-CH_2-$) групою зберігаючи високу нуклеофільність та основність аміногрупи. У випадку з аліфатичними ациклічними амінами **2a,b** повільне проходження реакції пояснюється негативним індуктивним ефектом $-CF_3$ групи, внаслідок чого знижується, нуклеофільність атома нітрогену. Для сполук з діазериновим фрагментом, це пояснюється низькою розчинністю амінів **2b,c**.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN82(c)75-932), розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer ЧН Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії НВП «УКРОРГСИНТЕЗ». Температури плавлення усіх синтезованих речовин визначались на приладі Сиволобова.

Синтези сполук виконувались згідно з правилами техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії (Додаток)

3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

N-(3,3,3-трифторпропіл)-9H-пурин-6-амін 3a. У банку на 20 мл, оснащену магнітною мішалкою, додали 6-хлор-9H-пурин (1 г, 6,47 ммоль) та 3,3,3-трифторпропан-1-амін (1,46 г, 12,94 ммоль), далі додали ізопропіловий спирт (19 мл) та TEA (1,96 г, 19,41 ммоль, 2,71 мл) , закриту банку нагрівали на масляній бані при температурі 83°C , протягом 96 год. Після проходження реакції реакційну суміш упарювали на ротаційному випаровувачі, заливали водою (25 мл) і фільтрували.

Вихід: 80%, осад бежевого кольору, $T_{\text{пл.}}$ 230°C . Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч: CH_2CF_3 2.529-2.716 (м, 2H), CH_2 3.720 (т, 2H), CNH 7.777 (с, 1H), $\text{CH}_{\text{імідазол}}$ 8.114 (с, 1H), $\text{CH}_{\text{піримідин}}$ 8.218 (с, 1H), $\text{NH}_{\text{імідазол}}$ 12.929 (с, 1H) Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: (C7) 33.182, (C6) 33.759, (C3) 118.851, (CF_3) 125.923, (C5) 128.677, (C1) 139.744, (C2) 152.677, (C4) 154.247. ЯМР ^{19}F , ДМСО- d_6 , δ , м.ч CF_3 - 64.228 (с, 3F) Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z : 232 $[\text{M}+1]$ (98.2%). Вирахувано для $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5$, %: C, 41.56; H, 3.49; F, 24.65; N, 30.29. Знайдено, %: C, 41.66; H, 3.39; F, 24.55; N, 30.39.

N-(4,4,4-трифторбутил)-9H-пурин-6-амін 3b. У банку на 20 мл, оснащену магнітною мішалкою, додали 6-хлор-9H-пурин (1 г, 6,47 ммоль) та 4,4,4-трифторбутан-1-амін (1,64 г, 12,94 ммоль), далі додали ізопропіловий спирт (19

мл) та ТЕА (1,96 г, 19,41 ммоль, 2,71 мл) , закрити банку нагрівали на масляній бані при температурі 83°C, протягом 96 год. Після проходження реакції реакційну суміш упарювали на ротаційному випаровувачі, заливали водою (25 мл) і фільтрували.

Вихід: 85%, осад бежевого кольору, *T_{пл}*. 210°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч: CH₂CF₃ 1.813 (м, 2H), CH₂ 2.297 (м, 2H), CH₂N 3.554 (т, 2H), CNH 7.756 (с, 1H), CH_{імідазол} 8.100 (с, 1H), CH_{піримідин} 8.192 (с, 1H), NH_{імідазол} 12.876 (с, 1H) Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.ч.: (C7) 22.334, (C8) 30.625, (C6) 30.902, (C3) 126.746, (CF₃) 129.493, (C5) 132.239, (C1) 139.429, (C2) 152.738, (C4) 154.528. ЯМР ¹⁹F, ДМСО-d₆, δ, м.ч CF₃ -65.290 (с, 3F) Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z: 246 [M+1] (100%). Вираховано для C₉H₁₀F₃N₅, %: C, 44.08; H, 4.11; F, 23.24; N, 28.56. Знайдено, %: C, 44.13; H, 4.16; F, 23.34; N, 30.39.

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

6-(2-((3-(трифторметил)-3*H*-діазирин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)-9*H*-пурин 3с. У банку на 8 мл, забезпечену магнітною мішалкою, додали 6-хлор-9*H*-пурин (1 г, 6,47 ммоль) та 2-[[3-(трифторметил)діазирин-3-іл]метил]піперидин (1,47 г, 7,12 ммоль), далі додали ДМФ (7 мл) та ДПЕА (2,51 г, 19,41). ммоль, 3,38 мл) , закрити банку нагрівали на масляній бані при температурі 110°C, протягом 48 год. Після проходження реакції реакційну суміш упарювали, заливали водою (150 мл) і фільтрували.

Вихід: 25%, осад жовтого кольору, *T_{пл}*. 190°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч: CH₂ піперидин CN₂CF₃ 2.325 (м, 2H), CH₂піперидин(2,4) 1.73-1.62 (м, 4H), CH₂піперидин(3) 1.61-1.31 (м, 2H), CH₂піперидин(1) 3.352 (м, 2H)., CH піперидин 3.024 (м, 1H), CH_{імідазол} 8.110 (с, 1H), CH_{піримідин} 8.209 (с, 1H), NH_{імідазол} 13.048 (с, 1H) Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.ч.: (C8) 18.089, (C7) 24.131, (C9) 24.965, (C11) 25.866, (CN₂) 26.260, (C6) 27.421, (C10) 30.743, (C3) 118.560, (CF₃) 120.600, (NHCHN) 133.839, (C1) 137.682, (C2) 151.232, (C4) 152.749. ЯМР ¹⁹F, ДМСО-d₆, δ, м.ч CF₃ -69.581 (с, 3F) Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z: 326 [M+1] (98.9%). Вираховано для C₁₃H₁₄F₃N₇, %: C, 48.00; H, 4.34; F, 17.52; N, 30.14. Знайдено, %: C, 48.06; H, 4.40; F, 17.46; N, 30.08.

N-(2-(3-(трифторметил)-3*H*-діазиридин-3-іл)етил)-9*H*-пуридин-6-амін 3d. У банку на 8 мл, забезпечену магнітною мішалкою, додали 6-хлор-9*H*-пуридин (1 г, 6,47 ммоль) та 2-[3-(трифторметил)діазиридин-3-іл]етанамін (1,09 г, 7,12 ммоль), далі додали ДМФ (7 мл) та ДПЕА (2,51 г, 19,41 ммоль, 3.38 мл), закрити банку нагрівали на масляній бані при температурі 110°C, протягом 48 год. Після проходження реакції реакційну суміш упарювали, заливали водою (150 мл) і фільтрували.

Вихід: 25%, осад жовтого кольору, *T*_{пл}. 200°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч: CH₂CNCF₃ 2.208 (т, 2H), CH₂ 3.347 (м, 2H), CNH 7.655 (с, 1H), CH_{імідазол} 8.096 (с, 1H), CH_{піримідин} 8.183 (с, 1H), NH_{імідазол} 12.945 (с, 1H) Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.ч.: (C7) 25.006, (C6) 37.063, (CN₂) 34.320, (C3) 119.359, (CF₃) 121.328, (C5) 124.060, (C1) 139.432, (C2) 152.673, (C4) 154.426. ЯМР ¹⁹F, ДМСО-d₆, δ, м.ч CF₃ -69.618 (с, 3F) Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z: 272 [M+1] (100%). Вирахувано для C₉H₈F₃N₇, %: C, 39.86; H, 2.97; F, 21.02; N, 36.15. Знайдено, %: C, 36.83; H, 3.00; F, 21.10; N, 36.23.

3.3.Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

6-(3-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9*H*-пуридин 3e. У банку на 8 мл, забезпечену магнітною мішалкою, додали 6-хлор-9*H*-пуридин (1 г, 6,47 ммоль) та 3-(трифторметил)піперидин (1,49 г, 9,71 ммоль), далі додали ізопропіловий спирт (7 мл) та ТЕА (2,51 г, 24,79 ммоль, 3,46 мл), закрити банку нагрівали на масляній бані при температурі 83°C, протягом 24 год. Після проходження реакції реакційну суміш фільтрували, двічі промивали водою (2x25 мл).

Вихід: 70%, осад сірого кольору, *T*_{пл}. 185°C. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч.: CH₂піперидин(1) 3.045 (с, 2H), CH₂піперидин(3) 1.889 (м, 2H), CH₂піперидин(4) 1.570 (м, 2H). CH₂піперидин(5) 5.366 (м, 2H), CH_{піперидин(2)} 3.150 (м, 1H), CH_{імідазол} 8.141 (с, 1H), CH_{піримідин} 8.226 (с, 1H), NH_{імідазол} 13.099 (с, 1H) Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.ч.: (C8) 8.879, (C7) 11.986, (C9) 23.682, (C11) 43.771, (C6) 45.806, (C3) 119.280, (CF₃) 128.863, (NHCHN) 138.769, (C1) 151.937, (C2) 152.195, (C4) 153.485. ЯМР ¹⁹F, ДМСО-d₆, δ, м.ч CF₃ -71.323 (с, 3F) Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z: 272

[M+1] (100%). Вирахувано для $C_{11}H_{12}F_3N_5$, %: C, 48.71; H, 4.46; F, 21.01; N, 25.82. Знайдено, %: C, 48.82; H, 4.57; F, 21.10; N, 25.73.

6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин 3f. У банку на 8 мл, забезпечену магнітною мішалкою, додали 6-хлор-9H-пурин (1 г, 6,47 ммоль) та 4-(трифторметил)піперидин (1,49 г, 9,71 ммоль), далі додали ізопропіловий спирт (7 мл) та TEA (2,51 г, 24,79 ммоль, 3,46 мл), закрити банку нагрівали на масляній бані при температурі 83°C, протягом 24 год. Після проходження реакції реакційну суміш фільтрували, двічі промивали водою (2x25 мл).

Вихід: 75%, осад сірого кольору, $T_{пл}$ 190°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: $CH_{2\text{піперидин}(1.1)}$ 1.414 (м, 2H), $CH_{2\text{піперидин}(1.2)}$ 1.917 (м, 2H), $CH_{2\text{піперидин}(2.1)}$ 3.062 (м, 2H), $CH_{2\text{піперидин}(2.2)}$ 5.495 (м, 2H), $CH_{\text{піперидин}(3)}$ 2.687 (м, 1H), $CH_{\text{імідазол}}$ 8.124 (с, 1H), $CH_{\text{піримідин}}$ 8.211 (с, 1H), $NH_{\text{імідазол}}$ 13.042 (с, 1H) Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: (C7,9) 24.555, 24.540, (C6,10) 43.699, 43.66, (C8) 119.249, (CF₃) 126.598, (NHCHN) 129.397, (C1) 151.895, (C2) 152.222, (C4) 153.439. ЯМР ^{19}F , ДМСО- d_6 , δ , м.ч CF₃ -73.140 (с, 3F) Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z: 272 [M+1] (100%). Вирахувано для $C_{11}H_{12}F_3N_5$, %: C, 48.71; H, 4.46; F, 21.01; N, 25.82. Знайдено, %: C, 48.83; H, 4.56; F, 21.08; N, 25.53.

3.4.Експериментальна частина до підрозділу 2.4.

N-(4-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін 3g. У банку на 8 мл, забезпечену магнітною мішалкою, додали 6-хлор-9H-пурин (1 г, 6,47 ммоль) та [4-(трифторметил)феніл]метанамін (1,70 г, 9,71 ммоль, 1,38 мл), далі додали ізопропіловий спирт (7 мл) та TEA (2,51 г, 24,79 ммоль, 3,46 мл), закрити банку нагрівали на масляній бані при температурі 83°C, протягом 48 год. Після проходження реакції реакційну суміш фільтрували, двічі промивали водою (2x25 мл).

Вихід: 70%, осад легко-жовтого кольору, $T_{пл}$ 180°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: $CH_{(\text{бензил})2}$ 7.278 (м, 2H), $CH_{(\text{бензил})1}$ 7.451 (м, 2H), CH_2 4.706 (м, 2H), NH 8.294, $CH_{\text{імідазол}}$ 8.109 (с, 1H), $CH_{\text{піримідин}}$ 8.164 (с, 1H), $NH_{\text{імідазол}}$ 12.894 (с, 1H) Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: (CH₂) 42.812, (C3) 119.285, (CF₃) 121.323, (C9,11) 129.419, (C8,12) 132.073, (C7) 139.443, (C5) 140.288, (C10) 141.908, (C2)

147.520, (C1) 152.780, (C4) 155.877. ЯМР ^{19}F , DMSO-d_6 , δ , м.ч CF_3 -57.358 (с, 3F) Спектр хромато-мас, DMSO , m/z : 310 $[\text{M}+1]$ (100%). Вирахувано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$, %: С, 50.49; Н, 3.26; F, 18.43; N, 22.65; О, 5.17. Знайдено, %: С, 50.44; Н, 3.31; F, 18.44; N, 22.64.

N-(2-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін 3h. У банку на 8 мл, забезпечену магнітною мішалкою, додали 6-хлор-9H-пурин (1 г, 6,47 ммоль) та [2-(трифторметил)феніл]метанамін (1,70 г, 9,71 ммоль, 1,38 мл), далі додали ізопропіловий спирт (7 мл) та TEA (2,51 г, 24,79 ммоль, 3,46 мл), закрити банку нагрівали на масляній бані при температурі 83°C , протягом 48 год. Після проходження реакції реакційну суміш фільтрували, двічі промивали водою (2x25 мл).

Вихід: 70%, осад легко-жовтого кольору, $T_{\text{пл}}$ 175°C . Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч.: $\text{CH}_{(\text{бензил})1,2}$ 7.347 (м, 2H), $\text{CH}_{(\text{бензил})3}$ 7.312 (м, H), $\text{CH}_{(\text{бензил})4}$ 7.385 (м, H), CH_2 4.787 (м, 2H), NH 8.229, $\text{CH}_{\text{імідазол}}$ 8.134 (с, 1H), $\text{CH}_{\text{піримідин}}$ 8.162 (с, 1H), $\text{NH}_{\text{імідазол}}$ 12.954 (с, 1H) Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO-d_6 , δ , м.ч.: (CH_2) 38.144, (C3) 116.901, (C11) 119.450, (CF_3) 120.930, (C9) 122.004, (C7) 127.782, (C10) 128.776, (C8) 129.170, (C5) 132.960, (C12) 139.535, (C2) 146.557, (C1) 152.738, (C4) 154.672. ЯМР ^{19}F , DMSO-d_6 , δ , м.ч CF_3 -56.632 (с, 3F) Спектр хромато-мас, DMSO , m/z : 310 $[\text{M}+1]$ (100%). Вирахувано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$, %: С, 50.49; Н, 3.26; F, 18.43; N, 22.65; О, 5.17. Знайдено, %: С, 50.45; Н, 3.30; F, 18.46; N, 22.62.

ВИСНОВКИ

1. В результаті виконання магістерської роботи було опрацьовано 23 літературні джерела, які стосуються методів синтезу похідних 6-амінопурину.

2. Реакцією нуклеофільного заміщення в ізопропанолі з використанням триетиламіну як основи, вдалося отримати N-(3,3,3-трифторпропіл)-9H-пурин-6-амін **3a**, N-(4,4,4-трифторбутил)-9H-пурин-6-амін **3b**, 6-(3-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин **3e**, 6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-9H-пурин **3f**, N-(4-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3g** та N-(2-(трифторметокси)бензил)-9H-пурин-6-амін **3h** з досить високими виходами 70-80%.

3. Реакцією нуклеофільного заміщення в N,N-диметлформаміді, з використанням диізопропілетиламіну в ролі основи, вдалося отримати 6-(2-((3-(трифторметил)-3H-діазиридин-3-іл)метил)піперидин-1-іл)-9H-пурин **3c** та N-(2-(3-(трифторметил)-3H-діазиридин-3-іл)етил)-9H-пурин-6-амін **3d** з виходами 25%.

4. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Структуру синтезованих сполук надійно підтверджено з використанням ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопії та хромато-мас спектроскопії.

5. Синтезовані сполуки, передані в Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України для подальшого дослідження їх рiстрегулюючої активності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Parker W. B. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chemical Reviews*. 2009. Vol. 109, no. 7. P. 2880–2893. DOI: 10.1021/cr900028p.
2. De Clercq E. Selective anti-herpesvirus agents. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2013. Vol. 23, no. 3. P. 93–101. DOI: 10.3851/IMP2533.
3. Jacobson K. A., Gao Z.-G. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006. Vol. 5, no. 3. P. 247–264. DOI: 10.1038/nrd1983.
4. Barnes P. J. Theophylline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013. Vol. 188, no. 8. P. 901–906. DOI: 10.1164/rccm.201302-0388PP.
5. Campbell NA, Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB (2008). *Biology* (8th ed.). San Francisco: Pearson, Benjamin Cummings. pp. 827–30. [ISBN 978-0-555-03883-3](#).
6. Barata-Vallejo S., Lantaño B., Postigo A. Recent advances in trifluoromethylation reactions with electrophilic trifluoromethylating reagents // *Chemistry – A European Journal*. – 2014. – Vol. 20, iss. 48. – P. 16806–16829. – DOI: [10.1002/chem.201404005](#).
7. Dubinsky L., Krom B. P., Meijler M. M. Diazirine based photoaffinity labeling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 20, no. 2. P. 554–570. DOI: [10.1016/j.bmc.2011.06.066](#).
8. Sinz A. Investigation of protein-ligand interactions by mass spectrometry. *ChemMedChem*. 2007. Vol. 2, no. 4. P. 425–431. DOI: 10.1002/cmdc.200600298.
9. Welsch M. E., Snyder S. A., Stockwell B. R. Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2010. Vol. 14, no. 3. P. 347–361. DOI: [10.1016/j.cbpa.2010.02.018](#).

10. Legraverend M., Grierson D. S. The purines: potent and versatile small molecule inhibitors of kinases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 14, no. 12. P. 3987–4006. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.12.060.
11. Huang L.-K., Cherng Y.-C., Cheng Y.-R., Jang J.-P., Chao Y.-L., Cherng Y.-J. An efficient synthesis of substituted cytosines and purines under focused microwave irradiation. *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63, no. 24. P. 5323–5327. DOI: doi:10.1016/j.tet.2007.02.124.
12. Qu G., Han S., Zhang Z., Geng M., Xue F. Microwave assisted synthesis of 6-substituted aminopurine analogs in water. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2006. Vol. 17, no. 5. P. 915–922. DOI: [10.1590/S0103-50532006000500015](https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000500015)
13. Wang Y.-N., Bheemanaboina R. R. Y., Cai G.-X., Zhou C.-H. Novel purine benzimidazoles as antimicrobial agents by regulating ROS generation and targeting clinically resistant *Staphylococcus aureus* DNA groove. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018. Vol. 28, no. 10. P. 1806–1813. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.046.
14. Voller J., Zahajská L., Plíhalová L., Jeřábková J. [et al.]. 6-Substituted purines as ROCK inhibitors with anti-metastatic activity. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 89. P. 103005. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103005.
15. Krasnov V. P., Vozdvizhenskaya O. A., Baryshnikova M. A., Pershina A. G. [et al.]. Synthesis and cytotoxic activity of the derivatives of N-(purin-6-yl)aminopolymethylene carboxylic acids and related compounds. *Molecules*. 2023. Vol. 28, no. 4. P. 1853. DOI: 10.3390/molecules28041853.
16. Doležal K., Popa I., Kryštof V., Spíchal L. [et al.]. Preparation and biological activity of 6-benzylaminopurine derivatives in plants and human cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 14, no. 3. P. 875–884. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.09.004.
17. Wang X., Han C., Wu K., Luo L. [et al.]. Design, synthesis and ability of non-gold complexed substituted purine derivatives to inhibit LPS-induced

- inflammatory response. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 149. P. 10–21. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.02.018.
18. Bullock M. W., Hand J. J., Stokstad E. L. R. Syntheses of 6-substituted purines. *Journal of the American Chemical Society*. 1956. Vol. 78, no. 15. P. 3693–3696. DOI: 10.1021/ja01596a037.
19. Електронний ресурс:
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Kinetin#section=Experimental-Properties>]
20. Adamska E., Barciszewski J., Markiewicz W. T. Convenient and efficient syntheses of N6- and N4- substituted adenines and cytosines and their 2'-deoxyribosides. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2013. Vol. 32, no. 1. P. 43–56. DOI: 10.1080/15257770.2012.742198.
21. Oslovsky V. E., Drenichev M. S., Sun L., Kurochkin N. N. [et al.]. Fluorination of naturally occurring N6-benzyladenosine remarkably increased its antiviral activity and selectivity. *Molecules*. 2017. Vol. 22, no. 7. P. 1219. DOI: 10.3390/molecules22071219.
22. Thomson P. F., Lagisetty P., Balzarini J., De Clercq E. [et al.]. Palladium-catalyzed aryl amination reactions of 6-bromo- and 6-chloropurine nucleosides. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2010. Vol. 352, no. 9. P. 1548–1558. DOI: 10.1002/adsc.200900728.
23. Bandaru S. S. M., Bhilare S., Chrysochos N., Gayakhe V. [et al.]. Pd/PTABS: catalyst for room temperature amination of heteroarenes. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, no. 2. P. 473–476. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03854.
24. Глубіш П.А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина I. / П.А. Глубіш. – К.: ІЗМН, 1997. – 320 с.
25. Ранський А.П. Органічна хімія. Теорія та практикум / А.П. Ранський, М.В. Євсєєва, О.А. Гордієнко. – Вінниця, 2009.

Додаток

Правила техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії

Правила користування витяжною шафою

1. Витяжну шафу вмикають не пізніше ніж за 10 хвилин до початку роботи.
2. Стулки витяжної шафи під час роботи повинні бути максимально закритими з невеликим зазором для тяги. Відкривати їх дозволяється лише на час використання встановлених у шафі приладів або в разі іншої потреби на висоту, зручну для роботи але не більше, як половина висоти отвору.
3. Щоб запобігти проникненню шкідливих газів і пари з витяжної шафи до приміщення лабораторії, вентиляцію потрібно відрегулювати так, щоб у шафі утворилось невелике розрідження [24].

Правила безпечної роботи з органічними розчинниками

1. В хімічній лабораторії використовують органічні розчинники, які мають значну токсичність і утворюють з повітрям вибухонебезпечні суміші: ацетон, бензин, етиловий, бутиловий і метиловий спирти тощо.
2. Під час роботи з органічними розчинниками потрібно бути особливо обережним, роботу виконувати у витяжній шафі.
3. Прилад, в якому демонструють дослід, який пов'язаний з небезпекою вибуху, з боку працюючого повинен бути захищений екраном з органічного скла. Експериментатор захищає очі окулярами або маскою з козирком з оргскла.
4. Перед початком роботи з легкозаймистими розчинниками всі пальники, які є у витяжній шафі, де виконується дослід, треба загасити, а електричні нагрівники вимкнути.
5. Роботу, пов'язану з небезпекою загоряння, спалаху або вибуху, треба виконувати стоячи.
6. Нагрівання і перегонку легкозаймистих і горючих органічних розчинників дозволяється виконувати лише на водяній або паровій бані,

використовуючи електронагрівачі. Ці речовини забороняється нагрівати у відкритих колбах на газовому пальнику та відкритих електроплитах; переганяти їх досуха.

7. Не дозволяється виливати в каналізацію органічні розчинники. Відпрацьовані рідини потрібно збирати у призначену тару, що герметично закривається, і знищувати в місцях, погоджених із органами санітарного та пожежного нагляду.
8. Якщо в лабораторії розлито невелику кількість органічного розчинника (до 0,05 л), треба загасити відкрите полум'я у всьому приміщенні і провітрити його.

Правила роботи з вогнебезпечними речовинами

1. Досліди з речовинами, які легко займаються (петролейний ефір, бензен, ацетон, метанол, етанол та ін.), необхідно проводити на відстані від запалених пальників або від спиртівок і ввімкнених електроплиток.
2. Нагрівати легкозаймисті рідини можна лише на попередньо нагрітій водяній бані, у колбі з водяним холодильником або в ротторних випарниках якнайдалі від нагрівальних приладів.
3. Легкозаймисті речовини можна відганяти на водяній бані в приладі з водяним холодильником.
4. Забороняється упарювати горючі рідини у відкритому посуді.
5. Прилади, в яких містилися легкозаймисті речовини, можна розбирати лише після того, як будуть погашені всі газові пальники або спиртівки, а також вимкнуті електроплитки, які містилися поблизу приладу.
6. Забороняється виливати легкозаймисті речовини в каналізацію, відра та ящики зі сміттям.
7. Категорично забороняється переганяти органічні речовини досуха, оскільки більшість з них (діетиловий ефір, діоксан та ін.) утворює з киснем повітря вибухонебезпечні пероксиди [25].

ЗАЯВА-ЗАСВІДЧЕННЯ
АВТОРА КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Я, Сергієнко Юрій Михайлович, здобувач другого рівня вищої освіти, заявляю: моя письмова робота на тему «СИНТЕЗ НОВИХ N-ЗАМІЩЕНИХ-9H-ПУРИН-6-АМІНІВ», представлена у «державну екзаменаційну комісію» для публічного захисту, виконана самостійно і без порушення норм законодавства України про авторське право й принципів академічної доброчесності. Усі запозичення з друкованих та електронних видань, а також з інших кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти оформлені належним чином з посиланням на джерело.

Я ознайомлений(-а) з чинним положенням «Про систему запобігання та виявлення академічного плагіату в науковій та навчальній діяльності здобувачів вищої освіти, докторантів, науково-педагогічних і наукових працівників Волинського національного університету імені Лесі Українки», згідно з яким виявлення академічного плагіату та/або критично низький рівень оригінальності форми (вираження) твору є підставою для відмови в допуску її до захисту або відмови у присудженні відповідного ступеня вищої освіти автору такої роботи.

Я даю дозвіл на розміщення електронної копії своєї роботи в інституційному репозитарії Волинського національного університету імені Лесі Українки.

17.12.2025



Звіт про перевірку схожості тексту Identific

Назва документа:
Сергієнко Ю. М. Синтез нових N-заміщених-9H-пурин-6-амінів .docx

Ким подано: Сергій Супрунович	Дата перевірки: 2025-12-17 13:56:45	Дата звіту: 2025-12-17 14:35:10
Ким перевірено: I + U + DB + P + DOI	Кількість сторінок: 22	Кількість слів: 5332

Схожість 11%	Збіг: 50 джерела	Вилучено: 0 джерела
Інтернет: 0 джерела	DOI: 0 джерела	База даних: 0 джерела
ПЕРЕФРАЗОВУВАННЯ 2%	Кількість: 35 джерела	ПЕРЕФРАЗОВАНО: 262 слова
Цитування 0%	Цитування: 1	Всього використано слів: 15
Включення 0%	Кількість: 1 включення	Всього використано слів: 15
Питання 2%	Замінені символи: 0	Інший сценарій: 128 слова