Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0217U006893

Державний реєстраційний номер: 0112U007385

Відкрита

Дата реєстрації: 21-12-2017

1. Етапи виконання

Номер етапу: 1

Назва етапу: Елементозаміщені ненасичені системи в синтезі біоперспективних похідних амінофосфонових та амінокарбонових кислот

Початок етапу: 01-2013

Закінчення етапу: 12-2017

Вид звітного документа: Остаточний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Інститут органічної хімії НАН України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 05417325

Підпорядкованість: Президія Національної академії наук України

Адреса: 02660, Київ-94,вул.Мурманська,5

Телефон: 292-71-50

Телефон: 573-26-43

E-mail: ioch@ioch.kiev.ua

E-mail: www.ioch@ioch.kiev.ua

3. Власник результатів НДДКР (продукції)

Назва організації: Інститут органічної хімії НАН України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 05417325

Адреса: вул.Мурманська,5, м. Київ, Київська обл., 02660, Україна

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Телефон: 380444994613

E-mail: ioch@ioch.kiev.ua

WWW: http://ioch.kiev.ua

4. Джерела та напрями фінансування

Підстава для проведення робіт: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

КПКВК: 6541030

Напрям фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 - кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 7529.52 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Елементозаміщені ненасичені системи в синтезі біоперспективних похідних амінофосфонових та амінокарбонових кислот

Назва роботи (англ)

Development of scientific principles to making substituted of elements unsaturated system for synthesis derivatives of aminophosphonic and aminocarboxylic acids which with bioactivity to be given

Реферат (укр)

Об'єкти дослідження - імінофосфонати та імінокарбоксилати, флуоровані циклоалкіламіни, їх функціоналізація в похідні амінофосфонових та амінокарбонових кислот. Мета роботи - розробка наукової методології синтезу біологічно важливих похідних амінокарбонових, амінофосфонових та гем-бісфосфонових кислот, що базується на функціоналізації високоелектрофільних альфа-імінокарбоксилатів та фосфонатів; встановлення основних закономірностей їх хімічної поведінки та виявлення можливостей використання цих нових будівельних блоків у синтезі, в тому числі асиметричному, біологічно важливих ациклічних та гетероциклічних похідних з фармакофорним амінокислотним та амінофосфонатним фрагментом. Розроблені зручні препаративні методи синтезу широкого ряду імінів тригалопіруватів та імінофосфонатів. Показано, що альфа-іміноестери карбонових та фосфонових кислот є перспективними будівельними блоками для одержання на їх основі біологічно важливих похідних амінофосфонових та амінокарбонових кислот. В практику органічного синтезу введені нові реакційноздатні низькомолекулярні флуороалкілвмісні синтони - NH- та N-триметилсилілімінофосфонати та імінокарбоксилати, що відкривають додаткові синтетичні можливості для конструювання нових біомедичних препаратів. Відновною функціоналізацією імінокарбоксилатів та імінофосфонатів синтезовано цілу низку ациклічних та гетероциклічних сполук, що містять фармакофорний амінофосфонатний або амінокарбоксилатний фрагмент і є перспективними кандидатами для пошуку серед них нових медичних препаратів. Розроблено прості та ефективні методи синтезу флуорованих циклоалкіламінів та з'ясовано деякі синтетичні можливості цих нових низькомолекулярних будівельних блоків для одержання перспективних в біологічному відношенні нітрогеновмісних сполук з флуорованим циклоалкіламінним фрагментом. Розроблено нову ефективну методологію флуорування альфа-циклопропіл-альфа-амінокислот, що полягає у введенні до атома нітрогену акцепторної трифлуороацетильної групи, яка сприяє м'якому флуоруванню тетрафлуоридом сірки і дозволяє здійснювати процес без використання високотоксичного флуориду водню.

Реферат (англ)

The objects of the study are iminophosphonates and iminocarboxylates, fluorocontaining cycloalkylamines; methods for their functionalization and conversion to aminophosphonic and aminocarboxylic acid derivatives. The aim of the work was to develop a scientific methodology for synthesizing biologically important aminocarboxylic, aminophosphonic and gem-bisphosphonic acid derivatives based on the functionalization of highly electrophilic alfa-iminocarboxylates and phosphonates; the determination of the main regularities of their chemical behavior and the search of possibilities for the use of these new building blocks in synthesis, including asymmetric synthesis, of biorelevant acyclic and heterocyclic derivatives bearing pharmacophoric amino carboxylic acid and aminophosphonate fragments. The convenient preparative methods for the synthesis of a wide range of imines of trihalopyruvates and iminophosphonates have been developed. The alfa -imino esters of carboxylic and phosphonic acids have been shown to be perspective building blocks for the preparation of biorelevant important aminophosphonic and aminocarboxylic acids derivatives on their basis. Novel highly reactive low-molecular synthons - NH- and N-trimethylsilylminophosphonates and iminocarboxylates containing fluoroalkyl groups were synthesized. The latter are promising substrates for the design of novel effective drugs and biomedical studies. A number of acyclic and heterocyclic

compounds containing a pharmacophoric aminophosphonate or aminocarboxylate fragment and being perspective for the search for new drugs among them have been synthesized by reductive functionalization of iminocarboxylates and iminophosphonates. Simple and effective methods for the synthesis of fluorinated cycloalkylamines have been developed and some synthetic potentialities of these new low-molecular weight building blocks have been found for obtaining biorelevant compounds containing nitrogen- and a fluorinated cycloalkylamine moiety. Simple and effective methods to synthesize fluorinated cycloalkylamines were developed. Synthetic potentialities of these novel low-molecular weight building blocks for the preparation of biorelevant nitrogen-containing compounds bearing fluorinated cycloalkylamine moiety were revealed. The new methodology for fluorination of alfa cycloalkyl- alfa -aminoacids with sulfur tetrafluoride, consisting in preliminary introduction of electron withdrawing trifluoroacetyl group to the nitrogen atom, was elaborated.

Індекс УДК: 547, 547.412.721.2 + 547.268.351

Коди тематичних рубрик НТІ: 31.21

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): Методи синтезу імінофосфонатів, флуорованих імінокарбоксилатів, флуорованих аміноциклоалканів та гетероциклоалканів, які є високореакційноздатними низькомолекулярними синтонами для одержання поліфлуороалкілвмісних похідних амінокарбонових та амінофосфонових кислот, ациклічних та гетероциклічних сполук з фармакофорними групами.

Назва продукції (англ): Methods for synthesis of iminophosphonates, iminocarboxylates, fluorinated aminocycloalkanes and heterocycloalkanes - highly reactive low molecular synthones for the preaparation of polyfluoroalkyl containing derivatives of aminocarboxylic and aminophosphonic acids, acyclic and heterocyclic compounds with pharmacophoric groups.

Очікувані результати:

Галузь застосування: 73.10.1

Опис продукції (укр): Розроблені зручні препаративні методи синтезу широкого ряду імінів тригалопіруватів та імінофосфонатів. Показано, що альфа-іміноестери карбонових та фосфонових кислот є перспективними будівельними блоками для одержання на їх основі біологічно важливих похідних амінофосфонових та амінокарбонових кислот. В практику органічного синтезу введені нові реакційноздатні низькомолекулярні флуороалкілвмісні синтони - NH- та N-триметилсилілімінофосфонати та імінокарбоксилати, що відкривають додаткові синтетичні можливості для конструювання нових біомедичних препаратів. Відновною функціоналізацією імінокарбоксилатів та імінофосфонатів синтезовано цілу низку ациклічних та гетероциклічних сполук, що містять фармакофорний амінофосфонатний або амінокарбоксилатний фрагмент і є перспективними кандидатами для пошуку серед них нових медичних препаратів. Показано, що одержані в роботі флуоровані імінофосфонати є ручними субстратами для асиметричного синтезу біологічно важливих похідних амінофосфонових кислот з флуороал

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: -

Виробник продукції: ІОХ НАНУ

Споживачі продукції: Синтетична хімія, біохімія і медицина

Перспективні ринки: медичні та біологічні лабораторії та науково-дослідні установи України, країн СНД та розвинутих країн світу

Права інтелектуальної власності: Отримано патент

Форми та умови передачі продукції: Продаж продукції

7. Бібліографічний опис

1. Хомутник Я. N-Арилтрифторацетимидоил-фосфонаты/ Я. Я. Хомутник, П. П. Онысько, Ю. В. Рассуканая, В.В.

Пироженко, А. Д. Синица // Журн.Общ. Хим. 2013, т.83, вып. 3, с. 391-398 Engl. No.3, p.445-452 2. Khomutnyk Y. Phosphite mediated heterocyclization of fluorinated heteryliminophosphonates and carboxylates/ Y.Y. Khomutnyk, Yu. V. Rassukana, P. P. Onys'ko, A.D. Synytsya // Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements. 2013. Vol. 188. Issue 1-3, P. 179-182 3. Rassukana Yu. Fluorinated NH-Imidoyl Phosphonates: Novel Synthones for the Preparation of Biorelevant -Aminophosphonic Acid Derivatives/ Yu. V. Rassukana, I.P. Yelenich, P.P. Onys'ko, A.D. Synytsya // Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements. 2013. Vol. 188. Issue 1-3, P. 192-194 4. Onys'ko P. Novel Rearrangement of Spirophosphoranes/ P. P. Onys'ko, S.V. Lobanov, Yu. V. Rassukana, A.V. Bezdudny, Y.G. Vlasenko, A.N. Chernega, A.D. Synytsya// Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements. 2013. Vol. 188. Issue 1-3, P. 173-175 5. Rassukana Yu. Cycloaddition of N-Substituted Imines of Trifluoropyruvate with Diazomethane: Efficient Synthesis of 2-(Trifluoromethyl)aziridine-2-carboxylates/ Yu. V. Rassukana, L.V. Bezgubenko, P.P. Onys'ko, A.D. Synytsya // J. Fluor. Chem. 2013.Vol. 148. P.14-18 6. Rassukana Yu. Fluorinated NH-Iminophospho-nates and Iminocarboxylates: Novel Synthons for the Preparation of Biorelevant ?-Aminophosphonates and Carboxylates/ Yu. V. Rassukana, I.P. Yelenich, P.P. Onys'ko, A.D. Synytsya // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. N 18, P. 2928-2937 7. Onys'ko P. N-(R-Cyclopropyl)trifluoroacet-imidoyl Phosphonates/ P. P. Onys'ko, D.V. Klukovsky, A.V. Bezdudny, V.V. Pirozhenko, Y.M. Pustovit, A.D. Synytsya // Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements. 2014. Vol. 189. Issue 7-8, P. 1094-1101 8. Rassukana Yu. Chemoselectivity of reactions of haloacetonitriles with hydrogen phosphonates: dramatic effect of the nature of halogen atom/ Yu. V. Rassukana, I.P. Yelenich, A.V. Bezdudny, V.F. Mironov, P.P. Onys'ko// Tetrahedron Letters, 2014, 55, P. 4771-4773 9. Верещагина Я. Квантово-химическое исследование взаимодействия 2-метил-4-оксо-5,6-бензо-1,3,2-диоксафосфоринана с гексафторацетонимином/ Я.А. Верещагина, В.Ф. Миронов, М.Н. Димухаметов, П.П. Онысько, Ю.В. Рассуканая, Д.В. Чачков// Журн.Общ. Хим. 2014, т.84, вып. 5, с. 877-878. 10. Rassukana Yu. Asymmetric synthesis of phosphonotrifluoroalanine derivatives via proline-catalyzed direct enantioselective C-C bond formation reaction of N-H trifluoroacetimidoyl phosphonate/ Yu. V. Rassukana, I.P. Yelenich, Y.G. Vlasenko, P.P. Onys'ko// Tetrahedron: Asymmetry 2014. Vol. 25. N 16-17, P. 1234-1238 11. Єленіч І. Синтез, антиоксидантна та антибактеріальна активність флуороалкілзаміщених тіазолідинонів та тіазинанонів, що містять амінофосфонатний або амінокарбоксилатний фрагмент// І.П. Єленіч, Ю.В. Рассукана, Я.Я. Хомутник, М.М. Корнет, О.А. Бражко, А.Д. Синиця, П.П. Онисько// Журн. Орг. Фарм. Хим. 2014, т. 12, N 3(47), С. 45-48. 12. Onys'ko P. A new strategy for synthesis of compounds bearing biorelevant -aminophosphonate functionalities/ P.P. Onys'ko, Yu. V. Rassukana, Y.Y. Khomutnyk, I.P. Yelenich, D.V. Klukovsky, A.D. Synytsya // Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements. 2015. Vol. 190, № 5-6. P. 725-728 13. Онысько П. N-(R-Циклопропил) фторобензимидоилфосфонаты/ П.П. Онисько, Д. В. Клюковський, А.В. Бездудный// ЖОХ, 2015. Т. 85, N 2, 245-250. 14. Onys'ko P. Synthesis and some transformations of 1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl isocyanate/ P.P. Onys'ko, O. I. Kyselyova, K.O. Zamulko, O.O Shalimov, S. M. Kurilchyk// J. Fluor. Chem. 2015. Vol.173. P.1-5 15. Onys'ko P. N-(-Hydroxytrihaloethyl)-carbamates in synthesis of phosphorus analogs of trihaloalanine derivatives/ P.P. Onys'ko, K.O. Zamulko, O. I. Kyselyova// Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements. 2016. Vol. 191, Issue 2, P. 274-278 16. Онысько П. N-Циклоалкил и N-арилимидоилфосфонаты/ П.П. Онисько, Д. В. Клюковський, А.В. Бездудный// ЖОХ, 2015. Т. 85, N 9. С.1484-1489 17. Rozhkov V. Synthesis of sulfonimide-based branched arylsulfonyl chlorides/ V.V. Rozhkov, M.V. Kolotylo, P. P. Onys'ko, O. Lukin// Tetrahedron Letters. 2016. Vol.57. N 3. P.308-309 18. Колотило Н. Циклоприсоединение и хлоротропные превращения в реакциях дихлорметилен-трифторацетамида с фосфитами/ Н.В. Колотило, П.П. Онысько// ЖОХ, 2016. Т. 86. N3. С.391-395 19. Шалимов А. Гетероциклизация N-(хлор-сульфонил)имидоилхлоридов с анилинами - новый подход к синтезу 1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксидов/ А.А. Шалимов, Т.И. Чудакова, Ю.Г. Власенко, А.Д. Синица, П.П. Онысько// ХГС, 2016. Т. 52. N4. С. 267-274 20. Onys'ko P. Synthesis of polyfluoroalkylated ?-aminophosphonic/thiophosphonic acids derivatives/ P.P. Onys'ko, K.O. Zamulko, O. I. Kyselyova, I.P. Yelenich, Yu. V. Rassukana // J. Fluor. Chem. 2016. Vol.185. P. 191-196 21. Onys'ko P. Synthetic Approaches to Polyfluorinated -Aminophosphonates/ /P.P. Onys'ko, K.O. Zamulko, O. I. Kyselyova// Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements. 2016. Vol. 191, No 11-12, 1574-1575 22. Onys'ko P. Fluorinated Isocyanates: Promising Building Blocks in Organic Synthesis and Preparation of Compounds for Biomedical Application and Materials Science/ P.P. Onys'ko, K.O. Zamulko, A.V. Bezdudny, D.V. Klukovsky, Y.M. Pustovit, O.M. Petruk// In: Isocyanates: Advances in Research and Applications. Ed. S.G. Bennett, Nova Science Publishers, Inc.-N.Y. 2017. P.57-102 23. Rassukana Yu. Diastereoselective cycloaddition of (S)-N-(1-phenylethylimino) trifluoropropionate and trifluoroethylphosphonate with diazomethane/ Yu. V. Rassukana, L.V. Bezgubenko, O.V. Stanko, E.V. Rusanov, I.B. Kulik, P.P. Onys'ko// Tetrahedron: Asymmetry 2017. Vol.28. No.4. P. 555-560 24. Onys'ko P. Synthesis of -CF3- and -CCl3 substituted nitrogen heterocycles by aza Diels-Alder and cyclocondensation reactions/ P.P. Onys'ko, K.O. Zamulko, O. I. Kyselyova, O.O Shalimov, E.V. Rusanov// Tetrahedron 2017 Vol. 73, N 25, P. 3513-3520 25. Rassukana Yu. Silylated iminophosphonates: novel reactive synthons for the preparation of fluorinated aminophosphonates and aminophosphonic acids/ Yu. V. Rassukana, O.V. Stanko, I.P. Yelenich, P.P. Onys'ko// Tetrahedron Lett. 2017. Vol.58. No.35. P. 3449-3452 26. Onys'ko P. Novel 2H-1,3-benzoxazine ring formation by intramolecular heterocyclization of N-(?-aryloxyalkyl) imidoyl chlorides/ P.P. Onys'ko, K.O. Zamulko, O. I. Kyselyova, Syzonenko Ya.A.// Heterocyclic Commun. 2017 accepted https://doi.org/10.1515/hc-2017-0102 27. Патент України №114555, Спосіб одержання гідрохлориду1- (трифлуорометил)-циклопропанаміну / Пустовіт Ю.М.,Бездудний А.В., Клюковський Д.В., Онисько П.П./ 28. Патент України № 97764 Спосіб

одержання оптично активних (R)- та (S)-діетил 1-аміно-3-оксо-1-(трифлуорометил)бутил-фосфонатів /Онисько П.П., Рассукана Ю.В., Єленіч І.П./ 29. Патент України № 105576 1-[3-Нітрозо-3-(2-хлороетил)уреїдо]-поліфлуороалкілфосфонати /Онисько П.П., Рассукана Ю.В., Кисельова О.І., Єленіч І.П., Замулко К.А./ 30. Подано заявку № а 2015 09753 2-(Фтороалкіл)циклопропан аміни /Бездудний А. В. Клюковський Д. В., Пустовіт Ю. М., Онисько П. П/ 31. Подано заявку № а 2015 09795 2,(4)-Метил-5-трифторометил-1,3-фенілендиаміни/ Бездудний А. В., Петрук О. М., Рожков В. В.,Онисько П. П.

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 111

Мова звіту: Українська

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Єленіч Іванна Петрівна

Алексеенко Анатолій Миколайович

Безгубенко Людмила Валеріївна

Бездудний Андрій Васильович

Замулко Катерина Анатоліївна

Кіселева Олена Іванівна

Колотило Микола Васильович

Онисько Петро Петрович

Пустовіт Юрій Митрофанович

Рассукана Юлія Вікторівна

Рожков Володимир Вадимович

Сизоненко Ярослав Анатолійович

Станько Олег Володимирович

Фетеску Катерина Яківна

Чудакова Тетяна Йосипівна

Шалімов Олександр Олександрович

Керівник організації:

Кальченко Віталій Іванович

Керівники роботи:

Онисько Петро Петрович

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності УкрІНТЕІ

Юрченко Т.А.