

Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej



Łukasz Balewski

*Synteza pochodnych heteroaryloimidazolidyn-2-onu
oraz ich kompleksów z miedzią(II)*

Praca doktorska wykonana

w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych

Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Katedry: Prof. Dr hab. Franciszek Sączewski

Promotor pracy: Prof. Dr hab. Franciszek Sączewski

-Gdańsk 2013-

*Pragnę serdecznie podziękować
mojemu **Promotorowi, Panu Profesorowi dr hab. Franciszkowi Sączewskiemu**
za podanie idei niniejszej pracy, nieocenioną pomoc i sprawowanie opieki naukowej
w trakcie jej realizacji,
a także **Wszystkim Pracownikom Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków
Leczniczych** za poświęcony czas i współpracę.*

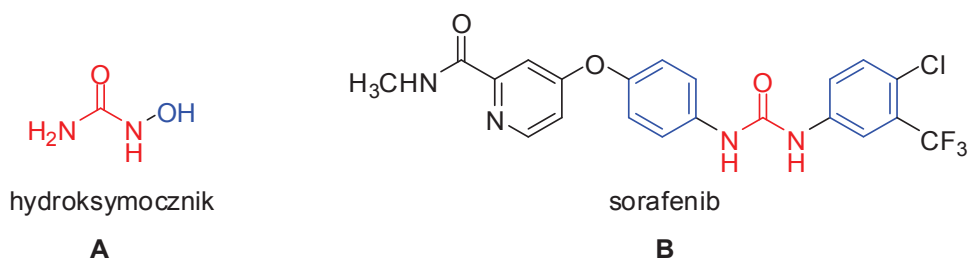
1. WPROWADZENIE.....	4
1.1. ZNACZENIE POCHODNYCH MOCNIKA ORAZ IMIDAZOLIDYN-2-ONU W CHEMII MEDYCZNEJ..	4
1.2. POCHODNE MOCNIKA I TIOMOCNIKA O DZIAŁANIU BIOLOGICZNYM	8
1.2.1. <i>Pochodne o działaniu przeciwnowotworowym</i>	8
1.2.2. <i>Pochodne będące inhibitorami agregacji amyloidu Aβ1-42</i>	18
1.2.3. <i>Pochodne wykazujące aktywność kalcymimetyczną</i>	19
1.2.4. <i>Pochodne o działaniu przeciwbakteryjnym</i>	20
1.2.5. <i>Pochodne o działaniu przeciwwirusowym</i>	22
1.2.6. <i>Pochodne o działaniu przeciwpierwotniakowym</i>	23
1.2.7. <i>Pochodne będące inhibitorami układu dopełniacza (complement system)</i>	25
1.2.8. <i>Pochodne o działaniu przeciwzapalnym</i>	26
1.3. POCHODNE IMIDAZOLIDYN-2-ONU I IMIDAZOLIDYNO-2-TIONU O DZIAŁANIU BIOLOGICZNYM	27
1.3.1. <i>Pochodne o działaniu przeciwnowotworowym</i>	27
1.3.2. <i>Pochodne będące antagonistami receptorów serotoniny 5-HT₃ i 5-HT₂</i>	30
1.3.3. <i>Pochodne będące antagonistami receptora NMDA</i>	32
1.3.4. <i>Pochodne będące antagonistami receptora CRF₁</i>	33
1.3.5. <i>Pochodne będące inhibitorami dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV)</i>	34
1.3.6. <i>Pochodne o działaniu przeciwwirusowym</i>	35
1.3.7. <i>Pochodne o działaniu przeciwgrzybiczym</i>	37
1.3.8. <i>Pochodne o działaniu przeciwpierwotniakowym</i>	38
1.3.9. <i>Pochodne będące inhibitorami enzymu konwertującego TNF-α (TACE)</i>	39
1.3.10. <i>Pochodne o działaniu immunosupresyjnym</i>	40
1.4. KOMPLEKSY MIEDZI O DZIAŁANIU PRZECIWNOWOTWOROWYM	41
2. UZASADNIENIE PODJĘCIA TEMATU, PLANOWANE BADANIA.....	52
3. BADANIA WŁASNE	58
3.1. SYNTEZA SUBSTRATÓW	58
3.2. REAKCJE 2-CHLOROIMIDAZOLINY (1) Z <i>N</i> -TLENKAMI POCHODNYCH PIRYDINY	61
3.3. BADANIE STRUKTURY OTRZYMANYCH ZWIĄZKÓW	73
3.4. BADANIA TEORETYCZNE PRZEBIEGU REAKCJI 2-CHLOROIMIDAZOLINY (1) Z <i>N</i> -TLENKAMI AZYNU	85
3.5. OTRZYMANIE I STRUKTURA KOMPLEKSÓW CHELATOWYCH MIEDZI(II) Z POCHODNYMI <i>N</i> -(PIRYDYN-2-YLO)IMIDAZOLIDYN-2-ONU (TIONU)	91
3.6. OTRZYMANIE I STRUKTURA KOMPLEKSÓW CHELATOWYCH MIEDZI(II) Z POCHODNYMI 1-(R-PIRYDYN-2-YLO)-2,3,7,8-TETRAHYDRO-1 <i>H</i> -IMIDAZO[2,1- <i>B</i>][1,3,5]TRIAZEPIN-5(6 <i>H</i>)-ONU	110
4. WYNIKI BADAŃ BIOLOGICZNYCH	117
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	124
6. SUMMARY	127
7. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA.....	129
7.1. SYNTEZY SUBSTRATÓW	130
7.2. SYNTEZY WŁASNE.....	141
8. PIŚMIENNICTWO	209

1. WPROWADZENIE

1.1. Znaczenie pochodnych mocznika oraz imidazolidyn-2-onu w chemii medycznej

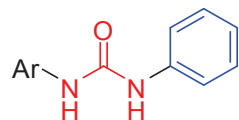
W grupie pochodnych kwasu węglowego ważną pozycję zajmują moczniki i analogi siarkowe – tiomoczniki, z uwagi na ich szerokie zastosowania praktyczne. Szczególne znaczenie posiadają w dziedzinie medycyny oraz farmacji, bowiem funkcję mocznikową znajdujemy w strukturze wielu leków i substancji wykazujących zróżnicowane działania biologiczne. Przegląd piśmiennictwa dotyczący tego zagadnienia został przedstawiony w kolejnych podrozdziałach niniejszej rozprawy, zatem w tym miejscu, tytułem wprowadzenia, omówione zostaną jedynie przykłady leków chemioterapeutycznych, które ilustrują ewolucję w zakresie projektowania leków, poczynając od prostej cząsteczki zawierającej ugrupowanie mocznika do pochodnych 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu.

Tak więc, w terapii przewlekłej białaczki granulocytowej, nowotworów głowy i szyi, czerniaka oraz nowotworów jajnika od kilkudziesięciu lat wykorzystywany jest hydroksymocznik (hydroksykarbamid, **A**), będący inhibitorem reduktazy rybonukleotydowej. Natomiast przykładem nowego leku, o bardziej złożonej strukturze, może być pochodna 1,3-diarylomocznika - *sorafenib* (**B**) - który jest inhibitorem kinaz białkowych (ang. *multikinase inhibitor*), hamującym szlaki kinaz Raf, Mek i Erk, stosowanym w terapii uogólnionego raka nerki oraz raka wątrobokomórkowego.

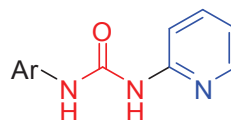


Biorąc pod uwagę fakt, iż ponad 60% leków i substancji biologicznie czynnych należy do klasy związków heterocyklicznych, na gruncie chemii medycznej znajdziemy związki, w których pierścień karbocykliczny (aromatyczny) zastąpiono izosterycznym pierścieniem azolu lub azyny. Dobry przykład w tym względzie stanowią pochodne mocznika typu **C** i **D** będące inhibitorami kinaz cyklino-zależnych (Cdk), przełączników molekularnych, które regulują cykl komórkowy na etapie przejścia G₁/S. W procesie projektowania selektywnych inhibitorów Cdk4 o potencjalnym działaniu

przeciwnowotworowym, otrzymano pochodne diarylomocznika **C**, charakteryzujące się mikromolowymi wartościami IC_{50} . Zastąpienie pierścienia fenyłowego ugrupowaniem 2-pirydyny prowadziło do uzyskania analogów **D**, które hamują enzym Cdk4 w stężeniach submikromolowych [1]:

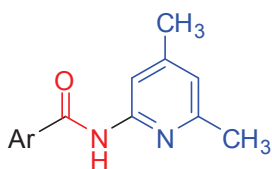


C, $IC_{50} \sim 50 \mu\text{M}$

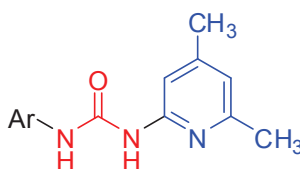


D, $IC_{50} \sim 0.04 \mu\text{M}$

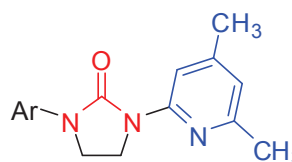
Kolejnym zabiegiem stosowanym w procesie poszukiwania nowych leków jest wbudowanie ugrupowania farmakoforowego w pierścień heterocykliczny. W przypadku pochodnych mocznika jednym z częściej wykorzystywanych układów heterocyklicznych jest pierścień imidazolidyn-2-onu. Na tej drodze zaprojektowano między innymi pochodne *N*-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**G**) o właściwościach chemioterapeutycznych. W założeniach pierścień imidazolidyn-2-onu stanowił cykliczny bioizoster funkcji mocznikowej (**F**), którą z kolei wprowadzono do cząsteczki jako substytut ugrupowania amidowego (**E**). W ten sposób, obdarzone słabymi właściwościami biologicznymi amidy **E**, dały początek pochodnym 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**G**), które są silnymi chemioterapeutykami (hamują leiszmaniozę) o wysokim współczynniku terapeutycznym [2]:



E



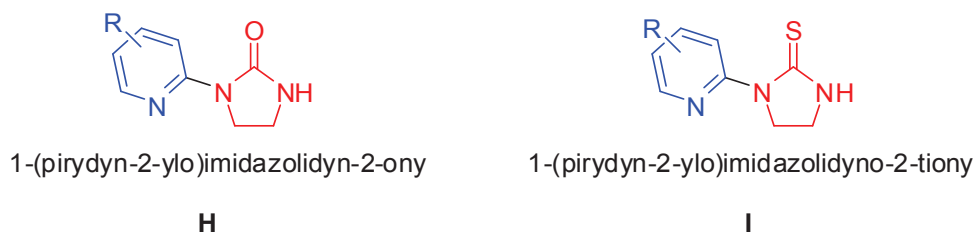
F



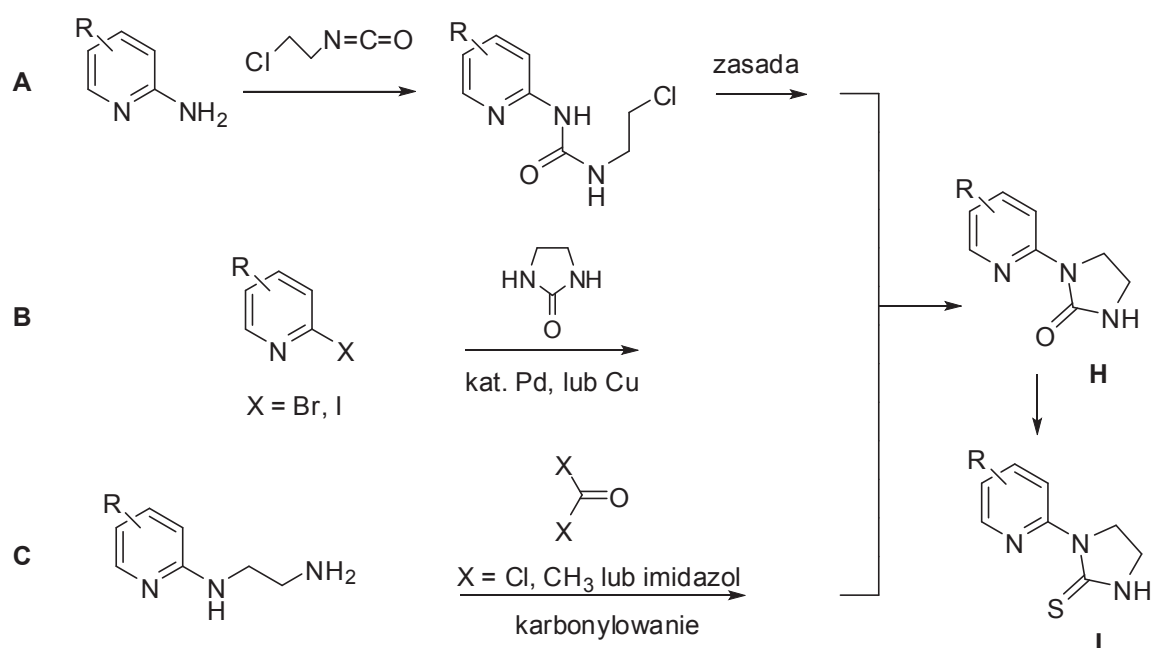
G

Wykorzystanie bioizosterii w procesie projektowania nowych leków jest dziś powszechne i należy do kategorii klasycznych koncepcji chemii medycznej. Warto więc zauważyć, że związki będące przedmiotem niniejszej rozprawy, tj. 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-ony (**H**), jak również bardziej lipofilowe analogi 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-ionu (**I**) mogą również znaleźć zastosowanie w procesie racjonalnego projektowania nowych leków. Przykładem są badania przesiewowe metodą fragmentów molekularnych (ang. *fragment-based screening*, FBS) oraz strategia polegająca na konstruowaniu *de novo* ligandów o wysokim powinowactwie receptorowym z fragmentów strukturalnych (ang. *fragment-based ligand design*, FBLD) [3-5].

Zidentyfikowane w badaniach przesiewowych powtarzające się fragmenty strukturalne (ang. *privileged motifs*) o niskim powinowactwie do receptora są następnie łączone w bardziej rozbudowane struktury o wysokim powinowactwie receptorowym lub sile hamowania enzymu.



W tym kontekście należy podkreślić, iż istotnym elementem strategii FBLD jest możliwość generowania bibliotek fragmentów uprzywilejowanych. Analiza piśmiennictwa chemicznego wskazuje, że interesujące nas pochodne 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**H**) można syntezować kilkoma metodami przy użyciu substratów takich jak: pochodne 2-aminopirydyny (Schemat I, metoda **A**), pochodne 2-bromo- lub 2-jodopirydyny (Schemat I, metoda **B**) lub połączenia 2-(2-aminoetyloamino)pirydyny (Schemat I, metoda **C**):

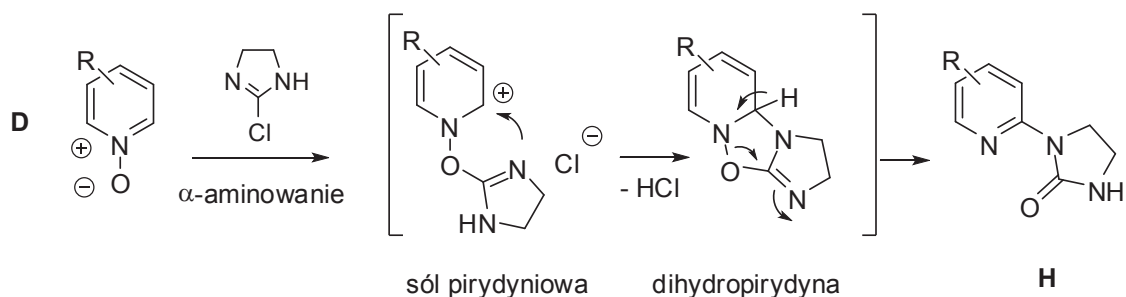


Schemat I. Metody otrzymywania pochodnych 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu

Według metody **A**, 2-aminopirydyny poddaje się reakcji z 2-chloroetyloizocyjanianem (tworzenie pochodnej mocznika) a następnie działa zasadą w celu wytworzenia pierścienia imidazolidyn-2-onu na drodze cyklokondensacji [6-8]. Bardziej

dogodną wydaje się metoda **B**, wykorzystująca tworzenie wiązania C-N na drodze reakcji Goldberga-Buchwalda-Nandakumara, w której pochodne 2-bromo- lub 2-jodopirydyny służą do *N*-heteroarylowania imidazolidyn-2-onu w obecności katalizatora Pd lub Cu [9-16]. Z kolei w metodzie **C** pirydynowa pochodna etylenodiaminy poddawana jest reakcji z odczynnikami karbonylującym, takim jak fosgen, węglan dialkilu lub karbonyldiimidazol (CDI) [6]. W dalszej kolejności otrzymane pochodne imidazolidyn-2-onu (**H**) posłużą w do syntezy analogów siarkowych, tj. 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tionów (**I**) na drodze reakcji z odczynnikami Lawessona.

Jakkolwiek w oparciu o powyżej omówione metody uzyskano szereg pochodnych 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, ich zastosowanie w celu generowania bibliotek interesujących nas fragmentów strukturalnych jest ograniczone z uwagi na trudności preparatywne w trakcie syntezy substratów, tj. różnorodnie podstawionych 2-aminopirydyn oraz 2-bromo- lub 2-jodopirydyn [16,17]. W tej sytuacji wydawało się celowym zbadanie możliwości zastosowania łatwo dostępnych *N*-tlenków pirydyny jako substratów w procesie α -aminowania przy użyciu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (Schemat II, metoda **D**) [18,19]:



Schemat II. Otrzymywanie pochodnych 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onów na drodze α -aminowania *N*-tlenków pirydyny

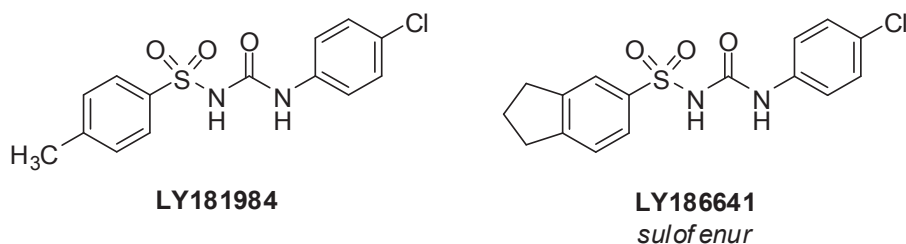
Pod względem mechanistycznym metoda ta nawiązuje do znanej reakcji α -acyloaminowania *N*-tlenków azyn przy użyciu chlorków imidoilowych [17,20], lecz do tej pory była słabo zbadana, bowiem na tej drodze otrzymano jedynie 1-(6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on oraz 1,3-bis(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on [19].

1.2. Pochodne mocznika i tiomocznika o działaniu biologicznym

1.2.1. Pochodne o działaniu przeciwnowotworowym

Obecnie stosowane chemioterapeutyki o aktywności przeciwnowotworowej stanowią bardzo liczną i zróżnicowaną pod względem mechanizmów działania grupę związków chemicznych. Efekty uboczne działania tych substancji na organizm człowieka i ich niepełna skuteczność, skłania do poszukiwania potencjalnych związków chemicznych o aktywności cytotoksycznej, które cechowałaby wysoka selektywność w stosunku do komórek rakowych oraz znikoma toksyczność dla zdrowych tkanek.

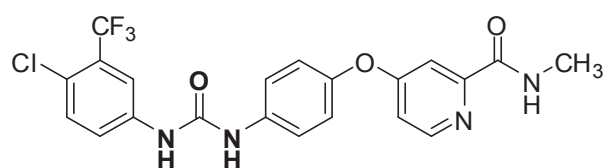
W serii arylowych pochodnych sulfonylomocznika, amerykański zespół badawczy w 1990 r. [21] wyłonił dwie obiecujące struktury, które przekazane zostały do pierwszej fazy badań klinicznych. Wyselekcjonowane związki **LY186641** (*sulofenur*) [22] oraz **LY181984** cechują się bardzo wysoką aktywnością cytotoksyczną względem wielu linii komórkowych nowotworów litych u myszy, a także międzygatunkowych przeszczepów guzów [23]:



Bardzo szybki rozwój biologii molekularnej i biochemii przyczynił się do głębszego poznania natury wielu nowotworów, stwarzając podłoże do stosowania terapii celowanych. Jednym z potencjalnych punktów uchwytu działania substancji przeciwnowotworowych może być szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami (ang. MAPK, *mitogen-activated protein kinase*), przekazujący sygnały mitogenne do jądra komórki za pośrednictwem fosforylowanych białek, tworzących tę ścieżkę sygnałową w odpowiedzi na zewnątrzkomórkowe czynniki wzrostu, hormony i cytokiny [24]. Szlak MAPK składa się z kilku ogniw znajdujących się wewnątrz komórki, którymi są kolejno RAS, RAF, MEK oraz ERK. Pełni on istotną funkcję w regulacji procesów różnicowania komórek, proliferacji, a także apoptozy. Mutacja ogniwa szlaku kinaz, prowadząca do aktywacji tego elementu, przyczynia się w konsekwencji do zaburzenia funkcjonowania komórki i przekształcenia jej w komórkę nowotworową o cechach złośliwych. Sieć kinaz MAPK jest aktywowana za pośrednictwem czynników zewnątrzkomórkowych, wiążących

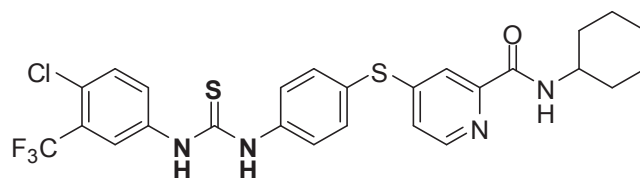
się z receptorami na powierzchni błony komórkowej, do których należą między innymi czynnik wzrostu naskórka (ang. EGF, *epidermal growth factor*), insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. IGF, *insulin-like growth factor*) i transformujący czynnik wzrostu (ang. TGF, *transforming growth factor*). Punktem wyjścia w poszukiwaniu nowoczesnych leków przeciwnowotworowych było odkrycie bardzo licznych mutacji szlaku sygnałowego kinaz MAPK, który kontroluje procesy proliferacji komórek. Częste mutacje somatyczne w obrębie elementu BRAF dotyczą blisko 8% jednorodnych guzów nowotworowych. Ponadto, mutacje ogniwa BRAF obserwowane są w około 50% przypadków różnych rodzajów czerniaka (ang. *melanomas*), 30–70% nowotworów gruczołu tarczowego (ang. *thyroid cancers*), 30% nisko zróżnicowanych surowiczo nowotworów jajnika (ang. *serous low-grade ovarian cancers*) oraz 10% przypadków raka jelita grubego (ang. CRCs, *colorectal cancers*). Poszukiwanie potencjalnych małowcząsteczkowych inhibitorów dla zmutowanego białka BRAF wydaje się zatem celowe [25].

Pierwszym związkiem, który wykazał w badaniach *in vitro* aktywność hamującą BRAF był *sorafenib* (**BAY43-9006**), będący pochodną mocznika. Związek, zaprojektowany początkowo jako potencjalny inhibitor CRAF, blokuje również kinazę BRAF typu dzikiego (ang. *wild type*), zmutowane białko BRAF, C-KIT, VEGFR-2, PDGFR α oraz PDGFR β , wykazując cechy inhibitora wielokinazowego. *Sorafenib* był badany na ludzkich komórkach czerniaka. W późniejszych badaniach klinicznych II i III fazy nie wykazano jednak jego skuteczności w tłumieniu ognisk czerniaka rozsianego, nawet w połączeniu z *karboplatyną* i *paklitakselem* [26]:



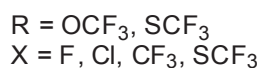
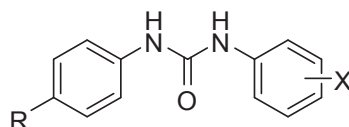
sorafenib
BAY43-9006

W oparciu o strukturę *sorafenibu* otrzymano również analogi tiomocznikowe, w których zamieniono ugrupowanie eterowe na tioeterowe [27]. Najwyższą aktywnością względem linii komórek nowotworu jelita grubego (HCT116) cechuje się pochodna I, dla której osiągnięto wartość IC₅₀ na poziomie 1,8 μ M:



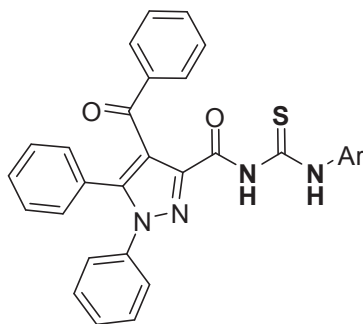
I

Wśród pochodnych arylocmocznika opisano także fluorowane i chlorowane *N,N'*-diarylocmoczniki **II**, będące aktywatorami kinazy aktywowanej c-AMP (ang. AMPK – *adenosine monophosphate-activated kinase*), które wykazują znaczną aktywność cytotoksyczną skierowaną przeciwko linii komórek nowotworu jelita grubego [28]:



II

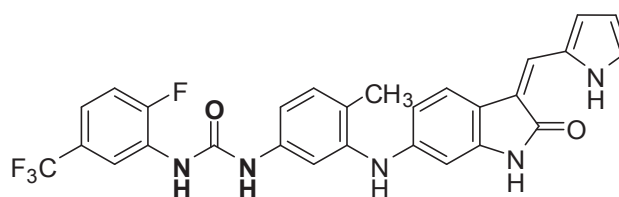
Z kolei wśród pochodnych aryloxiocmocznika **III** wskazano na związki, które hamują wzrost linii komórek nowotworu wątroby, jelita grubego oraz białaczki w zakresie stężeń na poziomie 10⁻⁴ oraz 10⁻⁵ M. Zdaniem autorów prawdopodobnym mechanizmem, odpowiedzialnym za aktywność cytotoksyczną pochodnych, jest hamowanie kinaz zależnych od cyklin, podlegających konstytutywnej ekspresji w komórkach (ang. CDKs, *cyclin-dependent kinases*) [29]:



III

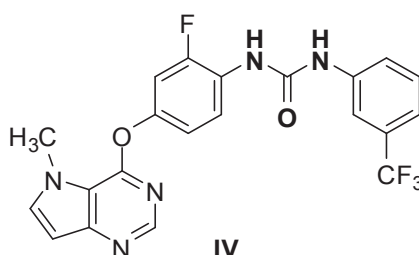
W 2012 r. opisano nowe pochodne zawierające układ difenylomocznikowy, należące do selektywnych inhibitorów kinaz tropomiozynowych (TRK) [30]. Rodzina kinaz tropomiozynowych obejmuje trzy homologiczne grupy kompleksów białkowych, określanych mianem: TRKA, TRKB oraz TRKC, wiążących neutrofiny, stanowiące zewnątrzkomórkowe czynniki wzrostowe. W receptorze TRK (ang. *tropomyosin related kinase*), odkrytym jako onkogen, tropomiozyna jest związana z domeną kinazy tyrozynowej. Wykazano również, iż podobne receptory, będące białkami transmembranowymi stanowią protoonkogeny i mogą być aktywowane za pośrednictwem

neurotrofin [31]. Receptory TRK i związki będące ich ligandami (neurotrofiny), są zaangażowane w przekazywanie sygnałów regulujących proliferację, różnicowanie i przeżycie komórek neuralnych (komórek macierzystych układu nerwowego, prekursorów oraz form dojrzałych astrocytów, oligodendrocytów oraz neuronów). Stwierdzono również, iż rodzina receptorów TRK dla neurotrofin jest związana z procesami nowotworowymi [32,33]. Potencjalnym inhibitorem TRK jest pochodna difenylomocznika **GNF-5837**. Związek hamuje selektywnie wzrost linii komórek nowotworu RIE (ang. *rat intestinal epithelial*) z ekspresją TRKA i NGF ($IC_{50}=0,017 \mu M$) [30]:

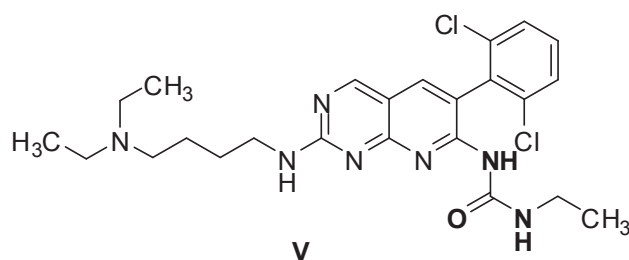


GNF-5837

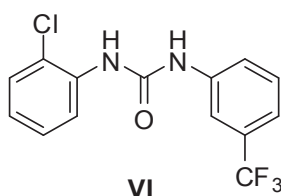
Rodzina proteinowych kinaz tyrozynowych (ang. PTKs, *protein tyrosine kinases*) reprezentuje bardzo liczną grupę białek ludzkiego kinomu. Enzymy te, przeprowadzając fosforylację reszt tyrozynowych białek, modulują większość szlaków metabolicznych w komórce. Dysfunkcja w działaniu kinaz tyrozynowych może być przyczyną chorób nowotworowych, stąd prowadzone są intensywne badania nad syntezą nowych potencjalnych inhibitorów kinaz. Analiza retrospektywna drugiej generacji inhibitorów rodziny VEGFR kinaz tyrozynowych z ekspresją receptora czynnika wzrostu nabłonka VEGFR2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor 2*) wskazała, iż diarylomoczniki stanowią istotny element wpasowania strukturalnego w obrębie centrum aktywnego enzymu. Związkiem modelowym w projektowaniu nowych elementów strukturalnych w koncepcji FBDD (ang. *fragment-based drug design*) jest selektywny inhibitor niefosforyzowanego receptora kinazy tyrozynowej VEGFR2: 1-{2-fluoro-4-[(5-metylo-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirymidyn-4-yl)oksy]fenylo}-3-(3-trifluorometylo)fenylo}mocznik (**IV**) [34]:



Nową klasę potencjalnych, rozpuszczalnych w warunkach fizjologicznych inhibitorów kinaz tyrozynowych reprezentują także pochodne 1-(2-aminopirydo[2,3-*d*]pirymidyn-7-yl)mocznika, które mogą również stanowić potencjalne leki w chorobach o podłożu proliferacyjnym [35]. Wyłoniona na podstawie badań zależności pomiędzy strukturą i aktywnością pochodna **V** wykazuje *in vitro* inhibicję receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. PDGFr, *platelet-derived growth factor receptor*) w stężeniu IC_{50} wynoszącym 0,21 μ M, receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. FGFr, *fibroblast growth factor receptor*) w stężeniu $IC_{50}=0,049$ μ M oraz kinazy niereceptorowej c-Src ($IC_{50}=0,018$ μ M). Ponadto stwierdzono, iż związek **V** jest aktywny *in vivo* w zwierzęcym modelu przeszczepu nowotworu jelita grubego:



Zaprojektowany fragment, będący 1-(2-chlorofenilo)-3-[3-(trifluorometylo)fenilo]mocznikiem (**VI**), wykazuje blisko 20-krotnie wyższą selektywność w stosunku do niefosforylowanego receptora VEGFR w porównaniu z fosforylowanym, w stężeniu IC_{50} wynoszącym odpowiednio 4,4 μ M i 100 μ M [36]:



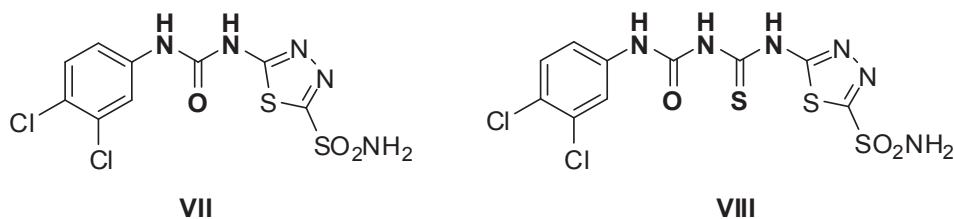
Potencjalnym celem w terapii nowotworów może być hamowanie aktywności anhidraz węglanowych (ang. CAs, *carbonic anhydrases*), które należą do bardzo rozpowszechnionych enzymów w przyrodzie, począwszy od archeonów (archebakterii), eubakterii, glonów, roślin wyższych, po kręgowce. Wyróżnia się co najmniej 14 izoform (izoenzymów), określanymi symbolami CA I – CA XIV. Pełnią one bardzo istotną funkcję w organizmach żywych, katalizując jedną z najważniejszych, odwracalnych reakcji przemiany ditlenku węgla w jon wodorowęglanowy [37].

Stosowane w lecznictwie inhibitory różnych izoform anhidrazy węglanowej wykazują między innymi działanie przeciwnadciśnieniowe (pochodne benzotiadiazyny), obniżające ciśnienie śródgałkowe (sulfonamidy), hipoglikemizujące, przeciwdrgawkowe,

tyreostatyczne, a także przeciwnowotworowe. Istnienie wysokiej aktywności pewnych izoform anhidraz węglanowych stwierdzono w komórkach guzów. Wykazano również, iż zastosowanie w praktyce klinicznej *acetazolamidu*, potencjalnego inhibitora wielu izoenzymów (CA II, CA IV, CA V oraz CA VII), ma znaczny wpływ modulujący na działanie leków cytostatycznych w terapii przeciwnowotworowej [38].

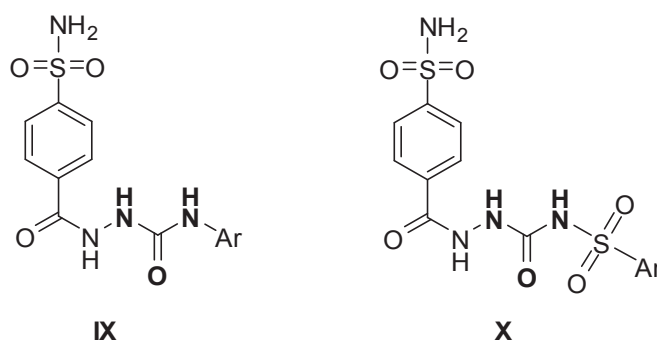
Wzrost nowotworów związany jest ze stopniem unaczynienia, który jest możliwy dzięki zaistnieniu czynników proangiogennych. Sieć naczyń krwionośnych w tkance patologicznej podlega dynamicznym zmianom (powstawanie nowych naczyń, regresja, remodeling). Procesy te, powodując bardzo zmienną reperfuzję, przyczyniają się do zaistnienia czasowego niedotlenienia. Hipoksja indukuje ekspresję czynników proangiogennych i nasilenie procesów angiogenezy. Zwiększenie transkrypcji genu *CA9* kodującego anhidrazę węglanową CA IX indukuje czynnik HIF-1 (ang. *hypoxia inducible transcription factor 1*), białko heterodimeryczne, składające się z podjednostek HIF-1 α i HIF-1 β [39]. Postuluje się, iż wzrost nowotworów i tworzenie przerzutów, łączy się utrzymaniem prawidłowego, zewnątrzkomórkowego stężenia jonów wodorowych, które warunkuje między innymi CA IX. Uważa się również, że niskie wartości pH na zewnątrz komórek, będące wynikiem hipoksji, wiążą się ze znaczną opornością nowotworów na stosowane leki cytostatyczne i radioterapię [40]. Zahamowanie aktywności enzymatycznej CA powoduje w konsekwencji wzrost stężenia ditlenku węgla, produktu intensywnej przemiany materii, zwłaszcza w komórkach rakowych i zakwaszenie środowiska.

W niektórych komórkach nowotworowych ekspresji podlegają głównie związane błonowo izoformy CA IX oraz CA XII. Stanowi to istotną przesłankę do poszukiwania potencjalnych i selektywnych inhibitorów tych izoenzymów. W grupie pochodnych sulfonamidowych opisano między innymi pochodne mocznika **VII** i **VIII**, wykazujące działanie hamujące wzrost wielu linii komórek nowotworowych w zakresie stężenia IG_{50} 12–38 μ M. Związki w przeprowadzonych badaniach *in vitro* wykazały również aktywność hamującą działanie anhidrazy węglanowej [41]:



Inhibitorami membranowej izoformy anhidrazy węglanowej CA IX oraz cytoplazmatycznej izoformy CA II są również sulfonamidy z ugrupowaniem

hydrazynomocznikowym. Aktywność nowo otrzymanych pochodnych porównano ze stosowanymi w praktyce klinicznej inhibitorami CA: *acetazolamidem* (AAZ), *metazolamidem* (MZA), *etoksyzolamidem* (EZA), *dichlorofenzamidem* (DCP), *dorzolamidem* (DZA) oraz *brinzolamidem* (BRZ). Przedstawione poniżej pochodne **IX** i **X** wykazują aktywność hamującą izoformy ludzkiej hCA II oraz hCA IX w stężeniach nanomolowych, porównywalnych z substancjami referencyjnymi [42]:

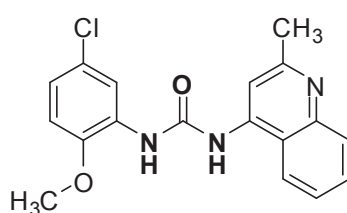


Insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF-1, IGF-2, ang. *insulin-like growth factors*) oraz swoiste receptory dla IGF-1 (IGF-1R) oraz IGF-2 (IGF-2R), wykazujące znaczną homologię z receptorem dla insuliny (ang. IR, *insulin receptor*) są związane nadrodziną receptorów dla kinaz tyrozynowych (RTKs). IGF-1 oraz IGF-2 należą do peptydów, które działając autokrynnie i parakrynnie, wykazują działanie mitogenne na komórki, modulując ich proliferację. Insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF-1 oraz IGF-2), będąc produktami dwóch odrębnych genów, są regulowane odmiennie. IGF-1 powstaje w hepatocytach i podlega kontroli hormonu wzrostu (ang. GH, *growth hormone*), natomiast ekspresja genu dla czynnika IGF-2 nie zależy od ekskrecji GH [43]. Wiązanie IGF-1 następuje ze swoistym receptorem dla IGF-1 (IGF-1R) zlokalizowanym na powierzchni komórki docelowej. Receptor IGF-1R, mający aktywność enzymatyczną kinazy tyrozynowej, ma budowę tetrameryczną. Składa się z dwóch znajdujących się na zewnątrz komórki identycznych podjednostek α oraz dwóch transbłonowych podjednostek β . Domena kinazy tyrozynowej IGF-1R związana jest z podjednostką β i zawiera trzy reszty tyrozynowe istotne dla aktywacji szlaku przekazywania sygnału (mitogeneza). W pracach eksperymentalnych wskazano, iż inhibicja lub usunięcie z powierzchni błony receptorów IGF-1R prowadzi między innymi do osłabienia procesów mitogenezy w komórkach nowotworowych [44,45]. Zaobserwowanie podwyższonego poziomu IGF w licznych nowotworach, takich jak rak prostaty, rak okrężniczo-odbytniczy, płuca, piersi, pęcherza moczowego, a także nerki, skłania do stwierdzenia, iż u podłoża chorób o charakterze proliferacyjnym mogą leżeć zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu szlaku IGF-

IGFR. Obiecującą strategią terapeutyczną może być zatem blokada receptorów IGF-1R za pośrednictwem małowcząsteczkowych związków, pełniących rolę inhibitorów IGF [46].

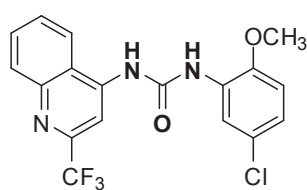
Wyłoniona pochodna diarylomocznika **PQ401** w badaniach *in vitro* wykazuje hamowanie autofosforylacji receptora IGF-1R linii komórek ludzkiego nowotworu piersi (MCF-7) w stężeniu IC_{50} wynoszącym 12 $\mu\text{mol/l}$, a także inhibicję autofosforylacji izolowanej domeny kinazowej IGF-1R w stężeniu submikromolowym ($IC_{50} < 1 \mu\text{mol/l}$).

Ponadto, 1-(5-chloro-2-metoksyfenylo)-3-(2-metylochinolin-4-ylo)mocznik (**PQ401**) w stężeniu 15 $\mu\text{mol/l}$ indukował po 24 godzinnej ekspozycji kaspazo-zależny szlak apoptotyczny. W przeprowadzonych badaniach *in vivo* związek **PQ401** redukował wzrost przeszczepionych myszom komórek nowotworowych MCNeuA [47]:

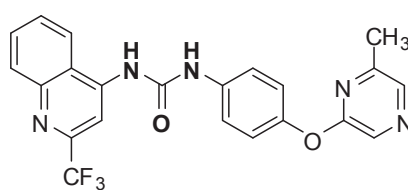


PQ401

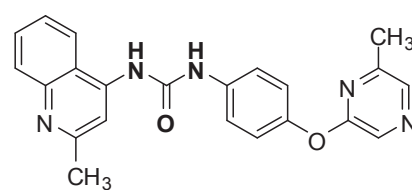
Dalsze modyfikacje strukturalne [46], dokonane w oparciu o optymalizację przedstawionej powyżej pochodnej diarylomocznika **PQ401**, w przeprowadzonych badaniach *in vitro* doprowadziły do wyłonienia nowych potencjalnych inhibitorów, cechujących się wyższą aktywnością. Przedstawione pochodne diarylomocznika **XI – XVI** wykazują zablokowanie receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1R) w stężeniach IC_{50} wynoszących 3,5–8,8 μM :



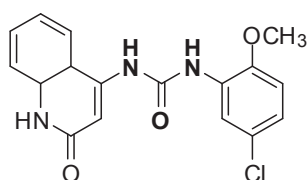
XI
 $IC_{50} = 3,5 \mu\text{M}$



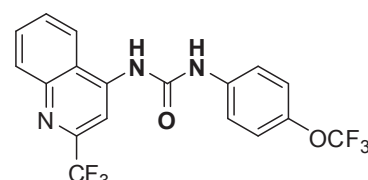
XII
 $IC_{50} = 5,2 \mu\text{M}$



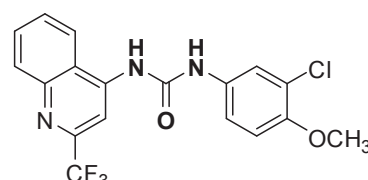
XIII
 $IC_{50} = 5,6 \mu\text{M}$



XIV
 $IC_{50} = 6,5 \mu\text{M}$



XV
 $IC_{50} = 6,7 \mu\text{M}$

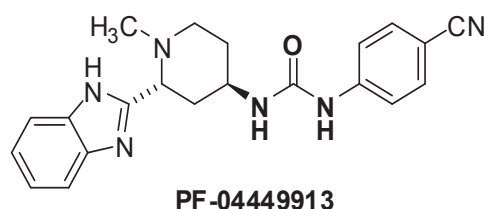


XVI
 $IC_{50} = 8,8 \mu\text{M}$

Molekularnym czynnikiem patogenetycznym, prowadzącym do niekontrolowanej proliferacji i rozwoju chorób nowotworowych może być również dysregulacja szlaku

sygnałowego Hedgehog. Wyróżniono trzy homologiczne postaci genu kodującego białka szlaku Hedgehog: *Sonic Hedgehog* (Shh), *Indian Hedgehog* (Ihh) oraz *Desert Hedgehog* (Dhh), które stanowią ligandy dla kompleksu receptorowego *Patched* (Ptch). Połączenie białek Shh, Ihh lub Dhh z proteiną Ptch prowadzi do aktywacji 7-transmembranowego białka Smo (ang. *smoothened*), zapoczątkowując tym samym ścieżkę transdukcji sygnału za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych Gli1, Gli2 oraz Gli3 do jądra komórkowego. W warunkach fizjologicznych staje się to sygnałem do kontrolowanej proliferacji z uwagi na supresorową funkcję białka Ptch w stosunku do Smo. Obserwowana w wielu nowotworach nieprawidłowa aktywacja szlaku Hedgehog, prowadząca do pobudzenia genów odpowiedzialnych za niekontrolowaną proliferację, stała się celem w projektowaniu inhibitorów tej ścieżki przekazywania sygnału wewnątrz komórki [48].

W opublikowanej w 2012 r. przez amerykański zespół badawczy pracy [49] wskazano na pochodną 4-cyjanofenyloaminy **PF-04449913**, będącą potencjalnym inhibitorem szlaku Hedgehog. W testach *in vitro* uzyskana została wartość stężenia hamującego na poziomie $IC_{50}=5$ nM. Ponadto, związek **PF-04449913** w przeprowadzonych badaniach *in vivo*, odznaczył się bardzo dobrym profilem farmakokinetycznym i został zakwalifikowany do badań klinicznych:

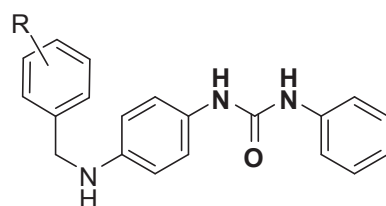


Małocząsteczkowy ubikwityno-podobny modyfikator białkowy (ang. *small ubiquitin-like modifier* – SUMO), wykazujący 18% homologii z ubikwityną (ang. *ubiquitin* - Ub) bierze udział między innymi w transporcie wewnątrz jądra komórkowego, moduluje procesy transkrypcji, replikacji i rekombinacji. Modyfikacja białek za pośrednictwem SUMO jest procesem odwracalnym i kontrolowanym enzymatycznie. Proces SUMO-ylacji opiera się na kowalencyjnym wiązaniu końcowego C-fragmentu SUMO oraz ϵ -aminowego ugrupowania fragmentu lizynowego docelowego białka. Proces odwrotny (de-SUMO-ylacja) jest przeprowadzany przez rodzinę specyficznych proteaz SUMO/sentrynowych (ang. *SUMO/sentrin proteases* – SENPs), których w komórkach ssaków wyróżniono sześć [50]. Stwierdzono również, iż SENP1 kontroluje proces produkcji erytropoetyny (EPO) przez stabilizację indukowanej w warunkach hipoksji podjednostki HIF-1 α , wchodzącej

w skład heterodimerskiego kompleksu białkowego HIF-1 (ang. *hypoxia-inducible factor*) [51].

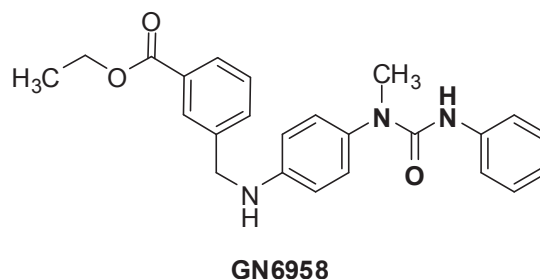
W warunkach prawidłowego stężenia parcjalnego tlenu w komórce HIF-1 α jest poddawany zależnej od tlenu hydroksylacji reszty proliny i następującej degradacji przez kompleks białkowy, stanowiący produkt genu *VHL* (ang. *von Hippel-Lindau tumor suppressor protein* – pVHL) w proteasomach (ang. *ubiquitin-proteasome system* – UPS). W warunkach hipoksji zaś HIF-1 α nie jest rozkładany w systemie UPS z uwagi na zbyt niskie stężenie parcjalne tlenu, niezbędne dla aktywności enzymatycznej hydroksylazy proliny (ang. *prolyl hydroxylase* – PHD). Stabilizowana podjednostka HIF-1 α , tworząc wraz z podjednostką HIF-1 β heterodimerski kompleks, wiąże się z sekwencją HRE (ang. *hypoxia response element*) DNA, aktywując tym samym geny czynników stymulujących procesy angiogenezy (VEGF, EPO). Z uwagi na stwierdzenie zwiększonego poziomu HIF-1 α w tkankach zmienionych nowotworowo, czynnik indukowany hipoksją (HIF) stał się potencjalnym celem terapeutycznym w poszukiwaniu nowych leków przeciwnowotworowych [52]. Obecnie poszukuje się intensywnie potencjalnych związków, które mogłyby specyficznie blokować czynnik indukowany hipoksją w warunkach niskiego stężenia tlenu w komórkach. Hipoksja jest także powszechnie brany pod uwagę markerem prognozującym stan pacjenta dotkniętego procesem nowotworowym, decydującym o rozwoju choroby, przerzutowości i odporności na stosowaną współcześnie chemioterapię, czy radioterapię [53].

Zespół japońskich badaczy [54] wyłonił w 2009 r. z serii 1-[4-(*N*-benzylamino)-fenylo]-3-fenylo-mocznika pochodną z podstawnikiem estrowym w pozycji *meta* pierścienia fenyłowego **XVII**, która wykazuje znaczną inhibicję indukowanego w warunkach hipoksji czynnika transkrypcyjnego HIF-1 przy wartości stężenia wyrażonej na poziomie $IC_{50}=7,21 \mu M$ oraz pochodną 2,3-dimetoksyłową **XVIII**, hamującą czynnik HIF-1 odpowiednio przy wartości $IC_{50}=8,62 \mu M$. Ponadto, związek **XVII** wykazuje zmniejszenie indukowanej hipoksją sekrecji czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF, $IC_{50}=15 \mu M$):



XVII R = *m*-COOCH₃
XVIII R = 2,3-di-OCH₃

Bazując na przedstawionym wyżej związku **XVII**, jako modelowym inhibitorem czynnika HIF-1, wspomniany japoński zespół badawczy [52], w toku prowadzonych prac badawczych, otrzymał również pochodną 1-metylo-1,3-difenylomocznika **GN6958**, która okazała się selektywnym, niepeptydowym inhibitorem proteazy SENP1:



1.2.2. Pochodne będące inhibitorami agregacji amyloidu A β 1-42

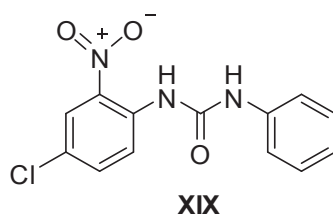
Choroby neurodegeneracyjne i otępienne są obecnie światowym problemem społecznym. Nowe podejście biologiczne i biochemiczne do procesów neurodegeneracyjnych, zwłaszcza choroby Alzheimera (ang. AD, *Alzheimer's disease*), strukturalne (TK), jak również czynnościowe (SPECT oraz PET) badania neuroobrazowe, obecność pewnych biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz mutacji genetycznych o charakterze deterministycznym, stanowią podstawę do sformułowania nowych kryteriów diagnostycznych AD [55].

Zgodnie z przyjętą hipotezą amyloidową, która podparta została wcześniejszymi obserwacjami rzadkich przypadków dziedzicznej autosomalnej, dominującej postaci choroby, związanych z mutacjami w obrębie genów APP, preseniliny 1 (*PSEN1*) oraz preseniliny 2 (*PSEN2*), kluczową przyczyną choroby Alzheimera jest zmieniony metabolizm błonowego białka prekursorowego (ang. APP – *amyloid precursor protein*), prowadzący do wytworzenia β -amyloidu (A β). Neurotoksyczne oligomery β -amyloidu mają znaczny wpływ na funkcjonalność białek cytoplazmy neuronów. Utrata połączeń między synapsami wiąże się dodatkowo również z hiperfosforylacją białka tau, związanego z mikrotubulami, prowadząc do znacznego deficytu w zakresie neurotransmisji, a w konsekwencji do zaniku neuronów [56]. Największą tendencją do zjawiska agregacji cechuje się fragment β -amyloidowy, zawierający 42 reszty aminokwasowe (A β 1-42), który przeważa we włóknach β -amyloidowych [57].

Podstawą leczenia choroby Alzheimera, obok leków przeciwpsychotycznych, są nadal stosowane w praktyce klinicznej inhibitory cholinoesterazy (ang. ChEI –

cholinesterase inhibitors) i antagonistą receptora dla NMDA (kwasu *N*-metylo-D-asparaginowego) – *memantyna*. Pomimo, iż patomechanizm powstawania choroby wydaje się być poznany, nadal jest to leczenie objawowe, które nie spowalnia jej przebiegu. Metodą leczenia modyfikującą przebieg choroby może być natomiast próba zastosowania inhibitorów sekretaz (β i γ), które przeprowadzają APP w β -amyloid – *tarenflurbilu* [58] oraz *semagacestatu* (LY450139) [59]. Modyfikację przebiegu choroby Alzheimera można osiągnąć również przez inhibicję agregacji białka tau lub hamowanie kinaz fosforylujących białko tau, a także zastosowanie potencjalnych inhibitorów procesu agregacji peptydu A β 1-42.

Przedstawiona poniżej pochodna *N,N'*-diarylomocznika **XIX** wykazała w badaniach *in vivo* znaczne zahamowanie agregacji A β 1-42 z użyciem modeli komórek *Saccharomyces cerevisiae* i *Podospora anserina* [60]. Badany związek oddziaływał we wczesnych stadiach procesu oligomeryzacji A β 1-42 i w znacznym stopniu redukował wewnątrzkomórkową agregację β -amyloidu (IC₅₀ 0,9-1,6 μ M):



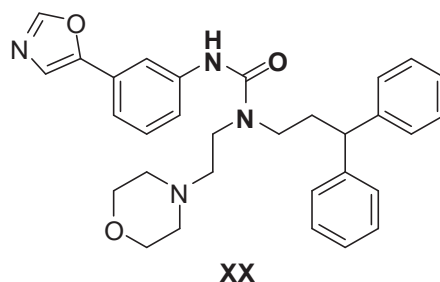
1.2.3. Pochodne wykazujące aktywność kalcymimetyczną

Wtórna nadczynność przytarczyc (ang. *secondary hyperparathyroidism*) jest zaburzeniem gospodarki wapniowo-fosforanowej przebiegającej z hipokalcemią. Stan wzmożonej czynności hormonalnej gruczołów przytarczycznych rozwija się między innymi w przypadku przewlekłej niewydolności nerek, często u pacjentów poddawanych dializoterapii. Proces ten, mający znamiona zjawiska wyrównawczego, cechuje się nadmiernym wydzielaniem parathormonu (PTH) w odpowiedzi na obniżone stężenie wapnia zjonizowanego w osoczu, związanego z hiperfosfatemią. Następstwem znacznej sekrecji PTH jest hiperplazja przytarczyc. Wtórna nadczynność przytarczyc jest przyczyną szeregu zmian kostnych, cechujących się nieprawidłową mineralizacją kości oraz zwiększonym obrotem kostnym [61].

Komórki główne gruczołów przytarczyc mają na swojej powierzchni receptory o znacznym powinowactwie do jonów wapnia (ang. *calcium-sensing receptor* - CaSR). Pewne substancje, określane mianem kalcymimetyków, mogą oddziaływać z receptorami

wapniowymi w przytarczycach i aktywować je nawet przy niskim stężeniu wapnia w osoczu. Efektem zwiększenia progu wrażliwości CaSR jest zmniejszenie sekrecji PTH w warunkach hipokalcemii [62]. Pierwsze próby klinicznego zastosowania tej klasy substancji u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek sięgają końca lat 90-tych XX w. Stwierdzono, iż podanie związku o aktywności kalcymimetycznej jest bezpiecznym i skutecznym sposobem obniżenia poziomu PTH u pacjentów dializowanych [63]. Stąd, jedną ze strategii terapii wtórnej nadczynności przytarczyc jest stosowanie kalcymimetyków. Zatwierdzonym przez FDA lekiem w tej grupie pozostaje *cynakalcet* (AMG-073, *Sensipar*).

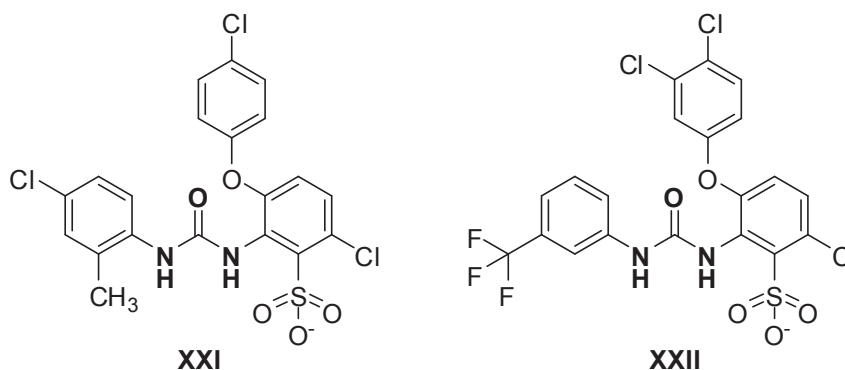
Potencjalnymi nowymi analogami kalcymimetyków są również pochodne tripodstawionego mocznika. Najbardziej aktywny w serii okazał się 1-(3,3-difenylopropylo)-1-(2-morfolinoetylo)-3-[3-(oksazol-5-ylo)fenylo]mocznik (**XX**), dla którego osiągnięto wartość stężenia na poziomie $EC_{50}=60$ nM. W badaniach przeprowadzonych *in vivo* na szczurach pochodna oksazolowa **XX** obniżała poziom PHT w 95% (2 h po podaniu *p.o.* w dawce 30 mg/kg m.c.), cechując się znacznym poziomem bezpieczeństwa oraz selektywności [64]:



1.2.4. Pochodne o działaniu przeciwbakteryjnym

Wiodącą metodą zwalczania infekcji bakteryjnych są szeroko stosowane we współczesnej praktyce lekarskiej antybiotyki, bardzo zróżnicowane pod względem budowy chemicznej oraz mechanizmów działania. Zaobserwowana w ostatnich dekadach narastająca częstość występowania szczepów opornych na powszechnie stosowane substancje lecznicze, stanowi istotny problem leczniczy, prowadząc do zupełnego braku skuteczności terapii. W 1942 roku, krótko po wprowadzeniu do lecznictwa *penicyliny*, odnotowano istnienie szczepu gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*), cechującego się zmniejszoną wrażliwością na ten powszechnie stosowany lek. W kolejnych latach odkryto również szczepy odporne na *metrylinę*, *oksacylinę* i inne antybiotyki [65].

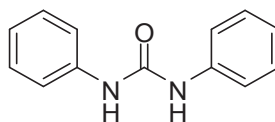
Białka wiążące penicylinę (PBPs – *penicillin binding proteins*) są zaangażowane w biosyntezę peptydoglikanu, istotnego elementu konstrukcji ściany komórki bakteryjnej. Poszukiwaniem potencjalnych inhibitorów transpeptydaz PBP2x opornego szczepu *Streptococcus pneumoniae* zajęła się grupa uczonych z Belgii [66]. Na podstawie badań dokowania molekularnego zidentyfikowano dwie pochodne *o*-fenoksydifenylomocznika **XXI** i **XXII**, które wykazały inhibicję białka PBP. Wartości stężenia IC₅₀ związków wyznaczone dla R6-PBP2x oraz 5204-PBP2x wynosiły $\approx 70 \mu\text{M}$:



Występujące w komórkach organizmów żywych, w tym również prątków gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), hydrolazy epoksydowe (ang. EH, *epoxide hydrolases*) należą do enzymów biorących udział w procesach detoksykacji oraz metabolizowania między innymi reaktywnych epoksydów do mniej aktywnych dioli. Związki epoksydowe (oksidany, trójczłonowe etery cykliczne) powstają endogennie z wielu aromatycznych i nienasyconych węglowodorów, obecnych powszechnie w środowisku naturalnym. Silna polaryzacja wiązań węgiel-tlen oraz znaczne naprężenie pierścienia oksiranowego odpowiada za niezwykłą reaktywność tych połączeń. Reakcje elektrofilowe epoksydów z krytycznymi makromolekułami, takimi jak DNA, białka prowadzą bezpośrednio do wywołania efektów mutagennych, toksycznych i karcynogennych [67].

Potencjalnymi inhibitorami rozpuszczalnej hydrolazy epoksydowej (ang. sEH, *soluble epoxide hydrolase*) są między innymi 1,3-dipodstawione pochodne mocznika [68], które mają zdolność hamowania aktywności enzymatycznej ludzkiej sEH oraz mysiej sEH, uzyskanych drogą rekombinacji w stężeniach submikromolowych i mikromolowych. Aktywnym inhibitorem jest *N,N'*-dicykloheksylomocznik (DCU), który osiągnął wartość stałej powinowactwa K_i na poziomie 26 nM, hamując mysia m-sEH w stężeniu IC₅₀ wynoszącym 0,09 μM , natomiast ludzką h-sEH odpowiednio w stężeniu IC₅₀=0,16 μM [69].

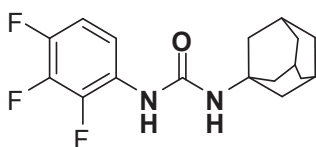
Znanych jest przynajmniej sześć hydrolaz epoksydowych kodowanych przez genom *Mycobacterium tuberculosis*, oznaczonych symbolami EHs A–F. Opisana została również struktura krystalograficzna hydroksylazy epoksydowej B *Mtb* oraz jej kompleks z płaskim, symetrycznym 1,3-difenyłomocznikiem (**XXIII**), będącym inhibitorem enzymu ($IC_{50}=19$ nM) [70]:



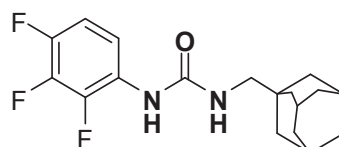
XXIII

Badania zależności struktura-aktywność (ang. SAR, *structure-activity relationships*) wśród pochodnych mocznika pozwoliły wyłonić związki cechujące się znaczną aktywnością i selektywnością w stosunku do hydrolazy epoksydowej (EH) enzymu B (EphB) obecnego w komórkach *Mycobacterium tuberculosis*. Potencjalne małowczątkowe inhibitory EHs mogą stanowić obiecującą klasę nowych leków przeciwgruźliczych. Hydrolazy epoksydowe występują bowiem liczniej w komórkach prątków, w porównaniu z innymi bakteriami, co wskazuje na duże znaczenie tej klasy enzymów w procesach fizjologicznych i metabolicznych *Mycobacterium tuberculosis* [71].

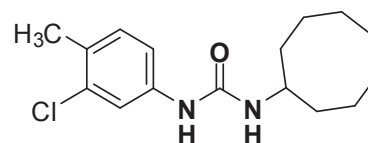
Najbardziej aktywnymi substancjami w serii pochodnych *N*-arylomocznika okazały się związki **XXIV** – **XXVI**, dla których osiągnięto wartości MIC wynoszące $0,01 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ (referencyjny *izoniazyd* – $\text{MIC}=0,01 \mu\text{g}/\text{cm}^3$). Ponadto, 1-(2-adamantylo)-3-(2,3,4-trifluorofenylo)mocznik (**XXIV**) oraz 1-(3-chloro-4-metylofenylo)-3-cyklooktylomocznik (**XXVI**) wykazują znaczny procent zahamowania EphB, odpowiednio 72,8% oraz 83,6% [71]:



XXIV



XXV



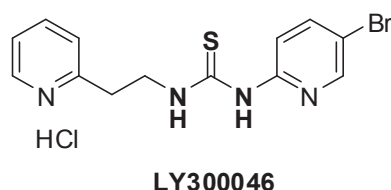
XXVI

1.2.5. Pochodne o działaniu przeciwwirusowym

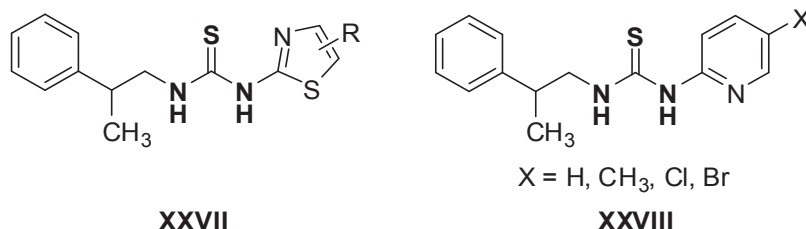
Skojarzone leczenie antyretrowirusowe, zwane również wysoce aktywną terapią antyretrowirusową (ang. *highly active antiretroviral therapy* – HAART) stanowi obecnie standard leczenia osób zakażonych wirusem nabytego upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV). Terapia HAART wykorzystuje kombinację

przynajmniej trzech lub więcej leków, zazwyczaj dwóch z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* – NRTIs), w połączeniu z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor* – NNRTI), inhibitorem proteazy (ang. *protease inhibitor* – PI) oraz inhibitorem integrazy (ang. *integrase inhibitor* – INI) [72]. Taki schemat terapeutyczny powoduje znaczne spowolnienie tempa postępu zakażenia HIV. Należy zaznaczyć, iż mimo stosowania kilku substancji aktywnych, o zróżnicowanym mechanizmie działania, terapia HAART nie przyczynia się do całkowitego wyleczenia osoby dotkniętej zakażeniem lub postępującą chorobą.

Związkiem modelowym w projektowaniu nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy stał się chlorowodorek 1-(5-bromopirydyn-2-ylo)-3-[2-(pirydyn-2-ylo)etylo]tiomocznika (**LY300046**) - *trowirdyna* [73], wyłoniony z serii pochodnych heteroarylotiomocznika, posiadający pożądane właściwości farmakokinetyczne *in vivo*. Związek wykazał w testach *in vitro* wysoką aktywność skierowaną przeciw dzikim i opornym na stosowane leki szczepom wirusa HIV-1, osiągając wartości stężenia ED₅₀ na poziomie nanomolowym [74]:



W literaturze z zakresu chemii medycznej można odnaleźć wiele przykładów pochodnych 1-(tiazol-2-ylo)tiomocznika **XXVII**, 1-(pirydyn-2-ylo)tiomocznika **XXVIII**, a także fenetylotiazolilotiomocznika (*phenethylthiazolylthiourea*, PETT) i fenyloetylotiomocznika o udokumentowanej aktywności skierowanej przeciw wirusowi HIV [75-78]:

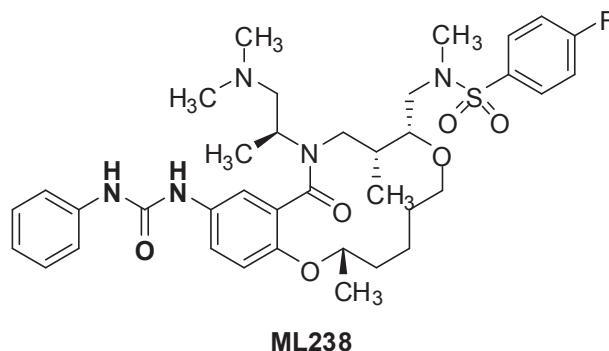


1.2.6. Pochodne o działaniu przeciwprzywrotniakowym

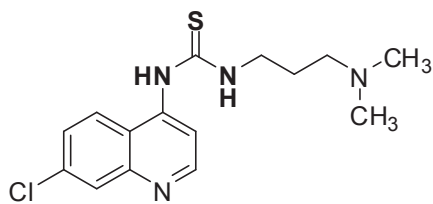
Malaria, zwana również zimnicą (*malaria, plasmodiosis*), jest zakaźną chorobą strefy tropikalnej i subtropikalnej, wywołaną przez pierwotniaki z rodzaju *Plasmodium sp.*

Dotyka ona obecnie blisko 225 milionów ludzi na świecie, prowadząc rocznie do śmierci prawie 780 000 chorych [79]. W szczególnie narażonych rejonach Afryki zachorowalność i śmiertelność u dzieci jest bardzo wysoka. Bardzo poważnym problemem jest narastająca oporność zarodźców (*Plasmodium sp.*) na powszechnie stosowane chemioterapeutyki. Oporność na *chlorochinę*, powszechnie stosowany lek przeciwmalaryczny, odnotowano już w latach 50-tych ubiegłego stulecia na terenach Kambodży i Tajlandii [80].

Na podstawie badań zależności struktura stereochemiczna – aktywność (ang. SSAR – *stereochemical structure–activity relationship*), w powiązaniu z wysokowydajnymi testami przesiewowymi (ang. HTS, *high-throughput screening*) oraz DOS (ang. *diversity-oriented synthesis*), wyłoniono nową pochodną mocznika **ML238**, która wykazuje aktywność hamującą rozwój zarodźca sierpowatego (*Plasmodium falciparum*) w stężeniu subnanomolowym ($GI_{50}=0,54$ nM). Zahamowanie rozwoju komórek zarodźca było niezależne od czasu ekspozycji na badaną substancję. Stwierdzono również, iż pochodna **ML238** nie wykazuje toksyczności dla erytrocytów, powodując ich lizę w dużo wyższym stężeniu (>40 μ M). Związek wykazuje aktywność dużo wyższą od trzech referencyjnych leków przeciwmalarycznych: *chlorochiny*, *artesanatu* oraz *atowakwonu*. [79]:



Wśród pochodnych tiomocznika można wskazać związek **XXIX**, który w badaniach *in vitro* hamował rozwój komórek zarodźca malarii (*Plasmodium falciparum*) przy wartości stężenia IC_{50} wynoszącej 1,2 μ M. Lekiem referencyjnym w przeprowadzonych testach była *chlorochina*. Ponadto, związek wykazuje efekt cytotoksyczny względem linii komórkowej nowotworu szyjki macicy (HeLa), osiągając wartość stężenia IC_{50} na poziomie $48,45 \pm 1,546$ μ M [81]:

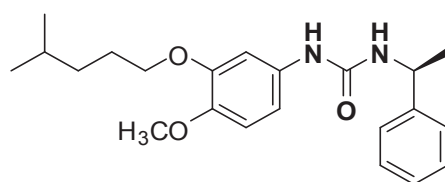


XXIX

1.2.7. Pochodne będące inhibitorami układu dopełniacza (*complement system*)

Element farmakoforowy mocznika możemy odnaleźć również w strukturze nowych inhibitorów układu dopełniacza (ang. *complement system*). Układ dopełniacza jest kompleksem proteinowym, regulowanym w warunkach fizjologicznych przez szereg rozpuszczalnych w płynach ustrojowych lub wkomponowanych w błony cząsteczek o charakterze inhibitorów. Funkcjonowanie tego osoczowego kompleksu białkowego prowadzi do aktywacji reakcji enzymatycznych, mających bardzo istotne znaczenie w przebiegu odpowiedzi immunologicznej oraz procesów o charakterze zapalnym. Układ dopełniacza odpowiada między innymi za lizę bakterii i niektórych wirusów, działanie chemotaktyczne i aktywujące fagocyty, ułatwianie procesów fagocytozy, jak również udział w usuwaniu kompleksów immunologicznych. Mimo obecności układu białek regulujących działanie dopełniacza, jego nadmierna ekspresja, bądź dysfunkcja białek regulatorowych, stanowi przyczynę powstawania poważnych schorzeń, do których należą kłębuszkowe zapalenie nerek, udar mózgu, choroba Alzheimera, czy obrzęk Quinckego [82].

W ostatnich latach poszukuje się intensywnie potencjalnych związków małowcząsteczkowych, mogących stanowić selektywne inhibitory układu dopełniacza. Trudności z tym związane dotyczą często niskiej selektywności, krótkiego biologicznego okresu półtrwania, jak również wysokiej toksyczności. W 2012 r. opublikowano wyniki badań, dotyczące serii pochodnych 1-fenyl-3-(1-fenyletylo)mocznika [83]. Najwyższą aktywność wykazał związek **XXX**, który hamował układ dopełniacza w stężeniu nanomolowym ($IC_{50}=13$ nM). Ponadto, pochodna wykazywała inhibicję depozycji składnika C9 dopełniacza na drodze klasycznej ($IC_{50}=3,68$ μ M), alternatywnej ($IC_{50}=3,59$ μ M) oraz lektynowej ($IC_{50}=4,46$ μ M):

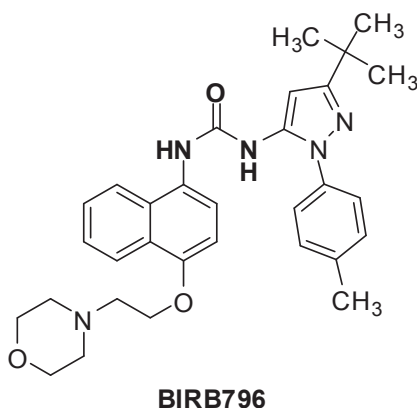


XXX

1.2.8. Pochodne o działaniu przeciwzapalnym

Wysoki poziom cytokin prozapalnych takich jak czynnik martwicy nowotworów (ang. TNF- α , *tumor necrosis factor*) i interleukiny-1b (IL-1b) jest związany między innymi z przebiegiem wielu o chorób zapalnych oraz autoimmunologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, choroba Crohn'a). Stosowane obecnie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów przeciwciała monoklonalne (*Infliximab* – chimeryczne przeciwciała monoklonalne, *Adalimumab* – humanizowane przeciwciała monoklonalne), obniżające aktywność TNF- α , ze względu na bardzo wysokie koszty terapii, liczne działania uboczne, konieczność podawania dożylnego, a także często niepełną odpowiedź ze strony organizmu, skłaniają do poszukiwania nowych leków w grupie inhibitorów TNF- α . Jednym z ważnych punktów uchwytu dla potencjalnych inhibitorów TNF- α mogą być p38 aktywowane mioginem kinazy (MAP). Rozpoznano cztery klasy p38 enzymów o znacznej homologii strukturalnej (40–60%), określanymi jako p38 α , p38 β , p38 γ i p38 δ . Wykazano również, iż kinaza p38 α odgrywa zasadniczą rolę w procesie ekspresji wspomnianych cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1b) w przebiegu chorób o podłożu zapalnym. Dowiedziono także, iż związki będące inhibitorami p38 kinaz zmniejszają w znaczny sposób ekspresję czynnika martwicy nowotworów *in vitro* oraz *in vivo*. Z tego względu poszukuje się selektywnych inhibitorów p38 α MAP kinazy [84-86].

Stwierdzono, iż aktywność prozapalną cytokin tłumią liczne pochodne heterocykliczne, między innymi pochodne pirolu, pirydyny, pirymidyny, indolu, jak również pochodne mocznika [87]. Kandydatem użytym w drugiej fazie badań klinicznych jest pochodna pirazolomocznika **BIRB796**, która hamuje p38 MAP kinazę w stężeniu subnanomolowym [88]:

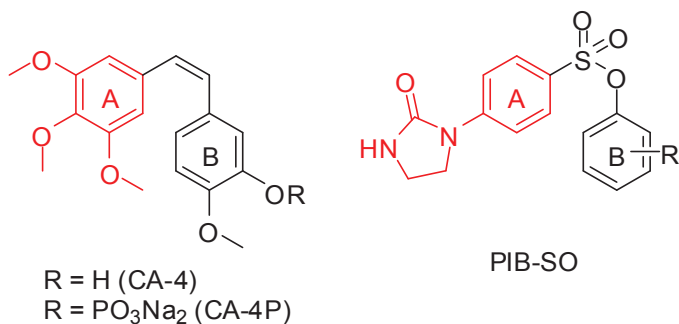


1.3. Pochodne imidazolidyn-2-onu i imidazolidyno-2-tionu o działaniu biologicznym

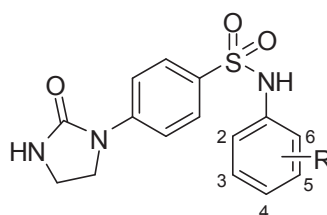
1.3.1. Pochodne o działaniu przeciwnowotworowym

Wyizolowana z afrykańskiej rośliny *Combretum caffrum* kombretastatyna A4 wykazuje efekt antyangiogeny i hamuje polimeryzację mikrotubul [89]. Znaczna toksyczność fosforanu kombretastatyny A4 (CA4P) i wywołane efekty uboczne w próbach klinicznych (hipertensja, hipotensja, kardiotoxyczność, limfopenia, mielosupresja) [90] skłaniają do poszukiwania analogów kombretastatyny. Istotna jest również nabyta niewrażliwość komórek nowotworowych na stosowane obecnie leki, które oddziałują z mikrotubulami, jak również ich znaczna toksyczność.

W ostatnich latach opisano szereg arylowych pochodnych imidazolidyn-2-onu, które wykazują podobieństwo strukturalne do kombretastatyny [91]. Na podstawie analizy struktura-aktywność dowiedziono, iż pierścień fenyloimidazolidyn-2-onu w grupie pochodnych fenylo-4-(2-oksoimidazolidyn-1-ylo)benzenosulfonianów (PIB-SO, pierścień A) jest analogiem strukturalnym pierścienia 3,4,5-trimetoksyfenylowego kombretastatyny 4 (CA-4, pierścień A), będącego istotnym elementem strukturalnym leków antytubulinowych, wiążących się z kolchicynową domeną mikrotubul (C-BS) [92]:

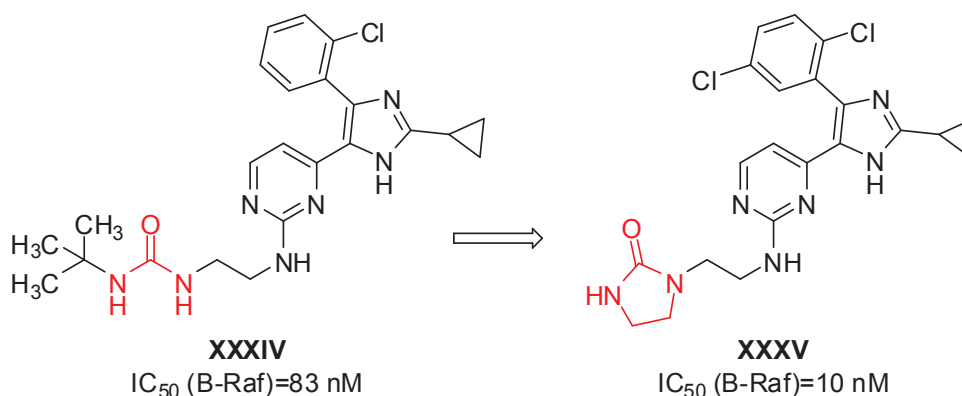


Mając na uwadze obecność ugrupowania sulfonamidowego w nowych potencjalnych lekach antytubulinowych [93], zamieniono bioizosteryczną grupę sulfonianową w serii PIB-SO na ugrupowanie -SO₂NH-, uzyskując wyższą aktywność nowo otrzymanych pochodnych 4-(2-oksoimidazolidyn-1-yl)-*N*-fenylobenzeno-sulfonamidu (PIB-SA). Pochodne **XXXI**, **XXXII** i **XXXIII** wykazują zdolność hamowania linii komórkowych nowotworu jelita grubego (HT-29), nowotworu piersi (MCF7) oraz nowotworu skóry (M21) w zakresie stężeń nanomolowych [94,95]:

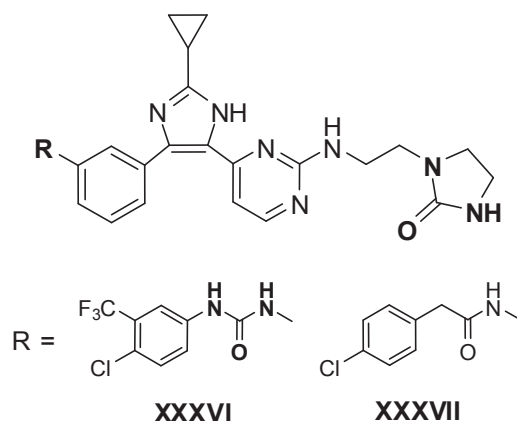


XXXI	R = 3,4,5-tri-OCH ₃ ,	IC ₅₀ = 13 - 21 nM
XXXII	R = 2,5-di-CH ₃ ,	IC ₅₀ = 27 - 48 nM
XXXIII	R = 3-Cl,	IC ₅₀ = 25 - 79 nM

W wyniku przeprowadzonych wysokowydajnych badań przesiewowych w grupie pochodnych diaryloimidazoli wyłoniono potencjalnego inhibitora kinazy B-RAF, stanowiącego pochodną mocznika **XXXIV**, która wykazuje aktywność hamującą enzym w stężeniu IC₅₀ wynoszącym 83 nM. Dalsze modyfikacje tej struktury na podstawie przeprowadzonych badań SAR, doprowadziły do uzyskania pochodnej **XXXV**, cechującej się wyższą aktywnością i korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi (rozpuszczalność, stabilność metaboliczna). Zasadnicza modyfikacja strukturalna opierała się na wprowadzeniu ugrupowania cyklicznego mocznika (imidazolidyn-2-onu), które zwiększyło hydrofilowość związku **XXXV**. Uzyskana po modyfikacjach strukturalnych nowa pochodna **XXXV** wykazuje aktywność hamowania B-RAF kinazy w stężeniu IC₅₀ wynoszącym 10 nM [96]:



W oparciu o struktury *sorafenibu* (**BAY43-9006**) (rozdział 1.2.1) oraz związku **XXXV** ($IC_{50}=10$ nM) zsyntezowano również serię analogów z podstawnikiem w pozycji *meta*, które przebadano pod kątem aktywności hamującej B-RAF kinazę. Wyselekcjonowane związki przebadano na 50 reprezentatywnych kinazach. Dwie pochodne imidazolidyn-2-onu **XXXVI** i **XXXVII** wykazują wyższy, niż 50% hamowania czterech B-RAF kinaz w stężeniu IC_{50} wynoszącym 10 μ M:

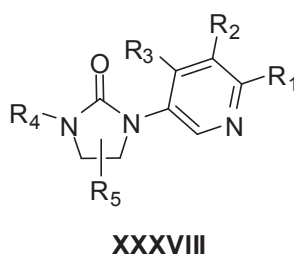


Rak gruczołu krokowego jest nowotworem hormonozależnym. W patogenezę choroby zaangażowane są androgeny (endogeny testosteron), które w warunkach fizjologicznych odpowiadają za prawidłowe funkcjonowanie i wzrost gruczołu. W badaniach *in vitro* stwierdzono, iż androgeny stymulują proliferację komórek nowotworu gruczołu krokowego, natomiast w wysokich stężeniach wywołują rozwój choroby u gryzoni [97]. W gruczole krokowym dochodzi do konwersji testosteronu w cechujący się wyższą aktywnością dihydrotestosteron (DHT) przy udziale aktywności enzymatycznej 5α -reduktazy. Stężenie DHT w obrębie tkanki gruczołowej jest blisko dziesięciokrotnie wyższe niż testosteronu. Powinowactwo DHT do receptorów wiążących androgeny (AR) jest również większe niż macierzystego hormonu. Dlatego DHT jest uważany za główny czynnik ryzyka wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego [98].

Kluczowym enzymem w syntezie hormonów steroidowych jest występująca w warstwie siatkowatej (*zona reticularis*) kory nadnerczy hydroksylaza 17α -steroidowa. Kompleks enzymatyczny, kodowany przez gen *CYP 17A1*, zlokalizowany jest w siateczce śródplazmatycznej i posiada aktywność hydroksylazy 17α -steroidowej oraz $17,20$ -liazy (P450c17) [99,100]. Hydroksylaza 17α -steroidowa (17α -monooksygenaza steroidowa) przekształca pregnenolon w 17 -hydroksypregnenolon oraz progesteron, odpowiednio w 17 -hydroksyprogesteron. Wymienione steroidy hydroksylowane w pozycji C-17 mogą

następnie ulec konwersji przy udziale 17,20-liazy w dehydroepiandrosteron oraz androstendion, dając początek biosyntezie testosteronu oraz estrogenów. 17-Hydroksyprogesteron stanowi natomiast kluczowy substrat do powstawania kortyzolu.

Potencjalnym celem w terapii nowotworu prostaty może być zablokowanie aktywności kompleksu enzymatycznego 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy (P450c17). Przedmiotem ochrony patentowej (WO/2010/149755) stały się 1,3-dipodstawione pochodne imidazolidyn-2-onu **XXXVIII**, które jako inhibitory aktywności kompleksu enzymatycznego 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy (p450c17) znalazłyby zastosowanie jako potencjalne leki w chorobach regulowanych na poziomie szlaku biosyntezy hormonów steroidowych (nowotwór prostaty, rak piersi, rak macicy, rak jajnika) [101]:

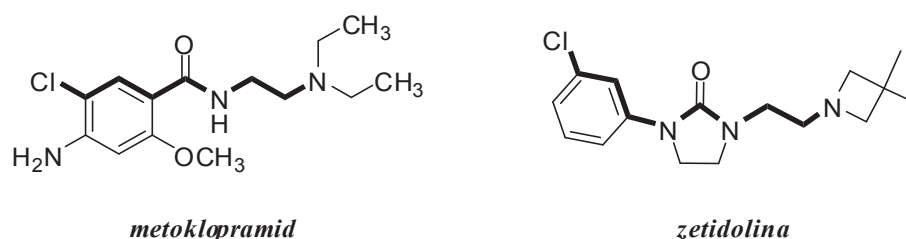


1.3.2. Pochodne będące antagonistami receptorów serotoninowych 5-HT₃ i 5-HT₂

5-Hydroksytryptamina (serotonina, 5-HT), indolowa amina biogenna, będąca istotną substancją przekaźnikową w ośrodkowym układzie nerwowym, w największej ilości obecna jest w komórkach chromochłonnym ścian jelit (komórkach enterochromafinowych – ang. *enterochromaffin cells*, EC). Komórki te występują w nabłonku krypt gruczołowych w świetle przewodu pokarmowego, rozpoczynając bieg w żołądku, a kończąc w odbytnicy. Blisko 90% całej ilości 5-HT w organizmie człowieka znajduje się w chromofilnych ziarnistościach wydzielniczych mikrokosmków komórek EC. Serotonina pełni bardzo istotną funkcję w przewodzie pokarmowym, regulując między innymi motorykę i czynność wydzielniczą. Odgrywa również rolę w procesie czucia trzewnego. 5-Hydroksytryptamina jest wiązana ze swoistymi receptorami, które lokalizują się na zakończeniach nerwowych, enterocytach, a także komórkach mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Znanych jest obecnie siedem klas receptorów serotoninowych (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ oraz 5-HT₇), które dzielą się dodatkowo na podtypy (21 podtypów). Należy zaznaczyć, iż receptory 5-HT₁₋₂ oraz 5-HT₄₋₇ są związane z białkami G. Wyjątkiem są receptory 5-HT₃, które łączą się bezpośrednio z błonowym

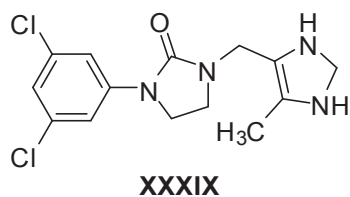
kanałem jonowym i nie wymagają udziału wtórnego przekaźnika (ang. *second messenger*). Znajdują się one głównie w obwodowym układzie nerwowym i są rozmieszczone na nocyceptywnych neuronach czuciowych, a także na włóknach czuciowych nerwu błędnego przewodu pokarmowego. Przewodzą czucie do ośrodkowego układu nerwowego oraz wewnętrznych pierwotnych neuronów wstępujących splotu mięśniowego jelita. Efektem pobudzenia receptorów 5-HT₃, spowodowanym nadmiernym wyrzutem serotoniny, jest wystąpienie nadwrażliwości trzewnej, która manifestuje się uczuciem nudności a także wymiotów [102]. Stosowane obecnie substancje lecznicze, będące selektywnymi antagonistami receptora 5-HT₃ są niezwykle użyteczne w łagodzeniu nasilonej perystaltyki jelit, nadwrażliwości, a także w uporczywych nudnościach i wymiotach. Znanymi lekami są *ondansetron* [103], czy *granisetron* [104], stosowane między innymi po zabiegach operacyjnych, w chemioterapii nowotworowej, a także w jądłowstręciu psychicznym [105].

Na podstawie badań struktura-aktywność z grupy pochodnych imidazolidyn-2-onu wyłoniono związki o potencjalnym działaniu antagonistycznym w stosunku do jonotropowych receptorów 5-HT₃ [106]. Zauważony bioizosteryzm między ugrupowaniem benzamidowym *metoklopramid*, gastroprokinetycznego leku, stosowanego w terapii nudności i wymiotów a ugrupowaniem fenyloimidazolidyn-2-onu *zetidoliny*, skłonił do podjęcia badań w kierunku optymalizacji struktury nowych potencjalnych ligandów dla receptorów 5-HT₃. *Metoklopramid* wykazuje bowiem antagonizm w stosunku do receptora dopaminergicznego i słabszy antagonizm do receptora 5-HT₃. *Zetidolina* (ZTD) jest pochodną imidazolidyn-2-onu, selektywnym antagonistą receptorów dopaminowych (D₂), która wykazuje działanie neuroleptyczne [107,108]:

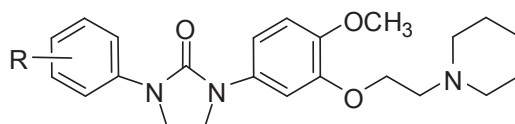


Antagoniści receptorów 5-HT₃ mogą zatem stanowić pewną potencjalną grupę leków użytecznych w terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego, w tym schizofrenii, stanów lekowych i zespołów otępiennych wieku podeszłego. Pochodna imidazolidyn-2-onu **XXXIX** wykazała *in vitro* znaczne powinowactwo do receptora serotoninowego 5-HT₃ w stężeniu subnanomolowym ($K_i=0,038$ nM). Dla referencyjnego *ondansetronu* osiągnięta wartości stałej powinowactwa wynosiła 1 nM. Ponadto, w przeprowadzonych

badaniach *in vivo* (hamowanie odruchu Bezolda–Jarischa szczurów na skutek pobudzenia receptorów 5-HT₃) wykazano, iż aktywność pochodnej **XXXIX** (ID₅₀=2,2 µg/kg *i.v.*) była porównywalna do *ondansetronu* (ID₅₀=2,25 µg/kg *i.v.*) [109]:



Poszukiwania w grupie pochodnych imidazolidyn-2-onu doprowadziły także do wyłonienia antagonistów receptorów 5-HT₂, stanowiących analogi *sertindolu* o działaniu przeciwpsychotycznym [110]. Otrzymane pochodne cyklicznego mocznika okazały się aktywnymi po podaniu doustnym selektywnymi antagonistami w farmakodynamicznym modelu funkcjonowania receptorów 5-HT_{2C}. Najwyższą selektywnością w stosunku do receptora 5-HT_{2C} cechują się dwie pochodne **XL** i **XLI**. Wartości ujemnego logarytmu ze stałej powinowactwa do receptora 5-HT_{2C} mają następujące wartości: dla pochodnej z podstawnikiem 3,4-di-Cl p*K_i*=9,1, natomiast dla analogu fluorowanego odpowiednio p*K_i*=9,0. Ponadto, procent odwracalności wiązania z receptorem po podaniu *per os* w stężeniu 10 mg/kg dla pochodnej 3,4-dichlorowcowej w indukowanym modelu hipolokomocji gryzoni, po upływie 2 godzin, wynosił 75%, natomiast dla 1-(3,5-difluorofenilo)-3-{4-metoksy-3-[2-(piperydyn-1-ylo)etoksy]fenylo}-imidazolidyn-2-onu (**XLI**) był niższy (40%):

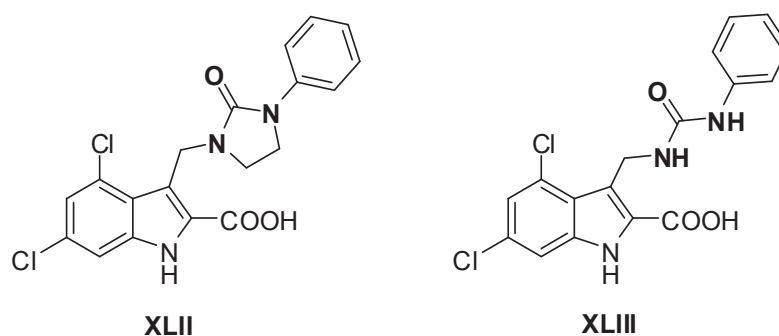


XL R = 3,4-di-Cl
XLI R = 3,5-di-F

1.3.3. Pochodne będące antagonistami receptora NMDA

Zjawiska zaburzeń transmisji glutaminergicznej w ośrodkowym układzie nerwowym, indukujące zaburzenia homeostazy jonów wapnia, stres oksydacyjny i w konsekwencji ekscytotoksyczność, prowadząca do śmierci neuronów, są obecnie przedmiotem intensywnych badań. Jedną ze strategii terapeutycznych może być regulacja aktywności receptorów NMDA przez poszukiwanie antagonistów wiążących się z miejscem glicynowym receptora NMDA. Związki te mają tę przewagę nad

kompetycyjnymi antagonistami oraz niekompetycyjnymi antagonistami NMDA, iż nie wywołują wielu działań niepożądanych. Znanymi antagonistami receptora NMDA, wiążącymi się z miejscem dla glicyny są pochodne kwasu 4,6-dichloroindolo-2-karboksyłowego [111]. Otrzymane w toku prac syntetycznych pochodne mocznika oraz analogi cykliczne (imidazolidyn-2-ony), wykazują znaczne powinowactwo do miejsc wiążących glicynę w receptorze NMDA w stężeniach nanomolowych. Najwyższą aktywnością odznaczają się pochodne **XLII** i **XLIII**, dla których uzyskano następujące wartości stałej powinowactwa do receptora NMDA (K_i (**XLII**)=0,058 μM ; K_i (**XLIII**)=0,014 μM). Ponadto, związek **XLIII** cechuje się korzystnym parametrem $\log P$, predestynującym go do dobrej przenikalności bariery krew-mózg ($\log P=2,83$):

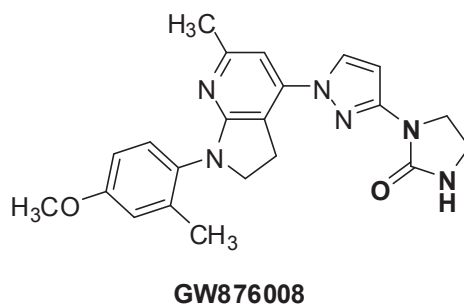


1.3.4. Pochodne będące antagonistami receptora CRF_1

Czynnik uwalniający hormon kortykotropowy (CRF) jest uwalnianym w podwzgórzu peptydem, składającym się z 41 aminokwasów w odpowiedzi na zaistniałe bodźce stresowe. Kortykoliberyna (CRF), nasilając ekspresję genów dla proopiomelanokortyny (POMC), stymuluje uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i innych czynników peptydowych (β -endorfiny). Z uwagi na znaczne rozpowszechnienie w ośrodkowym układzie nerwowym, jest bardzo ważnym mediatorem wielu efektów działania stresu [112]. Zwiększone wydzielanie CRF przez jądro przykomorowe podwzgórza (ang. PVN, *hypothalamic paraventricular nucleus*), pod wpływem czynników stresogennych prowadzi między innymi do hamowania funkcji poznawczych, zwiększenia zachowań agresywnych, spadku apetytu. Uważa się również, iż podwyższone stężenie kortykoliberyny jest czynnikiem wywołującym depresję oraz stany lękowe [113].

Badania dotyczące funkcjonowania receptorów dla czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF) wskazują, iż zablokowanie w ośrodkowym układzie nerwowym

podtypu receptorów CRF₁ prowadzi do uzyskania pożądanych skutków terapeutycznych w łagodzeniu stanów lękowych i depresyjnych porównywalnych do efektów, jakie przynoszą stosowane obecnie leki anksjolityczne i przeciwdepresyjne. Związkiem, cechującym się wysoką aktywnością antagonistyczną w odniesieniu do receptora CRF₁ oraz bardzo dobrymi parametrami farmakokinetycznymi, uzyskanymi w badaniach *in vivo* w kilku zwierzęcych modelach lęku, jest wyłoniona pochodna imidazolidyn-2-onu **GW876008**. Określone powinowactwo do receptora CRF₁, wyrażone wartością pIC₅₀, wynoszącą 7,18 jest porównywalne do substancji referencyjnych NBI30775 oraz DMP-696, będących antagonistami CRF₁. Związek **GW876008** jest obiecującym kandydatem w grupie potencjalnych antagonistów receptora dla kortykoliberyny o działaniu przeciwdepresyjnym [114]:



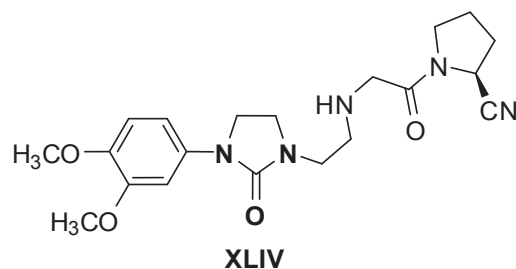
1.3.5. Pochodne będące inhibitorami dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV)

Dysfunkcja komórek β wysp trzustkowych, insulinooporność oraz hiperglikemia charakteryzują cukrzycę typu II, która jest obecnie poważnym schorzeniem metabolicznym. Duże zainteresowanie farmakologów skupia się obecnie na lekach wpływających na układ inkretynowy. Pewne związki wykazują bowiem aktywność podobną do endogennego hormonu inkretynowego, glukagonopodobnego peptydu I (ang. *glucagon-like peptide*, GLP-1) [115].

Pod wpływem glukozy podanej doustnie komórki błony śluzowej jelita cienkiego zaczynają wydzielać glukagonopodobny peptyd (GLP-1), składający się z 30 aminokwasów. Wzrost stężenia GLP-1 w osoczu powoduje sekrecję insuliny (działanie insulinotropowe), hamując jednocześnie uwalnianie glukagonu. GLP-1 wydłuża także czas opróżniania żołądka, prowadząc w konsekwencji do redukcji masy ciała, co przekłada się na terapeutyczne „przeciwcukrzycowe” działanie tego peptydu [116]. Endogenny GLP-1 jest jednak bardzo szybko dezaktywowany przez dipeptydylopeptydazę IV (ang. DPP IV –

dipeptydyl peptidase IV), będącą proteazą serynową, stąd okres półtrwania GLP-1 w osoczu jest bardzo krótki (około 2 min.) [117].

Inhibicja dipeptydylopeptydazy IV może przyczynić się do wydłużenia czasu aktywności glukagonopodobnego peptydu, prowadząc do zamierzonego efektu terapeutycznego (zwiększenia wydzielania insuliny i obniżenia poziomu glikemii). Dogodnym celem terapeutycznym w leczeniu cukrzycy typu II stał się układ inkretynowy. Jedną ze strategii dotyczy wykorzystania mimetyków GLP-1. Stosowanymi obecnie agonistami receptorów GLP-1 są *eksenatyd* oraz *liraglutyd*, będące analogami ludzkiego endogennego hormonu, wykazującymi odporność na działanie DPP-IV. Skuteczność terapeutyczna mimetyków GLP-1 została wykazana w badaniach klinicznych [115]. Drugą rozwijaną strategią w leczeniu cukrzycy typu II jest poszukiwanie potencjalnych inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV [118,119]. Zarejestrowanymi obecnie lekami z tej grupy, podawanymi doustnie są *sytagliptyna*, *saksagliptyna* oraz *wildagliptyna*. Obiecujące wyniki uzyskano również w grupie pochodnych imidazolidyn-2-onu [8]. Najwyższą aktywnością hamującą *in vitro* dipeptydylopeptydazę IV (DPP-IV), pozyskaną z surowicy krwi ludzkiej, odznacza się przedstawiony poniżej 1-{2-[2-[3-(3,4-dimetoksyfenilo)-2-oksoimidazolidyn-1-yl]etyloamino]acetylo}pirolidyno-2-karbonitril (**XLIV**). Związek hamuje aktywność enzymatyczną w stężeniu $IC_{50}=2$ nM (wartość IC_{50} dla referencyjnej *wildagliptyny* (LAF-237) wynosi 16,6 nM). Ponadto, badana pochodna wykazuje znaczną selektywność w stosunku do DPP-IV - 10000 razy wyższą, niż dla DPP-VII ($IC_{50}>100$ μ M), DPP-VIII ($IC_{50}=53$ μ M) oraz DPP-IX ($IC_{50}>100$ μ M):

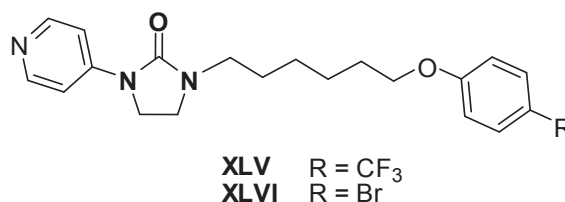


1.3.6. Pochodne o działaniu przeciwwirusowym

Do rodziny pikornawirusów (*Picornaviridae*) należą wirusy z rodzaju enterowirusów. Charakteryzuje je znaczne zróżnicowanie, obejmujące blisko 70 serotypów. W podgrupie enterowirusów znajdują się między innymi poliwirusy, wirusy *Coxsackie* A i B, echowirusy (wirusy *ECHO*). Zakażenia, które wywołują na świecie enterowirusy są częste i manifestują się bardzo poważnymi objawami ze strony układu

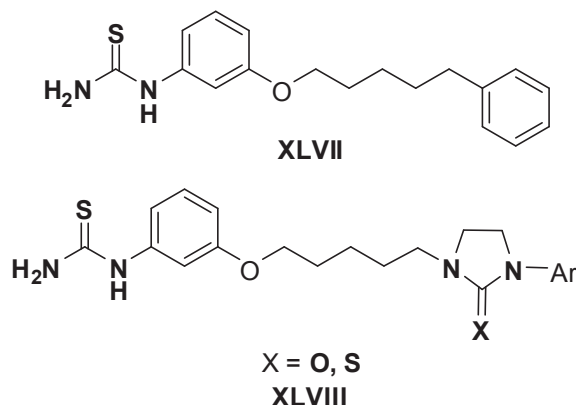
nerwowego o charakterze porażennym, a także układu krążenia. Enterowirus 71 (EV 71) został zidentyfikowany jako główny czynnik etiologiczny enterowirusowego pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej z wypryskiem (ang. *hand-foot-mouth disease*, HFMD), który jest częstą chorobą wirusową wieku dziecięcego. U pewnej części zakażonych mogą jednak wystąpić bardzo poważne zaburzenia neurologiczne w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia mózgu. Genom bezotoczkowego enterowirusa składa się z pojedynczej sensownej nici RNA(+), stanowiącej bezpośrednią matrycę do biosyntezy białek. Kapsyd białkowy, spełniający funkcję ochronną i transportową podczas transmisji cząsteczki wirusa, zawiera natomiast 60 kopii czterech protein, określanych jako VP1, VP2, VP3 oraz VP4, które są odpowiedzialne za różnicowanie antygenowe wirionu [120]. *Pleconaril* jest związkiem, mającym zdolność do wiązania z receptorem zlokalizowanym na powierzchni kapsydu, wykazując udokumentowaną aktywność przeciw enterowirusom [121]. Komórki EV 71, lokalnie izolowane od chorych, pochodzące z Tajwanu (1998 rok), wykazały jednak znaczną oporność na będący w fazie badań klinicznych *pleconaril*.

Na podstawie badań struktura-aktywność, poszukując nowych potencjalnych związków, wykazujących aktywność przeciwwirusową, zsyntezowano dwie pochodne 4-pirydyloimidazolidyn-2-onu **XLV** i **XLVI**, bazujące na strukturze *pleconarilu* [120]. Związki te, podobnie jak *pleconaril*, wiążą się z hydrofobową kieszenią białka VP1 kapsydu, co uniemożliwia odsłonięcie materiału genetycznego wirusa. Aktywność przeciw EV 71 pochodnych jest zbliżona i wyraża się na poziomie stężeń mikromolowych. Wartości IC_{50} osiągnięte dla szczepu EV 71 (2086) genotyp C, wynoszą odpowiednio 0,31 μ M dla pochodnej bromowej **XLVI** oraz 0,51 μ M dla pochodnej trifluorometylowej **XLV**. W stosunku do wirusa *Coxsackie* A24 zostały także osiągnięte submikromolowe wartości stężenia hamującego (0,47 μ M dla pochodnej **XLV** i 0,55 μ M dla pochodnej **XLVI**) [120]:



W oparciu o strukturę 1-[3-(5-fenylopentyloksy)fenylo]tiomocznika **XLVII**, będącego potencjalnym inhibitorem replikacji wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV, $EC_{50}=0,048 \mu$ M) [122] zsyntezowano analogi **XLVIII** zawierające pierścień imidazolidyn-2-onu oraz imidazolidyno-2-tionu podstawiony w pozycji 1 ugrupowaniem

fenylowym. Nowo otrzymane pochodne cechowała umiarkowana aktywność, a uzyskane wartości EC_{50} wyrażone były w zakresie 0,167–27 μM [126]:

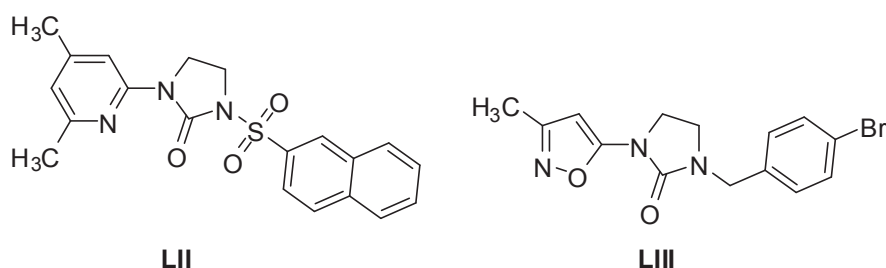


1.3.7. Pochodne o działaniu przeciwgrzybiczym

Stosowane obecnie leki przeciwgrzybicze wykazują wiele działań ubocznych, często toksycznych (*amfoterycyna B*). Dokonując przeglądu, możemy wyróżnić trzy zasadnicze grupy. Do pierwszej należą antybiotyki polienowe (*nystatyna*, *amfoterycyna B*), drugiej - antymetabolity zasad pirymidynowych (*flucytozyna*). Trzecią stanowią natomiast pochodne azolowe (imidazole, triazole). Ostatnia grupa syntetycznych leków przeciwgrzybiczych jest bardzo liczna i obejmuje powszechnie stosowane substancje lecznicze (*klotrimazol*, *ketokonazol*, *flukonazol*, *ittrakonazol*). Mechanizm działania tej grupy substancji leczniczych opiera się na hamowaniu aktywności enzymatycznej 14α -demetylasy sterolowej, która uczestniczy w szlaku biosyntezy ergosterolu, prowadząc w konsekwencji do uszkodzenia błony cytoplazmatycznej komórek grzyba [124].

Wyłoniono pochodne aryloimidazolidyn-2-onu z dodatkowym podstawnikiem azolowym (Az) w pierścieniu aromatycznym **XLIX** [125], które w przeprowadzonych badaniach *in vitro* wykazały aktywność hamującą szczepy *Candida albicans* (MIC 0,001–0,016 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$), *Candida neoformans* (MIC 0,016–0,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$) oraz *Aspergillus fumigatus* (0,25–1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$). Wyznaczone wartości stężeń są znacznie niższe od wyznaczonych dla substancji referencyjnych: *flukonazolu* i *ittrakonazolu*. Obiecujące wyniki w odniesieniu do związków referencyjnych uzyskano również w badaniach *in vivo*, przeprowadzonych na myszach z neutropenią (szczepy *Candida albicans* oraz *Aspergillus fumigatus*), co wskazuje, iż pochodne mogą stanowić potencjalne leki w terapii aspergilozy i kandydozy:

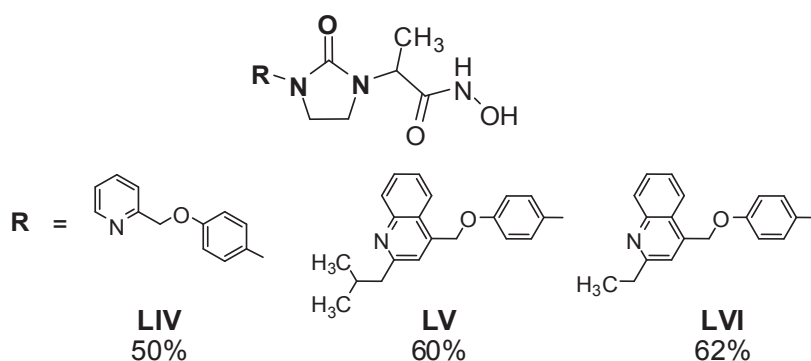
przeciwpierwotniakową. Dla badanych związków uzyskano niskie wartości IC_{50} (8–16 μM) zahamowania wzrostu form promastigota szczepów *Leishmania mexicana* i *Leishmania infantum* [2]:



1.3.9. Pochodne będące inhibitorami enzymu konwertującego TNF- α (TACE)

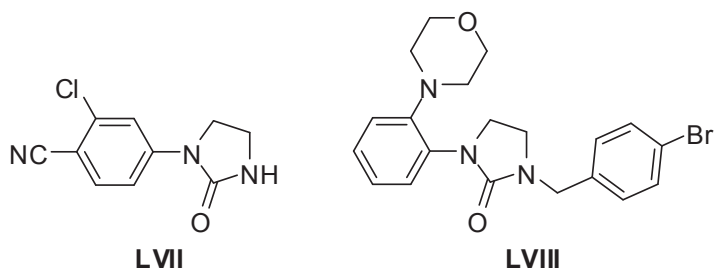
Czynnik martwicy nowotworów (ang. TNF- α , *tumor necrosis factor*) jest cytokiną o właściwościach prozapalnych i plejotropowych, produkowaną między innymi przez monocyty, makrofagi, neutrofile, mastocyty, osteoblasty, komórki dendrytyczne, limfocyty T oraz komórki śródbłonna [129]. Nadmierna ekspresja genu TNF- α towarzyszy wielu patologicznym stanom, które są podłożem wielu chorób, takich jak choroba Crohna (ang. CD, *Crohn's disease*), cukrzyca, arteroskleroza, zespół wrzodziejącego jelita, reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, *rheumatoid arthritis*). Ponadto, nadprodukcja TNF- α może być istotną przyczyną wielu schorzeń o podłożu autoimmunologicznym. Inhibicja tworzenia TNF- α pozwala na kontrolę i łagodzenie postępu wspomnianych stanów patologicznych. Jednym ze sposobów blokowania szlaku tworzenia osoczowego TNF- α może być inhibicja aktywności enzymu konwertującego TNF- α (ang. TACE, *TNF- α converting enzyme*). Związki, będące inhibitorami TACE mogą być wykorzystane jako potencjalne leki w tłumieniu i łagodzeniu przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, a także chorób o podłożu nowotworowym. Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) wykazuje bowiem różnorodne działanie biologiczne, wyzwalając między innymi bradykininę, histaminę oraz prostacykliny. TNF- α indukuje także wiele prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF), stymuluje procesy resorpcji kości, aktywuje enzymy będące metaloproteinazami, które powodują procesy destrukcji tkanki łącznej. Przyczynia się do tego również indukcja przez TNF- α neutrofilii do wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu (ang. ROS, *reactive oxygen species*) [129].

Stwierdzono, iż skutecznymi inhibitorami transbłonowej metaloproteinazy TACE mogą być małowcząsteczkowe związki, cechujące się znaczną biodostępnością. Wśród pochodnych imidazolidyn-2-onu wyłoniono związki odznaczające się zdolnością hamowania enzymu konwertującego TNF- α . Wysoką aktywność pochodnych warunkuje ugrupowanie hydroksamowe, zdolne do wiązania jonów cynku, który znajduje się w centrum aktywnym TACE. Aktywność tę wyrażono procentem inhibicji TACE w stężeniu 0,1 $\mu\text{M/L}$. Związki **LIV** – **LVI** cechują się wartościami hamowania enzymu na poziomie 50% do 62% [130]:



1.3.10. Pochodne o działaniu immunosupresyjnym

Opierając się na wcześniejszych wynikach badań w zakresie poszukiwania potencjalnych leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych w grupie związków heterocyklicznych, zsyntezowano dwie serie pochodnych imidazolidyn-2-onu: monopodstawionych przy N-1 oraz dipodstawionych, odpowiednio przy N-1 oraz N-3 pierścienia etylenomocznika. Związki te odznaczają się działaniem immunosupresyjnym *in vitro* z wykorzystaniem splenocytów myszy. Największą aktywność wykazują pochodne **LVII** i **LVIII**. W badaniu wyznaczono procent zahamowania proliferacji komórek po indukcji czynnikiem mitogennym - *konkanawaliną A* (Con-A). Pochodna monopodstawiona **LVII** hamuje w 100% proliferację splenocytów w stężeniu 90 μM , w ciągu 72 godzin, natomiast związek **LVIII** odznacza się 100% inhibicją podziału komórek w stężeniu 30 μM . Związkiem referencyjnym była użyta w badaniach *cyklosporyna A* (100% inhibicji, 5 μM) [131]:



1.4. Kompleksy miedzi o działaniu przeciwnowotworowym

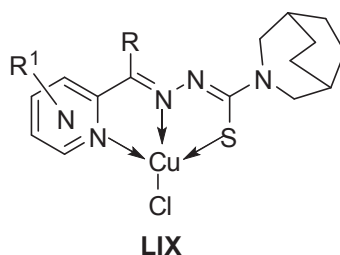
Nieoczekiwane odkrycie aktywności przeciwnowotworowej *cisplatyny* zaowocowało bardzo szybkim postępowaniem w chemioterapii XX w. Obecnie stosowane są związki koordynacyjne platyny drugiej generacji – pochodne *karboplatyny* [132], których mechanizm działania jest podobny do leków alkilujących. Związki te są bardzo efektywne w leczeniu wielu nowotworów, m.in. raka jajnika pochodzenia nabłonkowego, drobnokomórkowego raka płuca, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka jądra, raka szyjki macicy. Jednak wiele działań ubocznych (nefrotoksyczność, neurotoksyczność, emetogenność) [133,134], które niesie z sobą stosowanie związków platyny, jak również oporność komórek nowotworowych, niska biodostępność, powoduje znaczne ograniczenia w leczeniu onkologicznym. Wspomniane działania niepożądane, jakie posiadają związki koordynacyjne platyny, powodują intensyfikację poszukiwań innych połączeń kompleksowych metali o działaniu przeciwnowotworowym, mających zadowalający profil farmakokinetyczny. Znane są obecnie połączenia żelaza, złota, kobaltu, także rutenu i galu, będące w fazie badań przedklinicznych [135].

Kompleksy metali przejściowych podlegają w żywym organizmie bardzo złożonym procesom oksydo-redoksowym, które w bezpośredni sposób mogą wpływać na struktury komórkowe i indukować różne szlaki biochemiczne. W tym kontekście bardzo interesującym pierwiastkiem jest miedź, której jony uczestniczą w cyklu komórkowym i wykazują znaczną aktywność biologiczną już w małym stężeniu. Liczba opisanych kompleksów miedzi o aktywności przeciwnowotworowej [136] i przeciwzapalnej [137] jest znaczna.

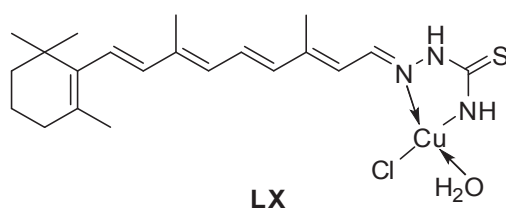
Pierwsze doniesienia dotyczące związków kompleksowych miedzi z tiosemikarbazonami oraz bis-tiosemikarbazonami pojawiły się na początku lat 60-tych XX w. Związki tego typu były intensywnie badane jako inhibitory reduktazy rybonukleotydowej (RR), enzymu uczestniczącego w syntezie deoksyrybonukleotydów

w komórkach intensywnie dzielących się oraz ze względu na ich selektywność w leczeniu hormono-zależnych nowotworów [138]. Mimo znacznej aktywności cytotoksycznej, kompleksy miedzi pochodnych tiosemikarbazonu odznaczały się ograniczoną rozpuszczalnością w środowisku komórki i bardzo wysoką toksycznością [139,140].

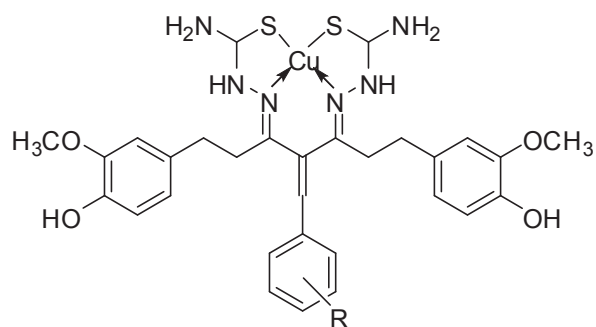
Modyfikacja struktury przez zastąpienie pierścienia pirydyny ugrupowaniem 1,2-diazynowym przyczyniło się do wzrostu rozpuszczalności i zmniejszenia toksyczności [141,142]. Ten nurt poszukiwań przyczynił się do stworzenia tiosemikarbazonów z ugrupowaniem *N*⁴-azabicyklo[3.2.2]nonanu oraz ich kompleksów z miedzią [143]. Otrzymane związki koordynacyjne **LIX** odznaczają się znaczną cytotoksycznością w stosunku do linii komórek ludzkich nowotworu białaczki limfoblastycznej CCRF-CEM (IC_{50} 0,005–1,16 μ M) oraz nowotworu jelita grubego HT-29 (IC_{50} 0,004–1,51 μ M). W stężeniach nanomolowych wykazują również aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworu płuca. Związki kompleksowe **LIX** okazały się także potencjalnymi induktorami apoptozy w komórkach białaczki Burkitta [143]:



Stwierdzono, iż otrzymany przez Bisceglie i współpracowników [144] kompleks miedzi z pochodną 9-*cis*-retinalu **LX** o znacznej lipofilowości wykazuje hamowanie wzrostu linii komórek nowotworu białaczki U937 w stężeniach mikromolowych, indukując szlaki apoptotyczne:

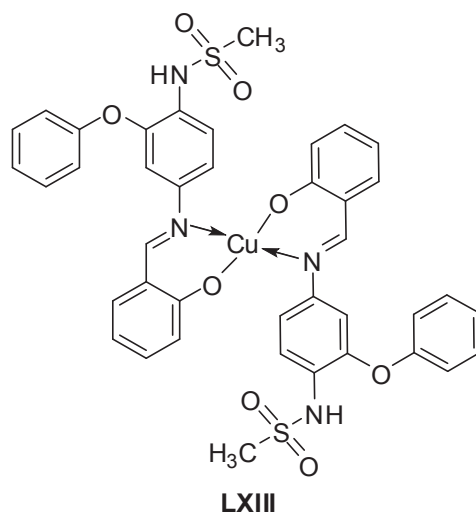


Analogi kurkuminy, otrzymane z wykorzystaniem kondensacji Knoevenagela, prowadzącej do przekształcenia enolowych diketonów kurkuminy w zasady Schiffa z aktywnym biologicznie farmakoforem tiosemikarbazydowym, posłużyły do syntezy połączeń kompleksowych z miedzią(II). Związki **LXI** i **LXII** wykazują znaczną aktywność antyproliferacyjną wobec linii komórek ludzkich białaczki KBM-5 [145]:



LXI R = 2-OH
LXII R = 2,3-di-OH

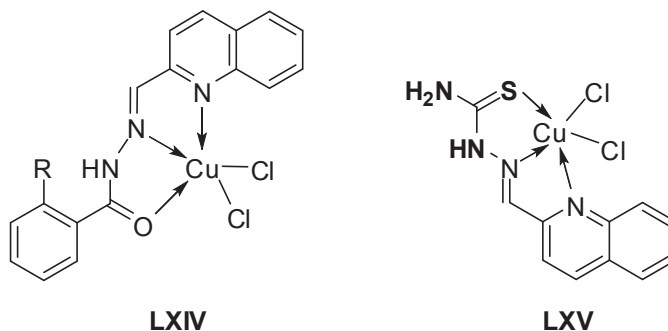
Ambike i współpracownicy [146] zmodyfikowali strukturę inhibitora cyklooksygenazy-2 (COX-2) *nimesulidu*, należącego do grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (ang. NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), farmakoforami oddziaływującymi z VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, zespół białek uczestniczących w angiogenezie) oraz antyapoptocznymi proteinami Bcl-2 i Bcl-XL. Nowe połączenia koordynacyjne miedzi pochodnych zasad Schiffa, których przykład stanowi związek koordynacyjny **LXIII**, zostały scharakteryzowane pod względem struktury, selektywności COX oraz cytotoksyczności (IC₅₀ 3–26 μM) na liniach komórek ludzkich nowotworu trzustki (BxPC-3 i MiaPaCa), wykazując znacznie wyższą aktywność w porównaniu z wolnymi ligandami (IC₅₀>100 μM). Autorzy podają, iż działanie cytotoksyczne warunkuje inhibicja VEGF i COX-2, jak również zmniejszenie ekspresji antyapoptocznymi białek Bcl-2 oraz Bcl-XL:



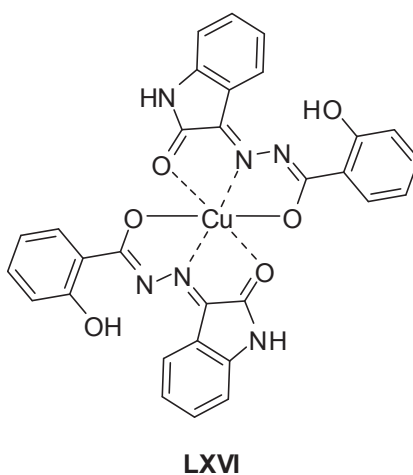
LXIII

Wykorzystując pochodne chinolino-2-karboksyaldehydu o charakterze zasad Schiffa, które stanowią trójkleszczowe ligandy dla miedzi(II), otrzymano kompleksy

LXIV i **LXV**. Związki zostały zbadane pod kątem cytotoksyczności na liniach ludzkich komórek nowotworu prostaty PC-3 oraz LNCaP (Adsule i współpracownicy) [147]. Aktywność tych połączeń jest związana z indukowaniem apoptozy, nie wywołując przy tym stresu oksydacyjnego. Obecność ugrupowania tiokarbonylowego w łańcuchu bocznym znacznie zwiększa działanie przeciwnowotworowe:

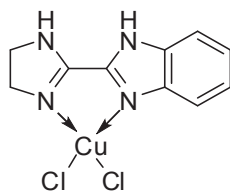


Dogodnym ligandem, mającym również charakter zasady Schiffa, z którego uzyskano monometaliczny kompleks miedzi(II) **LXVI** jest 2-hydroksy-*N*'-2-(oksoindolin-3-ylideno)benzhydrazyd, otrzymany przez kondensację indolino-2,3-dionu z 2-hydroksybenzhydrazidem. Strukturę kompleksu **LXVI** określono dzięki przeprowadzonym badaniom krystalograficznym, natomiast oceny aktywności biologicznej dokonano na czterech liniach komórek nowotworowych (SPCA-1, Tb, MGC i K562). Przypuszczalny mechanizm działania cytotoksycznego jest powiązany z powstawaniem zredukowanej postaci jonów Cu(I) i generowaniem procesów wolno-rodnikowych w komórkach [148]:



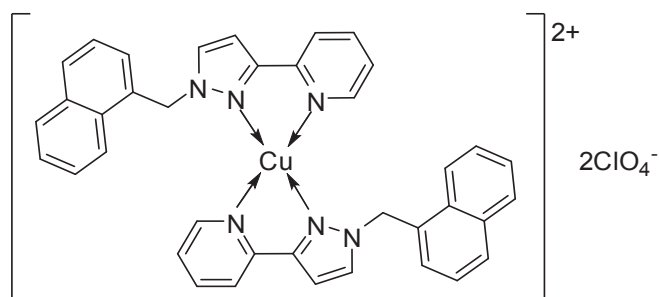
Serię kompleksów miedzi(II) z pochodnymi benzimidazolu otrzymano w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznych Środków Leczniczych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przez zespół Profesora Franciszka Sączewskiego [149]. Wśród nowo otrzymanych połączeń koordynacyjnych miedzi związek **LXVII** wykazuje znaczną

aktywność naśladującą działanie dysmutazy ponadtlenkowej (Cu/Zn-SOD) *in vitro* ($IC_{50}=0,09 \mu M$). Badania cytotoxyczości *in vitro* przeprowadzone zostały na siedmiu liniach komórek nowotworów ludzkich. Najbardziej wrażliwą linią okazały się komórki ludzkie nowotworu płuca A-427 ($IC_{50} 4,76-10,12 \mu M$):



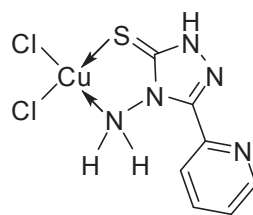
LXVII

Związek kompleksowy miedzi(II) 1-[3-(2-pirydylo)pirazolo-1-ylometylo]naftalenu **LXVIII** [150] posiada znaczną aktywność cytotoxyczną w stosunku do ludzkich linii komórek nowotworu żołądka (BGC-823), białaczki (HL-60) oraz piersi (MDA5) w porównaniu z wolnym ligandem, jak również izostrukuralnym kompleksem cynku(II). Ponadto, wspomniany ligand 1-[3-(2-pirydylo)pirazolo-1-ylometylo]naftalen oraz jego kompleksy miedzi(II) ze względu na delokalizację aromatycznych elektronów π , podobnie jak w pochodnych 1,10-fenatroliny, mogą interkalować do DNA, powodując rozłam nici kwasu dezoksyrybonukleinowego [150]:



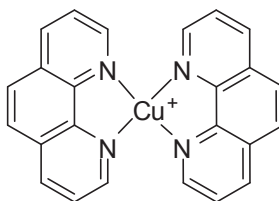
LXVIII

Dallavalle i współpracownicy [151] opisali aktywność cytotoxyczną (HT1080) przedstawionego poniżej kompleksu miedzi(II) 4-amino-5-(pirydyn-2-ylo)-2*H*-1,2,4-triazolo-3(4*H*)-tionu (**LXIX**), porównywalną z *cisplatiną*. Stwierdzono również [152], iż wrażliwość komórek nowotworowych tłuszczakomięsaka HT1080 (ang. *liposarcoma*) na działanie związku kompleksowego **LXIX** wiąże się akumulacją miedzi, z równoczesnym nasileniem procesów oksydo-redukcyjnych i pięciokrotnym wzrostem poziomu utlenionej postaci glutationu:



LXIX

Działanie biologiczne kompleksów miedzi z 1,10-fenantroliną (*phen*), jako ligandem zostało opisane przez Sigmana i współpracowników już w 1979 r. [153]. W kolejnych latach przebadano pod kątem aktywności cytotoksycznej liczne połączenia tego typu. Związek koordynacyjny $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ **LXX** prowadzi do degradacji kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) i rybonukleinowego (RNA) przez atak na reszty cukrowe. Ponadto, obecność wysokiego stężenia czynników redukujących (*L*-askorbinian, GSH, NADH, tiole) sprzyja tworzeniu rodników hydroksylowych z udziałem układu Cu(II)/Cu(I) [154]:



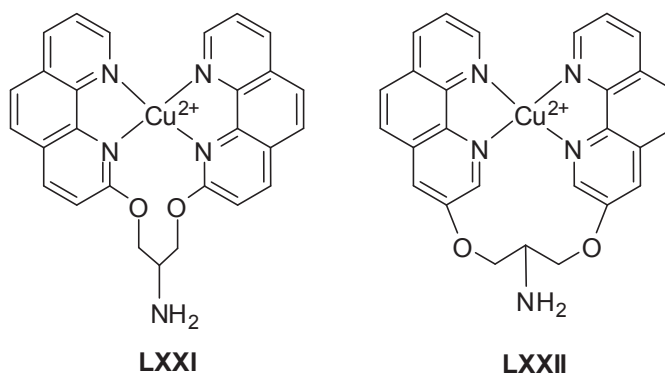
LXX

Mechanizm prowadzący do pęknięcia nici DNA z udziałem kompleksów $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{+/2+}$ opisany został przez Thederahna i współpracowników [155]. W pierwszej kolejności następuje redukcja w roztworze $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$ do $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$. Następnie dochodzi do połączenia (niekowalencyjnego) cząsteczki zredukowanego kompleksu $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ do nici DNA z następującym utlenieniem do $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$ przy udziale cząsteczki nadtlenu wodoru generowanego *in situ*. Proces ten prowadzi do powstania rodników nadtlenkowych i hydroksylowych przy udziale jonów miedzi. Atak tych reaktywnych postaci tlenu, za pośrednictwem kompleksu miedzi, powoduje w konsekwencji pęknięcie nici DNA, głównie przy węglach C-1', C-4' lub C-5' 2-dezoksyrybozy [156].

Zhou i współpracownicy [157], badając aktywność związku koordynacyjnego $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{+/2+}$ stwierdzili, iż mechanizm cytotoksycznego działania związany jest z indukowaniem apoptozy w fazie *G-1* cyklu w komórkach nowotworu wątroby (Bel-7402). Późniejsze badania Cai i współpracowników [158] potwierdzają cytotoksyczność kompleksu, także wobec ludzkich komórek nowotworu żołądka i białaczki (HL60), przy

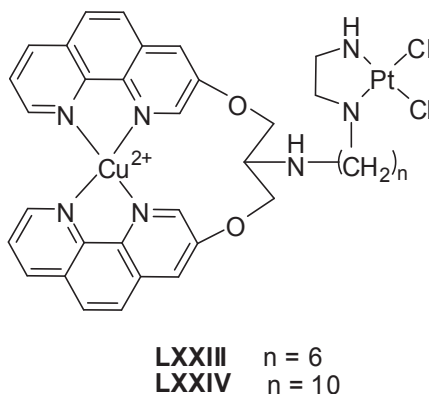
zahamowaniu wzrostu komórek powyżej 90%. Równocześnie autorzy podają, iż indukowanie szlaków apoptotycznych w komórkach Bel-7402 może być inicjowane wysokim stężeniem miedzi, co jest związane z dużą lipofilowością liganda. Ponadto, katalityczna rola jonów miedzi w środowisku wewnątrzkomórkowym, przy łącznym udziale czynników redukujących, prowadzi do zwiększenia stężenia reaktywnych postaci tlenu (ROS) i jednoczesnego obniżenia poziomu glutationu zredukowanego (GSH/GSSG).

Zastosowanie kompleksów *bis-phen* niesie ze sobą pewne ograniczenia związane z ich trwałością w środowisku komórkowym, ograniczoną specyficznością i stopniem wiązania z DNA. Pitie i współpracownicy [159,160] wykorzystali mostek *serinolu* przyłączeniu dwóch ligandów 1,10-fenantrolinowych w pozycjach 2 i 3, otrzymując związki koordynacyjne miedzi(II) **LXXI** i **LXXII**:



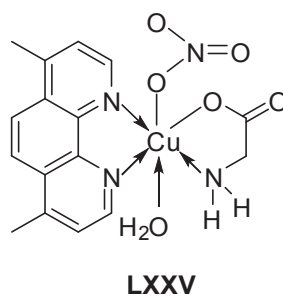
Wymienione wyżej modyfikacje strukturalne wniosły dodatkowo korzyści farmakodynamiczne. Kompleksy te efektywniej rozszczepiają makromolekulę kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), w porównaniu z kompleksem $[Cu(phen)_2]^{2+}$, będąc jednocześnie trwalszymi połączeniami koordynacyjnymi.

Obecność mostka *serinolu* pozwala również na uzyskanie interesujących kompleksów dwufunkcyjnych **LXXIII** i **LXXIV** z innymi lekami przeciwnowotworowymi, takimi jak *cisplatyna* [161]:

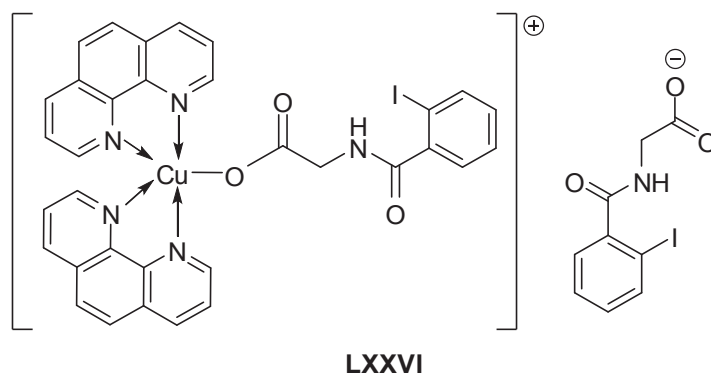


Ponadto należy zaznaczyć, iż grupa aminowa w prekursorowym kompleksie **LXXII**, przedstawionym wcześniej, z uwagi na protonowanie w środowisku komórkowym, umożliwia interakcje z polianionową strukturą kwasu dezoksyrybonukleinowego. Utworzone w ten sposób wiązania wodorowe z atomami tlenu reszt fosforanowych w konsekwencji ułatwiają przyłączenie cząsteczki kompleksu do nici DNA.

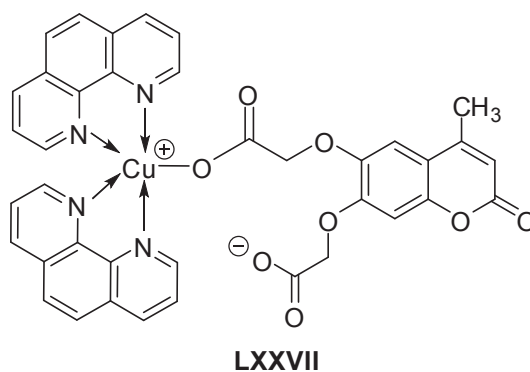
Liczną grupę związków koordynacyjnych miedzi zarejestrowano pod nazwą *Casiopeinas*[®] (Cas) przez zespół Ruiz-Azuara [162]. Połączeniom tego typu, których przykład stanowi kompleks **LXXV**, można przypisać wzór ogólny [Cu(N-N)(A-A)][NO₃], gdzie N–N oznacza donor diiminowy (*phen*, *bipy*), A–A donor o ładunku ujemnym N–O lub O–O. Należą one do związków koordynacyjnych o charakterze mieszanym. Badania na zwierzętach wskazały na bardzo silną aktywność antyproliferacyjną, przy jednoczesnej małej toksyczności. Stwierdzony wzrost poziomu ROS, pociągający za sobą rozpad struktur mitochondrialnych, prowadził do aktywacji apoptotycznych szlaków kaspazo-zależnych i kaspazo-niezależnych [163]:



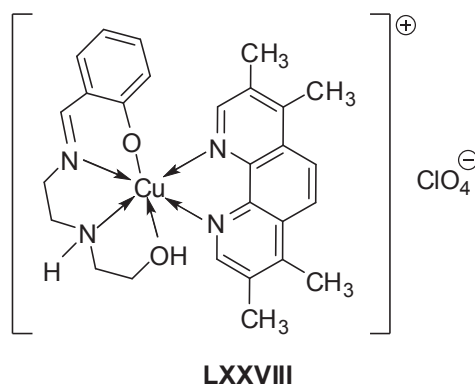
Escribà i współpracownicy [164] opisali syntezę, badania strukturalne i aktywność biologiczną kompleksów miedzi(II) z 1,10-fenantroliną, które są zdolne do generowania w środowisku wodnym jonu [Cu(*phen*)₂]⁺, bez pośrednictwa zewnętrznego czynnika redukującego. Kompleks miedzi(II) **LXXVI** z *o*-jodohipuranem i 1,10-fenantroliną wykazuje efekt podobny do aktywności nukleazy, hamując znacząco wzrost komórek ludzkich nowotworu płuca (A549). Stwierdzono, iż związek indukuje proces apoptozy na poziomie stężeń nanomolowych:



Dogodnymi ligandami w reakcjach kompleksowania jonów miedzi(II) mogą być także pochodne kumaryny, których przykładem jest przedstawiony poniżej związek koordynacyjny **LXXVII** o charakterze mieszanym. Związki tego typu wykazują znaczną aktywność antyproliferacyjną, porównywalną z *cisplatiną* [165,166]:



Seria kompleksów mieszanых o ogólnym wzorze $[Cu(tdp)N-N]^+$, w których *Htdp* reprezentuje 2-[2-(2-hydroksyetyloamino)etyloimino]metylofenol, natomiast N–N: 1,10-fenantrolinę otrzymana została przez Palaniandavara i współpracowników [167]. Najbardziej aktywny antyproliferacyjnie wobec linii komórek ME180 okazał się związek **LXXVIII** $[Cu(tdp)(tmp)][ClO_4]$ o geometrii oktaedrycznej wokół atomu Cu(II):

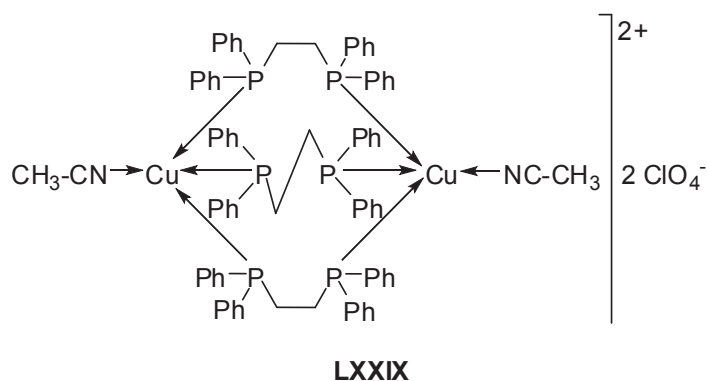


Należy również zwrócić uwagę na połączenia koordynacyjne miedzi z ligandami fosforoorganicznymi. Pierwszym kompleksem metalicznym z ugrupowaniem fosfinowym

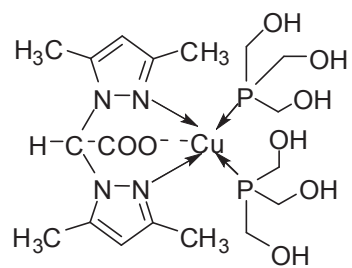
wprowadzonym do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (ang. RA - *rheumatoid arthritis*) była pochodna tetraacetylotioglukozy – *auranofina* [168]. Późniejsze badania wskazały, iż związek ten charakteryzuje się również potencjalnym działaniem cytotoksycznym *in vitro*, jak również *in vivo* skierowanym przeciw białaczce u myszy [169]. Stwierdzono jednak, iż kompleksy bisarylodifosfinowe, z uwagi na dużą liczbę grup fenylowych, wykazywały znaczną nefrotoksyczność [169]. Stąd wysiłki badawcze skupiały się na poszukiwaniu połączeń cechujących się większą hydrofilowością, zawierających dodatkowe ugrupowania heterocykliczne (benzotriazol) lub cząsteczki nadające im charakter hydrofilowy (acetonitryl).

Kompleks $[\text{Cu}_2(\text{dppe})_3(\text{CH}_3\text{CN})_2][\text{ClO}_4]_2$ **LXXIX** wykazuje *in vitro* znaczną cytotoksyczność skierowaną przeciwko komórkom ludzkim nowotworu płuca H460. Osiągnięte wartości IC_{50} były porównywalne do referencyjnej *adriamycyny* (40 i 8 μM , po 48 h inkubacji) [170].

Dalsze badania wskazały, iż obecność związku kompleksowego **LXXIX** może aktywować białko p53 o właściwościach supresora nowotworowego, uczestniczącego w regulacji procesów naprawy DNA. W konsekwencji indukowane są szlaki apoptozy i zatrzymanie cyklu komórkowego. Stwierdzono również, iż połączenie kompleksu **LXXIX** z *doksorubicyną* (*adriamycyną*), antybiotykiem cytostatycznym, interkalującym do DNA, powoduje znaczny wzrost cytotoksyczności każdego z nich, sugerując ewentualne zastosowanie związków w terapii skojarzonej [170]:



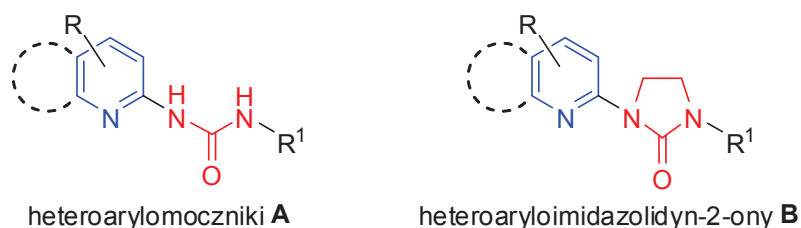
Właściwości hydrofilowe posiada związek kompleksowy miedzi(I) **LXXX** z ligandem tris(hydroksymetylo)fosfonowym [171], którego aktywność cytotoksyczna skierowana jest przeciwko wielu liniom komórek nowotworów ludzkich (HL60, A549, MCF-7, A375) i przewyższa znacznie wartości hamowania uzyskane w badaniach dla referencyjnej *cisplatyny*:



LXXX

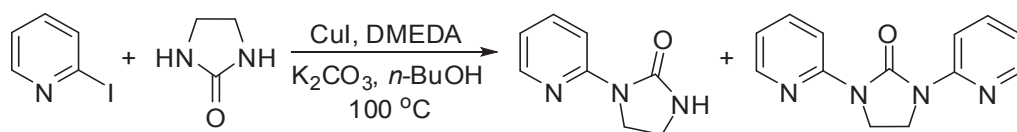
2. UZASADNIENIE PODJĘCIA TEMATU, PLANOWANE BADANIA

Przedstawiony w Rozdziale 1 przegląd piśmiennictwa dotyczący aktywności biologicznej pochodnych arylo(heteroarylo)mocznika wskazuje na ogromny potencjał tej grupy związków w dziedzinie chemii medycznej. Fakt ten, a także doświadczenia Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUMeD w zakresie syntezy związków imidazolinowych oraz istniejąca współpraca z zespołem prof. Patricka J. Bednarskiego z Uniwersytetu w Greifswaldzie legły u podstaw sformułowania programu badawczego, którego celem była synteza pochodnych heteroaryloimidazolidyn-2-onu i ich kompleksów z miedzią(II) o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym. Tak więc, zasadniczym celem prac eksperymentalnych opisanych w rozprawie było otrzymanie analogów heteroarylomoczników typu **A**, które zawierałyby pierścień imidazolidyn-2-onu (określany mianem etylenomocznika) podstawiony przy atomie azotu N-1 pierścieniem azyny – pirydyny, chinoliny lub izochinoliny. Związki te, po dalszej funkcjonalizacji przy atomie azotu N-3 posiadałyby strukturę opisaną na Rycinie 1 wzorem **B**:



Rycina 1.

Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy w zakresie metod syntezy, których celem jest wytwarzanie wiązania C-N, najbardziej dogodnym sposobem otrzymywania pochodnych heteroaryloimidazolidyn-2-onu powinna być reakcja Buchwalda [172], polegająca na amidowaniu jodków arylowych w obecności soli miedzi(I). W dostępnym piśmiennictwie znaleziono bowiem przykład reakcji 2-jodopirydyny z imidazolidyn-2-onem w obecności CuI, której produktami są mono- i dipodstawione imidazolidyny (Schemat 1) [12]:

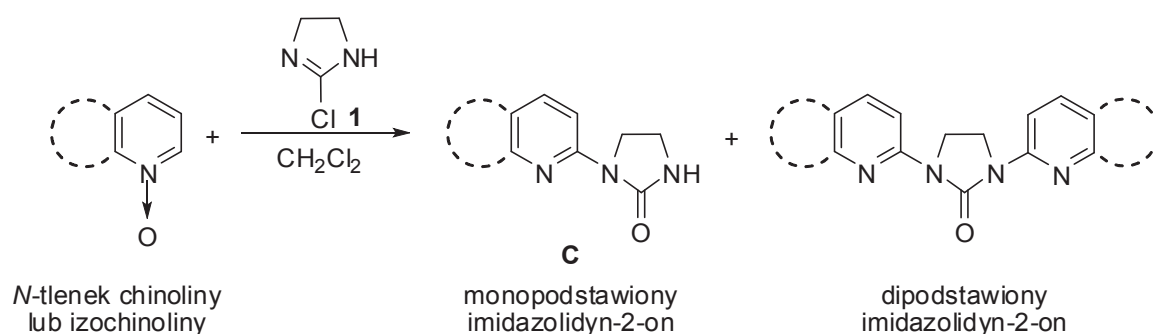


Schemat 1.

Problem w tym, iż dla celów chemii medycznej poszukiwania nowych leków wymagane jest otrzymanie serii analogów o zróżnicowanych właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Tymczasem dostępność jodków pirydyny, zawierających oprócz chlorowca inne podstawniki jest znacznie ograniczona, bowiem wprowadzenie chlorowca do podstawionego pierścienia azyny wymaga uprzedniego metalowania, odznacza się brakiem regioselektywności i nierzadko prowadzi do uzyskania związków dichlorowcowych [16]. Co więcej, próby wykorzystania *N*-tlenków pirydyny do regioselektywnego bromowania w pozycji 2 azyny zakończyły się niepowodzeniem [16].

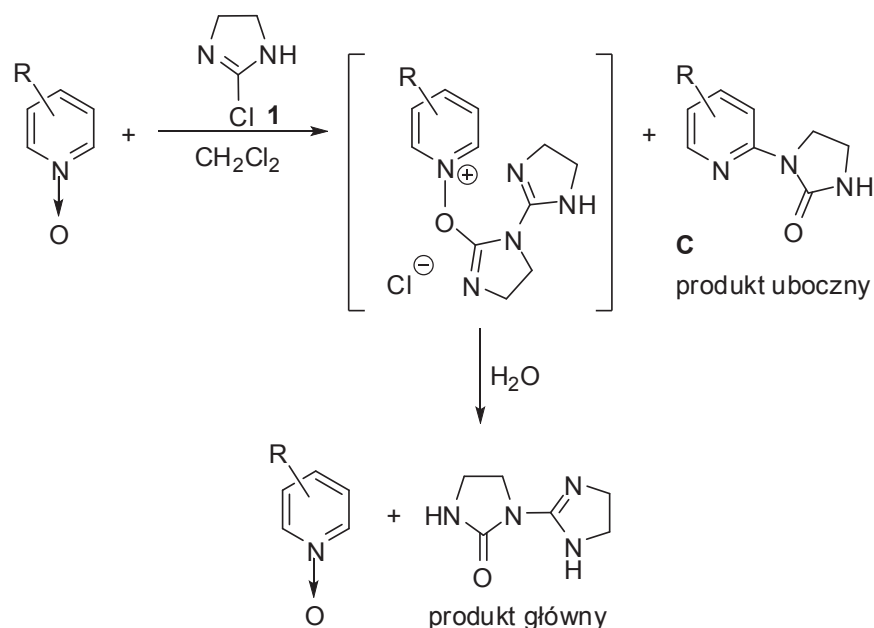
Naszą uwagę zatem zwróciła możliwość wykorzystania reakcji 2-chloroimidazolin (1) z *N*-tlenkami azyn, które uprzednio były przedmiotem badań prowadzonych w Katedrze, lecz w odniesieniu do *N*-tlenków pirydyny nie zostały one szczegółowo rozpracowane [18,19].

Tak więc, działając na *N*-tlenek chinoliny lub izochinoliny 2-chloroimidazoliną (1) otrzymano mieszaninę mono i/lub dipodstawionych pochodnych imidazolidyn-2-onu z wydajnościami odpowiednio 10% i 30% (Schemat 2):



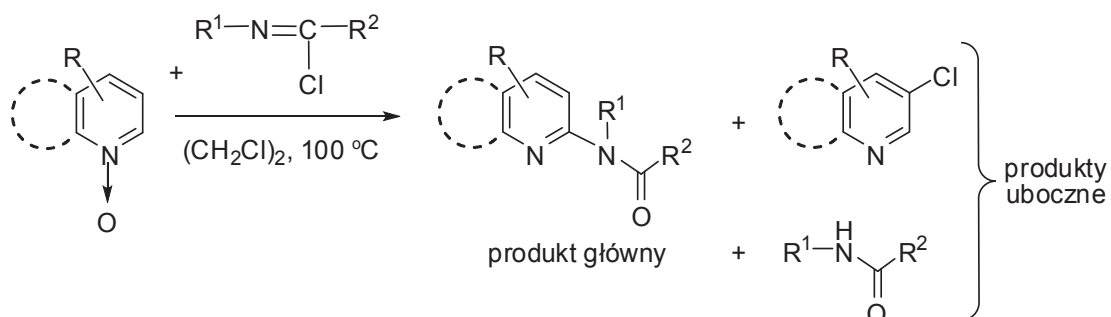
Schemat 2.

Natomiast analogiczna reakcja związku 1 z *N*-tlenkami pirydyny prowadziła do wytworzenia mieszaniny, z której w stanie czystym izolowano *N*-(imidazolin-2-yl)imidazolidyn-2-on jako główny produkt oraz z niską wydajnością pożądany *N*-(pirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-on (Schemat 3):



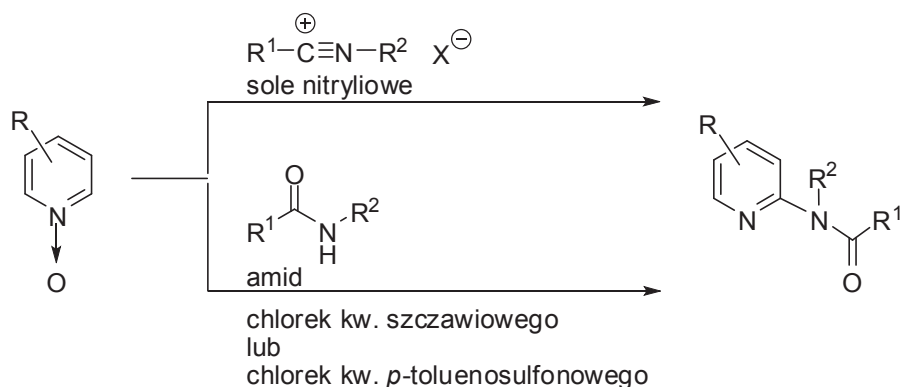
Schemat 3.

Należy zwrócić uwagę, iż przedstawione powyżej reakcje *N*-tlenków azyn z 2-chloroimidazoliną (**1**) stanowią rozwinięcie metody acyloaminowania azyn na drodze reakcji odpowiednich *N*-tlenków z chlorkami imidoilowymi, opisaną uprzednio przez Abramovitcha i współpracowników [17,20,173,174]. Co więcej, także i w tym przypadku reakcja *N*-tlenków azyny prowadziła do wytworzenia złożonej mieszaniny produktów, z której jednak pożądane azyny podstawione w pozycji 2 ugrupowaniem acyloaminowym izolowano z wydajnościami rzędu 30–58% (Schemat 4):



Schemat 4.

Warto również podkreślić, że poprawę wydajności uzyskano modyfikując oryginalną metodę Abramovitcha poprzez zastosowanie soli nitryliowych [173,175], amidów lub amin [176-179] zamiast chlorków imidoilowych (Schemat 5):

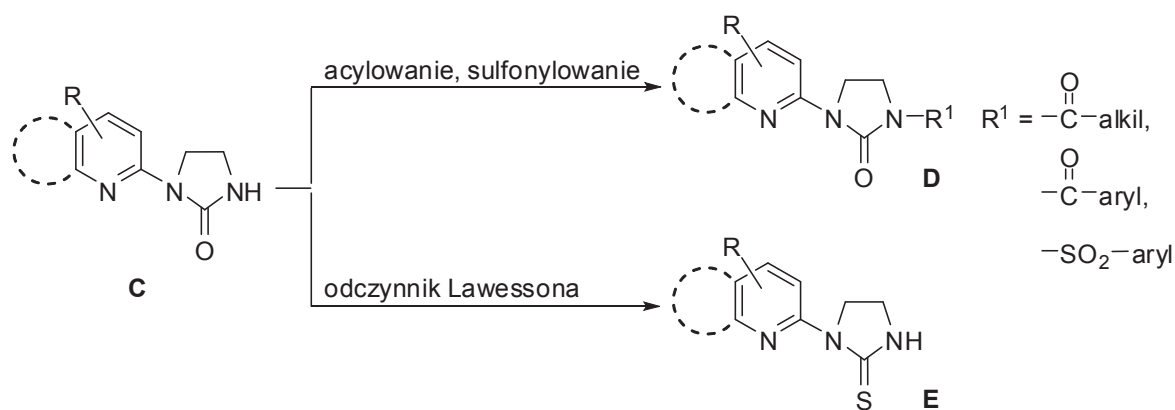


Schemat 5.

Reakcja z solami nitryliowymi przebiega według mechanizmu cykloaddycji 1,3-dipolarnej, natomiast w metodzie z zastosowaniem amidów i amin chlorki kwasowe oraz bezwodniki pełnią rolę aktywatorów *N*-tlenku pirydyny na atak nukleofilowy w pozycji 2 pierścienia azyny. Analogiczne zabiegi wobec imidazolidyn-2-onu okazały się nieskuteczne, bowiem wytworzenie soli nitryliowej w pierścieniu 5-członowym nie jest możliwe, a użycie chlorku kwasowego do reakcji z *N*-tlenkiem nie prowadziło do otrzymania pożądaných heteroaryloimidazolidyn-2-onów [180].

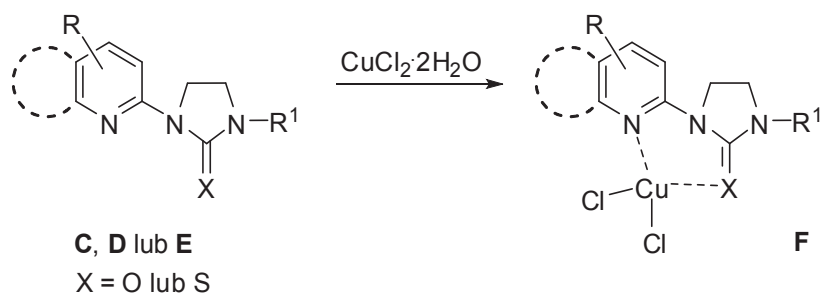
Z powyższych względów powrócono do koncepcji otrzymania zamierzonych pochodnych *N*-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu na drodze reakcji odpowiednich *N*-tlenków pirydyn z 2-chloroimidazoliną (**1**), przy czym założono możliwość podniesienia wydajności pożądaných produktów na drodze optymalizacji warunków reakcji, tj. zmianę stechiometrii, kolejności dodawania reagentów, temperatury oraz rozpuszczalnika. Ważnym elementem zaplanowanych badań było także zbadanie wpływu podstawników R na kierunek i wydajność reakcji *N*-tlenków pirydyny z 2-chloroimidazoliną (**1**).

Kolejnym celem prac eksperymentalnych było otrzymanie 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onów podstawionych także przy atomie azotu N-3 na drodze reakcji acylowania bezwodnikami lub chlorkami acylowymi lub sulfonowymi. Co więcej, planowane transformacje chemiczne miały dotyczyć wymiany atomu tlenu imidazolidyn-2-onów na atom siarki w celu uzyskania pochodnych imidazolidyno-2-tionu. Wiadomo bowiem, że izostery tioamidowe wykazują często wyższą aktywność biologiczną, niż związki o strukturze amidowej [181,182] (Schemat 6):



Schemat 6.

Wreszcie, sąsiedztwo atomu azotu pierścienia pirydyny i donorowej grupy C=O imidazolidyn-2-onu lub C=S imidazolidyno-2-tionu umożliwia otrzymanie kompleksów miedzi(II), które – jak wykazano w Rozdziale 1 na podstawie danych literaturowych – mogą znaleźć zastosowanie jako potencjalne leki przeciwnowotworowe lub SOD-mimetyczne. Zatem ostatnią z planowanych grup związków były połączenia kompleksowe przedstawione ogólnym wzorem **F** (Schemat 7):



Schemat 7.

Reasumując, zaplanowany program prac eksperymentalnych niniejszej rozprawy można przedstawić w postaci następujących zadań cząstkowych:

I. W dziedzinie badań chemicznych:

- próby optymalizacji wydajności reakcji *N*-tlenków pirydyny z 2-chloroimidazoliną (**1**);
- otrzymanie nowych pochodnych 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu;
- otrzymanie nowych pochodnych 1-(pirydyn-2-ylo)-3-acylo(sulfonylo)imidazolidyn-2-onu i odpowiednich analogów chinolinowych oraz izochinolinowych;
- otrzymanie nowych pochodnych 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tionu oraz odpowiednich analogów chinolinowych i izochinolinowych;

- otrzymanie kompleksów imidazolidyn-2-onu i imidazolidyno-2-tionu z miedzią(II);
- potwierdzenie struktury otrzymanych związków w oparciu o analizę widm IR, ^1H -, ^{13}C -NMR i MS oraz wyniki badań rentgenograficznych.

II. W dziedzinie badań biologicznych:

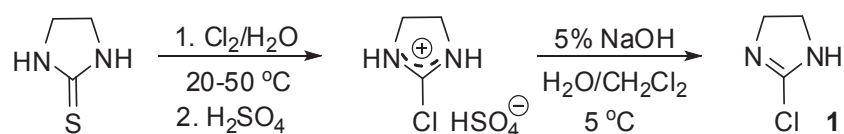
- przekazanie otrzymanych związków do badań biologicznych w celu określenia ich wpływu na wzrost linii komórkowych nowotworów ludzkich;
- analiza zależności pomiędzy strukturą a aktywnością cytotoksyczną badanych połączeń (SAR);
- wyselekcjonowanie związków, które mogłyby znaleźć zastosowanie w procesie projektowania nowych leków przeciwnowotworowych (wytypowanie struktur wiodących).

Nakreślony powyżej program badawczy ma charakter interdyscyplinarny, zatem jego realizacja wymagała współpracy z zespołem prof. Marii Gdaniec z Zakładu Krystalografii, Wydziału Chemii UAM w Poznaniu, gdzie przeprowadzono badania rentgenostrukturalne oraz z zespołem prof. Patricka J. Bednarskiego z Uniwersytetu w Greifswaldzie, gdzie przeprowadzono badania biologiczne.

3. BADANIA WŁASNE

3.1. Synteza substratów

Podstawowym substratem dla przeprowadzenia zaplanowanych syntez był 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazol (**1**), określany także nazwą zwyczajową jako 2-chloroimidazolina. Związek ten otrzymano w oparciu o metodę opisaną wcześniej przez badaczy włoskich Bellasio i Traniego [183] na drodze reakcji chlorowania imidazolidyno-2-tionu w środowisku wodnym (Schemat 8):

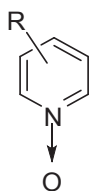


Schemat 8.

Wolna zasada **1** jest związkiem bardzo reaktywnym i może być uzyskana jedynie w postaci roztworu, bowiem po usunięciu rozpuszczalnika ulega natychmiast rozkładowi z wydzieleniem chlorowodoru. Stąd, związek ten przechowywany jest w formie soli z kwasem siarkowym (wodorosiarczan) i przeprowadzany w wolną zasadę bezpośrednio przed użyciem do reakcji.

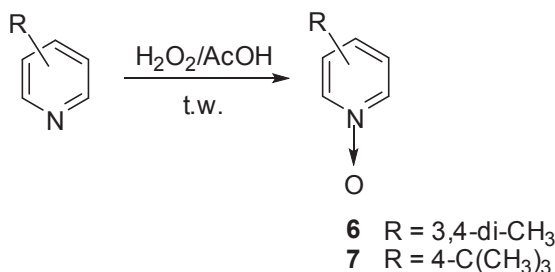
Odrębną klasę substratów stanowiły *N*-tlenki azyn. Zastosowane w ramach przeprowadzonych badań *N*-tlenki pirydyny **2** – **25** oraz sposoby ich pozyskania przedstawiono w Tabeli 1:

Tabela 1.



Nr	R	Metoda	Nr	R	Metoda
2	2-CH ₃	handlowy	14	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	handlowy
3	3-CH ₃	handlowy	15	2-CH ₃ , 4-OCH ₃	D
4	4-CH ₃	handlowy	16	2-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	C
5	4-C ₂ H ₅	B	17	4-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	C
6	3,4-di-CH ₃	A	18	2-OCH(CH ₃) ₂	C
7	4-C(CH ₃) ₃	A	19	4-OCH(CH ₃) ₂	C
8	4-C ₆ H ₅	handlowy	20	2-CH ₃ , 4-OC ₂ H ₅	D
9	4-(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	handlowy	21	2-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C
10	2-OCH ₃	C	22	4-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C
11	4-OCH ₃	C	23	4-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	D
12	2-OC ₂ H ₅	C	24	4-Cl	C
13	4-OC ₂ H ₅	C	25	4-Br	C

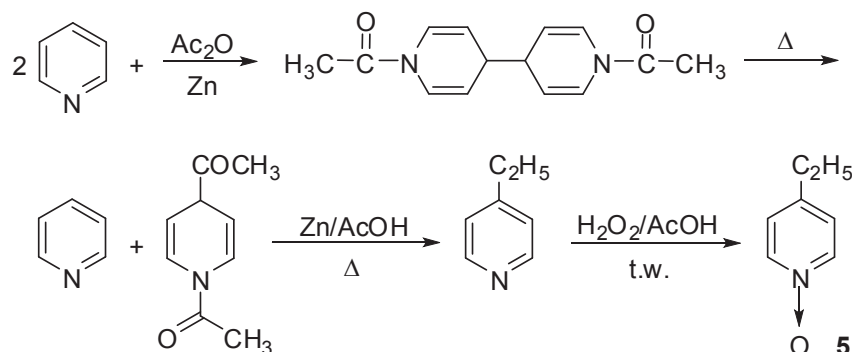
Stosunkowo najprostszą i bezpośrednią metodą syntezy *N*-tlenków jest reakcja odpowiedniej pochodnej pirydyny z nadtlenkiem wodoru w środowisku kwasu octowego (Metoda A), którą zastosowano do otrzymania *N*-tlenku 3,4-dimetylopirydyny (**6**) oraz 4-*tert*-butylopirydyny (**7**):



Metoda A

N-Tlenek 4-etylopirydyny (**5**) otrzymano na drodze kilkietapowej syntezy opisanej uprzednio przez Wibauta-Arena (Metoda B) [184,185], która polega na otrzymaniu 1,1'-(4,4'-bipirydino-1,1'(4*H*,4'*H*)-dietylo)dietanonu (reakcja Dimrotha), który podczas

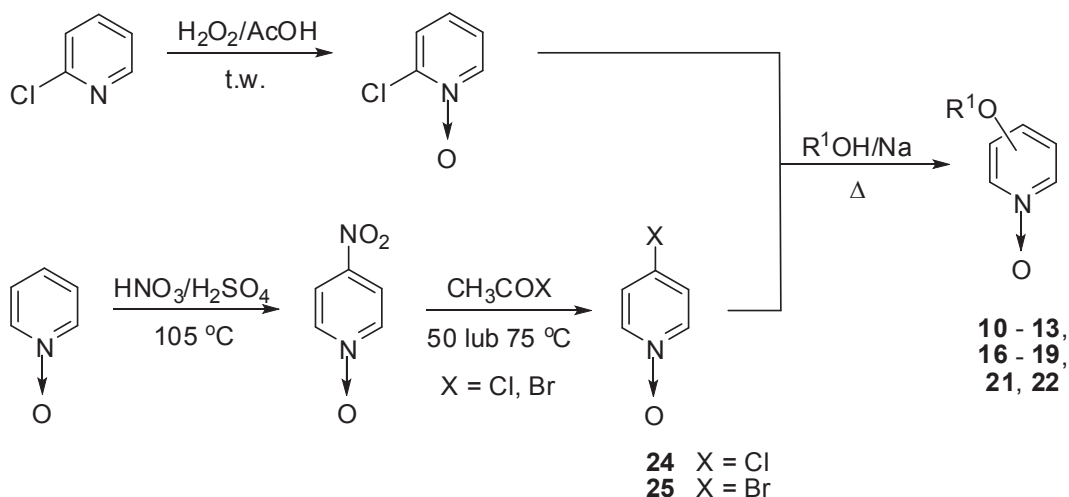
ogrzewania ulega rozkładowi do pirydyny i 1,4-diacetylo-1,4-dihydropirydyny. Redukcja cynkiem w środowisku kwasu octowego prowadzi do wytworzenia 4-etylopirydyny, którą w ostatnim etapie poddaje się utlenianiu nadtlenkiem wodoru:



Metoda B

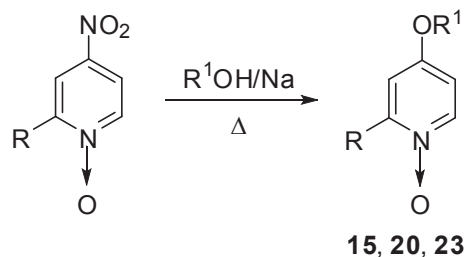
Z kolei *N*-tlenki alkoksypirydyn otrzymano na drodze reakcji podstawienia chlorowca (Metoda C) lub grupy nitrowej (Metoda D) odpowiednim alkoholem sodu [186-189].

Według metody C, *N*-tlenek 2-chloropirydyny otrzymano, działając nadtlenkiem wodoru w kwasie octowym na 2-chloropirydynę, zaś *N*-tlenek 4-chloropirydyny oraz *N*-tlenek 4-bromopirydyny otrzymano z *N*-tlenku pirydyny, który pod wpływem mieszaniny nitrującej tworzył *N*-tlenek 4-nitropirydyny, przekształcony następnie w produkt finalny działaniem chlorku acetylu w temperaturze 50 °C lub bromku acetylu w temperaturze 75 °C:



Metoda C

Otrzymane *N*-tlenki 4-nitropyridyny na drodze reakcji z alkoholami sodu umożliwiły natomiast otrzymanie dipodstawionych pochodnych **15** i **20**, a także *N*-tlenku 4-izobutoksypirydyny (**23**) (Metoda D):

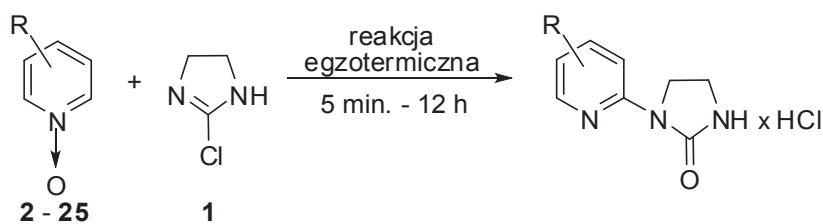


Metoda D

Przedstawione w Tabeli 1 *N*-tlenki pirydyny **2**, **3**, **4**, **8**, **9** i **14**, a także *N*-tlenek chinoliny (**26**), 6-metoksychinoliny (**27**) oraz izochinoliny (**28**) są dostępne w handlu i zostały zakupione w firmie Aldrich.

3.2. Reakcje 2-chloroimidazoliny (**1**) z *N*-tlenkami pochodnych pirydyny

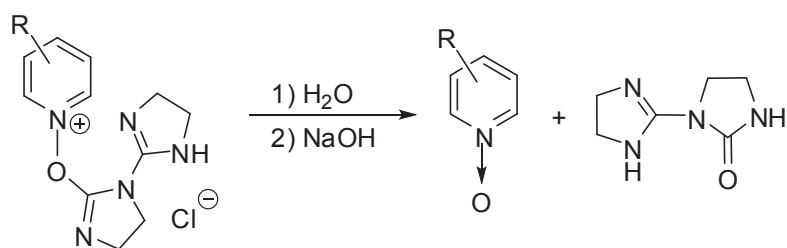
W Rozdziale 2 rozprawy wspomniano, iż reakcje 2-chloroimidazoliny (**1**) z *N*-tlenkiem pirydyny oraz *N*-tlenkami 2- i 4-pikoliny były przedmiotem badań wstępnych [18,19], których celem było sprawdzenie, czy na tej drodze można uzyskać produkty podstawienia pirydyny w pozycji 2 pierścieniem imidazolidyn-2-onu. Wykazano, że *N*-tlenek pirydyny reaguje z wytworzeniem nietrwałej soli pirydyniowej, natomiast *N*-tlenki pikolin umożliwiają otrzymanie pożądaných *N*-(pirydyn-2-ylo)imidazolidynonów z niewielką wydajnością. Powyższe obserwacje wskazują, że podstawniki obecne w pierścieniu pirydyny mogą mieć wpływ na przebieg tego typu reakcji. Stąd w pierwszym etapie badań przeprowadzono reakcje związku **1** z *N*-tlenkami **2** – **25**, stosując stechiometryczne ilości substratów przy założeniu, iż oczekiwanym produktem będą odpowiednio podstawione pochodne *N*-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (Schemat 9):



Schemat 9.

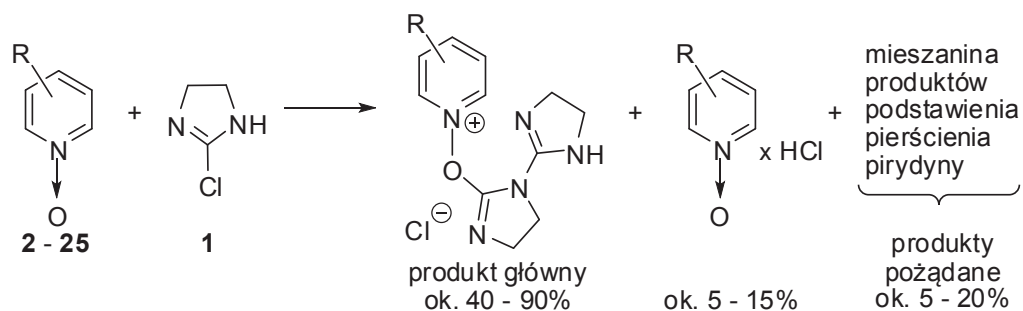
Stwierdzono, że w każdym przypadku reakcja miała charakter egzotermiczny, przy czym efekty cieplne obserwowano po upływie od 5 minut do 12 godzin od chwili dodania substratów. Zgodnie z oczekiwaniem najpóźniej następowała reakcja egzotermiczna z udziałem *N*-tlenków pirydyny, zawierających podstawniki elektroakceptorowe, tj. *N*-tlenkiem 4-chloro- i 4-bromopirydyny, które zgodnie z intuicją chemiczną powinny odznaczać się najsłabszymi właściwościami nukleofilowymi.

Produkty reakcji miały postać olejów stanowiących mieszaniny kilku związków, co stwierdzono w oparciu o analizę widm ¹H-NMR surowych produktów oraz badania z użyciem chromatografii cienkowarstwowej. We wszystkich przypadkach produktem występującym w największej ilości (produkt główny) była nietrwała sól pirydyniowa, zawierająca dwie cząsteczki imidazoliny, która w środowisku wodnym ulegała hydrolizie do *N*-(imidazolin-2-yl)imidazolidyn-2-onu (Schemat 10):



Schemat 10.

Ponadto, badane oleje zawierały od kilku do kilkunastu procent chlorowodoru *N*-tlenku pirydyny oraz od kilku do kilkunastu procent produktów pożądaných, a więc takich, które powstawały w wyniku ataku nukleofilowego atomu azotu imidazoliny w pozycji 2 pierścienia pirydyny. Powyższe obserwacje prowadziły do wniosku, iż badane reakcje przebiegają przy udziale niestechiometrycznych ilości substratów, a wydajność pożądaných produktów jest niska (Schemat 11):



Schemat 11.

Kolejnym zadaniem była więc optymalizacja warunków reakcji w celu zwiększenia wydajności pożądaných pochodnych *N*-(pirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-onu, a także określenie ich struktury.

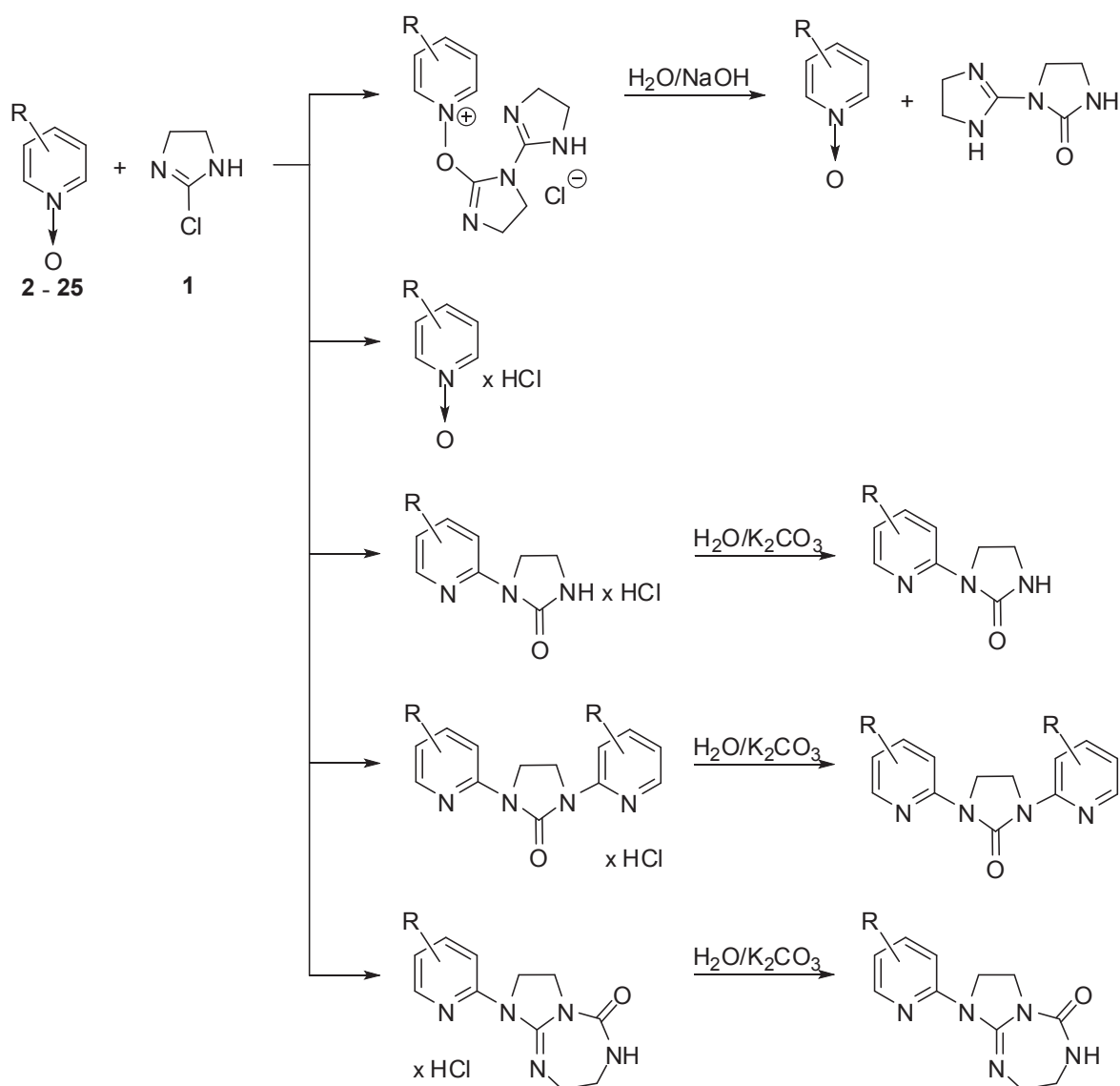
Realizując to zadanie, prowadzono reakcje każdego z *N*-tlenków z 2-chloroimidazoliną (**1**), zmieniając ilości stechiometryczne substratów, temperaturę (chłodzenie lub ogrzewanie), kolejność i tempo dodawania poszczególnych substratów, a także stosując różne rozpuszczalniki (dichlorometan, chloroform, wodę, dimetyloformamid, acetonitryl). Stwierdzono, iż tempo i kolejność dodawania substratów nie wpływa na przebieg reakcji, natomiast znaczenie posiada rodzaj użytego rozpuszczalnika i stosunek molowy reagentów.

Najkorzystniejszym, zarówno z punktu widzenia wydajności pożądaných produktów, jak i sposobu ich izolacji, było zastosowanie dichlorometanu lub chloroformu. Dichlorometan ma z kolei tę przewagę, iż w trakcie przygotowywania roztworu wolnej zasady **1** wymagane jest odparowanie nadmiaru rozpuszczalnika po uprzedniej ekstrakcji ze środowiska wodnego. Usunięcie niżej wrzącego rozpuszczalnika jest łatwiejsze i szybsze, co zapobiega rozkładowi nietrwałej 2-chloroimidazoliny (**1**) przed użyciem jej do reakcji.

Biorąc z kolei pod uwagę warunki stechiometryczne okazało się, iż w wielu przypadkach korzystne jest zastosowanie dwukrotnego nadmiaru chlorowcopochodnej **1** względem *N*-tlenku pirydyny. Przyczyną jest fakt, iż *N*-tlenki posiadające właściwości zasadowe wiążą wydzielający się w reakcji chlorowódór i w postaci chlorowodorków wytrącają się z mieszaniny reakcyjnej wraz z produktami, co utrudnia w znacznym stopniu izolację tych ostatnich. Generalnie należy przyznać, iż w toku przeprowadzonych doświadczeń nie udało się uzyskać pożądaných produktów podstawienia pirydyny w pozycji 2 z wydajnością przekraczającą kilkanaście procent. Przyczyną zasadniczą jest niska podatność pierścienia pirydyny na atak nukleofilowy atomu azotu imidazoliny, co oznacza, iż imidazolina, w przeciwieństwie do grup acylowych, w znikomym stopniu aktywuje pozycję 2 azyny. Ponadto, obecność elektrofilowego atomu węgla w pozycji 2 chloroimidazoliny oraz nukleofilowego atomu azotu sprzyja przebiegowi reakcji ubocznych, zarówno z udziałem wolnej zasady **1**, jak i związków pośrednich o strukturze soli pirydyniowych.

Natomiast interesującym odkryciem powyższych badań było wyizolowanie przy użyciu preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej nieopisanych wcześniej w literaturze chemicznej produktów o strukturze 2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo

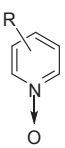
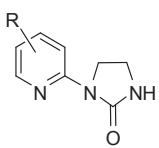
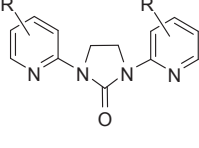
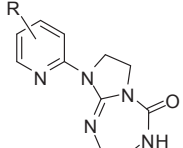
[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu, podstawionych przy atomie azotu N-1 pochodnymi pirydyny. Tak więc, ogólny zapis przeprowadzonych reakcji jest następujący (Schemat 12):



Schemat 12.

W tym miejscu należy podkreślić, że rodzaj izolowanych produktów nie dla każdego z użytych *N*-tlenków był identyczny. W Tabeli 2 zestawiono produkty uzyskane przy użyciu poszczególnych substratów wraz z numerami, jakie przypisano im w części eksperymentalnej rozprawy.

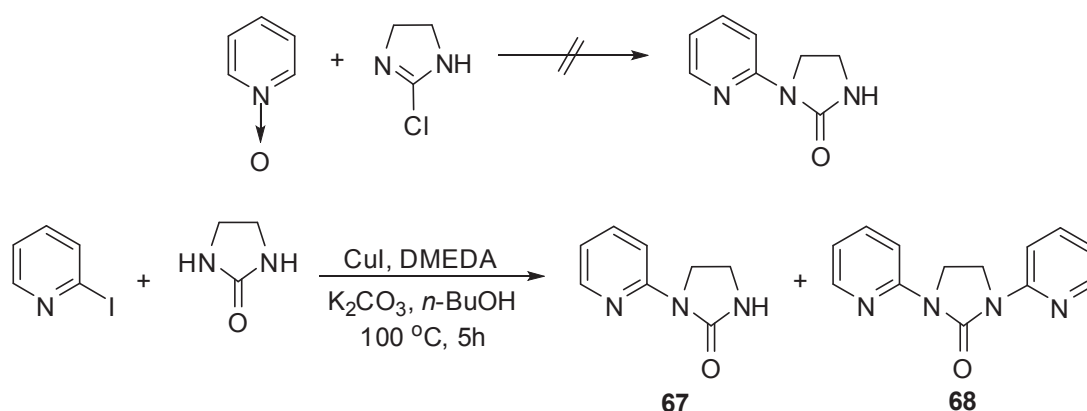
Tabela 2.

N-tlenek Nr				
2	2-CH ₃	29	-	-
3	3-CH ₃	30	-	-
4	4-CH ₃	31	-	-
5	4-C ₂ H ₅	32	33	34
6	3,4-di-CH ₃	35	-	36
7	4-C(CH ₃) ₃	37	-	-
8	4-C ₆ H ₅	38	39	-
9	4-(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	40	-	41
10	2-OCH ₃	42	-	-
11	4-OCH ₃	43	44	45
12	2-OC ₂ H ₅	46	-	-
13	4-OC ₂ H ₅	47	48	49
14	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	-	50	51
15	2-CH ₃ , 4-OCH ₃	52	-	53
16	2-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	54	-	-
17	4-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	55	-	-
18	2-OCH(CH ₃) ₂	56	-	-
19	4-OCH(CH ₃) ₂	-	57	58
20	2-CH ₃ , 4-OC ₂ H ₅	59	-	-
21	2-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	60	-	-
22	4-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	61	-	-
23	4-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	62	63	64
24	4-Cl	-	-	65
25	4-Br	-	-	66

Najbardziej zauważalna różnica w strukturze otrzymanych produktów dotyczy *N*-tlenków pirydyny, zawierających podstawniki alkoksyłowe w pozycjach 2 lub 4. Pochodne 2-alkoksyłowe **10**, **12**, **16** i **21** w reakcji z 2-chloroimidazoliną (**1**) tworzyły wyłącznie monopodstawione pochodne imidazolidyn-2-onu, oznaczone odpowiednio

numerami **42**, **46**, **54** i **60**. Natomiast 4-alkoksypirydyny umożliwiały otrzymanie produktów o zróżnicowanej strukturze, tj. obok pochodnych monopodstawionych, także dipodstawione imidazolidyny oraz imidazo-triazepin-5(6*H*)-ony. Wydaje się, iż o kierunku reakcji decydują zarówno względy steryczne, jak i elektronowe, bowiem *N*-tlenek 4-*tert*-butylopirydyny (**7**) oraz 2-metoksy-4-etoksypirydyny (**20**) tworzą wyłącznie monopodstawione pochodne imidazolidyn-2-onu, oznaczone odpowiednio numerami **37** i **59**. Należy również odnotować fakt, że *N*-tlenki 4-chloropirydyny (**24**) i 4-bromopirydyny (**25**) poddane działaniu związku **1** umożliwiają otrzymanie wyłącznie produktów o strukturze imidazo-triazepin-5(6*H*)-onów **65** i **66** (Tabela 2).

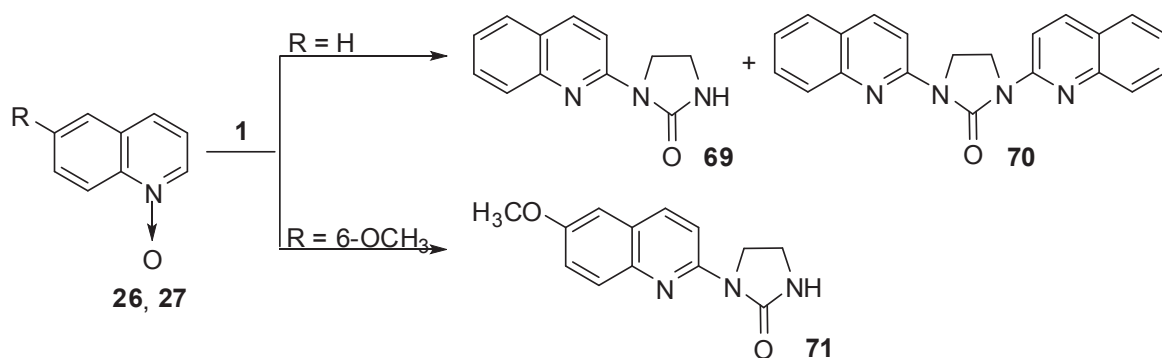
Biorąc pod uwagę fakt, iż *N*-tlenek pirydyny nie ulega reakcji podstawienia przy atomie C-2 pirydyny w reakcji z 2-chloroimidazoliną (**1**), przeprowadzono syntezę monopodstawionej pochodnej imidazolidyn-2-onu (**67**) na drodze reakcji 2-jodopirydyny z imidazolidyn-2-onem w obecności soli miedzi(I) i węglanu potasu (Schemat 13) [12]:



Schemat 13.

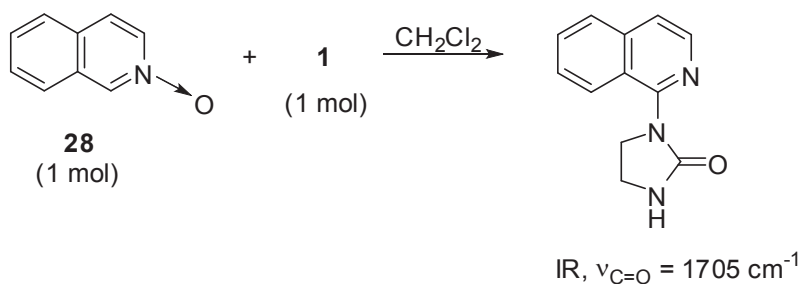
Produktem ubocznym tej reakcji jest dipodstawiona pochodna imidazolidyn-2-onu **68**. Izolację obu związków przeprowadzono, stosując preparatywną chromatografię cienkowarstwową.

W celu poszerzenia puli związków przeznaczonych do badań biologicznych przeprowadzono także reakcje *N*-tlenków chinoliny (**26**), 6-metoksychinoliny (**27**) oraz izochinoliny (**28**) z 2-chloroimidazoliną (**1**). Reakcje prowadzono w sposób analogiczny do opisanych wcześniej w piśmiennictwie chemicznym [18]. Tak więc, zgodnie z danymi literaturowymi *N*-tlenek chinoliny tworzył pochodne mono- **69** oraz dipodstawione **70** chinoliny, natomiast niebadany wcześniej *N*-tlenek 6-metoksychinoliny umożliwił otrzymanie jedynie monopodstawionej pochodnej **71** z wydajnością 65% (Schemat 14):



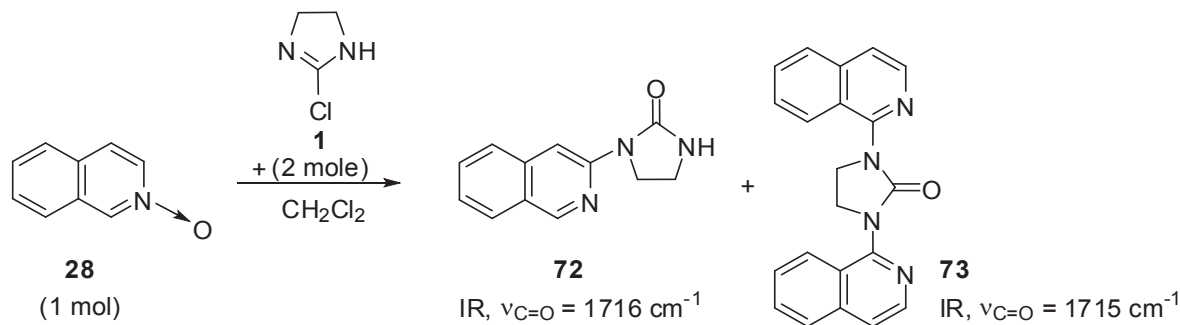
Schemat 14.

Interesujące obserwacje dotyczą również reakcji 2-chloroimidazolinoliny (**1**) z *N*-tlenkiem izochinoliny (**28**). Tak więc, reakcja prowadzona z użyciem substratów w stosunku molowym 1:1 według piśmiennictwa [18] prowadzi do wytworzenia monopodstawionego imidazolidyn-2-onu, przy czym atak nukleofilowy atomu azotu nastąpił w pozycji 1 pierścienia izochinoliny (Schemat 15):



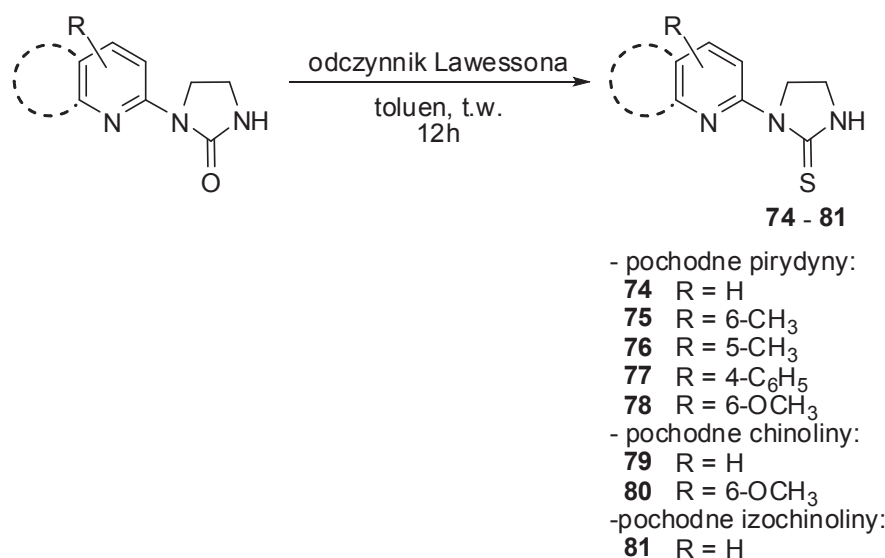
Schemat 15.

Natomiast w toku prac eksperymentalnych, prowadzonych w ramach niniejszej rozprawy stwierdzono, iż analogiczna reakcja z użyciem substratów w stosunku molowym 2:1 umożliwia wyizolowanie nieopisanych wcześniej produktów podstawienia pierścienia izochinoliny w pozycji 3 (związek **72**) oraz dipodstawionej pochodnej imidazolidyn-2-onu **73** (Schemat 16):



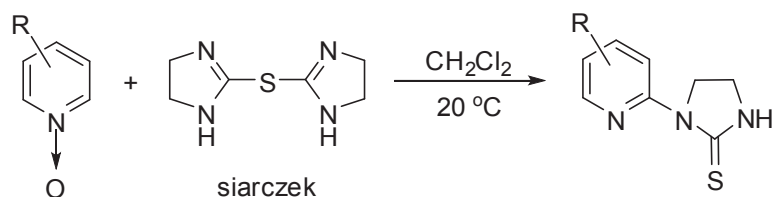
Schemat 16.

W kolejnym etapie przeprowadzono transformację szeregu monopodstawionych pochodnych imidazolidyn-2-onu do odpowiednich imidazolidyno-2-tionów przy zastosowaniu standardowej metody z użyciem odczynnika Lawessona. Ogrzewając substraty w roztworze toluenu w ciągu 12 h, otrzymano pożądane tiony **74 - 81** z wydajnościami rzędu 30 – 65% (Schemat 17):



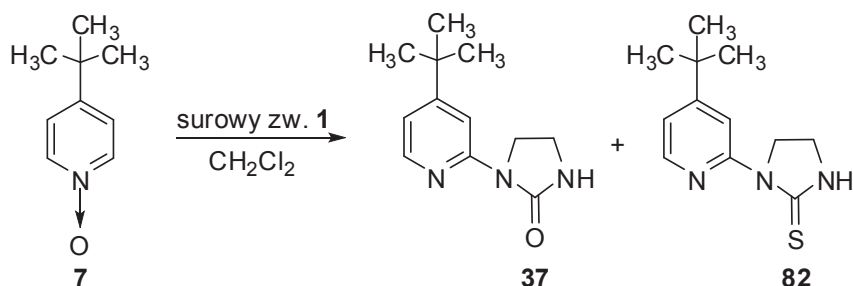
Schemat 17.

W tym miejscu nawiązano także do wcześniejszych badań nad reaktywnością *N*-tlenków pirydyny prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUMed [19], które dotyczyły zastosowania wodorosiarczanu 2-chloroimidazolinylu otrzymanego bezpośrednio po reakcji chlorowania imidazolidyno-2-tionu, a więc produktu surowego, nieoczyszczonego przez krystalizację. Stwierdzono wówczas, że surowy produkt obok pożądanej 2-chloroimidazolinylu, posiada domieszkę zanieczyszczenia w postaci siarczku diimidazolinowego, który także reaguje z *N*-tlenkami azyn, dając w rezultacie azynę podstawioną w pozycji 2 ugrupowaniem imidazolidyno-2-tionu (Schemat 18):



Schemat 18.

Przeprowadzono zatem reakcję *N*-tlenku *tert*-butylopirydyny (**7**) z surowym produktem chlorowania imidazolidyno-2-tionu. Z mieszaniny reakcyjnej na drodze preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (chromatotron) wyizolowano dwa produkty: opisany wcześniej imidazolidyn-2-on **37** oraz oczekiwaną pochodną *tert*-butylopirydyny, podstawioną w pozycji 2 pierścieniem imidazolidyno-2-tionu **82** (Schemat 19):

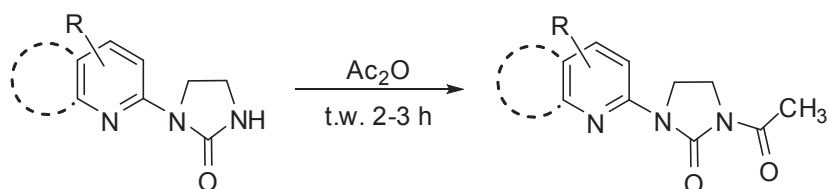


Schemat 19.

Związki **74** – **78** oraz **82** służyły w dalszych etapach pracy do otrzymywania połączeń kompleksowych z chlorkiem miedzi(II).

Kontynuując prace w zakresie syntezy ligandów przydatnych do otrzymywania związków koordynacyjnych, przeprowadzono także reakcje monopodstawionych pochodnych imidazolidyn-2-onu, które zawierają wolną grupę N-H z bezwodnikami kwasów karboksylowych, chlorkami kwasowymi oraz chlorkami kwasu benzeno- i *p*-toluenosulfonowego.

Ogrzewając imidazolidyn-2-ony z bezwodnikiem octowym w ciągu 2-3 h, otrzymano pochodne *N*-acetylowe **83** – **90**, **93** – **95** z wydajnościami rzędu 38 – 87% (Schemat 20):

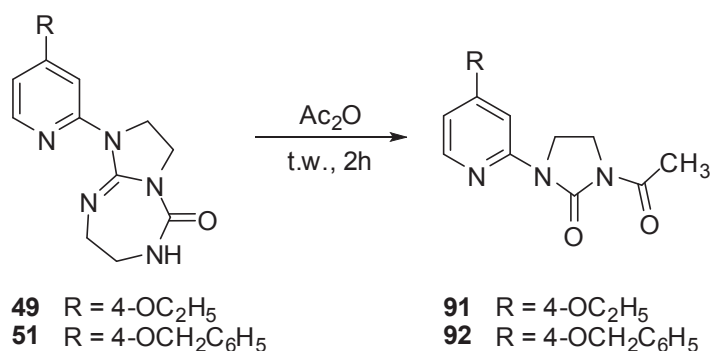


83 - 90, 93 - 95

- pochodne pirydyny:
- 83** R = H
- 84** R = 5-CH₃
- 85** R = 4-CH₃
- 86** R = 4-C(CH₃)₃
- 87** R = 4-C₆H₅
- 88** R = 4-(CH₂)₃C₆H₅
- 89** R = 6-OCH₃
- 90** R = 4-OCH₃
- pochodne chinoliny:
- 93** R = H
- 94** R = 6-OCH₃
- pochodne izochinoliny:
- 95** R = H

Schemat 20.

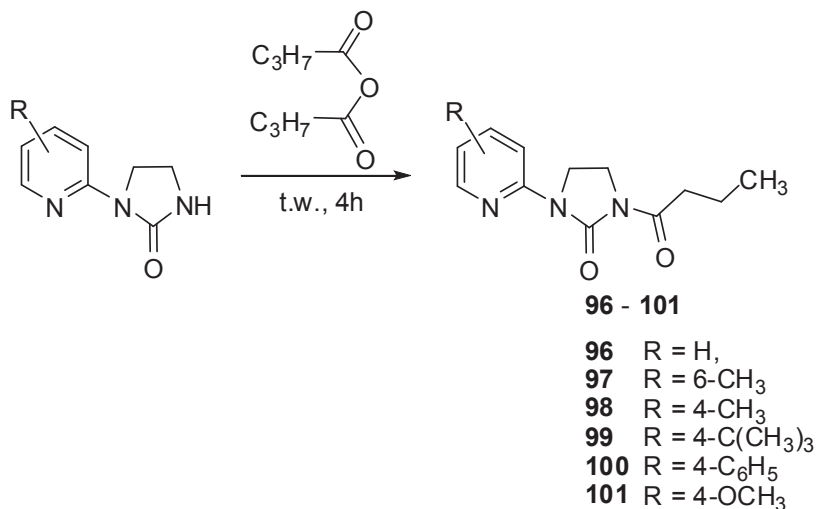
Warto nadmienić, iż monopodstawione imidazolidyn-2-ony, zawierające ugrupowanie 4-etoksypirydyny (**47**) uzyskano wcześniej w niewielkich ilościach, a *N*-tlenek 4-benzyloksypirydyny (**14**) nie tworzył w reakcji odpowiedniej pochodnej monopodstawionego imidazolidyn-2-onu. Stąd produkty *N*-acetylowania tych związków otrzymano na innej drodze, tj. reakcji imidazo-triazepinonów **49** (R = 4-OC₂H₅) i **51** (R = 4-OCH₂C₆H₅) z bezwodnikiem kwasu octowego. Stwierdzono bowiem, że ogrzewanie pochodnych triazepiny we wrzącym bezwodniku prowadzi do rozpadu pierścienia 7-członowego z wytworzeniem imidazolidyn-2-onu, który w warunkach reakcji ulega *N*-acetylowaniu, zgodnie z poniższym schematem (Schemat 21):



Schemat 21.

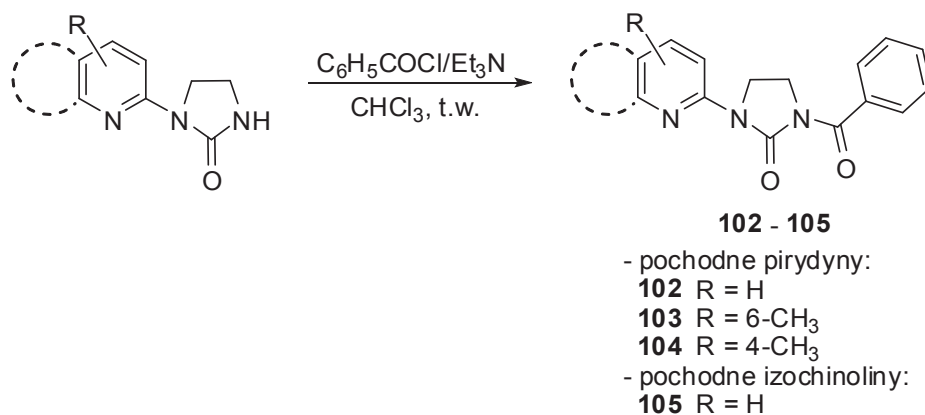
Analogicznie reakcje z użyciem bezwodnika kwasu masłowego wymagały ogrzewania substratów w temperaturze wrzenia w ciągu 4 h i prowadziły do uzyskania

odpowiednich *N*-butyryloimidazolidyn-2-onów **96** – **101** z wydajnością 54 – 84% (Schemat 22):



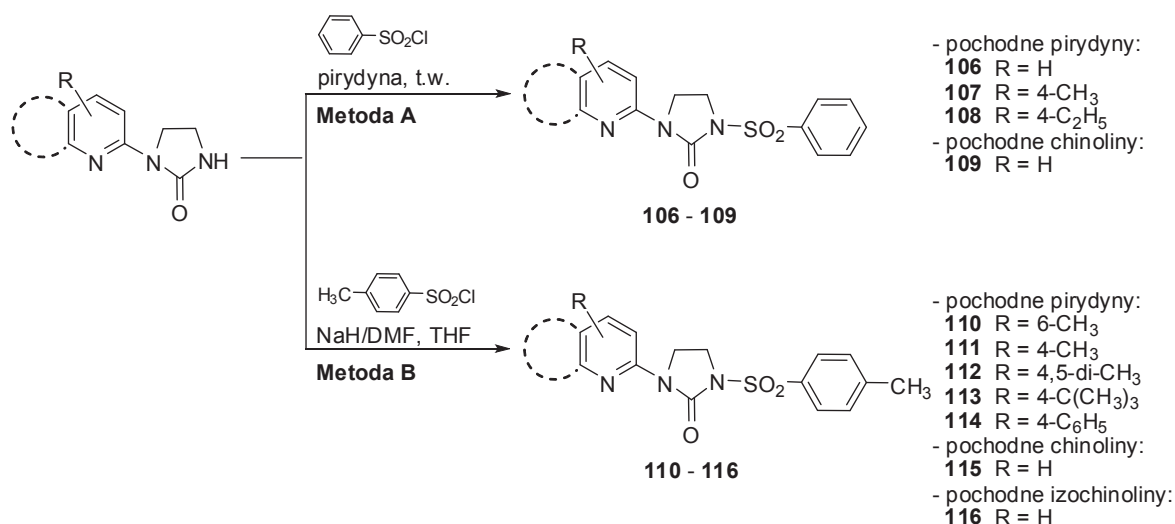
Schemat 22.

Reakcje acylowania prowadzono także przy użyciu chlorku benzoylu, ogrzewając substraty we wrzącym chloroformie w obecności trietyloaminy. Na tej drodze otrzymano *N*-benzoylowe pochodne **102** – **105** z wydajnością 51 – 84% (Schemat 23):



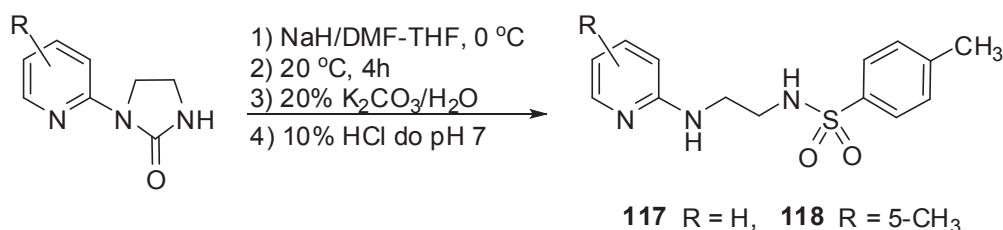
Schemat 23.

Z kolei syntezę analogów *N*-heteroarylo-*N'*-arylosulfonylomocznika dokonano na drodze reakcji pochodnych imidazolidyn-2-onu z chlorkiem kwasu benzenosulfonowego lub *p*-toluenosulfonowego. Reakcje z chlorkiem kwasu benzenosulfonowego prowadzono w środowisku wrzącej pirydyny (Metoda A), uzyskując pochodne sulfonowe **106** – **109** z wydajnościami rzędu 34 – 52%. Natomiast pochodne sulfonowe **110** – **116** uzyskano, poddając reakcji sulfonowania odpowiednie imidazolidyn-2-ony chlorkiem *p*-toluenosulfonowym w obecności NaH (Metoda B) [128] (Schemat 24):



Schemat 24.

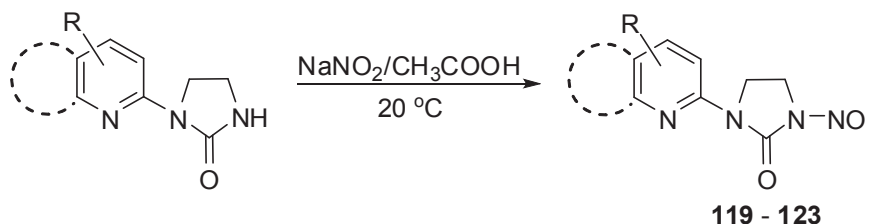
Badając trwałość uzyskanych pochodnych *N*-arylsulfonylowych imidazolidyn-2-onu stwierdzono, iż są one podatne na rozpad hydrolytyczny w środowisku alkalicznym. Obserwację tę wykorzystano w celu otrzymania nieopisanych uprzednio funkcjonalizowanych pochodnych etylenodiaminy. Tak więc, w pierwszym etapie *N*-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-ony poddano reakcji z chlorkiem kwasu *p*-toluenosulfonowego w obecności nadmiaru wodoru sodu. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, w mieszaninie 1:1 dimetyloformamidu i tetrahydrofuranu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano wodny roztwór 20% węglanu potasu, uzyskując sól sodową *p*-toluenosulfonamidu. Po zobojętnieniu roztworu kwasem solnym otrzymano pochodne etylenodiaminy **117** i **118** z wydajnością odpowiednio 34 i 41% (Schemat 25):



Schemat 25.

Wykorzystując fakt, iż *N*-alkilo- i *N*-nitrozomoczniki wykazują działanie przeciwnowotworowe i zaliczane są do grupy środków alkilujących [190] zbadano możliwość syntezy cyklicznych analogów tej klasy związków na drodze *N*⁷-nitrozowania *N*-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onów. Pozytywne rezultaty uzyskano przy zastosowaniu

azotynu sodu w środowisku lodowatego kwasu octowego, bowiem pożądane produkty nitrozowania **119** – **123** powstawały z wydajnością 64 – 75% (Schemat 26):



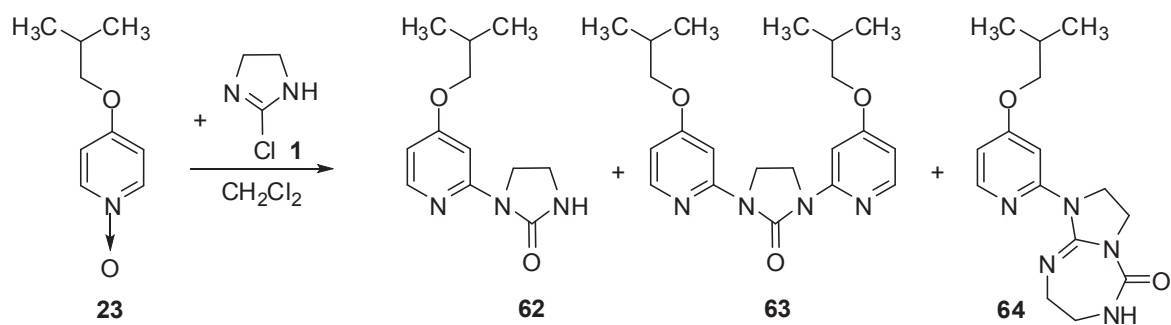
- pochodne pirydyny:
119 R = H
120 R = 6-CH₃
121 R = 4-C₆H₅
- pochodne chinoliny:
122 R = H
- pochodne izochinoliny:
123 R = H

Schemat 26.

3.3. Badanie struktury otrzymanych związków

Strukturę każdego nowo otrzymanego związku potwierdzono w oparciu o wyniki analizy elementarnej oraz na podstawie analizy widm IR, ¹H-, ¹³C-NMR. W uzasadnionych przypadkach wykonano ponadto widma MS i badania rentgenograficzne monokryształów.

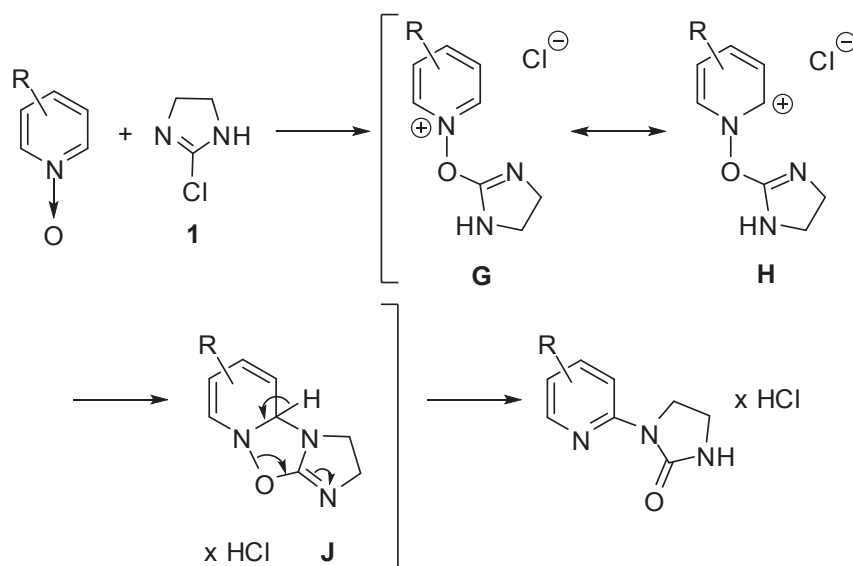
Wyniki analiz przedstawiono w Części eksperymentalnej (Rozdział 7), natomiast w tym miejscu przeprowadzona zostanie interpretacja widm NMR i IR oraz dyskusja proponowanych mechanizmów powstawania poszczególnych klas związków heterocyklicznych. Dla przejrzystości w opisie widm wykorzystano produkty reakcji 2-chloroimidazolidyny (**1**) z *N*-tlenkiem 4-izobutoksypirydyny (**23**), która prowadzi do wytworzenia monopodstawionej pochodnej imidazolidyn-2-onu (**62**), dipodstawionej pochodnej imidazolidyn-2-onu (**63**) oraz tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu (**64**) (Schemat 27):



Schemat 27.

Tak więc, reakcje *N*-tlenków pochodnych pirydyny prowadzą do powstania trzech interesujących z punktu chemii medycznej typów produktów, z których najczęściej izolowano monopodstawione pochodne imidazolidyn-2-onu. Wyjątek stanowiły *N*-tlenki 4-benzylloksy- (**14**) i 4-izopropoksypirydyny (**19**), które w reakcji z 2-chloroimidazoliną (**1**) tworzyły wyłącznie dipodstawione imidazolidyn-2-ony oraz pochodne imidazotriazepinonu (Tabela 2).

Należy przyjąć, iż mechanizm tworzenia monopodstawionych pochodnych imidazolidyn-2-onu jest analogiczny do opisanego wcześniej przez Abramovitcha [17,20] reakcji acyloaminowania *N*-tlenków pirydyny przy udziale chlorków imidoilowych (Schemat 28):

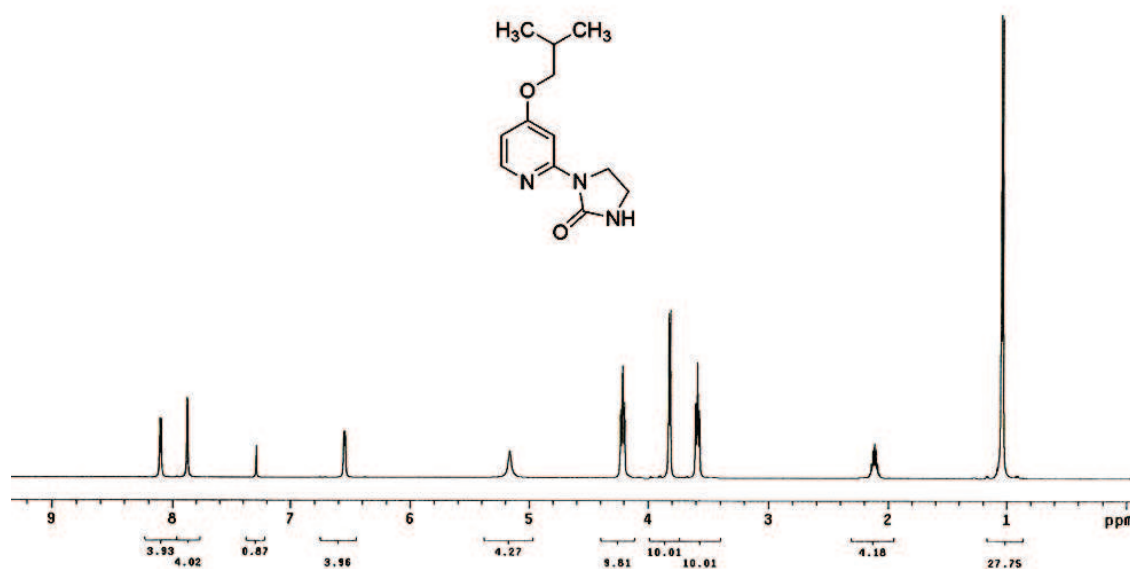


Schemat 28.

W pierwszym etapie 2-chloroimidazolina (**1**) reaguje – podobnie jak chlorki acylowe – z *N*-tlenkiem pirydyny z wytworzeniem nietrwałej soli pirydyniowej **G**, która w formie mezomerycznej **H** posiada atom węgla w pozycji 2 pierścienia pirydyny obdarzony ładunkiem dodatnim, a więc podatny na atak nukleofilowy atomu azotu imidazoliny. Wytworzona w następnym etapie pochodna 1,2-dihdropirydyny typu **J** ulega stabilizacji poprzez odłączenie protonu w pozycji C₂-H z równoczesną rearomatyzacją pierścienia azyny.

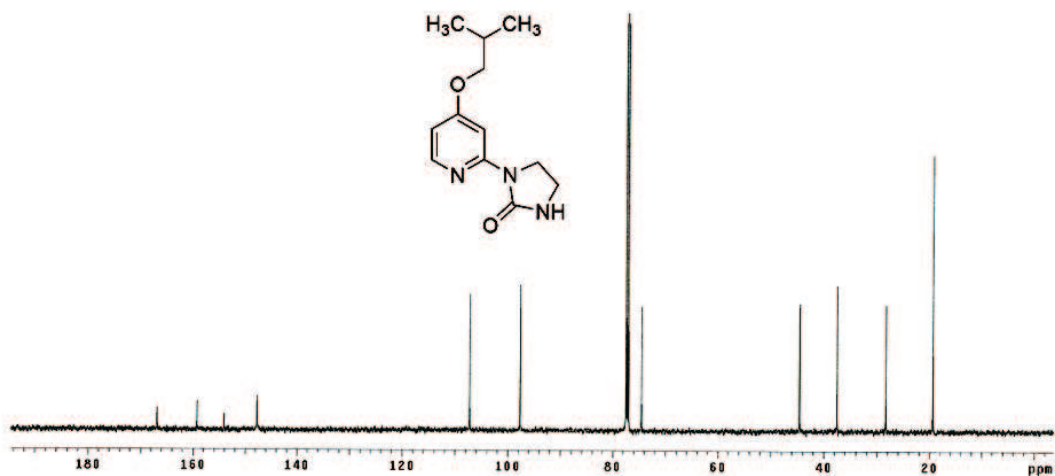
W widmie IR 1-(4-izobutoksypirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-onu (**62**) znajdujemy pasmo absorpcji wiązania C=O przy 1701 cm⁻¹ oraz pasma wiązania N-H przy 3226 i 3112 cm⁻¹, które potwierdzają obecność monopodstawionego ugrupowania imidazolidyn-2-onu.

W widmie $^1\text{H-NMR}$ tego związku (Widmo 1) grupy metylenowe imidazolidyn-2-onu występują w postaci dwóch sygnałów rezonansowych w postaci tripletów przy 3,59 ppm i 4,21 ppm. W zakresie alifatycznym widma występują także trzy sygnały rezonansowe przy 1,04 ppm (dublet o intensywności sześciu protonów), 2,09–2,14 (multiplet o intensywności jednego protonu) i 3,82 ppm (dublet grupy OCH_2), które potwierdzają obecność podstawnika izobutoksyłowego w strukturze badanego związku. Z kolei trzy protony pierścienia pirydyny podstawionej w pozycjach 2 i 4 znajdujemy wśród sygnałów rezonansowych przy 6,54 ppm, 7,87 ppm i 8,10 ppm o intensywności jednego protonu każdy. Ponadto, w widmie związku wykonanym w deuteriochloroformie sygnał grupy N-H występuje w postaci poszerzonego singletu z maksimum przy 5,16 ppm:



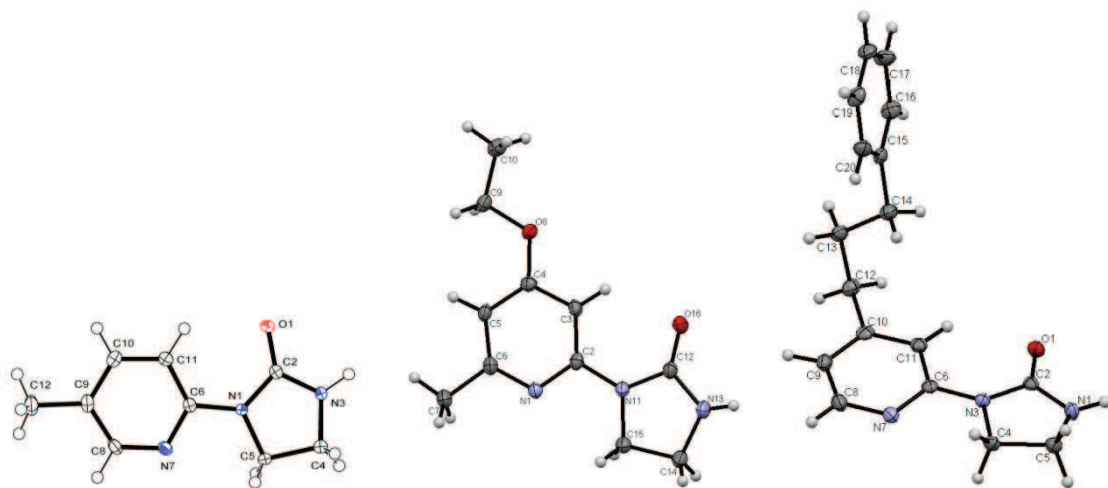
Widmo 1. $^1\text{H-NMR}$ związku **62** wykonane w CDCl_3 (500 MHz)

Z kolei widmo $^{13}\text{C-NMR}$ związku **62** (Widmo 2) zawiera pasma rezonansowe atomów węgla grupy butoksyłowej przy 19,42 ppm, 28,34 ppm i 74,53 ppm oraz sygnały odpowiadające nierównocennym atomom węgla grupy $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ pierścienia imidazolidyn-2-onu przy 37,53 ppm i 44,60 ppm. Trzeciorzędowe atomy węgla pierścienia pirydyny rezonują przy 97,68 ppm, 107,25 ppm i 147,74 ppm, natomiast czwartorzędowe atomy węgla azyny znajdujemy w postaci sygnałów rezonansowych przy 154,06 i 159,62 ppm. Najbardziej odsłaniany atom węgla grupy C=O imidazolidyn-2-onu występuje przy 166,84 ppm.



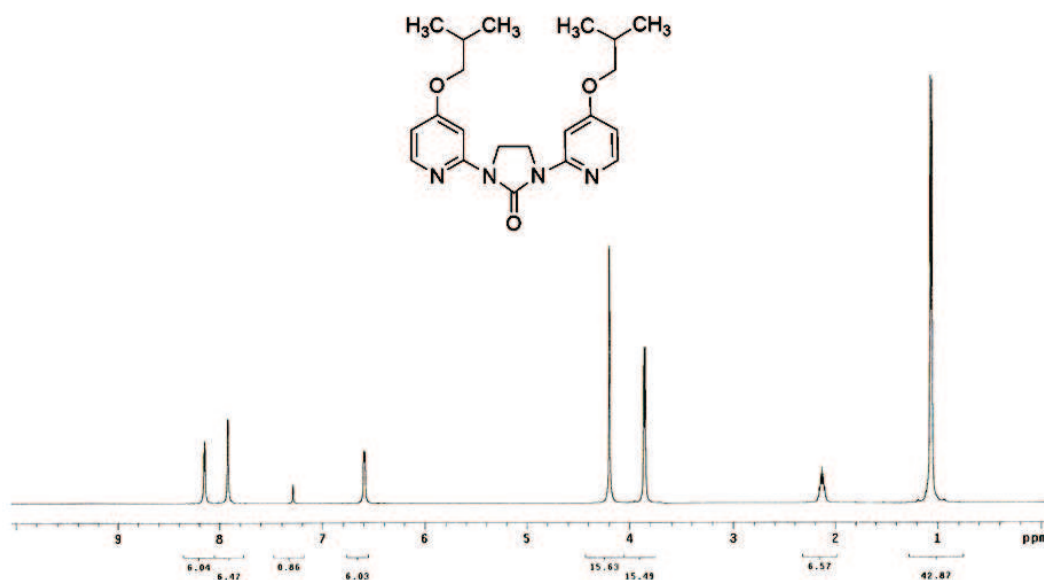
Widmo 2. ^{13}C -NMR związku **62** wykonane CDCl_3 (125 MHz)

Nie udało się otrzymać związku **62** w postaci monokryształu, nadającego się do badań rentgenograficznych. Strukturę monopodstawionych pochodnych imidazolidyn-2-onu potwierdzono zatem w oparciu o badania rentgenostrukturalne 1-(5-metylopyrydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**30**), 1-(4-etoksy-6-metylopyrydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**59**) oraz 1-[4-(3-fenylpropylo)pyrydyn-2-ylo]imidazolidyn-2-onu (**40**). Przedstawione na Rycinie 2 rysunki ORTEP powyższych związków wskazują, iż w ciele stałym mamy do czynienia z uprzywilejowaną energetycznie konformacją *E*, w której obserwujemy występowanie wiązań wodorowych $\text{CH}\cdots\text{O}=\text{C}$ pomiędzy protonem grupy $\text{C}_3\text{-H}$ pierścienia pyrydyny oraz atomem tlenu grupy karbonylowej imidazolidyn-2-onu:



Rycina 2. Projekcje ORTEP: 1-(5-metylopyrydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**30**), 1-(4-etoksy-6-metylopyrydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**59**) i 1-[4-(3-fenylpropylo)pyrydyn-2-ylo]imidazolidin-2-onu (**40**)

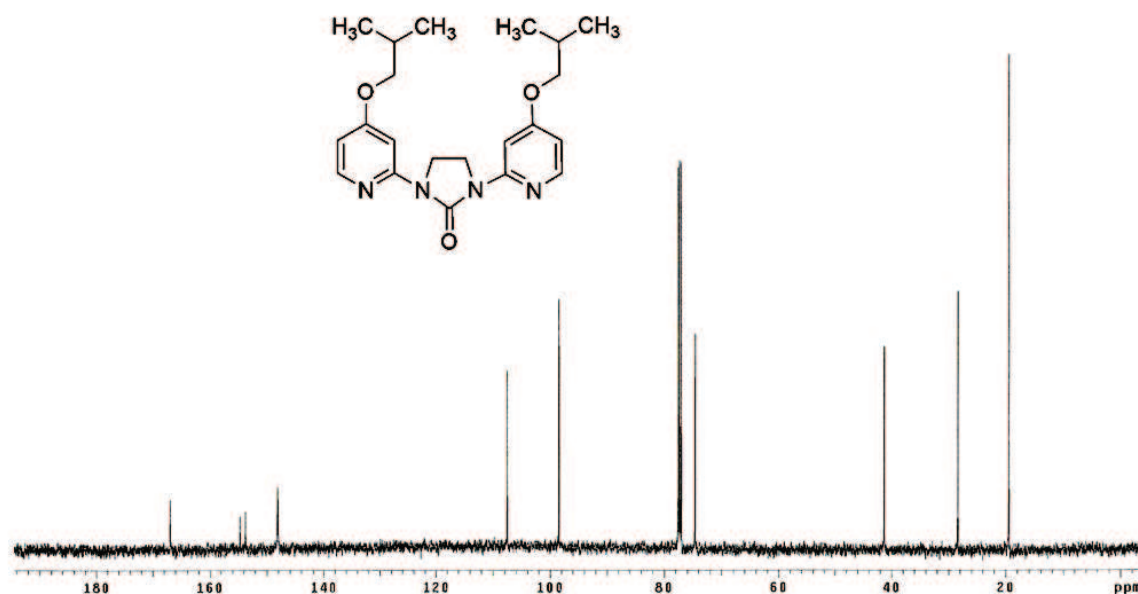
Kolejny typ produktów izolowanych po reakcji związku **1** z *N*-tlenkami pirydyny stanowiły dipodstawione pochodne imidazolidyn-2-onu, których reprezentantem jest związek **63**. W widmie IR tego związku znajdujemy pasmo absorpcji wiązania C=O przy 1718 cm⁻¹, brak jest natomiast pasma odpowiadającego grupie N-H. W widmie ¹H-NMR (Widmo 3), zgodnie z oczekiwaniem, protony grupy CH₂-CH₂ symetrycznie podstawionego pierścienia imidazolidyn-2-onu występują w postaci singletu o intensywności czterech protonów przy 4,20 ppm, natomiast obecność grupy izobutoksylowej potwierdzają sygnały rezonansowe: dublet o intensywności dwunastu protonów przy 1,06 ppm, multiplet o intensywności dwóch protonów przy 2,16 ppm oraz dublet o intensywności czterech protonów przy 3,85 ppm. Odsłaniane protony pierścienia pirydyny manifestują się obecnością trzech sygnałów rezonansowych o intensywności dwóch protonów każdy przy 6,59 ppm, 7,92 ppm i 4,14 ppm:



Widmo 3. ¹H-NMR związku **63** wykonane w CDCl₃ (500 MHz)

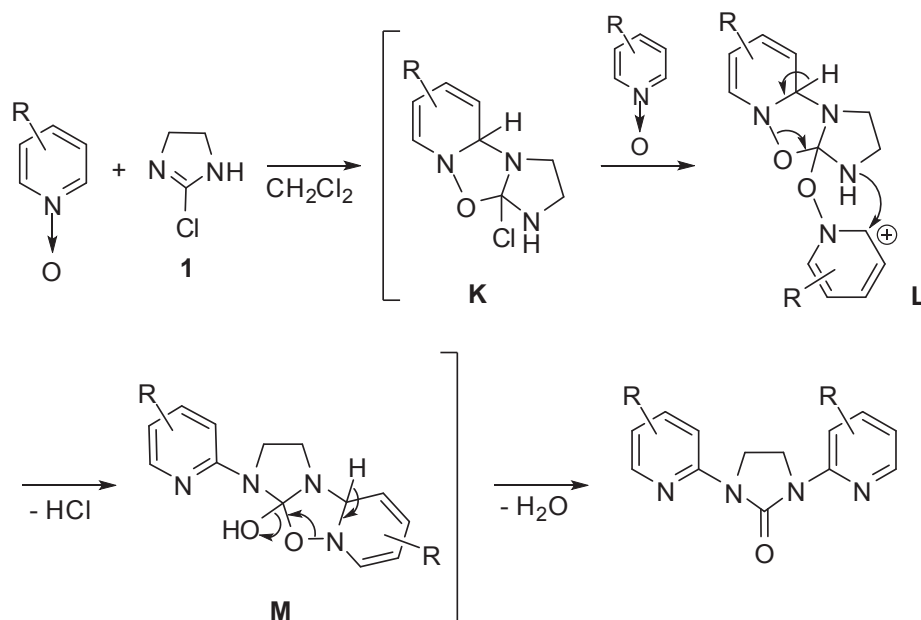
Potwierdzenie struktury związku **63** znajdujemy także w obrazie widma ¹³C-NMR, gdzie obok sygnałów rezonansowych atomów węgla grupy izobutoksylowej przy 19,44 ppm, 28,41 ppm i 74,58 ppm znajdujemy pojedynczy sygnał grupy CH₂-CH₂ pierścienia imidazolidyn-2-onu przy 41,30 ppm, trzy sygnały atomów trzeciorzędowych pierścienia pirydyny przy 98,45 ppm, 107,57 ppm i 148,11 ppm oraz dwa sygnały czwartorzędowych atomów węgla pierścienia pirydyny przy 153,71 ppm i 154,65 ppm. Przy najniższej

wartości pola magnetycznego, tj. 166,90 ppm występuje natomiast sygnał rezonansowy grupy karbonylowej C=O imidazolidyn-2-onu (Widmo 4):



Widmo 4. ^{13}C -NMR związku **63** wykonane w CDCl_3 (125 MHz)

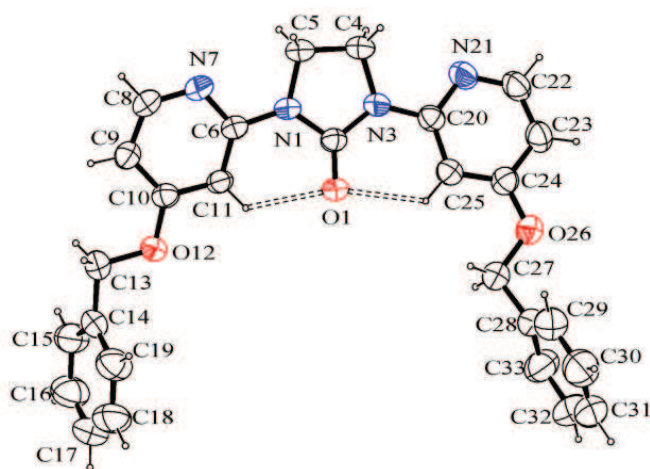
Mechanizm reakcji prowadzącej do utworzenia pochodnych dipodstawionych imidazolidyn-2-onu nie był badany, zatem przyjęto wersję zaproponowaną wcześniej [18] dla reakcji 2-chloroimidazolidyny (**1**) z *N*-tlenkiem chinoliny (Schemat 29):



Schemat 29.

Wytworzony w pierwszym etapie addukt **K** ulega reakcji z drugą cząsteczką *N*-tlenku pirydyny, tworząc związek przejściowy **L**, który po wydzieleniu cząsteczki HCl przechodzi w intermediat **M**. W finalnym etapie następuje wydzielenie cząsteczki wody z wytworzeniem trwałego produktu o strukturze 1,3-bis(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu.

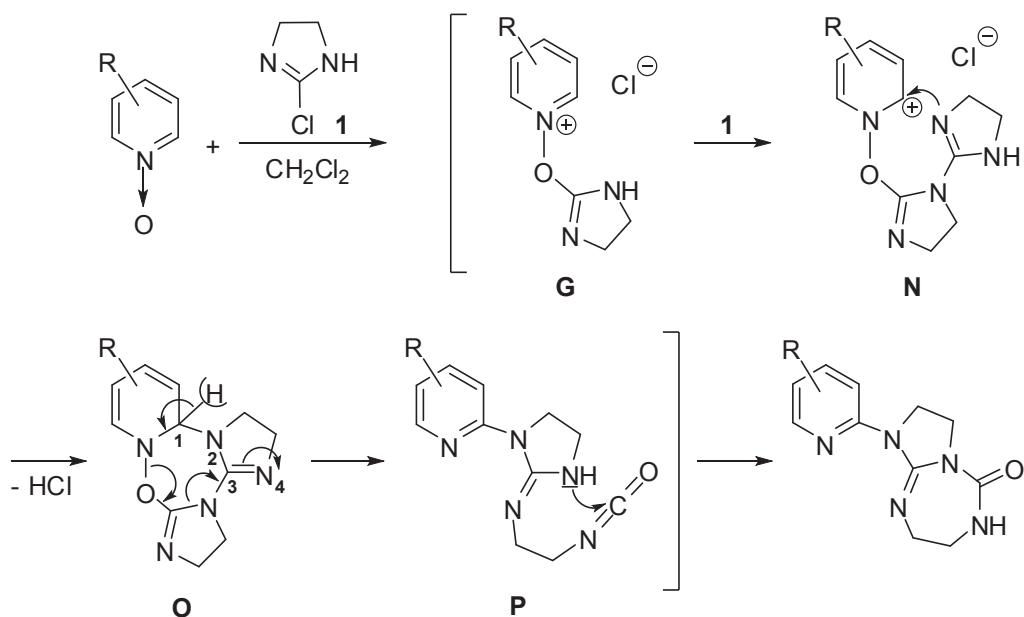
Poszukując potwierdzenia struktury tej klasy związków na drodze analizy rentgenostrukturalnej, otrzymano monokryształy 1,3-bis(4-benzyloksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**50**), którego rysunek ORTEP przedstawiono na Rycinie 3:



Rycina 3. Projektacja ORTEP 1,3-bis(4-benzyloksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**50**)

Podobnie jak w przypadku monopodstawionych pochodnych, mamy tu do czynienia z trwalszą energetycznie konformacją *E*, stabilizowaną wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi C₃-H---O=C, których długość wynosi 2,25 Å.

Trzecią klasą związków heterocyklicznych izolowaną w reakcji 2-chloroimidazoliny (**1**) z *N*-tlenkami pirydyny są pochodne 2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu, które powstają przy udziale dwóch cząsteczek chlorowcopochodnej **1** oraz jednej cząsteczki *N*-tlenku pirydyny. Proponowany mechanizm tej reakcji przedstawiono na Schemacie 30:

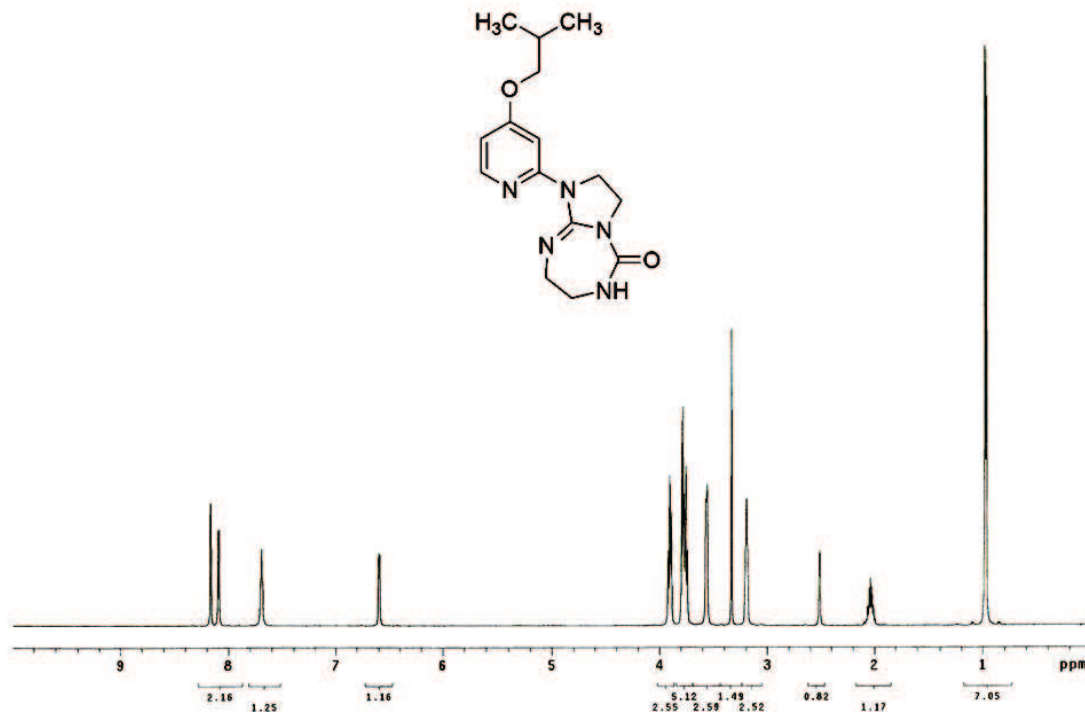


Schemat 30.

Wytworzona w pierwszym etapie sól pirydyniowa typu **G** posiada nukleofilowy atom azotu pierścienia imidazolidyny, zatem reaguje z drugą cząsteczką 2-chloroimidazolidyny (**1**), tworząc związek pośredni **N**, który z kolei ulega cyklizacji z równoczesnym wydzieleniem cząsteczki HCl . Utworzony tym sposobem związek pośredni **O** ulega przegrupowaniu z przeniesieniem protonu 1,4, w rezultacie którego powstaje związek o strukturze izocyjanianu **P**. W finalnym etapie omawianego procesu mamy do czynienia z addycją grupy N-H iminoimidazolidyny do heterokumulenu z wytworzeniem ugrupowania mocznikowego, wbudowanego w pierścień 1,3,5-triazepiny.

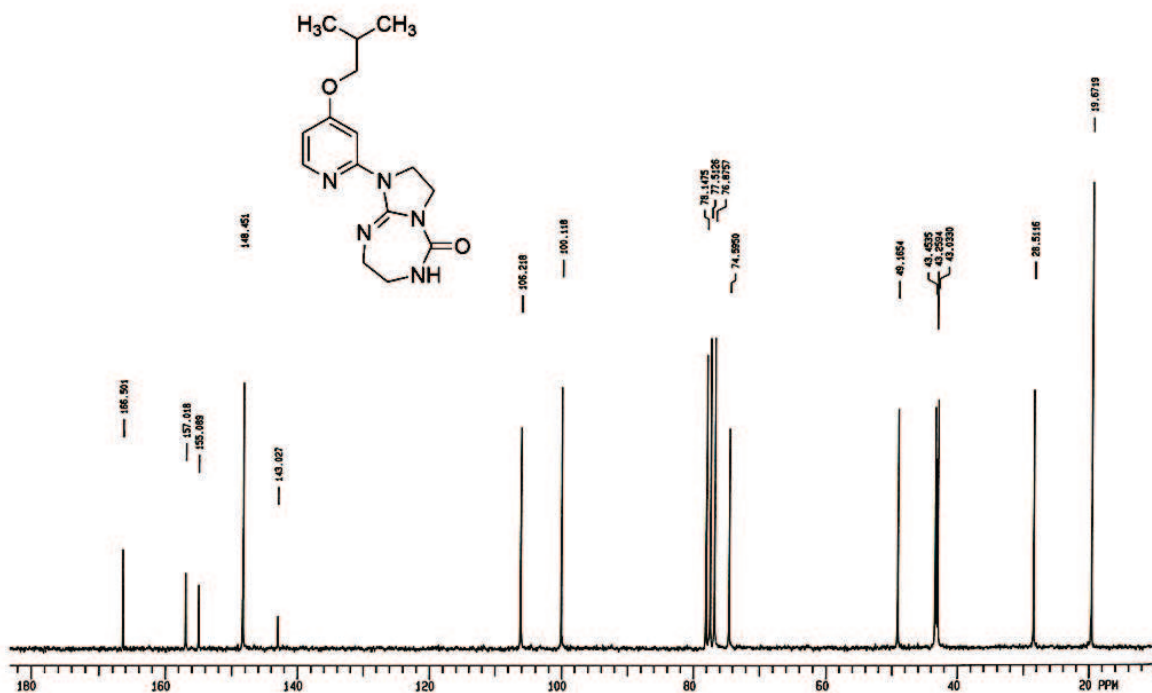
Analiza spektroskopowa otrzymanego na tej drodze 1-(4-izobutoksypirydyn-2-yl)-2,3,7,8-tetrahydro[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu (**64**) jest zgodna z proponowaną strukturą. W widmie IR znajdujemy bowiem pasmo absorpcji grupy karbonylowej C=O przy 1707 cm^{-1} oraz pasma drgań rozciągających grupy N-H przy 3311 i 3232 cm^{-1} . W widmie $^1\text{H-NMR}$ obecność podstawnika izobutoksylogowego w pierścieniu pirydyny potwierdzają sygnały rezonansowe przy $0,98\text{ ppm}$ (dublet o intensywności sześciu protonów), $2,01$ – $2,07\text{ ppm}$ (multiplet o intensywności jednego protonu). Protony grupy O-CH_2 nakładają się natomiast z sygnałem grupy CH_2 imidazo-triazepinonu i obserwowane są w postaci multipletu w zakresie $3,74$ – $3,79\text{ ppm}$. Pozostałe sygnały skumulowanego pierścienia imidazo-triazepinonu występują w postaci multipletów o intensywności dwóch protonów każdy w zakresach $3,18$ – $3,21\text{ ppm}$, $3,55$ – $3,57\text{ ppm}$ oraz $3,91\text{ ppm}$. Z kolei protony pierścienia pirydyny znajdujemy w postaci singletów

o intensywności jednego protonu każdy przy 6,59 ppm, 8,09 ppm i 8,17 ppm, zaś proton grupy N-H w widmie wykonanym w DMSO- d_6 występuje w postaci poszerzonego singletu przy 7,69 ppm (Widmo 5):



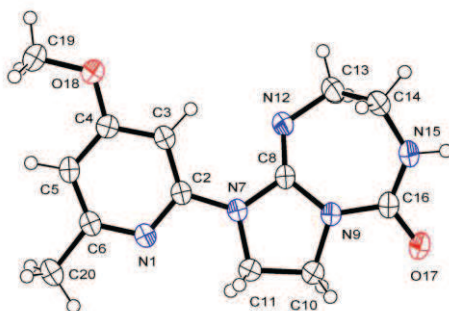
Widmo 5. $^1\text{H-NMR}$ związku **64** wykonane w DMSO- d_6 (500 MHz)

Struktura związku **64** znajduje również pełne potwierdzenie w widmie $^{13}\text{C-NMR}$ (Widmo 6), gdzie w zakresie alifatycznym znajdujemy siedem sygnałów rezonansowych, atomy węgla C-H pierścienia pirydyny rezonują przy 100,12 ppm, 106,22 ppm i 148,45 ppm, natomiast sygnały czwartorzędowych atomów węgla azyny występują przy 143,03 ppm i 155,09 ppm. Ponadto, w widmie obserwujemy dwa sygnały rezonansowe czwartorzędowych atomów węgla grup C=N i C=O przy 157,02 ppm i 166,50 ppm:



Widmo 6. ^{13}C -NMR związku **64** wykonane w CDCl_3 (50 MHz)

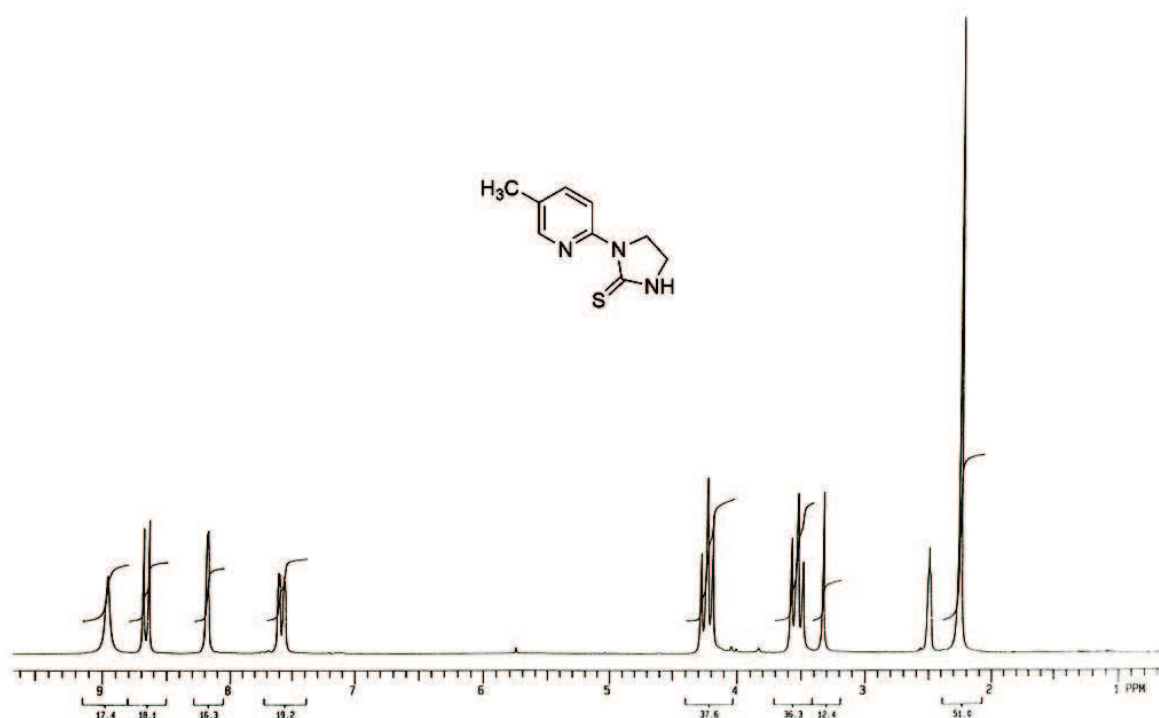
Wobec nieudanych prób otrzymania monokryształów związku **64**, strukturę związków zawierających pierścienie imidazo-triazepinonu potwierdzono w oparciu o analizę rentgenostrukturalną 1-(4-metoksy-6-metylopyrydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu (**53**) (Rycina 4):



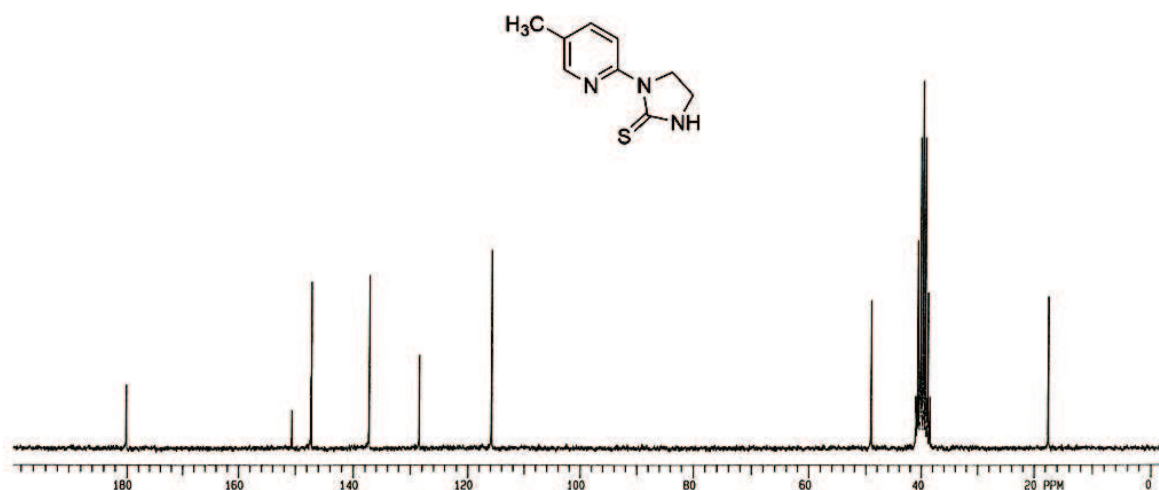
Rycina 4. Projektcja ORTEP 1-(4-metoksy-6-metylopyrydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu (**64**)

W kontekście analizy spektroskopowej uzyskanych związków na zwrócenie uwagi zasługują różnice obserwowane w widmach analogów siarkowych pochodnych imidazolidyny. Przykładowo, w widmie IR 1-(5-metylopyrydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tionu (**76**) nie obserwujemy pasma absorpcji grupy $\text{C}=\text{O}$, a występujące w zakresie grup

funkcyjnych pasmo przy 1608 cm^{-1} można przypisać drganiom wiązania C=N pierścienia pirydyny. Z kolei w widmie $^1\text{H-NMR}$ tego związku (Widmo 7), obok sygnałów rezonansowych grup CH_3 , CH_2 i CH znajdujemy poszerzony singlet protonu $\text{S}=\text{C}-\text{N}-\text{H}$ przy 9,00 ppm. Analogiczny proton $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{H}$ w widmach imidazolidyn-2-onów występował przy wyższych wartościach pola magnetycznego, tj. w zakresie 7,00–7,20 ppm. Znamienna jest także obecność sygnału rezonansowego przy 180,15 ppm w widmie $^{13}\text{C-NMR}$, który jednoznacznie potwierdza obecność ugrupowania C=S w badanym związku **76** (Widmo 8):



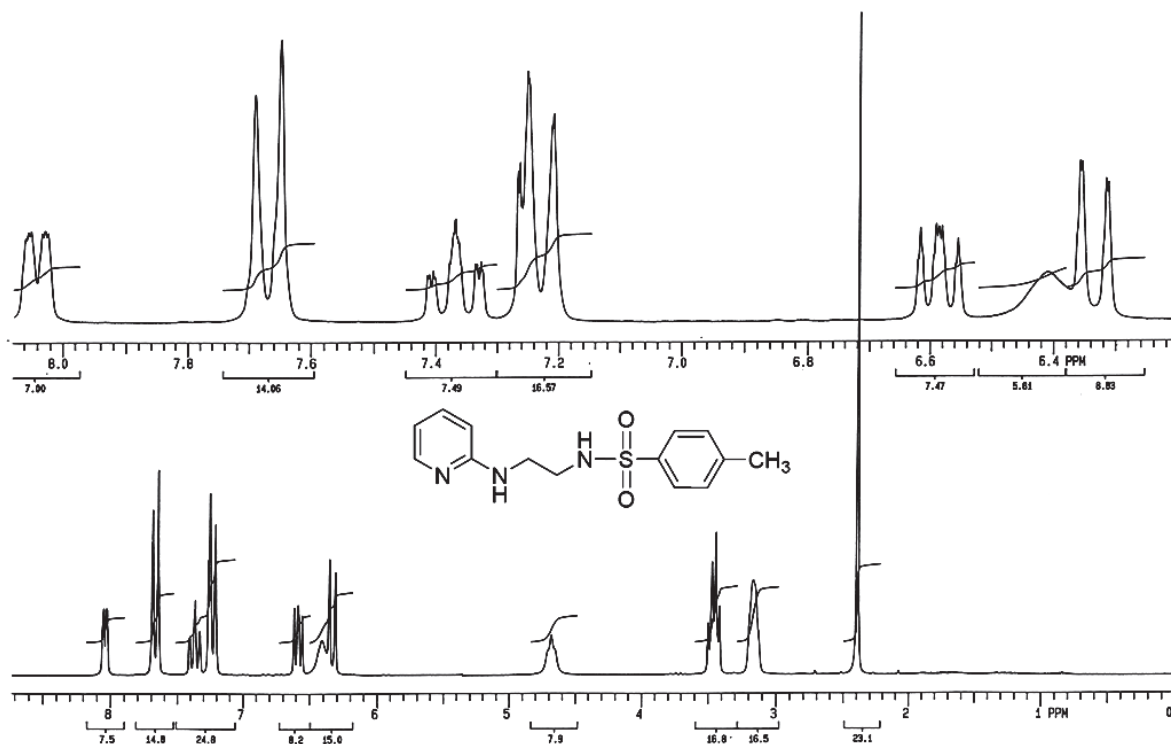
Widmo 7. $^1\text{H-NMR}$ związku **76** wykonane w $\text{DMSO-}d_6$ (200 MHz)



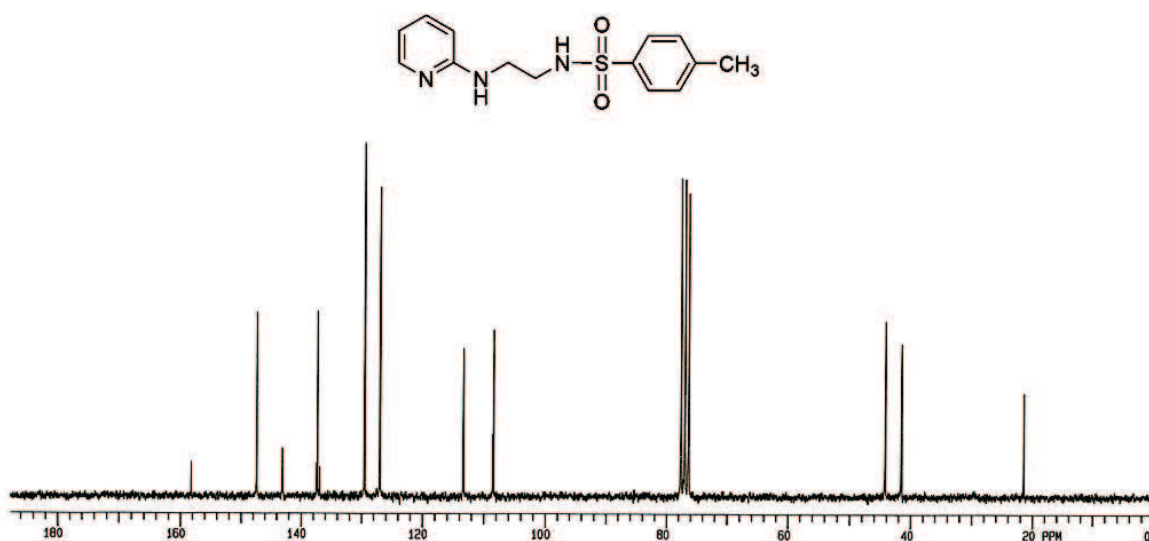
Widmo 8. $^{13}\text{C-NMR}$ związku **76** wykonane w $\text{DMSO-}d_6$ (50 MHz)

W kontekście badań spektroskopowych nie sposób pominąć widm IR i NMR produktów degradacji pierścienia imidazolidyn-2-onu (**117** i **118**), otrzymanych działaniem 20% wodnego roztworu K_2CO_3 na powstające podczas sulfonowania *N*-arylosulfonylimidazolidyn-2-ony.

W widmach IR tej klasy związków brak pasm absorpcji odpowiadających drganiom rozciągającym wiązania C=O, obecne są natomiast pasma drgań rozciągających wiązań O=S=O, symetrycznych w zakresie $1157\text{--}1159\text{ cm}^{-1}$ oraz asymetrycznych w zakresie $1323\text{--}1328\text{ cm}^{-1}$. Charakterystyczny jest także obraz widm $^1\text{H-NMR}$, w których protony ugrupowania $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ etylenodiaminy rezonują przy niższych wartościach przesunięcia chemicznego, tj. w zakresach 3,10–3,20 ppm i 3,41–3,50 ppm, w porównaniu z analogicznymi protonami ugrupowania $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ wbudowanego w pięciocłonowy pierścień imidazolidyn-2-onu. Widma ^1H - i ^{13}C -NMR związku **117** przedstawiono na poniższych rycinach (Widmo 9 i 10):



Widmo 9. $^1\text{H-NMR}$ związku **117** wykonane w CDCl_3 (200 MHz)



Widmo 10. ^{13}C -NMR związku **117** wykonane w CDCl_3 (50 MHz)

3.4. Badania teoretyczne przebiegu reakcji 2-chloroimidazolidyny (**1**) z *N*-tlenkami azyn

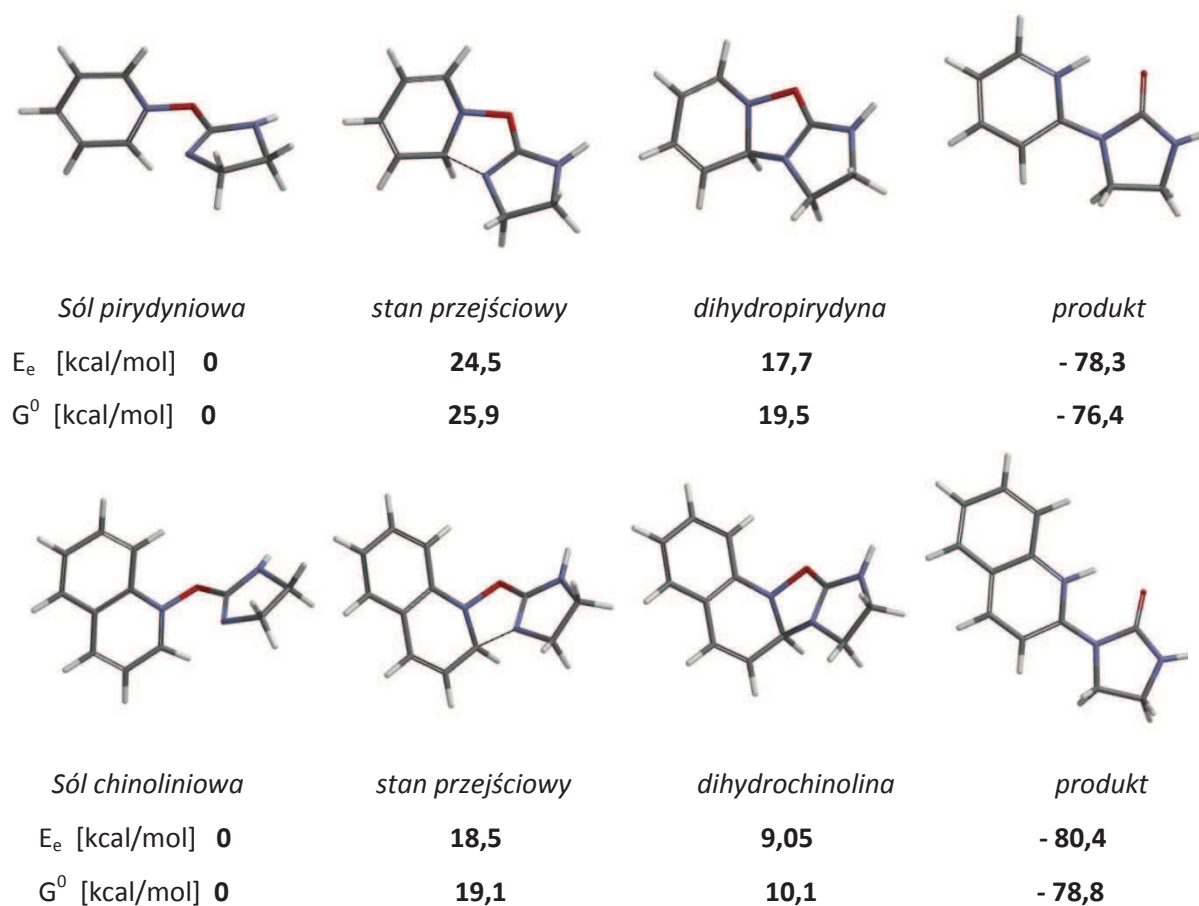
Przedstawione w Rozdziale 3.2 wyniki prac nad reakcjami 2-chloroimidazolidyny (**1**) z *N*-tlenkami azyn wskazują jednoznacznie na różnice pomiędzy reaktywnością *N*-tlenków pirydyny i *N*-tlenków chinoliny oraz izochinoliny. Te ostatnie związki, zawierające pierścień pirydyny skumulowany z pierścieniem benzenu tworzą pożądane produkty podstawienia z większą wydajnością. Natomiast próby optymalizacji procesu z użyciem *N*-tlenków pirydyny nie powiodły się i oczekiwane pochodne imidazolidyn-2-onu otrzymano z niskimi wydajnościami.

Mając powyższe na uwadze, podjęto próbę wyjaśnienia obserwowanych różnic w oparciu o obliczenia kwantowo-chemiczne, których celem było sporządzenie profili energetycznych reakcji prowadzonych w roztworze dichlorometanu.

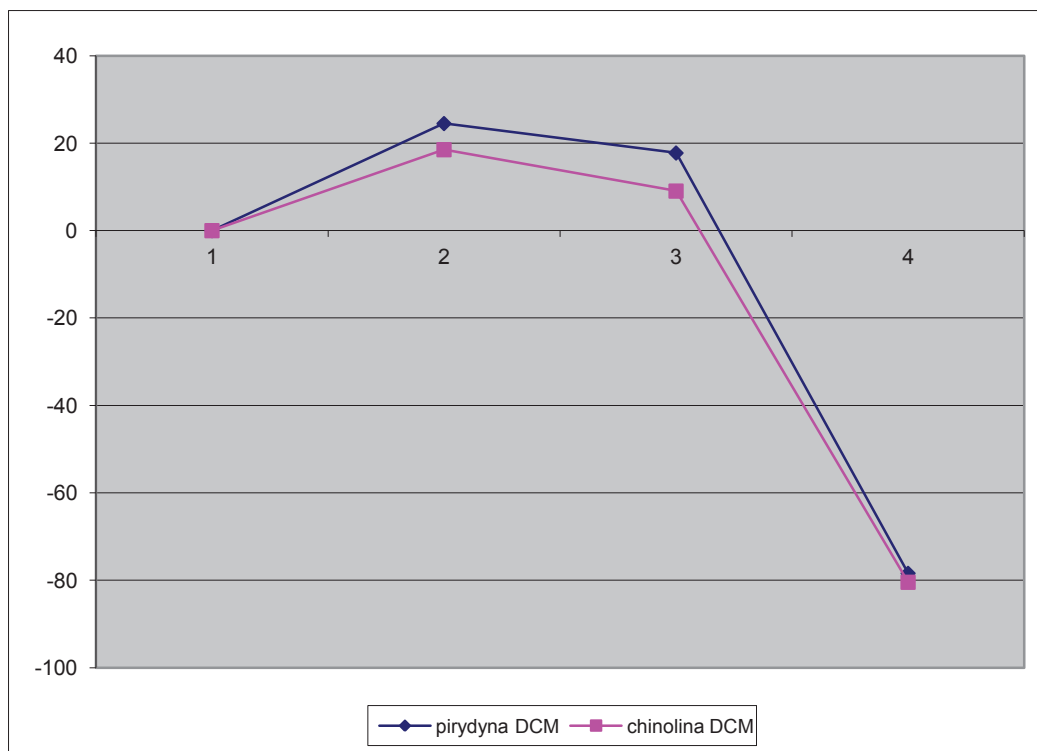
Na Rycinie 5 przedstawiono zoptymalizowane struktury soli azyniowych, stanów przejściowych, pochodnych dihydroazyny oraz produktów o strukturze imidazolidyn-2-onów i odpowiadające im względne wartości energii (E_e), energii swobodnych Gibbsa (G^0) wyrażone w kcal/mol. Natomiast na Rycinie 6 zobrazowano profile energetyczne obu tych procesów. Uwagę zwraca fakt, iż obliczona energia aktywacji dla reakcji z udziałem *N*-tlenku pirydyny jest o 6 kcal/mol wyższa od tej, obliczonej dla reakcji *N*-tlenku chinoliny. Również związek przejściowy o strukturze dihydropirydyny posiada energię

wyższą, niż odpowiednio dihydrochinolina o 8,65 kcal/mol. Obie reakcje (zgodnie z obserwacjami) są procesami egzotermicznymi, co wyraża się wydzielaniem energii, odpowiednio 78,3 i 80,4 kcal/mol.

Z powyższych badań wynika, że reakcja związku **1** z *N*-tlenkiem pirydyny wymaga większego nakładu energii w celu wytworzenia stanu przejściowego, co może tłumaczyć fakt, że w tym przypadku wydajność reakcji jest niższa.

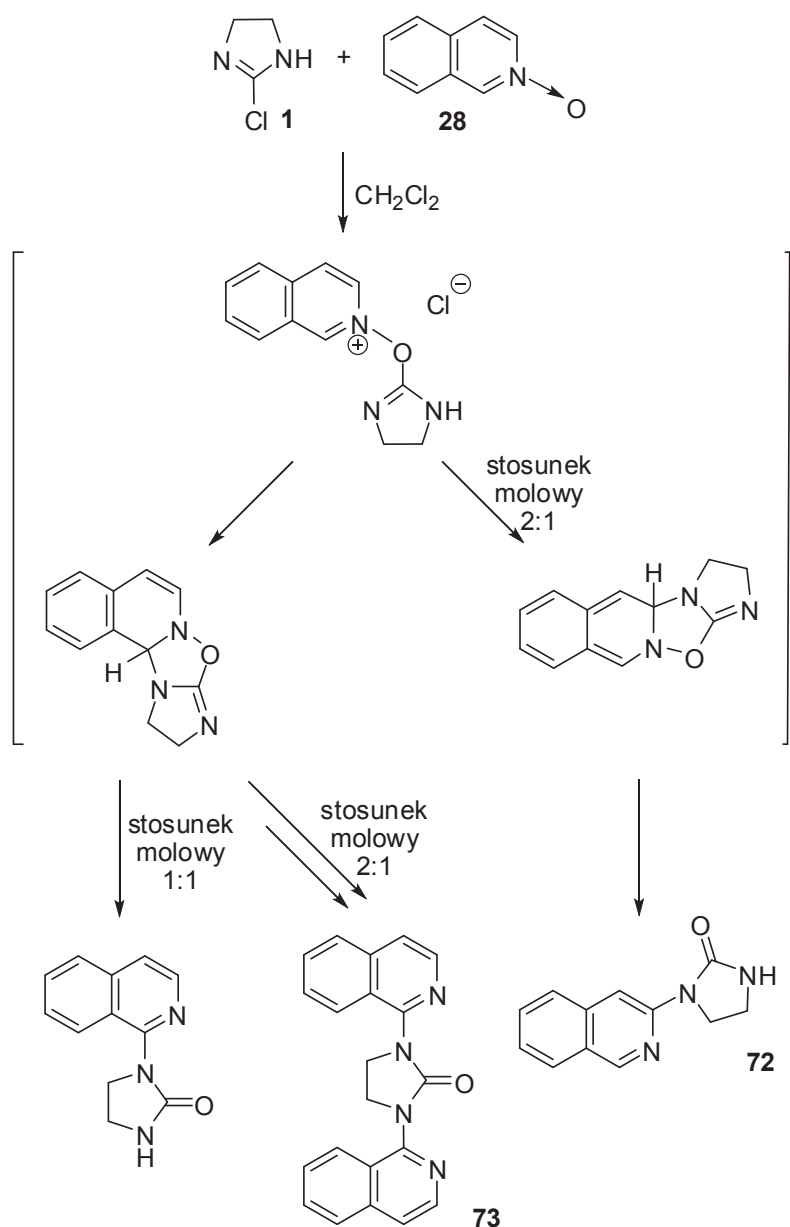


Rycina 5. Względne wartości energii elektronowych (E_e) oraz energii swobodnych Gibbsa (G^0 , 298,15 K) obliczone metodą funkcjonału gęstości B3LYP/6-31+G* dla związków pośrednich, stanów przejściowych i produktów reakcji *N*-tlenku pirydyny (u góry) i *N*-tlenku chinoliny (u dołu) z 2-chloroimidazoliną (**1**) prowadzonych w roztworze dichlorometanu.



Rycina 6. Profil energetyczny reakcji 2-chloroimidazoliny (**1**) z *N*-tlenkiem pirydyny (*linia granatowa*) i *N*-tlenkiem chinoliny (*linia różowa*) prowadzonych w roztworze dichlorometanu

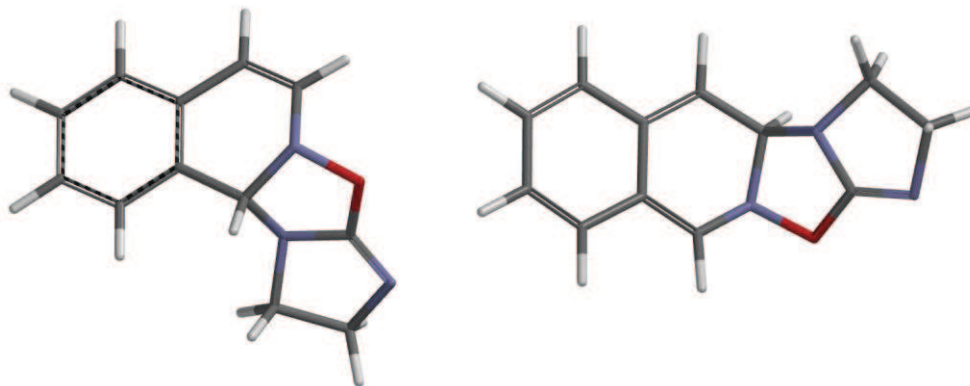
Na szczególną uwagę zasługuje również obserwacja przebiegu reakcji 2-chloroimidazoliny (**1**) z *N*-tlenkiem izochinoliny (**28**). Według danych literaturowych [18], użycie równomolowych ilości substratów (1:1) prowadzi do wytworzenia pochodnej izochinoliny podstawionej przy atomie węgla C-1 (Schemat 31), natomiast w niniejszej pracy wykazano, że zastosowanie dwukrotnego nadmiaru 2-chloroimidazoliny (**1**) prowadzi do wytworzenia dwóch produktów: dipodstawionej pochodnej imidazolidyn-2-onu (**73**) oraz izochinoliny, zawierającej imidazolidyn-2-on przy atomie węgla C-3 (Schemat 31):



Schemat 31. Reakcje związku **1** *N*-tlenkiem izochinoliny (**28**) użytym w stosunku molowym 1:1 lub 2:1

Fakt, iż w przypadku reakcji prowadzonej przy użyciu substratów 2:1 powstaje dipodstawiona pochodna imidazolidyn-2-onu **73** jest zgodny z przewidywaniem. Natomiast nieoczekiwanym produktem tej reakcji jest pochodna izochinoliny podstawiona w pozycji 3 (**72**), tym bardziej, że przeprowadzone obliczenia kwantowo-chemiczne energii całkowitych związków pośrednich o strukturze 1,2-dihydroizochinoliny oraz 2,3-dihydroizochinoliny, wskazują jednoznacznie na większą trwałość pierwszego z nich,

a więc na uprzywilejowane tworzenie produktu podstawionego przy atomie C-1 pierścienia izochinoliny (Rycina 7):



Pochodna 1,2-dihydroizochinoliny

$E = -703,287745$ a.u. ($\mu = 4,29$ Debye)

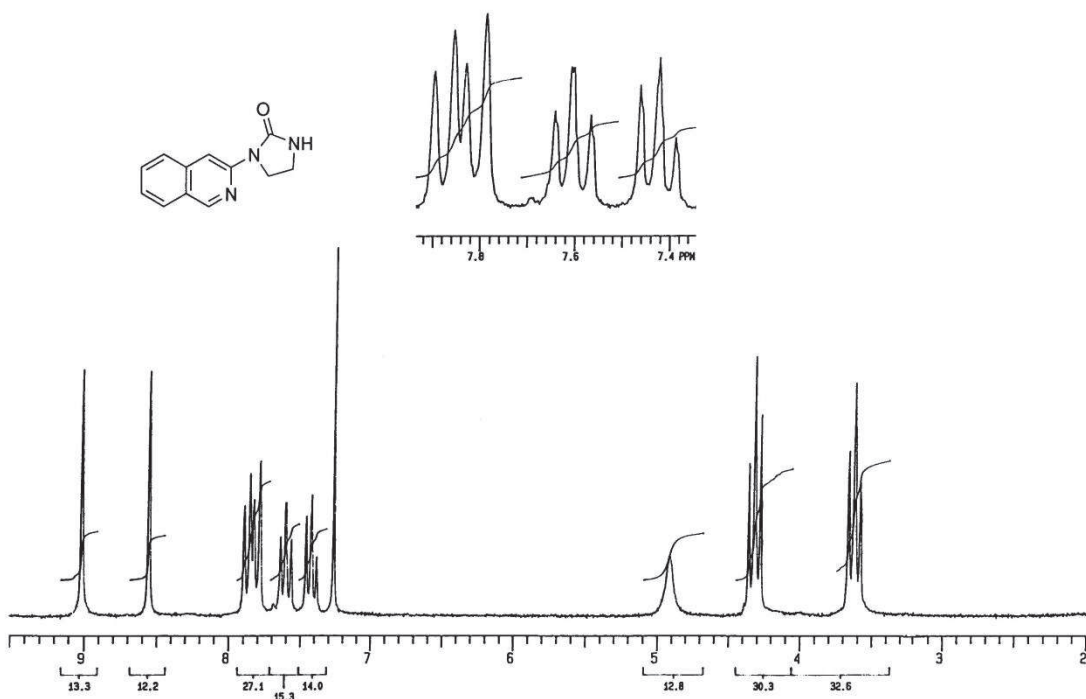
Pochodna 2,3-dihydroizochinoliny

$E = -703,251021$ a.u. ($\mu = 3,39$ Debye)

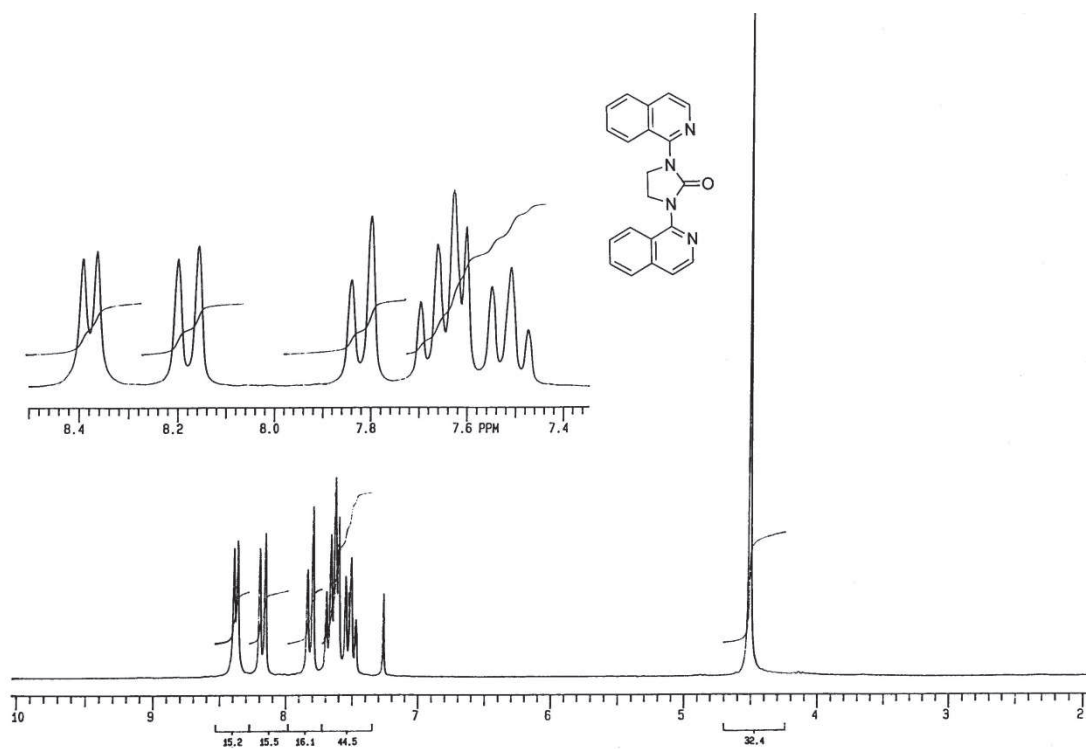
$$\Delta E = 0,036724 \text{ a.u.} = 23,04 \text{ kcal/mol}$$

Rycina 7. Zoptymalizowane struktury pochodnych dihydroizochinoliny - związków pośrednich powstających na drodze reakcji 2-chloroimidazoliny (**1**) z *N*-tlenkiem izochinoliny (**28**)

Z danych przedstawionych na Rycinie 7 wynika, iż energia całkowita związku pośredniego na drodze tworzenia 1-(izochinolin-1-ylo)imidazolidyn-2-onu jest o 23 kcal/mol niższa, niż energia obliczona dla związku pośredniego o strukturze chinoidowej, który ulega transformacji do opisanego w niniejszej pracy 1-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-onu (**72**). Wytworzenie termodynamicznie mniej trwałego związku pośredniego o strukturze 2,3-dihydroizochinoliny wymaga zatem dostarczenia energii cieplnej. Można przyjąć, iż ciepło potrzebne do zainicjowania reakcji prowadzącej do wytworzenia związku **72** wytworzone jest w trakcie reakcji tworzenia związku **73**, która ma przebieg egzotermiczny. Poniżej przedstawiono widma $^1\text{H-NMR}$ związków **72** i **73** (Widmo 11 i Widmo 12):



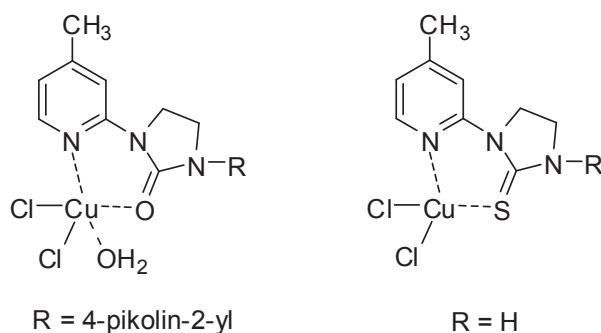
Widmo 11. $^1\text{H-NMR}$ związku **72** wykonane w CDCl_3 (200 MHz)



Widmo 12. $^1\text{H-NMR}$ związku **73** wykonane w CDCl_3 (200 MHz)

3.5. Otrzymanie i struktura kompleksów chelatowych miedzi(II) z pochodnymi *N*-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (tionu)

Podstawę podjęcia badań nad otrzymywaniem związków kompleksowych stanowią obserwacje, iż związki tego typu wykazują często wyższą aktywność biologiczną w porównaniu z wolnymi ligandami, przy niższej toksyczności i lepszych właściwościach fizykochemicznych [191]. W pracy skupiono się na syntezie kompleksów miedzi(II), bowiem po pierwsze metal ten jako pierwiastek śladowy jest szeroko rozpowszechniony w układach biologicznych i po drugie tworzy trwałe kompleksy z ligandami chelatowymi zawierającymi atomy donorowe azotu, siarki i tlenu. W tym miejscu należy również podkreślić, iż badania w tym kierunku stanowią kontynuację prac rozpoczętych wcześniej w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUM-ed, gdzie otrzymano i opisano strukturę dwóch połączeń kompleksowych pochodnych imidazolidyn-2-onu oraz imidazolidyno-2-tionu (Rycina 8):



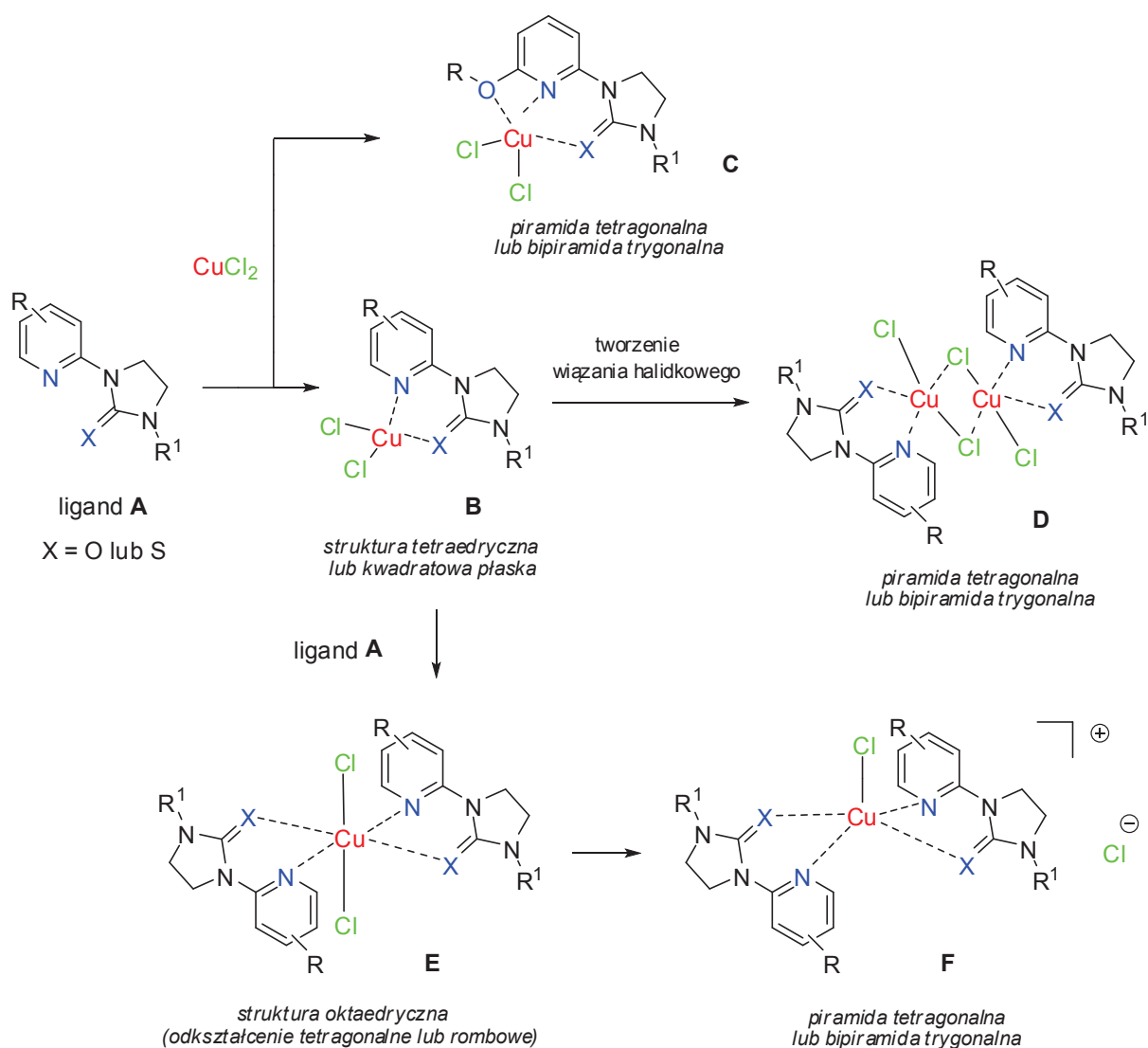
Rycina 8. Otrzymane wcześniej kompleksy chelatowe pochodnych imidazolidyn-2-onu i imidazolino-2-tionu z miedzią(II) [192]

Na Rycinie 9 przedstawiono obserwowane geometrie atomu centralnego związków kompleksowych otrzymanych na drodze reakcji *N*-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onów oraz odpowiednich tionów (struktura ligandów chelatowych **A**, X = O lub S) z chlorkiem miedzi(II). Reakcje prowadzono w roztworze DMF, alkoholu metylowego lub etylowego w temperaturze pokojowej. Kryształy nadające się do analizy rentgenograficznej otrzymywano na drodze powolnego odparowywania rozpuszczalnika. Związki zawierające podstawniki alkilowe w pozycjach 2, 3 lub 4 pirydyny oraz alkoksylowe w pozycji 3 lub 4 w pierwszym rzędzie mogą tworzyć kompleksy o konformacji *tetraedrycznej* lub *kwadratowej płaskiej* (struktura **B**), gdzie liczba koordynacyjna atomu miedzi wynosi cztery. Natomiast obecność grupy alkoksylowej

w pozycji 2 pierścienia pirydyny umożliwia tworzenie kompleksów o liczbie koordynacyjnej pięć, gdzie atom tlenu grupy alkoksylowej dysponujący dwiema parami wolnych elektronów stanowi element liganda trójkleszczowego (struktura **C**). Związki typu **B** mogą tworzyć produkty dimerowe typu **D**, w których obserwujemy wiązania halidkowe Cu---Cl---Cu. Są to wiązania o niskiej energii, stąd zakłada się, iż w środowisku wodnym wiązania halidkowe ulegają rozerwaniu i związki te w warunkach fizjologicznych występują w postaci kompleksów jednordzeniowych **B**.

Z kolei nadmiar związku chelatowego względem chlorku miedzi(II) sprzyja tworzeniu kompleksów o strukturze *oktaedrycznej* **E**. Z uwagi na nierównocенność atomów wokół jonu centralnego miedzi (N, Cl, O lub S) struktura oktaedryczna może wykazywać odkształcenie tetragonalne lub rombowe. W niniejszej pracy obserwowano tworzenie kompleksów o geometrii oktaedrycznej również wówczas, gdy do reakcji użyto równomolowe ilości związku chelatowego i soli miedzi(II).

Interesującą grupę kompleksów stanowią związki, w których liczba koordynacyjna atomu miedzi(II) wynosi pięć (struktura **F**). W tym przypadku możemy obserwować geometrię *piramidy tetragonalnej* lub *bipiramidy trygonalnej* [193].



Rycina 9. Struktury związków kompleksowych ligandów chelatowych z miedzią(II) powstających w rezultacie zmian liczby koordynacyjnej atomu centralnego

Poniżej przedstawiono wyniki badań struktury otrzymanych związków kompleksowych w oparciu o analizę widm IR, badania rentgenograficzne oraz wyniki analizy elementarnej.

W reakcjach monopodstawionych pochodnych imidazolidyn-2-onu (**31**, **43**, **59**, **67**) i imidazolidyno-2-tionu (**74** – **77**, **82**) z chlorkiem miedzi(II) otrzymano związki kompleksowe o strukturze dichloro[1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedzi(II) (**124** – **127**) oraz dichloro[1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedzi(II) (**128** – **132**), przedstawione w Tabeli 3.

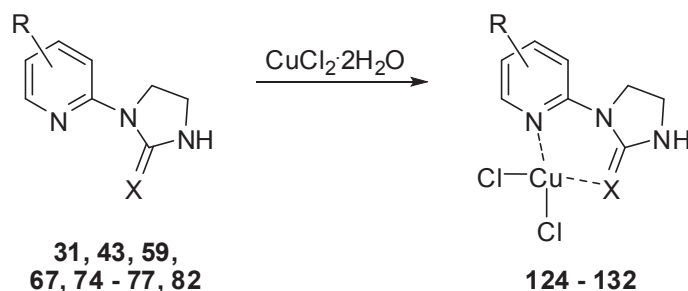


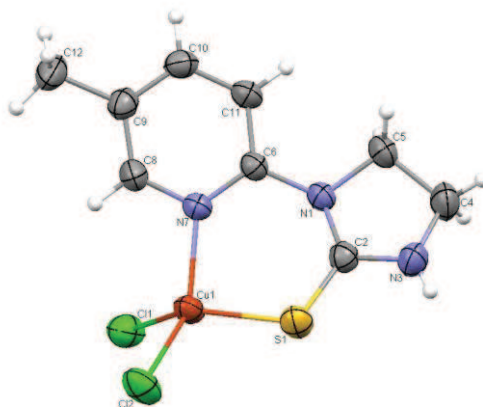
Tabela 3. Ligandy i związki kompleksowe o strukturze $LCuCl_2$ (Rycina 9, struktura **B**)

Nr liganda	Nr kompleksu	X	R	Rozpuszczalnik (wydajność %)
67	124	O	H	C_2H_5OH (55)
31	125	O	4- CH_3	CH_3OH (65)
43	126	O	4- OCH_3	C_2H_5OH (47)
59	127	O	4- OC_2H_5 , 6- CH_3	C_2H_5OH (87)
74	128	S	H	C_2H_5OH (74)
75	129	S	6- CH_3	C_2H_5OH (65)
76	130	S	5- CH_3	C_2H_5OH (59)
82	131	S	4- $C(CH_3)_3$	C_2H_5OH (76)
77	132	S	4- C_6H_5	C_2H_5OH (59)

Strukturę tych związków określono w oparciu o wyniki analizy elementarnej oraz analizy widm IR, w których obserwowano przesunięcia absorpcji grup funkcyjnych $C=O$ i $C=N$, uczestniczących w tworzeniu kompleksów z jonem metalu. Przykładowo, pasmo drgań walencyjnych grupy karbonylowej imidazolidyn-2-onu (**67**) występujące przy 1698 cm^{-1} , w widmie kompleksu (**124**) przesunięte jest w kierunku niższych liczb falowych (1675 cm^{-1}), co jest rezultatem wydłużenia a zarazem osłabienia wiązania $C=O$. Z kolei drgania rozciągające $C=N$ pierścienia pirydyny związku **67** występujące przy 1591 cm^{-1} ulegają przesunięciu w kierunku wyższych liczb falowych (1606 cm^{-1}), co wskazuje, iż w wytworzonym kompleksie **124** elektrony π pierścienia azyny przesuwają się w kierunku atomu azotu, wzmacniając stałą siłową wiązania $C=N$.

Najbardziej miarodajne wyniki dotyczące struktury związków kompleksowych uzyskujemy jednak dzięki badaniom rentgenograficznym monokryształów. Pośród kompleksów o strukturze $LCuCl_2$ do badań rentgenograficznych przekazano kryształy pochodnej imidazolidyno-2-tionu **130** (Struktura **B**, Rycina 9), które posiadają barwę

zieloną i krystalizują w układzie trójskośnym. Rysunek ORTEP kompleksu miedzi(II) z 1-(5-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tionem (**130**) przedstawiono na Rycinie 10:



Rycina 10. ORTEP związku **130**

Badany kompleks monometaliczny posiada liczbę koordynacyjną 4. Wybrane długości wiązań i kąty pomiędzy atomami, które wyznaczają geometrię rdzenia przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Długości wiązań i kąty w kompleksie **130**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1-Cl1	2,261(1)	Cl1-Cu1-Cl2	100,99(3)
Cu1-Cl2	2,2139(6)	Cl1-Cu1-S1	141,86(3)
Cu1-N7	1,977(1)	Cl1-Cu1-N7	97,01(6)
Cu1-S1	2,2324(8)	Cl2-Cu1-N7	139,51(6)
		Cl2-Cu1-S1	93,25(3)
		S1-Cu1-N7	94,50(6)

Geometrię uśrednioną układu określono w oparciu o równanie opisane przez D. Venkataramana i współpracowników w 1997 roku [194]:

$$\Delta\Theta = \frac{\sum_{i=1}^{\frac{n}{2}(n-1)} |\Theta_i - \Theta^{\circ}_i|}{\frac{n}{2}(n-1)}$$

Równanie 1.

gdzie:

- n – liczba koordynacyjna
- Θ_i – wartości kątów obserwowanej struktury
- Θ_i^o – odpowiadające wartości kątów dla konfiguracji geometrycznej danej liczby
- $\Delta\Theta$ – wyznaczona wartość wzajemnej zależności wielościanu

W przypadku badanego kompleksu o liczbie koordynacyjnej $n = 4$, liczba kątów walencyjnych $< L-Cu-L$, zgodnie z wzorem $n = (n/2) \times (n-1)$, wynosi 6. Geometria układu może być:

- *kwadratowa płaska* o kątach idealnych 90, 90, 90, 90, 180, 180 (°)
- *tetraedryczna* o kątach idealnych 109,5; 109,5; 109,5; 109,5; 109,5; 109,5 (°)
- *piramida trygonalna* o kątach idealnych 90, 90, 90, 120, 120, 120 (°).

Porównanie wartości kątów obserwowanych w strukturze badanego kompleksu z wartościami idealnych kątów poszczególnych geometrii, tj. wyznaczenie wartości $\Delta\Theta$ (X vs Y vs Z) wskazuje, że w przypadku kompleksu **130** mamy do czynienia z geometrią zbliżoną do *kwadratowej płaskiej*.

Geometria kwadratowa płaska dla rdzenia kompleksu **130**

Θ_i	Θ_i^o		moduł różnicy
97,01	90		7,01
93,25	90		3,25
100,99	90		10,99
141,86	180		38,14
139,51	180		40,49
94,50	90		4,50
		Σ	104,38

$$\Delta\Theta = \frac{\sum_1^{\frac{4}{2}(4-1)} |104,38|}{\frac{4}{2}(4-1)} = \frac{\sum_1^6 |104,38|}{6} = 17,40$$

Geometria tetraedyczna rdzenia kompleksu **130**

Θ_i	Θ_i^0		moduł różnicy
100,99	109,5		8,51
141,86	109,5		32,36
97,01	109,5		12,49
139,51	109,5		30,01
93,25	109,5		16,25
94,50	109,5		15,00
		Σ	114,62

$$\Delta\Theta = \frac{\sum_1^{\frac{4}{2}(4-1)} |114,62|}{\frac{4}{2}(4-1)} = \frac{\sum_1^6 |114,62|}{6} = 19,10$$

Geometria piramidy trygonalnej dla rdzenia kompleksu **130**

Θ_i	Θ_i^0		moduł różnicy
97,01	90		7,01
93,25	120		26,75
100,99	120		19,01
141,86	120		21,86
139,51	90		49,51
94,50	90		4,50
		Σ	128,64

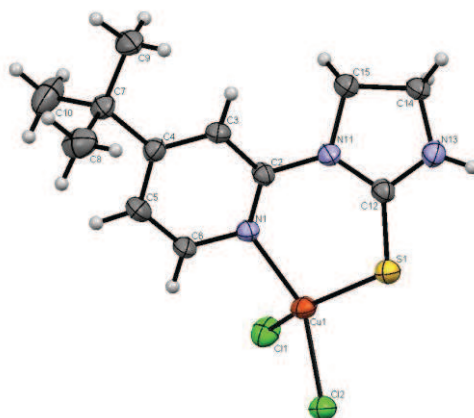
$$\Delta\Theta = \frac{\sum_1^{\frac{4}{2}(4-1)} |128,64|}{\frac{4}{2}(4-1)} = \frac{\sum_1^6 |128,64|}{6} = 21,44$$

Porównanie widm w podczerwieni (IR) ligandów siarkowych oraz odpowiadających im związków kompleksowych także pozwala wyciągnąć wnioski dotyczące udziału poszczególnych atomów w tworzeniu wiązań koordynacyjnych z atomami metalu. Tak więc, pasmo odpowiadające drganiom rozciągającym C=N pierścienia pirydyny występujące w widmie 1-(5-metylopirydyn-2-yl)imidazolidyno-2-tionu (**76**) ulega przesunięciu w kompleksie (**130**) w kierunku wyższych liczb falowych i występuje przy 1613 cm^{-1} , co potwierdza udział wolnej pary elektronowej atomu azotu

o hybrydyzacji sp^2 pierścienia pirydyny. Natomiast występujące w widmie liganda **76** pasmo drgań walencyjnych grupy tiokarbonylowej C=S przy 1238 cm^{-1} przesuwa się w kierunku niższych liczb falowych i w kompleksie **130** znajdujemy je przy 1232 cm^{-1} , co wskazuje na udział atomu siarki w tworzeniu wiązania C=S---Cu(II).

Istotnych informacji dostarcza także porównanie widm IR w zakresie charakterystycznym dla występowania pasm drgań rozciągających N-H. W związku wyjściowym **76** absorpcja pojawia się przy 3271 cm^{-1} , natomiast w związku koordynacyjnym **130** ulega przesunięciu do wartości 3202 cm^{-1} , co jest wynikiem zaangażowania sąsiadującej grupy C=S w tworzenie kompleksu.

Analogiczną strukturę posiada związek kompleksowy **131** (Rycina 11), który otrzymano w postaci dobrze wykształconych ciemnozielonych monokryształów w reakcji liganda **82** z chlorkiem miedzi(II). Kompleks **131** stanowi monometaliczną cząsteczkę, w której centralny atom miedzi posiada liczbę koordynacyjną 4. Związek krystalizuje w układzie rombowym o następujących wartościach stałych sieciowych: $a = 14,6475(9)$, $b = 11,3493(8)$, $c = 18,1891(13)$, kąty $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, komórka elementarna $P bca$. Długości wiązań i kąty zostały przedstawione w Tabeli 5:

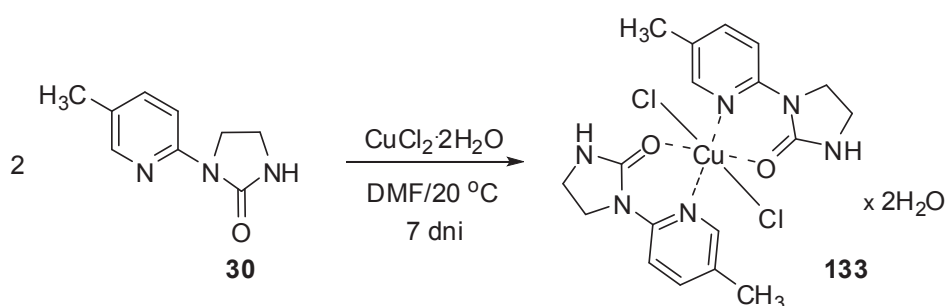


Rycina 11. ORTEP związku **131**

Tabela 5. Długości wiązań i kąty w związku kompleksowym **131**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1-Cl1	2,239(3)	Cl1-Cu1-Cl2	96,9(1)
Cu1-Cl2	2,243(3)	Cl2-Cu1-S1	103,2(1)
Cu1-N1	2,011(6)	Cl1-Cu1-S1	146,47(9)
Cu1-S1	2,245(2)	Cl2-Cu1-N1	143,0(2)
		Cl1-Cu1-N1	97,2(2)
		Cl2-Cu1-S1	90,87(9)

Odmienny typ kompleksu otrzymano na drodze reakcji 1-(5-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (**30**) z chlorkiem miedzi(II). W tym przypadku zastosowanie rozpuszczalników protonowych, takich jak metanol lub etanol, nie pozwalało na otrzymanie kompleksu w czystej postaci, zatem reakcję prowadzono w roztworze dimetyloformamidu (DMF), odparowując powoli rozpuszczalnik w temperaturze pokojowej. Po upływie tygodnia otrzymano ciemnozielone kryształy nadające się do analizy rentgenostrukturalnej. Okazało się, iż pomimo użycia dwukrotnego nadmiaru soli miedziowej, produkt zawierał dwie cząsteczki obojętnego liganda dwukleszczowego i jedną cząsteczkę soli. Ponadto, w kryształach występują 2 cząsteczki wody, które nie są związane wiązaniem koordynacyjnym z atomem miedzi (kompleks **133**) (Schemat 32):



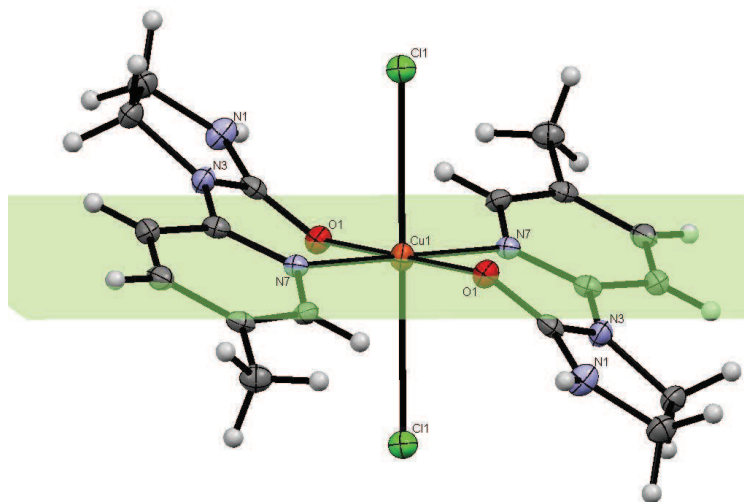
Schemat 32. Synteza kompleksu miedzi(II) z 1-(5-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onem

Związek kompleksowy **133** krystalizuje w układzie jednoskośnym, gdzie $a = 12,3708(7)$, $b = 13,6659(5)$, $c = 13,1220(16)$ Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 109.417(10)^\circ$, grupa przestrzenna $C 2/c$. W asymetrycznej części komórki elementarnej znajduje się cząsteczka jednordzeniowego kompleksu $[\text{CuL}_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Atom centralny, jakim jest miedź(II), posiada liczbę koordynacyjną 6. Długości wiązań oraz wybrane kąty opisujące geometrię kompleksu **133** przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Długości wiązań i kąty w kompleksie **133**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1-Cl1	2,8254(8)	O1-Cu1-N7	88,31(8)
Cu1-N7	2,019(2)	N7-Cu1-O1	91,69(8)
Cu1-O1	1,950(2)	Cl1-Cu1-O1	92,31(6)
		O1-Cu1-Cl1	87,69(6)
		N7-Cu1-Cl1	90,71(6)
		O1-Cu1-O1	180,00(8)
		N7-Cu1-N7	180,00(9)
		Cl1-Cu1-Cl1	180,00(2)

Kąty idealnego oktaedru wynoszą odpowiednio: 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 180, 180, 180 (°) [194]. Rozwiązanie Równania 1 wskazuje, że geometrię tego układu najlepiej opisuje struktura oktaedryczna z odkształceniem rombowym, której podstawę ograniczają atomy O1, N7 i Cu1 leżące w jednej płaszczyźnie (Rycina 12):

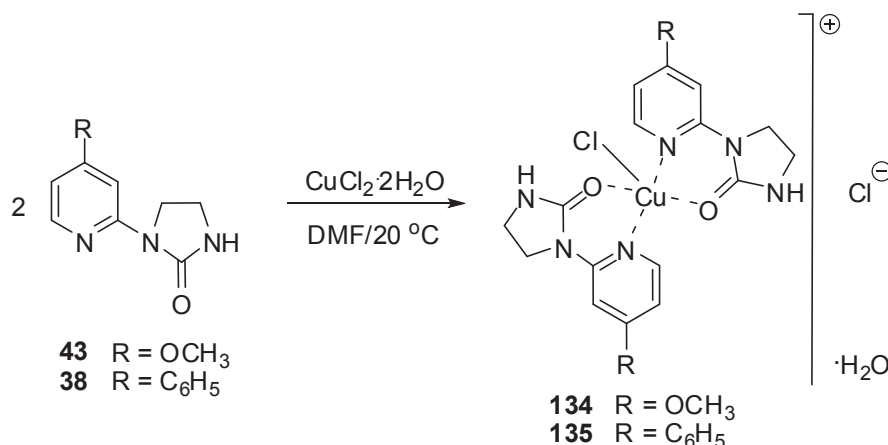


Rycina 12. Rysunek ORTEP kompleksu **133** z wyznaczoną płaszczyzną podstawy *bipiramidy tetragonalnej*

W konfiguracji typu E (Rycina 9) obserwujemy zdeformowany oktaedr z czterema krótkimi wiązaniami tworzącymi rombową konfigurację płaską i dwoma długimi wiązaniami *trans* powstającymi na skutek efektu Jahn-Tellera. Tego typu odkształcenie idealnego układu oktaedrycznego jest często spotykane w kompleksach metali przejściowych, w tym miedzi [195].

Powyższe wyniki potwierdzają istotny wpływ środowiska reakcji na strukturę tworzonych kompleksów. W rozpuszczalnikach protonowych preferowane jest tworzenie kompleksów o strukturze $[\text{CuL}]\text{Cl}_2$, natomiast w rozpuszczalniku aprotonowym, takim jak DMF, mogą powstawać kompleksy $[\text{CuL}_2]\text{Cl}_2$.

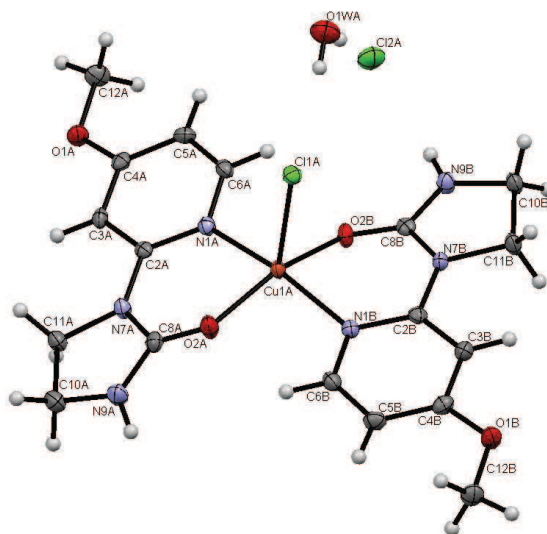
W tym kontekście warto zwrócić uwagę na fakt, iż w kompleksach o strukturze oktaedrycznej z odkształceniem rombowym $[\text{CuL}_2]\text{Cl}_2$ wiązania Cu-Cl w pozycji *trans* są wydłużone (2,8254(8) Å – Tabela 6), a więc stosunkowo słabe. Sprawia to, że w środowisku polarnym jeden z jonów Cl^- może ulec oddysocjowaniu od jonu centralnego z wytworzeniem kompleksu o strukturze soli $\{[\text{CuL}_2]\text{Cl}\}^+ \text{Cl}^-$. Kompleksy tego typu otrzymano na drodze reakcji chlorku miedzi(II) z 1-(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onem (**43**) oraz 1-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onem (**38**) (Schemat 33):



Schemat 33. Struktura kompleksów **134** i **135**

Związek kompleksowy $\{[\text{CuL}_2]\text{Cl}\}^+ \text{Cl}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**134**) krystalizuje w układzie jednoskośnym, gdzie stałe sieciowe: $a = 10,916(10)$, $b = 13,4955(2)$, $c = 15,1544(2)$ Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 107,4295(15)^\circ$, grupa przestrzenna $P2_1$. Atom centralny miedzi posiada liczbę koordynacyjną 5 i jest chelatowany przez dwa obojętne ligandy, czego efektem jest wytworzenie dwóch sześciocłonowych zniekształconych pierścieni heterocyklicznych składających się z atomów -Cu1A-N1A-C2A-N7A-C8A-O2A- oraz -Cu1A-N1B-C2B-N7B-C8B-O2B-. Do jonu miedzi(II) koordynuje ponadto aksjalny atom chloru Cl1A, przy czym długość wiązania Cu-Cl wynosi 2,4910(5) Å, która jest znacznie mniejsza, niż w omawianym powyżej kompleksie oktaedrycznym, a więc wiązanie Cu1A-Cl1A jest bardziej odporne na dysocjację lub hydrolizę. Przeciwnie dla obdarzonego ładunkiem

dotatnim kompleksu jest anion chlorkowy Cl2A położony ekwatorialnie w odległości 5,398 Å od jonu miedzi(II) (Rycina 13):



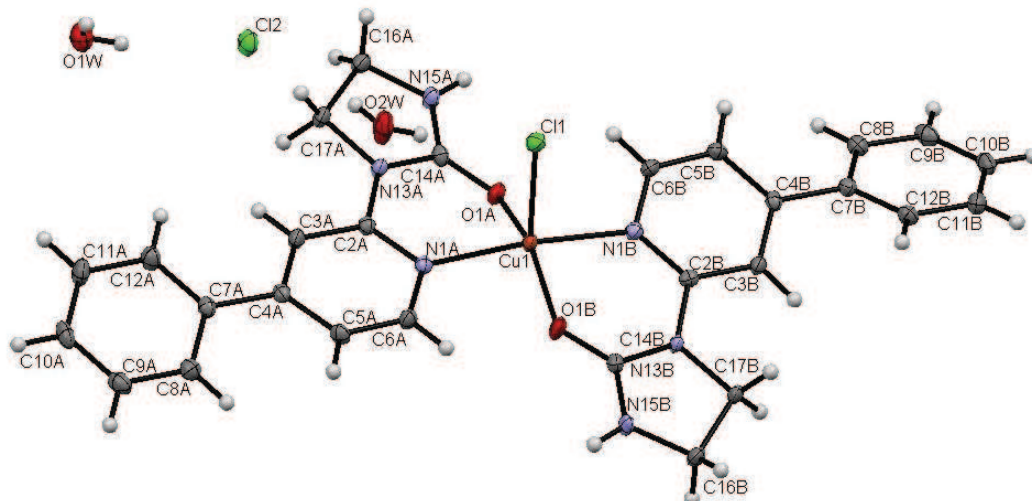
Rycina 13. Rysunek ORTEP kompleksu **134**

Długości wiązań i kąty w opisywanym kompleksie **134** przedstawiono w Tabeli 7. Po rozwiązaniu Równania 1, geometrię atomu centralnego można opisać jako odkształconą *piramidę kwadratową* (Struktura **F**, Rycina 9).

Tabela 7. Długości wiązań i kąty w kompleksie **134**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1A-Cl1A	2,4910(5)	N1B-Cu1A-Cl1A	90,04(5)
Cu1A-N1A	2,031(1)	O2A-Cu1A-Cl1A	105,98(5)
Cu1A-N1B	2,044(2)	N1A-Cu1A-Cl1A	97,78(5)
Cu1A-O2A	1,928(2)	O2B-Cu1A-Cl1A	94,12(5)
Cu1A-O2B	1,948(2)	O2B-Cu1A-N1A	88,03(7)
		N1A-Cu1A-O2A	89,02(7)
		O2A-Cu1A-N1B	89,78(7)
		O2B-Cu1A-N1B	88,65(7)
		O2A-Cu1A-O2B	159,90(6)
		N1B-Cu1A-N1A	166,96(7)

Kompleks o analogicznej strukturze opisany wzorem **135** przedstawiono na Rycinie 14, a odpowiednie kąty i długości wiązań w Tabeli 8:



Rycina 14. ORTEP związku **135**

Tabela 8. Długości wiązań i kąty w kompleksie **135**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1-Cl1	2,4274(5)	Cl1-Cu1-O1A	101,91(4)
Cu1-N1A	2,053(2)	Cl1-Cu1-O1B	107,23(4)
Cu1-N1B	2,041(2)	O1A-Cu1-O1B	150,84(6)
Cu1-O1A	1,967(1)	N1A-Cu1-O1A	87,52(6)
Cu1-O1B	1,922(1)	N1A-Cu1-Cl1	94,08(5)
		N1A-Cu1-N1B	171,28(6)
		N1A-Cu1-O1B	89,42(6)
		N1B-Cu1-Cl1	94,58(5)
		N1B-Cu1-O1A	89,74(6)
		N1B-Cu1-O1B	88,95(6)

Z kolei poddając ligand **38** reakcji z chlorkiem miedzi(II) w roztworze DMF, obok przedstawionego powyżej kompleksu **135** otrzymano kryształy związku **136** o strukturze $\{[\text{CuL}_2]\text{Cl}\}^+ \text{CuCl}_3^- \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMF}$ (Rycina 15):

Tabela 9. Długości wiązań i kąty związku **136**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1-Cl1	2,4877(6)	Cl1-Cu1-O1A	111,06(5)
Cu1-N1A	2,019(2)	Cl1-Cu1-O1B	92,85(5)
Cu1-N1B	2,015(2)	O1A-Cu1-O1B	156,09(7)
Cu1-O1A	1,946(2)	N1A-Cu1-O1A	86,87(7)
Cu1-O1B	1,964(2)	N1A-Cu1-Cl1	97,44(6)
Cu2-Cl2	2,195(1)	N1A-Cu1-N1B	172,10(8)
Cu2-Cl3	2,3018(8)	N1A-Cu1-O1B	89,79(7)
		N1B-Cu1-Cl1	90,45(6)
		N1B-Cu1-O1A	89,95(7)
		N1B-Cu1-O1B	90,19(7)
		Cl2-Cu2-Cl3	120,59(4)
		Cl3-Cu2-Cl3	118,81(3)

Z uwagi na fakt, iż związków kompleksowych **135** i **136**, stanowiących mieszaninę kryształów o nieznacznie zróżnicowanej barwie (**135** – jasnozielony, **136** – ciemnozielony), nie można rozdzielić mechanicznie, nie zostały one przekazane do badań biologicznych.

W reakcjach szeregu pochodnych imidazolidyn-2-onu podstawionych w pozycji N-1 (**68**, **84** – **88**, **90**, **92**, **98**, **100** i **101**) z chlorkiem miedzi(II) otrzymano związki kompleksowe **137** – **147** o strukturze dimerycznej, utworzonej za pośrednictwem wiązań halidkowych (Struktura **D**, Rycina 9 – Tabela 10):

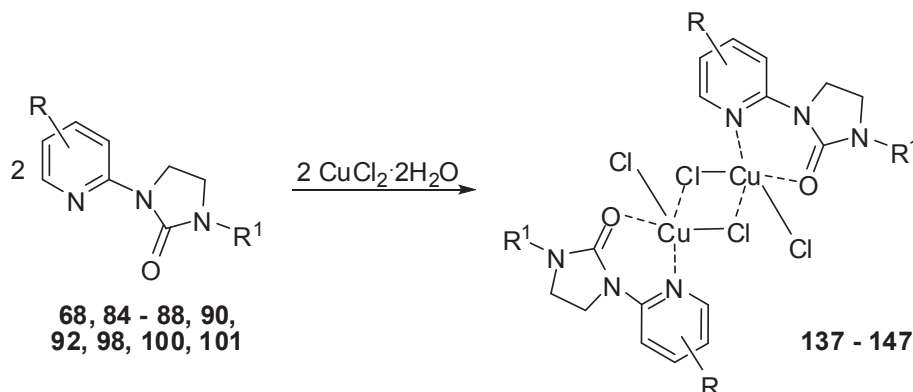
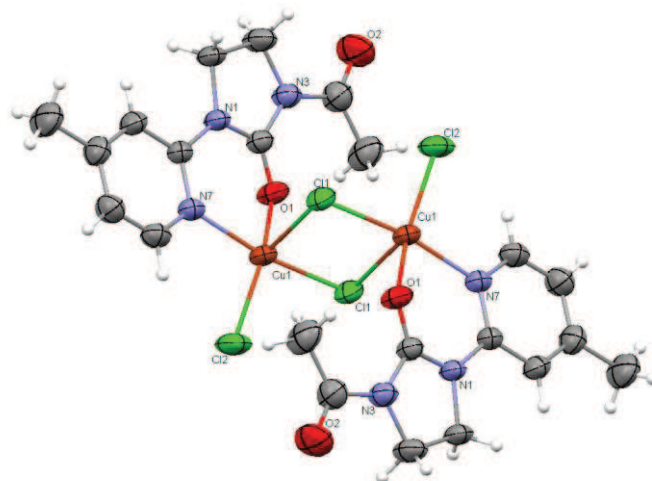


Tabela 10. Ligandy i związki kompleksowe o strukturze halidkowej $L_2Cu_2Cl_4$

Nr liganda	Nr kompleksu	R	R ¹	Rozpuszczalnik (wydajność %)
84	137	5-CH ₃	COCH ₃	C ₂ H ₅ OH (50)
85	138	4-CH ₃	COCH ₃	C ₂ H ₅ OH (62)
86	139	4-C(CH ₃) ₃	COCH ₃	C ₂ H ₅ OH (53)
87	140	4-C ₆ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅ OH (95)
88	141	4-(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅ OH (56)
90	142	4-OCH ₃	COCH ₃	C ₂ H ₅ OH (69)
92	143	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅ OH (49)
98	144	4-CH ₃	COC ₃ H ₇	C ₂ H ₅ OH (93)
100	145	4-C ₆ H ₅	COC ₃ H ₇	C ₂ H ₅ OH (77)
101	146	4-OCH ₃	COC ₃ H ₇	C ₂ H ₅ OH (66)
68	147	H	2-pirydył	C ₂ H ₅ OH (77)

Badania rentgenograficzne kompleksów halidkowych (Struktura **D**, Rycina 9) przeprowadzono dla monokryształów dichloro[1-acetylo-3-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedzi(II) (**138**) (Rycina 16) oraz dichloro[1,3-bis(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedzi(II) (**147**) (Rycina 17).

Związek kompleksowy **138** krystalizuje w układzie trójskośnym, gdzie wartości stałych sieciowych wynoszą odpowiednio: $a = 8,6259(2)$, $b = 9,2649(3)$, $c = 10,4228(3)$, $\alpha = 102,178(3)^\circ$, $\beta = 98,752(2)^\circ$, $\gamma = 116,880(3)^\circ$, grupa przestrzenna $P-1$. Atom centralny miedzi posiada liczbę koordynacyjną 5. Atom tlenu grupy acetylowej nie bierze udziału w koordynacji metalu. Wybrane długości wiązań i kątów walencyjnych zebrano w Tabeli 11. Wyznaczona z Równania 1 wartość $\Delta\Theta = 8,71$ wskazuje, iż w omawianym kompleksie **138** mamy do czynienia z konformacją *piramidy tetragonalnej* (dla *bipiramidy trygonalnej* $\Delta\Theta = 9,65$). Należy podkreślić, iż utworzone wiązania halidkowe pomiędzy atomami Cu---Cl---Cu istniejące w monokryształach, ze względu na niską trwałość w roztworach wodnych ulegają rozerwaniu, stąd określając masę molową kompleksów tego typu przyjmujemy, iż ich masa odpowiada strukturze $LCuCl_2$.

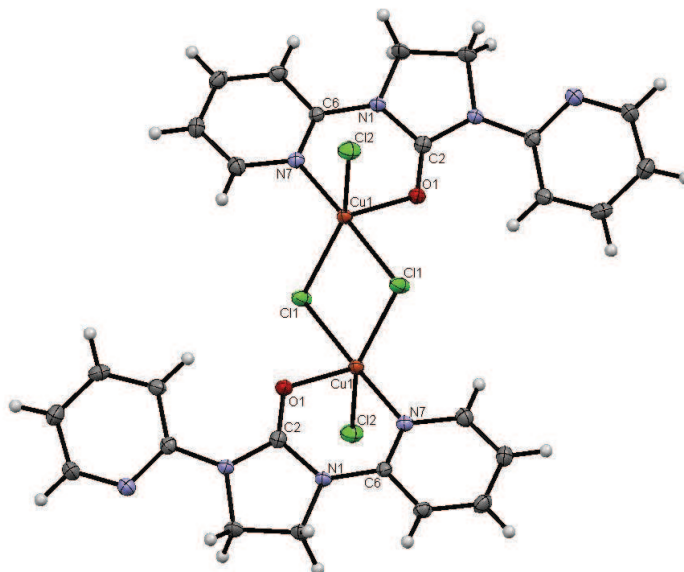


Rycina 16. ORTEP kompleksu **138**

Tabela 11. Długości wiązań i kąty w związku **138**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cl1-Cu1	2,2889(1)	Cl1-Cu1-O1	85,15
Cl1-Cu1	2,6261(5)	O1-Cu1-N7	86,80
Cl2-Cu1	2,2349(1)	Cl2-Cu1-N7	97,38
Cu1-N7	2,0651(1)	Cl1-Cu1-Cl2	92,09
Cu1-O1	1,9829(1)	N7-Cu1-Cl1	170,49
		O1-Cu1-Cl2	152,31
		Cl1-Cu1-O1	94,23(1)
		Cl1-Cu1-N7	85,37(1)
		Cl1-Cu1-Cl2	113,35(1)
		Cl1-Cu1-Cl1	90,15(1)

Związek kompleksowy **147** (Rycina 17) krystalizuje w układzie jednoskośnym, grupa przestrzenna $P 2_1/n$, o następujących stałych sieciowych: $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 90,716(10)^\circ$, $a = 7,83450(10)$, $b = 16,3329(2)$, $c = 10,8358(2)$. Liczba koordynacyjna atomu centralnego wynosi 5, atomy -Cu1-O1-C2-N1-C6-N7- tworzą prawie płaski sześciocłonowy pierścień. Jeden z pierścieni pirydyny przyjmuje korzystniejszą energetycznie konformację E w stosunku do pierścienia imidazolidyn-2-onu. Wyznaczona z Równania 1 wartość wzajemnej zależności wielościanu $\Delta\Theta = 7,81$ wskazuje, iż mamy do czynienia z geometrią *piramidy tetragonalnej*. Wybrane kąty oraz długości wiązań rdzenia kompleksu **147** zestawiono w Tabeli 12.



Rycina 17. ORTEP związku **147**

Tabela 12. Długości wiązań i kąty w związku **147**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cl1-Cu1	2,3260(5)	Cl1-Cu1-Cl1	85,06(2)
Cl1-Cu1	2,3064(6)	Cl1-Cu1-Cl2	92,25(2)
Cl2-Cu1	2,2492(5)	N7-Cu1-Cl2	91,17(5)
Cu1-N7	2,014(2)	Cl1-Cu1-N7	91,72(5)
Cu1-O1	2,143(1)	O1-Cu1-Cl1	92,84(4)
		O1-Cu1-Cl1	102,79(4)
		O1-Cu1-N7	86,65(6)
		O1-Cu1-Cl2	106,24(4)
		N7-Cu1-Cl1	176,55(4)
		Cl1-Cu1-Cl2	150,94(2)

Kolejną klasę kompleksów **C** (Rycina 9) otrzymano w reakcjach imidazolidyn-2-onów **42**, **46**, **54**, **56** i **60** oraz imidazolidyno-2-tionu **78**, zawierających podstawnik alkoksylowy w pozycji 6 pierścienia pirydyny z chlorkiem miedzi(II). Związki kompleksowe **148** – **153** charakteryzują się barwą żółtą lub brązową, o różnym stopniu intensywności (Tabela 13):

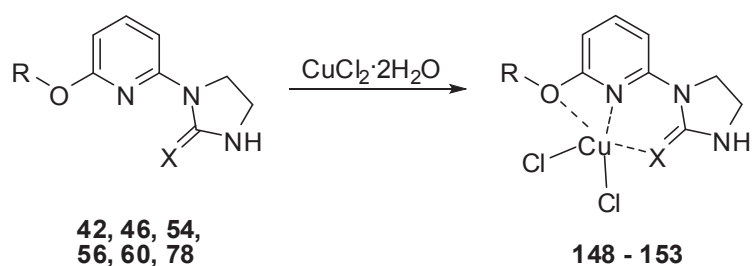
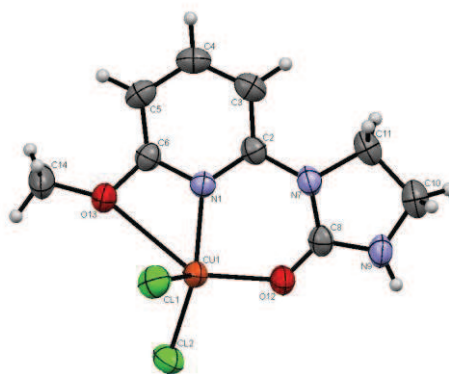


Tabela 13. Ligandy i związki kompleksowe o strukturze $LCuCl_2$ (Rycina 9, struktura C)

Nr liganda	Nr kompleksu	X	R	Rozpuszczalnik (wydajność %)
42	148	O	CH ₃	C ₂ H ₅ OH (91)
46	149	O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OH (23)
54	150	O	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ OH (68)
56	151	O	<i>i</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ OH (56)
60	152	O	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅ OH (48)
78	153	S	CH ₃	C ₂ H ₅ OH (49)

Przykładowo związek **148** (Rycina 18) jest monometaliczną cząsteczką $LCuCl_2$, w której miedź(II) stanowi atom centralny, krystalizującą w układzie trójskośnym, o następujących stałych sieciowych: $a = 7,3569(8)$, $b = 8,7648(8)$, $c = 9,7086(10)$, $\alpha = 86,242(8)^\circ$, $\beta = 86,557(9)^\circ$, $\gamma = 77,925(9)^\circ$, grupa przestrzenna $P - 1$. Liczba koordynacyjna wynosi 5, ponieważ wolna para elektronowa na atomie tlenu podstawnika metoksyłowego w pozycji 6 pierścienia pirydyny tworzy wiązanie koordynacyjne z atomem miedzi(II). Geometrię układu w oparciu o rozwiązanie Równania 1 najlepiej opisuje *bipiramida trygonalna* ($\Delta\Theta = 17,22$). Między atomami -Cu1-N1-C2-N7-C8-O12- tworzy się pierścień sześcioczłonowy, natomiast atomy -Cu1-N1-C6-O13- formują pierścień czteroczłonowy o znacznym naprężeniu. Długość wiązania między atomami Cu1 oraz O13 jest dłuższa (2,647 Å), niż między atomem Cu1 a atomem tlenu grupy karbonyłowej (O12), która wynosi 1,994 Å. Długości wiązań oraz kąty opisujące geometrię rdzenia tego związku zestawiono w Tabeli 14.



Rycina 18. ORTEP związku **148**

Tabela 14. Długości wiązań i kąty w związku **148**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1-Cl1	2,2325(2)	Cl1-Cu1-Cl2	104,23
Cu1-Cl2	2,1848(2)	N1-Cu1-Cl2	147,16
Cu1-O12	1,9943(2)	O12-Cu1-Cl2	94,11
Cu1-O13	2,6472(3)	O13-Cu1-Cl2	104,53
Cu1-N1	1,9754(2)	N1-Cu1-O12	88,06
		O12-Cu1-O13	134,79
		O12-Cu1-Cl1	130,17
		O13-Cu1-N1	54,71
		O13-Cu1-Cl1	84,85
		N1-Cu1-Cl1	99,10

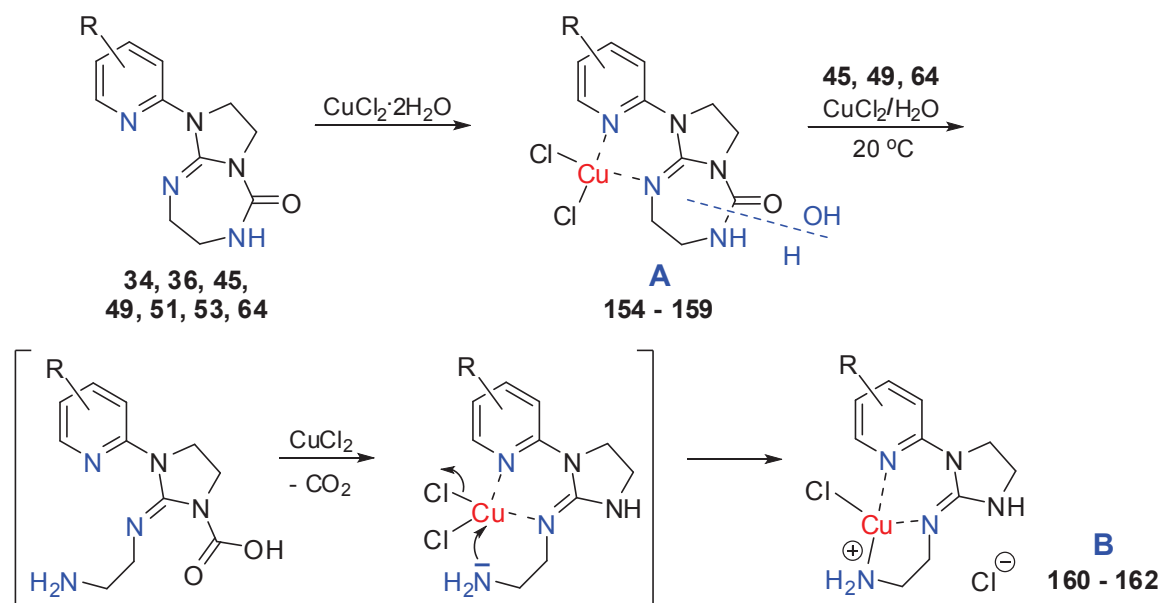
3.6. Otrzymanie i struktura kompleksów chelatowych miedzi(II) z pochodnymi 1-(R-pirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu

Układ 1-(R-pirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]-triazepin-5(6*H*)-onu stanowi dogodny ligand dwukleszczowy z uwagi na obecność wolnych par elektronowych na atomach azotu pirydyny i N-9 triazepinonu. Tak więc, w reakcjach ligandów **34**, **36**, **49**, **51**, **53** i **64** z chlorkiem miedzi(II), prowadzonych w dimetyloformamidzie lub etanolu w temperaturze pokojowej uzyskano jednordzeniowe kompleksy dwukleszczowe CuCl₂L (**A**) **154** - **159**. W przypadku ligandów **45** (R = 4-OCH₃), **49** (R = 4-OC₂H₅) oraz **64** (R = 4-OCH₂CH(CH₃)₂) w roztworze DMF

uzyskano natomiast trójkleszczowe kompleksy etylenodiaminy (**B**) **160** – **162**, stanowiące produkty hydrolizy i dekarboksylacji kompleksów typu **A**. (Schemat 34).

W obecności jonów miedzi(II) zawartych w roztworze następuje hydroliza wiązania amidowego pierścienia 2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu, połączona z utratą cząsteczki ditlenku węgla w wytworzonej pierwotnie pochodnej kwasu karbaminowego. Utworzona na tej drodze pochodna etylenodiaminy stanowi ligand trójkleszczowy dla atomu miedzi. Otrzymanie tego typu kompleksów w dużej mierze zależało od efektów elektronowych, jakie wywołują podstawniki obecne w pozycji 4 pierścienia pirydyny. Obecność grupy alkilowej o słabych właściwościach elektronodonorowych sprzyjała tworzeniu trwałych kompleksów typu **A**, natomiast związki zawierające grupę alkoksylową o silnych właściwościach elektrodonorowych prowadziły do wytworzenia produktów hydrolizy typu **B**. Wpływ rozpuszczalnika na przebieg omawianej reakcji obrazuje reakcja związku **49** (R = 4-OC₂H₅) z chlorkiem miedzi(II), bowiem w rozpuszczalniku protonowym (etanol) otrzymano kompleks dwukleszczowy typu **A** (**156**), zaś w roztworze DMF powstawał kompleks trójkleszczowy typu **B** (**161**).

Biorąc pod uwagę fakt, iż we wszystkich reakcjach stosowano identyczne ilości molowe substratów, można założyć, że hydroliza wiązania NH-CO triazepinonu katalizowana jest przez początkowo wytworzony kompleks miedzi(II) typu **A**, nie zaś obecną w roztworze sól chlorku miedzi(II). Dane eksperymentalne poniższych reakcji przedstawiono w Tabeli 15.

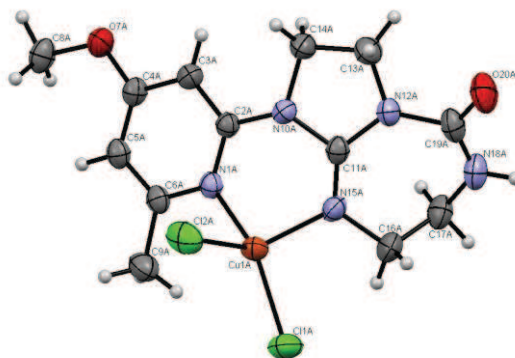


Schemat 34. Reakcja pochodnych triazepinonu z chlorkiem miedzi(II)

Tabela 15.

Nr liganda	R	Nr kompleksu typu A (rozpuszczalnik, czas przewodzenia reakcji, wydajność)	Nr kompleksu typu B (rozpuszczalnik, czas przewodzenia reakcji, wydajność)
34	4-C ₂ H ₅	154 (etanol, 2h, 53%)	-
36	4,5-di-CH ₃	155 (DMF, 7 dni, 62%)	-
45	4-OCH ₃	-	160 (DMF, 14 dni, 35%)
49	4-OC ₂ H ₅	156 (etanol, 24 h, 62%,)	161 (DMF, 14 dni, 29%)
53	4-OCH ₃ , 6-CH ₃	157 (DMF, 14 dni, 54%)	-
64	4-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	158 (DMF, 3 dni, 42%)	162 (DMF, 10 dni, 37%)
51	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	159 (DMF, 7 dni, 57%)	-

Uzyskane w wyniku powolnego odparowywania roztworu monokryształy kompleksu **157** nadawały się do analizy rentgenograficznej (Rycina 19). Związek **157** krystalizuje w układzie rombowym o następujących wartościach stałych sieciowych: $a = 15,2862(2)$, $b = 7,81790(10)$, $c = 31,2710(4)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, grupa przestrzenna $Pca2_1$. W asymetrycznej części komórki elementarnej lokalizuje się monometaliczna cząsteczka związku kompleksowego LCuCl₂. Atomem centralnym jest atom miedzi(II) Cu1A, do którego koordynuje ligand dwukleszczowy oraz dwa atomy chloru (Cl1A i Cl2A). W ten sposób zostaje utworzony sześciocłonowy pierścień chelatowy -Cu1A-N1A-C2A-N10A-C11A-N15A-, gdzie liczba koordynacyjna atomu centralnego wynosi 4. Geometrię wyznaczoną w oparciu o Równanie 1 najlepiej opisuje *piramida trygonalna*. Wybrane długości wiązań oraz kąty pomiędzy poszczególnymi atomami zebrano w Tabeli 16.

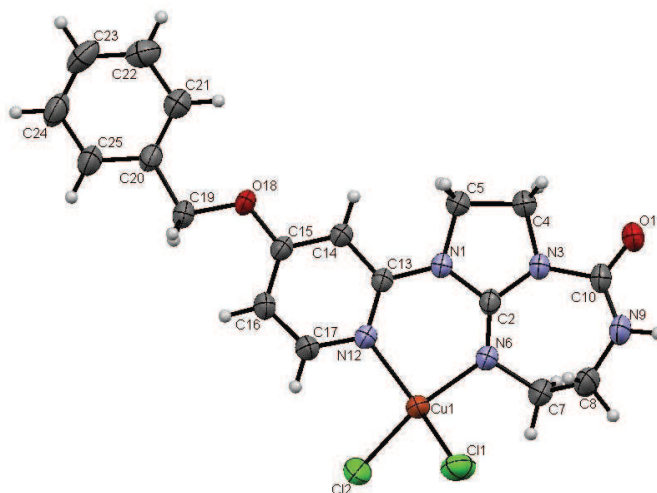


Rycina 19. ORTEP kompleksu miedzi(II) 1-(4-metoksy-6-metylopyridyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu (**157**)

Tabela 16. Długości wiązań i kąty w związku kompleksowym **157**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1A-Cl1A	2.211(1)	Cl1A-Cu1A-Cl2A	102.09(4)
Cu1A-Cl2A	2.240(1)	N1A-Cu1A-Cl2A	90.53(8)
Cu1A-N1A	1.965(3)	N15A-Cu1A-N1A	87.3(1)
Cu1A-N15A	1.992(3)	Cl1A-Cu1A-N15A	100.65(8)
		N15A-Cu1A-Cl2A	137.56(8)
		N1A-Cu1A-Cl1A	149.83(9)

Analogiczny związek kompleksowy **159** (Rycina 20) o wzorze sumarycznym $C_{18}H_{19}Cl_2CuN_5O_2$ krystalizuje w układzie trójskośnym, o następujących wartościach stałych sieciowych: $a = 9,0149(3)$, $b = 10,4252(3)$, $c = 11,6544(4)$ Å, $\alpha = 70,806(3)^\circ$, $\beta = 77,977(3)^\circ$, $\gamma = 69,786(3)^\circ$, grupa przestrzenna *P-1*. Atom centralny miedzi posiada liczbę koordynacyjną 4 i jest chelatowany przez obojętny ligand z utworzeniem sześciocząłowego pierścienia składającego się z atomów: -Cu1-N6-C2-N1-C13-N12-. Obliczona według Równania 1 wartość $\Delta\Theta$ wskazuje, iż w przypadku kompleksu **159** mamy do czynienia z geometrią *tetraedryczną*. Długości wiązań oraz wybrane kąty zostały zebrane w Tabeli 17.



Rycina 20. ORTEP kompleksu miedzi(II) 1-(4-benzyloksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu (**159**)

Tabela 17. Długości wiązań i kąty w związku kompleksowym **159**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1-Cl1	2,2442(8)	Cl1-Cu1-Cl2	97,44(3)
Cu1-Cl2	2,2284(9)	N6-Cu1-Cl1	98,15(6)
Cu1-N6	1,959(2)	N12-Cu1-Cl2	97,85(6)
Cu1-N12	1,994(2)	N12-Cu1-N6	90,64(8)
		N6-Cu1-Cl2	142,98(7)
		N12-Cu1-Cl1	141,10(6)

Z kolei w wyniku powolnego odparowywania rozpuszczalnika (DMF) z roztworu, zawierającego 1-(4,5-dimetylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (**36**) oraz półtorakrotny nadmiar molowy chlorku miedzi(II), uzyskano zielone kryształy kompleksu **155**. Związek o wzorze sumarycznym C₁₃H₁₇Cl₂CuN₅O krystalizuje w układzie jednoskośnym, gdzie wartości stałych sieciowych wynoszą: $a = 12,5659(5)$, $b = 10,0820(3)$, $c = 13,4211(5)$ Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 109,127(4)^\circ$, grupa przestrzenna $P 2_1/c$. Rysunek ORTEP kompleksu **155** przedstawiono na Rycinie 21. Związek ten reprezentuje typ kompleksu dwurdzeniowego z wiązaniami halidkowymi Cu---Cl---Cu (Struktura **D**, Rycina 9). Wyznaczoną według Równania 1 geometrię rdzenia kompleksu **155** najlepiej opisuje *piramida kwadratowa*. Długości wiązań i kąty obserwowane w związku zebrano w Tabeli 18.

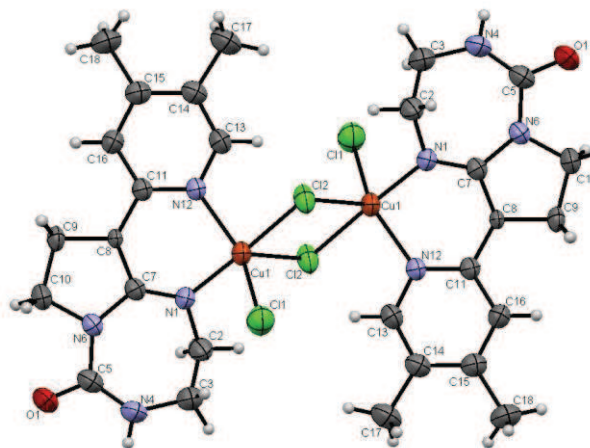
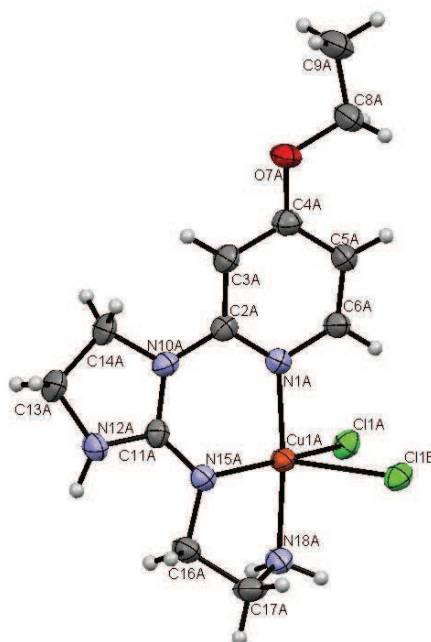
Rycina 21. ORTEP kompleksu miedzi(II) 1-(4,5-dimetylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu (**155**)

Tabela 18. Długości wiązań i kąty w związku **155**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cl1-Cu1	2,2767(8)	Cl1-Cu1-Cl2	89,40(2)
N1-Cu1	1,982(3)	Cl2-Cu1-Cl2	87,73(2)
Cl2-Cu1	2,6101(7)	N12-Cu1-Cl2	92,25(6)
N12-Cu1	2,032(2)	Cl2-Cu1-N1	177,27(7)
Cl2-Cu1	2,3239(4)	N1-Cu1-Cl2	94,73(7)
		N12-Cu1-N1	86,14(9)
		Cl1-Cu1-N1	90,89(7)
		N12-Cu1-Cl1	150,02(7)
		Cl2-Cu1-N12	100,66(6)
		Cl1-Cu1-Cl2	109,32(3)

Badania rentgenograficzne wykonane dla trójkleszczowego kompleksu miedzi(II) N^1 -[1-(4-etoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-ylideno]etano-1,2-diaminy (**161**) (Rycina 22) potwierdziły tę strukturę, która wsparta została również wykonanym widmem w podczerwieni (IR) oraz analizą elementarną. Kompleks **161** krystalizuje w układzie jednoskośnym, w którym trzy osie są różnej długości: $a = 14,3760(7)$, $b = 7,1330(3)$, $c = 17,5921(11)$, natomiast kąty $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 112,429(6)^\circ$, grupa przestrzenna $P c$. Miedź - centralny atom kompleksu, posiada liczbę koordynacyjną 5 i chelatując trójkleszczowy ligand, tworzy sześcioczłonowy pierścień złożony z atomów: -Cu1A-N1A-C2A-N10A-C11A-N15A-. Wybrane długości wiązań i kąty między atomami przedstawiono w Tabeli 19. Wyznaczoną w oparciu o Równanie 1 geometrię rdzenia kompleksu **161** najlepiej opisuje *piramida kwadratowa*, bowiem obliczona wartość $\Delta\Theta = 6,88$ jest niższa, niż dla rozpatrywanej konfiguracji *bipiramidy trygonalnej* ($\Delta\Theta = 10,81$).



Rycina 22. ORTEP kompleksu miedzi(II) N^1 -[1-(4-etoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-ylideno]etano-1,2-diaminy (**161**)

Tabela 19. Długości wiązań i kąty w kompleksie **161**

długości wiązań (Å)		kąty (°)	
Cu1A-Cl1A	2,313(1)	Cl1A-Cu1A-Cl1B	90,68
Cu1A-Cl1B	2,700(1)	Cl1A-Cu1A-N15A	108,93
Cu1A-N1A	1,995(5)	Cl1B-Cu1A-N15A	159,29
Cu1A-N15A	1,949(3)	N1A-Cu1A-Cl1B	97,16
Cu1A-N18A	2,000(5)	N1A-Cu1A-N15A	88,95
		N1A-Cu1A-Cl1A	92,10
		Cl1B-Cu1A-N18A	91,34
		N18A-Cu1A-N15A	82,56
		Cl1A-Cu1A-N18A	89,25
		N1A-Cu1A-N18A	171,38

4. WYNIKI BADAŃ BIOLOGICZNYCH

W celu określenia aktywności biologicznej otrzymanych związków wykorzystano istniejącą współpracę Katedry i Zakładu Chemii Medycznej Instytutu Farmaceutycznego Uniwersytetu Ernst-Moritz-Arndta w Greifswaldzie, Niemcy. Badania były możliwe dzięki uczestnictwu magistrantów i doktorantów – p. Lisewskiej, p. Łobockiej, p. Jara i p. Makowskiej – w programie Erasmus, którego uczestnikiem ze strony niemieckiej był prof. Patrick J. Bednarski.

Aktywność cytotoksyczną *in vitro* określono wobec linii komórkowych nowotworów ludzkich: nowotworu płuca LCLC-103H i A-427, nowotworu pęcherza moczowego 5637, a w badaniach rozszerzonych wobec nowotworu przełyku KYSE-70, KYSE-510 i KYSE-52, nowotworu trzustki YAPC i DAN-G, nowotworu piersi MCF-7, nowotworu szyjki macicy SISO oraz nowotworów pęcherza moczowego RT-4 i RT-12, które zakupiono w Niemieckiej Kolekcji Mikroorganizmów i Kultur Komórkowych (*Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig, Germany*).

Wyniki badań wstępnych (*primary screening*) z użyciem ligandów przedstawiono w Tabeli 20, natomiast rezultaty badań kompleksów miedzi(II) w Tabeli 21.

Generalnie, analiza danych zawartych w Tabeli 20 wskazuje, iż większość otrzymanych ligandów wykazuje brak działania cytotoksycznego wobec badanych linii komórkowych. Dotyczy to zwłaszcza monopodstawionych pochodnych imidazolidyn-2-onu (**30**, **32**, **40**, **42**, **59**, **60** i **67**) i imidazolidyno-2-tionu (**74**, **75**, **76**, **78**, **79** i **81**), a także związków podstawionych przy atomie azotu N-3 ugrupowaniem acylowym (**88**, **92** i **96**) lub benzoilowym (**102** i **103**). Jedynym aktywnym związkiem w tej grupie okazała się pochodna monopodstawionego imidazolidyn-2-onu, w którym pierścień pirydyny podstawiony jest grupą OC_2H_5 w pozycji 6 (**46**).

Zgodnie z oczekiwaniem, działanie hamujące wzrost linii komórkowych wykazały pochodne zawierające przy atomie azotu N-3 ugrupowanie arylosulfonowe. Co ciekawe, związki tego typu okazały się szczególnie aktywne względem linii komórkowej nowotworu płuca LCLC-103H (**107**, **111**, **113** i **116**). W przypadku pochodnych **111** i **116** zahamowanie wzrostu obserwowano także względem linii komórkowej nowotworu płuca A-427 (**111**) i nowotworu szyjki macicy SISO (**116**). Jakkolwiek lipofilowość badanych związków nie ma zasadniczego wpływu na ich aktywność cytotoksyczną, warto zauważyć,

że linia komórkowa LCLC-103H jest najbardziej wrażliwa na działanie pochodnej izochinoliny **116**, która w stężeniu 20 μ M hamuje jej wzrost do poziomu 10,5%.

W kontekście potencjalnego działania przeciwnowotworowego należy także zwrócić uwagę na pochodną imidazo-triazepin-5(6*H*)-onu **66**, w której pierścień pirydyny zawiera podstawnik Br w pozycji 4. W tym przypadku najbardziej wrażliwe okazały się linie komórkowe nowotworu płuca A-427 i pęcherza moczowego 5637 (Tabela 20). Natomiast badane analogi zawierające podstawniki elektrono-donorowe (grupy alkoksylowe), oznaczone numerami **45** i **58** wykazały brak działania cytotoksycznego.

Tabela 20.

Linia kom. Nr zw.	LCLC-103H	5637	A-427	SISO
30	137,04 ± 27,2	129,44 ± 25,08	133,21 ± 24,14	-
32	101,2 ± 7,2	95,9 ± 32,2	74,2 ± 7,3	-
40	52,87 ± 5,35	87,6 ± 14,53	106,04 ± 1,6	-
42	101,2 ± 6,4	126,8 ± 10,8	101,3 ± 6,7	-
44	74,1 ± 13,8	25,9 ± 2	79,7 ± 13,3	-
45	99,3 ± 14,1	86,5 ± 12,7	87,1 ± 20,1	-
46	96,7 ± 20,3	23,9 ± 13,2	18,4 ± 7,7	-
50	58,97 ± 16,98	82,9 ± 10,97	115,75 ± 13,72	-
58	96,8 ± 4,2	57,6 ± 12,8	86,2 ± 22,1	-
59	100,5 ± 8,8	130,3	93,5 ± 27,7	-
60	93,4 ± 9,3	124,3 ± 46,7	38,54 ± 9,8	-
66	91,3 ± 5,2	38,4 ± 4,7	38,4 ± 11,1	-
67	97,6 ± 13,2	91,7 ± 51	100,9 ± 1,6	-
74	> 50	-	> 50	> 50
75	89,15	84,22	133,64	-
76	101,1 ± 7,9	98,4 ± 34,2	99 ± 4,8	-
78	125,2 ± 20,4	103,17 ± 51,28	112,8 ± 36,4	-

Tabela 20. (c.d.)

Linia kom. Nr zw.	LCLC-103H	5637	A-427	SISO
79	89,44	103,83	47,53	-
81	98,40	118,53	112,47	-
88	106,9 ± 8,5	121,71 ± 53,02	94,8 ± 17	-
92	82,7 ± 14	97	88,34 ± 17	-
96	> 50	-	> 50	> 50
102	> 50	-	> 50	> 50
103	92,5 ± 2	101,51 ± 55,99	51,56 ± 2,35	-
106	> 50	-	> 50	> 50
107	25,46	-	> 50	> 50
108	> 50	-	> 50	> 50
109	> 50	-	> 50	> 50
110	> 50	-	> 50	> 50
111	27,45	-	23,78	> 50
113	24,02	-	> 50	> 50
114	> 50	-	> 50	> 50
115	> 50	-	> 50	> 50
116	10,57	-	> 50	39,74
117	33,75	-	> 50	> 50
121	80,86 ± 13,3	123,19 ± 21,29	169,3 ± 25,16	-

Badania biologiczne *in vitro* kompleksów miedzi(II) okazały się trudne w realizacji, gdyż wiele z nich odznacza się niską rozpuszczalnością w środowisku wodnym. Po rozpuszczeniu w dimetylosulfotlenku lub dimetyloformamidzie uzyskane roztwory należało rozcieńczyć buforowym roztworem soli fizjologicznej, co powodowało wytrącenie kompleksu, uniemożliwiając prawidłowe wykonanie eksperymentów. Stąd w Tabeli 21 zamieszczono wyniki badań właściwości cytotoksycznych kompleksów, które utrzymywały się w roztworze w stężeniu 20 μM .

Analiza danych zawartych w Tabeli 21 wskazuje, iż w większości przypadków mamy do czynienia z kompleksami o niskim wpływie hamującym wzrost linii komórkowych nowotworów ludzkich. Uwagę zwraca fakt, iż najbardziej wrażliwą jest linia komórkowa nowotworu płuca (A-427), którą hamują kompleksy **124**, **147**, **149**, **150** i **151**. Z kolei linia komórkowa nowotworu płuca LCLC-103H jest wrażliwa na działanie kompleksów **124** i **147**. Szczególne zainteresowanie budzi kompleks **149**, który otrzymano przy użyciu liganda **46**, a więc 1-(6-etoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu. Porównanie wyników badań dla obu związków (Tabela 20 i Tabela 21) wskazuje, że ligand **46** odznacza się silnym działaniem cytostatycznym wobec linii komórkowej A-427 (18,4%), natomiast odpowiedni kompleks **149** działa cytotoksycznie (-40,6%). Na obecnym etapie badań trudno jednak określić przyczynę selektywnego wpływu kompleksu **149** na proliferację linii komórkowej *adenocarcinoma* A-427.

Tabela 21.

Linia kom. Nr zw.	LCLC-103H	5637	A-427	SISO
124	38,74	-	35,57	> 50
127	88,2 ± 17,4	135,9 ± 43,6	34,9 ± 9,8	-
128	> 50	-	> 50	> 50
129	63,17	96,67	44,69	-
133	69,23 ± 23,21	135,88 ± 10,66	75,12 ± 13,31	-
134	216,63 ± 14,43	105,96 ± 24,06	79,4 ± 6,26	-
147	27,45	-	18,30	> 50
148	101,2 ± 13,1	106,2 ± 31,1	48,30 ± 11,13	-
149	91,5 ± 8,8	87,4 ± 20,6	-40,6 ± 31,8	-
150	75,9 ± 21,7	104,05 ± 40,54	30,4 ± 10,1	-
151	78,4 ± 21,2	145,6 ± 30,8	26,6 ± 11,3	-
155	87,2 ± 7,8	85,87 ± 36,22	83,1 ± 16,5	-
157	50,11 ± 18,06	91,77 ± 24,59	65,11 ± 3,52	-

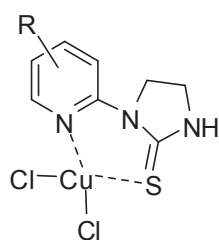
Zachęcające rezultaty uzyskano także na podstawie badań pochodnych imidazolidyno-2-tionu, które tworzą kompleksy **130** i **131** (Tabela 22). W tym przypadku zaobserwowano wpływ hamujący wzrost linii komórkowych LCLC-103H, A-427, SISO, RT-4 oraz DAN-G. Obliczone wartości IC_{50} mieszczą się w zakresie 8,25–24,88 μ M, przy czym związek **131** zawierający podstawnik *tert*-butylowy przy pierścieniu pirydyny jest bardziej aktywny, wykazuje IC_{50} w zakresie 8,55–12,80 μ M, co wskazuje, że lipofilowość liganda może mieć istotne znaczenie dla potencji działania tej klasy kompleksów.

Tabela 22.

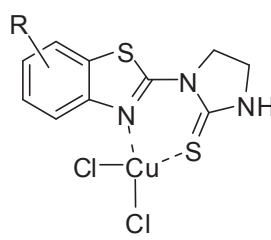
Linia kom. Nr zw.	LCLC-103H	A-427	SISO	RT-4	DAN-G
130	11,16 ± 3,20	24,38 ± 14,28	24,81 ± 13,78	8,25 ± 3,79	24,88 ± 3,04
131	11,71 ± 5,06	8,55 ± 3,10	10,83 ± 3,05	9,64 ± 4,95	12,80 ± 0,64

Podsumowując wyniki badań biologicznych opisanych w niniejszej rozprawie ligandów i kompleksów miedzi(II) należy podkreślić, iż za wyjątkiem kilku przypadków mamy do czynienia ze związkami wykazującymi brak lub niskie działanie antyproliferacyjne wobec badanych linii komórkowych nowotworów ludzkich. Jakkolwiek jest to wynik rozczarowujący z punktu widzenia poszukiwania potencjalnych leków przeciwnowotworowych, otrzymane pochodne imidazolidyn-2-onu oraz imidazolidyno-2-tionu stanowią cenną kolekcję nowych związków, które dzięki niskiej polarności mogą znaleźć zastosowanie na gruncie chemii medycznej w procesie poszukiwania nowych leków polegającym na projektowaniu cząsteczek leku z małych fragmentów (*fragment-based drug discovery*). Użyteczność taką gwarantuje obecność grupy N-H zdolnej do dalszego funkcjonalizowania.

Uzyskane wyniki stwarzają także przesłanki dla kontynuowania badań w zakresie syntezy nowych pochodnych imidazolidyno-2-tionu, zawierających azolowy układ heterocykliczny przy atomie azotu N-1. Aktywność cytostatyczna kompleksów **130** i **131** zawierających pierścień 2-pirydyny skłoniła nas do podjęcia badań analogów zawierających układ benzotiazolu:

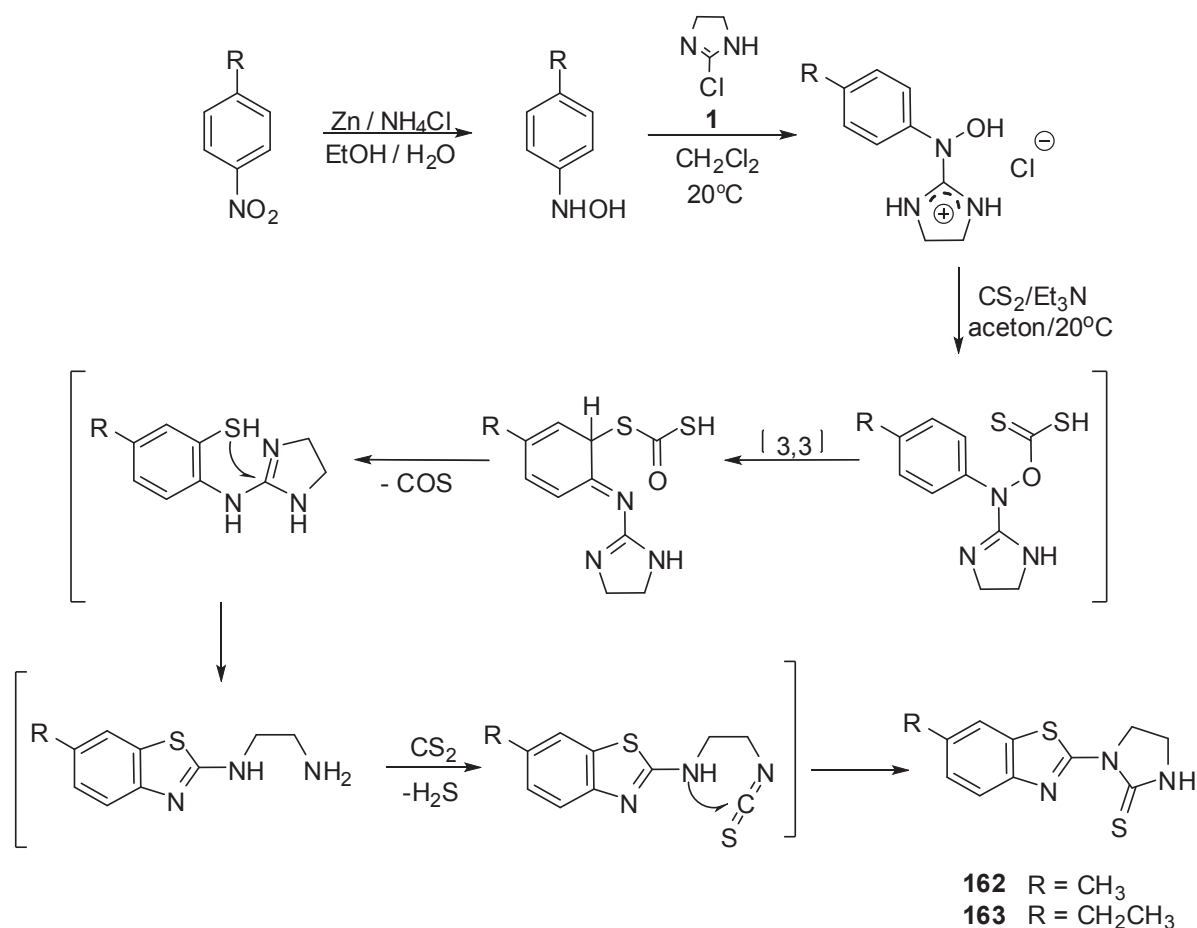


130, 131



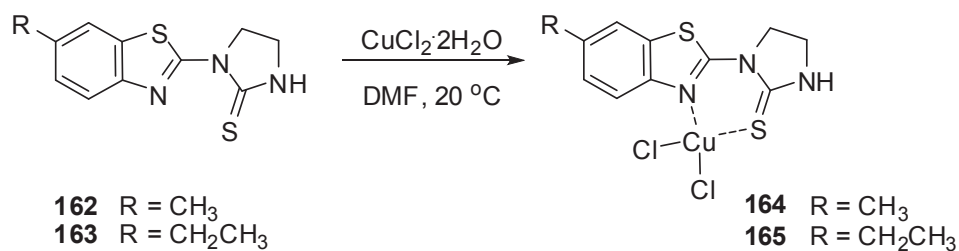
analogi benzotiazolowe
pochodnych pirydyny

W tym celu wykorzystano metodę opracowaną uprzednio w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUMed [196], która polega na reakcji *N*-fenylo-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)hydroksyoamin z disiarczkiem węgla. Proponowany przebieg tej reakcji przedstawiono na Schemacie 35:



Schemat 35.

Na tej drodze otrzymano dwie pochodne *N*-(benzotiazol-2-yl)imidazolidyno-2-tionu **162** i **163**, które w dalszej kolejności przeprowadzono w odpowiednie kompleksy miedzi(II) **164** i **165**, zgodnie ze Schematem 36:



Schemat 36.

Badania wstępne kompleksów benzotiazolu **164** i **165** przeprowadzone z użyciem linii komórkowych LCLC-103H, 5637 oraz A-427 wykazały ich działanie cytotoksyczne (Tabela 23).

Tabela 23. Wyniki badań podstawowych przeprowadzonych dla związków **164** i **165**

Linia kom. Nr zw.	LCLC-103H	5637	A-427
164	-5,77	-35,69	-15,77
165	-5,68	34,50	-14,18

Wyniki badań poszerzonych z użyciem siedmiu linii komórkowych nowotworów ludzkich potwierdziły wysoką aktywność cytotoksyczną tej klasy związków, zwłaszcza w odniesieniu do linii komórkowej nowotworu płuca A-427, co wyraża się wartościami IC₅₀ 2,45 μM dla związku **164** i 3,41 μM dla pochodnej etylowej **165** (Tabela 24).

Tabela 24. Wartości IC₅₀ dla kompleksów miedzi(II) **164** i **165**

Linia kom. Nr zw.	LCLC-103H	A-427	5637	RT-4	DAN-G	SISO	KYSE-70
164	8,93	2,45 ±0,84	11,06	9,76 ±1,32	11,89 ±0,58	7,67 ±1,31	7,67 ±0,50
165	4,55 ±1,94	3,41 ±1,19	9,91	9,22 ±1,27	7,09 ±0,65	6,42 ±1,13	6,81 ±1,12

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W rezultacie przeprowadzonych prac eksperymentalnych otrzymano 87 nieopisanych wcześniej w piśmiennictwie chemicznym związków heterocyklicznych o zaplanowanej strukturze (Rozdział 2), w tym:

- 17 pochodnych 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu na drodze α -ureidowania *N*-tlenków pirydyny przy użyciu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu;
- 7 pochodnych 1,3-bis(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu na drodze reakcji α -ureidowania *N*-tlenków pirydyny przy użyciu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu;
- 11 pochodnych 2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu na drodze α -aminowania *N*-tlenków pirydyny przy użyciu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu;
- 19 pochodnych 1-acylo-3-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu na drodze acylowania monopodstawionych imidazolidyn-2-onów bezwodnikami lub chlorkami kwasów karboksylowych;
- 8 pochodnych *N*-arylosulfonylo-3-(pirydyn-2-ylo)-imidazolidyn-2-onu na drodze reakcji monopodstawionych imidazolidyn-2-onów z chlorkami kwasów arylosulfonowych;
- 4 pochodne 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tionu na drodze reakcji imidazolidyn-2-onów z odczynnikiem Lawessonna oraz 39 kompleksów miedzi(II) otrzymanych na drodze reakcji chlorku miedzi(II) z następującymi ligandami:
 - 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onami;
 - 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tionami;
 - 1,3-bis(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onami;
 - 2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onami.

Struktury ligandów potwierdzono w oparciu o wyniki analizy elementarnej oraz analizę widm IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR i MS, a w uzasadnionych przypadkach badania rentgenostrukturalne monokryształów.

Ze względu na właściwości paramagnetyczne otrzymanych kompleksów miedzi(II) interpretacja widm NMR nie była możliwa, zatem strukturę tych związków określono na podstawie wyników analizy elementarnej, analizy widm IR i analizy rentgenostrukturalnej monokryształów uzyskanych na drodze powolnego odparowywania rozpuszczalnika.

Badania w zakresie syntezy chemicznej poszerzyły wiedzę na temat przebiegu reakcji *N*-tlenków pirydyny z 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolem, czego dowodem jest

wyzolowanie z mieszaniny produktów – obok oczekiwanych 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onów i 1,3-bis(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onów – szeregu pochodnych nowego układu heterocyklicznego, tj. 2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepiny.

Nie powiodły się natomiast próby optymalizacji wydajności produktów reakcji *N*-tlenków pirydyny z 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolem, która w porównaniu do analogicznych reakcji *N*-tlenków chinoliny oraz izochinoliny, przebiega z wytworzeniem soli pirydyniowych jako głównych produktów i dostarcza pożądane produkty α -ureidowania lub α -aminowania z niewielkimi wydajnościami. Przyczyny tego niepowodzenia próbowano wyjaśnić w oparciu o badanie mechanizmu reakcji na drodze obliczeń kwantowo-chemicznych metodą DFT. Wykazano, że przyczyną zasadniczą może być wysoka energia aktywacji wymagana do utworzenia stanu przejściowego procesu α -ureidowania. Z kolei badania eksperymentalne dowiodły, iż dostarczenie do układu energii cieplnej nie poprawia wydajności α -ureidowania, sprzyja natomiast przebiegowi reakcji ubocznych z udziałem drugiej cząsteczki 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (**1**). Dzieje się tak dlatego, iż związek **1** jest 2-chloroamidyną, która obok elektrofilowego atomu węgla C-2 posiada nukleofilowe atomy azotu N-1 i N-3, co w przeciwieństwie do stosowanych przez Abramovitcha i współpracowników chlorków imidoilowych, prowadzi do wytworzenia produktów autokondensacji.

W tym miejscu należy przywołać wyniki badań nad reakcjami elektrofilowego α -bromowania *N*-tlenków azyn, które przebiegają z dobrymi wydajnościami w przypadku *N*-tlenków chinoliny, natomiast użycie *N*-tlenków pirydyny kończy się niepowodzeniem [16].

Pomimo niskich wydajności i wielokierunkowego przebiegu reakcji *N*-tlenków pirydyn z 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolem, efektem prowadzonych eksperymentów jest otrzymanie małych bibliotek pochodnych pirydyny funkcjonalizowanych w pozycji 2, które w przyszłości mogą być wykorzystane w procesie projektowania nowych leków z małych fragmentów (ang. FBDD, *fragment-based drug discovery*).

Zarówno ligandy, jak i połączenia kompleksowe przekazano do badań biologicznych *in vitro*, w celu określenia właściwości cytotoksycznych względem linii komórkowych nowotworów ludzkich: nowotworu płuca LCLC-103H i A-427, nowotworu pęcherza moczowego 5637, a w badaniach rozszerzonych wobec nowotworu przelyku KYSE-70, KYSE-510 i KYSE-52, nowotworu trzustki YAPC i DAN-G, nowotworu piersi MCF-7, nowotworu szyjki macicy SISO oraz nowotworów pęcherza moczowego RT-4

i RT-12. Większość badanych związków wykazało brak wpływu hamującego proliferację komórek nowotworowych. Najbardziej wrażliwe na działanie ligandów i kompleksów okazały się komórki nowotworu płuca A-427. Pod względem struktury wyróżniły się kompleksy 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tionu (**130** i **131**). Korzystny wpływ podstawnika lipofilowego w pierścieniu azyny na aktywność cytotoksyczną sugerował możliwość uzyskania związków o wysokiej aktywności biologicznej w drodze wymiany pierścienia pirydyny na bardziej lipofilowy pierścień benzotiazolu. Zachęcające wyniki uzyskane dla dwóch kompleksów miedzi(II) z pochodnymi 1-(benzotiazol-2-ylo)imidazolidyno-2-tionu potwierdzają, że jest to właściwy kierunek poszukiwania potencjalnych leków przeciwnowotworowych.

6. SUMMARY

The research works presented in the Thesis have been devoted to the synthesis of a small library of novel *N*-heteroaromatic-imidazolidin-2-ones with potential anticancer properties.

Due to a high cost and cumbersome procedures needed for preparation of 2-bromo-, 2-iodo- and 2-aminoazines, the synthesis of the title compounds was achieved using corresponding azine *N*-oxides as the substrates. Thus, the reaction of quinoline and isoquinoline *N*-oxides with 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazole yielded α -ureation products in good yields, while an analogous reaction with pyridine *N*-oxides gave *N*-(2-pyridyl)imidazolidin-2-ones in rather low isolated yields. Attempted optimization of the reaction conditions failed. Then, *N*-(heteroaryl)imidazolidin-2-ones obtained upon treatment with Lawesson's reagent. Acyl chlorides or anhydrides and arylsulfonyl chlorides were converted into the corresponding 1-(heteroaryl)-imidazolidine-2-thiones, *N*-acyl and *N*-phenylsulfonyl derivatives, respectively.

It is worth mentioning that occasionally the reaction of 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazole with pyridine *N*-oxides, besides desired *N*-heteroaryl-imidazolidin-2-ones, led to the formation of 2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-ones representing a new heterocyclic ring system.

Differences in chemical reactivity of pyridine and quinoline *N*-oxides were explored by means of quantum-chemical calculations using the Density Functional Theory (DFT) method. The above investigations revealed the higher energy of activation of the transition state for pyridine derivatives compared to quinoline derivatives, which may explain the lower yields of the desired products bearing pyridine moiety. The new compounds prepared by means of the α -ureation and α -amination reaction of azine *N*-oxides represent the small library of imidazolidin-2-one derivatives suitable for fragment-based drug design (FBDD) processes.

The newly prepared *N*-heteroaryl-imidazolidin-2-ones and *N*-heteroaryl-imidazolidine-2-thiones proved to be susceptible to the reaction with copper(II) chloride, giving rise to the formation of corresponding copper(II) complexes.

Structures of ligands were confirmed by elemental analyses as well as IR, ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopic data, while elemental analyses and single crystal X-ray analyses were used to confirm the structures of corresponding Cu(II) complexes.

Antitumor activities of both the ligands and corresponding copper(II) complexes were investigated at the Department of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, University of Greifswald, Germany, using seven human tumor cell lines: LCLC-103H, A-427, 5637, SISO, KYSE-70, RT-4 and DAN-G. The most potent copper(II) complex of 1-(6-ethoxypyridin-2-yl)imidazolidin-2-one exhibited cytotoxicity against A-427 cell line, while copper(II) complexes of 1-(5-methylpyridin-2-yl)imidazolidin-2-one and 1-(4-*tert*-butylpyridin-2-yl)imidazolidine-2-thione showed cytostatic effect against five tumor lines.

7. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Temperatury topnienia otrzymanych związków oznaczono przy użyciu aparatu Boetiusa i nie korygowano.

Widma w zakresie podczerwieni (IR) zarejestrowane zostały spektrofotometrem FT-IR Nicolet-380, techniką tabletki z bromku potasu (1 mg związku/100 mg KBr) lub filmu cieczy pomiędzy płytkami wykonanymi z chlorku sodu.

Pomiary widm ^1H -, ^{13}C -NMR wykonane zostały spektrometrami Varian Gemini 200 (200 MHz i 50 MHz) oraz Varian Unity Plus (500 MHz i 125 MHz) w deuteriochloroformie (CDCl_3) lub dimetylosulfotlenku- d_6 ($\text{DMSO-}d_6$). Wzorcem wewnętrznym były sygnały rozpuszczalników. Wartości przesunięć chemicznych podano w skali przesunięcia δ [ppm], stałe sprzężenia (J) wyrażono natomiast w hercach (Hz).

Widma masowe wybranych związków wykonano spektrometrem masowym LCMS-2010 (Shimadzu, Japan) z jonizacją metodą elektrorozpylania (ESI).

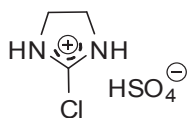
Wyniki analiz elementarnych (N) mieściły się w zakresie $\pm 0,4\%$ wartości teoretycznych.

Rozdzielanie metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej przeprowadzono na płytkach pokrytych żelem krzemionkowym 60 PF₂₅₄, zawierającym gips (Merck). Jednorodność otrzymanych związków określono w oparciu o chromatografię cienkowarstwową (TLC) na płytkach z żelem krzemionkowym (Merck silica gel). Plamki wizualizowane były w świetle UV przy długości fali 254 nm lub 365 nm.

Chlorek miedzi(II) ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) do otrzymania związków kompleksowych miedzi(II) dostarczono z POCH Gliwice. *N*-Tlenki pirydyny, chinoliny i izochinoliny zostały zakupione komercyjnie (Sigma-Aldrich[®]) lub otrzymane zgodnie z procedurami zawartymi w piśmiennictwie chemicznym [184-189].

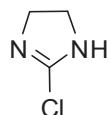
7.1. Syntezy substratów

Wodorosiarczan 2-chloro-4,5-dihydro-1H-imidazolu



Gazowy chlor przepuszczano w ciągu 5 h przez zawiesinę 30 g (0,29 mola) imidazolidyno-2-tionu w 50 cm³ wody, utrzymując temperaturę reakcji w ciągu pierwszej godziny w granicach 45 - 50 °C. Po upływie 5 h mieszaninę reakcyjną umieszczono w temperaturze -10 °C na 12 h. Następnego dnia całość przeniesiono do rozdzielacza o pojemności 1000 cm³, dodano 200 cm³ eteru dietylowego i 200 cm³ acetonu. Całość wytrząsano, a po wydzieleniu osadu ciecz z nad osadu zdekantowano. Osad rozpuszczono następnie w 50 cm³ stężonego kwasu siarkowego(VI). Powstający chlorowódz usunięto przy użyciu pompy próżniowej w temperaturze 30 - 40 °C w ciągu 30 minut. Do otrzymanego w ten sposób roztworu wodorosiarczanu 2-chloro-4,5-dihydro-1H-imidazolu dodano 600 cm³ acetonu i pozostawiono na 1 h w lodzie. Wytrącony osad odsączono, przemyto acetonem, a następnie eterem dietylowym i wysuszono w ciemnym miejscu, w temperaturze pokojowej. Otrzymano 49 g produktu z wydajnością 82%.

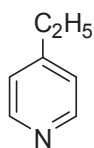
2-Chloro-4,5-dihydro-1H-imidazol (1)



Wolną zasadę (**1**) uzyskano na drodze alkalizacji wodorosiarczanu 2-chloro-4,5-dihydro-1H-imidazolu przy pomocy 5% roztworu wodorotlenku sodu w temperaturze 0 - 5 °C, bezpośrednio przed wykonaniem reakcji.

Wodorosiarczan 2-chloro-4,5-dihydro-1H-imidazolu (5 g; 0,025 mola) rozpuszczono, dodając małymi porcjami w temperaturze 0 - 5 °C do 50 cm³ 5% roztworu wodorotlenku sodu. Uzyskany w ten sposób roztwór ekstrahowano dichlorometanem lub chloroformem (4 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po odsączeniu środka suszącego zagęszczano do objętości około 30 cm³, uzyskując roztwór 2-chloro-4,5-dihydro-1H-imidazolu w dichlorometanie lub chloroformie.

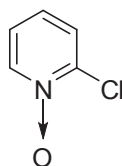
4-Etylopirydyna



W kolbie trójzszyjnej o pojemności 1000 cm³ umieszczono 250 cm³ (2,65 mola; d=1,08 g/cm³) bezwodnika kwasu octowego i bezwodną pirydynę (50 g; 0,635 mola; 51 cm³) [185]. Mieszając intensywnie, wprowadzono w ciągu 1 h porcjami pył cynkowy (50 g; 0,765 mola). Temperatura reagującej mieszaniny wzrasta szybko, należy ją utrzymywać w granicach 30 °C. Po około 30 min. wydzielił się żółtawy osad, mieszanina przybrała zielonkawe zabarwienie. Po dodaniu całej ilości pyłu cynkowego, po 15 min. wiano przez chłodnicę zwrotną 50 cm³ lodowatego kwasu octowego (d=1,049 g/cm³) i dodano jeszcze 20 g (0,3 mola) pyłu cynkowego w małych porcjach. Mieszanina powinna łagodnie wrzeć przez 30 min. Na koniec dodano jeszcze 30 g (0,465 mola) pyłu cynkowego w jednej porcji, ogrzewając w temperaturze wrzenia przez kolejne 30 min. Mieszaninę zubożniono po ochłodzeniu za pomocą 250-300 cm³ 40% roztworu wodorotlenku sodowego i poddano destylacji z parą wodną. Po zebraniu około 1000 cm³ destylatu górną warstwę oddzielono, natomiast dolną - wodną, dodatkowo ekstrahowano chloroformem (4 razy po 30 cm³). Wyciągi chloroformowe połączono z zebraną wcześniej górną warstwą organiczną, suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu destylowano z użyciem kolumny frakcyjnej. Surową 4-etylopirydynę zebrano w granicach temperatur wrzenia 150-165 °C (760 mmHg). Uzyskano 24 g, wydajność 35%:

C₇H₉N (107,15); **IR** (ciecz): 3072, 2969, 2934, 2872, 1670, 1601, 1559, 1414, 1217, 996.

N-Tlenek 2-chloropirydyny



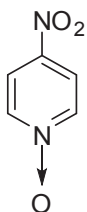
2-Chloropirydynę (13 g; 0,11 mola; 10,8 cm³; d=1,2 g/cm³) rozpuszczono w 80 cm³ lodowatego kwasu octowego i 30% roztworu nadtlenu wodoru (12 cm³; 0,11 mola; d=1,11 g/cm³). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 24 h, następnie zagęszczono w próżni, zubożniono stałym węglanem potasu i ekstrahowano chloroformem (3 razy po 30 cm³). Wyciągi chloroformowe połączono, suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, odparowano w próżni, uzyskując olej. Do pozostałości

dodano eter dietylowy, wydzielony osad odsączono i przemyto dodatkową porcją eteru.

Uzyskano 8,5 g *N*-tlenku 2-chloropirydyny, wydajność 57%:

C_5H_4ClNO (129,54); t.t. 58–60 °C; **IR** (KBr): 3104, 3035, 1653, 1469, 1421, 1273, 1255, 1143, 1084, 846, 765.

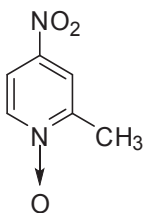
N-Tlenek 4-nitropirydyny



N-Tlenek pirydyny (10 g; 0,105 mola) rozpuszczono w mieszaninie 12 cm³ dymiącego kwasu azotowego(V) ($d=1,19$ g/cm³) i 30 cm³ stężonego kwasu siarkowego(VI) ($d=1,84$ g/cm³). Całość mieszano (mieszadło magnetyczne) w temperaturze 125 °C (łaźnia olejowa). Wydzielające się dymy ditlenku azotu odprowadzano pod wyciągiem. Po 4 h mieszaninę ochłodzono i wylano do lodu. Całość alkalizowano stałym węglanem potasu. Wytrącony osad odsączono i przemyto małą ilością lodowatej wody (*N*-tlenek 4-nitropirydyny rozpuszcza się częściowo w wodzie). Przesącz zawiera część *N*-tlenku 4-nitropirydyny, który można dodatkowo wyekstrahować chloroformem. Po wysuszeniu uzyskano 12 g, wydajność 81%:

$C_5H_4N_2O_3$ (140,10); t.t. 163–164 °C [lit. 184; 159 °C]; **IR** (KBr): 3114, 3077, 3025, 1602, 1586, 1515, 1460, 1347, 1272, 1123, 1096, 866.

N-Tlenek 2-metylo-4-nitropirydyny

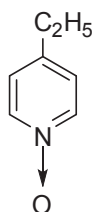


N-Tlenek 2-metylopirydyny (25 g; 0,23 mola) rozpuszczono w temperaturze 10 °C, w mieszaninie 88 cm³ stężonego kwasu siarkowego(VI) ($d=1,84$ g/cm³) oraz 69 cm³ dymiącego kwasu azotowego(V) ($d=1,19$ g/cm³). Całość mieszano pod wyciągiem (mieszadło magnetyczne), w temperaturze 100–105 °C (łaźnia olejowa) przez 2 h. Następnie mieszaninę ochłodzono i wylano do lodu. Całość alkalizowano stałym węglanem sodu. Wytrącony osad odsączono i przemyto małą ilością lodowatej wody.

Po wysuszeniu osad ekstrahowano gorącym acetonem (łącznie 150–200 cm³) w celu oddzielenia soli nieorganicznych. Po przesączeniu zagęszczono w próżni, uzyskując 15 g produktu, który oczyszczono na drodze krystalizacji z octanu etylu, wydajność 43%:

C₆H₆N₂O₃ (154,12); t.t. 153–154 °C [lit. 186; 153–154 °C]; **IR** (KBr): 3115, 3081, 3049, 1611, 1516, 1458, 1344, 1286, 1269, 1234, 1199, 1092, 932, 844, 751.

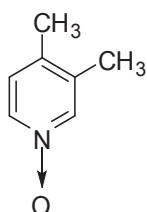
N-Tlenek 4-etylopirydyny (5)



4-Etylopirydynę (15 g; 0,14 mola; d=0,942 g/cm³) rozpuszczono w 80 cm³ lodowatego kwasu octowego i 30% roztworu nadtlenu wodoru (15 cm³; 0,14 mola; d=1,11 g/cm³). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 24 h, następnie zagęszczono w próżni i zubożniono stałym węglanem potasu. *N*-Tlenek 4-etylopirydyny ekstrahowano chloroformem (3 razy po 30 cm³), wyciągi organiczne połączono, suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i odparowano w próżni. Do pozostałości dodano eter dietylowy, wydzielony osad odsączono i przemyto dodatkową porcją eteru. Uzyskano 9 g *N*-tlenku 4-etylopirydyny, wydajność 78%:

C₇H₉NO (123,15); t.t. 98–103 °C; **IR** (KBr): 3090, 3051, 3016, 2973, 1489, 1454, 1243, 1187, 1043, 871, 849, 734.

N-Tlenek 3,4-dimetylopirydyny (6)

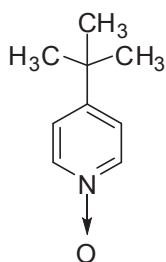


3,4-Dimetylopirydynę (20 g; 0,19 mola; 21 cm³; d=0,954 g/cm³) rozpuszczono w mieszaninie 80 cm³ lodowatego kwasu octowego i 30% roztworu nadtlenu wodoru (20 cm³; 0,19 mola; d=1,11 g/cm³). Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 24 h, następnie zagęszczono w próżni i zubożniono stałym węglanem potasu. *N*-Tlenek 3,4-dimetylopirydyny ekstrahowano chloroformem (4 razy po 20 cm³), wyciągi organiczne połączono, suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu

odparowano w próżni. Wydzielony osad odsączono, przemyto zimnym acetonem i wysuszono. Uzyskano 18 g produktu, wydajność 78%:

C_7H_9NO (123,15); t.t. 129–133 °C; **IR** (KBr): 3095, 2984, 2925, 2864, 1683, 1489, 1460, 1387, 1291, 1252, 1217, 1162, 1127, 1020, 891, 844.

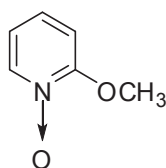
N-Tlenek 4-tert-butylopirydyny (7)



4-*tert*-Butylopirydynę (5,4 g; 0,04 mola; 5 cm³; d=0,92 g/cm³) ogrzewano w mieszaninie 30% roztworu nadtlenu wodoru (4,5 g; 0,04 mola; 5 cm³; d=1,11 g/cm³) i 40 cm³ lodowatego kwasu octowego przez 15 h. Następnie zagęszczono w próżni, alkalizowano stałym węglanem potasu i ekstrahowano chloroformem (4 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi chloroformowe suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni. Do uzyskanego oleju dodano eter dietylowy. Powstały osad odsączono, przemyto eterem i wysuszono. Uzyskano 4,1 g, wydajność 68%:

$C_9H_{13}NO$ (151,21); t.t. 85–89 °C; **IR** (KBr): 3099, 2961, 1685, 1488, 1444, 1366, 1244, 1184, 1035, 855, 824, 680, 565.

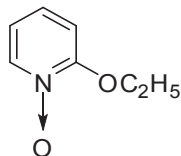
N-Tlenek 2-metoksypirydyny (10)



Do roztworu metanolanu sodu, uzyskanego przez rozpuszczenie sodu metalicznego (0,89 g; 0,039 mola) w bezwodnym metanolu (30 cm³) dodano *N*-tlenek 2-chloropirydyny (5 g; 0,039 mola). Mieszaninę ogrzewano przez 4 h w temperaturze wrzenia, następnie całość zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość ekstrahowano gorącym octanem etylu (4 razy po 30 cm³), połączone frakcje organiczne przesączono. Otrzymany filtrat suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni. Do powstałego oleju dodano eter dietylowy, powstały osad odsączono i wysuszono. Uzyskano 4,3 g, wydajność 89%:

$C_6H_7NO_2$ (125,13); t.t. 66–69 °C; **IR** (KBr): 3122, 3075, 2948, 1608, 1567, 1507, 1450, 1431, 1316, 1284, 1220, 1186, 1122, 1012, 842.

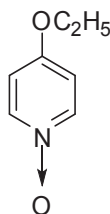
N-Tlenek 2-etoksypirydyny (12)



Do roztworu etanolanu sodu, uzyskanego przez rozpuszczenie sodu metalicznego (1,38 g; 0,06 mola) w bezwodnym etanolu (25 cm³) dodano *N*-tlenek 2-chloropirydyny (7,42 g; 0,057 mola). Mieszaninę ogrzewano przez 2 h w temperaturze wrzenia, następnie całość zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahowano octanem etylu (4 razy po 30 cm³) na gorąco, następnie połączone frakcje organiczne przesączono. Otrzymany filtrat suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni. Uzyskano produkt o charakterze oleju (6,5 g, wydajność 81%):

$C_7H_9NO_2$ (139,15); **IR** (olej): 3076, 2988, 1651, 1608, 1562, 1503, 1468, 1422, 1314, 1273, 1208, 1142, 1119, 1083, 1032, 928, 846.

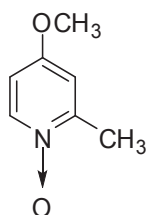
N-Tlenek 4-etoksypirydyny (13)



Do roztworu etanolanu sodu, uzyskanego przez rozpuszczenie sodu metalicznego (0,89 g; 0,038 mola) w bezwodnym etanolu (50 cm³) dodano *N*-tlenek 4-chloropirydyny (5 g; 0,038 mola). Mieszaninę ogrzewano przez 3 h w temperaturze wrzenia, następnie zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość ekstrahowano na gorąco octanem etylu (4 razy po 30 cm³), połączone frakcje organiczne przesączono. Otrzymany filtrat suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni. Produkt oczyszczono na drodze krystalizacji z octanu etylu. Uzyskano 3 g *N*-tlenku 4-etoksypirydyny, wydajność 56%:

$C_7H_9NO_2$ (139,15); t.t. 33–35 °C [lit. 184; 33 °C]; **IR** (KBr): 3113, 3065, 3015, 2988, 1630, 1497, 1479, 1390, 1288, 1223, 1183, 1035, 927.

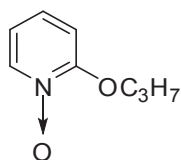
N-Tlenek 4-metoksy-2-metylopirydyny (15)



Sód metaliczny (0,5 g; 0,022 mola) rozpuszczono w 25 cm³ bezwodnego metanolu. Do powstałego w ten sposób roztworu dodano *N*-tlenek 2-metylo-4-nitropirydyny (3 g; 0,022 mola). Całość ogrzewano w temperaturze 50 °C przez 12 h. Po upływie tego czasu mieszaninę odparowano w próżni i pozostałość w kolbie ekstrahowano gorącym octanem etylu (3 razy po 25 cm³). Wyciągi organiczne połączono, suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i przesączono. Po odparowaniu w próżni octanu etylu uzyskano olej, z którego następnego dnia wydzielili się kryształy. Produkt oczyszczono na drodze krystalizacji z octanu etylu. Uzyskano 1,7 g *N*-tlenku 4-metoksy-2-metylopirydyny, wydajność 63%:

C₇H₉NO₂ (139,15); t.t. 60–63 °C [lit. 184; 78 °C]; **IR** (KBr): 3089, 3044, 1632, 1531, 1496, 1387, 1318, 1210, 1180, 1051, 996, 895, 839, 789.

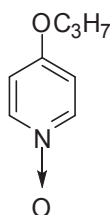
N-Tlenek 2-*n*-propoksypirydyny (16)



Sód metaliczny (0,7 g; 0,03 mola) rozpuszczono na ciepło w 30 cm³ alkoholu *n*-propylowego. Do powstałego roztworu dodano 3,8 g (0,029 mola) *N*-tlenku 2-chloropirydyny i ogrzewano całość przez 8 h w temperaturze 50–60 °C. Po zagęszczeniu w próżni pozostałość w kolbie ekstrahowano na gorąco octanem etylu (4 razy po 30 cm³), połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni. Do uzyskanego tą drogą oleju dodano eter dietylowy. Wytrącony osad *N*-tlenku 2-*n*-propoksypirydyny natychmiast rozplywa się na powietrzu. Uzyskano 3,1 g produktu, wydajność 69%:

C₈H₁₁NO₂ (153,18); **IR** (olej): 3082, 2969, 2880, 1609, 1564, 1504, 1471, 1436, 1315, 1207, 1120, 1058, 1002, 971, 845, 761.

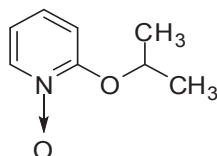
N-Tlenek 4-n-propoksypirydyny (17)



Sód metaliczny (0,22 g; 0,0095 mola) rozpuszczono w bezwodnym *n*-propanolu (20 cm³). Do powstałego roztworu dodano *N*-tlenek 4-chloropirydyny (1,23 g; 0,0095 mola). Mieszaninę ogrzewano przez 2 h w temperaturze wrzenia, a następnie zagęszczono w próżni. Oleistą pozostałość ekstrahowano na gorąco octanem etylu (3 razy po 25 cm³), połączone frakcje organiczne przesączono. Otrzymany filtrat suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskano produkt o charakterze oleju (1,2 g), wydajność 82%:

C₈H₁₁NO₂ (153,18); **IR** (olej): 3115, 2968, 2938, 1493, 1292, 1224, 1064, 1009, 971, 805.

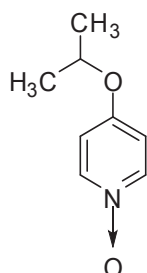
N-Tlenek 2-izopropoksypirydyny (18)



Sód metaliczny (1,39 g; 0,06 mola) rozpuszczono na ciepło w 30 cm³ alkoholu izopropylowego. Do powstałego roztworu dodano *N*-tlenek 2-chloropirydyny (7,8 g; 0,06 mola) i ogrzewano całość przez 6 h w temperaturze 70 °C. Pozostałość zagęszczono w próżni i ekstrahowano na gorąco octanem etylu (4 razy po 30 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskano 3,8 g produktu o charakterze oleju, wydajność 41%:

C₈H₁₁NO₂ (153,18); **IR** (olej): 3066, 3020, 2977, 2933, 1605, 1561, 1499, 1426, 1315, 1303, 1269, 1240, 1204, 1111, 945, 874, 822, 769.

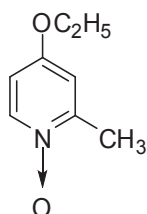
N-Tlenek 4-izopropoksypirydyny (19)



Sód metaliczny (0,22 g; 0,0095 mola) rozpuszczono w bezwodnym alkoholu izopropylowym (20 cm³). Do powstałego roztworu dodano *N*-tlenek 4-chloropirydyny (1,23 g; 0,0095 mola). Mieszaninę ogrzewano przez 2 h w temperaturze wrzenia, następnie zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość ekstrahowano na gorąco octanem etylu (3 razy po 25 cm³), połączone frakcje organiczne przesączono. Otrzymany filtrat suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni. Uzyskane kryształy (1,3 g) natychmiast rozplływały się na powietrzu tworząc olej, wydajność 89%:

C₈H₁₁NO₂ (153,18); **IR** (olej): 3082, 3024, 3001, 1476, 1446, 1248, 1189, 1115, 1041, 868.

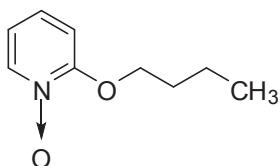
N-Tlenek 4-etoksy-2-metylopirydyny (20)



Sód metaliczny (0,5 g; 0,022 mola) rozpuszczono w 25 cm³ bezwodnego etanolu. Do powstałego w ten sposób roztworu dodano *N*-tlenek 2-metylo-4-nitropirydyny (3 g; 0,022 mola). Całość ogrzewano w temperaturze 50 °C przez 12 h. Następnie mieszaninę odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość ekstrahowano gorącym octanem etylu (3 razy po 25 cm³). Wyciągi organiczne połączone, suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i przesączono. Po odparowaniu w próżni octanu etylu uzyskano 2,7 g rozplływających się kryształów *N*-tlenku 4-etoksy-2-metylopirydyny, wydajność 91%:

C₈H₁₁NO₂ (153,18); **IR** (KBr): 2985, 2940, 1634, 1561, 1490, 1470, 1396, 1312, 1211, 1186, 1041.

N-Tlenek 2-*n*-butoksypirydyny (21)

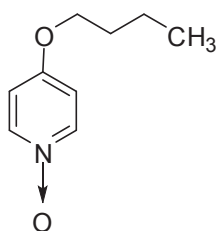


Sód metaliczny (0,7 g; 0,03 mola) rozpuszczono na gorąco w 30 cm³ alkoholu *n*-butylowego, następnie do powstałej mieszaniny dodano *N*-tlenek 2-chloropirydyny (3,9 g; 0,03 mola) i ogrzewano całość przez 6 h w temperaturze 60–70 °C. Następnie

całość odparowano w próżni i ekstrahowano na gorąco octanem etylu (4 razy po 30 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu zagęszczono w próżni. Do powstałego oleju dodano eter dietylowy. Wytrącony osad odsączono, przemyto eterem i wysuszono. Uzyskano 3,1 g, wydajność 60%:

C₉H₁₃NO₂ (167,21); t.t. 64–66 °C; **IR** (KBr): 3076, 3051, 2957, 2874, 1609, 1560, 1504, 1435, 1314, 1280, 1206, 1115, 1026, 994, 841.

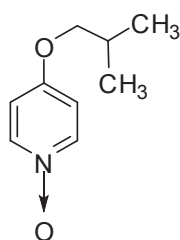
*N-Tlenek 4-*n*-butoksypirydyny (22)*



Sód metaliczny (0,2 g; 0,009 mola) rozpuszczono w bezwodnym alkoholu *n*-butylowym (20 cm³). Do powstałego roztworu dodano *N*-tlenek 4-chloropirydyny (1,5 g; 0,009 mola). Mieszaninę ogrzewano przez 2 h w temperaturze wrzenia, następnie zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość ekstrahowano na gorąco octanem etylu (3 razy po 25 cm³), połączone frakcje organiczne przesączono. Otrzymany filtrat suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni. Uzyskano produkt o charakterze oleju (1,5 g), wydajność 77%:

C₉H₁₃NO₂ (167,21); **IR** (olej): 3113, 2959, 2874, 1630, 1562, 1493, 1467, 1292, 1214, 1065, 1027, 966, 846.

N-Tlenek 4-izobutoksypirydyny (23)

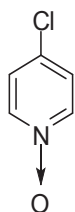


Sód metaliczny (0,82 g; 0,036 mola) rozpuszczono na gorąco w 30 cm³ alkoholu izobutyloвого. Do powstałego roztworu dodano *N*-tlenek 4-nitropirydyny (5 g; 0,036 mola) i całość ogrzewano w temperaturze 60 °C w ciągu 10 h. Po upływie tego czasu mieszaninę odparowano w próżni i oleistą pozostałość ekstrahowano na gorąco octanem etylu (4 razy po 20 cm³). Połączone frakcje organiczne suszono bezwodnym

siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując 4 g produktu, wydajność 67%:

$C_9H_{13}NO_2$ (167,21); t.t. 145–148 °C; **IR** (KBr): 3113, 3074, 3024, 1602, 1586, 1517, 1459, 1346, 1271, 1169, 1123, 1095, 1017, 865.

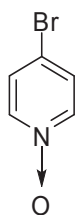
N-Tlenek 4-chloropirydyny (24)



Do *N*-tlenku 4-nitropirydyny (1 g, 0,007 mola) dodano chlorek acetylu (5,52 g; 0,07 mola; 5 cm³; d=1,104 g/cm³). Ogrzewano w temperaturze 50 °C. Reakcja jest egzotermiczna, nie należy zwiększać ilości reagentów. Po upływie 1 h do pozostałości w kolbie dodano lód i stały węgiel sodu do odczynu lekko alkalicznego. Otrzymany roztwór ekstrahowano chloroformem (4 razy po 20 cm³). Wyciągi organiczne połączono, a następnie suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Po przesączeniu całość odparowano w próżni, uzyskując 0,7 g białego osadu, który przekryształizowano z acetonu, wydajność 76%:

C_5H_4ClNO (129,54); t.t. 170–171 °C [lit. 186; 169,5 °C – rozkł.]; **IR** (KBr): 3082, 3024, 3002, 1474, 1446, 1245, 1188, 1114, 1040, 870; Analiza elementarna: C, 46,36; H, 3,11; N, 10,81; (N praktyczny 10,70%).

N-Tlenek 4-bromopirydyny (25)

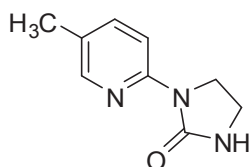


Do *N*-tlenku 4-nitropirydyny (1 g; 0,007 mola) dodano bromek acetylu (10 g; 0,081 mola; 6 cm³; d=1,663 g/cm³; t.w. 75–78 °C). Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1 h, a następnie mieszaninę odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano lód i stały węgiel sodu do odczynu lekko alkalicznego. Otrzymany roztwór ekstrahowano chloroformem (4 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni, uzyskując 0,9 g osadu, wydajność 72%:

C₅H₄BrNO (174,00); t.t. 149–151 °C [lit. 186; 163 °C – rozkł.]; **IR** (KBr): 3077, 3022, 1473, 1445, 1245, 1188, 867.

7.2. Syntezy własne

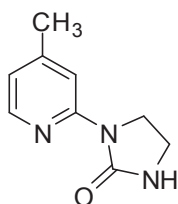
1-(5-Metylopirydin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (30)



N-Tlenek 3-metylopirydyny (2,72 g; 0,025 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej. Po 15 min. zaszła egzotermiczna reakcja i wydzielił się żółty osad, przechodzący po chwili w olej. Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 30 min., warstwę dichlorometanu zdekantowano, pozostałość w kolbie przemyto dichlorometanem, następnie alkalizowano 20 cm³ 20% roztworu węgla potasu. Całość ekstrahowano przy użyciu chloroformu (3 razy po 20 cm³). Połączone frakcje organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i zagęszczono w próżni. Do uzyskanego oleju dodano metanol (20 cm³). Całość pozostawiono w temperaturze -10 °C na 5 h. Powstałe kryształy odsączono i dodatkowo przekryształizowano z metanolu. Uzyskano 0,2 g 1-(5-metylopirydin-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 4,5%:

C₉H₁₁N₃O (177,20); t.t. 202-204 °C [lit. 6; 201-202 °C]; **IR** (KBr): 3234, 3111, 3004, 2922, 2893, 1697, 1608, 1500, 1487, 1415, 1261, 829, 756, 618; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2,21 (s, 3H, CH₃); 3,38 (t, 2H, CH₂); 3,95 (t, 2H, CH₂); 7,10 (szer.s, 1H, NH); 7,51 (dd, *J*₁=2,1 Hz, *J*₂=8,7 Hz, 1H, Ar-H); 8,04–8,08 (m, 2H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 17,41, 36,74, 43,76, 111,65, 126,06, 138,07, 147,19, 150,84, 158,68; **MS** (ESI) *m/z*=178 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 61,00; H, 6,26; N, 23,71 (N praktyczny 23,43%).

1-(4-Metylopirydin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (31)

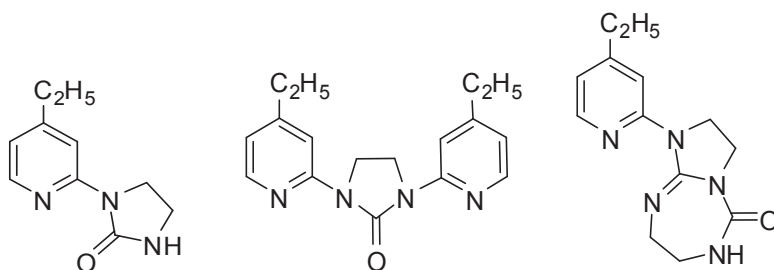


N-Tlenek 4-metylopirydyny (1,36 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej. Po około 30 min. zaszła egzotermiczna reakcja i wydzielił się ciemnozielony olej. Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 1 h, następnie odparowano rozpuszczalnik w próżni. Do uzyskanej oleistej pozostałości dodano 20 cm³ 20% roztworu węgla potasu. Powstały osad, który natychmiast zamienił się w olej barwy czerwonej, ekstrahowano przy użyciu chloroformu (3 razy po 20 cm³). Połączone frakcje organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i zagęszczono w próżni, uzyskując oleistą pozostałość, z której izolowano właściwy produkt reakcji przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu:aceton, 6:3:1, v/v/v). Uzyskano 0,25 g 1-(4-metylopirydin-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 11%: C₉H₁₁N₃O (177,20); t.t. 141–143 °C [lit. 7; 145–146 °C]; **IR** (KBr): 3234, 3111, 3055, 3017, 2898, 1703, 1602, 1559, 1481, 1413, 1261, 1152, 1101, 806, 600; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 2,29 (s, 3H, CH₃); 3,39 (t, 2H, CH₂); 3,97 (t, 2H, CH₂); 6,82 (d, *J*=4,9 Hz, 1H, Ar-H); 7,17 (s, 1H, NH); 8,02 (s, 1H, Ar-H); 8,13 (d, *J*=4,9 Hz, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 21,18, 36,70, 43,82, 112,26, 118,72, 147,27, 147,87, 153,00, 158,60; **MS** (ESI) *m/z*=178 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 61,00; H, 6,26; N, 23,71 (N praktyczny 23,77%).

1-(4-Etylopirydin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (32),

1,3-bis(4-etylopirydin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (33),

1-(4-etylopirydin-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (34)



N-Tlenek 4-etylopirydyny (1,2 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 15 min. zaszła egzotermiczna reakcja i mieszanina zabarwiła się na intensywny kolor. Całość odparowano w próżni, alkalizowano 20% roztworem węgla potasu, a następnie ekstrahowano chloroformem (3 razy po 25 cm³). Połączone wyciągi chloroformowe suszono bezwodnym

siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano w próżni. Z otrzymanego ciemnego oleju izolowano produkty reakcji przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v – zw. **32** oraz octan etylu/dichlorometan/trietyloamina, 5:4:1, v/v/v – zw. **33** i **34**).

Uzyskano 0,08 g 1-(4-etylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 4%:

$C_{10}H_{13}N_3O$ (191,23); t.t. 111-113 °C; **IR** (KBr): 3236, 3114, 2964, 2932, 1705, 1604, 1558, 1477, 1431, 1263, 817, 599; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,16 (t, 3H, CH₃); 2,55 (q, 2H, CH₂); 3,38 (t, 2H, CH₂); 3,97 (t, 2H, CH₂); 6,84 (d, $J=5,1$ Hz, 1H, Ar-H); 7,16 (s, 1H, NH); 8,05 (s, 1H, Ar-H); 8,15 (d, $J=5,1$ Hz, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 15,01, 29,07, 37,87, 44,68, 112,65, 118,37, 147,32, 153,06, 155,20, 159,84; Analiza elementarna: C, 62,81; H, 6,85; N, 21,97 (N praktyczny 21,73%),

0,04 g 1,3-bis(4-etylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 2%:

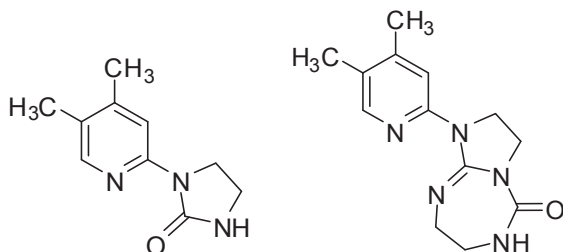
$C_{17}H_{20}N_4O$ (296,37); t.t. 155–157 °C; **IR** (KBr): 3011, 2969, 2937, 2913, 1720, 1603, 1557, 1478, 1416, 1386, 1240, 740; **1H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,28 (t, 6H, 2 x CH₃); 2,68 (q, 4H, 2xCH₂); 4,19 (s, 4H, 2xCH₂); 6,87 (d, $J=5,5$ Hz, 2H, 2xAr-H); 8,21–8,24 (m, 4H, 2xAr-H); Analiza elementarna: C, 68,89; H, 6,80; N, 18,90 (N praktyczny 18,76%)

oraz 0,08 g 1-(4-etylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu, wydajność 2%:

$C_{13}H_{17}N_5O$ (259,31); t.t. 205–207 °C; **IR** (KBr): 3374, 3339, 3309, 3218, 3078, 2966, 2922, 1705, 1662, 1600, 1554, 1478, 1417, 1386, 1354, 1331, 1290, 1238, 1021, 822; **1H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,25 (t, 3H, CH₃); 2,65 (q, 2H, CH₂); 3,39–3,43 (m, 2H, CH₂); 3,72–3,76 (m, 2H, CH₂); 3,90–4,10 (m, 4H, 2xCH₂); 6,38 (szer.s, 1H, NH); 6,77 (d, $J=5,2$ Hz, 1H, Ar-H); 8,18 (d, $J=5,2$ Hz, 1H, Ar-H); 8,22 (s, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 14,97, 29,10, 42,97, 43,20, 43,58, 49,10, 114,15, 118,09, 147,45 (dwa nakładające się sygnały), 153,73, 154,52, 157,04; **MS** (ESI) $m/z=260$ [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 60,21; H, 6,61; N, 27,01 (N praktyczny 27,14%).

1-(4,5-Dimetylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (35),

1-(4,5-dimetylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (36)



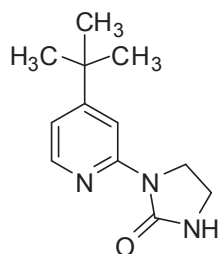
N-Tlenek 3,4-dimetylopirydyny (1,54 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 5 min. przebiegła egzotermiczna reakcja i wydzielił się olej. Całość odparowano w próżni, alkalizowano 20% roztworem węgla potasu, a następnie ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Po przesączeniu produkty reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu:metanol:trietyloamina, 60:30:5:5, v/v/v/v), otrzymując 1-(4,5-dimetylopirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-on (0,1 g, wydajność 4%):

C₁₀H₁₃N₃O (191,23); t.t. 170–173 °C (subl.); **IR** (KBr): 3236, 3111, 3001, 2920, 1698, 1611, 1488, 1414, 1256, 876; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,16 (s, 3H, CH₃); 2,26 (s, 3H, CH₃); 3,55 (t, 2H, CH₂); 4,14 (t, 2H, CH₂); 5,67 (szer.s, 1H, NH); 7,98 (s, 1H, Ar-H); 8,03 (s, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 16,32, 20,16, 37,92, 44,56, 113,77, 126,89, 147,23, 147,79, 151,36, 159,95; Analiza elementarna: C, 62,81; H, 6,85; N, 21,97 (N praktyczny 21,63%)

oraz 1-(4,5-dimetylopirydyn-2-yl)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (0,1 g, wydajność 3%):

C₁₃H₁₇N₅O (259,31); t.t. 239–241 °C; **IR** (KBr): 3308, 3215, 3078, 2922, 1698, 1664, 1603, 1461, 1384, 1363, 1329, 1214, 1020, 881, 680; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2,13 (s, 3H, CH₃); 2,20 (s, 3H, CH₃); 3,15–3,21 (m, 2H, CH₂); 3,51–3,55 (m, 2H, CH₂); 3,70–3,78 (m, 2H, CH₂); 3,83–3,89 (m, 2H, CH₂); 7,68 (t, 1H, NH); 8,00 (s, 1H, Ar-H); 8,20 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 60,21; H, 6,61; N, 27,01 (N praktyczny 26,86%).

1-(4-tert-Butylopirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-on (37)



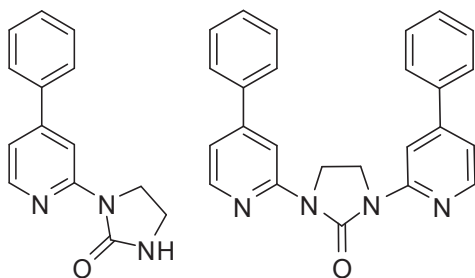
N-Tlenek 4-*tert*-butylopirydyny (1,89 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po upływie 30 min. przebiegła egzotermiczna reakcja i wydzielił się pomarańczowy olej, częściowo rozpuszczalny w dichlorometanie. Rozpuszczalnik odparowano w próżni, dodano 15 cm³

20% roztworu węglanu potasu i wydzielony olej ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i odparowano w próżni. Produkt reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v), uzyskując odpowiednio: 0,17 g 1-(4-*tert*-butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 6,2%:

C₁₂H₁₇N₃O (219,28); t.t. 135–137 °C; **IR** (KBr): 3261, 3114, 3061, 2968, 2904, 1715, 1701, 1599, 1548, 1484, 1417, 1252, 1155, 824; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,31 (s, 9H, 3xCH₃); 3,56 (t, 2H, CH₂); 4,18 (t, 2H, CH₂); 5,36 (szer.s, 1H, NH); 6,94 (dd, *J*₁=1,3 Hz, *J*₂=5,4 Hz, 1H, Ar-H); 8,19 (d, *J*=5,4 Hz, 1H, Ar-H); 8,31 (d, *J*=1,3 Hz, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 31,05 (trzy nakładające się sygnały), 35,52, 37,86, 44,78, 110,33, 115,95, 147,13, 153,14, 159,71, 162,26; **MS** (ESI) *m/z*=220 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 65,73; H, 7,81; N, 19,16 (N praktyczny 18,85%).

1-(4-Fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (38),

1,3-bis(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (39)



N-Tlenek 4-fenylopirydyny (4,28 g; 0,025 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej. Po 1 h przebiegła egzotermiczna reakcja, wydzielił się żółty osad, który po ochłodzeniu odsączono i przemyto dichlorometanem. Po dodaniu 10 cm³ wody wytrącił się osad 1,3-bis(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu (0,05 g, wydajność 1%):

C₂₅H₂₀N₄O (392,45); t.t. 224–225°C; **IR** (KBr): 3061, 3018, 2906, 1724, 1593, 1546, 1468, 1387, 1245, 881, 764, 696, 615; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 4,27 (s, 4H, CH₂); 7,25 (dd, *J*₁=1,5 Hz, *J*₂=5,2 Hz, 2H, 2xAr-H); 7,48 (m, 6H, 2xAr-H); 7,73 (m, 4H, 2xAr-H); 8,40 (d, *J*=5,2 Hz, 2H, 2xAr-H); 8,64 (s, 2H, 2xAr-H); **MS** (ESI) *m/z*=393 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 76,51; H, 5,14; N, 14,28 (N praktyczny 14,40%).

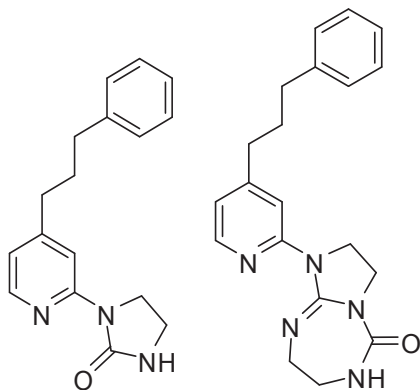
W wyniku alkalizacji przesącza 20 cm³ 20% roztworu węgla potasu otrzymano 1-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on, który oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu (0,6 g, wydajność 10%):

C₁₄H₁₃N₃O (239,27); t.t. 212-213 °C; **IR** (KBr): 3227, 3112, 2903, 1716, 1592, 1546, 1475, 1417, 1268, 1120, 885, 768; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3,42 (t, 2H, CH₂); 4,03 (t, 2H, CH₂); 7,26–7,29 (m, 2H, Ar-H); 7,43–7,56 (m, 3H, Ar-H+NH); 7,67–7,72 (m, 2H, Ar-H); 8,33 (d, *J*=5,1 Hz, 1H, Ar-H); 8,49 (s, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 36,73, 43,92, 109,29, 115,46, 127,00 (dwa nakładające się sygnały), 129,37, 129,47 (dwa nakładające się sygnały), 138,24, 148,31, 148,60, 153,63, 158,67; Analiza elementarna: C, 70,28; H, 5,48; N, 17,56 (N praktyczny 17,74%).

1-(4-(3-Fenylopropylo)pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (40),

1-(4-(3-fenylpropylo)pirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo

[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-on (41)



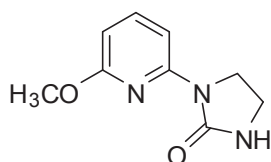
N-Tlenek 4-(3-fenylopropylo)pirydyny (2,66 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 5 h przebiegła egzotermiczna reakcja i wydzielił się olej, który rozpuścił się w dichlorometanie. Całość odparowano w próżni, alkalizowano 20% roztworem węgla potasu, a następnie ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Po przesączeniu produkty reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu:metanol, 65:30:5, v/v/v), otrzymując 1-[4-(3-fenylopropylo)pirydyn-2-ylo]imidazolidyn-2-on (0,25 g, wydajność 7%):

C₁₇H₁₉N₃O (281,35); t.t. 157–158 °C; **IR** (KBr): 3220, 3109, 3022, 2934, 2857, 1698, 1599, 1476, 1431, 1264, 898; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,84–1,91 (m, 2H, CH₂); 2,56–2,62 (m, 4H, 2xCH₂); 3,39 (t, 2H, CH₂); 3,97 (t, 2H, CH₂); 6,85 (d, *J*=5,2 Hz, 1H, Ar-

H); 7,20–7,30 (m, 6H, Ar-H+NH); 8,05 (s, 1H, Ar-H); 8,16 (d, $J=5,2$ Hz, 1H, Ar-H);
Analiza elementarna: C, 72,57; H, 6,81; N, 14,94 (N praktyczny 14,56%) oraz
1-[4-(3-fenylpropylo)pirydyn-2-ylo]-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-
5(6*H*)-on (0,09 g, wydajność 2%):

$C_{20}H_{23}N_5O$ (349,43); t.t. 166–168 °C (MeOH); **IR** (KBr): 3307, 3217, 3078, 2931, 2856,
1700, 1661, 1600, 1557, 1470, 1415, 1385, 1332, 1249, 1239, 1021, 753; **¹H NMR**
(DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,83–1,90 (m, 2H, CH₂); 2,55–2,63 (m, 4H, 2xCH₂); 3,15–3,25
(m, 2H, CH₂); 3,53–3,55 (m, 2H, CH₂); 3,72–3,79 (m, 2H, CH₂); 3,86–3,93 (m, 2H, CH₂);
6,83 (d, $J=4,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,17–7,33 (m, 5H, Ar-H); 7,68 (t, 1H, NH); 8,17 (d, $J=4,9$
Hz, 1H, Ar-H); 8,35 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 68,74; H, 6,63; N, 20,04 (N
praktyczny 19,81%).

1-(6-Metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (42)



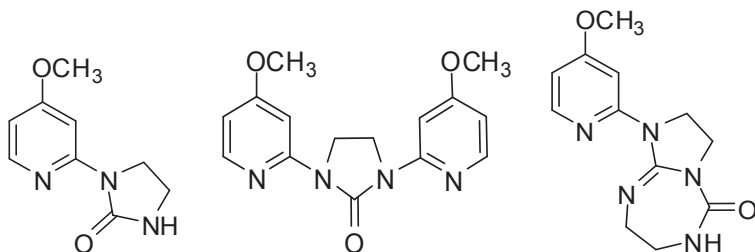
N-Tlenek 2-metoksypirydyny (3,13 g; 0,025 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 1 h mieszania w temperaturze pokojowej przebiegła egzotermiczna reakcja, w wyniku której wydzielił się pomarańczowy osad, przechodzący natychmiast w olej. Całość mieszano jeszcze przez 30 min., następnie zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu 15 cm³ 15% roztworu węgla sodu wytrącił się biały osad, który odsączono i wysuszono. Produkt reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v). Uzyskano 0,39 g 1-(6-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 8%:

$C_9H_{11}N_3O_2$ (193,20); t.t. 185–186 °C; **IR** (KBr): 3259, 3115, 2965, 2908, 1706, 1677,
1590, 1471, 1454, 1406, 1352, 1265, 1143, 1017, 787; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ
3,40 (t, 2H, CH₂); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 4,02 (t, 2H, CH₂); 6,37 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H);
7,18 (s, 1H, NH); 7,60 (t, 1H, Ar-H); 7,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆,
50 MHz): δ 36,68, 43,53, 53,01, 101,96, 103,71, 140,35, 151,12, 158,40, 162,41; Analiza
elementarna: C, 55,95; H, 5,74; N, 21,75 (N praktyczny 21,66%).

1-(4-Metoksypirydin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (43),

1,3-bis(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (44),

1-(4-metoksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-on (45)



N-Tlenek 4-metoksypirydyny (1,56 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 25 cm³ chloroformu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej. Po 5 min. zaszła egzotermiczna reakcja i wydzielił się olej. Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 30 min. Warstwę chloroformową zdekantowano, dodano 20 cm³ 20% roztworu węgla potasu, a następnie ekstrahowano przy użyciu chloroformu (3 razy po 20 cm³). Połączone frakcje organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i zagęszczono w próżni, uzyskując oleistą pozostałość. Po dodaniu bezwodnego metanolu wytrącił się osad 1-(4-metoksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu (0,15 g; wydajność 4,6%):

C₁₂H₁₅N₅O₂ (261,28); t.t. 239–241 °C; **IR** (KBr): 3305, 3213, 3074, 2931, 1707, 1604, 1447, 1423, 1384, 1221, 1037, 797; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 3,19 (m, 2H, CH₂); 3,53 (m, 2H, CH₂); 3,74 (t, 2H, CH₂); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 3,90 (t, 2H, CH₂); 6,60 (dd, *J*₁=1,9 Hz, *J*₂=5,9 Hz, 1H, Ar-H); 7,70 (szer.s, 1H, NH); 8,10 (d, *J*=5,9 Hz, 1H, Ar-H); 8,18 (s, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 41,73, 42,34, 42,67, 48,97, 55,32, 99,03, 104,71, 142,32, 148,37, 154,69, 155,67, 165,99; Analiza elementarna: C, 55,16; H, 5,79; N, 26,80 (N praktyczny 26,48%).

Po zagęszczeniu pozostałej warstwy chloroformowej izolowano pozostałe produkty reakcji przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v), uzyskując odpowiednio: 1-(4-metoksypirydin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,24 g; wydajność 10%):

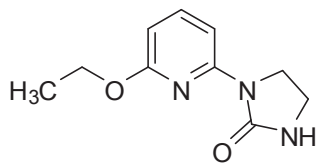
C₉H₁₁N₃O₂ (193,20); t.t. 133–135 °C; **IR** (KBr): 3219, 3123, 2921, 2853, 1724, 1707, 1594, 1560, 1488, 1449, 1420, 1272, 1229, 1025; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 3,37 (t, 2H, CH₂); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,96 (t, 2H, CH₂); 6,59 (dd, *J*₁=2,2 Hz, *J*₂=5,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,20 (szer.s, 1H, NH); 7,79 (d, *J*=2,2 Hz, 1H, Ar-H); 8,08 (d, *J*=5,8 Hz, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 36,63, 43,97, 55,35, 96,49, 105,45, 148,62, 154,42,

158,59, 166,24; **MS** (ESI) $m/z=194$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 55,95; H, 5,74; N, 21,75 (N praktyczny 21,50%)

oraz 1,3-bis(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,05 g; wydajność 1,3%):

$C_{15}H_{16}N_4O_3$ (300,31); t.t. 198–199 °C (MeOH); **IR** (KBr): 3122, 3011, 2973, 2911, 1617, 1595, 1567, 1483, 1441, 1393, 1240, 1216, 1038, 849; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,84 (s, 6H, 2xOCH₃); 4,05 (s, 4H, 2xCH₂); 6,72 (dd, $J_1=2,0$ Hz, $J_2=5,8$ Hz, 2H, 2xAr-H); 7,83 (d, $J=2,0$ Hz, 2H, 2xAr-H); 8,17 (d, $J=5,8$ Hz, 2H, 2xAr-H); **^{13}C NMR** (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 40,87 (dwa nakładające się sygnały), 55,58 (dwa nakładające się sygnały), 97,52 (dwa nakładające się sygnały), 106,44 (dwa nakładające się sygnały), 148,88 (dwa nakładające się sygnały), 153,57 (dwa nakładające się sygnały), 154,00, 166,53 (dwa nakładające się sygnały); Analiza elementarna: C, 59,99; H, 5,37; N, 18,66 (N praktyczny 18,55%).

1-(6-Etoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (46)



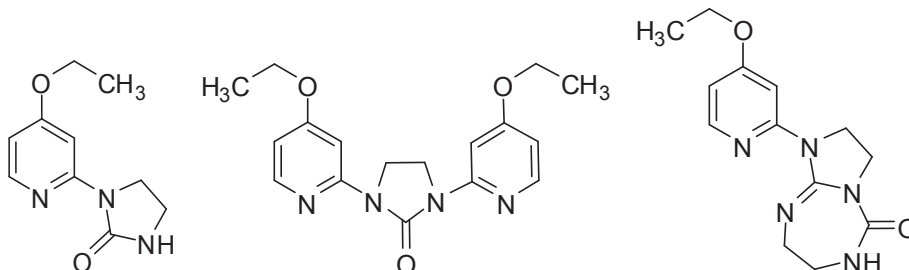
N-Tlenek 2-etoksypirydyny (3,48 g; 0,025 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 15 minutach zaszła reakcja egzotermiczna, brak osadu. Całość mieszano jeszcze przez 30 min., następnie zagęszczono w próżni. Po dodaniu 20 cm³ 20% roztworu węglanu potasu wytrącił się osad, który odsączono i wysuszono. Produkt reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 4:1, v:v). Uzyskano 0,2 g 1-(6-etoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, który krystalizowano dodatkowo z mieszaniny MeOH/H₂O, (3:1), wydajność 3,8%:

$C_{10}H_{13}N_3O_2$ (207,23); t.t. 171–172 °C (MeOH/H₂O, 3:1); **IR** (KBr): 3261, 3116, 2974, 2910, 1697, 1675, 1589, 1457, 1267, 1141, 1036, 785; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 1,31 (t, 3H, CH₃); 3,34 (t, 2H, CH₂); 3,99 (t, 2H, CH₂); 4,27 (q, 2H, OCH₂); 6,34 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,16 (s, 1H, NH); 7,58 (t, 1H, Ar-H); 7,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 15,17, 37,84, 44,41, 61,96, 103,37, 104,79, 140,48, 150,94, 159,77, 162,78; **MS** (ESI) $m/z=208$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 57,96; H, 6,32; N, 20,28 (N praktyczny 20,18%).

1-(4-Etoksyperydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (47),

1,3-bis(4-etoksyperydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (48),

1-(4-etoksyperydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-on (49)



N-Tlenek 4-etoksyperydyny (1,74 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po kilku minutach przebiegła egzotermiczna reakcja. Całość mieszano jeszcze przez 30 min., następnie zagęszczono w próżni. Po dodaniu 20 cm³ 20% roztworu węglanu potasu wytrącił się osad 1-(4-etoksyperydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu, który po wysuszeniu przekryształizowano z etanolu, uzyskując 0,43 g, wydajność 12%:

C₁₃H₁₇N₅O₂ (275,31); t.t. 221–223 °C (EtOH); **IR** (KBr): 3302, 3220, 3115, 3074, 2979, 2929, 1707, 1661, 1597, 1569, 1470, 1437, 1383, 1328, 1223, 1049, 1020; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,33 (t, 3H, CH₃); 3,19 (m, 2H, CH₂); 3,54–3,55 (m, 2H, CH₂); 3,71–3,77 (m, 2H, CH₂); 3,86–3,89 (m, 2H, CH₂); 4,05 (q, 2H, OCH₂); 6,57 (dd, *J*₁=2,3 Hz, *J*₂=5,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,07 (t, 1H, NH); 8,08 (d, *J*=5,8 Hz, 1H, Ar-H); 8,15 (d, *J*=2,3 Hz, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 14,61, 41,74, 42,33, 42,67, 48,98, 63,41, 99,48, 104,98, 142,34, 148,37, 154,68, 155,68, 165,18; Analiza elementarna: C, 56,71; H, 6,22; N, 25,44 (N praktyczny 25,63%).

Przesącz ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono, a następnie zagęszczono w próżni. Z otrzymanego w ten sposób oleju izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu:aceton, 6:3:1, v/v/v) 1-(4-etoksyperydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,1 g, wydajność 4%):

C₁₀H₁₃N₃O₂ (207,23); t.t. 165–167 °C; **IR** (KBr): 3235, 3113, 2987, 2935, 1702, 1596, 1568, 1467, 1439, 1257, 1220, 1037, 856; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,33 (t, 3H, CH₃); 3,37 (t, 2H, CH₂); 3,92–4,10 (m, 4H, 2xCH₂); 6,57 (dd, *J*₁=2,3 Hz, *J*₂=5,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,19 (s, 1H, NH); 7,77 (d, *J*=2,3 Hz, 1H, Ar-H); 8,06 (d, *J*=5,8 Hz, 1H, Ar-H); **¹³C**

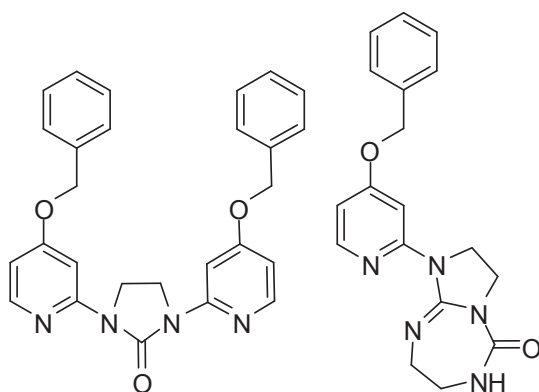
NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 14,59, 36,63, 43,95, 63,46, 96,94, 105,73, 148,63, 154,40, 158,61, 165,46; **MS** (ESI) $m/z=208$ [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 57,96; H, 6,32; N, 20,28 (N praktyczny 20,19%)

oraz 1,3-bis(4-etoksyropydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,02 g, wydajność 1%):

C₁₇H₂₀N₄O₃ (328,37); t.t. 141–143 °C; **IR** (KBr): 3125, 3086, 2982, 2926, 1708, 1600, 1570, 1469, 1426, 1406, 1243, 1234, 1207, 1040; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,35 (t, 6H, 2xCH₃); 4,04 (s, 4H, 2xCH₂); 4,11 (q, 4H, 2xOCH₂); 6,69 (dd, $J_1=2,4$ Hz, $J_2=5,8$ Hz, 2H, 2xAr-H); 7,82 (d, $J=2,4$ Hz, 2H, 2xAr-H); 8,16 (d, $J=5,8$ Hz, 2H, 2xAr-H); Analiza elementarna: C, 62,18; H, 6,14; N, 17,06 (N praktyczny 16,88%).

1,3-Bis(4-benzylksypyrydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (50),

1-(4-benzylksypyrydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-on (51)



N-Tlenek 4-benzylksypyrydyny (2,5 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 5 min. przebiegła egzotermiczna reakcja i wydzielił się olej, który rozpuścił się w dichlorometanie. Po ochłodzeniu mieszaniny w lodówce, wytrącił się ponownie osad, który odsączono i przemyto dichlorometanem. Po dodaniu 10 cm³ wody wytrącił się osad 1,3-bis(4-benzylksypyrydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, który przekrystalizowano z DMF (0,14 g, wydajność 5%):

C₂₇H₂₄N₄O₃ (452,50); t.t. 219-221 °C (DMF); **IR** (KBr): 3125, 3066, 3034, 2810, 2877, 1719, 1590, 1566, 1476, 1427, 1394, 1237, 1207, 1005, 741; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 4,23 (s, 4H, 2xCH₂); 5,19 (s, 4H, 2xOCH₂); 6,68 (dd, $J_1=2,2$ Hz, $J_2=6,0$ Hz, 2H, 2xAr-H); 7,38–7,49 (m, 10H, 2xAr-H); 8,09 (d, $J=2,2$ Hz, 2H, 2xAr-H); 8,18 (d, $J=6,0$ Hz, 2H,

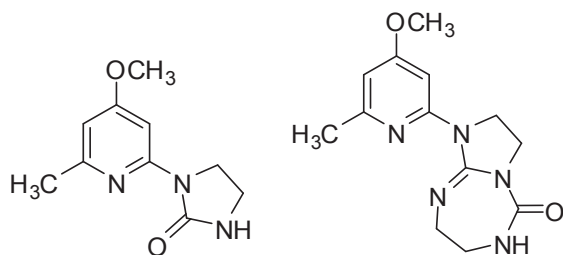
2xAr-H); **MS** (ESI) $m/z=453$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 71,67; H, 5,35; N, 12,38 (N praktyczny 12,53%).

Do przesącza dodano 20% roztworu węglanu potasu. Wydzielony olej ekstrahowano chloroformem (4 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i odparowano w próżni. Do otrzymanego oleju dodano 20 cm³ metanolu i ochłodzono. Wytrącił się osad 1-(4-benzylloksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu, który odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z izopropanolu (0,42 g, wydajność 10%):

C₁₈H₁₉N₅O₂ (337,38); t.t. 211-212 °C; **IR** (KBr): 3307, 3218, 3076, 2933, 2856, 1701, 1660, 1589, 1560, 1463, 1438, 1387, 1353, 1207, 1020, 800, 746; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3,23 (m, 2H, CH₂); 3,54 (m, 2H, CH₂); 3,73 (t, 2H, CH₂); 3,89 (t, 2H, CH₂); 5,14 (s, 2H, CH₂); 6,67 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, 1H, Ar-H); 7,33–7,43 (m, 5H, Ar-H); 7,69 (t, 1H, NH); 8,09 (d, $J=5,5$ Hz, 1H, Ar-H); 8,27 (d, $J=1,5$ Hz, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 41,72, 42,31, 42,64, 48,97, 69,44, 99,70, 105,42, 128,22 (dwa nakładające się sygnały), 128,33, 128,74 (dwa nakładające się sygnały), 136,60, 142,25, 148,38, 154,68, 155,68, 165,02; Analiza elementarna: C, 64,08; H, 5,68; N, 20,76 (N praktyczny 20,56%).

1-(4-Metoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (52),

**1-(4-metoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo
[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (53)**



N-Tlenek 4-metoksy-2-metylopirydyny (1,74 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 30 min. przebiegła egzotermiczna reakcja i wydzielił się olej. Całość odparowano w próżni, pozostałość alkalizowano 20% roztworem węglanu potasu, a następnie ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Po przesączeniu produkty reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu:aceton:metanol:trietyloamina, 70:10:10:5:5,

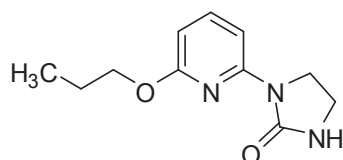
v/v/v/v/v), otrzymując 1-(4-metoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,2 g, wydajność 8%):

$C_{10}H_{13}N_3O_2$ (207,23); t.t. 187–190 °C; **IR** (KBr): 3234, 3115, 2996, 2976, 2914, 2850, 1696, 1597, 1577, 1488, 1446, 1421, 1262, 1233, 1199, 1051, 861, 757; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,32 (s, 3H, CH₃); 3,34 (t, 2H, CH₂); 3,38 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (t, 2H, CH₂); 6,47 (d, $J=2,2$ Hz, 1H, Ar-H); 7,14 (s, 1H, NH); 7,61 (d, $J=2,2$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 57,96; H, 6,32; N, 20,28 (N praktyczny 20,12%) oraz 1-(4-metoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]

[1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (0,1 g, wydajność 3%):

$C_{13}H_{17}N_5O_2$ (275,31); t.t. 218–222 °C; **IR** (KBr): 3306, 3082, 2977, 2925, 2852, 1685, 1664, 1592, 1467, 1407, 1234, 1177, 1053, 847; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 2,34 (s, 3H, CH₃); 3,18–3,19 (m, 2H, CH₂); 3,34 (s, 3H, OCH₃); 3,54–3,56 (m, 2H, CH₂); 3,72–3,76 (m, 2H, CH₂); 3,88–3,92 (m, 2H, CH₂); 6,48 (d, $J=1,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,69 (t, 1H, NH); 8,01 (d, $J=1,9$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 56,71; H, 6,22; N, 25,44 (N praktyczny 25,74%).

1-(6-*n*-Propoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (54)

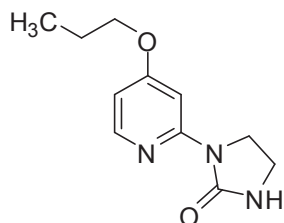


N-Tlenek 2-*n*-propoksypirydyny (3,83 g; 0,025 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 30 min. stwierdzono przebieg reakcji egzotermicznej (wydzielenie ciepła, zmiana zabarwienia, brak jednak osadu). Całość odparowano w próżni, po dodaniu 10 cm³ 15% roztworu węgla sodu wytrącił się osad, który odsączono i wysuszono. Produkt reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 4:1, v/v). Uzyskano 0,47 g 1-(6-*n*-propoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 8,5%:

$C_{11}H_{15}N_3O_2$ (221,26); t.t. 154–156 °C; **IR** (KBr): 3264, 3118, 2969, 2907, 1699, 1581, 1442, 1264, 1144, 1013, 801; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,95 (t, 3H, CH₃); 1,68–1,76 (m, 2H, CH₂); 3,38 (t, 2H, CH₂); 3,98 (t, 2H, CH₂); 4,17 (t, 2H, OCH₂); 6,33 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, Ar-H); 7,15 (s, 1H, NH); 7,52–7,69 (m, 2H, Ar-H); **^{13}C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 11,06, 22,87, 37,85, 44,43, 67,91, 103,43, 104,74, 140,55, 150,87, 159,71, 162,90; **MS**

(ESI) $m/z=222$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 59,71; H, 6,83; N, 18,99 (N praktyczny 18,66%).

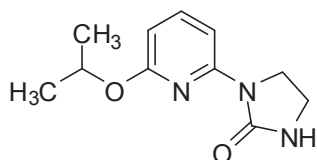
1-(4-*n*-Propoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (55)



N-Tlenek 4-*n*-propoksypirydyny (1 g; 0,00625 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 25 cm³ dichlorometanu. Po kilku minutach zaszła reakcja egzotermiczna, osad nie powstał. Całość odparowano w próżni, po dodaniu 20 cm³ 15% roztworu węglanu sodu wytrącił się osad, który zamienił się natychmiast w olej. Następnie całość ekstrahowano chloroformem (3 razy po 25 cm³), połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v). Uzyskano 0,06 g 1-(4-*n*-propoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 4%:

C₁₁H₁₅N₃O₂ (221,26); t.t. 141–143 °C; **IR** (KBr): 3232, 3111, 2974, 2940, 2879, 1701, 1593, 1570, 1468, 1433, 1270, 1219, 1022, 853; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (t, 3H, CH₃); 1,75 (m, 2H, CH₂); 3,38 (t, 2H, CH₂); 3,96–3,99 (m, 4H, OCH₂+CH₂); 6,60 (dd, $J_1=1,9$ Hz, $J_2=5,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,20 (s, 1H, NH); 7,78 (d, $J=1,9$ Hz, 1H, Ar-H); 8,07 (d, $J=5,8$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 59,71; H, 6,83; N, 18,99 (N praktyczny 18,63%).

1-(6-Izopropoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (56)



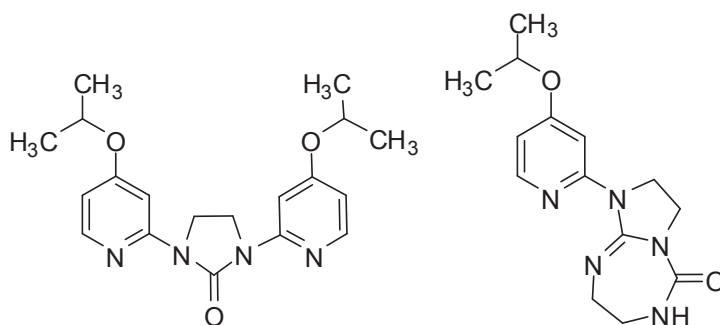
N-Tlenek 2-izopropoksypirydyny (3,83g; 0,025 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 30 min. zaszła reakcja egzotermiczna. Całość odparowano w próżni pod zmniejszonym ciśnieniem, alkalizowano 20% roztworem węglanu potasu i ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20

cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i przesączono. Chloroform odparowano w próżni, uzyskując oleistą pozostałość, z której izolowano produkt reakcji przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v). Otrzymano 0,07 g 1-(6-izopropoksypirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-onu, wydajność 1,3%:

C₁₁H₁₅N₃O₂ (221,26); t.t. 160–162 °C; **IR** (KBr): 3281, 2989, 2939, 2901, 1716, 1680, 1580, 1491, 1448, 1405, 1367, 1264, 1141, 1112, 1086, 950; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,28 (d, *J*=6,2 Hz, 6H, 2xCH₃); 3,38 (t, 2H, CH₂); 3,98 (t, 2H, CH₂); 5,09–5,18 (m, 1H, OCH); 6,28 (d, *J*=7,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,14 (s, 1H, NH); 7,51–7,67 (m, 2H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 59,71; H, 6,83; N, 18,99 (N praktyczny 18,65%).

1,3-Bis(4-izopropoksypirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-on (57),

1-(4-izopropoksypirydyn-2-yl)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-on (58)



N-Tlenek 4-izopropoksypirydyny (1,9 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 30 min. zaszła reakcja egzotermiczna i wydzielił się olej. Całość ochłodzono, zdekantowano ciecz i przemyto dichlorometanem. Ciecz po dekantacji połączono z dichlorometanem, użytym do przemycia i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do powstałego oleju dodano 10 cm³ wody i wytrącony osad odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z metanolu, uzyskując 0,05 g 1,3-bis(4-izopropoksypirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-onu, wydajność 2%:

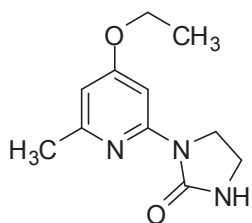
C₁₉H₂₄N₄O₃ (356,42); t.t. 171–173 °C; **IR** (KBr): 3129, 3015, 2972, 2908, 1720, 1598, 1566, 1477, 1427, 1395, 1238, 1211, 988, 849, 738; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 1,32 (d, *J*=5,9 Hz, 12H, 4xCH₃); 4,05 (s, 4H, 2xCH₂); 4,70–4,75 (m, 2H, 2xCH); 6,52 (dd, *J*₁=2,0 Hz, *J*₂=5,9 Hz, 2H, 2xAr-H); 7,80 (s, 2H, 2xAr-H); 8,16 (d, *J*=5,9 Hz, 2H, 2xAr-H); Analiza elementarna: C, 64,03; H, 6,79; N, 15,72 (N praktyczny 15,52%).

Olej, który pozostał po dekantacji alkalizowano 20% roztworem węgla potasu.

Wytrącony osad 1-(4-izopropoksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu odsączono, przemyto wodą, wysuszono, a następnie przekryształizowano z metanolu, uzyskując 0,15 g, wydajność 4%:

C₁₄H₁₉N₅O₂ (289,33); t.t. 218–220 °C; **IR** (KBr): 3302, 3214, 3121, 3072, 2970, 2932, 1708, 1664, 1596, 1563, 1477, 1417, 1385, 1330, 1224, 1021, 807; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,28 (d, *J*=6,0 Hz, 6H, 2xCH₃); 3,19–3,30 (m, 2H, CH₂); 3,53–3,56 (m, 2H, CH₂); 3,69–3,77 (m, 2H, CH₂); 3,85–3,93 (m, 2H, CH₂); 4,58–4,68 (m, 1H, OCH); 6,56 (dd, *J*₁=2,0 Hz, *J*₂=5,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,67 (t, 1H, NH); 8,07 (d, *J*=5,8 Hz, 1H, Ar-H); 8,12 (d, *J*=2,0 Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=290 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 58,12; H, 6,62; N, 24,21 (N praktyczny 23,99%).

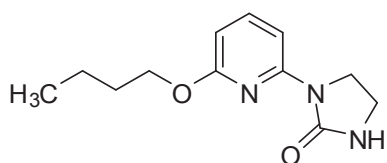
1-(4-Etoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (59)



N-Tlenek 4-etoksy-2-metylopirydyny (1,92 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po godzinie przebiegła egzotermiczna reakcja i wydzielił się olej. Całość odparowano w próżni, pozostałość alkalizowano 20% roztworem węgla potasu, a następnie ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Po przesączeniu 1-(4-etoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu:aceton, 7:2:1, v/v/v), otrzymując 0,25 g produktu, wydajność 9%:

C₁₁H₁₅N₃O₂ (221,26); t.t. 193–195 °C; **IR** (KBr): 3240, 3115, 2980, 2923, 1698, 1595, 1489, 1424, 1263, 1233, 1190, 1047, 854, 756; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,31 (t, 3H, CH₃); 2,30 (s, 3H, CH₃); 3,35 (t, 2H, CH₂); 3,91–4,08 (m, 4H, CH₂+OCH₂); 6,45 (d, *J*=1,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,13 (s, 1H, NH); 7,59 (d, *J*=1,5 Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=222 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 59,71; H, 6,83; N, 18,99 (N praktyczny 18,74%).

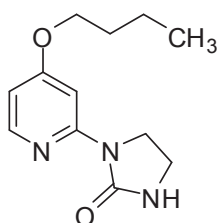
1-(6-*n*-Butoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (60)



N-Tlenek 2-*n*-butoksypirydyny (2,1 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 30 min. zaszła reakcja egzotermiczna, brak osadu. Całość odparowano w próżni i po dodaniu 10 cm³ 15% roztworu węglanu sodu wytrącił się osad, który odsączono i wysuszono. Produkt reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan/octan etylu, 7:3, v/v). Uzyskano 0,47 g 1-(6-*n*-butoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 8,5%:

C₁₂H₁₇N₃O₂ (235,28); t.t. 146–148 °C; **IR** (KBr): 3246, 3120, 2957, 2932, 2872, 1732, 1695, 1592, 1583, 1456, 1407, 1270, 1139, 790; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 0,92 (t, 3H, CH₃); 1,34–1,45 (m, 2H, CH₂); 1,61–1,75 (m, 2H, CH₂); 3,38 (t, 2H, CH₂); 3,98 (t, 2H, CH₂); 4,21 (t, 2H, OCH₂); 6,32 (d, *J*=7,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,15 (s, 1H, NH); 7,52–7,69 (m, 2H, Ar-H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 14,37, 19,79, 31,65, 37,86, 44,44, 66,10, 103,44, 104,73, 140,57, 150,86, 159,72, 162,90; **MS** (ESI) *m/z*=236 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 61,26; H, 7,28; N, 17,86 (N praktyczny 17,89%).

1-(4-*n*-Butoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (61)



N-Tlenek 4-*n*-butoksypirydyny (1,5 g; 0,009 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 15 min. zaszła egzotermiczna reakcja. Wytrącony żółty osad odsączono, przemyto dichlorometanem, następnie alkalizowano 20 cm³ 20% roztworu węglanu potasu. Całość pozostawiono na 1 h w chłodnym miejscu, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Produkt reakcji oczyszczono przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 3:2, v/v), uzyskując 0,13 g 1-(4-*n*-butoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 6%:

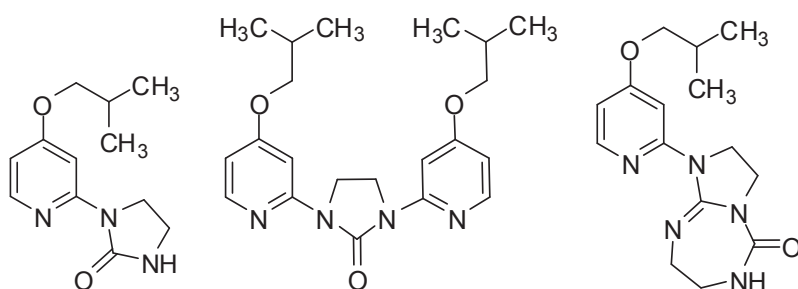
C₁₂H₁₇N₃O₂ (235,28); t.t. 101–103 °C; **IR** (KBr): 3237, 3112, 2955, 2871, 1698, 1602, 1590, 1560, 1469, 1412, 1264, 1221, 862; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 0,94 (t, 3H,

CH₃); 1,39–1,50 (m, 2H, CH₂); 1,69–1,76 (m, 2H, CH₂); 3,32 (t, 2H, CH₂); 4,03–4,09 (m, 4H, CH₂+OCH₂); 6,71 (dd, $J_1=2,3$ Hz, $J_2=5,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,82 (d, $J=2,3$ Hz, 1H, Ar-H); 8,16 (d, $J=5,8$ Hz, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 13,90, 18,90, 30,68, 36,63, 43,96, 67,41, 96,99, 105,69, 148,63, 154,39, 158,61, 165,62; MS (ESI) $m/z=236$ [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 61,26; H, 7,28; N, 17,86 (N praktyczny 17,76%).

1-(4-Izobutoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (62),

1,3-bis(4-izobutoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (63),

1-(4-izobutoksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-on (64)



N-Tlenek 4-izobutoksypirydyny (4,18 g; 0,025 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 5 min. przebiegła egzotermiczna reakcja i wydzielił się olej, częściowo rozpuszczalny w dichlorometanie. Rozpuszczalnik odparowano w próżni, dodano 20 cm³ 20% roztworu węglanu potasu, wydzielony olej ekstrahowano chloroformem (4 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i odparowano w próżni. Po dodaniu do otrzymanego oleju 20 cm³ acetonu (lub izopropanolu) i ochłodzeniu wytrącił się osad 1-(4-izobutoksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu, który odsączono i wysuszono. Produkt przekryształizowano z acetonu, uzyskując 0,7 g, wydajność 9%:

C₁₅H₂₁N₅O₂ (303,36); t.t. 195–196 °C; IR (KBr): 3311, 3232, 3115, 3075, 2958, 2925, 2872, 1707, 1591, 1463, 1416, 1385, 1330, 1222, 1018; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,98 (d, $J=6,8$ Hz, 6H, 2xCH₃); 2,01–2,07 (m, 1H, CH); 3,18–3,21 (m, 2H, CH₂); 3,55–3,57 (m, 2H, CH₂); 3,74–3,79 (m, 4H, CH₂+OCH₂); 3,91 (t, 2H, CH₂); 6,59 (dd, $J_1=2,0$ Hz, $J_2=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,69 (t, 1H, NH); 8,09 (d, $J=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); 8,17 (s, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 19,67 (dwa nakładające się sygnały), 28,51, 43,03, 43,26, 43,45, 49,16, 74,59, 100,12, 106,22, 143,03, 148,45, 155,09, 157,02, 166,50; MS (ESI) $m/z=304$ [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 59,39; H, 6,98; N, 23,09 (N praktyczny 22,91%)

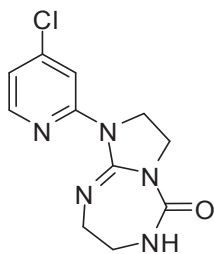
Pozostałe produkty reakcji izolowano przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 4:1, v/v) z zagęszczonego w próżni przesącza, uzyskując odpowiednio: 1-(4-izobutoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,18 g, wydajność 3%):

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (235,28); t.t. 170–171 °C; IR (KBr): 3226, 3112, 2968, 2914, 2874, 1701, 1605, 1590, 1561, 1482, 1440, 1259, 1221, 1199, 1041, 1029, 860; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1,04 (d, $J=6,8$ Hz, 6H, $2 \times CH_3$); 2,09–2,14 (m, 1H, CH); 3,59 (t, 2H, CH_2); 3,82 (d, $J=6,3$ Hz, 2H, OCH_2); 4,21 (t, 2H, CH_2), 5,16 (szer.s, 1H, NH); 6,54 (dd, $J_1=1,9$ Hz, $J_2=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,87 (d, $J=1,9$ Hz, 1H, Ar-H); 8,10 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 19,42 (dwa nakładające się sygnały), 28,34, 37,53, 44,60, 74,53, 97,68, 107,25, 147,74, 154,06, 159,26, 166,84; MS (ESI) $m/z=236$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 61,26; H, 7,28; N, 17,86 (N praktyczny 18,01%)

oraz 1,3-bis(4-izobutoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,05 g, wydajność 1%):

$C_{21}H_{28}N_4O_3$ (384,47); t.t. 201–203 °C; IR (KBr): 2961, 2930, 2874, 1718, 1595, 1567, 1480, 1428, 1396, 1238, 1211, 1034, 741; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1,06 (d, $J=6,8$ Hz, 12H, $4 \times CH_3$); 2,11–2,16 (m, 2H, $2 \times CH$); 3,85 (d, $J=6,3$ Hz, 4H, $2 \times OCH_2$); 4,20 (s, 4H, $2 \times CH_2$); 6,59 (d, $J=5,8$ Hz, 2H, $2 \times Ar-H$); 7,92 (s, 2H, $2 \times Ar-H$); 8,14 (d, $J=5,8$ Hz, 2H, $2 \times Ar-H$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 19,44 (cztery nakładające się sygnały), 28,41 (dwa nakładające się sygnały), 41,30 (dwa nakładające się sygnały), 74,58 (dwa nakładające się sygnały), 98,45 (dwa nakładające się sygnały), 107,57 (dwa nakładające się sygnały), 148,11 (dwa nakładające się sygnały), 153,71 (dwa nakładające się sygnały), 154,65, 166,90 (dwa nakładające się sygnały); MS (ESI) $m/z=385$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 65,60; H, 7,34; N, 14,57 (N praktyczny 14,49%).

1-(4-Chloropirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-on (65)

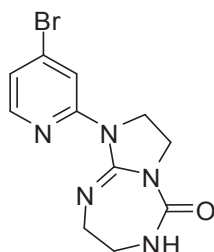


N-Tlenek 4-chloropirydyny (1,62 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ chloroformu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej. Po 6 h przebiegła egzotermiczna reakcja, wydzielił się olej.

Warstwę organiczną zdekantowano, olej przemyto chloroformem. Po dodaniu 15 cm³ 20% roztworu węglanu potasu wytrącił się osad, który odsączono, wysuszono i przekryształizowano z izopropanolu. Otrzymano 0,07 g produktu, wydajność 2%:

C₁₁H₁₂ClN₅O (265,70); t.t. 264-269 °C (*i*-PrOH); **IR** (KBr): 3305, 3211, 3102, 3074, 2931, 1697, 1664, 1578, 1457, 1406, 1385, 1331, 1245, 1180, 1098, 1017, 741; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3,16–3,23 (m, 2H, CH₂); 3,55–3,59 (m, 2H, CH₂); 3,72–3,80 (m, 2H, CH₂); 3,89–3,95 (m, 2H, CH₂); 7,07 (dd, *J*₁=1,9 Hz, *J*₂=5,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,75 (t, 1H, NH); 8,27 (d, *J*=5,5 Hz, 1H, Ar-H); 8,67 (d, *J*=1,9 Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 49,72; H, 4,55; N, 26,36 (N praktyczny 25,99%).

1-(4-Bromopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-on (66)

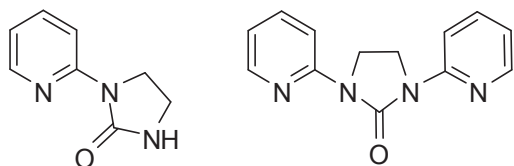


N-Tlenek 4-bromopirydyny (2,18 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ chloroformu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej. Po 12 h przebiegła egzotermiczna reakcja, wydzielił się olej. Warstwę organiczną zdekantowano, olej przemyto chloroformem. Po dodaniu 15 cm³ 20% roztworu węglanu potasu wytrącił się osad, który odsączono, wysuszono, a następnie oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu. Otrzymano 0,43 g produktu, wydajność 11%:

C₁₁H₁₂BrN₅O (310,15); t.t. 263–266 °C (EtOH); **IR** (KBr): 3307, 3209, 3073, 2926, 1698, 1664, 1572, 1457, 1407, 1385, 1330, 1243, 1016, 717; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3,17–3,23 (m, 2H, CH₂); 3,55–3,59 (m, 2H, CH₂); 3,72–3,80 (m, 2H, CH₂); 3,86–3,95 (m, 2H, CH₂); 7,20 (dd, *J*₁=1,8 Hz, *J*₂=5,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,73 (t, 1H, NH); 8,19 (d, *J*=5,5 Hz, 1H, Ar-H); 8,82 (d, *J*=1,8 Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=311 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 42,60; H, 3,90; N, 22,58 (N praktyczny 22,36%).

1-(Pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (67),

1,3-di(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (68)



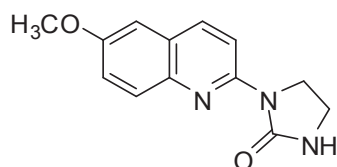
Do 2-jodopirydyny (2,05 g; 0,01 mola) w 40 cm³ *n*-butanolu dodano imidazolidyn-2-on (4,3 g; 0,05 mola), jodek miedzi(I) CuI (0,19 g; 0,001 mola), *N,N'*-dimetyloetylenodiaminę (DMEDA) (0,264 g; 0,003 mola) oraz bezwodny węgiel potasu K₂CO₃ (4,146 g; 0,03 mola). Całość mieszano intensywnie w temperaturze 100 °C w ciągu 5 h. Następnie rozpuszczalnik odparowano w próżni, uzyskując olej, do którego dodano 10% roztwór chlorku amonu. Wytrącony osad 1,3-di(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu odsączono i wysuszono (wydajność 20%):

C₁₃H₁₂N₄O (240,26); t.t. 179–182 °C; **IR** (KBr): 3004, 2916, 1716, 1588, 1567, 1464, 1434, 1391, 1306, 1240, 1145, 776; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 4,18 (s, 4H, 2xCH₂); 6,95–7,01 (m, 2H, 2xAr-H); 7,63–7,72 (m, 2H, 2xAr-H); 8,30–8,35 (m, 4H, 2xAr-H); **MS** (ESI) *m/z*=241 [M+1]⁺.

Przesącz natomiast ekstrahowano dichlorometanem (4 razy po 15 cm³). Połączone frakcje organiczne suszono bezwodnym siarczanem sodu(VI), przesączono i odparowano w próżni. Z uzyskanego w ten sposób oleju izolowano 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on przy użyciu preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (chromatotron), stosując dichlorometan jako eluent, wydajność 50%:

C₈H₉N₃O (163,18); t.t. 162–164 °C; **IR** (KBr): 3234, 3106, 2995, 2908, 1698, 1591, 1473, 1439, 1407, 1264, 1149, 780; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 3,57 (t, 2H, CH₂); 4,18 (t, 2H, CH₂); 5,37 (szer.s. 1H, NH); 6,89–6,95 (m, 1H, Ar-H); 7,58–7,67 (m, 1H, Ar-H); 8,23–8,29 (m, 2H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=164 [M+1]⁺.

1-(6-Metoksychinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (71)



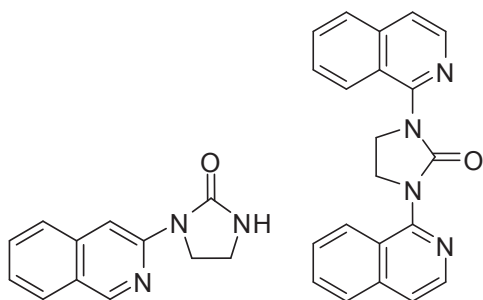
N-Tlenek 6-metoksychinoliny (1 g; 0,0057 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po 2 h mieszania w temperaturze pokojowej przebiegła egzotermiczna reakcja, w wyniku której wydzielił

się pomarańczowy olej. Całość mieszano jeszcze przez 30 min., następnie zagęszczono w próżni. Po dodaniu 20 cm³ 20% roztworu węgla potasu wytrącił się osad, który odsączono, wysuszone i przekrystalizowano z mieszaniny DMF/MeOH (1:1). Uzyskano 0,9 g 1-(6-metoksychinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, wydajność 65%:

C₁₃H₁₃N₃O₂ (243,26); t.t. 254–257 °C; **IR** (KBr): 3252, 3116, 2917, 1694, 1605, 1500, 1421, 1365, 1268, 1228, 1163, 1028, 817; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3,44 (t, 2H, CH₂); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 4,11 (t, 2H, CH₂); 7,28–7,33 (m, 3H, Ar-H+NH); 7,66–7,71 (m, 1H, Ar-H); 8,13 (d, *J*=9,1 Hz, 1H, Ar-H); 8,42 (d, *J*=9,1 Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=244 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 64,19; H, 5,39; N, 17,27 (N praktyczny 17,60%).

1-(Izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-on (72),

1,3-di(izochinolin-1-ylo)imidazolidyn-2-on (73)



N-Tlenek izochinoliny (1,81 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. Po kilkunastu minutach mieszania w temperaturze pokojowej przebiegła egzotermiczna reakcja, w wyniku której wydzielił się olej. Całość mieszano jeszcze przez 30 min., następnie warstwę dichlorometanu zdekantowano, pozostałość w kolbie przemyto dichlorometanem. Po dodaniu 20 cm³ 20% roztworu węgla potasu wydzielił się olej, który ekstrahowano chloroformem (4 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i zagęszczono w próżni. Po dodaniu acetonu do uzyskanego oleju wytrącił się osad 1-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-onu, który wysuszone i oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu (0,24 g, wydajność 9%):

C₁₂H₁₁N₃O (213,24); t.t. 251–253 °C (EtOH); **IR** (KBr): 3224, 3111, 2960, 2903, 1716, 1625, 1583, 1487, 1455, 1414, 1267, 877; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 3,63 (t, 2H, CH₂); 4,62 (t, 2H, CH₂); 4,92 (szer.s, 1H, NH); 7,39–7,46 (m, 1H, Ar-H); 7,57–7,64 (m, 1H, Ar-H); 7,79–7,90 (m, 2H, Ar-H); 8,56 (s, 1H, Ar-H); 9,02 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 67,59; H, 5,20; N, 19,71 (N praktyczny 19,36%).

Z przesączu po odparowaniu w próżni i izolacji przy użyciu chromatotronu (dichlorometan/octan etylu, 1:1, v/v) uzyskano dodatkowo 1,3-di(izochinolin-1-ylo)imidazolidyn-2-on (0,05 g, wydajność 2,4%):

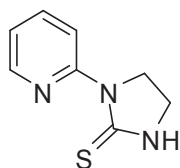
$C_{21}H_{16}N_4O$ (340,38); t.t. 239–241 °C; **IR** (KBr): 3047, 2921, 2892, 2853, 1715, 1557, 1499, 1387, 1361, 1287, 1252, 1222, 1105, 831; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 4,51 (s, 4H, 2 x CH_2); 7,47–7,70 (m, 6H, 2xAr-H); 7,82 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, 2xAr-H); 8,18 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, 2xAr-H); 8,34 (d, $J=5,6$ Hz, 2H, 2xAr-H); Analiza elementarna: C, 74,10; H, 4,74; N, 16,46 (N praktyczny 16,20%).

Otrzymanie pochodnych 1-(heteroarylo)imidazolidyno-2-tionu 74 – 81 (metoda ogólna):

Odpowiedni imidazolidyn-2-on rozpuszczono na gorąco w 5 - 8 cm^3 bezwodnego toluenu. Następnie dodano odczynnik Lawesson'a (stechiometria 0,75 mola w stosunku do imidazolidyn-2-onu) w 2 porcjach, w ciągu 2 h. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez kolejne 10 h, kontrolując chromatograficznie postęp reakcji. Po upływie tego czasu mieszaninę odparowano w próżni i do otrzymanej pozostałości dodano chloroform (30 cm^3), ogrzano i przesączono. Następnie uzyskany przesącz odparowano w próżni i pożądaný produkt reakcji izolowano za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (chromatotron).

Na tej drodze otrzymano następujące związki:

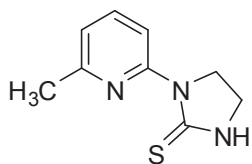
1-(Pirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (74)



Do reakcji użyto 0,22 g substratu, uzyskano 0,12 g produktu **74**, wydajność 50%, eluent: chloroform:octan etylu:aceton, 8:1:1, v/v/v):

$C_8H_9N_3S$ (179,24); t.t. 99–102 °C; **IR** (KBr): 3196, 3036, 2993, 1591, 1567, 1533, 1466, 1438, 1413, 1347, 1228, 1159, 959, 777; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 3,68 (t, 2H, CH_2); 4,44 (t, 2H, CH_2); 6,96 (szer.s, 1H, NH); 7,01–7,07 (m, 1H, Ar-H); 7,64–7,73 (m, 1H, Ar-H); 8,33–8,36 (m, 1H, Ar-H); 8,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 40,93, 49,43, 116,33, 119,62, 136,69, 147,32, 152,32, 181,27; **MS** (ESI) $m/z=180$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 53,61; H, 5,06; N, 23,44 (N praktyczny 23,37%).

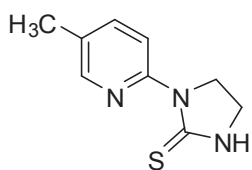
1-(6-Metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (75)



Do reakcji użyto 0,177 g substratu, uzyskano 0,06 g produktu **75**, wydajność 31%, eluent: dichlorometan:octan etylu, 1:1, v/v:

C₉H₁₁N₃S (193,27); t.t. 133–135 °C; **IR** (KBr): 3222, 3101, 3029, 2974, 1588, 1519, 1456, 1428, 1397, 1346, 1254, 1231, 1158, 782; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2,41 (s, 3H, CH₃); 3,53 (t, 2H, CH₂); 4,26 (t, 2H, CH₂); 6,97 (d, *J*=7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,64 (t, 1H, Ar-H); 8,60 (d, *J*=8,4 Hz, 1H, Ar-H); 9,00 (s, 1H, NH); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 24,25, 41,05, 49,09, 113,18, 118,54, 137,04, 152,14, 156,09, 180,19; Analiza elementarna: C, 55,93; H, 5,74; N, 21,74 (N praktyczny 21,48%).

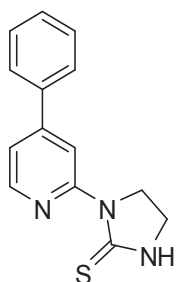
1-(5-Metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (76)



Do reakcji użyto 0,09 g substratu, uzyskano 0,05 g produktu **76**, wydajność 51%, eluent: dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v:

C₉H₁₁N₃S (193,27); t.t. 200–203 °C; **IR** (KBr): 3271, 2969, 2943, 2904, 1608, 1570, 1514, 1479, 1411, 1388, 1341, 1239, 1217, 1025, 966, 829; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2,26 (s, 3H, CH₃); 3,53 (t, 2H, CH₂); 4,24 (t, 2H, CH₂); 7,59 (dd, *J*₁=2,1 Hz, *J*₂=8,5 Hz, 1H, Ar-H); 8,18 (s, 1H, Ar-H); 8,67 (d, *J*=8,5 Hz, 1H, Ar-H); 8,96 (s, 1H, NH); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 17,52, 40,65, 49,12, 115,84, 128,49, 137,28, 147,28, 150,70, 180,15; Analiza elementarna: C, 55,93; H, 5,74; N, 21,74 (N praktyczny 21,68%).

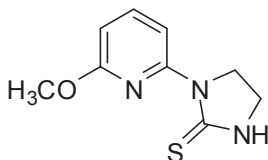
1-(4-Fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (77)



Do reakcji użyto 0,239 g substratu, uzyskano 0,13 g produktu **77**, wydajność 51%, eluent: dichlorometan:octan etylu, 4:1, v/v:

$C_{14}H_{13}N_3S$ (255,34); t.t. 201–202 °C; **IR** (KBr): 3204, 3026, 2969, 2924, 1597, 1532, 1466, 1412, 1230, 757; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,58 (t, 2H, CH₂); 4,33 (t, 2H, CH₂); 7,44–7,60 (m, 4H, Ar-H); 7,73–7,77 (m, 2H, Ar-H); 8,43 (d, $J=5,2$ Hz, 1H, Ar-H); 9,16 (s, 1H, NH); 9,25 (s, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 41,06, 49,12, 113,36, 117,10, 127,01 (dwa nakładające się sygnały), 129,58 (trzy nakładające się sygnały); 137,82, 147,69, 148,29, 153,54, 180,19; Analiza elementarna: C, 65,85; H, 5,13; N, 16,46 (N praktyczny 16,24%).

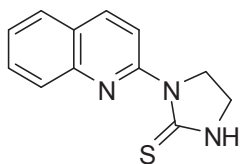
1-(6-Metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (78)



Do reakcji użyto 0,15 g substratu, uzyskano 0,07 g produktu **78**, wydajność 43%, eluent: chloroform:

$C_9H_{11}N_3OS$ (209,27); t.t. 186–190 °C; **IR** (KBr): 3365, 3008, 2947, 1594, 1584, 1431, 1397, 1361, 1247, 1152, 792; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3,56 (t, 2H, CH₂); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 4,32 (t, 2H, CH₂); 6,53 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,68 (t, 1H, Ar-H); 8,47 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H); 9,05 (s, 1H, NH); **^{13}C NMR** (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 39,40, 48,88, 53,20, 104,42, 107,59, 139,81, 150,72, 162,09, 179,98; **MS** (ESI) $m/z=210$ [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 51,65; H, 5,30; N, 20,08 (N praktyczny 19,79%).

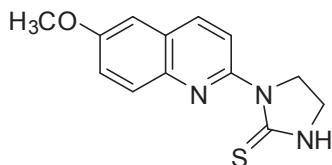
1-(Chinolin-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (79)



Do reakcji użyto 0,1 g substratu, uzyskano 0,07 g produktu **79**, wydajność 65%, eluent: dichlorometan:octan etylu, 1:1, v/v:

$C_{12}H_{11}N_3S$ (229,30); t.t. 206–208 °C; **IR** (KBr): 3213, 2922, 1599, 1567, 1519, 1474, 1414, 1351, 1253, 1238, 1063, 818; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3,61 (t, 2H, CH₂); 4,43 (t, 2H, CH₂); 7,51 (t, 1H, Ar-H); 7,71 (t, 1H, Ar-H); 7,84 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, Ar-H); 7,92 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, Ar-H); 8,29 (d, $J=8,8$ Hz, 1H, Ar-H); 9,12 (d, $J=8,8$ Hz, 1H, Ar-H); 9,29 (s, 1H, NH); **^{13}C NMR** (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 40,07, 49,38, 116,04, 125,47, 125,56, 127,75, 127,91, 129,98, 136,24, 146,23, 152,43, 180,35; Analiza elementarna: C, 62,86; H, 4,84; N, 18,33 (N praktyczny 18,17%).

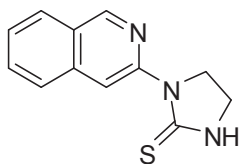
1-(6-Metoksychinolin-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (80)



Do reakcji użyto 0,07 g substratu, uzyskano 0,03 g produktu **80**, wydajność 40%, eluent: chloroform:octan etylu, 7:3, v/v:

$C_{13}H_{13}N_3OS$ (259,33); t.t. 198–199 °C; **IR** (KBr): 3232, 3004, 2958, 2925, 1603, 1525, 1420, 1360, 1245, 1227, 1165, 1027, 847, 817; **1H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 3,72 (t, 2H, CH₂); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 4,58 (t, 2H, CH₂); 6,78 (s, 1H, NH); 7,07 (d, $J=2,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,31 (dd, $J_1=2,8$ Hz, $J_2=9,2$ Hz, 1H, Ar-H); 7,79 (d, $J=8,9$ Hz, 1H, Ar-H); 8,02 (d, $J=9,2$ Hz, 1H, Ar-H); 9,06 (d, $J=8,9$ Hz, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 41,54, 50,23, 56,04, 105,86, 116,64, 122,43, 127,31, 129,95, 135,78, 142,68, 150,44, 157,64, 182,01; **MS** (ESI) $m/z=260$ [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 60,21; H, 5,05; N, 16,20 (N praktyczny 15,89%).

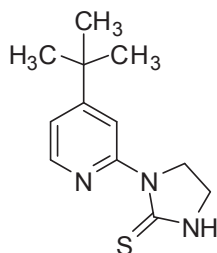
1-(Izochinolin-3-ylo)imidazolidyno-2-tion (81)



Do reakcji użyto 0,213 g substratu, uzyskano 0,07 g produktu **81**, wydajność 30%, eluent: dichlorometan:octan etylu, 4:1, v/v:

$C_{12}H_{11}N_3S$ (229,30); t.t. 194–196 °C; **IR** (KBr): 3221, 3033, 2962, 1629, 1588, 1525, 1472, 1417, 1362, 1288, 1239, 872; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,60 (t, 2H, CH_2); 4,40 (t, 2H, CH_2); 7,56 (t, 1H, Ar-H); 7,72 (t, 1H, Ar-H); 7,90 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, Ar-H); 8,07 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, Ar-H); 8,99 (s, 1H, NH); 9,04 (s, 1H, Ar-H); 9,19 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 62,86; H, 4,84; N, 18,33 (N praktyczny 17,99%).

1-(4-tert-Butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (82)



N-Tlenek 4-*tert*-butylopirydyny (1,89 g; 0,0125 mola) dodano do roztworu surowego 2-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu (2,5 g; 0,025 mola) w 30 cm³ dichlorometanu. W wyniku egzotermicznej reakcji wydzielił się olej, częściowo rozpuszczalny w dichlorometanie. Dichlorometan odparowano w próżni, dodano 20 cm³ 20% roztworu węgla potasu, wydzielony olej ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i odparowano w próżni. Obok pożądanego produktu **37** izolowano również przy użyciu chromatotronu (dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v) 1-(4-*tert*-butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (0,06 g, wydajność 2%):

$C_{12}H_{17}N_3S$ (235,35); t.t. 160–163 °C; **IR** (KBr): 3197, 3018, 2962, 2927, 2859, 1602, 1548, 1521, 1482, 1412, 1311, 1236, 1119, 830, 553; **1H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,34 (s, 9H, 3x CH_3); 3,68 (t, 2H, CH_2); 4,46 (t, 2H, CH_2), 6,76 (szer.s, 1H, NH); 7,06 (dd, $J_1=1,6$ Hz, $J_2=5,5$ Hz, 1H, Ar-H); 8,25 (d, $J=5,5$ Hz, 1H, Ar-H); 9,01 (d, $J=1,6$ Hz, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 31,02 (trzy nakładające się sygnały), 35,73, 41,52,

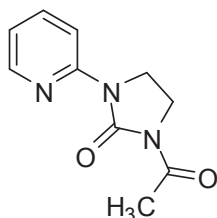
50,06, 114,33, 117,67, 147,21, 152,85, 161,89, 181,86; Analiza elementarna: C, 61,24; H, 7,28; N, 17,85 (N praktyczny 17,78%).

Otrzymanie pochodnych 1-acetylo-3-(heteroarylo)imidazolidyn-2-onu 83 - 95 (metoda ogólna):

Odpowiedni imidazolidyn-2-on lub 1-(4-R-pirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (**49** i **51**) ogrzewano w 5 cm³ bezwodnika kwasu octowego w ciągu 2-3 h. Po ochłodzeniu dodano pokruszony lód i alkalizowano węglanem potasu. Wydzielony osad odsączono i wysuszono. Jeżeli po alkalizacji tworzył się olej, całość ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³), następnie połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu i po przesączeniu chloroform odparowano w próżni. Produkt oczyszczono na drodze krystalizacji, za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (chromatotron) lub chromatografii kolumnowej.

Na tej drodze otrzymano następujące związki:

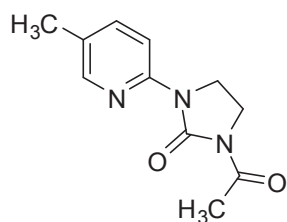
1-Acetylo-3-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (83)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,1 g produktu **83**, wydajność 80%, oczyszczono na drodze krystalizacji z metanolu:

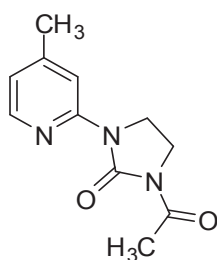
C₁₀H₁₁N₃O₂ (205,21); t.t. 143–145 °C (MeOH); **IR** (KBr): 3069, 3052, 2995, 2924, 1715, 1682, 1591, 1570, 1479, 1472, 1409, 1379, 1297, 1250, 964; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,58 (s, 3H, CH₃); 3,90–3,97 (m, 2H, CH₂); 4,07–4,15 (m, 2H, CH₂); 7,01–7,07 (m, 1H, Ar-H); 7,66–7,73 (m, 1H, Ar-H); 8,21–8,35 (m, 2H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=206 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 58,53; H, 5,40; N, 20,48 (N praktyczny 20,61%).

1-Acetylo-3-(5-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (84)



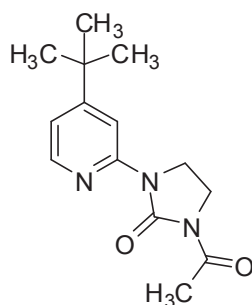
Do reakcji użyto 0,08g 1-(5-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,06 g produktu **84**, wydajność 60%, chromatotron (eluent: dichlorometan:octan etylu, 7:3, v/v): $C_{11}H_{13}N_3O_2$ (219,24); t.t. 179–181 °C; **IR** (KBr): 2999, 2953, 2922, 2853, 1731, 1680, 1484, 1403, 1375, 1291, 1246, 1023, 837, 746; **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,57 (s, 3H, CH_3); 3,93 (t, 2H, CH_2); 4,10 (t, 2H, CH_2); 7,54 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar-H); 8,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar-H); 8,16 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 60,26; H, 5,98; N, 19,17 (N praktyczny 19,08%).

1-Acetylo-3-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (85)



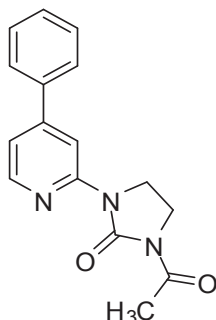
Do reakcji użyto 0,08g 1-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,07 g produktu **85**, wydajność 70%, chromatotron (eluent: dichlorometan:aceton, 95:5, v/v): $C_{11}H_{13}N_3O_2$ (219,24); t.t. 152–154 °C; **IR** (KBr): 3017, 2920, 1732, 1679, 1605, 1485, 1426, 1373, 1296, 1249, 1195, 1113, 834, 743, 612; **¹H NMR** ($DMSO-d_6$, 200 MHz): δ 2,33 (s, 3H, CH_3); 2,43 (s, 3H, OCH_3); 3,76 (t, 2H, CH_2); 3,96 (t, 2H, CH_2); 6,97 (d, $J=4,5$ Hz, 1H, Ar-H); 8,02 (s, 1H, Ar-H); 8,22 (d, $J=4,5$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 60,26; H, 5,98; N, 19,17 (N praktyczny 18,96%).

1-Acetylo-3-(4-*tert*-butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (86)



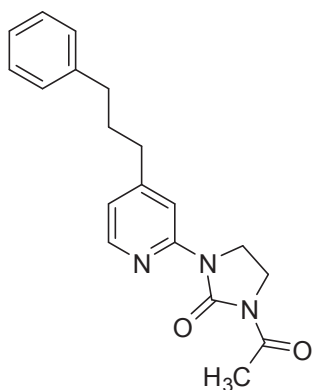
Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-*tert*-butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,07 g produktu **86**, wydajność 59%, chromatotron (eluent: dichlorometan:octan etylu, 4:1, v/v): C₁₄H₁₉N₃O₂ (261,32); t.t. 163–166 °C; **IR** (KBr): 2970, 2919, 2870, 1726, 1685, 1598, 1547, 1484, 1420, 1374, 1293, 1252, 1120, 747; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,35 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,60 (s, 3H, CH₃); 3,94–3,98 (m, 2H, CH₂); 4,10–4,14 (m, 2H, CH₂); 7,08 (dd, *J*₁=1,3 Hz, *J*₂=5,4 Hz, 1H, Ar-H); 8,26 (d, *J*=5,4 Hz, 1H, Ar-H); 8,30 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 64,35; H, 7,33; N, 16,08 (N praktyczny 15,86%).

1-Acetylo-3-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (87)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,09 g produktu **87**, wydajność 76%, oczyszczono przy pomocy chromatografii kolumnowej (eluent: chloroform:octan etylu:metanol, 5:2:1, v/v/v): C₁₆H₁₅N₃O₂ (281,31); t.t. 156–157 °C; **IR** (KBr): 3067, 3021, 2960, 2918, 1747, 1685, 1594, 1545, 1474, 1420, 1377, 1368, 1308, 1251, 763; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2,45 (s, 3H, CH₃); 3,77–3,85 (m, 2H, CH₂); 3,99–4,07 (m, 2H, CH₂); 7,45–7,58 (m, 4H, Ar-H); 7,72–7,77 (m, 2H, Ar-H); 8,43–8,48 (m, 2H, Ar-H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 23,98, 38,55, 41,05, 110,29, 117,28, 127,07 (dwa nakładające się sygnały), 129,58 (dwa nakładające się sygnały), 129,66, 137,72, 148,68, 149,18, 152,32, 153,02, 170,09; **MS** (ESI) *m/z*=282 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 68,31; H, 5,37; N, 14,94 (N praktyczny 14,78%).

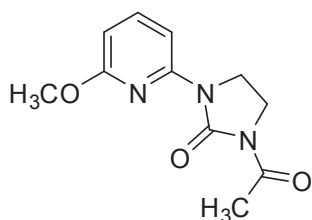
1-Acetylo-3-[4-(3-fenylopropylo)pirydyn-2-ylo]imidazolidyn-2-on (88)



Do reakcji użyto 0,15 g 1-[4-(3-fenylopropylo)pirydyn-2-ylo]imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,11 g produktu **88**, wydajność 64%, chromatotron (eluent: dichlorometan:octan etylu, 4:1, v/v):

$C_{19}H_{21}N_3O_2$ (323,39); t.t. 89–90 °C; **IR** (KBr): 3060, 3024, 2943, 2925, 2858, 1722, 1683, 1601, 1560, 1483, 1438, 1402, 1379, 1305, 1278, 1254, 886; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 1,90 (q, 2H, CH_2); 2,45 (s, 3H, CH_3); 2,60–2,64 (m, 4H, $2 \times CH_2$); 3,79 (t, 2H, CH_2); 3,98 (t, 2H, CH_2); 7,02 (d, $J=4,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,16–7,29 (m, 5H, Ar-H); 8,07 (s, 1H, Ar-H); 8,27 (d, $J=4,9$ Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) $m/z=324$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 70,57; H, 6,55; N, 12,99 (N praktyczny 13,20%).

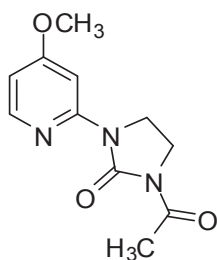
1-Acetylo-3-(6-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (89)



Do reakcji użyto 0,15 g 1-(6-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,07 g produktu **89**, wydajność 38%, chromatotron (eluent: dichlorometan:octan etylu:aceton, 7:2:1, v/v/v):

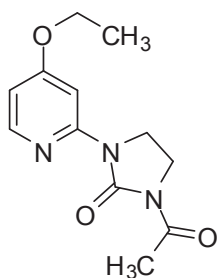
$C_{11}H_{13}N_3O_3$ (235,24); t.t. 128–129 °C; **IR** (KBr): 3026, 2990, 2956, 2854, 1739, 1700, 1691, 1602, 1557, 1489, 1478, 1403, 1380, 1294, 1275, 1263, 1219, 1013, 853; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,42 (s, 3H, CH_3); 3,78–3,81 (m, 4H, $2 \times CH_2$); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 6,92 (d, $J=2,0$ Hz, 1H, Ar-H); 7,34 (dd, $J_1=2,0$ Hz, $J_2=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); 8,08 (d, $J=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 56,16; H, 5,57; N, 17,86 (N praktyczny 17,76%).

1-Acetylo-3-(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (90)



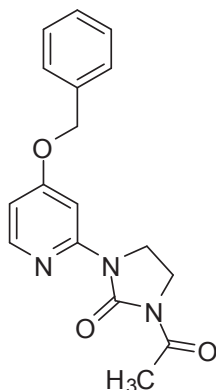
Do reakcji użyto 0,16 g 1-(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,17 g produktu **90**, wydajność 87%, chromatotron (eluent: dichlorometan:octan etylu, 4:1, v/v): $C_{11}H_{13}N_3O_3$ (235,24); t.t. 139–140 °C; **IR** (KBr): 3023, 2983, 2920, 1731, 1687, 1594, 1566, 1455, 1406, 1382, 1309, 1257, 1223, 1179, 1045, 874; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 2,44 (s, 3H, CH₃); 3,78 (t, 2H, CH₂); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,97 (t, 2H, CH₂); 6,77 (dd, $J_1=1,9$ Hz, $J_2=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,77 (d, $J=1,9$ Hz, 1H, Ar-H); 8,19 (d, $J=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 56,16; H, 5,57; N, 17,86 (N praktyczny 17,80%).

1-Acetylo-3-(4-etoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (91)



Do reakcji użyto 0,18 g 1-(4-etoksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-b][1,3,5]triazepin-5(6H)-onu, uzyskano 0,03 g produktu **91**, wydajność 18%, (chromatotron, eluent: chloroform:octan etylu, 4:1, v/v): $C_{12}H_{15}N_3O_3$ (249,27); t.t. 103–105 °C; **IR** (KBr): 3090, 2983, 2919, 1733, 1679, 1593, 1562, 1485, 1471, 1372, 1328, 1299, 1248, 1221, 1042, 857; **1H NMR** (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 1,36 (t, 3H, CH₃); 2,44 (s, 3H, CH₃); 3,78 (t, 2H, CH₂); 3,97 (t, 2H, CH₂); 4,11 (q, 2H, CH₂); 6,75 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,76 (s, 1H, Ar-H); 8,18 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 57,82; H, 6,07; N, 16,86 (N praktyczny 16,69%).

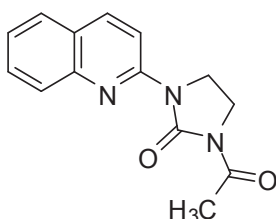
1-Acetylo-3-(4-benzylloksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (92)



Do reakcji użyto 0,15 g 1-(4-benzylloksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-onu, uzyskano 0,12 g produktu **92**, chromatotron (eluent: chloroform:octan etylu, 4:1, v/v):

$C_{17}H_{17}N_3O_3$ (311,34); t.t. 151–153 °C; **IR** (KBr): 3101, 3069, 3027, 2916, 1743, 1737, 1673, 1596, 1563, 1481, 1452, 1386, 1318, 1255, 1215, 1011, 868; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 2,45 (s, 3H, OCH₃); 3,78 (t, 2H, CH₂); 3,98 (t, 2H, CH₂); 5,21 (s, 2H, OCH₂); 6,86 (dd, $J_1=1,9$ Hz, $J_2=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,36–7,49 (m, 5H, Ar-H); 7,87 (d, $J=1,9$ Hz, 1H, Ar-H); 8,21 (d, $J=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) $m/z=312$ [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 65,58; H, 5,50; N, 13,50 (N praktyczny 13,71%).

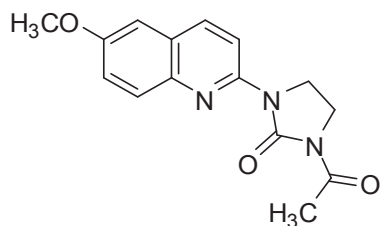
1-Acetylo-3-(chinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (93)



Do reakcji użyto 0,213 g 1-(chinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,21 g produktu **93**, wydajność 82%, oczyszczono na drodze krystalizacji z metanolu:

$C_{14}H_{13}N_3O_2$ (255,27); t.t. 209–210 °C (MeOH); **IR** (KBr): 3124, 3045, 2926, 1732, 1689, 1672, 1618, 1601, 1505, 1481, 1376, 1315, 1292, 1255, 948, 829; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,62 (s, 3H, OCH₃); 3,95–4,03 (m, 2H, CH₂); 4,26–4,35 (m, 2H, CH₂); 7,43–7,51 (m, 1H, Ar-H); 7,64–7,81 (m, 2H, Ar-H); 7,92 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, Ar-H); 8,15 (d, $J=9,1$ Hz, 1H, Ar-H); 8,47 (d, $J=9,1$ Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) $m/z=256$ [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 65,87; H, 5,13; N, 16,46 (N praktyczny 16,12%).

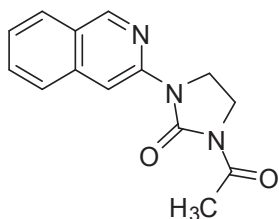
1-Acetylo-3-(6-metoksychinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (94)



Do reakcji użyto 0,05 g 1-(6-metoksychinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,035 g produktu **94**, wydajność 60%, oczyszczono na drodze krystalizacji z mieszaniny dimetyloformamid/metanol (1:1):

$C_{15}H_{15}N_3O_3$ (285,30); t.t. 235–239 °C (DMF/MeOH, 1:1); **IR** (KBr): 3038, 2990, 2962, 1719, 1689, 1602, 1501, 1485, 1401, 1376, 1292, 1265, 1230, 1197, 1122, 1022, 859, 844; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3,31 (s, 3H, CH₃); 3,79–3,88 (m, 5H, CH₂+OCH₃); 4,07–4,15 (m, 2H, CH₂); 7,35–7,40 (m, 2H, Ar-H); 7,74–7,79 (m, 1H, Ar-H); 8,28 (d, *J*=9,0 Hz, 1H, Ar-H); 8,38 (d, *J*=9,0 Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 63,15; H, 5,30; N, 14,73 (N praktyczny 14,98%).

1-Acetylo-3-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-on (95)



Do reakcji użyto 0,427 g 1-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,42 g produktu **95**, wydajność 82%, oczyszczono na drodze krystalizacji z metanolu:

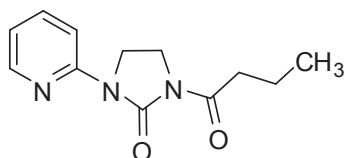
$C_{14}H_{13}N_3O_2$ (255,27); t.t. 194–195 °C (MeOH); **IR** (KBr): 3058, 2984, 2919, 1727, 1684, 1627, 1584, 1483, 1458, 1406, 1377, 1286, 1255, 1138, 1116, 965, 881; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,63 (s, 3H, OCH₃); 3,97–4,10 (m, 2H, CH₂); 4,26–4,34 (m, 2H, CH₂); 7,49–7,57 (m, 1H, Ar-H); 7,65–7,73 (m, 1H, Ar-H); 7,85 (d, *J*=8,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,94 (d, *J*=8,1 Hz, 1H, Ar-H); 8,59 (s, 1H, Ar-H); 9,09 (s, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=256 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 65,87; H, 5,13; N, 16,46 (N praktyczny 16,26%).

Otrzymanie pochodnych 1-butyrylo-3-(R-pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu 96 – 101 (metoda ogólna):

Odpowiedni imidazolidyn-2-on ogrzewano przez 4 h w 5 cm³ bezwodnika kwasu masłowego (t.w. 195 °C, d=0,963 g/cm³) w temperaturze wrzenia. Nadmiar bezwodnika masłowego rozłożono ogrzewając mieszaninę reakcyjną z 10-15 cm³ wody w ciągu kilkunastu minut, następnie całość alkalizowano węglanem potasu. Wytrącony osad odsączono, wysuszono i oczyszczono przy pomocy cienkowarstwowej chromatografii preparatywnej (chromatotron), stosując chloroform jako eluent.

Na tej drodze otrzymano następujące związki:

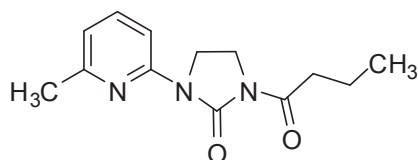
1-Butyrylo-3-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (96)



Do reakcji użyto 0,1 g substratu, uzyskano 0,12 g produktu **96**, wydajność 84%:

C₁₂H₁₅N₃O₂ (233,27); t.t. 120–121 °C; **IR** (KBr): 3060, 2964, 2917, 2874, 1729, 1681, 1587, 1572, 1470, 1438, 1399, 1376, 1309, 1249, 1150, 781; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,00 (t, 3H, CH₃); 1,71 (sextet, 2H, CH₂); 2,98 (t, 2H, OCH₂); 3,89–3,97 (m, 2H, CH₂); 4,07–4,15 (m, 2H, CH₂); 7,00–7,06 (m, 1H, Ar-H); 7,65–7,74 (m, 1H, Ar-H); 8,22–8,35 (m, 2H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=234 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 61,79; H, 6,48; N, 18,01 (N praktyczny 18,00%).

1-Butyrylo-3-(6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (97)

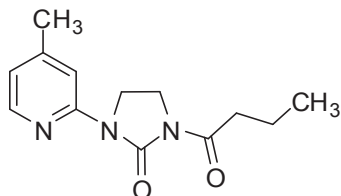


Do reakcji użyto 0,36 g substratu, uzyskano 0,39 g produktu **97**, wydajność 78%:

C₁₃H₁₇N₃O₂ (247,29); t.t. 114–115 °C; **IR** (KBr): 3018, 2965, 2934, 2902, 2873, 1734, 1686, 1594, 1578, 1460, 1388, 1312, 1259, 1241, 897, 792, 747; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,01 (t, 3H, CH₃); 1,74 (sextet, 2H, CH₂); 2,48 (s, 3H, CH₃); 2,98 (t, 2H, CH₂); 3,88–3,96 (m, 2H, CH₂); 4,08–4,17 (m, 2H, CH₂); 6,89 (d, *J*=7,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,58 (t,

1H, Ar-H); 8,02 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) $m/z=248$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 63,14; H, 6,93; N, 16,99 (N praktyczny 17,00%).

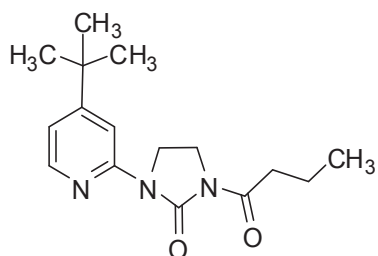
1-Butyrylo-3-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (98)



Do reakcji użyto 0,12 g substratu, uzyskano 0,09 g produktu **98**, wydajność 54%:

$C_{13}H_{17}N_3O_2$ (247,29); t.t. 82–83 °C; **IR** (KBr): 3058, 2967, 2915, 2878, 1734, 1677, 1603, 1560, 1374, 1323, 1300, 1246, 1190, 899, 821; **1H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1,00 (t, 3H, CH_3); 1,73 (sextet, 2H, CH_2); 2,38 (s, 3H, CH_3); 2,97 (t, 2H, CH_2); 3,93 (t, 2H, CH_2); 4,10 (t, 2H, CH_2); 6,87 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); 8,08 (s, 1H, Ar-H); 8,19 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 63,14; H, 6,93; N, 16,99 (N praktyczny 16,89%).

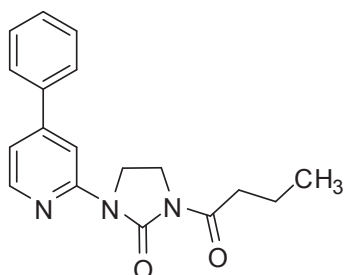
1-Butyrylo-3-(4-tert-butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (99)



Do reakcji użyto 0,1 g substratu, uzyskano 0,1 g produktu **99**, wydajność 76%:

$C_{16}H_{23}N_3O_2$ (289,37); t.t. 87–89 °C; **IR** (KBr): 3065, 2968, 2933, 2872, 1734, 1686, 1599, 1488, 1402, 1386, 1255, 1118, 839; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1,01 (t, 3H, CH_3); 1,34 (s, 9H, 3x CH_3); 1,64–1,82 (m, 2H, CH_2); 3,00 (t, 2H, CH_2); 3,86–3,98 (m, 2H, CH_2); 4,06–4,16 (m, 2H, CH_2); 7,06 (dd, $J_1=1,6$ Hz, $J_2=5,6$ Hz, 1H, Ar-H); 8,25 (d, $J=5,6$ Hz, 1H, Ar-H); 8,27 (d, $J=1,6$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 66,41; H, 8,01; N, 14,52 (N praktyczny 14,38%)

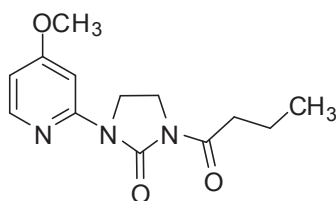
1-Butyrylo-3-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (100)



Do reakcji użyto 0,1 g substratu, uzyskano 0,09 g produktu **100**, wydajność 70%:

$C_{18}H_{19}N_3O_2$ (309,36); t.t. 155–156 °C; **IR** (KBr): 3110, 3069, 2962, 2918, 2872, 1735, 1682, 1593, 1546, 1474, 1374, 1311, 1248, 1224, 887; **1H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1,02 (t, 3H, CH_3); 1,75 (sextet, 2H, CH_2); 3,00 (t, 2H, CH_2); 3,97 (t, 2H, CH_2); 4,16 (t, 2H, CH_2); 7,28 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,43–7,50 (m, 3H, Ar-H); 7,70 (d, $J=7,8$ Hz, 2H, Ar-H); 8,39 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); 8,53 (s, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) $m/z=310$ [$M+1$] $^+$; Analiza elementarna: C, 69,88; H, 6,19; N, 13,58 (N praktyczny 13,50%).

1-Butyrylo-3-(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (101)



Do reakcji użyto 0,1 g substratu, uzyskano 0,09 g produktu **101**, wydajność 66%:

$C_{13}H_{17}N_3O_3$ (263,29); t.t. 112–113 °C; **IR** (KBr): 3112, 3016, 2964, 2921, 2875, 1736, 1691, 1595, 1564, 1482, 1451, 1398, 1375, 1313, 1255, 1216, 1178, 1037, 876, 817; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1,01 (t, 3H, CH_3); 1,72 (sextet, 2H, CH_2); 2,98 (t, 2H, CH_2); 3,89 (s, 3H, OCH_3); 3,92–4,00 (m, 2H, CH_2); 4,07–4,16 (m, 2H, CH_2); 6,61 (dd, $J_1=2,2$ Hz, $J_2=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,86 (d, $J=2,2$ Hz, 1H, Ar-H); 8,14 (d, $J=5,9$ Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 59,30; H, 6,51; N, 15,96 (N praktyczny 16,00%).

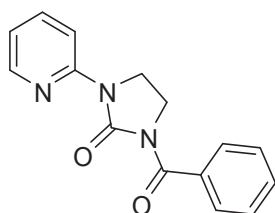
Otrzymanie pochodnych 1-benzoilo-3-(heteroarylo)imidazolidyn-2-onu 102 – 105 (metoda ogólna):

Odpowiedni imidazolidyn-2-on ogrzewano w temperaturze wrzenia z chlorkiem benzoilu (stechiometria 1:1) w ciągu 6 h, w bezwodnym chloroformie (6 cm^3), w obecności trietyloaminy (0,2 cm^3). Całość odparowano w próżni, do uzyskanej

pozostałości dodano 20% roztwór węgla potasu. Wydzielony osad odsączono, przemyto wodą, wysuszono i oczyszczono na drodze krystalizacji. Jeżeli po alkalizacji 20% K₂CO₃ tworzył się olej, produkt reakcji ekstrahowano przy pomocy chloroformu (3 razy po 20 cm³), połączone frakcje organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Z uzyskanego w ten sposób oleju pochodną benzoilową izolowano na drodze preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (chromatotron).

Na tej drodze uzyskano następujące związki:

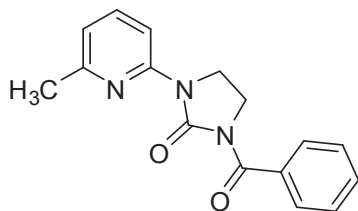
1-Benzoilo-3-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (102)



Do reakcji użyto 0,15 g 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu i 0,129 g (0,107 cm³; d=1,21 g/cm³) chlorku benzoilu, uzyskano 0,16 g pochodnej benzoilowej **102**, którą oczyszczono na drodze krystalizacji z metanolu, wydajność 65%:

C₁₅H₁₃N₃O₂ (267,28); t.t. 204–206 °C; **IR** (KBr): 3108, 3056, 2977, 2917, 1731, 1667, 1586, 1478, 1469, 1437, 1398, 1365, 1342, 1305, 1243, 779; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 4,06–4,14 (m, 2H, CH₂); 4,19–4,26 (m, 2H, CH₂); 6,99–7,06 (m, 1H, Ar-H); 7,40–7,67 (m, 6H, Ar-H); 8,15 (d, J=8,5 Hz, 1H, Ar-H); 8,35 (m, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) m/z=268 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 67,40; H, 4,90; N, 15,72 (N praktyczny 15,54%).

1-Benzoilo-3-(6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (103)

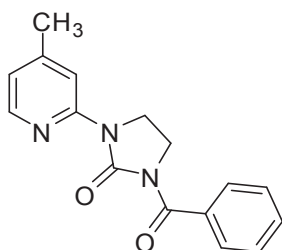


Do reakcji użyto 0,27 g 1-(6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu i 0,214 g; (0,177 cm³; d=1,21 g/cm³) chlorku benzoilu, uzyskano 0,22 g pochodnej benzoilowej **103**, którą oczyszczono na drodze krystalizacji z metanolu, wydajność 51%:

C₁₆H₁₅N₃O₂ (281,31); t.t. 222–223 °C (MeOH); **IR** (KBr): 3112, 3062, 3005, 2962, 1727, 1667, 1587, 1579, 1477, 1455, 1384, 1364, 1342, 1308, 1251, 1237, 1147, 1100, 890; **¹H**

NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 2,44 (s, 3H, CH₃); 3,96–3,99 (m, 2H, CH₂); 4,08–4,11 (m, 2H, CH₂); 6,99 (d, *J*=7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,43 (t, 2H, Ar-H); 7,53 (t, 1H, Ar-H); 7,60 (d, *J*=7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,65 (t, 1H, Ar-H); 7,83 (d, *J*=8,3 Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=282 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 68,31; H, 5,37; N, 14,94 (N praktyczny 14,81%).

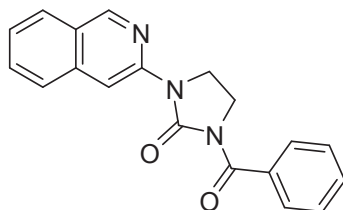
1-Benzoilo-3-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (104)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu i 0,793 g (0,066 cm³; *d*=1,21 g/cm³) chlorku benzoilu, uzyskano 0,1 g pochodnej benzoilowej **102**, wydajność 63%, chromatotron (eluent: dichlorometan:aceton, 9:1, v/v):

C₁₆H₁₅N₃O₂ (281,31); t.t. 180–181 °C; **IR** (KBr): 3062, 3008, 2921, 1727, 1663, 1600, 1477, 1448, 1392, 1336, 1303, 1238, 1168, 991, 887; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2,27 (s, 3H, CH₃); 3,98 (t, 2H, CH₂); 4,06 (t, 2H, CH₂); 6,96 (d, *J*=5,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,39–7,61 (m, 5H, Ar-H); 7,87 (s, 1H, Ar-H); 8,24 (d, *J*=5,1 Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) *m/z*=282 [M+1]⁺; Analiza elementarna: C, 68,31; H, 5,37; N, 14,94 (N praktyczny 14,87%).

1-Benzoilo-3-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-on (105)



Do reakcji użyto 0,12 g 1-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-onu i 0,079 g (0,065 cm³; *d*=1,21 g/cm³) chlorku benzoilu, uzyskano 0,15 g pochodnej benzoilowej **105**, wydajność 84%, chromatotron (eluent: dichlorometan:aceton, 9:1, v/v):

C₁₉H₁₅N₃O₂ (317,34); t.t. 260–261 °C; **IR** (KBr): 3058, 2996, 2920, 1728, 1660, 1626, 1584, 1477, 1449, 1403, 1342, 1287, 1247, 881; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3,99–4,07 (m, 2H, CH₂); 4,21–4,28 (m, 2H, CH₂); 7,40–7,74 (m, 7H, Ar-H); 7,87–8,08 (m, 2H,

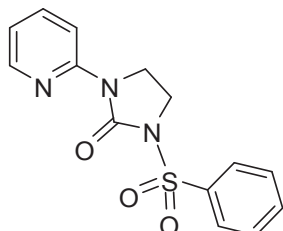
Ar-H); 8,40 (s, 1H, Ar-H); 9,22 (s, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) $m/z=318$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 71,91; H, 4,76; N, 13,24 (N praktyczny 12,88%).

Otrzymanie pochodnych 1-(heteroarylo)-3-(fenylosulfonyl)imidazolidyn-2-onu 106 – 109 (Metoda A):

Odpowiedni imidazolidyn-2-on ogrzewano z chlorkiem kwasu benzenosulfonowego (1,5-krotny nadmiar molowy) w 5 cm³ bezwodnej pirydyny w temperaturze wrzenia w ciągu 8-10 h, kontrolując chromatograficznie przebieg reakcji. Następnie mieszaninę odparowano w próżni, dodano pokruszony lód i węgiel potasu do odczynu lekko alkalicznego. Całość ekstrahowano chloroformem (3 razy po 20 cm³), połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i odparowano w próżni. Pochodną sulfonylową izolowano za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (chromatotron).

Na tej drodze uzyskano następujące związki:

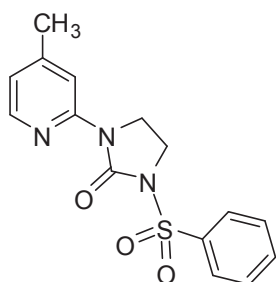
1-(Pirydyn-2-ylo)-3-(fenylosulfonyl)imidazolidyn-2-on (106)



Do reakcji użyto 0,25 g 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,24 g produktu **106**, wydajność 50%, eluent: chloroform:aceton:octan etylu, 8:1:1, v/v/v:

C₁₄H₁₃N₃O₃S (303,34); t.t. 245–246 °C; **IR** (KBr): 3065, 2958, 2922, 1725, 1591, 1572, 1478, 1443, 1404, 1360, 1241, 1173, 1123, 1093, 986, 776; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 3,96–4,06 (m, 2H, CH₂); 4,08–4,18 (m, 2H, CH₂); 6,96–7,03 (m, 1H, Ar-H); 7,52–7,70 (m, 4H, Ar-H); 8,09–8,16 (m, 3H, Ar-H); 8,26–8,29 (m, 1H, Ar-H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 40,94, 41,39, 113,54, 119,30, 128,21 (dwa nakładające się sygnały), 129,12 (dwa nakładające się sygnały), 134,00, 137,67, 137,78, 147,47, 150,85, 190,64; **MS** (ESI) $m/z=304$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 55,43; H, 4,32; N, 13,85 (N praktyczny 13,91%).

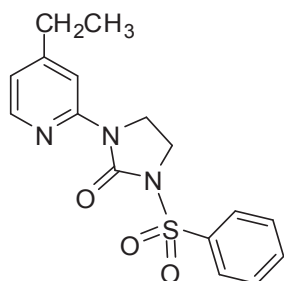
1-(4-Metylopirydyn-2-ylo)-3-(fenylosulfonylo)imidazolidyn-2-on (107)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,09 g produktu **107**, wydajność 50%, eluent: dichlorometan:octan etylu, 4:1, v/v:

$C_{15}H_{15}N_3O_3S$ (317,36); t.t. 161–163 °C; **IR** (KBr): 3061, 2994, 2921, 1728, 1606, 1491, 1449, 1396, 1363, 1243, 1169, 1129, 1092, 826, 763; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,33 (s, 3H, CH_3); 3,96–4,04 (m, 2H, CH_2); 4,10–4,18 (m, 2H, CH_2); 6,84 (d, $J=5,1$ Hz, 1H, Ar-H); 7,53–7,00 (m, 3H, Ar-H); 8,00 (s, 1H, Ar-H); 8,09–8,15 (m, 3H, Ar-H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 21,85, 41,67, 41,87, 114,59, 121,22, 128,69 (trzy nakładające się sygnały), 129,64 (dwa nakładające się sygnały), 134,51, 138,28, 147,07, 150,21, 151,16; Analiza elementarna: C, 56,77; H, 4,76; N, 13,24 (N praktyczny 12,99%).

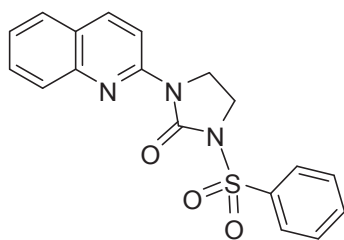
1-(4-Etylopirydyn-2-ylo)-3-(fenylosulfonylo)imidazolidyn-2-on (108)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-etylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,09 g produktu **108**, wydajność 52%, eluent: chloroform:

$C_{16}H_{17}N_3O_3S$ (331,39); t.t. 163–165 °C; **IR** (KBr): 3066, 3009, 2970, 2935, 1716, 1603, 1561, 1482, 1426, 1394, 1369, 1236, 1174, 1128, 1093, 856; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1,20 (t, 3H, CH_3); 2,61 (q, 2H, CH_2); 3,99 (m, 2H, CH_2); 4,10 (m, 2H, CH_2); 6,84 (dd, $J_1=1,4$ Hz, $J_2=5,1$ Hz, 1H, Ar-H); 7,52–7,66 (m, 3H, Ar-H); 8,00 (s, 1H, Ar-H); 8,08–8,16 (m, 3H, Ar-H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 14,45, 28,51, 41,06, 41,39, 112,85, 119,44, 128,16 (dwa nakładające się sygnały), 129,13 (dwa nakładające się sygnały), 133,96, 137,85, 147,17, 151,03, 151,51, 155,17; Analiza elementarna: C, 57,99; H, 5,17; N, 12,68 (N praktyczny 12,54%).

1-(Chinolin-2-ylo)-3-(fenylosulfonylo)imidazolidin-2-on (109)



Do reakcji użyto 0,213 g 1-(chinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,12 g produktu **109**, wydajność 34%, eluent: chloroform:

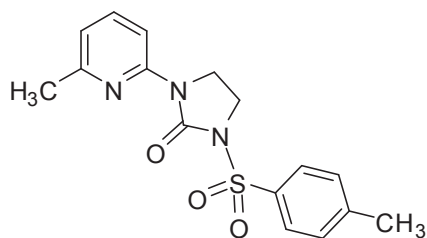
$C_{18}H_{15}N_3O_3S$ (353,39); t.t. 274–275 °C; **IR** (KBr): 3129, 3094, 3001, 2980, 2919, 1724, 1602, 1506, 1479, 1398, 1353, 1340, 1251, 1237, 1174, 1159, 1121, 824, 764, 741, 690, 603, 571; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 4,03–4,11 (m, 2H, CH_2); 4,27–4,35 (m, 2H, CH_2); 7,40–7,48 (m, 1H, Ar-H); 7,56–7,78 (m, 5H, Ar-H); 7,86 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 8,07–8,17 (m, 3H, Ar-H); 8,36 (d, $J=9,1$ Hz, 1H, Ar-H); **MS** (ESI) $m/z=354$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 61,18; H, 4,28; N, 11,89 (N praktyczny 11,98%).

Otrzymanie pochodnych 1-(heteroarylo)-3-tosyloimidazolidyn-2-onu 110 – 116 (Metoda B):

Odpowiedni imidazolidyn-2-on rozpuszczono w 5 cm^3 mieszaniny bezwodnego dimetyloformamidu i bezwodnego tetrahydrofuranu (1:1). W temperaturze 0 °C dodano wodorek sodu (NaH) - 60% zawiesinę w oleju mineralnym (3-krotny nadmiar molowy) oraz chlorek kwasu *p*-toluenosulfonowego (3-krotny nadmiar molowy). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 h, następnie dodano 30 cm^3 20% roztworu węgla potasu. Wytrącony osad odsączono, wysuszono i oczyszczono na drodze krystalizacji lub metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (chromatotron).

Na tej drodze uzyskano następujące związki:

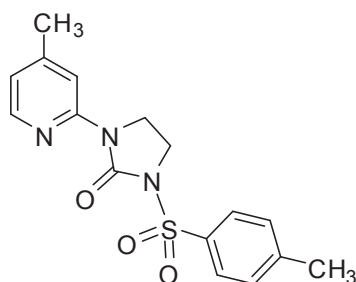
1-(6-Metylopirydyn-2-ylo)-3-tosyloimidazolidyn-2-on (110)



Do reakcji użyto 0,15 g 1-(6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,27 g produktu **110**, wydajność 95%, oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu:

$C_{16}H_{17}N_3O_3S$ (331,39); t.t. 213–215 °C; **IR** (KBr): 2976, 2913, 2851, 1728, 1588, 1482, 1465, 1389, 1354, 1249, 1185, 1166, 1128, 1100, 813, 797; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,42 (s, 6H, 2x CH_3); 3,93–4,00 (m, 2H, CH_2); 4,08–4,16 (m, 2H, CH_2); 6,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H); 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, Ar-H); 7,51 (t, 1H, Ar-H); 7,91 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H); 7,98 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, Ar-H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 22,15, 24,62, 41,48, 41,90, 110,88, 119,03, 128,74 (dwa nakładające się sygnały), 130,20 (dwa nakładające się sygnały), 135,31, 138,44, 145,54, 150,60, 152,09, 157,02; **MS** (ESI) $m/z=332$ [$M+1$]⁺; Analiza elementarna: C, 57,99; H, 5,17; N, 12,68 (N praktyczny 12,69%).

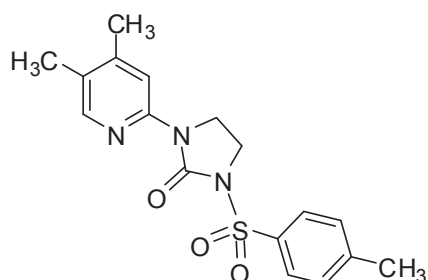
1-(4-Metylopirydyn-2-ylo)-3-tosyloimidazolidyn-2-on (111)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,17 g produktu **111**, wydajność 91%, oczyszczono na drodze krystalizacji z metanolu:

$C_{16}H_{17}N_3O_3S$ (331,39); t.t. 163–165 °C (MeOH); **IR** (KBr): 3060, 2975, 2960, 2918, 1738, 1606, 1483, 1426, 1393, 1365, 1231, 1174, 1126, 1090, 1065, 989; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,43 (s, 3H, CH_3); 3,93–4,02 (m, 2H, CH_2); 4,05–4,14 (m, 2H, CH_2); 6,82 (d, $J=5,1$ Hz, 1H, Ar-H); 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, Ar-H); 7,96–8,00 (m, 3H, Ar-H); 8,11 (d, $J=5,1$ Hz, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 21,27, 21,66, 41,02, 41,35, 113,97, 120,63, 128,23 (dwa nakładające się sygnały); 129,73 (dwa nakładające się sygnały); 134,87, 145,06, 146,96, 149,15, 150,97, 151,62; Analiza elementarna: C, 57,99; H, 5,17; N, 12,68 (N praktyczny 12,43%).

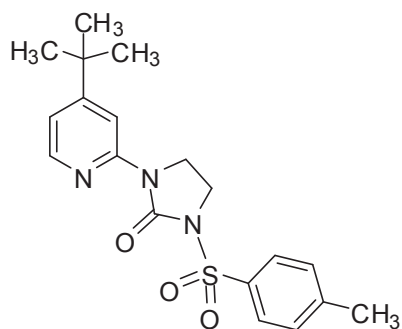
1-(4,5-Dimetylopirydyn-2-ylo)-3-tosyloimidazolidyn-2-on (112)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4,5-dimetylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,17 g produktu **112**, wydajność 94%, oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu:

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ (345,42); t.t. 176–180 °C; **IR** (KBr): 3070, 3006, 2975, 2918, 1716, 1608, 1491, 1472, 1410, 1379, 1232, 1180, 1119, 1062, 727; **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 2,16 (s, 3H, CH_3); 2,23 (s, 3H, CH_3); 2,43 (s, 3H, CH_3); 3,97 (t, 2H, CH_2); 4,07 (t, 2H, CH_2); 7,35 (d, $J=7,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,93 (s, 1H, Ar-H); 7,97–7,99 (m, 3H, Ar-H); **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 16,36, 20,12, 22,16, 41,47, 41,87, 128,63, 128,71 (dwa nakładające się sygnały), 130,22 (dwa nakładające się sygnały), 135,39, 145,52, 147,25, 148,50, 149,61, 152,06; **MS** (ESI) $m/z=346$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 59,11; H, 5,54; N, 12,17 (N praktyczny 11,88%).

1-(4-tert-Butylopirydyn-2-ylo)-3-tosyloimidazolidyn-2-on (113)

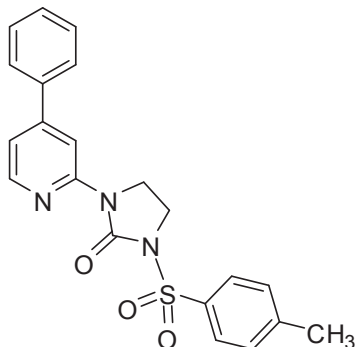


Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-tert-butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,11 g produktu **113**, wydajność 64%, oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu:

$C_{19}H_{23}N_3O_3S$ (373,47); t.t. 187–189 °C; **IR** (KBr): 3069, 3006, 2964, 2926, 1721, 1601, 1552, 1485, 1469, 1422, 1393, 1366, 1234, 1178, 1129, 1095, 815; **¹H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1,29 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 2,44 (s, 3H, CH_3); 3,92–4,01 (m, 2H, CH_2); 4,06–4,15 (m, 2H, CH_2); 7,00 (dd, $J_1=1,7$ Hz, $J_2=5,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,36 (d, $J=8,3$ Hz, 2H, Ar-H); 8,00 (d, $J=8,3$ Hz, 2H, Ar-H); 8,16–8,19 (m, 2H, Ar-H); **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 22,16, 31,03 (trzy nakładające się sygnały), 35,61, 41,59, 41,84, 111,11, 117,37, 128,68 (dwa nakładające się sygnały), 130,26 (dwa nakładające się sygnały), 135,40, 145,52, 147,48,

151,71, 152,05, 162,80; Analiza elementarna: C, 61,10; H, 6,21; N, 11,25 (N praktyczny 10,96%).

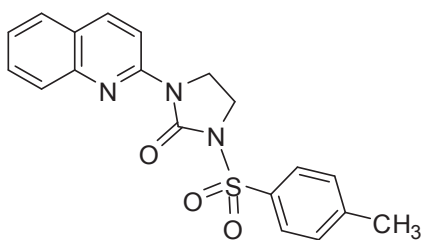
1-(4-Fenylopirydyn-2-ylo)-3-tosyloimidazolidyn-2-on (114)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,09 g produktu **114**, wydajność 55%, chromatotron (eluent: chloroform:octan etylu, 4:1, v/v):

$C_{21}H_{19}N_3O_3S$ (393,46); t.t. 218–221 °C; **IR** (KBr): 3097, 3072, 3025, 2962, 2923, 1733, 1593, 1547, 1478, 1414, 1396, 1362, 1253, 1236, 1177, 1128, 1090, 815; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,43 (s, 3H, CH_3); 3,96–4,06 (m, 2H, CH_2); 4,10–4,20 (m, 2H, CH_2); 7,23 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=5,3$ Hz, 1H, Ar-H); 7,36 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, Ar-H); 7,42 (d, $J=1,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,45–7,48 (m, 2H, Ar-H); 7,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,65–7,67 (m, 1H, Ar-H); 8,00 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, Ar-H); 8,31 (d, $J=5,3$ Hz, 1H, Ar-H); 8,44 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 64,10; H, 4,87; N, 10,68 (N praktyczny 10,43%).

1-(Chinolin-2-ylo)-3-tosyloimidazolidyn-2-on (115)

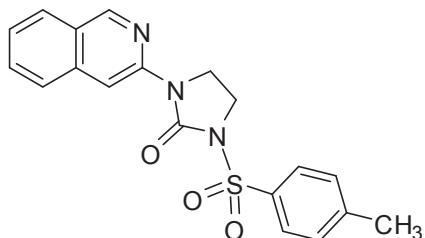


Do reakcji użyto 0,1 g 1-(chinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,12 g produktu **115**, wydajność 70%, chromatotron (eluent: chloroform:octan etylu, 4:1, v/v):

$C_{19}H_{17}N_3O_3S$ (367,42); t.t. 223–225 °C; **IR** (KBr): 3065, 2962, 2919, 1739, 1619, 1603, 1505, 1480, 1429, 1390, 1370, 1339, 1232, 1174, 1166, 1119, 1092, 827; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,44 (s, 3H, CH_3); 4,02–4,09 (m, 2H, CH_2); 4,25–4,29 (m, 2H, CH_2); 7,35–7,47 (m, 3H, Ar-H); 7,61–7,87 (m, 3H, Ar-H); 8,00–8,10 (m, 3H, Ar-H); 8,35 (d, $J=8,9$ Hz, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 22,18, 41,70, 41,88, 113,72, 125,74,

126,25, 127,94, 128,40, 128,69, 128,80 (dwa nakładające się sygnały), 130,27 (dwa nakładające się sygnały), 135,56, 138,27, 145,69, 146,90, 150,63, 152,25; Analiza elementarna: C, 62,11; H, 4,66; N, 11,44 (N praktyczny 11,12%).

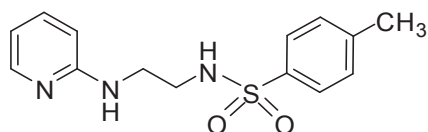
1-(Izochinolin-3-ylo)-3-tosyloimidazolidyn-2-on (116)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,1 g produktu **116**, wydajność 58%, chromatotron (eluent: chloroform:octan etylu, 4:1, v/v):

$C_{19}H_{17}N_3O_3S$ (367,42); t.t. 237–239 °C; **IR** (KBr): 3025, 2995, 1730, 1629, 1593, 1456, 1400, 1363, 1246, 1176, 1123, 1054, 739; 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,00–4,08 (m, 2H, CH_2); 4,20–4,28 (m, 2H, CH_2); 7,37 (d, $J=8,2$ Hz, 2H, Ar-H); 7,43–7,50 (m, 1H, Ar-H); 7,57–7,65 (m, 1H, Ar-H); 7,76 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,87 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, Ar-H); 8,02 (d, $J=8,2$ Hz, 2H, Ar-H); 8,46 (s, 1H, Ar-H); 8,97 (s, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 22,16, 41,85, 41,99, 108,68, 126,48, 126,57, 127,23, 127,79, 128,77 (dwa nakładające się sygnały), 130,25 (dwa nakładające się sygnały), 131,18, 135,41, 138,01, 145,55, 146,48, 150,98, 152,22; Analiza elementarna: C, 62,11; H, 4,66; N, 11,44 (N praktyczny 11,08%).

4-Metylo-N-[2-(pirydyn-2-yloamino)etylo]benzenosulfonamid (117)

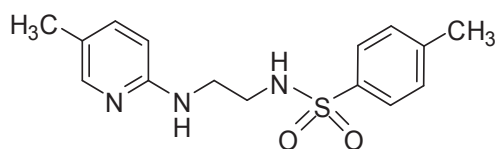


1-(Pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,1 g; 0,000613 mola) rozpuszczono w 5 cm^3 mieszaniny bezwodnego dimetyloformamidu i bezwodnego tetrahydrofuranu (1:1, v/v). W temperaturze 0 °C dodano wodorek sodu (NaH) - 60% zawiesinę w oleju mineralnym (0,074 g; 0,00184 mola) oraz chlorek kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,35 g; 0,00184 mola). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 h, następnie dodano 20 cm^3 20% roztworu węgla potasu. Osad, który wytrącił się po zobojętnieniu przy pomocy kwasu solnego odsączono, wysuszono i oczyszczono metodą preparatywnej chromatografii

cienkowarstwowej (chromatotron), stosując jako eluent: chloroform:octan etylu, 1:1, v/v. Uzyskano 0,06 g produktu **117**, wydajność 34%:

$C_{14}H_{17}N_3O_2S$ (291,37); t.t. 96–98 °C; **IR** (KBr): 3289, 3278, 3070, 2953, 2936, 1607, 1576, 1530, 1471, 1438, 1328, 1157, 1092, 1074, 816, 775; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,39 (s, 3H, CH_3); 3,10–3,20 (m, 2H, CH_2); 3,41–3,50 (m, 2H, CH_2); 4,67 (szer.s, 1H, NH); 6,34 (dd, $J_1=0,8$ Hz, $J_2=8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 6,41 (szer.s, 1H, NH); 6,56–6,62 (m, 1H, Ar-H); 7,21–7,27 (m, 2H, Ar-H); 7,32–7,34 (m, 1H, Ar-H); 7,67 (d, $J=8,3$ Hz, 2H, Ar-H); 8,02–8,05 (m, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 21,45, 41,53, 44,28, 108,52, 113,38, 127,00 (dwa nakładające się sygnały), 129,54 (dwa nakładające się sygnały), 136,97, 137,42, 143,10, 147,46, 158,26; **MS** (ESI) $m/z=292$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 57,71; H, 5,88; N, 14,42 (N praktyczny 14,26%).

4-Metylo-N-[2-(5-metylopirydyn-2-yloamino)etylo]benzenosulfonamid (118)



1-(5-Metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,05 g; 0,000282 mola) rozpuszczono w 5 cm^3 mieszaniny bezwodnego dimetyloformamidu i bezwodnego tetrahydrofuranu (1:1, v/v). W temperaturze 0 °C dodano wodorek sodu (NaH) - 60% zawiesinę w oleju mineralnym (0,034 g; 0,000846 mola) oraz chlorek kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,161 g; 0,000846 mola). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 h, następnie dodano 20 cm^3 20% roztworu węglańu potasu. Wytrącony po tygodniu osad, po zubożeniu przy pomocy roztworu kwasu solnego, odsączono i wysuszono. Uzyskano 0,035 g produktu **118**, wydajność 41%:

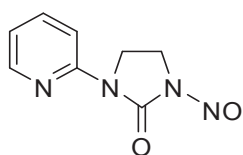
$C_{15}H_{19}N_3O_2S$ (305,40); t.t. 109–111 °C; **IR** (KBr): 3435, 3354, 2958, 2924, 2855, 1615, 1528, 1510, 1323, 1159, 1078, 820; **1H NMR** ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,17 (s, 3H, CH_3); 2,39 (s, 3H, CH_3); 3,08–3,20 (m, 2H, CH_2); 3,38–3,46 (m, 2H, CH_2); 4,51 (szer.s, 1H, NH); 6,28 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar-H); 6,58 (szer.s, 1H, NH); 7,19–7,25 (m, 3H, Ar-H); 7,67 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, Ar-H); 7,87 (s, 1H, Ar-H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 17,35, 21,47, 41,78, 44,46, 108,20, 122,24, 127,04 (dwa nakładające się sygnały), 129,54 (dwa nakładające się sygnały), 137,07, 138,60, 143,04, 146,87, 156,54; **MS** (ESI) $m/z=306$ $[M+1]^+$; Analiza elementarna: C, 58,99; H, 6,27; N, 13,76 (N praktyczny 13,58%).

Otrzymanie 1-nitrozo-3-(heteroarylo)imidazolidyn-2-onów 119 - 123 (metoda ogólna):

Odpowiedni imidazolidyn-2-on rozpuszczono w 5 cm³ lodowatego kwasu octowego. Mieszając, dodawano stopniowo stężony roztwór azotanu(III) sodu NaNO₂ (5–10 cm³) w temperaturze pokojowej. Po upływie 1 h wytrącony osad odsączono, wysuszono i oczyszczono na drodze krystalizacji lub metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (chromatotron).

Na tej drodze uzyskano następujące związki:

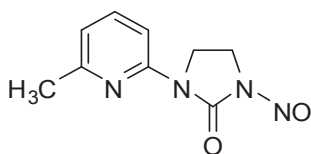
1-Nitrozo-3-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (119)



Do reakcji użyto 0,15 g 1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,12 g produktu **119**, wydajność 68%, chromatotron (eluent: chloroform:aceton, 4:1, v/v):

C₈H₈N₄O₂ (192,17); t.t. 176–179 °C; **IR** (KBr): 2956, 2927, 1744, 1589, 1474, 1464, 1439, 1404, 1346, 1214, 1171, 1149, 1098, 807; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz) δ 3,88–3,96 (m, 2H, CH₂); 4,22–4,29 (m, 2H, CH₂); 7,11–7,17 (m, 1H, Ar-H); 7,75–7,84 (m, 1H, Ar-H); 8,37–8,45 (m, 2H, Ar-H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 50 MHz): δ 38,42, 40,84, 114,63, 120,80, 138,62, 148,34, 150,75, 151,30; Analiza elementarna: C, 50,00; H, 4,20; N, 29,15 (N praktyczny 29,30%).

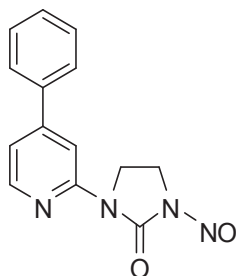
1-Nitrozo-3-(6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (120)



Do reakcji użyto 0,445 g 1-(6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,39 g produktu **120**, wydajność 75%, oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu:

C₉H₁₀N₄O₂ (206,20); t.t. 126–128 °C; **IR** (KBr): 2928, 1744, 1590, 1578, 1485, 1459, 1394, 1349, 1213, 1172, 1108, 847; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 2,46 (s, 3H, CH₃); 3,81–3,84 (m, 2H, CH₂); 4,08–4,10 (m, 2H, CH₂); 7,11 (d, *J*=5,9 Hz, 1H, Ar-H); 7,80–7,83 (m, 1H, Ar-H); 8,11 (d, *J*=7,3 Hz, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 52,42; H, 4,89; N, 27,17 (N praktyczny 27,01%).

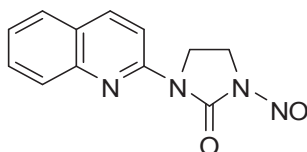
1-Nitrozo-3-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (121)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,072 g produktu **121**, wydajność 64%, oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu:

$C_{14}H_{12}N_4O_2$ (268,27); t.t. 155–157 °C; **IR** (KBr): 3029, 2923, 1755, 1600, 1549, 1475, 1465, 1417, 1347, 1214, 1157, 824; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 3,88 (t, 2H, CH₂); 4,16 (t, 2H, CH₂); 7,52–7,55 (m, 1H, Ar-H); 7,57–7,60 (m, 3H, Ar-H); 7,80 (d, *J*=7,3 Hz, 2H, Ar-H); 8,52 (d, *J*=4,9 Hz, 1H, Ar-H); 8,61 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 62,68; H, 4,51; N, 20,88 (N praktyczny 20,68%).

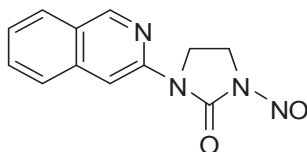
1-Nitrozo-3-(chinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-on (122)



Do reakcji użyto 0,213 g 1-(chinolin-2-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,16 g produktu **122**, wydajność 66%, oczyszczono na drodze krystalizacji z metanolu:

$C_{12}H_{10}N_4O_2$ (242,23); t.t. 189–192 °C; **IR** (KBr): 2926, 1748, 1600, 1505, 1467, 1400, 1350, 1219, 1169, 1143, 844; **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 3,86–4,08 (m, 2H, CH₂); 4,40–4,58 (m, 2H, CH₂); 7,52–7,58 (m, 1H, Ar-H); 7,70–7,78 (m, 1H, Ar-H); 7,82–7,92 (m, 1H, Ar-H); 7,98–8,65 (m, 1H, Ar-H); 8,24–8,32 (m, 1H, Ar-H); 8,62–8,70 (m, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 59,50; H, 4,16; N, 23,13 (N praktyczny 22,92%).

1-Nitrozo-3-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-on (123)



Do reakcji użyto 0,1 g 1-(izochinolin-3-ylo)imidazolidyn-2-onu, uzyskano 0,08 g produktu **123**, wydajność 70%:

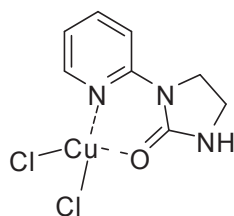
C₁₂H₁₀N₄O₂ (242,23); t.t. 210–214 °C; **IR** (KBr): 3058, 2918, 1749, 1627, 1587, 1493, 1456, 1404, 1341, 1226, 1213, 1188, 1156, 890, 844; **¹H NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 3,94–4,01 (m, 2H, CH₂); 4,36–4,44 (m, 2H, CH₂); 7,53–7,60 (m, 1H, Ar-H); 7,67–7,76 (m, 1H, Ar-H); 7,91–7,98 (m, 2H, Ar-H); 8,77 (s, 1H, Ar-H); 9,08 (s, 1H, Ar-H); Analiza elementarna: C, 59,50; H, 4,16; N, 23,13 (N praktyczny 22,88%).

Otrzymanie kompleksów miedzi(II) 124 – 132 (metoda ogólna):

Do roztworu liganda **31**, **43**, **59**, **67**, **74** – **77** i **82** w 5 cm³ etanolu dodawano kroplami w temperaturze otoczenia chlorek miedzi(II) CuCl₂·2H₂O rozpuszczony w 1 cm³ etanolu (stechiometria 1:1 - w przypadku otrzymania związku kompleksowego **125** reakcję prowadzono w metanolu). Roztwór pozostawiono w temperaturze pokojowej w celu powolnego odparowania rozpuszczalnika. Wytrącony osad związku kompleksowego (kilka minut – 48 h) odsączono i przemyto niewielką ilością etanolu, a następnie pozostawiono do wysuszenia w eksykatorze.

Na tej drodze uzyskano następujące związki kompleksowe:

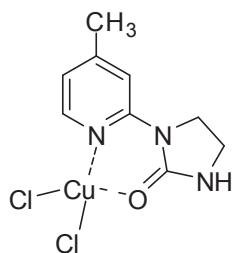
Dichloro[1-(pirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (**124**)



Do reakcji użyto 0,1 g liganda, uzyskano 0,1 g związku kompleksowego **124** (ciemnozielone kryształy), wydajność 55%:

C₈H₉Cl₂CuN₃O (297,63); t.t. 241–245 °C; **IR** (KBr): 3251, 3126, 2923, 1675, 1606, 1474, 1451, 1436, 1317, 1284, 1170, 769; Analiza elementarna: C, 32,28; H, 3,05; N, 14,12 (N praktyczny 13,79%).

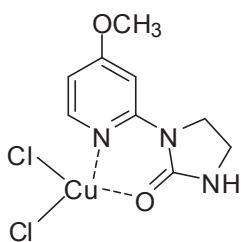
Dichloro[1-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (**125**)



Do reakcji użyto 0,07 g liganda, uzyskano 0,08 g związku kompleksowego **125** (zielone kryształy), wydajność 65%:

$C_9H_{11}Cl_2CuN_3O$ (311,66); t.t. 237–238 °C; **IR** (KBr): 3202, 1658, 1625, 1508, 1480, 1461, 1317, 1290, 1249, 1024, 828, 818, 742; Analiza elementarna: C, 34,68; H, 3,56; N, 13,48 (N praktyczny 13,17%).

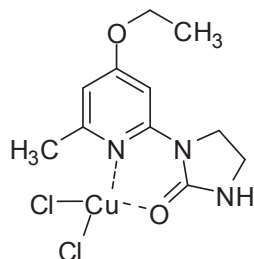
Dichloro[1-(4-metoksyperydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (**126**)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,04 g związku kompleksowego **126** (zielony osad), wydajność 47%:

$C_9H_{11}Cl_2CuN_3O_2$ (327,65); t.t. 223–227 °C; **IR** (KBr): 3185, 2975, 1678, 1619, 1561, 1485, 1474, 1455, 1294, 1062, 1029, 833, 751, 737; Analiza elementarna: C, 32,99; H, 3,38; N, 12,82 (N praktyczny 12,48%).

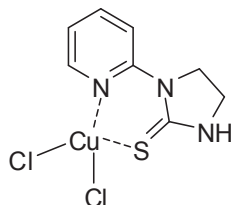
Dichloro[1-(4-etoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (**127**)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,07 g związku kompleksowego **127** (brązowe kryształy), wydajność 87%:

$C_{11}H_{15}Cl_2CuN_3O_2$ (355,71); t.t. 189–193 °C; **IR** (KBr): 3336, 2985, 1673, 1612, 1459, 1430, 1300, 1205, 1154, 1047, 851, 837, 744, 715, 636; Analiza elementarna: C, 37,14; H, 4,25; N, 11,81 (N praktyczny 11,68%).

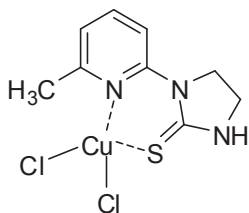
Dichloro[1-(pirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedź(II) (128)



Do reakcji użyto 0,1 g liganda, uzyskano 0,13 g związku kompleksowego **128** (ciemnozielony osad), wydajność 74%:

$C_8H_9Cl_2CuN_3S$ (313,69); t.t. 195–198 °C; **IR** (KBr): 3198, 1601, 1575, 1540, 1466, 1440, 1419, 1353, 1323, 1238, 777, 670, 543; Analiza elementarna: C, 30,63; H, 2,89; N, 13,40 (N praktyczny 13,76%).

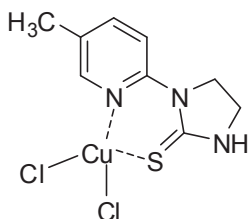
Dichloro[1-(6-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedź(II) (129)



Do reakcji użyto 0,1 g liganda, uzyskano 0,11 g związku kompleksowego **129** (ciemnozielony osad), wydajność 65%:

$C_9H_{11}Cl_2CuN_3S$ (327,72); t.t. 230–233 °C; **IR** (KBr): 3322, 3064, 1662, 1604, 1462, 1444, 1351, 1286, 1087, 801, 747, 734; Analiza elementarna: C, 32,98; H, 3,38; N, 12,82 (N praktyczny 12,58%).

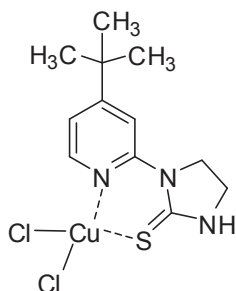
Dichloro[1-(5-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedź(II) (130)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,05 g związku kompleksowego **130** (ciemnozielony osad), wydajność 59%:

$C_9H_{11}Cl_2CuN_3S$ (327,72); t.t. 186–190 °C; **IR** (KBr): 3202, 3058, 2962, 2912, 1613, 1539, 1504, 1429, 1385, 1321, 1232, 1053, 821; Analiza elementarna: C, 32,98; H, 3,38; N, 12,82 (N praktyczny 12,61%).

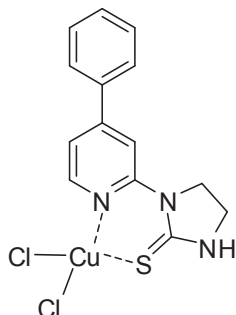
Dichloro[1-(4-*tert*-butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedź(II) (**131**)



Do reakcji użyto 0,1 g liganda, uzyskano 0,12 g związku kompleksowego **131** (ciemnozielone kryształy), wydajność 76%:

$C_{12}H_{17}Cl_2CuN_3S$ (369,80); t.t. 165–168 °C; **IR** (KBr): 3163, 3054, 2957, 2923, 1615, 1554, 1536, 1442, 1294, 1247, 1020, 863, 843; Analiza elementarna: C, 38,97; H, 4,63; N, 11,36 (N praktyczny 11,21%).

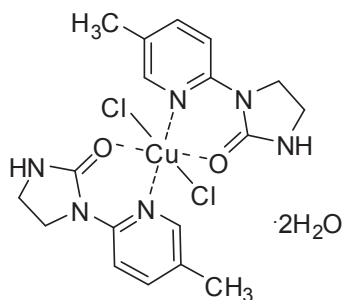
Dichloro[1-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedź(II) (**132**)



Do reakcji użyto 0,1 g liganda, uzyskano 0,09 g związku kompleksowego **132** (ciemnozielony osad), wydajność 59%:

$C_{14}H_{13}Cl_2CuN_3S$ (389,79); t.t. 165–170 °C; **IR** (KBr): 3207, 3052, 3004, 2960, 1613, 1552, 1466, 1437, 1276, 1236, 763, 696, 556; Analiza elementarna: C, 43,14; H, 3,36; N, 10,78 (N praktyczny 10,43%).

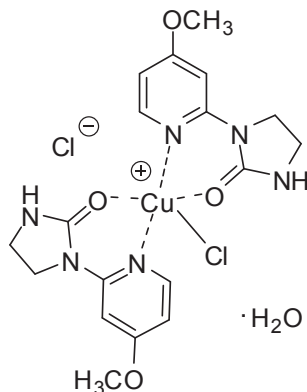
Dichloro{bis[1-(5-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]}miedź(II) (133)



1-(5-Metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,1 g; 0,00056 mola) rozpuszczono w 7 cm³ dimetyloformamidu i dodano chlorek miedzi(II) CuCl₂·2H₂O (0,144 g; 0,00085 mola). Po kilku dniach powolnego odparowywania roztworu w temperaturze pokojowej wykształciły się zielone kryształy nadające się do analizy rentgenograficznej, które odsączono, przemyto niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono. Uzyskano 0,06 g związku kompleksowego **133**, wydajność 43%:

C₁₈H₂₂Cl₂CuN₆O₂·2H₂O (524,89); t.t. 224–229 °C; **IR** (KBr): 3169, 3068, 2915, 1657, 1618, 1576, 1483, 1453, 1319, 1287, 1170, 824, 742; wykonano analizę rentgenograficzną monokryształu.

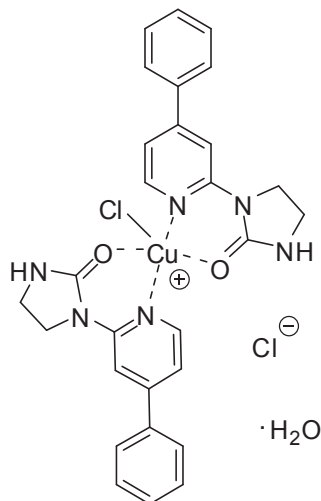
Dichloro{bis[1-(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]}miedź(II) (134)



1-(4-Metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,1 g; 0,00052 mola) rozpuszczono w 7 cm³ dimetyloformamidu i dodano chlorek miedzi(II) CuCl₂·2H₂O (0,132 g; 0,00078 mola). Po dwóch tygodniach powolnego odparowywania roztworu w temperaturze pokojowej wykształciły się turkusowe kryształy związku kompleksowego nadające się do analizy rentgenograficznej, które odsączono, przemyto niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono. Uzyskano 0,05 g związku kompleksowego **134**, wydajność 36%:

$C_{18}H_{22}Cl_2CuN_6O_4 \cdot H_2O$ (538,87); t.t. 214–216 °C; **IR** (KBr): 3431, 3176, 2985, 1670, 1615, 1472, 1452, 1428, 1291, 1248, 1064, 1030; wykonano analizę rentgenograficzną monokryształu.

Dichloro{bis[1-(4-fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]}miedź(II) (**135** i **136**)



1-(4-Fenylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on (0,1 g; 0,00042 mola) rozpuszczono w 7 cm³ dimetyloformamidu i dodano chlorek miedzi(II) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,107 g; 0,00063 mola). Po dwóch tygodniach powolnego odparowywania roztworu w temperaturze pokojowej wykształciły się zielone kryształy nadające się do analizy rentgenograficznej, które odsączono, przemyto niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono. Uzyskano 0,06 g mieszaniny związków kompleksowych **135** i **136**, wydajność 47%:

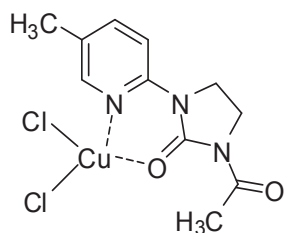
$C_{28}H_{26}Cl_2CuN_6O_2 \cdot H_2O$ (631,01); t.t. 208–211 °C; **IR** (KBr): 3447, 3056, 1669, 1616, 1473, 1446, 1319, 1296, 1070, 1014, 855, 763, 740; wykonano analizę rentgenograficzną monokryształów związków **135** i **136**.

Otrzymanie kompleksów miedzi(II) **137** – **147** (metoda ogólna):

Do roztworu liganda **84** – **88**, **90**, **92**, **98**, **100** i **101** w 5 cm³ etanolu dodawano kroplami w temperaturze otoczenia chlorek miedzi(II) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (stechiometria 1:1) rozpuszczony w 1 cm³ etanolu. Roztwór pozostawiono w temperaturze pokojowej w celu powolnego odparowania rozpuszczalnika. Wytrącony osad związku kompleksowego (kilka minut do 24 h) odsączono i przemyto niewielką ilością etanolu, a następnie pozostawiono do wysuszenia w eksykatorze.

Na tej drodze uzyskano następujące związki kompleksowe:

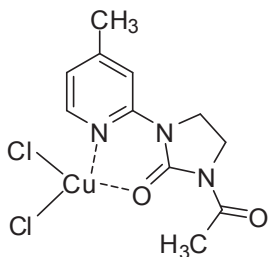
Dichloro[1-acetylo-3-(5-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (137)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,04 g związku kompleksowego **137** (zielone kryształy), wydajność 50%:

$C_{11}H_{13}Cl_2CuN_3O_2$ (353,69); t.t. 233–235 °C; IR (KBr): 3091, 2984, 2927, 1698, 1655, 1468, 1434, 1401, 1323, 1291, 1256, 1042, 962, 839, 740, 617; Analiza elementarna: C, 37,35; H, 3,70; N, 11,88 (N praktyczny 12,18%).

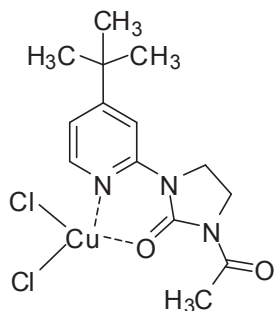
Dichloro[1-acetylo-3-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (138)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,05 g związku kompleksowego **138** (zielone kryształy), wydajność 62%:

$C_{11}H_{13}Cl_2CuN_3O_2$ (353,69); t.t. 222–225 °C; IR (KBr): 3091, 3060, 2986, 1708, 1683, 1622, 1455, 1412, 1372, 1321, 1271, 1192, 1150, 1038, 971, 841, 749, 742, 619, 456; Analiza elementarna: C, 37,35; H, 3,70; N, 11,88 (N praktyczny 12,22%).

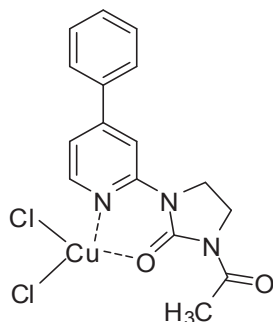
Dichloro[1-acetylo-3-(4-*tert*-butylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (139)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,04 g związku kompleksowego **139** (zielone kryształy), wydajność 53%:

$C_{14}H_{19}Cl_2CuN_3O_2$ (395,77); t.t. 150–155 °C; **IR** (KBr): 2966, 1662, 1619, 1478, 1445, 1377, 1283, 1063, 734, 617; Analiza elementarna: C, 42,49; H, 4,84; N, 10,62 (N praktyczny 10,31%).

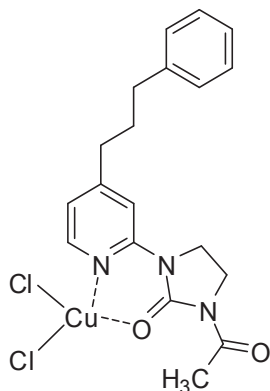
Dichloro[1-acetylo-3-(4-fenylpirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (140)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,07 g związku kompleksowego **140** (zielone kryształy), wydajność 95%:

$C_{16}H_{15}Cl_2CuN_3O_2$ (415,76); t.t. 227–233 °C; **IR** (KBr): 3055, 2962, 2926, 1718, 1673, 1615, 1473, 1436, 1410, 1372, 1278, 1237, 965, 771, 740, 630, 615; Analiza elementarna: C, 46,22; H, 3,64; N, 10,11 (N praktyczny 10,02%).

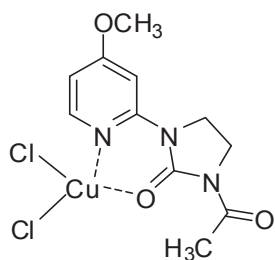
Dichloro{1-acetylo-3-[4-(3-fenylpropylo)pirydyn-2-ylo]imidazolidyn-2-on}miedź(II) (141)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,04 g związku kompleksowego **141** (ciemnozielone kryształy), wydajność 56%:

$C_{19}H_{21}Cl_2CuN_3O_2$ (457,84); t.t. 160–164 °C; **IR** (KBr): 3078, 2920, 2860, 1713, 1671, 1649, 1623, 1476, 1451, 1420, 1375, 1282, 1245, 966, 735, 701, 615; Analiza elementarna: C, 49,84; H, 4,62; N, 9,18 (N praktyczny 9,46%).

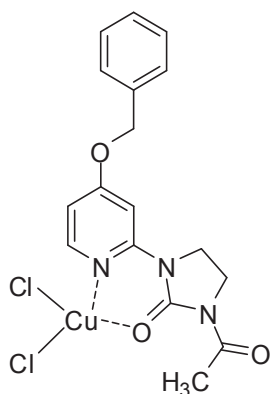
Dichloro[1-acetylo-3-(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (142)



Do reakcji użyto 0,12 g liganda, uzyskano 0,15 g związku kompleksowego **142** (jasnozielone kryształy), wydajność 69%:

$C_{11}H_{13}Cl_2CuN_3O_3$ (369,69); t.t. 190–194 °C; **IR** (KBr): 3143, 3117, 3085, 3030, 2993, 2929, 1709, 1667, 1617, 1477, 146, 1377, 1281, 1232, 1037, 968, 845, 741, 616; Analiza elementarna: C, 35,74; H, 3,54; N, 11,37 (N praktyczny 11,38%).

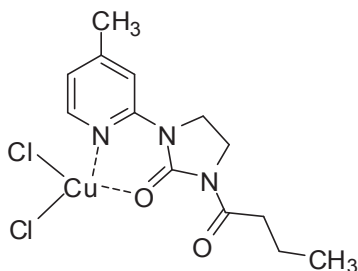
Dichloro[1-acetylo-3-(4-benzyloksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (143)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,035 g związku kompleksowego **143** (zielone kryształy), wydajność 49%:

$C_{17}H_{17}Cl_2CuN_3O_3$ (445,79); t.t. 195–199 °C; **IR** (KBr): 3086, 2990, 2923, 1683, 1613, 1480, 1448, 1415, 1378, 1278, 1245, 1036, 1022, 834, 738, 622; Analiza elementarna: C, 45,80; H, 3,84; N, 9,43 (N praktyczny 9,76%).

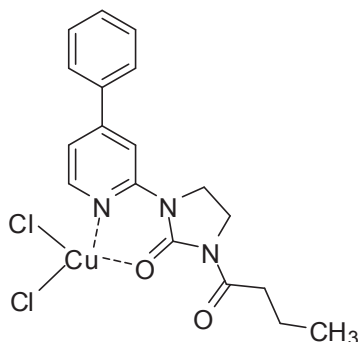
Dichloro[1-butyrylo-3-(4-metylopirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (144)



Do reakcji użyto 0,07 g liganda, uzyskano 0,1 g związku kompleksowego **144** (zielone kryształy), wydajność 93%:

$C_{13}H_{17}Cl_2CuN_3O_2$ (381,74); t.t. 236–240 °C; **IR** (KBr): 3123, 3089, 3054, 2960, 2936, 2877, 1705, 1681, 1622, 1455, 1413, 1384, 1322, 1272, 1227, 1211, 1180, 907, 840, 743, 709, 663, 458; Analiza elementarna: C, 40,90; H, 4,49; N, 11,01 (N praktyczny 10,98%).

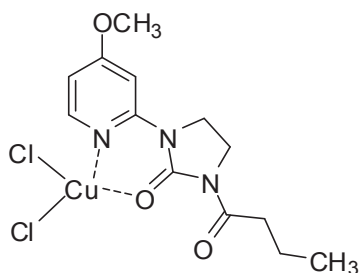
Dichloro[1-butyrylo-3-(4-fenylpirydyn-2-yl)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (**145**)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,055 g związku kompleksowego **145** (ciemnozielone kryształy), wydajność 77%:

$C_{18}H_{19}Cl_2CuN_3O_2$ (443,81); t.t. 178–184 °C; **IR** (KBr): 3051, 2963, 2873, 1671, 1616, 1474, 1437, 1409, 1372, 1284, 1222, 1178, 768, 629; Analiza elementarna: C, 48,71; H, 4,32; N, 9,47 (N praktyczny 9,45%).

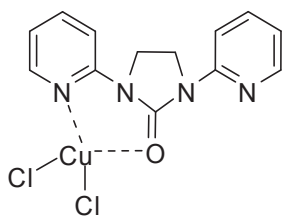
Dichloro[1-butyrylo-3-(4-metoksyperydyn-2-yl)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (**146**)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,05 g związku kompleksowego **146** (zielone kryształy), wydajność 66%:

$C_{13}H_{17}Cl_2CuN_3O_3$ (397,74); t.t. 210–213 °C; **IR** (KBr): 3104, 2967, 2930, 2873, 1671, 1618, 1468, 1419, 1382, 1285, 1220, 1176, 1048, 842, 738, 708; Analiza elementarna: C, 39,26; H, 4,31; N, 10,56 (N praktyczny 10,35%).

Dichloro[1,3-bis(pirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (147)



Do reakcji użyto 0,1 g liganda, otrzymano 0,12 g związku kompleksowego **147** (żółtozielone kryształy), wydajność 77%:

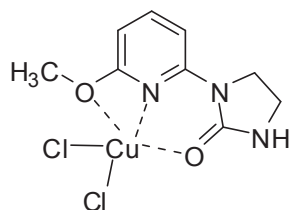
$C_{13}H_{12}Cl_2CuN_4O$ (374,71); t.t. 242–244 °C (zmiana struktury krystalicznej – igły); 265–267 °C (topn.); **IR** (KBr): 3074, 2901, 1679, 1604, 1587, 1463, 1438, 1412, 1351, 1312, 1245, 1138, 781, 752, 740; Analiza elementarna: C, 41,67; H, 3,23; N, 14,95 (N praktyczny 14,92%).

Otrzymanie kompleksów miedzi(II) 148 – 153 (metoda ogólna):

Odpowiedni ligand **42**, **46**, **54**, **56**, **60** i **78** rozpuszczono na gorąco w 5 cm³ etanolu, następnie dodawano kroplami chlorek miedzi(II) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (stechiometria 1:1) rozpuszczony w 1 cm³ etanolu. Roztwór utrzymywano przez 2-3 min. w temperaturze wrzenia i pozostawiono w temperaturze pokojowej w celu powolnego odparowania rozpuszczalnika. Wytrącony osad związku kompleksowego (kilka minut – 48 h) odsączono i przemyto niewielką ilością etanolu, a następnie pozostawiono do wysuszenia w eksykatorze.

Na tej drodze uzyskano następujące związki kompleksowe:

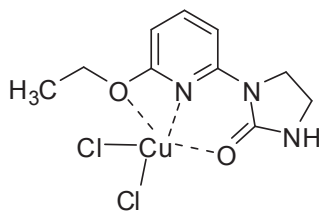
Dichloro[1-(6-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (148)



Do reakcji użyto 0,11 g liganda, uzyskano 0,17 g związku kompleksowego **148** (brązowe kryształy), wydajność 91%:

$C_9H_{11}Cl_2CuN_3O_2$ (327,65); t.t. 207–209 °C; **IR** (KBr): 3316, 3293, 3082, 3030, 2905, 1673, 1606, 1474, 1440, 1295, 1267, 1168, 1117, 1030, 796, 746, 736; Analiza elementarna: C, 32,99; H, 3,38; N, 12,82 (N praktyczny 13,16%).

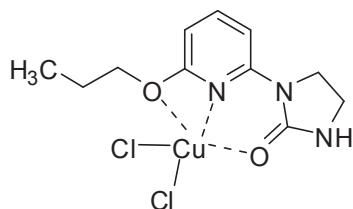
Dichloro[1-(6-etoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (149)



Do reakcji użyto 0,08 g liganda, uzyskano 0,03 g związku kompleksowego **149** (brązowe kryształy), wydajność 23%:

$C_{10}H_{13}Cl_2CuN_3O_2$ (341,68); t.t. 199–202 °C; **IR** (KBr): 3329, 3079, 2982, 2925, 1670, 1605, 1480, 1466, 1451, 1429, 1294, 1264, 1164, 1118, 1034, 1017, 786; Analiza elementarna: C, 35,15; H, 3,83; N, 12,30 (N praktyczny 12,63%).

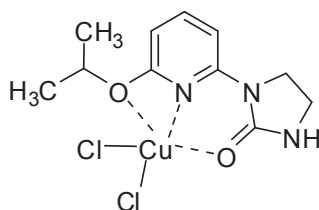
Dichloro[1-(6-*n*-propoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (150)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,055 g związku kompleksowego **150** (brązowe kryształy), wydajność 68%:

$C_{11}H_{15}Cl_2CuN_3O_2$ (355,71); t.t. 185–187 °C; **IR** (KBr): 3249, 3094, 2958, 2925, 2877, 1712, 1676, 1605, 1474, 1445, 1425, 1294, 1266, 1165, 1113, 1091, 993, 962, 792, 735; Analiza elementarna: C, 37,14; H, 4,25; N, 11,81 (N praktyczny 12,08%).

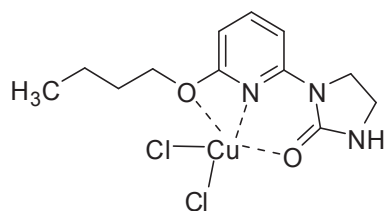
Dichloro[1-(6-izopropoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (151)



Do reakcji użyto 0,05 g liganda, uzyskano 0,045 g związku kompleksowego **151** (brązowe kryształy), wydajność 56%:

$C_{11}H_{15}Cl_2CuN_3O_2$ (355,71); t.t. 211–212 °C; **IR** (KBr): 3303, 3112, 3056, 2983, 2931, 1672, 1603, 1469, 1441, 1425, 1372, 1293, 1266, 1166, 1115, 1092, 987, 952, 798, 734; Analiza elementarna: C, 37,14; H, 4,25; N, 11,81 (N praktyczny 11,80%).

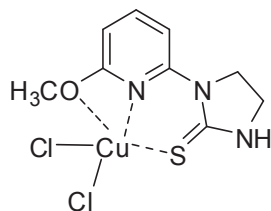
Dichloro[1-(6-butoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-on]miedź(II) (**152**)



Do reakcji użyto 0,08 g liganda, uzyskano 0,06 g związku kompleksowego **152** (złociste kryształy), wydajność 48%:

$C_{12}H_{17}Cl_2CuN_3O_2$ (369,73); t.t. 187–189 °C; **IR** (KBr): 3229, 3104, 2956, 2871, 1678, 1607, 1467, 1444, 1428, 1294, 1294, 1265, 1166, 1094, 790, 735; Analiza elementarna: C, 38,98; H, 4,63; N, 11,36 (N praktyczny 11,62%).

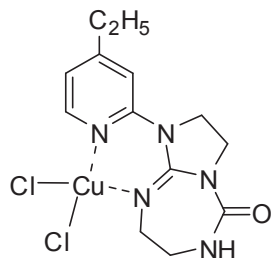
Dichloro[1-(6-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedź(II) (**153**)



Do reakcji użyto 0,1 g liganda, uzyskano 0,08 g związku kompleksowego **153** (brązowe kryształy), wydajność 49%:

$C_9H_{11}Cl_2CuN_3OS$ (343,72); t.t. 149–154 °C; **IR** (KBr): 3159, 3066, 2953, 2923, 1604, 1543, 1468, 1435, 1418, 1286, 1232, 1129, 787; Analiza elementarna: C, 31,45; H, 3,23; N, 12,23 (N praktyczny 11,88%).

Dichloro[1-(4-etylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on]miedź(II) (**154**)

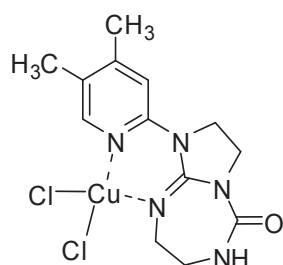


1-(4-Etylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (0,1 g; 0,000386 mola) rozpuszczono w 5 cm³ etanolu, w temperaturze pokojowej dodano chlorek miedzi(II) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,1 g; 0,000578 mola). Po 2 h wytrącił się zielony osad

związku kompleksowego, który odsączono, przemyto etanolem i wysuszono. Uzyskano 0,08 g związku **154**, wydajność 53%:

$C_{13}H_{17}Cl_2CuN_5O$ (393,76); t.t. 213–217 °C; IR (KBr): 3210, 3124, 2968, 2925, 2877, 1702, 1644, 1612, 1436, 1395, 1374, 1315, 1249, 1156, 1007, 841, 752, 680, 592; Analiza elementarna: C, 39,65; H, 4,35; N, 17,79 (N praktyczny 17,56%).

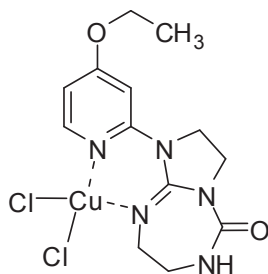
Dichloro[1-(4,5-dimetylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on]miedź(II) (155)



1-(4,5-Dimetylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (0,1 g; 0,000386 mola) rozpuszczono w 5 cm³ dimetyloformamidu, dodano chlorek miedzi(II) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,099 g; 0,000579 mola). Po tygodniu odsączono zielone kryształy związku kompleksowego, przemyto niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono w eksykatorze. Uzyskano 0,07 g związku **155**, wydajność 46%:

$C_{13}H_{17}Cl_2CuN_5O$ (393,76); t.t. 219–222 °C; IR (KBr): 3222, 3089, 2951, 1686, 1647, 1618, 1469, 1407, 1361, 1327, 1272, 1156, 1027, 596; Analiza elementarna: C, 39,65; H, 4,35; N, 17,79 (N praktyczny 18,09%).

Dichloro[1-(4-etoksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on]miedź(II) (156)

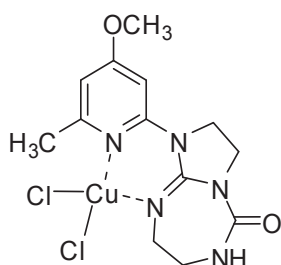


1-(4-Etoksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (0,06 g; 0,00022 mola) rozpuszczono w 4 cm³ etanolu. Dodano chlorek miedzi(II) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,056 g; 0,00033 mola). Po 24 h w temperaturze pokojowej wytrąciły się

zielone kryształy, które odsączono, przemyto etanolem i wysuszono, uzyskano 0,055 g związku kompleksowego **156**, wydajność 62%:

$C_{13}H_{17}Cl_2CuN_5O_2$ (409,76); t.t. 215–218 °C; **IR** (KBr): 3336, 3079, 2993, 2947, 1710, 1644, 1610, 1560, 1508, 1468, 1439, 1389, 1273, 1151, 1045, 1027, 858, 752, 667; Analiza elementarna: C, 38,11; H, 4,18; N, 17,09 (N praktyczny 16,95%).

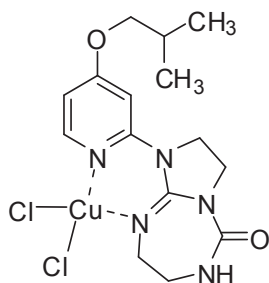
Dichloro[1-(4-metoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on]miedź(II) (157)



1-(4-Metoksy-6-metylopirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (0,1 g; 0,000363 mola) rozpuszczono w 7 cm³ dimetyloformamidu, dodano chlorek miedzi(II) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,093 g; 0,000545 mola). Po dwóch tygodniach powolnego odparowywania roztworu odsączono zielone kryształy związku kompleksowego, przemyto niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono w eksykatorze. Uzyskano 0,08 g związku **157**, wydajność 54%:

$C_{13}H_{17}Cl_2CuN_5O_2$ (409,76); t.t. 183–185 °C; **IR** (KBr): 3261, 3091, 2924, 1719, 1687, 1647, 1611, 1463, 1391, 1376, 1295, 1263, 1216, 1154, 1072, 860, 747; Analiza elementarna: C, 38,11; H, 4,18; N, 17,09 (N praktyczny 16,81%).

Dichloro[1-(4-izobutoksyperydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on]miedź(II) (158)

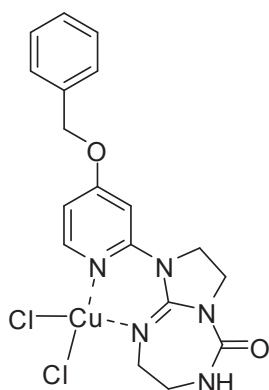


1-(4-Izobutoksyperydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (0,1 g; 0,000329 mola) rozpuszczono w 5 cm³ dimetyloformamidu, dodano chlorek miedzi(II) (0,084 g; 0,000495 mola). Po trzech dniach wytrąciły się jasnozielone

kryształy, które odsączono, przemyto niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono w ekzykatorze. Uzyskano 0,06 g związku **158**, wydajność 42%:

$C_{15}H_{21}Cl_2CuN_5O_2$ (437,81); t.t. 216–220 °C; **IR** (KBr): 3228, 3111, 2963, 2939, 1711, 1648, 1613, 1507, 1463, 1442, 1393, 1373, 1280, 1258, 1227, 1025, 836; Analiza elementarna: C, 41,15; H, 4,83; N, 16,00 (N praktyczny 16,38%).

Dichloro[1-(4-benzyloksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on]miedź(II) (159**)**



1-(4-Benzyloksypirydyn-2-ylo)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepin-5(6*H*)-on (0,1 g; 0,000296 mola) rozpuszczono w 5 cm³ dimetyloformamidu, dodano chlorek miedzi(II) (0,076 g; 0,000445 mola). Po tygodniu odsączono zielone kryształy związku kompleksowego, przemyto niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono w ekzykatorze. Uzyskano 0,08 g związku **159**, wydajność 57%:

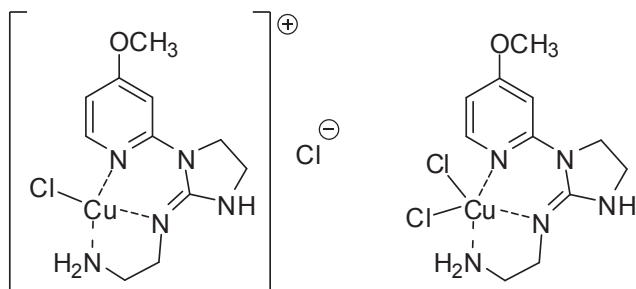
$C_{18}H_{19}Cl_2CuN_5O_2$ (471,83); t.t. 235–238 °C; **IR** (KBr): 3193, 3097, 2958, 1699, 1639, 1617, 1500, 1459, 1395, 1296, 1275, 1240, 1165, 1055, 1032, 746; Analiza elementarna: C, 45,82; H, 4,06; N, 14,84 (N praktyczny 14,68%).

Otrzymanie kompleksów miedzi(II) 160 – 162 (metoda ogólna):

Odpowiedni ligand (0,1 g) rozpuszczono w dimetyloformamidzie (8 cm³), następnie dodano chlorek miedzi(II) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (1,5-krotny nadmiar molowy) i pozostawiono w temperaturze otoczenia w celu powolnego odparowania rozpuszczalnika. Niebieski osad związku kompleksowego, który powstał po 10–14 dniach odsączono, przemyto niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono w ekzykatorze.

Na tej drodze uzyskano następujące związki:

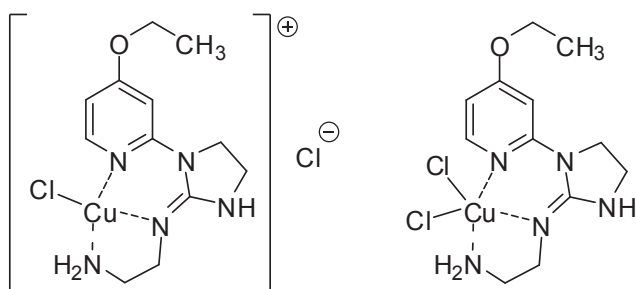
Dichloro{*N*¹-[1-(4-metoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-ylideno]etano-1,2-diamina}miedź(II) (160)



Uzyskano 0,05 g związku kompleksowego **160**, wydajność 35%:

$C_{11}H_{17}Cl_2CuN_5O$ (369,74); t.t. 243–246 °C; IR (KBr): 3442, 3364, 3059, 2975, 2922, 1677, 1617, 1475, 1447, 1295, 1264, 1233, 1084, 1063, 1029, 897, 837, 597; Analiza elementarna: C, 35,73; H, 4,63; N, 18,94 (N praktyczny 18,57%).

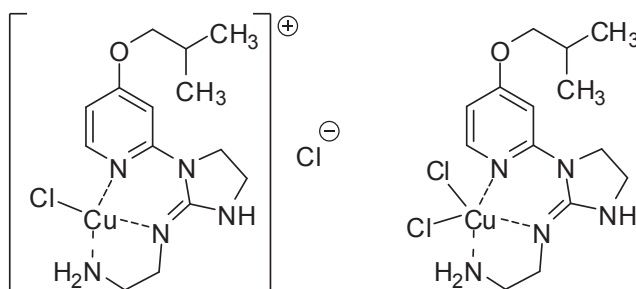
Dichloro{*N*¹-[1-(4-etoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-ylideno]etano-1,2-diamina}miedź(II) (161)



Uzyskano 0,04 g związku kompleksowego **161**, wydajność 29%:

$C_{12}H_{19}Cl_2CuN_5O$ (383,76); t.t. 176–184 °C; IR (KBr): 3356, 3173, 3088, 2964, 2926, 1676, 1614, 1475, 1299, 1229, 1082, 1057, 1030, 847, 830, 694; Analiza elementarna: C, 37,56; H, 4,99; N, 18,25 (N praktyczny 17,92%).

Dichloro{*N*¹-[1-(4-izobutoksypirydyn-2-ylo)imidazolidyn-2-ylideno]etano-1,2-diamina}miedź(II) (162)



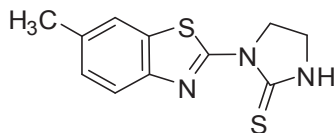
Uzyskano 0,05 g związku kompleksowego **162**, wydajność 37%:

C₁₄H₂₃Cl₂CuN₅O (411,82); t.t. 237–240 °C; **IR** (KBr): 3313, 3220, 3150, 2963, 2928, 1662, 1610, 1588, 1464, 1454, 1440, 1291, 1230, 1081, 1025, 843; Analiza elementarna: C, 40,83; H, 5,63; N, 17,01 (N praktyczny 16,68%).

Otrzymanie 1-(benzotiazol-2-ylo)imidazolidyno-2-tionów 163 i 164 (metoda ogólna):

Do zawiesiny chlorowodoru odpowiedniej *N*-fenylo-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylo)hydroksyloaminy (1 g; 0,0047 mola) w bezwodnym acetonie (10 cm³) dodano disiarczek węgla (2,8 cm³; 0,049 mola), a następnie kroplami trietyloaminę (1,3 cm³; 0,0094 mola). Po 24 h mieszania w temperaturze pokojowej całość przesączono, oddzielając chlorowodorek trietyloaminy oraz siarkę. Przesącz zagęszczono w próżni i do uzyskanego oleju dodano 20 cm³ 5% roztworu NaOH, a następnie poddano ekstrakcji dichlorometanem (3 razy po 20 cm³). Połączone wyciągi organiczne suszono bezwodnym MgSO₄, przesączono i odparowano w próżni. Surowy produkt oczyszczono na drodze krystalizacji. Na tej drodze otrzymano pochodne **163** i **164**:

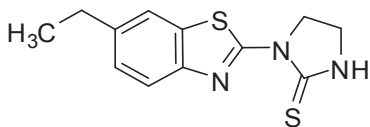
1-(6-Metylobenzotiazol-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (163)



Związek **163** oczyszczono na drodze krystalizacji z mieszaniny DMF/MeOH, wydajność 21%:

C₁₁H₁₁N₃S₂ (249,36); t.t. 264–266 °C [lit. 196; 265–267 °C]; **IR** (KBr): 3217, 2907, 1601, 1528, 1430, 1305, 1242; Analiza elementarna: C, 52,98; H, 4,45; N, 16,85 (N praktyczny 16,67%).

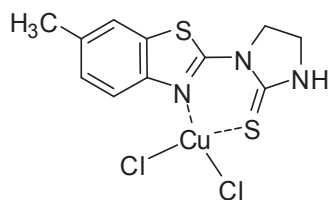
1-(6-Etylobenzotiazol-2-ylo)imidazolidyno-2-tion (164)



Związek **164** oczyszczono na drodze krystalizacji z etanolu, wydajność 26%:

C₁₂H₁₃N₃S₂ (263,38); t.t. 238–240 °C [lit. 196; 243–245 °C]; **IR** (KBr): 3214, 2960, 2929, 1602, 1508, 1423, 1347, 1297, 1242; Analiza elementarna: C, 54,72; H, 4,97; N, 15,95 (N praktyczny 15,77%).

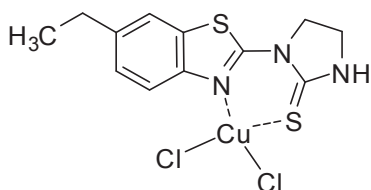
Dichloro[1-(6-metylobenzotiazol-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedź(II) (165)



Do roztworu 1-(6-metylobenzotiazol-2-ylo)imidazolidyno-2-tionu (0,1 g; 0,00038 mola) w 5 cm³ dimetyloformamidu dodano chlorek miedzi(II) CuCl₂·2H₂O (0,097 g; 0,00057 mola). Po kilku dniach powolnego odparowywania rozpuszczalnika pojawiły się ciemnozielone kryształy związku kompleksowego, które odsączono, przemytą niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono. Uzyskano 0,08 g związku **165**, wydajność 52%:

C₁₁H₁₁Cl₂CuN₃S₂ (383,81); t.t. 233–235 °C; **IR** (KBr): 3165, 3095, 2972, 1556, 1471, 1420, 1352, 1305, 1286, 1214, 1042, 812, 626; Analiza elementarna: C, 34,42; H, 2,89; N, 10,95 (N praktyczny 11,12%).

Dichloro[1-(6-etylobenzotiazol-2-ylo)imidazolidyno-2-tion]miedź(II) (166)



Do roztworu 1-(6-etylobenzotiazol-2-ylo)imidazolidyno-2-tionu (0,1 g; 0,0004 mola) w 5 cm³ dimetyloformamidu dodano chlorek miedzi(II) CuCl₂·2H₂O (0,102 g; 0,0006 mola). Po kilku dniach powolnego odparowywania rozpuszczalnika pojawiły się brązowe kryształy związku kompleksowego, które odsączono, przemytą niewielką ilością rozpuszczalnika i wysuszono. Uzyskano 0,06 g związku **166**, wydajność 54%:

C₁₂H₁₃Cl₂CuN₃S₂ (397,83); t.t. 212–215 °C; **IR** (KBr): 3123, 3088, 2965, 2924, 2852, 1560, 1466, 1422, 1410, 1310, 1289, 1215, 1194, 1042, 822; Analiza elementarna: C, 36,23; H, 3,29; N, 10,56 (N praktyczny 10,43%).

8. PIŚMIENICTWO

- [1] Honma T., Hayashi K., Aoyama T., Hashimoto N., Machida T., Fukasawa K., Iwama T., Ikeura C., Ikuta M., Suzuki-Takahashi I., Iwasawa Y., Hayama T., Nishimura S., Morishima H., *J. Med. Chem.* (2001) 44, 4615-4627
- [2] Robert J.-M. H., Sabourin C., Alvarez N.; Robert-Piessard S.; Le Blaut G.; Le Pape P. *Eur. J. Med. Chem.* (2003) 38, 711-718
- [3] Schulz M. N., Hubbard R. E., *Curr. Opin. Pharmacol.* (2009) 9, 615-621
- [4] Erlanson D. A., Hansen S. T., *Curr. Opin. Chem. Biol.* (2004) 8, 399-406
- [5] Erlanson D. A., McDowell R. S., O'Brien T., *J. Med. Chem.* (2004) 47, 3463-3482
- [6] Takeda M., Inage M., Wada H., Tamaki H., Ochiai T., US Patent 4,886,817 (1989)
- [7] Yonova P., Stoilkova G., *Dokl. Bulgar. Akad. Nauk.*, 58, 2005, 595-600
- [8] Wang L., Zhang B., Ji J., Li B., Yan J., Zhang W., Wu Y., Wang X., *Eur. J. Med. Chem.* (2009) 44, 3318-3322
- [9] Lundgren R. J., Stradiotto M., *Aldrichim. Acta* (2012) 45, 59-65
- [10] Yin J., Buchwald S. L., *Org. Lett.* (2000) 2, 1101-1104
- [11] Lee C.-C., Wang P.-S., Viswanath M. B., Leung M., *Synthesis* (2008) 9, 1359-1366
- [12] Stabile P., Lamonica A., Ribecai A., Castoldi D., Guercio G., Curcuruto O., *Tetrahedron Lett.* (2010) 51, 3232-3235
- [13] Hosseinzadeh R., Sarrafi Y., Mohadjerani M., Mohammadpourmir F., *Tetrahedron Lett.* (2008) 49, 840-843
- [14] Manley P. J., Bilodeau M. T., *Org. Lett.* (2002) 4, 3127-3129
- [15] Nandakumar M. V., *Tetrahedron Lett.* (2004) 45, 1989-1990
- [16] Wengryniuk S. E., Weickgenannt A., Reiher C., Strotman N. A., Chen K., Eastgate M. D., Baran P. S., *Org. Lett.* (2013) 15, 792-795
- [17] Abramovitch R. A., Singer G. M., *J. Am. Chem. Soc.* (1969) 91:20, 5672-5673
- [18] Sączewski F. *Synthesis* (1984) 2, 170-172
- [19] Sączewski F., Bułakowska A., Gdaniec M., *J. Heterocycl. Chem.* (2002) 39, 911-915
- [20] Abramovitch R. A., Rogers R. B., *J. Org. Chem.* (1974) 39, 1802-1807
- [21] Howbert J., Grossman C. S., Crowell T. A., Rieder B. J. et al., *J. Med. Chem.* (1990) 33, 2393-2407
- [22] Mohamadi F., Spees M. M., Grindey G. B., *J. Med. Chem.* (1992) 35, 3012-3016

- [23] Toth J. E., Grindey G. B., Ehlhardt W. J., Ray J. E. et al, *J. Med. Chem.* (1997) 40, 1018–1025
- [24] Suojun Z., Feng W., Dongsheng, T. L., *Eur. J. Can.* (2012) 48, 389-395
- [25] Puzanov I., Burnett P., Flaherty K. T., *Molecular Oncology* (2011) 5, 116-123
- [26] Shepherd C., Puzanov I., Sosman J. A., *Curr. Oncol. Rep.* (2010) 12, 146-152
- [27] Yao J., Chen J., He Z., Sun W., Fang H., Xu W., *Med. Chem. Res.* (2013) 22, 3959-3968
- [28] Sviripa V., Zhang W., Conroy M. D., Schmidt E. S., Liu A. X., Truong C. L., Watt D. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013) 23, 1600-1603
- [29] Koca I., Ozgur A., Coskun K. A., Tutar Y., *Bioorg. Med. Chem.* (2013) 21, 3859-3865
- [30] Albaugh P., Fan Y., Mi Y. et al., *ACS Med. Chem. Lett.* (2012) 3, 140–145
- [31] Patapoutian A., Reichardt L.F., *Curr. Opin. Neurobiol.* (2001) 11, 272–280
- [32] Lei L., Parada L. F., *Cell. Mol. Life Sci.* (2007) 64, 522 – 532
- [33] Davidson B., Reich R., Lazarovici P. et al., *Clin. Cancer Res.* (2003) 9, 2248-2259
- [34] Iwata H., Imamura S., Hori A., Hixon M. S., Kimura H., Miki H., *Bioorg. Med. Chem.* (2011) 19, 5342-5351
- [35] Schroeder M. C., Hamby J. M., Connolly C. J. C. et al., *J. Med. Chem.* (2001) 44, 1915-1926
- [36] Iwata H., Oki H., Okada K., Takagi T., Tawada M., Miyazaki Y., Imamura S., Hori A., Lawson J. D., Hixon M. S., Kimura H., Miki H., *ACS Med. Chem. Lett.* (2012) 3, 342-346
- [37] Pastorekova S., Parkkila S., Pastorek J., Supuran C. T., *J. Enz. Med. Chem.* (2004) 19, 199-299
- [38] Supuran T. C., Scozzafava A., Casini A., *Med. Res. Rev.* (2003) 23, 146-189
- [39] Gasińska A., Biesaga B., *Journal of Oncology* (2010) 60, 332-340
- [40] Sączewski F., Sławiński J., Kornicka A. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2006) 16, 4846-4851
- [41] Supuran C., Scozzafava A., *Eur. J. Med. Chem.* (2000) 35, 867-874
- [42] Winum J.-Y., Dogné J.-M., Casini A. et al., *J. Med. Chem.* (2005) 48, 2121-2125
- [43] Yakar S., LeRoith D., Brodt P., *Cytokine Growth Factor Rev.* (2005) 16, 407-420
- [44] Jerome L., Shiry L., Leyland-Jones B., *Endocrine-Related Cancer* (2003) 10, 561-578
- [45] Maloney E. K., McLaughlin J. L., Dagdigian N. E. et al., *Cancer Research* (2003) 63, 5073-5083
- [46] Engen W., O'Brien T. E., Kelly B. et al., *Bioorg. Med. Chem.* (2010) 18, 5995-6005

- [47] Gable K. L., Maddux B. A., Penaranda C. et al., *Mol. Cancer Ther.* (2006) 5, 1079-1086
- [48] Gupta S., Takebe N., LoRusso P., *Ther. Adv. Med. Oncol.* (2010) 2, 237-250
- [49] Munchhof M. F., Li Q., Shavnya A., Borzillo G. V. et al., *ACS Med. Chem. Lett.* (2012) 3, 106-111
- [50] Mukhopadhyay D., Dasso M., *TRENDS in Biochemical Sciences* (2007) 32, 286-295
- [51] Cheng J., Kang X., Zang S., Yeh E. T. H., *Cell* (2007) 131, 584-595
- [52] Uno M., Koma Y., Ban H. S., Nakamura H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2012) 22, 5169-5173
- [53] Kumareswaran R., Ludkovsky O., Meng A., Sykes J., Pintilie M., Bristow R. G., *J. Cell Sci.* (2012) 125, 189-199
- [54] Uno M., Ban H. S., Nakamura H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2009) 19, 3166-3169
- [55] Lerner A. J., *Clinical Medicine* (2010) 10, 391-394
- [56] Reitz C., *Int. J. Alzheimer's Disease* (2012), 1-11 (Art.Id. 369808)
- [57] Bitan G., Kirkitadze M. D., Lomakin A., Vollers S. S., Benedek G. B., Teplow D. B., *PNAS* (2003) 100, 330-335
- [58] Morihara T., Chu T., Ubeda O., Beech W., Cole G. M., *J. Neurochem.* (2002) 83, 1009-1012
- [59] Yi P., Hadden C., Kulanthaivel P., Calvert N., Annes W. et al., *Drug Metabolism and Disposition* (2010) 38, 554-565
- [60] Lopez L. C., Dos-Reis S., Espargaro A., Carrodegua J. A., Maddelein M.-L., Ventura S., Sancho J., *J. Med. Chem.* (2012) 55, 9521-9530
- [61] Saliba W., El-Haddad B., *JABFM* (2009) 22, 574-581
- [62] Nemeth E. F., Steffey M. E., Hammerland L. G., Hung B. C. P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998) 95, 4040-4045
- [63] Antonen J. E., Sherrard D. J., Andress D. L., *Kidney International* (1998) 53, 223-227
- [64] Temal T., Jary H., Auberval M., Lively S., Guedinn D., Vevvert J.-P., Deprez P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013) 23, 2451-2454
- [65] Lowy F. D., *J. Clin. Invest.* (2003) 111, 1265-1273
- [66] Miguet L., Zervosen A., Gerards T. et al., *J. Med. Chem.* (2009) 52, 5926-5936
- [67] Morisseau C., Hammock B. D., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (2005) 45, 311-333
- [68] Morisseau C., Goodrow M. H., Newman J. W. et al., *Biochem. Pharmacol.* (2002) 63, 1599-1608

- [69] Morisseau C., Goodrow M. H., Dowdy D. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1999) 96, 8849-8854
- [70] Biswal B. K., Morisseau C., Garen G., Cherney M. M. et al., *J. Mol. Chem.* (2008) 381, 897-912
- [71] Brown J. R., North E. J., Hurdle J. G. et al., *Bioorg. Med. Chem.* (2011) 19, 5585-5595
- [72] Asahchop E. L., Wainberg M. A., Sloan R. D., Tremblay C. L., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2012) 56, 5000-5008
- [73] Sriram D., Bal T. R., Yogeewari P., *Bioorg. Med. Chem. Lett* (2004) 12, 5865-5873
- [74] Ahgren C., Backro K., Bell F. W., Cantrell A. S. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (1995) 39, 1329-1335
- [75] Venkatachalam T. K., Sudbeck E. A., Mao C., Uckun F. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2001) 11, 523-528
- [76] Ravichandran V., Agrawal R. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007) 17, 2197-2202
- [77] D'Cruz O., Venkatachalam T. K., Uckun F. M., *Biology of Reproduction* (2000) 63, 196-205
- [78] Venkatachalam T. K., Mao C., Uckun F. M., *Biochem. Pharmacol.* (2004) 67, 1933-1946
- [79] Heidebrecht R. W., Mulrooney C., Austin C. P., Barker R. H. et al., *ACS Med. Chem. Lett.* (2012) 3, 112-117
- [80] Wellems T. E., Plowe C. V., *J. Infect. Dis.* (2001) 184, 770-776
- [81] Mahajan A., Yeh S., Nell M., Rosenburg C. E. J, Chibale K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007) 17, 5683-5685
- [82] Klaska I., Nowak J. Z., *Post. Hig. Med. Dosw.* (2007) 61, 167-177
- [83] Zhang M., Yang X.-Y., Tang W., Groeneveld T. W. L. et al., *ACS Med. Chem. Lett.* (2012) 3, 317-321
- [84] Saklatvala J., *Curr. Opin. Pharmacol.* (2004) 4, 372-377
- [85] Kaminska B., *Biochimica et Biophysica Acta* (2005) 1754, 253-262
- [86] Mayer R. J., Callahan J. F., *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* (2006) 3, 49-54
- [87] Bolos J., *Mini-Rev. Med. Chem.* (2005) 5, 857-868
- [88] Regan J., Breitfelder S., Cirillo P., Gilmore T., Graham A. G. et al., *J. Med. Chem.* (2002) 45, 2994-3008

- [89] Holwell S. E., Cooper P. A., Thomson M. J. et al., *Anticancer Res.* (2002) 22, 3933-3940
- [90] Patterson D. M., Rustin G. J. S., *Clin. Oncol.* (2007) 19, 443-456
- [91] Fortin S., Wei L., Moreau E., Lacroix J., Cote M.-F., Petitclerc E., Kotra L. P., Gaudreault R. C., *J. Med. Chem.* (2011) 54, 4559-4580
- [92] Tron G. C., Pirali T., Sorba G., Pagliai F., Bussaca S., Genazzani A. A., *J. Med. Chem.* (2006) 49, 3033-3044
- [93] Chang J. Y., Hsieh H. P., Chang C. Y., Hsu K. S., Chiang Y. F., Chen C. M., Kuo C. C., Liou J. P., *J. Med. Chem.* (2006) 49, 6656-6659
- [94] Fortin S., Wei L., Moreau E., Lacroix J., Cote M.-F., Petitclerc E., Kotra L. P., Gaudreault R., *Eur. J. Med. Chem.* (2011) 46, 5327-5342
- [95] Patent WO2011/100840, Gaudreault R. C., Fortin S.
- [96] Wolin R. L., Bembenek S. D., Wei J. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2008) 18, 2825-2829
- [97] Gann P. H., Hennekens C. H., Ma J., Longcope C., Stampfer M. J., *J. Nat. Cancer Institute* (1996) 88, 1118-1126
- [98] Tammela T. L. J., *Mol. Cell. Endocrin.* (2012) 360, 59-67
- [99] Ziaja J., Cholewa K., Mazurek U., Cierpka L., *Pol. J. Endocrin.* (2008) 59, 330-339
- [100] Chung B., Picado-Leonhard J., Haniu M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1987) 84, 407-411
- [101] Patent WO/2010/149755, Novartis AG, Bock M. G., Gaul C., Gummadi V., Sengupta S.
- [102] Moskwa A., Boznańska P., *Wiad. Lek.* (2007) 60, 371-376
- [103] Ye J.-H., Ponnudurai R., Schaefer R., *CNS Drugs Reviews* (2001) 7, 199-213
- [104] Blower P. R., *Support Care Cancer* (2003) 11, 93-100
- [105] De Ponti F., *GUT* (2004) 53, 1520-1535
- [106] Heidempergher F., Pillan A., Pinciroli V. et al., *J. Med. Chem.* (1997) 40, 3369-3380
- [107] Silverstone T., Levine S., Freeman H. L., Dubini A., *British J. Psych.* (1984) 145, 294-299
- [108] Barbieri C., Parodi M., Bruno S. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1984) 26, 29-32
- [109] Heidempergher F., Pillan A., Pinciroli V. et al., *J. Med. Chem.* (1997) 40, 3369-3380
- [110] Andersen K., Liljefors T., Hyttel J., Perregaard J., *J. Med. Chem.* (1996) 39, 3723-3738

- [111] Jansen M., Potschka H., Brandt C., Löscher W., Dannhardt G., *J. Med. Chem.* (2003) 46, 64-73
- [112] Owens M. J., Nemeroff C. B., *Pharmacol. Rev.* (1991) 43, 425-473
- [113] Arborelius L., Owens M. J., Plotsky P. M. and Nemeroff C. B., *J. Endocrin.* (1999) 160, 1-12
- [114] Fabio D. R., St-Denis Y., Sabbatini F. M. et al., *J. Med. Chem.* (2008) 51, 7370-7379
- [115] Drucker D. J., Nauck M. A., *Lancet.* (2006) 368, 1696-1705
- [116] Meier J. J., Nauck M. A., *Diabetes Metab. Res. Rev.* (2005) 21, 91-117
- [117] Efendic S., Portwood N., *Horm. Metab. Res.* (2004) 36, 742-746
- [118] Deacon C. F., *Diabetes* (2004) 53, 2181-2189
- [119] Holst J. J., Deacon C. F., *Curr. Opin. Pharmacol.* (2004) 4, 589-596
- [120] Shia K.-S., Li W.-T., Chang C.-M., Hsu M.-C. et al., *J. Med. Chem.* (2002) 45, 1644-1655
- [121] Pevear D. C., Tull T. M., Seipel M. E., Groarke J. M., *Antimicrob. Agents Chemother.* (1999) 43, 2109-2115
- [122]. Kang I.-J., Wang L.-W., Lee C.-C., Lee Y.-C., Chao Y.-S., Hsu T.-A., Chern J.-H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2009) 19, 1950-1955
- [123] Kang I.-J., Wang L.-W., Hsu S.-J., Lee C.-C., Lee Y.-C., Wu Y.-S., Yueh A., Wang J.-C., Hsu T.-A., Chao Y.-S., Chern J.-H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2009) 19, 6063-6068
- [124] Odds F. C., Brown A. J. P., Gow N. A. R., *Trends in Microbiology* (2003) 11, 272-279
- [125] Kitazaki T., Ichikawa T., Takasa A., Hosono H., *Chem. Pharm. Bull.* (2000) 48, 1935-1946
- [126] Pasquau F, Ena J., Sanchez R., Cuadrado J. M. et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (2005) 24, 411-418
- [127] Le Pape P., Abdala H., Pagniez F. et al., *Acta Parasitol.* (1999) 44, 156
- [128] Abdala H., Robert J. M., Le Pape P., Wielgosz G., Robert-Piessard S., Le Baut G., *Arzneim. Forsch./Drug Res.* (2000) 50, 479-484
- [129] DasGupta S., Murumkar P. R., Giridhar R., Yadav M. R., *Bioorg. Med. Chem.* (2009) 17, 444-459
- [130] DasGupta S., Murumkar P. R., Giridhar R., Yadav M. R., *Bioorg. Med. Chem.* (2009) 17, 3604-3617
- [131] Sabourin C., Robert J.-M. H., Robert-Piessard S., Carbonnelle D., Lang F., *J. Enz. Inhibit. Med. Chem.* (2004) 19, 459-465

- [132] Natarajan G., Malathi R., Holler E., *Activation Theory Revisited Biochem. Pharmacol.* (1999) 58, 1625–1629
- [133] Wainford R. D., Weaver R. J., Stewart K. N., Brownd P., Hawksworth G. M., *Toxicology* (2008) 249, 184–193
- [134] Rajeswarana A., Trojanb A., Burnanda B., Giannelli M., *Lung Cancer* (2008) 59, 1-11
- [135] Ott I., Gust R., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* (2007) 340, 117–126
- [136] Marzano C., Pellei M., Tisato F., Santini C., *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* (2009) 9, 185-211
- [137] Weder J. E., Dillon C. T., Hambley T. W. et al., *Coordin. Chem. Rev.* (2002) 232, 95-126
- [138] Murugkar A., Unnikrishnan B., Padhye S., Bhonde R., Teat S., Triantafillou E., Sinn E., *Met-Based Drugs* (1999) 6, 177-182.
- [139] Booth B. A., Agrawal K. C., Moore E. C., Sartorelli A. C., *Cancer Res.* (1974) 34, 1308-1314
- [140] Brockman R. W., Thomson J. R., Bell M. J., Skipper H. E., *Cancer Res.* (1956) 16, 167-170
- [141] Easmon J., Heinisch G., Holzer W., Rosenwirth B., *Arzneim-Forsch.* (1989) 39, 1196-1201
- [142] West D. X., Liberta A. E., Padhye S. B., Chikate R. C., Sonawane P. B., Kumbhar A. S., Yerande R. G., *Coord. Chem. Rev.* (1993)123, 49-71
- [143] Easmon J., Puerstinger G., Heinisch G., Roth T., Fiebig H. H., Holzer W., Jaeger W., Jenny M., Hofmann J., *J. Med. Chem.*, (2001) 44, 2164-2171
- [144] Bisceglie F., Baldini M., Belicchi-Ferrari M., Buluggiu E., Careri M., Pelosi G., Pinelli S., Tarasconi P., *Eur. J. Med. Chem.* (2007) 42, 627-634
- [145] Zambre A. P., Kulkarni V. M., Padhye S., Sandur S. K., Aggarwal B. B., *Bioorg. Med. Chem.* (2006) 14, 7196-7204
- [146] Ambike V., Adsule S., Ahmed F., Wang Z., Afrasiabi Z., Sinn E., Sarkar F., Padhye S., *J. Inorg. Biochem.* (2007) 101, 1517-1524
- [147] Adsule S., Barve V., Chen D., Ahmed F., Dou Q. P., Padhye S., Sarkar F. H., *J. Med. Chem.* (2006) 49, 7242-7246
- [148] Zhong X., Wei H.-L., Liu W.-S., Wang D.-Q., Wang X., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007) 17, 3774-3777

- [149] Sączewski F., Dziemidowicz-Borys E., Bednarski P. J., Gruenert R., Gdaniec M., Tabin P., *J. Inorg. Biochem.* (2006) 100, 1389-1398
- [150] Zhang H., Liu C.-S., Bu X.-H., Yang M., *J. Inorg. Biochem.* (2005) 99, 1119-1125
- [151] Dallavalle F., Gaccioli F., Franchi-Gazzola R., Lanfranchi M., Marchio L., Pellinghelli M. A., Tegoni M., *J. Inorg. Biochem.* (2002) 92, 95-104
- [152] Tardito S., Bussolati O., Maffini M., Tegoni M., Giannetto M., Dall'Asta V., Franchi-Gazzola R., Lanfranchi M., Pellinghelli M. A., Mucchino C., Mori G., Marchio L., *J. Med. Chem.* (2007) 50, 1916-1924
- [153] Sigman D. S., Graham D. R., D'Aurora V., Stern A. M., *J. Biol. Chem.* (1979) 254, 12269-12272
- [154] Sigman D. S., Landgraf R., Perrin D. M., Pearson L., *Met. Ions Biol. Syst.* (1996) 33, 485-513
- [155] Thederahn T. B., Kuwabara M. D., Larsen T. A., Sigman D. S., *J. Am. Chem. Soc.* (1989) 111, 4941-4946
- [156] Meijler M. M., Zelenko O., Sigman D. S., *J. Am. Chem. Soc.* (1997) 119, 1135-1136
- [157] Zhou H., Zheng C., Zou G., Tao D., Gong J., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* (2002) 34, 678-684
- [158] Cai X., Pan N., Zou G., *Biometals* (2007) 20, 1-11
- [159] Pitie M., Donnadiu B., Meunier B., *Inorg. Chem.* (1998) 37, 3486-3489
- [160] Pitie M., Boldron C., Gornitzka H., Hemmert C., Donnadiu B., Meunier B., *Eur. J. Inorg. Chem.* (2003) 528-540
- [161] Hoog P., Boldron C., Gamez P., Sliedregt-Bol K., Roland I., Pitie M., Kiss R., Meunier B., Reedijk J., *J. Med. Chem.* (2007) 50, 3148-3152
- [162] Alemon-Medina R., Brena-Valle M., Munoz-Sanchez J. L., Gracia-Mora M. I., Ruiz-Azuara L., *Cancer Chemother. Pharmacol.* (2007) 60, 219-228
- [163] Trejo-Solis C., Palencia G., Zuniga S., Rodriguez-Ropon A., Osorio-Rico L., Luvia S. T., Gracia-Mora I., Marquez-Rosado L., Sanchez A., Moreno-Garcia M. E., Cruz A., Bravo-Gomez M. E., Ruiz-Ramirez L., Rodriguez-Enriquez S., Sotelo J., *Neoplasia* (2005) 7, 563-574
- [164] Barcelo-Oliver M., Garcia-Raso A., Terron A., Molins E., Prieto M. J., Moreno V., Martinez J., Llado V., Lopez I., Gutierrez A., Escriba P. V., *J. Inorg. Biochem.* (2007) 101, 649-659
- [165] Thati B., Noble A., Creaven B. S., Walsh M., Kavanagh K., Egan D. A., *Chem. Biol. Interact.* (2007) 168, 143-158

- [166] Thati B., Noble A., Creaven B. S., Walsh M., Kavanagh K., Egan D. A., *Eur. J. Pharmacol.* (2007) 569, 16-28
- [167] Rajendiran V., Karthik R., Palaniandavar M., Stoeckli-Evans H., Periasamy V. S., Akbarsha M. A., Srinag B. S., Krishnamurthy H., *Inorg. Chem.* (2007) 46, 8208-8221
- [168] Shaw C. F., *Chem. Rev.* (1999) 99, 2589-2600
- [169] Berners-Price S. J., Johnson R. K., Mirabelli C. K., Faucette L. F., McCabe F. L., Sadler P. J., *Inorg. Chem.* (1987) 26, 3383-3387
- [170] Sanghamitra N. J., Phatak P., Das S., Samuelson A. G., Somasundaram K., *J. Med. Chem.* (2005) 48, 977-985
- [171] Marzano C., Pellei M., Colavito D., Alidori S., Gioia Lobbia G., Gandin V., Tisato F., Santini C., *J. Med. Chem.* (2006) 49, 7317-7324
- [172] Yin J., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124, 6043-6048
- [173] Abramovitch R. A., Singer G. M., *J. Org. Chem.* (1974), 39, 1795-1802
- [174] Abramovitch R. A., Pilski J., *J. Org. Chem.* (1983), 48, 4391-4393
- [175] Hitzler M. G., Freyhardt C. C., Jochims J. C., *J. Prakt. Chem.* (1996) 338, 243-250
- [176] Manley P. J., Bilodeau M. T., *Org. Lett.* (2002) 4, 3127-3129
- [177] Couturier M., Caron L., Tumidajski S., Jones K., White T. D., *Org. Lett.* (2006) 8, 1929-1932
- [178] Farrell R. P., Elipe M. V. S., Bartberger M. D., Tedrow J. S., Vounatsos F., *Org. Lett.* (2013) 15, 168-171
- [179] Yin J., Xiang B., Huffman M. A., Raab C. E., Davies I. W., *J. Org. Chem.* (2007) 72, 4554-4557
- [180] Nieopublikowane wyniki badań przeprowadzonych w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUMed
- [181] Patani G. A., LaVoie E. J., *Chem. Rev.* (1996) 96, 3147-3176
- [182] Davies D. J., Faust R., Garratt P. J., Marivingt-Mounir C., Davidson K., The M. T., Sugden D., *Bioorg. Chem.* (2004) 32, 1-12
- [183] Trani A., Bellasio E., *J. Heterocycl. Chem.* (1974) 11, 257-261
- [184] The Chemistry of Heterocyclic Compounds Pyridine and Its Derivatives Part Two Erwin Klingsberg, Editor, Interscience Publishers, Inc., New York, 1961, Chapter V, str. 165 i kolejne
- [185] Vogel A. I.: Preparatyka organiczna Wydanie II całkowicie zmienione i poprawione, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne Warszawa 1984, Rozdział VI, 21, str.773
- [186] Ochiai, E., *J. Org. Chem.* (1952) 18, 534-551

- [187] Katritzky A. R., *J. Chem. Soc.* (1956) 2404-2408
- [188] Brown E. V., *J. Am. Chem. Soc.* (1957) 79, 3565-3566
- [189] Raucher S., Macdonald J. E., *Synthetic Commun.* (1980) 10, 325-331
- [190] Middleton M. R., Margison G. P., *Lancet Oncology* (2003) 4, 37-44
- [191] Chen J., Huang Y., Lin G., Afrasiabi Z., Sinn E., Padhye S., Ma Y., *Toxicol. Applied Pharmacol.* (2004) 44, 40
- [192] Ewa Dziemidowicz-Borys; Synteza, analiza strukturalna i badania właściwości biologicznych nowych kompleksów miedzi; Rozprawa Doktorska, AMG, 2006 r.
- [193] "Advanced Inorganic Chemistry". Sixth Edition; Cotton F. A., Wilkinson G., John Wiley & Sons, Inc., 1999
- [194] Venkataraman D., Du Y., Wilson S. R., Hirsch K. A., Ahang P., Moore J. S., *J. Chem. Educ.* (1997) 74, 915-918
- [195] Murphy B., Hathaway B., *Coord. Chem. Rev.* (2003) 243, 237-262
- [196] Sączewski F., Dębowski T., *Phosphorus, Sulfur and Silicon* (1998) 5, 1-8