

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

ГОЛОВЧЕНКО Олександр Володимирович

УДК 547.787:547.79 +615.37

**СИНТЕЗИ НОВИХ БІОРЕГУЛЯТОРІВ АЗОЛЬНОГО РЯДУ НА ОСНОВІ
4,5-ДИФУНКЦІОНАЛЬНОЗАМІЩЕНИХ ОКСАЗОЛІВ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ-2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Науковий керівник

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович,

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,

провідний науковий співробітник відділу хімії

біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ

Офіційні опоненти:

доктор біологічних наук, професор

КІБІРСЬ Володимир Костянтинович,

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,

завідувач відділу хімії білка

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

БАЛЬОН Ярослав Григорович,

Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка

АМН України,

завідувач лабораторії органічного синтезу

Провідна установа

Інститут органічної хімії НАН України,

відділ хімії біологічно активних речовин

Захист відбудеться «15» жовтня 2004 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Автореферат розісланий « » вересня 2004 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

Д.М.Федоряк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Азольні системи відіграють дуже важливу роль в біоорганічній хімії, бо входять до складу ряду амінокислот, вітамінів, алкалоїдів, антибіотиків та інших природних біорегуляторів. Варто зауважити, що не тільки природні, але й синтетичні функціоналізовані азоли придатні для створення рiстрегуляторiв рослин, гербіцидiв, iнсектицидiв та фармацевтичних препаратiв. Незважаючи на те, що хiмiя азолiв добре розвинена, чимало iх представникiв одержуються складними способами або взагалi невідомi. Отже, пошуки оригiнальних i разом з тим доступних вихiдних субстратiв, на основi яких можна було б синтезувати новi типи похiдних азолiв з бiофорними групами, є цiлком актуальними. Саме до таких субстратiв вiдносяться i синтезованi недавно 4-функцiональнозамiщенi 5-меркапто-, 5-амiно- i 5-гiдразино-1,3-оксазоли, котрi, як виявилось, можна легко перетворити не тiльки в новi похiднi оксазолу, але й похiднi iнших азольних систем. Оскiльки такi трансформацiї почали дослiджуватись лише останнiм часом, можна було сподiватися на суттєве розширення сфери iх застосування в препаративних синтезах нових потенцiйних бiорегуляторiв азольної природи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках наукової теми вiддiлу хiмiї бiоактивних азотовмiсних гетероциклiчних основ Iнституту бiоорганiчної хiмiї та нафтохiмiї НАН України 2002-2004 рр. Тема 2.10.11-02 "Розвиток перспективних пiдходiв до одержання нових похiдних азотистих гетероциклiв з бiофорними групами" (№ держреєстрацiї 0102U003342).

Мета i завдання дослiдження. Основна мета роботи полягала у дослiдженнi таких перетворень 4,5-дифункцiональнозамiщених оксазолiв, якi б приводили до нових типiв азолiв з бiофорними групами – потенцiйних бiорегуляторiв рiзної дiї. Для досягнення цiєї мети треба було розв'язати три завдання:

- 1) вивчити перетворення 4-функцiональнозамiщених 5-меркапто- i 5-амiно-1,3-оксазолiв зi збереженням азольного кiльця;
- 2) дослiдити рециклiзацiї похiдних 5-гiдразино-1,3-оксазолу;
- 3) провести порiвняння структури синтезованих азолiв i вiдомих бiоактивних препаратiв, а також отримати експериментальне пiдтвердження бiорегуляторних властивостей нових азольних субстратiв.

Об'єкт дослідження – 4,5-дифункціональзаміщені оксазоли.

Предмет дослідження – нові потенційні біорегулятори азольного ряду, одержані на основі заміщених оксазолів.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурне дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті широкопланових досліджень показано, що доступні похідні 5-меркапто-, 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів – унікальні вихідні субстрати для створення нових типів потенційних і реальних біорегуляторів, в яких оксазольне кільце зберігається або трансформується в інші азольні системи.

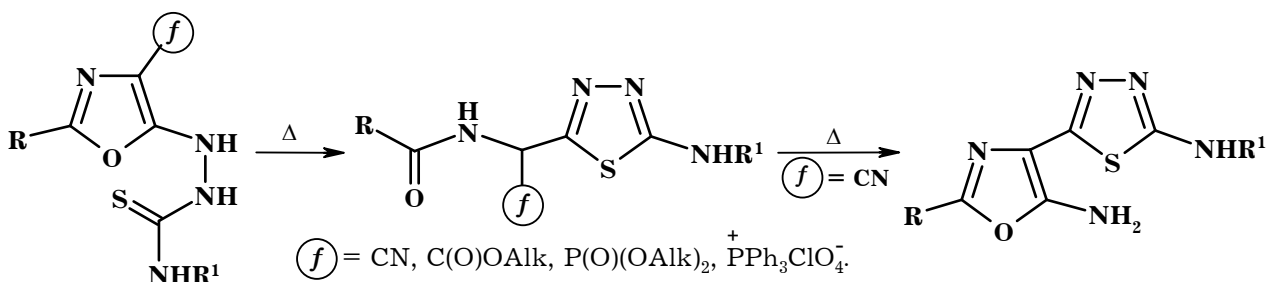
Особливо важливими перетвореннями, які знайдені в цій роботі, виявилися такі:

1) послідовна взаємодія 2-арил-5-метилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонієвих солей спочатку з пероксидом водню, а потім з відповідними тіолятами натрію та лугами, що приводить до нових 5-арилтіо- та 5-гетерилтіо-1,3-оксазолів, аналоги яких проявляють кардіотропну та антибластичну активність;

2) циклізація 5-алкіламіно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів з арилізоціанатами та їх сірковмісними аналогами, яка генерує своєрідні похідні 1,3-оксазоло-[5,4-*d*]піримідину, котрі подібні за своєю структурою на відомі біорегулятори ряду пурину та барбітурової кислоти;

3) ацилювання естерів 2-арил-5-гідразино-1,3-оксазол-4-карбонових кислот та подальша їх рециклізація – зручний підхід до нових заміщених 1,3,4-оксадіазолів, які містять в положенні 2 фрагмент $\text{RC(O)NH-CH-C(O)OAlk}$ і тому відносяться до похідних гетерилзаміщених α -амінокислот – перспективних біорегуляторів різної дії;

4) глибока трансформація певних сірковмісних похідних 5-гідразино-1,3-оксазолу за схемою:



За допомогою комплексного спектрального та рентгеноструктурного дослідження встановлена, зокрема, наявність серед продуктів наведеної вище рециклізації похідних гліцину та амінометилфосфонової кислоти – важливих об'єктів біоорганічної хімії.

Таким чином, перспективність застосування ряду доступних похідних 5-меркапто-, 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів для препаративного отримання нових типів заміщених 1,3-оксазолів, 1,3,4-оксадіазолів і 1,3,4-тіадіазолів з біофорними групами не викликає сумніву. Серед них вдалося знайти ефективні імуномодулятори, котрі в невеликих дозах підвищують фагоцитарну активність у щурів майже в 2 рази, що стимулює інтерес до більш глибокого їх вивчення.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці зручних препаративних способів синтезу ряду нових похідних 1,3-оксазолу, 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тіадіазолу, серед яких варто вести пошук ефективних імуномодуляторів та препаратів іншої біологічної дії.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження трьох складних сполук виконані разом з доктором хімічних наук О.М. Черногою, а експериментальне вивчення імуномодулюючих властивостей ряду похідних азолів здійснено разом з кандидатами біологічних наук С.Є. Могилевичем, Л.О. Метелицею і Л.Л. Чарочкіною.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на Міжнародному симпозиумі, присвяченому 100-річчю від дня народження академіка О.В.Кірсанова (Київ, 2002 р.), II Міжнародній конференції "Хімія і біологічна активність кисне- та сірковмісних гетероциклів" (Москва, 2003 р.) та III Міжнародній конференції "Хімія азотистих гетероциклів" (Харків, 2003 р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 4 статті в провідних наукових фахових журналах та тези 6-ти доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 271 найменування.

У першому розділі зроблено детальний огляд літератури стосовно синтезів 5-функціоналізованих 1,3-оксазолів, їх перетворень та біологічної активності.

В наступних двох розділах розглянуті власні експериментальні дослідження, присвячені здійсненню складних трансформацій 4,5-дифункціональнозаміщених оксазолів у нові типи азолів з біофорними групами. Нарешті в четвертому розділі дається загальна характеристика потенційних біорегуляторних властивостей синтезованих азолів та проаналізовані експериментальні дані відносно їх імуномодулюючої активності.

Дисертаційна робота викладена на 145 сторінках машинопису і містить 29 таблиць, 20 схем та 23 рисунки.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

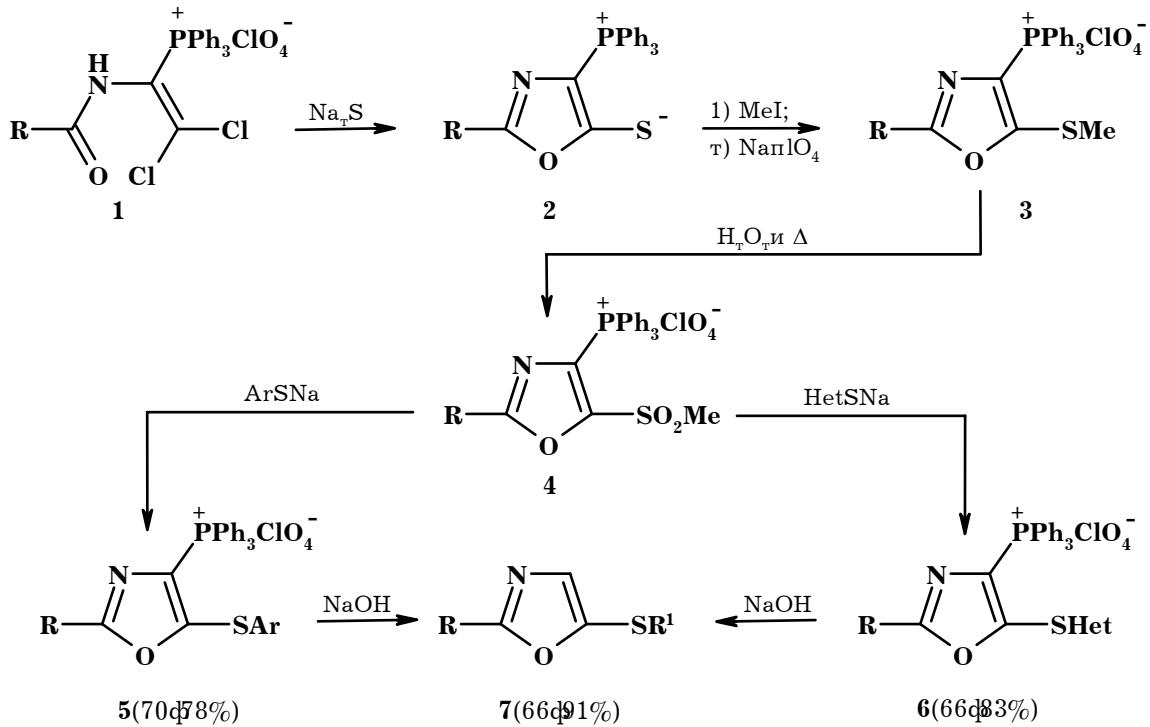
Основними вихідними сполуками у цьому дослідженні були такі 4,5-дифункціональнозаміщені 1,3-оксазоли, які в положенні 4 азольного кільця містять типові електроноакцепторні угруповання: CN, C(O)OAlk, P(O)(OAlk)₂, PPh₃An⁺, а в положенні 5 – електронодонорні групи: SAlk, NAlk, NHNH₂ і т.п.

Більшість цих біфільних субстратів синтезовані раніше в нашій лабораторії на основі доступних продуктів приєднання амідів карбонових кислот до хлоралю. Поєднання в таких оксазолах фрагментів різної хімічної природи забезпечує різноманітність їх подальших перетворень.

1. Синтези нових похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу

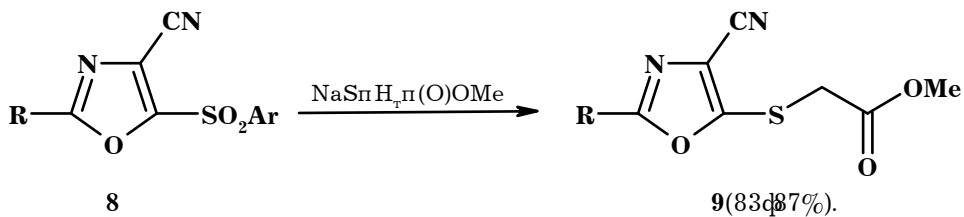
Для введення алкілтіогруп в положення 5 оксазольного кільця відомо кілька зручних підходів, але загальних способів синтезу 5-арилтіо- та 5-гетерилтіо-1,3-оксазолів раніше не існувало. Нами розроблено зручний підхід до їх одержання із застосуванням ряду доступних фосфонієвих субстратів (1-4), представлених на схемі 1. Мезильна група в заміщених оксазолах (4) виявилась досить рухливою, що дозволило здійснити такі регіоселективні перетворення: (4)→(5)→(7) і (4)→(6)→(7). При цьому трифенілфосфонієва група відіграє двояку роль. З одного боку, вона створює дефіцит електронної густини на центрі С-5, що приводить до полегшення нуклеофільного заміщення мезильного залишку, а з другого – здатна відщеплюватись у вигляді трифенілфосфіноксиду в лужному середовищі. Таким чином, до центра С-5 оксазольного кільця легко вводяться відповідні арилтіо- чи гетерилтіогрупи, а положення С-4 стає незаміщеним.

Схема 1



R = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄; R¹ = Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄; R¹ a Het a бензгіазол-т-іл, 5-бромофеніл) і т.д. триазол, флі, фідрокси, фметилпіримідин, фл.

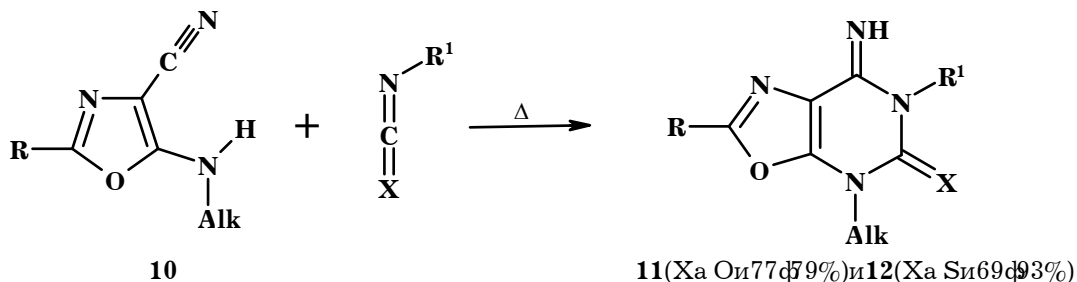
В деяких випадках важливе препаративне значення має і нуклеофільне заміщення арилсульфонільної групи біля центра С-5 оксазольного кільця, наприклад:



Розгляд біофорних фрагментів у нових похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу та порівняння їх з відомими біорегуляторами привів до висновку про можливість анти-мікробної дії субстратів (5,6), а також кардіотропної та антибластичної активності сполук (7,9).

2. Взаємодія 2-алкіл(арил)-5-алкіламіно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів з арилізоціанатами та їх аналогами

Нами вперше показано, що доступні похідні 5-аміно-1,3-оксазолу загальної формули (10) при нагріванні в диметилформаміді вступають з гетерокумуленами, які містять ізоціанато- або ізотіоціанатогрупу, в реакцію [4+2]-циклопрієднання:



R а пН₃ип₆Н₅и4флН₃п₆Н₄; Alk а пН₃ип₆Н₅пН₇;

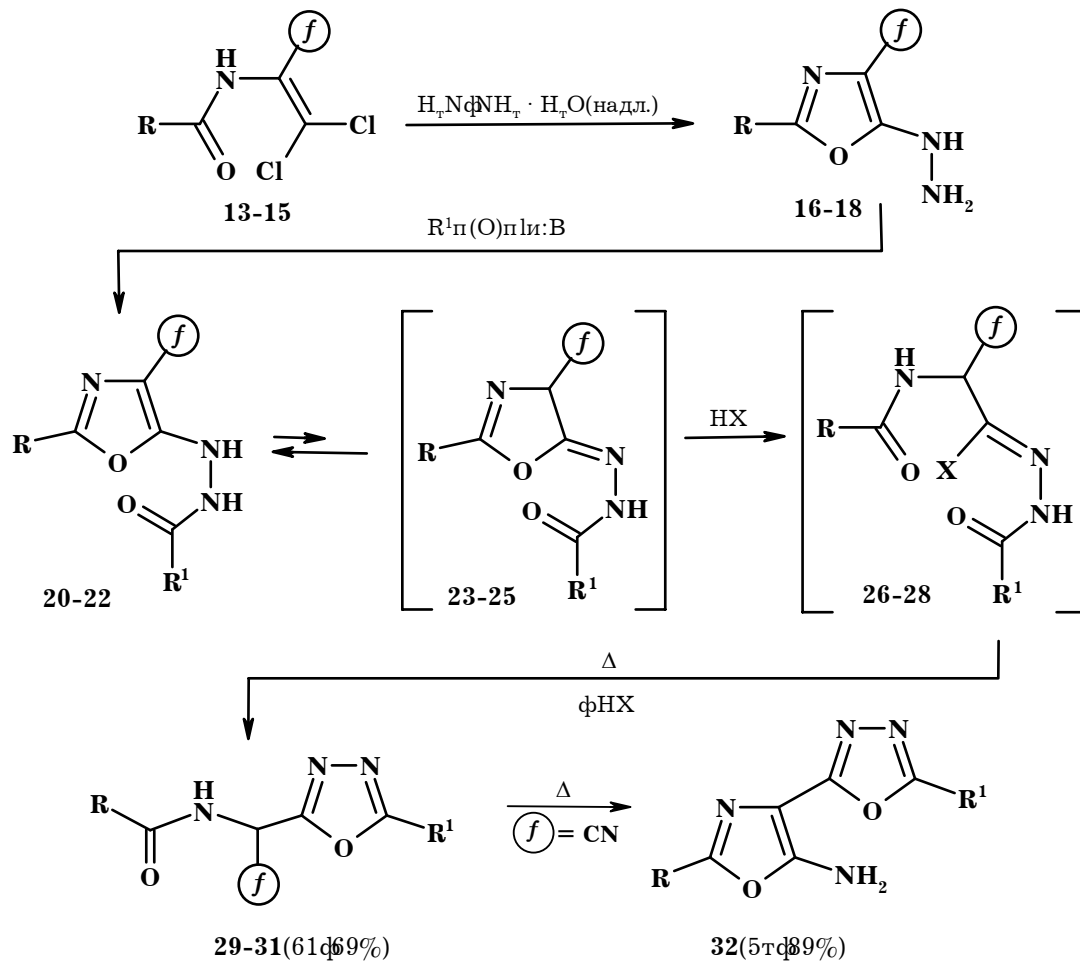
R¹ а п₆Н₅и4флН₃п₆Н₄ (Xa OиS); R¹ а п₇Н₅иН₇па пНфлН₇ (Xa S).

Будова продуктів аелювання (11, 12) доведена комплексними спектральними дослідженнями, а розгляд їх біофорних фрагментів показав близькі структурні аналогії між субстратами (11, 12) і відомими біорегуляторами ряду пурина і барбітурової кислоти.

3. Перетворення похідних 5-гідразино-1,3-оксазолу в нові типи заміщених 1,3,4-оксадіазолів

На схемі 2 узагальнено значний об'єм досліджень, присвячених виясненню препаративної цінності глибокої трансформації 4-функціональнозаміщених 5-гідразино-1,3-оксазолів (16-18) у похідні 1,3,4-оксадіазолу (29-32). Хоча такі дослідження започаткував у 2000 р. С. Пільо при виконанні своєї дисертаційної роботи, нам все ж таки вдалося суттєво розширити межі застосування цього підходу і вперше з'ясувати деякі його суттєві особливості.

Зауважимо, насамперед, що ключовими стадіями цього каскадного процесу є регіоселективне ацилювання: (16)→(20), (17)→(21) і (18)→(22); утворення прототропних таутомерів продуктів ацилювання, а також їх подальша рециклізація: (23)→(26)→(29), (24)→(27)→(30) і (25)→(28)→(31). На відміну від цілком стабільних сполук (29) і (31), аналогічні продукти рециклізації (30, (f)=CN) виділити не вдалося, бо вони легко перетворюються внаслідок додаткової внутрішньомолекулярної циклізації у відповідні похідні 2-(5-аміно-1,3-оксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу (32).



R а AlкиAr; (f) а п(O)OAlk(13,16,20,23,26,29)и пN(14,17,21,24,27,30)и P(O)(OAlk)_T (15,18,22,25,28,31); R¹ а п₆H₅и4фпH₃п₆H₄; Alk а пH₃ип_TH₃; X а пH₃Oип_TH₃OипH₃п(O)O та S_N.

Наявність фрагментів $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}\underset{\text{O}}{\text{CH}}\text{—}\text{NH—}$ і $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}\text{—}\underset{\text{O}}{\text{CH}}\text{—}\text{NH—}$ в продуктах рециклі-

зації (29) і (31) підтверджено за допомогою надійної ідентифікації сигналів у діапазоні 6.1-6.4 та 9.6-9.8 м.ч. спектрів ЯМР ¹H. Крім цього, деякі приклади рециклізації (22)→(31) були вже описані раніше (див. Броварець В.С. та ін., ЖОХ, 2001, 71, 1930). Нарешті, будову одного з найпростіших представників структури (32), в якому R=R¹=CH₃, однозначно доведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (див. рис. 1). Усі неводневі атоми цієї сполуки лежать майже на одній площині і в результаті дуже ефективного n(N⁴)-π(C³=C⁴) спряження зв'язок N⁴-C⁴ 1.320(3) Å суттєво коротший порівняно з інтервалом 1.43-1.43 Å, який характерний для ординарного зв'язку N(sp²)-C(sp²). Зменшення відстані N²...N⁴ вказує на можливість утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N²...H⁴¹—N⁴, який замикає шестичленний цикл.

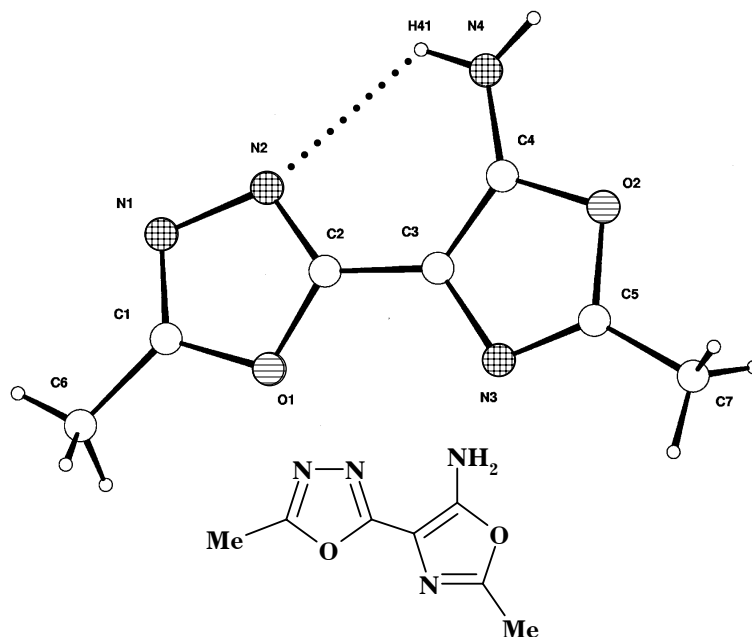
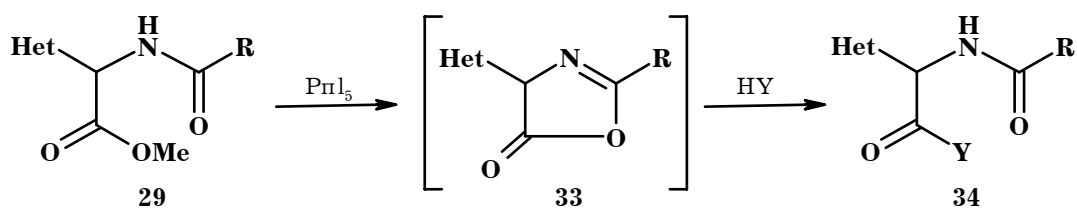


Рис. 1. Молекулярна структура одного з похідних 2-(5-аміно-1,3-оксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу (32, $R = R^1 = CH_3$, див. схему 2).

Таким чином, при нагріванні доступних субстратів (17, $\text{f} = \text{CN}$) з хлорангідридами карбонових кислот в піридині відбувається каскад перетворень (21)→(24)→(27)→(30)→(32), які є стадіями “одноколбового” синтезу невідомих раніше субстратів (32) з двома біофорними азольними фрагментами. Кінцеві структури (29, 31) не менш цікаві для біоорганічної хімії, бо містять, крім біофорного 1,3,4-оксазольного кільця, ще й фрагмент гліцину або амінометилфосфонової кислоти. До того ж сполуки (29) вдалося ввести в такий ланцюг перетворень:



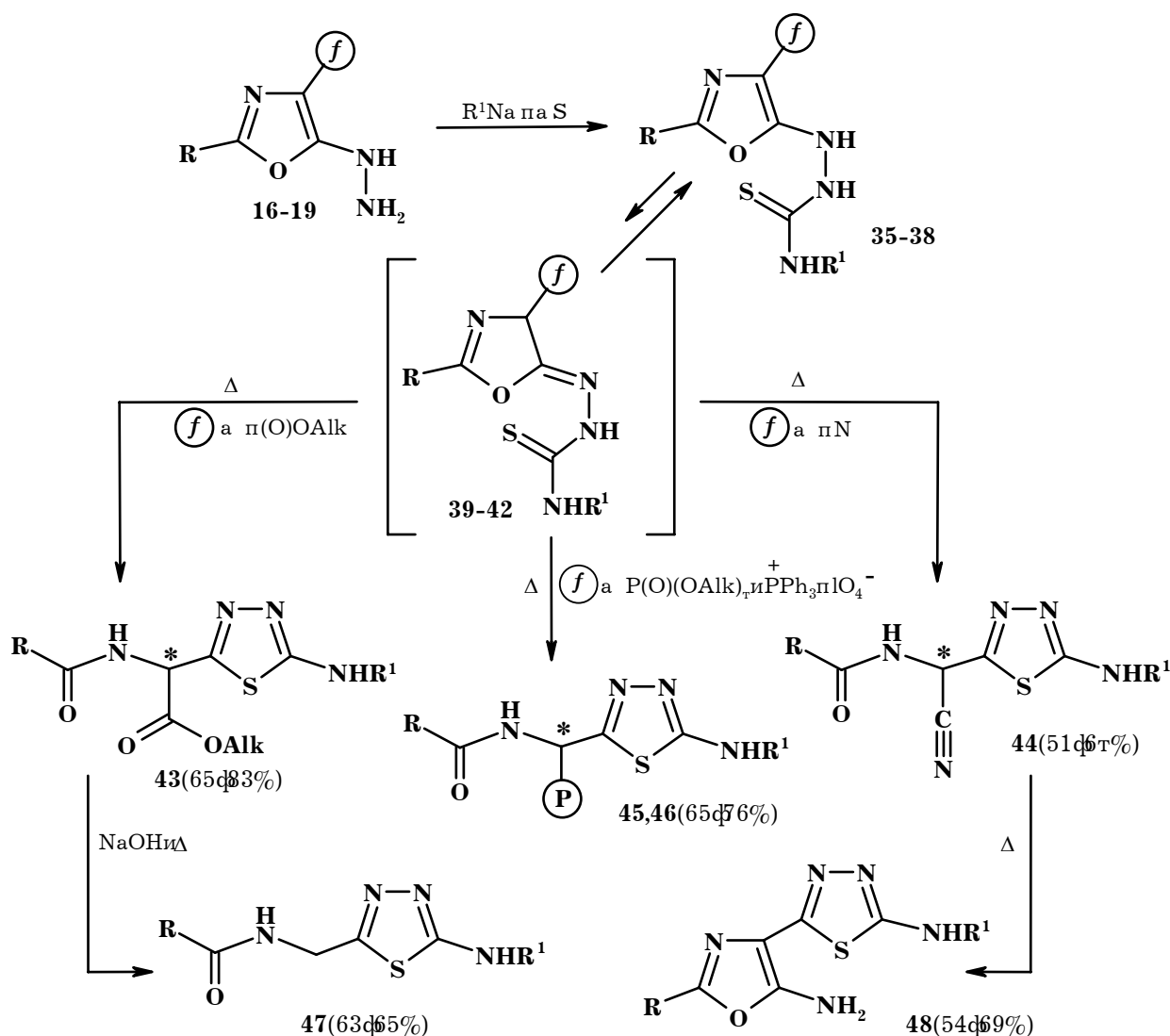
Y а OH , NHAlk , NHп , $\text{H}_\tau\text{п}(\text{O})\text{OMe}$ та Si .

Це дозволяє суттєво розширити коло доступних похідних гетерилзаміщених α -амінокислот, серед яких вже знайдені ефективні бактерицидні та антибластичні препарати.

4. Трансформація заміщених 5-гідразино-1,3-оксазолів у похідні 5-аміно-1,3,4-тіадіазолу

Нами вперше знайдено, що заміщені 5-гідразино-1,3-оксазоли (16-19) з різноманітними електроакцепторними залишками біля центра С-4 взаємодіють з арилізоціанатами при нагріванні в діоксані і дають, як показано на схемі 3, ряд нових похідних 5-аміно-1,3,4-тіадіазолу (43-46). На першій стадії цієї складної взаємодії одержуються продукти приєднання (35-38), здатні, очевидно, до утворення протропних таутомерів (39-42), котрі спроможні рециклізуватись: (39)→(43), (40)→(44), (41)→(45) і (42)→(46).

Схема 3



R а πH_3 и $\pi_6 H_5$ и $4\pi H_3$ и $\pi_6 H_4$ и $\pi_6 H_5$ и πNa и πH ; R^1 а $\pi_6 H_5$ и $4\pi H_3$ и $\pi_6 H_4$ и $4\pi H_3$ и $\pi_6 H_5$ и πNa и πH ;

$(f)_a$ $C(O)OAlk$ (16;35;39) и πN (17;36;40) и $\pi(O)(OAlk)_t$ (18;37;41) и $PPh_3\pi IO_4^-$ (19;38;42);

$(P)_a$ $P(O)(OAlk)_t$ (45) и $PPh_3\pi IO_4^-$ (46).

На рис. 2 показаний загальний вигляд молекули одного із представників структури (43) за рентгеноструктурними даними.

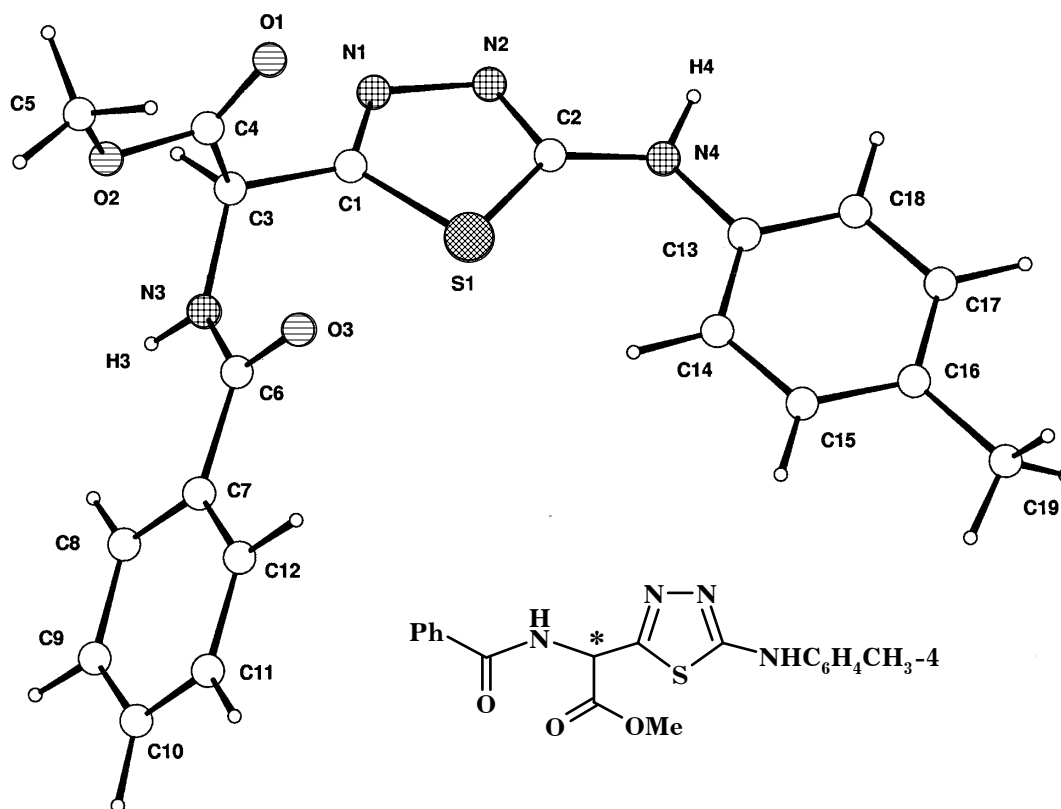
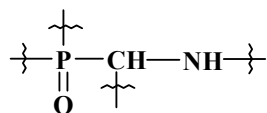


Рис. 2. Молекулярна структура одного з похідних 1,3,4-тіадіазолу [43, $R = C_6H_5$, $R^1 = 4-CH_3C_6H_4$, $(f) = C(O)OMe$, S -енантіомер, див. схему 3].

Цікаво, що S - і R -енантіомери цієї сполуки об'єднані в рацематі водневими зв'язками. Важливі дані щодо підтвердження структур (43) і (45) були одержані також за допомогою спектрів ЯМР 1H і ^{13}C . Так, перебіг рециклізації (37)→(45) узгоджується з тим, що в кінцевих продуктах дійсно знайдено характерне угруповання



, яке своєрідно проявляється в спектрах ЯМР 1H . Крім цього, порівняння в спектрах ЯМР ^{13}C споріднених представників структур (43) і (45) показує наявність в діапазоні слабого поля ($\delta > 165$ м.ч.) двох резонансних сигналів, котрі можна віднести до C-2 та C-4 електронodefіцитного 1,3,4-тіадіазольного кільця.

Важливу роль в цих перетвореннях відіграє, очевидно, прототропія, яка приводить до неароматичних проміжних продуктів (39-42), що здатні рециклізуватись внаслідок атаки атома сірки на центр C-5 оксазолінового кільця. Разом з цим циклізація (44)→(48) подібна на добре відомі аналогічні перетворення простіших

α -ациламініонітрилів. До того ж будову одного із представників сполук (48), в якому $R=C_6H_5$, а $R^1=C_2H_5$, встановлено за допомогою ретгеноструктурного дослідження, котре привело до однозначної ідентифікації планарної системи, що складається з двох п'ятичленних гетероциклів та бензольного кільця (див. рис. 3).

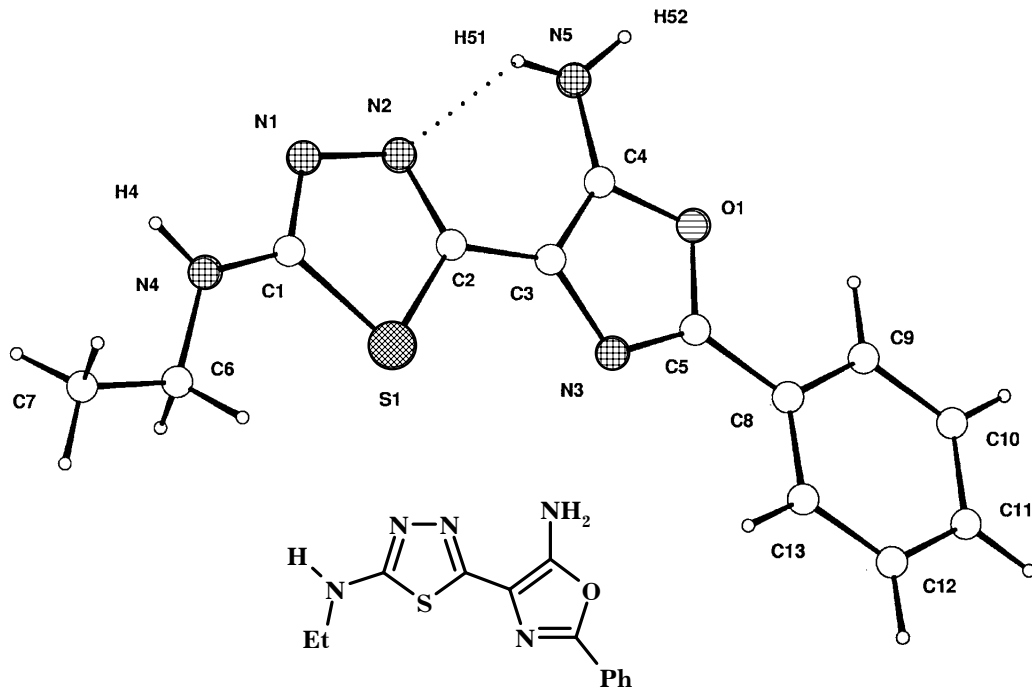


Рис. 3. Молекулярна структура одного з похідних 2-(5-аміно-1,3-оксазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазолу (48, $R = C_6H_5$, $R^1 = C_2H_5$, див. схему 3).

Двогранний кут між п'ятичленними циклами S(1)C(1)N(1)N(2)C(2) та O(1)C(4)C(3)N(3)C(5) складає лише 0.9° , а бензольне кільце C(8-19) утворює з площиною оксазольного кільця двогранний кут 7.1° . Особливістю цієї молекулярної структури є наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N(5)-H(51)...N(2), який замикає шестичленний цикл.

Таким чином, немає жодного сумніву в тому, що ланцюг перетворень (17)→(36)→(44)→(48) дійсно відбувається в процесі “одноколбового” синтезу нових азольних субстратів (48) з двома біоформними кільцями: оксазольним і 1,3,4-тіадіазольним. Не менш цікавими для біоорганічної хімії є й кінцеві субстрати (43) і (45), котрі містять, крім біоформного 1,3,4-тіадіазольного кільця, ще й фрагмент гліцину або амінометилфосфонові кислоти, що дозволяє віднести їх до похідних гетерилзаміщених α -амінокислот, серед яких ведуться інтенсивні пошуки біорегуляторів різної дії.

5. Імуномодулюючі властивості нових похідних азолів

Актуальність пошуків ефективних імуномодуляторів природного і синтетичного походження цілком очевидна, бо ознаки ослаблення імунної системи тварин і людей, пов'язані з цілим рядом несприятливих факторів, проявляються досить виразно.

Нами вивчався за загальноприйнятими методиками вплив нових субстратів азольної природи не тільки на клітинні та гуморальні реакції імунітету щурів, але й на неспецифічну резистентність їх організму (див. дані в таблиці).

Виявилось, що тільки деякі похідні азолів (**43б**, **45б**, **46а**, **47б**), які містять 1,3,4-тіадіазольне кільце, проявляють стимулюючу мітогенну дію і індукують проліферацію тимоцитів на 9-22%, хоча більшість досліджених субстратів подавляли мітогенну активність. Разом з цим, ряд похідних 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тіадіазолу ефективно стимулюють проліферацію спленоцитів на 60-80% (див. сполуки **29б**; **45а,б**; **47а**). Порівняння активності ряду споріднених похідних 1,3,4-тіадіазолу (**43б**, **45а** і **46б**), які відрізняються лише природою функціональної групи у боковому ланцюзі, показало, що стимуляція проліферації спленоцитів суттєво залежить саме від цього фактору і збільшується в ряду: $C(O)OEt \ll PPh_3ClO_4^+ < P(O)(OEt)_2$ (див. рис.4).

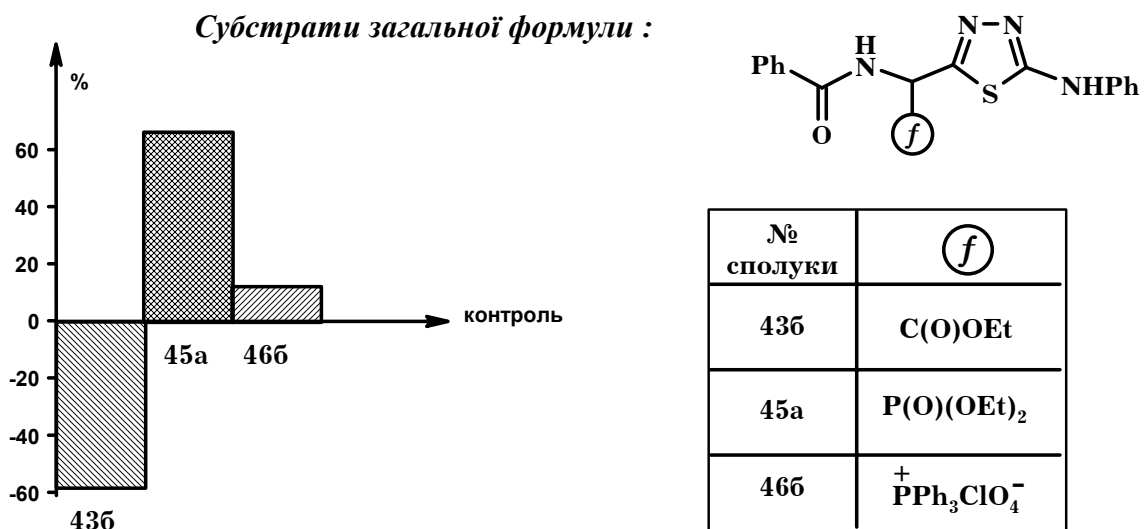
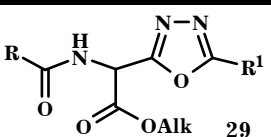
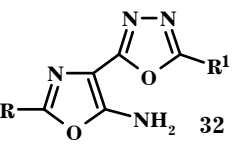
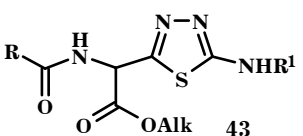
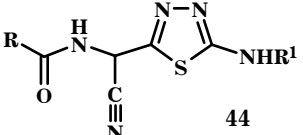
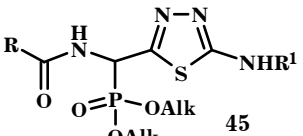
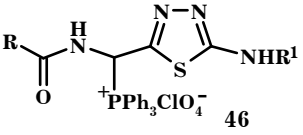
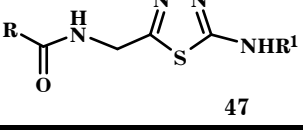
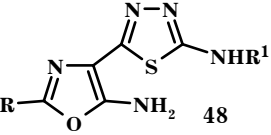


Рис. 4. Вплив на проліферацію спленоцитів селезінки щурів (% до контролю) похідних 1,3,4-тіадіазолу (**43,45,46**, див.таблицю).

Слід відзначити також, що більшість досліджених субстратів, які відносяться до різних типів гетероциклів, проявили явний стимулюючий вплив на фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) крові щурів (див. таблицю). При цьому ряд сполук (**29а,б**; **47б**; **48а-в**) стимулювали фагоцитоз більше ніж на 60%, а деякі з них майже в 2 рази (див. сполуки **29а**; **48а,б**).

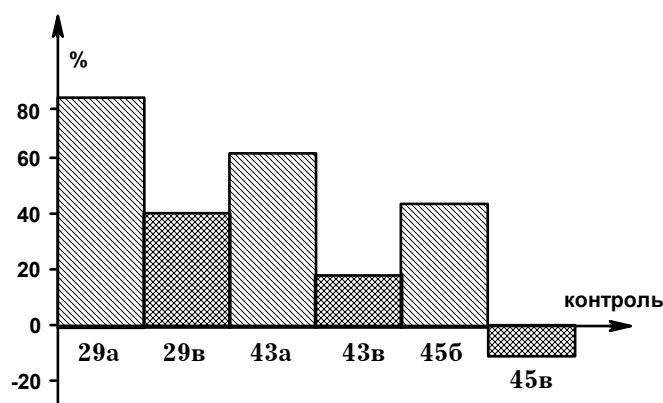
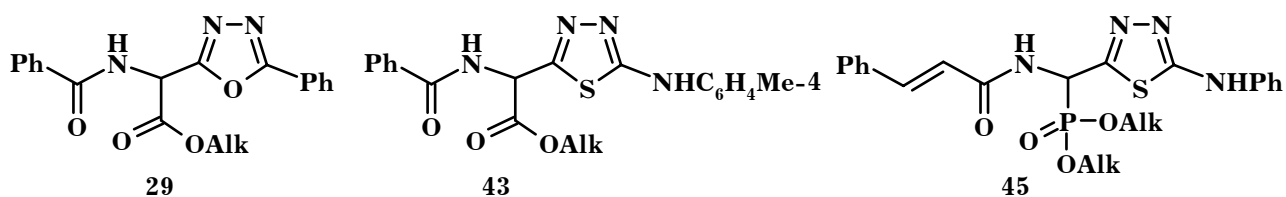
Таблиця. Вплив похідних азолів на проліферативну активність імуннокомпетентних клітин лімфатичних органів і фагоцитарну активність щурів.

Тип структури	№ сполуки	R	R ¹	Alk	% до контролю*		
					Тимоцити	Спленоцити	Фагоцити
 29	29а	Ph	Ph	Me	55	117	185
	29б	Ph	4-MeC ₆ H ₄	Me	52	179	196
	29в	Ph	Ph	Et	61	99	139
	29г	Ph	4-MeC ₆ H ₄	Et	49	96	148
 32	32а	Me	Me	—	91	95	139
	32б	Ph	Me	—	100	71	133
	32в	Ph	Ph	—	73	86	133
	32г	Ph	4-MeC ₆ H ₄	—	55	57	148
 43	43а	Ph	4-MeC ₆ H ₄	Me	92	113	161
	43б	Ph	Ph	Et	109	44	95
	43в	Ph	4-MeC ₆ H ₄	Et	54	132	119
	43г	4-MeC ₆ H ₄	Ph	Me	62	90	103
 44	44а	Me	Et	—	61	128	80
	44б	Me	Ph	—	52	123	125
	44в	<i>n</i> -Pr	Ph	—	91	127	115
	44г	<i>n</i> -Pr	4-MeC ₆ H ₄	—	45	48	110
 45	45а	Ph	Ph	Et	101	164	95
	45б	PhCH=CH	Ph	Me	122	174	147
	45в	PhCH=CH	Ph	Et	62	135	90
 46	46а	Ph	Ph	—	117	97	156
	46б	Ph	Ph	—	76	109	75
 47	47а	Ph	Ph	—	81	159	90
	47б	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	—	115	112	166
 48	48а	Ph	Et	—	51	49	185
	48б	4-MeC ₆ H ₄	Ph	—	48	59	186
	48в	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	—	44	83	161
	48г	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	—	61	128	146

*Доза: $2 \cdot 10^6$ моль сполуки на 1 г маси щурів.

Порівнюючи активність споріднених представників структур (29) і (43) можна зробити висновок, що певні представники 1,3,4-оксадіазолу (29в,г) значно активніші, ніж їх 1,3,4-тіадіазольні аналоги (43б,в). Разом з цим, метилові естери трьох типів N-ацильних похідних азолілзаміщених α -амінокислот (29, 43, 45) стимулюють фагоцитарну активність у кілька разів ефективніше, ніж відповідні етилові аналоги (див. рис. 5).

Субстрати трьох типів :



№ сполуки	Alk
29a	Me
29b	Et
43a	Me
43b	Et
45b	Me
45b	Et

Рис. 5. Вплив на фагоцитарну активність (% до контролю) похідних азолілзаміщених α -амінокислот (29, 43, 45, див. таблицю).

Узагальнюючи увесь цей матеріал, слід наголосити на тому, що більшість нових похідних азолів проявляють досить різнобічний вплив на проліферативну активність клітин лімфоїдних органів і фагоцитарну активність ПМЯЛ крові шурів. Проте, серед 30 досліджених сполук вирізняється препарат (45б), який містить 1,3,4-тіадіазольне кільце і разом з цим є похідним амінометилфосфонові кислоти. Препарат (45б) проявив значну стимулюючу активність у всіх трьох тестах, які характеризують імунну систему, і тому перспективність його подальшого дослідження цілком очевидна.

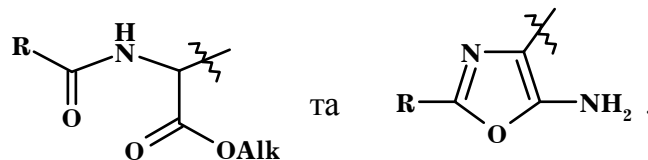
ВИСНОВКИ

1. Узагальнення результатів цієї дисертаційної роботи незаперечно свідчить про те, що доступні похідні 5-меркапто-, 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів – унікальні вихідні субстрати для створення нових типів не тільки потенційних, але й реальних біорегуляторів, в яких оксазолне кільце або зберігається, або трансформується в інші азольні системи.

2. Показано, що послідовна обробка 2-арил-5-метилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонієвих солей спочатку пероксидом водню, а потім відповідними тіолятами натрію і лугами приводить до нових 5-арилтіо- та 5-гетерилтіо-1,3-оксазолів, аналоги яких проявляють кардіотропну та антибластичну активність.

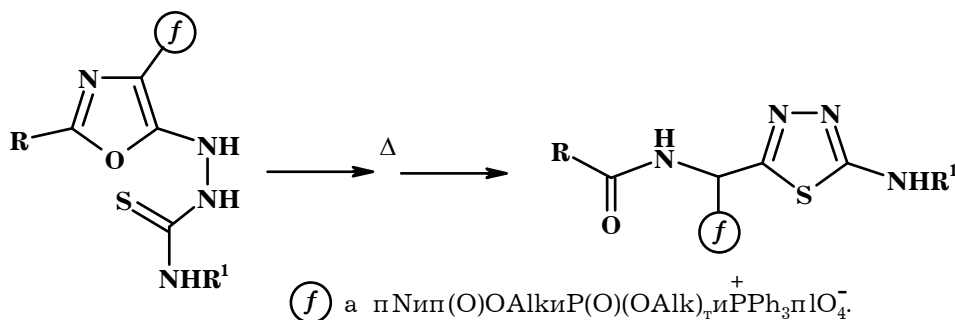
3. Встановлено, що 5-алкіламіно-1,3-оксазол-4-карбонітрили вступають з арилізоціанатами в реакцію [4+2]-циклоприєднання, яка приводить до таких похідних 1,3-оксазоло[5,4-*d*]піримідину, котрі подібні за своєю структурою на відомі біорегулятори ряду пурину та барбітурової кислоти.

4. Доведено, що продукти ацилювання естерів та нітрилів 2-алкіл(арил)-5-гідразино-1,3-оксазол-4-карбонових кислот при нагріванні в оцтовій кислоті чи піридині рециклізуються і дають відповідно два типи заміщених 1,3,4-оксадіазолів, які містять в положенні 2 азольного кільця своєрідні бокові фрагменти:



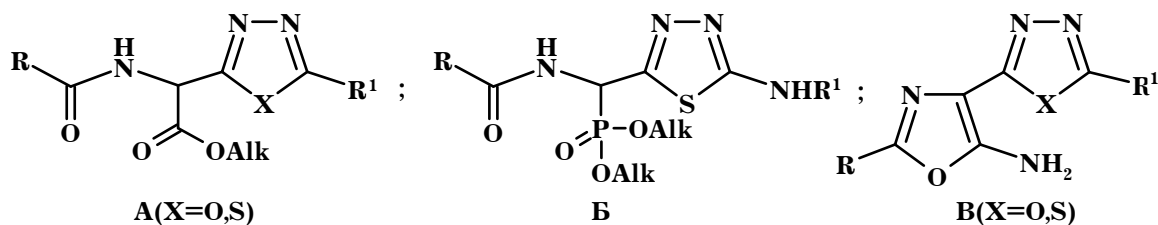
Субстрати першого типу – цікаві представники похідних гетерилзаміщених α -амінокислот, котрі широко застосовуються для пошуку біорегуляторів різної дії.

5. Знайдено, що продукти приєднання заміщених 5-гідразино-1,3-оксазолів до алкіл- чи арилізотіоціанатів при нагріванні в діоксані цілком спрямовано перетворюються у похідні 5-аміно-1,3,4-тіадіазолу за схемою:



Будова нових азольних субстратів доведена комплексним спектральним, хімічним та рентгеноструктурним дослідженням. Деякі з них, крім біофорного 1,3,4-тіадіазольного кільця, містять ще й фрагмент гліцину або амінометилфосфонової кислоти, що дозволяє віднести їх до особливо важливих об'єктів біоорганічної хімії.

6. Експериментальне дослідження впливу нових похідних азолів типів (А-В):



на імунну систему щурів показало, що серед субстратів груп (А) і (В) є ефективні імуномодулятори, які в невеликих дозах підвищують фагоцитарну активність майже в 2 рази. Разом з цим один із представників структури (Б) не тільки помітно збільшує фагоцитоз, але й суттєво підвищує проліферативну активність імунокомпетентних клітин лімфоїдних органів, що стимулює інтерес до більш глибокого вивчення таких імуномодуляторів.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пильо С.Г., Броварець В.С., Виноградова Т.К., Головченко А.В., Драч Б.С. Синтези нових производных 5-меркапто-1,3-оксазола на основе 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов и их аналогов //Журн. общ. хим.– 2002.– 72, №11.– С.1818-1827.
2. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварець В.С., Драч Б.С. Рециклизация продуктов присоединения 4-функциональнозамещённых 2-фенил-5-гидразино-1,3-оксазолов к арилизотиоцианатам //Журн. общ. химии.– 2003.– 73, №11.– С.1933-1934.
3. Головченко О.В., Броварець В.С., Пильо С.Г., Драч Б.С. Зручний підхід до синтезу похідних 1,3-оксазоло[5,4-*d*]піримідину //Доповіді НАН України.– 2003.– №9.– С.141-143.
4. Golovchenko A.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S., Chernega A.N., Drach B.S. A facile synthesis of derivatives of 1,3,4-thiadiazol-2-glycine and its phosphonyl analogue //Synthesis.– 2003.– №18.– P.2851-2857.

5. Golovchenko O.V., Brovarets V.S., Pil'lo S.G., Drach B.S. Phosphonium betaines of oxazole series in syntheses of 5-mercapto-1,3-azole derivatives// Abstracts of the International symposium devoted to the 100th anniversary of academician A.V.Kirsanov. – Kyiv.– 2002.– P.80.
6. Головченко О.В., Пільо С.Г., Броварець В.С., Драч Б.С. Застосування 1-ациламіно-2,2-дихлоретенілфосфонієвих солей для одержання нових похідних 5-меркапто-1,3-азолів //Тези доповідей конференції, присвяченої 90-річчю А.В. Домбровського.– Ніжин.– 2002.– С.14.
7. Головченко А.В., Пильо С.Г., Белюга А.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. Синтезы производных 1,3-оксазоло[5,4-*d*]пиримидина на основе замещённых 5-амино-4-циано-1,3-оксазолов //Тезисы докладов на II Международной конференции “Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов”.– Москва.– 2003.– 2.– С.64-65.
8. Головченко А.В., Пильо С.Г., Зюзь К.В., Броварец В.С., Драч Б.С. Новая рециклизация продуктов присоединения замещённых 5-гидразино-1,3-оксазолов к арилиотиоцианатам //Тезисы докладов на II Международной конференции “Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов”.– Москва.– 2003.– 2.– С.66.
9. Драч Б.С., Броварец В.С., Головченко А.В., Бабий С.Б., Зябрев В.С. Особенности нуклеофильного замещения у центров С-4 и С-5 функциональных производных 1,3-азолов //Тезисы докладов на III Международной конференции “Химия азотсодержащих гетероциклов”.– Харьков.– 2003.– С.16.
10. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. Рециклизация ацильных и тиокарбамоильных производных 2-алкил(арил)-4-алкоксикарбонил-5-гидразино-1,3-оксазолов и их аналогов // Тезисы докладов на III Международной конференции “Химия азотсодержащих гетероциклов”.– Харьков.– 2003.– С.162.

АНОТАЦІЇ

Головченко А.В. Синтезы новых биорегуляторов азольного ряда на основе 4,5-дифункциональнозамещённых оксазолов. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия. Институт биоорганической химии и нефтехимии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2004.

Диссертация посвящена исследованию оригинальных превращений производных 5-меркапто-, 5-амино- и 5-гидразино-1,3-оксазолов, содержащих различные электроноакцепторные группы у центра С-4. Эти превращения протекают либо с сохранением, либо с трансформацией оксазольного кольца и приводят к новым типам азолов с биофорными группами. В процессе выполнения работы удалось решить три основные задачи.

Во-первых, изучены превращения 4-функциональнозамещённых 5-меркапто- и 5-амино-1,3-оксазолов, в которых азольное кольцо сохраняется.

Во-вторых, исследованы рециклизации производных 5-гидразино-1,3-оксазола, которые приводят к замещённым 1,3,4-оксадиазолам и 1,3,4-тиадиазолам.

В-третьих, проведено сравнение структуры синтезированных азолов и найденных ранее биоактивных препаратов, а также получены экспериментальные данные об иммуномодулирующих свойствах новых азольных субстратов.

Из наиболее важных превращений, исследованных в этой работе, следует отметить такие:

- 1) последовательное взаимодействие 2-арил-5-метилтио-1,3-оксазол-4-илфосфониевых солей сначала с пероксидом водорода, а потом с определёнными тиолятами натрия и щелочами, что приводит к новым 5-арилтио- и 5-гетерилтио-1,3-оксазолам, аналоги которых проявляют кардиотропную и антибластическую активность;
- 2) циклоприсоединение 5-алкиламино-1,3-оксазол-4-карбонитрилов к арилизоцианатам и их серосодержащим аналогам, которое генерирует своеобразные

производные 1,3-оксазоло[5,4-*d*]пиримидина, похожие на известные биорегуляторы ряда пурина и барбитуровой кислоты;

- 3) ацилирование эфиров 2-арил-5-гидразино-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот и дальнейшая их рециклизация – удобный подход к новым замещённым 1,3,4-оксадиазолам, которые содержат в положении 2 фрагмент $\text{RC(O)NH-CH-C(O)OAlk}$ и поэтому относятся к производным гетерилзамещённых α -аминокислот – перспективным биорегуляторам различного действия;
- 4) глубокая трансформация продуктов присоединения производных 5-гидразино-1,3-оксазола к арилизоцианатам, которая приводит к новым замещённым 1,3,4-тиадиазолам с фрагментом глицина или аминотетрагидропиримидиновой кислоты, что позволяет отнести их к важным объектам биоорганической химии.

Строение всех продуктов этих сложных превращений доказано комплексными спектральными и химическими методами. В трёх особо сложных случаях применялось также рентгеноструктурное исследование.

Вполне очевидно, что разработка препаративных способов получения целого ряда новых производных 1,3-оксазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,3-оксазоло[5,4-*d*]пиримидина с биофорными группами даёт возможность для систематического поиска среди них биорегуляторов различного действия.

Экспериментальное исследование влияния новых производных азолов на иммунную систему крыс показало, что среди замещённых 1,3,4-оксадиазолов и их серосодержащих аналогов имеются эффективные иммуностимуляторы, которые в небольших дозах повышают фагоцитарную активность почти в 2 раза. Вместе с тем некоторые из них не только заметно активизируют фагоцитоз, но и существенно повышают пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток лимфоидных органов, что стимулирует интерес к их более глубокому изучению.

Ключевые слова: 4-функциональнозамещённые 5-меркапто-, 5-амино- и 5-гидразино-1,3-оксазолы; производные 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола с биофорными группами; гетерилзамещённые α -аминокислоты; иммуномодуляторы азольного ряда.

Головченко О.В. Синтези нових біорегуляторів азольного ряду на основі 4,5-дифункціональнозаміщених оксазолів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія. Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної Академії Наук України, Київ, 2004.

Дисертація присвячена розробці зручних способів синтезу нових типів азолів з біофорними групами – потенційних біорегуляторів різної дії. Показано, що всі вони легко одержуються з доступних похідних 5-меркапто-, 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів, котрі містять біля центра С-4 різноманітні електроніоакцепторні групи. Особливо цікавими виявились трансформації похідних 5-гідразино-1,3-оксазолу в заміщені 1,3,4-оксадіазоли і 1,3,4-тіадіазоли. Серед нових азолів вдалося знайти ефективні імуномодулятори, які підвищують фагоцитоз у щурів майже в 2 рази.

Ключові слова: 4-функціональнозаміщені 5-меркапто-, 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазоли; похідні 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тіадіазолу з біофорними групами; гетерилзаміщені α -амінокислоти; імуномодулятори азольного ряду.

Golovchenko O.V. Synthesis of novel bioregulators of azole series on the basis of 4,5-difunctionally substituted oxazoles. – Manuscript.

Dissertation for degree of Candidate of chemical sciences, speciality 02.00.10 – bioorganic chemistry. Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2004.

The dissertation is dedicated to the development of convenient methods to prepare new types of azoles with bioforic groups, potential bioregulators exhibiting a wide range of biological activity. It was shown that these compounds can be easily prepared from readily accessible derivatives of 5-mercapto-, 5-amino- and 5-hydrazino-1,3-oxazoles containing electron-acceptor substituents at the C-4 atom. Of particular interest were found to be complex transformations of 5-hydrazino-1,3-oxazoles into substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles. Effective immunostimulants increasing phagocytosis in rats almost two times were revealed among the novel azoles.

Keywords: 4-functionally substituted 5-mercapto-, 5-amino- and 5-hydrazino-1,3-oxazoles; 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles with bioforic groups; heteryl-substituted α -aminoacids; immunomodulators of azole series.