

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

КОРНІЄНКО

Андрій Миколайович

УДК 547.787+547.789+547.853

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ
НОВИХ 1,3-АЗОЛСУЛЬФОНІЛАМІДІВ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор

БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович,

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,

завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ,

заступник директора з наукової роботи

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук,

старший науковий співробітник

ОНИСЬКО Петро Петрович

Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,

провідний науковий співробітник відділу

хімії елементоорганічних сполук

кандидат хімічних наук,

доцент кафедри органічної хімії

ХИЛЯ Ольга Володимирівна

Київський національний університет

Імені Тараса Шевченка

доцент хімічного факультету

Захист дисертації відбудеться «11» грудня 2015 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

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

Автореферат розісланий «10» листопада 2015 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сульфоніламідні похідні азотистих гетероциклів добре відомі завдяки біологічним властивостям. Існують чисельні приклади їх впровадження в медичну практику як антибактеріальних, антивірусних, протипухлинних, протидіабетичних, протималарійних та протизапальних засобів, антикоагулянтів, антидепресантів, препаратів для лікування аутоімунних і серцево-судинних захворювань, хвороби Альцгеймера та ін. Найменш вивченими в цьому плані є сульфоніламідні похідні азолів, зокрема 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу, що пов'язано з їх малою доступністю. Тому пошук зручних препаративних підходів до синтезу нових або малодоступних сульфоніламідів азольного ряду та дослідження їх властивостей з метою пошуку серед них біологічно активних речовин є перспективним та актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалася в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2010-2014 рр. «Синтез та дослідження нових похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема 2.1.10.11-10, № держреєстрації 0110U000373) та 2012-2016 рр. «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей і механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657).

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у розробці препаративних методів синтезу нових 1,3-тіазол- та 1,3-оксазолсульфонілхлоридів та їх сульфоніламідних похідних, дослідження їх реакційної здатності та пошуку серед них біологічно активних речовин. Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити такі завдання:

- розробити методи синтезу нових 1,3-тіазолів, які містять сульфонілхлоридну групу в положенні 2 або 4 кільця;
- розробити методи синтезу нових 1,3-оксазолів, які містять сульфонілхлоридну групу в положенні 4 або 5 кільця;
- синтезувати відповідні їм сульфоніламідні похідні;
- дослідити взаємодію 1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів, які містять у положенні 4 нітрильну або метоксикарбонільну групу, з амідинами та аміноазолами з метою одержання ди- та триядерних гетероциклічних структур;
- встановити будову отриманих речовин за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження;
- отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей синтезованих речовин та проаналізувати зв'язок між структурою та їх біологічною активністю.

Об'єкт дослідження – 1,3-тіазол- та 1,3-оксазолсульфоніламіди.

Предмет дослідження – нові потенційні біорегулятори тіазольного та оксазолного ряду, одержані взаємодією 1,3-тіазол- та 1,3-оксазолсульфонілхлоридів з азотистими нуклеофілами.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), мас-спектрометрія (визначення маси молекулярних іонів ряду

синтезованих сполук), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення будови деяких нових сполук).

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено препаративні методи одержання нових 1,3-тіазолів, які містять сульфонілхлоридну групу в положенні 2 або 4 кільця.

Розроблено препаративні методи одержання нових 1,3-оксазолів, які містять сульфонілхлоридну групу в положенні 4 або 5 кільця.

Одержано відповідні їм 1,3-тіазол- та 1,3-оксазолсульфоніламідні похідні.

Досліджена взаємодія метилових естерів 2-арил-5-хлоросульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот та 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів з амідинами, яка приводить до одержання оксазолпіримідинових структур, що було доведено спектральними методами та рентгеноструктурним аналізом.

Здійснена взаємодія 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів з 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолами та 5-аміно-1*H*-1,2,4-триазолом, у результаті яких одержано невідомі раніше 9-аміно-6-*R*-2-арил[1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідини та 9-аміно-2-арил[1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини. Вперше зафіксовано перегрупування Смайlsa в ряду похідних 1,3-оксазолу.

Серед синтезованих речовин знайдено сполуки з протівірусною та протипухлинною активністю, яка перевищувала активності референс-препаратів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці препаративних методів синтезу нових сульфонілхлоридних похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу, їх сульфоніламідів, а також у синтезі нових гетероциклічних систем – [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідину та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину. Серед цих сполук варто вести пошук препаратів різної біологічної дії.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Постановка задачі та обговорення результатів роботи проведені з науковим керівником. Рентгеноструктурні дослідження виконано разом з к.х.н. Е.Б. Русановим. Антивірусна активність досліджувалася у Національному Інституті алергічних та інфекційних хвороб США. Протипухлинна активність вивчалася у Національному інституті раку США. Автор висловлює щирю подяку співробітникам відділу к.х.н. Пільо С. Г., к.х.н. Прокопенку В. М., к.х.н. Демидчуку Б. А., к.х.н. Зябреву В. С. за допомогу та творчу співпрацю у виконанні роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертаційної роботи доповідалися на V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2012» (Ніжин, 2012), The 6th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH – 2012» (Kharkiv, 2012), II Міжнародній науково-практичній конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (Ніжин, 2013), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), XXIX Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України (Київ, 2014), XVI міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» КНУ ім. Т.Г. Шевченка (Київ, 2015).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 16 праць, з них 8 статей у провідних фахових журналах та 8 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 189 найменувань.

У першому розділі викладено детальний огляд літератури, що стосується синтезів і перетворень 1,3-тіазол- та 1,3-оксазолсульфонілхлоридів та їх сульфоніламідних похідних. У наступних розділах розглянуті власні експериментальні дослідження. В п'ятому розділі подані дані відносно вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

Дисертаційна робота викладена на 138 сторінках машинопису і містить 7 таблиць, 28 схем та 21 рисунок.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

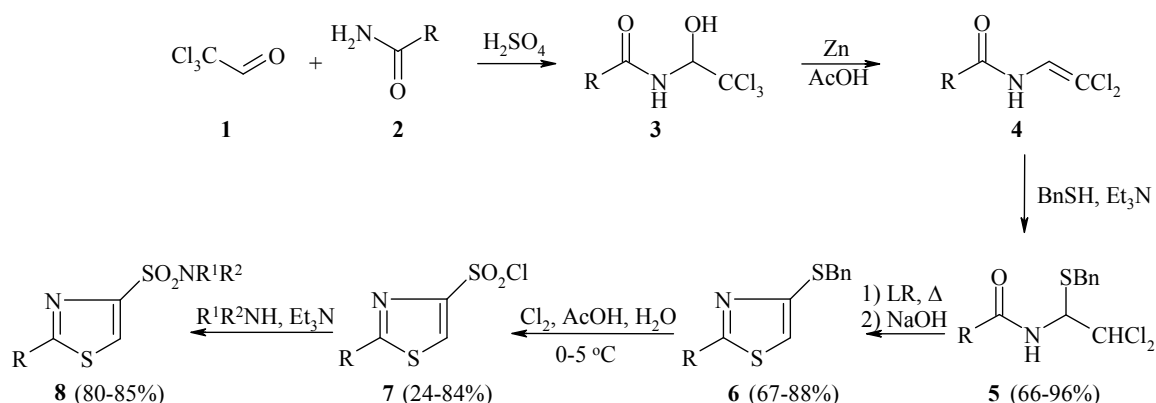
У своїй роботі для синтезу 1,3-оксазолів та 1,3-тіазолів з хлорсульфонільною групою в різних положеннях гетероциклу нами використаний підхід, який базується на окиснювальному хлоруванні бензилтіозаміщених азолів. Варто зауважити, що цей підхід практично не використовувався раніше в синтезі азотовмісних гетероциклічних сульфонілхлоридів, оскільки відповідні вихідні сполуки є важкодоступними. Це завдання було вирішено у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ ІБОНХ НАН України. Такі речовини були одержані з доступних ациклічних реагентів, котрі за допомогою оригінальних реакцій перетворювалися у сірковмісні азагетероцикли. Використовуючи такий підхід нами синтезовані похідні 1,3-оксазолу, які містять хлорсульфонільну групу у положенні 4 або 5, та похідні 1,3-тіазолу з хлорсульфонільною групою у положенні 2 або 4. Отримані сульфонілхлориди були використані для синтезу відповідних сульфоніламідів, які досліджувалися на біологічну активність. Похідні 1,3-оксазолу з хлорсульфонільною групою у положенні 5 виявилися важливими реагентами для одержання ди- та трициклічних гетероциклічних систем, у тому числі невідомих раніше.

Будова всіх синтезованих речовин надійно доведена за допомогою елементного аналізу, спектральних методів та рентгеноструктурного дослідження.

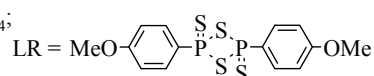
1. Синтез 2-заміщених 1,3-тіазол-4-сульфоніламідів

Синтетичний шлях одержання 2-заміщених 1,3-тіазол-4-сульфонілхлоридів представлений на схемі 1. Вихідні хлоральаміди (**3**) отримані з кількісними виходами конденсацією хлоралю (**1**) з амідами карбонових кислот (**2**). Продукти (**3**) були перетворені в *N*-(2,2-дихлороетеніл)аміди (**4**) [Demydchuk B. A. et al.–Synth. Comm.–2012.–Vol. 42.–P. 2866]. Останні, як показано нами, при 20-25 °С у 2-пропанолі регіоселективно приєднують бензилмеркаптан у присутності триетиламіну і дають амідосульфід (**5**) з високими виходами.

Схема 1



$\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4;$
 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{PhNH}, \text{BnNH}, \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{N}$

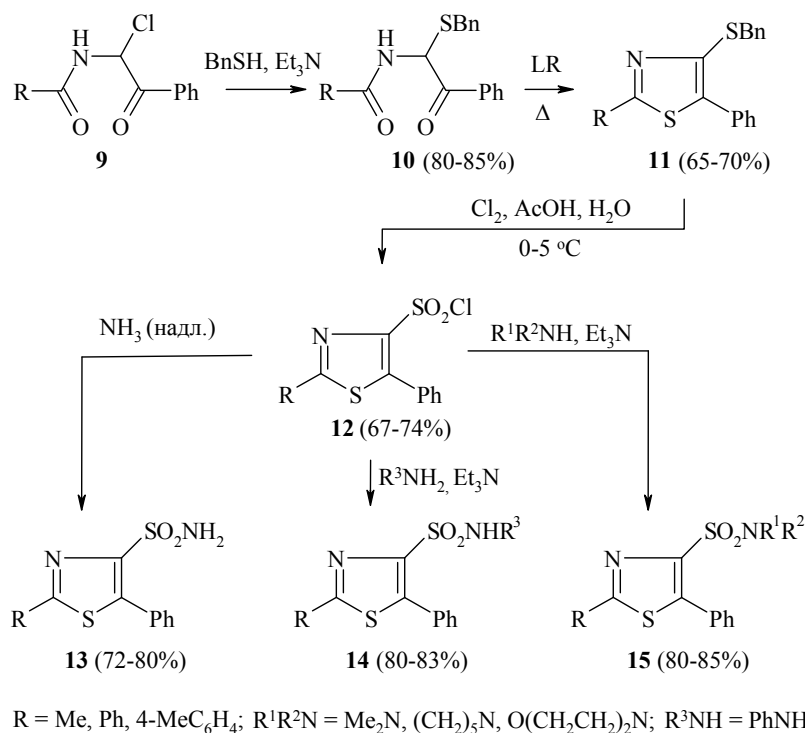


При тіонуванні сполук (5) реагентом Лоусона відбувається циклізація, яка приводить до утворення 4-бензилсульфаніл-1,3-тіазолів (6). Варто зауважити, що дана реакція представляє собою новий підхід до синтезу 4-функціоналізованих 1,3-тіазолів. Утворення 1,3-тіазольного циклу в процесі перетворення (5)→(6) підтверджується за даними елементного аналізу та зникненню сигналів угруповання $>\text{CH}-\text{NH}-$ в ЯМР ^1H спектрах. Окиснювальне хлорування сульфідів (6) при $0-5^\circ\text{C}$ у водній оцтовій кислоті приводить до заміщених 1,3-тіазол-4-сульфонілхлоридів (7), які були використані для синтезу відповідних сульфоніламідів (8).

2. Синтез 2,5-дизаміщених 1,3-тіазол-4-сульфоніламідів

Вихідними субстратами для синтезу 2,5-дизаміщених 1,3-тіазол-4-сульфонілхлоридів слугували доступні амідифенаціючі реагенти (9) [Белюга А. Г. и др.–ЖОХ.–2004.–74.–С.1529], які в процесі послідовних реакцій (9)→(10)→(11) були перетворені у 2-R-5-феніл-4-бензилсульфаніл-1,3-тіазоли (11). Останні при дії хлору в оцтовій кислоті дають 2-R-5-феніл-1,3-тіазол-4-сульфонілхлориди (12). При обробці їх надлишком аміаку, первинними або вторинними амінами у присутності триетиламіну в діоксані утворюються з високими виходами відповідні сульфоніламідів (13-15) (схема 2).

Утворення 1,3-тіазольного циклу в процесі перетворення (10)→(11) підтверджується по зникненню сигналів угруповання $>\text{CH}-\text{NH}-$ в ЯМР ^1H спектрах та інтенсивних смуг поглинання в ІЧ спектрах при $\nu_{\text{C}=\text{O}} 1635-1649 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C}=\text{O}} 1677-1686 \text{ cm}^{-1}$ та $\nu_{\text{N}-\text{H}} 3256-3396 \text{ cm}^{-1}$. Продукти окиснення сульфанільної групи ідентифікуються за появою в ІЧ спектрах інтенсивних смуг поглинання групи SO_2 в області $1143-1384 \text{ cm}^{-1}$. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C синтезованих сполук (13-15) містять усі необхідні сигнали, а в хромато-мас-спектрах присутні піки протонуваних молекулярних іонів $[\text{M}+1]^+$.



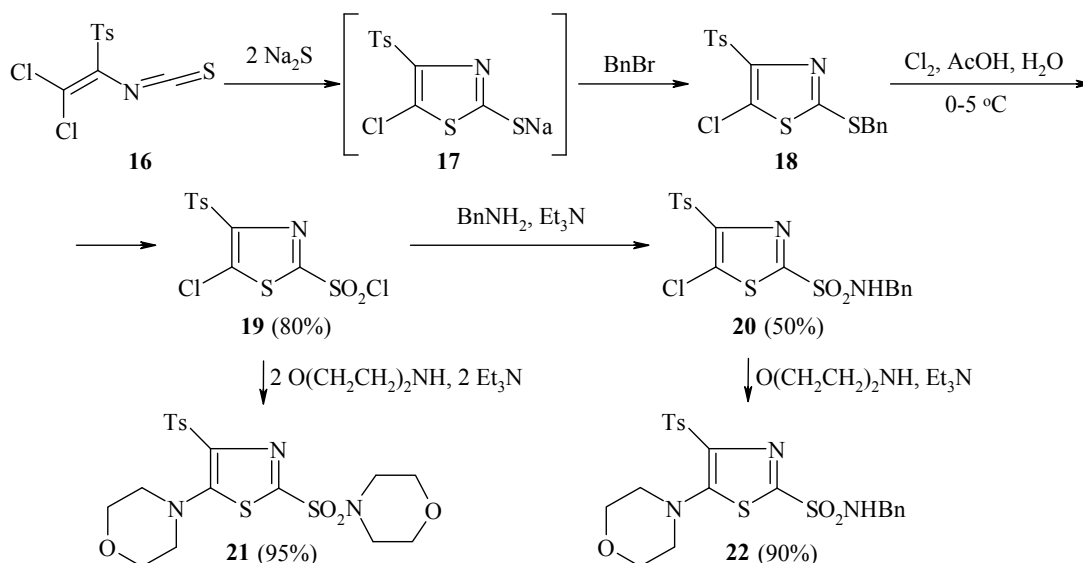
3. Синтез 5-заміснених 4-тозил-1,3-тіазол-2-сульфоніламідів

Для синтезу 1,3-тіазол-2-сульфонілхлоридів, які містять у положеннях 4 та 5 інші функціональні групи (відмінні від алкільних та арильних), зокрема, тозилну групу у положенні 4 та атом хлору у положенні 5, нами використаний 1-тозил-2,2-дихлоретенілізотіоціанат (**16**) [Бабий С. Б. *и др.*–ЖОХ.–2002.–72.–С. 1834]. Для цього реагента знайдена нова циклоконденсація з сульфідом натрію, що дає 4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол-2-тіолят натрію (**17**). Останній не виділяли з реакційної суміші, а отримували з нього продукт бензилювання (**18**), який при хлоруванні в оцтовій кислоті перетворювали у 4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол-2-сульфонілхлорид (**19**) (схема 3).

Будова сполуки (**19**) узгоджується з даними елементного аналізу та спектральних досліджень. Зокрема, в ІЧ спектрах спостерігається розщеплення інтенсивних смуг в області $1155\text{-}1180\text{ см}^{-1}$ та $1325\text{-}1385\text{ см}^{-1}$, що свідчить про наявність двох груп SO_2 .

Сполука (**19**) має два рухливі атоми хлору різної активності по відношенню до реакцій нуклеофільного заміщення. Нами показано, що при дії на субстрат (**19**) еквімолярних кількостей бензиламіну та триетиламіну відбувається заміна лише сульфонільного атома хлору з утворенням сполуки (**20**), але при дії двох молей морфоліну у присутності двох молей триетиламіну утворюється продукт дизаміщення (**21**). Атом хлору у положенні 5 1,3-тіазолу (**20**) не втрачає своєї рухливості і при дії морфоліну був одержаний тіазол (**22**).

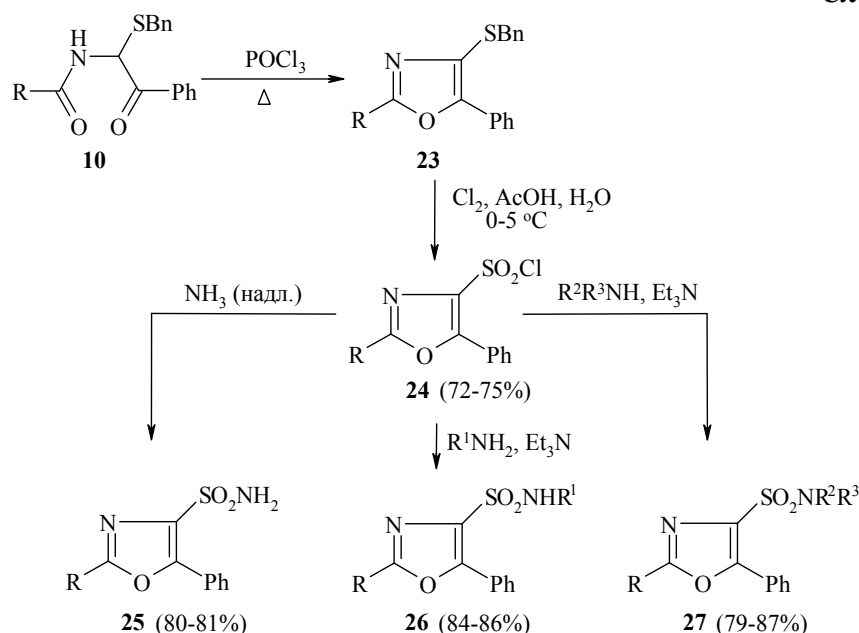
Схема 3



4. Синтез 2,5-дизаміщених 1,3-оксазол-4-сульфоніламідів

Сульфідів (**10**) були також використані нами для синтезу 1,3-оксазол-4-сульфонілхлоридів (**24**). З цією метою сполуки (**10**) кип'ятили з надлишком хлорокису фосфору 8-10 годин, що приводило до утворення 2-R-5-феніл-4-бензилсульфаніл-1,3-оксазолів (**23**), які в умовах окиснювального хлорування перетворювали у 2-R-5-феніл-1,3-оксазол-4-сульфонілхлориди (**24**).

Схема 4

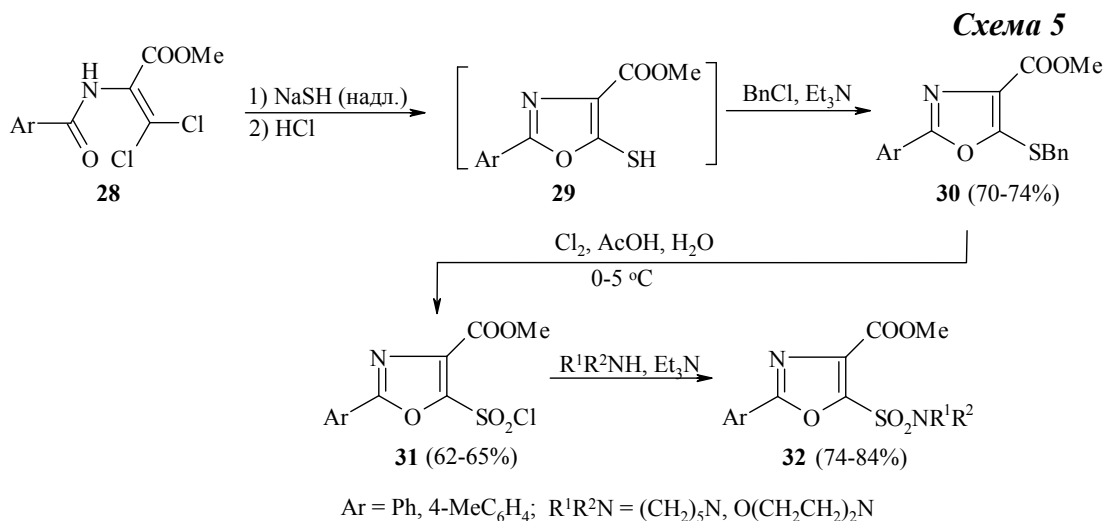


Сульфонілхлориди (**24**) є стабільними кристалічними речовинами, які очищаються кристалізацією із апротонних розчинників. Вони були використані для одержання

відповідних сульфоніламідів (**25-27**) (схема 4), деякі з них виявилися біоактивними сполуками.

5. Синтез метилових естерів 2-арил-5-аміносульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот

З метою синтезу похідних 1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів, додатково функціоналізованих по положенню 4 естерною групою, нами обрані доступні метилові естери 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилових кислот (**28**) [Виноградова Т. К. и др.– *ЖОрХ.*–1982.–18.–С. 1864]. При обробці реагентів (**28**) надлишком гідросульфиду натрію відбувається циклізація і утворюються проміжні сполуки (**29**), при алкілюванні яких бензилхлоридом у присутності триетиламіну були одержані метилові естери 2-арил-5-бензилсульфаніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот (**30**). Останні при хлоруванні у водній оцтовій кислоті при 0-5 °С дають метилові естери 5-хлоросульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот (**31**) (схема 5), які є стабільними кристалічними речовинами. При взаємодії їх з еквівалентними кількостями піперидину або морфоліну у присутності триетиламіну в діоксані утворюються відповідні сульфоніламіди (**32**).



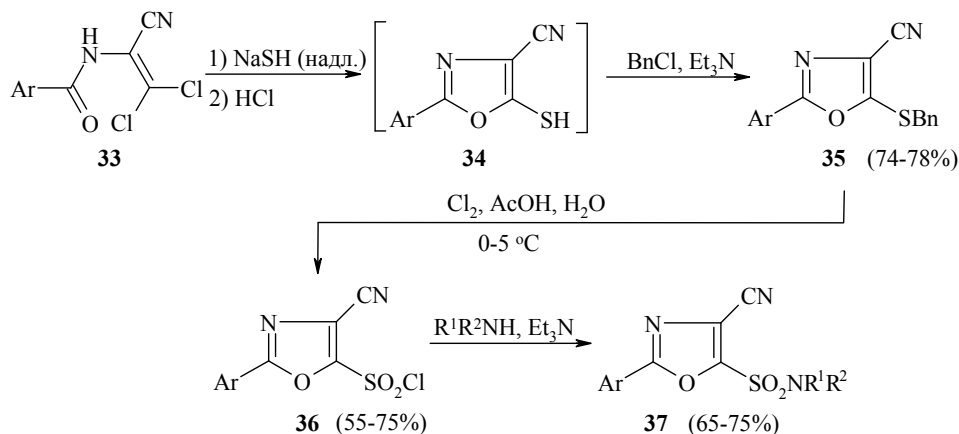
В ІЧ спектрах сполук (**31**) та (**32**) присутні смуги поглинання карбонільної групи при 1708-1755 см⁻¹, а також характерні смуги поглинання при 1147-1158 см⁻¹ та 1353-1402 см⁻¹, які відповідають симетричним та асиметричним коливанням групи SO₂. В ЯМР ¹H спектрах сполук (**31**, **32**) відсутній сигнал фрагменту PhCH₂, характерний для 5-бензилсульфанільних похідних (**30**), а в спектрах сульфоніламідів (**32**) присутні сигнали фрагментів піперидину або морфоліну.

6. Синтез 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфоніламідів

Для введення нітрильної групи у положенні 4 похідних 1,3-оксазолсульфонілхлориду нами використані доступні 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрили (**33**) [Драч Б. С. и др.–*ЖОрХ.*–1974.–10.–С. 1271], які при дії надлишку гідросульфиду натрію циклізуються у проміжні сполуки (**34**). Алкілювання їх бензилхлоридом у присутності триетиламіну приводить до оксазолів (**35**), окиснювальне хлорування яких дає 2-арил-4-

ціано-1,3-оксазолсульфонілхлориди (**36**) з виходами 55-75 %. Взаємодію сульфонілхлоридів (**36**) з піперидином та морфоліном проводили при кип'ятінні у безводному діоксані у присутності триетиламіну і одержували сульфоніламіди (**37**) з виходами 65-75 %.

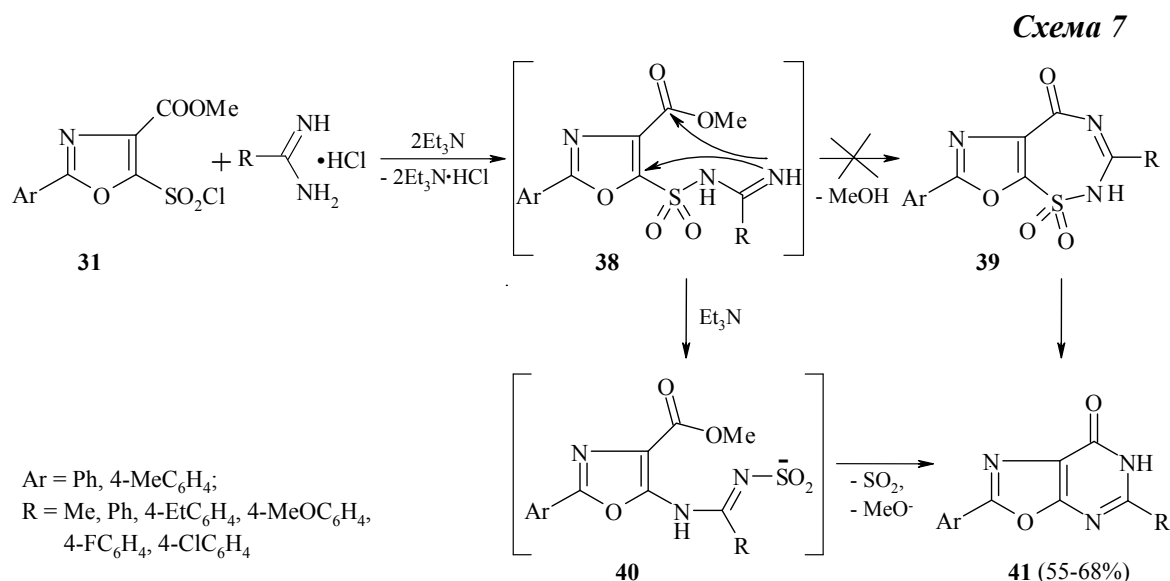
Схема 6



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeO-3,5-Cl₂C₆H₂; R¹R²N = (CH₂)₅N, O(CH₂CH₂)₂N

7. Взаємодія метилових естерів 2-арил-5-хлорсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот з амідинами

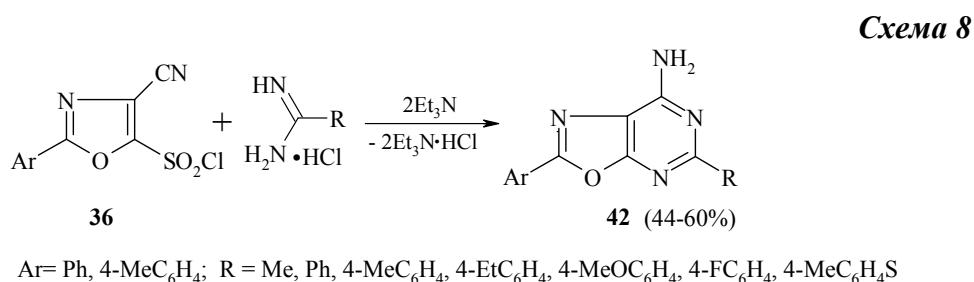
Оскільки метилові естери 2-арил-5-хлорсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот (**31**) містять два електрофільних центри, то вони представлялися зручними субстратами для синтезу семичленних тіадіазепінових циклічних структур (**39**) при взаємодії з амідинами (схема 7). Проте виявилось, що така реакція проходить складніше і оксазолтіадіазепіни (**39**) не утворюються. Дані елементного аналізу, спектрів ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C, а також хромато-мас-спектрів продуктів цієї реакції вказують на те, що реакція супроводжується елімуванням діоксиду сірки і утворенням оксазолпіримідинової системи (**41**). Одержання 6*H*,7*H*-[1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідин-7-онів (**41**) можна представити як результат звуження семичленного циклу (**39**) до шестичленного за рахунок виділення діоксиду сірки. Проте, з літературних джерел відомо, що подібні перетворення здійснюються в жорстких умовах. Тому варто віддати перевагу напрямку, який передбачає внутрішньомолекулярне перегрупування продуктів N-сульфонілювання (**38**) в інтермедіати (**40**) внаслідок атаки нуклеофільним атомом азоту атома вуглецю у положенні 5 оксазольного циклу. Подальше відщеплення діоксиду сірки та метанолу веде до сполук (**41**). Перетворення (**38**)→(**40**) нагадує перегрупування Смайlsa, яке додатково супроводжується внутрішньомолекулярною циклізацією (**40**)→(**41**).



Будова 6*H*,7*H*-[1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідин-7-онів (**41**) доведена за допомогою ІЧ, ЯМР ¹H, а також хромато-мас-спектрів. У спектрах ІЧ зникають смуги поглинання SO₂ групи при 1156-1158 см⁻¹ та 1397-1402 см⁻¹, смуга поглинання групи C=O зсувається в короткохвильову область (1688-1704 см⁻¹) порівняно з вихідними сульфонілхлоридами (**31**) (1747-1755 см⁻¹), присутня смуга поглинання групи NH в області 3050-3120 см⁻¹. У спектрах ЯМР ¹H відсутній сигнал групи CH₃O та з'являється широкий синглетний сигнал групи NH в області 12.80-13.17 м.ч. Крім того, один із оксазолопіримідинів (**41**) був синтезований відомим способом [Douchis H. – J. Org. Chem.–1972.–Vol. 37.–P. 2583], фізико-хімічні властивості якого ідентичні сполуці, отриманій перетворенням (**31**)→(**41**).

8. Взаємодія 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів з амідинами

Аналогічно наведеній вище схемі взаємодіють з амідинами 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлориди (**36**). При цьому були одержані 7-аміно-1,3-оксазоло[5,4-*d*]піримідини (**42**) з виходами 44-60 % (схема 8).



У ІЧ спектрах сполук (**42**) присутні смуги валентних коливань групи NH₂ у вигляді двох сигналів в області 3314-3378 та 3208-3220 см⁻¹, а також сигнали, які відносяться до 7-амінооксазоло[5,4-*d*]піримідинового фрагменту. Спектри ЯМР ¹H крім сигналів протонів ароматичних кілець та зв'язаних з ними груп містять уширений синглет NH₂ при 7.66-7.87 м.ч. Для однозначного встановлення структури сполук (**42**) та їх просторової будови проведено рентгеноструктурне дослідження одного з представників (рис. 1).

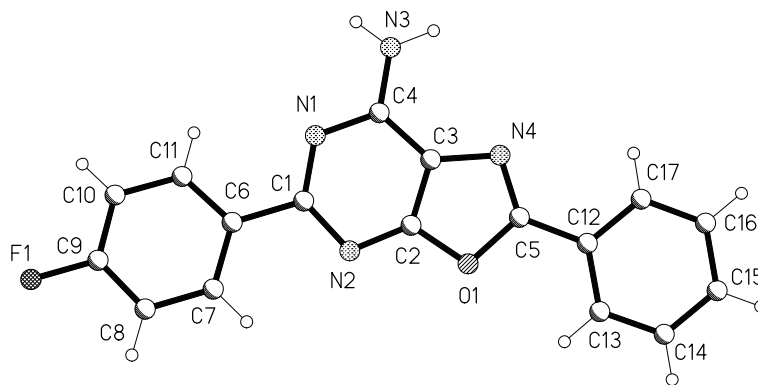
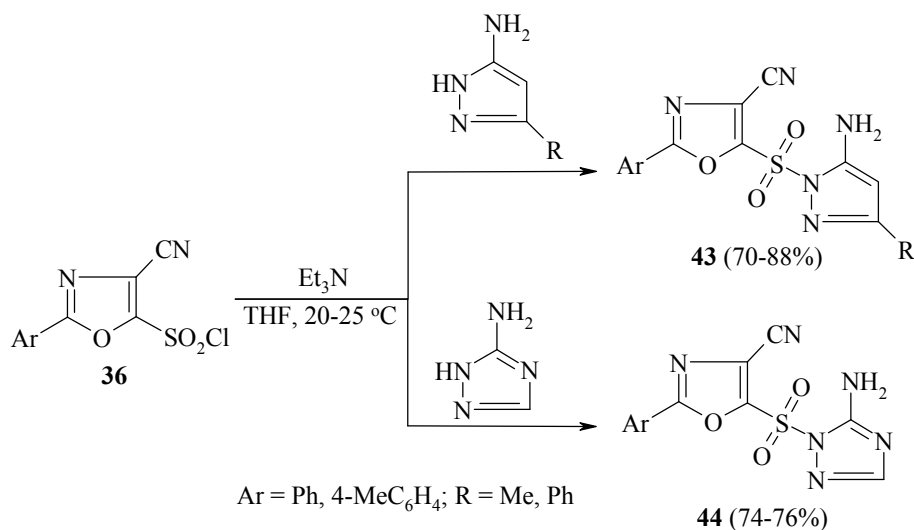


Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполуки (**42**, $Ar=Ph$, $R=4-FC_6H_4$) за даними РСД.

9. Взаємодія 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів з 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолами та 5-аміно-1*H*-1,2,4-триазолом

Цікаво було дослідити, яким чином взаємодіють реагенти (**36**) з 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолами та 5-аміно-1*H*-1,2,4-триазолом, які містять амідиновий фрагмент. Виявилось, що результатом такої взаємодії є продукти *N*-азолілсульфонілювання, які були виділені з виходами 70-88 % в індивідуальному стані і охарактеризовані елементним аналізом, спектрами ЯМР 1H і хромато-мас-спектрометрією.

Схема 9



Для однозначного встановлення структури одержаних сполук було проведено їх рентгеноструктурне дослідження. Ними виявилися сульфоніламіди (**43**) (рис. 2) та (**44**) (рис. 3).

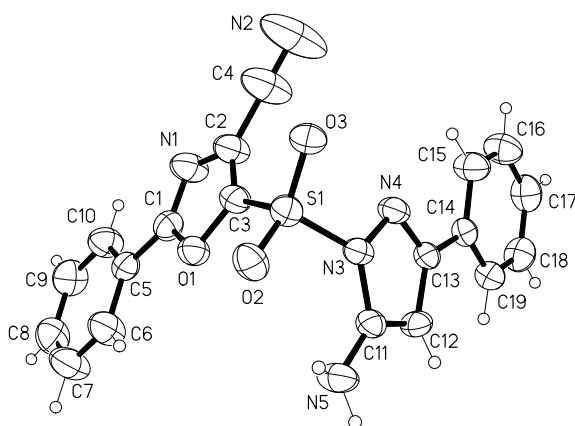


Рис. 2. Загальний вигляд молекули сполуки (43, Ar=Ph, R=Ph) за даними РСД.

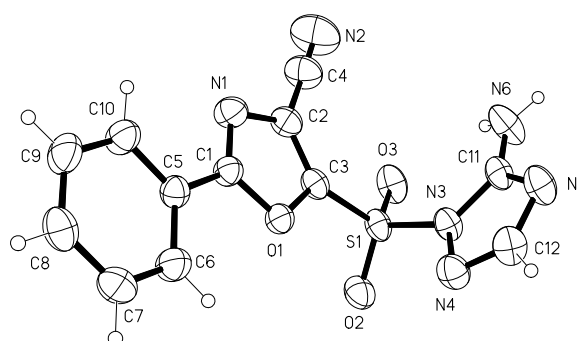
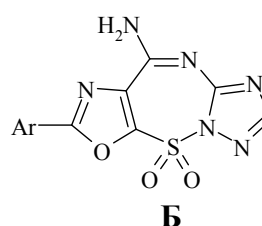
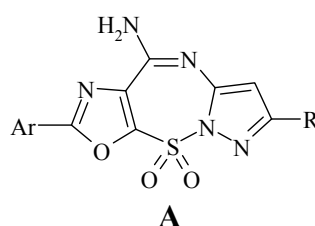
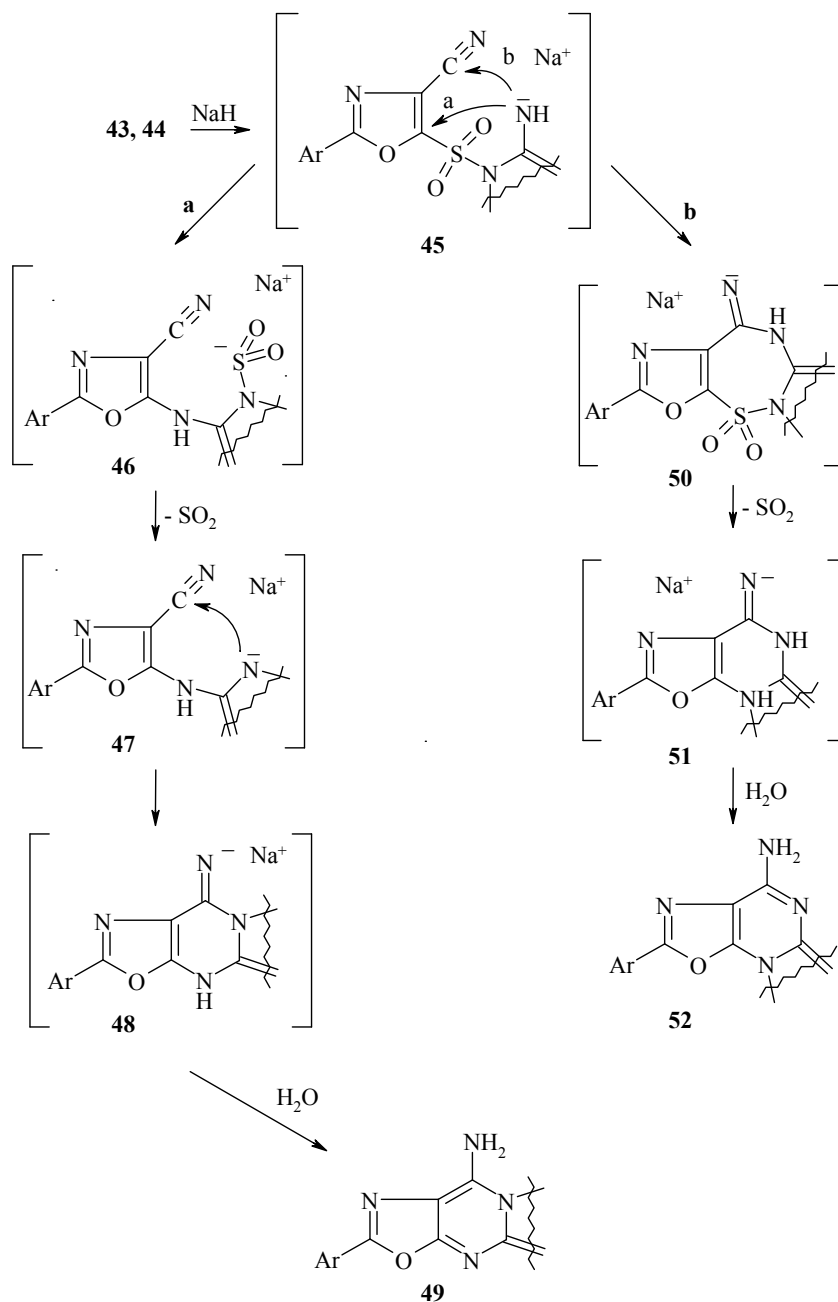


Рис. 3. Загальний вигляд молекули сполуки (44, Ar=Ph) за даними РСД.

5-[(5-Аміно-3-*R*-1*H*-піразол-1-іл)сульфоніл]-2-арил-1,3-оксазол-4-карбонітрили (43) та 5-[(5-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)сульфоніл]-2-арил-1,3-оксазол-4-карбонітрили (44) містять електрофільну нітрильну та нуклеофільну первинну аміногрупи і тому можливо припустити утворення семичленних тіадіазепінових циклів **A** та **Б**.

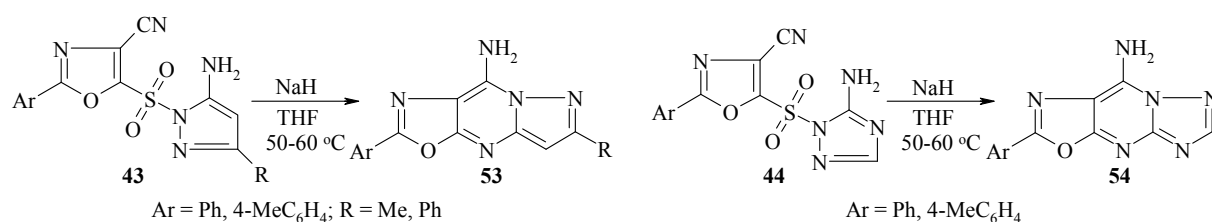


Для перевірки такого припущення розчини сполук (43) або (44) у тетрагідрофурані перемішували 2.5 год у присутності NaH. У результаті цієї реакції були одержані продукти, які згідно даних елементного аналізу не містять атома сірки. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , а також хромато-мас-спектри вказують на те, що реакція супроводжується елімуванням діоксиду сірки і утворенням оксазолопіримідинової системи, яка анельована до піразольного або триазольного кільця. Спочатку, ймовірно, утворюється інтермедіат (45) з негативним зарядом на екзоциклічному атомі азоту, який може перетворюватися в кінцеві продукти (49) та (52) двома шляхами (схема 10). Перший з них (шлях **a**) передбачає нуклеофільну атаку атомом азоту атома вуглецю в положенні 5 оксазольного циклу і утворення проміжної сполуки (46). Остання здатна до елімування діоксиду сірки аналогічно з даними роботи [Kleb K. G.–*Angew. Chem., Int. Ed.*–1968.–7.–P. 291] з утворенням солі (48), а подальша взаємодія з водою дає продукт (49). Згідно варіанту **b** атом азоту структури (45) спочатку атакує електрофільний центр групи CN з утворенням тіадіазепінового інтермедіату (50), подальше перетворення якого через проміжну структуру (51) приводить до продукту (52).



Ланцюг перетворень **(45)→(46)→(47)→(48)→(49)** передбачає утворення трициклическої структури лінійної будови, а ланцюг **(45)→(50)→(51)→(52)** – ангулярної будови. Одна із сполук ангулярної структури **(52)** була одержана раніше [Шаблыкин О. В. и др. – *ЖОХ.*–2007.–77.–С. 1403], але її спектральні характеристики не співпадають із синтезованою нами структурою. Тому, перевага була віддана першому варіанту з утворенням нових гетероциклических систем: [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідину (**53**) та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину (**54**) (схема 11). Варто зауважити, що процес **(45)→(46)** є першим прикладом перегрупування Смайlsa в ряду похідних азолів, що супроводжується подальшим відщепленням діоксиду сірки **(46)→(47)** та наступною внутрішньомолекулярною циклізацією **(47)→(48)**.

Схема 11



У спектрах ЯМР ¹H структур (53) та (54) присутні характерні синглетні сигнали протонів піразольного ядра сполук (53) (δ 6.14-6.86 м.ч.) та триазольного ядра сполук (54) (δ 8.42-8.45 м.ч.). Присутність первинної аміногрупи в продуктах (53) та (54) погоджується з наявністю розширеного синглетного сигналу при 8.63-9.15 м.ч. у характерній для такої групи області. Для однозначного підтвердження структур одержаних сполук нами проведено їх рентгеноструктурне дослідження (рис. 4, 5).

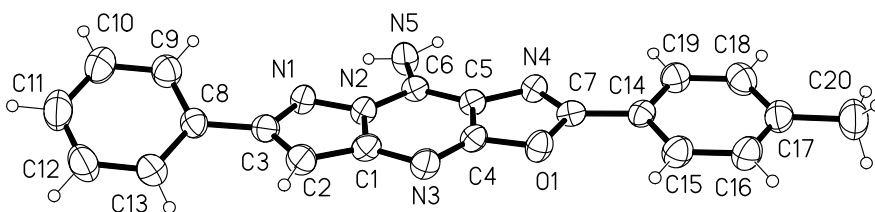


Рис. 4. Загальний вигляд молекули сполуки (53, Ar=4-MeC₆H₄, R=Ph) за даними РСД.

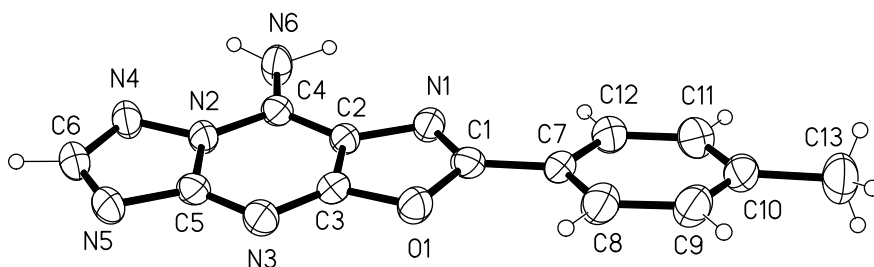


Рис. 5. Загальний вигляд молекули сполуки (54, Ar=4-MeC₆H₄) за даними РСД.

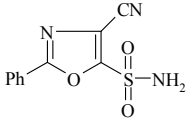
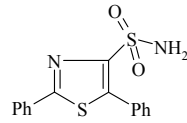
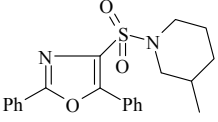
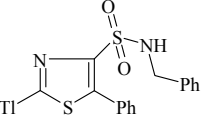
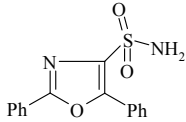
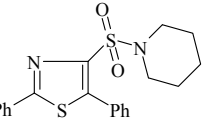
10. Дослідження біологічної активності синтезованих речовин

Для деяких із отриманих нами речовин досліджено їх антивірусну та протипухлинну активності.

Антивірусна активність вивчалася згідно договору з Національним інститутом алергічних та інфекційних хвороб США. Серед 18 досліджених сполук було виявлено «сполуки-лідери» – це похідні 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу, які проявили активність проти вірусу папіломи людини (human papilloma virus HVP-11, cell line: HEK 293). При аналізі кореляції «структура-дія» було встановлено, що для 4-сульфоніламідних похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу важливою є наявність у 2 та 5 положенні кільця арильних замісників. Крім того, бажаним є введення до сульфонільного залишку піперидинового фрагменту. У таблиці 1 наведено по три найактивніших представники сульфоніламідних похідних

1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу. Для досліджених сполук був розрахований хіміотерапевтичний індекс SI_{50} за формулою: $SI_{50} = CC_{50}/EC_{50}$, де EC_{50} – концентрація сполуки, що знижує вірусну реплікацію на 50 %; CC_{50} – концентрація сполуки, що знижує життєдіяльність клітин на 50 %.

Таблиця 1

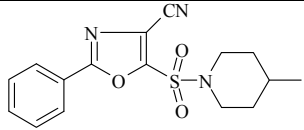
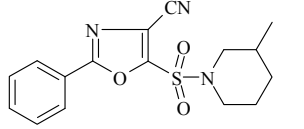
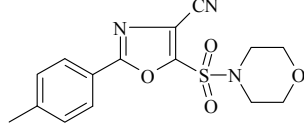
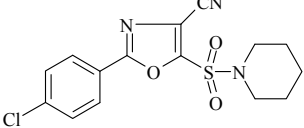
сполука	EC_{50} (мкг/мл)	CC_{50} (мкг/мл)	SI_{50}	сполука	EC_{50} (мкг/мл)	CC_{50} (мкг/мл)	SI_{50}
	8.44	>100	>12		9.62	>100	>10
	6.12	>100	>16		8.5	>100	>12
	4.91	>100	>20		1.73	>100	>58

Варто зауважити, що хіміотерапевтичні індекси для синтезованих нами сульфоніл-амідних похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу значно перевищували величину SI_{50} для відомого антивірусного препарату *цидофовіру* ($EC_{50} = 148$ мкг/мл, $CC_{50} > 200$ мкг/мл, $SI_{50} > 1$). Цей факт спонукає до продовження пошуків речовин з антивірусною дією серед сполук даного класу.

Протипухлинні властивості синтезованих речовин досліджували в Національному інституті раку США на 60 лініях ракових клітин — представників лейкемії (лінії CCRF-CEM, HL-60 (TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), меланоми (лінії LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку легенів (лінії A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), товстої кишки (лінії COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), мозку (лінії SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), яєчників (лінії IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), нирок (лінії 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (лінії PC-3, DU-145) і грудей (лінії MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Дослідження проводилося біохімічним способом *in vitro* при дії речовини у концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Всього було досліджено 17 похідних 1,3-тіазолу та 21 похідна 1,3-оксазолу. Значна кількість досліджених речовин, як похідних тіазолу, так і похідних оксазолу, виявила помірну цитостатичну дію проти різних ліній ракових клітин, але найбільш активними виявилися похідні 1,3-оксазолу – сполуки, які містять арильний замісник у положенні 2 оксазольного кільця, у положенні 4 – нітрильну групу, а у положенні 5 – амідосульфонільний залишок. Результати скринінгу показали, що похідні 4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлориду суттєво впливають на ріст ракових клітин, зокрема сполука (**37**, Ar = 4-MeC₆H₄, R¹R²N = (CH₂)₅N) значно зменшує ріст клітин лінії MCF7 раку грудей (GP = 56 %), клітин ліній MOLT-4 та SR лейкемії (GP = 6 % та

GP = 5 % відповідно), клітин лінії LOX IMVI меланоми (GP = 12 %); сполука (**37в**) (табл. 2) зменшує ріст клітин лінії НСТ-116 раку товстої кишки (GP = 48 %) та клітин лінії OVCAR-3 раку яєчників (GP = 53 %). В деяких випадках спостерігалось майже повне знищення ракових клітин. Це стосується сполуки (**37а**) (табл. 2) та її дії на клітини лінії LOX IMVI меланоми (GP = -100 %), клітини лінії RFX 393 раку нирок (GP = -99 %), а також дії сполуки (**37б**) (табл. 2) на клітини лінії НСТ-116 раку товстої кишки (GP = -100 %). Для 4 найбільш активних 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфоніламідів, які представлені в таблиці 2, були проведені розширені п'ятидозові дослідження в діапазоні концентрацій $1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-8}$ М і розраховано 3 дозозалежні параметри, які характеризують активність речовини: $\log_{10}GI_{50}$, $\log_{10}TGI$ та $\log_{10}LC_{50}$, де GI_{50} – концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % ракових клітин; TGI – концентрація сполуки, що повністю пригнічує ріст клітин; LC_{50} – концентрація сполуки, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин. Результати поглибленого дослідження цих сполук підтвердили їх високий протипухлинний ефект, причому спостерігався як значний рівень ефективного інгібування ($\log_{10}GI_{50}$), так і цитостатичний ($\log_{10}TGI$) та цитотоксичний ($\log_{10}LC_{50}$) ефекти.

Таблиця 2

сполука	$\log_{10}GI_{50}$	$\log_{10}TGI$	$\log_{10}LC_{50}$
 37а	-5.76	-5.28	-4.75
 37б	-5.95	-5.52	-4.95
 37в	-5.36	-4.92	-4.46
 37г	-5.34	-4.91	-4.45
тамоксифен	-5.1	-4.6	-4.2

Як видно з таблиці 2, розраховані дозозалежні параметри досліджених сполук перевищують аналогічні показники відомого протипухлинного препарату *тамоксифену*.

Таким чином, за рівнем протипухлинної дії вище зазначені 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфоніламід можуть розглядатися як потенційні «структури-лідери», що характеризуються високим рівнем ефективного інгібування росту всіх тестованих ліній ракових клітин, а також значною цитостатичною та цитотоксичною активностями.

ВИСНОВКИ

Узагальнення результатів дисертаційної роботи свідчить про перспективність використання заміщених 1,3-тіазол- та 1,3-оксазолсульфонілхлоридів для синтезу їх сульфоніламідних похідних, а також інших гетероциклічних систем, як потенційних біологічно активних речовин.

1. З'ясовано, що в умовах окиснювального хлорування бензилмеркаптопохідних 1,3-тіазолу та 1,3-оксазолу утворюються сульфонілхлориди з препаративними виходами та регіоселективним розміщенням хлоросульфонільної групи.
2. Показано, що похідні 1,3-тіазол- та 1,3-оксазолсульфонілхлоридів в м'яких умовах реагують з різноманітними азотистими нуклеофілами (аміаком, первинними та вторинними амінами) з утворенням відповідних сульфоніламідних похідних.
3. Знайдено, що взаємодія 2-арил-5-хлоросульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот та 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів з амідинами приводить до утворення нових 2-арил-6*H*,7*H*-[1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідин-7-онів та 7-аміно-2-арил-1,3-оксазоло[5,4-*d*]піримідинів, відповідно.
4. З'ясовано, що при послідовній дії на 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлориди 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолів або 5-аміно-1*H*-1,2,4-триазолу та гідриду натрію утворюються нові гетероциклічні системи – [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідину та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину. При цьому вперше зафіксовано перегрупування Смайlsa в ряду похідних 1,3-оксазолу.
5. Експериментальними дослідженнями показано, що деякі з синтезованих сульфоніламідних похідних 1,3-тіазолу та 1,3-тіазолу є перспективними об'єктами для створення антивірусних та протиракових препаратів, що спонукає до більш глибокого вивчення таких сполук.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Demydchuk V. A. A Facile Synthesis of 1,3-thiazole-4-sulfonyl chlorides / V. A. Demydchuk, K. M. Kondratyuk, A. N. Korniyenko, V. S. Brovarets, R. Y. Vasylyshyn, A. A. Tolmachev, O. Lukin // Synth. Comm. – 2012. – Vol. 42. – P. 2866-2875.
2. Корниенко А. Н. Синтез 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридов и замещенных сульфониламидов на их основе / А. Н. Корниенко, С. Г. Пильо, В. М. Прокопенко, В. С. Броварец // Журн. общ. хим. – 2012. – Т. 82, №11. – С. 1865-1869.
3. Корниенко А. Н. Взаимодействие 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридов с амидинами / А. Н. Корниенко, С. Г. Пильо, В. М. Прокопенко, Э. Б. Русанов, В. С. Броварец // Журн. общ. хим. – 2013. – Т. 83, №7. – С. – 1151-1155.
4. Корниенко А. Н. Амидофенацилирующие реагенты в синтезе новых производных 1,3-оксазол- и 1,3-тиазол-4-сульфонилхлоридов и сульфонамидов на их основе / А. Н. Корниенко, С. Г. Пильо, В. М. Прокопенко, В. С. Броварец // Журн. общ. хим. – 2014. – Т. 84, №4. – С. 607-613.

5. Корниенко А. Н. Синтез и свойства 2-замещенных 5-хлор-1,3-оксазол-4-карбоксамидов / А. Н. Корниенко, С. Г. Пильо, В. М. Прокопенко, В. С. Броварец // Журн. общ. хим. – 2014. – Т. 84, №6. – С. 1007-1010.
6. Корниенко А. Н. Взаимодействие 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридов с 5-амино-3-*R*-1*H*-пиразолами и 5-амино-1*H*-1,2,4-триазолами / А. Н. Корниенко, С. Г. Пильо, А. П. Козаченко, В. М. Прокопенко, Э. Б. Русанов, В. С. Броварец // Хим. гетероцикл. соед. – 2014. – №1. – С. 84-95.
7. Корниенко А. Н. Синтез метиловых эфиров 2-арил-5-хлорсульфонил-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот и взаимодействие их с аминами и амидинами / А. Н. Корниенко, С. Г. Пильо, В. М. Прокопенко, В. С. Броварец // Журн. общ. хим. – 2014. – Т. 84, № 8. – С. 1333-1338.
8. Корниенко А. Н. Новый способ получения производных 4-тозил-5-хлортиазол-2-тиола / А. Н. Корниенко, В. С. Зябрев, В. С. Броварец // Журн. общ. хим. – 2014. – Т. 84, №11. – С. 1915-1916.
9. Корнієнко А. М. Застосування метилових естерів 2-ароїламіно-3,3-дихлороакрилових кислот для синтезу 2-арил-4-карбометокси-1,3-оксазол-5-сульфохлоридів / А. М. Корнієнко, С. Г. Пільо, В. М. Прокопенко, В. С. Броварець // V Всеукраїнська наукова конференція «Домбровські хімічні читання – 2012». – Ніжин. – 2012. – С. 36.
10. Pilyo S. G. New Ways of Use of 4,5-Difunctional Derivates of 1,3-Oxazole / S. G. Pilyo, A. N. Kornienko, A. P. Kozachenko, V. M. Prokopenko, O. V Shablykin, V. S. Brovarets // The 6th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH – 2012». – Kharkiv. – 2012. – O-5.
11. Корнієнко А. М. Амідофенацилюючі реагенти в синтезах нових похідних 1,3-оксазол- та 1,3-тіазол-4-сульфонілхлоридів, а також сульфонамідів на їх основі / А. М. Корнієнко, С. Г. Пільо, О. П. Козаченко, В. М. Прокопенко, В. С. Броварець // II Міжнародна науково-практична конференція «Координаційні сполуки: синтез і властивості». – Ніжин. – 2013. – С. 40.
12. Корнієнко А. М. Взаємодія 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфохлоридів з аміноазолами / А. М. Корнієнко, С. Г. Пільо, О. П. Козаченко, В. М. Прокопенко, В. С. Броварець // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю заснування НАН України. – Чернівці. – 2013. – С-82.
13. Корнієнко А. М. Синтез 5-N-, 5-O- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-5-карбоксаміду / А. М. Корнієнко, С. Г. Пільо, О. П. Козаченко, В. М. Прокопенко, В. С. Броварець // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю заснування НАН України. – Чернівці. – 2013. – С-93.
14. Корнієнко А. М. Зручний підхід до отримання 4-(арилсульфоніл)-5-хлоро-1,3-тіазол-2-сульфонілхлоридів / А. М. Корнієнко, О. П. Мітюхін, В. С. Зябрев, В. С. Броварець // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю заснування НАН України. – Чернівці. – С-92.
15. Корнієнко А. М. Синтез та властивості нових 1,3-тіазол- та 1,3-оксазолсульфонілхлоридів та їх похідних / А. М. Корнієнко, С. Г. Пільо, В. М. Прокопенко, В. С. Броварець // XXIX Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. – Київ. – 2014. – С. 101.

16. Корнієнко А. М. Нові сульфонілхлориди 1,3-азольного ряду та їх похідні / А. М. Корнієнко, С. Г. Пільо, В. М. Прокопенко, В. С. Зябров, В. С. Броварець // XVI міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» КНУ ім. Т. Г. Шевченка. – Київ. – 2015. – С. 47.

АНОТАЦІЯ

Корнієнко А. М. Синтез і властивості нових 1,3-азолсульфоніламідів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія. – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ, 2015.

Дисертація присвячена розробці зручних препаративних методів одержання малодосліджених 1,3-азолсульфонілхлоридів та їх сульфоніламідних похідних з метою пошуку серед них ефективних біорегуляторів.

На основі доступних ациклических реагентів розроблено зручні підходи до одержання 1,3-тіазолів, які містять хлорсульфонільну групу в положенні 2 або 4 кільця, а також 1,3-оксазолів з хлорсульфонільним угрупованням у положенні 4 або 5 кільця та відповідних сульфоніламідних похідних. Досліджено реакції циклізації, які відбуваються при взаємодії похідних 5-хлорсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти та 4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлориду з амідинами, що дало нові [1,3]оксазол-[5,4-*d*]піримідин-7(6*H*)они та 7-аміно[1,3]оксазол-[5,4-*d*]піримідини відповідно. Показано також, що реакція 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів з 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолами та 5-аміно-1*H*-1,2,4-триазолом відбувається регіоселективно по циклічному атому азоту N-1. Отримані продукти при дії гідриду натрію зазнають перегруповання Смайlsa і завдяки подальшій внутрішньомолекулярній циклізації дають нові гетероциклическі системи – [1,3]оксазол-[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідину та [1,3]оксазол-[5,4-*d*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину, будова яких надійно доведена рентгеноструктурними дослідженнями.

Серед синтезованих 1,3-азолсульфоніламідів виявлені «сполуки-лідери» з високою антивірусною та протипухлинною активністю.

Ключові слова: 1,3-тіазолсульфонілхлорид, 1,3-оксазолсульфонілхлорид, сульфоніламіди, перегруповання Смайlsa, антивірусна активність, протипухлинна активність.

АННОТАЦИЯ

Корниенко А. Н. Синтез и свойства новых 1,3-азолсульфониламидов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена разработке удобных методов получения новых производных 1,3-тиазолсульфонилхлоридов, 1,3-оксазолсульфонилхлоридов, соответствующих им сульфониламидов и изучению химических свойств и биологической активности синтезированных соединений. В процессе выполнения этой работы решены следующие задачи:

- разработаны препаративные методы получения 2- и 4-хлорсульфонильных производных 1,3-тиазола и получены соответствующие им сульфониламиды;
- разработаны препаративные методы получения 4- и 5-хлорсульфонильных производных 1,3-оксазола и получены соответствующие им сульфониламиды;
- исследовано взаимодействие 2-арил-5-хлорсульфонил-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот и 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридов с амидинами;
- изучена реакция 5-амино-3-*R*-1*H*-пиразолов и 5-амино-1*H*-1,2,4-триазола с 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридами и гидридом натрия;
- получено экспериментальное подтверждение биорегуляторных свойств синтезированных соединений и проанализирована зависимость «структура-действие».

Выяснено, что взаимодействие 2-арил-5-хлорсульфонил-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот и 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридов с амидинами при комнатной температуре приводит с хорошими выходами к образованию 2-арил-6*H*,7*H*-[1,3]оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-7-онов и 7-амино-2-арил-1,3-оксазоло[5,4-*d*]пиримидинов, соответственно.

Показано, что при взаимодействии 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридов с 5-амино-3-*R*-1*H*-пиразолами в мягких условиях происходит региоселективное N-сульфонилирование атома азота N-1 пиразольного цикла с образованием 5-[(5-амино-3-*R*-1*H*-пиразол-1-ил)сульфонил]-2-арил-1,3-оксазол-4-карбонитрилов. Реакция 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридов с 5-амино-1*H*-1,2,4-триазолом в тех же условиях приводит к получению 5-[(5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)сульфонил]-2-арил-1,3-оксазол-4-карбонитрилов. Дальнейшая обработка продуктов N-сульфонилирования гидридом натрия дает новые, неизвестные ранее гетероциклические системы – [1,3]оксазоло[5,4-*d*]пиразоло[1,5-*a*]пиримидина и [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина. Механизм данного химического превращения состоит из ряда последовательных стадий: перегруппировки Смайла, отщепления диоксида серы и внутримолекулярной циклизации.

Среди синтезированных 1,3-азолсульфониламидных производных найдены вещества, проявляющие высокую противовирусную и противораковую активность.

Ключевые слова: 1,3-тиазолсульфонилхлорид, 1,3-оксазолсульфонилхлорид, сульфониламиды, перегруппировка Смайла, противовирусная активность, противораковая активность.

ANNOTATION

Kornienko A. M. *Synthesis and Properties of Novel 1,3-Azolesulfonamides.* – A manuscript.

Dissertation for the candidate of chemical science degree in speciality 02.00.10 – Bioorganic Chemistry. – Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2015.

The thesis is devoted to developing convenient methods for preparation of scantily known 1,3-azolesulfonyl chlorides and corresponding sulfonamides, among which will be found effective bioregulators.

Based on available acyclic reagents, convenient approaches were developed to obtain 1,3-thiazoles containing a chlorosulfonyl group in position 2 or 4 of the ring, 1,3-oxazoles with a chlorosulfonyl group in position 4 or 5, and corresponding azolesulfonamides. Cyclization reactions were investigated, which occur when 5-chlorosulfonyl-1,3-oxazole-4-carboxylic acid derivatives or 4-cyano-1,3-oxazole-5-sulfonyl chloride interact with amidines. These cyclizations lead to new [1,3]oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-ones and [1,3]oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-amines respectively. It was also shown that reaction of 2-aryl-4-cyano-1,3-oxazole-5-sulfonyl chlorides with 5-amino-3-*R*-1*H*-pyrazoles or 5-amino-1*H*-1,2,4-triazole proceeds regioselectively on an endocyclic nitrogen atom N1. The obtained sulfonation products under the action of sodium hydride undergo Smiles rearrangement followed by intramolecular cyclization to form new heterocyclic systems of [1,3]oxazolo[5,4-*d*]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and [1,3]oxazolo[5,4-*d*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, whose structures were reliably assigned with the help of X-ray studies.

Among the synthesized 1,3-azolesulfonamides, compounds with high antiviral and anti-tumor activity were identified.

Keywords: 1,3-thiazolesulfonyl chlorides, 1,3-oxazolesulfonyl chlorides, sulfonamides, Smiles rearrangement, antiviral activity, antitumor activity.