

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

ШАБЛИКІН Олег Валентинович

УДК 547.77 + 547.787 + 547.853

**СИНТЕЗИ ПОХІДНИХ 5-АМІНО- ТА 5-ГІДРАЗИНО-1,3-ОКСАЗОЛІВ
З ПОТЕНЦІЙНИМИ БІОРЕГУЛЯТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ-2008

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,

провідний науковий співробітник відділу хімії

біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

БАЛЬОН Ярослав Григорович,

Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка

АМН України,

завідувач лабораторії органічного синтезу

кандидат хімічних наук

Хиля Ольга Володимирівна,

Київський національний університет

імені Тараса Шевченка,

асистент кафедри органічної хімії

Захист відбудеться «19» грудня 2008 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 «16» листопада 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Д. М. Федоряк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За останні 30 років хімія функціональних похідних 1,3-оксазолу розвивалась дуже інтенсивно, що обумовлено успішними пошуками серед них біорегуляторів різної дії, які досліджуються у багатьох біоорганічних і фармацевтичних центрах усього світу. Особливо актуальними слід вважати дослідження перетворень 5-аміно-, 5-гідразино- та інших 5-функціоналізованих оксазолів, які вивчені значно менше, ніж їх 2- і 4-заміщені аналоги. Оскільки біофторність 5-аміно-1,3-оксазольної системи вже доведена раніше, перспективність створення на її основі нових типів різноманітних біорегуляторів не викликає сумніву.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2005-2008 рр. „Розробка оригінальних синтезів функціональних похідних азагетероциклів — потенційних біорегуляторів” (тема 2.1.10.11-05, № держреєстрації 0105U001580). До того ж дисертаційне дослідження частково підтримано грантом № 3017(R) Українського науково-технологічного центра.

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала в розробці зручних синтезів нових типів похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, котрі перспективні для пошуків біорегуляторів різної дії. Для досягнення цієї мети треба було розв'язати чотири завдання:

- 1) розробити зручні підходи до введення біофорних ациклічних та гетероциклічних залишків в положення чотири 5-аміно-1,3-оксазольної системи;
- 2) здійснити синтези нових 5-азоліл- і 4,5-діазоліл-1,3-оксазолів на основі доступних похідних 5-гідразино-1,3-оксазолу;
- 3) синтезувати нові анельовані системи з фрагментом 5-аміно-1,3-оксазолу;
- 4) провести порівняння структури синтезованих гетероциклічних сполук і відомих біоактивних препаратів, а також отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей деяких похідних 5-аміно-1,3-оксазолу.

Об'єкт дослідження — реакційноздатні 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрили та споріднені з ними 4-ціано-1,3-оксазоли.

Предмет дослідження — нові похідні 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів.

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. Показано, що доступні 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрили спрямовано взаємодіють з гідроксиамінами, алкоксиамінами, N,N-дизаміщеними діамінами та різними амінокислотами з утворенням нових похідних 5-аміно-1,3-оксазолу з біофорними та транспортними групами.

Знайдено, що реагенти типу $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{NHCOR}$ придатні для одержання не тільки 5-аміно-4-ціано-1,3-оксазолів, але й їх аналогів, котрі містять в положенні 4 реакційно-здатні групи: $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $\text{CCl}=\text{NP}(\text{O})\text{Cl}_2$ та інші.

Встановлено, що 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрили за допомогою нескладних реакцій перетворюються у нові 5-аміно-4-гетерил-1,3-оксазоли, в яких біля центра C^4 оксазольного фрагмента знаходяться біофорні залишки 4-арилтіазолів, бензотіазолу та 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридину.

З'ясовано, що в доступних 2-алкіл(арил)-5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолах нітрильна група проявляє лише слабку реакційну здатність, яка суттєво зростає після обробки вказаних сполук ацетилацетоном. Цей підхід вдалося використати в препаративних синтезах цілого ряду невідомих раніше 4,5-діазоліл-1,3-оксазолів.

Показано, що N^2 -ацильні похідні 2-арил-5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолів тіонуються та рециклізуються при дії реагента Лоусона з утворенням заміщених 2-(5-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазолів.

Знайдено, що при послідовній обробці 5-алкіламіно-4-ціано-1,3-оксазолів пентахлоридом фосфору, сірчистим газом, а потім N- або S-нуклеофілами одержуються відповідні похідні нової конденсованої фосфоровмісної системи 1,2-дигідро-2- λ^5 -[1,3]оксазол[5,4-*d*][1,3,2]діазафосфініну, будова якої однозначно встановлена за допомогою хімічних та рентгеноструктурних досліджень.

Порівняння структури відомих біорегуляторів та одержаних похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів дозволяє прогнозувати для них різноманітну біофорність, яка в деяких випадках підтверджена експериментально. Так, серед заміщених 5-аміно-1,3-оксазолів, що містять фрагменти β -аланіну та γ -аміномасляної кислоти, знайдені специфічні інгібітори протеїнкінази СК-2 та судинорозширюючі препарати.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці препаративних методів синтезу нових похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, які містять, крім оксазольного кільця, ще й залишки інших біофорних гетероциклів: піразолу, тіазолу, бензотіазолу, 1,2,4-оксадіазолу, 1,3,5-тіадіазолу, тетразолу, 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридину, піразоло[3,4-*d*]піримідину та ін. Серед цих сполук варто вести пошук бактерицидів,

антибластичних засобів, імуномодуляторів, вазодилататорів, інсектицидів 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 сполук виконані разом з канд. хім. наук Е. Б. Русановим, а експериментальне визначення вазодилатуючої та протеїнкіназної активностей ряду нових похідних 5-аміно-1,3-оксазолу здійснено разом з канд. мед. наук І.Н. Яковенком та канд. біол. наук О.П. Кухаренком.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на XXI Українській конференції з органічної хімії (Чернігів, 2007), III Всеукраїнській конференції "Домбровські хімічні читання" (Тернопіль, 2007) та XV Міжнародній конференції з хімії сполук фосфору (С.-Петербург, 2008).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 14 праць, з них 9 статей у провідних фахових журналах та 5 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 227 найменувань.

У першому розділі зроблено детальний огляд синтезів і перетворень 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів. У наступних двох розділах розглянуті власні експериментальні дослідження хімії вказаних 5-функціоналізованих оксазолів. В четвертому розділі дається загальна характеристика потенційних біорегуляторних властивостей синтезованих похідних азотистих гетероциклів, а також наведені експериментальні дані відносно їх вазодилатуючої активності.

Дисертаційна робота викладена на 145 сторінках машинопису і містить 34 таблиці, 33 схеми та 9 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

На основі доступних поліцентрових реагентів – 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів (**1**) – вдалося синтезувати цілий ряд 4-функціональнозаміщених 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, які в свою чергу використані для введення одного або двох гетерильних залишків до центрів C^4 та C^5 оксазольного кільця. За участю цих центрів синтезовані і деякі нові анельовані гетероциклічні системи. Для певних похідних 5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолу знайдені препаративні рециклізації, що приводять до інших типів азолів, котрі вже не містять оксазольного кільця.

Будова усіх синтезованих похідних азагетероциклів надійно доведена за допомогою комплексних хімічних, спектральних та рентгеноструктурних досліджень.

1. Одержання 4-функціональнозаміщених 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів

На схемах 1-3 показані перетворення доступних реагентів (**1**) в 4,5-діфункціональнозаміщені оксазоли (**3-8**), котрі містять біля центра C⁵ різноманітні азотовмісні групи, а в положенні 4 реакційноздатні залишки: C(O)OMe, C≡N, C(S)NH₂.

Схема 1

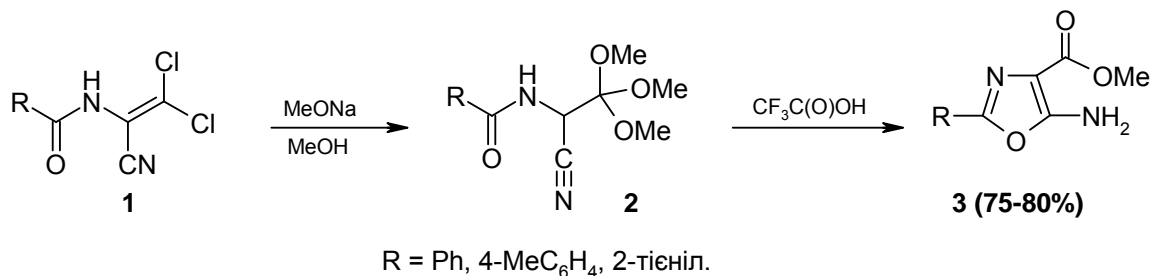


Схема 2

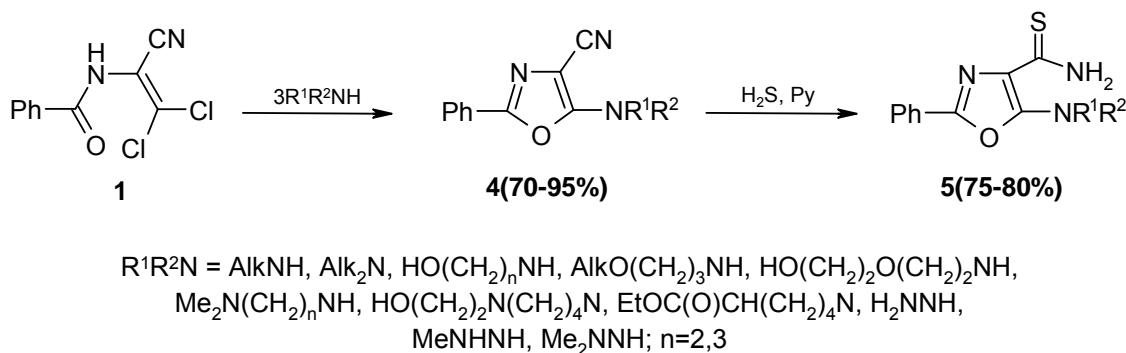
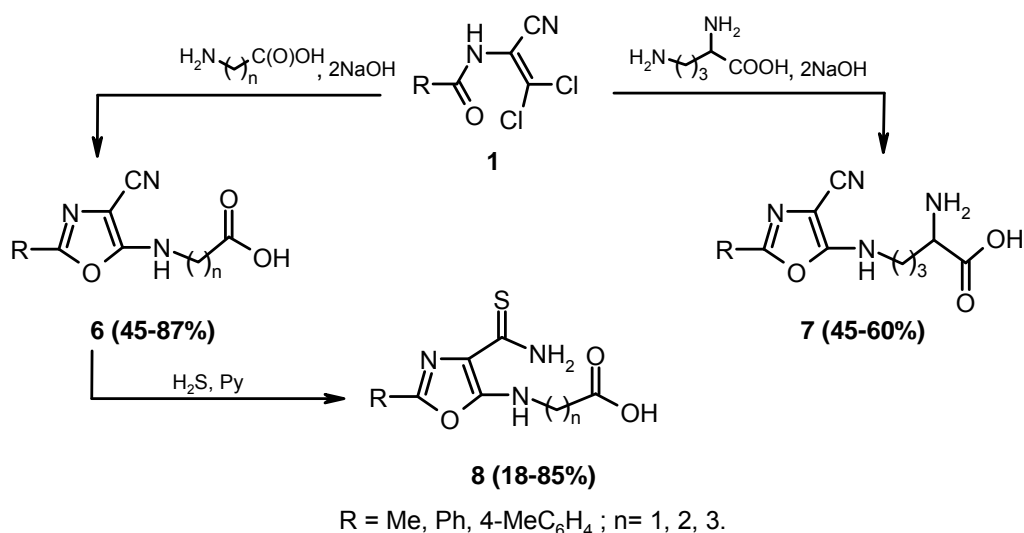


Схема 3

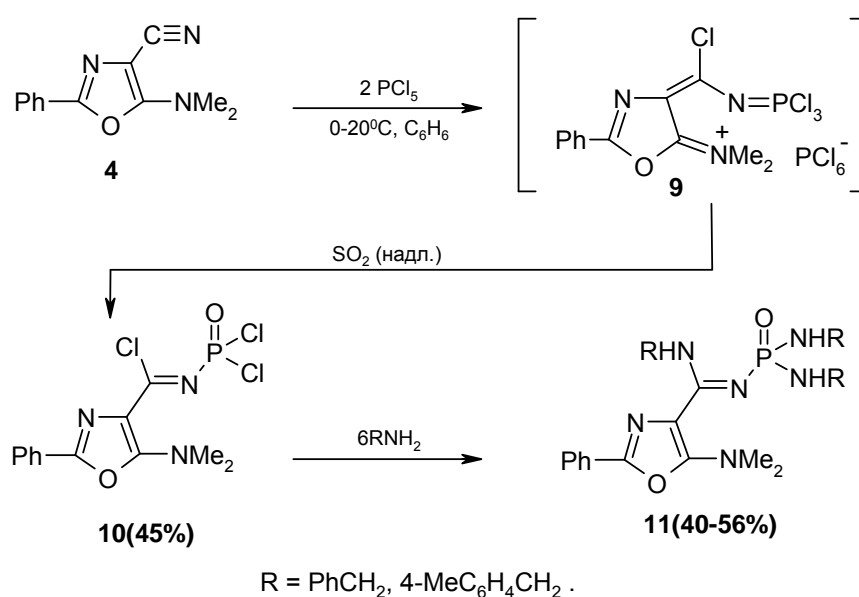


Перетворення (**1**)→(**3**) здійснено вперше, а циклоконденсація (**1**)→(**4**), хоча і була відома раніше, але нам вдалося суттєво розширити сферу її застосування. Виявилось, що реагенти (**1**) легко взаємодіють не тільки з алкіл- чи діалкіламінами, але й з різноманіт-

ними гідроксиамінами, алкоксиамінами, N,N-дизаміщеними діамінами, алкілгідразинами, N,N-діалкілгідразинами та іншими азотистими основами. Особливий інтерес має введення в таку циклізацію деяких амінокислот: гліцину, β -аланіну, γ -аміномасляної кислоти та орнітину (див. схему 3).

Нітрильну групу в заміщених оксазолах (**4,6**) вдалося модифікувати за допомогою реакцій з сірководнем та пентахлоридом фосфору. У першому випадку одержані відповідні похідні 4-тіокарбамоїлоксазолу (**5,8**), а в другому – утворюються проміжні продукти (**10**), які використані для введення біофорних N-фосфорильованих амідинових угруповань в положення 4 оксазольного кільця (див. перетворення **4**→**9**→**10**→**11** на схемі 4).

Схема 4



Як буде показано далі, взаємодія 5-алкіламіно-4-ціано-1,3-оксазолів з пентахлоридом фосфору проходить складніше у зв'язку з наявністю рухливого атома водню алкіламіногрупи.

2. Синтези 4-гетерилзаміщених 5-аміно-1,3-оксазолів

На схемах 5 і 6 наведені синтези похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, які містять в положенні 4 заміщені тiazолільні фрагменти або бензотіазолільну групу. Перетворення (**5**)→(**12**) – частковий випадок циклізації Ганча, а циклоконденсація (**1**)→(**13**) не має близьких аналогій. За допомогою ІЧ спектрів вдалося встановити, що в ній беруть участь нітрильна група та ациламініні залишки. До того ж наявність первинної аміногрупи в сполуках (**13**) впливає не тільки з розгляду спектрів ЯМР ¹H, але й підтверджена ацилюванням та подальшими перетвореннями (**14**)→(**15**)→(**16**) або (**17**). Всі вони представляють

інтерес не тільки для доказу будови сполук (**13**), але й для введення різних біофорних азотвмісних груп в положення 5 оксазольного кільця.

Схема 5

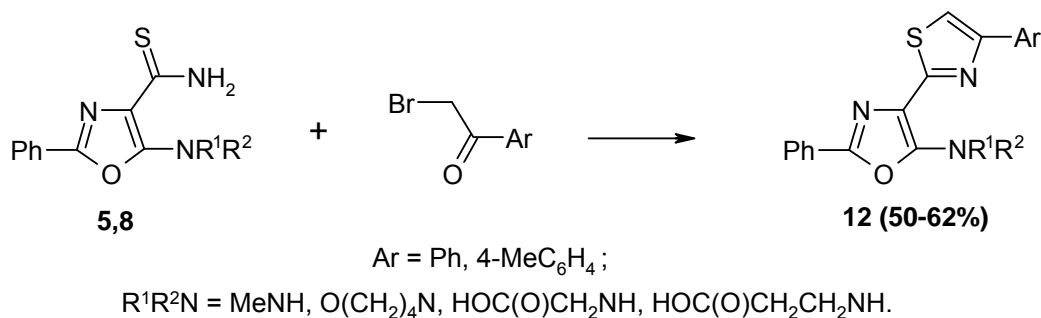
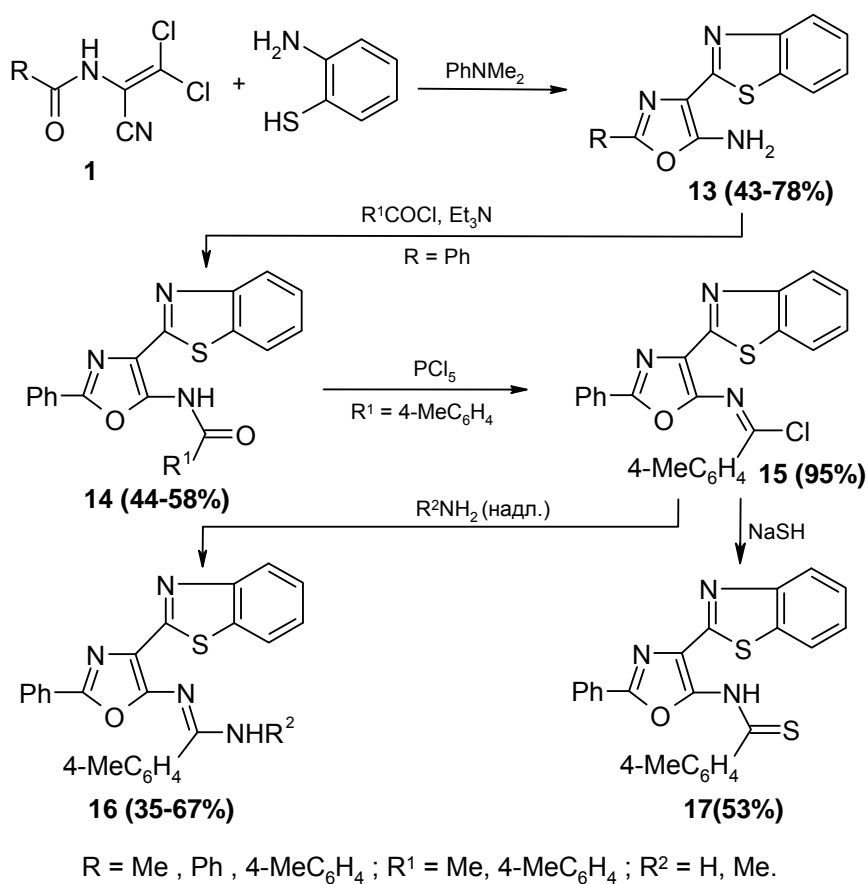


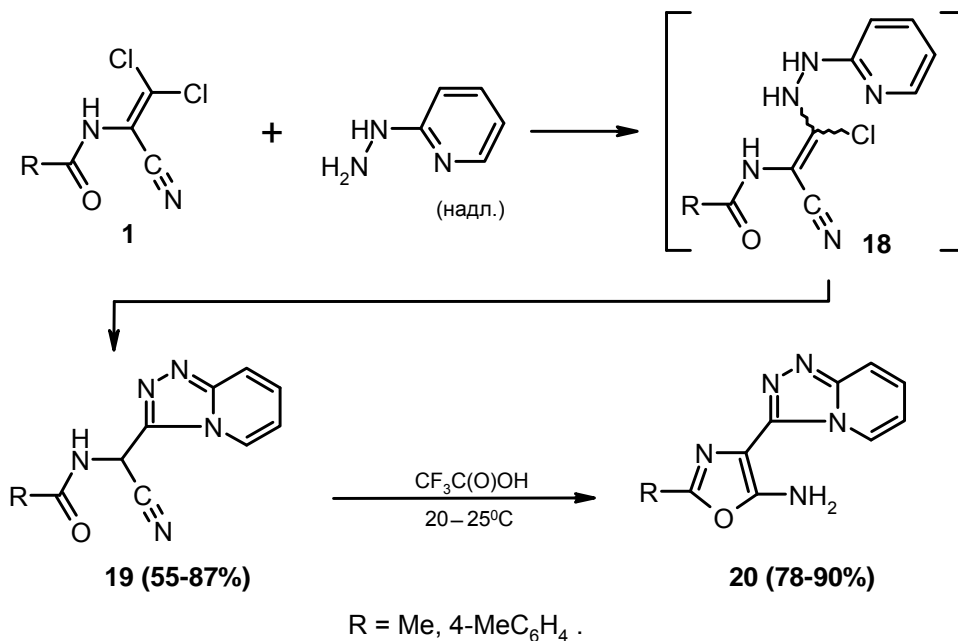
Схема 6



Ще один новий тип 5-аміно-4-гетерил-1,3-оксазолів синтезовано взаємодією реагентів (**1**) з 2-гідразінопіридином (див. схему 7). Проміжні продукти цього процесу (**19**) вдалося виділити і показати за допомогою ІЧ спектрів наявність в них нітрильної групи та амідного фрагмента, які беруть участь в циклізації (**19**)→(**20**), котра притаманна

багатьом α -ациламіноацетонітрилам. Однозначне віднесення сполук (**20**) до похідних *s*-триазоло[4,3-*a*]-піридину здійснено на основі кореляцій НМВС, НМҚС.

Схема 7

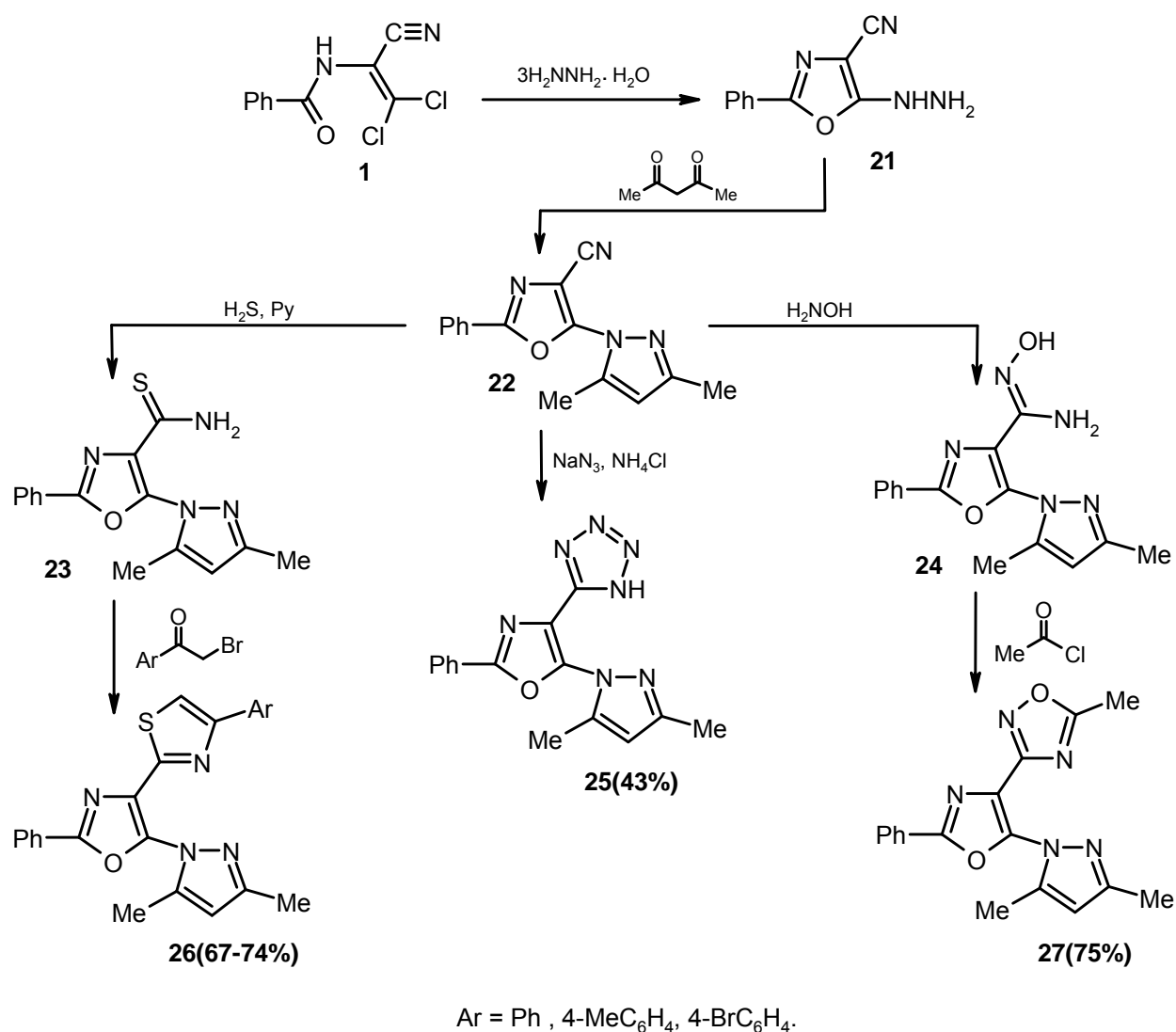


3. Одержання нових 5-азоліл- та 4,5-діазоліл-1,3-оксазолів

Дослідження реакційної здатності синтезованого раніше 5-гідразино-2-феніл-4-ціано-1,3-оксазолу (**21**) показало, що електрофільність нітрильної групи біля центра C^4 невисока у зв'язку з електронодонорним впливом гідразиногрупи у спряженій системі типу



умовах з тими нуклеофільними агентами, які звичайно приєднується до різних субстратів загальної формули $\text{HetC}\equiv\text{N}$. Проте після обробки сполуки (**21**) ацетилацетоном відбувається перетворення гідразиногрупи в 3,5-диметилпіразол-1-ільний фрагмент, який має електронодефіцитну природу і тому реакційна здатність зв'язку $\text{C}\equiv\text{N}$ суттєво зростає. Як видно зі схеми 8 сполука (**22**) вже здатна взаємодіяти з сірководнем, гідроксиламіном і азидом амонію з утворенням відповідних продуктів приєднання (**23-25**). Наявність тіокарбамоїльної групи в сполуці (**23**) та амідоксимної групи в сполуці (**24**) встановлено за допомогою циклізацій, що представлені на схемі 8 (див. перетворення **23**→**26** і **24**→**27**).



Крім ключової сполуки (**22**), нам вдалося синтезувати ряд подібних продуктів (**28-31**) (див. схему 9). Слід зауважити, що циклоконденсація (**21**)→(**28**) - частковий випадок численних циклізацій N-заміщених гідразинів з ацилацетонітрилами. Наявність в сполуках (**28,29**) просторово зближених груп CN і NH₂ підтверджено циклізаціями (**28**)→(**32**), (**29**)→(**31**) і (**29**)→(**33**). Для одного з цих продуктів циклізації (**32**, R=Ph) проведено рентгеноструктурне дослідження (рис. 1), котре дозволило встановити будову не тільки сполук (**32**), але й їх попередників (**28**) та аналогів (**33**).

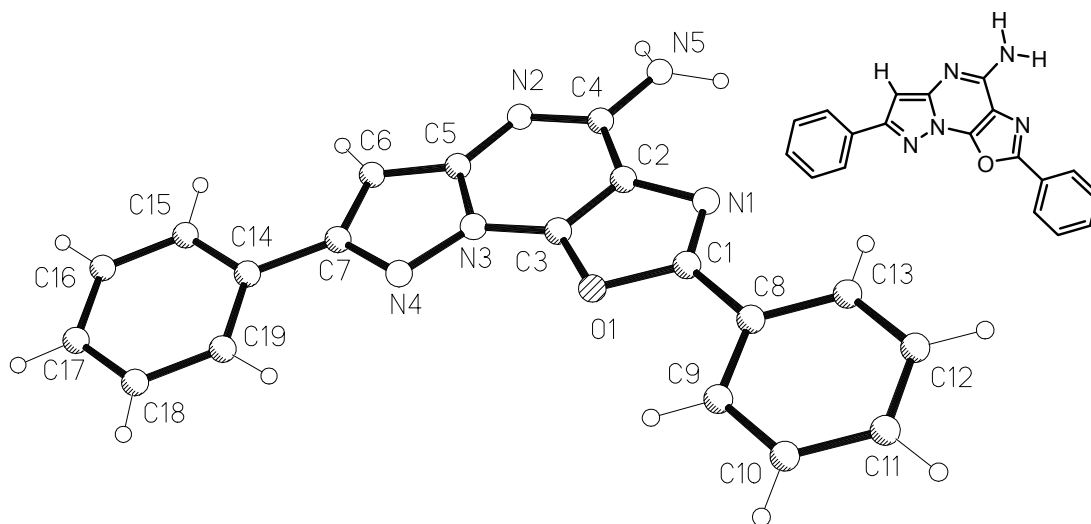
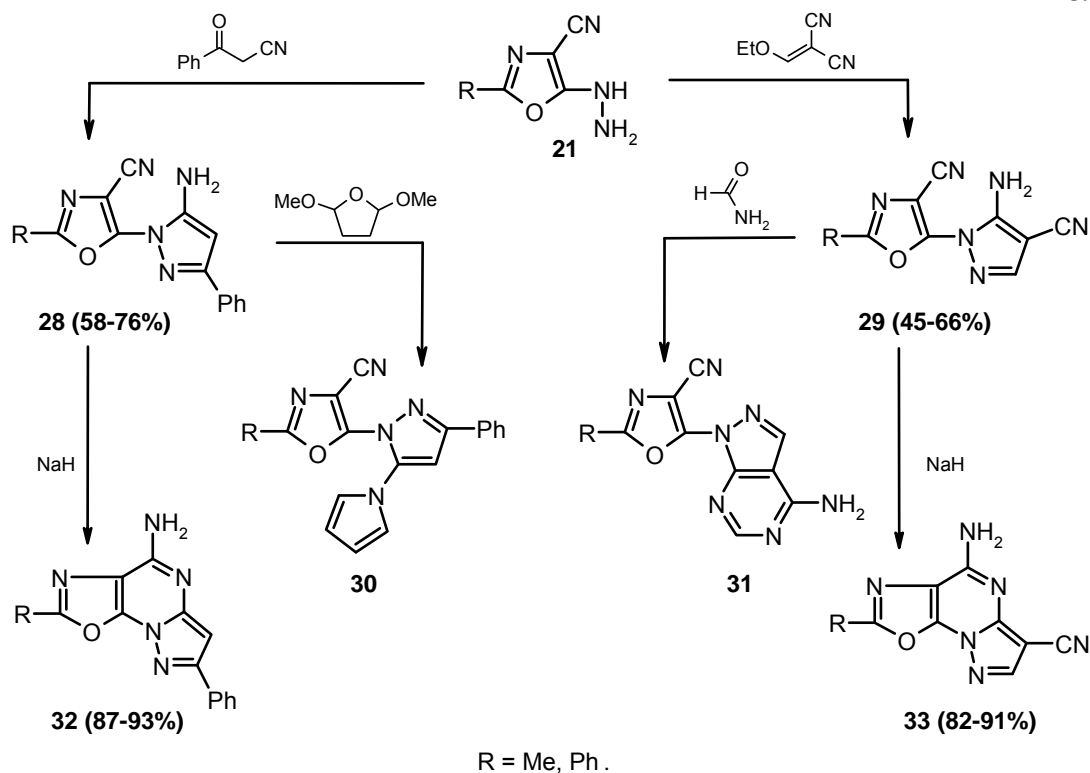


Рис. 1. Загальний вигляд молекули 4-аміно-2,7-дифеніл[1,3]оксазоло[4,5-е]піразоло[1,5-а]піримідину(**32a**) за даними РСД

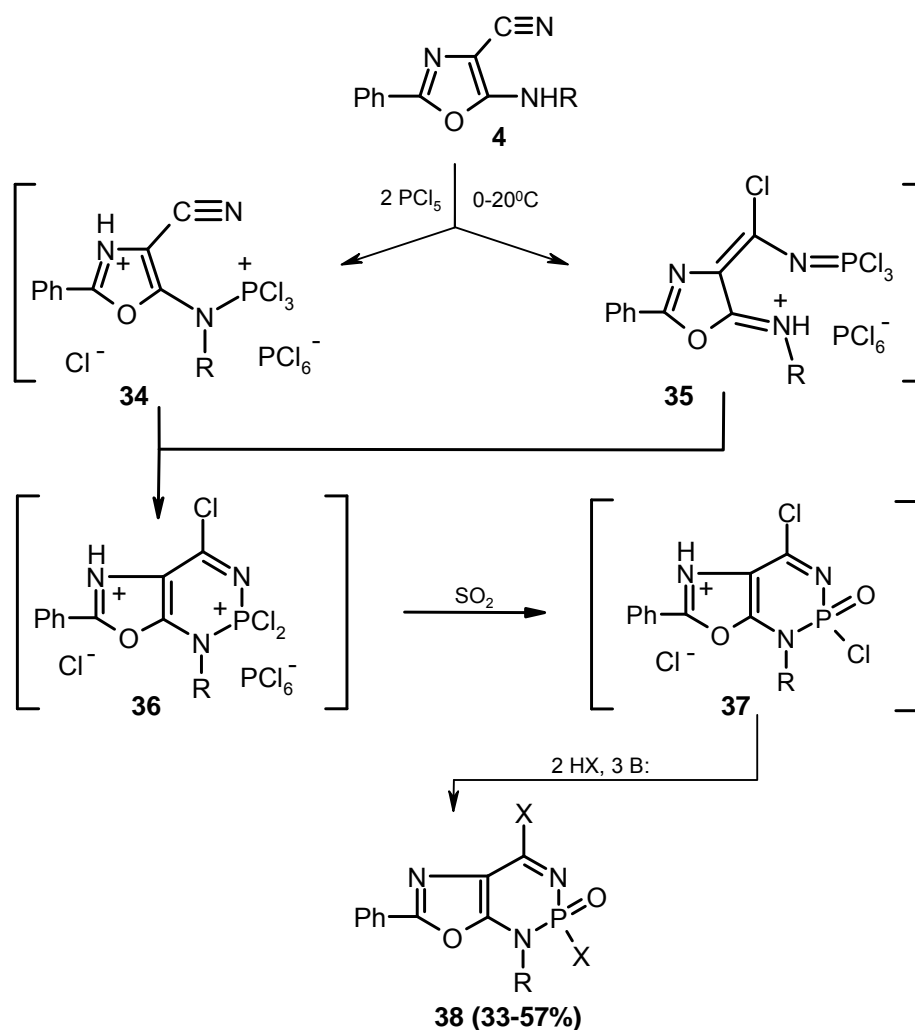
4. Створення нових оксазолоазинових систем

Крім триядерних сполук (**32**, **33**), в яких до піримідинового кільця анельовані піразольний і оксазольний фрагменти (схема 9), нами одержані на основі доступних 5-алкіламіно-2-феніл-4-ціано-1,3-оксазолів (**4**) перші представники нової двоядерної фосфо-

ровмісної системи, котра включає оксазольне кільце, яке анельоване до 1,2-дигідро-1,3,2-діазафосфінового угруповання (схема 10).

Безпосередні продукти взаємодії заміщених оксазолів (**4**) з пентахлоридом фосфору не вдалося виділити в індивідуальному стані, але при подальшій обробці їх сірчистим газом, а потім N- або S-нуклеофілами утворюються з помірними виходами конденсовані сполуки (**38**). Будову однієї з них (**38**, R=PhCH₂, X=MeNH) вдалося однозначно встановити за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 2). Цікаво, що центральна біциклічна система N(1-3)O(3)C(1-4) майже планарна, а атом фосфору виходить з цієї площини на 0.174 Å.

Схема 10



R = Me, PhCH₂; X = MeNH, PhCH₂NH, O(CH₂)₄N, (CH₂)₄N, PhCH₂S, 4-MeC₆H₄S.

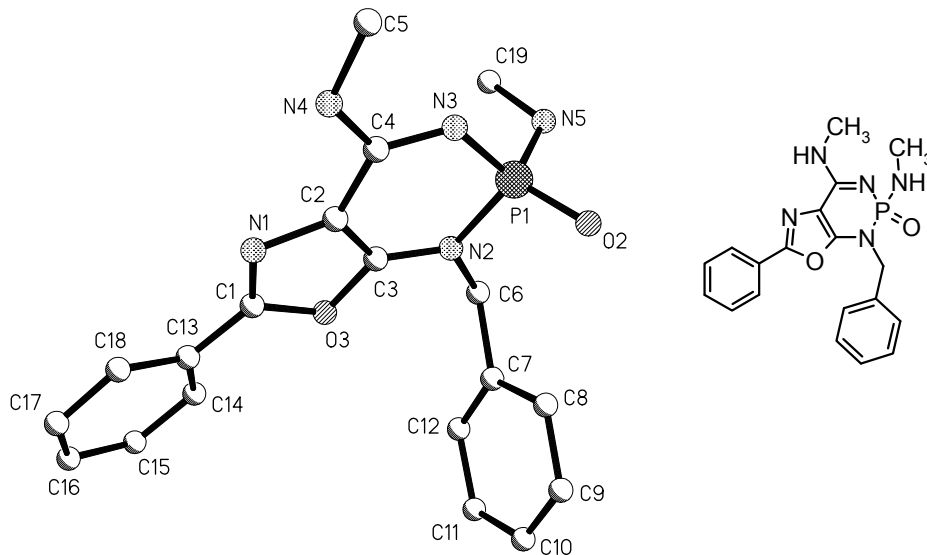


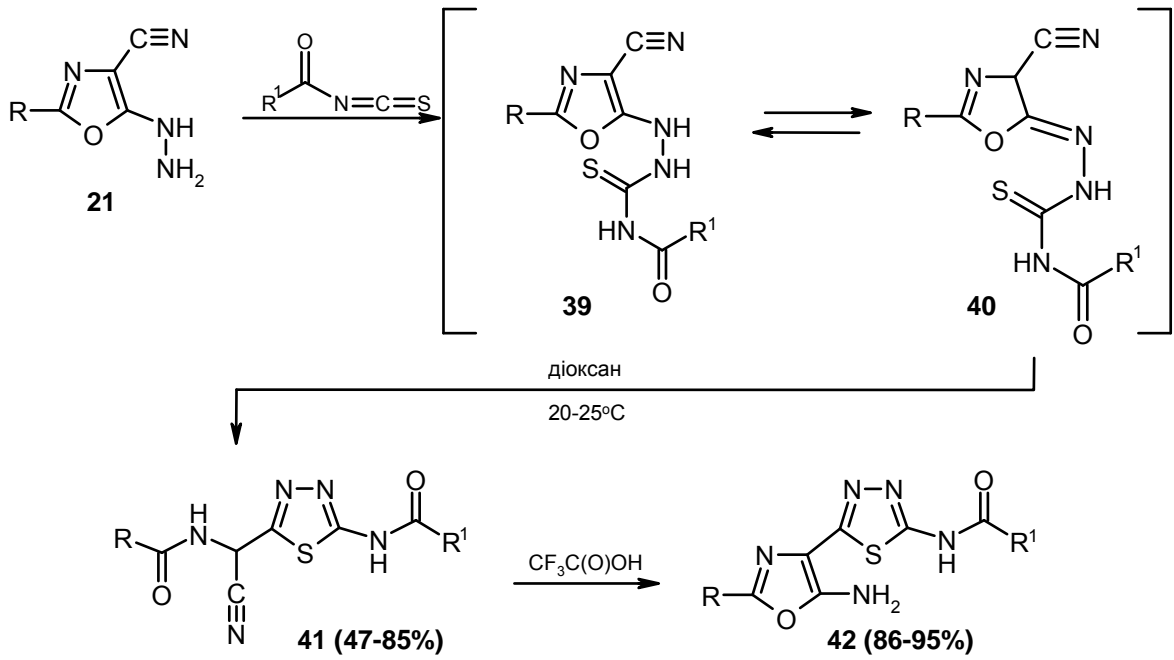
Рис. 2. Загальний вигляд молекули 1-бензил-2,4-ди(метиламіно)-6-феніл-1,2-дигідро-[1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,3,2]діазафосфінін-2-ону (**386**) за даними РСД

На перший погляд здається, що цей процес – частковий випадок добре дослідженої циклоконденсації β -енамінонітрилів з пентахлоридом фосфору. Проте в сполуках (**4**) немає первинної аміногрупи і тому проміжні продукти їх фосфорилювання можуть суттєво відрізнятися від сполук, одержаних при дії пентахлориду фосфору на субстрати з характерним угрупованням $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$. Незважаючи на невисокі виходи кінцевих продуктів, препаративна цінність складного перетворення (**4**) \rightarrow \rightarrow (**38**) не викликає сумніву, бо похідні 1,2-дигідро- $2\lambda^5$ -[1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,3,2]діазафосфініну мають у своєму складі кілька біофорних фрагментів і тому заслуговують подальшого дослідження.

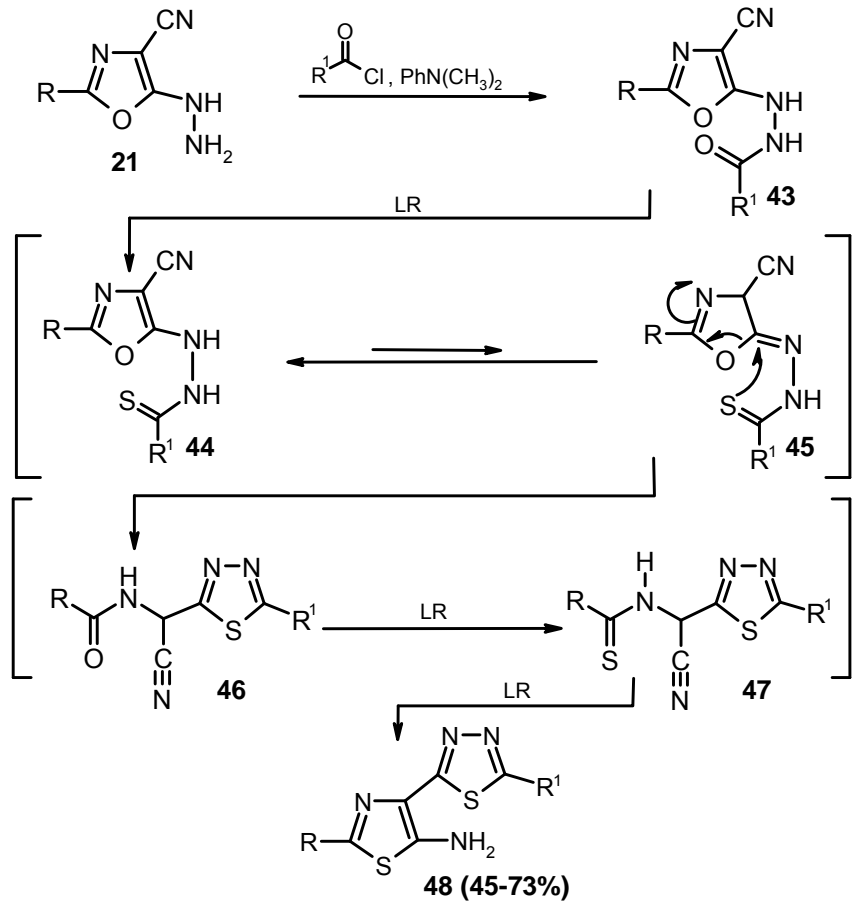
5. Рециклізації деяких похідних 5-гідразино-1,3-оксазолу

На схемі 11 наведена складна взаємодія доступного субстрату (**21**) з ацилізотіюціанатами. Спочатку утворюються, очевидно, очікувані продукти приєднання (**39**), котрі здатні, ймовірно, до прототропії і подальшої рециклізації (див. перетворення **21** \rightarrow **39** \rightarrow **40** \rightarrow **41** на схемі 11).

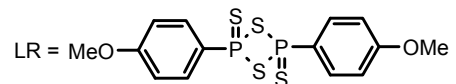
Наявність в продуктах рециклізації (**41**) фрагмента $\text{RC(O)NH}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$ підтверджено не тільки за допомогою ІЧ та ЯМР ^1H спектрів, але й доведено перетворенням (**41**) \rightarrow (**42**), яке легко відбувається у трифторооцтовій кислоті вже при 20-25 $^\circ\text{C}$.



R = Me, Ph, 4-MeC₆H₄; R' = Me, EtO, Ph.



R = Ph, 4-MeC₆H₄;
 R' = Me, 4-MeC₆H₄.



Ще одне складне перетворення, досліджене вперше нами, відбувається при взаємодії N^2 -ацильних похідних 2-арил-5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолів з реагентом Лоусона (див. перетворення **21**→**43**→**44**→**45**→**46**→**47**→**48** на схемі 12).

Цілком можливо, що в цьому процесі важливу роль відіграють прототропні таутомери (**45**), котрі містять неароматичне оксазолінове кільце, яке легко розщеплюється і в подальшому рециклізується. Будова кінцевих продуктів цього неординарного процесу не викликає сумнівів, бо встановлена за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 3).

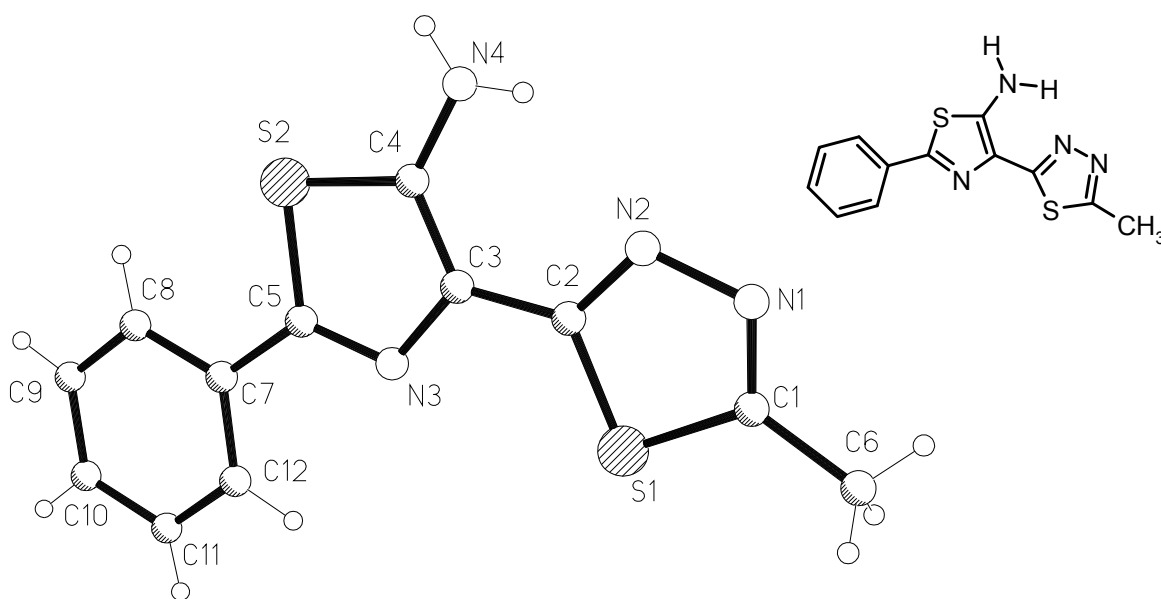


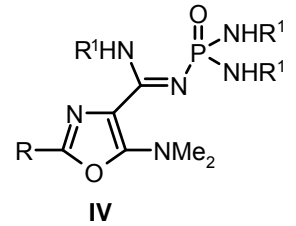
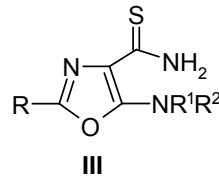
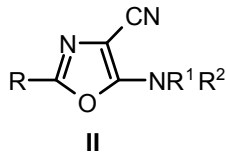
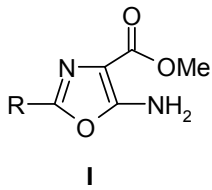
Рис. 3. Загальний вигляд молекули 5-аміно-4(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-феніл-1,3-тіазолу (**48a**) за даними РСД

6. Потенційні та реальні біорегуляторні властивості нових похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів

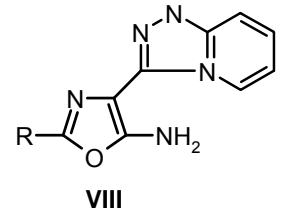
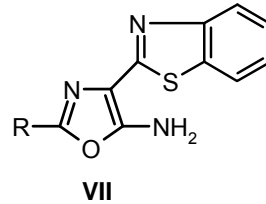
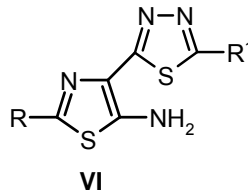
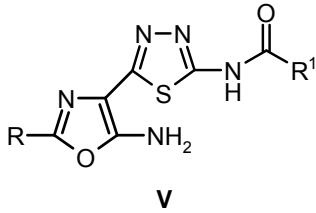
Підсумовуючи результати пошуків нових підходів до синтезу похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, які розглянуті у попередніх розділах, слід зазначити, що вони привели до **XVII** типів похідних різноманітних гетероциклічних систем, котрі можна розділити на п'ять груп (схема 13).

Перша група цих сполук (**I-IV**) включає 4-функціоналізовані похідні 5-аміно- або 5-гідразино-1,3-оксазолу, що містять біля центра C^4 біофорні залишки: $C(O)OMe$, CN , $C(S)NH_2$, $C(NHalk)=NP(O)(NHalk)_2$ та ін. До другої групи віднесені похідні 5-аміно-1,3-оксазолу (**V,VI,VIII**) та 5-аміно-1,3-тіазолу (**VI**), що містять в положенні 4 гетерильні фрагменти, які включають 1,3,4-тіадіазольну, бензотіазольну та 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридинову системи.

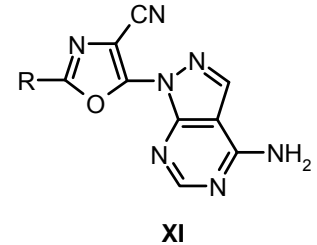
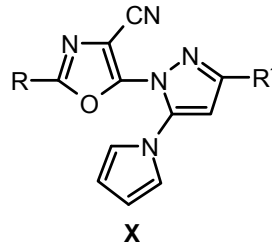
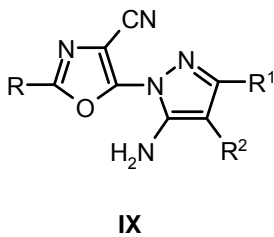
Перша група



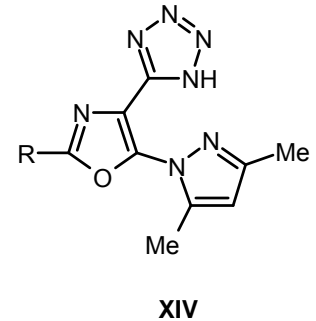
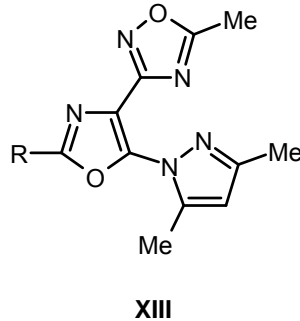
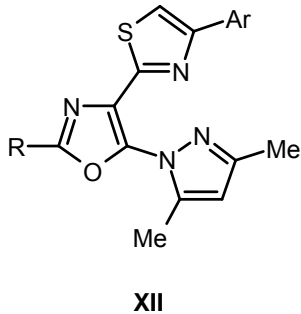
Друга група



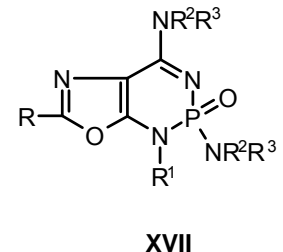
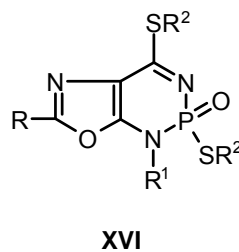
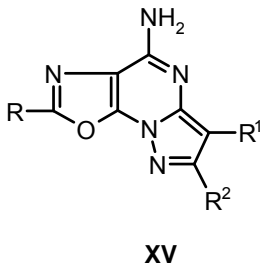
Третя група



Четверта група

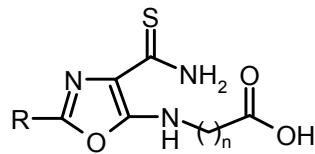


П'ята група



Третю групу складають похідні 4-ціано-1,3-оксазолу (**IX-XI**), котрі містять біля центра С⁵ заміщені піразолільні та піразоло[3,4-*d*]піримідильні фрагменти. Разом з цим сполуки четвертої групи (**XII-XIV**), крім оксазольного кільця, мають у своєму складі ще два азолільних залишки. До п'ятої групи віднесені сполуки (**XV-XVII**), в яких оксазольне кільце анецьоване до піразоло[1,5-*a*]піримідиної або 1,2-дигідро-1,3,2-діазафосфінової системи.

Порівняння структури цих сполук і відомих біорегуляторів, що містять не тільки оксазолне кільце, але й інші азольні та азинові фрагменти, показало явну перспективність пошуку серед сполук (**I-XVII**) бактерицидів, антибластичних і антивірусних засобів, анальгетиків, імуномодуляторів, фунгіцидів, інсектицидів та препаратів ще багатьох видів біологічної дії. На жаль, здійснити широкомасштабні дослідження біологічних властивостей значної кількості нових похідних азотистих гетероциклів в рамках цієї роботи було неможливо. Тому основну увагу прийшлося зосередити лише на пошуку судинорозширюючих препаратів та специфічних інгібіторів протеїнкінази СК2 серед деяких похідних 5-аміно-1,3-оксазолу загальної формули:



Серед досліджених нами речовин сполуки з фрагментом β -аланіну ($n=2$) та γ -аміномаєляної кислоти ($n=3$) ідентифіковані як специфічні інгібітори протеїнкінази СК2 людини. Вони також викликають релаксацію попередньо скорочених фенілефріном каротидних артерій кроликів. Найбільшу вазодилатуючу активність проявила речовина з фрагментом γ -аміномаєляної кислоти в діапазоні концентрацій $10 \div 100$ мкМ. Цікаво, що зменшення кількості метиленових груп у вищенаведеній структурі помітно знижує вазодилатуючу дію. Проте детальне дослідження закономірностей „структура-активність” для цих сполук та багатьох інших похідних оксазолу ще попереду.

ВИСНОВКИ

1. Узагальнення результатів дисертаційної роботи свідчить про те, що перетворення 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів з електроноакцепторними залишками в положенні 4 надзвичайно різноманітні і приводять до похідних не тільки оксазолу, але й піразолу, тіазолу, 1,2,4-оксадіазолу, 1,3,5-тіадіазолу, тетразолу та ряду конденсованих гетероциклічних систем. Деякі з них подібні за своєю будовою на відомі біоактивні препарати, бо містять ті ж самі біофорні гетероциклічні ядра, а також біогенні функціональні групи, що дозволяє віднести їх до потенційних біорегуляторів різної дії.

2. Показано, що доступні поліцентрові реагенти типу $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{NHCOR}$ спрямовано взаємодіють з гідроксиамінами, алкоксиамінами, N,N-дизаміщеними діамінами та амінокислотами: гліцином, β -аланіном, γ -аміномаєляною кислотою і орнітином. В результаті одержані нові похідні 5-аміно-4-ціано-1,3-оксазолу з біофорними та транспортними групами.

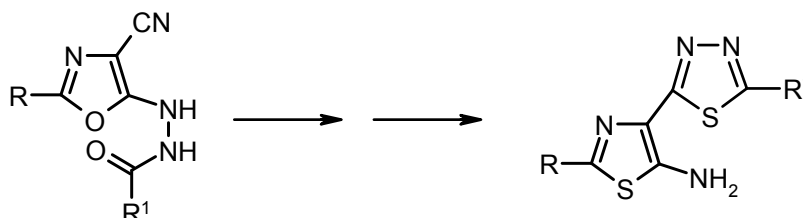
3. Знайдено, що вказані вище реагенти придатні для препаративних синтезів не тільки 5-аміно-4-ціано-1,3-оксазолів, але й подібних похідних оксазолу, що містять в положенні 4 реакційноздатні групи: $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $\text{CCl}=\text{NP}(\text{O})\text{Cl}_2$ та ін.

4. Встановлено, що 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрили за допомогою нескладних реакцій легко перетворюються у нові 5-аміно-4-гетерил-1,3-оксазоли, в яких біля центра C⁴ знаходяться біофорні залишки 4-арилтіазолів, бензотіазолу та 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридину.

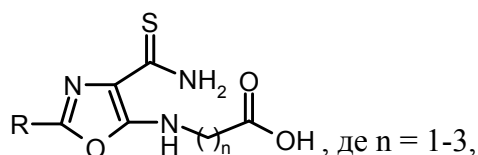
5. Доведено, що при послідовній обробці 5-алкіламіно-4-ціано-1,3-оксазолів пентахлоридом фосфору, сірчистим газом, а потім N- або S-нуклеофілами одержуються відповідні похідні нової конденсованої фосфоровмісної системи, в якій оксазольне кільце анецьоване до 1,2-дигідро-1,3,2-діазафосфінінового фрагмента, що однозначно встановлено за допомогою хімічних та рентгеноструктурних досліджень.

6. З'ясовано, що в доступних 2-R-5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолах нітрильна група проявляє лише слабку реакційну здатність, яка суттєво зростає після їх обробки ацетилацетоном. При цьому електронодонорна гідразиногрупа перетворюється в електронодефіцитний залишок 3,5-диметилпіразолу, котрий активує нітрильну групу в реакціях приєднання сірководню, гідроксиламіну та азотистоводневої кислоти.

7. Знайдено, що взаємодія 5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолів з хлорангідрідами карбонових кислот в присутності N,N-диметиланіліну проходить регіоселективно і дає, головним чином, продукти N²-ацилювання, котрі своєрідно взаємодіють з реагентом Лоусона. При цьому, поряд з процесами тіонування, проходить розщеплення оксазольного кільця і подальша циклізація за схемою:



8. Експериментальне дослідження вазодилатуючих властивостей ряду заміщених оксазолів з фрагментами різних амінокислот загальної формули :



показало, що одна з цих сполук з фрагментом γ -аміномасляної кислоти ($n=3$) проявила значний вплив на тонус ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів. До того ж ця сполука специфічно пригнічувала *in vitro* протеїнкіназу СК2 людини, що стимулює подальші дослідження біорегуляторних властивостей не тільки вказаних вище субстратів, але й багатьох інших похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шаблыкин О.В. Циклоконденсация 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов с 2-гидразинопиридином / О.В. Шаблыкин, А.Н. Василенко, В.С. Броварец // Журн. общ. хим. - 2006. - Т.76, вып. 11. - С. 1926-1927.
2. Шаблыкин О.В. Взаимодействие 2-арил(метил)-5-гидразино-4-циано-1,3-оксазолов с ацилизоцианатами / О.В. Шаблыкин, А.В. Головченко, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. - 2007. - Т.77, вып. 5. - С. 837-841.
3. Шаблыкин О.В. Новые превращения 5-гидразино-2-фенил-4-циано-1,3-оксазола / О.В. Шаблыкин, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. - 2007. - Т.77, вып. 5. - С. 842-845.
4. Шаблыкин О.В. Синтезы новых производных 5-амино-1,3-оксазола на основе 2-бензоил-3,3-дихлоракрилонитрила / О.В. Шаблыкин, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. - 2007. - Т.77, вып. 7. - С. 1226-1227.
5. Шаблыкин О.В. Превращения 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов в замещенные 4-амино[1,3]оксазоло[4,5-*e*]пиразоло[1,5-*a*]пиримидины / О.В. Шаблыкин, В.С. Броварец // Журн. общ. хим. - 2007. - Т.77, вып. 8. - С. 1403-1404.
6. Shablykin O.V. Peculiar Reaction of N²-Acyl-5-hydrazino-1,3-oxazole-4-carbonitriles with the Lawesson Reagent / O.V. Shablykin, V.S. Brovarets, E.B. Rusanov, B.S. Drach // Heteroatom Chem. - 2007. - Vol.18, N 7. - P. 782-785.
7. Шаблыкин О.В. Три типа взаимодействия 5-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-2-фенил-4-циано-1,3-оксазола и его аналогов с азотистыми основаниями / О.В. Шаблыкин, В.С. Броварец, Э.Б. Русанов, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. - 2008. - Т.78, вып. 4. - С. 674-679.
8. Shablykin O.V. A Facile Synthesis of New 1,2-Dihydro-2λ⁵-[1,3]oxazolo[5,4-*d*][1,3,2]diazaphosphinine Derivatives Starting from 2-Benzoylamino-3,3-dichloroacrylonitrile / O.V. Shablykin, A.A. Gakh, V.S. Brovarets, E.B. Rusanov, B.S. Drach // Heteroatom Chem. - 2008. - Vol.19, N 5. - P. 506-511.
9. Шаблыкін О.В. Пошук специфічних інгібіторів протейнінази СК2 та вазоактивних сполук серед похідних 5-аміно-1,3-оксазолів / О.В. Шаблыкін, О.П.Кухаренко, І.Н. Яковенко, С.М. Ярмолук, В.С. Броварець // *Ukrainica Bioorganica Acta*. - 2008. - Vol.6, N 1. - P. 28-36.
10. Шаблыкін О.В. Нові перетворення похідних 5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолу / О.В. Шаблыкін, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Тези доповідей на III Всеукраїнській конференції „Домбровські хімічні читання 2007”. – Тернопіль. - 2007. - С. 23.
11. Драч Б.С. Нові напрямки застосування похідних „хлоральамідів” в побудові гетероциклічних систем / Б.С. Драч, С.В. Попільниченко, В.М. Свиріпа, Б.А. Демидчук, О.В. Шаблыкін, В.С. Броварець // Тези доповідей на XXI Українській конференції з органічної хімії. – Чернігів. - 2007. - С. 32.
12. Шаблыкін О.В. Взаємодія похідних 5-аміно-2-феніл-4-ціано-1,3-оксазолу з пентахлоридом фосфору / О.В. Шаблыкін, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Тези доповідей на XXI Українській конференції з органічної хімії. – Чернігів. - 2007. - С. 363.

13. Shablykin O.V. Interaction of 5-Alkylamino-2-aryl-4-cyano-1,3-oxazoles with Phosphorus Pentachloride / O.V. Shablykin, A.V. Golovchenko, O.P. Mityukhin, V.S. Brovarets // XV-th International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. - S.-Petersburg. - 2008. - P. 221.
14. Drach B.S. New Avenues of Application of Phosphorus-Containing Reagents in Heterocyclic Synthesis / B.S. Drach, V.S. Brovarets, B.A. Demydchuk, O.V. Shablykin // XV-th International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. - S.-Petersburg. - 2008. - P. 17.

АНОТАЦІЯ

Шабликін О.В. Синтези похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів з потенційними біорегуляторними властивостями. – 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, 2008.

Дисертація присвячена розробці зручних синтезів нових типів похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, які перспективні для пошуку біорегуляторів різної дії. Проведена модифікація азотовмісних груп біля центра C⁵, а також електроноакцепторних залишків в положенні 4 оксазольного кільця. Серед важливих наукових здобутків слід відзначити:

- 1) значне розширення сфери циклоконденсацій 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів з азотистими основами і амінокислотами;
- 2) розробку зручних підходів до введення різноманітних гетерильних залишків в положення 4 і 5 оксазольного кільця;
- 3) встановлення напрямку складної взаємодії N²-ацильних похідних 5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолу з реагентом Лоусона;
- 4) синтез похідних нової гетероциклічної системи, в якій оксазольне кільце анельоване до 1,2-дигідро-1,3,2-діазафосфінінового фрагмента.

В результаті цих досліджень вдалося одержати численні нові похідні різноманітних азагетероциклів. Порівняння їх з відомими біорегуляторами дозволило прогнозувати високу біофорність синтезованих сполук, яка в деяких випадках була підтверджена експериментально.

Ключові слова: заміщені 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазоли, похідні піразолу, тіазолу, 1,2,4-оксадіазолу, 1,3,5-тіадіазолу і тетразолу, оксазолоазинові системи, інгібітори протеїнкінази СК-2, вазодилататори.

АННОТАЦИЯ

Шаблыкин О.В. Синтезы производных 5-амино- и 5-гидразино-1,3-оксазолов с потенциальными биорегуляторными свойствами. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия. - Институт биоорганической химии и нефтехимии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2008.

Диссертация посвящена разработке удобных способов синтеза производных 5-амино- и 5-гидразино-1,3-оксазолов, перспективных для поиска биорегуляторов различного действия. В процессе выполнения этой работы удалось решить задачи:

- 1) разработать удобные подходы для введения биофорных ациклических и гетероциклических остатков в положение 4 5-амино-1,3-оксазольной системы;
- 2) осуществить синтезы новых 5-азилил- и 4,5-диазилил-1,3-оксазолов на основе доступных производных 5-гидразино-1,3-оксазола;
- 3) синтезировать новые конденсированные гетероциклические системы, содержащие фрагмент 5-амино-1,3-оксазола;
- 4) провести сравнение структуры синтезированных гетероциклических соединений и полученных ранее биоактивных препаратов, что позволило обосновать перспективность поиска среди новых производных азотистых гетероциклов бактерицидов, антибластических и противовирусных средств, анальгетиков, иммуномодуляторов, инсектицидов и фунгицидов.

Так, впервые исследованы циклоконденсации 2-ациламино-3,3-дихлоракирилонитрилов с разнообразными аминокислотами, разработаны удобные способы для введения реакционноспособных групп в положение 4 оксазольного кольца, а также осуществлена последовательная обработка 5-гидразино-4-циано-1,3-оксазолов сначала ацетилацетоном, а потом нуклеофильными реагентами, что оказалось ключевым подходом для синтеза целого ряда новых 4,5-диазилил-1,3-оксазолов. К тому же удалось установить направление сложного взаимодействия N^2 -ацильных производных 5-гидразино-4-циано-1,3-оксазола с реагентом Лоуссона, а также найти условия циклоконденсации 5-алкиламино-4-циано-1,3-оксазолов с пентахлоридом фосфора, что привело к получению первых производных новой гетероциклической системы, в которой оксазольное кольцо аннелировано к 1,2-дигидро-1,3,2-диазафосфининовому фрагменту.

Успешные экспериментальные поиски новых биорегуляторов среди производных 5-амино-1,3-оксазола привели к обнаружению специфических ингибиторов протеинкиназы СК-2, а также эффективного сосудорасширяющего препарата, содержащего в положении 5 оксазольного кольца фрагмент γ -аминомасляной кислоты.

Ключевые слова: замещенные 5-амино- и 5-гидразино-1,3-оксазолы, производные пиразола, тиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,5-тиадиазола и тетразола, оксазолоазинового системы, ингибиторы протеинкиназы СК-2, вазодилататоры.

ANNOTATION

Shablykin O.V. *Synthesis of 5-amino- and 5-hydrazino-1,3-oxazoles derivatives with potential bioregulator activity.* – 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, 2008.

This thesis devoted to the development of useful synthesis of new type of 5-amino- and 5-hydrazino-1,3-oxazoles derivatives, which are perspective for the searching of bioregulators with various activity.

There for modifications of nitrogen-containing groups were carried out bonded with C⁵ center, also some electron-withdrawing group substituents in a fourth position of oxazole ring. Among the most important scientific achievements we can mark such ones:

- 1) a great extended cyclocondensation possibilities of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with nitrogen bases and amino acids was realized;
- 2) useful methods for introduction of various hetaryl substituents in fourth and fifth positions of oxazole ring was developed;
- 3) derivatives of new heterocyclic system, in which oxazole ring was annelated to 1,2-dihydro-1,3,2-diazaphosphoninic fragment are synthesized;
- 4) the path of complicated interaction of N²-acyl derivatives of 5-hydrazino-4-cyano-1,3-oxazoles with Lawessons reagent was determined.

As a result of these investigations a number of new derivatives of various azaheterocycles were obtained.

Comparison of our compounds with known bioregulators permits to forecast high pharmacological properties of synthesized compounds and in some cases their biological activity was confirmed.

Keywords: substituted 5-amino- and 5-hydrazino-1,3-oxazoles, derivatives of pyrazole, thiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,5- thiadiazole, tetrazole and oxazoloazine system, inhibitor of proteinkinase CK2, vasodilators.