

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ ІМ. В. П. КУХАРЯ

Синенко Віталій Олегович

УДК 547.388 + 547.789 + 547.853

**Одержання нових біологічно активних 1,3-тіазолів
з використанням літіюючих агентів**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, професор
БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В. П. Кухаря НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ,
заступник директора з наукової роботи

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор
ОНИСЬКО Петро Петрович,
Інститут органічної хімії НАН України,
завідувач відділу хімії елементоорганічних сполук

доктор фармацевтичних наук, професор
ДЕМЧЕНКО Анатолій Михайлович,
ДУ «Інститут фармакології та токсикології
НАМН України», завідувач відділу медичної хімії

Захист дисертації відбудеться «9» листопада 2018 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України за адресою 02094, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України.

Автореферат розісланий «4» жовтня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Синтез нових низькомолекулярних синтонів гетероциклічної природи є актуальним завданням сучасної органічної та біоорганічної хімії. Це в повній мірі відноситься і до похідних 1,3-тіазолу, що викликано широким спектром біологічної активності як природних, так і синтетичних сполук на його основі. Особлива увага на сьогоднішній день приділяється отриманню поліфункціональних 1,3-тіазолів, які можуть бути використані для подальшої модифікації з метою отримання бібліотек для скринінгу і пошуку серед них біологічно активних сполук. Методи синтезу похідних 1,3-тіазолу можна розділити на дві групи: (1) циклізації ациклічних реагентів з утворенням тіазольного циклу з певними замісниками в положеннях 2, 4 і 5; (2) безпосереднє введення функціональних груп у сформовану тіазольну систему. Оскільки вже синтезовано велику кількість різноманітних тіазольних білдинг-блоків, комерційно доступних, або які легко отримати, то для одержання нових функціоналізованих тіазолів все частіше використовується функціоналізація вже сформованого 1,3-тіазольного гетероциклу. Серед різних підходів до функціоналізації 1,3-тіазолів металювання являється найбільш потужним методом. Він дає можливість синтезувати такі тіазоли, які не можуть бути отримані іншими методами.

Суть нашої роботи полягає у розробці нових підходів до синтезу невідомих раніше 2,5- та 2,4-дифункціоналізованих і трифункціоналізованих 1,3-тіазолів з використанням літіюючих реагентів, модифікації отриманих сполук фармакофорними замісниками з метою пошуку біорегуляторів різної дії.

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 ім. В. П. Кухаря НАН України 2013-2016 рр. «Синтез та дослідження нових похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема 2.1.10.11-10, № держреєстрації 0110U000373), «Синтез нових біоактивних похідних азагетероциклів та дослідження їх властивостей» (тема 2.1.10.11-15, № держреєстрації 0115U002587), «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей та механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657).

Мета і завдання дослідження. Основна мета нашої роботи полягала у розробці препаративних методів синтезу невідомих раніше 2,5- та 2,4-дифункціоналізованих і трифункціоналізованих 1,3-тіазолів з використанням літіюючих реагентів, а також в проведенні модифікації отриманих сполук фармакофорними замісниками з метою пошуку нових біорегуляторів. Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- дослідити реакції літіювання в 1,3-тіазольному кільці з використанням літіюючих реагентів – *n*-бутиллітію, *трет*-бутиллітію та діізопропіламідю літію;
- дослідити реакції утворених літійпохідних 1,3-тіазолу з різними електрофілами, та отримати нові функціоналізовані тіазоли;

- синтезувати ряд ізомерних дифункціоналізованих 1,3-тіазолів, цінних для подальшої модифікації та біологічних випробувань.
- модифікувати отримані нами функціоналізовані 1,3-тіазоли фармакофорними замісниками;
- довести будову отриманих сполук сучасними фізико-хімічними методами дослідження;
- провести QSAR аналіз тіазоловмісних похідних ізоніазиду;
- отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей синтезованих речовин.

Об'єкт дослідження – моно-, ди- та трифункціональнозаміщені 1,3-тіазоли.

Предмет дослідження – нові потенційні біорегулятори тіазольного ряду, одержані з використанням реакцій літіювання 1,3-тіазольного кільця.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), хромато-мас-спектрометрія (визначення чистоти та маси молекулярних іонів отриманих речовин).

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано загальний підхід для отримання похідних 1,3-тіазолу з гідроксиалкільними замісниками в положеннях 2 і 5 кільця, що було використано для синтезу невідомих раніше діолів, які містять первинну або вторинну спиртові групи.

Вивчено реакції СН-літіювання і бром-літій обміну в 1,3-тіазольному кільці з метою отримання нових похідних тіазолу. Розроблено препаративні методи синтезу невідомих раніше ди- та трифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів.

Синтезовано ряд невідомих раніше ізомерних дифункціоналізованих 1,3-тіазолів, що є цінним для подальшої модифікації та біологічних випробувань.

Вперше досліджено реакції літіювання 2-бромо-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу за допомогою діізопропіламіду літію в положення 5 тіазольного кільця та дилітіювання за допомогою трет-бутиллітію в положення 2 та 5. Останній випадок є першим прикладом одночасного СН-літіювання та бром-літій обміну в 1,3-тіазольному циклі. При обробці утворених літійованого та дилітійованого тіазолів різними електрофілами синтезовано з високими виходами ряд невідомих раніше трифункціоналізованих 1,3-тіазолів.

Проведена модифікація отриманих сполук фармакофорними групами, в результаті отримано нові похідні 1,3-тіазолу, які представляють інтерес як потенційні біоактивні речовини.

З метою пошуку речовин, активних проти штамів *Mycobacterium tuberculosis*, було проведено QSAR прогнозування, відібрано та синтезовано ряд нових функціоналізованих тіазолів, що містять в своєму складі залишок ізоніазиду.

Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих похідних 1,3-тіазолу. Серед них знайдено сполуки, які проявляють протитуберкульозну активність проти штаму H37Rv та мультирезистентного штаму (HR), а також протипухлинну активність проти різних ліній ракових клітин.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці препаративних методів синтезу нових ди- та трифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів, мо-

дифікації їх фармакофорними замісниками, серед яких варто вести пошук препаратів різної біологічної дії.

Особистий внесок здобувача. Експериментальна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Постановка задачі та обговорення результатів роботи проведені з науковим керівником. Дослідження протипухлинної активності здійснено разом з Національним інститутом раку США (National Cancer Institute of Heals, USA) в рамках Development Therapeutic Program. QSAR прогнозування виконано разом з к. х. н. В. В. Ковалішиним. Вивчення протитуберкульозної активності нових сполук групи ізоніазидів проти культури штамів *Mycobacterium tuberculosis* виконано разом з к. м. н. В. М. Благодатним – доцентом кафедри мікробіології і епідеміології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Визначення гострої токсичності нових сполук групи ізоніазидів на моделі гідробіонта *D. magna* виконано разом з к. б. н. Д. М. Годиною та к. б. н. Л. О. Метелицею. Молекулярні дослідження за допомогою докінгу сполук з InhA проведені разом з Julie Grouleff (Drug Discovery Program, Ontario Institute for Cancer Research), Gennady Poda (Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto) та к. б. н. І. В. Семенютою.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології» (Київ, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Концепція сталого розвитку та її реалізації в освіті», присвяченій 75-річчю хіміко-біологічного факультету ТНПУ ім. Володимира Гнатюка (Тернопіль, 2015); XIX Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 2017); VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2017» (Яремче, 2017).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 10 праць, з них 6 статей у провідних фахових журналах та 4 тези наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, який включає 177 найменувань.

У першому розділі зроблено огляд літератури щодо функціоналізації 1,3-тіазольного гетероциклу з використанням металюючих реагентів, а також розглянуті відомі біологічно активні сполуки на їх основі. У наступних двох розділах наведені власні експериментальні дослідження. В четвертому розділі подані дані щодо біологічних досліджень синтезованих сполук.

Дисертаційна робота викладена на 151 сторінках машинопису і містить 18 таблиць, 22 схеми та 2 рисунки.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

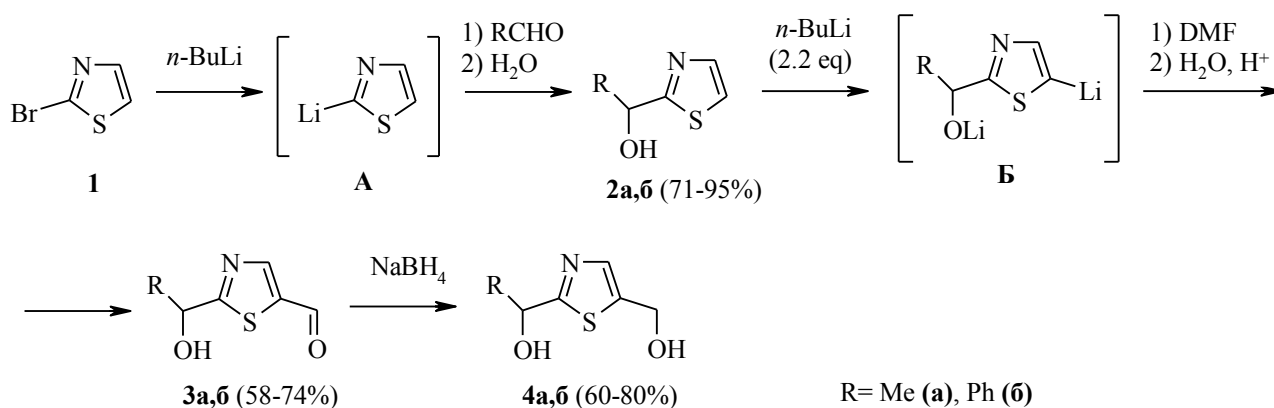
1. Синтез нових функціоналізованих 1,3-тіазолів з використанням літіюючих реагентів

1.1. Синтез ізомерних 2,5-дифункціоналізованих 1,3-тіазолів, які містять гідроксиалкільні замісники

Нами запропоновано загальний підхід до синтезу ізомерних похідних 1,3-тіазолу, що містять гідроксиалкільні групи в положеннях 2 і 5 кільця. Варто зауважити, що синтез декількох різних ізомерних сполук дозволяє зрозуміти в результаті біологічних досліджень, яким чином субстрат взаємодіє з тим чи іншим білком, яке просторове розміщення замісників буде найбільш вигідним для досягнення максимального біологічного ефекту. Для отримання таких сполук було використано реакцію літіювання 1,3-тіазольного циклу і взаємодію отриманих похідних тіазолітію з електрофілами.

В якості вихідного реагенту був використаний комерційно доступний 2-бromo-1,3-тіазол **1**. Відомо, що він реагує з *n*-бутиллітієм, утворюючи 2-тіазолілітій **A**, який легко взаємодіє з різними електрофілами. До таких реагентів відносяться альдегіди і диметилформамід. Так, при послідовній обробці тіазолу **1** *n*-бутиллітієм і альдегідами за відомою методикою були отримані сполуки **2a,b** з високими виходами. Для додаткової функціоналізації 1,3-тіазольного кільця продукти **2a,b** обробляли *n*-бутиллітієм з подальшим додаванням ДМФА. В результаті були отримані невідомі раніше альдегіди **3a,b**, які при відновленні борогідридом натрію дають діоли **4a,b** (схема 1).

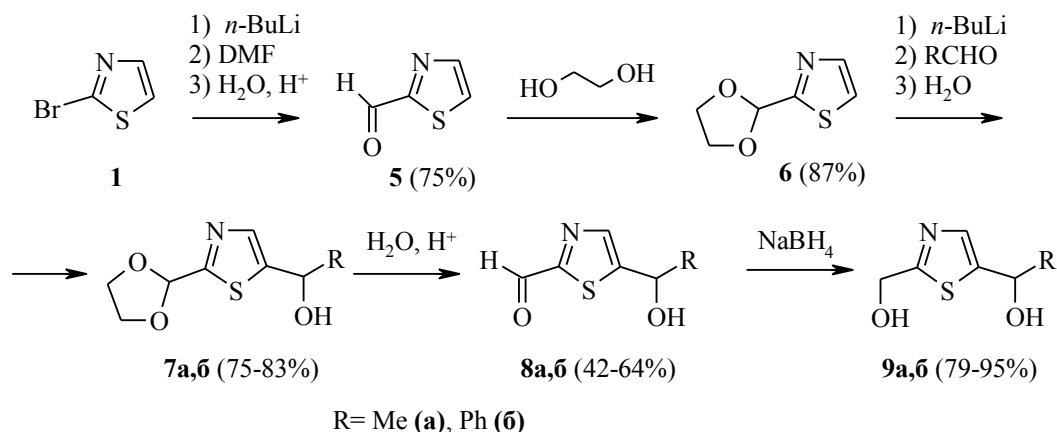
Схема 1



Для отримання ізомерних альдегідів **8a,b** та діолів **9a,b** було проведено ланцюг перетворень (**1**) → (**5**) → (**6**) → (**7**) → (**8**) → (**9**), представлений на схемі 2. Спочатку отримували відомі 1,3-тіазол-2-карбальдегід **5** і синтон **6**, який здатний селективно реагувати з *n*-бутиллітієм, утворюючи 5-літійпохідне 1,3-тіазолу. Нами вперше показано, що це літійпохідне при взаємодії з ацетальдегідом або бензальдегідом дає вторинні спирти **7a,b**. Сполуки **7a,b** в результаті гідролізу в присутності *n*-толуолсульфокислоти були перетворені в альдегіди **8a,b**, які є структурними ізоме-

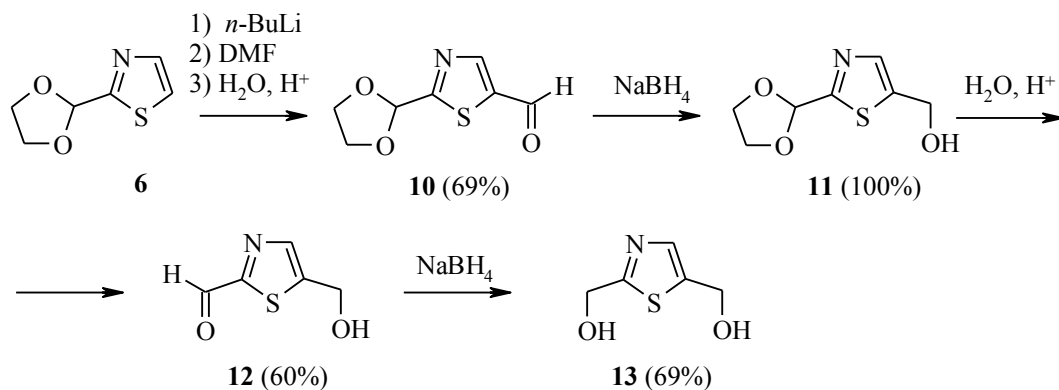
рами сполук **3a,b**. Альдегіди **8a,b**, в свою чергу, були відновлені до відповідних діолів **9a,b** за допомогою борогідриду натрію.

Схема 2



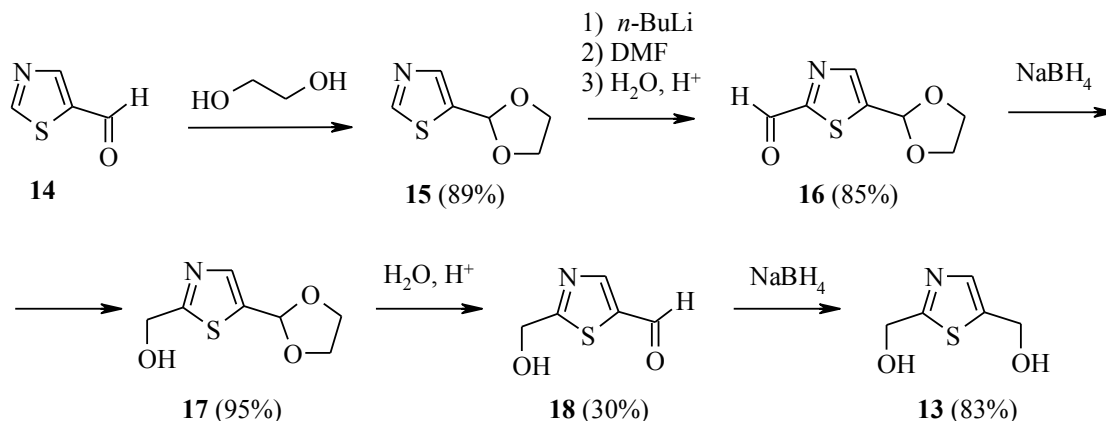
Найпростіший представник отриманих діолів – 2,5-ди(гідроксиметил)-1,3-тіазол **13** синтезований за схемою 3. З цією метою використано продукт **6**, який внаслідок стандартних реакцій **6** \rightarrow **10** \rightarrow **11** був перетворений спочатку в альдегід **12**, а потім відновлений борогідридом натрію до діолу **13**.

Схема 3



За аналогічною схемою, виходячи з доступного 1,3-тіазол-5-карбальдегіду **14**, в результаті ланцюга перетворень **14** \rightarrow **15** \rightarrow **16** \rightarrow **17** \rightarrow **18** (схема 4) було отримано 2-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбальдегід **18**, який є структурним ізомером альдегіду **12**. Альдегід **18** був відновлений до 2,5-ди(гідроксиметил)-1,3-тіазолу **13** з виходом 83%.

Схема 4



Таким чином, використовуючи реакцію літіювання похідних 1,3-тіазолу, нами запропонований універсальний метод синтезу 2,5-ди(гідроксиметил)-1,3-тіазолу **13**, а також ізомерних пар сполук **3** і **8**, **4** і **9**, **10** і **16**, **11** і **17**, **12** і **18**, що є потенційними біологічно активними речовинами. З метою пошуку нових біопрепаратів отримані речовини можуть бути легко модифіковані фармакофорними групами.

1.2. Синтез ізомерних 2,4- та 2,5-дифункціоналізованих 1,3-тіазолів, які містять хлорометильний та діоксолановий замісники

Похідні 2-, 4- і 5-форміл-1,3-тіазолу застосовуються як селективні інгібітори різних ферментів, в якості препаратів при лікуванні хвороби Крона, викликаної *E. Coli*, як селективні антагоністи сигма-рецепторів, аденозинового рецептора, нові блокатори кальцієвих каналів Т-типу. Вивчено також їх різноманітна біологічна активність.

Нами запропонований препаративний спосіб отримання чотирьох нових ізомерних дифункціональних похідних 1,3-тіазолу (**19**, **20**, **28**, **36**), які містять хлорометильну групу та діоксолановий замісник, який являє собою приховану альдегідну групу (схеми 5-8). Наявність обох груп в одній молекулі дає можливість отримати великий масив сполук для біологічного скринінгу.

Для синтезу хлорометильних похідних **19** і **20** ми використали отримані нами 5-гідроксиметил-2-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол **11** і 2-гідроксиметил-5-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол **17**. Взаємодію сполук **11** та **17** з тіонілхлоридом проводили в дихлорометані при 5 °С, сполуки **19** і **20** після очистки за допомогою колонкової хроматографії отримані у вигляді оливок з виходом 89-90% (схеми 5,.б).

Схема 5

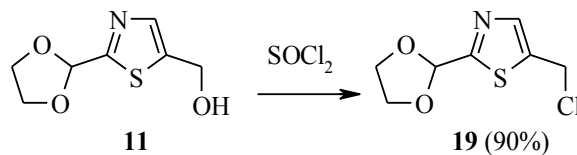
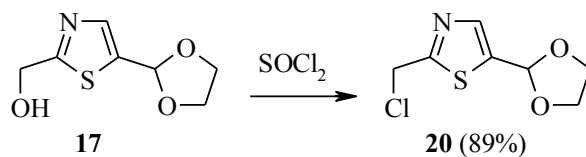


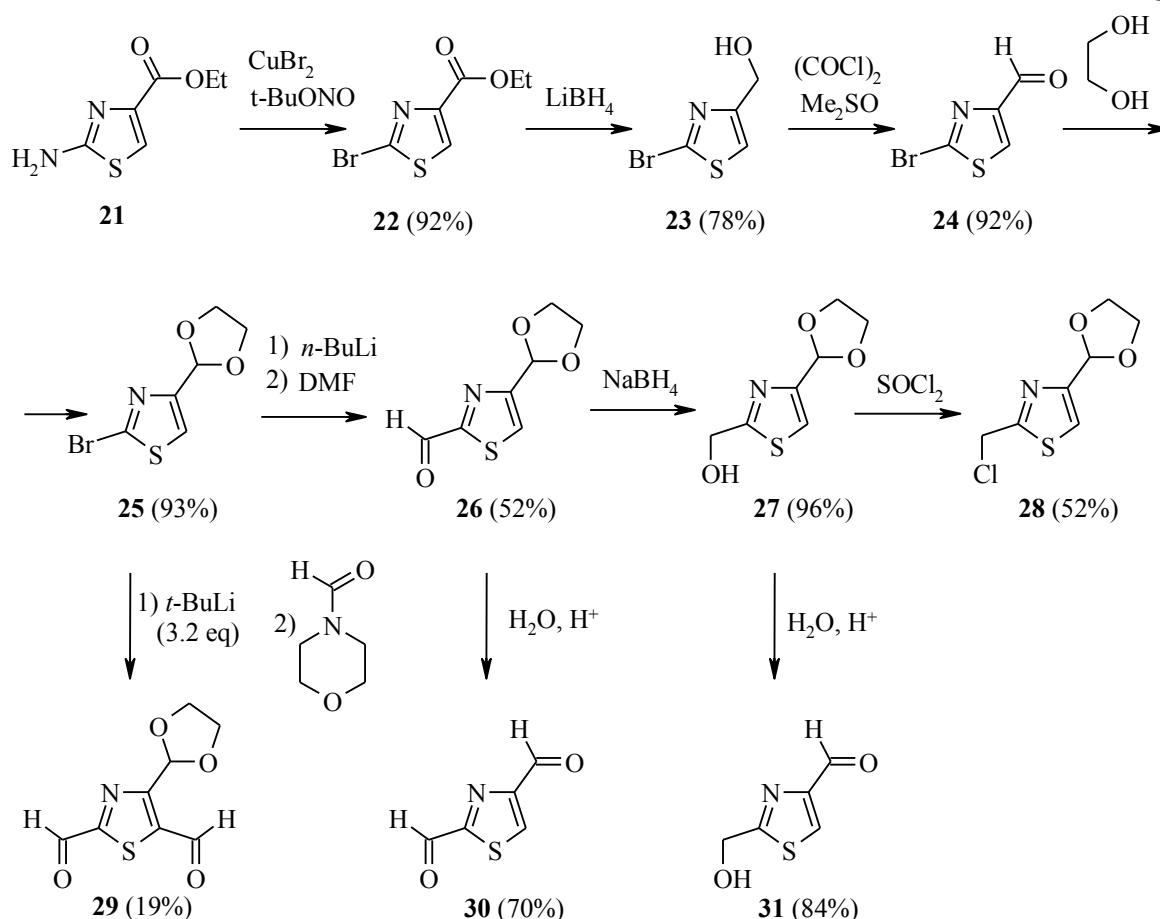
Схема 6



Для отримання 2-(хлорометил)-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу **28** ми використали доступний етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат **21**, який при дії броміду міді(II) і *трет*-бутилнітриду в ацетонітрилі був перетворений спочатку в етил 2-бromo-1,3-тіазол-4-карбоксилат **22** з виходом 88%. Останній відновлювали за допомогою борогідриду літію до (2-бromo-1,3-тіазол-4-іл)метанолу **23** з виходом 78%. Нами вперше проведено окиснення сполуки **23** по-Сверну з утворенням 2-бromo-1,3-тіазол-4-карбальдегіду **24** з виходом 92%. Слід зазначити, що сполука **24** була отримано раніше, однак із застосуванням великого розведення реакційної суміші і використанням дорогого діізобутилалюмогідриду. З метою заміни атома бромру на

альдегідну групу було проведено діоксолановий захист **24** → **25**. Подальша дія на сполуку **25** *n*-бутиллітію і ДМФА, як електрофілу, приводить до альдегиду **26** з виходом 52%. Слід зазначити, що літіювання 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу **25** сильно залежить як від природи літіюючого агента, так і від розчинника, в якому проводиться сама реакція. Так, при дії 2 молей *трет*-бутиллітію в ТГФ на сполуку **25** поряд з реакцією бром-літій обміну відбувається частково і літіювання положення 5 з утворенням діаніона, і при дії морфолін-4-карбальдегиду утворюється суміш сполук **26** і 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2,5-дикарбальдегиду **29**.

Схема 7

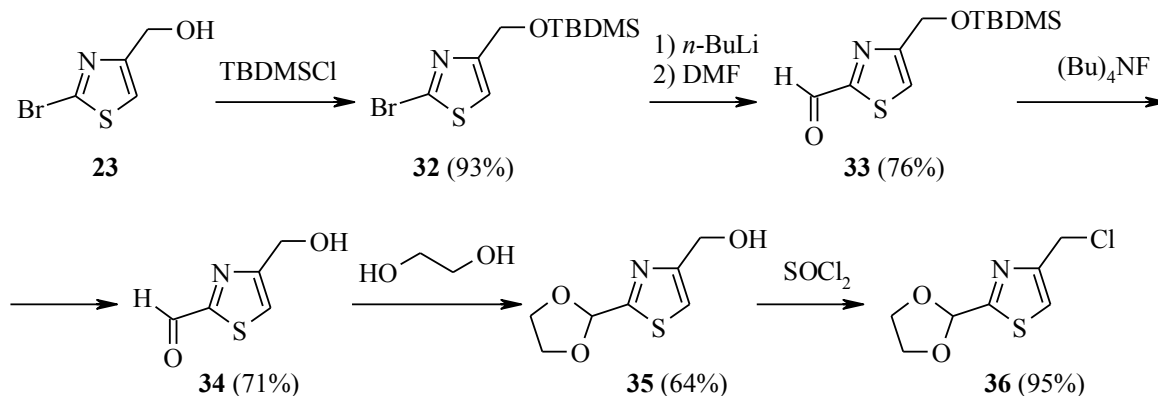


Сполука **29** є перспективним реагентом в органічному синтезі та була хроматографічно виділена з виходом 19%. Надалі альдегід **26** був відновлений до [4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]метанолу **27**, а потім дією тіонілхлориду перетворений в цільовий 2-(хлорометил)-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол **28** (схема 7). Сполуки **26** і **27** внаслідок гідролізу в присутності *n*-толуолсульфоїкислоти були перетворені відповідно у 1,3-тіазол-2,4-дикарбальдегід **30** і 2-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-4-карбальдегід **31**. Сполука **31** являється структурним ізомером альдегідів **12** і **18**.

Синтез 4-(хлорометил)-2-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу **36** представлений на схемі 8. Для цього був використаний (2-бromo-1,3-тіазол-4-іл)метанол **23**. Літіювати його двома еквівалентами *n*-бутиллітію не вдалося, так як при утворенні заряду на спиртовій групі 1,3-тіазольне кільце ставало пасивним для подальшого літіювання положення 2. Тому ми спочатку провели захист спиртової групи і отримали 2-бromo-4-({[*трет*-бутил(диметил)силіл]-окси}метил)-1,3-тіазол **32**, що дало можли-

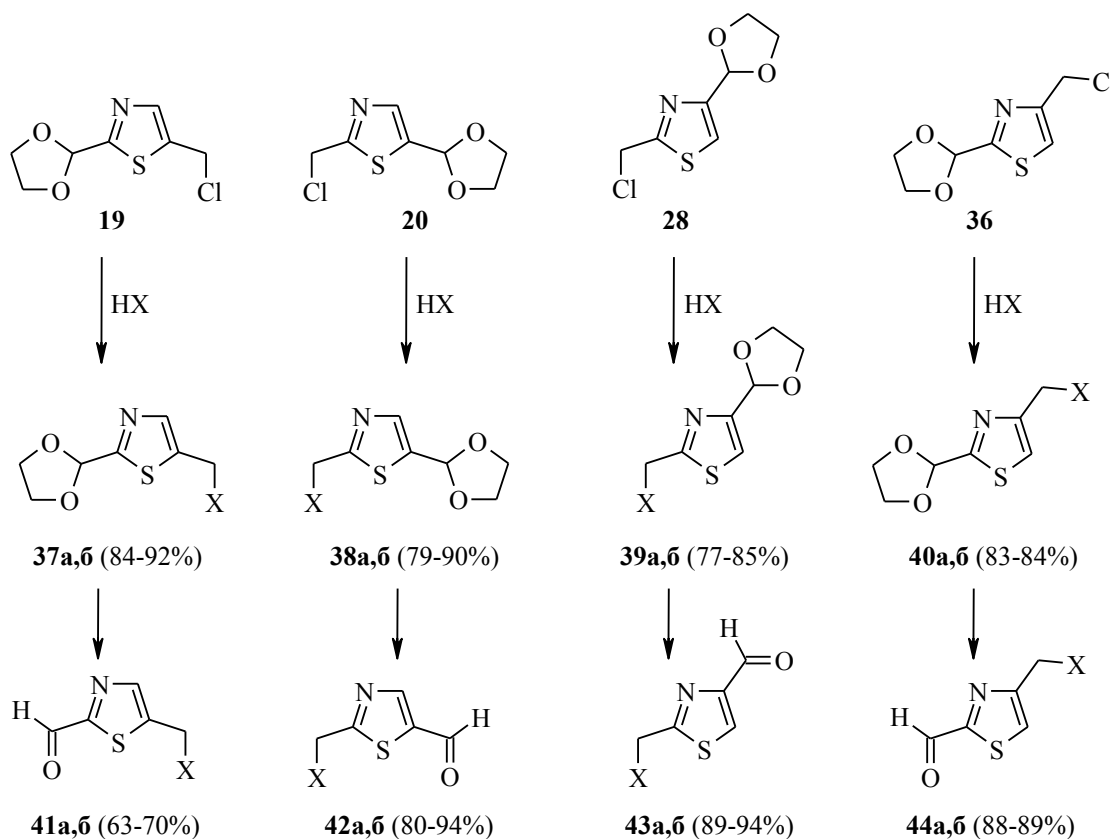
вість провести реакцію бром-літій обміну і при подальшій обробці диметилформідом отримати 4-({*трет*-бутил(диметил)силіл}-окси)метил)-1,3-тіазол-2-карбальдегід **33**. Після зняття *трет*-бутил(диметил)силільного захисту отримали 4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-карбальдегід **34**, який був перетворений у 4-гідроксиметил-2-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол **35**. Подальша обробка речовини **35** тіонілхлоридом в дихлорометані дала 4-(хлорометил)-2-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол **36** (схема 8).

Схема 8



Для демонстрації синтетичного потенціалу ізомерних хлорометильних похідних 1,3-тіазолу **19**, **20**, **28**, **36** ми провели їх реакції з метилтіолятом натрію і диметиламіном (схема 9).

Схема 9



X=NMe₂ (a), SMe (b)

В результаті було отримано ряд сполук **37-40**, які після зняття діоксоланового захисту були перетворені у відповідні альдегіди **41-44** (схема 9), які представляють собою низькомолекулярні синтони для синтезу нових похідних 1,3-тіазолу з метою пошуку серед них різних біорегуляторів. Слід зазначити також, що більшість з синтезованих сполук розчиняються у воді, що дуже зручно при біологічних дослідженнях.

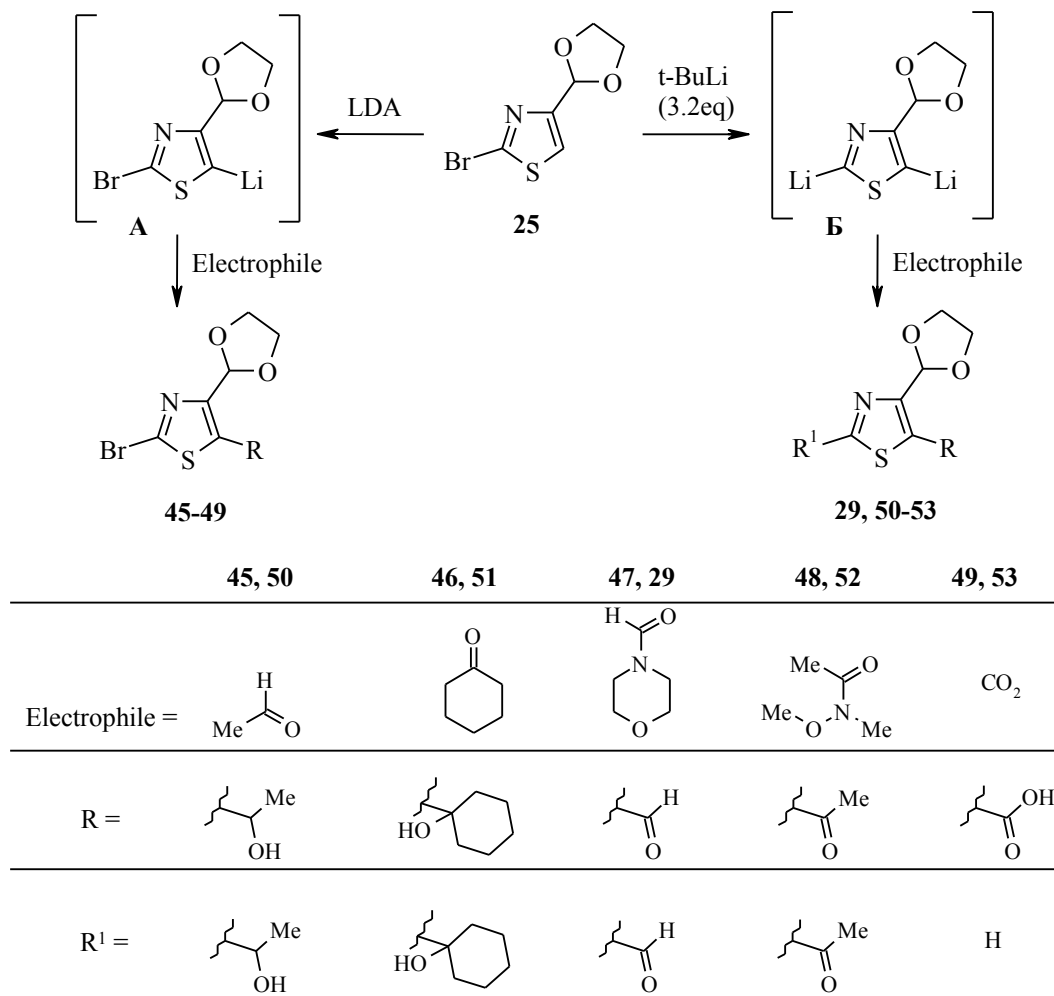
1.3. Синтез трифункціоналізованих 1,3-тіазолів

В якості об'єкта дослідження для синтезу трифункціоналізованих 1,3-тіазолів нами вибраний 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол **25**. Варто зауважити, що для металювання 2-бромпохідних 1,3-тіазолу використовують такі металюючі реагенти як LDA, $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$, TMP_2Zn . При цьому металювання відбувається по положенню 5 1,3-тіазольного кільця.

Нами показано, що літіювання 1,3-тіазолу **25** *n*-бутиллітієм відбувається по положенню 2, а подальша дія ДМФА, як електрофілу, приводить до 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2-карбальдегіду **26** (схема 7). Літіювання ж за допомогою діізопропіламід літію (LDA) відбувається по положенню 5 1,3-тіазольного циклу **A**, а у випадку літіювання *трет*-бутиллітієм утворюється 2,5-дилітійоване похідне 1,3-тіазолу **B** (схема 10). Останній випадок є першим прикладом одночасного СН-літіювання та бром-літій обміну в 1,3-тіазольному циклі.

Літіювання 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу **25** за допомогою LDA проводили в тетрагідрофурані при $-70\text{ }^\circ\text{C}$. При обробці утвореного 5-літійованого тіазолу **A** ацетальдегідом отримано 1-[2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-іл]етан-1-ол **45**, а при обробці циклогексаноном – 1-[2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-іл]циклогексан-1-ол **46** (схема 10). Для введення альдегідної групи було використано морфолін-4-карбальдегід, а для ацетильної – *N*-метокси-*N*-метилацетамід, в результаті отримані карбонільні похідні тіазолу: 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-карбальдегід **47** і 1-[2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-іл]етан-1-он **48** (схема 10). При використанні, як електрофілу CO_2 , було отримано 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту **49** (схема 10).

В літературі відомі приклади перегруповання рухливих замісників в 1,3-тіазольному гетероциклі під дією металюючих реагентів, зокрема, Halogen Dance Reaction в присутності LDA. Тому, для доказу будови отриманих сполук (**45-49**) і дослідження можливості перегруповання Halogen Dance нами було проведено літіювання 1,3-тіазолу **25** в описаних вище умовах і в якості електрофілу було використано воду. В результаті була отримана сполука, яка по всім спектральним даним відповідає 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу **25**. Отриманий результат свідчить про відсутність реакції Halogen Dance при літіюванні 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу **25** за допомогою LDA, а отже і однозначний доказ будови сполук (**45-49**).



З метою введення функціональних груп в положення 2 і 5 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу **25** нами було проведено літіювання його за допомогою *трет*-бутиллітію в тетрагідрофурані при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. При цьому утворюється дилітійпохідне 1,3-тіазолу **Б**, яке при обробці ацетальдегідом дає 1,1'-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2,5-дііл]ді(етан-1-ол) **50**, а при обробці циклогексаноном – 1,1'-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2,5-дііл]ди-(циклогексан-1-ол) **51** (схема 10). Спирти **50** та **51** являються сумішшю 2-х діастереомерів у співвідношенні 1:1 (продукт **50**), та у співвідношенні 7:3 (продукт **51**), що підтверджено спектральними даними. Для введення альдегідних груп було використано морфолін-4-карбальдегід, а для ацетильних – N-метокси-N-метилацетамід, в результаті отримані дикарбонільні похідні тіазолу: 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2,5-дикарбальдегід **29** та 1,1'-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2,5-дііл]ді(етан-1-он) **52** (схема 10). При використанні, як електрофілу CO₂, утворюється 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2,5-дикарбонова кислота, яка є не стійкою і під час виділення відбувається 2-декарбоксілювання, в результаті чого утворюється 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота **53** (схема 10).

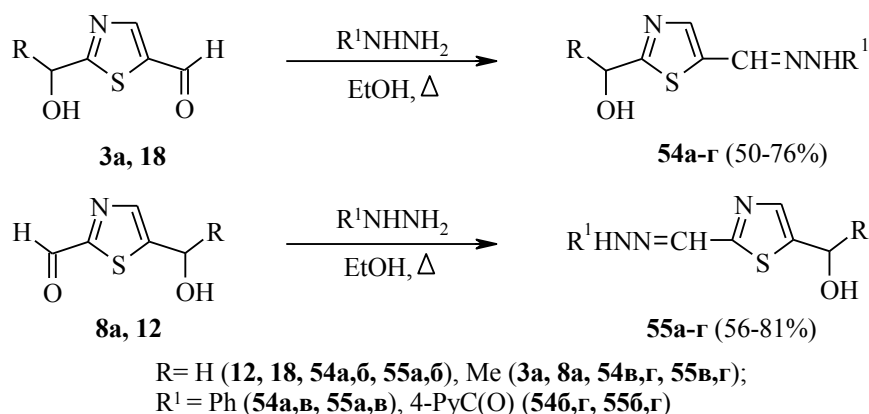
2. Модифікація 1,3-тіазолів фармакофорними замісниками

2.1. Синтез нових похідних 1,3-тіазолу на основі 2-гідроксиалкіл-1,3-тіазол-5-карбальдегідів і 5-гідроксиалкіл-1,3-тіазол-2-карбальдегідів

2-Гідроксиалкіл-1,3-тіазол-5-карбальдегіди **3а**, **18** і 5-гідроксиалкіл-1,3-тіазол-2-карбальдегіди **8а**, **12** були введені в реакцію з фенілгідрaziном, ізоніазидом, N-заміщеними роданінами, а також в реакцію Біджінеллі з ацетооцтовим естером і сечовиною. Такі реакції приводять до очікуваних продуктів – гідразонів **54**, **55** (схема 11), роданінів **56**, **57** (схема 12) і продуктів реакції Біджінеллі **58**, **59** (схема 13).

Гідразони **54**, **55** були ідентифіковані на основі ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектрів, елементного аналізу і хромато-мас-спектрів. В ІЧ спектрах сполук **54**, **55** відсутні смуги поглинання альдегідної групи в області $1661\text{--}1682\text{ см}^{-1}$ і спостерігаються смуги поглинання в області $1593\text{--}1603\text{ см}^{-1}$, що вказує на присутність зв'язку $\text{C}=\text{N}$ гідразонового фрагменту. В спектрах ЯМР ^1H гідразонів **54**, **55** зникає сигнал протона альдегідної групи в області $9.87\text{--}10.01$ м.ч. і з'являється синглетний сигнал протона при $7.58\text{--}8.11$ м.ч., що характерно для азометинового фрагмента $\text{CH}=\text{N}$. В спектрах ЯМР ^{13}C кількість і положення сигналів атомів вуглецю відповідає структурам молекул сполук **54**, **55**. Аналіз спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C вказують на те, що гідразони **55а,в** одержуються у вигляді суміші геометричних ізомерів у співвідношенні $\sim 1:1$. У той же час гідразони **54а-г** і **55б,г** отримані у вигляді одного ізомеру.

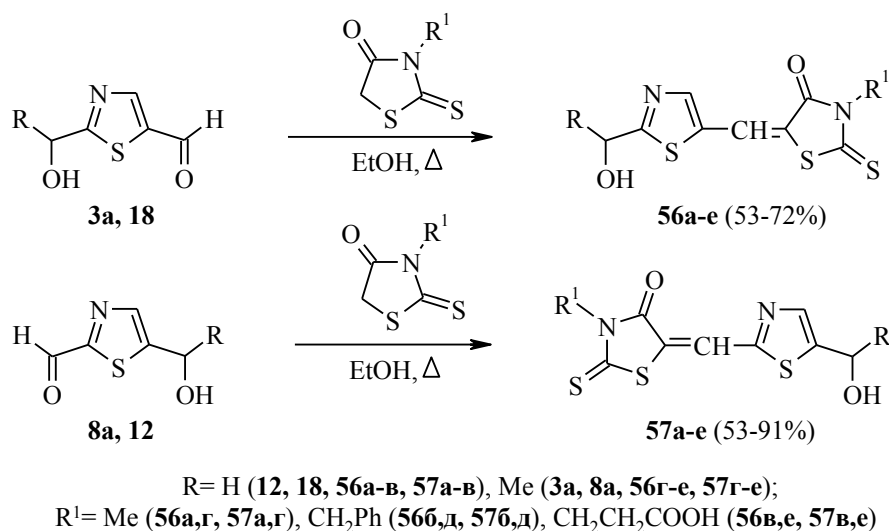
Схема 11



Сполуки **56**, **57** (схема 12) були отримані при нагріванні альдегідів **3а**, **8а**, **12**, **18** з N-заміщеними роданінами в етанолі в присутності 2-аміноетанолу. Їх склад і будову підтверджено за допомогою елементного аналізу і спектральних даних. В спектрах ІЧ відсутня смуга поглинання альдегідної групи і з'являється смуга поглинання карбонільної групи роданінового фрагмента в області $1701\text{--}1714\text{ см}^{-1}$. Спектри сполук **56в,е** і **57в,е**, що містять залишки пропіонової кислоти, проявляються у вигляді широких смуг з плечем. В спектрах ЯМР ^1H роданінів **56**, **57** присутні сигнали протона зв'язку $\text{CH}=\text{C}$ в області $8.01\text{--}8.34$ м.ч. Ці дані, а також спектри ЯМР ^{13}C свідчать про те, що взаємодія роданінів з альдегідами **3а**, **8а**, **12**, **18**

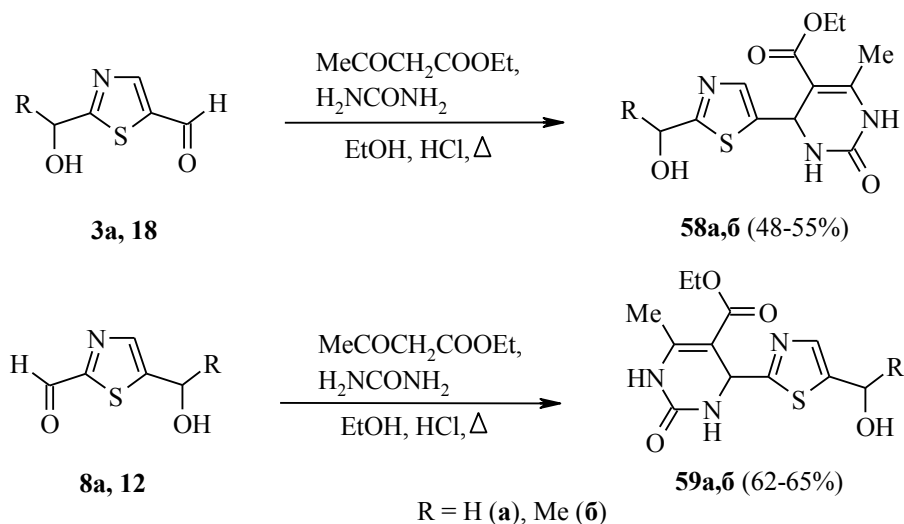
протікає стереоселективно, так як утворюється один з можливих просторових ізомерів.

Схема 12



Тетрагідропіримідини **58**, **59** отримані трикомпонентною конденсацією Біджінеллі – кип'ятінням суміші одного з альдегідів **3a**, **8a**, **12**, **18**, ацетооцтового естеру і сечовини в етанолі в присутності конц. соляної кислоти (схема 13). В ІЧ спектрах сполук **58**, **59** спостерігаються смуги валентних коливань зв'язків C=C ($1637-1667\text{ см}^{-1}$), C=O ($1690-1708\text{ см}^{-1}$), а також NH і OH ($3090-3449\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР 1H присутній характеристичний сигнал протона Н-4 гідрованого піримідинового ядра при 5.39-5.43 м.ч.

Схема 13



Слід зазначити, що спектри ЯМР 1H синтезованих сполук **54-59** містять сигнал протона Н-4 тіазольного циклу в області 7.90-8.69 м.ч., а також сигнал протона гідроксильної групи при 4.80-6.46 м.ч.

Серед похідних тіазолу **54-59** доцільно вести пошук корисних для практики речовин, так як відомо, що подібні сполуки володіють різноманітною біологічною активністю. Серед них знайдені інгібітори ферментів, блокатори кальцієвих каналів, протиракові, протимікробні і протитуберкульозні препарати, а також їх пропонують використовувати в антигіпертензивній терапії.

Таким чином, при взаємодії 2-гідроксиалкіл-1,3-тіазол-5 карбальдегідів **3a**, **8a** і 5-гідроксиалкіл-1,3-тіазол-2-карбальдегідів **12**, **18** з фенілгідразином, ізоніазидом, N-заміщеними роданінами, а також в результаті реакції Біджінеллі з ацетооцтовим естером і сечовиною були синтезовані нові похідні 1,3-тіазолу, які містять в положеннях 2 або 5 гідроксиметильні або 1-гідроксиетильні групи.

2.2. Цілеспрямований синтез нових піридилгідразонів на основі отриманих альдегідів 1,3-тіазольного ряду

З метою пошуку нових речовин з протитуберкульозною активністю було проведено QSAR аналіз віртуальної бібліотеки тіазоло-вмісних похідних ізоніазиду і відібрано ряд сполук з передбачуваною інгібуючою активністю. Їх синтез здійснювали взаємодією відповідних тіазоловмісних альдегідів із ізоніазидом. Так, сполуки **60-63** синтезували із альдегідів (**36**, **86**, **10**, **41a**) (схеми 14, 15). У спектрах ^1H ЯМР продуктів **60-63** синглетний сигнал NH групи спостерігається при 12.11-12.33 м.ч. У ІЧ спектрах тіазолів **60-63** наявні характерні смуги валентних коливань зв'язку C=O ($1648-1687\text{ см}^{-1}$).

Схема 14

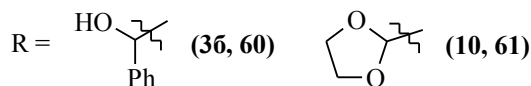
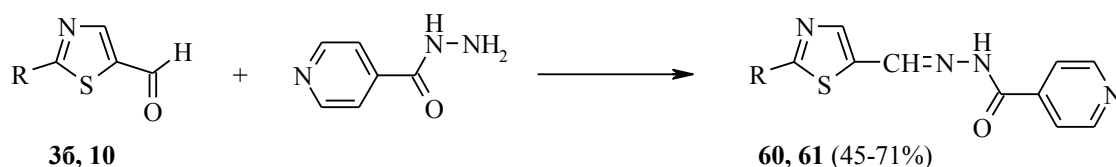
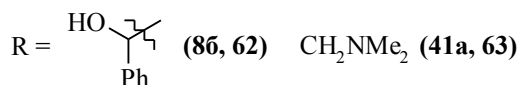
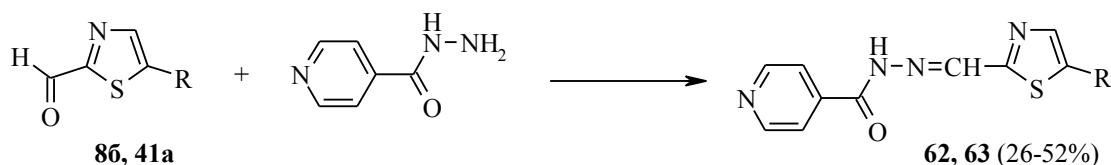


Схема 15



Сполуки **68-74** були отримані реакцією ізоніазиду з відповідними альдегідами: 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2,5-дикарбальдегідом **29**, 1,3-тіазол-2,4-дикарбальдегідом **30**, 2-[(метилсульфаніл)метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегідом **43b**, 4-[(метилсульфаніл)метил]-1,3-тіазол-2-карбальдегідом **44b**, 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-карбальдегідом **47**, 2-[(3,5-диметилпіперидин-1-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегідом **66**, 2-[6-диметилморфолін-4-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегідом **67** (Схеми 17-21).

Для синтезу раніше невідомих 2-[(3,5-диметилпіперидин-1-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегіду **66** та 2-[(2,6-диметилморфолін-4-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегіду **67** 2-(хлорометил)-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол **28** обробляли 3,5-диметилпіперидином або 2,6 диметилморфоліном, що дало 1-{[4-(1,3-діоксолан-2-

іл)-1,3-тіазол-2-іл]метил}-3,5-диметилпіперидин **64** та 4-{[4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]метил}-2,6-диметилморфолін **65**. Гідроліз сполук **64** та **65** у суміші тетрагідрофуран-вода у присутності сірчаної кислоти при кип'ятінні протягом 9 годин приводив до утворення альдегідів **66** та **67** (Схема 16).

Склад та будова синтезованих сполук підтверджена результатами елементного аналізу, даними ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектрів, а також даними хромато-мас-спектрометрії. За даними хромато-мас-спектрометрії сполуки **65** та **67** існують як суміші діастереомерів у співвідношенні 69: 31 (продукт **65**), 74: 23 (продукт **67**), а сполуки **69**, **72**, **73** – як суміші геометричних ізомерів у співвідношеннях 59: 21: 13: 7 (продукт **69**), 35:41:24 (продукт **72**) і 92: 8 (продукт **73**).

Схема 16

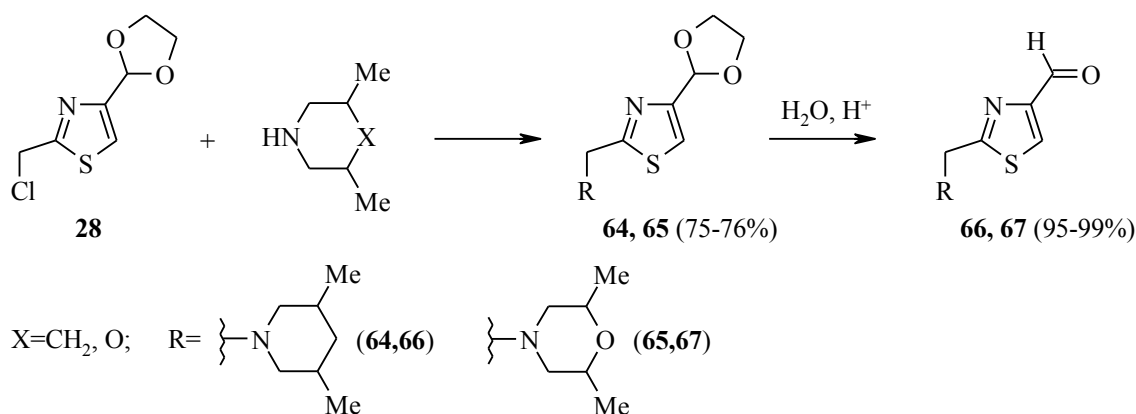


Схема 17

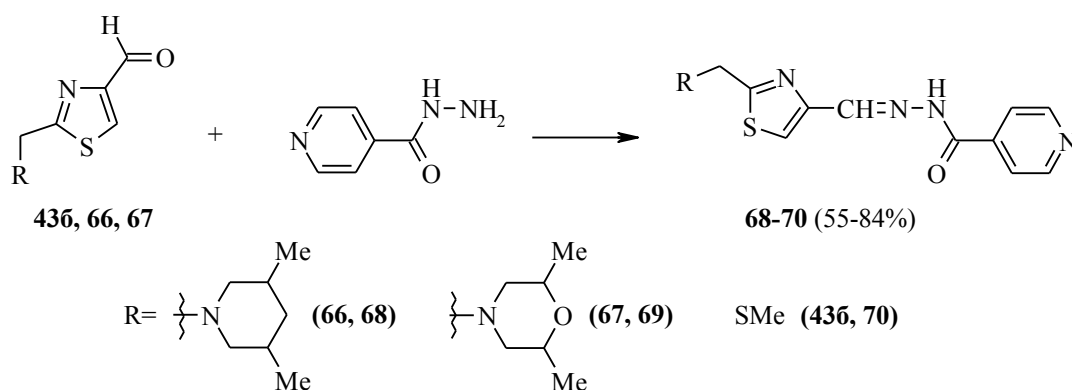


Схема 18

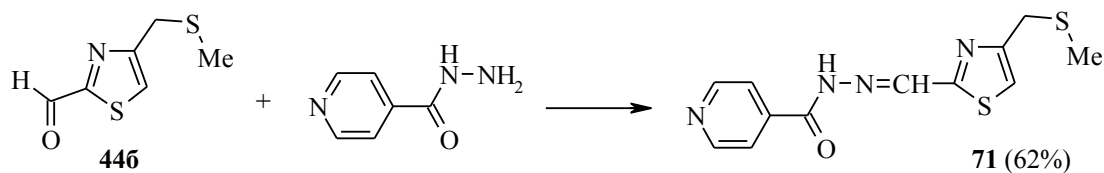


Схема 19

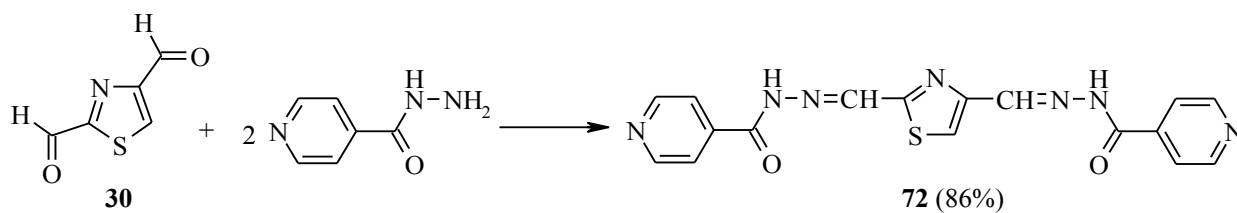


Схема 20

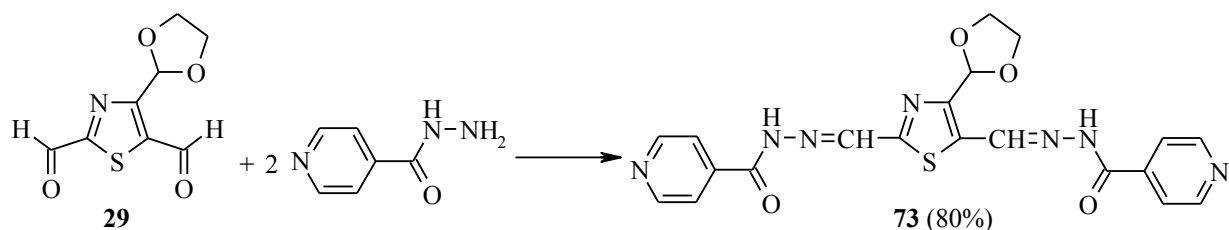
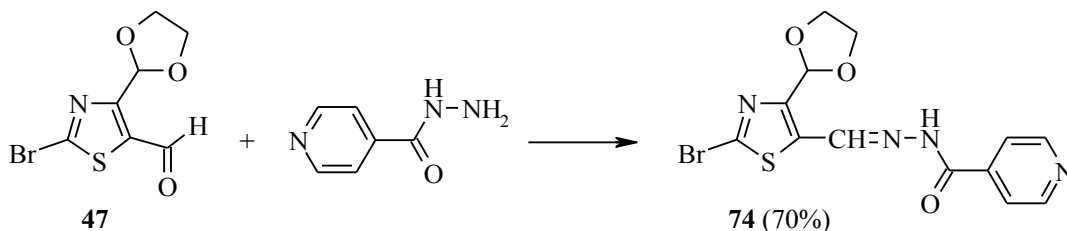


Схема 21



3. Вивчення біологічної активності синтезованих речовин

Як слідує із літературного огляду, 1,3-тіазольний гетероцикл входить до складу багатьох природних сполук і фармацевтичних препаратів. Представниками добре відомих природних речовин, які містять 1,3-тіазольне кільце, є тіамін (вітамін В₁), антибіотики, протипухлинні препарати. Багато синтетичних субстратів містять 1,3-тіазольний фрагмент, серед них відомі противірусні, антибактеріальні, протипухлинні препарати, інгібітори ферментів, блокатори кальцієвих каналів та речовини з іншими видами біологічної активності. Широкий спектр біологічної активності похідних 1,3-тіазолу свідчить про те, що серед них доцільно вести пошук корисних для практики речовин. На жаль, здійснити широке коло цих досліджень в межах даної роботи не вдалося, основна увага була приділена дослідженню протитуберкульозної та протипухлинної активностей деяких синтезованих нами сполук.

3.1. Дослідження протипухлинної активності похідних 1,3-тіазолу

Дослідження здійснювалося у співпраці з Національним інститутом раку США. Скринінгові дослідження проводились *in vitro* на 60 лініях ракових клітин (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, нирок, простати, центральної нервової системи, товстого кишечника, а також ліній лейкемії та меланоми) при дії речовини в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л і визначенні відсотку росту клітин порівняно з контролем.

Результати скринінгу показали, що 2-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-карбальдегід **10**, [2-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-5-іл]метанол **11**, 5-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-карбальдегід **12** та 2-(1,3-діоксолан-2-іл)-5-[(метилсульфаніл)метил]-1,3-тіазол **376** не проявили виразної протиракової активності. Проте, при дослідженні синтезованих нами тіазоловмісних сполук, які містять в своєму складі роданіновий фрагмент, були виявлені речовини зі значною мітотичною активністю. Так, сполука **566**, яка в положенні 2 тіазольного кільця має гідроксиметильну групу, а в положенні 3 роданінового кільця бензильний замісник, показала середню мітотичну активність 92.96%, найбільш чутливими виявились клітини раку молочної залози MDA-MB-468 ($GI = 45.98\%$) та клітини

недрібноклітинного раку легень NCI-H522 ($GI = 52.04\%$). Сполука **56в**, яка на відміну від сполуки **56б**, в положенні 3 роданінового кільця містить залишок пропанової кислоти, не проявила виразної протиракової активності. Сполука **56д** містить в положенні 2 тіазольного кільця 1-гідроксиетильну групу і являється гомологом речовини **56б**, також виявилася активною і майже повністю ($GI = 5.34\%$) пригнічує ріст клітин недрібноклітинного раку легень лінії NCI-H522. 3-(5-{[2-(1-Гідроксиетил)-1,3-тіазол-5-іл]метиліден}-4-оксо-2-сульфаніліден-1,3-тіазолідин-3-іл)пропанова кислота **56е**, так як і гомологічна їй сполука **56в**, не проявила протиракової активності. 3-Бензил-5-{[5-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]метиліден}-2-сульфаніліден-1,3-тіазолідин-4-он **57б** проявив активність подібну до ізомерної сполуки **56б**: найбільш чутливими виявились клітини недрібноклітинного раку легень лінії NCI-H522 ($GI = 40.87\%$) та клітини раку молочної залози лінії MDA-MB-468 ($GI = 55.43\%$). 3-Бензил-5-{[5-(1-гідроксиетил)-1,3-тіазол-2-іл]метиліден}-2-сульфаніліден-1,3-тіазолідин-4-он **57д** являється гомологом сполуки **57б** і містить в положенні 5 тіазольного кільця 1-гідроксиетильну групу. Речовина **57д** являється “сполукою-лідером” і проявляє не тільки більш потужну мітотичну дію на ряд ліній ракових клітин, але і цитотоксичну дію на лінії клітин раку нирки ТК-10 ($GI = -18.46\%$) та раку товстої кишки HT29 ($GI = -8.15\%$). Ізомерні сполуки **58б** та **59б**, які містять в своєму складі тетрагідропіримідинове кільце, не проявили виразної мітотичної активності.

З отриманих результатів видно, що прослідковується певна залежність мітотичної активності сполук від їх структури, що показано на прикладі гомологічних та ізомерних продуктів. Результати даного дослідження стимулюють інтерес до подальшої модифікації таких тіазолів з метою пошуку серед них більш активних протипухлинних сполук.

3.2. Дослідження протитуберкульозної активності похідних 1,3-тіазолу, модифікованих залишком ізоніазиду

За допомогою методу QSAR було проведено прогнозування та вивчення антимікобактеріальної активності нових 1,3-тіазолів, модифікованих ізоніазидним фрагментом, проти культури штамів *Mycobacterium tuberculosis*. Активність віртуальних сполук була передбачена за допомогою запропонованих регресійних моделей QSAR. Відібрано 25 віртуальних сполук, активність яких була передбачена в діапазоні 1-10 мкМ (тобто, 5-6 $\lg(1/MIC)$), з них 14 речовин були синтезовані і досліджені. Результати біологічного тестування синтезованих сполук підтвердили прогноз, отриманий за допомогою створених QSAR моделей. Так, протитуберкульозну активність проти H37Rv продемонстрували всі синтезовані сполуки. Слід зазначити, що тіазоли **55б**, **61**, **63** та **68-74** були активні також і проти мультирезистентного штаму (HR), який стійкий до ізоніазиду та рифампіцину.

Проведений молекулярний докінг 3 сполук, активних проти *Mycobacterium tuberculosis*, з кристалічною структурою бактеріального ферменту InhA. Розрахунки показали аналогічний вид зв'язування для всіх трьох сполук з активним центром InhA. Отримані результати дозволяють припустити, що синтезовані нами сполуки можуть інгібувати фермент InhA, який бере участь у синтезі міколових кислот –

основного компоненту клітинної стінки *Mycobacterium tuberculosis*. Запропоновані нами сполуки можуть служити прототипом ефективних протитуберкульозних препаратів, зокрема, для лікування резистентних до ліків форм туберкульозу.

3.3. Визначення гострої токсичності похідних 1,3-тіазолу, модифікованих залишком ізоніазиду, на моделі гідробіонта *Daphnia magna*

Після виявлення сполук, активних проти штамів *Mycobacterium tuberculosis*, була проведена оцінка їх гострої токсичності за показником ЛД₅₀ на моделі гідробіонта *D. magna* згідно ОЕСР 202 для тестування хімічних сполук. Результати випробування показали, що сполуки **55б**, **60**, **63**, **69**, **70**, **71**, **73** і **74** є малотоксичними з показником ЛД₅₀ в межах від 16.7 до 96.7 мг/л. Сполуки **54г**, **55г**, **61**, **72** виявились нетоксичними з показником ЛД₅₀ в межах від 144.2 до 198.0 мг/л. Більш токсичними виявились сполуки **62** з ЛД₅₀ = 3.3 мг/л і **68** з ЛД₅₀ = 8.4 мг/л, та належать до класу помірнотоксичних. Отже, за результатами дослідження гострої токсичності, більшість досліджених сполук (крім сполук **62** та **68**) належать до класу малотоксичних та нетоксичних, що дозволяє рекомендувати їх як перспективні протитуберкульозні агенти, особливо проти штамів *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) та мультирезистентного штаму (HR) із стійкістю до ізоніазиду та рифампіцину.

ВИСНОВКИ

Результати дисертаційної роботи свідчать про важливість розроблених нами підходів до синтезу нових функціоналізованих 1,3-тіазолів, показано значну синтетичну цінність отриманих сполук для їх подальшої модифікації фармакофорними замісниками, що відкриває широкі можливості для пошуку серед них біологічно активних речовин різної дії.

1. Запропоновано універсальний підхід для отримання похідних 1,3-тіазолу, які містять гідроксиалкільні замісники в положеннях 2 і 5 кільця. Даний метод заснований на реакціях літіювання 1,3-тіазольного циклу та взаємодії отриманих похідних тіазоллітію з електрофілами, та дозволяє отримувати діоли, що містять первинну або вторинну гідроксильні групи.
2. Вивчено реакції літіювання в 1,3-тіазольному кільці з метою отримання нових похідних тіазолу. Синтезовано чотири ізомерні хлорометильні похідні 1,3-тіазолу, які містять приховану альдегідну групу. Досліджено їх реакції нуклеофільного заміщення з диметиламіном і метилтіолятом натрію. Отримано нові низькомолекулярні альдегіди 1,3-тіазольного ряду.
3. Досліджено реакції літіювання 2-бромо-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу за допомогою діізопропіламіду літію в положення 5 тіазольного кільця та дилітіювання за допомогою *трет*-бутиллітію в положення 2 та 5. При обробці утворених літіюваного та дилітіюваного тіазолів різними електрофілами отримано з високими виходами трифункціоналізовані 1,3-тіазоли.

4. Дві пари отриманих нами ізомерних альдегідів були введені в реакцію з фенілгідазином, ізоніазидом, N-заміщеними роданінами, а також в реакцію Біджінеллі з ацетооцтовим естером і сечовиною. В результаті отримані нові похідні 1,3-тіазолу, які представляють інтерес як потенційні біоактивні речовини.
5. З метою пошуку речовин, активних проти штамів *Mycobacterium tuberculosis*, було проведено QSAR прогнозування, відібрано та синтезовано функціоналізовані тіазоли, які містять в своєму складі залишок ізоніазиду.
6. Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих похідних 1,3-тіазолу. Серед них знайдено сполуки, які проявляють протитуберкульозну активність проти штаму H37Rv та мультирезистентного штаму HR, а також протипухлинну активність проти різних ліній ракових клітин.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Sinenko V. O. Synthesis of 2,5-Di(hydroxyalkyl)-1,3-thiazoles / V. O. Sinenko, S. R. Slivchuk, Ya. G. Bal'on, V. S. Brovarets // Russ. J. Gen. Chem. — 2015. — **85**, №8. — P. 1855–1861.
2. Sinenko V. O. Synthesis of New 1,3-Thiazole Derivatives from 2(5)-Hydroxyalkyl-1,3-thiazole-5(2)-carbaldehydes / V. O. Sinenko, S. R. Slivchuk, S. G. Pil'o, G. F. Raenko, V. S. Brovarets // Russ. J. Gen. Chem. — 2016. — **86**, №7. — P. 1597–1603.
3. Синенко В. О. Синтез 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(хлорометил)-1,3-тіазолу та його похідних / В. О. Синенко, С. Р. Сливчук, В. С. Броварець // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія: Хімія — 2017. — №24. — С. 26–30.
4. Sinenko V. O. Synthesis of New 1,3-Thiazolecarbaldehydes / V. O. Sinenko, S. R. Slivchuk, O. P. Mityukhin, V. S. Brovarets // Russ. J. Gen. Chem. — 2017. — **87**, №12. — P. 2766–2775.
5. Sinenko V. O. Lithiation of 2-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,3-thiazole / V. O. Sinenko, S. R. Slivchuk, V. S. Brovarets // Curr. Chem. Lett. — 2018. — **7**, №1. — P. 1–8.
6. Kovalishyn V. Rational design of isonicotinic acid hydrazide derivatives with antitubercular activity: Machine learning, molecular docking, synthesis and biological testing / V. Kovalishyn, J. Grouleff, I. Semenyuta, V. O. Sinenko, S. R. Slivchuk, D. Hodyna, V.S. Brovarets, V. Blagodatny, G. Poda, I. V. Tetko, L. Metelytsia // Chem. Biol. Drug. Des.— 2018. — **92**. — P. 1272–1278.
7. Синенко В. Використання реакції літіювання в синтезах нових похідних 1,3-тіазолу з спиртовими угрупованнями / В. Синенко, С. Сливчук, В. Броварець // Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології». Київ. – 2014. – С. 76–77.
8. Синенко В. О. Синтез 2,5-дифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів на основі 1,3-тіазол-2-карбальдегіду / В. О. Синенко, С. Р. Сливчук, В. С. Броварець // Всеукраїнська науково-практична конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізації в освіті», присвячена 75-річчю хіміко-біологічного факультету ТНПУ ім. Володимира Гнатюка. – Тернопіль. – 2015. – С. 124–125.

9. Синенко В. О. Синтез 2,4-дифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів / В. О. Синенко, А. О. Гуренко, С. Р. Сливчук, В. С. Броварець // XIX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» . – Одеса. – 2017. – С. 32.
10. Синенко В. О. Синтез ізомерних 2,5-дифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів / В. О. Синенко, С. Р. Сливчук, В. С. Броварець // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче. – 2017. – С. 36.

АНОТАЦІЯ

Синенко В. О. Одержання нових біологічно активних 1,3-тіазолів з використанням літіюючих агентів. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 02.00.10 «Біоорганічна хімія». - Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної Академії наук України, Київ, 2018.

Дисертація присвячена розробці нових підходів до синтезу невідомих раніше 2,5- та 2,4-дифункціоналізованих і трифункціоналізованих 1,3-тіазолів з використанням літіюючих реагентів, модифікації отриманих сполук фармакофорними замісниками з метою пошуку нових біорегуляторів.

Розроблено універсальний підхід до отримання похідних 1,3-тіазолу, які містять гідроксиалкільні замісники в положеннях 2 і 5 кільця. Даний метод заснований на реакціях літіювання 1,3-тіазольного циклу та взаємодії отриманих похідних тіазоллітію з електрофілами.

Вивчено реакції літіювання в 1,3-тіазольному кільці з метою отримання нових похідних тіазолу. Синтезовано чотири ізомерні хлорометильні похідні 1,3-тіазолу, які містять приховану альдегідну групу. Досліджено їх реакції нуклеофільного заміщення з диметиламіном і метилтіолятом натрію. Отримано нові низькомолекулярні альдегіди 1,3-тіазольного ряду.

Досліджено реакції літіювання 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу за допомогою діізопропіламідю літію в положення 5 тіазольного кільця та дилітіювання за допомогою *трет*-бутиллітію в положення 2 та 5. При обробці утворених літіюваного та дилітіюваного тіазолів різними електрофілами отримано з високими виходами ряд трифункціоналізованих 1,3-тіазолів.

Синтезовані нами ізомерні альдегіди – 2-(1-гідроксиетил)-1,3-тіазол-5-карбальдегід, 5-(1-гідроксиетил)-1,3-тіазол-2-карбальдегід, 5-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-карбальдегід і 5-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-карбальдегід – були введені в конденсацію з фенілгідразином, ізоніазидом, N-заміщеними роданінами, а також в трикомпонентну реакцію з ацетооцтовим естером і сечовиною. В результаті цих реакцій одержані відповідні гідразони, роданіни і продукти реакції Біджінеллі.

З метою пошуку нових речовин з протитуберкульозною активністю проведено QSAR аналіз віртуальної бібліотеки тіазоловмісних похідних ізоніазиду. Було відібрано та синтезовано 14 речовин, після чого здійснено їх біологічне тестування. Результати біологічного тестування синтезованих сполук підтвердили прогноз, отриманий за допомогою створених QSAR моделей. Так, протитуберкульозну активність проти штаму *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) продемонстрували всі

синтезовані сполуки, а 10 з 14 сполук були активні також і проти мультирезистентного штаму (HR), який стійкий до ізоніазиду та рифампіцину. Було проведено молекулярний докінг 3 сполук, активних проти *Mycobacterium tuberculosis*, з кристалічною структурою ферменту InhA. Нові запропоновані сполуки можуть служити прототипом ефективних протитуберкульозних препаратів, зокрема, для лікування резистентних до ліків форм туберкульозу.

Також проведено дослідження протиракової активності 12 синтезованих нами сполук. “Сполукою-лідером” виявився 3-бензил-5-[[5-(1-гідроксиетил)-1,3-тіазол-2-іл]метиліден]-2-сульфаніліден-1,3-тіазолідин-4-он, який проявляє не тільки більш потужну мітотичну дію на ряд ліній ракових клітин, але і цитотоксичну дію на лінії клітин раку нирки ТК-10 ($GI = -18.46\%$) та раку товстої кишки HT29 ($GI = -8.15\%$). Результати даного дослідження стимулюють інтерес до подальшої модифікації таких сполук з метою отримання протипухлинних препаратів.

Ключові слова: 1,3-тіазол, *n*-бутиллітій, *трет*-бутиллітій, діізопропіламід літію, літіювання 1,3-тіазолу, альдегіди, електрофіли, гідразони, N-заміщені роданіни, реакція Біджінеллі, похідні ізоніазиду, антитуберкульозна активність, QSAR, молекулярний докінг, протиракова активність.

АННОТАЦІЯ

Синенко В. О. Получение новых биологически активных 1,3-тиазолов с использованием литирующих агентов. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (доктора философии) по специальности 02.00.10 «Биоорганическая химия». - Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря Национальной Академии наук Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена разработке новых подходов к синтезу неизвестных ранее 2,5- и 2,4-дифункционализированных, а также трифункционализированных 1,3-тиазолов с использованием литирующих реагентов, модификации полученных соединений фармакофорными заместителями с целью поиска новых биорегуляторов.

Разработан универсальный подход к получению производных 1,3-тиазола, содержащих гидроксильные заместители в положениях 2 и 5 кольца. Данный метод основан на реакциях литиирования 1,3-тиазольного цикла и взаимодействии полученных производных тиазоллития с электрофилами.

Изучены реакции литиирования в 1,3-тиазольном кольце с целью получения новых производных тиазола. Синтезировано четыре изомерные хлорметильные производные 1,3-тиазола, содержащие скрытую альдегидную группу. Исследованы их реакции нуклеофильного замещения с диметиламином и метилтиолятом натрия. Получены новые низкомолекулярные альдегиды 1,3-тиазольного ряда.

Исследованы реакции литиирования 2-бром-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,3-тиазола с помощью диізопропіламіда літія в положення 5 тиазольного кільця і дилітіювання з допомогою *трет*-бутиллітія в положення 2 і 5. При обробці образованих літіюваного і дилітіюваного тиазолов різними

электрофилами получены с высокими выходами трифункционализированные 1,3-тиазолы.

Синтезированные нами изомерные альдегиды – 2-(1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-5-карбальдегид, 5-(1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-карбальдегид, 5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-2-карбальдегид и 5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-2-карбальдегид – были введены в конденсацию с фенилгидразином, изониазидом, N-замещенными роданинами, а также в трехкомпонентную реакцию с ацетоуксусным эфиром и мочевиной. В результате этих реакций получены соответствующие гидразоны, роданины и продукты реакции Биджинелли.

С целью поиска новых веществ с противотуберкулезной активностью было проведено QSAR анализ виртуальной библиотеки тиазолсодержащих производных изониазида. Было отобрано и синтезировано 14 веществ, после чего было проведено их биологическое тестирование. Результаты биологического тестирования синтезированных соединений подтвердили прогноз, полученный с помощью созданных QSAR моделей. Так, противотуберкулезную активность против штамма *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) продемонстрировали все синтезированные соединения, а 10 из 14 соединений были активны также и против мультирезистентного штамма (HR), который устойчив к изониазиду и рифампицину. Было проведено молекулярный докинг 3 соединений, активных против *Mycobacterium tuberculosis*, с кристаллической структурой фермента InhA. Новые предложенные соединения могут служить прототипом эффективных противотуберкулезных препаратов, в частности, для лечения резистентных к лекарствам форм туберкулеза.

Также было проведено исследование противораковой активности 12 синтезированных нами соединений. "Соединением-лидером" оказался 3-бензил-5-{{[5-(1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]метилен}-2-сульфаниден}-1,3-тиазолидин-4-он, который проявляет не только ингибирующее действие на ряд линий раковых клеток, но и цитотоксическое действие на линии клеток рака почки ТК-10 (GI = -18.46%) и рака толстой кишки HT29 (GI = -8.15%). Результаты данного исследования стимулируют интерес к дальнейшей модификации таких соединений с целью получения противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: 1,3-тиазол, *n*-бутиллитий, *трет*-бутиллитий, диизопропиламид лития, литиирование 1,3-тиазола, альдегиды, электрофилы, гидразоны, N-замещенные роданины, реакция Биджинелли, производные изониазида, антитуберкулезная активность, QSAR, молекулярный докинг, противораковая активность.

ABSTRACT

Sinenko V. O. Preparation of new biologically active 1,3-thiazoles using lithiating reagents. - Manuscript.

Dissertation for the degree of a Candidate of Chemical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 02.00.10 "Bioorganic chemistry". - V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the development of new approaches to the synthesis of previously unknown 2,5- and 2,4-difunctionalized and 2,4,5-trifunctionalized 1,3-thiazoles with the use of lithiating reagents, modification of the obtained compounds with pharmacophoric substituents in order to find new bioregulators.

A versatile approach to obtaining 1,3-thiazole derivatives containing hydroxyalkyl substituents in positions 2 and 5 of the cycle has been developed. This method is based on the lithiation of the 1,3-thiazole ring and the interaction of 1,3-thiazolium derivatives with electrophiles.

Reactions of lithiation in the 1,3-thiazole ring were studied to obtain new thiazole derivatives. Four isomeric chloromethyl derivatives of 1,3-thiazole containing a latent aldehyde group are synthesized. Their nucleophilic substitution reactions with dimethylamine and sodium methylthiolate have been investigated. New low molecular weight aldehydes of the 1,3-thiazole series were obtained.

The lithiation reaction of 2-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,3-thiazole with lithium diisopropylamide in position 5 of the thiazole ring and double lithiation with *t*-butyllithium in positions 2 and 5 were found. Processing formed lithiated and dilithiated thiazoles by various electrophiles yielded a number of trifunctionalized 1,3-thiazoles with high yields.

The synthesized isomeric 2-(1-hydroxyethyl)-1,3-thiazole-5-carbaldehyde, 5-(1-hydroxyethyl)-1,3-thiazole-2-carbaldehyde, 5-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-2-carbaldehyde and 5-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-2-carbaldehyde were involved in the condensation reaction with phenylhydrazine, isoniazid, and *N*-substituted rhodanines as well as in a three-component reaction with acetoacetic ester and urea. As a result of these reactions, the corresponding hydrazones, rhodanins and Biginelli reaction products were obtained.

In order to find new substances with antitubercular activity, a QSAR analysis of the virtual library of thiazole-containing derivatives of isoniazid was performed. Fourteen compounds were selected and synthesized, and their biological testing was carried out. The results of biological testing of synthesized compounds confirmed the QSAR prediction models. Thus, all synthesized compounds demonstrated anti-tubercular activity against *Mycobacterium tuberculosis* strain (H37Rv), and 10 compounds were also active against a multiresistant strain (HR), which is resistant to isoniazid and rifampicin.

The molecular docking of 3 compounds active against *Mycobacterium tuberculosis* in the crystalline structure of enzyme InhA was performed. New proposed compounds can serve as a prototype for effective anti-tubercular drugs, in particular, for the treatment of drug-resistant tuberculosis forms.

We also performed a study of anticancer activity of 12 compounds synthesized by us. The most active was 3-benzyl-5-[[5-(1-hydroxyethyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylidene]-2-sulfanilidene-1,3-thiazolidine-4-one, which showed cytotoxic effect on renal cancer line TK-10 (GI = -18.46%) and colon cancer line HT29 (GI = -8.15%). The results of this study stimulate interest in further modification of such compounds in order to obtain antitumor drugs.

Key words: 1,3-thiazole, *n*-butyllithium, *t*-butyllithium, lithium diisopropylamide, lithiation of 1,3-thiazole, aldehydes, electrophiles, hydrazones, *N*-substituted rhodanine, Biginelli reaction, isoniazid derivatives, anti-tubercular activity, QSAR, molecular docking, anticancer activity.