

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

ТУРОВ

Костянтин Володимирович

УДК 547.77+547.787+547.853

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ДИ- ТА
ТРИФУНКЦІОНАЛЬНОЗАМІЩЕНИХ 1,3-ТІАЗОЛІВ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Київ – 2012

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор

Броварець Володимир Сергійович

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

Бальон Ярослав Григорович

Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка АМН України, м. Київ,
завідувач лабораторії органічного синтезу

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

Брицун Василь Миколайович

Інститут органічної хімії НАН України, м.Київ,
старший науковий співробітник
відділу хімії біологічно активних речовин

Захист дисертації відбудеться « 9» листопада 2012 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.217.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

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

Автореферат розісланий «5» жовтня 2012 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Д.М. Федоряк

Актуальність теми. Функціональні похідні тiazолів відіграють важливу роль в наукових та прикладних дослідженнях. Загальновідоме їх виняткове значення для створення барвників, інсектицидів, гербіцидів та фармацевтичних препаратів. Особливої уваги заслуговують похідні аміно- та меркаптотiazолу, серед яких знайдено ефективні протизапальні, антигельмінтні, противірусні та бактерицидні препарати. Саме тому необхідність пошуку зручних підходів до синтезу нових похідних 1,3-тіазолу не викликає сумніву. Одним з таких методів є модифікація електронodefіцитної тiazольної системи з використанням реакцій нуклеofільного заміщення, що дає можливість спрямовано вводити фармакофорні групи в певні положення тiazольного кільця з метою пошуку серед них ефективних біорегуляторів.

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 2005-2009 рр. «Розробка оригінальних синтезів функціональних похідних азагетероциклів – потенційних біорегуляторів» (тема 2.1.10.11-05, № держреєстрації 0105U001580) та «Розробка препаративних синтезів потенційних біорегуляторів гетероциклічної природи на основі оригінальних азотовмісних реагентів» (тема ЦНП 24-02, № держреєстрації 0107U002550).

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у синтезі електронodefіцитних похідних 1,3-тіазолу і вивченні їх взаємодії з амінами, тіолами, фенолами та стабілізованими ілідами, що приводило би до синтезу ряду невідомих раніше ди- та тризаміщених тiazолів з фармакофорними групами і пошуків серед них біорегуляторів різної дії. Для досягнення цієї мети треба було розв'язати такі завдання:

- розробити методи синтезу електронodefіцитних похідних тiazолу з легковідхідними групами та вивчити можливість їх нуклеofільного заміщення;
- дослідити напрямок реакцій нуклеofільного заміщення в електронodefіцитних похідних 1,3-тіазолу;
- синтезувати нові похідні тiazолу, які б містили фармакофорні групи;
- встановити будову отриманих речовин за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження;
- отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей синтезованих речовин.

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

Предмет дослідження – нові потенційні біорегулятори тiazольного ряду, одержані реакціями нуклеofільного заміщення легковідхідних груп в електронodefіцитних похідних 1,3-тіазолу.

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. Вивчено взаємодію 1-тозил-2,2-дихлороенамідів з реагентом Лоусона, що призводить до утворення похідних 4-тозил-1,3-тіазолу, які

містять у положенні C^5 рухливий атом хлору, що було використано для синтезу невідомих раніше 4,5-дифункціональнозаміщених тiazолів. Аналог цих субстратів – 4-тозил-2-феніл-5-(4-хлорофеніл)сульфоніл-1,3-тіазол – реагує з “м`якими” та “жорсткими” нуклеофілами по-різному: за участю, відповідно, центра C^5 або C^4 , що обумовлено, ймовірно, принципом “симбіозу” в перехідному стані.

На основі 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату синтезовано 4-тозил-2-фенілсульфоніл-5-(4-хлорофеніл)сульфоніл-1,3-тіазол – новий електрофільний субстрат, який використано для дослідження послідовності нуклеофільного заміщення біля центрів C^2 , C^4 та C^5 тiazольного кільця. Показано, що нуклеофільні агенти, незалежно від їх природи, спочатку атакують центр C^2 , в подальшому S-нуклеофіли взаємодіють з центром C^5 , а O- та N-нуклеофіли – з центром C^4 тiazольного кільця.

Знайдено, що 2-гідразино-4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол, котрий одержаний взаємодією 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату з гідразингідратом, неоднозначно реагує з тіолами та амінами. Після обробки його ацетилацетоном утворюється невідомий раніше 2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол, котрий регіоселективно взаємодіє з O-, S- та N-нуклеофілами по центру C^5 кільця.

Встановлено, що при дії на 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанат ціаніду натрію утворюється електрофільний реагент тiazольної природи, що містить біля центру C^2 нітрильну групу, а тозилний залишок та атом хлору біля центрів C^4 та C^5 , відповідно. Напрямок взаємодії його з нуклеофілами суттєво залежить від природи останніх, що було використано в регіоселективних синтезах ряду невідомих раніше трифункціональнозаміщених тiazолів.

Серед синтезованих сполук знайдено речовини з антиоксидантними властивостями та такі, що впливають на життєдіяльність дріжджових клітин. Деякі похідні тiazолу з піперазиновим фрагментом у положенні C^5 виявилися ефективними протипухлинними засобами, що стимулює інтерес до більш глибокого їх вивчення.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці препаративних методів синтезу нових ди- та трифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів з фармакофорними групами, серед яких варто вести пошук препаратів різної біологічної дії.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Загальна постановка роботи досліджень запропонована у співпраці з проф. Б.С. Драчом. Рентгеноструктурні дослідження виконані разом з к. х. н. Е.Б. Русановим. Спектри ЯМР на ядрах ^{13}C високої роздільної здатності були записані разом з д. х. н. О.В. Туровим. Вивчення антирадикальних властивостей похідних тiazолу та їх вплив на процеси життєдіяльності дріжджових клітин вивчали разом з к. х. н. Т.В. Крупською та к. х. н. В.М. Барвінченком. Протиракова активність вивчалася у Національному інституті раку США.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи було представлено на XXI Українській конференції з органічної хімії (м. Чернігів, 2007), XXIII науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (м.Київ, 2008), на Міжнародному симпозіумі «Theoretical and Experimental Studies of International Phenomena and their Technological Applications» (м. Кельце, Польща, 2010) та III International Symposium: Intracellular Signaling and Bioactive molecules Design (м. Львів, 2012).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 12 праць, з них 8 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, що включає 118 найменувань.

У першому розділі викладено детальний огляд літератури, що стосується синтезів ди- та тризаміщених похідних 1,3-тіазолу.

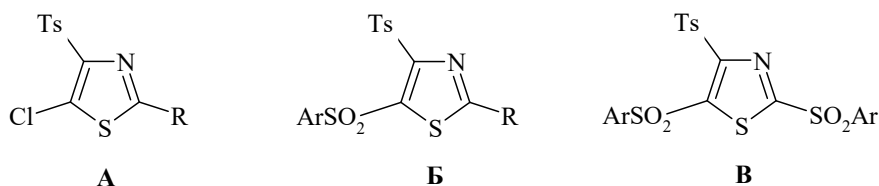
В наступних двох розділах розглянуті власні експериментальні дослідження щодо синтезів нових ди- та тризаміщених похідних 1,3-тіазолу.

В четвертому розділі подані дані відносно вивчення біологічної активності синтезованих похідних тіазолу.

Дисертаційна робота викладена на 138 сторінках машинопису і містить 14 таблиць, 40 схем та 19 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

Основними об'єктами дослідження були електрофільні субстрати типу **(А-В)**, що містять в положенні C^4 тозильну групу, а у положенні C^5 атом хлору (структура **А**), арилсульфонільну групу (структура **Б**), або арилсульфонільні групи в положеннях 2 та 5 тіазольного кільця (структура **В**).



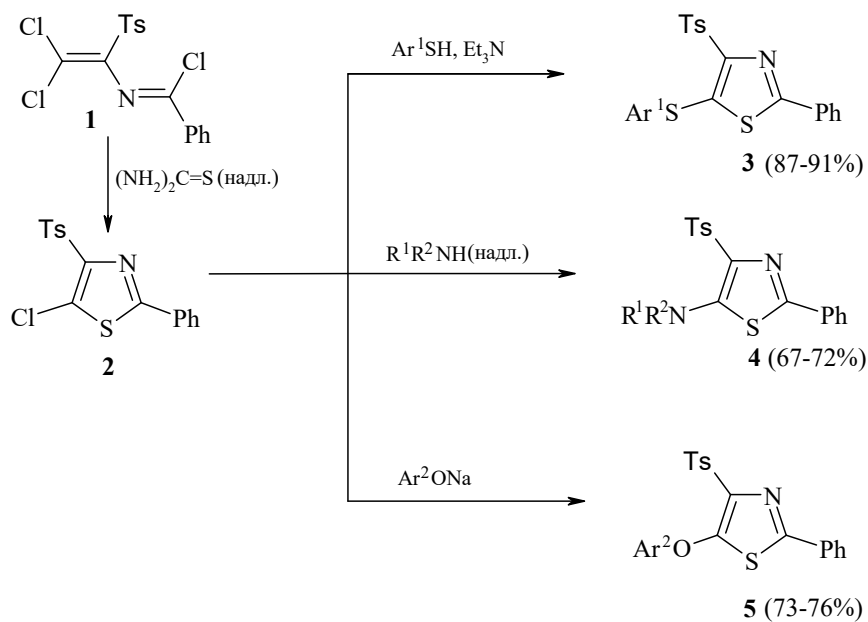
R= H, Alk, Ar, Het; Ar= Ph, 4-ClC₆H₄; Ts= 4-MeC₆H₄SO₂.

Наявність в структурах **(А-В)** декількох електроноакцепторних груп надає їм електронодефіцитного характеру, що забезпечує легкість проходження реакцій нуклеофільного заміщення в тіазольму фрагменті, що і було використано нами для синтезу ди- та трифункціоналізованих похідних 1,3-тіазолу, більшість з яких важко або взагалі неможливо отримати існуючими підходами.

1. Синтези дифункціональних похідних 1,3-тіазолу

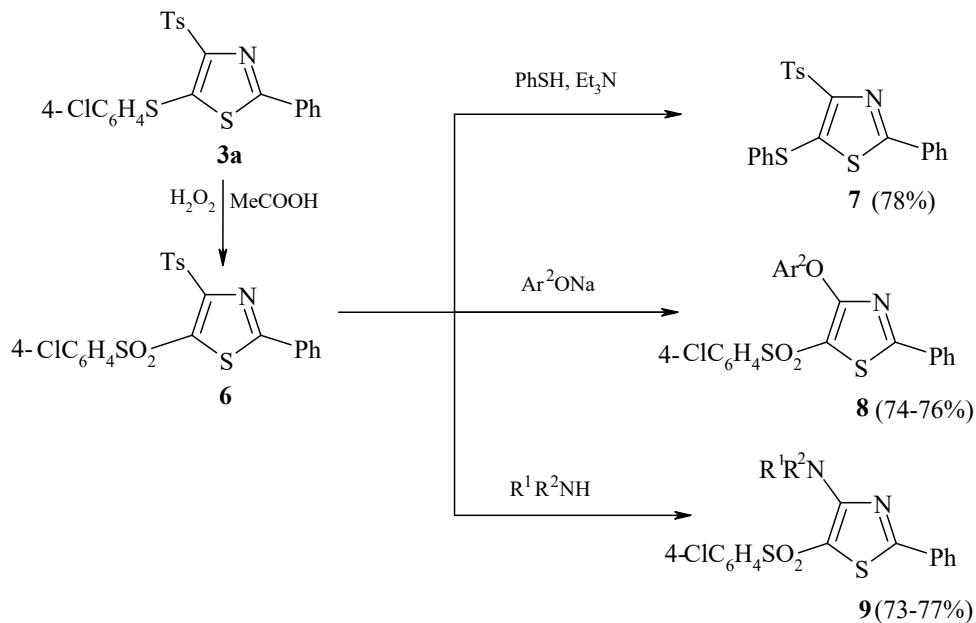
Для синтезу ряду дифункціональнозаміщених тіазолів нами було вдосконалено відому раніше циклізацію 3-тозил-1-феніл-1,4,4-трихлоро-2-аза-1,3-дієну **(1)** з тіосечовиною, що призводить до утворення 4-тозил-2-феніл-5-хлоро-1,3-тіазолу **(2)**, який в м'яких умовах реагує з типовими N-, O- та S-нуклеофілами з елімінуванням аніона хлору і утворенням відповідних заміщених тіазолів **(3-5)**. Висока реакційна здатність реагенту **(2)** пов'язана з електроноакцепторним впливом тозильної групи біля центра C^4 тіазольного кільця. При цьому природа нуклеофільного агента практично не впливає на регіоселективність заміщення.

Схема 1



Цікаво, що аналог субстрата (2) – тіазол (6), що містить у положенні 5 4-хлорофеніл-сульфонільну групу і одержаний окисненням сполуки (3a) пероксидом водню, реагує з “м’якими” та “жорсткими” нуклеофілами по-різному.

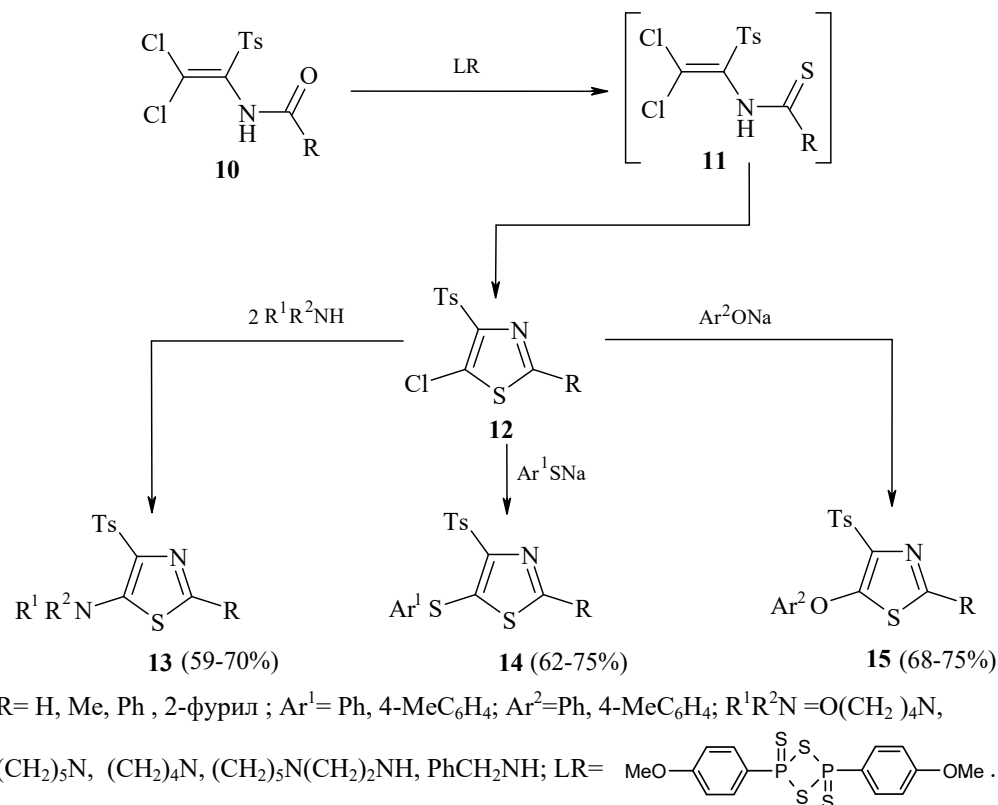
Схема 2



Перші з них атакують, головним чином, центр C^5 , а другі – центр C^4 . При цьому “м’які” арилтіогрупи вводяться у положення C^5 тіазольного кільця (7), а “жорсткі” арилоксигрупи витісняють тозил-аніон біля центра C^4 (8). Первинні та вторинні аліфатичні аміни взаємодіють з субстратом (6) подібно “жорстким” фенолятам натрію з утворенням сполук (9).

Хоча даний підхід і дає можливість синтезувати ряд 4,5-дифункціональнозаміщених тіазолів, проте він має певні обмеження, які пов'язані з важкодоступністю вихідних азадієнів **(1)**. Зокрема, він не дозволяє вводити в положення C^2 алкільні та гетарильні залишки, а також атом водню. Для вирішення цієї проблеми нами було розроблено більш універсальний підхід (схема 3). Так, при взаємодії 1-тозил-2,2-дихлороетеніламідів **(10)** з реагентом Лоусона в м'яких умовах утворюються похідні 2-R-4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазолу **(12)**. Атом хлору в цих сполуках також є рухливим по відношенню до високоосновних амінів, фенолятів та тіофенолятів натрію. Природа нуклеофілу, як правило, не впливає на хід реакції і продукти **(13-15)** виділені з високими виходами.

Схема 3



Слід відмітити, що при взаємодії незаміщених у положенні C^2 тіазолів з вторинними амінами і тіофенолятами натрію заміна атома галогену проходить в більш м'яких умовах і за коротший час, але з меншими виходами. Крім того, складно відбувається взаємодія цих сполук і з високоосновними первинними амінами. Результатом таких реакцій є не тільки нуклеофільне заміщення атома галогену, а й інші процеси, що призводять у випадку первинних амінів до суміші неідентифікованих продуктів. До того ж, аналіз літературних даних свідчить про можливість атаки нуклеофіла у положення C^2 гетероцикла. Для однозначного встановлення структури синтезованих тіазолів, що не містять замісника у положенні C^2 , нами було проведено рентгеноструктурне дослідження одного з їх представників (рис.1).

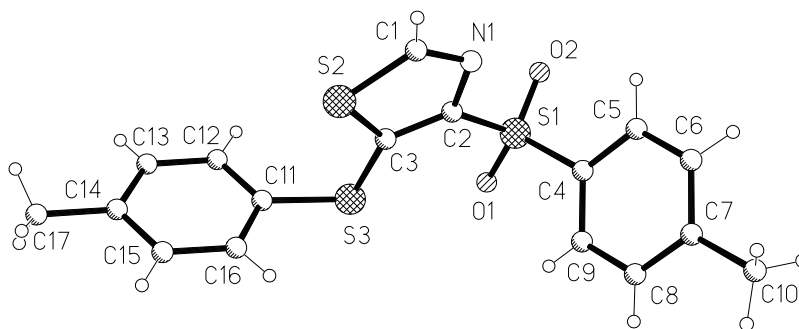
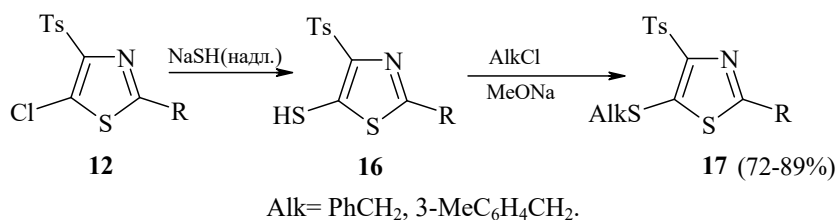


Рис. 1. Загальний вигляд молекули 5-(4-метилфенілсульфаніл)-4-тозил-1,3-тіазолу (14, R=H Ar¹= 4-MeC₆H₄) за даними РСД

Для введення алкілсульфанільних груп у положення 5 тіазольного кільця зручніше використовувати підхід, представлений на схемі 4.

Схема 4



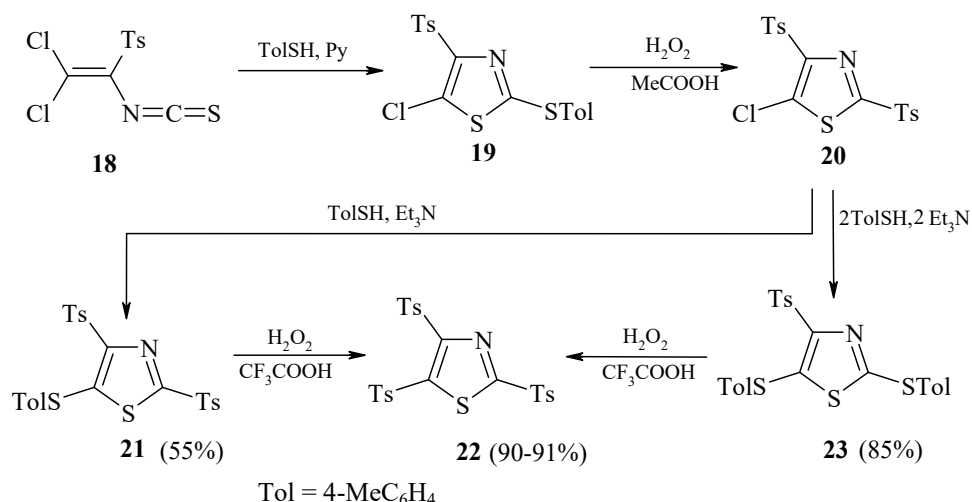
Так, при дії на сполуки (12) надлишку гідросульфиду натрію утворюються 5-меркаптопохідні тіазолу (16), які регіоселективно алкілюються по атому сірки з утворенням тіазолів (17).

Таким чином, запропоновані вище підходи дають можливість синтезувати чисельні представники дифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів, що містять у положенні С² атом водню, а також алкільні, арильні та гетарильні залишки, а у положеннях С⁴ і С⁵ різноманітні аміно-, меркапто- та арилоксигрупи. Всі вони є перспективними об'єктами для пошуку біоактивних препаратів.

2. Синтези трифункціональних похідних 1,3-тіазолу

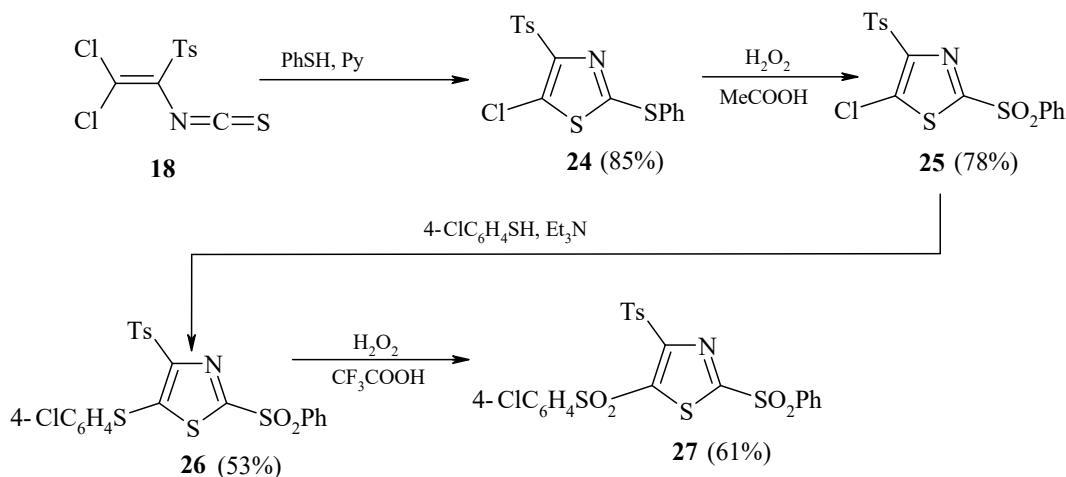
Для введення трьох тозильних груп у тіазольне кільце нами використано ізотіоціанат (18). Спочатку, як показано на схемі 5, проводились описані раніше реакції (18)→(19)→(20) [ЖОХ.–2002.–Т.72,№.11.–С.1834], а перетворення (20)→(21)→(22) та (20)→(23)→(22) досліджені нами вперше. Новий поліцентровий реагент (22) є вираженим електрофілом внаслідок наявності трьох сильних електроноакцепторних замісників, тому він та його аналоги виявились унікальними модельними об'єктами для вивчення реакцій нуклеофільного заміщення у тіазольному кільці, а також зручними субстратами для введення N-, O- та S-функцій в певні положення ядра тіазолу, що дало можливість синтезувати ряд невідомих раніше його похідних.

Схема 5



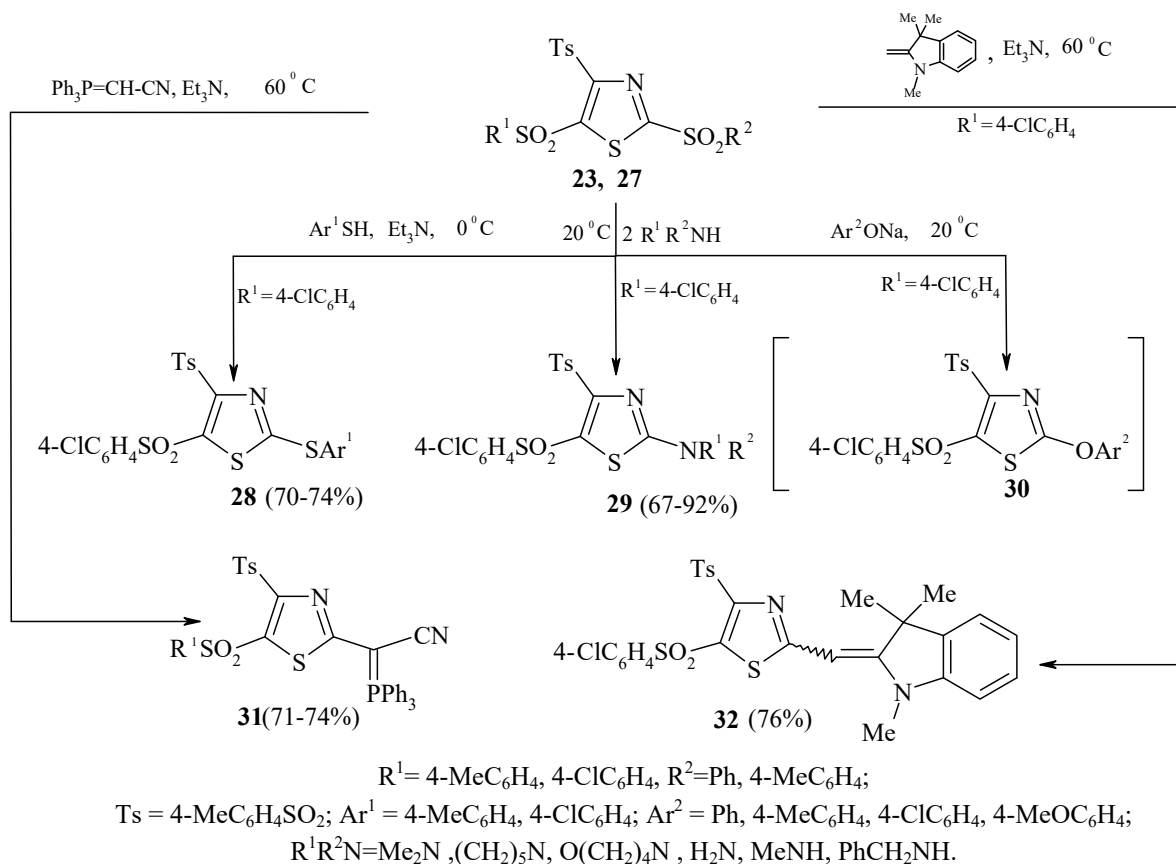
Проте, регіоселективність заміщення у субстраті (**22**) тозильних груп контролювати за допомогою спектральних методів важко внаслідок наявності у положеннях C², C⁴ та C⁵ однакових замісників. Для вирішення цієї проблеми нами був синтезований реагент тіазольної природи (**27**), що містить різні арилсульфонільні групи у положеннях C², C⁴ та C⁵ (схема 6).

Схема 6



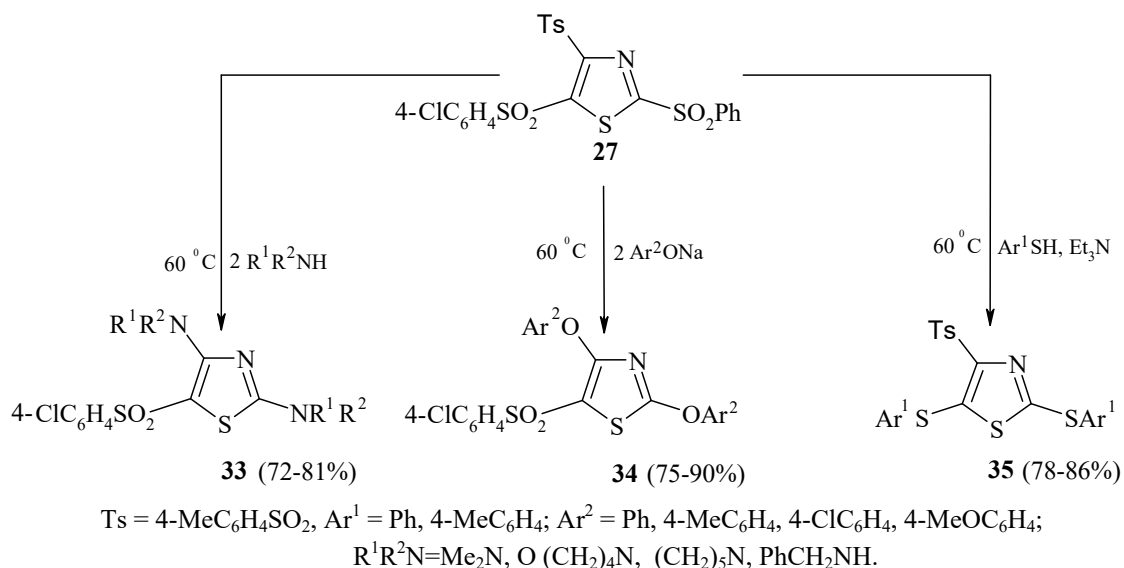
Так, при обробці ізотіоціанату (**18**) тіофенолом у присутності піридину відбувається циклізація з утворенням 4-тозил-2-фенілсульфаніл-5-хлоротіазолу (**24**). Окиснення фенілсульфанільної групи пероксидом водню дає тіазол (**25**), що містить у положенні C² фенілсульфонільну, а у положенні C⁴ тозильну групи. Заміщення атома хлору у положенні C⁵ на залишок 4-хлоро-тіофену з подальшим його окисненням під дією пероксиду водню у трифторооцтовій кислоті призводить до похідного тіазолу (**27**) з трьома різними арилсульфонільними групами. Це дозволяє в подальшому за допомогою спектрів ЯМР ¹H або даних елементного аналізу прослідкувати напрямок нуклеофільного заміщення у тіазольному фрагменті.

Схема 7



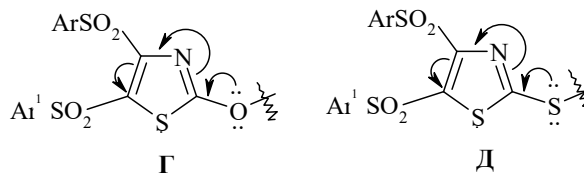
Як видно зі схеми 7, при обробці субстратів (**23, 27**) різноманітними O-, N-, S- та C-нуклеофілами утворюються заміщені тiazоли (**28-32**). При цьому, у випадку еквімолярного співвідношення реагентів, а також при проведенні реакції в м'яких умовах, вдається з високими виходами виділити відповідні продукти нуклеофільного заміщення лише арилсульфонільної групи біля центра C², що узгоджується з високою реакційною здатністю багатьох тiazолів з легковідхідними групами в мезо-положенні. Так, при взаємодії сполуки (**27**) з тіофенолами у присутності триетиламіну вже при 0°C утворюються відповідні 2-арилсульфанільні похідні тiazолу (**28**). При взаємодії тiazолу (**27**) з первинними, вторинними аліфатичними амінами або аміаком при 20°C також відбувається заміна фенілсульфонільної групи у положенні 2 з утворенням похідних 2-амінотiazолу (**29**), а у випадку фенолятів натрію заміщення арилсульфонільної групи у положенні два вдалося зафіксувати лише за допомогою хромато-мас-аналізу реакційної суміші. При проведенні реакції з C-нуклеофілами, такими як стабілізовані іліди та енамін Фішера, відбувається нуклеофільне заміщення у положенні C². Сполуки (**28-32**) також є електрофільними субстратами і тому в подальшому реагують з N-, O- та S-нуклеофілами. Так, при взаємодії реагенту (**27**) з надлишком тіофенолу, аміну або феноляту натрію проходить заміщення двох арилсульфонільних груп (схема 8).

Схема 8



Цікаво, що у випадку O- та N-нуклеofilів заміщення арилсульфонільних груп відбувається у положеннях C² та C⁴, а у випадку S-нуклеofilів – у положеннях C² та C⁵ з утворенням продуктів (**33**, **34**) та (**35**) відповідно. Така різниця може бути пов'язана, ймовірно, з різним ступенем спряження електронних пар атомів сірки та кисню з π-системою тіазольного кільця (схема 9).

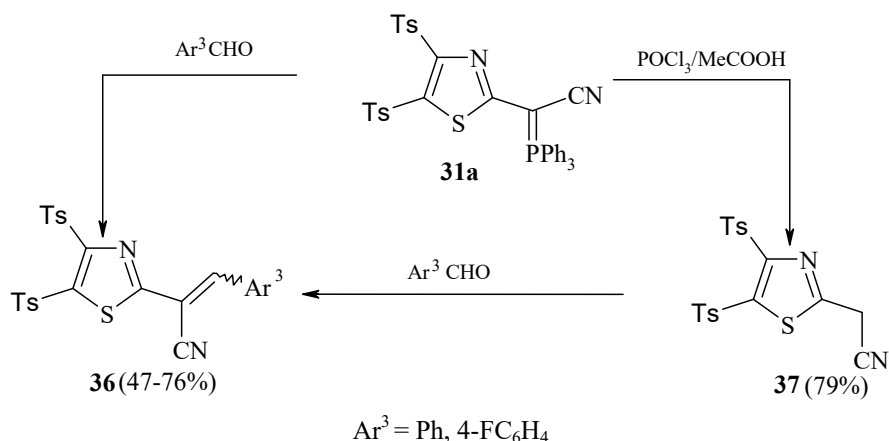
Схема 9



Зокрема, для заміщених 2-гідрокси- та 2-амінотіазолів характерне сильне *p,π*-спряження, тому найбільше дезактивується положення C⁵ (структура Г). Це призводить до того, що друга молекула нуклеofilу атакує менш дезактивоване положення, яким в даному випадку є положення C⁴. Навпаки, для 2-меркаптохідних спряження *p*-електронів атома сірки з π-системою тіазолу проходить в значно меншому ступені, внаслідок чого зменшується дезактивація положення C⁵ (структура Д). Це сприяє атаці нуклеofilу саме у п'яте положення та утворення відповідних 2,5-діарилсульфанільних похідних тіазолу.

Серед сполук (**28-35**) нас особливо зацікавили тіазоли (**31**), які містять у положенні C² залишок трифенілфосфораналіденацетонітрилу. На їх основі вдалося синтезувати ряд нових функціональних похідних тіазолу (схема **10** та **11**). Перш за все слід зауважити, що іліди (**31**), стабілізовані нітрильною групою та 4,5-ді(арилсульфоніл)-1,3-тіазол-2-ільними фрагментами, проявляють біфільну реакційну здатність, а саме, здатні реагувати як з типовими електрофiлами по ілідному центру, так і з типовими нуклеofilами по центру C⁴ гетероциклу. Нуклеofilльні властивості сполук (**31**) проявляються у здатності вступати в реакцію Віттіга при нагріванні їх з надлишком альдегіду. Це було продемонстровано на прикладі тіазолу (**31a**) з утворенням сполук (**36**) (схема **10**).

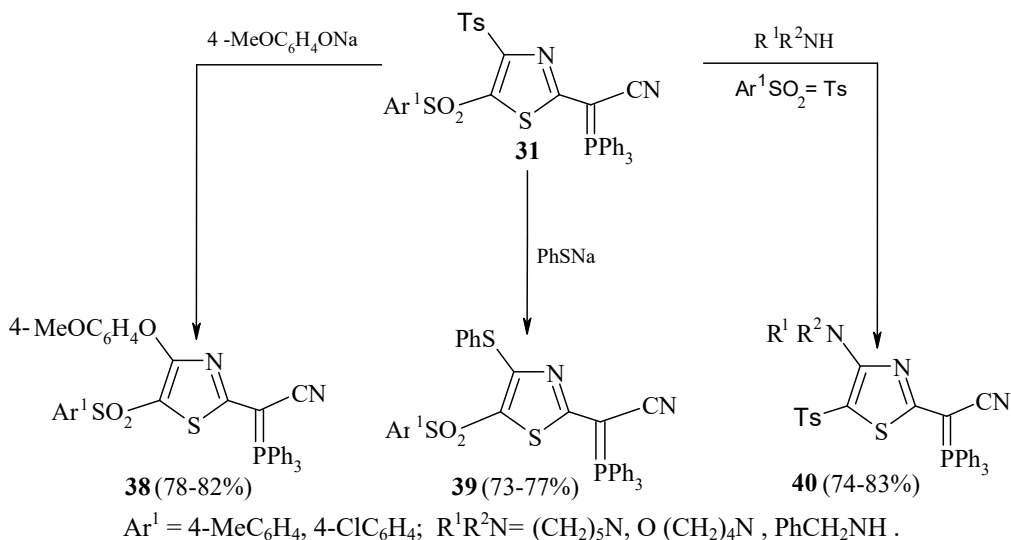
Схема 10



Разом з тим, ілідний центр сполуки (**31a**) вступає в реакцію кислотного дефосфорилування, результатом якої є утворення тiazоліл-2-ацетонітрилу (**37**).

Розгляд перетворень (**31a**) \rightarrow (**36**) та (**31a**) \rightarrow (**37**) свідчить про нуклеофільний характер поліцентрових субстратів (**31**). Але їх електрофільні властивості проявляються ще більш яскраво. Так, сполуки (**31**) у м'яких умовах реагують з амінами, фенолятами та тіофенолятами натрію. Результатом таких реакцій є заміщення тозильної групи у положенні C^4 (схема 11).

Схема 11



Структури тiazолів (**38-40**) встановлені за допомогою спектрів ЯМР ^1H , які дозволяють однозначно ідентифікувати відхідні арилсульфонільні групи та ті, що лишилися. Разом з тим, щоб дати відповідь на питання, чи впливає природа арильного замісника в арилсульфонільній групі на напрямок реакцій нуклеофільного заміщення, нами було здійснено перетворення (**31a**) \rightarrow (**40**) (схема 11) з однаковими арилсульфонільними групами ($\text{Ar}^1\text{SO}_2 = \text{Ts}$). Структуру тiazолу (**40**, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = (\text{CH}_2)_5\text{N}$) було доведено за допомогою рентгеноструктурного аналізу, з якого слідує, що нуклеофільне заміщення відбувається саме по положенню 4 тiazолу. Загальний вигляд молекули та її основні геометричні параметри зображені на рисунку 2.

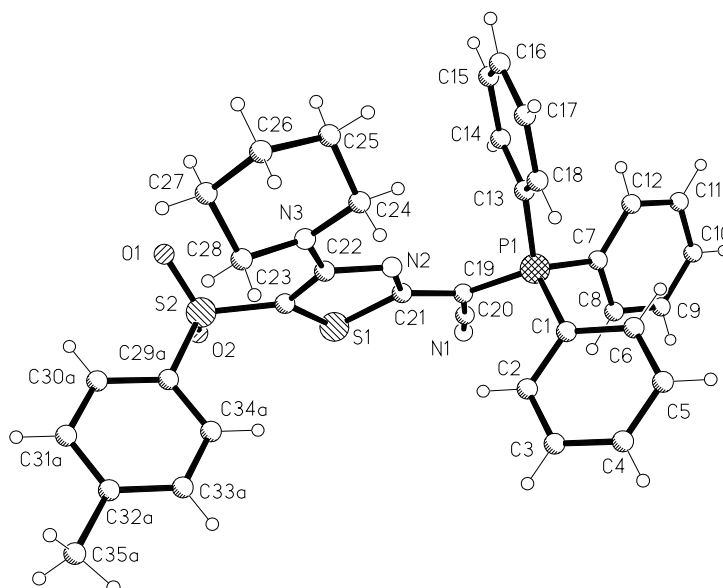
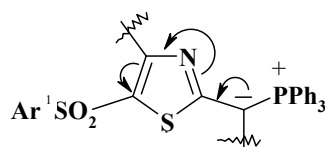


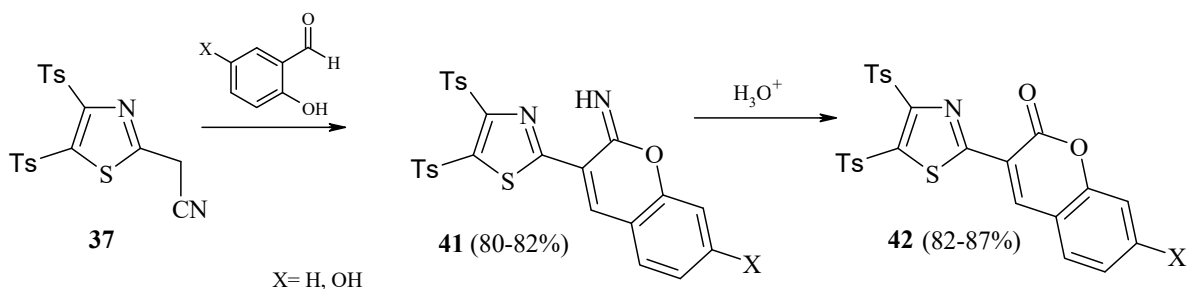
Рис. 2. Загальний вигляд молекули сполуки (**40**, $NR^1R^2 = (CH_2)_5N$) за даними РСД

Таким чином, при дії як “жорстких”, так і “м’яких” нуклеofilів на субстрати (**31**) відбувається заміщення, головним чином, арилсульфонільної групи в положенні 4 тiazольного кільця, а сусідній електрофільний центр лишається незмінним. Це може бути пов’язано, на нашу думку, з факторами, які розглядалися вище, а саме з дезактивацією п’ятого положення за рахунок спряження, в даному випадку, з ілідним центром, як показано нижче. Причому, ілідний центр настільки дезактивує положення C^5 , що навіть “м’які” S -нуклеофи атакують положення C^4 .



Заслуговує уваги також заміщений ацетонітрил (**37**), метиленова група в якому є активною і тому здатна вступати в реакції конденсації. Так, при взаємодії сполуки (**37**) з альдегідами в м’яких умовах проходить утворення відповідного акрилонітрилу (**36**) (схема 10) з задовільними виходами. При введенні в конденсацію саліцилового та 2,4-дигідроксибензальдегіду одержані тiazоли, що містять у положенні C^2 імінокумариновий або 7-гідроксіімінокумариновий фрагменти (**41**), котрі були переведені в кумарини (**42**) (схема 12), що може представляти інтерес для пошуку серед них різних біорегуляторів.

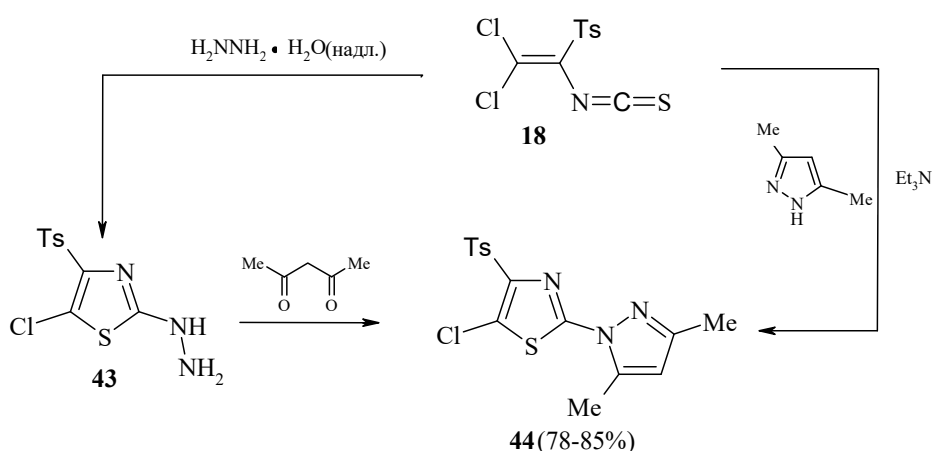
Схема 12



Таким чином, на основі тритозилтіазолу (**23**) або його аналогу (**27**) вдалося синтезувати ряд невідомих раніше тризаміщених тіазолів. Особливо цікавими в плані пошуку біологічно активних сполук, на наш погляд, є похідні 2,4-діамінотіазолу (**33**), 2,4-діарилокситіазолу (**34**), а також похідні 2-тіазоліл-7-гідроксикумарину (**42**). Варто також зауважити, що сполуки (**28-42**) іншими способами отримати важко.

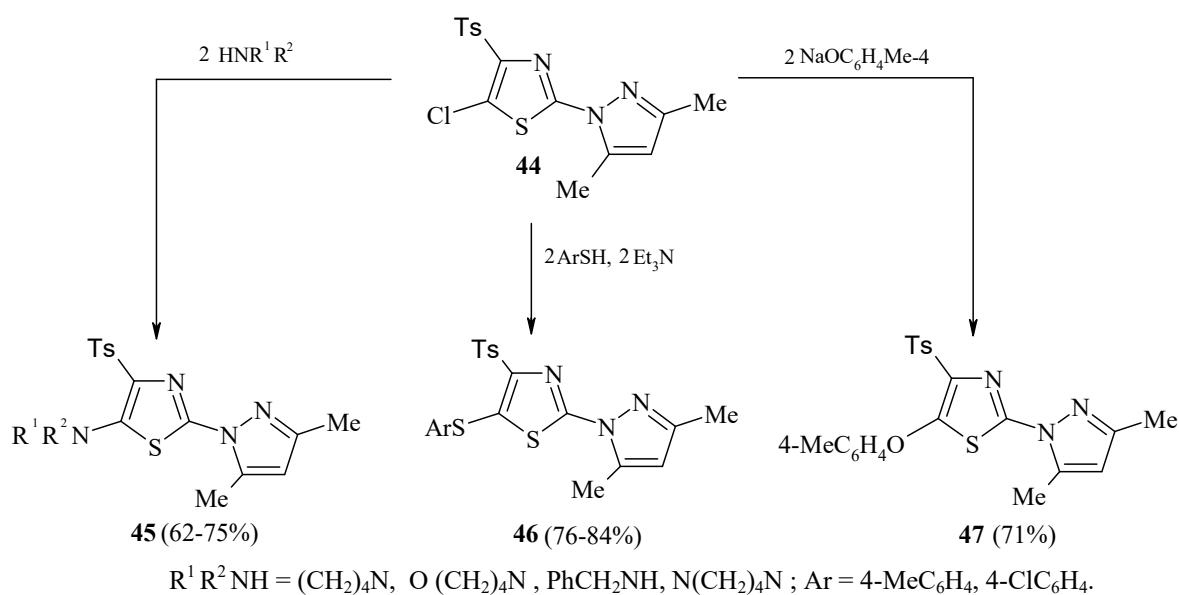
Для синтезу 2-гідразинопохідного тіазолу (**43**) нами була використана знайдена раніше [ЖОХ.–2002.–Т.72,№. 11. – С.1834] циклоконденсація 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату (**18**) з гідразингідратом. Але взаємодія його, як показано нами, з тіофенолами проходить складно і призводить до суміші неідентифікованих продуктів. Проте, при обробці субстрату (**43**) ацетилацетоном утворюється 2-піразолілтіазол (**44**), котрий був отриманий нами також при дії на ізотіоціанат (**18**) диметилпіразолу (схема 13).

Схема 13



Сполука (**44**) виявилась зручним електрофільним субстратом для синтезу ряду нових 2-піразолілтіазолів (**45-47**). Атом хлору у положенні C^5 тіазолу (**44**) є рухливим, тому він здатний в м'яких умовах заміщатися на N-, O- та S-нуклеофіли (схема 14).

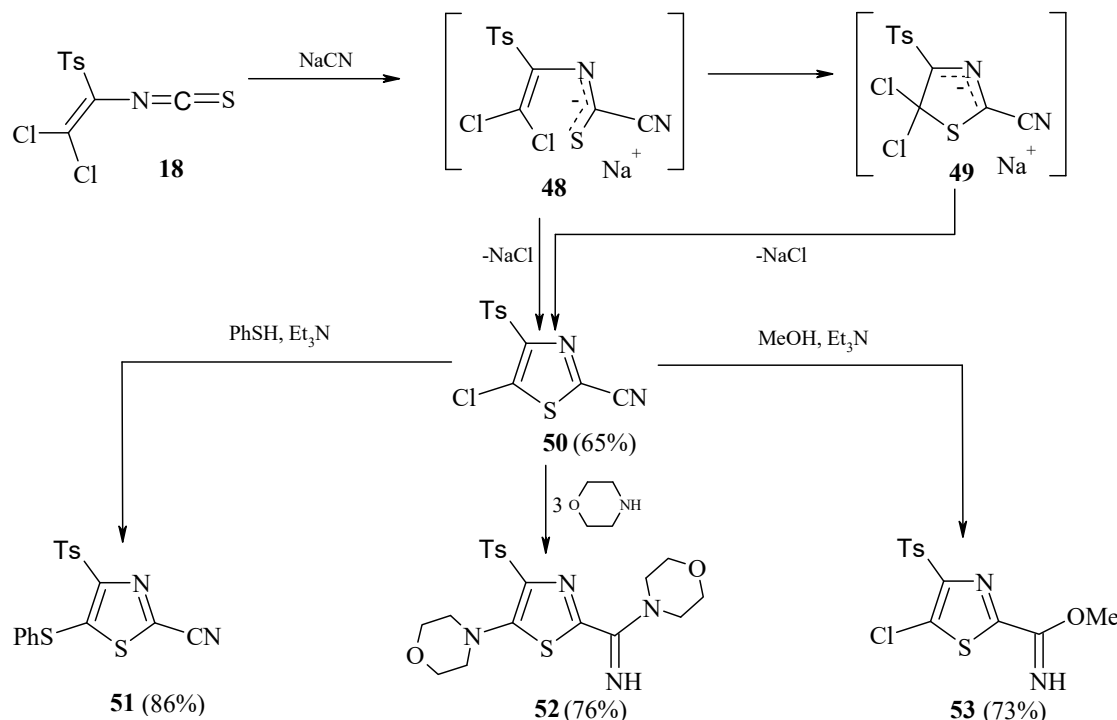
Схема 14



Так, при нагріванні сполуки (44) з первинними та вторинними аліфатичними амінами відбувається заміщення атома галогену і утворюються відповідні 5-аміно-2-піразолілтіазоли (45). Подібним чином реагують і тіоли у присутності триетиламіну з утворенням 5-арилсульфанільних похідних тіазолу (46). Реакція з 4-метилфенолятом натрію проходить навіть при кімнатній температурі з утворенням похідного тіазолу (47).

Для синтезу 2-ціано-4-тозил-5-хлоротіазолу (50) нами вперше використаний 1-тозил-2,2-дихлороетенілзотіоціанат (18), котрий в м'яких умовах реагує з ціанідом натрію (схема 15).

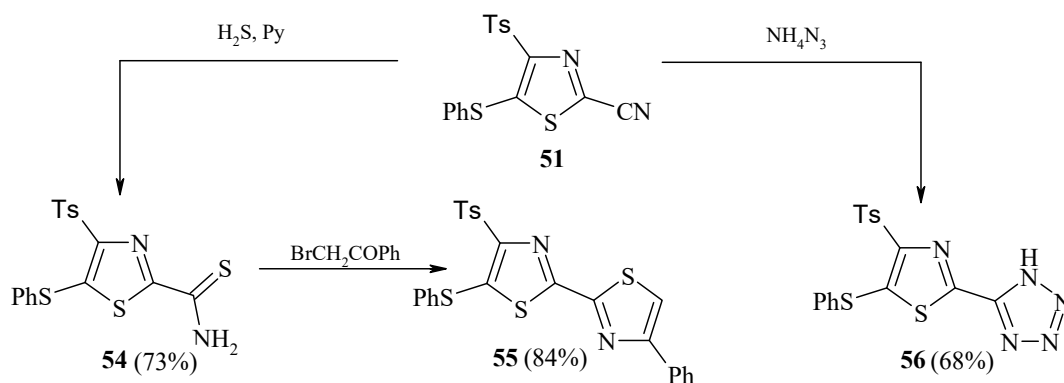
Схема 15



Спочатку, ймовірно, відбувається приєднання ціанід-аніону до ізотіоціанатної групи з утворенням проміжної сполуки (48), після чого вона, або продукт її циклізації (49) відщеплюють хлорид натрію і перетворюються в тризаміщений тіазол (50), який у положенні С² містить нітрильну групу, у положенні С⁴ тозилну групу, а у положенні С⁵ атом хлору, котрий є рухливим і здатний замінюватися на залишки сірко- та азотовмісних нуклеofilів. Так, при обробці сполуки (50) тіофенолом у присутності триетиламіну відбувається заміщення атома галогену і утворюється 4-тозил-5-фенілсульфаніл-2-ціанотіазол (51). При взаємодії тіазолу (50) з надлишком морфоліну відбувається як заміщення атома хлору, так і приєднання молекули морфоліну до нітрильної групи з утворенням амиду імідоїлкарбонової кислоти (52). При дії на тіазол (50) метанолу у присутності триетиламіну заміна атома галогену не спостерігається, а приєднується молекула метанолу до нітрильної групи з утворенням метилового естеру імідоїлкарбонової кислоти (53), що свідчить про високу хімічну активність нітрильної групи. Це було використано для введення ряду гетероциклів у положення С² тіазолу. Так, тіазол (51) в м'яких умовах взаємодіє з сірководнем у піридині з утворенням тіоаміду (54) (схема 16). Сполука (54) проявляє типові для тіоамідів властивості, а саме, легко вступає в реакцію Ганча

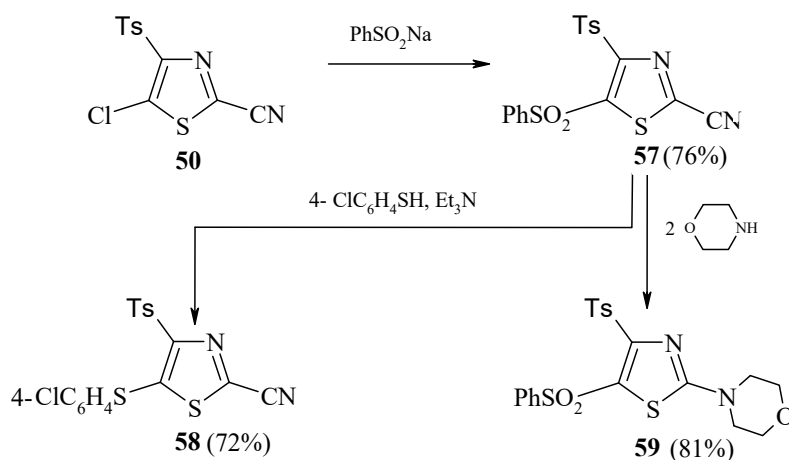
з утворенням 2-тіазолілітіазолу (**55**). Азид амонію також приєднується до нітрильної групи сполуки (**51**) з утворенням 2-тетразолілітіазолу (**56**).

Схема 16



Для підвищення електрофільності тіазольної системи нами були проведені спроби окиснення фенолсульфанілгрупи сполуки (**51**) до фенолсульфонільної, проте вони не були вдалими, оскільки нітрильна група також приймає участь у процесі. Для вирішення цієї проблеми нами використано інший підхід. Оскільки продукт (**50**) містить два сильні акцептори – нітрильну і тозилну групи, атом хлору у положенні C^5 є настільки рухливий, що здатний реагувати з такими слабкими нуклеофілами, як сульфінат натрію. Це призводить до заміни атома хлору і утворення 4-тозил-5-фенілсульфоніл-2-ціанотіазолу (**57**) (схема 17).

Схема 17



Виявилось, що субстрат (**57**) по-різному відноситься до “м’яких” та “жорстких” нуклеофілів. Так, при дії “м’якого” 4-хлоротіофенолу у присутності триетиламіну відбувається нуклеофільне заміщення фенолсульфонільної групи біля центру C^5 , результатом чого є утворення тіазолу (**58**). Разом з тим, “жорсткий” морфолін атакує центр C^2 , що призводить до елімінування ціанід-аніону і введення нуклеофілу у положення 2 тіазольного кільця. В результаті утворюється похідне 2-морфолілілітіазолу (**59**). Перетворення (**57**)→(**58**) та (**57**)→(**59**) мають виключно наукову цінність, оскільки тіазоли (**58**) та (**59**) нами були отримані іншими, більш доступними способами.

Таким чином, дослідження нуклеофільного заміщення в електронodefіцитних похідних тіазолу дає можливість синтезу широкого кола нових ди- та трифункціональнозаміщених тіазолів з спрямованим введенням N-, O- та S-функцій у положення C^2 , C^4 та C^5 кільця, що може бути використано для синтезу нових біологічно-активних сполук тіазольної природи.

3. Вивчення біологічної активності синтезованих речовин

Антирадикальні властивості похідних тiazолу та їх вплив на процеси життєдіяльності дріжджових клітин. Антирадикальну активність похідних тiazолу оцінювали спектрофотометрично за падінням інтенсивності поглинання етанольного розчину стабільного радикалу 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (ДФПГ) при $\lambda=518$ нм. Результати досліджень вказують на те, що синтезовані сполуки мають суттєву антирадикальну дію. Найбільш активними виявились 5-[(4-тозил-5-фенілтіо)-1,3-тіазол-2-іл]-1*H*-тетразол, 2-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол, 7-гідрокси-3-(4,5-дитозил-1,3-тіазол-2-іл)-2*H*-хромен-2-он, 5-(4-хлоробензилсульфаніл)-4-тозил-2-феніл-1,3-тіазол. Проведена також оцінка біологічної активності синтезованих продуктів по відношенню до дріжджових клітин. Зокрема виявлено, що деякі синтезовані похідні тiazолу здатні впливати на процеси метаболізму суспензії клітин дріжджів.

Перспективним напрямком у розробці нового покоління лікарських препаратів є створення нанокомпозитних систем за рахунок адсорбційного закріплення на поверхні нанокремнезему біологічно-активних речовин. В ряді випадків це дозволяє створити препарати пролонгованої дії з програмованим рівнем біодоступності. В результаті наших досліджень показано, що шляхом утворення нанокомпозитних систем синтезованих ди- та трифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів з високодисперсним кремнеземом вивільнення похідних тiazолу в клітинне середовище суттєво загальмовано, що відкриває перспективи для створення препаратів з пролонгованим вивільненням активної речовини в певній ділянці шлунково-кишкового тракту.

Вивчення протипухлинної активності. Пошук потенційних протиракових засобів здійснювався 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 лінії лейкемії та меланоми) при дії речовини у концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л і визначенні відсотку росту клітин порівняно з контролем. Потужним інгібітором росту ракових клітин виявився 5-піперазино-2-феніл-4-тозил-1,3-тіазол. Результати скринінгу показали, що для клітин раку яєчників відбувається значне зменшення росту ракових клітин (IGROV-1, GI = 31.39% та OVCAR, GI = 49.75%), а для майже всіх типів клітин лейкемії, раку товстої кишки, центральної нервової системи, меланоми, раку нирок та молочної залози відбувається в середньому 70% зниження кількості ракових клітин. Найбільш значним є інгібування лінії клітин раку товстої кишки HCC2998 (GI = -96.68%), раку ЦНС U251 (GI = -91.74%), меланоми SK-MEL-28 (GI = -97,03%) та SK-MEL-5 (GI = -98,77%), раку нирок TK-10 (GI = -88,46%), а також клітин раку молочної залози MCF7 (GI = -84.29%) та MDA-MB-468 (GI = -84.34%). Середнє значення мітотичної активності становило -52.89%. Був проведений також поглиблений скринінг цієї сполуки, котрий полягав у вивченні її протипухлинного ефекту в п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні ($1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-8}$ М) також на 60 лініях ракових клітин людини, набір яких аналогічний до етапу прескринінгу. У результаті експерименту розраховано 3 дозозалежні параметри: GI₅₀ – концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50% ракових клітин;

TGI – концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту клітин; LC_{50} – концентрація сполуки, яка викликає загибель 50% пухлинних клітин. Результати поглибленого дослідження 5-піперазино-2-феніл-4-тозил-1,3-тіазолу підтвердили його високий протипухлинний ефект, причому спостерігався як значний рівень ефективного інгібування (середнє значення $\lg GI_{50} = -5.87$), так і цитостатичний (середнє значення $\lg TGI = -5.54$) та цитотоксичний (середнє значення $\lg LC_{50} = -5.21$) ефекти на всі лінії ракових клітин. З метою розширення кола активних сполук було синтезовано тіазол, що містить у положенні C^2 та C^4 тозилні групи, а у положенні C^5 залишок незаміщеного піперазину. Проведення біологічних випробувань на інгібування ракових клітин показало, що 5-піперазино-2,4-дитозил-1,3-тіазол має середнє значення мітотичної активності на 60 лініях ракових клітин -5.77% . Найбільший вплив спостерігався для клітин лейкемії HL-60(TB) ($GI = -45.35\%$), раку легень NCI-H522 ($GI = -44.16\%$) та NCI-H460 ($GI = -38.88\%$), раку товстої кишки COLO 205 ($GI = -32.92\%$), раку ЦНС SF-539 ($GI = -15.93\%$), меланоми LOX IMVI ($GI = -41.57\%$), M14 ($GI = -49.08\%$) та MDA-MB-435 ($GI = -43.55\%$), раку простати DU 145 ($GI = -35.29\%$), раку молочної залози HS 578T ($GI = -21.17\%$) та MDA-MB-468 ($GI = -21.44\%$). Результати поглибленого дослідження цієї сполуки також підтвердили її високий протипухлинний потенціал (середні значення $\lg GI_{50} = -5.67$, $\lg TGI = -5.21$ та $\lg LC_{50} = -4.67$).

Таким чином, за рівнем протипухлинної дії вище зазначені похідні 5-піперазинотіазолу можуть розглядатися як потенційні «структури-лідери», що характеризуються високим рівнем ефективного інгібування росту всіх тестованих ліній клітин, а також значною цитостатичною та цитотоксичною активностями.

ВИСНОВКИ

Узагальнення результатів дисертаційної роботи свідчить про синтетичну цінність похідних 1,3-тіазолу, котрі містять у своєму складі одну або декілька легковідхідних груп. Такі субстрати дозволяють отримати значну кількість нових ди- та тризаміщених похідних тіазолу, що відкриває широкі можливості для пошуку серед них біорегуляторів різної дії.

1. Вивчено взаємодію 1-тозил-2,2-дихлороенамідів з реагентом Лоусона, котра призводить до утворення похідних 4-тозил-1,3-тіазолу з рухливим атомом хлору у положенні C^5 , що було використано для синтезу невідомих раніше 4,5-дифункціональнозаміщених тіазолів. Аналог цих субстратів – 4-тозил-2-феніл-5-(4-хлорофеніл)сульфоніл-1,3-тіазол – реагує з “м’якими” та “жорсткими” нуклеофілами по-різному: за участю, відповідно, центру C^5 або C^4 .

2. На основі 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату синтезовано 4-тозил-2-феніл-сульфоніл-5-(4-хлорофеніл)сульфоніл-1,3-тіазол – новий електрофільний субстрат, який було використано для дослідження послідовності реакцій нуклеофільного заміщення біля центрів C^2 , C^4 та C^5 тіазольного кільця. Показано, що нуклеофільні агенти незалежно від їх природи атакують спочатку центр C^2 , в подальшому S-нуклеофіли взаємодіють з центром C^5 , а O- та N-нуклеофіли – з центром C^4 тіазольного кільця.

3. Знайдено, що 2-гідразино-4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол, котрий одержаний взаємодією 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату з гідразингідратом, складно реагує з тіолами та

амінами. Проте після обробки його ацетилацетоном утворюється невідомий раніше 2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол, який регіоселективно реагує з O-, S- та N-нуклеофілами по центру C⁵ кільця.

4. Встановлено, що при дії на 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанат ціаніду натрію утворюється електрофільний субстрат тіазольної природи, що містить біля центру C² нітрильну групу, а тозилний залишок та атом хлору біля центрів C⁴ та C⁵, відповідно. Напрямок взаємодії його з нуклеофілами суттєво залежить від природи останніх, що було використано в регіоселективних синтезах невідомих раніше трифункціональнозаміщених тіазолів.

5. Експериментальними дослідженнями показано, що деякі із синтезованих ди- та трифункціоналізованих тіазолів є перспективними об'єктами для створення речовин з антиоксидантними властивостями, а 2-заміщені 5-піперазино-4-тозил-1,3-тіазоли виявилися ефективними протипухлинними препаратами, що стимулює інтерес до більш глибокого вивчення таких сполук.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Туров К.В. Синтез 2,4,5-тритозил-1,3-тіазола / К.В.Туров, С.Б.Бабий, В.С.Зябров, Б.С. Драч // Журн.общ. хим. – 2006. – Т. 76, №10.– С. 1757-1758.
2. Туров К.В. Взаимодействие 4-тозил-2-фенилсульфонил-5-*n*-хлорфенилсульфонил-1,3-тіазола с O-, N- и S-нуклеофилами / К.В.Туров, Б.С.Драч // Журн.общ. хим. – 2008. – Т. 78, № 4.– С. 648-652.
3. Туров К.В. Бифильные свойства замещенных трифенилфосфоранилиденацетонитрилов, содержащих у илидного центра 4,5-(диарилсульфонил)-1,3-тіазол-2-ильные фрагменты / К.В.Туров, Э.Б.Русанов, Б.С. Драч // Журн.общ. хим. – 2009. – Т. 79, №7.– С. 1110-1115.
4. Туров К.В. Превращения 2-гидразино-4-тозил-5-хлор-1,3-тіазола / К.В.Туров, Т.К.Виноградова, Б.С. Драч // Журн.общ. хим. – 2008. – Т. 78, №11. – С. 1897-1901.
5. Туров К.В. Получение 4-тозил-5-хлор-1,3-тіазол-2-карбонитрила и его превращения / К.В.Туров, Т.К.Виноградова, Б.С. Драч // Журн.общ. хим. – 2010. – Т. 80, № 1. – С. 123-126.
6. Туров К.В. Взаимодействие 4-тозил-2-фенил-5-хлор-1,3-тіазола с O-, N- и S-нуклеофилами / К.В.Туров, Т.К.Виноградова, В.С.Броварец, Б.С.Драч // Журн.общ. хим. – 2010.– Т. 80, № 4. – С. 664-667.
7. Туров К.В. Взаимодействие 1-тозил-2,2-дихлоренамидов с реагентом Лоуссона / К.В.Туров, Т.К.Виноградова, Э.Б.Русанов, В.С.Броварец // Журн.общ. хим. – 2012.– Т. 82, № 5. – С. 741-746.
8. Туров К.В. Антирадикальні властивості похідних тіазолу. Вплив на метаболічну активність дріжджів / К.В.Туров, Т.В.Крупська, В.М.Барвінченко, А.А.Турова, В.С.Броварець // Біотехнологія. –2012.– Т.5, №3. –С.75-83.
9. Туров К.В. Взаимодействие 4-тозил-2-фенилсульфонил-5-*n*-хлорфенилсульфонил-1,3-тіазола с O-, N-, S- и C-нуклеофилами / К.В.Туров, Т.К.Виноградова, В.С.Зябров, Б.С. Драч // XXI Українська конференція з органічної хімії. – Чернігів. – 2007. – С. 336

10. Туров К.В. Синтез похідних тiazолів та їх використання як модифікуючого агента ВДК/ К.В.Туров, Т.К.Виноградова, Б.С.Драч //Всеукраїнська з міжнародною участю конференція молодих учених - Наноматеріали в хімії, біології та медицині. – Київ. – 2007. – С.181.
11. Turov K.V. Antiradical and antifungal activity of some thiazol derivatives / K.V. Turov, T.V. Krupka, V.M. Barvinchenko //XII Polish-Ukrainian Symposium theoretical and Experimental Studies of International Phenomena and their Technological Applications. –Poland (Kielce). – 2010. – P.169.
12. Vasilenko A.N. Study of anticancer activity of sulfonyl derivatives of 1,3-thiazole / A.N.Vasilenko, K.V.Turov, V.S.Zyabrev, V.S. Brovarets // III International Symposium: Intracellular Signaling and Bioactive molecules Design. – L`viv. – 2012. –P. 38.

АНОТАЦІЯ

Туров К.В. Синтез і властивості нових ди- та трифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів.
– 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, 2012.

Дисертація присвячена розробці зручних способів одержання ди- та трифункціональнозаміщених похідних 1,3-тіазолу на основі 1-тозил-2,2-дихлороенамідів та 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату з метою пошуку серед них речовин з біорегуляторними властивостями.

Здійснено препаративні методи синтезу ряду електрофільних субстратів тіазольної природи, що містять у положенні C⁵ рухливий атом хлору, який здатний в м'яких умовах замінитися на O-, N- та S-нуклеофіли. На основі 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату синтезовано 2,4,5-тритозилтіазол та інші триарилсульфонілітіазоли. Вивчена заміна у вищезазначених субстратах однієї або двох арилсульфонільних груп на O-, N-, C- та S-нуклеофіли. Експериментальними дослідженнями показано, що деякі із синтезованих гетероциклів є перспективними сполуками для створення біорегуляторів різної дії, зокрема антиоксидантів, а також протиракових препаратів.

Ключові слова: 1-тозил-2,2-дихлороенаміди, 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанат, тритозилтіазол, 1,3-тіазол, 3,5-диметилпіразол, тетразол, кумарин, антиоксиданти, протипухлинна активність.

АННОТАЦИЯ

Туров К.В. Синтез и свойства новых ди- и трифункциональнозамещенных 1,3-тиазолов. – 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, 2012.

Диссертация посвящена разработке удобных способов получения ди- и трифункциональнозамещенных производных 1,3-тиазола на основе 1-тозил-2,2-дихлоренамидов и 1-тозил-2,2-дихлорэтенилизотиоцианата, исследование их реакционной способности и поиска среди них биорегуляторов различного действия. В процессе выполнения работы были решены следующие задачи:

- разработаны методы синтеза электронодефицитных производных 1,3-тиазола с легкоходящими группами и выяснено возможность их нуклеофильного замещения;
- исследовано направление реакции нуклеофильного замещения в электронодефицитных производных 1,3-тиазола;
- синтезированы новые производные тиазола, которые содержат фармакофорные группы;
- получено экспериментальное подтверждение биорегуляторных свойств синтезированных соединений.

Показано, что доступный двуцентровый электрофильный субстрат – 4-тозил-2-фенил-5-хлор-1,3-тиазол – региоселективно взаимодействует с N-, O- и S-нуклеофилами с элиминированием аниона хлора. Вместе с тем, аналог этого субстрата – 4-тозил-2-фенил-5-(4-хлорфенил)сульфонил-1,3-тиазол – реагирует с “мягкими” и “жесткими” нуклеофилами по-разному: при участии центра C^5 или C^4 .

Изучено взаимодействие 1-тозил-2,2-дихлоренамидов с реагентом Лоуссона, которое приводит к образованию производных 4-тозил-1,3-тиазола с подвижным атомом хлора в положении C^5 , что было использовано для синтеза ряда неизвестных ранее 4,5-дифункциональнозамещенных тиазолов.

На основе 1-тозил-2,2-дихлорэтенилизотиоцианата синтезирован 4-тозил-2-фенилсульфонил-5-(4-хлорфенил)сульфонил-1,3-тиазол – ярко выраженный электрофильный субстрат, который был использован для исследования последовательности реакций нуклеофильного замещения возле центров C^2 , C^4 и C^5 тиазольного кольца. Показано, что нуклеофильные агенты независимо от их природы атакуют сначала центр C^2 , а потом S-нуклеофилы взаимодействуют с центром C^5 , а O- и N-нуклеофилы – с центром 4 кольца.

Найдено, что 2-гидразино-4-тозил-5-хлор-1,3-тиазол, который получен при взаимодействии 1-тозил-2,2-дихлорэтенилизотиоцианата с гидразингидратом, сложно реагирует с тиолами и аминами. Однако, после обработки его ацетилацетоном образуется неизвестный ранее 2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-4-тозил-5-хлор-1,3-тиазол, в котором центр C^5 региоселективно взаимодействует с O-, S- и N-нуклеофилами.

Установлено, что при взаимодействии 1-тозил-2,2-дихлорэтилизоцианата с цианидом натрия образуется новый электрофильный субстрат тиазольной природы, который содержит возле центров C², C⁴ и C⁵ нитрильную группу, тозилый остаток и атом хлора, соответственно. Направление реакций этого субстрата с нуклеофилами существенно зависит от природы последних, что было использовано в региоселективных синтезах ряда неизвестных ранее трифункциональнозамещенных тиазолов.

Среди синтезированных тиазолов найдены вещества с антиоксидантными свойствами, а 2-замещенные 5-пиперазино-4-тозил-1,3-тиазолы оказались эффективными противоопухолевыми препаратами, что стимулирует интерес к более глубокому изучению таких соединений.

Ключевые слова: 1-тозил-2,2-дихлоренамиды, 1-тозил-2,2-дихлорэтилизоцианат, тритозилтиазол, 1,3-тиазол, 3,5-диметилпиразол, тетразол, кумарин, антиоксиданты, противоопухолевая активность .

ANNOTATION

Turov K.V. Synthesis and Properties of new di- and trifunctionally substituted 1,3-thiazoles. – 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, 2011.

Dissertation is dedicated to the development of convenient methods of obtaining di- and tri functionally substituted 1,3-thiazole derivatives based on N-(1-tosyl-2,2-dichloroethyl)amides and 1-tosyl-2,2-dichloroethylisothiocyanate.

Preparative methods of synthesis of a number of electrophilic thiazole substrates containing at position C⁵ a mobile chlorine atom which can be substituted by O-, N- and S-nucleophiles, were realized. On the basis of 2,2-dichloroethyl-1-tosylisothiocyanate, 2,4,5-tritosylthiazole and other triarylsulfonyl thiazoles were synthesized. Replacement of one or two arylsulfonyl groups by O-, N-, C- and S-nucleophiles was studied. It has been shown experimentally that some of synthesized heterocycles are promising bioregulators of antioxidant and anticancer action.

Keywords: 1-tosyl-2,2-dichloroethylamides, 1-tosyl-2,2-dichloroethylisothiocyanate, tritosylthiazole, 1,3-thiazole, 3,5-dimethylthiazole, tetrazole, cumarine, antioxidants, anticancer preparations.