

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

ПРОКОПЕНКО

Володимир Михайлович

УДК 547.77+547.78+547.79

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ 5-N- ТА 5-S-ЗАМІЩЕНИХ
ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Київ – 2011

Дисертацією є рукопис.

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

Наукові керівники: доктор хімічних наук, професор

ДРАЧ Борис Сергійович

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 імені В.П. Комісаренка

АМН України,

завідувач лабораторії органічного синтезу

кандидат хімічних наук

ХИЛЯ Ольга Володимирівна,

Київський національний університет

імені Тараса Шевченка,

доцент кафедри органічної хімії

Захист дисертації відбудеться «20» травня 2011 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

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

Автореферат розісланий «.....» квітня 2011 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Д.М. Федоряк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Інтенсивний розвиток хімії функціональних похідних 1,3-оксазолу за останнє тридцятиріччя без сумніву пов'язаний з пошуком ефективних біорегуляторів. Роль похідних 1,3-оксазолу в процесах життєдіяльності виявилась значно вагомішою, ніж вважалось раніше, так як із природних об'єктів зовсім недавно були виділені багаточисельні біоактивні препарати оксазольного ряду. Серед них варто відмітити *Virginiamycin M₂*, *Madumycin II*, *Dendroamide A*, *Thiangazole* та інші ефективні антибіотики – похідні 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, які проявляють не лише сильну бактерицидну, але і антибластичну дію.

Варто зауважити, що не тільки природні, але й синтетичні функціоналізовані 1,3-оксазоли придатні для створення рiстрегуляторiв рослин, гербицидiв, iнсектицидiв та фармацевтичних препаратiв.

Очевидно, що роботи Дж. Корнфорта, які присвячені розробці способів одержання похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти і виконані ще в 50-60-тих роках минулого століття, варто продовжувати з врахуванням суттєвого вдосконалення синтетичного апарату хімії оксазолу, яке досягнуто за останні роки.

Оскільки біофторність 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти вже доведена раніше, перспективність їх синтезу, перетворення та створення на їх основі нових типів різноманітних біорегуляторів не викликає сумніву.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2005-2009 рр. «Розробка оригінальних синтезів функціональних похідних азаетероциклів – 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). До того ж дисертаційне дослідження частково підтримано грантом № 3017 (R) Українського науково-технологічного центра.

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала в розробці зручних синтезів нових типів 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, дослідженні їх реакційної здатності та пошуків серед них біорегуляторів різної дії. Для досягнення цієї мети треба було розв'язати такі завдання:

- розробити нові та вдосконалити наявні методи синтезу нових типів 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти;
- на основі синтезованих похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти здійснити синтез ансамблів оксазоловмісних гетероциклічних систем;
- дослідити рециклізація деяких похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти;
- встановити будову отриманих речовин за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження;

- отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей деяких похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти.

Об'єкт дослідження – 5-N- та 5-S-заміщені похідні 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти.

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

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), мас-спектрометрія (визначення маси молекулярних іонів ряду синтезованих сполук), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення будови деяких нових сполук).

Наукова новизна одержаних результатів. На основі доступних естерів 2-арил-5-гіدразино-1,3-оксазол-4-карбонових кислот здійснений синтез невідомих раніше алкілових естерів 2-арил-5-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-1,3-оксазол-4-карбонових кислот, а також їх функціональних похідних, котрі були використані для введення залишків високоосновних аліфатичних амінів в положення 5 оксазолу.

Показано, що при обробці 2-арил-4-дихлорометиле-5(4*H*)-оксазолонів спочатку 2-амінотіазолами, а потім високоосновними амінами утворюються відповідні похідні 5-аміно-4-(1,3-тіазол-2-іл)карбамоїл-1,3-оксазолу, будова яких підтверджена комплексними спектральними та рентгеноструктурними дослідженнями. Подібним чином з вказаними реагентами взаємодіють 2-амінопіридин та 2-аміногіадіазол, що веде до нових похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, котрі містять в положенні 4 N-(пірид-2-іл)- або N-(1,3,4-гіадіазол-2-іл)карбамоїльні залишки.

З'ясовано, що доступні 1,3-оксазол-4-карбонові кислоти та їх гідразида за допомогою нескладних реакцій перетворюються у нові 5-N- та 5-S-заміщені 1,3-оксазоли, котрі містять в положенні 4 кільця 1,2,4-оксадіазольні, 1,3,4-оксадіазольні, 1,3,4-гіадіазольні та 1,2,4-тріазольні фрагменти.

Виявлено, що амідні 2-арил-5-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-1,3-оксазол-4-карбонових кислот є важливими вихідними субстратами для введення в положення 4 оксазольного кільця функціоналізованих 1,3-оксазол-2-ільних фрагментів.

Розроблені препаративні методи синтезу нових похідних 1,3,4-оксадіазолу, що містять модифікований фрагмент гліцину, а також фторовмісні замісники з метою пошуку серед них ефективних біорегуляторів.

Порівняння структури відомих біорегуляторів і одержаних 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти дозволяє прогнозувати для них різноманітну біоактивність, яка в деяких випадках підтверджена експериментально. Так, серед амідів 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти з піразольним фрагментом в положенні 5 оксазольного кільця віднайдені судинорозширюючий препарат та інгібітор ксантинооксидази, а серед 2-(2-арил-3-арилсульфаніл-1,3-оксазол-4-іл)-5-арил-1,3,4-гіадіазолів знайдений інгібітор протеїнкінази СК2.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці зручних препаративних способів синтезу ряду нових 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-

4-карбонової кислоти, котрі являються базовими структурами для створення гетероциклічних ансамблів з потенційною біологічною активністю.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження сполук виконані разом з докт. хім. наук О.М. Чернегою та канд. хім. наук Е.Б. Русановим, двовимірні ЯМР спектри виконані м.н.с. О.М. Василенком. Пошук інгібіторів протеїнкінази СК2 та ксантинооксидази серед ряду нових похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти здійснено разом з канд. біол. наук О.М. Кухаренком та канд. хім. наук О.В. Музичкою, а експериментальне вивчення вазодилатуючої активності та гострої токсичності проведено разом з канд. мед. наук І.Н. Яковенком та канд. біол. наук І.Б. Лабенською.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на V Міжнародній конференції з хімії азотовмісних гетероциклів (Харків, 2009) та IV Міжнародній конференції з хімії гетероциклів (С.-Петербург, 2010).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 11 праць, з них 7 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 155 найменувань.

У першому розділі зроблено огляд літератури щодо синтезів і перетворень 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, а також розгляд відомих біологічно активних сполук на їх основі. У наступних двох розділах наведені власні експериментальні дослідження. В четвертому розділі даються дані щодо біологічних досліджень синтезованих сполук.

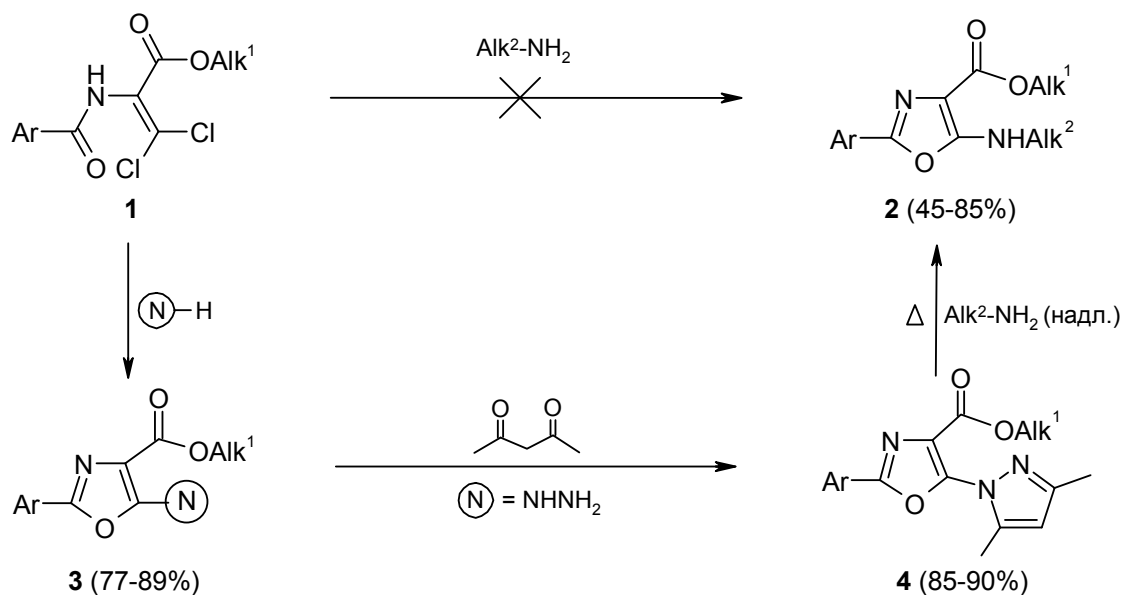
Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках машинопису і містить 30 таблиць, 54 схеми та 16 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

На основі доступних поліцентрових реагентів – алкілових естерів 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилових кислот (**1**) або 2-арил-4-дихлорометилен-5(4H)-оксазолонів (**9**) вдалося синтезувати цілий ряд нових похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, що містять в положенні п'ять азото- чи сірковмісні групи. Вони, в свою чергу, були використані для введення одного або двох гетероциклічних замісників до центру C⁴ та C⁵ оксазолного фрагменту. Для деяких похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти здійснена рециклізація, котра привела до синтезу нових потенційних біорегуляторів.

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

Схема 1



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄; Alk¹ = Me, Et;

Alk²NH = PhCH₂NH, HOCH₂CH₂NH, Me₂NCH₂CH₂NH, MeOCH₂CH₂NH та ін.;




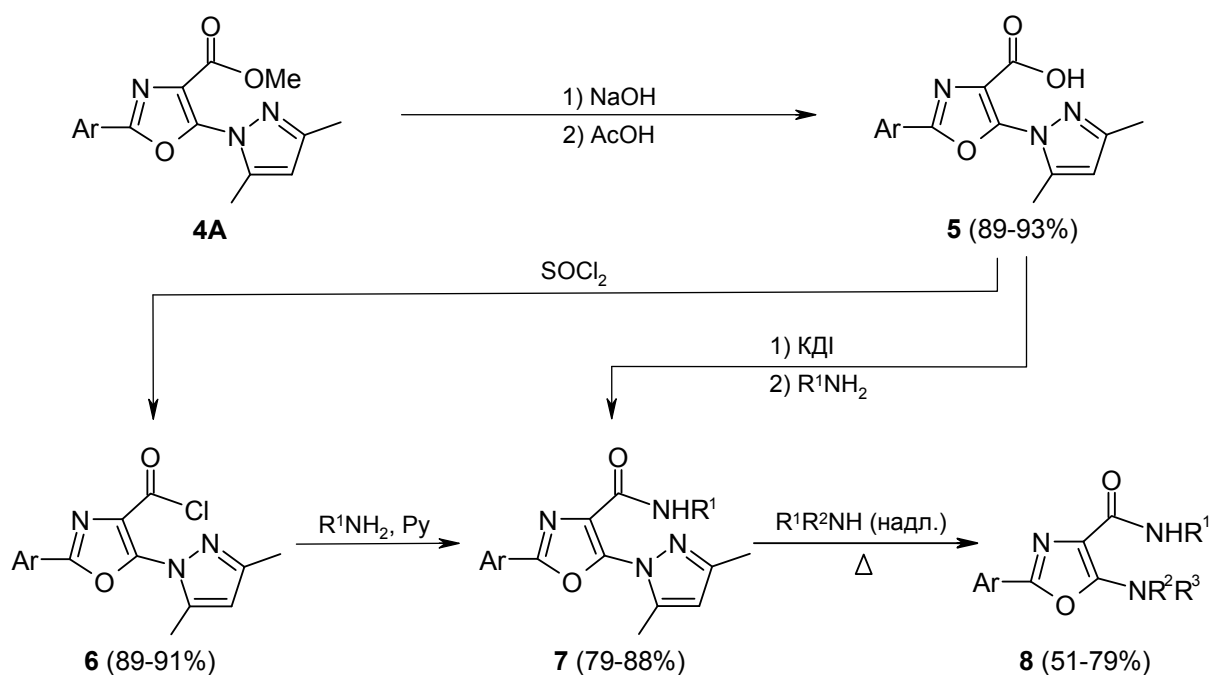

(N) = , , , NH₂NH.

Схема 2



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄; R¹NH = NH₂, PhCH₂NH, 4-MeC₆H₄NH;

R²R³N = PhCH₂NH, HOCH₂CH₂NH, Me₂NCH₂CH₂NH, MeOCH₂CH₂NH, NH₂NH, .

Одержання 5-N-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти. На схемах 1-4 показані перетворення доступних реагентів (1) та (9) в різноманітні 5-N-заміщені похідні 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (2-8, 12, 13, 20, 21).

Так, при взаємодії естерів (1) з піролідином, піперидином, морфоліном або гідразингідратом відбувається оксазолна циклізація з утворенням алкілових естерів 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (3) (схема 1).

Для введення алкіламініх залишків в положення 5 оксазольного циклу перетворення (1) → (2) здійснити не вдалося. Для одержання продуктів (2) нами були використані сполуки (4), котрі містять в положенні 5 оксазольного циклу піразольний фрагмент, який при дії алкіламінів відіграє роль легковідхідної групи.

В той же час варто зауважити, що наявність піразольного фрагменту в складі органічних сполук може надавати їм біологічної активності.

Нами досліджені і такі реакції речовин (4), в яких піразольний фрагмент зберігається, що дозволяє послідовно модифікувати положення 4 та 5 оксазолу (схема 2). Зокрема, були отримані кислоти (5), на основі яких були синтезовані відповідні хлорангідриди (6) та аміди (7). За рахунок наявності в останніх піразольного фрагменту вдалося ввести в положення 5 оксазольного кільця ряд азотистих основ (7) → (8).

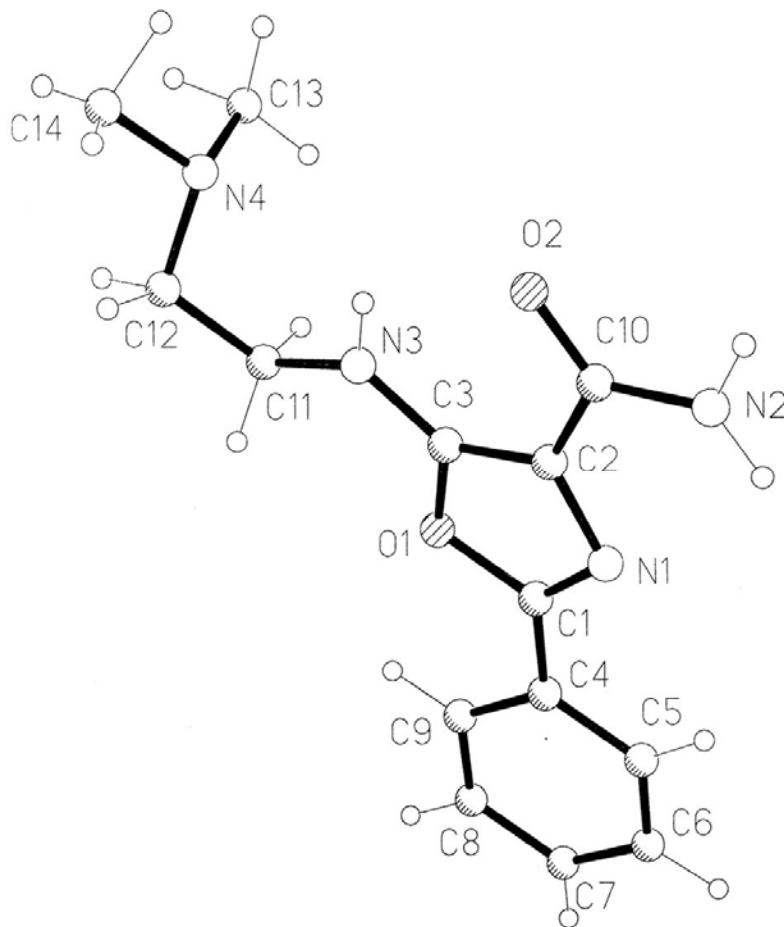
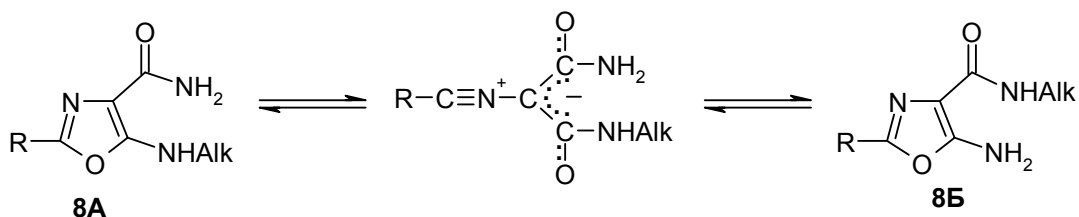


Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполуки [8, $NHR^1=NH_2$, $NR^2R^3=NHCH_2CH_2NMe_2$] за даними РСД

Хоча будова кінцевих продуктів (**8**) і витікає безпосередньо з будови вихідних сполук, є певна вірогідність протікання перегрупування Корнфорта, наприклад: (**8А**) → (**8Б**).



Тому для однозначного доказу будови продуктів заміщення піразольного фрагменту для одного з них [**8**, $\text{NHR}^1=\text{NH}_2$, $\text{NR}^2\text{R}^3=\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$] було проведено рентгеноструктурне дослідження (рис. 1).

Нами розроблені також альтернативні шляхи синтезу N-заміщених амідів (**12**, **13**, **20**, **21**), котрі представлені на схемах 3 та 4.

Схема 3

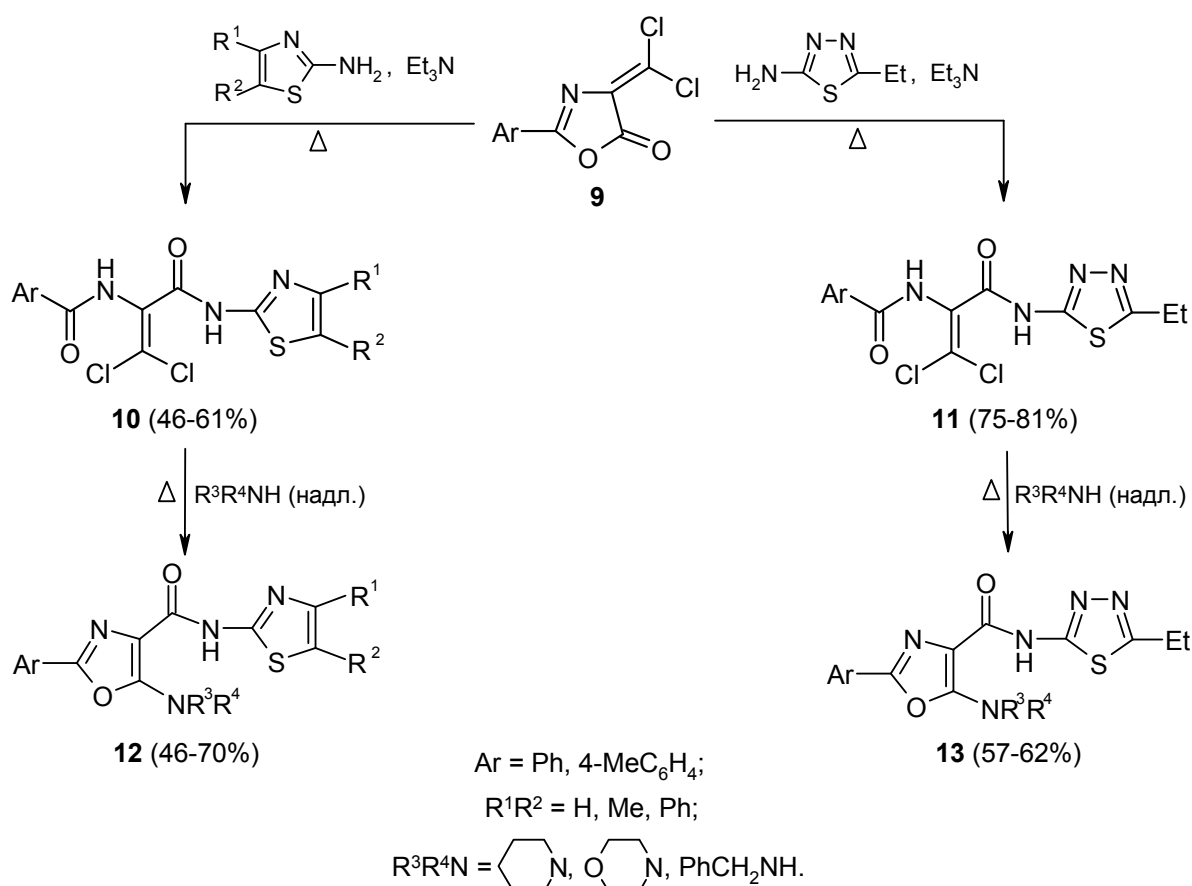
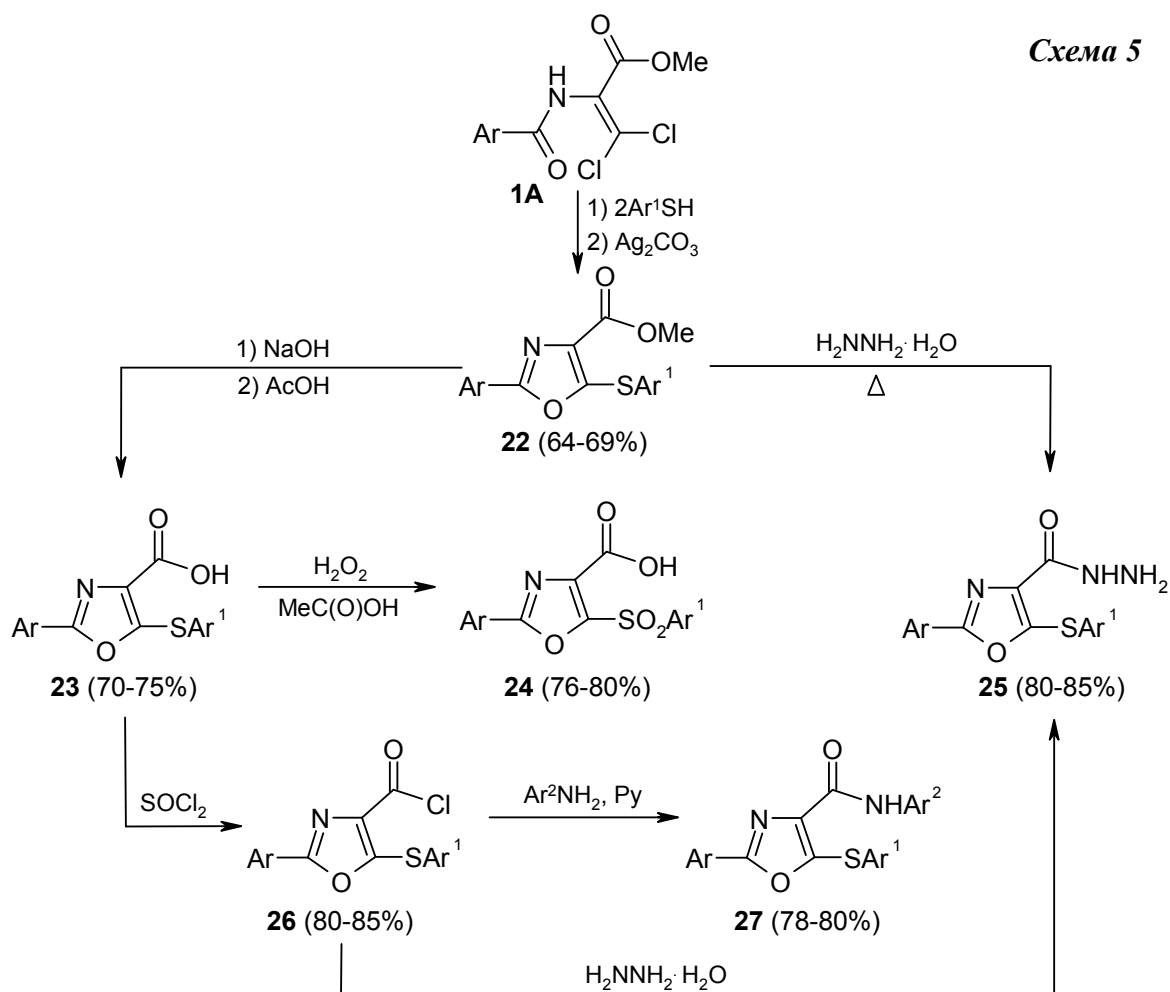


Схема 5

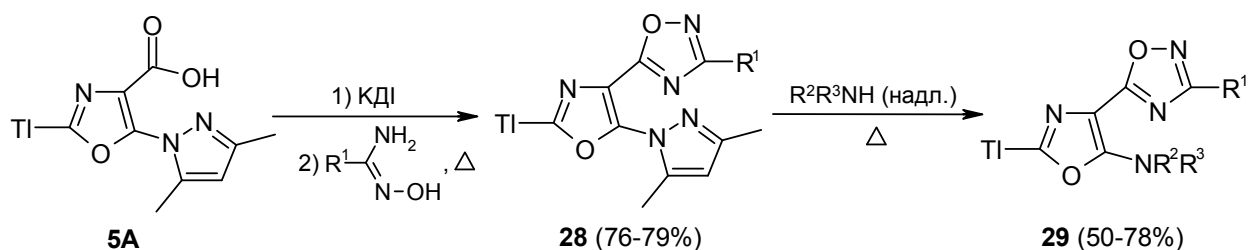


Ar = Ph, 4-MeC₆H₄; Ar¹ = 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄; Ar² = 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄.



Синтези 4-азолізаміщених похідних 5-аміно- та 5-меркаптооксазолів. На схемах 6-8 наведені синтези нових похідних 5-аміно- та 5-меркаптооксазолів, які містять в положенні 4 азолільні фрагменти.

При послідовній обробці кислот (**5A**) КДІ (карбонілдіімідазол) та амідоксимами були отримані похідні 1,2,4-оксадіазолу (**28**), які в подальшому вдалося модифікувати заміщенням піразольного фрагменту на залишки різноманітних азотистих основ з утворенням продуктів (**29**) (схема 6).

Схема 6

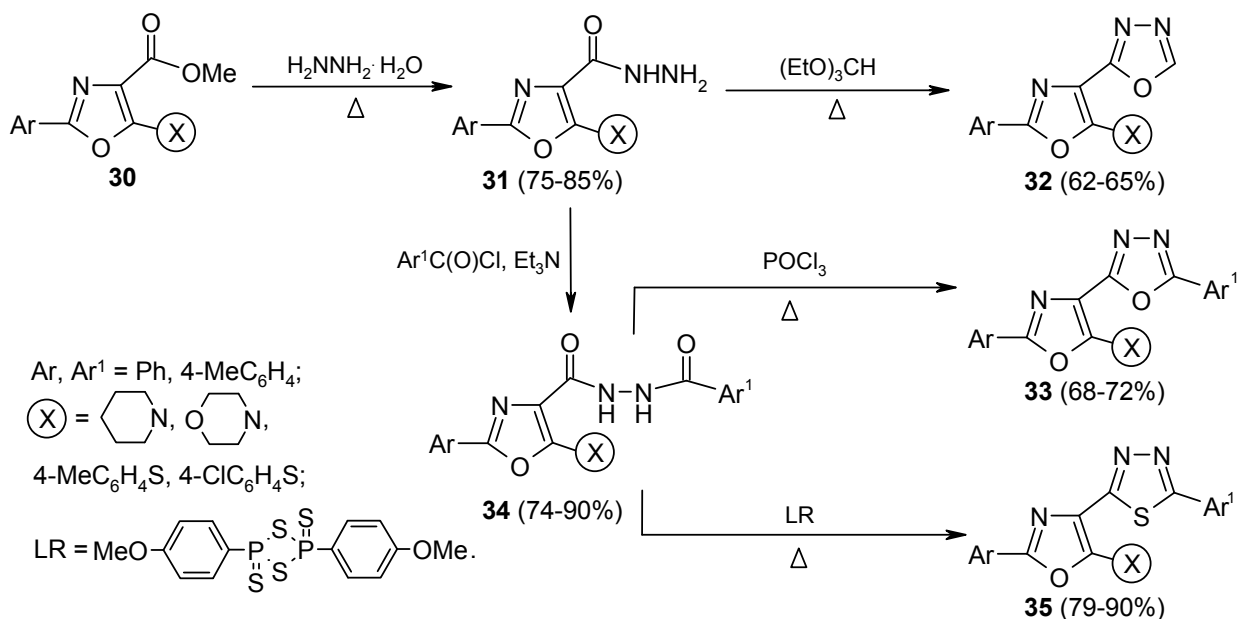


R¹ = Me, Et;

R²R³N = Me₂NCH₂CH₂NH, MeOCH₂CH₂NH, , .

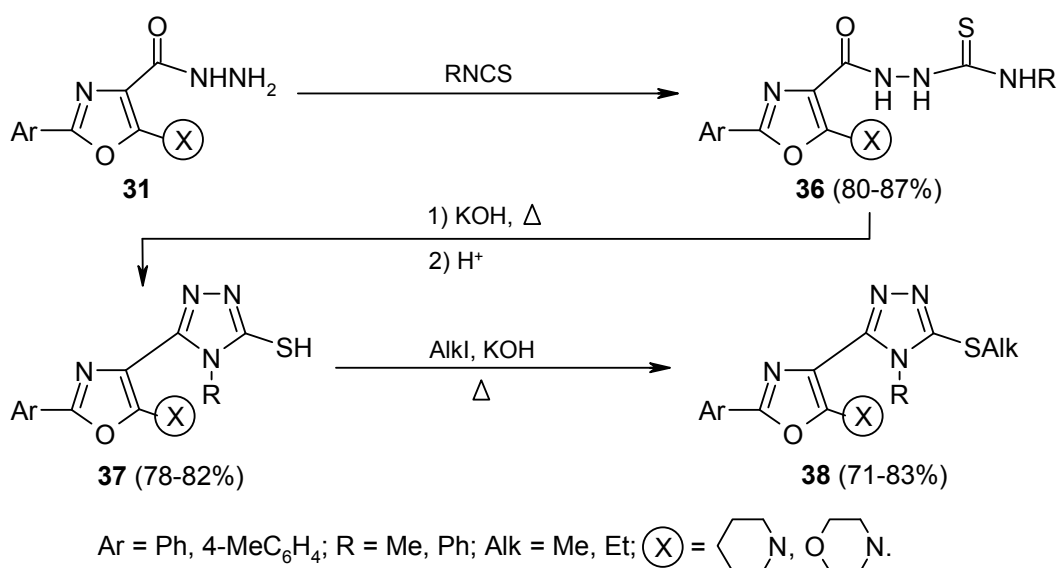
Зручними реагентами для введення інших азолільних груп виявилися гідразиди (**31**), котрі з високими виходами одержані із відповідних естерів (**30**). Ацилювання їх хлорангідридами бензойної або *n*-толуїлової кислот відбувається регіоселективно по атому азоту первинної аміногрупи з утворенням відповідних ацильованих гідразидів (**34**), які при обробці хлорокислом фосфору або реагентом Лоусона циклізуються в похідні 1,3,4-оксадіазолу (**33**) та 1,3,4-тіадіазолу (**35**). Оксадіазольний фрагмент можна ввести також за допомогою етилового ортоестеру в результаті перетворення (**31**) \rightarrow (**32**) (схема 7).

Схема 7



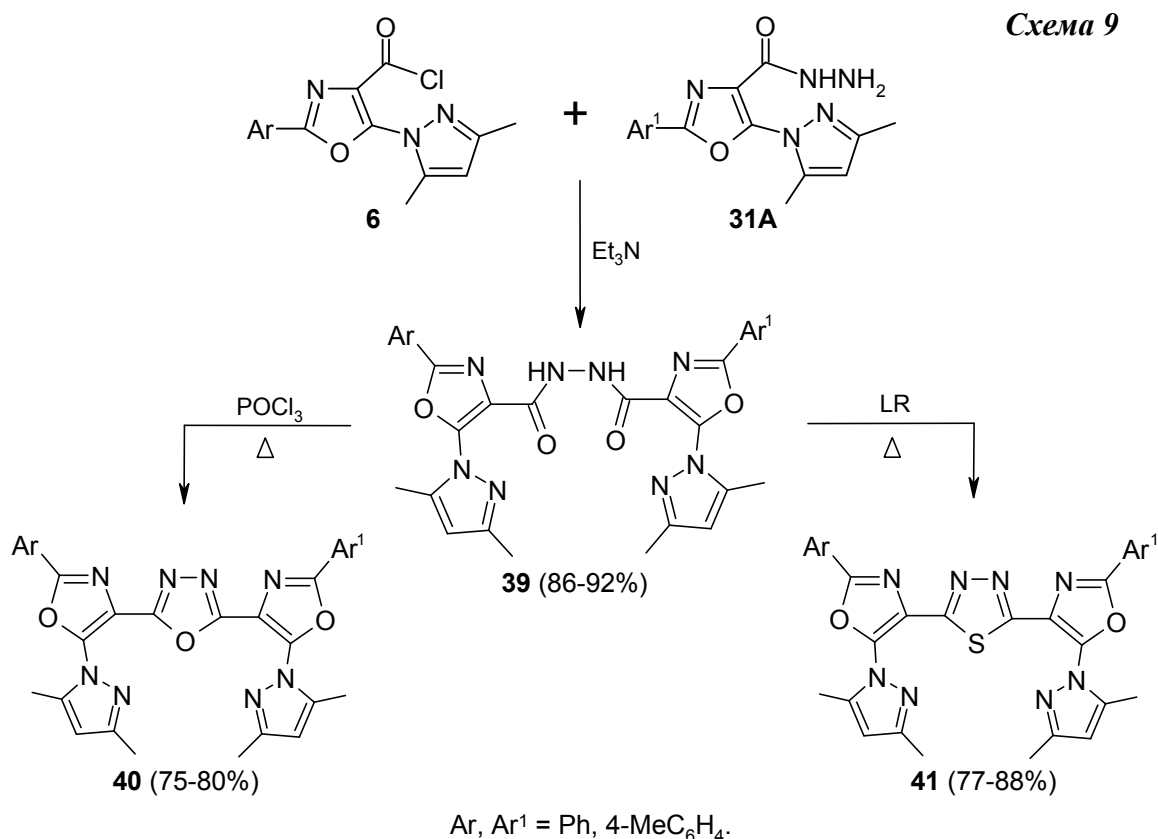
При дії на гідразиди (**31**) метил- або фенілізотіоціанату утворюються відповідні тіосемикарбазиди (**36**), які легко циклізуються у водному розчині гідроксиду калію, що дало змогу синтезувати похідні 1,2,4-тріазолу (**37**) та (**38**) (схема 8).

Схема 8



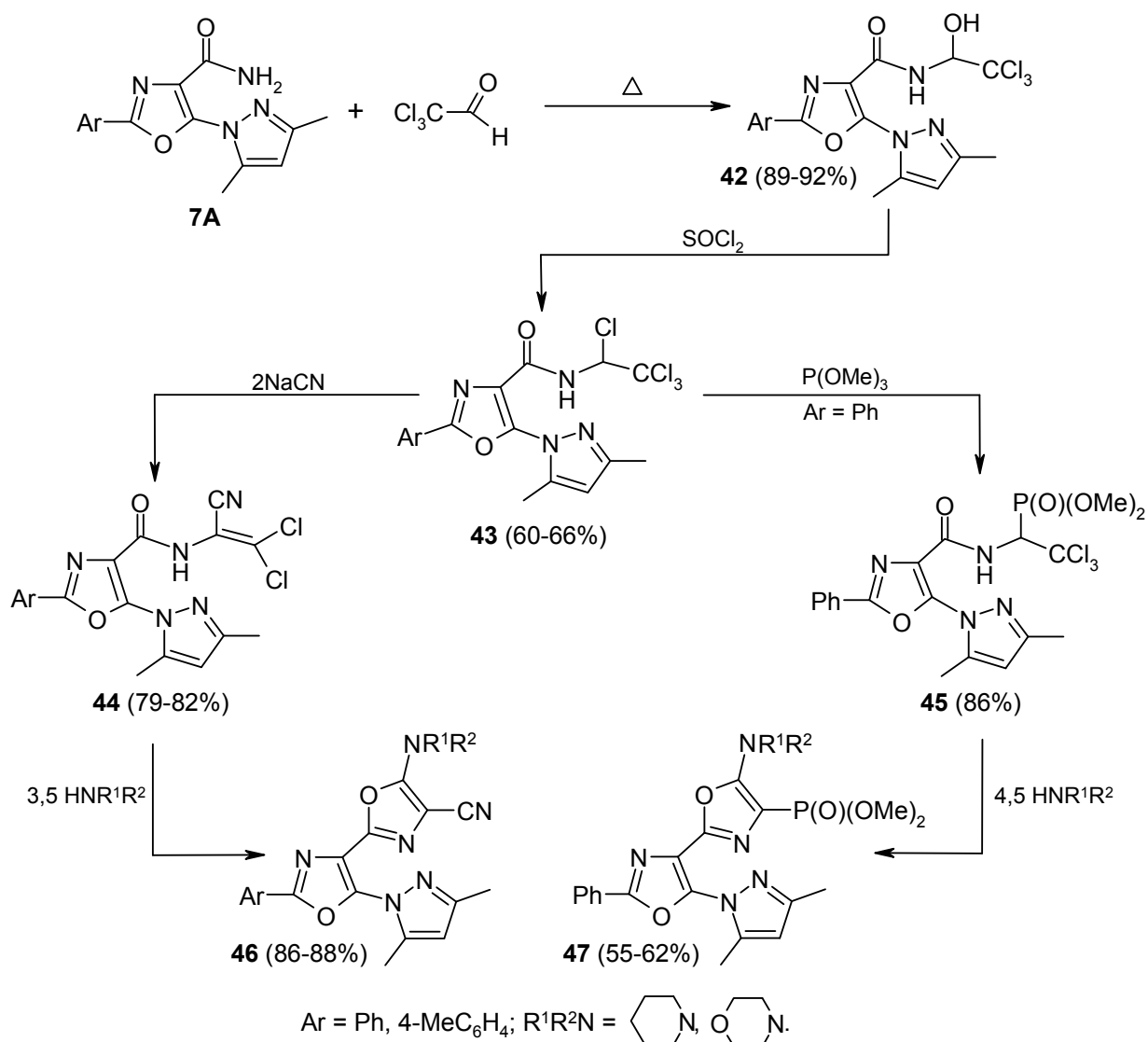
Варто зазначити, що сполуки (**28**, **29**, **32**, **33**, **35**, **37**, **38**) містять у своєму складі декілька фармакофорних гетероциклічних фрагментів і тому перспективні для пошуку біоактивних препаратів.

Одержання нових 4,5-діазоліл-1,3-оксазолів. З метою одержання інших нових потенційних біоактивних сполук нами синтезовані похідні 1,3-оксазолу, котрі містять одночасно в положенні 4 та 5 азолільні фрагменти.



Так, взаємодія хлорангідридів (**6**) з гідрозидами (**31A**) веде до утворення діацилгідразидів (**39**), котрі при обробці хлорокислом фосфору або реагентом Лоусона дають похідні 1,3,4-оксадіазолу (**40**) та 1,3,4-тіадіазолу (**41**), що містять декілька фармакофорних гетероциклічних фрагментів (схема 9).

Для введення в положення 4 оксазолу оксазол-2-ільного фрагменту запропонований підхід, який представлений на схемі 10. Для цього використані аміді (**7A**), котрі в результаті перетворень (**7A**) → (**42**) → (**43**) → (**44**) → (**46**) та (**7A**) → (**42**) → (**43**) → (**45**) → (**47**) давали похідні 1,3-оксазолу, що містять в положенні 4 кільця 5-аміно-4-ціано-1,3-оксазол-2-ільний або 5-аміно-4-диметоксифосфорил-1,3-оксазол-2-ільний фрагменти.

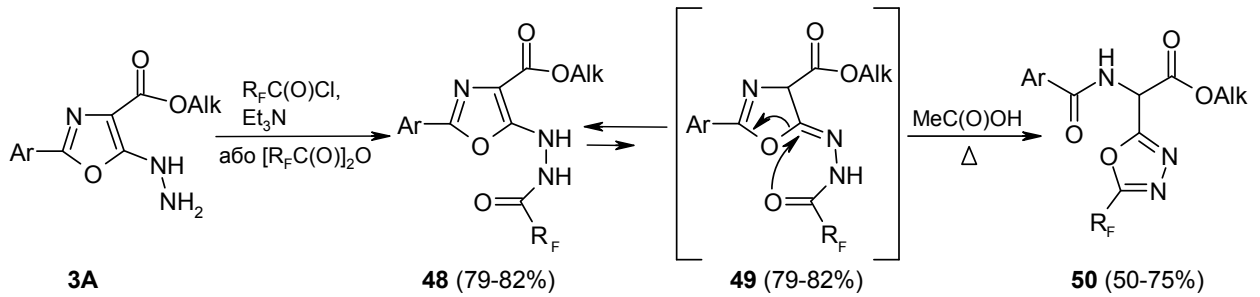


Рециклізації алкілових естерів 5-гідразино-1,3-оксазол-4-карбонових кислот.

На схемах 11 та 12 наведені дані, котрі стосуються перетворення похідних 5-гідразино-1,3-оксазолу в нові заміщені 1,3,4-оксадіазоли (**50**) та (**54**).

Хоча такі реакції були досліджені в дисертаційних роботах С. Пільо (2000 р.) та О. Головченка (2004 р.), нам вдалося суттєво розширити межі застосування цього підходу. Так, нами вперше введені в даний процес фторовмісні хлорангідриди та фторовмісні ангідриди карбонових кислот, що веде в кінцевому результаті до невідомих раніше фторовмісних похідних (1,3,4-оксадіазол-2-іл)гліцину (**50**) (схема 11).

Схема 11



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄; Alk = Me, Et; R_F = FCH₂, F₂CH, F₃C, PhCF₂, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄.

Для однозначного доказу структури сполук (**50**) для одного з її представників (Alk=Me, Ar=Тl, R_F=CF₃) було проведено комплексне ЯМР ¹H та ¹³C дослідження за допомогою гомоядерних COSY, NOESY та гетероядерних HMQC, HMBC експериментів (рис. 3).

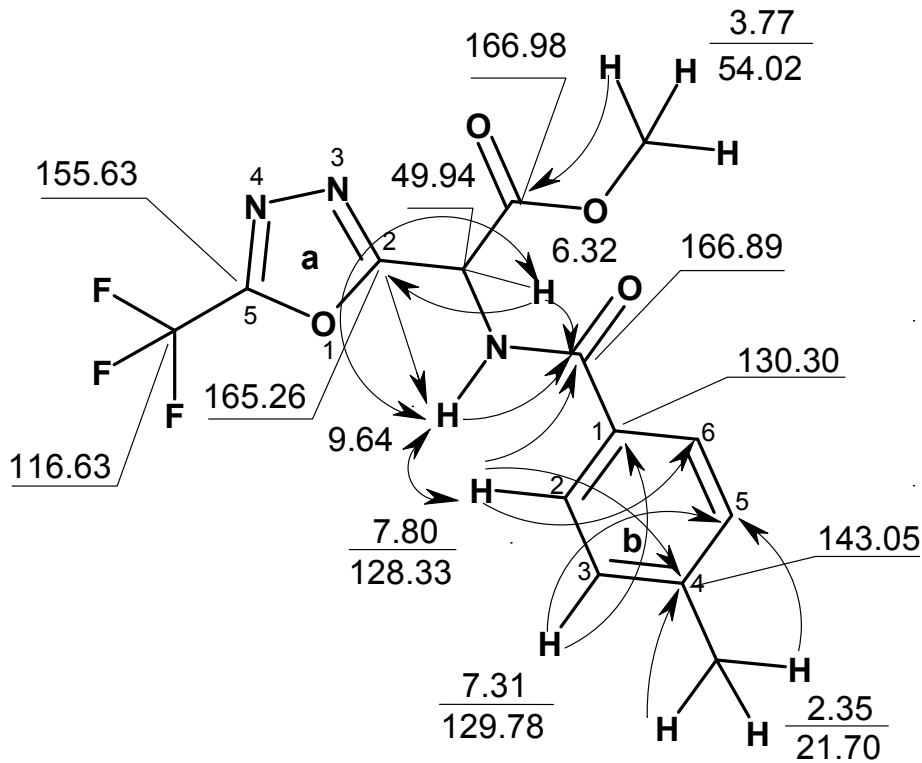
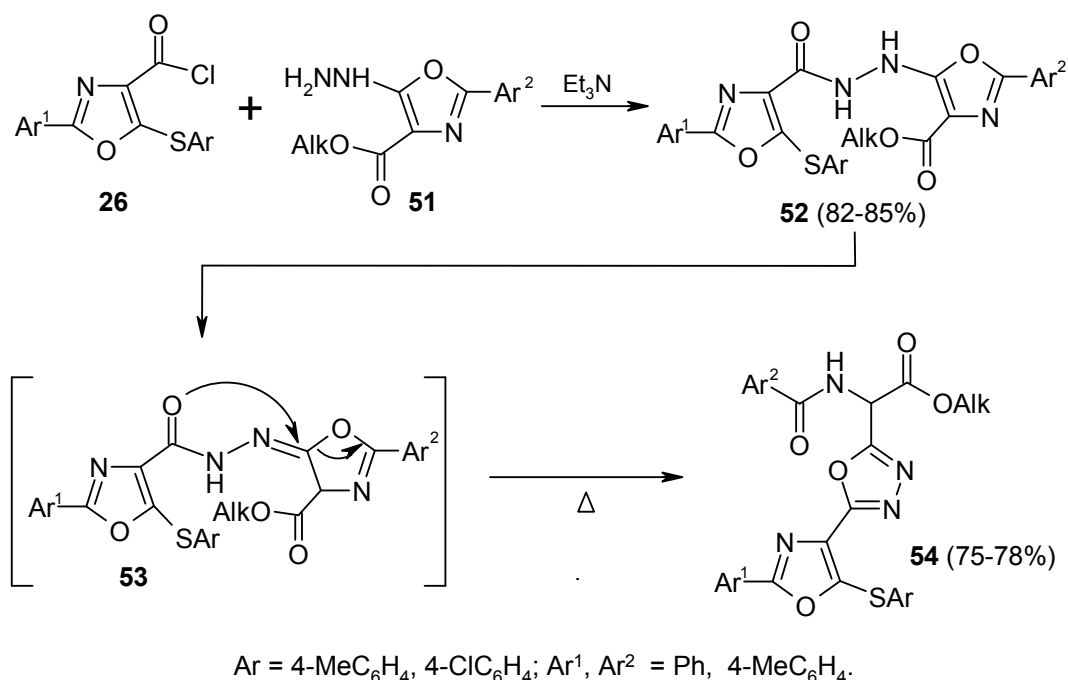


Рис. 3. Основні кореляції (показані стрілками) і віднесення сигналів з хімічним зсувом (м.ч.) в спектрах ЯМР ¹H та ¹³C сполуки (**50**, Alk=Me, Ar=Тl, R_F=CF₃)

В подібну рециклізацію вступають і продукти (**52**) (схема 12). Це дало можливість ввести в положення 4 5-арилсульфанілзаміщених 1,3-оксазолів 1,3,4-оксадіазольний фрагмент з залишком гліцину (**54**).



Розгляд потенційних біорегуляторних властивостей сполук (**50**) та (**54**), котрі містять не лише фармакофорні 1,3-оксазолні та 1,3,4-оксадіазолні кільця, але і модифікований фрагмент гліцину, а також фторовмісні залишки, і порівняння їх з біорегуляторами подібної будови дозволяє прогнозувати наявність серед них бактерицидів, фунгіцидів, імуностимуляторів і т. д.

Потенційні та реальні біорегуляторні властивості нових похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти та продуктів їх перетворень. Для кількісної оцінки біорегуляторних властивостей синтезованих сполук з допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) було проведено прогнозування їх біологічної активності ($P_a > 0.85$).

Так, ряд різноманітних похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти з арилсульфанільними фрагментами в положенні 5 оксазолного циклу (**22-25**, **27**, **54**) можуть бути використані для пошуку ефективних препаратів для лікування ішемічних ($P_a = 0.914-0.996$) та запальовальних захворювань ($P_a = 0.863-0.965$), артриту ($P_a = 0.956-0.584$) та захворювань серцево-судинної системи ($P_a = 0.881-0.917$). Серед фторовмісних продуктів рециклізації 5-гідразино-1,3-оксазол-4-карбонових кислот (**50**) варто вести пошук антибластичних препаратів ($P_a = 0.987$).

В деяких випадках біологічну активність похідних 1,3-оксазолу вдалося довести експериментально в результаті проведення досліджень, спрямованих на пошук судинорозширюючих препаратів, а також інгібіторів протеїнкінази СК2 та ксантиноксидази.

Так, помітну судинорозширюючу активність проявив амід 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (**7**, Ar=Ph, NHR¹=NH₂, схема 2), який зменшував тонус судин при

концентрації 10 мкМ до рівня 55.8 ± 9.79 % від базового скорочення фенілефрином, а також 1,3-оксазол-4-карбонова кислота (**23**, Ar=Ph, Ar¹=4-MeC₆H₄, схема 5), яка при концентрації 20 мкМ зменшувала тонус судин до рівня 57.1 %.

Продукт ацилювання аденіну хлорангідридом 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (**6**, Ar=4-MeC₆H₄) виявив помірні властивості інгібітора ксантиноксидази, пригнічуючи активність ферменту при концентрації 1 мкМ до рівня 42 %.

При дослідженні ряду похідних 1,3-оксазолу з різноманітними замісниками в положенні 4 та 5 кільця (**2**, **7**, **8**, **33**, **35**) і продуктів їх рециклізації (**50**) серед сірковмісних похідних оксазолу (**33**, Ar=Ph, Ar¹=4-MeC₆H₄, X=SC₆H₄Me-4, схема 7) та (**35**, Ar=Ph, Ar¹=4-MeC₆H₄, X=SC₆H₄Me-4, схема 7) були знайдені інгібітори протеїнкінази СК2. Так, сполуки (**33**) та (**35**) при концентрації 40 мкМ зменшували активність ферменту до рівня 32.08 % та 17.92 % відповідно. Також для сполуки (**35**) було виміряно значення IC₅₀, яке становило 13 мкМ.

Визначення гострої токсичності однієї із сполук [**8**, Ar=Ph, NHR¹=NH₂, NR²R³=NH(CH₂)₂NMe₂, схема 2] (LD₅₀=193±26 мг/кг) показало, що вони відносяться до класу малотоксичних речовин.

ВИСНОВКИ

Узагальнення результатів дисертаційного дослідження свідчить про перспективність використання 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти для синтезу різноманітних потенційних біорегуляторів не лише оксазольної природи, але й ряду інших гетероциклічних систем.

1. Показано, що взаємодія метилових естерів 2-арил-5-гідразино-1,3-оксазол-4-карбонових кислот з ацетилацетоном приводить до невідомих раніше метилових естерів 2-арил-5-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-1,3-оксазол-4-карбонових кислот, які були використані для введення залишків високоосновних амінів в положення 5 1,3-оксазолу.

2. Знайдено, що при обробці 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонів спочатку 2-амінотіазолами, 2-амінопіридином або 2-аміно-1,3,4-тіадіазолом, а потім високоосновними амінами утворюються нові похідні 5-аміно-1,3-оксазолу, що містять в положенні 4 N-(1,3-тіазол-2-іл)-, N-(пірид-2-іл)- або N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбамойльний залишки і будова яких однозначно доведена за допомогою спектральних та рентгеноструктурних досліджень.

3. Доведено, що доступні 1,3-оксазол-4-карбонові кислоти та їх гідразиди за допомогою нескладних реакцій легко перетворюються у нові 5-аміно- та 5-сульфаніл-1,3-оксазоли, котрі містять в положенні C⁴ 1,2,4-оксадіазольні, 1,3,4-оксадіазольні, 1,3,4-тіадіазольні або 1,2,4-тріазольні фрагменти.

4. З'ясовано, що амідні 2-арил-5-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-1,3-оксазол-4-карбонових кислот є важливими вихідними субстратами для введення в положення 4 оксазольного кільця функціоналізованих 1,3-оксазол-2-ільних фрагментів.

5. Показано, що алкілові естери 5-гідразино-1,3-оксазол-4-карбонових кислот взаємодіють регіоселективно з фторовмісними ацилюючими агентами або з хлорангідрідами 5-арилсульфаніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот і дають заміщені 5-гідразино-1,3-оксазоли, які були введені в рециклізацію з метою отримання нових похідних 1,3,4-оксадіазолу з фрагментом гліцину, як потенційних біорегуляторів.

6. Для деяких із синтезованих сполук проведені експериментальні дослідження біологічної активності, що дали наступні результати. Амід 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти з піразольним фрагментом в положенні 5 оксазольного кільця проявив судинорозширюючу активність. Серед 2-(2-арил-3-арилсульфаніл-1,3-оксазол-4-іл)-5-арил-1,3,4-тіадіазолів знайдений інгібітор протеїнкінази СК2, а продукт ацилювання аденіну хлорангідрідом 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти з піразольним фрагментом у положенні 5 кільця проявив властивості інгібітора ксантинооксидази. Дослідження гострої токсичності показало, що похідні 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти відносяться до класу малотоксичних речовин.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Прокопенко В.М. Последовательное взаимодействие 2-арил-4-дихлорметилена-5(4*H*)-оксазолонов с 2-амино-1,3-тиазолами и высокоосновными аминами / В.М. Прокопенко, В.Н. Свирипа, В.С. Броварец, Э.Б. Русанов, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. – 2008. – Т.78, № 4. – С. 668-673.
2. Прокопенко В.М. Применение азлактонов 2-ациламино-3,3-дихлороакриловых кислот для синтеза фторосодержащих производных (1,3,4-оксадиазол-2-ил)глицина / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, А.А. Гак, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. орган. та фарм. хім. – 2009. – Т.7, № 4. – С. 20-25.
3. Свирипа В.М. Синтези та перетворення ненасичених азлактонів з легковідхідними атомами або групами в метиленовому залишку / В.М. Свирипа, В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Журн. орган. та фарм. хім. – 2010. – Т.8, № 1. – С. 3-19.
4. Прокопенко В.М. Взаимодействие 2-арил-4-дихлорметилена-5(4*H*)-оксазолонов с 2-аминопиридином / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, В.С. Броварец, А.Н. Василенко, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. – 2010. – Т.80, № 1. – С. 127-132.
5. Пильо С.Г. 2-Арил-5-арилсульфанил-1,3-оксазол-4-карбоновые кислоты и их производные / С.Г. Пильо, В.М. Прокопенко, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. – 2010. – Т.80, № 7. – С. 1179-1184.
6. Прокопенко В.М. Синтез и превращения производных 2-арил-5-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, А.Н. Василенко, В.С. Броварец // Журн. общ. хим. – 2010. – Т.80, № 11. – С. 1895-1902.

7. Прокопенко В.М. Синтез 4-гетерилзамещенных производных 5-амино- и 5-сульфанил-1,3-оксазолов / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, В.С. Броварец // Журн. общ. хим. – 2011. – Т.81, № 2. – С. 307-312.
8. Pilyo S.G. 2-Aryl-5-arylsulfanyl-1.3-oxazol-4-carboxylic Acids and Their Derivatives / S.G. Pilyo, V.M. Prokopenko, V.S. Brovarets, B.S. Drach // V International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkov. – 2009. – O-30.
9. Prokopenko V.M. Interaction of 2-Aryl-4-dichloromethylene-5(4H)-oxazolones with 2-Aminopyridine / V.M. Prokopenko, S.G. Pilyo, V.S. Brovarets, B.S. Drach // V International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkov. – 2009. – P-117.
10. Броварец В.С. Новые превращения 4,5-дифункциональнозамещенных производных 1,3-оксазола / В.С. Броварец, С.Г. Пильо, А.В. Головченко, О.В. Шаблыкин, А.П. Козаченко, В.М. Прокопенко, Б.С. Драч // IV Международная конференция ”Современные аспекты химии гетероциклов”. – С.-Петербург. – 2010. – С. 234-238.
11. Пильо С.Г. Синтез 5-функционализированных 4-гетерилзамещенных производных 1,3-оксазола / С.Г. Пильо, В.М. Прокопенко, В.С. Броварец // IV Международная конференция ”Современные аспекты химии гетероциклов”. – С.-Петербург. – 2010. – С. 456.

АНОТАЦІЯ

Прокопенко В.М. Синтез і властивості 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти. – 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, 2011.

Дисертація присвячена розробці зручних синтезів нових типів 5-азото- та 5-сірковмісних похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, які перспективні для пошуку біорегуляторів різної дії. Вихідними речовинами для їх одержання є доступні 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилові кислоти та 2-арил-4-дихлорометилен-5(4H)-оксазолони. Проведена модифікація азотовмісних та сірковмісних груп біля центра С⁵, а також залишків в положенні 4 оксазольного кільця гетероциклічними фрагментами. При виконанні цієї роботи були вирішені наступні задачі:

1) розроблені зручні підходи для введення фармакофорних ациклічних залишків в положення 4 та 5 оксазольного кільця;

2) проведеный синтез новых 5-азото- та 5-сірковмісних 4-азоліл-1,3-оксазолів на основі похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти;

3) досліджена рециклізація похідних 5-гідразино-1,3-оксазолу, що дозволяє отримувати заміщені 1,3,4-оксадіазоли з фрагментом гліцину.

В результаті цих досліджень вдалося одержати численні нові похідні 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти. Порівняння їх з відомими біорегуляторами дозволило прогнозувати високу біоактивність синтезованих сполук, яка в деяких випадках була підтверджена експериментально.

Ключові слова: похідні 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, 1,3-оксазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,4-триазол, піразол, вазодилататори, інгібітори протеїнкінази СК2, інгібітори ксантиноксидази.

АННОТАЦІЯ

Прокопенко В.М. Синтез и свойства 5-N- и 5-S-замещенных производных 1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты. – 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, 2011.

Диссертация посвящена разработке удобных синтезов новых типов 5-азот- и 5-серосодержащих производных 1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты, исследованию их реакционной способности и поиску среди них биорегуляторов различного действия. Исходными веществами для их получения являются доступные эфиры 2-ациламино-3,3-дихлоракриловых кислот и 2-арил-4-дихлорметил-5(4H)-оксазолонны. В процессе выполнения этой работы удалось решить такие задачи:

1) разработаны удобные подходы для введения фармакофорных ациклических остатков в положения 4 и 5 1,3-оксазола;

2) синтезированы новые 5-азот- и 5-серосодержащие 4-азоліл-1,3-оксазолы на основе производных 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти;

3) исследованы рециклизации производных 5-гідразино-1,3-оксазола, приводящие к замещенным 1,3,4-оксадіазолам с фрагментом гліцина;

4) получены экспериментальные подтверждения биорегуляторных свойств некоторых производных 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти.

Так, впервые показано, что доступные алкиловые эфиры 2-арил-5-гідразино-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот пригодны для синтеза неизвестных ранее алкиловых эфиров 2-арил-5-(3,5-диметил-1H-піразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот, а также их

функциональных производных, которые были использованы для введения остатков высокоосновных алифатических аминов в положение 5 оксазола.

Также найдено, что при обработке 2-арил-4-дихлорметилен-5(4*H*)-оксазолонов сначала 2-аминотиазолами, а затем бензиламином, пирролидином, пиперидином или морфолином образуются соответствующие производные 5-амино-4-(1,3-тиазол-2-ил)карбамоил-1,3-оксазола, строение которых подтверждено комплексными спектральными и рентгеноструктурными исследованиями. Подобным образом с указанными соединениями взаимодействуют 2-аминопиридин и 2-аминотиадизол, что приводит к новым производным 5-амино-1,3-оксазола, которые содержат в положении 4 цикла N-(пирид-2-ил)- или N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоильный остаток.

Выяснено, что 1,3-оксазол-4-карбоновые кислоты и их гидразиды при помощи несложных превращений легко превращаются в новые 5-амино- и 5-сульфанил-1,3-оксазолы, которые содержат в положении 4 кольца 1,2,4-оксадиазольные, 1,3,4-оксадиазольные, 1,3,4-тиадиазольные или 1,2,4-триазольные фрагменты.

Показано, что амиды 2-арил-5-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот являются важными исходными субстратами для введения в положение 4 оксазольного кольца функционализированных 1,3-оксазол-2-ильных фрагментов.

Обнаружено, что алкиловые эфиры 5-гидразино-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот взаимодействуют региоселективно с фторсодержащими ацилирующими агентами или хлорангидридами 5-арилсульфанил-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот, что приводит к замещенным 5-гидразино-1,3-оксазолам, которые были введены в рециклизацию с целью получения новых производных 1,3,4-оксадиазола, как потенциальных биорегуляторов.

С помощью компьютерной программы PASS была отмечена потенциальная активность синтезированных нами азото- и серосодержащих производных 1,3-оксазола при лечении ишемических, воспалительных, сердечно-сосудистых заболеваний, а также артрита. В некоторых случаях это было подтверждено экспериментально. Так, среди них были выявлены вещества с сосудорасширяющей активностью, а также ингибиторы протеинкиназы СК2 и ксантинооксидазы. Исследования острой токсичности показали, что производные 1,3-оксазолкарбоновой кислоты относятся к классу малотоксичных веществ.

Ключевые слова: производные 1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты, 1,3-оксазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол, пиразол, вазодилататоры, ингибиторы протеинкиназы СК2, ингибиторы ксантинооксидазы.

ANNOTATION

Prokopenko V.M. *Syntheses and Properties of 5-N- and 5-S-Substituted Derivatives of 1,3-Oxazole-4-carboxylic Acid.* – 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.

The thesis is devoted to development of useful syntheses of new types of 5-amino- and 5-sulfur- derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylic acid which are perspective for searching bioregulators with various activities.

Starting substances for their obtaining are available 2-acylamino-3,3-dychloroacrylic acids and 2-aryl-4-dychloromethylene-5(4*H*)-oxazolones. Modifications of nitrogen- and sulfurcontaining groups at C⁵ center as far as groups in the fourth position of the oxazole ring by heterocyclic fragments were carried out. Performance of this work allows to solve some following problems:

1) to develop useful methods for introduction of pharmacophore groups in the fourth and fifth positions of the oxazole ring;

2) to synthesize new 5-nitrogen- and 5-sulfur containing 4-azolyl-1,3-oxazoles based on 1,3-oxazole-4-carboxylic acid derivatives;

3) to investigate a recyclization of derivatives of 5-hydrazino-1,3-oxazole which give substituted 1,3,4-oxadiazoles with a glycine fragment.

As a result of these investigations, a number of new derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylic acid were obtained. Comparison of these compounds with known bioregulators allows to forecast high pharmacological properties of synthesized compounds and, in some cases, that was experimentally confirmed.

Keywords: derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylic acid, 1,3-oxazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4 -triazole, pyrazole, vasodilators, inhibitors of CK2 proteinkinase, inhibitors of xanthineoxidase.