

*Усі прикріплені
дисертації ідентичні;
за змістом
Горелюк Олександр
внесений до реєстру
Олександра Курчанко*

Коломойцев Олексій Олегович

ДИСЕРТАЦІЯ

Спеціальність 102 – «Хімія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

результатів і

Науковий керівник: Котляр Володимир Миколайович, кандидат хімічних наук.

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Коломойцев О. О. Хімія 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтiazолу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія (Галузь знань 10 – Природничі науки). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена ряду 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтiazолу. Хоча на сьогодні існує велика кількість досліджень, що присвячено хімії тiazолу, інтерес до даних сполук не зменшується. Це пов'язано з їх різноманітними фізико-хімічними, спектральними, біологічними властивостями. Дані сполуки знаходять своє місце в хімії, біології, фармації та матеріалознавстві як предмет з практичним застосуванням в багатьох сферах науки та техніки.

Тiazоловмісні сполуки досліджуються ще з XIX століття, але, з часом інтерес до похідних формілтiazолу лише зростає. Таким чином, було відкрито безліч цікавих властивостей похідних 5-формілтiazолу як з наукової, так і з практичної точок зору.

Такі похідні, як α,β -ненасичені системи на основі 5-формілтiazолу, викликають зацікавленість завдяки наявності енонового фрагменту, що входить до їх складу. Підходи до модифікації α,β -ненасичених систем із одержанням діазгетероциклічних сполук, що містять дві та більше функцій у своєму складі, значно збільшують варіативність функціоналізації тiazоловмісних сполук. Наприклад, так одержують піримідини, 1*H*-імідазоли, 1*H*-піразоліни, 1*H*-бензімідазоли з їх цікавими фізико-хімічними, спектральними, оптичними та біологічними властивостями, що відкривають цілу низку засобів до їх практичного застосування.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню хімічної природи похідних тiazолу, а саме фізико-хімічних та спектральних властивостей груп тiazольних

аналогів: 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів, 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів, 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів на їх основі та діазагетероциклічних сполук ([4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів та 5-(1*H*-бензімідазол-2-іл)тіазолу).

Перетворення за карбонільною групою, що входить до складу 5-формілтіазолів, шляхом реакцій конденсації Кляйзена-Шмідта, а також модифікованих підходів Хорнера-Уодсворта-Еммонса та Віттіга було одержано нові α,β -ненасичені кетони – 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-они. Функціоналізація положень 2 і 4 тіазольного циклу дозволила дослідити вплив замісників в даних положеннях на властивості одержуваних сполук.

Карбонільний компонент 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів через реакцію Кляйзена-Шмідта з ароматичними альдегідами дав можливість одержати нові асиметричні дієнонові сполуки – 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-они. Їхні властивості було досліджено введенням даних сполук у циклоконденсацію з гідразином, що також дало змогу одержати єдиний з двох можливих ізомерних продуктів даної взаємодії – 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів. Одержання одного ізомеру похідних 1*H*-піразоліну було підтверджено спектральними методами дослідження та квантово-хімічними розрахунками.

Вплив замісників в положеннях 2 і 4 тіазольного циклу було вивчено для рядів 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтіазолу: 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів, 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів та 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів.

Особливе місце в роботі займає одержання тіазольних аналогів халкону, що було реалізовано шляхом взаємодії 5-формілтіазолу з 4-бромацетофеноном. На даному етапі було розроблено метод бромовання α,β -ненасичених систем, які містять тіазольне ядро з атомами Гідрогену в положеннях 2 і 4, в яких практично виключено утворення побічних продуктів галогенування або гідрогалогенування, а вихід цільових продуктів наближається до кількісного.

Також, було запропоновано α,β -ненасичений кетон на основі 5-формілтiazолу у якості агенту для реакції гетероароматизації з різними 1,3-бінуклеофілами. В результаті утворюються нові тiazоловмісні 1,3-діазагетероциклічні сполуки. У якості таких бінуклеофілів використано α -аміноамідини, для одержання яких запропоновано зручний синтетичний підхід.

Окремо було продемонстровано можливості синтетичного застосування даних сполук на прикладі одержання нових, цікавих з точки зору фізико-хімічних властивостей та перспективної біологічної активності, імідазольних та піримідинових гетероциклічних систем і запропоновано можливий механізм реакції міжмолекулярної циклоконденсації 1,3-бінуклеофілів – α -аміноамідинів, з ненасиченими карбонільними сполуками.

На наступному етапі було розроблено зручний метод одержання заміщених піримідинових похідних на основі тiazоловмісних ненасичених сполук, що дало змогу синтезувати нові [4-(4-бромфеніл)-6-tiazол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламіни, дослідити їх властивості, а також продемонструвати високий потенціал одержаних сполук з точки зору їх функціоналізації за декількома напрямками.

В дисертації вперше: розроблено нові підходи до одержання 2,4-дизаміщених 4-(1,3-tiazол-5-іл)бут-3-ен-2-онів на основі 2,4-дизаміщених 5-формілтiazолів, що мають суттєві переваги порівняно з конденсацією Кляйзена-Шмідта та синтезовано ряд неописаних раніше ненасичених сполук; розроблено шлях модифікації 2,4-дизаміщених 4-(1,3-tiazол-5-іл)бут-3-ен-2-онів із одержанням ряду нових асиметричних 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортiazол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів; досліджено хімічні властивості асиметричних 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортiazол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів шляхом їх циклоконденсації з гідразином, що привело до одержання рядів нових 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]tiazолів; досліджено вплив замісників в положеннях 2 і 4 tiazольного циклу для рядів 2,4-дизаміщених 4-(1,3-tiazол-5-іл)бут-3-ен-2-онів, 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-

хлортіазол-5-іл) пента-1,4-дієн-3-онів та 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл] тіазолів; розроблено ефективний метод синтезу 2,3-дибромпропанонів на основі тіазоловмісних α,β -ненасичених кетонів, одержано нові 1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-он і 2,3-дибром-1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-пропан-1-он; розроблено оптимальний шлях синтезу функціоналізованих α -аміноамідинів із метою їх використання у реакціях гетероциклізації з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками на основі 5-формілтіазолу; запропоновано шлях модифікації тіазоловмісних карбонільних сполук із одержанням нових функціоналізованих діазагетероциклічних систем, що містять тіазольний структурний фрагмент, комплексно вивчено їх фізико-хімічні та спектральні властивості; описано фізико-хімічні та спектральні властивості серій нових тіазоловмісних сполук: 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів, 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлор-тіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів, 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів на їх основі та діазагетероциклічних сполук ([4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів та 5-(1*H*-бензімідазол-2-іл)тіазолу).

Практичне значення одержаних результатів: розроблені зручні підходи до синтезу нових асиметричних 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів на основі тіазоловмісних заміщених альдегідів; продемонстровано переваги конденсації Хорнера-Уодсворта-Еммонса (HWE) у порівнянні із класичною конденсацією Кляйзена-Шмідта та реакцією Віттіга; запропонований зручний синтез нових асиметричних тіазоловмісних пента-1,4-дієн-3-онів; досліджена направленість реакції циклоконденсації пента-1,4-дієн-3-онів з гідразином, що дозволяє одержувати тіазоловмісні 1*H*-піразоліни на основі асиметричних тіазоловмісних пента-1,4-дієн-3-онів; оптимізовані умови бромовання 1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-ону, за рахунок чого було виключено утворення побічних продуктів галогенування або гідрогалогенування; розроблені методи одержання та функціоналізації піримідинів та імідазолів на основі 1,3-бінуклеофілів.

Ключові слова: тiazол, 5-формілтiazол, α,β -ненасичені сполуки, конденсація Кляйзена-Шмідта, реакція Хорнера-Уодсворта-Еммонса, реакція Віттіга, реакції міжмолекулярної циклоконденсації, піримідини, 1*H*-імідазоли, 1*H*-піразоліни, 1*H*-бензімідазоли.

ABSTRACT

Kolomoitsev O. O. Chemistry of 5-formylthiazole 2,4-disubstituted derivatives. Qualification scholarly paper: a manuscript.

Thesis submitted for obtaining the Doctor of Philosophy degree in Natural Sciences, Speciality 102 – Chemistry. V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to a series of 5-formylthiazole 2,4-disubstituted derivatives. Although to date, the study on the chemistry of thiazole, interest in these compounds is not declining. This is due to their physico-chemical, spectral, biological properties. These compounds have their place in chemistry, biology, pharmacy and materials science as a subject of practical application in many fields of science and technology.

Thiazole-containing compounds have been studied since the 19th century, but over time, interest in formylthiazole derivatives has only grown. Thus, many interesting properties of 5-formylthiazole derivatives have been discovered from both scientific and practical points of view.

Derivatives such as α,β -unsaturated systems based on 5-formylthiazole, are of interest due to the presence of an enone fragment that is part of them. Approaches to the modification of α,β -unsaturated systems to obtain diazaheterocyclic compounds containing two or more functions in their composition, significantly increase the variability of the functionalization of thiazole-containing compounds. For example, pyrimidines, 1*H*-imidazoles, 1*H*-pyrazolines, 1*H*-benzimidazoles with their interesting physicochemical, spectral, optical and biological properties are obtained, that opens a series of ways for their practical application.

The thesis is devoted to the study of the chemical nature of thiazole derivatives, namely the physicochemical and spectral properties of groups of thiazole analogues: 2,4-disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones, 5-aryl-1-(2-dialkylamino-4-chlorothiazol-5-yl)penta-1,4-diene-3-ones, 2-dialkylamino-4-chloro-5-[2-(5-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)vinyl]thiazoles based on them and diazaheterocyclic

compounds ([4-(4-bromophenyl)-6-thiazol-5-yl-pyrimidin-2-yl]methyamines and 5-1*H*-benzimidazol-2-yl)thiazole).

Transformation by the carbonyl group that is a structural fragment of 5-formylthiazoles, by Claisen-Schmidt condensation reactions, as well as modified Horner-Wadsworth-Emmons and Wittig approaches, novel α,β -unsaturated ketones – 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-ene-2-ones were obtained. Functionalization of positions 2 and 4 of the thiazole cycle allowed to investigate the effect of substituents in these positions on the properties of the obtained compounds.

The carbonyl component of 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones through the Claisen-Schmidt reaction with aromatic aldehydes made it possible to obtain novel asymmetric dienone compounds – 5-aryl-1-(2-dialkylamino-4-chlorothiazol-5-yl)penta-1,4-diene-3-ones. Their properties were investigated by introducing these compounds into cyclocondensation with hydrazine, which also made it possible to obtain one of the two possible isomeric products of this interaction – 2-dialkylamino-4-chloro-5-[2-(5-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)vinyl]thiazoles. The obtaining of one isomer of 1*H*-pyrazoline derivatives was confirmed by spectral research methods and quantum chemical calculations.

The effect of substituents at positions 2 and 4 of the thiazole cycle was studied for a series of 2,4-disubstituted derivatives of 5-formylthiazole: 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones, 5-aryl-1-(2-dialkylamino-4-chlorothiazol-5-yl)penta-1,4-diene-3-ones and 2-dialkylamino-4-chloro-5-[2-(5-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)vinyl]thiazoles.

A special place in the work is devoted to obtaining of thiazole analogues of chalcone, which was performed by the interaction of 5-formylthiazole with 4-bromoacetophenone. At this stage, a method of bromination of α,β -unsaturated systems containing thiazole nucleus with hydrogen atoms in positions 2 and 4 was developed, in which the formation of halogenation or hydrohalogenation by-products is practically eliminated and the yield of target compounds is close to quantitative.

Also, α,β -unsaturated ketone based on 5-formylthiazole has been proposed as an agent for heteroaromatization reactions with various 1,3-binucleophiles. As a result,

novel thiazole-containing 1,3-diazaheterocyclic compounds are formed. As such binucleophiles α -aminoamidines were used, for which a convenient synthetic approach has been proposed.

Possibilities of synthetic application of these compounds on the example of obtaining novel and interesting in terms of physicochemical properties and promising biological activity, imidazole and pyrimidine heterocyclic systems were demonstrated separately and a possible mechanism of intermolecular cyclocondensation reaction of 1,3-binucleophiles – α -aminoamidines with unsaturated carbonyl compounds was proposed.

At the next stage, a convenient method for obtaining substituted pyrimidine derivatives based on thiazole-containing unsaturated compounds was developed, which allowed to synthesize novel [4-(4-bromophenyl)-6-thiazol-5-yl-pyrimidin-2-yl]methylamines, to investigate their properties, as well as to demonstrate the high potential of the obtained compounds in terms of their functionalization in different directions.

In the thesis for the first time: novel approaches to synthesis of 2,4-disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones based on 2,4-disubstituted 5-formylthiazoles have been developed, which have significant advantages over Claisen-Schmidt condensation and a series of previously unsaturated compounds was synthesized; a way to modify 2,4-disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones was developed to obtain a series of novel asymmetric 5-aryl-1-(2-dialkylamino-4-chlorothiazole-5-yl)penta-1,4-diene-3-ones; the chemical properties of asymmetric 5-aryl-1-(2-dialkylamino-4-chlorothiazol-5-yl)penta-1,4-diene-3-ones by their cyclocondensation with hydrazine were investigated, which led to the obtaining of novel 2-dialkylamino-4-chloro-5-[2-(5-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)vinyl]thiazoles; the influence of substituents in positions 2 and 4 of the thiazole cycle for the series of 2,4-disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones, 5-aryl-1-(2-dialkylamino-4-chlorothiazole-5-yl)penta-1,4-diene-3-ones and 2-dialkylamino-4-chloro-5-[2-(5-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-yl)vinyl]thiazoles was investigated; an effective method for the synthesis of 2,3-dibromopropanones based on thiazole-containing α,β -

unsaturated ketones was developed, novel 1-(4-bromophenyl)-3-thiazol-5-yl-prop-2-en-1-one and 2,3-dibromo-1-(4-bromophenyl)-3-thiazol-5-yl-propan-1-one were obtained; the optimal way of synthesis of functionalized α -aminoamidines for their use in heterocyclization reactions with α,β -unsaturated carbonyl compounds based on 5-formylthiazole was developed; the way of modification of thiazole-containing carbonyl compounds with obtaining of novel functionalized diazaheterocyclic systems containing thiazole structural fragment is proposed, their physicochemical and spectral properties are comprehensively studied; physicochemical and spectral properties are described for a series of novel thiazole-containing compounds: 2,4-disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones, 5-aryl-1-(2-dialkylamino)-4-chloro-thiazol-5-yl)penta-1,4-diene-3-ones, 2-dialkylamino-4-chloro-5-[2-(5-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-yl)vinyl] thiazoles based on them and diazaheterocyclic compounds ([4-(4-bromophenyl)-6-thiazol-5-yl-pyrimidin-2-yl]methylamines and 5-(1*H*-benzimidazol-2-yl)thiazole).

Practical significance of the obtained results: convenient approaches to the synthesis of novel asymmetric 2,4-disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones based on thiazole-containing substituted aldehydes have been developed; the advantages of the Horner-Wadsworth-Emmons condensation (HWE) in comparison with the classical Claisen-Schmidt condensation and the Wittig reaction have been demonstrated; convenient synthesis of novel asymmetric thiazole-containing penta-1,4-diene-3-ones is proposed; the direction of the cyclocondensation reaction of penta-1,4-diene-3-ones with hydrazine was investigated, which allows to obtain thiazole-containing 1*H*-pyrazolines on the basis of asymmetric thiazole-containing penta-1,4-diene-3-ones; bromination reaction conditions for 1-(4-bromophenyl)-3-thiazol-5-yl-prop-2-en-1-one were optimized, thus eliminating the formation of by-products of halogenation or hydrohalogenation; convenient approaches for obtaining and functionalizing pyrimidines and imidazoles based on 1,3-binucleophiles were developed.

Key words: thiazole, 5-formylthiazole, α,β -unsaturated compounds, Claisen-Schmidt condensation, Horner-Wadsworth-Emmons reaction, Wittig reaction,

intermolecular cyclocondensation reactions, pyrimidines, 1*H*-imidazoles, 1*H*-pyrazolines, 1*H*-benzimidazoles.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу

1. Kolomoitsev, O. O.; Kotliar, V. M.; Tarasenko, D. O.; Buravov, O. V.; Doroshenko, A. O. 2,4-Disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones: synthetic approaches to and consequent chemical modification. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151* (5), 765–772. (Scopus, Австрія)

DOI: 10.1007/s00706-020-02612-7.

URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85084481100&origin=resultslist>.

Особистий внесок здобувача: здобувачем здійснено синтез проміжних та цільових сполук, написано та підготовлено текст публікації до друку.

2. Kolomoitsev, O. O.; Gladkov, E. S.; Kotlyar, V. M.; Pedan, P. I.; Onipko, O. V.; Buravov, O. V.; Chebanov, V. A. Efficient synthesis of imidazole and pyrimidine derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56* (10), 1329–1334. (Scopus, Сполучені Штати Америки)

DOI: 10.1007/s10593-020-02818-x.

URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85096055472&origin=resultslist>.

Особистий внесок здобувача: здобувачем здійснено синтез проміжних та цільових сполук, написано та підготовлено текст публікації до друку.

3. Kolomoitsev, O. O.; Kotlyar, V. M.; Tarasenko, D. O.; Doroshenko, A. O. Novel Asymmetric Thiazolyl-Substituted Penta-1,4-dien-3-ones and 3,5-Diaryl-2-pyrazolines. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2020**. (Scopus, Велика Британія)

DOI: 10.1080/10406638.2020.1858882.

URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85097557329&origin=resultslist>.

Особистий внесок здобувача: здобувачем здійснено синтез проміжних та цільових сполук, написано та підготовлено текст публікації до друку.

Публікації у виданнях, включених до переліку фахових видань України, проіндексованих у базі даних Scopus

4. Kotlyar, V. M.; Kolomoitsev, O. O.; Tarasenko, D. O.; Bondarenko, Y. H.; Butenko, S. V.; Buravov, O. V.; Kotlyar, M. I.; Roshal, A. D. Prospective biologically active compounds based on 5-formylthiazole. *Func. Mater.* **2021**, 28 (2), 301–307. (Scopus)

DOI: 10.15407/fm28.02.301.

URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85111334146&origin=resultslist>.

Особистий внесок здобувача: здобувачем здійснено синтез проміжних та цільових сполук, написано та підготовлено текст публікації до друку.

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Кошпарёнок, В. Д.; Коломойцев, А. О.; Черненко, В. Н.; Котляр, В. Н.; Орлов, В. Д. Получение и модификации 2,4-дибром-5-формилтиазола. Хімічні Каразинські читання – 2016: VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 18 – 20 квітня 2016 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2016**, с. 108.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

6. Nikolayevskyy, D. V.; Sidash, R. V.; Kotlyar, V. N.; Kolomoitsev, O. O.; Chernenko, V. N.; Orlov, V. D. Synthesis of novel thiazole-containing pentadienone derivatives. IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9): Materials of reports and performances, 4 – 9 June 2017, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, **2017**, p. 153.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

7. Котляр, В. М.; Коломойцев, О. О.; Ніколаєвський, Д. В.; Сідаш, Р. В.; Педан, П. І.; Воробйова, Н. П.; Орлов, В. Д. Синтез та функціоналізація

тіазоліденацетонів. Домбровські хімічні читання – 2017: VII Українська конференція: Тези доповідей, 12 – 16 вересня 2017 року, Івано-Франківський національний медичний університет, Яремче, **2017**, с. Д-15.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

8. Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, А. О.; Педан, П. И.; Котляр, В. Н. Синтез и исследование 1,3-циклогександионов на основе тиазольных бутенонов. Хімічні Каразинські читання – 2018: X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 23 – 25 квітня 2018 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2018**, с. 129.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

9. Педан, П. И.; Коломойцев, О. О.; Котляр, В. М. Перетворення 2-амінокислот. Синтез диазагетероциклів. Хімічні Каразинські читання – 2019: XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 22 – 24 квітня 2019 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2019**, с. 97.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

10. Коломойцев, О.; Педан, П.; Тарасенко, Д.; Чумак, А.; Воробйова, Н.; Котляр, В. Синтез та модифікація єнонів на основі аліциклічних та гетероциклічних карбонільних сполук. Львівські хімічні читання – 2019: XVII Наукова конференція: Тези доповідей, 2 – 5 червня 2019 року, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, **2019**, с. У23.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

11. Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, О. О.; Котляр, В. М. Пентадієнони на основі 2,4-дизаміщених 5-формілтіазолів. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії: Тези доповідей, 16 – 20 вересня 2019 року, Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, **2019**, с. 64.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

12. Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, А. О.; Котляр, В. Н. Синтез и исследование α,β -непредельных кетонов на основе 5-формилтиазола. Хімічні Каразинські читання – 2020: XII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 21 – 23 квітня 2020 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2020**, с. 101.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

13. Коломойцев, О.; Котляр, В.; Тарасенко, Д. Хімія 2,4-дизаміщених похідних 5-формілітиазолу. Львівські хімічні читання – 2021: XVIII Наукова конференція: Тези доповідей, 31 травня – 2 червня 2021 року, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, **2021**, с. У25.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 СИНТЕЗ ТІАЗОЛУ ТА ЙОГО ВЛАСТИВОСТІ (огляд літератури)...	28
1.1 Ретроспектива та практичне значення похідних тіазолу.....	28
1.2 Синтез похідних тіазолу.....	30
1.2.1 Реакції циклоконденсації.....	30
1.2.2 Синтез 5-формілтіазолів.....	32
1.3 Хімічні властивості.....	35
1.3.1 Реакції за положенням 2 тіазольного циклу.....	35
1.3.1.1 Синтез 2-амінотіазолів.....	36
1.3.1.2 Модифікація 2-амінотіазолів.....	37
1.3.1.3 Синтез N-заміщених аналогів 2-амінотіазолу.....	39
1.3.2 Реакції за положенням 4 тіазольного циклу.....	42
1.3.3 Реакції за положенням 5 тіазольного циклу.....	44
1.3.3.1 Модифікація 5-формілтіазолів.....	46
1.3.3.2 Реакції конденсації за альдегідною групою.....	48
1.3.4 Перегрупування та розкриття циклу.....	50
1.3.4.1 Реакції перегрупування.....	50
1.3.4.2 Реакції розкриття циклу.....	53
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	56
РОЗДІЛ 2 2,4-ДИЗАМІЩЕНІ 4-(1,3-ТІАЗОЛ-5-ІЛ)БУТ-3-ЕН-2-ОНИ: СИНТЕТИЧНІ ПІДХОДИ ТА МОДИФІКАЦІЯ.....	57
2.1 Методологія одержання 2,4-дизаміщених бут-3-ен-2-онів.....	59
2.2 Квантово-хімічний аналіз геометрії молекул та спектральні дослідження.....	64
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	69
РОЗДІЛ 3 АСИМЕТРИЧНІ ТІАЗОЛОВМІСНІ ПЕНТА-1,4-ДІЕН-3-ОНИ ТА 1Н-ПІРАЗОЛІНИ.....	70

3.1	Методологія одержання тiazоліл-заміщених пента-1,4-дієн-3-онів та 1Н-піразолінів	74
3.1.1	Визначення напрямку утворення піразолінового циклу.....	76
3.1.2	Властивості одержаних тiazоліл-заміщених пента-1,4-дієн-3-онів та 1Н-піразолінів.....	79
3.2	Квантово-хімічні розрахунки та теоретичний аналіз спектральних властивостей дибензальацетонів і 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів.....	87
3.2.1	Квантово-хімічний аналіз геометрії молекул та регіоселективності утворення піразолінів.....	87
3.2.2	Теоретичний аналіз спектральних властивостей дибензальацетонів і 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів.....	92
	ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	101
	РОЗДІЛ 4 1,3-ДІАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ НА ОСНОВІ 5-ФОРМІЛТІАЗОЛУ.....	102
4.1	Методологія одержання тiazоліл-заміщених пропенонів та α,β -дибромпропанонів.....	105
4.2	Методологія одержання α -аміноамідинів, як агентів для реакцій гетероциклізації.....	108
4.2.1	α -Аміноамідини в реакціях циклоконденсації.....	114
4.3	Методологія одержання тіазоловмісних діазагетероциклів.....	124
	ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4.....	129
	РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	130
5.1	Загальна інформація.....	130
5.2	Синтез сполук, їх фізичні властивості та дані спектральних аналізів.....	131
5.2.1	Загальна методика синтезу 2-діалкіламіно-4-бром-5-формілтiazолів 6-8.....	131
5.2.2	Загальна методика синтезу 2,4-дизаміщених бут-3-єн-2-онів 9-14 (метод Кляйзена-Шмідта).....	131
5.2.3	Загальна методика синтезу 2,4-дизаміщених бут-3-єн-2-онів 9-14 (метод HWE).....	133

5.2.4 Загальна методика синтезу 2,4-дизаміщених бут-3-ен-2-онів 9-14 (метод Віттіга).....	134
5.2.5 Загальна методика синтезу 4-[2-(діалкіламіно)-4-метокситіазол-5-іл]бут-3-ен-2-онів 15-17.....	135
5.2.6 Загальна методика синтезу 4-[2-(діалкіламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-онів 18-20.....	136
5.2.7 Загальна методика синтезу 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів 21-32.....	137
5.2.8 Загальна методика синтезу 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1Н-піразол-3-іл)вініл]тіазолів 33-44.....	142
5.2.9 Синтез 1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-ону 46.....	147
5.2.10 Синтез 2,3-дибром-1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-пропан-1-ону 47.....	148
5.2.11 Загальна методика синтезу N-захищених 2-аміно-N'-гідроксиацетамідинів 53-57.....	149
5.2.12 Загальна методика синтезу N-захищених 2-аміно-N'-ацетоксиацетамідинів 58-62.....	150
5.2.13 Загальна методика синтезу N-захищених 2-аміноацетамідинів ацетатів 63-67.....	151
5.2.14 Загальна методика синтезу N-захищених 2-амінометил-4-метил-1Н-імідазолів 71-72.....	153
5.2.15 Загальна методика синтезу N-захищених 2-амінометилпіримідинів 73-79.....	154
5.2.16 Загальна методика синтезу 2-амінометил-4-метил-1Н-імідазолу 80 і 2-амінометилпіримідинів 81-85.....	156
5.2.17 Загальна методика синтезу N-захищених [4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів 86-90.....	158
5.2.18 Синтез 5-(1Н-бензімідазол-2-іл)тіазолу 91.....	160
5.3 Квантово-хімічні розрахунки та молекулярне теоретичний аналіз спектральних властивостей.....	161

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5.....	162
ВИСНОВКИ.....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	165
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Et	етил
COX-1/COX-2	ізоферменти циклооксигенази-1 та -2
ДМФА/DMF	диметилформамід
Alk	алкіл
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбоніл
Bu	бутил
Ac	ацетил
Me	метил
Ph	феніл
ТГФ/THF	тетрагідрофуран
THP	тетрагідропіраніл
Ar	арил
pH	водневий показник
M	молярна концентрація, моль/л
HWE	реакція Хорнера-Уодсворта-Еммонса
Pd/C	паладій-вуглецевий каталізатор (5-10 % мас.)
T _{пл.}	температура плавлення
JMP	ядерний магнітний резонанс
DFT	теорія функціонала густини
AIM	теорія Бейдера «Атоми в молекулах»
м. ч./ppm	мільйонна частка
KCSB/J	константа спін-спінової взаємодії
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
TRP	1,3,5-трифенілпіразолін
NOE	ядерний ефект Овергаузера
PCM	поляризована модель континууму
ПС1/ПС2	перехідні стани 1 та 2
МО	молекулярні орбіталі

$\varphi_1/\varphi_2/\varphi_3$	молекулярні орбіталі 1, 2 і 3
ВЗМО	вища заповнена молекулярна орбіталь
Ψ	хвильова функція
λ	довжина хвилі
ν	хвильове число електронного переходу
f	сила осцилятора електронного переходу
C.I.	конфігураційна взаємодія з найбільшою статистичною вагою
Ms	мезил (метилсульфоніл)
PG	захисна група
ТШХ	тонкошарова хроматографія
DMSO- d_6	диметилсульфоксид (дейтерований аналог)
δ	хімічний зсув
c	синглет
m	мультиплет
d	дублет
m/z	відношення маси до заряду
$I_{\text{відн.}}$	відносна інтенсивність
дд	дублет дублетів
t	триплет
розш.	розширений

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Тіазольний цикл є структурним елементом багатьох природних сполук, таких як вітаміни та ферменти; багато медичних препаратів антибактеріальної та противірусної дії.

Тіазоловмісні сполуки досліджуються ще з XIX століття, але, з часом інтерес до похідних формілтiazолу лише зростає. Таким чином, було відкрито безліч цікавих властивостей похідних 5-формілтiazолу як з наукової, так і з практичної точок зору.

2,4-Дизаміщені похідні 5-формілтiazолу знаходять застосування в хімії, біології, фармації та матеріалознавстві в силу їх різноманітних фізико-хімічних, спектральних, біологічних властивостей.

Також, α,β -ненасичені системи, що базуються на основі 5-формілтiazолу, викликають окремий інтерес з боку хімічних властивостей енонового фрагменту, що входить до їх складу. Специфіка природи, та варіативність методів модифікації, тіазоловмісних ненасичених сполук відкриває перспективи функціоналізації гетероароматичного ядра та молекулярного дизайну із метою надання тих чи інших властивостей похідних тіазолу.

Модифікація α,β -ненасичених систем із одержанням діазгетероциклічних сполук, що містять дві та більше функцій у своєму складі, збільшує варіативність функціоналізації тіазоловмісних сполук. Таким чином одержують піримідини, 1*H*-імідазоли, 1*H*-піразоліни, 1*H*-бензімідазоли з їх цікавими фізико-хімічними, спектральними, оптичними та біологічними властивостями.

Мета і завдання дослідження.

Метою дисертаційної роботи є дослідження реакційної здатності 2,4-дизаміщених 5-формілтiazолів та їх похідних: 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів, 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортiazол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів, 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів на їх основі та діазгетероциклічних сполук ([4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів та 5-(1*H*-бензімідазол-2-іл)тіазолу).

Для досягнення поставленої мети було необхідно вирішити наступні завдання:

- проаналізувати реакційну здатність альдегідної групи 2,4-дизаміщених 5-формілітiazолів;
- розробити шлях модифікації 2,4-дизаміщених 5-формілітiazолів через реакції Кляйзена-Шмідта, Хорнера-Уодсворта-Еммонса та Віттіга;
- вивчити вплив замісника в положенні 4 тiazольного циклу на природу бутенового фрагменту 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів;
- розробити зручні методи синтезу α,β -ненасичених кетонів на основі 5-формілітiazолів та їх похідних – 2,3-дибромпропанонів;
- розробити оптимальний шлях одержання функціоналізованих α -аміноамідинів із метою їх використання у реакціях гетероциклізації з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками;
- розробити низку підходів до можливої модифікації тiazоловмісних карбонільних сполук із одержанням 1,3-діагетероциклічних систем: піримідинів, 1*H*-імідазолів, 1*H*-бензімідазолів;
- синтезувати асиметричні ненасичені системи – 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортiazол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-они;
- вивчити регіоселективність реакцій циклоконденсації асиметричних 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортiazол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів з гіdraзином.

Об'єкти дослідження – реакційна здатність 2,4-дизаміщених похідних 5-формілітiazолу; конденсація 2,4-дизаміщених 5-формілітiazолів з кетонами і реакції Хорнера-Уодсворта-Еммонса та Віттіга, як методи формування α,β -ненасичених систем; реакції конденсації ароматичних альдегідів з α,β -ненасиченими кетонами, як шлях до одержання асиметричних пента-1,4-дієн-3-онових систем; реакції циклоконденсації карбонільних сполук з 1,2- та 1,3-бінуклеофілами, як методи одержання діагетероциклічних сполук;

регіоселективність формування піразолінового кільця, як фактор для вивчення хімічних властивостей асиметричних ненасичених систем; фізико-хімічні та спектральні властивості рядів одержаних 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтiazолу.

Предмет дослідження – ряди 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтiazолу.

Методи дослідження – сучасний органічний синтез, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, ЯМР спектроскопія ядерного ефекта Овергаузера (NOE), мас-спектрометрія, елементний аналіз, ультразвукова активація, тонкошарова хроматографія, квантово-хімічні розрахунки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота є складовою частиною наукових досліджень, що виконуються на кафедрах хімічного матеріалознавства та органічної хімії хімічного факультету та в Науково-дослідному інституті хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна в рамках держбюджетних тем № д/р 0118U002025 «Органічні модифікатори та іон-молекулярні системи і нові матеріали на їх основі для аналітичного та електрохімічного застосування», № д/р 0119U002536 ««Розумні» ліганди для селективного визначення іонів металів на основі флуорофорних систем з фотопереносом протону», № д/р 0117U004962 «Синтез амінокислот та їх похідних-2» та гранту Національного Фонду Досліджень України № д/р 0120U105227 «Індикатори на основі похідних хромону для флуоресцентного визначення активності β -глюкозидаз».

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертації вперше:

- розроблено нові підходи до одержання 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів на основі 2,4-дизаміщених 5-формілтiazолів, що мають суттєві переваги порівняно з конденсацією Кляйзена-Шмідта та синтезовано ряд неописаних раніше ненасичених сполук;
- розроблено шлях модифікації 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів із одержанням ряду нових асиметричних 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортiazол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів;

- досліджено хімічні властивості асиметричних 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів шляхом їх циклоконденсації з гідразином, що привело до одержання рядів нових 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів;
- досліджено вплив замісників в положеннях 2 і 4 тіазольного циклу для рядів 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-єн-2-онів, 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл) пента-1,4-дієн-3-онів та 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів;
- розроблено ефективний метод синтезу 2,3-дибромпропанонів на основі тіазоловмісних α,β -ненасичених кетонів, одержано нові 1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-єн-1-он і 2,3-дибром-1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-пропан-1-он;
- розроблено оптимальний шлях синтезу функціоналізованих α -аміноамідинів із метою їх використання у реакціях гетероциклізації з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками на основі 5-формілтіазолу;
- запропоновано шлях модифікації тіазоловмісних карбонільних сполук із одержанням нових функціоналізованих діагетероциклічних систем, що містять тіазольний структурний фрагмент, комплексно вивчено їх фізико-хімічні та спектральні властивості;
- описано фізико-хімічні та спектральні властивості серій нових тіазоловмісних сполук: 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-єн-2-онів, 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлор-тіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів, 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил -4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів на їх основі та діагетероциклічних сполук ([4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів та 5-(1*H*-бензімідазол-2-іл)тіазолу).

Практичне значення одержаних результатів:

- розроблені зручні підходи до синтезу нових асиметричних 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів на основі тіазоловмісних заміщених альдегідів. Продемонстровано переваги конденсації Хорнера-Уодсворта-Еммонса (HWE) у порівнянні із класичною конденсацією Кляйзена-Шмідта та реакцією Віттіга;
- запропонований зручний синтез нових асиметричних тіазоловмісних пента-1,4-дієн-3-онів. Досліджена направленість реакції циклоконденсації пента-1,4-дієн-3-онів з гідразином, що дозволяє одержувати тіазоловмісні 1*H*-піразоліни на основі асиметричних тіазоловмісних пента-1,4-дієн-3-онів;
- оптимізовані умови бромовання 1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-ону, за рахунок чого було виключено утворення побічних продуктів галогенування або гідрогалогенування;
- розроблені методи одержання та функціоналізації піримідинів та імідазолів на основі 1,3-бінуклеофілів.

Особистий внесок здобувача. Систематизація даних літератури за темою дисертації, синтез вихідних і цільових сполук, а також обробка і аналіз одержаних результатів виконані здобувачем особисто.

Постановка мети, завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків проведені спільно з науковим керівником к. х. н. В. М. Котляром.

Фізико-хімічні методи дослідження, а саме ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, ЯМР спектроскопія ядерного ефекта Овергаузера (NOE), мас-спектрометрія, елементний аналіз, були проведені на базі ТОВ «НВП «Укрорганосинтез» та профінансовані за договорами (див. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами).

Автор висловлює подяку директору Науково-дослідного інституту хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, д. х. н., проф. О. Д. Рошалу, і завідувачу кафедри органічної хімії хімічного факультету

Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна д. х. н., проф. А. О. Дорошенку за консультацію, керівнику ТОВ «НВП «Укроргсинтез» А. О. Толмачову, а також співавторам наукових праць О. В. Буравову та П. І. Педан за допомогу у проведенні фізико-хімічних методів дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації представлено на конференціях всеукраїнського та міжнародного рівнів:

VIII, X, XI, XII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські читання» (м. Харків, 2016, 2018-2020 pp.), IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9) (м. Київ, 2017 p.), XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (м. Луцьк, 2019 p.), XVII і XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання» (м. Львів, 2019, 2021 pp.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 4 статті у періодичних виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, з яких 3 роботи у зарубіжних виданнях («Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly», «Chemistry of Heterocyclic Compounds» та «Polycyclic Aromatic Compounds»), а також 9 тез доповідей у збірках матеріалів конференцій всеукраїнського та міжнародного рівнів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 1 додатку. Обсяг загального тексту дисертації складає 193 с. (7.3 авторських аркушів), з них основного тексту 146 с. (5.3 авторських аркушів). Робота ілюстрована 35 схемами, 20 таблицями та 12 рисунками. Список використаних джерел містить 212 найменувань.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ТІАЗОЛУ ТА ЙОГО ВЛАСТИВОСТІ

(огляд літератури)

1.3 Ретроспектива та практичне значення похідних тіазолу

Органічний синтез починає свій розвиток, як самостійна дисципліна, на початку XIX століття після остаточної перемоги в спорі над віталістами, які вважали, що органічні речовини можуть продукуватися тільки за рахунок життєвої сили біологічних організмів. В ті часи вченими здійснюються перші експерименти із синтезу органічних сполук, що мають доказову базу.

Одна із таких перших сполук – гетероцикл тіазол, синтез якого було здійснено виходячи з вже відомої тоді тіосечовини. Перша літературна згадка про тіазол датована ще 1852 роком (1), тоді Хінтербергером було одержано тіазол шляхом циклоконденсації N-заміщених тіосечовин. Трохи пізніше, в 1887 році Ганчем (2) було здійснено синтез тіазольного ядра. Вже в середині XX століття Тілем (3) було запропоновано низку синтетичних підходів, що дозволяють одержувати з діалкілкетонів різні N- та S-вмісні гетероциклічні системи, одними з яких є тіазоліни та тіазоли. Цікавим є безпосереднє введення субстратів у взаємодію із молекулярною сіркою, що дає відповідні проміжні меркаптани.

З часом було знайдено синтетичні підходи, що дозволяють комплексно функціоналізувати органічні сполуки, а властивості одержаних продуктів дослідити. Деякі з них знайшли своє застосування.

Перш за все варто зазначити цінність тіазоловмісних сполук для фармації та медицини. Це сполуки, що показують протиракову дію (4), протипухлинні засоби (5), препарати, що мають активність проти вірусу імунодефіциту людини (6-9). Деякі сполуки було клінічно досліджено, як перспективні антималярійні (10-11), протизапальні (12-13) засоби, для лікування туберкульозу (14), різні протимікробні та противірусні (15-19), протигрибкові препарати (20).

Цікаве застосування заміщених тіазолів було показано на прикладі їх використання, як сечових біологічних маркерів (21), інгібіторів бактеріального біосинтезу (22). Варто приділити увагу тому факту, що тіазоловмісні сполуки проявляють себе як досить ефективні пригнічувачі біологічних форм: біоциди (23-24), пестициди (25), гербіциди (26). Також тіазоли зарекомендували себе як селективні агоністи каннабіноїдних рецепторів другого типу (CB2) (27).

Похідні тіазолу наразі широко використовуються у парфюмерії та побутовій хімії. Так, ізотіазолінони (28), відомі, перш за все, як фунгіцидні, бактерицидні та альгіцидні засоби, що широко використовуються у полімерних штукатурках та фарбах, будівельних матеріалах та засобах особистої гігієни, наприклад, у косметиці та шампунях. Аміді на основі тіазолу відомі, як ефективні чистячі засоби (29).

Хімія тіазолу також не обходить і харчову промисловість. Відомо, що широко використовуваний харчовий барвник карамельний колер (III) здатний викликати ліфоцитоз при прийомі з їжею. Так, авторами (30) натомість запропоновано заміну імідазольного фрагменту карамельного колеру (III) на тіазольні аналоги, було проведено відповідне дослідження одержаних продуктів та показано суттєву перевагу такої модифікації.

В 2008 році (31) було запропоновано цікавий підхід до одержання тіазольних азобарвників шляхом конденсації Кневенагеля, виходячи з діазотіазолів. Дослідження таких азобарвників показують вплив різних гетероциклічних замісників на їх фотохімію (32). Було знайдено, що тіазольні похідні 4*H*-пірану є одними з найбільш перспективних барвників як матеріали для сонячних панелей.

В силу специфіки хімії тіазольного ядра, сполуки на основі тіазолу є зручними білдинг-блоками (33). Модифікація може бути проведена за трьома положеннями, кожне з яких за рахунок орієнтації стосовно двох електронегативних атомів Сульфуру та Нітрогену має відмінну від інших реакційну здатність. Це надає досить багато можливостей для молекулярного

дизайну, у тому числі і для одержання цікавих тіазольних сполук-скафолдів (34), що вже показали їх ефективність.

1.2 Синтез похідних тіазолу

1.2.1 Реакції циклоконденсації

З епохи перших експериментів із одержання тіазолу пройшло понад століття, і наразі найрозповсюдженим методом гетероциклізації є класична реакція взаємодії тіосечовини з різними карбонільними сполуками. За останню декаду було опубліковано низку наукових праць, в яких було використано тіосечовину у реакціях циклоконденсації.

В 2013 році (12) на базі таких реакцій було продемонстровано зручність тіосечовини, як реагента для одержання похідних тіазолу. Трохи згодом, у 2017 році (17) було здійснено синтез 2-аміно-4-арилтіазолів, а їх похідні за аміногрупою було досліджено на антибактеріальну активність широкого спектру дії.

Виключно синтетичну роботу (35), було присвячено конкретно циклоконденсації тіосечовини з кетонами. В цій роботі показано можливість одержання різних 4-алкіл- або 4-арилтіазолів шляхом варіювання характеру замісника (схема 1.1).

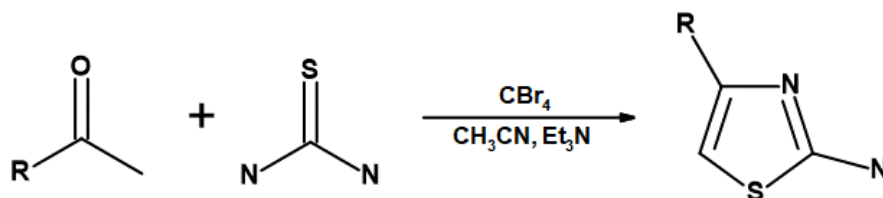


Схема 1.1

Заміщені тіосечовини також використовуються для синтезу тіазолів шляхом циклоконденсації. На прикладі використання N-метилтіосечовини (4) було показано, що одержання 2-амінотіазолів, модифікованих за аміногрупою,

можливо введенням заміщеної тіосечовини. Варіативність замісників дає цілком задовільний результат – одержання відповідних їм тіазолів відбувалось без будь-яких ускладнень (36), хоча деякі з цих реакцій потребували додаткового введення каталізатора, Купрум (II) броміду.

Тіазоли також можуть бути одержані конденсацією тіоамідів з карбонільними сполуками. Наприклад, в роботі (27) показано такий підхід. В даному випадку характер заміщення в тіазольному ядрі залежить від характеру замісника при амідній групі. Окремо варто приділити увагу й синтезу бензотіазолу – у цьому випадку було використано 2-амінотіофенол.

Також показано й використання тіоацетаміду в реакції циклоконденсації з естерами, що утворює відповідні 2-метилтіазоли (37). Одержані сполуки продемонстрували чудову ефективність проти ферментів циклооксигеназ типу COX-1 та COX-2. Деякі з них повністю блокували вироблення простагландину (13). На прикладі арилтіоамідів показано різні шляхи циклоконденсації із карбонільними сполуками (14), що дозволяють варіювати замісники за положеннями 4 та 5 тіазольного циклу (схема 1.2).

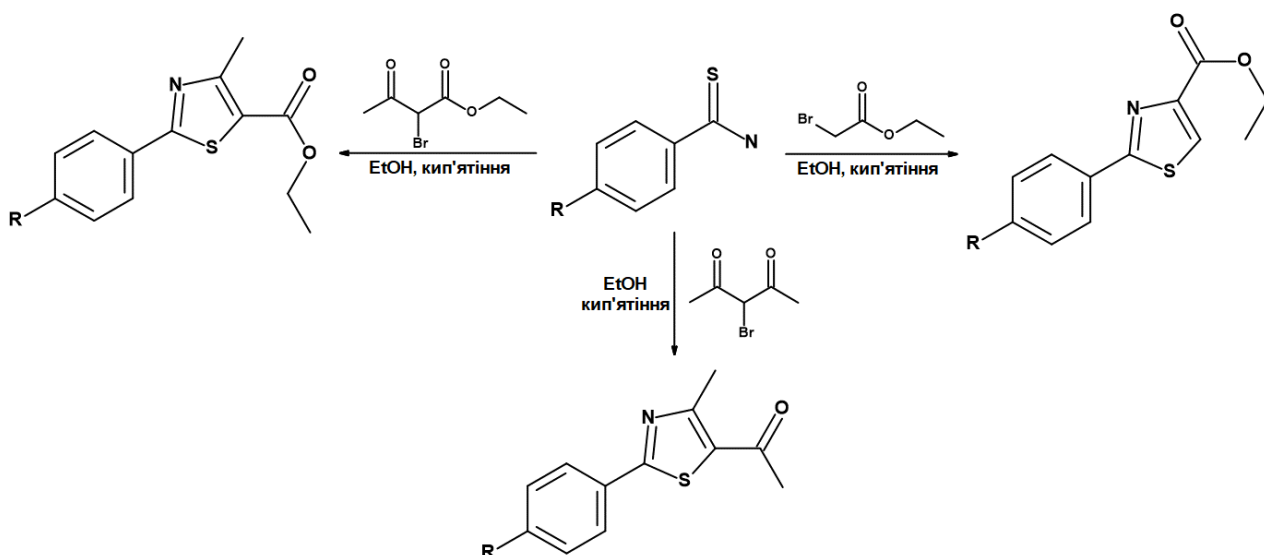


Схема 1.2

Доступність реагентів робить синтез тіазолу досить зручним та дешевим навіть якщо масштаби одержання вимірюються сотнями грамів або навіть

кілограмами. Одним із таких реагентів є комерційно доступний тіазолідин-2,4-діон (38), який взаємодією з POCl_3 можна конвертувати в 2,4-дихлортіазол – зручний реагент для модифікації за положеннями циклу 2 та 4. Варто зазначити, що атом Хлору в положенні 2 є значно більш реактивним в реакціях нуклеофільного заміщення, аніж в положенні 4. Після заміщення положення 2, атом Хлору в положенні 4 також може бути заміщений, наприклад, на азидну групу через взаємодію з азидом натрію. Такі азиди можуть бути перетворені в 4*H*-піроло[2,3-*d*]тіазоли або 2*H*-піразоло[3,4-*d*]тіазоли. Іншим варіантом модифікації 2,4-дихлортіазолів є реакції циклоконденсації із естерами тіокарбонових кислот. Так, із естерами тіоглікової кислоти одержують тієно[2,3-*d*]тіазоли.

1.2.2 Синтез 5-формілтіазолів

Існує багато різних підходів до введення альдегідної групи до молекули субстрата. Класичним методом синтезу ароматичних альдегідів є реакція Вільсмайєра-Хаака (38), що дозволяє ввести формільну групу до ароматичного ядра. Таким чином, введенням тіазолідин-2,4-діону у взаємодію з POCl_3 у ДМФА можна провести однореакторне галогенування з одночасною гетероароматизацією тіазолу та формілюванням тіазольного кільця за положенням 5 циклу із одержанням 2,4-дихлор-5-формілтіазолу. При цьому вихідний тіазолідин-2,4-діон (39) одержують міжмолекулярною циклоконденсацією тіосечовини із хлороцтовою кислотою (схема 1.3).

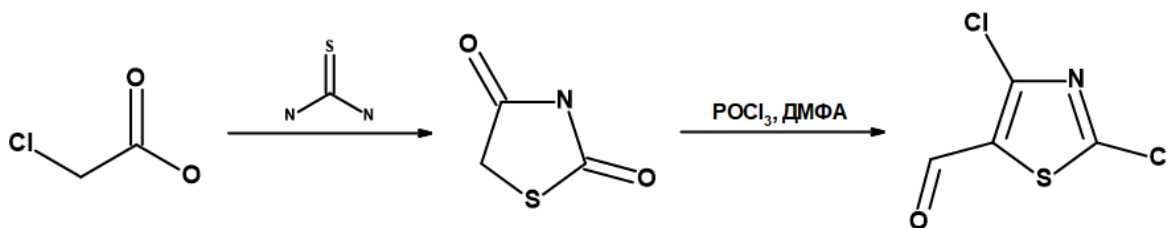


Схема 1.3

Аналогічним шляхом одержують і 2,4-дибром-5-формілтiazол. Ця сполука є досить реакційноздатною за положенням 2 тiazольного кільця та легко вступає в реакції нуклеофільного заміщення. Характерно й те, що 2,4-дибром-5-формілтiazол достатньо легко приймає участь в реакціях дегалогенування із одержанням відповідного незаміщеного 5-формілтiazолу. А альдегідна група в тiazольному ядрі є хоч і незначно, але більш реакційноздатною за аналогічну групу в ароматичних альдегідах (40).

5-Формілтiazоли також одержують окисненням відповідних спиртів (14), а ті, в свою чергу, синтезують шляхом відновлення естерів (41). Альдегіди легко вступають в характерні реакції для карбонільної групи з тiosемікарбазидом, даючи відповідні тiosемікарбазони. Також альдегіди вступають в реакції з реагентом Охіри-Бестманна (диметилдіазометилфосфонат) в присутності основи – карбонату калію, та перетворюються у відповідні алкіни.

Тiazольні альдегіди одержують циклоконденсацією 2-броммалонового діальдегіду (22) з тiosечовиною (схема 1.4).

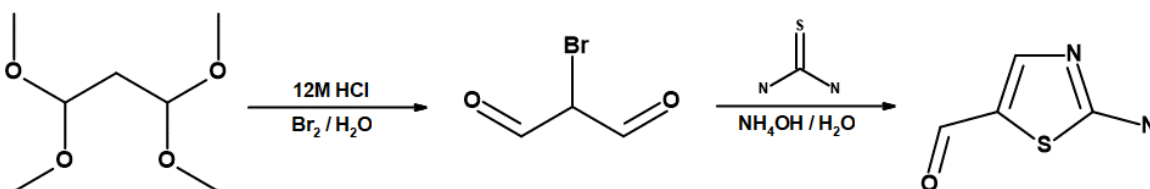


Схема 1.4

Одним із найпростіших методів одержання 2-формілтiazолів є постадійні гетероциклізація тiosацетаміду із одержанням тiazолу та окиснення Селен (IV) оксидом метильної групи в положенні 2 тiazольного цільця (42). Однак, зручним такий підхід назвати важко, беручи до уваги шкідливу дію сполук Селену на організм людини.

На окрему увагу заслуговує робота 1987 року (43), яку присвячено виключно синтезу 2-, 4- та 5-формілтiazолів та їх подальшої модифікації. Авторами чи не вперше було продемонстровано переваги реакцій літіювання

бутиллітєм за низьких температур. Різноманіття одержаних продуктів дає змогу говорити про широку варіативність одержуваних продуктів з точки зору функціоналізації тiazольного циклу.

Схожі підходи до синтезу тiazоловмісних альдегідів продемонстровано авторами (44). Виходячи із 2-бромтiazолу було проведено введення формільної групи в положення 5 тiazольного циклу через стадію літіювання. А положення 2 тiazольного циклу було заміщено через реакцію Сузукі. 2-Бромтiazол було введено у взаємодію з циклопропілбороною кислотою у присутності сполук Паладію (схема 1.5).

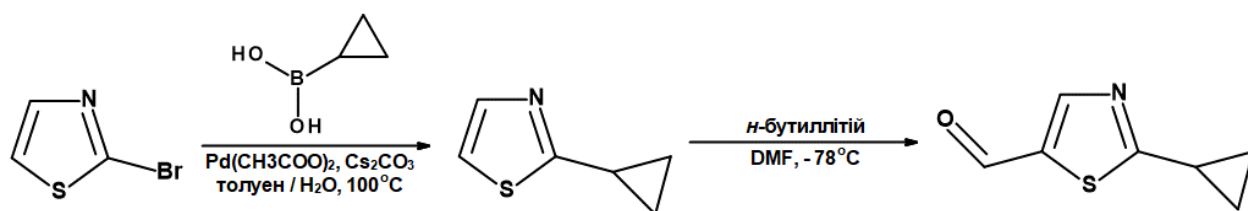


Схема 1.5

Як було зазначено вище, реакції з металоорганічними сполуками надають досить широкі можливості модифікації тiazольного циклу, що, в свою чергу, відкриває шлях до одержання різноманітних рядів 2-, 4- та 5-заміщених тiazолів та їх похідних. Так, авторами (45) шляхом літіювання було одержано 5-формілтiazоли, які були введені в альдольно-котонову конденсацію з метилен-активними сполуками із одержанням нових хромофорів.

Авторами (32) схожим чином синтезовані 2-форміл- та 5-формілтiazоли, які були зконденсовані з 4*H*-піранами з одержанням відповідних 2-піраніліден- та 5-піранілідентiazолів, що проявляють електрохімічні та фотоелектричні властивості. В роботі (46) авторами було проведено аналіз карбонільних похідних амініотіофенів та амініотiazолів. Було співставлено спектри поглинання та порівняно електронну структуру цих рядів сполук.

1.3 Хімічні властивості

1.3.1 Реакції за положенням 2 тіазольного циклу

Атом Хлору в положенні 2 тіазольного циклу має високу реакційну здатність, що дозволяє досить легко одержувати 2-заміщені тіазоли. Так, авторами (47) показано заміщення атома галогену в положенні 2 тіазольного циклу на діалкіламіногрупу або меркаптогрупу в присутності основи, карбонату калію. Таким чином було одержано відповідні 2-діалкіламініотіазоли та 2-арилмеркаптотіазоли (схема 1.6).

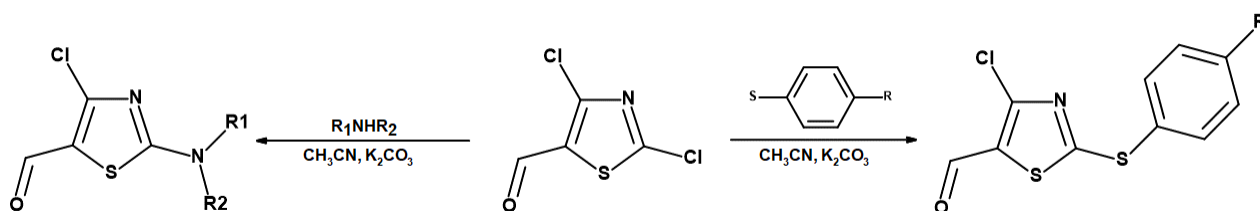


Схема 1.6

Нещодавно повідомлялося про реакції арилювання (48) та алкілювання (44, 49) положення 2 тіазольного циклу за реакцією Сузукі. Цей підхід є досить зручним для створення бічного ланцюга: арильного або, в конкретному випадку, гетарильного фрагменту. Ще одним прикладом арилювання або гетарилування положення 2 тіазольного циклу є реакція Стіллі (50). Авторами продемонстровано доступний синтез 2-арилтіазолів на прикладі станілювання 2-бромтіазолу 2-(триметилстанніл)піридином.

Іншим варіантом модифікації тіазолу за положенням 2 циклу є одностадійний синтез алкінів, виходячи з 2-галогенілітіазолів (51). Вихідний тіазол вводять до реакційного середовища з фенілацетиленом у присутності комплексних сполук Паладію (II).

Ще одним варіантом функціоналізації положення 2 тіазольного циклу є введення формільної групи. Так, авторами (52) було показано реакції відновлення формільної групи до спирту та, що набагато цікавіше, одержання

тіазолілфосфорану для подальшого олефінування за типом реакції Віттіга. Такий реагент суттєво розширює ряд реакцій для тіазолів.

Дані про регіо- та стереоселективний синтез альдолів на основі 2-формілтїазолів продемонстровано нещодавно (53). А трохи згодом (54) до набору реакцій за положенням 2 тіазольного циклу додалися ще реакції таких альдегідів з одержанням нітрїлів. Такий тип реакцій є характерним для альдегідної групи, але на особливу увагу заслуговує методологія підходів, застосованих для одержання продуктів. Так, були використані триметилфенїламонїй трибромїд разом із ацетатом амонїю у якості каталїзатора.

На окрему увагу заслуговують реакції діазотування 2-амїнотїазолів. В роботах (31, 55) показано синтез 2-діазотїазолів, як проміжних продуктів, які послїдовно перетворено з одержанням тіазоловмісних азобарвників.

1.3.1.1 Синтез 2-амїнотїазолів

Окремо слїд зупинитися на методології синтезу 2-амїнопохідних тіазолу. Досить давно відомим та одночасно одним із найпростїших шляхів до одержання 2-амїнотїазолів є, безумовно, реакція циклоконденсації тіосечовини із різноманїтними сполуками, що містять карбонїльні компоненти (56). Варто зазначити і не менш зручний метод одержання таких сполук на основі тіазолїдин-2,4-діону (57) з наступною заміною атома Хлору в положенні 2 тіазольного циклу, що є досить реакційноздатним, на амїногрупу. В обох випадках авторами запропоновано подальші варїації гетероциклїзації у тієно[2,3-*d*]тіазоли та тіазоло[3,2-*a*]пїримїдин-5-они.

Також вивчено підходи до каталїтичного заміщення атома галогену в положенні 2 тіазольного циклу, що каталїзовано сполуками Купруму, наприклад, хлорїдами Купруму (I) або Купруму (II) та Купрум ацетїлацетонатом (58, 59). У порівнянні із класичним нуклеофїльним заміщенням такий метод має суттєві переваги, що відображається на виходах цїльових продуктів. Найкращі результати було показано у випадку безпосередньої взаємодїї з амонїаком (59). Сам 2-амїнотїазол легко вступає в характерні для амїнів реакції (схема 1.7).

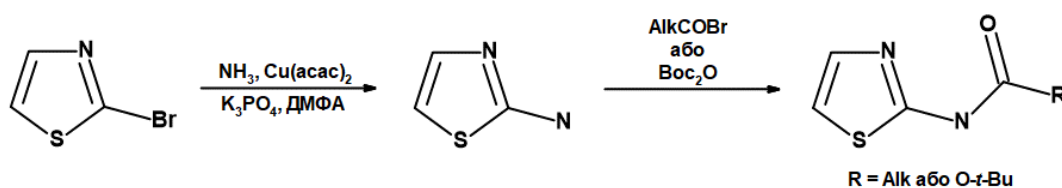


Схема 1.7

Так, реакції ацилювання або арилювання аміногрупи у положенні 2 тіазольного циклу дають змогу одержувати тіазоловмісні карбазони, семікарбазони та сечовини (22). Такі сполуки мають доказану ефективність, як інгібітори біосинтезу бактеріальних клітинних стінок (60).

1.3.1.2 Модифікація 2-амінотіазолів

Похідні тіазолу, що містять аміногрупу в положенні 2 тіазольного циклу, здатні до участі в реакціях діазотування, що зумовлює варіативність підходів до функціоналізації таких сполук. Так, в роботі 2012 року (33) авторами запропоновано підхід до заміни аміногрупи на атом галогену, шляхом взаємодії з нітритом натрію в кислому середовищі за присутності відповідних солей – галогенідів лужних металів (схема 1.8).

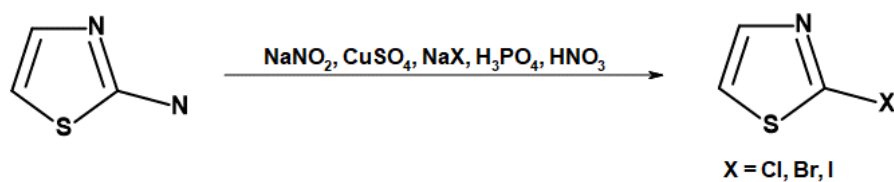


Схема 1.8

Заміна галогену на аміногрупу може служити свого роду захисною реакцією та іммобілізувати тіазольне ядро стосовно участі у небажаних хімічних процесах. А зворотній процес галогенування аміногрупи в положенні 2 тіазольного циклу дозволяє повернути реакційний атом галогену. Таким чином, такі 2-галогентіазоли легко заміщують атом Гідрогену у -OH, -SH, -NHR-групах,

як, наприклад, показано в праці (61), присвяченій одержанню тіазоловмісних меркаптанів шляхом таких взаємодій.

Часто виникає необхідність у введенні захисного угруповання й до аміногрупи для проведення процесів стосовно інших положень тіазольного циклу. Класичною N-захисною групою є *трет*-бутилоксикарбоніл, що є стійким до основ гідрофобним структурним фрагментом (62). Розповсюдженим також є введення до аміногрупи різних ацетильних компонентів (29), що демонструють стійкість до дії як лугів, так і кислот за стандартних умов.

Інший варіант перетворень 2-амінотіазолів описано в роботі (63), присвяченій дослідженню каталізу реакцій арилювання аміногрупи під дією комплексів Паладію з дибензальацетонами та залежності виходів продуктів від природи ліганду на прикладі 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцену та (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу) та інших комерційних реагентів.

Аміногрупи можна окиснювати, що дає змогу одержувати відповідні нітросполуки (16). Але не менш цікавими є інші варіації окиснювальних процесів, що можливо реалізувати і для інших фрагментів тіазоловмісних сполук. Так, наприклад, досить ефективним є окиснення 2-метильної групи до альдегідної групи за допомогою Селен (IV) оксиду та окиснення CH_3 -групи із одночасним введенням ацилокси-груп (схема 1.9).

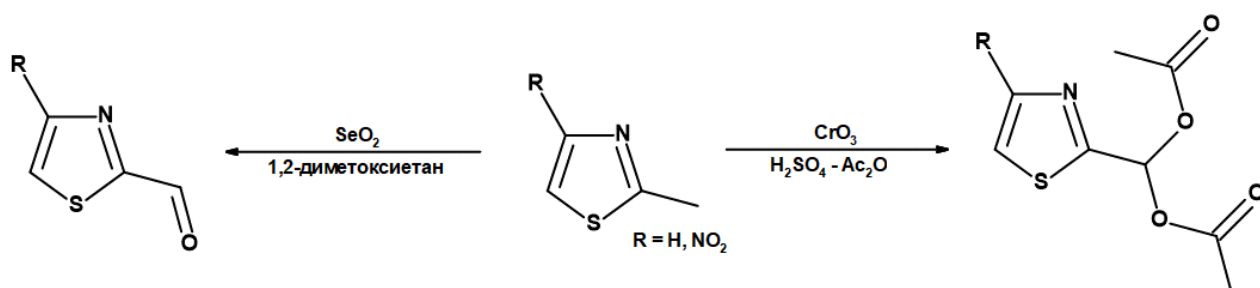


Схема 1.9

У 2012 році (64) на базі 2-амінотіазолів вперше було одержано N-(тіазол-2-іл)фталіміди методом їх циклізації з 2-йодбензойною кислотою із одночасним карбонілюванням. Двома роками пізніше (65) тими ж дослідниками було

запропоновано варіант цієї взаємодії з використанням паладійових каталізаторів.

Нещодавно (66) було продемонстровано синтез тiazолів, що містять пірольний фрагмент у положенні 2 тiazольного ядра. Авторами було проведено циклізацію дією 2,5-диметоксіоксолану на аміногрупу 2-амінотіазолу шляхом кип'ятіння в крижаній оцтовій кислоті. Аналогічну взаємодію було проведено і з тiazолом, що містить альдегідну групу у положенні 5, за тих же умов без додаткового захищення формільної групи, що викликає інтерес із синтетичної точки зору.

Також для органічного синтезу представляють інтерес реакції видалення аміногрупи. Авторами роботи (67) було використано цей процес для одержання проміжних продуктів. Реакцію було здійснено через діазотування 2-амінотіазолів із наступною дією на діазонієву сіль гіпофосфітною кислотою H_3PO_2 . Результатом взаємодії є відповідний тiazол.

1.3.1.3 Синтез N-заміщених аналогів 2-амінотіазолу

Достатньо велика варіативність реакцій із введення моно- або дизаміщеної аміногрупи відкриває широкий діапазон для функціоналізації тiazолів, що містять аміногрупу та дозволяє одержувати ряди N-заміщених аналогів.

Одним із найпростіших методів одержання моно- або діалкіламінотіазолів є заміщення атома галогену в тiazольному ядрі на первинну або вторинну аміногрупу. Так, в роботі (68) запропоновані реакції амінування з використанням 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ену. Таким методом одержують 2-діалкіламінотіазоли, взаємодію проводять лише протягом декількох хвилин за кімнатної температури та зі стовідсотковою конверсією, що робить синтез таких заміщених амінотіазолів надзвичайно зручним.

Інший варіант введення моно- або діалкіламіногрупи запропоновано авторами (69). Галогенілітіазоли було введено в реакцію літіювання із подальшою дією на металоорганічні інтермедіати N-заміщеними амідами

метанової та бензойної кислот. Для цієї взаємодії авторами було запропоновано 2 можливі варіанти механізму (схема 1.10).

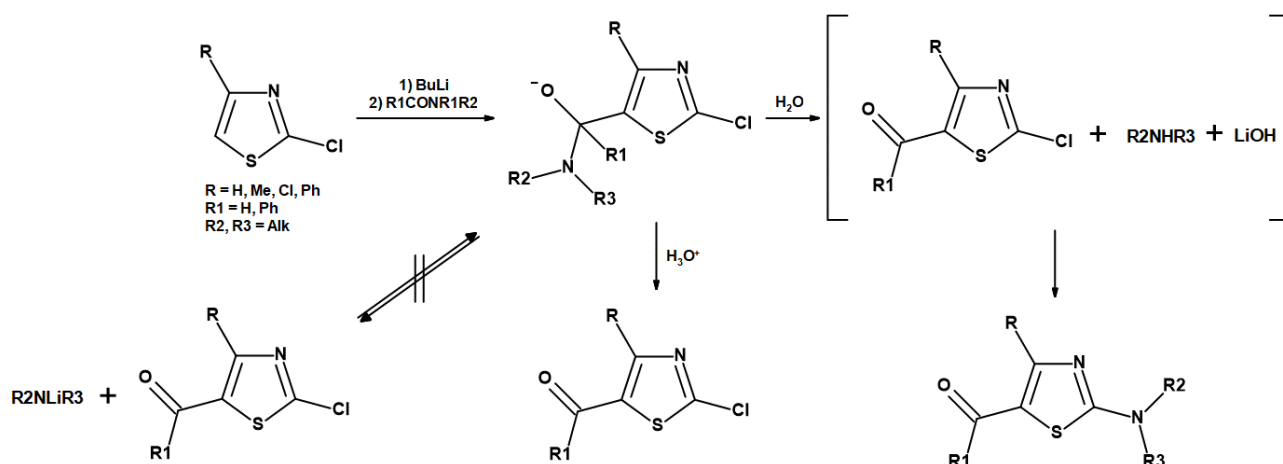


Схема 1.10

В обох випадках спостерігається утворення геміамінального аніона під дією амідів на 2-літіїтiazол. У першому варіанті авторами висунуто гіпотезу про рівновагу між геміаміналом та 2-хлор-5-карбонілтiazолом з діалкіламіном та LiOH, а реакція між 2-хлор-5-карбонілтiazолом та аміним аніоном може привести до утворення 2-діалкіламіно-5-карбонілтiazолу. Це було визнано менш вірогідним за рахунок факту ізоляції лише 2-хлор-5-формілтiazолу.

У разі другого та більш імовірного варіанту авторами постульовано, що обробка водою дає 2-хлор-5-карбонілтiazол та діалкіламін. Заміщення атома Хлору в положенні 2 фрагментом аміну може привести до утворення 2-діалкіламіно-5-карбонілтiazолу. Доказом цієї версії механізму послужили реакції з одним еквівалентом діалкіламіну та LiOH у водному ТГФ та без LiOH за умов надлишку аміну, який і відіграв роль основи для цієї взаємодії. В усіх випадках реакції привели до утворення 2-діалкіламіно-5-карбонілтiazолів із практично кількісним виходом в незалежності від характеру взятої основи та природи замісників карбонільного та амінного компонентів.

Низку експериментів із введення різних аліфатичних та аліциклічних амінів до положення 2 тiazольного циклу було продемонстровано авторами (47).

Так, тiazол було заміщено дією на субстрат піролідіном, піперидіном, морфоліном, N-метилпіперазином, заміщеними бензиламинами тощо, а у якості основи для заміщення атома галогену у положенні 2 було використано карбонат калію.

Реакції амінування положення 2 тiazольного циклу було в деталях розглянуто і в роботі (70). Автори проаналізували та порівняли серію підходів до одержання 2-діалкіламінотіазолів. Реакцію вихідних 2-галогенілітіазолів, каталізовану рутенієм на вуглеці (5% мас.), було здійснено такими агентами, як діалкіламіни, ціанаміди, діалкілформаміди, та їх похідні, діалкілацеталі діалкіламідів. Іншими авторами (71) було порівняно ефект ультразвукової активації на взаємодії такого типу. Варто сказати, що такі неklasичні підходи до одержання N-модифікованих 2-амінотіазолів мають суттєві переваги порівняно із тривіальними методами, що відображається на виходах продуктів.

Важливим напрямком з перетворення аміногрупи в положенні 2 тiazольного циклу є введення різного роду захисних угруповань. Це було відображено в роботі (72), присвяченій синтезу тiazол-5-гідроксамових кислот, як нових інгібіторів гістон деацетилази. Авторами було введено піперазиновий фрагмент в положення 2 тiazольного циклу із подальшим сульфамідуванням незаміщеної вторинної аміногрупи в положенні 4 піперазинового циклу. Схожим чином до тiazольного циклу вводять і морфоліновий фрагмент (39). Далі проводять модифікації за положеннями 4 та 5 тiazольного циклу, наприклад, одержують α,β -ненасичені кетони, а на їх основі відповідні незаміщені та форміл- або ацетил-заміщені піразоліни та піразоли, які проявляють фунгіцидні функції (20). Тут варто додати, що на основі аналогів халкону також одержують 2-амінотіазоли через послідовні стадії відновлення кратного зв'язку, бромовання в α -положення пропанового фрагменту із подальшою циклоконденсацією з тіосечовиною у 2-аміно-4-арил-5-бензилтіазол (6). Подальші модифікації за аміногрупою дозволяють одержувати ряди нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини.

Практичний інтерес мають і інші модифікації за положенням 2 тiazольного ядра. Наприклад, дослідниками із Японії (73) ще в 1995 році було запропоновано приєднання до атому Нітрогену різних гетероциклічних систем, включаючи і тiazол, до 12-, 15- та 18-членних аза-краун-етерів із метою одержати іон-селективні агенти. Іншими дослідниками із Німеччини (74) в 2004 році описано методологію одержання тiazоловмісних аналогів скваренів, цікавих з точки зору фізико-хімії спряжених систем.

Низку робіт присвячено одержанню N-модифікованих 2-амінотiazолів. Так, авторами (75) представлено дослідження механізму каталітичного амінування галогенілтiazолів із використанням Паладій трифлуороацетату. Іншими авторами (76) наведено приклад каталізу комерційними комплексними сполуками Паладію. В 2019 році представлено роботу (36), де застосовано відносно дешевий CuBr_2 для одержання 2-амінотiazолів із тіосечовин.

1.3.2 Реакції за положенням 4 тiazольного циклу

Серед модифікацій положення 4 тiazольного циклу варто виділити реакції заміщення атома галогену. Так, авторами (38) приділено увагу одержанню азидів через реакцію 4-хлортiazолів із азидом натрію. Таке перетворення в тiazольному ядрі відкриває шляхи до одержання поліциклічних продуктів: піроло[2,3-*d*]тiazолів, піразоло[3,4-*d*]тiazолів та ізоксазоло[3,4-*d*]тiazолів. Авторами запропоновано й інший варіант перетворення з введенням атома Сульфуру з одночасною циклізацією в тієно[2,3-*d*]тiazоли шляхом взаємодії 4-галогеніл-5-формілтiazолів з естерами тіоглікової кислоти.

На окрему увагу заслуговує введення карбоксильної групи в положення 4 тiazольного циклу. Реакцією циклоконденсації тіоамідів з естерами бромцтової кислоти за умов кип'ятіння в етанолі одержують тiazоли, що містять відповідне естерне угруповання (14). Така функція в тiazольному ядрі дає змогу одержувати похідні карбонових кислот, спирти та карбонільні сполуки із подальшим перетворенням в тіосемікарбазони (схема 1.11).

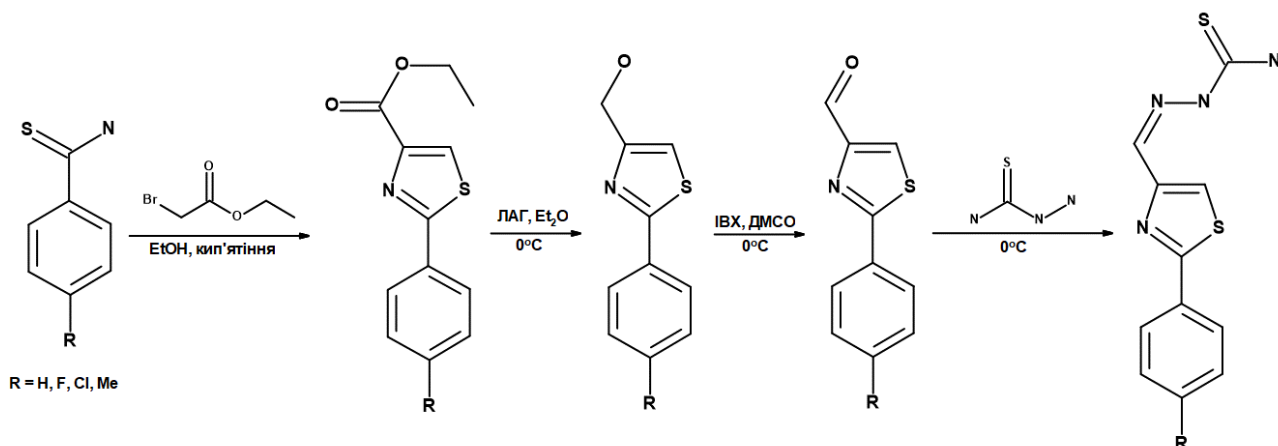


Схема 1.11

Тіосемікарбазони на базі заміщених 4-формілтiazолів демонструють антимікобактеріальні властивості, ефективність яких авторами охарактеризована як добра.

В іншій роботі (77) авторами показано альтернативний підхід до функціоналізації положення 4 тiazольного циклу. Так, шляхом аналогічної конденсації тіоамідів із 1,3-дихлорацетоном одержано 4-хлорметильні аналоги, які послідовно перетворюються в карбонові кислоти. З карбонових кислот, в свою чергу, було одержано аліциклічні аміді шляхом взаємодії перших з відповідними вторинними амінами, як, наприклад, піперидин. Усю серію одержаних сполук було досліджено на потенційну протиракову активність шляхом молекулярного докінгу в активному центрі тирозинкінази. Доволі цікаво, що саме проміжна сполука одержаної серії, 4-гідроксиметилтіазол, показала найкращу ефективність.

Авторами (78) було використано 4-формілтiazол для синтезу 4-(2-йодпроп-1-еніл)тіазолу, як білдинг-блока для створення аналогів епотилонів, що відомі, як клас потенційних протиракових препаратів. Такий йодвмісний агент було одержано через постадійний синтез, що включає реакцію Корі-Фукса з метилюванням *in situ* проміжного ацетиленіду через проміжні 4-(2,2-дібромвініл)тіазол та 4-(проп-1-ініл)тіазол, із його стереоселективним

гідростанілюванням та заміною триалкілстаннільного угруповання на атом Йоду (схема 1.12).

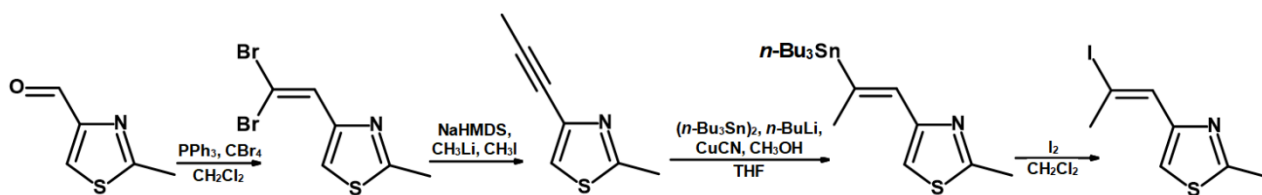


Схема 1.12

Доволі цікавою з точки зору синтезу є перетворення тiazолу за положенням 4 циклу похідними самого ж тiazолу. Так, у роботі (67), присвяченій дослідженню властивостей сполук, як інгібіторів метіонін амінопептидази, що містять два тiazольних цикли, показано синтез похідних тiazол-2-іламідів тiazол-4-карбонової кислоти. Для похідних тiazол-4-карбонової кислоти було проведено реакцію з 2-амінотiazолом в ДМФА за участі 1,3-дициклогексилкарбодііміду та 1-гідроксибензотриазолу з одержанням відповідних амідів.

Окрему роботу (79) присвячено впливу природи замісника в положенні 4 тiazольного циклу в молекулах N-оксидів 2-амінотiazолу на прикладі карбоксиметильного угруповання та його похідного, що містить метоксііміногрупу. Авторами в роботі було показано синтез таких N-оксидів та досліджено таутомерію 2-аміно- та 2-іміно-форм N-оксидів тiazолу.

1.3.3 Реакції за положенням 5 тiazольного циклу

На окрему увагу заслуговують перетворення тiazоловмісних сполук за положенням 5 тiazольного циклу. До таких перетворень належать реакції із введення або видалення функціональних компонентів для одержання різних перетворень 2,4-дизаміщених тiazолів. Цікавою з синтетичної точки зору є реакція 5-формілтiazолів за альдегідною групою із одержанням α,β -ненасичених систем (72). Авторами роботи було продемонстровано такий синтетичний шлях від альдегіду до ненасичених гідроксамових кислот (схема 1.13).

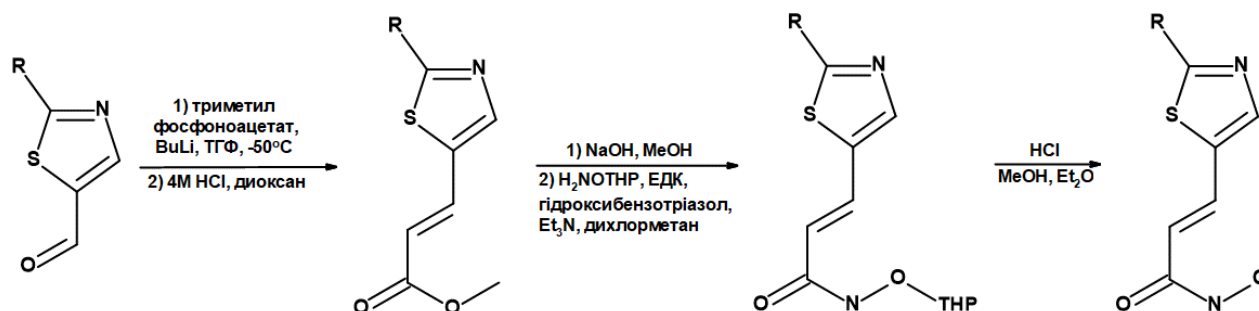


Схема 1.13

Так, було синтезовані естери тіазольного аналога коричної кислоти через реакцію Віттіга-Хорнера з триметилфосфоацетатом в присутності *n*-бутиллітію. Далі одержаний ненасичений естер вводили у взаємодію з арилсульфонілхлоридами в присутності триетиламіну для одержання сульфонамідних естерів. Кислоти, отримані в результаті гідролізу естеру було перетворено за допомогою тетрагідропіраніл-захищеного (ТНР) гідроксиламіну в присутності гідроксибензотріазолу та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмиду (ЕДК), щоб одержати ТНР-захищені α,β -ненасичені похідні гідроксамової кислоти. Видалення тетрагідропіраніл-групи здійснювали із використанням хлоридної кислоти в діетиловому етері, що і приводило до утворення цільових тіазоловмісних гідроксамових кислот.

Авторами роботи (80) було запропоновано методологію введення арильного угруповання до положення 5 гетероароматичних ядер азолів (N-метил- та N-феніл-імідазолів, тіазолів, ізоксазолів та 1,2,3-тріазолів). Авторами було продемонстровано каталітичне арилювання гетероциклічних систем арилгалогенідами із каталізаторами – паладійвмісними комплексами, що містять 1,2-біс(іміно)аценафтоєвий компонент. Застосування даного синтетичного протоколу саме до тіазолів показало кращі результати, які було відображено у виходах цільових поліциклічних ароматичних систем, що містять гетероциклічний фрагмент.

1.3.3.1 Модифікація 5-формілтiazолів

Особливий інтерес для досліджень тiazоловмісних сполук із широким спектром застосування та практичним значенням представляють перетворення тiazолів за альдегідною групою в положенні 5 циклу. Так, наприклад, в роботі (81) показано відновлення 2-арил-5-формілтiazолів та подальший синтез вторинних та третинних амінів на базі одержаної OH-групи. Синтезовані тiazоловмісні аміни, наряду з піперидиновими аналогами, було досліджено на потенціал інгібування гістон деацетилази. Як результат, саме тiazоли показали оптимальну ефективність в дослідженнях *in vitro* та їх, як наслідок, було обрано для подальшого дослідження *in vivo*. Логічне продовження експерименту, в свою чергу, показало перспективні результати стосовно деяких представників ряду досліджуваних похідних тiazолу.

Нещодавно (41) було здійснено модифікацію альдегідної групи ряду заміщених 5-формілтiazолів із одержанням 5-етинілтiazолів шляхом введення альдегідів в реакцію з діетил(1-діазо-2-оксопропіл)фосфонатом. Одержані тiazоловмісні похідні ацетилену через взаємодію з алкілазидами було конвертовано у відповідні 1,2,3-тріазоли. Авторами роботи також вказано, що одержані 1,2,3-тріазоли показали ефективність проти палички Коха.

Авторами (50) описано постадійне перетворення альдегідної групи в положенні 5 тiazольного циклу для одержання тiazольних похідних пропіонової кислоти (схема 1.14).

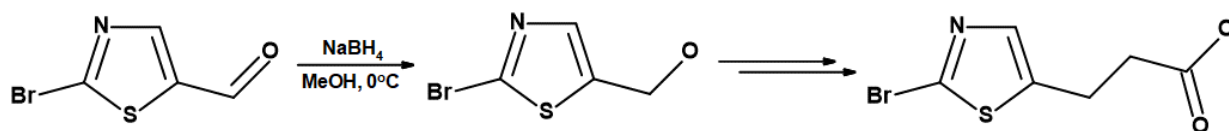


Схема 1.14

На першій стадії вихідний 2-бром-5-формілтiazол було відновлено до відповідного спирту, 2-бром-5-гідроксиметилтiazолу, шляхом класичної взаємодії з борогідридом натрію в метанолі. Далі було здійснено низку стадій: галогенування гідроксильної групи з подальшою взаємодією інтермедіату з

диметилмалонатом за участі гідриду натрію. Далі проміжний продукт було гідролізовано LiOH в середовищі «вода-ТГФ» за кімнатної температури із подальшим нагріванням в ДМФА з одержанням 3-(2-бромтіазол-5-іл)пропіонової кислоти. Тут інтерес викликає стабільність атома Брому в положенні 2 тіазольного циклу, що виявився доволі стійким до усіх вищевказаних перетворень навіть за жорстких умов (нагрівання в ДМФА при 170 °C).

Авторами (38) показано конденсацію 5-формілтiazолів з метилен-активними сполуками з одержанням основ Шиффа. Першу було здійснено на прикладі одержання бут-3-ен-2-онів в реакції з ацетоном, а другу – на прикладі реакції альдегіду з *n*-толуїдином.

Також, на базі 5-формілтiazолів одержують амідоксими (82) в реакції з гідроксиламіну гідрохлоридом в присутності піридину, як основи. Одержані тіазол-5-амідоксими конденсують з карбоновими кислотами в присутності *N,N*-діізопропілетиламіну як основи, та 2-(1*H*-бензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафлуорофосфату, з подальшою конденсацією *in situ*.

Самі 5-формілтiazоли вступають в реакцію міжмолекулярної циклоконденсації, що наглядно продемонстровано авторами (18). Вихідні альдегіди було взято для реакцій з ароматичними 1,2-діаминами в крижаній оцтовій кислоті за кімнатної температури, що давало відповідні похідні 2-(тіазол-5-іл)бензімідазолу. Бензімідазоли було запропоновано перетворювати за положенням 1 циклу шляхом арилювання флуоровмісними ароматичними нітрилами. В роботі (44) автори показали функцію 5-формілтiazолів як циклізуючих реагентів. Сам 5-формілтiazол синтезується з незаміщеного тіазолу за положенням 5 шляхом літіювання в присутності ДМФА (схема 1.5). Далі альдегід було застосовано для циклоконденсації похідних 2-(2-гідроксифеніл)індолів із одержанням поліциклічних продуктів – тіазол-заміщених індола[1,2-с][1,3]бензоксазинів (схема 1.15).

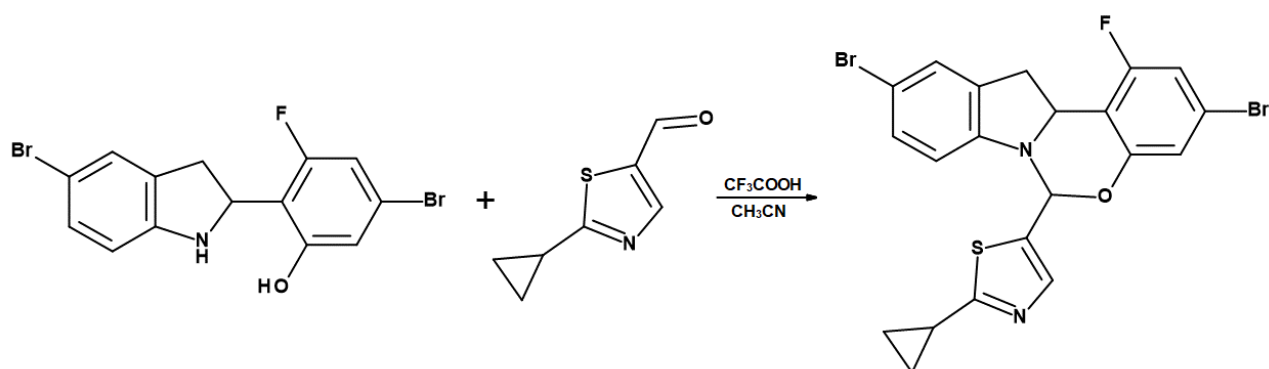


Схема 1.15

1.3.3.2 Реакції конденсації за альдегідною групою

Реакції конденсації за альдегідною групою тіазолів дають можливості пролонгації бічного ланцюга в гетероароматичному ядрі. Однією з характерних реакцій альдегідів є конденсація Кляйзена-Шмідта з ароматичними кетонами, що приводить до утворення аналогів халкону. Так, авторами (5) запропоновано такий синтез тіазольних аналогів халкону в реакціях з ацетофенонами із наступною циклоконденсацією одержаних α,β -ненасичених кетонів з 4,5,6-тріамінопіримідинами за умов кип'ятіння в спиртовому середовищі, що дає відповідні тіазоловмісні 6-арил-8,9-дигідро-7*H*-піримідо[4,5-*b*][1,4]діазепіни (схема 1.16).

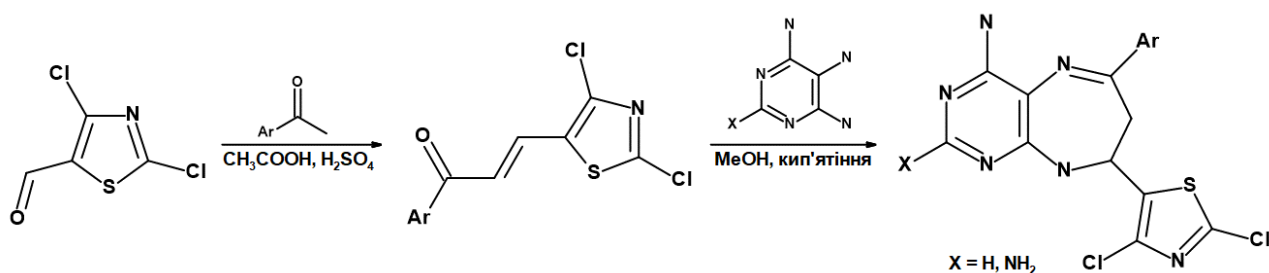


Схема 1.16

Цікаво, що конденсацію вихідного 2,4-дихлор-5-формілтїазолу з ацетофенонами проводили в кислому середовищі, хоча, як відомо, характерними умовами для такого роду взаємодії є лужне середовище. Факт проведення взаємодії в кислому середовищі пояснюється наявністю двох атомів галогену в

тіазольному ядрі, які логічно охарактеризувати як нестійкі до дії основ. Тому використання кислого каталізу є альтернативою в даному випадку; такий підхід дозволяє залишити положення 2 та 4 без змін для подальших досліджень, що цілком виправдовує його використання.

Інший підхід до одержання α,β -ненасичених кетонів на базі гетероциклічних сполук описано в роботі (83). Авторами описано синтетичний протокол конденсації (гетеро)арилгалогенідів з (гетеро)арил-заміщеними пропаргіловими спиртами під дією комплексних сполук Паладію. Як результат, було одержано ряди α,β -ненасичених кетонів, деякі з представників яких є тіазоловмісними сполуками.

В іншій роботі (20) було використано класичну конденсацію Кляйзена-Шмідта, як підхід до одержання тіазоловмісних аналогів халкону. Після заміни атома Хлору в положенні 2 тіазольного циклу на морфоліновий фрагмент, 2-модифікований 4-хлор-5-формілтiazол було введено в конденсацію з ацетофенонами в спиртовому середовищі за присутності NaOH, що давало відповідні α,β -ненасичені кетони. Реакції циклоконденсації кетонів з гідразином за пропеноновим фрагментом дали можливість одержати відповідні 1*H*-піразоліни. 1*H*-Піразоліни модифікуються за положенням 1 піразолінового циклу шляхом формілювання та ацилювання під дією відповідних карбонових кислот.

Автори (84) модифікують тіазоловмісні аналоги халкону за карбонільним компонентом шляхом введення кетонів в реакцію з сульфамідами із заміщенням атома Оксигену на атом Нітрогену, що приводило до одержання N-сульфоніл-1-аза-1,3-дієнів. Далі 1-аза-1,3-дієни, що містять тіазольний фрагмент в положенні 3 карбонового ланцюга, було введено у реакцію циклоконденсації з ненасиченими кетонами для одержання відповідних похідних піридину, що містять в положенні 4 циклу тіазольний фрагмент (схема 1.17).

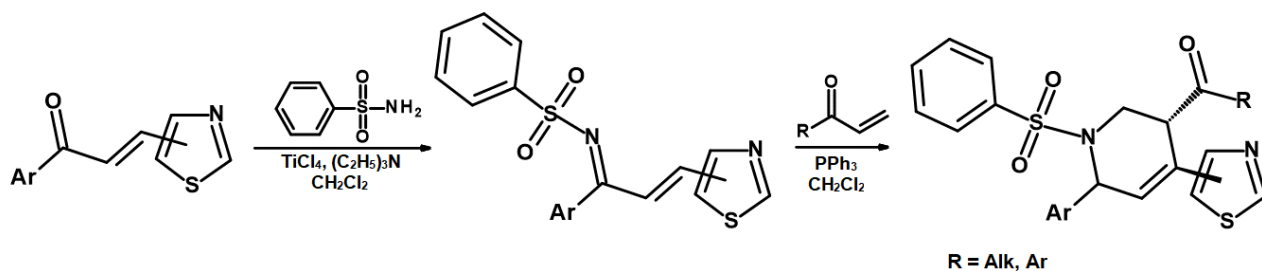


Схема 1.17

Іншими дослідниками (72) застосовано синтетичний протокол Віттіга-Хорнера до 5-формілтiazолів. Такий підхід дозволяє одержувати тiazольні аналоги естерів коричної кислоти, як зручні білдинг-блоки для реакцій як за карбоксильною групою, так і за кратним зв'язком. Для одержання аналогічних ненасичених систем на основі 5-формілтiazолу, бут-3-ен-2-онів, було використано подібний метод – конденсацію тiazоловмісних альдегідів з ацетоном в присутності луку (38).

Подібні методи взаємодії з метилен-активними сполуками для одержання тiazол-заміщених поліциклічних структур на базі 5-формілтiazолів були використані в роботах (32, 45). Вихідні альдегіди конденсували з заміщеними 4*H*-піранами через реакцію Кневенагеля.

1.3.4 Перегрупування та розкриття циклу

1.3.4.1 Реакції перегрупування

Окреме місце в хімії тiazолу займають реакції перегрупування тiazольного циклу. Наявність двох гетероатомів Сульфуру та Нітрогену в гетероароматичному ядрі зумовлює здібність тiazоловмісних сполук до такого роду хімічних перетворень. Авторами роботи (85) показано синтез тiazолів через реакцію селеніювання алкенів із подальшою внутрішньомолекулярною циклоконденсацією в 4,5-дигідротiazоли. Наступним кроком було елімінування кінцевої селанілметильної групи в положенні 5 тiazолінового циклу в 5-метилен-4*H*-тiazоли із подальшою гетероароматизацією під дією основ, наприклад, 1,8-

діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену, в 5-метилтіазолі. Іншими авторами (86) також описано процес ізомеризації тіазолів на прикладі одержання 3,5-диметилтіазолів з 3-метил-5-метилентіазолів. Але в даному випадку замість дії основи було задіяно кип'ятіння 5-метиленового аналога в етанолі. Схожі процеси з ізомеризації тіазолів було описано авторами (87) в роботі, що присвячено синтезу тіазолів та 6*H*-1,3,4-тіадіазинів та процесам їх внутрішньомолекулярної циклоконденсації із одержанням різних біциклічних гетероароматичних систем.

В 2013 році (88) дослідниками було продемонстровано реакційну здатність 2-алкіліден-4-оксотіазолідинових S-оксидів в умовах реакції Пуммерера з використанням оцтового ангідриду, трифлуороцтової кислоти, SOCl_2 та SOBr_2 як ініціаторів взаємодії, та запропоновано імовірний механізм такої взаємодії. Авторами роботи зроблен висновок, що реакції таких сполук з використанням ініціаторів проходили з абсолютною регіоселективністю, що приводило до утворення заміщених сульфідів або вініл-хлорпохідних. Утворення вінілхлоридів було обґрунтовано утворенням хлорсульфонової солі, як інтермедіату (схема 1.18).

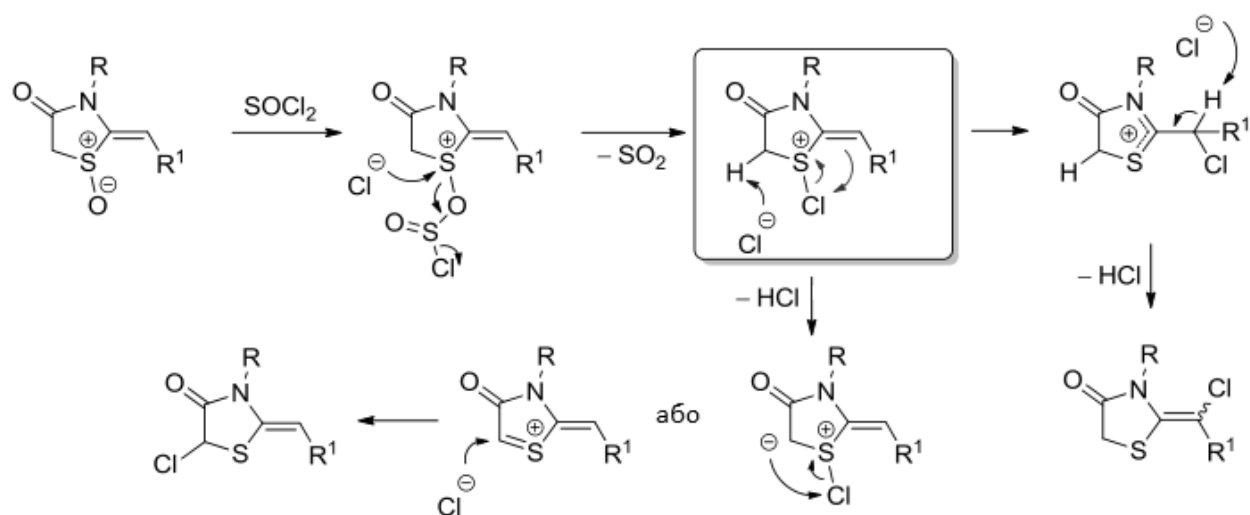


Схема 1.18

В роботі (89) розглянуто процеси ізомеризації 2,5-діамінотіазолів під дією лугу за жорстких умов (кип'ятіння) із одержанням 2-меркаптоімідазолів. Такий

підхід є досить зручним з технічної точки зору та дозволяє одностадійно, що вкрай ефективно, змінювати характер гетероароматичної системи.

На окрему увагу заслуговує метод встановлення порядку розташування амінокислот у поліпептиді, що використовує процеси внутрішньомолекулярних перегрупувальних реакцій в тiazольному циклі. Розроблений в середині минулого століття (90) Едманом метод дозволяє шляхом введення поліпептиду в реакцію з фенолізотіоціанатом, відщеплювати по одному фрагменту амінокислот, що входять до складу пептиду (схема 1.19).

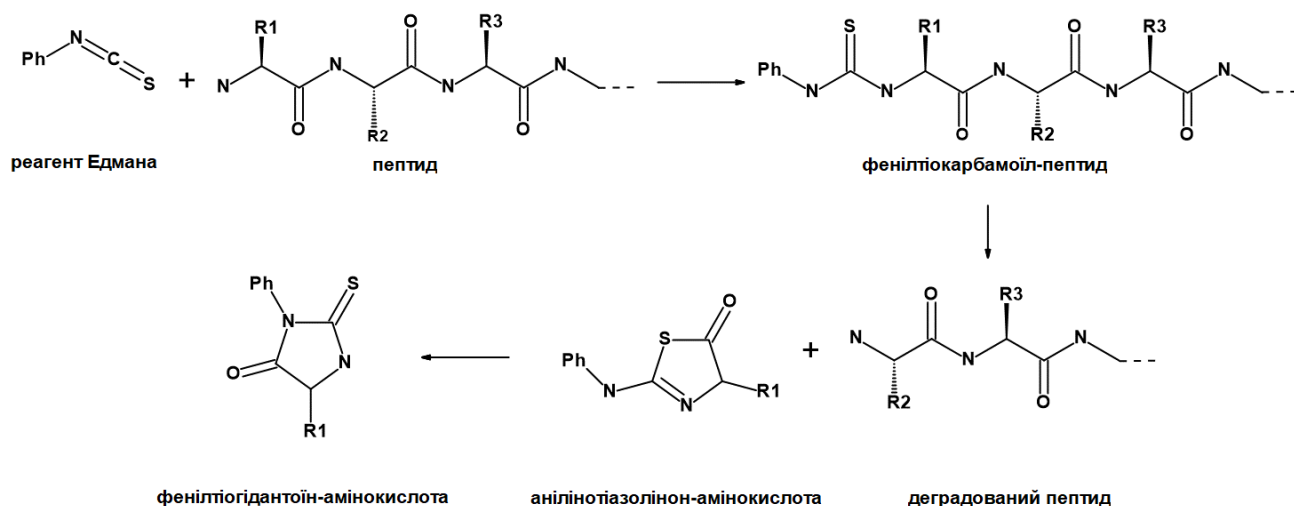


Схема 1.19

В результаті взаємодії з N-кінцевою амінокислотою пептиду утворюється похідна фенілтіогідантоїну, в якій дестабілізований зв'язок між α -карбоксильною групою N-кінцевої амінокислоти в пептиді. Цей зв'язок вибірково гідролізується без пошкодження інших пептидних зв'язків. Далі фенілтіогідантоїн-амінокислоту виділяють та ідентифікують методом хроматографії.

Цікавим є механізм деградації пептидів під дією фенолізотіоціанату. Модифікований реагентом Едмана поліпептид під дією кислоти зазнає внутрішньомолекулярної циклоконденсації з утворенням інтермедіату – солі тiazолію, яка, в свою чергу, внаслідок гідролізу зазнає розкриття циклу, що дає N-модифіковану амінокислоту. Внаслідок дії кислоти на таку N-модифіковану амінокислоту відбувається циклізація та утворюється 3-феніл-2-тіоксо-

імідазолідин-4-он, який також можна одержати шляхом нагрівання інтермедіату – солі тіазолію (схема 1.20).

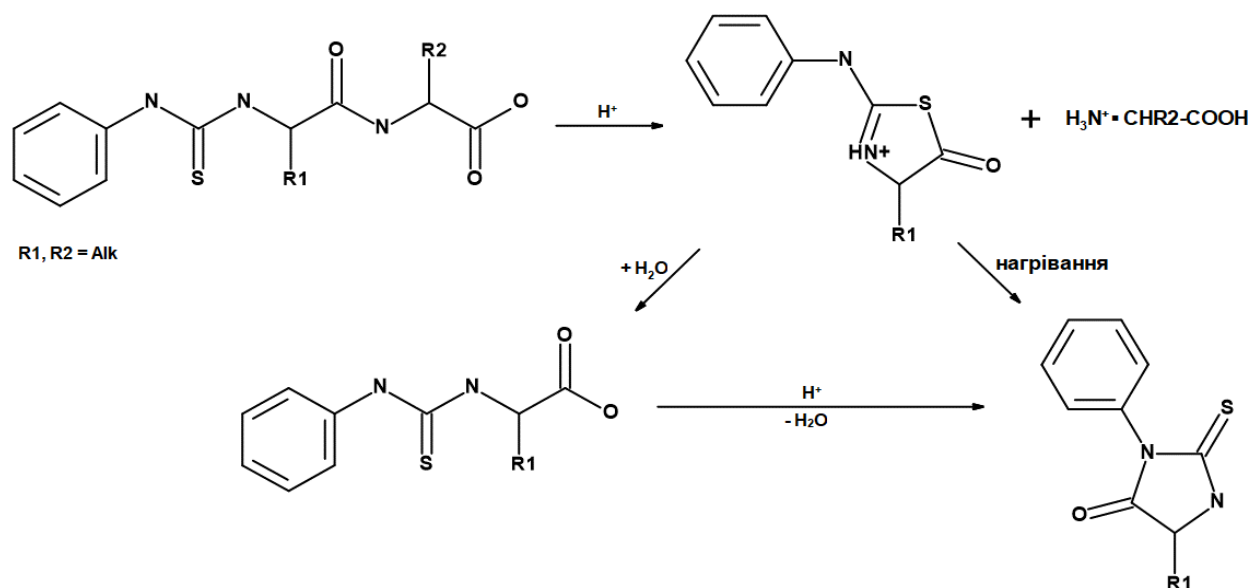


Схема 1.20

Метод Едмана за рахунок своїх репрезентативності та функціональності і сьогодні є доволі використовуваним інструментом для досліджень в області хімії протеїнів (91).

1.3.4.2 Реакції розкриття циклу

Окремо варто приділити увагу і реакціям розкриття тіазольного циклу. Такі реакції було досліджено та описано авторами (92) в роботі, що присвячено процесу гідролізу 2-метилтіазоліну. Дослідниками викладено свої спостереження щодо впливу кислот на тіазоліновий цикл та наведено рівноваги між продуктами у залежності від рН водних розчинів (схема 1.21).

Так, було показано два шляхи реалізації розкриття циклу в молекулах тiazолін-5-карбонових кислот. В першому випадку в нейтральному середовищі відбувається утворення N-карбонілцистеїну, дія на який сильної кислоти (концентрована HCl або 10M H₂SO₄) викликає зворотній процес циклізації в тiazолін. Дія же 5M H₂SO₄ на вихідну тiazолін-5-карбонову кислоту приводить до утворення S-карбонілцистеїну, який, в свою чергу, в слабкокислому середовищі (pH \approx 4) за м'яких умов переводить до перегрупування в більш стабільний N-карбонілцистеїн. Цікаво, що зворотного процесу перегрупування N-карбонілцистеїну в S-карбонілцистеїн не відбувається. Також, автори додають і процес кислого гідролізу S-карбонілцистеїну в цистеїн, що реалізують за жорстких умов (нагрівання або кип'ятіння).

Інтерес представляють реакції, що стосуються насичених похідних тiazолу, тiazолідин-2-іліденціанамідів: циклізація з їх одержанням (94) та розкриття циклу шляхом амінолізу (95). Одержання тiazолідин-2-іліденціанамідів реалізують шляхом внутрішньомолекулярної циклоконденсації 3-ціано-2-метилізосечовин в лужному середовищі (pH \approx 11) за кімнатної температури. А розкриття циклу тiazолідин-2-іліденціанамідів проводиться дією на субстрат первинних амінів при нагріванні в спиртовому середовищі, що приводить до утворення суміші відповідних заміщених 2-ціано-1-(2-сульфанілетил)гуанідину та 2-(2-аміноетил)-3-ціаноізотіосечовини. Такі синтетичні протоколи використовують для одержання аналогів циметидину, що відносять до блокаторів гістамінових рецепторів I покоління.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Використання сполук, що містять тiazольний цикл, робить похідні тiazолу практично значущими та вмотивовує дослідників проводити дослідження в галузі хімії тiazолу.

2. Методологія одержання тiazоловмісних сполук була значно розвинута протягом декількох останніх десятиліть, що представлено низкою сучасних методів одержання похідних тiazолу.

РОЗДІЛ 2

2,4-ДИЗАМІЩЕНІ 4-(1,3-ТІАЗОЛ-5-ІЛ)БУТ-3-ЕН-2-ОНИ: СИНТЕТИЧНІ ПІДХОДИ ТА МОДИФІКАЦІЯ

Ариліденкетони, що містять гетероциклічні фрагменти, відомі як зручні синтони для створення біологічно активних продуктів на їх основі (96, 97).

Інтерес до похідних тіазолу залишається постійно високим протягом останнього часу; розроблено багато медичних препаратів, що містять тіазольне ядро, таких як фталазол, норсульфазол, ритонавір та інші. Вітамін В1 і тіамін також містять тіазольний структурний фрагмент. Ціла низка пестицидів на основі тіазолу широко використовувались у сільському господарстві, наприклад, тіаметоксам, клотіанідин та інші. Нещодавно було опубліковано кілька оглядів, де було продемонстровано біологічну активність тіазоловмісних сполук (15, 34, 98).

Комбінація вищезазначених факторів викликає інтерес до ариліденкетонів на основі тіазолу. З синтетичної точки зору, це проблема розробки нових підходів та оптимізації вже існуючих методів, що приводить до одержання нових продуктів, перспективних для їх застосування у фармацевтичній галузі (11, 98, 99).

Як вже зазначалося в літературному огляді, найпоширенішим синтетичним шляхом одержання ненасичених кетонів є конденсація Кляйзена-Шмідта, яка дозволяє застосовувати різні альдегіди та метилен-активні сполуки для одержання відповідних енонів у доволі простих синтетичних умовах (100). Так, наприклад, альдегіди вводять до реакційного середовища з ацетофенонами, що містить деяку кількість насиченого водного розчину лугу, наприклад, NaOH. Взаємодію, зазвичай, проводять за стандартних умов та утворений осад фільтрують та, за необхідності, кристалізують зі спирту.

Однак цей підхід має і ряд недоліків: іноді він призводить до незадовільно низького виходу продуктів і, зокрема, до утворення різних небажаних побічних продуктів, наприклад, β -дикетонів. У разі сполук з кількома реакційними

центрами, які здатні взаємодіяти з альдегідною групою, не уникнути утворення суміші продуктів конденсації різної стехіометрії (101). Щоб спробувати подолати вищезазначені труднощі, в одній з нещодавніх робіт (102) рекомендується конденсація Кляйзена-Шмідта без використання розчинників у присутності SiCl_4 при нагріванні до 100-110°C, тобто фактичному сплавленні вихідних сполук. Авторами також зазначено, що такий підхід також запобігає самоконденсації вихідних карбонільних сполук.

Іншими авторами для одержання ненасичених кетонів було застосовано органокаталіз. Наприклад, вплив L-лізину на альдольну конденсацію було виявлено в (103). Автори (104) запропонували підхід до синтезу бут-3-ен-2-онів шляхом окислення енолів методом (105), каталізованого системою $\text{CrO}_3/\text{PdCl}_2$. Автори (106) запропонували синтез енонів за реакцією Віттіга. Так, було продемонстровано метод, за яким вихідні альдегіди взаємодіють з так званими «реагентами Віттіга» – ілідами фосфору. Досить високий вихід кінцевого продукту (понад 90%), практична відсутність побічних продуктів та загальна доступність реагентів є значними перевагами останнього підходу. За участю пент-1,4-дієн-3-онів на основі бут-3-ен-2-онів повідомлялося про доміно-реакції з продукцією фенантридинонів (107). Автори (107) розглядали ядро фенантридинону як важливу субодиницю, що визначає біологічну активність їх кінцевих продуктів. Також пент-1,4-дієн-3-они можуть брати участь у послідовних перетвореннях, спрямованих на одержання похідних 3,4-бензоморфану з високою діастереоселективністю (108).

Циклогексан-1,3-діони (найпопулярнішим представником цієї серії є димедон) були широко вивчені завдяки утворенню на їх основі різних продуктів, що мають значення для біологічних та медичних застосувань (26). Про бут-3-ен-2-они повідомлялося як про перспективні реагенти для багатокомпонентних реакцій: описаний синтез при підвищеному тиску, з утворенням поліфункціональних поліарильних сполук (109), бібліотеки дигідротерпеноїдів одержані каталізом солями рідкоземельних металів (110).

Дана же робота зосереджена на синтезі ариліденкетонів виходячи з 2,4-дизаміщеного 5-формілтiazолу та ацетону з використанням лише «стехіометрії 1:1» та подальшої хімічної трансформації замісників у тiazольному циклі. Атоми Хлору та Брому у положенні 2 вихідних альдегідів **1** (2,4-дихлор-5-формілтiazол) та **2** (2,4-дибром-5-формілтiazол) є реакційноздатними щодо нуклеофільних сполук.

Отже, нуклеофільне заміщення цих атомів галогену може бути використано при введенні інших замісників у цьому положенні. Алкокси- і діалкіламіногрупи в положенні 2, що легко вводяться таким чином, повинні мати виражений вплив на біологічні та оптичні властивості продуктів заміщення.

2.1 Методологія одержання 2,4-дизаміщених бут-3-ен-2-онів

Бут-3-ен-2-они на основі 2,4-дизаміщеного 5-формілтiazолу та ацетону, що мають електронодонорну групу у положенні 2 тiazольного циклу, можуть бути синтезовані принаймні трьома загальними підходами. Найпростішим серед них є класична конденсація Кляйзена-Шмідта в спиртовому розчині з лужним каталізом. Однак основний його недолік полягає в утворенні продуктів біс-конденсації навіть при великому надлишку ацетону.

Альтернативно ненасичені кетони можуть бути синтезовані за допомогою реакції Хорнера-Уодсворта-Еммонса (HWE) (111) з відповідним ацетилфосфонатом або за допомогою реакції Віттіга з трифенілфосфіновим ілідом (схема 2.1).

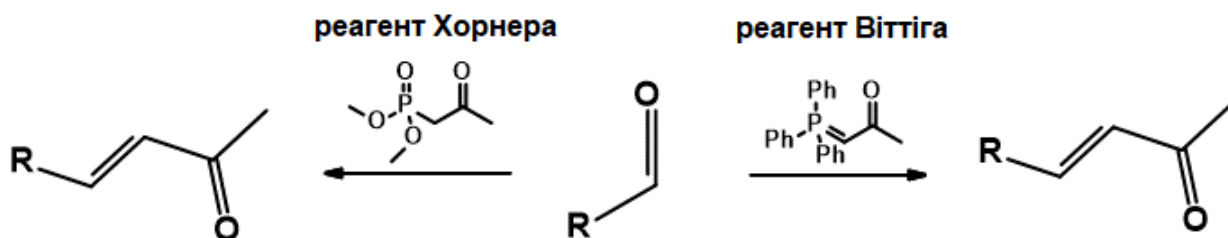


Схема 2.1

Необхідний для цієї реакції «реагент Хорнера» є у продажу, тоді як «реагент Віттіга» можна легко одержати з простих і доступних реагентів за одну стадію. Так, стандартним методом одержання трифенілфосфінових ілідів вважається взаємодія хлорацетону з трифенілфосфіном (112).

Вихідні 2-діалкіламінозаміщені тіазольні альдегіди були синтезовані із 2,4-дихлор- (1) та 2,4-дибром- (2) заміщених 5-формілтiazолів за раніше описаним методом (113). 2,4-Дибром-5-форміл-тіазол 2 одержували згідно з синтетичним протоколом, описаним в (40). Реакційна здатність атомів галогену, що входять до їх складу в положенні 2 тіазольного циклу, в реакціях нуклеофільного заміщення відкритими або циклічними вторинними амінами (диметиламін, піролідин та піперидин) набагато вища ніж у атомів галогену в положенні 4 (40, 113). Синтез серії аналогів 2-діалкіламіно-4-хлор-5-формілтiazолів 3-5 був описаний у (113) (схема 2.2).

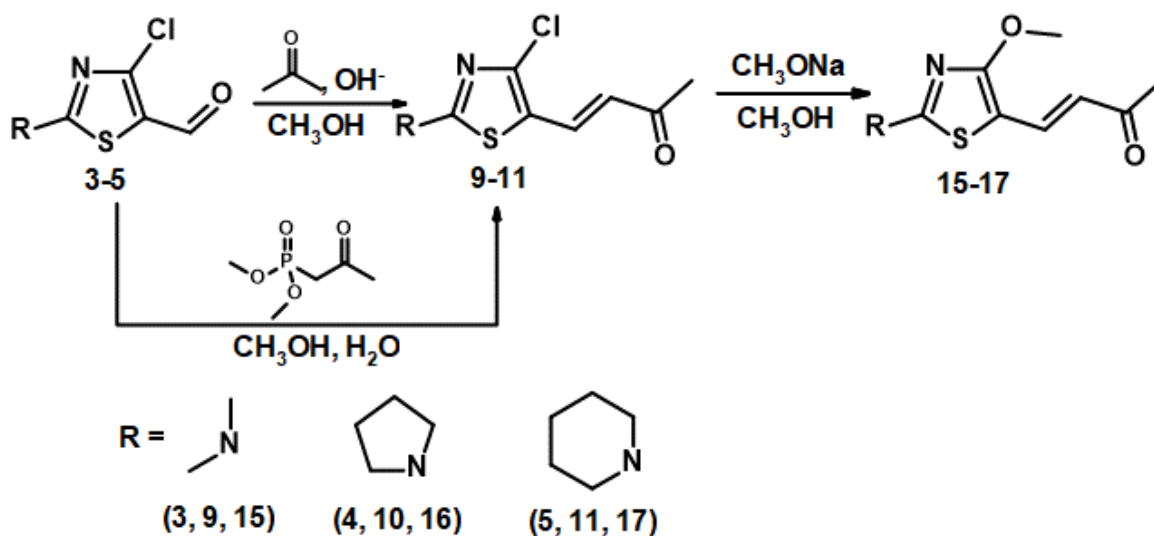


Схема 2.2

Сполуки 3-5 та їх 4-бром-аналоги 6-8 раніше не було одержано і про них повідомляється вперше. 2-Діалкіламіно-4-бромтіазоли 6-8 було одержано за аналогічною процедурою, яку описано в роботі (113) (схема 2.3).

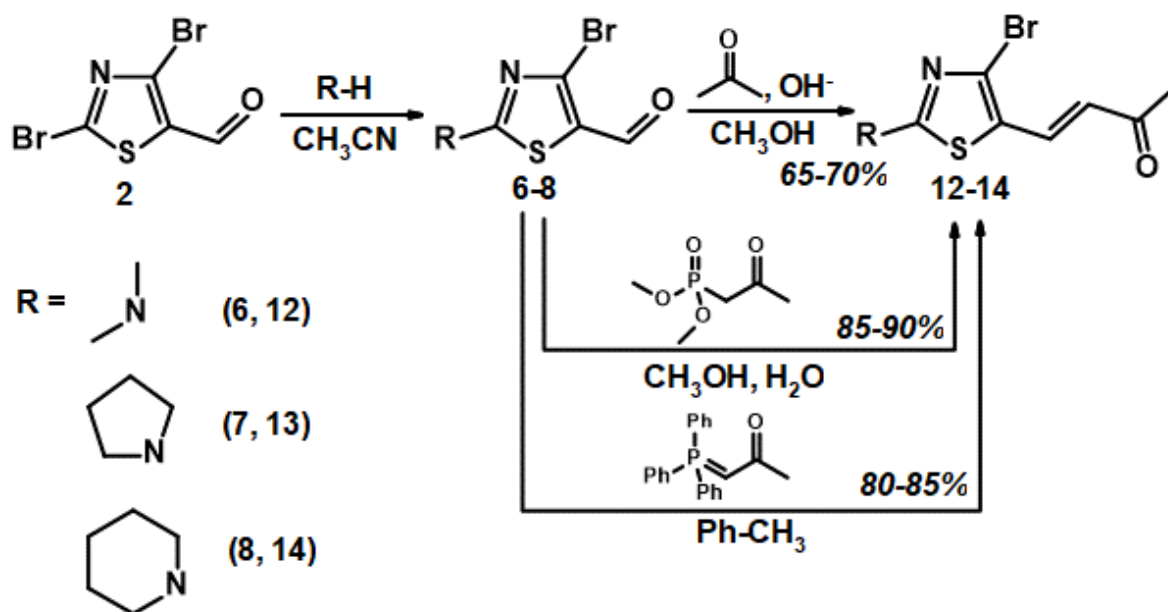


Схема 2.3

Відносну ефективність вищезгаданих реакцій конденсації можна порівняти за хімічним виходом їх кінцевих продуктів (схема 2.3). Класичний підхід Кляйзена-Шмідта демонструє цілком задовільні результати. Однак він вимагає очищення від побічних продуктів біс-конденсації, що робить цей синтетичний підхід менш зручним. Два інших підходи цілком рівноцінні за виходами кінцевих гетарилпропенонів, однак перевагу віддано методу HWE, що забезпечує дещо кращі результати. Додатковим аргументом проти схеми Віттіга є необхідність відділення цільових ненасичених кетонів від їх суміші з оксидом трифенілфосфонію та іншими важкими домішками, що також відображається на виходах цільових продуктів.

Ненасичені кетони на основі заміщеного 5-формілтiazолу були додатково модифіковані за положенням 4 тiazольного циклу. Алкокси-похідні **15-17**, синтетичний підхід до одержання яких викликав інтерес раніше (113), синтезували за допомогою нуклеофільного заміщення атомів Хлору або Бродією відповідного алкоголяту натрію на субстрат. Раніше було припущено можливість їх одержання з відповідних 4-алкокси-5-формілтiazолів за традиційною схемою альдольної конденсації.

Однак при декількох спробах одержати цільові продукти не вдалося, можливо, через стеричні перешкоди та/або електронні ефекти 4-метокси-групи на сусідній 5-формільний фрагмент. Таким чином, було запропоновано альтернативний підхід для одержання сполук **15-17**, починаючи з 4-галогензаміщених α,β -ненасичених кетонів **9-11** або **12-14**. Відповідно до хімічного виходу 4-метокси-заміщених сполук **15-17**, можна зробити висновок, що атом Брому в положенні 4 в тіазольному циклу одержаних тіазоловмісних ариліденкетонів є більш реакційноздатним у порівнянні з Хлором (схеми 2.2 та 2.3).

Нарешті, було зроблено кілька спроб дегалогенування сполук **9-11** / **12-14**, що повинно приводити до одержання відповідних 2-діалкіламінозаміщених тіазоліденацетонів **18-20**. Вихідні галогеновмісні сполуки каталітично гідрогенізували воднем із використанням каталізатора Pd/C (схема 2.4).

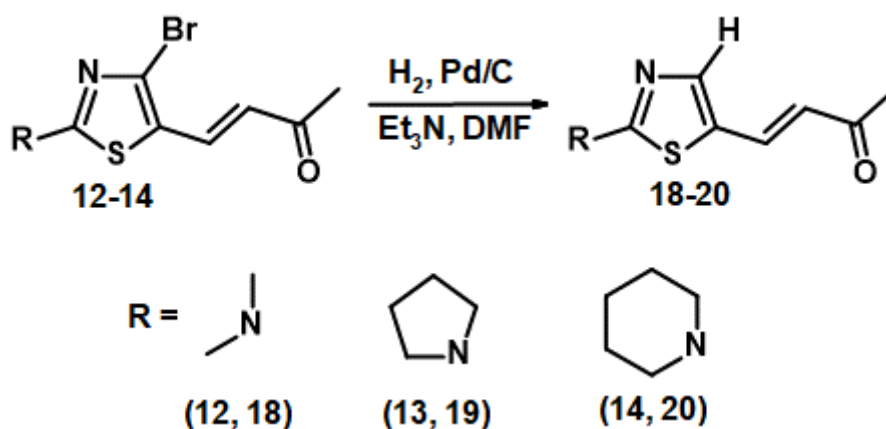


Схема 2.4

Відновне дехлорування **9-11** не було повністю успішним, оскільки такий процес вимагає підвищеного тиску водню та підвищення температури. За таких умов винільні та карбонільні групи частково гідрогенізуються, що суттєво знижує вихід та чистоту цільових сполук **18-20**. Каталітичне дебромовання **12-14** не вимагало підвищення температури та підвищення тиску водню. Як правило,

реакція в цьому випадку проходила досить ефективно та давала задовільний результат.

Одержані 2,4-дизаміщені 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-они **9-20** можна представити у загальному вигляді, що зображено нижче (рис. 2.1).

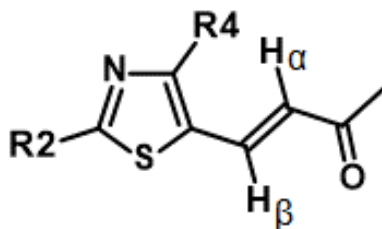


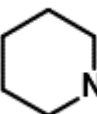



Рис. 2.1 Загальна формула одержаних сполук **9-20**.


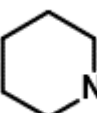
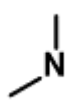
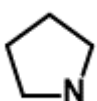
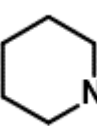

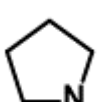
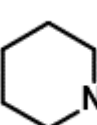
Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів **9-20** наведені нижче (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Основні фізико-хімічні характеристики сполук 9-20

Продукт	R2	R4	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід за обраним методом, %		
					К.-Ш. ^a	HWE	Віттіга
1	2	3	4	5	6	7	8
9		Cl	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ OS	120-121	70	90	85
10		Cl	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ OS	125-126	65	85	83
11		Cl	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ OS	93-94	68	87	83
12		Br	C ₉ H ₁₁ BrN ₂ OS	177-178	72	89	84

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8
13		Br	$C_{11}H_{13}BrN_2OS$	127-129	65	87	80
14		Br	$C_{12}H_{15}BrN_2OS$	115-116	69	87	82
15		OCH_3	$C_{10}H_{14}N_2O_2S$	143-144	80		
16		OCH_3	$C_{12}H_{16}N_2O_2S$	153-155	88		
17		OCH_3	$C_{13}H_{18}N_2O_2S$	130-131	83		
18		H	$C_9H_{12}N_2OS$	132-133	88		
19		H	$C_{11}H_{14}N_2OS$	148-149	80		
20		H	$C_{12}H_{16}N_2OS$	83-85	85		

^aметод конденсації Кляйзена-Шмідта

2.2 Квантово-хімічний аналіз геометрії молекул та спектральні дослідження

Для кращого розуміння впливу замісників на спектри ЯМР 1H було проведено моделювання молекулярної геометрії зазначених сполук, шляхом їх

теоретичної оптимізації методом DFT з використанням *m06-2x* функціоналу електронної густини (114) та орбітального базису *cc-pvdz* (115). Для робіт з оптимізації геометрії молекул був використаний пакет програм Gaussian 09 (rev. B.01) (116).

Бутеноновий ланцюг має бути досить гнучким, дозволяючи внутрішньо молекулярне обертання навколо зв'язків C-C між тiazольним циклом та подвійним зв'язком C=C, а також між останнім та карбонільною групою. Найбільш енергетично сприятлива конформація, типова для всіх досліджуваних молекул, що мають замісники в положенні 4 тiazольного циклу, показана на прикладі хлоровмісної сполуки **9**. Для цього був застосований аналіз внутрішньомолекулярного перерозподілу електронної густини (117) згідно з теорією Бейдера AIM «Атоми в молекулах» (рис. 2.2).

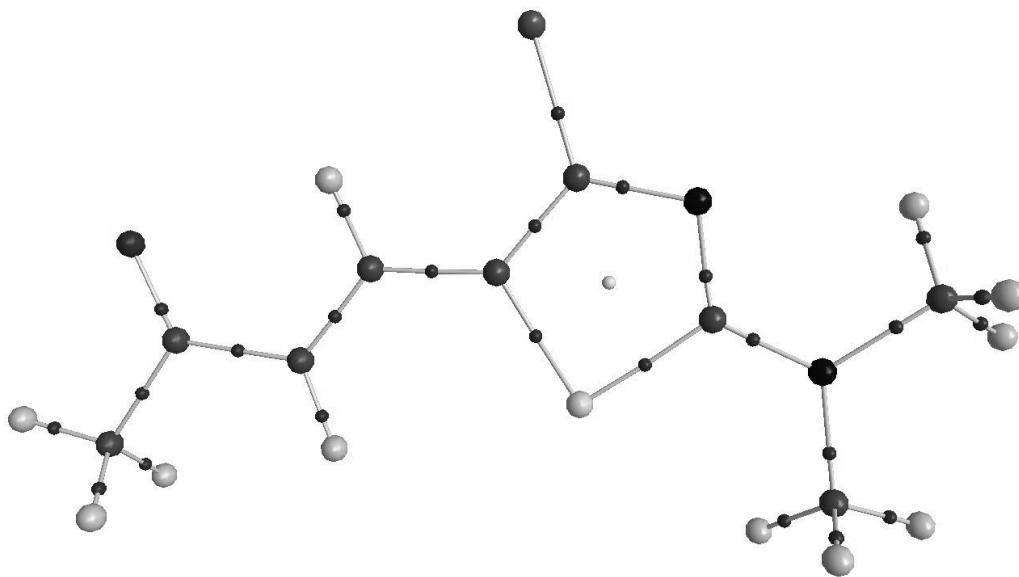


Рис. 2.2 Молекулярна геометрія сполуки **9** в її найбільш енергетично вигідній конформації (анти-/s-цис-), оптимізований за методом DFT *m06-2x/cc-pvdz*.









Представники серії **18-20** є безумовним виключенням із загальної закономірності: для них просторові син- та анти- конформації гетероциклу та сусіднього подвійного зв'язку виглядають майже ізоенергетичними.

Природа третинної діалкіламіногрупи в положенні 2 тiazольного циклу не впливає на положення сигналів групи >CH=CH< через значну просторову

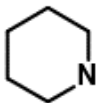


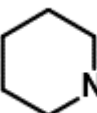
відстань між ними, що продемонстровано результатами ^1H ЯМР, а саме величинами хімічних зсувів протонів H_α та H_β бут-3-ен-2-онового фрагменту та константами їх спін-спінової взаємодії, для одержаних сполук **9-20** (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Результати ЯМР ^1H досліджень сполук **9-20**

Продукт	R2	R4	Хімічний зсув, м. ч.		КССВ, Гц
			H_β	H_α	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
9		Cl	7.42	6.05	15.6
10		Cl	7.42	6.03	15.5
11		Cl	7.43	6.02	15.6
12		Br	7.38	6.12	15.5
13		Br	7.38	6.10	15.5
14		Br	7.38	6.08	15.5
15		OCH_3	7.50	5.62	15.3
16		OCH_3	7.51	5.63	15.2

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6
17		OCH ₃	7.50	5.60	15.3
18		H	7.66	5.96	15.6
19		H	7.67	5.95	15.6
20		H	7.66	5.95	15.6

Введення об'ємних замісників (Cl-, Br-, CH₃O-) у положення 4 тіазольного циклу збільшує енергію син-конформації та робить її менш сприятливою. Оскільки не було виявлено критичних точок хімічного зв'язку типу {3, -1} між замісниками в положенні 4 та атомами Гідрогену Н_α та Н_β вінільного фрагменту можна виключити наявність нековалентних взаємодій між ними. У той же час не можна виключити інші типи взаємодій у просторі, які впливають на сигнали протонів Н_α та Н_β у спектрах ЯМР ¹H.

Місце розташування атома водню Н_β та замісників у положенні 4 є досить близьким, тому слід враховувати не лише електронні ефекти, а й магнітну анізотропію R₄-групи. Сигнали β-протонів у галогеновмісних сполуках серій **9-11** та **15-17** досить близькі один до одного (їх відхилення не перевищувало 0,07 м. ч.). Можливо пояснити таку поведінку цілком порівняними магнітними параметрами зв'язків C-Cl та C-Br (і також одинарного зв'язку C-O). На відміну від них, сигнал β-протонів у серії **18-20** лежить в слабших полях приблизно на 0.25 м. ч.

Просторово віддалені вінільні α-протони демонструють вищу чутливість до природи замісника в положенні 4 тіазольного циклу. Електронодонорна

метокси-група викликала зсув сигналів приблизно на 0.34 м. ч. в сильні поля, тоді як Cl- і Br- мали протилежні ефекти: 0.09 і 0.16 м. ч. в слабкі поля відповідно.

Таким чином, відстань між положеннями сигналів протонів H_α та H_β в спектрах ЯМР (у порівнянні з серією **18-20**) збільшується при введенні 4-метокси-групи (приблизно 0.16 м. ч.) і зменшується при введенні замісників 4-хлору (приблизно 0.37 м. ч.) і 4-бромову (приблизно 0.45 м. ч.).

Замісники в положенні 4 демонструють незначний вплив на константи спин-спінової взаємодії протонів H_α та H_β , які залишаються практично однаковими у всіх досліджуваних серіях (приблизно 15.5 Гц).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Запропоновано зручні підходи до синтезу 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів на основі 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтiazолу.
2. Шляхом хімічної модифікації 2,4-дизаміщених 5-формілтiazолів через реакції Кляйзена-Шмідта, Хорнера-Уодсворта-Еммонса та Віттіга були показані переваги конденсації Хорнера-Уодсворта-Еммонса у порівнянні із класичною конденсацією Кляйзена-Шмідта та реакцією Віттіга.
3. Атом Брому в положенні 4 тіазольного кільця можна легко видалити каталітичним гідруванням з використанням Pd/C, на відміну від менш реакційноздатного Хлору.
4. Обидва обговорювані атоми галогенів в положенні 4 тіазольного циклу можуть бути заміщені метокси-групою при нуклеофільній взаємодії з метилат-аніонами в спиртових розчинах.
5. Вплив електронодонорної діалкіламіногрупи у положенні 2 тіазольного циклу на природу енонового фрагменту можна охарактеризувати, як несуттєвий.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікації здобувача (118-124).

РОЗДІЛ 3

АСИМЕТРИЧНІ ТІАЗОЛОВМІСНІ ПЕНТА-1,4-ДІЄН-3-ОНИ ТА 1Н-ПІРАЗОЛІНИ

Різні представники діарил(гетарил) похідних пента-1,4-дієн-3-онів привертають увагу хіміків-синтетиків завдяки можливості їх подальшої хімічної модифікації, в результаті якої одержують сполуки, що несуть практичний інтерес.

Традиційно для одержання симетричних пента-1,4-дієн-3-онів та халконів застосовують конденсацію Кляйзена-Шмідта в умовах кислого або основного каталізу. Спроби синтезу асиметричних похідних таким чином вимагають щонайменше двох етапів з необхідним ретельним очищенням проміжних продуктів моноконденсації. Цей процес призводить до загалом низького виходу цільових сполук. Однак, цей метод все ще широко застосовується.

Також, найпоширенішим методом утворення подвійного зв'язку $C=C$ є реакція Віттіга. Репрезентативним прикладом використання такого підходу є робота (125). Автори використовували солі трифенілфосфонію, 1-(2-фурил)- та 1-(2-тієніл)-2-(3-гвайазуленіл)етилен та 1-(3-фурил)- та 1-(3-тієніл)-2-(3-гвайазуленіл)етилен та проаналізували структуру одержаних продуктів методом рентгенівської дифракції.

Іншим методом одержання таких сполук є підхід Соногашири, що було описано (101) та застосовано для одержання халконів та асиметричних діариліденацетонів. Даний підхід відкрив можливі ускладнення в синтезі ненасичених систем на базі сполук з декількома реакційними центрами, які здатні взаємодіяти з альдегідною групою. Автори вказали на утворення суміші продуктів конденсації різної стехіометрії.

В роботі (108) було описано зручну, високоефективну та високодіастереоселективну методику синтезу похідних 3,4-бензоморфану. Авторами показано утворення трьох нових хімічних зв'язків та двох ядер, що відбувається за один крок за м'яких умов без використання металовмісних каталізаторів, а

також перспективу пента-1,4-дієн-3-онів, як зручних реагентів для одержання похідних 3,4-бензоморфану.

У роботі (126) повідомляється про каталізовану фосфіном взаємодію між аддуктом Моріта-Бейліса-Хілмана, карбонатами та енонами. Залежно від умов реакції та стехіометричного співвідношення реагентів може відбуватися каскадна $[3 + 2]$ циклізація – алільне алкілювання, $[2 + 2 + 1]$ анелювання та $[3 + 2]$ циклізація. Ці реакції дають можливість для ефективного синтезу заміщених циклопентанів та циклопентенів. В цій роботі описана реакційна здатність різноманітних модифікованих алільних похідних з широким набором енонів на прикладі реакцій за участю каталізатора – фосфіну.

Поліморфізм фторованих діариліденацетонів у їх кристалічному стані, як явище, був предметом дослідження роботи (127).

Фероцени, що містять 1,5-діарил-пента-1,4-дієн-3-оновий фрагмент, було синтезовано авторами роботи (96) та досліджено на антиоксидантну здатність та ефект захисту ДНК від пошкоджень, спричинених вільними радикалами. Здатність до поглинання радикалів було оцінено шляхом оцінки рівня абсорбції 2,2'-азіно-біс(3-етилбензотіазолін-6-сульфонової кислоти) в присутності сполук, об'єктів дослідження. Було виявлено відповідні залежності часу інгібування окиснення фрагменту ДНК від концентрацій фероценів, що містять 1,5-діарил-пента-1,4-дієн-3-оновий фрагмент, в моделі ініціювання 2,2'-азобіс(2-метилпропіонамідин) дигідрохлоридом окиснювальних процесів стосовно ДНК.

Ефективний метод одержання похідних мета-терфенілу, які добре відомі як важливі структурні фрагменти для досліджень в галузі медичної хімії, був розроблений авторами (110). Цей метод базується на трикомпонентній реакції алкіл- або ариламінів, β -кетоестерів та халконів у присутності каталітичної кількості солей церію в киплячому етанолі. Такий підхід відкриває широкі можливості для створення бібліотек функціоналізованих терфенілів.

На основі 1,5-діарил-пента-1,4-дієн-3-онів авторами (128) був запропонований підхід до синтезу спіро-піроло[1,2-*b*]ізохінолінів. Всі одержані

продукти були потенційно важливими для біології кісток, оскільки вони підсилюють диференціацію остеобластів клітин.

Через подібність структур 1,5-діарил-пента-1,4-дієн-3-онів та куркуміну, який застосовується у харчовій промисловості, як барвник та антиоксидант, інтерес до вивчення їх біологічної активності високий. Як було встановлено, 1,5-діарил-пента-1,4-дієн-3-они мають набагато кращий протизапальний ефект порівняно з куркуміном (129). Оскільки куркумін демонструє також антималярійну активність, аналогічний ефект діариліденацетонів було також досліджено *in vitro* (130).

Останнє дослідження виявило гідрофобні взаємодії (π - σ , π -алкіл) між ароматичними залишками діариліденацетону та залишком амінокислоти лейцину. Отже, автори описали зазначені вище взаємодії як причину більш високої антималярійної активності 1,5-діарил-пента-1,4-дієн-3-онів стосовно штамів *Plasmodium falciparum* у порівнянні з куркуміном. Антиінвазивна дія була показана для сполук цього класу (97), але активність 1,5-діарил-пента-1,4-дієн-3-онів охарактеризована як менша у порівнянні з халконами. Ще одним застосуванням, в якому діариліденацетони (зокрема, заміщений бензотріазин-(4*H*)-3-он) продемонстрували високий потенціал, є їх активність проти *Xanthomonas Axonopodis* Pv. *Citri* та *Ralstonia Solanacearum* (19). В цьому сенсі представники досліджених серій в 2-3 рази ефективніші за тіадіазольні похідні, широко застосовувані у сільському господарстві.

Варто зазначити, що ті ж похідні також показали задовільні результати: активність сполук наближалася до аналогічних властивостей комерційних антибактеріальних препаратів та сягала 50-60 % при таких самих концентраціях діючої речовини. Противірусну активність діариліденацетонів було порівняно до аналогічних властивостей комерційних противірусних препаратів та для деяких представників ряду ненасичених сполук було оцінено, як добру.

Похідні 1*H*-піразоліну добре відомі як сполуки для фотохімії та оптики. Широке практичне застосування можна представити раніше описаними флуоресцентними барвниками (131-132), оптичними освітлювачами (133-134),

зсувачами спектрів у сцинтиляційних композиціях (135-136), компонентах електролюмінесцентних приладів (137-139), флуоресцентними лігандами для катіонів металів (140-144), зондами внутрішньоклітинного pH (145-146).

Авторами роботи (147) було досліджено внутрішньомолекулярну C-H... π взаємодію в структурі піридинового аналогу 1,3,5-трифенілпіразоліну (TPP), як молекули із сильною флуоресценцією. В роботі описано спряжену піридил-C=N-N-феніл систему, як можливий чинник посилення флуоресценції для сполук даного ряду.

В роботі (148) запропоновано синтез полімерів, що містять фотолюмінесцентний піразоліновий фрагмент. Зацікавленість також викликають лентгюровські плівки бази піразолінів (149). Авторами роботи (150) було досліджено фотоіндукований електронний перехід, як один із фундаментальних процесів природного фотосинтезу, на прикладі молекулі 1,3,5-трифенілпіразоліну. Іншим цікавим застосуванням TPP, як електронодонора, було дослідження нековалентних взаємодій в коагрегатах 1,3,5-трифенілпіразоліну та 1,4-диціанонафталіну (151). В роботі авторами було описано π - π стекінг-взаємодії та вплив на поведінку сполук у збудженому стані.

Численні представники піразолінового ряду продемонстрували фізіологічну активність і тестувались як потенційні медичні препарати. Наприклад, в роботі (152) похідні TPP розглядаються, як антимікробні, знеболюючі препарати; сполуки досліджено методом молекулярного докінгу з метіоніл-тРНК синтетазою. Авторами (153) було описано цілу серію перспективних властивостей піразолінових похідних. Так, було підкреслено фармакологічну різноманітність піразолінів на прикладі можливого використання таких сполук, як протизапальних, знеболюючих, протимікробних, протиракових препаратів, антидепресантів тощо.

Окремо варто висвітлити спроможність піразолінів до фотоокиснення із перетворенням у відповідні піразоли. В роботі (154) саме описано такий процес, що дозволяє розглядати піразоліни з одного боку, як нестабільні сполуки, а з другого – як прекурсори відповідних їм піразолів.

Дана робота зосереджена на синтезі нових 1,5-діарильних похідних 1,5-діарил-пента-1,4-дієн-3-она, що містять дизаміщений тiazольний фрагмент, та їх подальшому перетворенню в 1*H*-піразоліни при взаємодії з гідразином. Перш за все, цікавим є напрямок процесу циклоконденсації, під час якого спочатку очікувалося утворення суміші ізомерів приблизно у співвідношенні 1:1. Проте, обговорювана реакція продемонструвала високу регіоселективність, що було експериментально підтверджено.

Також, були застосовані квантово-хімічні розрахунки для окреслення можливих причин такої поведінки вищевказаних сполук. Слід також додати, що процес неконтрольованого окиснення 1*H*-піразолінів з подальшим утворенням 1*H*-піразолів у випадку цільових сполук не відбувається.

3.1 Методологія одержання тiazоліл-заміщених пента-1,4-дієн-3-онів та 1*H*-піразолінів

Кілька представників серії тiazоліденацетонів **9-11** були конденсовані із заміщеними бензальдегідами, що містять як електроноакцепторну, так і електронодонорну групи в положенні 4 при традиційних умовах лужного каталізу реакції Кляйзена-Шмідта (схема 3.1).

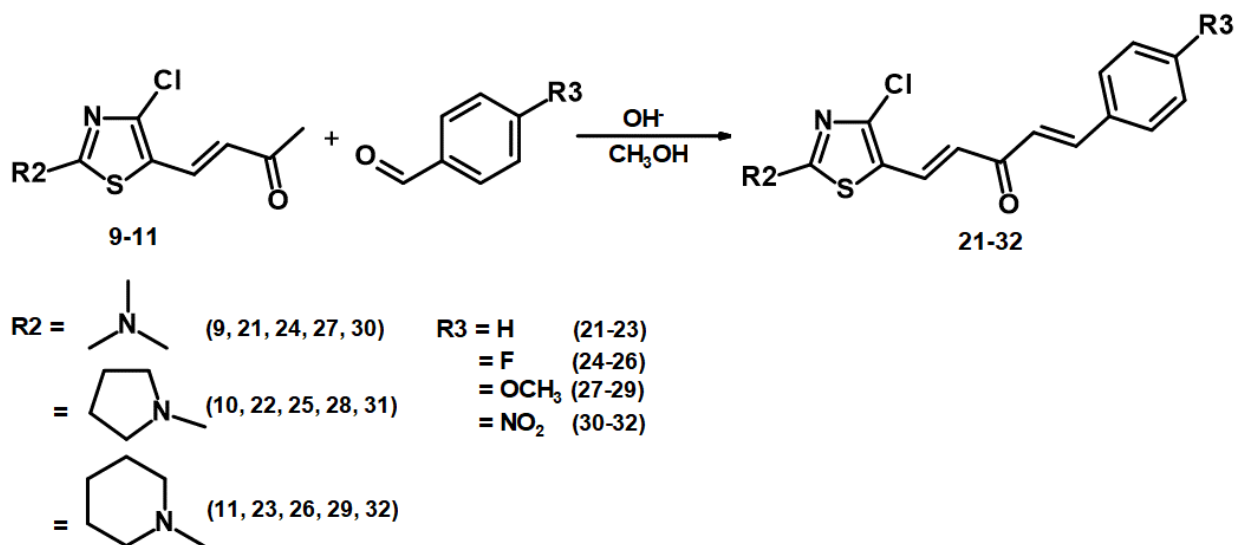


Схема 3.1

4-Заміщені ароматичні альдегіди було введено у взаємодію із раніше одержаними тiazоліденацетонами **9-11** в спиртовому середовищі за умов лужного каталізу. Відповідні гетероциклічні аналоги діариліденацетону **21-32** були одержані з помірними та високими виходами.

Асиметрична природа дієнової системи досліджуваних сполук була підтверджена дослідженням їх спектрів ^1H ЯМР. Константи спин-спінової взаємодії вказують на транс-конфігурацію обох подвійних зв'язків $\text{CH}=\text{CH}$, що характеризується їх віцинальними константами взаємодії вище 14 Гц. Молекулярна асиметрія виявилася у вищих значеннях КССВ, типових для вінільної групи фрагменту, що містить арильну групу (≈ 16 Гц), тоді як відповідна характеристика вінільної групи фрагменту, що містить тiazольний цикл, була дещо нижчою (≈ 15 Гц).

Це повинно відображати різну відстань між протонами H_α та H_β при подвійному зв'язку в обговорюваних випадках. Віцинальні константи порядку 15 Гц є характерними для зв'язку $\text{CH}=\text{CH}$ вихідних тiazоліденацетонів **9-11**. Ідентифікація вінільних протонів у ЯМР-спектрах була додатково підтверджена їх чутливістю до природи замісників у кінцевому бензеновому кільці: сигнали протонів $\text{CH}=\text{CH}$ зв'язку тiazоліденового фрагменту не змінювали своїх позицій, на відміну від протонів $\text{CH}=\text{CH}$ зв'язку вінільного фрагменту.

Варіація характеру третинної аміногрупи в положенні 2 тiazольного циклу не впливала на сигнали протонів пентадієнового фрагменту.

Всі одержані пента-1,4-дієн-3-они **21-32** були введені в реакцію циклоконденсації з гідразином з одержанням відповідних 1*H*-піразолінів **33-44**. Взаємодію проводили нагріванням суміші пента-1,4-дієн-3-онів з гідразин гідратом в спиртовому середовищі.

Як результат, було одержано цікавий і досить несподіваний результат: незважаючи на легко передбачувану суміш ізомерних піразолінів: 3-вінілпіразолінів та 5-[2-(піразол-3-іл)вініл]тiazолів, було ізольовано лише продукти другого типу незалежно від природи замісників у кінцевих бензеновому та тiazольному фрагментах (схема 3.2).

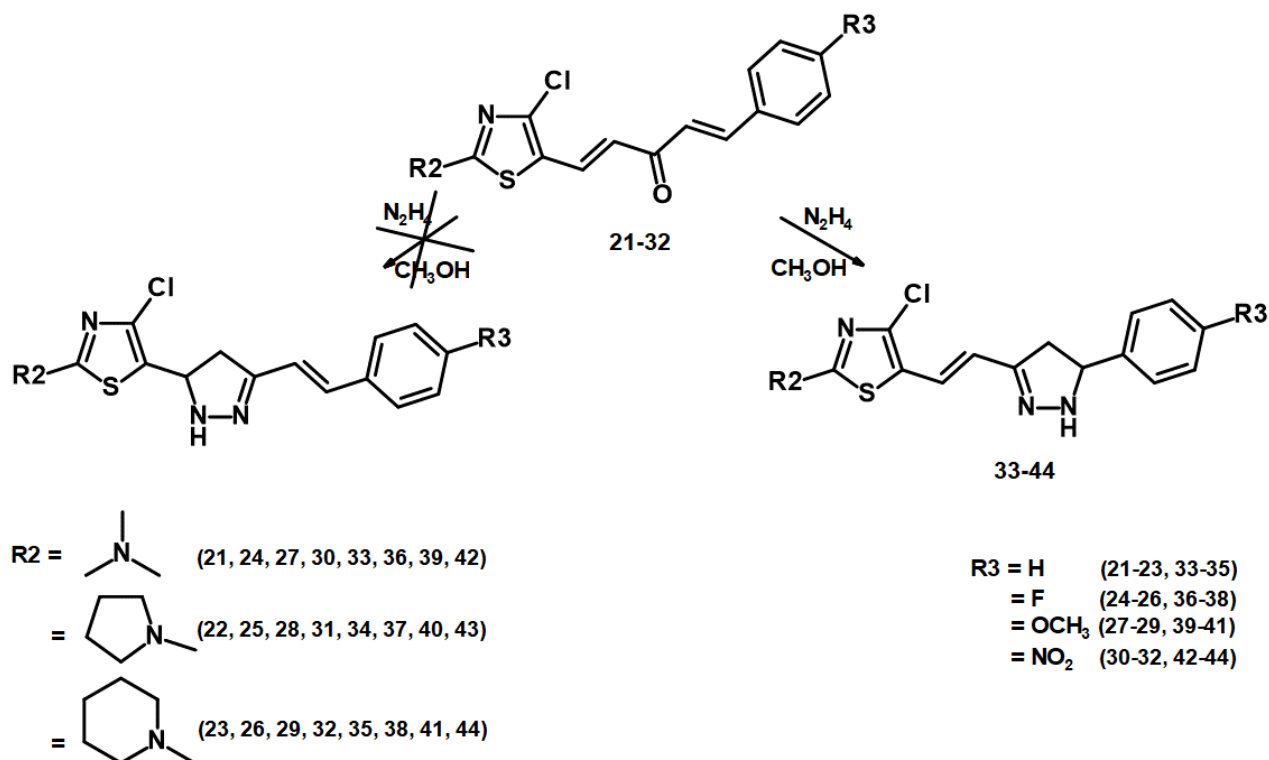
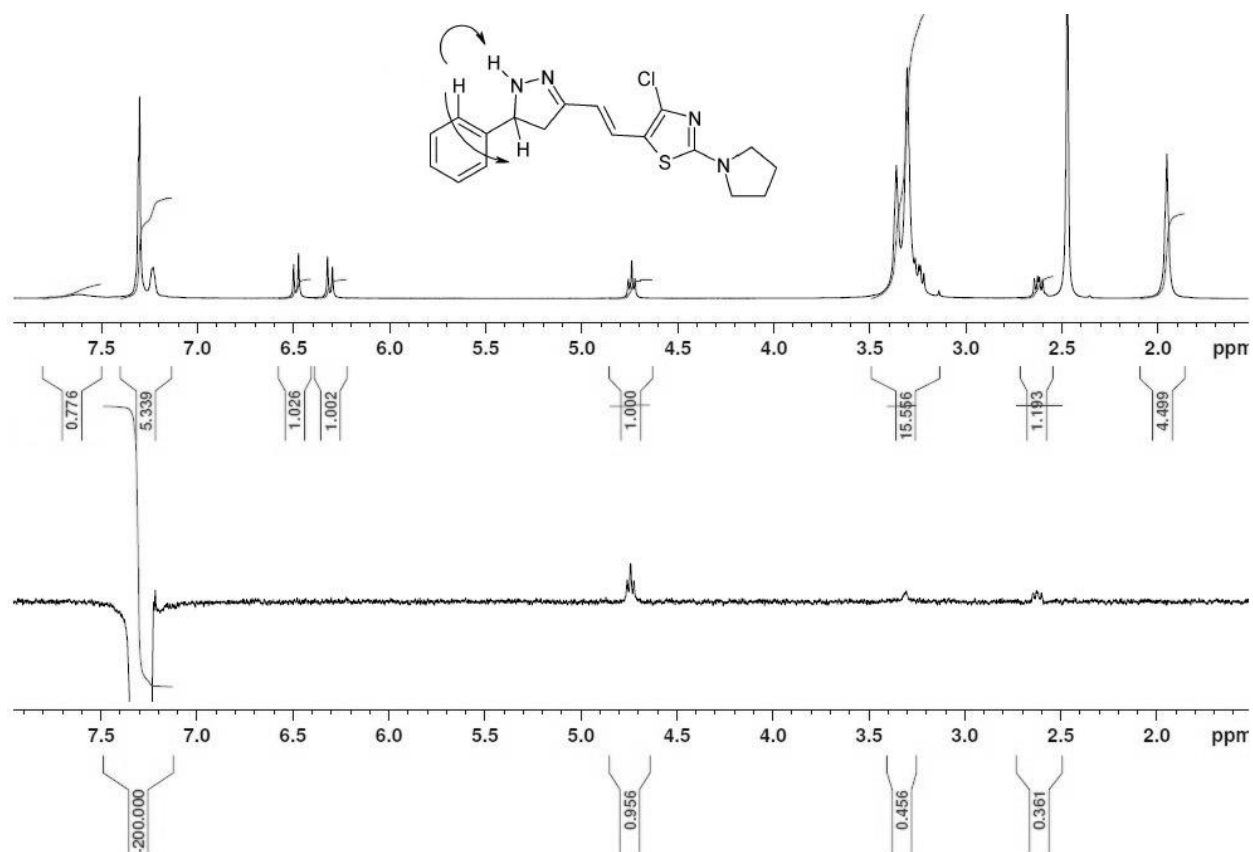
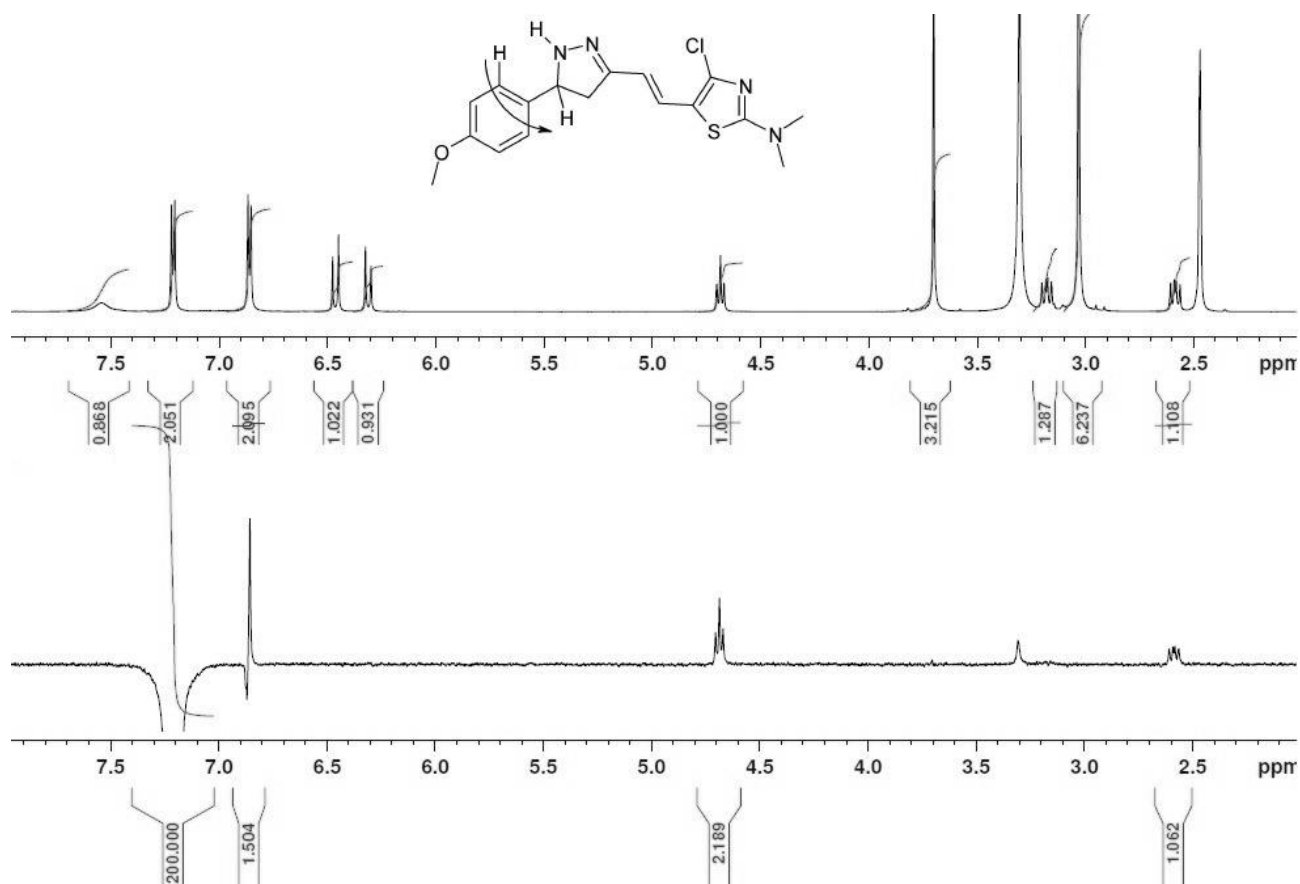


Схема 3.2

3.1.1 Визначення напрямку утворення піразолінового циклу

Відсутність ефекту замісника у бензеновому кільці на положення сигналів вінільних протонів на спектрах 1H ЯМР продуктів **33-44** було першим показником залучення фрагменту $CH=CH$ вінільної групи сполук в утворенні піразолінового циклу.

Щоб довести це твердження проведені спектральні експерименти NOE, які охоплюють ряд синтезованих піразолінів. Типові приклади NOE спектрів сполук піразолінового ряду із замісниками різного характеру як в тiazольному циклі, так і в ароматичному ядрі **34**, **39**, **40**, **42** і **43** показані нижче (рис. 3.1-3.5).

Рис. 3.1 NOE дослідження сполуки **34**.Рис. 3.2 NOE дослідження сполуки **39**.

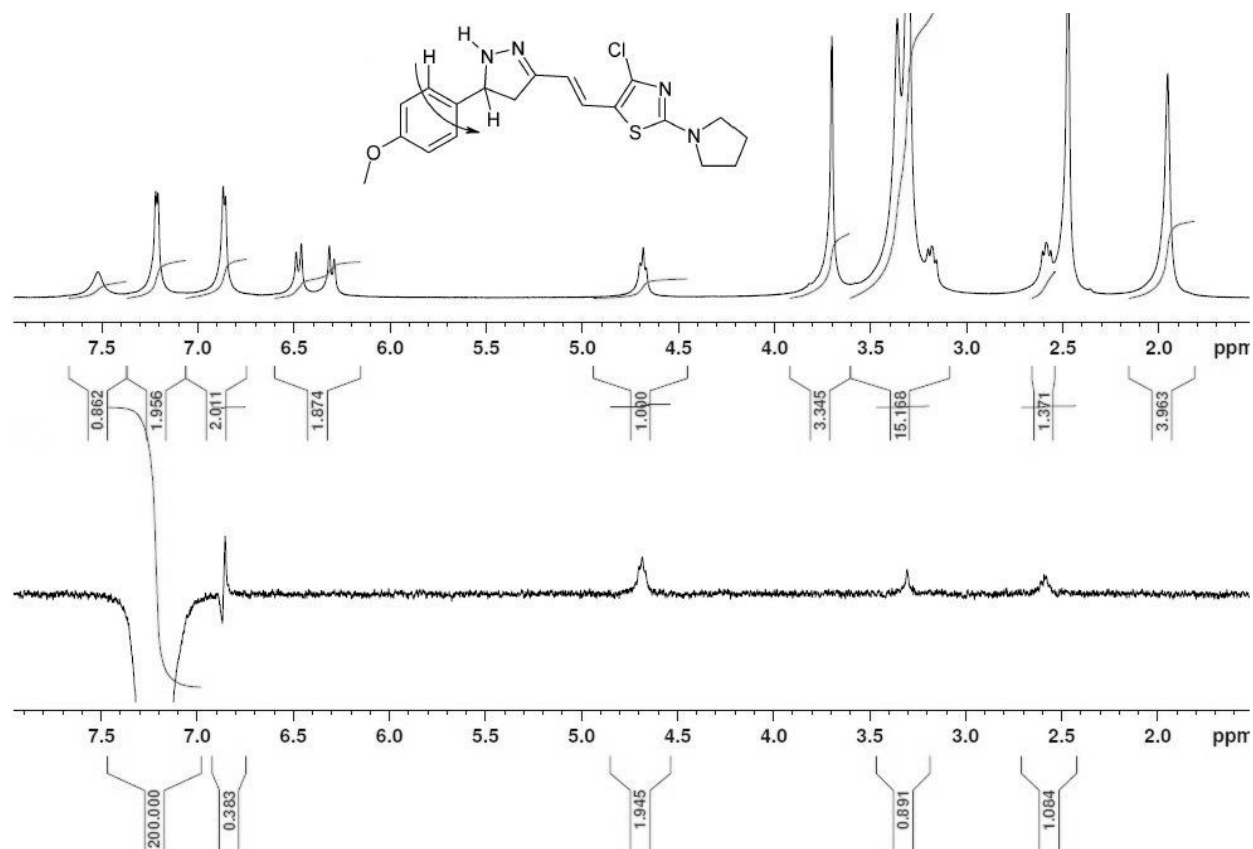


Рис. 3.3 NOE дослідження сполуки 40.

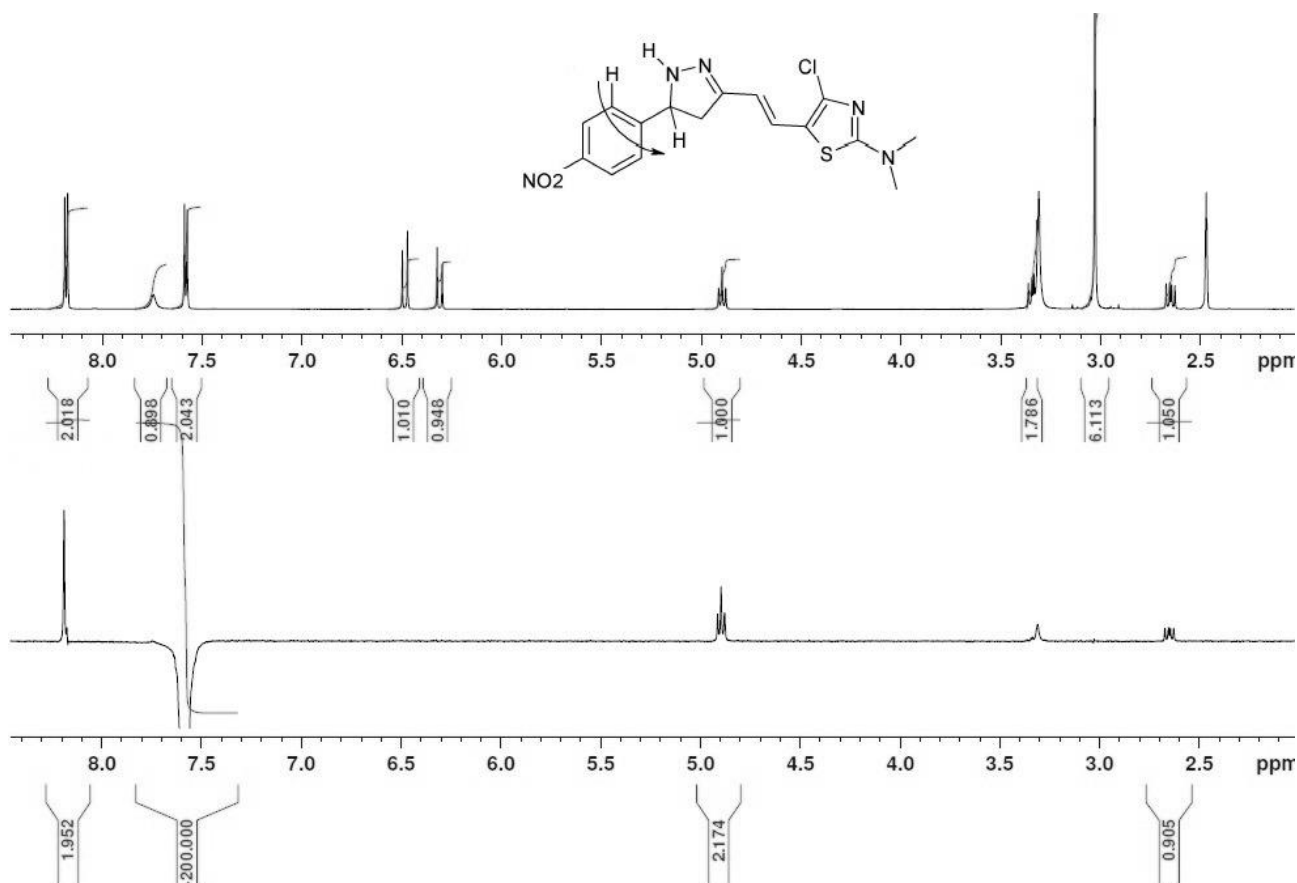


Рис. 3.4 NOE дослідження сполуки 42.

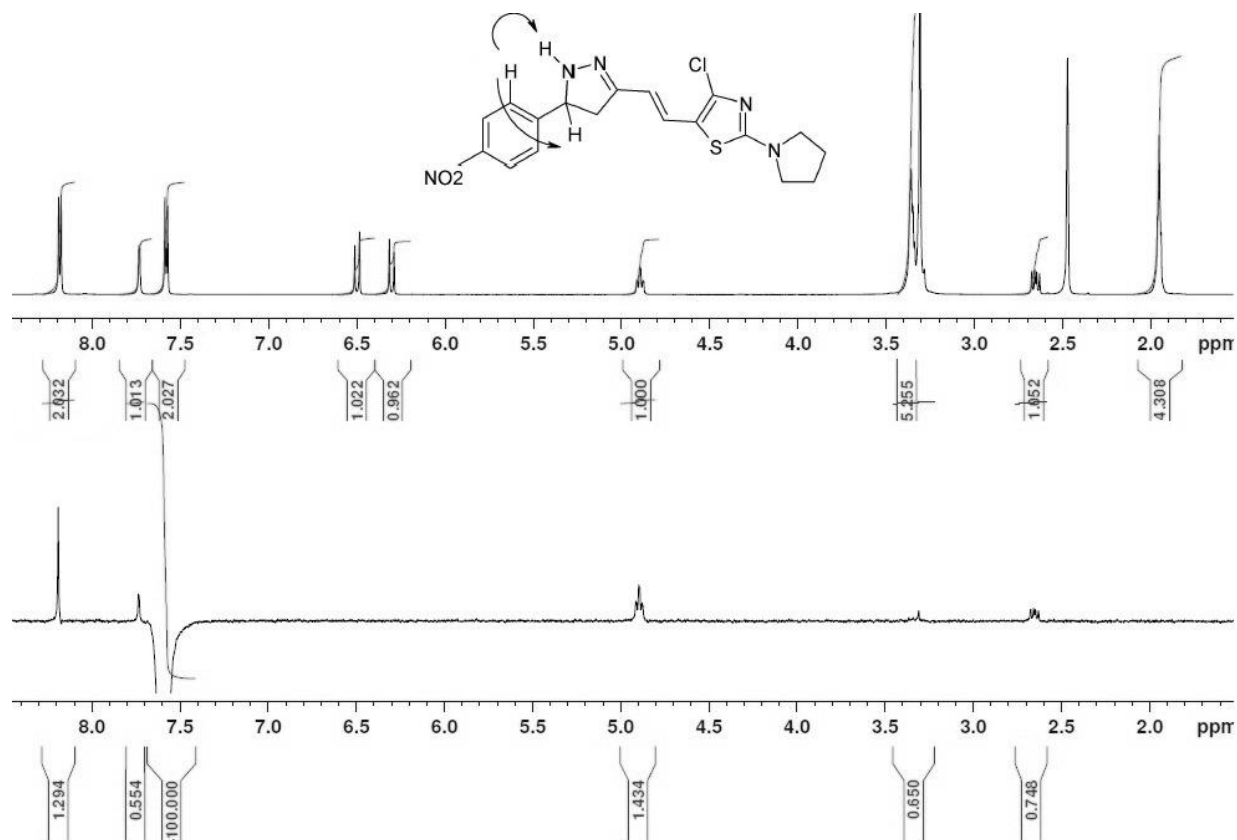


Рис. 3.5 NOE дослідження сполуки **43**.

Опромінення розчину сполук **34**, **39**, **40**, **42** і **43** на резонансній частоті їх орто-протонів бічного ароматичного кільця призводить до збільшення інтенсивності характерної системи АВХ сигналів піразолінового циклу. Це однозначно доводить близьке положення піразолінового та арильного фрагментів в молекулах сполук і участь у реакції циклізації саме вільного фрагменту вихідного пентадієнону. В іншому випадку спостерігалася би взаємодія протонів $\text{CH}=\text{CH}$ з протонами ароматичної системи.

3.1.2 Властивості одержаних тіазоліл-заміщених пента-1,4-дієн-3-онів та 1Н-піразолінів

Одержані тіазоліл-заміщені пента-1,4-дієн-3-они **21-32** можна представити у загальному вигляді, що зображено нижче (рис. 3.6).

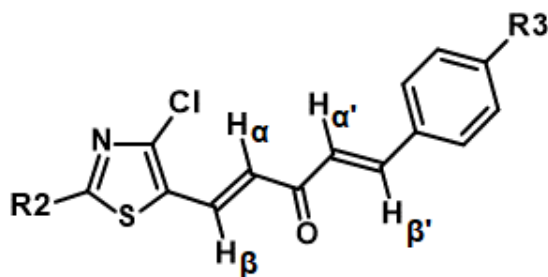








Рис. 3.6 Загальна формула одержаних сполук **21-32**.



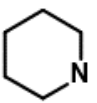


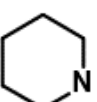
Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих тіазоліл-заміщених пента-1,4-дієн-3-онів **21-32** наведені нижче (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Основні фізико-хімічні характеристики сполук 21-32

Продукт	R2	R3	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід продукту, %
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
21		H	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ OS	147-148	73
22		H	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ OS	170-171	78
23		H	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ OS	145-146	72
24		F	C ₁₆ H ₁₄ ClFN ₂ OS	173-174	80
25		F	C ₁₈ H ₁₆ ClFN ₂ OS	183-185	74
26		F	C ₁₉ H ₁₈ ClFN ₂ OS	140-141	69

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
27		OCH ₃	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	158-159	73
28		OCH ₃	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S	173-175	81
29		OCH ₃	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	150-151	77
30		NO ₂	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	197-199	80
31		NO ₂	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	205-207	75
32		NO ₂	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	190-191	77












Результати ЯМР ¹H досліджень синтезованих пента-1,4-дієн-3-онів **21-32** наведені нижче (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Результати ЯМР ¹H досліджень сполук 21-32

Продукт	R2	R3	Хімічний зсув, м. ч.		КССВ (H _α - H _β), Гц	Хімічний зсув, м. ч.		КССВ (H _{α'} - H _{β'}), Гц
			H _β	H _α		H _{β'}	H _{α'}	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
21		H	7.62	6.56	15.2	7.69	7.16	16.2

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
22		H	7.63	6.57	15.2	7.70	7.17	16.1
23		H	7.64	6.57	15.0	7.71	7.20	16.0
24		F	7.63	6.57	15.1	7.67	7.15	16.3
25		F	7.64	6.57	15.1	7.68	7.15	16.1
26		F	7.63	6.53	15.2	7.67	7.16	16.0
27		OCH ₃	7.60	6.57	15.2	7.67	7.02	16.2
28		OCH ₃	7.61	6.56	14.9	7.67	7.02	16.2
29		OCH ₃	7.61	6.55	14.9	7.64	7.04	16.0
30		NO ₂	7.61	6.50	15.2	7.68	7.31	16.2
31		NO ₂	7.64	6.53	15.0	7.70	7.34	16.1
32		NO ₂	7.68	6.54	15.1	7.74	7.40	16.0

Як видно з таблиці, хімічні зсуви протонів тiazоліденового фрагменту сполук **21-32** порівняно до ЯМР ^1H спектрів їх прекурсорів, 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів **9-11** дещо зазнають зміни, але варто зазначити, що «транс-природа» ненасиченої системи даного фрагменту залишається практично незмінною, що чудово видно із констант спін-спінової взаємодії α - та β -протонів подвійного зв'язку, які майже не відрізняються від аналогічних параметрів для вихідних сполук і сягають приблизно 15.0-15.4 Гц. Але, порівняно до констант спін-спінової взаємодії α - та β -протонів подвійного зв'язку вінільного фрагменту, можна казати про суттєву асиметричність дієнової системи сполук **21-32**. Для вивчення хімічної природи такої асиметричної системи сполуки **21-32** було введено в реакцію циклоконденсації з гідразином із одержанням відповідних 1*H*-піразолінів **33-44**. Як результат, в усіх випадках взаємодії було ізольовано лише певний тип продуктів, незважаючи на те, що цілком очікуваним результатом мало бути виділення суміші двох ізомерних продуктів у приблизно еквімолярному співвідношенні один до одного.

Одержані на основі тіазоліл-заміщених пента-1,4-дієн-3-онів **21-32** похідні 1*H*-піразолінів **33-44** можна представити у загальному вигляді, що зображено нижче (рис. 3.7).

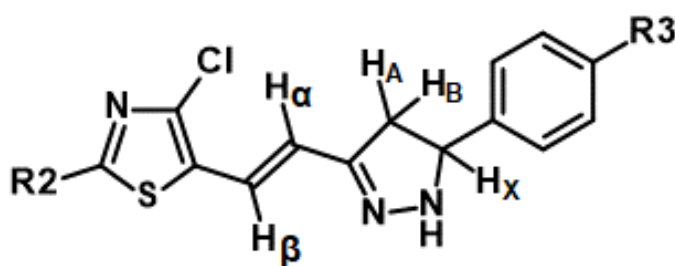


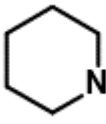

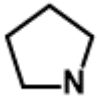
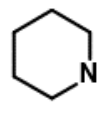

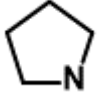
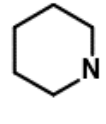



Рис. 3.7 Загальна формула одержаних сполук **33-44**.


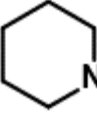
Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих тіазоліл-заміщених похідних 1*H*-піразолінів **33-44** наведені нижче (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Основні фізико-хімічні характеристики сполук 33-44

Продукт	R2	R3	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід продукту, %
1	2	3	4	5	6
33		H	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ S	186-188	90
34		H	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ S	179-180	87
35		H	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ S	160-162	88
36		F	C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₄ S	184-186	87
37		F	C ₁₈ H ₁₈ ClFN ₄ S	184-185	85
38		F	C ₁₉ H ₂₀ ClFN ₄ S	170-171	85
39		OCH ₃	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ OS	188-190	80
40		OCH ₃	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ OS	176-177	78
41		OCH ₃	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₄ OS	165-166	81
42		NO ₂	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ S	210-212	92







Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6
43		NO ₂	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ S	185-187	88
44		NO ₂	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S	175-177	89







Результати ЯМР ¹H досліджень синтезованих тіазоліл-заміщених похідних 1H-піразолінів **33-44** наведені нижче (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Результати ЯМР ¹H досліджень сполук **33-44**

Продукт	R2	R3	Хімічний зсув, м. ч.					КССВ, Гц			
			H _A	H _B	H _X	H _β	H _α	J _{AB}	J _{AX}	J _{BX}	J _{αβ}
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
33		H	2.63	3.25	4.76	6.48	6.33	16.0	10.2	10.8	15.9
34		H	2.63	3.22	4.76	6.50	6.33	16.0	10.3	10.8	16.0
35		H	2.63	3.29	4.75	6.48	6.32	16.0	10.3	10.8	16.0
36		F	2.62	3.25	4.76	6.49	6.33	16.0	10.3	10.8	15.9
37		F	2.62	3.24	4.76	6.50	6.32	16.0	10.3	10.7	15.9
38		F	2.62	3.24	4.77	6.50	6.32	16.0	10.3	10.7	15.9

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
39		OCH ₃	2.60	3.20	4.71	6.48	6.33	16.0	10.2	10.6	15.9
40		OCH ₃	2.60	3.19	4.70	6.49	6.32	15.9	10.2	10.6	15.9
41		OCH ₃	2.60	3.20	4.70	6.48	6.32	15.9	10.2	10.6	15.8
42		NO ₂	2.67	3.12	4.92	6.51	6.33	16.0	10.2	10.9	16.0
43		NO ₂	2.67	3.39	4.91	6.52	6.32	16.0	10.2	10.9	15.9
44		NO ₂	2.66	3.27	4.92	6.51	6.33	16.0	10.2	10.9	15.9

Як видно із таблиці, хімічні зсуви протонів Н_А, Н_В та Н_Х піразолінового кільця в структурах продуктів циклоконденсації **33-44** майже не залежать від характеру замісника як в арильному, так і в тіазольному фрагментах. Виключенням є продукти **42-44**, заміщені нітрогрупою в положенні 4 арильного ядра. Вплив на хімічний зсув протонів піразолінового циклу характеризується електроноакцепторною природою нітрогрупи. Однак, його можна охарактеризувати як незначний, оскільки різниця хімічних зсувів для сполук, що містять електроноакцепторні та електронодонорні групи, лежить в межах 0.1-0.2 м. ч. Така ж картина спостерігається і виходячи із практично незмінних значень КССВ протонів Н_А, Н_В та Н_Х піразолінового кільця.

Варто приділити увагу ненасиченій системі тiazоліденового фрагменту сполук **33-44**: α - і β -протони зазнали суттєвого впливу піразолінового фрагменту. По-перше, хімічні зсуви α -протонів зазнали значних змін порівняно до хімічних зсувів вихідних сполук **21-32** – хімічні зсуви продуктів знаходяться в більш сильних полях, різниця значень сягає близько 1.0-1.1 м. ч., що пояснюється різницею природи розташованих в безпосередній близькості до α - і β -протонів кратного зв'язку електронегативних атомів. Аналогічної зміни, хоч і незначної, зазнають і хімічні зсуви β -протонів, для них різниця значень коливається в межах 0.2-0.3 м. ч.

На окрему увагу заслуговує зміна відстані між α - і β -протонами тiazоліденового фрагменту порівняно з відстанню між протонами вихідних сполук **21-32**. Так, спостерігається збільшення констант спин-спінової взаємодії приблизно на 0.8-1.1 Гц.

3.2 Квантово-хімічні розрахунки та теоретичний аналіз спектральних властивостей дибензальацетонів і 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів

Для кращого розуміння чинників, що приводять до формування піразолінового циклу в бік арильного фрагменту пентадієнонових систем, та детального вивчення природи сполук рядів тiazоловмісних пента-1,4-дієн-3-онів та 1*H*-піразолінів було проведено серію квантово-хімічних розрахунків та здійснено молекулярне теоретичний аналіз спектральних властивостей зазначених сполук.

3.2.1 Квантово-хімічний аналіз геометрії молекул та регіоселективності утворення піразолінів

Почтакова гіпотеза полягала в стеричному екрануванні реакції гетероциклізації з боку тiazольного фрагменту атомом Хлору в 4 положенні тiazольного циклу. Однак внутрішньо-молекулярна відстань між потенційним

реакційним центром і атомом Хлору в 4 положенні циклу досить велика, щоб зробити цю взаємодію досить слабкою, щоб блокувати обговорювану взаємодію.

Щоб з'ясувати можливі причини виявленої високої регіоселективності циклізації досліджуваних пентадієнонів у відповідні піразоліни, проведена серія квантово-хімічних розрахунків за методом DFT з використанням функціоналу електронної густини *m06-2x* (114) та орбітального базису *cc-pvdz* (115). Вплив розчинника розраховували в моделі PCM (155). Перехідні стани розраховували за квазіньютонівським методом розрахунку перехідного стану (156). Для квантово-хімічного моделювання був використаний пакет програм Gaussian 09 (rev. B.01) (116). Також, був застосований DFT-функціонал *b3lyp* (157), однак, враховуючи його помилки для систем з високою нерівномірністю внутрішньо-молекулярного перерозподілу електронної густини (158), було прийнято рішення не продовжувати використовувати його для вирішення цього завдання.

Згідно з моделюванням, вихідна сполука існує переважно у конформації з просторовою орієнтацією *s*-цис своєї карбонільної групи з подвійними зв'язками C=C обох пропенонових груп та анти-орієнтацією тіазольного циклу C4=C5 та сусіднього подвійного зв'язку (схема 3.3).

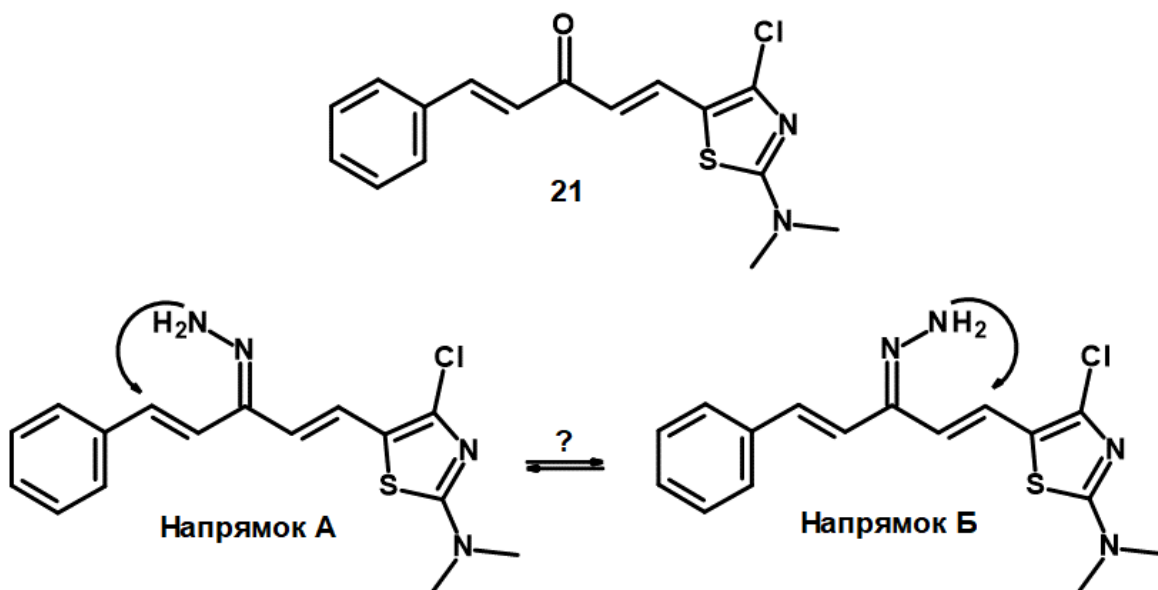


Схема 3.3

Причиною цієї молекулярної конформації є стеричне відштовхування між атомами Гідрогену ненасиченої системи пентадієнону та орто-атомами Гідрогену кінцевого фенільного кільця з одного боку, та атомом Хлору гетероциклу з іншого.

Реакція сполуки **21** (як відповідний приклад) з гідразином є багатостадійним процесом, який може перебігати через початкове утворення відповідного гідразону з подальшою його циклізацією в 3,5-дизаміщений 1*H*-піразолін.

Гіпотеза про можливий вибір подальшого напрямку основного шляху реакції на цій стадії була відкинута через суттєву близькість енергії двох різних гідразонів ($\Delta E < 0.1$ ккал/моль). Приблизно така ж особливість характерна для кінцевих ізомерних піразолінів, однак їх енергії різняться більше, $\Delta E \approx 1.7$ ккал/моль.

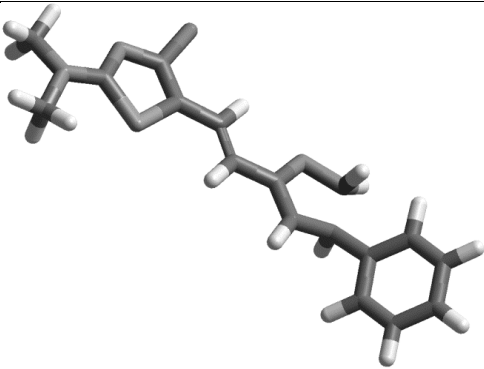
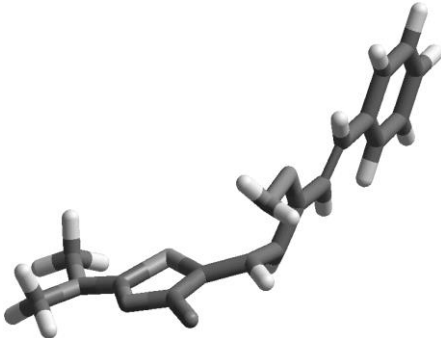
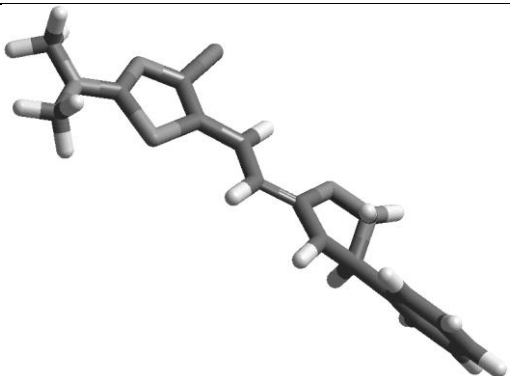
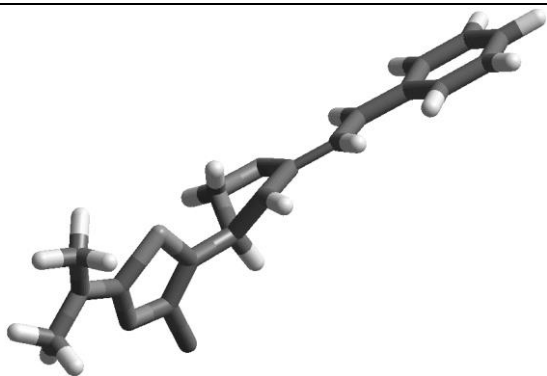
Така низька різниця в енергії активації не може гарантувати регіоселективності циклізації що спостерігається експериментально. Таким чином можна зробити висновок, що даний процес регулюється кінетично, а не термодинамічно.

Вибір конкретної координати реакції, що веде від початкового гідразону до кінцевого піразоліну, навряд є можливим через значну кількість ступенів свободи та багатостадійний характер досліджуваного хімічного перетворення. Саме тому на даному етапі було вирішено знайти ряд відповідних перехідних станів та проаналізувати їх енергетичну та хімічну структуру.

Результати спроб розрахувати проміжні стани переходу обговорюваного процесу циклізації: їх енергії та тривимірна молекулярна структура представлені нижче (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розраховані перехідні стани для двох альтернативних напрямків циклізації при реакції досліджуваного пентадієнону 21 з гідрازیном

Напрямок А	Напрямок Б
ПС1, у вакуумі	
 $\Delta\Delta E_{act} \approx 26.8$ ккал/моль	 $\Delta\Delta E_{act} \approx 34.5$ ккал/моль
ПС2, РСМ (в метанолі)	
 $\Delta\Delta E_{act} \approx 42.4$ ккал/моль	 $\Delta\Delta E_{act} \approx 43.8$ ккал/моль

Всі представлені різниці енергій були оцінені щодо відповідних вихідних гідразонів.

Перший перехідний стан був розрахований у вакуумі. Як і очікувалось, це відповідає нуклеофільній атаці вільної аміногрупи гідразону на β -атом Карбону одного з подвійних зв'язків пентадієнонового фрагменту $C=C$ (див. табл. 3.5, ПС1).

На цьому кроці напрямок А демонструє енергетичну перевагу перед альтернативним напрямком Б: їх перехідні стани відрізняються один від одного

на ≈ 8 ккал/моль. Планарність майбутнього циклу піразоліну, що закривається, дещо спотворена в ПС1 (напрямок А) на відміну від майже планарної ПС1 (напрямок Б). Відстань між нуклеофільним атомом Нітрогену та електрофільними атомами Карбону в обговорюваних перехідних станах становила відповідно 1,50 та 1,92 Å.

Можливою причиною такої поведінки може бути стеричне та/або електростатичне відштовхування атомів Нітрогену аміногрупи та атомів Хлору в тіазольному циклі за напрямком Б. Однак відстань між ними в ПС1 (напрямок Б) становить $\approx 4,2$ Å, що вище, ніж сума радіусів Ван-дер-Ваальса ($\approx 3,3$ Å), це робить "стеричну" гіпотезу сумнівною. Відстані між атомом Хлору та атомами Гідрогену аміногруп того ж порядку, це дозволяє не враховувати ефект можливого Н-зв'язку. Електростатичні взаємодії не повинні бути достатньо сильними на такій відстані. Таким чином, факт енергетичної невідповідності ПС1 (напрямок Б) вимагає подальшого уточнення.

Другий перехідний стан, який, здається, за природою ближче до структури кінцевого піразоліну, міг би бути локалізований при розрахунках DFT із включенням моделі РСМ (полярність метанолу як розчинника, в якому реакція циклізації відбувається в експериментальних умовах, була застосована в розрахунках).

В обох напрямках реакцій, А та Б, структура ПС2 є досить схожою: піразоліновий цикл є суттєво непланарним. Протон, що належить атому Нітрогену в положенні 2, займе своє місце у атома Карбону в положенні 4. Ароматичне ядро в положенні 5 вже ортогонально розташоване до п'ятичленного гетероциклу що формується в ПС2, оскільки це відбувається в молекулах кінцевих 3,5-дизаміщених піразолінів.

Слід зазначити, що тіазольний цикл, заміщений в положенні 4 атомом Хлору, змінює своє просторове розташування в ПС2 (напрямок Б), ймовірно, щоб мінімізувати стеричне відштовхування. Цей процес вимагає певної енергії, що вносить додатковий внесок несприятливості напрямку Б.

Підсумовуючи квантово-хімічне моделювання циклізації похідних пентадієнону до відповідних піразолінів при взаємодії з гідразином, слід зазначити, що обговорювана реакція циклізації є кінетично керованим високо регіоселективним процесом, що приводить до формування дигетероциклічної системи з π -спряженими гетероциклічними фрагментами – тiazольним та піразоліновим циклами.

Імовірно, при виборі більш складних синтетичних умов можна очікувати появи більшої кількості ізомерного продукту циклізації в реакційній суміші.

3.2.2 Теоретичний аналіз спектральних властивостей дибензальацетонів і 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів

Молекули дибензальацетонів і 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів є крос-спряженими системами і тому їх спектри поглинання можуть бути описані як сукупність локальних електронних переходів на фрагментах А і В 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів, а також переходи з переносом заряду між ненасиченими фрагментами А і В (рис. 3.8).

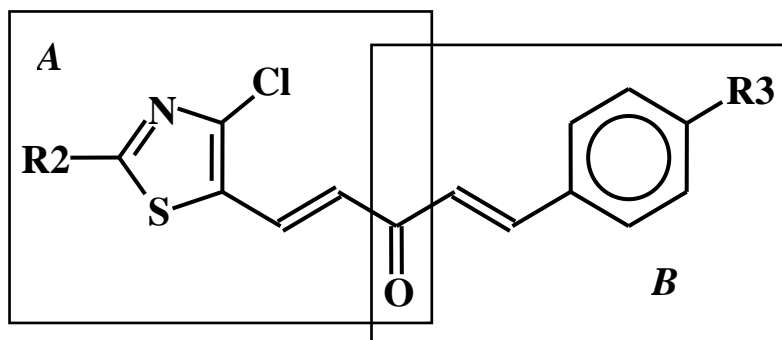


Рис. 3.8 Передбачувана локалізація хромофорних фрагментів 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів

Дійсний характер локалізації електронних переходів впливає з аналізу локальності спектроскопічно активних молекулярних орбіталей (МО) (тобто МО, які беруть участь у формуванні електронних переходів в довгохвильовій частині спектра).

Енергії МО для сполук ряду 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів **21**, **27**, **30**, а також модельної сполуки **21a** ($R_2 = R_3 = H$), що було використано для кращого розуміння природи молекулярних орбіталей, представлені на діаграмі нижче (рис. 3.9).

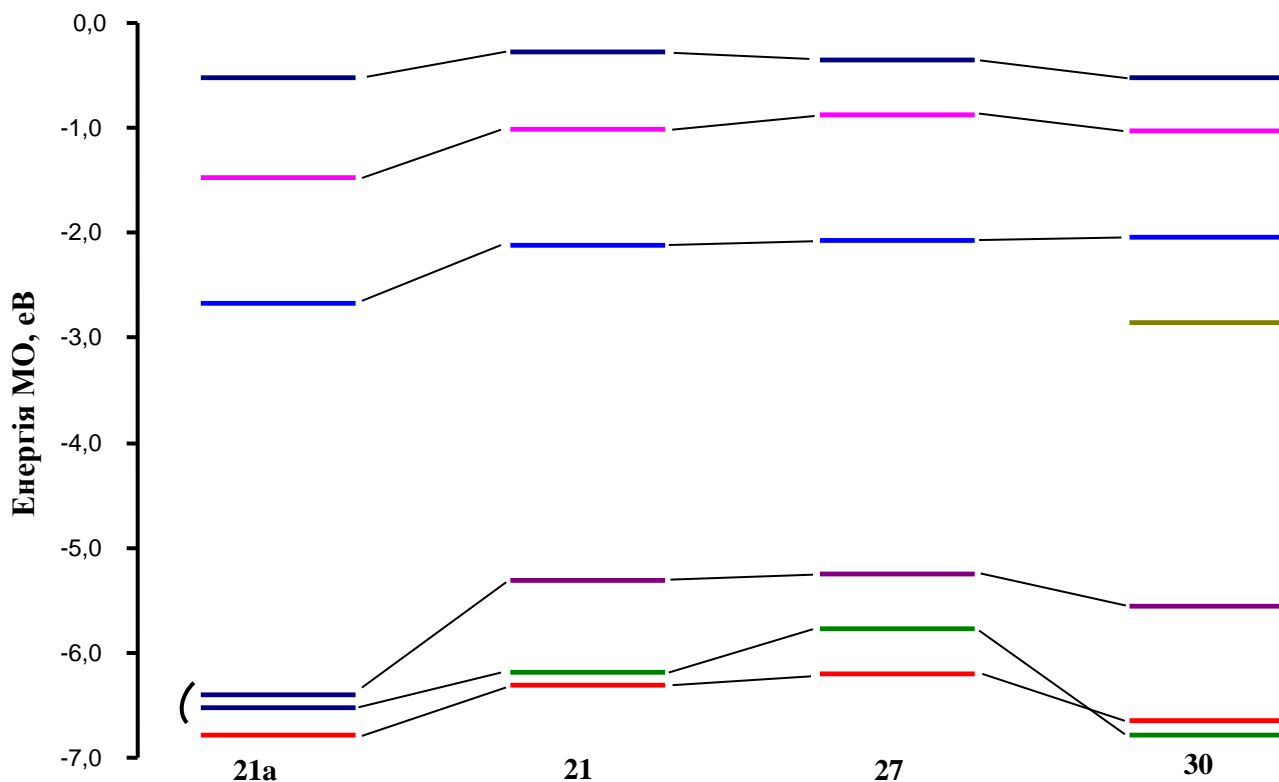
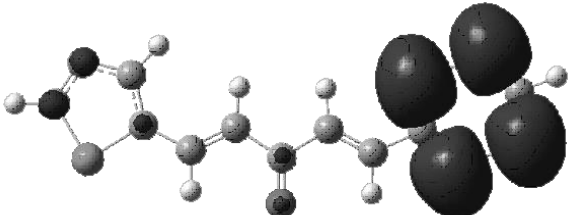
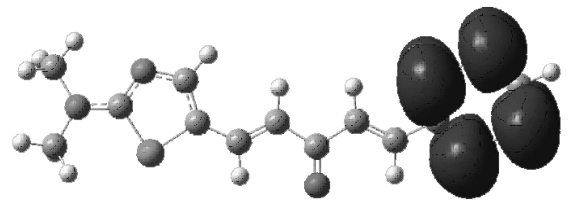
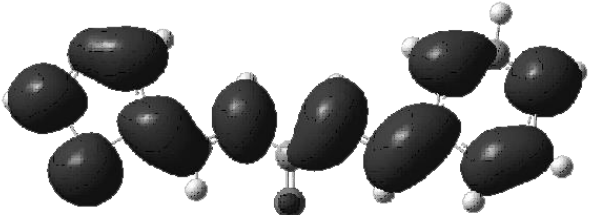
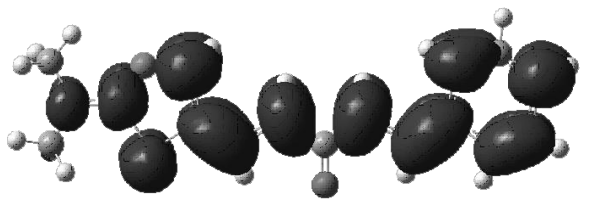
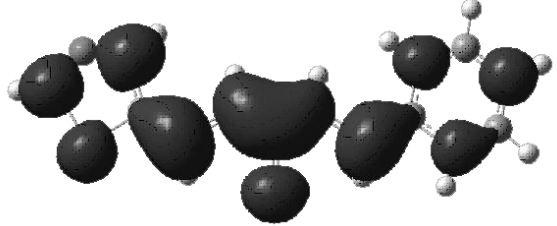
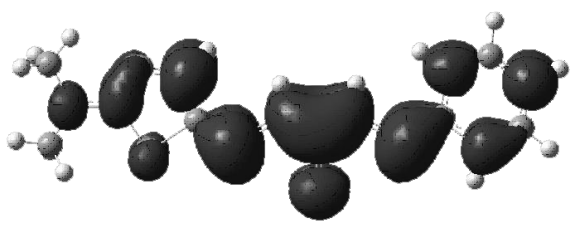
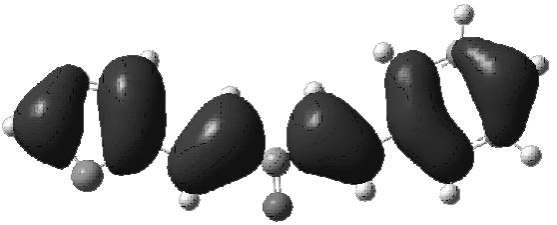
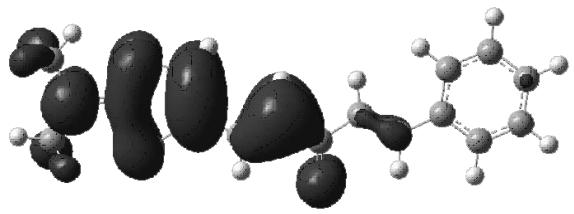
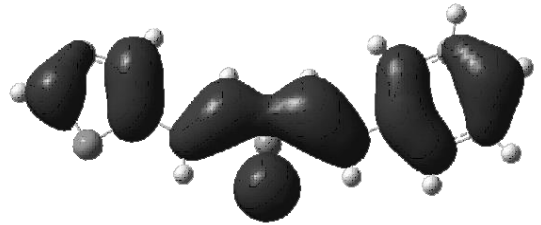
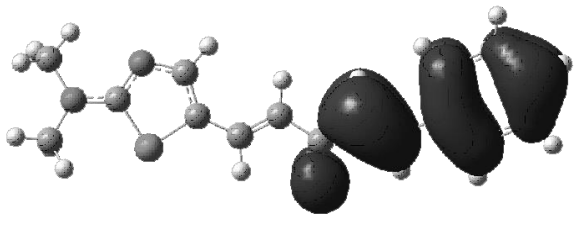


Рис. 3.9 Енергетична діаграма спектрально активних молекулярних орбіталей структур **21a** ($R_2 = R_3 = H$), **21** ($R_2 = N(CH_3)_2$, $R_3 = H$), **27** ($R_2 = N(CH_3)_2$, $R_3 = OCH_3$), **30** ($R_2 = N(CH_3)_2$, $R_3 = NO_2$).

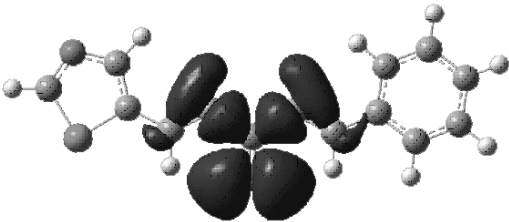
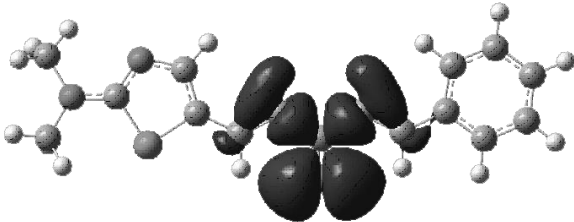
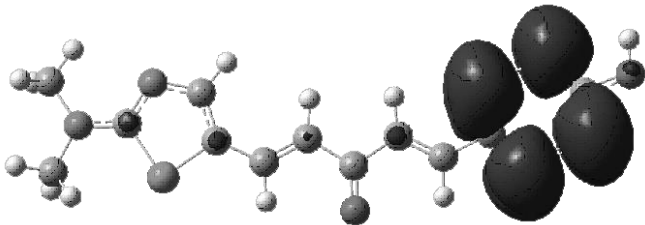
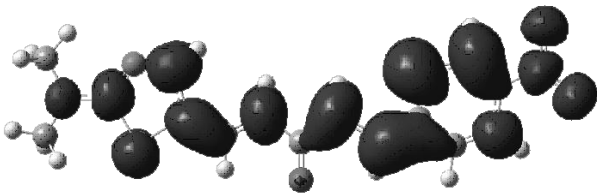
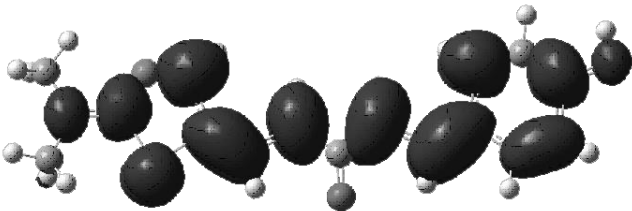
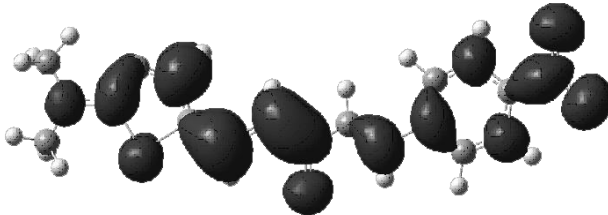
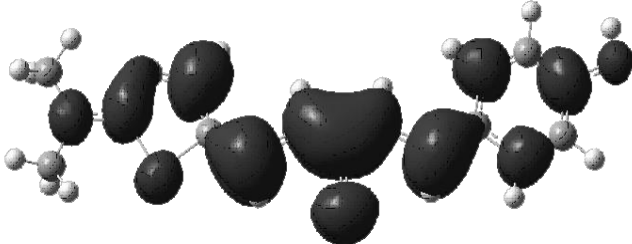
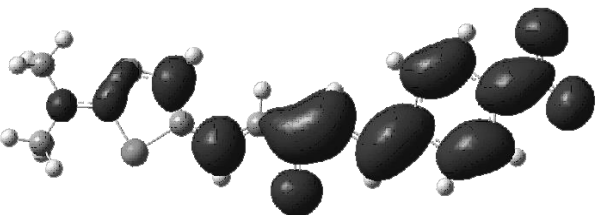
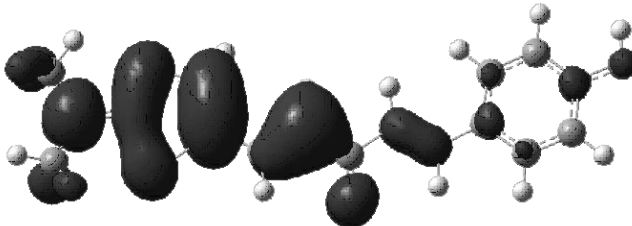
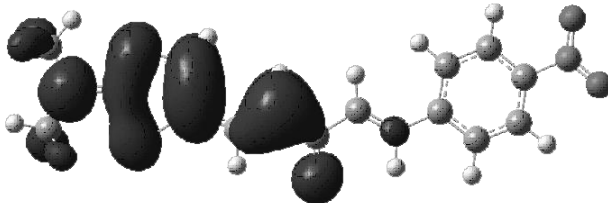
Локалізація оптично активних молекулярних орбіталей 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів **21**, **27**, **30**, а також модельної сполуки **21a** представлена нижче (табл. 3.6).

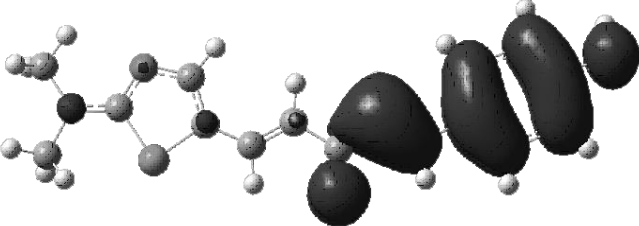
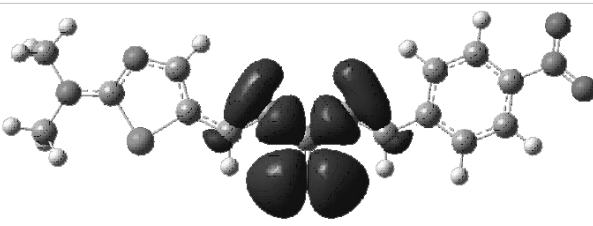
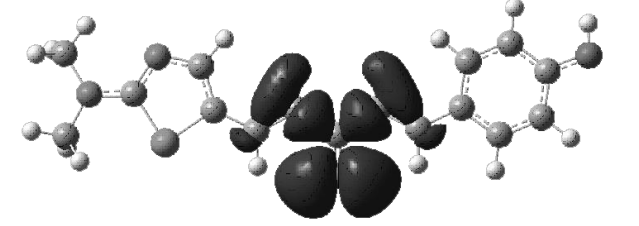
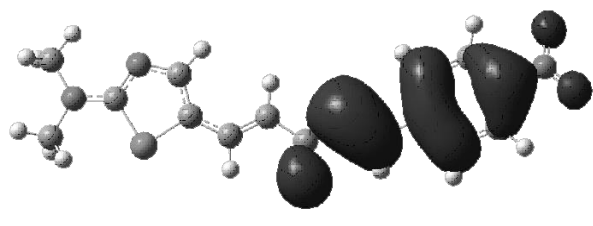
Таблиця 3.6

Локацізація оптично активних МО 1-феніл-5-тіазолілпентадієнонів **21a**, **21**,
27, **30**

Сполука 21a (R2 = R3 = H)	Сполука 21 (R2 = N(CH ₃) ₂ , R3 = H)
<i>1</i>	<i>2</i>
	
-0.52 eV ϕ_3'	-0.27 eV ϕ_3'
	
-1.47 eV ϕ_2'	-1.01 eV ϕ_2'
	
-2.67 eV ϕ_1'	-2.12 eV ϕ_1'
	
-6.40 eV ϕ_1	-5.31 eV ϕ_1
	
-6.53 eV ϕ_2	-6.18 eV ϕ_2

Продовження таблиці 3.6

1	2
	
-6.78 eB ϕ_3	-6.31 eB ϕ_3
Сполука 27 (R2 = N(CH ₃) ₂ , R3 = OCH ₃)	Сполука 30 (R2 = N(CH ₃) ₂ , R3 = NO ₂)
	
-0.35 eB ϕ_3'	-1.03 eB ϕ_3'
	
-0.87 eB ϕ_2'	-2.04 eB ϕ_2'
	
-2.07 eB ϕ_1'	-2.86 eB ϕ_1'
	
-5.25 eB ϕ_1	-5.55 eB ϕ_1

1	2
	
-5.77 eV φ_2	-6.64 eV φ_2
	
-6.20 eV φ_3	-6.78 eV φ_3

Аналіз характеру локалізації молекулярних орбіталей показує, що заповнена орбіталь φ_3 у структур **21a**, **21**, **27** і орбіталь φ_3 у структури **30** локалізовані на карбонільній групі. Введення електронодонорної диметиламіногрупи в тіазольний цикл призводить до підвищення енергії цієї орбіталі, а введення акцептора – нітрогрупи має протилежний ефект і знижує енергію молекулярної орбіталі до вихідного значення.

Вакантна орбіталь φ_3' (структури **21a**, **21**, **27**) і φ_4' (структура **30**) є молекулярною орбіталлю орто/мета типу арильного фрагменту. Ідентичні за будовою вакантні орбіталі φ_2' (структури **21a**, **21**, **27**) і φ_3' (структура **30**) делокалізовані по всій молекулі. Даний факт вказує на збільшення в збудженому стані порядків зв'язку між атомами Карбону карбонільної групи і вінільного та тіазоліденового фрагментів, що призводить до нівелювання ефекту крос-спряження і збільшення електронної взаємодії між тіазольним і арильним циклами. Як видно з енергетичної діаграми для сполуки **27** (рис. 3.9), введення диметиламіногрупи до тіазольного циклу приводить до підвищення енергій молекулярних орбіталей φ_3' (φ_4') і φ_2' (φ_3'), а введення нітрогрупи до арильного фрагменту має протилежний ефект – зниження енергій МО.

Аналогічну делокалізовану будову має вакантна орбіталь ϕ_1' (структури **21a**, **21**, **27**) і ϕ_2' (структура **30**). На відміну від інших раніше згаданих вакантних МО, ця орбіталь менш чутлива до введення нітрогрупи до арильного фрагменту.

На окрему увагу заслуговують заповнені орбіталі ϕ_1 і ϕ_2 , а також нижня вакантна МО структури **30**.

Як видно з таблиці 3.6, МО ϕ_1 і ϕ_2 у структури **21a** мають делокалізовану будову, хоча через наявність крос-спряження вони повинні бути локальними – знаходитися на неспряжених вінільному або тіазоліденовому фрагментах. Наявність делокалізації МО в даному випадку не є свідченням порушення крос-спряження, а зумовлено близькими енергіями ϕ_1 і ϕ_2 – всього 0,13 еВ, що призводить до ефекту «змішування» орбіталей. Даний ефект добре помітний (рис. 3.9).

При введенні у тіазольний або арильний цикли замісників, енергетична різниця між ϕ_1 і ϕ_2 збільшується. В результаті, в разі структур **21**, **27**, **30** помітно, що вища заповнена молекулярна орбіталь (ВЗМО) ϕ_1 локалізована на тіазоліденовому фрагменті, а наступна орбіталь ϕ_2 – на вінільному фрагменті. Введення електронодонорної диметиламіногрупи в тіазольний цикл підвищує енергію відповідної орбіталі – ϕ_1 , а введення електроноакцепторної нітрогрупи в арильний фрагмент, приводить до зниження енергії «вінільної» орбіталі ϕ_2 (тому у структури **30** ця орбіталь має нижчу енергію, ніж орбіталь карбонільної групи і відзначена як ϕ_3 (рис. 3.9).

Окремий інтерес викликає «нова» молекулярна орбіталь ϕ_1 у нітросполуки. На відміну від структур **21a**, **21**, **27** ця орбіталь не є делокалізованою, а розташована на вінільному фрагменті і в значній мірі локалізована на нітрогрупі. Порівняння даної молекулярної орбіталі з будовою аналогічних орбіталей інших нітросполук показує, що ϕ_1 сполуки **30** є МО нітрогрупи, що є поширеною на весь вінільний фрагмент завдяки дії мезомерного ефекту.

Розуміння природи і локалізації спектрально активних молекулярних орбіталей дозволяє описати природу довгохвильових електронних переходів і поведінку відповідних смуг в спектрах поглинання та флуоресценції.

Параметри електронних переходів в теоретичних спектрах поглинання представлені нижче (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Параметри електронних переходів сполук 21a, 21, 27, 30

Перехід	Параметри	21a	21	27	30
I	λ , нм	407	460	454	563
	ν , cm^{-1}	24570	21740	22025	17760
	f	≈ 0	≈ 1	≈ 1	0.469
	S.I.	$0.70 \chi^2_{3-1'}$	$0.70 \chi^2_{1-1'}$	$0.70 \chi^2_{1-1'}$	$0.71 \chi^2_{1-1'}$
II	λ , нм	380	400	395	425
	ν , cm^{-1}	26345	25000	25315	23530
	f	≈ 1	≈ 0	≈ 0	≈ 0
	S.I.	$0.70 \chi^2_{1-1'}$	$0.70 \chi^2_{3-1'}$	$0.70 \chi^2_{3-1'}$	$0.65 \chi^2_{2-1'}$
III	λ , нм	340	342	370	407
	ν , cm^{-1}	29405	29240	27025	24570
	f	0.048	0.460	0.242	0.798
	S.I.	$0.69 \chi^2_{2-1'}$	$0.64 \chi^2_{2-1'}$	$0.68 \chi^2_{2-1'}$	$0.68 \chi^2_{1-2'}$
IV	λ , нм	313	311	307	345
	ν , cm^{-1}	31960	32155	32575	28985
	f	≈ 0	0.065	0.101	0.492
	S.I.	$0.69 \chi^2_{4-1'}$	$0.64 \chi^2_{1-2'}$	$0.68 \chi^2_{1-2'}$	$0.66 \chi^2_{3-1'}$

Як видно з таблиці, довгохвильовий перехід Ψ_1 в спектрі поглинання в незаміщеній сполуці **21a** відбувається між «карбонільною» орбіталлю ϕ_3 і незв'язуючою молекулярною орбіталлю ϕ_1' . Даний перехід по природі є переходом $\pi\pi^*$ типу, тому він є забороненим, його сила осцилятора дорівнює нулю, а відповідна смуга в спектрі поглинання відсутня. Також для сполуки **21a** має бути відсутня флуоресценція в зв'язку з високою швидкістю інтеркомбінаційної конверсії $S_{1, \pi\pi^*} \rightarrow T_{i, \pi\pi^*}$. Положення $\pi\pi^*$ переходу майже не залежить від замісників в тіазольному і арильному циклах.

Перехід Ψ_2 між орбіталями ϕ_1 і ϕ_1' має $\pi\pi^*$ природу і високу інтенсивність, оскільки його розрахована сила осцилятора близька до одиниці. Перехід Ψ_3 , також $\pi\pi^*$ типу, відбувається між орбіталями ϕ_2 і ϕ_1' і має більш низьку силу осцилятора, ніж Ψ_2 . Оскільки МО ϕ_2 , ϕ_1 і ϕ_1' делокалізовані по всій молекулі

сполуки **21a**, переходи Ψ_2 і Ψ_3 не супроводжуються внутрішньомолекулярним переносом заряду і істотною зміною дипольного моменту при збудженні.

Введення диметиламіногрупи в тіазольного цикл приводить до істотного збільшення енергії орбіталі ϕ_1 , що приводить до зменшення різниці енергій незв'язуючої молекулярної орбіталі і ВЗМО, а отже, до зниження енергії переходу, описуваного конфігурацією $\chi_{1-1'}$. В результаті у структури **21** (у порівнянні зі структурою **21a**) спостерігається батохромний зсув переходу $\phi_1 \rightarrow \phi_1'$ від 380 до 460 нм, а також інверсія електронних переходів: $\pi\pi^*$ перехід стає другим за енергією – Ψ_2 , а $\pi\pi^*$ перехід $\phi_1 \rightarrow \phi_1'$ – першим Ψ_1 . Як випливає з таблиці 3.6, електронний перехід відбувається з орбіталі, локалізованої на тіазоліденовому фрагменті, на делокалізованих МО ϕ_1' , в результаті чого цей перехід супроводжується перенесенням заряду в напрямку від тіазоліденового фрагменту на вінільний фрагмент молекули.

Перехід Ψ_3 відбувається з МО ϕ_2 , локалізованої на вінільному фрагменті, на делокалізовану орбіталь ϕ_1' . В результаті даний перехід супроводжується перенесенням електронної густини з вінільного на тіазоліденовий фрагмент, тобто в напрямку протилежному такому в Ψ_1 . При переході від структури **21a** до структури **21** енергія переходу Ψ_3 не змінюється, оскільки в обох структурах вінільний фрагмент не піддається електронному впливу замісників.

Якщо ввести в вінільний фрагмент молекули метоксигрупу (тобто перейти від структури **21** до структури **27**) енергія електронного переходу Ψ_1 не змінюється, оскільки обидві структури мають в тіазоліденовому фрагменті однаковий замісник – диметиламіногрупу. Однак в цьому випадку зростає енергія «вінільної» орбіталі, і енергія переходу Ψ_3 знижується. Відповідна смуга поглинання зсувається з 340 до 370 нм.

Підсумовуючи одержані результати, можна зробити наступний висновок – згідно з розрахунками спектри поглинання **21a**, **21** і **27** повинні мати в довгохвильовому діапазоні дві інтенсивні смуги, що відповідають переходам Ψ_1 (Ψ_2 у **21a**) і Ψ_3 . Введення електронодонорного замісника в тіазоліденовий фрагмент повинно приводити до батохромного зсуву довгохвильової смуги, а

введення замісника аналогічної природи у вінільний фрагмент – до батохромного зсуву короткохвильової смуги. Оскільки у структур **21** і **27** перехід Ψ_1 має $\pi\pi^*$ природу, для відповідних сполук можна очікувати наявність флуоресценції.

Введення нітрогрупи у вінільний фрагмент приводить не тільки до значного зниження енергії МО даного фрагмента, але й, в меншій мірі, енергії МО, локалізованої на тiazоліденовому фрагменті (рис. 3.9). Це приводить до підвищення енергій обох інтенсивних переходів і зміщення відповідних смуг поглинання: довгохвильової – від 454 до 407 нм, короткохвильової – від 370 до 345 нм. Внаслідок цього змінюється черговість переходів в спектрах: при переході від структури **21** до структури **30** Ψ_1 стає третім за енергії – Ψ_3 , а Ψ_3 – четвертим Ψ_4 .

Крім двох згаданих інтенсивних переходів в спектрі **30** з'являється новий інтенсивний довгохвильовий перехід Ψ_1 з « нової » ВЗМО нітрогрупи ϕ_1 (рис. 3.9) на делокалізовану орбіталь ϕ_1' .

Таким чином, спектр поглинання нітросполуки **30** має в довгохвильовій області більш складну структуру і складається з трьох смуг. При цьому довгохвильова смуга Ψ_1 , обумовлена наявністю нітрогрупи, повинна відрізнятися за природою від інших інтенсивних смуг і проявляти високу чутливість до полярності середовища. Оскільки «перехід нітрогрупи» Ψ_1 має вдвічі нижчу силу осцилятора, ніж перехід Ψ_3 , поведінка смуги випромінювання **30** має відрізнятися від поведінки смуг випромінювання структур **21** і **27**.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Формування піразолінового циклу у реакції циклоконденсації асиметричних 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів з гідразином відбувається в бік арильного фрагменту незалежно від характеру замісників. Атом галогену в положенні 4 тіазольного циклу є ефективним фактором, який регулює регіоселективність процесу циклоконденсації.

2. Квантово-хімічне моделювання процесу циклізації, яке включало виявлення структури можливих перехідних станів, дозволяє дійти висновку, що його регіоселективність регулюється кінетично, тоді як термодинамічна стабільність можливих ізомерних продуктів мала майже однаковий порядок.

3. Теоретичний аналіз спектральних властивостей структур тіазоловмісних пента-1,4-дієн-3-онів дозволяє дійти висновку, що спектри поглинання досліджуваних асиметричних ненасичених систем повинні мати в довгохвильовому діапазоні дві інтенсивні смуги.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікації здобувача (120, 122, 124, 159-161).

РОЗДІЛ 4

1,3-ДІАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ НА ОСНОВІ 5-ФОРМІЛТІАЗОЛУ

Засновником ряду 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтiazолу можна вважати 5-формілтiazол. Положення 2 і 4 заміщені атомами Гідрогену. Сигнали протонів положень 2 і 4 характеризуються хімічними зсувами 9.25 і 8.43 м.ч. відповідно. В літературі представлено ряд тiazоловмісних сполук з різноманітними цікавими властивостями.

Так, наприклад, в роботі (162) описано перспективні тріазольні дендримери з їх цікавими фотофізичними та електрохімічними властивостями.

Окрему позицію серед тiazольних похідних займають сполуки із біологічною активністю. Так, авторами (163) на базі тiazольних аналогів халкону одержано похідні флавону, що досліджено на протиракову активність. Такі сполуки ряду тiazоловмісних флавонів охарактеризовано як достатньо ефективні та запропоновано для подальшої розробки нових цитотоксичних протиракових препаратів.

Іншими авторами (164) на основі α,β -ненасичених кетонів одержано тiazоловмісні 1-форміл-, 1-ацетил- та 1-арилпіразоліни та досліджено на їх біологічну дію. Різні представники тiazоловмісних піразолінів показали активність доволі широкого спектру: фунгіцидну, антибактеріальну, гемолітичну та антипротозойну дію.

Продемонстровано також біологічну активність різноманітних азолів на основі тiazолу (165). Дослідниками проведено скринінг їх антибактеріальних властивостей на серії таких біологічних форм, як *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris* та *Escherichia coli*. Варто зазначити, що окремі похідні показали дуже високу здатність до зв'язування радикалів, що чудово продемонстровано на прикладі дії тiazолів на 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил – агент для моніторингу абсорбції вільних радикалів.

Самі ж тiazоловмісні аналоги халконів показують біологічну активність. Так, авторами в роботі (166) їх охарактеризовано як перспективні ліганди для визначення β -амілоїдних бляшок в головному мозку.

Серед поліядерних ароматичних сполук, що містять тiazольний структурний фрагмент (тріазоло[1,5-*a*]піримідини, піримідо[1,2-*a*]бензімідазоли тощо), є також перспективні фунгіцидні та бактерицидні препарати (167) та сполуки, які мають протизапальну та протиракову дію.

Варто відзначити, що усі вищевказані сполуки одержано на основі карбоніл-тіазолів та їх похідних, α,β -ненасичених кетонів. Таким чином було синтезовано відповідні піразоліни, піразоли, оксазоли, ізоксазоли, дикетони та інші перспективні сполуки.

Класичними та доволі зручними підходами до синтезу тiazольного кільця є відомі реакції циклоконденсації. У роботі (168) було представлено синтетичний підхід до циклоконденсації тiazольного ядра, виходячи з тіосемікарбазидів. Вихідні тіосемікарбазиди було конденсовано із 3-галогенілпентан-2,4-діонами, що дозволило одержати тіазоли, функціоналізовані за положеннями 2,4 та 5 тiazольного циклу.

Іншим методом є циклоконденсація тіосечовини з різними агентами. Так, авторами (165) було одержано відповідні 2-аміно-4-ацетил похідні, які через проміжну стадію утворення аналогів халкону було модифіковано за декількома паралельними напрямками: у піразоліни, піразоли, оксазоли, ізоксазоли, тощо.

Одним із класичних підходів до α,β -ненасичених кетонів є конденсація Кляйзена-Шмідта. За цією реакцією авторами роботи (113) було одержано ряди α,β -ненасичених кетонів на основі 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтiazолу, описано їх фізико-хімічні та спектральні властивості. Аналогічно авторами (163) було синтезовано похідні халкону на основі 2-гідроксиацетофенону із подальшою циклізацією у відповідні флавони.

Ацетильні похідні можуть бути введені у конденсацію з естерами з одержанням відповідних дикетонів (169). Останні в умовах конденсації з похідними гідразину, як, власне й вищезгадані аналоги халкону (167),

перетворюються у відповідні похідні піразолу, при цьому дозволяють оминати стадію одержання проміжних піразолінів. Це відкриває можливість підвищення сумарного виходу обговорюваного багатостадійного процесу. Одержані таким чином похідні піразолу було досліджено на предмет інгібуючої здатності стосовно 15-ліпоксигенази. Варто зазначити, що N-арилпіразоли виявили достатньо високу селективність та проявили себе також і як перспективні подвійні інгібітори циклооксигенази.

Одним із шляхів синтезу нітрогеновмісних гетероциклічних сполук є гетероциклізація похідних халкону за участю відповідних бінуклеофільних реагентів. Класичним підходом цього типу є конденсація халконів з формамідом, яка приводить до утворення піримідинового ядра (170). Трохи пізніше (171) було показано, що аліфатичні ненасичені карбонільні сполуки є також достатньо зручними вихідними сполуками для реакцій циклоконденсації з різноманітними амідами. Одержані ряди сполук проявляють протиракову та протизапальну дію, порівняною з відомими медичними препаратами колхіцином та комбрестатином (172). Авторами роботи (173) на базі α,β -ненасичених кетонів було одержано ряди піразолінових, піридинових та піримідинових аналогів 1,3,5-тріазину, які були досліджені на антибактеріальну активність. При цьому найкращі результати у межах дослідженої серії сполук продемонстрували піримідинові похідні.

Модифікований підхід до гетероциклізації описано авторами (174): при взаємодії гуанідину з α,β -ненасиченими кетонами ними були, одержані 2-амінопіримідини – сполуки з оптичними властивостями. В роботі (175) було запропоновано ефективний синтетичний шлях через конденсацію амідинів з ненасиченими аліфатичними карбонільними сполуками, який може приводити до одержання як відповідних піримідинів, так і імідазолів на їх основі. Варто зазначити, що подібні діазагетероцикли є зручними білдинг-блоками за рахунок введення на перших стадіях аміногрупи, тимчасовий хімічний захист якої є критичним за умов усіх зазначених перетворень. В роботах (172, 176) описано альтернативний підхід до синтезу піримідинового кільця з використанням

гетероциклічних полікислот а також запропоновано вірогідний механізм такої циклоконденсації.

Особливе місце серед перспективних матеріалів на основі нітрогеновмісних гетероциклічних сполук займають тiazольні похідні бензімідазолу. Тiazольний аналог, 2-(тіазол-4-іл)бензімідазол, вже більш, як півстоліття випускається під комерційною назвою тіабендазол. Він є прекрасним консервантом, протигрибковим препаратом та антипаразитарним засобом. Вперше його біологічну активність було охарактеризовано ще у 1961 році (177). Нещодавно (178) і тіабендазол, і його N-метильний аналог було досліджено як ліганди при комплексоутворенні з іонами Іридію (III). Було визначено їх електрохімічні та фотофізичні властивості, а утворені комплекси запропоновано як електролюмінесцентні матеріали.

В роботах (179-180) авторами досліджено інгібуючі властивості тіабендазолу та його конгенерів відносно метіонін амінопептидази *Escherichia coli*. Авторами роботи (181) продемонстровано їх високу антипаразитарну активність на прикладі інгібування інозин-5'-монофосфат дегідрогенази паразита *Cryptosporidium parvum*. Іншими авторами (182) також продемонстровано протизапальні властивості ряду тіазоловмісних бензімідазолів.

Нами запропоновано декілька синтетичних підходів до одержання нових сполук на основі 5-формілтiazолу. По-перше, це конденсація Кляйзена-Шмідта, класичний метод синтезу α,β -ненасичених кетонів, останні, в свою чергу, відкривають широкі можливості подальшої їх хімічної модифікації за пропенонівим фрагментом.

4.1 Методологія одержання тіазоліл-заміщених пропенонів та α,β -дибромпропанонів

На першому етапі було здійснено синтез тiazольного аналога халкону на базі 5-формілтiazолу та 4-Br-ацетофенону за методом Кляйзена-Шмідта. 5-Формілтiazол **45** за умов лужного каталізу було введено в реакцію із 4-Br-

ацетофеноном в спиртовому середовищі із одержанням відповідного α,β -ненасиченого кетону **46** (схема 4.1).

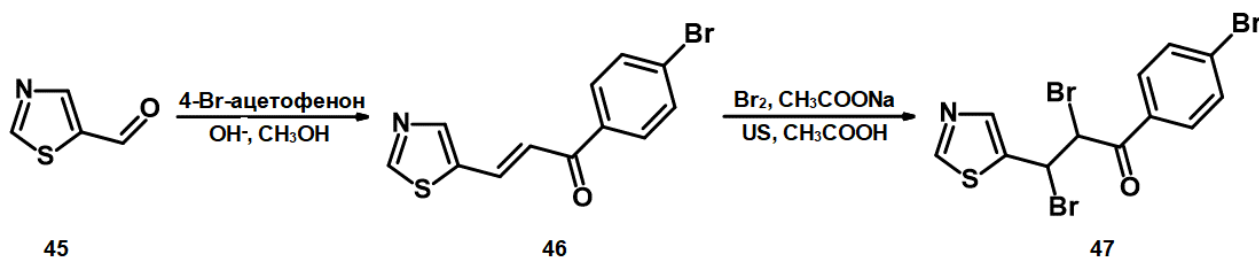


Схема 4.1

Конденсація Кляйзена-Шмідта, яку було застосовано до 5-формілтiazолу **45** та 4-Br-ацетофенону проходила доволі стандартно, хоча природа тiazольного циклу, його реакційна здатність та, навіть, можливість розкриття за певних умов, ускладнюють перебіг реакції з метилен-активними сполуками за умов лужного каталізу. α,β -Ненасичений кетон **46** було одержано з високим виходом.

Для суттєвого розширення ряду можливих шляхів модифікації тiazоловмісних сполук на базі 5-формілтiazолу наступним кроком було здійснено перетворення пропенону **46** за кратним зв'язком. Тому одержаний аналог халкону **46** було введено у взаємодію з бромом, що привело до одержання відповідного диброміду **47** за модифікованою методикою бромовання (схема 4.1).

На стадії синтезу дибромопохідного **47** на основі кетону **46**, було зроблено декілька спроб проведення реакції у класичних умовах: як у CCl_4 , так і в CH_3COOH за методиками (183). Реакція бромовання не завжди проходила без проблем: в реакції у CCl_4 було важко досягти повної конверсії вихідного пропенону та повноцінного одержання дибром-заміщеного продукту. Реакції у CH_3COOH також призводили до утворення суміші продуктів: монобромпропенону ($\alpha\text{-Br}$) та дибромпропанону. Спроби досягти повноти бромовання за кратним зв'язком та одержання виключно дибром-заміщеного продукту призводили до утворення низки побічних сполук. Більш жорсткі умови реакції призводили до осмолення та утворення сольової форми (гідроброміду) $\alpha\text{-Br}$ -похідної. Були зроблені спроби провести нейтралізацію сольової форми, але

її реакційна здатність виявилася недостатньо для взаємодії з класичними основами: триетиламіном, NaHCO_3 , піридином, тощо. Для синтезу цільового продукту було задіяно принцип ультразвукової активації за кімнатної температури в оцтовій кислоті із безпосереднім додаванням основи, ацетату натрію, у реакційне середовище. У цьому випадку вдалося одержати цільовий продукт майже з кількісним виходом, без вмісту домішок побічних продуктів.

Одержанням α,β -дибромпропанону **47** була доведена можливість синтезу систематичних рядів похідних ненасичених кетонів на основі 5-формілітіазолу **45**, які не містять замісників у положеннях 2 і 4, без бромовання тіазольного кільця.

Основні фізико-хімічні характеристики та результати ЯМР ^1H досліджень, за якими охарактеризовано природу пропенонового та пропанонового фрагментів, синтезованих тіазоловмісних пропенону **46** та 2,3-дибромпропанону **47** наведені нижче (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Основні фізико-хімічні характеристики сполук **46** і **47**

Продукт	Хімічний зсув, м. ч.		КССВ ($\text{H}_\alpha - \text{H}_\beta$), Гц	Брутто- формула	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Вихід продукту, %
	H_β	H_α				
46	8.02	7.65	15.3	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrNOS}$	133-135	84.7
47	6.65	6.35	10.9	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_3\text{NOS}$	142-143	96.7

Як видно з таблиці, хімічні зсуви та константи спін-спінової взаємодії протонів кратного зв'язку, за якими охарактеризовано пропенон **46**, є типовими для рядів α,β -ненасичених кетонів – халконів. При введенні двох атомів Брому в положення 2 і 3 пропенонового фрагменту спостерігається зсув сигналів протонів в сильні поля та суттєве зменшення відстані між H_α і H_β , що видно із різниці

КССВ протонів вихідного пропенонового та одержаного пропанонового фрагментів (15.3 і 10.9 Гц відповідно).

Нами також було запропоновано α,β -ненасичений кетон **46** як реагент для реакцій циклоконденсації із одержанням тіазоловмісних 1,3-діагетероциклічних сполук, цікавих як з боку їх фізико-хімічних властивостей, так і з боку їх різноманітного впливу на біологічні об'єкти (171-176).

На даному етапі стало необхідним одержання 1,3-бінуклеофілів для введення їх у реакції з пропеноном **46**, а саме α -аміноамідинів, як зручних реагентів для реакцій циклоконденсації.

4.2 Методологія одержання α -аміноамідинів, як агентів для реакцій гетероциклізації

Амідини є добре відомими реагентами, що застосовуються для одержання гетероциклічних сполук, а також використовуються як реагенти в численних процесах циклоприєднання.

Такі сполуки застосовуються для одержання піримідинів та імідазолів, що показано в роботі (184). Авторами запропоновано перетворення з одержанням діагетероциклів через процес циклоконденсації амідинів з β -кетоестерами за умов ультразвукової активації.

Нещодавно (185) також було запропоновано ефективний та зручний підхід до синтезу піримідинів із застосуванням каталізу під дією Купруму та [3 + 3] анелювання амідинів із застосуванням 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин 1-оксиду у взаємодії із насиченими кетонами. Цей метод дозволяє доволі легко одержувати піримідини шляхом низки каскадних перетворень: окиснювальної дегідрогенізації, анелювання та окиснювальної ароматизації.

Діагетероциклічні сполуки цікаві з різних наукових аспектів. Авторами в роботі (186) показані різні методи одержання діагетероциклічних сполук, описані фізико-хімічні властивості, що відкривають досить багато перспектив із практичного застосування таких сполук. Так, переважна більшість біологічно

активних сполук є гетероциклами. Широкий спектр застосування діазагетероциклів представлено в огляді (187).

Варто додати, що діазагетероциклічні сполуки мають значний потенціал як сучасні функціональні матеріали. Наприклад, авторами (188) запропоновано заміщені піримідини як інструмент для дослідження неферментативної посттрансляційної модифікації білків. Іншими авторами (189) матеріали на основі азагетероциклів запропоновані як високоефективні фосфоресцентні органічні світлодіоди з низьким рівнем робочої напруги. В роботі (190) автори відкривають шляхи модифікації існуючих матеріалів (нанотрубок, природних та синтетичних полімерів тощо) за допомогою багатокomпонентних реакцій за участю нітрогеновмісних гетероциклічних сполук.

Також діазагетероцикли є об'єктом вивчення з точки зору їх біологічної активності. Комерційні медичні препарати триметоприм, сульфадіазин, іматиніб та багато інших є похідними піримідину (191). Авторами (192) вивчено 2-тіоксопіримідинові похідні на предмет їх антибактеріальної та противірусної активності, а також деякі представники даного ряду запропоновано як перспективні протиракові агенти. В огляді (193) описано N-(гет)арильні похідні імідазолу, як інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2) та карбонат дегідратази, сполуки із протитуберкульозною активністю, різні інгібітори кінази тощо. Окрему варто виділити роботу (194), що присвячено виключно огляду різного роду біологічної активності та практичного застосування як фармацевтичних препаратів гетероциклічних сполук, зокрема діазагетероциклів. Автором висвітлено такі типи біологічної дії, як протигрибкова, протизапальна, антибактеріальна, протисудомна, протиалергійна, протиракова активність тощо.

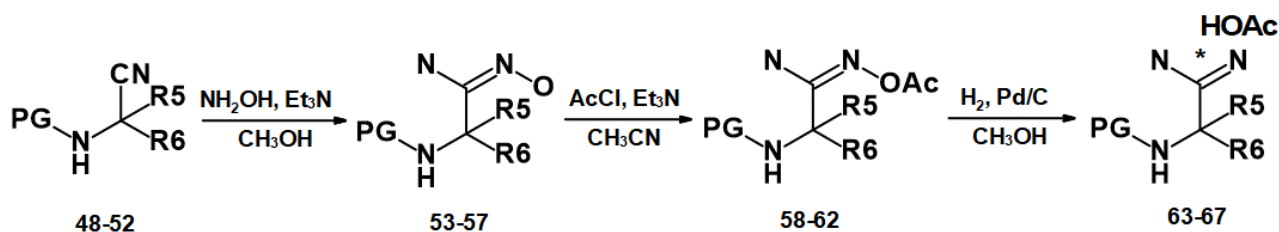
На даному етапі завданням було розробити на основі відомих синтетичних процедур (195) метод синтезу N,N'-незаміщених α -аміноамідинів та вивчити шляхи їх подальшої модифікації для синтезу нових перспективних гетероциклічних сполук.

Ми запропонували та оптимізували зручний та доступний шлях для синтезу раніше не описаних α -аміноамідинів починаючи із N-захищених

амінонітрилів, які можна легко одержати за раніше описаними методами (196-197). Так, α -амінонітрили одержують з карбонільних сполук за реакцією Штрекера або послідовним одержанням проміжних ціангідринів з наступною дією на субстрат амоніаком із одержанням відповідних амінонітрилів. Тут важливо зауважити, що аміногрупа є доволі чутливою до різного роду хімічних перетворень, які застосовуються до ціаногрупи, тому є доцільним введення захисної групи до аміногрупи.

Нами було застосовано два різні типи захисних груп: *трет*-бутоксикарбонільної групи (Boc) та метилсульфонільної групи (Ms), виходячи з їх стійкості до різного характеру реакційного середовища.

На основі одержаних за методами (196-197) амінонітрилів **48-52** було здійснено низку хімічних перетворень, що включає постадійний синтез відповідних амідоксимів **53-57**, їх О-ацетильних похідних **58-62** та цільових об'єктів для подальших хімічних перетворень – амідинів **63-67**, що одержано у формі солей – ацетатів (схема 4.2).



R5 = H (51-52, 56-57, 61-62, 66-67), CH₃ (48-50, 53-55, 58-60, 63-65)

R6 = CH₃ (48, 50, 53, 55, 58, 60, 63, 65), C₂H₅ (49, 51, 54, 56, 59, 61, 64, 66), C(CH₃)₃ (52, 57, 62, 67)

PG = SO₂CH₃ (48, 53, 58, 63), Boc (49-52, 54-57, 59-62, 64-67)

Схема 4.2

Усі проміжні сполуки було ідентифіковано та охарактеризовано їх фізико-хімічні властивості.

Вихідні амінонітрили **48-52** було введено в реакцію з гідроксиамін гідрохлоридом за присутності основи – триетиламіну в середовищі метанолу.

Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих проміжних амідоксимів **53-57** наведені нижче (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Основні фізико-хімічні характеристики сполук **53-57**

Продукт	PG	R5	R6	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід продукту, %
53	Ms	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	171-172	61
54	Boc	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	187	90
55	Boc	CH ₃	CH ₃	C ₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	164	97
56	Boc	H	C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	180-181	97
57	Boc	H	C(CH ₃) ₃	C ₁₁ H ₂₃ N ₃ O ₃	207	92

Стадія одержання амідоксимів не викликала будь-яких труднощів, за винятком одержання сполуки **53**. Як видно з таблиці, вихід продукту для даного амідоксиму значно менший за вихід Boc-аналогів **54-57**, що пов'язано з необхідністю більш ретельної очистки від домішок складно ідентифікованих побічних продуктів. Такий результат пов'язаний із наявністю сульфамідної групи, що може вступати у взаємодію з гідроксиламіном і давати побічні продукти.

На основі одержаних амідоксимів **53-57** було одержано їх О-ацетильні похідні **58-62** шляхом ацилювання оксимної групи ацетилхлоридом в присутності основи – триетиламіну як агенту, зв'язуючого хлоридну кислоту.

Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих проміжних О-ацетильних амідоксимів **58-62** наведені нижче (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Основні фізико-хімічні характеристики сполук **58-62**

Продукт	PG	R5	R6	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід продукту, %
58	Ms	CH ₃	CH ₃	C ₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	188-189	85
59	Boc	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₃ N ₃ O ₄	217-218	92
60	Boc	CH ₃	CH ₃	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	197	91
61	Boc	H	C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	212	93
62	Boc	H	C(CH ₃) ₃	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ O ₄	223	92

Реалізація синтезу на даній стадії також не викликала труднощів. З таблиці видно, що усі продукти даного типу було одержано з відносно високими виходами, беручи до уваги можливість проблем на етапі ізоляції продукту **58**.

Наступним і водночас ключовим етапом даного синтетичного підходу є процедура гідрогенізації О-ацетильних амідоксимів **58-62** воднем в середовищі метанолу у присутності паладієвого каталізатора за раніше описаним методом (198-199).

Слід зазначити, що спроби здійснити пряме відновлення амідоксимів **53-57** до аміноамідинів **63-67** були невдалими, хоча такі перетворення для амідинів були описані раніше в літературі (200-205). Імовірно, застосування такого підходу для ряду сполук **53-57** неможливе, яке полягає в дезактивації паладієвого каталізатора іонами вихідних сполук. Таким чином було додатково захищено оксимну групу сполук **53-57** за допомогою введення ацетильної групи.

Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих α-аміноамідинів **63-67** наведені нижче (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Основні фізико-хімічні характеристики сполук 63-67

Продукт	PG	R5	R6	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід продукту, %
63	Ms	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S * C ₂ H ₄ O ₂	184-185	87
64	Boc	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ * C ₂ H ₄ O ₂	231-232	85
65	Boc	CH ₃	CH ₃	C ₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ * C ₂ H ₄ O ₂	186-187	96
66	Boc	H	C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ * C ₂ H ₄ O ₂	175-177	93
67	Boc	H	C(CH ₃) ₃	C ₁₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ * C ₂ H ₄ O ₂	189-190	96

Як видно з таблиці, усі представники ряду синтезованих α -аміноамідинів **63-67** одержані з високими виходами незалежно від замісників R5 і R6 та від характеру захисної групи.

Таким чином, на даному етапі роботи було розроблено та продемонстровано зручний та відносно дешевий підхід до одержання таких перспективних 1,3-бінуклеофілів, як α -аміноамідини, з точки зору їх синтетичного функціоналу.

Для дослідження фізико-хімічних властивостей одержуваних 1,3-діазагетероциклів на основі α -аміноамідинів було запропоновано розширити ряд 1,3-бінуклеофілів, що включає замісники не тільки ациклічної аліфатичної природи, але і аліциклічного та гетероциклічного характеру. Таким чином, за аналогічною синтетичною схемою (схема 4.2) були одержані α -аміноамідини **68-70** на основі етанолу, циклобутанону та оксолан-3-ону.

Такі α -аміноамідини **68-70** можна представити у загальному вигляді, що зображено нижче (рис. 4.1).

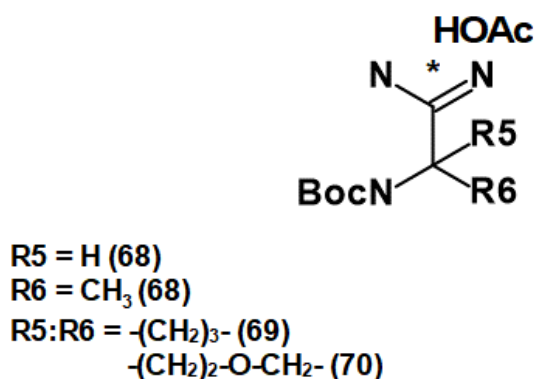


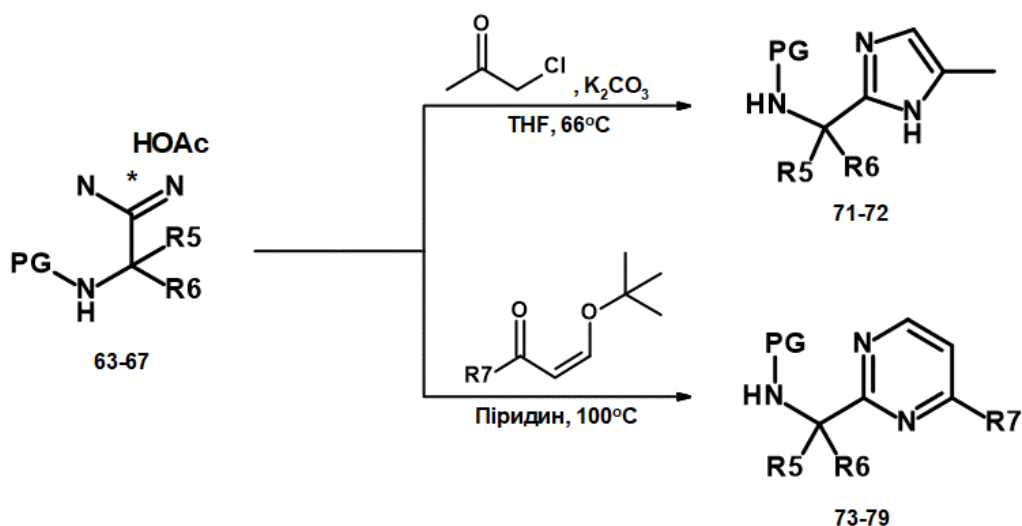
Рис. 4.1 Загальна формула одержаних сполук **68-70**.

Для демонстрації функціоналу α -аміноамідинів **63-67** на наступному етапі роботи було запропоновано декілька шляхів синтетичної модифікації 1,3-бінуклеофілів із одержанням різних 1,3-діазагетероциклічних систем шляхом міжмолекулярної циклоконденсації α -аміноамідинів із серією альдегідів і кетонів.

4.2.1 α -Аміноамідини в реакціях циклоконденсації

Спираючись на той факт, що α -аміноамідини можна використовувати для подальшого синтезу різних гетероциклічних систем та вже описані раніше шляхи їх хімічної модифікації (170-171, 174-175, 184), було запропоновано декілька варіантів реакцій циклоконденсації з одержанням відповідних 1,3-діазагетероциклів.

Нами було підібрано декілька сполук-кандидатів для участі в процесі циклоконденсації з α -аміноамідинами **63-67**. А саме, було використано 1-хлорпропан-2-он – прекурсор для формування імідазольного кільця, та серію ненасичених карбонільних сполук: 3-*трет*-бутоксипут-2-еналь, 4-*трет*-бутоксипут-3-ен-2-он та його флуоровмісний аналог – 4-(*трет*-бутоксипут)-1,1,1-трифлуоробут-3-ен-2-он для формування піримідинового циклу, що містить замісники різного типу (схема 4.3).



R₅ = H (**66-68, 76-77**)
 CH₃ (**63-65, 71-72, 73-75, 78-79**)

R₆ = CH₃ (**63, 65, 68, 71-72, 73, 75, 78-79**)
 C₂H₅ (**64, 66, 74, 76**)
 C(CH₃)₃ (**67, 77**)

R₇ = H (**73-77**)
 CH₃ (**78**)
 CF₃ (**79**)

PG = SO₂CH₃ (**63, 71, 73**)
 Boc (**64-70, 72, 74-79**)

Схема 4.3

Ms- та Boc-захищені імідазоли **71-72** одержували нагріванням відповідних їм прекурсорів **63** і **65** з 1-хлорпропан-2-оном у ТГФ при температурі кипіння розчинника за присутності основи – карбонату калію.

Механізм даної взаємодії, швидше за все, реалізується через формування імідазольного циклу, що проходить через попереднє утворення основи Шиффа, її ізомеризацію в енамін із наступним нуклеофільним заміщенням атома Хлору.

Ряд заміщених піримідинів **73-77** був синтезований взаємодією відповідних аміноамідинів **63-67** з 3-*трет*-бутоксид-2-еналем у піридині при нагріванні за температури 100 °C. У свою чергу, заміщені за положенням 4 піримідинового ядра сполуки **78-79** були одержані реакцією 4-*трет*-бутоксид-3-ен-2-ону та 4-(*трет*-бутоксид)-1,1,1-трифлуоробут-3-ен-2-ону відповідно з аміноамідином **65** за тих же умов.

Утворення же піримідинового кільця в таких реакціях було раніше описано як каскадний процес (184, 188, 193). Так, гетероциклізація α -аміноамідинів **63-67** з 3-*трет*-бутоксипут-2-еналем та α,β -ненасиченим кетоном проходить через стадію утворення аддуктів Міхаеля, за якою слідує внутрішньомолекулярна циклоконденсація з утворенням піримідинового циклу сполук **73-79**.

Таким чином продемонстровані реагенти для реакцій циклоконденсації для одержання 1,3-діазагетероциклів із різними замісниками.

Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих N-захищених 1,3-діазагетероциклів **71-79** наведені нижче (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Основні фізико-хімічні характеристики сполук 71-79

Продукт	PG	R5	R6	R7	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід продукту, %
1	2	3	4	5	6	7	8
71	Ms	CH ₃	CH ₃	-	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	145-147	69
72	Boc	CH ₃	CH ₃	-	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₂	135-136	52
73	Ms	CH ₃	CH ₃	H	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	77-78	74
74	Boc	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	Рідина ^a	21
75	Boc	CH ₃	CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	Рідина ^a	48
76	Boc	H	C ₂ H ₅	H	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	65	91
77	Boc	H	C(CH ₃) ₃	H	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O ₂	98	93

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8
78	Вос	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	54-55	90
79	Вос	CH ₃	CH ₃	CF ₃	C ₁₃ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	93	85

^aРідкий агрегатний стан речовини

Як видно з таблиці, сполуки **71**, **73**, **76-79** одержано із помірними та високими виходами (69-93 %), на відміну від сполук **72** і **75**, вихід яких охарактеризовано як задовільний (\approx 50 %), та сполуки **74**, що одержано із відносно низьким виходом (21 %).

Такі виходи пояснюються сукупністю факторів. По-перше, це залежить від природи одержуваної гетероциклічної системи; гетероциклізація амідинів з 1-хлорпропан-2-оном ускладнена за рахунок наявності активного атома Хлору, реакційна здатність якого призводить до утворення суміші побічних продуктів алкілювання субстрата. По-друге, для ряду піримідинів **73-77** (R7 = Н) простежується залежність виходів від характеру замісника R5: піримідини **76-77** (R5 = Н) містять хіральний центр та являють собою суміш енантіомерів, їх одержано із значно більшим виходом (> 90 %) за вихід їх метильних аналогів **73-75** (< 75 %). Окремий внесок несе наявність замісника R7 в положенні 4 піримідинового циклу. Так, вихід для метильної та трифлуорометильної похідних **78** і **79** складає 85-90 %, що значно вище за вихід їх Н-заміщеного аналога **75** (48 %).

Також слід зазначити агрегатний стан одержуваної сполуки. Так, сполуки **74** і **75** є рідинами за стандартних умов, що також негативно впливає на процес виділення і очищення кінцевого продукту. Це зазвичай призводить до втрат деякої кількості продукту, що несуть цілком технічний характер.

Результати ЯМР ¹Н досліджень синтезованих імідазолів **71** і **72** наведені нижче (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Результати ЯМР ^1H досліджень сполук **71** і **72**

Продукт	PG	R5	R6	Хімічний зсув, м. ч.		
				-NH-PG	-C=CH-N=	-C-NH-C-
71	Ms	CH ₃	CH ₃	6.58	7.15	11.20
72	Boc	CH ₃	CH ₃	6.75	7.21	11.25

Як видно з таблиці, імідазоли **71** і **72** характеризуються сигналами NH- та CH-протонів імідазольного циклу та NH-протона захищеної аміногрупи.

Результати ЯМР ^1H досліджень синтезованих піримідинів **73-79** наведені нижче (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Результати ЯМР ^1H досліджень сполук **73-79**

Продукт	PG	R5	R6	R7	Хімічний зсув, м. ч.			KCCB ^B , Гц
					-NH-PG	CH (4,6) ^a	CH (5) ^b	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
73	Ms	CH ₃	CH ₃	H	7.41	8.77	7.35	4.9
74	Boc	CH ₃	C ₂ H ₅	H	6.93	8.79	7.37	4.8
75	Boc	CH ₃	CH ₃	H	7.04	8.91	7.35	4.9
76	Boc	H	C ₂ H ₅	H	7.01-7.06	8.75	7.35	4.9

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
77	Вос	H	C(CH ₃) ₃	H	6.60-6.66	8.74	7.36	4.8
78	Вос	CH ₃	CH ₃	CH ₃	6.96	8.56	7.16	4.5
79	Вос	CH ₃	CH ₃	CF ₃	7.37	9.12	7.80	5.0

^aСигнали протонів в положеннях 4 і 6 піримідинового циклу (для сполук **78** і **79** атом Гідрогену в положенні 4 заміщений на замісник R7)

^bСигнал протона в положенні 5 піримідинового циклу

^bКонстанти спин-спінової взаємодії протонів піримідинового циклу

Як видно із таблиці, введення мезильної (Ms) захисної групи суттєво зсуває сигнал NH-протона захищеної аміногрупи в слабкі поля (7.41 м. ч.) порівняно до *трет*-бутоксикарбонільної групи аналога **75** (7.04 м. ч.). Також простежується вплив замісника R6 на сигнал NH-протона. Такий вплив видно з сигналу протона сполуки **77** (R6 = C(CH₃)₃), що знаходиться в більш сильних полях і дорівнює 6.60-6.66 м. ч. Наявність же трифлуорометильного замісника в піримідиновому ядрі (сполука **79**), незважаючи на достатньо велику відстань, також вносить певний вклад у хімічний зсув сигналу NH-протона захищеної аміногрупи, що знаходиться в більш слабких полях (7.37 м. ч.) за хімічний зсув такого протона його H- (**75**) або метильного (**78**) аналогів (≈ 7.0 м. ч.). Суттєвий вплив на характер сигналу NH-протона також несе і замісник R5. Так, для сполук **76** і **77** (R5 = H) сигнал даного протона характеризується синглетом.

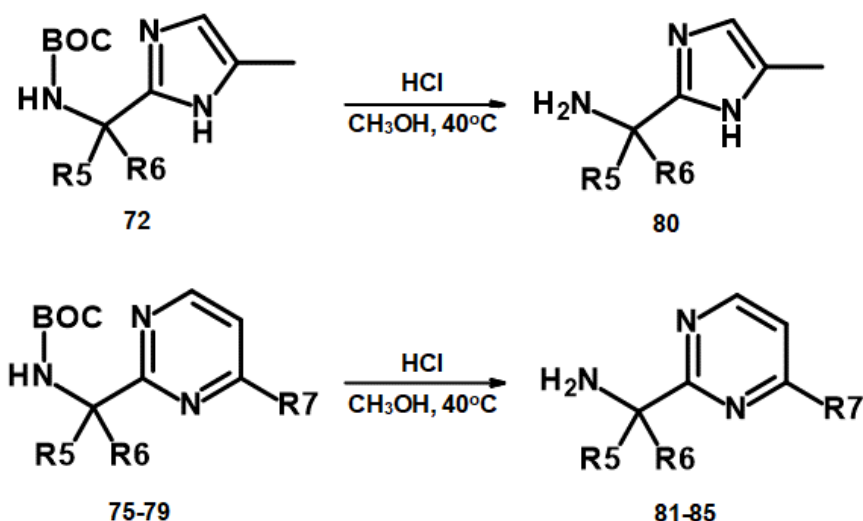
Певну роль в характері сигналів протонів піримідинового ядра відіграє замісник R7. Так, наявність метильної групи (сполука **78**) зсуває сигнали протонів в положеннях 5 і 6 піримідинового ядра в сильні поля (7.16 м. ч. і 8.56 м. ч. відповідно) порівняно до сигналу протонів аналога **75** (R7 = H). Наявність же трифлуорометильної групи (сполука **79**) – навпаки, зсуває сигнали протонів в

положеннях 5 і 6 піримідинового ядра в слабкі поля (7.80 м. ч. і 9.12 м. ч. відповідно).

Вплив замісника R7 простежується також і на значеннях констант спин-спінової взаємодії протонів піримідинового циклу. Так, для сполуки **78** КССВ дорівнює 4.5 Гц, а для сполуки **79** – 5.0 Гц, що дозволяє судити про зміну відстані між протонами піримідинового циклу порівняно до аналогічного показника інших сполук ряду (≈ 4.8 Гц). Цей факт дозволяє стверджувати, що CH_3 -група «відштовхує» від себе протон в положенні 5 піримідинового циклу, тим самим зменшуючи відстань між протонами в положеннях 5 і 6 циклу. А CF_3 -група – навпаки «відтягує» на себе протон в положенні 5, тим самим збільшуючи відстань між протонами в положеннях 5 і 6 піримідинового циклу.

З метою подальшої модифікації за аміногрупою усі одержані Ms- та Вос- захищені гетероциклічні сполуки **71-79** можуть бути введені в реакції зняття захисної групи. Раніше в літературі були описані такі синтетичні підходи для зняття Ms-захисту (206), що здійснюється дією сильної основи на субстрат за жорстких умов. Вос-захист знімають дією сильної кислоти (зазвичай хлоридної) у полярному розчиннику (207).

Нами же було продемонстровано шляхи модифікації 1,3-діазагетероциклічних сполук на прикладі декількох похідних рядів імідазольного і піримідинового рядів. Таким чином, застосовано підхід до зняття *трет*-бутоксикарбонільної групи імідазолу **72** і піримідинів **75-79** дією хлоридної кислоти на субстрат в середовищі метанолу за умов нагрівання при температурі 40 °C із одержанням імідазолу **80** і піримідинів **81-85** (схема 4.4).



R5 = H (76-77, 82-83)
 CH₃ (72, 75, 78-79, 80-81, 84-85)

R6 = CH₃ (72, 75, 78-79, 80-81, 84-85)
 C₂H₅ (76, 82)
 C(CH₃)₃ (77, 83)

R7 = H (75-77, 81-83)
 CH₃ (78, 84)
 CF₃ (79, 85)

Схема 4.4

Варто зазначити, що природа даних гетероциклічних систем дозволяє одержувати, як основи, так і солі: моно- та дигідрохлориди, в силу наявності декількох солеутворюючих атомів Нітрогену в структурах імідазольного та піримідинового циклів. Утворення продуктів того чи іншого типів є контрольованим процесом та залежить від умов проведення експерименту (температура нагрівання та кількість кислоти) та процедури виділення та очищення продукту.

На прикладі декількох похідних зазначених рядів сполук була продемонструвана можливість одержання як основ (сполуки **82** і **83**), так і солей: моногідрохлоридів (сполуки **80** і **85**) та дигідрохлоридів (сполуки **81** і **84**).

Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих імідазолу **80** та піримідинів **81-85** наведені нижче (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Основні фізико-хімічні характеристики сполук 80-85

Продукт	R5	R6	R7	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід продукту, %
80	CH ₃	CH ₃	-	C ₇ H ₁₃ N ₃ * HCl	144-145	93
81	CH ₃	CH ₃	H	C ₇ H ₁₁ ClN ₃ * 2HCl	266-267	96
82	H	C ₂ H ₅	H	C ₇ H ₁₁ N ₃	Рідина ^a	95
83	H	C(CH ₃) ₃	H	C ₉ H ₁₅ N ₃	Рідина ^a	97
84	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₈ H ₁₃ N ₃ * 2HCl	219	94
85	CH ₃	CH ₃	CF ₃	C ₈ H ₁₀ F ₃ N ₃ * HCl	248	99

^aРідкий агрегатний стан речовини

Як видно з таблиці, усі сполуки **80-85** було одержано з високими виходами (> 90 %). Сполуки, що одержано у формі солей (**80-81, 84-85**) характеризуються високими температурами плавлення, що є типовим фактом для даного типу сполук. Сполуки **82** і **83** було одержано у формі основ – амінів, які є рідинами за стандартних умов.

Результати ЯМР ¹H досліджень синтезованих піримідинів **81-85** наведені нижче (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Результати ЯМР ^1H досліджень сполук **81-85**

Продукт	R5	R6	R7	Хімічний зсув, м. ч.		КССВ ^в , Гц
				CH (4,6) ^а	CH (5) ^б	
81	CH ₃	CH ₃	H	8.91	7.53-7.57	4.9
82	H	C ₂ H ₅	H	8.75	7.33-7.36	4.9
83	H	C(CH ₃) ₃	H	8.70	7.18-7.22	4.8
84	CH ₃	CH ₃	CH ₃	8.75	8.22	4.5
85	CH ₃	CH ₃	CF ₃	9.33	8.11	5.0

^аСигнали протонів в положеннях 4 і 6 піримідинового циклу (для сполук **84** і **85** атом Гідрогену в положенні 4 заміщений на замісник R7)

^бСигнал протона в положенні 5 піримідинового циклу

^вКонстанти спин-спінової взаємодії протонів піримідинового циклу

Як видно з таблиці, спостерігається вплив замісника R7 в положенні 4 піримідинового циклу. Як і у випадку з вихідними Вос-захищеними піримідинами **75-79**, сигнали протонів в положенні 6 циклу зсуваються в більш слабкі поля, що характеризується різницею хімічних зсувів трифлуорометильного продукту **85** (9.33 м. ч.) і його Н- та метильного аналогів **81-84** (8.70-8.91 м. ч.).

Якщо у випадку з вихідними Вос-захищеними піримідинами **75-79** сигнал протона в положенні 5 піримідинового циклу для метильного аналога **78** зсувається в більш сильні поля та для трифлуорометильного аналога **79** – навпаки, то для продуктів **81-85** спостерігається дещо інша закономірність. Сигнал протона в положенні 5 піримідинового циклу для трифлуорометильного

продукту **85**, як і раніше, знаходиться в більш слабких полях (8.11 м. ч.) порівняно до сигналів протонів його аналогів **81-83** ($R7 = H$), що дорівнюють приблизно 7.2-7.5 м. ч. Як видно із таблиці 4.9, сигнал протона в положенні 5 піримідинового циклу для метильного продукту **84** знаходиться в ще більш слабких полях (8.22 м. ч.), аніж аналогічний сигнал протона продукту **85**.

Цей факт пояснюється впливом сольової форми продуктів: піримідин **85** було одержано у формі моногідрохлориду, а піримідин **84** – у формі дигідрохлориду, тобто один з атомів Нітрогену піримідинового кільця дав четвертинну структуру, за рахунок чого і спостерігається така спектральна картина.

Незважаючи на таку різницю у сигналах протонів піримідинового ядра, константи спин-спінової взаємодії протонів піримідинового циклу сполук **84** і **85** залишилися без змін (4.5 Гц і 5.0 Гц відповідно) і не залежить від типу одержаної сполуки (моно- або дигідрохлорид). Такий же самий факт спостерігається і для інших сполук даного ряду **81-83** та їх прекурсорів **75-77** ($R7 = H$), константи спин-спінової взаємодії протонів піримідинового циклу є незмінними незалежно від форми одержаних сполук.

4.3 Методологія одержання тіазоловмісних діазгетероциклів

Наступним етапом було задіяно α,β -ненасичений кетон **46** як циклізуючого агенту в реакціях гетероароматизації за розробленим методом.

Таким чином, пропенон **46** було введено в низку реакцій циклоконденсації з бінуклеофілами – α -аміноамідинами **65-66** і **68-70** в піридині за умов нагрівання при температурі 100 °C із одержанням відповідних тіазоловмісних піримідинів **86-90** (схема 4.5).

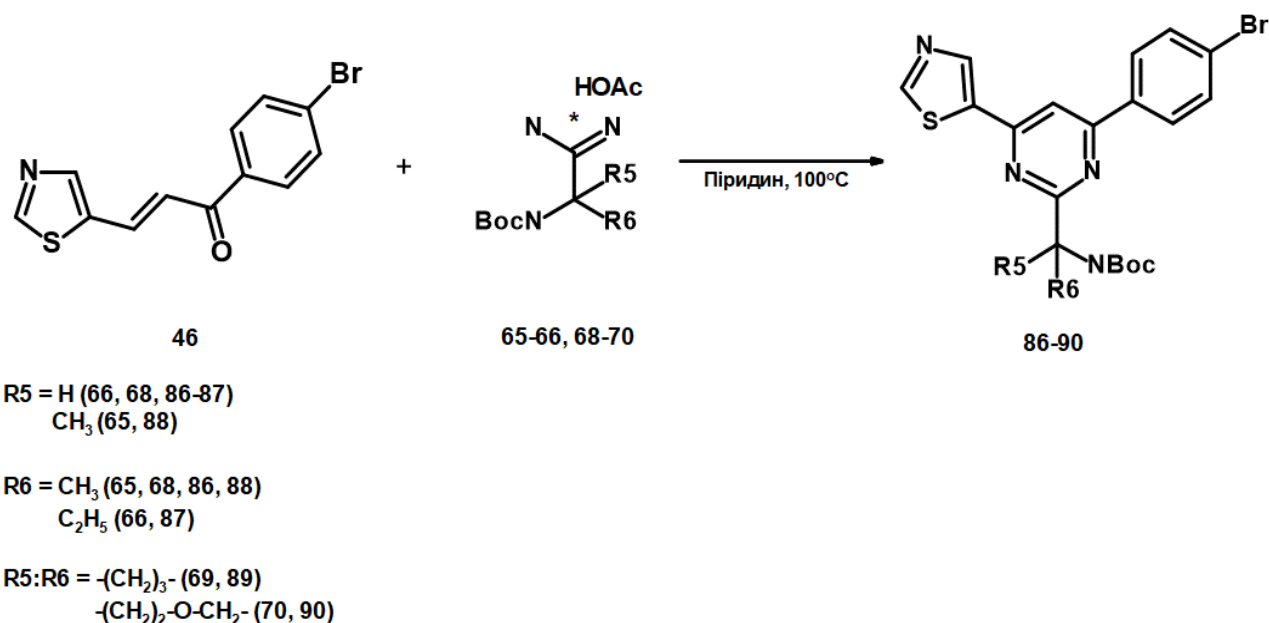


Схема 4.5

Таким чином, було одержано ряд відповідних тiazоловмісних піримідинів **86-90** за простим методом без утворення побічних продуктів та з доволі високими виходами.

Варто зазначити, що спочатку вдавалося ізолювати лише продукти незадовільного ступеня чистоти, які містили домішки побічних продуктів у кількості приблизно 5-7 % від маси основного продукту.

Подібний результат було одержано при кип'ятінні еквімолярної суміші реагентів в піридині (≈ 115 - 116 °C). У цих достатньо жорстких умовах не виключається можливість осмолення або полімеризації задіяних реагентів. Після декількох невдалих спроб, було дещо пом'якшено умови перебігу зазначеної реакції: температуру було знижено до 100 °C, що дозволило одержати кінцеві продукти з високим виходом та уникнути утворення побічних продуктів.

В описаних вище оптимальних умовах було одержано ряд тiazольних похідних з піримідиновим циклом **86-90**, які були функціоналізовані хімічно Вос-захищеною аміногрупою. Трет-бутоксикарбонільну захисну групу амінопіримідинів **86-90** за необхідності можна було зняти за описаним методом та вводити одержані продукти у реакції за участю вільної аміногрупи, що

відкриває можливості з розширення функцій одержаних сполук за межі традиційних реакцій гетероциклізації.

Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих тіазоловмісних піримідинів **86-90** наведені нижче (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Основні фізико-хімічні характеристики сполук 86-90

Продукт	R5	R6	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід продукту, %
86	H	CH ₃	C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O ₂ S	178-180	87.9
87	H	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S	135-140	85.9
88	CH ₃	CH ₃	C ₂₁ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S	174-175	89.9
89	-(CH ₂) ₃ -		C ₂₂ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S	159-163	86.2
90	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -		C ₂₂ H ₂₃ BrN ₄ O ₃ S	164-166	83.9

Результати ЯМР ¹H досліджень синтезованих тіазоловмісних амінопіримідинів **86-90** наведені нижче (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Результати ЯМР ¹H досліджень сполук 86-90

Продукт	R5	R6	Хімічний зсув, м. ч.				
			R5-CH-R6	-NH-	-N-CH=N-	CH (2) ^a	CH (4) ^b
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
86	H	CH ₃	4.73	7.26	9.02	9.30	8.54

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5	6	7	8
87	H	C ₂ H ₅	4.55	7.27	9.03	9.31	8.56
88	CH ₃	CH ₃	-	7.27	9.01	9.29	8.52
89	-(CH ₂) ₃ -		-	7.68	9.03	9.30	8.54
90	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -		-	7.70	9.03	9.30	8.56

^aСигнал протона в положенні 2 тіазольного циклу

^bСигнал протона в положенні 4 тіазольного циклу

З таблиці видно, що сигнал NH-протона сполук **89** і **90** характеризується більшим хімічним зсувом (≈ 7.7 м. ч.), аніж аналогічний сигнал NH-протона сполук **86-88** (≈ 7.27 м. ч.). Такий зсув сигналів протонів в сильні поля пояснюється впливом СН-протона аліфатичного фрагмента R5-CH-R6, який наявний в структурі сполук **86-87**, та взаємодією NH-протона сполуки **88** з протонами метильних груп (R5 = R6 = CH₃). Для циклічних же сполук **89** і **90** такий вплив відсутній в силу структурних особливостей їх аліциклічного та гетероциклічного фрагментів відповідно.

На сигнали СН-протонів піримідинового та тіазольного структурного фрагментів характер замісників R5 і R6 суттєво не впливає, що пояснюється доволі великою відстанню даних структурних фрагментів від зазначених замісників. Для усього ряду одержаних тіазоловмісних піримідинів **86-90** сигнал СН-протона піримідинового ядра знаходиться в межах приблизно 9.02 м. ч., а сигнали СН-протонів в положеннях 2 і 4 тіазольного циклу знаходиться в межах приблизно 9.30 м. ч. і 8.52-8.56 м. ч. відповідно.

Ще одним варіантом було обрано безпосередню модифікацію вихідного альдегіду **45**, який було конденсовано з орто-фенілендіаміном нагрівання в

ізопропанолі у присутності Купрум (II) ацетату, що дало змогу одержати на його основі ще одну 1,3-діазагетероциклічну систему – 1*H*-бензімідазол **91** (схема 4.6).

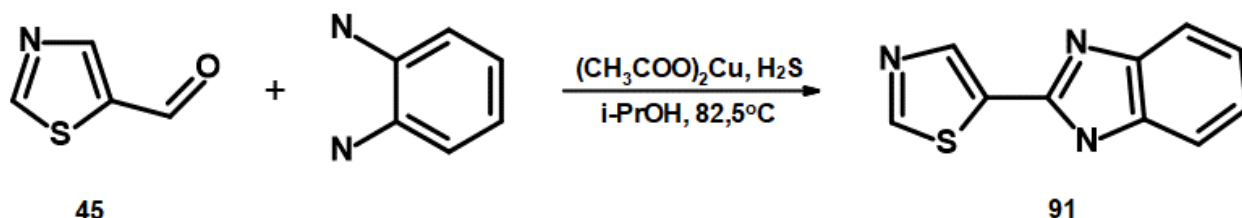


Схема 4.6

Нами на прикладі бензімідазольної похідної **91** показана можливість одержання цікавих з точки зору біологічної активності та подальшої функціоналізації сполук, що містять тiazольний структурний фрагмент.

Запропонований підхід виявився доволі простим та доступним для відтворення. Таким чином, вдалося опрацювати суттєво більш прості та ефективні синтетичні шляхи та оптимізувати умови одержання низки перспективних похідних на основі 5-формілтiazолу. Синтез із використанням Купрум (II) ацетату є більш економічно привабливим у порівнянні з реакціями Сузукі та Кумади, де використовуються коштовні сполуки Паладію або отруйні фосфорорганічні сполуки, та більш простим і безпечним порівняно з реакцією літіювання або силілювання. Він забезпечує високі виходи та високу вірогідність утворення небажаних побічних продуктів. Досліджувана реакція циклоконденсації відкриває можливості для синтезу рядів тiazоліл-бензімідазолів, як конгенерів тіабендазолу, перспективних з точки зору їх очікуваної високої біологічної активності.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Шляхом конденсації 5-формілтiazолу з 4-бромацетофеноном за умов лужного каталізу продемонстровано доступний синтетичний шлях одержання α,β -ненасичених кетонів.
2. Оптимальними умовами проведення реакції бромовання тiazоловмісних α,β -ненасичених сполук, які містять тiazольне ядро без замісників у положеннях 2 і 4, в яких виключено утворення побічних продуктів галогенування або гідрогалогенування, є взаємодія пропенону з бромом в кислому середовищі у присутності ацетату натрію під дією ультразвуку.
3. Запропоновано доступний синтетичний шлях одержання α -аміноамідинів із задовільним виходом через ряд стадій: проміжну стадію О-ацилування та ключову стадію каталітичного гідрування О-ацетильних похідних амідоксимів.
4. Одержані α -аміноамідини можуть бути використані як зручних реагентів в деяких процесах циклоконденсації, що призводить до утворення імідазольних та піримідинових гетероциклічних систем.
5. Оптимальними умовами для одержання діазагетероциклів на основі 5-формілтiazолу – [4-(4-бромфеніл)-6-тiazол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів є взаємодія 1-(4-бромфеніл)-3-тiazол-5-іл-проп-2-ен-1-ону з α -аміноамідинами в піридині при 100 °С, що дає можливість одержувати такі тiazоловмісні піримідини з практично кількісним виходом.
6. Розроблено зручний метод, який відкриває можливість одержувати 1,3-діазагетероциклічні сполуки на основі 5-формілтiazолів в одну стадію, що продемонстровано на прикладі синтезу 5-(1*H*-бензімідазол-2-іл)тiazолу через реакцію 5-формілтiazолу з орто-фенілендіаміном в умовах нагрівання в ізопропанолі у присутності Купрум (II) ацетату.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях здобувача: (124, 175, 208-209).

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5.1 Загальна інформація

Температури плавлення всіх синтезованих сполук були визначені за допомогою апарату Gallenkamp в відкритих капілярних трубках. Хід реакції та хімічну чистоту синтезованих продуктів контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) із використанням пластин Polychrom SI F254. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C вимірювали за допомогою спектрометра Bruker Avance 400. Хімічні зсуви були описані відносно залишкових протонів та атомів Карбону розчинника (2.49 та 39.5 м. ч. відповідно). Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 LC MSD SL, колонка SUPELCO Ascentis Express C18. Елементний аналіз був проведений на приборі EuroVector EA-3000 (зразки для аналізу були попередньо висушені під вакуумом). Ультразвукова активація досліджуваних реакцій конденсації була здійснена за допомогою ультразвукової бані Bandelin DT 156 ВН.

Вихідні 2,4-дихлор-5-формілтiazол **1**, 2,4-дибром-5-формілтiazол **2** та серію 2-діалкіламіно-4-хлор-5-формілтiazолів **3-5** було одержано за методом, описаним в роботі (113). Серію вихідних N-захищених амінонітрилів **48-52** було одержано за методами (196-197). Серію проміжних α -аміноамідинів ацетатів **68-70** було одержано за методом синтезу сполук **63-67**.

Вихідний 5-формілтiazол **45**, серія вторинних амінів, диметил ацетилфосфонат, 1-(трифенілфосфаніліден)пропан-2-он, ароматичні альдегіди, 4-Br-ацетофенон, 3-*трет*-бутоксидут-2-еналь, 4-*трет*-бутоксидут-3-ен-2-он, 4-(*трет*-бутоксид)-1,1,1-трифлуоробут-3-ен-2-он, орто-фенілендіамін, інші реагенти, розчинники, каталізатори та неорганічні сполуки отримані за договорами Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна з ТОВ «НВП «Укроргсинтез» на створення (передачу) науково-технічної продукції № 09-17, № 15-18, № 11-19, № 06-20 та були використані без додаткової очистки.

5.2 Синтез сполук, їх фізичні властивості та дані спектральних аналізів

5.2.1 Загальна методика синтезу

2-діалкіламіно-4-бром-5-формілтiazолів 6-8

2,4-Дибром-5-форміл-тіазол **2** кількістю 2.7 г (0.01 моль) розчиняли в 25 мл ацетонітрилу. Потім по краплях додавали 0.02 моль відповідного вторинного аміну. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години та розбавляли 25 мл води. Після розведення реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Утворений осад фільтрували, промивали 10 мл води та сушили на повітрі.

2-(Диметиламіно)-4-бром-5-формілтiazол (6).

Вихід 85 %, блідо-жовта тверда речовина; $T_{пл.}$: 122-123 °C. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.55 (с, 1H, CHO), 3.31 (с, 6H, N(CH₃)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 178.29, 154.75, 136.62, 125.02.

2-(Піролідин-1-іл)-4-бром-5-формілтiazол (7).

Вихід 82 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 137-138 °C. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.56 (с, 1H, CHO), 3.36 – 3.26 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.15 – 1.85 (м, 4H, (CH₂)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 177.33, 156.04, 134.69, 122.64, 54.65, 25.22.

2-(Піперидин-1-іл)-4-бром-5-формілтiazол (8).

Вихід 80 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 105-107 °C. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.56 (с, 1H, CHO), 3.71 – 3.43 (м, 4H, (CH₂)₂), 1.68 – 1.54 (м, 6H, (CH₂)₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 173.71, 152.42, 137.92, 126.65, 50.04, 25.60, 22.03.

5.2.2 Загальна методика синтезу 2,4-дизаміщених

бут-3-ен-2-онів 9-14 (метод Кляйзена-Шмідта)

Відповідний 2,4-дизаміщений 5-формілтiazол кількістю 0.004 моль розчиняли в 50 мл суміші метанол-ацетон (1:1). До розчину по краплях додавали 0.5 мл 10 % водного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Після нейтралізували 1.25 мл 1 М

хлоридної кислоти і суміш розчинників випарювали при пониженому тиску. До одержаного залишку додавали воду (50 мл), розмішували, осад фільтрували. Фільтрат випарювали при пониженому тиску і залишок екстрагували гексаном. Одержані тверді речовини об'єднували і кристалізували з пропан-2-олу.

4-[4-Хлор-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (9).

Вихід за даним методом 70 %, жовта тверда речовина; $T_{пл.}$: 120-121 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.42 (д, $J=15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 6.05 (д, $J=15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.09 (с, 6H, N(CH₃)₂), 2.22 (с, 3H, COCH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 196.74, 168.65, 142.02, 131.34, 123.53, 114.39, 28.17. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 231 (M^+ , 100), 232 ($[M+1]^+$, 11), 233 ($[M+2]^+$, 37), 234 ($[M+3]^+$, 4), 235 ($[M+4]^+$, 1).

4-[4-Хлор-2-(піролідин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (10).

Вихід за даним методом 65 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 125-126 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.42 (д, $J=15.5$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 6.03 (д, $J=15.5$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.55 – 3.23 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.21 (с, 3H, COCH₃), 2.06 – 1.90 (м, 4H, (CH₂)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 196.74, 165.09, 142.23, 131.41, 123.35, 113.92, 49.96, 28.21, 25.59. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 257 (M^+ , 100), 258 ($[M+1]^+$, 12), 259 ($[M+2]^+$, 35), 260 ($[M+3]^+$, 4), 261 ($[M+4]^+$, 1).

4-[4-Хлор-2-(піперидин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (11).

Вихід за даним методом 68 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 93-94 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.43 (д, $J=15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 6.02 (д, $J=15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.61 – 3.39 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.22 (с, 3H, COCH₃), 1.75 – 1.45 (м, 6H, (CH₂)₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 196.73, 168.21, 141.92, 131.24, 123.61, 113.98, 49.16, 28.12, 25.08, 23.61. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 271 (M^+ , 100), 272 ($[M+1]^+$, 18), 273 ($[M+2]^+$, 38), 273 ($[M+3]^+$, 4), 274 ($[M+4]^+$, 1).

4-[4-Бром-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (12).

Вихід за даним методом 72 %, жовта тверда речовина; $T_{пл.}$: 177-178 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.38 (д, $J=15.5$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 6.12 (д,

$J=15.5$ Гц, 1H, CO–CH=CH), 3.10 (с, 6H, N(CH₃)₂), 2.22 (с, 3H, COCH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 196.70, 169.67, 132.59, 132.19, 123.79, 116.71, 28.33. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 275 ([M-1]⁺, 98), 277 ([M+1]⁺, 100), 278 ([M+2]⁺, 10), 279 ([M+3]⁺, 5).

4-[4-Бром-2-(піролідин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (13).

Вихід за даним методом 65 %, жовта тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 127-129 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 7.38 (д, $J=15.5$ Гц, 1H, CO–CH=CH), 6.10 (д, $J=15.5$ Гц, 1H, CO–CH=CH), 3.44 – 3.32 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.21 (с, 3H, COCH₃), 2.04 – 1.92 (м, 4H, (CH₂)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 196.67, 166.10, 132.66, 132.44, 123.55, 116.23, 50.01, 28.33, 25.59. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 301 ([M-1]⁺, 96), 302 (M⁺, 13), 303 ([M+1]⁺, 100), 304 ([M+2]⁺, 12), 305 ([M+3]⁺, 5).

4-[4-Бром-2-(піперидин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (14).

Вихід за даним методом 69 %, жовта тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 115-116 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 7.38 (д, $J=15.5$ Гц, 1H, CO–CH=CH), 6.08 (д, $J=15.5$ Гц, 1H, CO–CH=CH), 3.60 – 3.40 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.22 (с, 3H, COCH₃), 1.70 – 1.48 (м, 6H, (CH₂)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 196.63, 169.19, 132.52, 132.12, 123.83, 116.36, 49.26, 28.25, 25.12, 23.66. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 315 ([M-1]⁺, 100), 316 (M⁺, 13), 317 ([M+1]⁺, 98), 318 ([M+2]⁺, 13), 319 ([M+3]⁺, 6).

5.2.3 Загальна методика синтезу 2,4-дизаміщених бут-3-ен-2-онів 9-14 (метод HWE)

Карбонат калію кількістю 11.04 г (0.08 моль) розчиняли у 25 мл води. Потім 0.04 моль відповідного 2,4-дизаміщеного 5-формілтїазолу розчиняли в 50 мл метанолу. Два розчини змішували і перемішували протягом 30 хвилин, після чого при інтенсивному перемішуванні по краплях додавали 8.316 г (0.0495 моль) диметил ацетилфосфонату. Суміш витримували при постійному перемішуванні протягом 12 годин. Після завершення реакції утворений осад фільтрували, промивали 10 мл метанолу та сушили при пониженому тиску.

4-[4-Хлор-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (9).

Вихід за даним методом 90 %.

4-[4-Хлор-2-(піролідин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (10).

Вихід за даним методом 85 %.

4-[4-Хлор-2-(піперидин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (11).

Вихід за даним методом 87 %.

4-[4-Бром-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (12).

Вихід за даним методом 89 %.

4-[4-Бром-2-(піролідин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (13).

Вихід за даним методом 87 %.

4-[4-Бром-2-(піперидин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (14).

Вихід за даним методом 87 %.

5.2.4 Загальна методика синтезу 2,4-дизаміщених бут-3-ен-2-онів 9-14 (метод Віттіга)

1-(Трифенілфосфаніліден)пропан-2-он кількістю 1.336 г (0.0042 моль) розчиняли в 15 мл толуену і до одержаного розчину додавали 0.004 моль відповідного 2,4-дизаміщеного 5-формілітіазолу. Реакційну суміш нагрівали при температурі 50 °С з періодичним контролем протікання реакції за допомогою ТШХ. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували осад. Розчин після фільтрування змішували з 30 мл гексану і залишали на 12 годин. Утворений осад фільтрували і об'єднували з попередньо відфільтрованим, промивали 10 мл гексану і сушили при пониженому тиску.

4-[4-Хлор-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (9).

Вихід за даним методом 85 %.

4-[4-Хлор-2-(піролідин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (10).

Вихід за даним методом 83 %.

4-[4-Хлор-2-(піперидин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (11).

Вихід за даним методом 83 %.

4-[4-Бром-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (12).

Вихід за даним методом 84 %.

4-[4-Бром-2-(піролідин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (13).

Вихід за даним методом 80 %.

4-[4-Бром-2-(піперидин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (14).

Вихід за даним методом 82 %.

5.2.5 Загальна методика синтезу

4-[2-(діалкіламіно)-4-метокситіазол-5-іл]бут-3-ен-2-онів 15-17

Метилат натрію кількістю 0.358 г (0.0065 моль) розчиняли в 20 мл метанолу, потім додавали 0.004 моль відповідного 4-(тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-ону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 6 годин. Після завершення реакції розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розбавляли 10 мл води. Одержаний водний розчин нейтралізували 6.5 мл 1 М хлоридної кислоти, а потім екстрагували дихлорметаном (3 рази по 10 мл). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою безводного Na₂SO₄ і випарювали при пониженому тиску.

4-[4-Метокси-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (15).

Вихід 80 %, жовта тверда речовина; T_{пл.}: 143-144 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 7.49 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, CO-CH=CH), 5.62 (д, *J* = 15.3 Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.95 (с, 3H, OCH₃), 3.10 (с, 6H, N(CH₃)₂), 2.10 (с, 3H, COCH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 195.70, 168.48, 165.15, 132.79, 116.46, 95.58, 57.87, 27.49. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 227 (M⁺, 100), 228 ([M+1]⁺, 12), 229 ([M+2]⁺, 5).

4-[4-Метокси-2-(піролідин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (16).

Вихід 88 %, помаранчева тверда речовина; T_{пл.}: 153-155 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 7.52 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, CO-CH=CH), 5.64 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.97 (с, 3H, OCH₃), 3.40 – 3.30 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.12 (с, 3H, COCH₃), 1.78 – 2.20 (м, 4H, (CH₂)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 196.68, 166.21, 164.83, 132.90, 116.29, 95.29, 57.95, 49.72, 49.41, 27.55, 25.63, 25.52. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 253 (M⁺, 100), 254 ([M+1]⁺, 12), 255 ([M+2]⁺, 4).

4-[4-Метокси-2-(піперидин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (17).

Вихід 83 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 130-131 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.50 (д, $J=15.3$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 5.61 (д, $J=15.3$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 3.58 – 3.42 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.10 (с, 3H, COCH₃), 1.69 - 1.49 (м, 6H, (CH₂)₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 195.69, 167.97, 165.13, 132.71, 116.51, 95.09, 57.83, 48.82, 27.46, 25.17, 23.68. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 267 (M^+ , 100), 268 ($[M+1]^+$, 16), 269 ($[M+2]^+$, 5).

5.2.6 Загальна методика синтезу

4-[2-(діалкіламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-онів 18-20

0.01 Моль відповідного 4-(тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-ону розчиняли в 50 мл диметилформаміду. До розчину додавали 0.275 г Pd/C (10 % мас.) та при перемішуванні додавали до розчину 1.4 мл (0.01 моль) триетиламіну. Суміш подавали в реактор високого тиску, а потім герметично закривали. Атмосферні гази видаляли з реактора при пониженому тиску. Газоподібний водень вводили в реактор при постійному перемішуванні. Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Контроль конверсії взаємодії вели за допомогою ТШХ. Після завершення процесу гідрогенізації реакційну суміш фільтрували через силікагель, фільтрат обробляли 100 мл води і водний розчин екстрагували етилацетатом (3 рази по 50 мл). Об'єднані органічні фракції промивали концентрованим водним розчином NaCl, далі сушили за допомогою безводного Na₂SO₄ і випарювали при пониженому тиску.

4-[2-(Диметиламіно)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (18).

Вихід 88 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 132-133 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.66 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 7.60 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 5.96 (д, $J=15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.10 (с, 6H, N(CH₃)₂), 2.20 (с, 3H, COCH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 197.02, 172.31, 149.02, 135.31, 123.49, 122.65, 27.54. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 197 (M^+ , 100), 198 ($[M+1]^+$, 12), 199 ($[M+2]^+$, 5).

4-[2-(Піролідин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (19).

Вихід 80 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 148-149 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.67 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 7.61 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 5.95 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.51 – 3.35 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.19 (с, 3H, COCH₃), 2.09 – 1.87 (м, 4H, (CH₂)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 196.98, 168.60, 149.25, 135.40, 123.04, 122.40, 50.06, 27.55, 25.56. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 223 (M^+ , 100), 224 ($[M+1]^+$, 11), 225 ($[M+2]^+$, 4).

4-[2-(Піперидин-1-іл)тіазол-5-іл]бут-3-ен-2-он (20).

Вихід 85 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 83-85 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.67 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 7.59 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 5.95 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, CO-CH=CH), 3.59 – 3.43 (м, 4H, (CH₂)₂), 2.20 (с, 3H, COCH₃), 1.75 – 1.43 (м, 6H, (CH₂)₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 197.05, 172.17, 148.78, 135.24, 123.25, 122.81, 49.63, 27.54, 25.19, 23.92. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 237 (M^+ , 100), 238 ($[M+1]^+$, 17), 239 ($[M+2]^+$, 6).

5.2.7 Загальна методика синтезу

5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів 21-32

Вихідний 2,4-дизаміщений бут-3-ен-2-он (9-11) кількістю 0.005 моль розчиняли у 50 мл метанолу і до одержаного розчину додавали 0.005 моль відповідного ароматичного альдегіду при перемішуванні. Далі до реакційної суміші додавали кілька крапель водного розчину NaOH (10% мас.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Контроль конверсії взаємодії вели за допомогою ТШХ. Після завершення взаємодії утворений осад фільтрували і промивали 10 мл метанолу. З метою збільшення виходу реакції фільтрат випарювали до 1/3 об'єму при пониженому тиску і розбавляли 20 мл води і утворений осад фільтрували. Об'єднані осад кристалізували з пропан-2-олу.

1-[4-Хлор-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]-5-феніл-пента-1,4-дієн-3-он (21).

Вихід 73 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 147-148 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.72 (м, 2H, ArH), 7.69 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, Ar-CH=CH),

7.62 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 7.41 (м, 3H, ArH), 7.16 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, Ar–CH=CH), 6.56 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 3.10 (с, 6H, N(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 187.4, 168.7, 142.7, 142.5, 135.3, 131.4, 130.9, 129.4, 129.0, 127.0, 122.1, 115.2. Мас-спектр, m/z (I_{відн.}, %): 319 (100), 320 (18), 321 (36), 322 (8), 323 (2). Розраховано для C₁₆H₁₅ClN₂OS: C, 60.28; H, 4.74; Cl, 11.12; N, 8.78; O, 5.02; S, 10.06. Знайдено: C, 60.38; H, 4.71; Cl, 11.07; N, 8.81; O, 5.10; S, 9.93.

1-(4-Хлор-2-піролідин-1-іл-тіазол-5-іл)-5-феніл-пента-1,4-дієн-3-он (22).

Вихід 78 %, помаранчева тверда речовина; T_{пл.}: 170-171 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 7.74 (м, 2H, ArH), 7.70 (д, 1H, $J = 16.1$ Гц, Ar–CH=CH), 7.63 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 7.42 (м, 3H, ArH), 7.17 (д, 1H, $J = 16.1$ Гц, Ar–CH=CH), 6.57 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 3.42 (м, 4H, N(CH₂)₂), 1.98 (м, 4H, (CH₂)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 187.3, 165.1, 142.9, 142.4, 135.3, 131.4, 130.8, 129.4, 128.9, 127.1, 121.8, 114.8, 50.0, 25.6. Мас-спектр, m/z (I_{відн.}, %): 341 (5), 345 (100), 346 (20), 347 (38), 348 (10), 349 (3). Розраховано для C₁₈H₁₇ClN₂OS: C, 62.69; H, 4.97; Cl, 10.28; N, 8.12; O, 4.64; S, 9.30. Знайдено: C, 62.57; H, 5.05; Cl, 10.35; N, 8.04; O, 4.69; S, 9.30.

1-[4-Хлор-2-(1-піперидил)тіазол-5-іл]-5-феніл-пента-1,4-дієн-3-он (23).

Вихід 72 %, червона тверда речовина; T_{пл.}: 145-146 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 7.75 (м, 2H, ArH), 7.71 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, Ar–CH=CH), 7.64 (д, 1H, $J = 15.0$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 7.42 (м, 2H, ArH), 7.20 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, Ar–CH=CH), 6.57 (д, 1H, $J = 15.0$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 3.52 (м, 4H, N(CH₂)₂), 1.61 (м, 6H, (CH₂)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 187.4, 168.3, 142.7, 142.5, 135.3, 131.3, 130.9, 129.4, 129.0, 126.9, 122.2, 114.8, 49.3, 25.2, 23.7. Мас-спектр, m/z (I_{відн.}, %): 359 (100), 360 (23), 361 (40), 362 (10), 363 (2). Розраховано для C₁₉H₁₉ClN₂OS: C, 63.59; H, 5.34; Cl, 9.88; N, 7.80; O, 4.46; S, 8.93. Знайдено: C, 63.73; H, 5.41; Cl, 9.78; N, 7.72; O, 4.50; S, 8.86.

1-[4-Хлор-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]-5-(4-флуорфеніл)пента-1,4-дієн-3-он (24).

Вихід 80 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл}$: 173-174 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.81 (м, 2H, ArH), 7.67 (д, 1H, $J = 16.3$ Гц, Ar-CH=CH), 7.63 (д, 1H, $J = 15.1$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 7.27 (м, 2H, ArH), 7.15 (д, 1H, $J = 16.3$ Гц, Ar-CH=CH), 6.57 (д, 1H, $J = 15.1$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 3.12 (с, 6H, N(CH₃)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 188.05, 166.6, 162.8, 160.8, 142.4, 140.9, 130.4, 129.7, 126.9, 121.5, 116.2, 116.0. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 337 (100), 338 (15), 339 (29), 340 (6), 341 (1). Розраховано для C₁₆H₁₄ClFN₂OS: C, 57.06; H, 4.19; Cl, 10.53; F, 5.64; N, 8.31; O, 4.75; S, 9.52. Знайдено: C, 57.11; H, 4.23; Cl, 10.38; F, 5.64; N, 8.41; O, 4.67; S, 9.56.

1-(4-Хлор-2-піролідин-1-іл-тіазол-5-іл)-5-(4-флуорфеніл)пента-1,4-дієн-3-он (25).

Вихід 74 %, червона тверда речовина; $T_{пл}$: 183-185 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.81 (м, 2H, ArH), 7.68 (д, 1H, $J = 16.1$ Гц, Ar-CH=CH), 7.64 (д, 1H, $J = 15.1$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 7.28 (м, 2H, ArH), 7.15 (д, 1H, $J = 16.1$ Гц, Ar-CH=CH), 6.57 (д, 1H, $J = 15.1$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 3.45 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.01 (м, 4H, (CH₂)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 186.4, 167.2, 162.2, 160.2, 142.3, 141.7, 131.4, 130.4, 126.6, 120.9, 116.0, 115.3, 27.1. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 359 (4), 363 (100), 364 (20), 365 (38), 366 (9), 367 (2). Розраховано для C₁₈H₁₆ClFN₂OS: C, 59.58; H, 4.44; Cl, 9.77; F, 5.24; N, 7.72; O, 4.41; S, 8.84. Знайдено: C, 59.61; H, 4.37; Cl, 9.84; F, 5.16; N, 7.72; O, 4.46; S, 8.84.

1-[4-Хлор-2-(1-піперидил)тіазол-5-іл]-5-(4-флуорфеніл)пента-1,4-дієн-3-он (26).

Вихід 69 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл}$: 140-141 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.82 (м, 2H, ArH), 7.67 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, Ar-CH=CH), 7.63 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 7.28 (м, 2H, ArH), 7.16 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, Ar-CH=CH), 6.53 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 3.52 (м, 4H, N(CH₂)₂), 1.61 (м, 6H, (CH₂)₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 187.3, 168.2, 142.6, 141.2, 131.9, 131.3, 131.2, 126.7, 122.2, 116.5, 116.3, 114.8, 49.3, 25.1, 23.6.

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 377 (100), 378 (20), 379 (38), 380 (8), 381 (2). Розраховано для $C_{19}H_{18}ClFN_2OS$: C, 60.55; H, 4.81; Cl, 9.41; F, 5.04; N, 7.43; O, 4.25; S, 8.51. Знайдено: C, 60.60; H, 4.86; Cl, 9.36; F, 5.11; N, 7.32; O, 4.32; S, 8.43.

1-[4-Хлор-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]-5-(4-метоксибеніл)пента-1,4-дієн-3-он (27).

Вихід 73 %, червона тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 158-159 °C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 7.69 (м, 2H, ArH), 7.67 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, Ar-CH=CH), 7.60 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 7.02 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, Ar-CH=CH), 6.98 (м, 2H, ArH), 6.57 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 3.80 (с, 3H, O-CH₃), 3.12 (с, 6H, N(CH₃)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 187.6, 166.5, 161.5, 141.5, 129.9, 127.4, 123.0, 121.5, 114.4, 56.6, 51.0. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 349 (100), 350 (20), 351 (38), 352 (9), 353 (2). Розраховано для $C_{17}H_{17}ClN_2O_2S$: C, 58.53; H, 4.91; Cl, 10.16; N, 8.03; O, 9.18; S, 9.19. Знайдено: C, 58.46; H, 4.99; Cl, 10.11; N, 7.93; O, 9.24; S, 9.27.

1-(4-Хлор-2-піролідин-1-іл-тіазол-5-іл)-5-(4-метоксибеніл)пента-1,4-дієн-3-он (28).

Вихід 81 %, помаранчева тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 173-175 °C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 7.69 (м, 2H, ArH), 7.67 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, Ar-CH=CH), 7.61 (д, 1H, $J = 14.9$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 7.02 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, Ar-CH=CH), 6.98 (м, 2H, ArH), 6.56 (д, 1H, $J = 14.9$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 3.80 (с, 3H, O-CH₃), 3.44 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.00 (м, 4H, (CH₂)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 187.2, 165.0, 161.6, 142.5, 142.4, 130.9, 130.8, 127.8, 124.8, 122.0, 114.9, 114.8, 55.8, 49.9, 25.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 375 (100), 376 (24), 377 (38), 378 (8), 379 (2). Розраховано для $C_{19}H_{19}ClN_2O_2S$: C, 60.87; H, 5.11; Cl, 9.46; N, 7.47; O, 8.54; S, 8.55. Знайдено: C, 60.84; H, 5.11; Cl, 9.56; N, 7.51; O, 8.50; S, 8.48.

1-[4-Хлор-2-(1-піперидил)тіазол-5-іл]-5-(4-метоксибеніл)пента-1,4-дієн-3-он (29).

Вихід 77 %, червона тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 150-151 °C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 7.70 (м, 2H, ArH), 7.64 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, Ar-CH=CH), 7.61

(д, 1H, $J = 14.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 7.04 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, Ar-CH=CH), 6.99 (м, 2H, ArH), 6.55 (д, 1H, $J = 14.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 3.80 (с, 3H, O–CH₃), 3.52 (м, 4H, N(CH₂)₂), 1.61 (м, 6H, (CH₂)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 187.2, 168.2, 161.7, 142.5, 130.8, 130.8, 127.8, 124.7, 122.4, 114.9, 55.8, 49.2, 25.1, 23.7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 389 (100), 390 (29), 391 (42), 392 (10), 393 (2). Розраховано для C₂₀H₂₁ClN₂O₂S: C, 61.77; H, 5.44; Cl, 9.12; N, 7.20; O, 8.23; S, 8.24. Знайдено: C, 61.69; H, 5.50; Cl, 9.22; N, 7.08; O, 8.23; S, 8.28.

1-[4-Хлор-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл]-5-(4-нітрофеніл)пента-1,4-дієн-3-он (30).

Вихід 80 %, помаранчева тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 197-199 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 8.20 (м, 2H, ArH), 7.95 (м, 2H, ArH), 7.68 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, Ar-CH=CH), 7.61 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 7.31 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, Ar-CH=CH), 6.50 (д, 1H, $J = 15.2$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 3.10 (с, 6H, N(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 187.2, 168.9, 148.4, 143.3, 141.9, 139.6, 132.1, 130.7, 129.9, 124.5, 121.9, 115.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 364 (100), 365 (20), 366 (41), 367 (10), 368 (2). Розраховано для C₁₆H₁₄ClN₃O₃S: C, 52.82; H, 3.88; Cl, 9.75; N, 11.55; O, 13.19; S, 8.81. Знайдено: C, 52.89; H, 3.92; Cl, 9.67; N, 11.62; O, 13.18; S, 8.72.

1-(4-Хлор-2-піролідин-1-іл-тіазол-5-іл)-5-(4-нітрофеніл)пента-1,4-дієн-3-он (31).

Вихід 75 %, червона тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 205-207 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 8.22 (м, 2H, ArH), 7.97 (м, 2H, ArH), 7.70 (д, 1H, $J = 16.1$ Гц, Ar-CH=CH), 7.64 (д, 1H, $J = 15.0$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 7.34 (д, 1H, $J = 16.1$ Гц, Ar-CH=CH), 6.53 (д, 1H, $J = 15.0$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.09 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.00 (м, 4H, (CH₂)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 187.1, 165.3, 148.4, 141.9, 139.5, 132.2, 130.7, 129.9, 124.5, 121.6, 114.8, 50.1, 25.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 390 (100), 391 (24), 392 (35), 393 (8), 394 (2). Розраховано для C₁₈H₁₆ClN₃O₃S: C, 55.46; H, 4.14; Cl, 9.09; N, 10.78; O, 12.31; S, 8.22. Знайдено: C, 55.57; H, 4.22; Cl, 8.97; N, 10.85; O, 12.25; S, 8.14.

1-[4-Хлор-2-(1-ніперидил)тіазол-5-іл]-5-(4-нітрофеніл)пента-1,4-дієн-3-он (32).

Вихід 77 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 190-191 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 8.25 (м, 2H, ArH), 8.01 (м, 2H, ArH), 7.74 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, Ar-CH=CH), 7.68 (д, 1H, $J = 15.1$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 7.40 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, Ar-CH=CH), 6.54 (д, 1H, $J = 15.1$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 3.53 (м, 4H, N(CH₂)₂), 1.61 (м, 6H, (CH₂)₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 187.1, 168.4, 148.4, 143.3, 141.9, 139.6, 132.0, 130.5, 129.9, 124.5, 122.0, 114.8, 49.3, 25.1, 23.6. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 404 (100), 405 (24), 406 (40), 407 (9), 408 (2). Розраховано для C₁₉H₁₈ClN₃O₃S: C, 56.50; H, 4.50; Cl, 8.78; N, 10.40; O, 11.88; S, 7.94. Знайдено: C, 56.42; H, 4.56; Cl, 8.88; N, 10.35; O, 11.93; S, 7.86.

5.2.8 Загальна методика синтезу 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл)вініл]тіазолів 33-44

5-Арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортіазол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-он (21-32) кількістю 0.005 моль розчиняли в 30 мл метанолу і до одержаної суспензії додавали 0.5 мл водного розчину гідразину гідрату (50% мас.). До реакційної суміші додавали одну краплю 1М хлоридної кислоти. Суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником спочатку до розчинення осаду, а потім – до утворення нового осаду. Утворений осад фільтрували і кристалізували з суміші розчинників метанол-пропан-2-ол (1:1 об.).

4-Хлор-N,N-диметил-5-[2-(5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл)вініл]тіазол-2-амін (33).

Вихід 90 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл.}$: 186-188 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.61 (с, 1H, NH), 7.32-7.25 (м, 5H, ArH), 6.48 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 6.33 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 4.76 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.2$ Гц, $J_{BX} = 10.8$ Гц, піразоліновий H_X), 3.25 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.8$ Гц, піразоліновий H_B), 3.05 (с, 6H, N(CH₃)₂), 2.63 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.2$ Гц, піразоліновий H_A). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 166.6, 149.8, 143.4, 134.5, 128.8, 127.6, 127.0, 120.9, 120.2, 116.9, 64.0. Мас-

спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 333 (100), 334 (19), 335 (37), 336 (8), 337 (2). Розраховано для $C_{16}H_{17}ClN_4S$: C, 57.74; H, 5.15; Cl, 10.65; N, 16.83; S, 9.63. Знайдено: C, 57.84; H, 5.15; Cl, 10.58; N, 16.89; S, 9.54.

4-Хлор-5-[2-(5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл)вініл]-2-піролідин-1-іл-тіазол (34).

Вихід 87 %, помаранчева тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 179-180 °C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 7.58 (с, 1H, NH), 7.33-7.23 (м, 5H, ArH), 6.50 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 6.33 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 4.76 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.3$ Гц, $J_{BX} = 10.8$ Гц, піразоліновий H_X), 3.37 (м, 4H, $N(CH_2)_2$), 3.22 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.8$ Гц, піразоліновий H_B), 2.63 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.3$ Гц, піразоліновий H_A), 1.97 (м, 4H, $(CH_2)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 163.1, 149.9, 143.4, 134.7, 128.8, 127.6, 126.9, 120.6, 120.3, 116.3, 64.0, 49.6, 25.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 359 (100), 360 (25), 361 (41), 362 (9), 363 (2). Розраховано для $C_{18}H_{19}ClN_4S$: C, 60.24; H, 5.34; Cl, 9.88; N, 15.61; S, 8.93. Знайдено: C, 60.31; H, 5.40; Cl, 9.83; N, 15.51; S, 8.95.

4-Хлор-5-[2-(5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл)вініл]-2-(1-піперидил)тіазол (35).

Вихід 88 %, помаранчева тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 160-162 °C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 7.63 (с, 1H, NH), 7.31-7.24 (м, 5H, ArH), 6.48 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 6.32 (д, 1H, $J = 16.0$ Гц, (тіазол-5-іл)-CH=CH), 4.75 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.3$ Гц, $J_{BX} = 10.8$ Гц, піразоліновий H_X), 3.42 (м, 4H, $N(CH_2)_2$), 3.29 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.8$ Гц, піразоліновий H_B), 2.63 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.3$ Гц, піразоліновий H_A), 1.57 (м, 6H, $(CH_2)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 166.4, 149.8, 143.4, 128.9, 127.0, 121.9, 121.1, 120.1, 64.1, 48.9, 25.1, 23.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 373 (100), 374 (20), 375 (35), 376 (9), 377 (2). Розраховано для $C_{19}H_{21}ClN_4S$: C, 61.20; H, 5.67; Cl, 9.51; N, 15.02; S, 8.60. Знайдено: C, 61.12; H, 5.72; Cl, 9.61; N, 15.02; S, 8.53.

4-Хлор-5-[2-[5-(4-фторфеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл]вініл]-N,N-диметил-тіазол-2-амін (36).

Вихід 87 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл}$: 184-186 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.62 (с, 1H, NH), 7.36 (м, 2H, ArH), 7.15 (м, 2H, ArH), 6.49 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.33 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.76 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.3$ Гц, $J_{BX} = 10.8$ Гц, піразоліновий H_X), 3.25 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.8$ Гц, піразоліновий H_B), 3.05 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.62 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.3$ Гц, піразоліновий H_A). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 166.6, 162.6, 161.0, 149.9, 139.5, 139.5, 134.6, 128.9, 128.9, 120.8, 120.3, 116.8, 115.6, 115.4, 63.3. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 351 (100), 352 (19), 353 (350), 354 (8), 355 (2). Розраховано для $C_{16}H_{16}ClFN_4S$: C, 54.78; H, 4.60; Cl, 10.10; F, 5.41; N, 15.97; S, 9.14. Знайдено: C, 54.73; H, 4.70; Cl, 10.22; F, 5.33; N, 15.92; S, 9.10.

4-Хлор-5-[2-[5-(4-фторфеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл]вініл]-2-піролідин-1-іл-тіазол (37).

Вихід 85 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл}$: 184-185 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.58 (с, 1H, NH), 7.35 (м, 2H, ArH), 7.14 (м, 2H, ArH), 6.50 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.32 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.76 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.3$ Гц, $J_{BX} = 10.7$ Гц, піразоліновий H_X), 3.37 (м, 4H, $N(CH_2)_2$), 3.24 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.7$ Гц, піразоліновий H_B), 2.62 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.3$ Гц, піразоліновий H_A), 1.97 (м, 4H, $(CH_2)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 163.1, 162.6, 161.0, 150.1, 139.5, 134.8, 128.9, 128.9, 120.5, 116.3, 115.6, 115.4, 63.3, 49.6, 25.6. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 377 (100), 378 (21), 379 (36), 380 (8), 381 (2). Розраховано для $C_{18}H_{18}ClFN_4S$: C, 57.37; H, 4.81; Cl, 9.40; F, 5.04; N, 14.87; S, 8.51. Знайдено: C, 57.29; H, 4.89; Cl, 9.40; F, 5.09; N, 14.77; S, 8.56.

4-Хлор-5-[2-[5-(4-фторфеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл]вініл]-2-(1-піперидил)тіазол (38).

Вихід 85 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл}$: 170-171 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.65 (с, 1H, NH), 7.36 (м, 2H, ArH), 7.13 (м, 2H, ArH),

6.50 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.32 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.77 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.3$ Гц, $J_{BX} = 10.7$ Гц, піразоліновий H_X), 3.44 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3.24 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.7$ Гц, піразоліновий H_B), 2.62 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.3$ Гц, піразоліновий H_A), 1.57 (м, 6H, (CH₂)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 129.0, 121.0, 120.3, 115.7, 115.5, 63.3, 48.9, 25.1, 23.8. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 391 (100), 392 (20), 393 (35), 394 (9), 395 (2). Розраховано для C₁₉H₂₀ClFN₄S: C, 58.38; H, 5.16; Cl, 9.07; F, 4.86; N, 14.33; S, 8.20. Знайдено: C, 58.47; H, 5.05; Cl, 8.95; F, 4.94; N, 14.36; S, 8.23.

4-Хлор-5-[2-[5-(4-метоксибеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл]вініл]-N,N-диметил-тіазол-2-амін (39).

Вихід 80 %, помаранчева тверда речовина; T_{пл.}: 188-190 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 7.53 (с, 1H, NH), 7.23 (м, 2H, ArH), 6.88 (м, 2H, ArH), 6.48 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.33 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.71 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.2$ Гц, $J_{BX} = 10.6$ Гц, піразоліновий H_X), 3.72 (с, 3H, O–CH₃), 3.20 (дд, 1Гц $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.6$ Гц, піразоліновий H_B), 3.05 (с, 6H, N(CH₃)₂), 2.60 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.2$ Гц, піразоліновий H_A). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 166.6, 158.9, 150.0, 135.2, 134.5, 128.1, 121.0, 120.1, 116.9, 114.2, 63.5, 55.5. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 363 (100), 364 (22), 365 (41), 366 (8), 367 (2). Розраховано для C₁₇H₁₉ClN₄OS: C, 56.27; H, 5.28; Cl, 9.77; N, 15.44; O, 4.41; S, 8.83. Знайдено: C, 56.30; H, 5.29; Cl, 9.69; N, 15.51; O, 4.46; S, 8.75.

4-Хлор-5-[2-[5-(4-метоксибеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл]вініл]-2-піролідин-1-іл-тіазол (40).

Вихід 78 %, помаранчева тверда речовина; T_{пл.}: 176-177 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 7.50 (с, 1H, NH), 7.23 (м, 2H, ArH), 6.87 (м, 2H, ArH), 6.49 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.32 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.70 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.2$ Гц, $J_{BX} = 10.6$ Гц, піразоліновий H_X), 3.72 (с, 3H, O–CH₃), 3.38 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3.19 (дд, 1H, $J_{AB} = 15.9$ Гц, $J_{BX} = 10.6$ Гц, піразоліновий H_B), 2.60 (дд, 1H, $J_{AB} = 15.9$ Гц, $J_{AX} = 10.2$ Гц, піразоліновий H_A), 1.97 (м, 4H, (CH₂)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 163.0, 158.9, 150.0,

135.2 134.7, 128.1, 120.7, 120.2, 116.3, 114.2, 63.5, 55.5, 49.6, 25.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 389 (100), 390 (26), 391 (41), 392 (9), 393 (3). Розраховано для $C_{19}H_{21}ClN_4OS$: С, 58.68; Н, 5.44; Cl, 9.12; N, 14.41; O, 4.11; S, 8.24. Знайдено: С, 58.73; Н, 5.32; Cl, 8.99; N, 14.49; O, 4.16; S, 8.31.

4-Хлор-5-[2-[5(4-метоксибеніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-3-іл]вініл]-2-(1-піперидил)тіазол (41).

Вихід 81 %, помаранчева тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 165-166 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 7.57 (с, 1Н, NH), 7.23 (м, 2Н, ArH), 6.88 (м, 2Н, ArH), 6.48 (д, 1Н, $J = 15.8$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.32 (д, 1Н, $J = 15.8$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.70 (дд, 1Н, $J_{\text{AX}} = 10.2$ Гц, $J_{\text{BX}} = 10.6$ Гц, піразоліновий H_X), 3.72 (с, 3Н, O–CH₃), 3.44 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 3.20 (дд, 1Н, $J_{\text{AB}} = 15.9$ Гц, $J_{\text{BX}} = 10.6$ Гц, піразоліновий H_B), 2.60 (дд, 1Н, $J_{\text{AB}} = 15.9$ Гц, $J_{\text{AX}} = 10.2$ Гц, піразоліновий H_A), 1.59 (м, 6Н, (CH₂)₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 128.1, 121.2, 116.7, 114.2, 86.5, 72.9, 63.6, 55.6, 48.9, 25.1, 23.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 401 (100), 402 (22), 403 (36), 404 (10), 405 (3). Розраховано для $C_{20}H_{23}ClN_4OS$: С, 59.62; Н, 5.75; Cl, 8.80; N, 13.90; O, 3.97; S, 7.96. Знайдено: С, 59.62; Н, 5.90; Cl, 8.88; N, 13.83; O, 3.90; S, 7.87.

4-Хлор-N,N-диметил-5-[2-[5-(4-нітробеніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-3-іл]вініл]тіазол-2-амін (42).

Вихід 92 %, помаранчева тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 210-212 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 8.20 (м, 2Н, ArH), 7.76 (с, 1Н, NH), 7.60 (м, 2Н, ArH), 6.51 (д, 1Н, $J = 16.0$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.33 (д, 1Н, $J = 16.0$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.92 (дд, 1Н, $J_{\text{AX}} = 10.2$ Гц, $J_{\text{BX}} = 10.9$ Гц, піразоліновий H_X), 3.12 (дд, 1Н, $J_{\text{AB}} = 16.0$ Гц, $J_{\text{BX}} = 10.9$ Гц, піразоліновий H_B), 3.05 (с, 6Н, N(CH₃)₂), 2.67 (дд, 1Н, $J_{\text{AB}} = 16.0$ Гц, $J_{\text{AX}} = 10.2$ Гц, піразоліновий H_A). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 166.7, 151.4, 150.0, 147.1, 134.8, 128.3, 124.1, 120.8, 120.4, 116.7, 63.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 378 (100), 379 (22), 380 (43), 381 (10), 382 (2). Розраховано для $C_{16}H_{16}ClN_5O_2S$: С, 50.86; Н, 4.27; Cl, 9.38; N, 18.54; O, 8.47; S, 8.48. Знайдено: С, 50.83; Н, 4.20; Cl, 9.46; N, 18.48; O, 8.52; S, 8.51.

4-Хлор-5-[2-[5-(4-нітрофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл]вініл]-2-піролідин-1-іл-тіазол (43).

Вихід 88 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл}$: 185-187 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 8.20 (м, 2H, ArH), 7.73 (с, 1H, NH), 7.60 (м, 2H, ArH), 6.52 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.32 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.91 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.2$ Гц, $J_{BX} = 10.9$ Гц, піразоліновий H_X), 3.39 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.9$ Гц, піразоліновий H_B), 3.36 (м, 4H, $N(CH_2)_2$), 2.67 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.2$ Гц, піразоліновий H_A), 1.97 (м, 4H, $(CH_2)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 163.2, 151.4, 150.0, 147.1, 135.0, 128.3, 124.1, 120.9, 120.2, 116.2, 63.2, 49.6, 25.6. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 404 (100), 405 (21), 406 (39), 407 (9), 408 (3). Розраховано для $C_{18}H_{18}ClN_5O_2S$: C, 53.53; H, 4.49; Cl, 8.78; N, 17.34; O, 7.92; S, 7.94. Знайдено: C, 53.45; H, 4.43; Cl, 8.85; N, 17.24; O, 8.00; S, 8.03.

4-Хлор-5-[2-[5-(4-нітрофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл]вініл]-2-(1-піперидил)тіазол (44).

Вихід 89 %, помаранчева тверда речовина; $T_{пл}$: 175-177 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 8.21 (м, 2H, ArH), 7.79 (с, 1H, NH), 7.60 (м, 2H, ArH), 6.51 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 6.33 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц, (тіазол-5-іл)–CH=CH), 4.92 (дд, 1H, $J_{AX} = 10.2$ Гц, $J_{BX} = 10.9$ Гц, піразоліновий H_X), 3.44 (м, 4H, $N(CH_2)_2$), 3.27 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{BX} = 10.9$ Гц, піразоліновий H_B), 2.66 (дд, 1H, $J_{AB} = 16.0$ Гц, $J_{AX} = 10.2$ Гц, піразоліновий H_A), 1.58 (м, 6H, $(CH_2)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 165.2, 151.3, 150.3, 149.0, 135.1, 127.2, 124.9, 121.2, 120.4, 117.6, 113.8, 64.0, 49.6, 25.6, 24.3. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 418 (100), 419 (23), 420 (38), 421 (10), 422 (2). Розраховано для $C_{19}H_{20}ClN_5O_2S$: C, 54.61; H, 4.82; Cl, 8.48; N, 16.76; O, 7.66; S, 7.67. Знайдено: C, 54.54; H, 4.90; Cl, 8.48; N, 16.83; O, 7.63; S, 7.62.

5.2.9 Синтез 1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-ону 46

До суміші розчинів 5-формілтіазолу (45) (1.13 г, 0.01 моль) в метанолі (20 мл) та 4-Br-ацетофенону (1.99 г, 0.01 моль) в метанолі (20 мл) додавали по

краплях водний розчин КОН (40% мас.) до припинення зміни кольору. Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин, після утворений осад фільтрували, промивали 10 мл метанолу, ристалізували з етанолу.

Вихід 84.7 %, жовта тверда речовина; $T_{пл.}$: 133-135 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.25 (с, 1H, тіазольний 2-CH), 8.43 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 8.06 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 8.02 (д, 1H, $J = 15.3$ Гц, CO-CH=CH), 7.78 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.65 (д, 1H, $J = 15.3$ Гц, CO-CH=CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 187.7, 157.3, 148.2, 136.1, 135.2, 134.0, 131.9, 130.6, 127.5, 123.7. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 292 (95), 293 (15), 294 (100), 295 (14), 296 (5). Розраховано для $C_{12}H_8BrNOS$: C, 48.99; H, 2.74; Br, 27.16; N, 4.77; O, 5.44; S, 10.90. Знайдено: C, 49.04; H, 2.71; Br, 27.06; N, 4.85; O, 5.39; S, 10.95.

5.2.10 Синтез 2,3-дибром-1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-пропан-1-ону 47

1-(4-Бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-он (46) (2.94 г, 0.01 моль) розчиняли в CH_3COOH (40 мл), до розчину додавали $CH_3COONa \cdot 3H_2O$ (1.36 г, 0.01 моль). Одержану суміш помістили до ультразвукової бані та по краплях додавали до неї Br_2 (4.8 г, 0.03 моль). Після внесення усієї кількості бром у реакційну суміш було витримано ще 1 годину на ультразвуковій бані. Потім утворений осад фільтрували, промили 20 мл води, сушили при пониженому тиску.

Вихід 96.7 %, жовта тверда речовина; $T_{пл.}$: 142-143 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.25 (с, 1H, тіазольний 2-CH), 8.34 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 8.21 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.87 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 6.65 (д, 1H, $J = 10.9$ Гц, CO-CH=CH), 6.35 (д, 1H, $J = 10.9$ Гц, CO-CH=CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 188.6, 153.0, 143.5, 135.3, 132.3, 132.1, 128.9, 128.4, 50.6, 43.4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 450 (14), 452 (47), 453 (8), 454 (44), 455 (6), 456 (21), 457 (3). Розраховано для $C_{12}H_8Br_3NOS$: C, 31.75; H, 1.78; Br, 52.80; N, 3.09; O, 3.52; S, 7.06. Знайдено: C, 31.86; H, 1.73; Br, 52.88; N, 3.12; O, 3.43; S, 6.98.

5.2.11 Загальна методика синтезу

N-захищених 2-аміно-N'-гідрокси-ацетамідинів 53-57

Відповідний N-захищений 2-амінонітрил (**48-52**) кількістю 0.1 моль розчиняли в метанолі (350 мл). До розчину послідовно додавали гідроксиламін гідрохлорид (8.3 г, 0.12 моль) та ТЕА (14.2 г, 0.14 моль). Реакційну суміш нагрівали до температури 55 °С і витримували за даних умов протягом 36 годин при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, утворений осад фільтрували і промивали метанолом (30 мл) і сушили при пониженому тиску.

N'-Гідрокси-2-метил-2-[(метилсульфоніл)аміно)]пропанімідамід (53).

Вихід 61 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 171-172 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.24 (розш. с, 1H, OH), 6.97 (розш. с, 1H, NH), 5.29 (с, 2H, NH₂), 2.83 (с, 3H, CH₃), 1.34 (с, 6H, 2CH₃).

трет-Бутил [1-аміно-1-(гідроксиіміно)-2-метилбутан-2-іл]карбамат (54).

Вихід 90 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 187 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.12 (розш. с, 1H, OH), 6.31 (с, 1H, NH), 5.28 (с, 2H, NH₂), 1.66 – 1.88 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.34 (розш. с, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (с, 3H, CH₃), 0.62 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц, CH₂CH₃).

трет-Бутил [1-аміно-2-(гідроксиіміно)-2-метилпропан-2-іл]карбамат (55).

Вихід 97 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 164 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.02 (розш. с, 1H, OH), 6.56 (с, 1H, NH), 5.18 (с, 2H, NH₂), 1.35 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (с, 6H, 2CH₃).

трет-Бутил [1-аміно-1-(гідроксиіміно)бутан-2-іл]карбамат (56).

Вихід 97 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 180-181 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 8.91 (розш. с, 1H, OH), 6.67 – 6.75 (м, 1H, NH), 5.22 (с, 2H, NH₂), 3.73 – 3.82 (м, 1H, CH), 1.42 – 1.68 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.37 (с, 9H, C(CH₃)₃), 0.78 (т, 3H, $J = 7.3$ Гц, CH₂CH₃).

трет-Бутил [1-аміно-1-(гідроксиіміно)-3,3-диметилбутан-2-іл]карбамат (57).

Вихід 92 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 207 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 8.94 (розш. с, 1H, OH), 6.79 (с, 1H, NH), 5.22 (с, 2H, NH₂), 3.72 – 3.80 (м, 1H, CH), 1.34 (с, 9H, C(CH₃)₃), 0.85 (розш. с, 9H, C(CH₃)₃).

5.2.12 Загальна методика синтезу

N-захищених 2-аміно-N'-ацетокси-ацетамідинів 58-62

Відповідний N-Захищений 2-аміно-N'-гідрокси-ацетамідин (53-57) кількістю 0.1 моль розчиняли в ацетонітрилі (350 мл). До розчину додавали еквімолярну кількість ацетилхлориду (7.85 г, 0.1 моль) та надлишок TEA (14.2 г, 0.14 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після цього розчинник випарювали при пониженому тиску. Твердий залишок промивали водою (50 мл) і сушили при пониженому тиску.

N'-(Ацетокси)-2-метил-2-[(метилсульфоніл)аміно]пропанімідамід (58).

Вихід 85 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 188-189 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.11 (с, 1H, NH), 6.21 (с, 2H, NH₂), 2.93 (с, 3H, COCH₃), 2.02 (с, 3H, SO₂CH₃), 1.40 (с, 6H, 2CH₃).

трет-Бутил {1-[(ацетокси)іміно]-1-аміно-2-метилбутан-2-іл}карбамат (59).

Вихід 92 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 217-218 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 6.42 (розш. с, 1H, NH), 6.13 (розш. с, 2H, NH₂), 2.02 (с, 3H, COCH₃), 1.72 – 1.80 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.36 (с, 3H, CH₃), 1.34 (с, 9H, C(CH₃)₃), 0.69 (т, 3H, $J = 7.3$ Гц, CH₂CH₃).

трет-Бутил {1-[(ацетокси)іміно]-1-аміно-2-метилпропан-2-іл}карбамат (60).

Вихід 91 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 197 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 6.67 (с, 1H, NH), 6.07 (с, 2H, NH₂), 2.03 (с, 3H, COCH₃), 1.31 – 1.40 (м, 15H, C(CH₃)₃, 2CH₃).

трет-Бутил {1-[(ацетокси)іміно]-1-амінобутан-2-іл}карбамат (61).

Вихід 93 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 212 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 6.78 – 6.83 (м, 1H, NH), 6.23 (розш. с, 2H, NH₂), 3.83 – 3.90 (м, 1H, CH), 2.03 (с, 3H, COCH₃), 1.53 – 1.62 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.37 (с, 9H, C(CH₃)₃), 0.82 (т, 3H, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃).

трет-Бутил {1-[(ацетокси)іміно]-1-аміно-3,3-диметилбутан-2-іл} карбамат (62).

Вихід 92 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 223 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 6.81 – 6.86 (м, 1H, NH), 6.22 (розш. с, 2H, NH₂), 3.85 – 3.94 (м, 1H, CH), 2.03 (с, 3H, COCH₃), 1.38 (с, 9H, OC(CH₃)₃), 0.88 (с, 9H, CC(CH₃)₃).

5.2.13 Загальна методика синтезу N-захищених

2-аміноацетамідинів ацетатів 63-67

Відповідний N-захищений 2-аміно-N'-ацетокси-ацетамідин ацетат (**58-62**) кількістю 0.1 моль розчиняли в метанолі (350 мл). До одержаного розчину додавали каталітичну кількість Pd/C (10 % мас.). Атмосферні гази видаляли з реактора при пониженому тиску. Газоподібний водень вводили в реактор при безперервному перемішуванні. Після завершення процесу гідрогенізації (24 години) реакційну суміш фільтрували через силікагель і фільтрат випарювали при пониженому тиску. Твердий залишок одержаної оцтової солі промивали ацетонітрилом (20 мл), потім сушили при пониженому тиску.

2-Метил-2-[(метилсульфоніл)аміно]пропанімідамід ацетат (63).

Вихід 87 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 184-185 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.47 (розш. с, 2H, 2NH), 2.96 (с, 3H, SCH₃), 1.64 (с, 3H, COCH₃), 1.48 (с, 3H, CH₃), 1.46 (с, 3H, CH₃), протони амідинової та карбоксильної груп обмінюються з водою. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 172.8, 157.5, 112.0, 60.6, 44.3, 29.0. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 136 (10), 180 (100). Розраховано для C₅H₁₃N₃O₂S·C₂H₄O₂: C, 35.13; H, 7.16; N, 17.56. Знайдено: C, 35.38; H, 7.16; N, 17.43.

трет-Бутил (1-аміно-1-іміно-2-метилбутан-2-іл)карбамат ацетат (64).

Вихід 85 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 231-232 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.23 (с, 1H, NH), 3.50 (розш. с, 1H, NH), 2.07 (с, 3H, COCH₃), 1.68 – 1.83 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.18 – 1.48 (м, 12H, C(CH₃)₃, CCH₃), 0.78 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц, CH₂CH₃), протони амідинової та карбоксильної груп обмінюються з водою. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 176.8, 174.4, 155.0, 79.0, 57.6, 30.2, 28.6, 25.4, 22.2, 8.1. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 160 (50), 216 (100). Розраховано для C₁₀H₂₁N₃O₂*C₂H₄O₂: C, 52.34; H, 9.15; N, 15.26. Знайдено: C, 53.09; H, 9.02; N, 15.07.

трет-Бутил (1-аміно-1-іміно-2-метилпропан-2-іл)карбамат ацетат (65).

Вихід 96 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 186-187 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.30 (с, 1H, NH), 3.45 (розш. с, 1H, NH), 1.65 (с, 3H, COCH₃), 1.35 (м, 15H, C(CH₃)₃, 2CH₃), протони амідинової та карбоксильної груп обмінюються з водою. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 176.9, 175.2, 154.6, 79.1, 54.3, 28.6, 25.7, 25.4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 102 (10), 146 (60), 202 (100). Розраховано для C₉H₁₉N₃O₂*C₂H₄O₂: C, 50.56; H, 8.87; N, 16.08. Знайдено: C, 50.82; H, 8.86; N, 16.09.

трет-Бутил (1-аміно-1-імінобутан-2-іл)карбамат ацетат (66).

Вихід 93 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 175-177 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.44 (розш. с, 1H, NH), 4.01 – 4.08 (м, 1H, CH), 3.45 (розш. с, 1H, NH), 1.68 (с, 3H, CH₃), 1.58 – 1.73 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.35 (с, 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (т, 3H, $J = 7.3$ Гц, CH₂CH₃), протони амідинової та карбоксильної груп обмінюються з водою. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 176.9, 172.5, 155.8, 79.3, 54.3, 28.6, 26.0, 25.3, 10.7. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 102 (10), 146 (50), 202 (100). Розраховано для C₉H₁₉N₃O₂*C₂H₄O₂: C, 50.56; H, 8.87; N, 16.08. Знайдено: C, 50.71; H, 8.78; N, 16.13.

трет-Бутил (1-аміно-1-іміно-3,3-диметилбутан-2-іл)карбамат ацетат (67).

Вихід 96 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 189-190 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 7.20 (с, 1H, NH), 4.10 (с, 1H, CH); 3.43 (розш. с, 1H, NH), 1.48

(с, 3H, CH₃), 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 0.95 (с, 9H, C(CH₃)₃), протони амідинової та карбоксильної груп обмінюються з водою. ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 176.7, 170.1, 167.8, 79.7, 61.3, 34.4, 28.5, 26.9, 25.3. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 174 (45), 230 (100). Розраховано для C₁₁H₂₃N₃O₂*C₂H₄O₂: С, 53.96; Н, 9.40; N, 14.52. Знайдено: С, 53.50; Н, 9.68; N, 14.70.

5.2.14 Загальна методика синтезу

Н-захищених 2-амінометил-4-метил-1H-імідазолів 71-72

Відповідний N-захищений 2-аміноацетамідин ацетат (**63**, **65**) кількістю 0.001 моль розчиняли в ТГФ (5 мл). До одержаного розчину додавали K₂CO₃ (0.55 г, 0.004 моль). Після додавання K₂CO₃ при перемішуванні додавали розчин 1-хлорпропан-2-ону (0.186 г, 0.002 моль) в ТГФ (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури 66 °С і витримували за даних умов протягом 48 годин при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випарювали при пониженому тиску. Твердий залишок розчиняли в концентрованому водному розчині NaCl, розчин екстрагували етилацетатом (3 x 20 мл), сушили за допомогою безводного Na₂SO₄, після чого випарювали розчинник при пониженому тиску. Твердий залишок промивали циклогексаном (20 мл).

N-[2-(5-Метил-1H-імідазол-2-іл)пропан-2-іл]метансульфонамід (**71**).

Вихід 69 %, біла тверда речовина; Т_{пл.}: 145-147 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 11.20 (розш. с, 1H, імідазольний NH), 7.15 (с, 1H, CH), 6.58 (розш. с, 1H, SNH), 2.42 (с, 3H, SCH₃), 2.07 (с, 3H, CCH₃), 1.55 (с, 6H, 2CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 172.8, 157.5, 120.0, 60.6, 44.3, 29.0. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 123 (30), 218 (100). Розраховано для C₈H₁₅N₃O₂S: С, 44.22; Н, 6.96; N, 19.34. Знайдено: С, 44.25; Н, 6.53; N, 19.52.

трет-Бутил [2-(5-метил-1H-імідазол-2-іл)пропан-2-іл]карбамат (**72**).

Вихід 52 %, біла тверда речовина; Т_{пл.}: 135-136 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 11.25 (розш. с, 1H, імідазольний NH), 7.21 (с, 1H, CH), 6.75 (розш. с, 1H, CNH), 2.03 (розш. с, 3H, CH₃), 1.45 (с, 6H, C(CH₃)₂), 1.30 (розш. с,

9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 201.8, 146.2, 134.6, 123.6, 78.1, 51.9, 28.7, 27.9, 14.1, 10.4. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 123 (17), 184 (48), 240 (100). Розраховано для C₁₂H₂₁N₃O₂: C 60.23; H 8.84; N 17.56. Знайдено: C 60.55; H 9.10; N 17.63.

5.2.15 Загальна методика синтезу

N-захищених 2-амінометилпіримідинів 73-79

Відповідний N-захищений 2-аміноацетамідин ацетат (**63-67**) кількістю 0.001 моль розчиняли в піридині (0.7 мл). До одержаного розчину додавали надлишок відповідної ненасиченої карбонільної сполуки (3-*трет*-бутоксид-2-еналь, 4-*трет*-бутоксид-3-ен-2-он або 4-(*трет*-бутоксид)-1,1,1-трифлуоробут-3-ен-2-он) кількістю 0.0015 моль. Реакційну суміш нагрівали до температури 100 °C і витримували за даних умов протягом 24 годин при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випарювали при пониженому тиску. Маслоподібний залишок розчиняли у воді (10 мл), розчин екстрагували етилацетатом (3 x 10 мл), сушили за допомогою безводного Na₂SO₄, після чого випарювали розчинник при пониженому тиску. Твердий залишок промивали гексаном (10 мл).

N-[2-(Піримідин-2-іл)пропан-2-іл]метансульфонамід (**73**).

Вихід 74 %, біла тверда речовина; T_{пл.}: 77-78 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 8.77 (д, 2H, *J* = 4.9 Гц, піримідинові 4,6-CH), 7.41 (с, 1H, NH), 7.35 (т, 1H, *J* = 4.9 Гц, піримідиновий 5-CH), 2.79 (с, 3H, SCH₃), 1.60 (с, 6H, 2CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 172.8, 157.5, 120.0, 60.6, 44.3, 29.0. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 216 (100). Розраховано для C₈H₁₃N₃O₂S: C, 44.63; H, 6.09; N, 19.52. Знайдено: C, 44.80; H, 6.05; N, 19.63.

трет-Бутил [2-(піримідин-2-іл)бутан-2-іл]карбамат (**74**).

Вихід 21 %, жовта рідка речовина. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 8.79 (д, 2H, *J* = 4.8 Гц, піримідинові 4,6-CH), 7.37 (т, 1H, *J* = 4.8 Гц, піримідиновий 5-CH), 6.93 (с, 1H, NH), 1.99 – 2.14 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.57 (с, 3H, CH₃), 1.35 (с, 9H, C(CH₃)₃), 0.56 (т, 3H, *J* = 7.2 Гц, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.):

157.3, 119.7, 78.5, 60.5, 28.6, 25.5, 8.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 162 (57), 196 (100), 252 (48). Розраховано для $C_{13}H_{21}N_3O_2$: C, 62.13; H, 8.42; N, 16.72. Знайдено: C, 62.20; H, 8.54; N, 16.65.

трет-Бутил [2-(піримідин-2-іл)пропан-2-іл]карбамат (75).

Вихід 48 %, коричнева рідка речовина. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 8.91 (д, 2H, $J = 4.9$ Гц, піримідинові 4,6-CH), 7.35 (т, 1H, $J = 4.9$ Гц, піримідиновий 5-CH), 7.04 (розш. с, 1H, NH), 1.35 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.82 (с, 6H, $2CH_3$). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 238 (100). Розраховано для $C_{12}H_{19}N_3O_2$: C, 60.74; H, 8.07; N, 17.71. Знайдено: C, 60.67; H, 8.09; N, 17.75.

трет-Бутил [1-(піримідин-2-іл)пропіл]карбамат (76).

Вихід 91 %, жовта тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 65 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 8.75 (д, 2H, $J = 4.9$ Гц, піримідинові 4,6-CH), 7.35 (т, 1H, $J = 4.9$ Гц, піримідиновий 5-CH), 7.01 – 7.06 (м, 1H, NH), 4.49 – 4.56 (м, 1H, CH), 1.64 – 1.81 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.35 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.82 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 238 (100). Розраховано для $C_{12}H_{19}N_3O_2$: C, 60.74; H, 8.07; N, 17.71. Знайдено: C, 60.72; H, 8.05; N, 17.80.

трет-Бутил [2,2-диметил-1-(піримідин-2-іл)пропіл]карбамат (77).

Вихід 93 %, жовта тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 98 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 8.74 (д, 2H, $J = 4.8$ Гц, піримідинові 4,6-CH), 7.36 (т, 1H, $J = 4.8$ Гц, піримідиновий 5-CH), 6.60 – 6.66 (м, 1H, NH), 4.50 – 4.55 (м, 1H, CH), 1.32 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.84 (с, 9H, $C(CH_3)_3$). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 266 (100). Розраховано для $C_{14}H_{23}N_3O_2$: C 63.37; H 8.74; N 15.84. Знайдено: C, 63.39; H, 8.76; N, 15.85.

трет-Бутил [2-(4-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл]карбамат (78).

Вихід 90 %, коричнева тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 54-55 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (м. ч.): 8.56 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, піримідиновий 6-CH), 7.16 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, піримідиновий 5-CH), 6.96 (розш. с, 1H, NH), 2.41 (с, 3H, 4- $CCCH_3$), 1.53 (с, 6H, $2CH_3$), 1.33 (розш. с, 9H, $C(CH_3)_3$). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 252 (100). Розраховано для $C_{13}H_{21}N_3O_2$: C, 62.13; H, 8.42; N, 16.72. Знайдено: C, 62.15; H, 8.45; N, 16.70.

трет-Бутил {2-[4-(трифлуорометил)піримідин-2-іл]пропан-2-іл} карбамат (79).

Вихід 85 %, жовта тверда речовина; $T_{пл.}$: 93 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 9.12 (д, 1H, $J = 5.0$ Гц, піримідиновий 6-CH), 7.80 (д, 1H, $J = 5.0$ Гц, піримідиновий 5-CH), 7.37 (с, 1H, NH), 1.55 (с, 6H, 2CH₃), 1.30 (с, 9H, C(CH₃)₃). Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 306 (100). Розраховано для C₁₃H₁₈F₃N₃O₂: C, 51.14; H, 5.94; N, 13.76. Знайдено: C, 51.12; H, 5.94; N, 13.81.

5.2.16 Загальна методика синтезу

2-амінометил-4-метил-1H-імідазолу 80 і 2-амінометилпіримідинів 81-85

Відповідну N-захищену 1,3-діазагетероциклічну сполуку (72, 75-79) кількістю 0.0005 моль розчиняли в метанолі (30 мл). До одержаного розчину по краплях додавали концентрований розчин хлоридної кислоти (2 мл) при перемішуванні. Реакційну суміш нагрівали до температури 40 °С і витримували за даних умов протягом 12 годин при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випарювали при пониженому тиску. Твердий залишок промивали ацетонітрилом (10 мл) та сушили при пониженому тиску.

2-(5-Метил-1H-імідазол-2-іл)пропан-2-амін гідрохлорид (80).

Вихід 93 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 144-145 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 14.5 (розш. с, 1H, NH), 9.47 (розш. с, 3H, N⁺H₃), 7.45 (с, 1H, CH), 2.29 (с, 3H, CH₃), 1.84 (с, 6H, 2CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 145.5, 130.1, 116.9, 51.8, 25.3, 10.1. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 123 (100), 140 (47). Розраховано для C₇H₁₃N₃*HCl: C, 47.86; H, 8.03; N, 23.92. Знайдено: C, 47.78; H, 7.80; N, 24.32.

2-(Піримідин-2-іл)пропан-2-амін дигідрохлорид (81).

Вихід 96 %, біла тверда речовина; $T_{пл.}$: 266-267 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 8.91 (д, 2H, $J = 4.9$ Гц, піримідинові 4,6-CH), 8.78 (розш. с, 3H, N⁺H₃), 7.53 – 7.57 (м, 1H, піримідиновий 5-CH), 1.63 (розш. с, 6H, 2CH₃), HCl-протон обмінюється з водою. ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ (м. ч.): 169.4, 158.0,

121.0, 58.1, 26.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 121 (65), 138 (100). Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{HCl}$: C, 40.02; H, 6.24; N, 20.00. Знайдено: C, 40.25; H, 6.17; N, 20.35.

1-(Піримідин-2-іл)пропан-1-амін (82).

Вихід 95 %, жовта рідка речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 8.75 (д, 2H, $J = 4.9$ Гц, піримідинові 4,6-CH), 7.33 – 7.36 (м, 1H, піримідиновий 5-CH), 3.77 – 3.83 (м, 1H, CH), 2.05 (розш. с, 2H, NH_2), 1.50 – 1.80 (м, 2H, CH_2CH_3), 0.72 – 0.88 (м, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 173.6, 157.7, 119.9, 59.3, 30.8, 11.0. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 95 (10), 121 (80), 138 (100). Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3$: C, 61.29; H, 8.08; N, 30.63. Знайдено: C, 61.50; H, 8.50; N, 30.52.

2,2-Диметил-1-(піримідин-2-іл)пропан-1-амін (83).

Вихід 97 %, жовта рідка речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 8.70 (д, 2H, $J = 4.8$ Гц, піримідинові 4,6-CH), 7.18 – 7.22 (м, 1H, піримідиновий 5-CH), 3.82 (с, 1H, CH), 1.81 (розш. с, 2H, NH_2), 0.93 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 172.8, 156.8, 119.8, 66.3, 37.2, 27.0. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 166 (100). Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3$: C, 65.42; H, 9.15; N, 25.43. Знайдено: C, 65.35; H, 8.82; N, 25.45.

2-(4-Метилпіримідин-2-іл)пропан-2-амін дигідрохлорид (84).

Вихід 94 %, жовта тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 219 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 8.75 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, піримідиновий 6-CH), 8.70 (розш. с, 3H, N^+H_3), 8.22 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, піримідиновий 5-CH), 7.40 – 7.44 (м, 1H, N^+H), 2.55 (с, 3H, CH_3), 1.62 (розш. с, 6H, 2CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 169.1, 168.0, 157.4, 120.3, 58.0, 26.4, 24.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 135 (100), 152 (45). Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$: C, 42.87; H, 6.75; N, 18.75. Знайдено: C, 42.53; H, 6.85; N, 19.05.

2-[4-(Трифлуорометил)піримідин-2-іл]пропан-2-амін гідрохлорид (85).

Вихід 99 %, жовта тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 248 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 9.33 (д, 1H, $J = 5.0$ Гц, піримідиновий 6-CH), 8.92 (розш. с, 3H, N^+H_3), 8.11 (д, 1H, $J = 5.0$ Гц, піримідиновий 5-CH), 1.65 (розш. с, 6H, 2CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 170.5, 161.7, 154.9, 154.6, 154.4, 154.1, 124.1, 121.9,

119.7, 117.5, 58.1, 26.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 206 (100). Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$: С, 39.76; Н, 4.59; N, 17.39. Знайдено: С, 39.93; Н, 4.25; N, 17.20.

5.2.17 Загальна методика синтезу N-захищених

[4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів 86-90

1-(4-Бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-он (46) (2.94 г, 0.01 моль) розчиняли в піридині (30 мл), до розчину додавали відповідний α -аміноамідин. Реакційну суміш витримували при 100 °С протягом 24 годин при перемішуванні. Після цього розчинник випарювали при пониженому тиску, маслоподібний залишок розчиняли в етилацетаті (20 мл). Нерозчинну тверду фазу фільтрували, фільтрат промивали насиченим водним розчином NaCl (3 x 20 мл), сушили за допомогою безводного Na_2SO_4 , після чого випарювали розчинник при пониженому тиску. Твердий залишок промивали гексаном (20 мл).

трет-Бутил N-[1-[4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]етил]карбамат (86).

Вихід 87.9 %, світло-сіра тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 178-180 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м. ч.): 9.30 (с, 1H, тіазольний 2-CH), 9.02 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 8.54 (с, 1H, піримідиновий CH), 8.32 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.81 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.26 (розш. с, 1H, NH), 4.73 (м, 1H, аліфатичний CH), 1.46 (д, 3H, $J = 7.3$ Гц, CH_3), 1.42 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м. ч.): 163.0, 162.7, 158.2, 155.5, 144.6, 138.2, 135.3, 131.9, 129.3, 125.2, 77.8, 52.2, 28.3, 20.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 459 (82), 460 (15), 461 (100), 462 (14), 463 (7), 464 (1). Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$: С, 52.07; Н, 4.59; Br, 17.32; N, 12.14; O, 6.94; S, 6.94. Знайдено: С, 52.01; Н, 4.51; Br, 17.39; N, 12.09; O, 7.04; S, 6.96.

трет-Бутил N-[1-[4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]пропіл]карбамат (87).

Вихід 85.9 %, світло-сіра тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 135-140 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м. ч.): 9.31 (с, 1H, тіазольний 2-CH), 9.03 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 8.56 (с, 1H, піримідиновий CH), 8.33 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.81 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.27 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц, NH), 4.55 (м, 1H, аліфатичний CH), 1.95 –

1.89 (м, 1H, CH₂), 1.79 – 1.73 (м, 1H, CH₂), 1.39 (с, 9H, (CH₃)₃), 0.95 (т, 3H, $J = 7.4$ Гц, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 162.6, 158.2, 158.0, 155.8, 144.6, 138.2, 135.3, 131.9, 129.4, 125.2, 109.7, 77.8, 58.2, 28.3, 27.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 473 (95), 474 (22), 475 (100), 476 (22), 478 (7). Розраховано для C₂₁H₂₃BrN₄O₂S: C, 53.06; H, 4.88; Br, 16.81; N, 11.79; O, 6.73; S, 6.73. Знайдено: C, 53.01; H, 4.99; Br, 16.88; N, 11.71; O, 6.73; S, 6.68.

трет-Бутил N-[1-[4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]-1-метил-етил]карбамат (88).

Вихід 89.9 %, світло-сіра тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 174-175 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 9.29 (с, 1H, тіазольний 2-CH), 9.01 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 8.52 (с, 1H, піримідиновий CH), 8.30 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.81 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.27 (м, 1H, NH), 1.61 (с, 6H, 2CH₃), 1.32 (розш. с, 9H, (CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 162.4, 158.0, 157.8, 154.6, 144.3, 138.6, 135.6, 131.9, 129.2, 125.0, 108.9, 77.4, 28.3, 27.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 473 (100), 474 (30), 475 (95), 476 (31), 477 (8). Розраховано для C₂₁H₂₃BrN₄O₂S: C, 53.06; H, 4.88; Br, 16.81; N, 11.79; O, 6.73; S, 6.73. Знайдено: C, 53.16; H, 4.96; Br, 16.76; N, 11.73; O, 6.66; S, 6.73.

трет-Бутил N-[1-[4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]циклобутил]карбамат (89).

Вихід 86.2 %, світло-сіра тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 159-163 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 9.30 (с, 1H, тіазольний 2-CH), 9.03 (с, 1H, тіазольний 4-CH), 8.54 (с, 1H, піримідиновий CH), 8.33 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.82 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.68 (розш. с, 1H, NH), 2.69 (м, 2H, CH₂), 2.39 (м, 2H, CH₂), 2.06 (м, 2H, CH₂), 1.37 (с, 9H, (CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м. ч.): 173.0, 162.4, 158.0, 157.9, 154.8, 144.4, 138.6, 135.6, 131.9, 129.2, 125.1, 108.9, 77.5, 60.4, 32.8, 28.3, 27.8, 25.5, 15.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 485 (82), 486 (28), 487 (100), 488 (28), 489 (9). Розраховано для C₂₂H₂₃BrN₄O₂S: C, 54.21; H, 4.76; Br, 16.39; N, 11.49; O, 6.57; S, 6.58. Знайдено: C, 54.24; H, 4.71; Br, 16.39; N, 11.56; O, 6.62; S, 6.48.

трет-Бутил N-[3-[4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]тетрагідрофуран-3-іл]карбамат (90).

Вихід 83.9 %, світло-сіра тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 164-166 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 9.30 (с, 1H, тiazольний 2-CH), 9.03 (с, 1H, тiazольний 4-CH), 8.56 (с, 1H, піримідиновий CH), 8.31 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.83 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, ArH), 7.70 (розш. с, 1H, NH), 4.30 (м, 1H, оксолановий O-CH₂-C), 4.18 (м, 1H, оксолановий O-CH₂-C), 4.01 (м, 1H, оксолановий O-CH₂-CH₂), 3.95 (м, 1H, оксолановий O-CH₂-CH₂), 2.66 (м, 1H, оксолановий O-CH₂-CH₂), 2.33 (м, 1H, оксолановий O-CH₂-CH₂), 1.36 (с, 9H, (CH₃)₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 163.0, 158.7, 158.5, 145.1, 138.8, 135.8, 132.4, 129.8, 125.7, 109.7, 78.4, 78.1, 68.2, 67.8, 28.8, 26.0. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 501 (92), 502 (25), 503 (100), 504 (26), 505 (8). Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 52.49; H, 4.60; Br, 15.87; N, 11.13; O, 9.54; S, 6.37. Знайдено: C, 52.54; H, 4.52; Br, 15.97; N, 11.01; O, 9.54; S, 6.42.

5.2.18 Синтез 5-(1H-бензімідазол-2-іл)тіазолу 91

Розчин 5-формілтiazолу (45) (1.13 г, 0.01 моль) в 30 мл пропан-2-олу змішали з 70 мл водного розчину $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (1.82 г, 0.01 моль). До одержаної суміші додали орто-фенілендіамін (1.08 г, 0.01 моль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 годин, після чого охолодили до кімнатної температури. Осад відфільтрували, та одразу ж помістили в пропан-2-ол (25 мл) і пропускали через утворену суспензію H_2S протягом 15 хвилин. Одержану реакційну суміш фільтрували, розчин випарювали при пониженому тиску, залишок кристалізували з пропан-2-олу.

Вихід 92.6 %, коричнево-сіра тверда речовина; $T_{\text{пл.}}$: 215-220 °C (з розкладанням). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 13.15 (розш. с, 1H, NH), 9.23 (с, 1H, тiazольний 2-CH), 8.58 (с, 1H, тiazольний 4-CH), 7.59 (м, 2H, ArH), 7.23 (м, 2H, ArH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м. ч.): 152.1, 144.2, 137.7, 137.5, 135.5, 133.7, 123.6, 123.3, 118.5, 115.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 202 (100), 203 (10), 204 (8). Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$: C, 59.68; H, 3.51; N, 20.88; S, 15.93. Знайдено: C, 59.80; H, 3.44; N, 20.79; S, 15.97.

5.3 Квантово-хімічні розрахунки та молекулярне теоретичний аналіз спектральних властивостей

Квантово-хімічні розрахунки були проведені за методом DFT з використанням функціоналу електронної густини *m06-2x* (114) та орбітального базису *cc-pvdz* (115). Вплив розчинника враховували в моделі PCM (155). Перехідні стани розраховували за квазіньютонівським методом розрахунку перехідного стану (156). Також, був застосований DFT-функціонал *b3lyp* (157). Елементи теорії Бейдера AIM «Атоми в молекулах» були застосовані для аналізу внутрішньомолекулярного перерозподілу електронної густини (117).

Оптимізацію геометрії таутомерних та протолітичних форм сполук, досліджених у основних та збуджених синглетних електронних станах проведено в рамках метода DFT/TD DFT (210) із застосуванням DFT-функціоналу *b3lyp* (149) та орбітального базису *cc-pvdz* (115). Вплив розчинника враховували в моделі PCM (211-212).

Пакет програм Gaussian 09 (rev. B.01) (116) був використаний для всіх видів квантово-хімічного моделювання.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

1. Всі сполуки було одержано з високими виходами, чистоту сполук перевірено за допомогою комплексу сучасних методів дослідження, структура підтверджена методами: сучасний органічний синтез, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, ЯМР спектроскопія з ядерним ефектом Овергаузера (NOE), мас-спектрометрія, елементний аналіз.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях здобувача: (118-124, 159-161, 175, 208-209).

ВИСНОВКИ

У результаті проведених комплексних досліджень досягнуто основну мету роботи – дослідження реакційної здатності 2,4-дизаміщених 5-формілтiazолів та їх похідних: 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів, 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортiazол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів, 2-діалкіламіно-4-хлор-5-[2-(5-арил-4,5-дигідро-1*H*-піразол-3-іл)вініл]тіазолів на їх основі та діазагетероциклічних сполук ([4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів та 5-(1*H*-бензімідазол-2-іл)тіазолу).

1. Шляхом перетворень 2,4-дизаміщених 5-формілтiazолів через реакції Кляйзена-Шмідта, Хорнера-Уодсворта-Еммонса та Віттіга запропоновано зручні підходи до синтезу 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів. Показані переваги конденсації Хорнера-Уодсворта-Еммонса у порівнянні із класичною конденсацією Кляйзена-Шмідта та реакцією Віттіга.

2. Обидва атоми галогенів в положенні 4 тіазольного циклу можуть бути заміщені метокси-групою при взаємодії з аніонами метилату в спиртових розчинах. Атом Брому в положенні 4 тіазольного кільця можна легко видалити каталітичним гідруванням з використанням Pd/C, на відміну від менш реакційноздатного Хлору.

3. Метокси-група в положенні 4 тіазольного циклу демонструє значний вплив на сигнали протонів бутенонового фрагменту 2,4-дизаміщених 4-(1,3-тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-онів. Атоми Гідрогену, Хлору та Брому практично не впливають на характер сигналів протонів в ¹H ЯМР спектрах одержаних сполук.

4. Бромовання 1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-ону є взаємодія з бромом в кислому середовищі в присутності ацетату натрію за умов ультразвукової активації. Таким чином, було виключено утворення побічних продуктів галогенування або гідрогалогенування.

5. α-Аміноамідини синтезуються з задовільним виходом через ряд стадій: проміжну стадію О-ацилювання та стадію каталітичного гідрування О-ацетильних похідних амідоксимів. Одержані α-аміноамідини використовуються

як зручні реагенти в процесах циклоконденсації, що приводить до утворення імідазольних та піримідинових систем.

6. Оптимальними умовами для одержання дізагетероциклів на основі 5-формілтiazолу – [4-(4-бромфеніл)-6-тіазол-5-іл-піримідин-2-іл]метиламінів є взаємодія 1-(4-бромфеніл)-3-тіазол-5-іл-проп-2-ен-1-ону з α -аміноамідинами в піридині при 100 °С, що дає можливість одержувати тіазоловмісні піримідини з практично кількісним виходом.

7. Формування піразолінового циклу у реакції міжмолекулярної циклоконденсації асиметричних 5-арил-1-(2-діалкіламіно-4-хлортiazол-5-іл)пента-1,4-дієн-3-онів з гідразином відбувається в бік арильного фрагменту незалежно від характеру замісників. Атом галогену в положенні 4 тіазольного циклу є ефективним фактором, який регулює регіоселективність процесу циклоконденсації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Hinterberger, F. Ueber die Einwirkung der Wurtzschen flüchtigen Basen auf Senföl. *Ann. Chem. Pharmacie* **1852**, 83 (3), 346–350.
- [2] Hantzsch, A.; Weber, J. H. Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20 (2), 3118–3132.
- [3] Thiel, M.; Asinger, F.; Reckling, G. Die Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Methyl-Isopropylketon. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 611 (1), 131–138.
- [4] Tadesse, S.; Bantie, L.; Tomusange, K.; Yu, M.; Islam, S.; Bykovska, N.; Noll, B.; Zhu, G.; Li, P.; Lam, F.; et al. Discovery and Pharmacological Characterisation of a Novel Series of Highly Selective Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 as Anticancer Agents. *Br. J. Pharmacol.* **2018**, 175 (12), 2399–2413.
- [5] Ramírez, J.; Svetaz, L.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Raimondi, M.; Zacchino, S.; Insuasty, B. Synthesis of novel thiazole-based 8,9-dihydro-7H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepines as potential antitumor and antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 92, 866–875.
- [6] Xu, Z.; Ba, M.; Zhou, H.; Cao, Y.; Tang, C.; Yang, Y.; He, R.; Liang, Y.; Zhang, X.; Li, Z.; et al. 2,4,5-Trisubstituted thiazole derivatives: A novel and potent class of non-nucleoside inhibitors of wild type and mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 27–42.
- [7] Xie, D.; Gulnik, S.; Erickson, J. W. Dissection of Binding Energy with Native and Ligand-Bound Protein Stabilities: Determining the Affinity of Ultratight-Binding Inhibitors of HIV-1 Protease and Its Drug-Resistance Mutants. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (46), 11533–11534.
- [8] Sham, H. L.; Kempf, D. J.; Molla, A.; Marsh, K. C.; Kumar, G. N.; Chen, C.-M.; Kati, W.; Stewart, K.; Lal, R.; Hsu, A.; et al. ABT-378, a Highly Potent Inhibitor of the Human Immunodeficiency Virus Protease. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42 (12), 3218–3224.

- [9] Brynda, J.; Rezacova, P.; Fabry, M.; Horejsi, M.; Stouracova, R.; Sedlacek, J.; Soucek, M.; Hradilek, M.; Lepsik, M.; Konalinka, J. A. Phenylnorstatine Inhibitor Binding to HIV-1 Protease: Geometry, Protonation, and Subsite-Pocket Interactions Analyzed at Atomic Resolution. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (8), 2030–2036.
- [10] Huang, H.; Lu, W.; Li, X.; Cong, X.; Ma, H.; Liu, X.; Zhang, Y.; Che, P.; Ma, R.; Li, H.; et al. Design and synthesis of small molecular dual inhibitor of falcipain-2 and dihydrofolate reductase as antimalarial agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (2), 958–962.
- [11] Kesten, S. J.; Degnan, M. J.; Hung, J.; McNamara, D. J.; Ortwine, D. F.; Uhlenhof, S. E.; Werbel L. M. Synthesis and Antimalarial Properties of 1-Imino Derivatives of 7-Chloro-3-substituted-3,4-dihydro-1,9(2H,10H)-acridinediones and Related Structures. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (19), 3429–3447.
- [12] Koppireddi, S.; Komsani, J. R.; Avula, S.; Pombala, S.; Vasamsetti, S.; Kotamraju, S.; Yadla, R. Novel 2-(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)acetamides as antioxidant and/or anti-inflammatory compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 305–313.
- [13] Khanna, I. K.; Yu, Y.; Huff, R. M.; Weier, R. M.; Xu, X.; Koczyk, F. J.; Collins, P. W.; Cogburn, J. N.; Isakson, P. C.; Koboldt, C. M.; et al. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Heteroaryl Modified 1,2-Diarylimidazoles Are Potent, Orally Active Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (16), 3168–3185.
- [14] Abhale, Y. K.; Shinde, A.; Deshmukh, K. K.; Nawale, L.; Sarkar, D.; Mhaske, P. C. Synthesis, antitubercular and antimicrobial potential of some new thiazole substituted thiosemicarbazide derivatives. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26* (10), 2557–2567.
- [15] Althagafi, I.; El-Metwaly, N.; Farghaly, T. A. New Series of Thiazole Derivatives: Synthesis, Structural Elucidation, Antimicrobial Activity, Molecular Modeling and MOE Docking. *Molecules* **2019**, *24* (9), 1741.

- [16] Asato, G.; Berkelhammer, G.; Moon, E. L. Nitroheterocyclic antimicrobial agents. I. Nitrothiazolecarboxaldehyde derivatives. *J. Med. Chem.* **1969**, *12* (3), 374–379.
- [17] Zhao, G.; Lan, D.; Yue, C.; Qi, G. Design and development of some thiazole-based flavanoids as novel antibacterial against pathogens causing surgical site infection for possible benefit in bone trauma via inhibition of DNA gyrase. *Chem. Biol. Drug Des.* **2017**, *90* (5), 778–790.
- [18] Lam, T.; Hilgers, M. T.; Cunningham, M. L.; Kwan, B. P.; Nelson, K. J.; Brown-Driver, V.; Ong, V.; Trzoss, M.; Hough, G.; Shaw, K. J.; et al. Structure-Based Design of New Dihydrofolate Reductase Antibacterial Agents: 7 (Benzimidazol-1-yl)-2,4-diaminoquinazolines. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (3), 651–668.
- [19] Zhang, J.; Li, Q.; Zhang, C.; Li, P.; Chen, L.; Wang, Y.; Ruan, X.; Xiao, W.; Xue, W. Synthesis, antibacterial, and antiviral activities of novel penta-1,4-dien-3-one derivatives containing a benzotriazin-4(3H)-one moiety. *Chem. Pap.* **2019**, *72* (9), 2193–2202.
- [20] Ramírez, J.; Rodríguez, M. V.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Sortino, M.; Zacchino, S. A.; Insuasty, B. Efficient Synthesis of Novel 3-Aryl-5-(4-chloro-2-morpholiniothiazol-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazoles and Their Antifungal Activity Alone and in Combination with Commercial Antifungal Agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, *347* (8), 566–575.
- [21] Tasevska, N.; Runswick, S. A.; McTaggart, A.; Bingham, S. A. Twenty-four-hour urinary thiamine as a biomarker for the assessment of thiamine intake. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2008**, *62* (9), 1139–1147.
- [22] Francisco, G. D.; Li, Z.; Albright, D.; Eudy, N. H.; Katz, A. H.; Petersen, P. J.; Labthavikul, P.; Singh, G.; Yang, Y.; Rasmussen, B. A.; et al. Phenyl thiazolyl urea and carbamate derivatives as new inhibitors of bacterial cell-wall biosynthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (1), 235–238.
- [23] Christen, V.; Rusconi, M.; Crettaz, P.; Fent, K. Developmental neurotoxicity of different classes of biocides in PC-12 cells in vitro. *Toxicol. Appl. Pharm.* **2017**, *325*, 25–36.

- [24] Preetha, G.; Stanley, J.; Suresh, S.; Samiyappan, R. Risk assessment of insecticides used in rice on miridbug, *Cyrtorhinus lividipennis* Reuter, the important predator of brown planthopper, *Nilaparvata lugens* (Stal.). *Chemosphere* **2010**, *80* (5), 498–503.
- [25] Russo, R.; Haange, S.-B.; Rolle-Kampczyk, U.; von Bergen, M.; Becker, J. M.; Liess, M. Identification of pesticide exposure-induced metabolic changes in mosquito larvae. *Sci. Total Environ.* **2018**, *643*, 1533–1541.
- [26] Watson K. G. Cyclohexane-1,3-dione Oxime Ether Grass-Specific Herbicides and the Discovery of Butroxydim. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64* (4), 367–372.
- [27] Ghonim, A. E.; Ligresti, A.; Rabbito, A.; Mahmoud, A. M.; Di Marzo, V.; Osman, N. A.; Abadi, A. H. Structure-activity relationships of thiazole and benzothiazole derivatives as selective cannabinoid CB2 agonists with in vivo anti-inflammatory properties. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 154–170.
- [28] Bollmann, U. E.; Tang, C.; Eriksson, E.; Jönsson, K. Biocides in urban wastewater treatment plant influent at dry and wet weather: concentrations, mass flows and possible sources. *Water Res.* **2014**, *60*, 64–74.
- [29] Wolf, L.; Quoos, N.; Mayer, J. C. P.; de Souza, D.; Sauer, A. C.; Meichtry, L.; Bortolotto, V.; Prigol, M.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L. Synthesis and free radical scavenging activity of 2-alkyl/arylchalcogenyl-N-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetamides compounds. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (9), 1031–1034.
- [30] Ung, A. T.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. Asymmetric Synthesis of (1R, 2S, 3R)-2-Acetyl-5-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)thiazole. *Tetrahedron* **1996**, *52* (44), 14069–14078.
- [31] Salvador, M. A.; Reis, L. V.; Almeida, P.; Santos, P. F. Delocalized cationic azo dyes containing a thiazole moiety. *Tetrahedron* **2008**, *64* (2), 299–303.
- [32] Tejada, R. P.; Pellejà, L.; Palomares, E.; Franco, S.; Orduna, J.; Garín, J.; Andreu, R. Novel 4H-pyranylidene organic dyes for dye-sensitized solar cells: Effect of different heteroaromatic rings on the photovoltaic properties. *Org. Electron.* **2014**, *15* (11), 3237–3250.

- [33] Grubb, A. M.; Schmidt, M. J.; Seed, A. J.; Sampson, P. Convenient Preparation of Halo-1,3-thiazoles: Important Building Blocks for Materials and Pharmaceutical Synthesis. *Synthesis* **2012**, 44 (7), 1026–1029.
- [34] Kryshchyshyn, A.; Roman, O.; Lozynskyi, A.; Lesyk, R. Thiopyrano[2,3-d]Thiazoles as New Efficient Scaffolds in Medicinal Chemistry. *Sci. Pharm.* **2018**, 86 (2), 26.
- [35] Keshari, T.; Kapoor, R.; Yadav, L. D. S. Carbon tetrabromide mediated oxidative cyclocondensation of ketones and thioureas: an easy access to 2-aminothiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (41), 5623–5627.
- [36] Zhang, B.; Shi, L. CuBr₂ mediated synthesis of 2-Aminothiazoles from dithiocarbamic acid salts and ketones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, 194 (12), 1134–1139.
- [37] Paterson, I.; Menche, D.; Håkansson, A. E.; Longstaff, A.; Wong, D.; Barasoain, I.; Buey, R. M.; Díaz, J. F. Design, synthesis and biological evaluation of novel, simplified analogues of laulimalide: modification of the side chain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 (9), 2243–2247.
- [38] Athmani, S.; Farhat, M. F.; Iddon, B. Azoles. Part 9.1 Synthesis of Derivatives of Thieno[2,3-d]thiazole, 4H-Pyrrolo[2,3-d]thiazole, 2H-Pyrazolo[3,4-d]thiazole and Isoxazolo[3,4-d]thiazole from Thiazolidine-2,4-dione. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, (8), 973–977.
- [39] Ezer, M.; Yildirim, L. T.; Bayro, O.; Verspohl, E. J.; Dundar, O. B. Synthesis and antidiabetic activity of morpholinothiazolyl-2,4-thiazolidindione derivatives. *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.* **2011**, 27 (3), 419–427.
- [40] Kerdesky, F. A. J.; Seif, L. S. A Novel and Efficient Synthesis of 5-(Hydroxymethyl)Thiazole: An Important Synthon for Preparing Biologically Active Compounds. *Synth. Commun.* **1995**, 25 (17), 2639–2645.
- [41] Abhale, Y. K.; Shinde, A.; Deshmukh, K. K.; Nawale, L.; Sarkar, D.; Mhaske, P. C. Synthesis, antitubercular and antimicrobial potential of some new thiazole substituted thiosemicarbazide derivatives. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26 (10), 2557–2567.

- [42] Brindisi, M.; Maramai, S.; Grillo, A.; Brogi, S.; Butini, S.; Novellino, E.; Campiani, G.; Gemma, S. Development of a practical and scalable route for the preparation of the deacetoxytubuvaline (dTuv) fragment of Pretubulysin and analogues. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (8), 920–923.
- [43] Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. A New Convenient Preparation of 2-, 4-, and 5-Thiazolecarboxaldehydes and Their Conversion into the Corresponding Carbonitrile N-Oxides: Synthesis of 3-Thiazolylisoxazoles and 3-Thiazolylisoxazolines. *Synthesis* **1987**, (11), 998–1001.
- [44] Tong, L.; Yu, W.; Chen, L.; Selyutin, O.; Dwyer, M. P.; Nair, A. G.; Mazzola, R.; Kim, J.-H.; Sha, D.; Yin, J.; et al. Discovery of Ruzasvir (MK-8408): A Potent, Pan-Genotype HCV NS5A Inhibitor with Optimized Activity against Common Resistance-Associated Polymorphisms. *J. Med. Chem.* **2016**, *60* (1), 290–306.
- [45] Galán, E.; Andreu, R.; Garín, J.; Mosteo, L.; Orduna, J.; Villacampa, B.; Diosdado, B. E. Influence of thiazole regioisomerism on second-order nonlinear optical chromophores. *Tetrahedron* **2012**, *68* (32), 6427–6437.
- [46] Hartmann, H.; Radeglia, R. ¹³C-NMR- und UV-spektroskopische sowie MO-theoretische Untersuchungen zur π -Elektronenstruktur amino- bzw. carbonylsubstituierter Thiophene und Azathiophene. *J. Prakt. Chem.* **1975**, *317* (4), 657–674.
- [47] Debski, N.; Hanefeld, W.; Schlitzer, M. Improved synthesis of 2-substituted 4-chlorothiazole-5-carbaldehydes. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34* (5), 1427–1429.
- [48] Xi, B.; Wang, N.; Ma, B.-B.; Tao, T.; Huang, W. A family of extended heterocyclic oligomers with thienylene/thiazolylene vinylene cores and triphenylamino/carbazolyl terminals. *Tetrahedron* **2015**, *71* (23), 3966–3975.
- [49] Jaber, N.; Schumann, H.; Blum, J. Palladium Catalyzed Cross-Methylation of Bromoheterocycles with Intramolecularly Stabilized Dimethyl Indium Reagents. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40* (4), 565–567.
- [50] Shen, H. C.; Ding, F.-X.; Luell, S.; Forrest, M. J.; Carballo-Jane, E.; Wu, K. K.; Wu, T.-J.; Cheng, K.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; et al. Discovery of Biaryl

- Anthranilides as Full Agonists for the High Affinity Niacin Receptor. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (25), 6303–6306.
- [51] Saleh, S.; Picquet, M.; Meunier, P.; Hierso, J.-C. A straightforward copper-free palladium methodology for the selective alkynylation of a wide variety of S-, O-, and N-based mono- and diheterocyclic bromides and chlorides. *Tetrahedron* **2009**, *65* (34), 7146–7150.
- [52] Dondoni, A.; Perrone, D. Total Synthesis of (+)-Galactostatin. An Illustration of the Utility of the Thiazole-Aldehyde Synthesis. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (15), 4749–4754.
- [53] Paladhi, S.; Das, J.; Samanta, M.; Dash, J. Asymmetric Aldol Reaction of Thiazole-Carbaldehydes: Regio- and Stereoselective Synthesis of Tubuvalin Analogues. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (16), 3370–3376.
- [54] Sayama, S. Synthesis of Nitriles from Aldehydes with Trimethylphenylammonium Tribromide and Ammonium Acetate. *Heterocycles* **2016**, *92* (10), 1796–1802.
- [55] Raposo, M. M. M.; Castro, M. C. R.; Belsley, M.; Fonseca, A. M. C. Push-pull bithiophene azo-chromophores bearing thiazole and benzothiazole acceptor moieties: Synthesis and evaluation of their redox and nonlinear optical properties. *Dyes Pigm.* **2011**, *91* (3), 454–465.
- [56] Volgraf, M.; Sellers, B. D.; Jiang, Y.; Wu, G.; Ly, C. Q.; Villemure, E.; Pastor, R. M.; Yuen, P.-w.; Lu, A.; Luo, X.; et al. Discovery of GluN2A-Selective NMDA Receptor Positive Allosteric Modulators (PAMs): Tuning Deactivation Kinetics via Structure-Based Design. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (6), 2760–2779.
- [57] Athmani, S.; Iddon, B. Thiazolo[4',5';4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine, a New Heterocyclic Ring System. *Tetrahedron* **1992**, *48* (36), 7689–7702.
- [58] Lang, F.; Zewge, D.; Houpis, N. A.; Volante, R. P. Amination of aryl halides using copper catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (19), 3251–3254.
- [59] Fantasia, S.; Windisch, J.; Scalone, M. Ligandless Copper-Catalyzed Coupling of Heteroaryl Bromides with Gaseous Ammonia. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (4), 627–631.

- [60] Hebeisen, P.; Haap, W.; Kuhn, B.; Mohr, P.; Wessel, H. P.; Zutter, U.; Kirchner, S.; Ruf, A.; Benz, J.; Joseph, C.; et al. Orally active aminopyridines as inhibitors of tetrameric fructose-1,6-bisphosphatase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (11), 3237–3242.
- [61] Hickey, S. M.; White, J. M.; Pfeffer, F. M.; Ashton, T. D. Synthesis of 2-(Benzylothio)-4-(trifluoromethyl)thiazole-5-carboxylates Using S-Benzyliothiuronium Halides as Thiol Equivalents. *Synlett* **2015**, *26* (12), 1759–1763.
- [62] Das, J.; Chen, P.; Norris, D.; Padmanabha, R.; Lin, J.; Moquin, R. V.; Shen, Z.; Cook, L. S.; Doweyko, A. M.; Pitt, S.; et al. 2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Template. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Dasatinib, BMS-354825) as a Potent pan-Src Kinase Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (23), 6819–6832.
- [63] Yin, J.; Zhao, M. M.; Huffman, M. A.; McNamara, J. M. Pd-Catalyzed N-Arylation of Heteroarylamines. *Org. Lett.* **2002**, *4* (20), 3481–3484.
- [64] Khedkar, M. V.; Khan, S. R.; Dhake, K. P.; Bhanage, B. M. Carbonylative Cyclization of o-Halobenzoic Acids for Synthesis of N-Substituted Phthalimides Using Polymer-Supported Palladium-N-Heterocyclic Carbene as an Efficient, Heterogeneous, and Reusable Catalyst. *Synthesis* **2012**, *44* (16), 2623–2629.
- [65] Khedkar, M. V.; Shinde, A. R.; Sasaki, T.; Bhanage, B. M. Immobilized palladium metal containing ionic liquid catalyzed one step synthesis of isoindole-1,3-diones by carbonylative cyclization reaction. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2014**, *385*, 91–97.
- [66] Castro, M. C. R.; Belsley, M.; Raposo, M. M. M. Push-pull Second Harmonic Generation chromophores bearing pyrrole and thiazole heterocycles functionalized with strong acceptor moieties: syntheses and characterization. *Dyes Pigm.* **2016**, *128*, 89–95.

- [67] Cui, Y.-M.; Huang, Q.-Q.; Xu, J.; Chen, L.-L.; Li, J.-Y.; Ye, Q. Z.; Li, J.; Nan, F. J. Identification of potent type I MetAP inhibitors by simple bioisosteric replacement. Part 1: Synthesis and preliminary SAR studies of thiazole-4-carboxylic acid thiazol-2-ylamide derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (16), 3732–3736.
- [68] Verma, S. K.; Acharya, B. N.; Ghorpade, R.; Pratap, A.; Kaushik, M. P. A DBU-diheteroaryl halide adduct as the fastest current N-diheteroaryllating agent. *RSC Adv.* **2013**, *3* (41), 18783–18786.
- [69] Sawhney, I.; Wilson, J. R. H. An Easy General Synthesis of 2-(N,N-Dialkylamino)thiazol-5-yl Aldehydes and Ketones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, (2), 329–331.
- [70] Harsha Vardhan Reddy, K.; Anil Kumar, B. S. P.; Prakash Reddy, V.; Uday Kumar, R.; Nageswar, Y. V. D. Ru/C: a simple heterogeneous catalyst for the amination of azoles under ligand free conditions. *RSC Adv.* **2014**, *4* (85), 45579–45584.
- [71] Baker, L. A.; Williams, C. M. Synthesis of Novel 2-Amino-1,3-thiazole-5-carboxylates Utilising Ultrasonic and Thermally Mediated Aminolysis. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40* (2), 353–356.
- [72] Anandan, S.-K.; Ward, J. S.; Brokx, R. D.; Denny, T.; Bray, M. R.; Patel, D. V.; Xiao, X.-Y. Design and synthesis of thiazole-5-hydroxamic acids as novel histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (21), 5995–5999.
- [73] Matsumoto, K.; Hashimoto, M.; Toda, M.; Tsukube, H. Ag⁺ Ion-selective lariat ethers: high-pressure syntheses and cation recognition properties. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, (19), 2497–2502.
- [74] Meier, H.; Petermann, R. NIR Absorbing Squaraines by Extension of the Conjugation with (Aminothiazolyl)ethenyl Groups. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87* (5), 1109–1118.
- [75] Hooper, M. W.; Utsunomiya M.; Hartwig, J. F. Scope and Mechanism of Palladium-Catalyzed Amination of Five-Membered Heterocyclic Halides. *J. Org. Chem* **2003**, *68* (7), 2861–2873.

- [76] Huang, F.-D.; Xu, C.; Lu, D.-D.; Shen, D.-S.; Li, T.; Liu, F.-S. Pd-PEPPSI-IPent^{An} Promoted Deactivated Amination of Aryl Chlorides with Amines under Aerobic Conditions. *J. Org. Chem* **2018**, *83* (16), 9144–9155.
- [77] Aliabadi, A.; Foroumadi, A.; Safavi, M.; Ardestani, S. K. Synthesis, Cytotoxicity Assessment, and Molecular Docking of 4-Substituted-2-p-tolylthiazole Derivatives as Probable c-Src and erb Tyrosine Kinase Inhibitors. *Croat. Chem. Acta* **2013**, *86* (3), 245–251.
- [78] Nicolaou, K. C.; Namoto, K.; Ritzén, A.; Ulven, T.; Shoji, M.; Li, J.; D'Amico, G.; Liotta, D.; French, C. T.; Wartmann, M.; et al. Chemical Synthesis and Biological Evaluation of cis- and trans-12,13-Cyclopropyl and 12,13-Cyclobutyl Epothilones and Related Pyridine Side Chain Analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (38), 9313–9323.
- [79] Perrone, E.; Alpegiani, M.; Giudici, F.; Bedeschi, A.; Pellizzato, R.; Nannini, G. Ring nitrogen functionalization of 2-aminothiazol-4-acetic acid derivatives. I. Synthesis and properties of novel 2-aminothiazole N-oxides. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21* (4), 1097–1111.
- [80] Hu, L.-Q.; Deng, R.-L.; Li, Y.-F.; Zeng, C.-J.; Shen, D.-S.; Liu, F.-S. Developing Bis(imino)acenaphthene-Supported N-Heterocyclic Carbene Palladium Precatalysts for Direct Arylation of Azoles. *Organometallics* **2018**, *37* (2), 214–226.
- [81] Andrews, D. M.; Stokes, E. S. E.; Carr, G. R.; Matusiak, Z. S.; Roberts, C. A.; Waring, M. J.; Brady, M. C.; Chresta, C. M.; East, S. J. Design and campaign synthesis of piperidine- and thiazole-based histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (8), 2580–2584.
- [82] Flipo, M.; Desroses, M.; Lecat-Guillet, N.; Villemagne, B.; Blondiaux, N.; Leroux, F.; Piveteau, C.; Mathys, V.; Flament, M.-P.; Siepmann, J.; et al. Ethionamide Boosters. 2. Combining Bioisosteric Replacement and Structure-Based Drug Design To Solve Pharmacokinetic Issues in a Series of Potent 1,2,4-Oxadiazole EthR Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (1), 68–83.

- [83] Braun, R. U.; Ansorge, M.; Müller, T. J. J. Coupling-Isomerization Synthesis of Chalcones. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (35), 9081–9094.
- [84] Zhu, Y.-J.; Guo, X.-F.; Fan, Z.-J.; Chen, L.; Ma, L.-Y.; Wang, H.-X.; Wei, Y.; Xu, X.-M.; Lin, J.-P.; Bakulev, V. A. Approach to thiazole-containing tetrahydropyridines via Aza-Rauhut-Currier reaction and their potent fungicidal and insecticidal activity. *RSC Adv.* **2016**, *6* (113), 112704–112711.
- [85] Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Marini, F. Elimination Reactions of Terminal β -Oxy Selenoxides. Synthesis of Aryl and Vinyl Enol Ethers and of Furans, Oxazoles, and Thiazoles. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (6), 1349–1354.
- [86] Castillo Gomez, J. D.; Balcazar, E.; Hagenbach, A.; Njiki Noufele, C.; Abram, U. Benzoylamido-substituted Thiazoles and Thiazolidines and their Rhenium Complexes. *Polyhedron* **2016**, *117*, 293–299.
- [87] Campaigne, E.; Selby, T. P. Thiazoles and thiadiazines. The condensation of ethyl 4-chloroacetoacetate with thiosemicarbazide. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15* (3), 401–411.
- [88] Džambaski, Z.; Toljić, Đ.; Bondžić, B.; Marković, R.; Baranac-Stojanović, M. Unusual mode of reactivity of 2-alkylidene-4-oxothiazolidine S-oxides under the Pummerer reaction conditions. *Tetrahedron* **2013**, *69* (46), 9819–9825.
- [89] Cook, A. H.; Smith, E. 632. Studies in the Axole Series. Part XXIII. A New Synthesis of 6-aminopurines. *J. Chem. Soc.* **1949**, 3001–3007.
- [90] Edman, P. On the Mechanism of the Phenylisothiocyanate Degradation of Peptides. *Acta Chem. Scand.* **1956**, *10*, 761–768.
- [91] Oe, T.; Maekawa, M.; Satoh, R.; Lee, S. H.; Goto, T. Combining [$^{13}\text{C}_6$]-phenylisothiocyanate and the Edman degradation reaction: a possible breakthrough for absolute quantitative proteomics together with protein identification. *Rapid Commun. Mass Sp.* **2010**, *24* (2), 173–179.
- [92] Martin, R. B.; Lowey, S.; Elson, E. L.; Edsall, J. T. Hydrolysis of 2-Methyl- Δ^2 -thiazoline and its Formation from N-Acetyl- β -mercaptoethylamine. Observations on an N-S Acyl Shift. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (19), 5089–5095.
- [93] Walker, J. 2-Thiazoline-4-carboxylic Acid. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1522–1526.

- [94] Zmitek, J.; Jenko, B.; Milivojevic, D.; Anzel, J. The Synthesis of N-Cyano-O-methylpseudoureas and Some of Their Further Transformations. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23 (6), 721–728.
- [95] Iwata, C.; Fujimoto, M.; Watanabe, M.; Kawakami, T.; Nakamoto, Y.; Sakae, M.; Katsurada, M.; Imanishi, T.; Tanaka, T. Unexpected O → S and N → S Alkyl Transfer Reactions in the Reaction of 3-Alkyl-2-(N-cyanoimino)thiazolidines with Sodium Alkoxides: A New Synthesis of Cimetidine. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, (19), 1379–1381.
- [96] Li, P. Z.; Liu, Z. Q. Asymmetrical mono-carbonyl ferrocenylidene curcumin and their dihydropyrazole derivatives: Which possesses the highest activity to protect DNA or scavenge radical? *Med. Chem. Res.* **2014**, 23 (7), 3478–3490.
- [97] Roman, B. I.; De Ryck, T.; Verhasselt, S.; Bracke, M. E.; Stevens, C. V. Further studies on anti-invasive chemotypes: An excursion from chalcones to curcuminoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25 (5), 1027–1031.
- [98] Le, P. Q.; Nguyen, T. S.; May, J. A. A General Method for the Enantioselective Synthesis of α -Chiral Heterocycles. *Org. Lett.* **2012**, 14 (23), 6104–6107.
- [99] Milani, B.; Anzilutti, A.; Vicentini, L.; Sessanta o Santi, A.; Zangrando, E.; Geremia, S.; Mestroni, G. Bis-Chelated Palladium(II) Complexes with Nitrogen-Donor Chelating Ligands Are Efficient Catalyst Precursors for the CO/Styrene Copolymerization Reaction. *Organometallics* **1997**, 16 (23), 5064–5075.
- [100] Claisen, L.; Claparede A. Condensationen von Ketonen mit Aldehyden. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14 (2), 2460–2468.
- [101] Gendron, T.; Davioud-Charvet, E.; Müller, T. J. J. Versatile Synthesis of Dissymmetric Diarylideneacetones via a Palladium-Catalyzed Coupling–Isomerization Reaction. *Synthesis* **2012**, 44 (24), 3829–3835.
- [102] Hazarkhani, H.; Kumar, P.; Kondiram, K. S.; Gadwal I. M. S. Highly selective Claisen-Schmidt condensation catalyzed by silica chloride under solvent-free reaction conditions. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (19), 2887–2896.

- [103] Zhang, Y.; Wang, M. G.; Liang, J.; Shang Z. C. An Environment-Friendly and Efficient Method for Aldol Condensation Catalyzed by L-Lysine in Pure Water. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7 (1), 27–31.
- [104] Bethi, V.; Fernandes R. A. Traceless OH-directed Wacker Oxidation-Elimination, an Alternative to Wittig Olefination/Aldol Condensation: One-pot Synthesis of α,β -Unsaturated and Non-conjugated Ketones from Homoallyl Alcohols. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (18), 8577–8584.
- [105] Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer H. Katalytische Umsetzungen von Olefinen an Platinmetall-Verbindungen Das Consortium-Verfahren zur Herstellung von Acetaldehyd. *Angew. Chem.* **1959**, 71 (5), 176–182.
- [106] Leung, P. S-W.; Teng, Y.; Toy P. H. Rasta Resin-PPh₃ and its Use in Chromatography-Free Wittig Reactions. *Synlett* **2010**, (13), 1997–2001.
- [107] Feng, C.; Li, Y.; Xu, Q.; Pan, L.; Liu, Q.; Xu X. Triple Nucleophilic Attack of Nitromethane on (2-Iminoaryl)divinyl Ketones: A Domino Synthetic Strategy for Hexahydrophenanthridinones. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (3), 1232–1240.
- [108] Li, Y.; Feng, C.; Shi, H.; Xu X. Diastereoselective Synthesis of 3,4-Benzomorphan Derivatives via Tandem [5 + 1]/Hemiaminalization of (2-Aminoaryl)divinyl Ketones. *Org. Lett.* **2016**, 18 (2), 324–327.
- [109] Minuti, L.; Piazzolla, F.; Temperini A. High-Pressure-Promoted Multicomponent and Metal-Free Synthesis of Polyfunctionalized Biaryls. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, (36), 5370–5377.
- [110] Rocchi, D.; González, J. F.; Gómez-Carpintero, J.; González-Ruiz, V.; Martín, M. A.; Sridharan, V.; Menéndez J. C. Three-component synthesis of a library of m-terphenyl derivatives with embedded β -aminoester moieties. *ACS Comb. Sci.* **2018**, 20 (12), 722–731.
- [111] Thompson, S. K.; Heathcock C. H. Effect of cation, temperature, and solvent on the stereoselectivity of the Horner-Emmons reaction of trimethyl phosphonoacetate with aldehydes. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (10), 3386–3388.

- [112] Schuda, P. F.; Ebner, C. B.; Potlock, S. J. The synthesis 4-Oxo-2-pentenoic Esters by Wittig Reaction Using α -Oxoesters. *Synthesis* **1987**, (12), 1055–1057.
- [113] Kotlyar, V. N.; Pushkarev, P. A.; Orlov, V. D.; Chernenko, V. N.; Desenko, S. M. Thiazole analogs of chalcones, capable of functionalization at the heterocyclic nucleus. *Chem. Heterocyclic Com+* **2010**, 46 (3), 334–341.
- [114] Zhao, Y.; Truhlar D. G. Applications and validations of the Minnesota density functionals. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, 502 (1-3), 1–13.
- [115] Woon, D. E.; Dunning T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98 (2), 1358–1371.
- [116] *Gaussian 09*, Revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT 2016.
- [117] Bader, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chem. Rev.* **1991**, 91 (5), 893–928.
- [118] Kolomoitsev, O. O.; Kotliar, V. M.; Tarasenko, D. O.; Buravov, O. V.; Doroshenko, A. O. 2,4-Disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones: synthetic approaches to and consequent chemical modification. *Monatsh. Chem.* **2020**, 151 (5), 765–772.
- [119] Кошпарёнок, В. Д.; Коломойцев, А. О.; Черненко, В. Н.; Котляр, В. Н.; Орлов, В. Д. Получение и модификации 2,4-дибром-5-формилтиазола. Хімічні Каразинські читання – 2016: VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 18 – 20 квітня 2016 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2016**, с. 108.
- [120] Котляр, В. М.; Коломойцев, О. О.; Ніколаєвський, Д. В.; Сідаш, Р. В.; Педан, П. І.; Воробйова, Н. П.; Орлов, В. Д. Синтез та функціоналізація тiazоліденацетонів. Домбровські хімічні читання – 2017: VII Українська конференція: Тези доповідей, 12 – 16 вересня 2017 року, Івано-Франківський національний медичний університет, Яремче, **2017**, с. Д-15.
- [121] Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, А. О.; Педан, П. И.; Котляр, В. Н. Синтез и исследование 1,3-циклогександионов на основе тiazольных бутенонов.

Хімічні Каразинські читання – 2018: X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 23 – 25 квітня 2018 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2018**, с. 129.

- [122] Коломойцев, О.; Педан, П.; Тарасенко, Д.; Чумак, А.; Воробйова, Н.; Котляр, В. Синтез та модифікація енонів на основі аліциклічних та гетероциклічних карбонільних сполук. Львівські хімічні читання – 2019: XVII Наукова конференція: Тези доповідей, 2 – 5 червня 2019 року, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, **2019**, с. У23.
- [123] Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, А. О.; Котляр, В. Н. Синтез и исследование α,β -непредельных кетонов на основе 5-формилтиазола. Хімічні Каразинські читання – 2020: XII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 21 – 23 квітня 2020 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2020**, с. 101.
- [124] Коломойцев, О.; Котляр, В.; Тарасенко, Д. Хімія 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтiazолу. Львівські хімічні читання – 2021: XVIII Наукова конференція: Тези доповідей, 31 травня – 2 червня 2021 року, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, **2021**, с. У25.
- [125] Takekuma, S.; Nagata, K.; Yoshioka, Y.; Obata, H.; Minami, T.; Tanaka, T.; Yashima, K.; Minematsu, T.; Takekuma H. Preparation, molecular structures, and characteristic properties of (E)-1-(2-furyl)- and (E)-1-(2-thienyl)-2-(3-guaiazulenyl)ethylenes and (E)-1-(3-furyl)- and (E)-1-(3-thienyl)-2-(3-guaiazulenyl)ethylenes. *Tetrahedron* **2012**, 68 (33), 6737–6758.
- [126] Zhou, R.; Wang, J.; Song, H.; He, Z. Phosphine-Catalyzed Cascade [3+2] Cyclization-Allylic Alkylation, [2+2+1] Annulation, and [3+2] Cyclization Reactions between Allylic Carbonates and Enones. *Org. Lett.* **2011**, 13 (4), 580–583.

- [127] Schwarzer, A.; Weber, E. Penta- and Decafluorinated Dibenzalacetones: Synthesis, Crystal Structure, and Cocrystallization Experiments. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14* (5), 2335–2342.
- [128] Periyasami, G.; Arumugam, N.; Rahaman, M.; Kumar, R. S.; Manikandan, M.; Alfayez, M. A.; Premnath, D.; Aldalbahi, A. ACI/EG eutectic mixture mediated synthesis, characterization and in vitro osteoblast differentiation assessment of spiropyrolo[1,2-b]isoquinoline analogues. *RSC Adv.* **2018**, *8* (29), 16303–16313.
- [129] Deck, L. M.; Hunsaker, L. A.; Vander Jagt, T. A.; Whalen, L. J.; Royer, R. E.; Vander Jagt, D. L. Activation of anti-oxidant Nrf2 signaling by enone analogues of curcumin. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 854–865.
- [130] Dohutia, C.; Chetia, D.; Gogoi, K.; Sarma, K. Design, in silico and in vitro evaluation of curcumin analogues against *Plasmodium falciparum*. *Exp. Parasitol.* **2017**, *175*, 51–58.
- [131] Wiley, R. H.; Jarboe, C. H.; Hayes, F. N.; Hansbury, E.; Nielsen, J. T.; Callahan, P. X.; Sellbrs, M. C. 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines for use as scintillation solutes. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 732–738.
- [132] Rivett, D. E.; Rosevear, J.; Wilshir, J. F. K. The preparation and spectral properties of some monosubstituted 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 1601–1612.
- [133] Wagner, A.; Schellhammer, C.-W.; Petersen, S. Aryl- Δ^2 -pyrazolines as Optical Brighteners. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5* (8), 699–704.
- [134] Dorlars, A.; Schellhammer, C.-W.; Schroeder, J. Heterocycles as Structural Units in New Optical Brighteners. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14* (10), 665–679.
- [135] Sandler, S. R.; Tsou, K. C. Fluorescence Spectral Study of Wavelength Shifters for Scintillation Plastics. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39* (4), 1062–1067.
- [136] Bliznyuk, V. N.; Seliman, A. F.; Ishchenko, A. A.; Derevyanko, N. A.; DeVol, T. A. New Efficient Organic Scintillators Derived from Pyrazoline. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8* (20), 12843–12851.

- [137] Gao, X.-C.; Cao, H.; Zhang, L.-Q.; Zhang, B.-W.; Cao, Y.; Huang, C.-H. Properties of a new pyrazoline derivative and its application in electroluminescence. *J. Mater. Chem.* **1999**, *9* (5), 1077–1080.
- [138] Sano, T.; Nishio, Y.; Hamada, Y.; Takahashi, H.; Usuki, T.; Shibata, K. Design of conjugated molecular materials for optoelectronics. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10* (1), 157–161.
- [139] Peng, Q.; Lu, Z.-Y.; Huang, Y.; Xie, M.-G.; Xiao, D.; Han, S.-H.; Peng, J.-B.; Cao, Y. Novel efficient green electroluminescent conjugated polymers based on fluorene and triarylpyrazoline for light-emitting diodes. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14* (3), 396–401.
- [140] Ferle, A.; Pizzuti, L.; Inglez, S. D.; Caires, A. R. L.; Lang, E. S.; Back, D. F.; Flores, A. F. C.; Júnior, A. M.; Deflon, V. M.; Casagrande, G. A. The first gold (I) complexes based on thiocarbamoyl-pyrazoline ligands: Synthesis, structural characterization and photophysical properties. *Polyhedron* **2013**, *63*, 9–14.
- [141] Wang, S.-Q.; Liu, S.-Y.; Wang, H.-Y.; Zheng, X.-X.; Yuan, X.; Liu, Y.-Z.; Miao, J.-Y.; Zhao, B.-X. Novel Pyrazoline-Based Selective Fluorescent Sensor for Hg^{2+} . *J. Fluoresc.* **2014**, *24* (3), 657–663.
- [142] Hu, S.; Song, J.; Wu, G.; Cheng, C.; Gao, Q. A new pyrazoline-based fluorescent sensor for Al^{3+} in aqueous solution. *Spectrochim. Acta A* **2015**, *136* (part B), 1188–1194.
- [143] Subashini, G.; Shankar, R.; Arasakumar, T.; Mohan, P. S. Quinoline appended pyrazoline based Ni sensor and its application towards live cell imaging and environmental monitoring. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2017**, *243*, 549–556.
- [144] Bozkurt, E.; Gul, H. I. A novel pyrazoline-based fluorometric “turn-off” sensing for Hg^{2+} . *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2018**, *255* (1), 814–825.
- [145] Fahrni, C. J.; Yang, L.; VanDerveer, D. G. Tuning the Photoinduced Electron-Transfer Thermodynamics in 1,3,5-Triaryl-2-pyrazoline Fluorophores: X-ray Structures, Photophysical Characterization, Computational Analysis, and in Vivo Evaluation. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3799–3812.

- [146] Rana, D. K.; Dhar, S.; Bhattacharya, S. C. An intriguing pH-triggered FRET-based biosensor emission of a pyrazoline-doxorubicin couple and its application in living cells. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (13), 5933–5936.
- [147] Barceló-Oliver, M.; Terrón, A.; García-Raso, A.; Lah, N.; Turel, I. Intermolecular C-H... π interactions in 1,5-diphenyl-3-(2-pyridyl)-2-pyrazoline. *Acta Crystallogr. C* **2010**, *66* (6), o313–o316.
- [148] Fang, Q.; Yamamoto, T. Preparation of a new polymer containing photoluminescent pyrazoline unit in the main chain. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2004**, *42* (11), 2686–2697.
- [149] Kramarenko, S. F.; Tkachev, V. A.; Tolmachev, A. V.; Voronkina, N. I.; Afanasyeva, M. A.; Krainov, I. P. New organic luminophores for Langmuir multistructures. *Thin Solid Films* **1992**, *210-211* (1), 224–227.
- [150] Shen, F.; Peng, A.; Chen, Y.; Dong, Y.; Jiang, Z.; Wang, Y.; Fu, H.; Yao, J. Photoinduced Electron Transfer in Coaggregates of Dicyanonaphthalene and Pyrazoline. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112* (11), 2206–2210.
- [151] Dai, Y.; Guo, M.; Peng, J.; Shen, W.; Li, M.; He, R.; Zhu, C.; Lin, S. H. Noncovalent interaction and its influence on excited-state behavior: A theoretical study on the mixed coaggregates of dicyanonaphthalene and pyrazoline. *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *556*, 230–236.
- [152] Samshuddin, S.; Narayana, B.; Sarojini, B. K.; Khan, M. T. H.; Yathirajan, H. S.; Raj, C. G. D.; Raghavendra, R. Antimicrobial, analgesic, DPPH scavenging activities and molecular docking study of some 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21* (8), 2012–2022.
- [153] Akranth, M.; Md. Rahmat, A.; Md. Tauquir, A.; Rikta, S.; Omprakash, T.; Mymoona, A.; Md, S.; Alam, M. M. Pyrazolines: A Biological Review. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13* (6), 921–931.
- [154] Evans, N. A. Dye-sensitized photooxidation of some substituted 1,3-Diphenyl-2-pyrazolines. *Aust. J. Chem.* **1975**, *28* (2), 433–437.
- [155] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999–3093.

- [156] Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17* (1), 49–56.
- [157] Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648–5652.
- [158] Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Schleyer, P. v. R. How Accurate Are DFT Treatments of Organic Energies? *Org. Lett.* **2007**, *9* (10), 1851–1854.
- [159] Kolomoitsev, O. O.; Kotlyar, V. M.; Tarasenko, D. O.; Doroshenko, A. O. Novel Asymmetric Thiazolyl-Substituted Penta-1,4-dien-3-ones and 3,5-Diaryl-2-pyrazolines. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2020**, 1–17.
- [160] Nikolayevskyy, D. V.; Sidash, R. V.; Kotlyar, V. N.; Kolomoitsev, O. O.; Chernenko, V. N.; Orlov, V. D. Synthesis of novel thiazole-containing pentadienone derivatives. IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9): Materials of reports and performances, 4 – 9 June 2017, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, **2017**, p. 153.
- [161] Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, О. О.; Котляр, В. М. Пентадієнони на основі 2,4-дизаміщених 5-формілтіазолів. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії: Тези доповідей, 16 – 20 вересня 2019 року, Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, **2019**, с. 64.
- [162] Rajavelu, K.; Rajakumar, P. Synthesis, photophysical, and electrochemical properties of triazolyl dendrimers with thiazolylchalcone surface unit. *Synth. Commun.* **2017**, *48* (1), 38–49.
- [163] Coman, F.-M.; Mbaveng, A. T.; Leonte, D.; Bencze, L. C.; Vlase, L.; Imre, S.; Kuete, V.; Efferth, T.; Zaharia, V. Heterocycles 44. Synthesis, characterization and anticancer activity of new thiazole ortho-hydroxychalcones. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27* (5), 1396–1407.
- [164] Cuartas, V.; Robledo, S. M.; Vélez, I. D.; Crespo, M. d. P.; Sortino, M.; Zacchino, S.; Nogueras, M.; Cobo, J.; Upegui, Y.; Pineda, T.; et al. New thiazolyl-

pyrazoline derivatives bearing nitrogen mustard as potential antimicrobial and antiprotozoal agents. *Arch. Pharm.* **2020**, e1900351.

- [165] Parašotas, I.; Urbonavičiūtė, E.; Anusevičius, K.; Tumosienė, I.; Jonuškienė, I.; Kantminienė, K.; Vaickelionienė, R.; Mickevičius, V. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Di- and Trisubstituted Thiazole Derivatives. *Heterocycles* **2017**, 94 (6), 1074.
- [166] Ono, M.; Hori, M.; Haratake, M.; Tomiyama, T.; Mori, H.; Nakayama, M. Structure–activity relationship of chalcones and related derivatives as ligands for detecting of β -amyloid plaques in the brain. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15 (19), 6388–6396.
- [167] "Bondock, S.; Fouda, A. M. Synthesis and evaluation of some new 5-(hetaryl)thiazoles as potential antimicrobial agents. *Synth. Commun.* **2018**, 48 (5), 561–573."
- [168] Abou-Melha, K. Synthesis, molecular docking and modeling of new acenaphthenequinones clubbed of anticancer. *J. Mol. Struct.* **2021**, 1224, 129215.
- [169] Abdelall, E. K. A.; Kamel, G. M. Synthesis of new thiazole-celecoxib analogues as dual cyclooxygenase-2 / 15-lipoxygenase inhibitors: Determination of regiospecific different Pyrazole Cyclization by 2D NMR. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 118, 250–258.
- [170] Bredereck, H.; Gompper, R.; Morlock, G. Formamid-Reaktionen, VIII. Eine Neue Pyrimidin-Synthese. *Chem. Ber.* **1957**, 90 (6), 942–952.
- [171] Bredereck, H.; Gompper, R.; Herlinger, H. Formamid-Reaktionen, XI. Darstellung, Eigenschaften und Umsetzungen des Pyrimidins. *Chem. Ber.* **1958**, 91 (12), 2832–2849.
- [172] Kumar, B.; Sharma, P.; Gupta, V. P.; Khullar, M.; Singh, S.; Dogra, N.; Kumar, V. Synthesis and biological evaluation of pyrimidine bridged combretastatin derivatives as potential anticancer agents and mechanistic studies. *Bioorg. Chem.* **2018**, 78, 130–140.

- [173] Solankee, A.; Kapadia, K.; Ćirić, A.; Soković, M.; Doytchinova, I.; Geronikaki, A. Synthesis of some new S-triazine based chalcones and their derivatives as potent antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (2), 510–518.
- [174] Shi, Y.; Liu, Q.; Tang, J. Synthesis, characterization, and optical properties of 2-amino-4-aryl-6-(9,9'-spirobifluoren-2-yl)pyrimidines. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142* (9), 907–916.
- [175] Kolomoitsev, O. O.; Gladkov, E. S.; Kotlyar, V. M.; Pedan, P. I.; Onipko, O. V.; Buravov, O. V.; Chebanov, V. A. Efficient synthesis of imidazole and pyrimidine derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56* (10), 1329–1334.
- [176] Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. A direct oxidative route for the synthesis of pyrimidines using heteropolyacids. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (6), 662–666.
- [177] Brown, H. D.; Matzuk, A. R.; Ilves, I. R.; Peterson, L. H.; Harris, S. A.; Sarett, L. H.; Egerton, J. R.; Yakstis, J. J.; Campbell, W. C.; Cuckler, A. C. Antiparasitic drugs. IV. 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (7), 1764–1765.
- [178] Martínez-Alonso, M.; Cerdá, J.; Momblona, C.; Pertegás, A.; Junquera-Hernández, J. M.; Heras, A.; Rodríguez, A. M.; Espino, G.; Bolink, H.; Ortí, E. Highly Stable and Efficient Light-Emitting Electrochemical Cells Based on Cationic Iridium Complexes Bearing Arylazole Ancillary Ligands. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (17), 10298–10310.
- [179] Schiffmann, R.; Neugebauer, A.; Klein, C. D. Metal-Mediated Inhibition of Escherichia coli Methionine Aminopeptidase Structure-Activity Relationships and Development of a Novel Scoring Function for Metal-Ligand Interactions. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (2), 511–522.
- [180] MacPherson, I. S.; Kirubakaran, S.; Gorla, S. K.; Riera, T. V.; D'Aquino, J. A.; Zhang, M.; Cuny, G. D.; Hedstrom, L. The Structural Basis of Cryptosporidium-Specific IMP Dehydrogenase Inhibitor Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (4), 1230–1231.

- [181] Kirubakaran, S.; Gorla, S. K.; Sharling, L.; Zhang, M.; Liu, X.; Ray, S. S.; MacPherson, I. S.; Striepen, B.; Hedstrom, L.; Cuny, G. D. Structure–activity relationship study of selective benzimidazole-based inhibitors of *Cryptosporidium parvum* IMPDH. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (5), 1985–1988.
- [182] Pan, L.; Hang, N.; Zhang, C.; Chen, Y.; Li, S.; Sun, Y.; Zhongjun, L.; Meng, X. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazole Derivatives and Analogs Targeting the NLRP3 Inflammasome. *Molecules* **2017**, 22 (2), 213.
- [183] Kotlyar, V. M.; Kolomoitsev, O. O.; Nikolaievskyi, D. V.; Pedan, P. I.; Chumak, A. Yu.; Orlov, V. D.; Shishkina, S. V.; Doroshenko, A. O. Photoreactive fused aziridinylpiperazines on the background of 4-substituted chalcones and their benzimidazolic analogs. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1180, 741–746.
- [184] Vidal, M.; García-Arriagada, M.; Rezende, M. C.; Domínguez, M. Ultrasound-Promoted Synthesis of 4-Pyrimidinols and Their Tosyl Derivatives. *Synthesis* **2016**, 48, 4246–4252.
- [185] Zhan, J.-L.; Wu, M.-W.; Chen, F.; Han, B. Cu-Catalyzed [3 + 3] Annulation for the Synthesis of Pyrimidines via β -C(sp³)-H Functionalization of Saturated Ketones. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (23), 11994–12000.
- [186] Nylund K., Johansson P. Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications. In *Chemistry Research and Applications*; Puterova Z., Krutosikova A., Zurabishvili D. S., Lomidze M. O., Samsoniya, Sh. A., Eds.; Nova Science Publishers: Hauppauge: New York 2010, p 1.
- [187] Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H. S.; Wadhwa, D. Importance of heterocyclic chemistry: A Review. *Int. J. Pharm. Res. Sci.* **2012**, 3 (9), 2947–2954.
- [188] Matveenko, M.; Becker, C. F. W. Synthetic Approach to Argpyrimidine as a Tool for Investigating Nonenzymatic Posttranslational Modification of Proteins. *Synlett* **2017**, 28 (15), 1950–1955.
- [189] Chen, D.; Su, S.-J.; Cao, Y. Nitrogen heterocycle-containing materials for highly efficient phosphorescent OLEDs with low operating voltage. *J. Mater. Chem. C* **2014**, 2, 9565–9578.

- [190] Afshari, R.; Shaabani, A. Materials functionalization with multicomponent reactions: state of the art. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20* (9), 499–528.
- [191] Hill, M. D.; Movassaghi, M. New Strategies for the Synthesis of Pyrimidine Derivatives. *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14* (23), 6836–6844.
- [192] Voskoboynik, O. Y.; Kolomoets, O. S.; Berest, G. G.; Nosulenko, I. S.; Martynenko, Yu. V.; Kovalenko, S. I. Preparation and biological properties of 2-thio-containing pyrimidines and their condensed analogs. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53* (3), 256–272.
- [193] Krasavin, M. N-(Hetero)aryl-2-imidazolines: an emerging privileged motif for contemporary drug design. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53* (3), 240–255.
- [194] Al-Mulla, A. A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chem.* **2017**, *9* (13), 141–147.
- [195] Mahdavi, M.; Kianfard, H.; Saeedi, M.; Ranjbarb, P. R.; Shafiee, A. Efficient Synthesis of Polyfunctionalized Pyrimidine Derivatives. *Synlett* **2016**, *27* (11), 1689–1692.
- [196] Ingate, S. T.; Marco, J. L., Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; De Clercq, E. Studies into the synthesis of derivatives of 4-amino-2,3-dihydroisothiazole 1,1-dioxides and 4-amino-1,2-oxathiole 2,2-dioxides: The search for linked π -system containing analogues as potential inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Tetrahedron* **1997**, *53* (52), 17795–17814.
- [197] Coussanes, G.; Gaus, K.; O'Sullivan, A. C. The Synthesis of Ketone-Derived Enamides by Elimination of HCN from Cyanoamides. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, (24), 4176–4188.
- [198] Judkins, B. D.; Allen, D. G.; Cook, T. A.; Evans, B.; Sardharwala T. E. A Versatile Synthesis of Amidines from Nitriles Via Amidoximes. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (23), 4351–4367.
- [199] Mahajan, U. S.; Godinde, R. R.; Mandhare P. N. Preparation of Amidines from Amidoximes via Transfer Hydrogenation. *Synth. Commun.* **2011**, *41* (15), 2195–2199.

- [200] Dianati, V.; Navals, P.; Couture, F.; Desjardins, R.; Dame, A.; Kwiatkowska, A.; Day, R.; Dory, Y. L. Improving the Selectivity of PACE4 Inhibitors through Modifications of the P1 Residue. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (24), 11250–11260.
- [201] Lee, K.; Park, C. V.; Jung, W.-H.; Park, H. D.; Lee, S. H.; Chung, K. H.; Park, S. K.; Kwon, O. H.; Kang, M.; Park, D. H.; et al. Efficacious and Orally Bioavailable Thrombin Inhibitors Based on a 2,5-Thienylamidine at the P1 Position: Discovery of N-Carboxymethyl-d-diphenylalanyl-l-prolyl[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (17), 3612–3622.
- [202] Vaillancourt, V. A.; Larsen, S. D.; Tanis, S. P.; Burr, J. E.; Connell, M. A.; Cudahy, M. M.; Evans, B. R.; Fisher, P. V.; May, P. D.; Meglasson, M. D.; et al. Synthesis and biological activity of aminoguanidine and diaminoguanidine analogues of the antidiabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (8), 1231–1248.
- [203] Guingant, A.; d'Angelo, J. Approach to the aklavinone series through a new high pressure-induced [bcd → abcd] cycloaddition strategy. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (32), 3729–3732.
- [204] Hapiot, P.; Médebielle, M. Electrochemically induced free-radical tandem cyclisation of chlorodifluoromethylated ketones: Application to the synthesis of gem-difluorinated heterocycles. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107* (2), 285–300.
- [205] Moriguchi, T.; Endo, T.; Takata, T. Addition-Elimination Reaction in the Trifluoroacetylation of Electron-Rich Olefins. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (11), 3523–3528.
- [206] Sakamoto, I.; Iwaoka, K.; Kawada, Y.; Naito, T.; Makida, K.; Takeuchi, Y.; Nishii, T.; Horikawa, M.; Kaku, H.; Tsunoda, T. 3,3-Dimethoxypropylsulfonyl Group: A new versatile protecting and activating group for amine synthesis. *Tetrahedron* **2018**, *74* (24), 3052–3060.
- [207] Savage, S.; Babu, S.; Zak, M.; Mao, Zh.; Cao, J.; Ge, Y.; Ma, D.; Jiang, G. Kilogram Synthesis of (S)-3-Aminopyran from l-Glutamic Acid. *Synlett* **2013**, *24* (8), 987–990.

- [208] Kotlyar, V. M.; Kolomoitsev, O. O.; Tarasenko, D. O.; Bondarenko, Y. H.; Butenko, S. V.; Buravov, O. V.; Kotlyar, M. I.; Roshal, A. D. Prospective biologically active compounds based on 5-formylthiazole. *Func. Mater.* **2021**, 28 (2), 301–307.
- [209] Педан, П. І.; Коломойцев, О. О.; Котляр, В. М. Перетворення 2-амінокислот. Синтез діазагетероциклів. Хімічні Каразинські читання – 2019: XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 22 – 24 квітня 2019 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2019**, с. 97.
- [210] Labanowski, J. K. In *Density Functional Methods in Chemistry*; Andzelm, J. W., Ed.; Springer-Verlag: New York, 1991, pp 247–260.
- [211] Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027–2094.
- [212] Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. A. New Definition of Cavities for the Computation of Solvation Free Energies by the Polarizable Continuum Model. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3210–3221.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу

1. Kolomoitsev, O. O.; Kotliar, V. M.; Tarasenko, D. O.; Buravov, O. V.; Doroshenko, A. O. 2,4-Disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones: synthetic approaches to and consequent chemical modification. *Monatsh. Chem.* **2020**, 151 (5), 765–772. (Scopus, Австрія)

DOI: 10.1007/s00706-020-02612-7.

URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85084481100&origin=resultslist>.

Особистий внесок здобувача: здобувачем здійснено синтез проміжних та цільових сполук, написано та підготовлено текст публікації до друку.

2. Kolomoitsev, O. O.; Gladkov, E. S.; Kotlyar, V. M.; Pedan, P. I.; Onipko, O. V.; Buravov, O. V.; Chebanov, V. A. Efficient synthesis of imidazole and pyrimidine derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56 (10), 1329–1334. (Scopus, Сполучені Штати Америки)

DOI: 10.1007/s10593-020-02818-x.

URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85096055472&origin=resultslist>.

Особистий внесок здобувача: здобувачем здійснено синтез проміжних та цільових сполук, написано та підготовлено текст публікації до друку.

3. Kolomoitsev, O. O.; Kotlyar, V. M.; Tarasenko, D. O.; Doroshenko, A. O. Novel Asymmetric Thiazolyl-Substituted Penta-1,4-dien-3-ones and 3,5-Diaryl-2-pyrazolines. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2020**. (Scopus, Велика Британія)

DOI: 10.1080/10406638.2020.1858882.

URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85097557329&origin=resultslist>.

Особистий внесок здобувача: здобувачем здійснено синтез проміжних та цільових сполук, написано та підготовлено текст публікації до друку.

Публікації у виданнях, включених до переліку фахових видань України, проіндексованих у базі даних Scopus

4. Kotlyar, V. M.; Kolomoitsev, O. O.; Tarasenko, D. O.; Bondarenko, Y. H.; Butenko, S. V.; Buravov, O. V.; Kotlyar, M. I.; Roshal, A. D. Prospective biologically active compounds based on 5-formylthiazole. *Func. Mater.* **2021**, 28 (2), 301–307. (Scopus)

DOI: 10.15407/fm28.02.301.

URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85111334146&origin=resultslist>.

Особистий внесок здобувача: здобувачем здійснено синтез проміжних та цільових сполук, написано та підготовлено текст публікації до друку.

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Кошпарёнок, В. Д.; Коломойцев, А. О.; Черненко, В. Н.; Котляр, В. Н.; Орлов, В. Д. Получение и модификации 2,4-дибром-5-формилтиазола. Хімічні Каразинські читання – 2016: VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 18 – 20 квітня 2016 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2016**, с. 108.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

6. Nikolayevskyy, D. V.; Sidash, R. V.; Kotlyar, V. N.; Kolomoitsev, O. O.; Chernenko, V. N.; Orlov, V. D. Synthesis of novel thiazole-containing pentadienone derivatives. IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9): Materials of reports and performances, 4 – 9 June 2017, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, **2017**, p. 153.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

7. Котляр, В. М.; Коломойцев, О. О.; Ніколаєвський, Д. В.; Сідаш, Р. В.; Педан, П. І.; Воробйова, Н. П.; Орлов, В. Д. Синтез та функціоналізація

тіазоліденацетонів. Домбровські хімічні читання – 2017: VII Українська конференція: Тези доповідей, 12 – 16 вересня 2017 року, Івано-Франківський національний медичний університет, Яремче, **2017**, с. Д-15.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

8. Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, А. О.; Педан, П. И.; Котляр, В. Н. Синтез и исследование 1,3-циклогександионов на основе тиазольных бутенонов. Хімічні Каразинські читання – 2018: X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 23 – 25 квітня 2018 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2018**, с. 129.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

9. Педан, П. І.; Коломойцев, О. О.; Котляр, В. М. Перетворення 2-амінокислот. Синтез диазагетероциклів. Хімічні Каразинські читання – 2019: XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 22 – 24 квітня 2019 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2019**, с. 97.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

10. Коломойцев, О.; Педан, П.; Тарасенко, Д.; Чумак, А.; Воробйова, Н.; Котляр, В. Синтез та модифікація єнонів на основі аліциклічних та гетероциклічних карбонільних сполук. Львівські хімічні читання – 2019: XVII Наукова конференція: Тези доповідей, 2 – 5 червня 2019 року, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, **2019**, с. У23.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

11. Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, О. О.; Котляр, В. М. Пентадієнони на основі 2,4-дизаміщених 5-формілтіазолів. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії: Тези доповідей, 16 – 20 вересня 2019 року, Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, **2019**, с. 64.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

12. Тарасенко, Д. О.; Коломойцев, А. О.; Котляр, В. Н. Синтез и исследование α,β -непредельных кетонов на основе 5-формилтиазола. Хімічні Каразинські читання – 2020: XII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 21 – 23 квітня 2020 року, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, **2020**, с. 101.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.

13. Коломойцев, О.; Котляр, В.; Тарасенко, Д. Хімія 2,4-дизаміщених похідних 5-формілітиазолу. Львівські хімічні читання – 2021: XVIII Наукова конференція: Тези доповідей, 31 травня – 2 червня 2021 року, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, **2021**, с. У25.

Особистий внесок здобувача: здобувачем одержано експериментальні дані, написано текст тез, сформульовано мету, задачі і зроблено висновки.