

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

УДК 547.78

КОЛЕСНИК
Ирина Андреевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОКСАЗОЛА И ИЗОТИАЗОЛА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Минск, 2022

Работа выполнена в Государственном научном учреждении «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси».

Научный руководитель: **Поткин Владимир Иванович**, доктор химических наук, профессор, академик НАН Беларуси, заведующий лабораторией химии гетероциклических соединений Института физико-органической химии НАН Беларуси

Официальные оппоненты: **Литвиновская Раиса Павловна**, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Безбородов Владимир Степанович, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии факультета технологии органических веществ Белорусского государственного технологического университета

Оппонирующая организация: Институт химии новых материалов НАН Беларуси

Защита состоится «22» февраля 2023 г. в 10.00 на заседании Совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2, зал заседаний Ученого Совета, e-mail: tbozhok@iboch.by, тел. +375(17)3979612.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке им. Я. Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан «17» января 2023 г.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук

Т.С. Божок

ВВЕДЕНИЕ

Приоритетной задачей современной органической химии является дизайн и синтез соединений, обладающих полезными свойствами, отвечающими актуальным потребностям медицины, сельского хозяйства и промышленности. Одним из вариантов её решения является использование изоксазольного и изотиазольного циклов в качестве ключевых синтетических блоков, обеспечивающих проявление требуемых свойств. Изоксазол является распространенным фармакофорным scaффолдом, входящим в структуру таких лекарственных средств, как сульфаметоксазол, сульфизоксазол, оксациллин, вальдекоксиб, лефлуномид, палиперидон, зонисамид. Изотиазол в медицинской практике представлен антипсихотиками зипрасидоном и пероспироном. Среди этих гетероциклов обнаружены соединения с противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, противотуберкулезной, противосудорожной, антиоксидантной, иммунорегулирующей, противовоспалительной, обезболивающей, тимолептической активностью, а также производные, способные усиливать действие противораковых препаратов. Изотиазолы и изоксазолы также находят применение в качестве пестицидов. Эти 1,2-азолы способны давать металлокомплексы, обладающие полезными свойствами, однако область их практического использования изучена мало, а объём данных об изотиазольных металлокомплексах вообще крайне невелик.

В рамках данной работы осуществлен синтез новых функциональных производных изоксазола и изотиазола, а также металлокомплексов на их основе, путем модификации заместителей в третьем положении 1,2-азольного цикла.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 гг. (раздел 2 «Химический синтез и продукты»), а также приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг. (раздел 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подраздел «Тонкий химический синтез»). Диссертационная работа является частью плановых исследований лаборатории химии гетероциклических соединений Института физико-органической химии НАН Беларуси, выполненных в рамках ГПНИ «Химические технологии и материалы», подпрограмма 2 «Биологически активные вещества», задание 2.03 «Разработка методов синтеза полифункциональных фармакофорных производных 1,2-азолов, их конъюгатов с биомолекулами и родственными соединениями» (2016–2020 гг., № ГР 20200978), ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия», подпрограмма «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы)», задание 2.2.1 «Синтез биологически

активных соединений и реагентов для модификации биомолекул», НИР 3 «Функционально замещенные изоксазолы, изотиазолы и их аналоги с высоким потенциалом биологической активности» (2021–2025 гг., № ГР 20210471), грантов БРФФИ X15M-029 «Металлоценовые производные 4-хлоризотиазолов» (2015–2017 гг., № ГР 20150867), X19PM-003 «Ненасыщенные пятичленные N,O,S-гетероциклы в направленном синтезе соединений с высоким потенциалом биологической активности» (2019–2021 гг., № ГР 20191992), X20P-017 «Полиазотсодержащие гетероциклические лиганды в дизайне и синтезе эффективных катализаторов для экологически чистых процессов в водных средах» (2020–2022 гг., № ГР 20200978).

Цель и задачи исследования. Цель – разработать методы синтеза функциональных производных изотиазола и изоксазола, обладающих высоким потенциалом биологической активности и способных выступать в качестве лигандов для комплексов с палладием.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Разработка удобных подходов к получению конъюгатов изоксазола и изотиазола с природными соединениями и их аналогами для оценки противоопухолевого действия синтезированных веществ.

2. Направленная функционализация заместителей в положении 3 изотиазольного и изоксазольного циклов для получения производных с удаленной первичной и вторичной аминогруппой, амидов и сульфаниламидов.

3. Разработка эффективных путей получения и модификации ферроценовых и цимантреновых производных изоксазола и изотиазола для последующего определения противоопухолевых и фунгицидных свойств синтезированных соединений.

4. Дизайн и синтез полиазотистых изоксазол- и изотиазолсодержащих лигандов, получение на их основе палладиевых комплексов и оценка их каталитической активности в реакциях кросс-сочетания.

Объекты исследования – производные 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола, представляющие интерес в качестве биологически активных соединений и лигандов для комплексов с палладием.

Предмет исследования – способы направленной функционализации изоксазола и изотиазола.

Научная новизна. Разработаны методы получения ранее не описанных производных 5-арилизоксазола и 4,5-дихлоризотиазола, а именно:

1. Впервые получены конъюгаты изоксазола и изотиазола с коеновой кислотой и глицилглицином, представители которых обладают способностью усиливать действие противораковых препаратов «первой линии».

2. Найден эффективный подход к синтезу новых производных изоксазола и изотиазола ряда аминов, амидов и сульфаниламидов, среди которых выявлены соединения с противоопухолевым и фунгицидным действием.

3. Разработаны методы синтеза новых конъюгатов изоксазола и изотиазола с ферроценом, в том числе ранее неизвестных типов.

4. Впервые синтезированы изоксазолные и изотиазолные производные цимантрена.

5. Разработаны подходы к получению новых изоксазол-триазольных, а также изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидинкарбоксамидных лигандов для палладиевых комплексов, обладающих высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания в экологически безопасных условиях в водной среде.

Положения, выносимые на защиту.

1. Синтез конъюгатов коеновой кислоты с изоксазолом и изотиазолом в форме литиевых солей, ключевой стадией которого является алкилирование метилового эфира 5-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиран-2-карбоновой кислоты 4,5-дихлоризотиазол- и 5-фенилизоксазол-3-илметилхлоридами.

2. Удобный синтез 4,5-дихлоризотиазол- и 5-(*n*-толил)изоксазолсодержащих производных дипептидов ряда амидов и мочевины реакциями по концевой аминогруппе глицилглицина и его морфолиламида.

3. Эффективные подходы к синтезу ранее не описанных изоксазол- и изотиазолсодержащих первичных и вторичных аминов, амидов и сульфаниламидов на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-ил-, 5-арилизоксазол-3-илкарбальдегидов и метилхлоридов путем направленной модификации заместителей в положении 3 гетероцикла.

4. Рациональные способы получения новых конъюгатов изотиазола и изоксазола с ферроценом, основанные на реакциях его функциональных производных с 4,5-дихлоризотиазол-3-ил-, 5-арилизоксазол-3-илкарбинолами и карбальдегидами, а также 4,5-дихлоризотиазол-3-илкарбонилхлоридом.

5. Первый синтез конъюгатов 4,5-дихлоризотиазола и 5-арилизоксазола с цимантреном, в основе которого лежит взаимодействие 1,2-азолсодержащих карбонилхлоридов и карбальдегидов с реакционноспособными производными цимантрена.

6. Эффективные способы синтеза и нетривиально координирующихся с палладием изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидинкарбоксамидных лигандов, палладиевые комплексы которых обладают высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания в экологически безопасных условиях.

7. Способность представителей синтезированных соединений усиливать действие противораковых препаратов, а также их противоопухолевая и фунгицидная активность.

Личный вклад соискателя ученой степени заключается в выполнении экспериментальной работы, идентификации полученных соединений, сборе и анализе литературных данных. Составление плана исследований, обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлялись совместно с научным

руководителем д.х.н., профессором, академиком В.И. Поткиным. Нарботка исходных соединений проводилась при участии сотрудников лаборатории химии гетероциклических соединений. Хромато-масс-спектрометрический анализ полученных веществ выполнен к.х.н. П.В. Курманом. Синтез комплексов палладия и изучение их каталитической активности проводились совместно с сотрудниками Химического факультета МГУ им. Ломоносова, руководитель работ с российской стороны – д.х.н., профессор Н.А. Бумагин. Исследование биологической активности полученных соединений проводилось в Институте физиологии НАН Беларуси под руководством д.м.н., профессора, академика В.А. Кульчицкого, в Медицинском университете г. Цзилин, КНР, под руководством PhD, профессора Венлян Ли, а также в Государственной лаборатории по поиску и разработке новых пестицидов, г. Шеньян, КНР, под руководством профессора Чанглин Лю.

Апробация результатов диссертации. Результаты проведенных в рамках диссертационной работы исследований представлены на XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 17–20 мая 2016 г.), XIII Международной научной конференции «Молодежь в науке – 2016» (Минск, 22–25 ноября 2016 г.), Школе-конференции молодых ученых с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» (Иркутск, 20–24 февраля 2017 г.), VII Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 24–28 апреля 2017 г.), X Международном симпозиуме «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 14–19 мая 2018 г.), VI Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 22–25 мая 2018 г.), V Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 22–26 апреля 2019 г.), XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 21–24 сентября 2020 г.), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы химии, технологии и фармации» (Чебоксары, 17–18 ноября 2020 г.).

Опубликованность результатов диссертации. Результаты диссертации опубликованы в 11 статьях в рецензируемых научных журналах общим объемом 8,1 авторских листа, 5 статьях в сборниках трудов конференций и тезисах 5 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа включает в себя оглавление, перечень сокращений, введение, общую характеристику работы, три главы, заключение, библиографический список и 7 приложений. Глава 1 посвящена рассмотрению и систематизации имеющихся в литературе сведений о функционализации изоксазолов и изотиазолов и синтезе металлокомплексов на их основе. Глава 2 содержит обсуждение результатов, полученных в ходе собственных

исследований. В главе 3 приведены экспериментальные данные. Объем работы составляет 211 страниц, она включает 104 схемы, 13 рисунков и 18 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 259 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 Подходы к синтезу функциональных производных изоксазола и изотиазола и их металлокомплексов

Обсуждены литературные данные по методам функционализации изоксазола и изотиазола и получению их металлокомплексных производных.

Глава 2 Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола

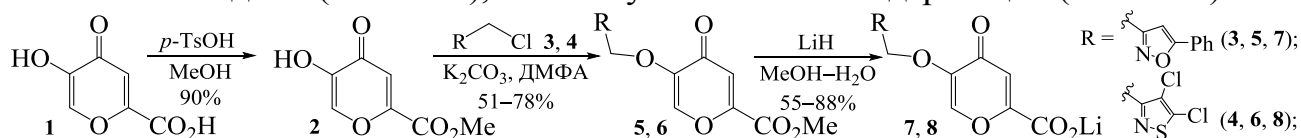
Представлены собственные результаты по дизайну и синтезу новых потенциально биоактивных, металлоценовых и способных к комплексообразованию с палладием производных изоксазола и изотиазола.

2.1 Модификация природных соединений и их синтетических аналогов 1,2-азолами

Модификация молекул, у которых уже установлено наличие индивидуальной биоактивности, является одним из перспективных направлений разработки соединений с высоким потенциалом биологического действия.

2.1.1 Синтез конъюгатов коеновой кислоты с изоксазолом и изотиазолом

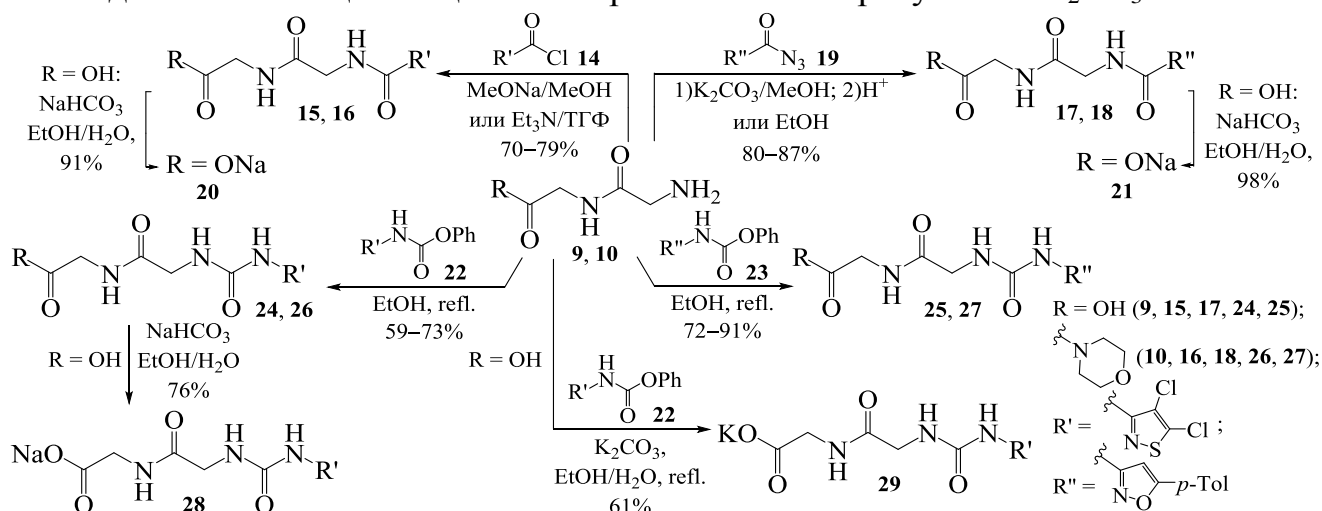
Известно, что коеновая кислота **1** и её производные обладают широким спектром физиологической активности. Алкилированием сложного метилового эфира коеновой кислоты **2** 5-фенил-3-хлорметилизоксазолом и 4,5-дихлор-3-хлорметилизотиазолом **3**, **4** нами получены производные ряда простых эфиров **5**, **6**. Для удобства биотестирования синтезированные конъюгаты переведены в форму водорастворимых Li солей **7**, **8** щелочным гидролизом сложноэфирной группы. Характерно, что реакции изотиазолсодержащих соединений протекали с более высокими выходами (78 и 88%), чем в случае изоксазолсодержащих (51 и 55%).



2.1.2 Синтез амидов и мочевины на основе глицилглицина и его морфолиламида

Глицилглицин широко используется в органическом синтезе, биохимии, медицине и косметологии. Модификацией глицилглицина **9** и его морфолиламида **10** нами получены конъюгаты с изотиазолом и изоксазолом ряда амидов и мочевины. Синтез амидов **15–18** осуществлялся ацилированием дипептидов изотиазолилкарбонилхлоридом **14** либо изоксазолилкарбонилазидом **19**; условия их получения различались в зависимости от используемых субстратов. Мочевины **24–27** синтезировали реакциями дипептидов с 1,2-азолсодержащими фенилкарбаматами **22**, **23**. Для некоторых производных глицилглицина получены натриевые соли **20**, **21**, **28**.

Показана возможность прямого синтеза мочевины в форме калиевой соли **29** взаимодействием глицилглицина **9** с карбаматом **22** в присутствии K_2CO_3 .

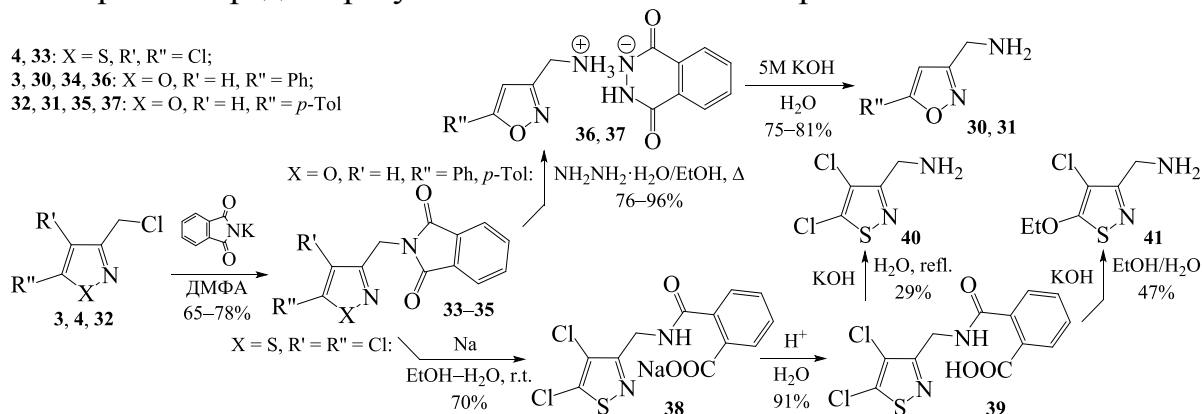


2.2 Функционализация изоксазола и изотиазола для получения потенциально биоактивных аминов, амидов и сульфамидов

Перспективность аминогрупп для связывания с биологическими мишенями обусловила интерес к синтезу новых изоксазол- и изотиазолсодержащих аминов. Поскольку подходы к получению таких производных с аминогруппой, непосредственно связанной с гетероциклом, разработаны достаточно хорошо, осуществлялся синтез соединений с удаленной от цикла аминогруппой.

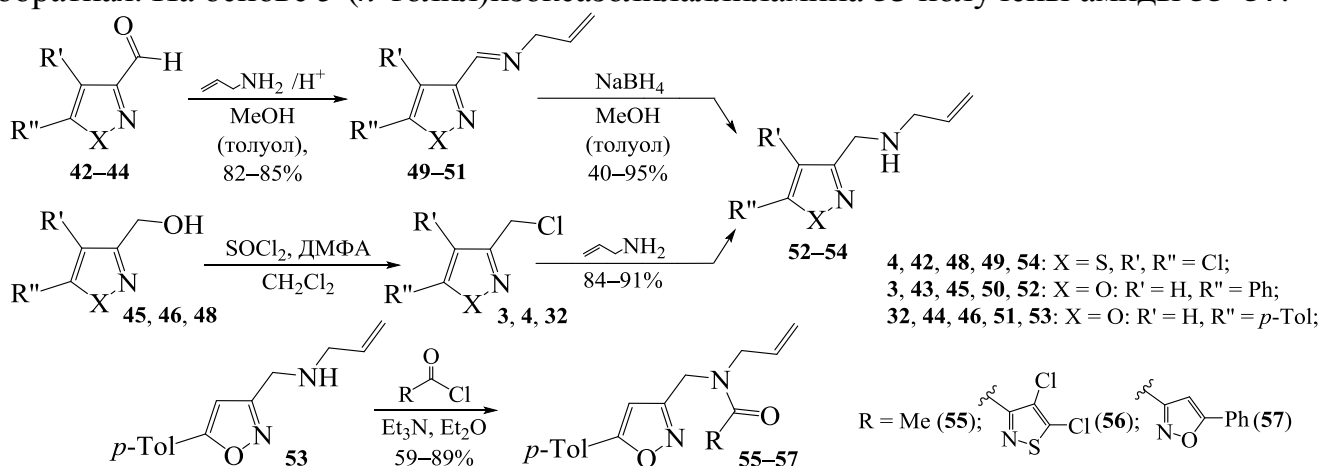
2.2.1 Синтез первичных аминов

Введением 3-хлорметил-1,2-азолов **3**, **32** в реакцию с фталимидом калия с последующим превращением полученных фталимидов **34**, **35** во фталазиновые соли **36**, **37** и обработкой последних концентрированным раствором щелочи получены первичные 3-аминометилизоксазолы **30**, **31**. Аналогичное изотиазолсодержащее фталимидное производное **33** не давало фталазиновой соли, однако подвергалось частичному щелочному гидролизу в спиртовой среде, образуя соль полуамида фталевой кислоты **38**. Кипячение соответствующей ей кислоты **39** в концентрированном растворе щелочи позволило получить целевой 3-аминометил-4,5-дихлоризотиазол **40**. Показано, что в при осуществлении гидролиза полуамида в водно-спиртовой среде образуется 3-аминометил-4-хлор-5-этоксиизотиазол **41**.

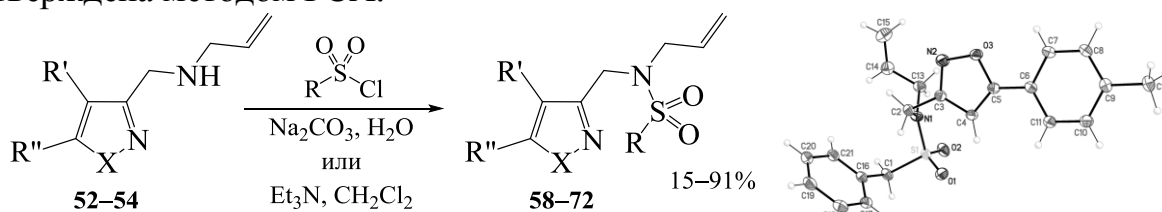


2.2.2 Синтез конъюгатов с аллиламином

По причине различной доступности производных изоксазола и изотиазола для получения их конъюгатов с аллиламином были выбраны два пути. Первый заключался в конденсации альдегидов **42–44** с аллиламином с последующим восстановлением образующихся азометинов **49–51** до аминов **52–54**. Процессы с участием изоксазольных субстратов гладко шли в метаноле, в случае изотиазола требовалась замена метанола на толуол. Второй путь предусматривал введение аллиламина в реакцию с 3-хлорметил-1,2-азолами **3, 4, 32**. Анализ выходов продуктов реакций показал, что первый путь более предпочтителен в случае производных изоксазола, второй – изотиазола, так как изоксазольные альдегиды более доступны, чем изотиазольный, а для 3-хлорметил-1,2-азолов ситуация обратная. На основе 5-(*n*-толил)изоксазолилаллиламина **53** получены амиды **55–57**.



Два пути были апробированы и при получении сульфаниламидов **58–72** на основе синтезированных аллиламиновых производных. В воде в присутствии Na_2CO_3 эффективно протекали лишь процессы с участием изоксазолилаллиламинов **52, 53** и тозилхлорида (выход 90–91%). В ряде других опытов выходы были существенно ниже (15–56%). В свою очередь, проведение реакций в CH_2Cl_2 в присутствии Et_3N позволило синтезировать целевые сульфаниамиды с выходами 65–90%. Их структура установлена спектральными методами, а для одного из представителей подтверждена методом РСА.



X = S: R' = R'' = Cl; X = O: R' = H, R'' = Ph, *p*-Tol; R = Me, 4-MeC₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2,4,6-Me₃C₆H₂, C₆H₅CH₂

2.3 Синтез металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола

Наличие в литературе данных о широком спектре полезных свойств изоксазольных металлокомплексов вкуче с малым объемом данных о комплексах изотиазола стимулировали интерес к получению новых представителей таких соединений. Их синтез осуществлялся как реакциями замещенных 1,2-азолов с уже

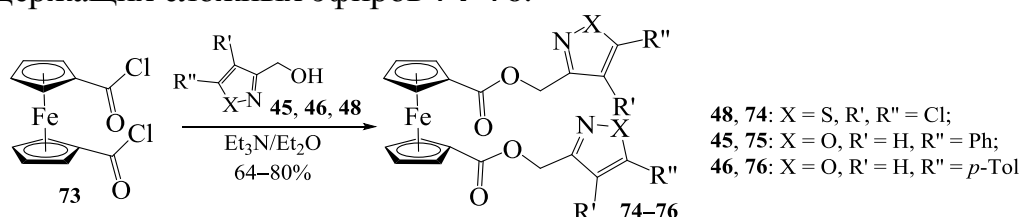
существующими функционализированными металлокомплексами, так и взаимодействием полученных 1,2-азольных лигандов с PdCl₂.

2.3.1 Функционализация циклопентадиенильных комплексов Fe и Mn

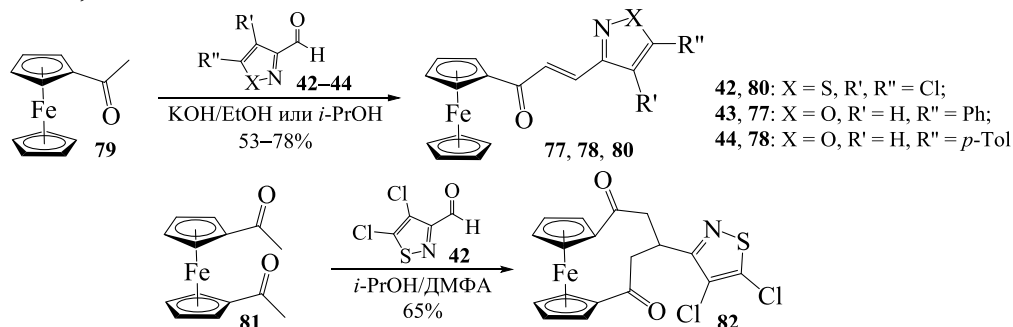
Для синтеза конъюгатов с изоксазолом и изотиазолом нами были выбраны ферроцен и цимантрен – доступные, устойчивые комплексы Fe(II) и Mn(II), которые могут быть функционализированы с сохранением координационных связей.

2.3.1.1 Синтез изоксазольных и изотиазольных производных ферроцена

Данные о высокой противоопухолевой активности ряда конъюгатов ферроцена с изоксазолами стимулировали интерес к получению новых производных такого типа. Введением 1,2-азол-3-илкарбинолов **45**, **46**, **48** в реакцию с хлорангидридом ферроцендикарбоновой кислоты **73** в Et₂O в присутствии Et₃N получен ряд ферроценсодержащих сложных эфиров **74–76**.

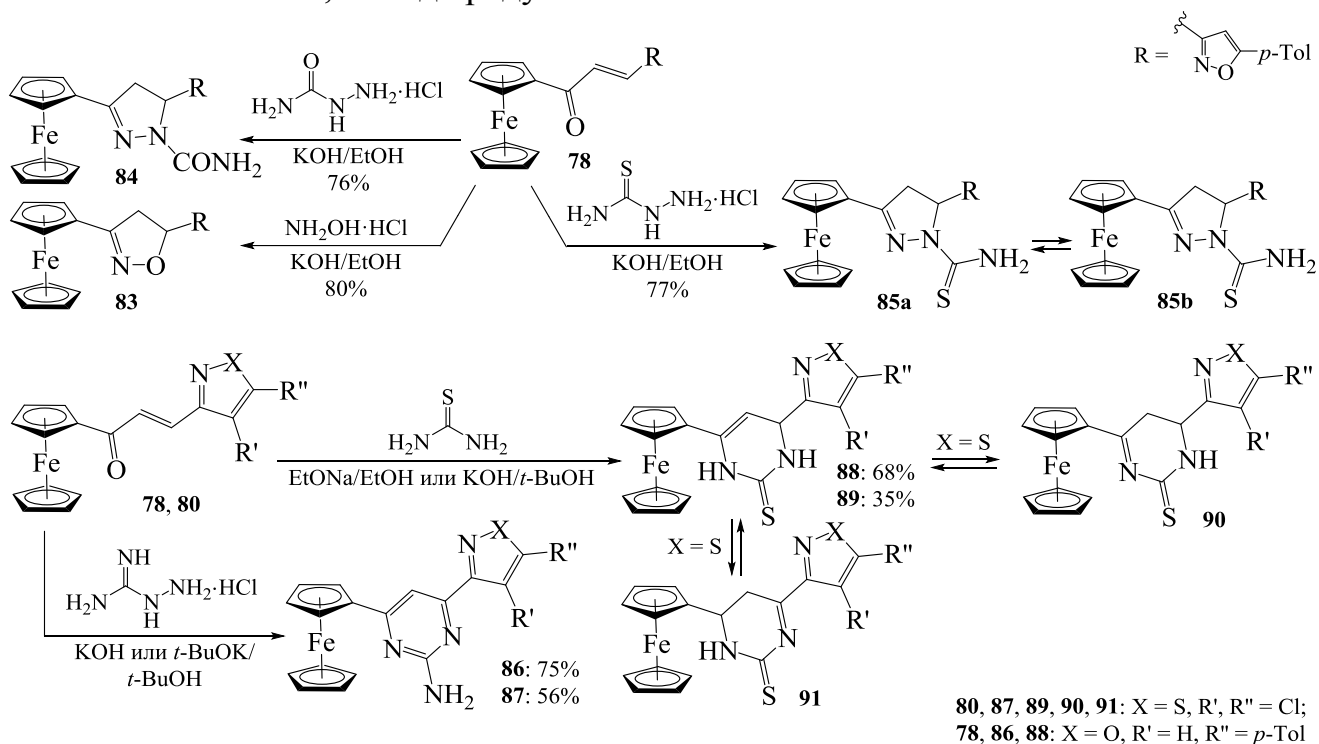


Конденсацией по Кляйзену-Шмидту ацетилферроцена **79** с 4,5-дихлор-изотиазол- и 5-арилизоксазол-3-карбальдегидами **42–44** синтезированы ферроцен- и 1,2-азолсодержащие проп-2-ен-1-оны **77**, **78**, **80** – аналоги халконов. Интересно, что в реакции с диацетилферроценом **81** изотиазолилальдегид **42** давал не дихалкон, а достаточно редкое и труднодоступное соединение – изотиазолсодержащий ферроценофан **82**, в отличие от изоксазолилальдегида.

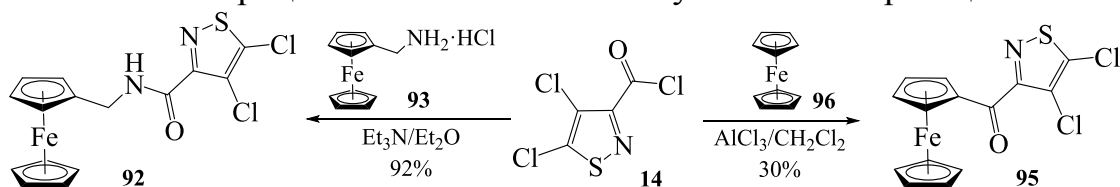


Введением пропенонов **78** и **80** в реакции с N,O- и N,N-нуклеофилами был получен ряд новых бис-гетероциклических производных ферроцена **83–91**. В ходе их синтеза отмечены различия в химических свойствах изоксазол- и изотиазолсодержащих ферроценилпропенонов. Формирование изоксазолиновой **83** и пиразолиновых **84**, **85a,b** систем при взаимодействии с гидросиламином, семикарбазидом и тиосемикарбазидом происходило лишь в случае изоксазолсодержащего ферроценилпропенона **78**. Процессы с участием изотиазолсодержащего ферроценилпропенона **80** и этих реагентов сопровождались полным осмолением, как и реакции обоих пропенонов с гидразином. Взаимодействием исходных ферроценилхалконов **78**, **80** с гуанидином в *t*-BuOH в присутствии KOH или *t*-BuOK были получены соответствующие пиримидин-2-

амины **86**, **87**. Ароматизация в пиридиновый цикл осуществлялась самопроизвольно и не требовала наличия окислителя. В реакции с тиомочевинной в спиртовой среде изоксазолсодержащий субстрат **78** давал дигидропиримидинтион **88** с выходом 68%, тогда как в случае изотиазолсодержащего пропенона **80** образовывалась смесь изомерных дигидропиримидинтионов **89**, **90**, **91** в соотношении 2 : 1 : 1, выход продукта **89** составил 35%.

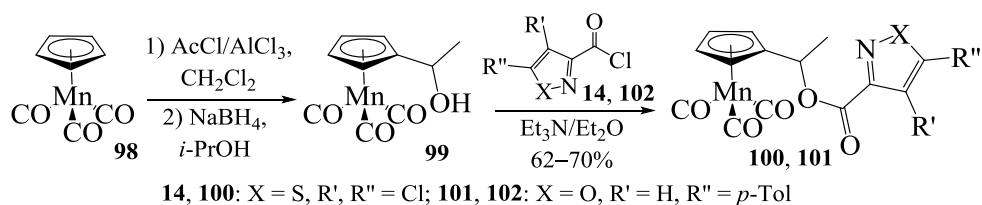


По реакции 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонилхлорида **14** с гидрохлоридом ферроценметанамина **93**, полученным последовательной трансформацией ферроценальдегида, синтезирован амид **92**. Ацилированием ферроцена **96** получен кетон **95**. В последнем случае реакцию вели в течение 480 ч, однако конверсия не превысила 50%, а выход продукта – 30%; дальнейшее увеличение продолжительности процесса вело к постепенному осмолению реакционной смеси.

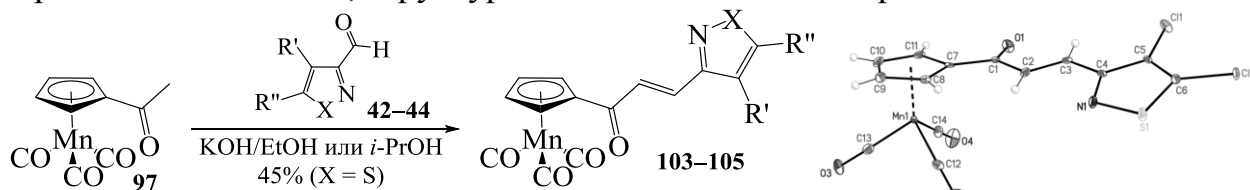


2.3.1.2 Синтез изоксазольных и изотиазольных производных цимантрена

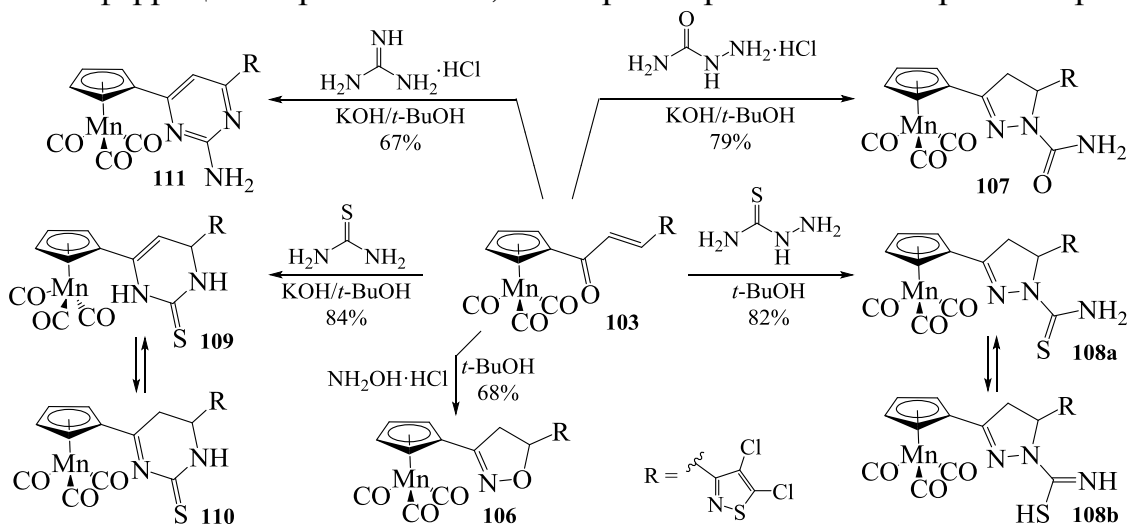
Данные о синтезе и свойствах 1,2-азольных производных цимантрена в литературе отсутствуют. Исследования в этой области было решено начать с получения изоксазол- и изотиазолсодержащих цимантреновых сложных эфиров, аналогов халконов и продуктов гетероциклизации последних. Стартовыми соединениями выступали ацетилцимантрен **97**, полученный прямым ацилированием цимантрена **98**, и продукт его восстановления – цимантренилэтанол **99**. Ацилированием последнего хлорангидридами 4,5-дихлоризотиазол- и 5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбоновых кислот **14**, **102** получены сложные эфиры **100** и **101**.



Конденсацией ацетилцимантрена **97** с изоксазолил- и изотиазолилальдегидами синтезированы 1,2-азолилцимантренилпропенены **103–105**. Реакцию с участием изотиазолилальдегида **42** вели в *i*-PrOH и с 0,1 экв KOH во избежание побочных процессов по атому хлора в положении 5 гетероцикла. Реакции с изоксазолилальдегидами **43**, **44** хорошо протекали в EtOH, однако образующиеся изоксазолилцимантренилпропенены **104**, **105** были неустойчивы и быстро разлагались при выделении. Изотиазолсодержащий цимантренилпропенон **103** идентифицирован спектральными методами, структура дополнительно подтверждена методом РСА.

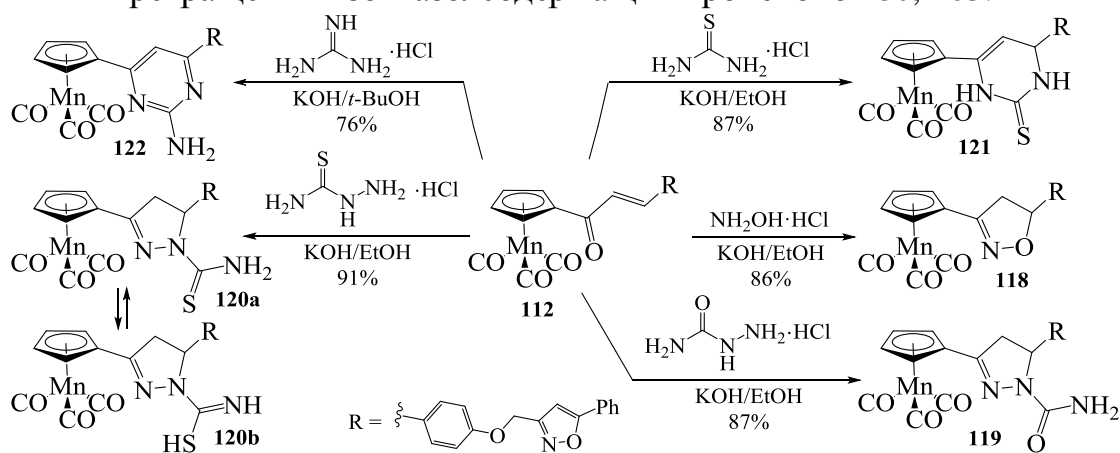


Цимантреносодержащие бис-гетероциклические соединения **106–111** получали на основе изотиазолилцимантренилпропенона **103** аналогично ферроценовым производным. Гетероциклизация в изоксазолин **106**, пиразолины **107**, **108a,b** и пиримидин-2-амин **111** с участием, соответственно, гидроксиламина, семикарбазида, тиосемикарбазида и гуанидина протекала достаточно гладко (выходы 67–82%). При взаимодействии пропенона **103** с тиомочевинной образовывался соответствующий дигидропиримидинтион в виде смеси двух изомеров **109** и **110** в соотношении 1 : 4 (общий выход 84%), в отличие от аналогичной реакции с участием изотиазолилферроценилпропенона **80**, в которой образовывалось три изомера.



Для получения продуктов гетероциклизации, содержащих цимантреновый и изоксазольный фрагменты, нами были синтезированы устойчивые аналоги пропенонов **104** и **105** с метоксифенильным линкером. Для этого ацетилцимантренилпропеноны **104** и **105** с метоксифенильным линкером.

97 вводили в реакции конденсации с продуктами алкилирования ванилина и *o/n*-гидроксibenзальдегидов карбинолами **45**, **46**. Гетероциклизации осуществляли на примере цимантренилпропенона с 5-фенилизоксазолметоксифенильным фрагментом **112**, который образовывался с наибольшим выходом. Взаимодействие с гидросиламином и семикарбазидом протекало гладко и без особенностей. В реакции с тиосемикарбазидом образовывалась смесь таутомерных пиразолинов **120a,b** с тиаомидным фрагментом. Конденсацией с гуанидином и тиомочевинной получены соответствующие 2-аминопириимидин **122** и дигидропириимидинтион **121**. Интересно, что в последнем случае наблюдалось образование только одного изомера, как в реакции с участием изоксазоллилферроценилпропенона **78**, в отличие от аналогичных превращений изотиазолсодержащих пропенонов **80**, **103**.



2.3.2 Синтез палладиевых комплексов взаимодействием 1,2-азольных лигандов с PdCl₂

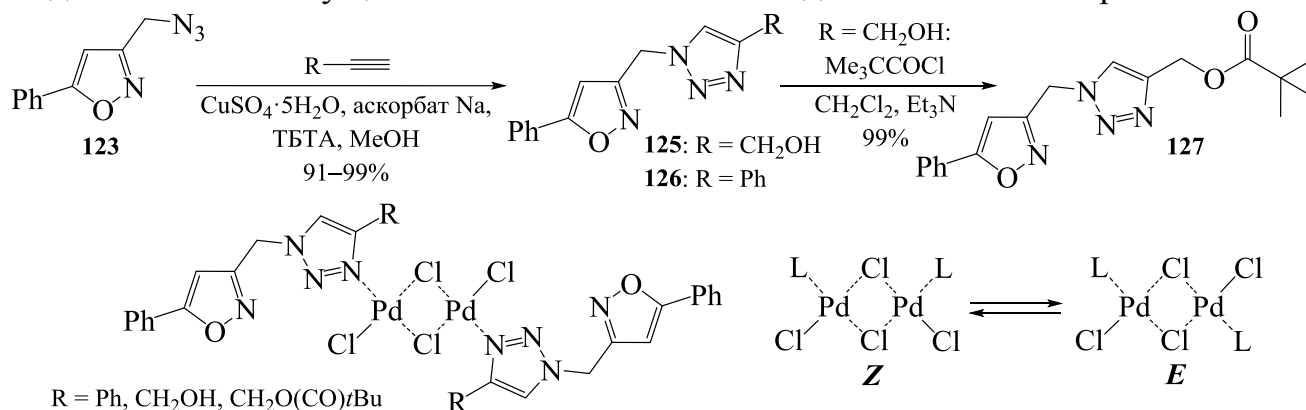
Создание новых палладиевых катализаторов, эффективно работающих в малых количествах, устойчивых на воздухе и содержащих доступные лиганды является актуальной задачей. С этой точки зрения представляют интерес комплексы PdCl₂ с изоксазольными и изотиазольными лигандами.

2.3.2.1 Получение изоксазол-триазольных лигандов и их комплексов с Pd(II)

Ранее было показано, что комплексы с триазольными и изоксазольными лигандами обладают высокой каталитической активностью. Ожидалось, что смешанные лиганды с гетероциклическими фрагментами, отличающимися по электронным и комплексообразующим свойствам, будут стабилизировать палладий в разных степенях окисления на разных стадиях каталитического цикла, что позволит избежать агрегации в Pd чернь и получить ещё более эффективные катализаторы.

Синтез изоксазол-триазолов **125**, **126** осуществлялся клик-реакцией алкинов с 3-азидометил-5-фенилизоксазолом **123**. Полученные лиганды при взаимодействии с Na₂PdCl₄ образовывали комплексы состава LPdCl₂. Установить их структуру методом РСА было невозможно ввиду аморфности, поэтому для определения способа координации были использованы данные двумерной ¹⁵N ЯМР-спектроскопии лигандов и комплексов. Дополнительно синтезирован лиганд **127**, содержащий

остаток пивалиновой кислоты, в ^1H - ^{15}N ЯМР спектре которого были хорошо видны перекрёстные пики всех атомов N триазола в отличие от спектра лиганда со свободной гидроксильной группой, где корреляционные взаимодействия атома N^3 триазола не наблюдались, вероятно, из-за образования водородных связей между ним и протоном OH-группы. Установлено, что координация с Pd происходит по атому N^3 триазола. Двоение сигналов в ЯМР спектрах комплексов указывало на то, что они являются мостиковыми структурами с общей формулой $\text{L}_2\text{Pd}_2\text{Cl}_4$, а характер изменения интенсивности сигналов в парах в зависимости от температуры записи свидетельствовал о существовании комплексов в виде смеси E/Z изомеров.



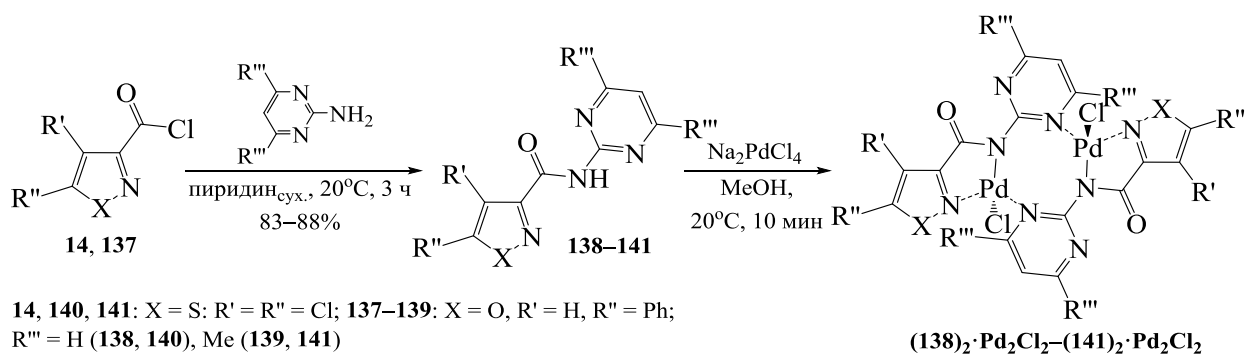
2.3.2.2 Исследование каталитической активности комплексов Pd(II) с изоксазол-триазольными лигандами

На примере катализа реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияура, Мизороки-Хека и Соногашира в водной и водно-спиртовой среде показана высокая каталитическая активность полученных комплексов: выходы продуктов составляли 96–100%, TON и TOF – 1 000 и 30 000 ч^{-1} , соответственно, при использовании 0,1–0,2 мольн. % катализатора. Реакции не сопровождались образованием палладиевой черни и не требовали инертной атмосферы.

2.3.2.3 Синтез изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидин-карбоксамидных лигандов и комплексов на их основе

В развитие исследований по разработке новых эффективных катализаторов были синтезированы 1,2-азолсодержащие пиримидиновые лиганды и их палладиевые комплексы.

Ацилированием 2-аминопиримидина и 2-амино-4,6-диметилпиримидина изоксазол- и изотиазолкарбонилхлоридами **14**, **137** в пиридине с выходами 83–88% были получены соответствующие амиды **138–141**. Они гладко вступали в реакцию с Na_2PdCl_4 , образуя палладиевые комплексы состава $\text{L}_2\text{Pd}_2\text{Cl}_2$. Методом РСА кристаллов комплексов с диметилпиримидиновыми лигандами показано, что лиганды в них располагаются относительно друг друга способом «голова к хвосту» и каждый лиганд координируется с одним атомом Pd атомами азота азольного цикла и амидной группы, а с другим атомом Pd – пиримидиновым атомом азота. Комплексообразование протекало нетривиально с элиминированием HCl и образованием ковалентной связи между атомом азота амидной группы и атомом Pd.



2.3.2.4 Каталитическая активность комплексов Pd(II) с изоксазол- и изотиазолсодержащими пиримидинкарбоксамидными лигандами

Установлена высокая каталитическая активность синтезированных комплексов в реакциях кросс-сочетания Сузуки-Мияура, Мизороки-Хека и Соногашира. Выходы продуктов были близки к количественным (92–100%) при использовании очень малых количеств катализатора (0,1–0,0001 мольн. %), а показатели TON и TOF достигали 1 000 000 и 12 000 000 ч⁻¹, соответственно. Показана высокая эффективность комплексов в синтезе практически полезных продуктов: субстанции препарата Дифлунизал, 2-амино-4'-хлоробифенила – полупродукта для синтеза фунгицида Боскалид, октиноксата – химического УФ-фильтра для косметических средств, (фенилэтинил)анилина – промежуточного соединения в синтезе индолов. Полученные комплексы устойчивы на воздухе и водной среде, при их использовании не происходит образования палладиевой черни.

2.4 Биологическая активность функциональных производных изоксазола и изотиазола

Представители полученных соединений были исследованы на наличие противоопухолевой активности и синергизма в комбинации с противоопухолевыми препаратами первой линии, а также фунгицидного действия.

2.4.1 Противоопухолевая активность конъюгатов изоксазола и изотиазола с коеновой кислотой и глицилглицином в отношении глиомы С6

Противоопухолевое действие литиевых солей конъюгатов 1,2-азолов с коеновой кислотой **7** и **8**, а также натриевых солей 1,2-азолсодержащих амидов глицилглицина **20** и **21** в комбинации с препаратами первой линии Темобел и Доксорубин исследовалось на клетках глиомы С6 в Институте физиологии НАН Беларуси.

Потенцирующее действие 1,2-азольных производных коеновой кислоты оценивали в композиции с Темобелом. Установлено, что сочетанное действие Темобела, взятого в концентрации 0,004 мг/мл (что в 100 раз ниже терапевтической дозы, когда его цитотоксическое действие отсутствует) и конъюгатов **7**, **8** в концентрации 0,0004 мг/мл (при которой у них также отсутствует цитотоксический эффект) лишь в 1,6 раза слабее, чем эффект самого Темобела в терапевтической дозировке (0,4 мг/мл). Это указывает на проявление исследуемыми соединениями синергического эффекта с Темобелом.

Потенцирующее действие 1,2-азольных конъюгатов с глицилглицином оценивалось в комбинации с Доксорубицином. При 100-кратном понижении рекомендуемой терапевтической дозы (с 0,17 мг/мл до 0,0017 мг/мл) он вызывал гибель не более 14% клеток, тогда как в сочетании с исследуемыми соединениями **20** и **21** в концентрации 1 мг/мл эта величина достигала 33%, что особенно показательно для конъюгата **21**, который в концентрации 1 мг/мл вызывал гибель лишь 11% клеток. Таким образом, Доксорубицин при 100-кратном разбавлении в смеси с гораздо менее цитотоксичным изоксазольным конъюгатом **21** был активен на уровне Доксорубицина при 10-кратном разбавлении (32%), что указывает на проявление соединением **21** синергического эффекта в смеси с Доксорубицином.

2.4.2 Противоопухолевое действие синтезированных соединений в отношении клеток колоректального рака

Собственная активность ряда полученных соединений в отношении клеток колоректального рака (линии RKO, SW480, LS174T и COLO320) изучалась в Медицинском университете г. Цзилин в формате стандартных МТТ-тестов для трех концентраций (20, 200 и 2000 нмоль/мл). Их действие в низкой и средней (а производных глицилглицина – и в высокой) концентрации было слабо выраженным. В самой высокой концентрации (2 000 нмоль/мл) подавление роста клеток SW480 аминоксазолами и их производными достигало 49%, клеток COLO320 – 53%, а самые высокие показатели были получены для металлоценовых аналогов халконов с остатками 1,2-азолов: 5-(*n*-толил)изоксазолилферроценилпропенон **78** на 78% ингибировал рост клеток линии SW480 (как и его фенильный аналог **77**) и на 85% – клеток COLO320; для изотиазолсодержащего цимантренилпропенона **103** этот показатель в отношении клеток SW480 достигал 91%.

2.4.3 Фунгицидная активность синтезированных соединений в отношении грибов, вызывающих болезни сельскохозяйственных культур

Наличие у ряда синтезированных соединений фунгицидных свойств в отношении грибов *Colletotrichum orbiculare*, *Pseudoperonospora cubensis*, *Puccinia asparagi* и *Blumeria graminis* исследовалось в «Государственной лаборатории по разработке новых пестицидов» г. Шеньян, КНР. На рост *Puccinia asparagi* и *Colletotrichum orbiculare* полученные соединения влияли слабо. Наибольшее ингибирующее действие в отношении *Blumeria graminis* проявили изотиазолсодержащий амид глицилглицина **15** и изотиазолкарбоксамид с остатком изоксазолилаллиламина **56** (подавление достигало 85%). Развитие *Pseudoperonospora cubensis* на 80% подавлял изоксазольный фталимид **34**, на 70% – изотиазолсодержащий ферроценовый сложный эфир **74**. Наиболее активно на рост этого гриба влияли ферроценофан **82** и 5-(*n*-толил)изоксазольный ферроценилпропенон **78** (подавление 100% и 98%, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Алкилированием метилового эфира 5-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиран-2-карбоновой кислоты 4,5-дихлоризотиазол-3-ил- и 5-фенилизоксазол-3-илметилхлоридами с последующим щелочным гидролизом сложноэфирной группы синтезированы ранее неизвестные изотиазольные и изоксазольные производные коеновой кислоты в форме водорастворимых литиевых солей, способные, в отличие от исходного соединения, усиливать действие противоопухолевого препарата первой линии Темобел в отношении клеток глиомы С6 [4, 13, 20].

2. Ацилированием глицилглицина и его морфолиламида 4,5-дихлоризотиазол-3-илкарбонилхлоридом и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-илкарбониллазидом, а также реакциями этих дипептидов с фенил 1,2-азол-3-илкарбаматами получены ранее не описанные изотиазольные и изоксазольные производные ряда амидов и мочевины, одно из которых продемонстрировало способность потенцировать действие противоопухолевого препарата первой линии Доксорубин в отношении клеток глиомы С6, в отличие от исходных дипептидов [9, 18, 20].

3. На основе 4,5-дихлоризотиазол-3-ил-, 5-арилизоксазол-3-илкарбальдегидов и метилхлоридов путем модификации заместителей в положении 3 гетероцикла разработаны эффективные подходы к синтезу ранее не описанных изотиазол- и изоксазолсодержащих первичных и вторичных аминов, амидов и сульфаниламидов, учитывающие различия в доступности и свойствах 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола. Представители синтезированных соединений проявили противоопухолевую и фунгицидную активность [10, 11, 15, 16].

4. Разработаны рациональные способы синтеза ранее не описанных 4,5-дихлоризотиазол- и 5-арилизоксазолсодержащих производных ферроцена, основанные на его способности к функционализации без разрушения координационных связей. Они включают: получение сложных эфиров ацилированием 1,2-азол-3-илкарбинолов хлорангидридом ферроцендикарбоновой кислоты, синтез аналогов халконов конденсацией ацетилферроцена с 1,2-азол-3-илкарбальдегидами и введение полученных 1,2-азолсодержащих ферроценилпропенонов в реакции с N,O- и N,N-нуклеофилами, протекающие с гетероциклизацией в ферроцен- и 1,2-азолсодержащие изоксазолины, пиразолины и пиримидины, получение изотиазолсодержащего ферроценофана взаимодействием диацетилферроцена с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегидом и ацилирование ферроценилметанамина и ферроцена 4,5-дихлоризотиазол-3-илкарбонилхлоридом с образованием соответствующего кетона и амида. Некоторые производные показали наличие выраженной противоопухолевой и фунгицидной активности [1–3, 5, 12, 14, 19].

5. Впервые синтезированы конъюгаты 4,5-дихлоризотиазола и 5-арилизоксазола с цимантrenom различных типов, в частности, ацилированием

1-цимантренилэтан-1-ола 4,5-дихлоризотиазол-3-ил- и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-илкарбонилхлоридами получены сложные эфиры, конденсацией ацетилцимантрена с 1,2-азолсодержащими альдегидами синтезированы аналоги халконов, введением которых в реакции с N,O- и N,N-нуклеофилами получены продукты их гетероциклизации в цимантрен- и 1,2-азолсодержащие изоксазолины, пиразолины и пиримидины. Изотиазолсодержащий цимантренилпропенон продемонстрировал наличие выраженной противоопухолевой активности [6, 12, 14, 17].

6. Реакцией катализируемого ионами Cu(I) 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов к 3-азидометил-5-фенилизоксазолу синтезированы новые смешанные изоксазол-триазольные лиганды, взаимодействием которых с Na₂PdCl₄ получены палладиевые комплексы, проявившие высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания в экологически безопасных условиях водной и водно-спиртовой среды [7, 21].

7. Ацилированием 2-аминопиримидина и его 4,6-диметильного аналога 4,5-дихлоризотиазол-3-ил- и 5-фенилизоксазол-3-илкарбонилхлоридами синтезированы новые изоксазол- и изотиазолсодержащие пиримидинкарбоксамидные тридентатные лиганды, координация которых с палладием в реакции с Na₂PdCl₄ протекала нетривиально с элиминированием HCl и формированием ковалентной связи Pd-N и приводила к биядерным комплексам состава L₂Pd₂Cl₂. Показана высокая каталитическая активность комплексов в реакциях кросс-сочетания, а также эффективность их использования в синтезе ряда практически ценных продуктов [8, 21].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Конъюгаты изоксазола и изотиазола с коеновой кислотой и дипептидами представляют интерес для разработки комбинированных противоопухолевых препаратов, применение которых позволило бы снизить дозу используемых в терапии противораковых препаратов первой линии Темобела и Доксорубицина и тем самым улучшить качество жизни пациентов. Кроме этого, они, наряду с полученными ферроценсодержащими конъюгатами, могут найти применение в дизайне и синтезе новых противоопухолевых агентов. Синтезированные конъюгаты с ферроценом, а также амины изотиазольного/изоксазольного ряда и их производные могут быть полезны при создании новых фунгицидов. Изоксазольные и изотиазольные комплексы палладия перспективны в качестве катализаторов реакций кросс-сочетания, особенно в случаях, когда предъявляются высокие требования к селективности и экологичности процесса, а также чистоте конечного продукта.

Список публикаций соискателя

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1. Новые производные 4,5-дигидро-1H-пиразола, 4,5-дигидроизоксазола и пиримидина на основе (E)-3-[5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил]-1-ферроценилпроп-2-ен-1-она / В. И. Поткин, С. К. Петкевич, А. В. Клецков, **И. А. Колесник**, Т. Д. Зверева, Н. А. Жуковская, Г. Г. Левковская, И. Б. Розенцвейг // ЖОрХ. – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 246–250.

2. Синтез функционально замещенных производных пиримидина на основе (E)-3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1-ферроценилпроп-2-ен-1-она / В. И. Поткин, А. В. Клецков, С. К. Петкевич, **И. А. Колесник**, Ф. И. Зубков, Е. А. Квятковская, К. К. Борисова, А. В. Попов, И. Б. Розенцвейг // Докл. НАН Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 4. – С. 77–82.

3. Синтез новых производных ферроцена с фрагментом 4,5-дихлоризотиазола / А. В. Клецков, **И. А. Колесник**, Е. А. Дикусар, Н. А. Жуковская, В. И. Поткин // ЖОХ. – 2017. – Т. 87, № 6. – С. 946–950.

4. Synthesis and biological activity of novel comenic acid derivatives containing isoxazole and isothiazole moieties / A. V. Kletskov, V. I. Potkin, **I. A. Kolesnik**, S. K. Petkevich, A. V. Kvachonak, M. O. Dosina, D. O. Loiko, M. V. Larchenko, S. G. Pashkevich, V. A. Kulchitsky // Nat. Prod. Commun. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. 1507–1510.

5. Гетероциклические сложные эфиры 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты / **И. А. Колесник**, А. В. Клецков, С. К. Петкевич, Е. А. Дикусар, В. И. Поткин // ЖОХ. – 2018. – Т. 54, № 3. – С. 434–441.

6. Синтез азагетероциклических производных цимантрена / В. И. Поткин, С. К. Петкевич, А. В. Клецков, **И. А. Колесник**, Е. А. Дикусар, И. Б. Розенцвейг, Г. Г. Левковская, Д. К. Насирова, К. К. Борисова, Ф. И. Зубков // ЖОрХ. – 2018. – Т. 54, № 3. – С. 447–456.

7. Substituted 1-(isoxazol-3-yl)methyl-1H-1,2,3-triazoles: synthesis, palladium(II) complexes, and high-turnover catalysis in aqueous media / N. A. Bumagin, A. V. Kletskov, S. K. Petkevich, **I. A. Kolesnik**, A. S. Lyakhov, L. S. Ivashkevich, A. V. Baranovsky, P. V. Kurman, V. I. Potkin // Tetrahedron. – 2018. – Vol. 74, № 27. – P. 3578–3588.

8. Mimics of pincer ligands: an accessible phosphine-free N-(pyrimidin-2-yl)-1,2-azole-3-carboxamide framework for binuclear Pd(II) complexes and high-turnover catalysis in water / A. V. Kletskov, N. A. Bumagin, S. K. Petkevich, E. A. Dikusar, A. S. Lyakhov, L. S. Ivashkevich, **I. A. Kolesnik**, V. I. Potkin // Inorg. Chem. – 2020. – Vol. 59, № 15. – P. 10384–10388.

9. Производные глицилглицина и его морфолиламида, содержащие остатки 5-(n-толил)изоксазола и 4,5-дихлоризотиазола / **И. А. Колесник**, С. К. Петкевич,

А. В. Клецков, В. И. Поткин, В. А. Книжников, Т. Д. Зверева, П. В. Курман, Ю. П. Токальчик, В. А. Кульчицкий // ЖОрХ. – 2021. – Т. 57, № 10. – С. 1382–1392.

10. Синтез аминозамещенных производных 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола и оценка их биологической активности / **И. А. Колесник**, С. К. Петкевич, Д. Ф. Мерцалов, Л. В. Червякова, М. А. Надирова, А. П. Тюрин, А. Гуань, Ч. Лю, В. И. Поткин // ЖОХ. – 2022. – Т. 92, № 1. – С. 44–55.

11. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of N- $\{[5-(4\text{-methylphenyl})-1,2\text{-oxazol-3-yl]methyl}\}$ -1-phenyl-N-(prop-2-en-1-yl)methanesulfonamide / V. N. Khrustalev, S. T. Çelikesir, M. Akkurt, **I. A. Kolesnik**, V. I. Potkin, S. Mlowe // Acta Crystallogr. E: Crystallogr. Commun. – 2022. – Vol. 78, № 6. – Article ID: 2101657.

Статьи в сборниках материалов конференций:

12. 1,2-Азольные производные ферроцена и цимантрена / **И. А. Колесник**, А. В. Клецков, Е. А. Дикусар // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVII междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых им. проф. Л.П. Кулёва, посвящ. 120-летию Томского политехн. ун-та, Томск, 17–20 мая 2016 г. / Томский политехн. ун-т; ред.: Е. Н. Ивашкина. – Томск, 2016. – С. 171–172.

13. 1,2-Азольные производные коеновой кислоты / **И. А. Колесник**, А. В. Клецков, С. К. Петкевич, О. В. Шелестова, С. Г. Пашкевич, Е. А. Дикусар, В. И. Поткин // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы VII всероссийской конф., Барнаул, 24–28 апреля 2017 г. / Алтайский ун-т; редкол.: Н. Г. Базарнова, В. И. Маркин. – Барнаул, 2017. – С. 204–205.

14. Перспективные биологически активные конъюгаты металлоценов с азагетероциклическими производными природных альдегидофенолов / **И. А. Колесник**, А. В. Клецков, С. К. Петкевич, Е. А. Дикусар, В. И. Поткин // Фенольные соединения: свойства, активность, инновации: сб. науч. статей по материалам X междунар. симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 14–19 мая 2018 г. / ИФР РАН; отв. ред.: Н.В. Загоскина. – Москва, 2018. – С. 90–93.

15. Гетероциклические аналоги противогрибковых субстанций класса аллиламинов / **И. А. Колесник**, С. К. Петкевич, А. В. Ханова, Д. В. Мерцалов // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXI междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Томск, 21–24 сентября 2020 г. / Томский политехн. ун-т; ред. Е. М. Юрьев. – Томск, 2020. – С. 195–196.

16. Синтез 3-аминометил-5-арилизоксазолов / **И. А. Колесник**, С. К. Петкевич, Д. Ф. Мерцалов, М. А. Надирова, Ю. С. Соколова, Л. В. Червякова, В. И. Поткин // Современные проблемы химии, технологии и фармации: сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., Чебоксары, 17–18 ноября 2020 г. / Чуваш. ун-т; отв. ред.: О. Е. Насакин. – Чебоксары, 2020. – С. 130–132.

Тезисы докладов:

17. Гетероциклические халконы на основе ацетилцимантрена / **И. А. Колесник**, А. В. Клецков, Е. А. Дикусар // Молодежь в науке – 2016: материалы XIII междунар. науч. конф., Минск, 22–25 ноября 2016 г. / Беларуская навука; редкол.: В. Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2016. – С. 349.

18. Биоактивные конъюгаты дипептидов с 5-(*n*-толил)изоксазолом и 4,5-дихлоризотиазолом / А. В. Клецков, **И. А. Колесник**, С. К. Петкевич, Е. А. Дикусар, В. А. Книжников, Ю. П. Стукач, С. Г. Пашкевич, М. О. Досина, А. В. Попов, В. А. Кульчицкий, В. И. Поткин // V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского: тез. докл. школы-конф. молодых ученых с междунар. участием, Иркутск, 20–24 февраля 2017 г. / Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН; редкол.: Б.А. Трофимов, А.В. Иванов, И.Б. Розенцвейг. – Иркутск, 2017. – С. 93.

19. Производные металлоценов с молекулярными фрагментами альдегидофенолов и 1,2-азолов / А. В. Клецков, **И. А. Колесник**, С. К. Петкевич, Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, А. В. Попов, И. Б. Розенцвейг // V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского: тез. докл. школы-конф. молодых ученых с междунар. участием, Иркутск, 20–24 февраля 2017 г. / Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН; редкол.: Б.А. Трофимов, А.В. Иванов, И.Б. Розенцвейг. – Иркутск, 2017. – С. 92.

20. Bioactive conjugates of substituted isoxazoles and isothiazoles with some biomolecules / **I. A. Kolesnik**, A. V. Kletskov, S. K. Petkevich, V. I. Potkin, A. V. Kvachonak, S. G. Pashkevich, V. A. Kulchitsky // Химия, структура и функция биомолекул = Chemistry, structure and function of biomolecules: сб. тез. шестой междунар. конф., Минск, 22–25 мая 2018 г. / Беларуская навука; редкол.: В.Н. Жабинский, В.А. Хрипач, Н.Б. Хрипач. – Минск, 2018. – С. 114–116.

21. Mixed 1,2-azole heterocycles in homogeneous and heterogeneous catalysis in aqueous media / N. A. Bumagin, A. V. Kletskov, V. I. Potkin, S. K. Petkevich, **I. A. Kolesnik**, A. M. Novoselov // Успехи синтеза и комплексообразования = Advances in synthesis and complexing: сб. тез. пятой междунар. науч. конф.: в 2 ч. Ч. 1: Секция «Органическая химия», Москва, 22–26 апреля 2019 г. / РУДН. – Москва, 2019. – С. 207.

РЕЗЮМЕ

Колесник Ирина Андреевна

Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола

Ключевые слова: изоксазол, изотиазол, функционализация, металлокомплексы.

Цель работы: разработать методы синтеза функциональных производных изотиазола и изоксазола, обладающих высоким потенциалом биологической активности и способных выступать в качестве лигандов для комплексов с палладием.

Объект исследования: производные 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола, представляющие интерес в качестве биологически активных соединений и лигандов для комплексов с палладием.

Предмет исследования: способы направленной функционализации изоксазола и изотиазола.

Методы исследования: современные методы органического синтеза, ^1H , ^{13}C , ^{15}N ЯМР- и ИК-спектроскопия, РСА, масс-спектрометрия, элементный анализ.

Полученные результаты и их новизна: Разработаны способы получения ранее не описанных производных 5-арилизоксазола и 4,5-дихлоризотиазола: аминов, амидов, мочевины, простых и сложных эфиров, кетонов, бис- и полигетероциклических, а также металлокомплексных соединений. Получены конъюгаты изоксазола и изотиазола с коеновой кислотой и глицилглицином, представители которых обладают противоопухолевой активностью и способностью усиливать действие противораковых препаратов. Синтезированы новые функциональные производные изоксазола и изотиазола ряда аминов, амидов и сульфаниламидов с фунгицидным и противоопухолевым действием. Разработаны способы получения новых конъюгатов изоксазола и изотиазола с ферроценом. Впервые синтезированы изоксазолные и изотиазолные производные цимантрена. Разработаны подходы к получению новых изоксазол-триазольных, изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидин-карбоксамидных лигандов и их палладиевых комплексов, обладающих высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания.

Рекомендации по использованию: Представители синтезированных соединений могут быть использованы при создании комбинированных противоопухолевых препаратов, в дизайне и синтезе новых противоопухолевых агентов и фунгицидов. Полученные комплексы палладия могут найти применение в качестве катализаторов реакций кросс-сочетания.

Область применения: органическая химия, медицинская химия, агрохимия.

SUMMARY

Kolesnik Irina Andreevna

Synthesis and properties of polyfunctional and metal complex derivatives of isoxazole and isothiazole

Keywords: isoxazole, isothiazole, functionalization, metal complexes.

The aim of the study: to develop methods for the synthesis of isothiazole and isoxazole functional derivatives which have a high potential for biological activity and can act as ligands for palladium complexes.

The object of study: 5-arylisoxazoles and 4,5-dichloroisothiazole derivatives, which are of interest as biologically active compounds and ligands for complexes with palladium.

Subject of research: methods for the directed functionalization of isoxazole and isothiazole.

Methods: modern methods of organic synthesis, ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR and IR spectroscopy, XRD, mass spectrometry, elemental analysis.

Obtained results and their novelty: methods have been developed for the preparation of previously undescribed derivatives of 5-arylisoxazole and 4,5-dichloroisothiazole: amines, amides, ureas, ethers and esters, ketones, bis- and polyheterocyclic, as well as metal complex compounds. Conjugates of isoxazole and isothiazole with comenic acid and glycylglycine have been obtained, which representatives have antitumor activity and the ability to enhance the effect of anticancer drugs. New functional derivatives of isoxazole and isothiazole of amines, amides and sulfonamides series with fungicidal and anticancer action have been synthesized. Methods for obtaining new conjugates of isoxazole and isothiazole with ferrocene have been developed. Isoxazole and isothiazole derivatives of cymantrene were synthesized for the first time. Approaches have been developed for the preparation of new isoxazole-triazole, isoxazole- and isothiazole-containing pyrimidinecarboxamide ligands and their palladium complexes, which have high catalytic activity in cross-coupling reactions.

Application guidelines: Representatives of the synthesized compounds can be used in the development of combined antitumor drugs, in the design and synthesis of new antitumor agents and fungicides. Synthesized complexes of palladium can be used as cross-coupling reactions catalysts.

Application area: organic chemistry, medicinal chemistry, agrochemistry.

РЭЗІЮМЭ

Калеснік Ірына Андрэеўна

Сінтэз і ўласцівасці паліфункцыянальных і металакамплексных вытворных ізаказолу і ізатыязолу

Ключавыя словы: ізаказол, ізатыязол, функцыяналізацыя, металакамплексы.

Мэта працы: распрацаваць метады сінтэзу функцыянальных вытворных ізатыязолу і ізаказолу, якія маюць высокі патэнцыял біялагічна актыўнасці і здольныя выступаць ў якасці лігандаў для комплексаў з паладыем.

Аб'ект даследвання: вытворныя 5-арылізаказолу і 4,5-дыхлорізаатыязолу, якія прадстаўляюць цікавасць у якасці біялагічна актыўных рэчываў і лігандаў для комплексаў з паладыем.

Прадмет даследвання: спосабы накіраванай функцыяналізацыі ізаказолу і ізатыязолу.

Метады даследвання: сучасныя метады арганічнага сінтэзу, ^1H , ^{13}C , ^{15}N ЯМР- і ГЧ-спектраскапія, РСА, мас-спектраметрыя, элементны аналіз.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Распрацаваны спосабы атрымання раней не апісаных вытворных 5-арылізаказолу і 4,5-дыхлорізаатыязолу: амінаў, амідаў, мачавін, прастых і складаных эфираў, кетонаў, біс- і полігетэрацыклічных, а таксама металакамплексных злучэнняў. Атрыманы кан'югаты ізаказолу і ізатыязолу з каменавай кіслатай і гліцылгліцынам, прадстаўнікі якіх маюць супрацьпухлінную актыўнасць і здольнасць ўзмацняць дзеянне супрацьракавых прэпаратаў. Сінтэзаваны новыя функцыянальныя вытворныя ізаказолу і ізатыязолу шэрагу амінаў, амідаў і сульфаніламідаў з фунгіцыдным і супрацьпухлінным дзеяннем. Распрацаваны спосабы атрымання новых кан'югатаў ізаказолу і ізатыязолу з ферацэнам. Упершыню сінтэзаваны ізаказольныя і ізатыязольныя вытворныя цымантрэну. Распрацаваны падыходы да атрымання новых ізаказол-трыязольных, ізаказол- і ізатыязолутрымліваючых пірымідынкарбаксамідных лігандаў і іх паладыевых комплексаў, якія маюць высокую каталітычную актыўнасць ў рэакцыях крос-спалучэння.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: Прадстаўнікі сінтэзаваных злучэнняў могуць быць выкарыстаны пры стварэнні камбінаваных супрацьпухлінных прэпаратаў, у дызаіне і сінтэзе новых супрацьпухлінных агентаў і фунгіцыдаў. Атрыманыя комплексы паладыю могуць знайсці ўжыванне ў якасці каталізатараў рэакцый крос-спалучэння.

Галіна выкарыстання: арганічная хімія, медыцынская хімія, аграхімія.

Подписано в печать 10.01.2023 Формат 60x84_{1/16} Бумага офсетная
Печать цифровая Усл.печ.л. 1,3 Уч.изд.л. 1,4 Тираж 60 экз. Заказ 5370
ИООО «Право и экономика» 220072 Минск Сурганова 1, корп. 2 Тел. 8 029 684 18 66
Отпечатано на издательской системе Gestetner в ИООО «Право и экономика»
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий, выданное
Министерством информации Республики Беларусь 17 февраля 2014 г.
в качестве издателя печатных изданий за № 1/185