

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет

Кафедра хімії високомолекулярних сполук

Кваліфікаційна робота

Ісасва Даниїла Сергійовича

**«СИНТЕЗ НОВИХ МЕТАКРИЛАМІДІВ НА ОСНОВІ ЗАМІЩЕНИХ
ФЕНІЛТІАЗОЛІВ»**

на здобуття освітнього ступеня « Бакалавр»

спеціальність 102 «Хімія»

спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук»

галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:

к.х.н., доц. Наталія ЮХИМЕНКО

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, д.х.н., професор

Ірина САВЧЕНКО

“ _____ ” _____ 2023 р.

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Ісаєв Д.С синтез нових метакриламідів на основі заміщених фенілтіазолів– кваліфікаційна робота на здобуття освітнього ступеня бакалавра за спеціальністю 102 «Хімія» (спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук») – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м.Київ, 2023.

Дипломна робота викладена на 33 сторінках, вона містить 4 рисунки, 11 схем, 1 таблицю, 10 додатків та 10 літературних посилань. Дипломна робота присвячена синтезу та дослідженню похідних фенілтіазолів у якості легуючих доданків при кополімеризації зі стиролом та їх вплив на термодеструкцію отриманого кополімеру.

В роботі синтезовано 3 нових мономери на основі різних за властивістю замісників, відповідно 3 кополімери зі стиролом та полістирол у якості полімеру.

Будову проміжних сполук, мономерів, полімеру, та кополімерів підтверджено методом ^1H ЯМР- спектроскопії.

ABSTRACT

Isaev D.S. Synthesis of new methacrylamides based on substituted phenylthiazoles - qualification work for obtaining a bachelor's degree in specialty 102 "Chemistry" (specialization "Chemistry of high molecular compounds") - Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv , 2023. The thesis is laid out on 33 pages, it contains 4 figures, 11 schemes, 1 table, 10 appendices and 10 literary references. The thesis is devoted to the synthesis and research of phenylthiazole derivatives as alloying additives during copolymerization with styrene and their effect on the thermal destruction of the obtained copolymer.

In the work, 3 new monomers based on different substituents were synthesized, respectively 3 copolymers with styrene and polystyrene as a polymer.

The structure of intermediate compounds, monomers, polymer, and copolymers was confirmed by the method of ^1H NMR spectroscopy.

Зміст

ВСТУП	5
1.ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	6
1.1 Фунгіцидна та інші дії похідних піразолкарбоксамідів, які містять у своєму складі тiazольне кілце	6
1.2 Синтез похідних тiazолу	9
1.3 Синтез N-((2-фенілtiazол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-карбоксаміду	11
1.4 Синтез і антипроліферативна активність нового субстрату з вмістом тiazол-карбоксамідного фрагменту (Тiazофурин)	12
1.5 Синтез і біологічна оцінка	15
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	20
2.1 Методика синтезу амінів	20
2.2 Загальна методика синтезу метакриламідів	20
2.3 Синтез кополімерів на основі фенілtiazолів та гомо полімеризація стиролу	21
3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ	22
3.1 Синтез фенілtiazолів с замісниками в -пара та -мета положеннях	22
3.2 Синтез 1-(2-(4-метоксифеніл)tiazол-4-іл)етан-1-аміну	22
3.3 Синтез 1-(2-(4-метоксифеніл)tiazол-4-іл)етан-1-аміну	22
3.4 Методика синтезу N-(1-(2-фенілtiazол-4-іл)етил)метакриламіду	23
3.5 Методика синтезу N-(1-(2-(4-метоксифеніл)tiazол-4-іл)етил)метакриламіду	24
3.6 Методика синтезу N-(1-(2-(3-нітрофеніл)tiazол-4-іл)етил)метакриламіду	24
3.7 Синтез кополімерів на основі фенілtiazолів та гомо полімеризація стиролу.	25
Висновки	26
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	27
Додатки	29

Вступ

Розширення сфери використання полімерних матеріалів, зростання вимог до їх виробничих характеристик, фінансової та екологічної нешкідливості робить завдання вдосконалення їх стійкості до дії навколишніх факторів: високих температур, повітря, світла, радіаційного випромінення та ін. Тема про термостабільність полімерів та активний пошук шляхів її удосконалення існують завжди, через те що виникають на кожному етапі існування полімерних матеріалів, а саме, виробництві та розміщені, при повторній експлуатації у виробі для майбутнього використання.

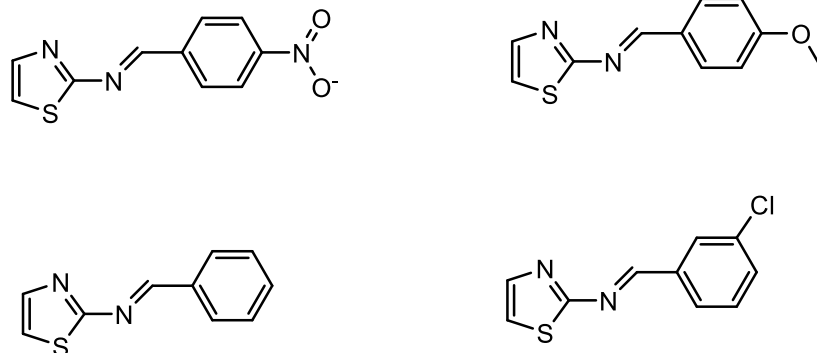
Дана робота присвячена продовженню напрямку вивчення стабілізуючих доданків до полістиролу. В роботі детально описано синтез нових метакрилових мономерів на основі фенілтіазолів та кополімерів зі стиролом на їх основі.

1. Літературний огляд

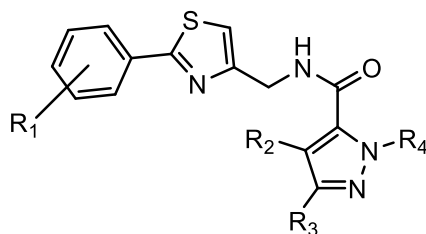
1.1 Фунгіцидна та інші дії похідних піразолкарбоксамідів, які містять у своєму складі тiazольне кілце

Синтез принципово нових похідних сполук на основі **піразолкарбоксамідів** описано авторами [1], сполуки містять у собі структуру фенілтіазолу. Представлені похідні проявляють специфічні – фунгіцидні властивості, які є інгібіторами сукциндігидрогенази. Фунгіцидна дія проявлялась для п'яти різних видів фітопатогенного грибка: *Gibberella zeae*, *Phytophthora capsici*, *Sclerotonia sclerotiorum*, *Erysiphe graminis* та *Puccinia sorghi*. За результатами досліджень, особливо ефективно проявляється дія фунгіциду в боротьбі проти *Erysiphe graminis*.

Клас інгібіторів гідрогенази (SDHI) є найкращим з комерційної точки зору, так як їх ринок не стоїть на місці та постійно розвивається. Похідні піразолу як важливий вид гетероциклічних сполук на основі азоту виявляють дуже гарну біологічну активність, окрім того вони є малотоксичним для об'єкта, на якому вчені проводять свої дослідження (в нашому конкретному випадку це рослина). Основа піразольного кільця є найважливішою структурою, на якій базуються аналогічні речовини. Для підтвердження цих слів можна навести такі важливі препарати як Біксафен, Седаксан, Пентіопірад, Бензовіндіфлупір, та багато інших [1]. В окремих представниках була також виявлена активна інгібування росту клітин типу МТ-4 [2], що дало поштовх у дослідженні даних препаратів для боротьби з пухлинами різних видів, прикладами таких сполук є :



Також не слід забувати про важливу сполуку під назвою N-((2-фенілтіазол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-карбоксамід (назва може корегуватися в залежності від замісників), структура якої наведена нижче (назва корегується залежно від замісників) :



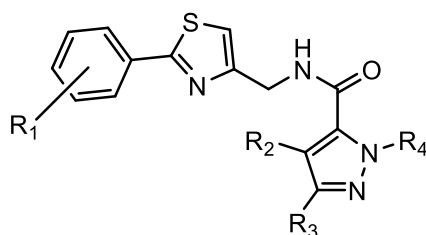
В роботі авторів фунгіцидну дію похідних тестували по відношенню до *Gibberella zeae*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Phythora capsici*, усі дії проводилися при концентраціях 25 мг/л, проте фунгіцидна властивість *E. graminis* була випробувана при концентраціях 500 мг/л. По результатам досліджень усі сполуки проявляли протигрибкові властивості, особливо по відношенню до *E.graminis* , так як близько половини синтезованих сполук проявили контрольні ефекти біля 90%. Особливо цікавим для нас є саме те, що сполуки які містили тiazол у своєму складі , такі як A1($R^1=H$, $R^2 =H$, $R^3=CH_3$, $R^4 = Ph$) та A2($R^1=H$, $R^2 =H$, $R^3=i-Pr$, $R^4 = CH_3$) продемонстрували вже 100% контрольний ефект для знищення *E.graminis* при концентрації 500 мг/л. Для відносної оцінки дії речовин було використано EC50. Результати дослідів були порівняні з вже відомим Тифлузамідом, те, що отримали на виході можна побачити нижче :

Назва	MW	EC50 (1)	EC50 (2)
A1	340	12.6 μM	4.28 mg/L
A2	326	9.3 μM	3.04 mg/L
Тифлузамід	528	8.6 μM	4.52 mg/L

Згідно з результатами тестування можемо побачити що за EC50 дані можна віднести до позитивних(значення μM близькі до 8.6, який брали за зразок). Слід зазначити що більш позитивна тенденція просліджується у показаннях EC50 які вираженні масою, адже концентрація досліджуваних зразків є нижчою за калібрувальний матеріал. Великим враженням було підтвердження відносно більшої ефективності сполуки A2 за Тифлузамід при різниці концентрацій у приблизно півтора рази ($\Delta=1.48$ mg/L). В якості досить приємної особливості, ви могли помітити значну різницю у MW між досліджуваними компонентами, та калібрувальним Тифлузамідом, який містить у собі додатково два атоми бромю, та шість атомів фтору, що і є причиною його відносно великої MW. Ми можемо досить впевнено завірити, що залишки галогенідів на досліджуваних об'єктах можуть призводити до неочікуваних, та, більшою мірою неприємних наслідків, що дуже сильно ускладнює використання препарату, на відміну від випробовуваних об'єктів A1 та A2. Отже, підбивши підсумок, можемо сказати, що перевагами є їх невелика молекулярна маса, низький вміст галогенів та ефективна протигрибкова дія відносно досліджуваного об'єкту. За результати попередніх аналізів залежності активності від структури (SAR), можемо зробити висновок що введення у структуру оксазольного, а особливо тіазольного кільця в значній мірі підвищує протигрибкову дію. Вони(досліджувані речовини) змінюють процеси, які відбуваються під впливом грибка, повністю блокуючи їх, запускають серію процесів виробітку речовин у рослині, яка блокує їх. Блокують синтез ергостерину, уповільнюють механізм перебігу метаболізму, руйнують колонії, перешкоджають клітинному диханню шкідників тощо.

1.2 Синтез похідних тіазолу

Групою вчених було описано синтез похідної фенілпіразолу [3]:



Перевагою синтезу було те що цільові сполуки в більшості випадків були синтезовані без клопітливого очищення та могли бути негайно застосовані для подальшої стадії

Щодо методики першого синтезу :

Стадія 1 : розчин вихідної речовини (20 ммоль) у DCM (30 мл) і тіонілхлориду (40 ммоль), суміш перемішували зі зворотнім холодильником протягом трьох годин, після чого концентрували під зниженим тиском та додавали розчин водного аміаку (20 мл), стадія проводилася за кімнатної температури, проходження реакції контролювалося методом ТШХ. Після завершення реакції до суміші додавалась вода , після чого відбувалася екстракція з етилацетатом (3 рази по 10 мл), потім фільтрують ат перекристалізують для введення сполуки у стадію 2.

Стадія 2 : Суміш 2 (6 ммоль) і 1,3-дихлорацетону (12 ммоль) нагрівали при 130°C протягом 1 години. Після того як ми охолодили суміш до кімнатної температури, додали воду у кількості 20 мл. Отриману суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3×20 мл). Отриманий органічний шар сушили над безводним сульфідом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, а потім неочищений продукт перекристалізували сумішню з петролейним ефіром і етиловим ефіром.

Стадія 3 : Тіобензамід (3 ммоль) розчинили в суміші етилового спирту (14 мл) і ТГФ (6 мл), і розчин нагрівали до 65°C. 1,3-дихлорацетон (3,3 ммоль) додавали, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6

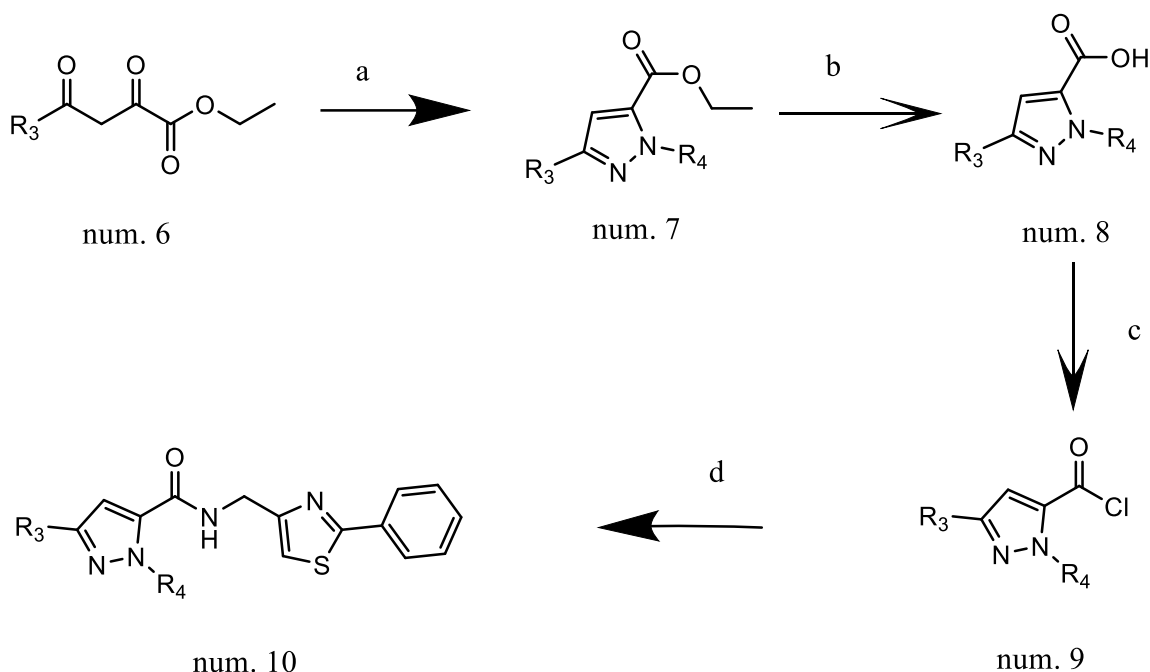
годин. Розчинники випаровували під зниженим тиском, і залишок розчиняли в етилацетаті 3 рази і промивали водним розчином NaHCO_3 . Органічну фазу сушили, фільтрували і випарювали насухо наступний крок без додаткового очищення!

Стадія 4 : Сполука 4 (2 ммоль) і фталіміду калію (3 ммоль) у ДМФА (15 мл) нагрівали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і промивали з водою три рази. Водну фазу екстрагували етилацетатом 3 рази (20 мл). Об'єднані органічні фази фільтрували через Na_2SO_4 . Проміжний продукт розчиняли в етиловому спирті (15 мл), обробляли моногідратом гідразину (80%) (15 ммоль) і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою і розбавляли етилацетатом. Водні та органічні фази розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом 3 рази (20 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, фільтрували через Na_2SO_4 , концентрували і залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2).

Таким чином була наведена схема одного з двох фрагментів тотального синтезу. Надалі роздивимось завершальний етап представленої роботи.

1.3 Синтез N-((2-фенілтіазол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-карбоксаміду

Synthesis 2:



Загальна процедура одержання сполуки num. 7

До етил 2,4-діоксвалерат (45,6 ммоль) повільно додавали фенілгідразин (38 ммоль) у безводному етанолі при температурі нижче $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Тоді остаточним рішенням було інтенсивно перемішувати реакційну суміш протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і водну фазу екстрагували за допомогою етилацетату. Органічний шар промивали двічі 30 мл води і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарюювали до сухості для наступного етапу синтезу без додаткового очищення.

Загальна процедура одержання сполуки num. 9

num. 7 (15 ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (20 мл) і 36% соляній кислоті (16 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником і контролювали проходження реакції за допомогою ТШХ. Після випарювання тетрагідрофурану, воду (24 мл)/етанол (6 мл) додавали до залишкової реакційної суміші. Розчин доводили до рН=10 50% розчином гідроксиду натрію і потім нагрівали із зворотним холодильником протягом 4 годин.

Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш доводили до рН=1 за допомогою 36% розчину соляної кислоти. Твердий осад який випав у результаті фільтрують і одразу на фільтрі перекристалізують з етанолу з отриманням білої твердої речовини num 9.

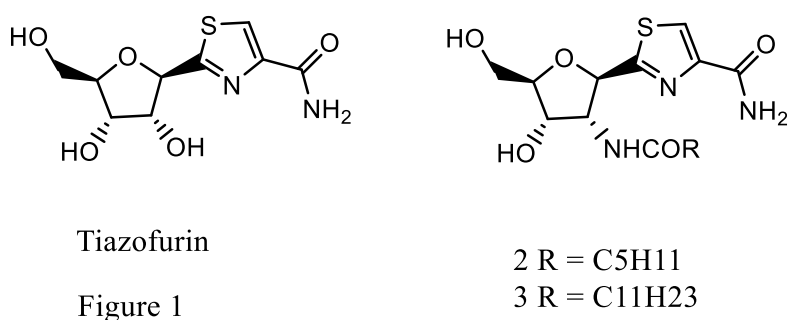
Загальна методика одержання цільової сполуки num. 10

Піразольну кислоту num. 9 (3 ммоль) і тіонілхлорид (7,5 ммоль) послідовно додають до 20 мл 1,2-дихлоретану, суміш перемішують зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску, неочищений продукт(num. 5) додавали краплями в розчин (3 ммоль) і триметиламіну (6 ммоль) у ТГФ (15 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом ночі. Після реакції суміш виливали в розчин Na₂CO₃ і водну фазу екстрагували етилацетат (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали насиченою солоною водою (BRAIN) (2×20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем.

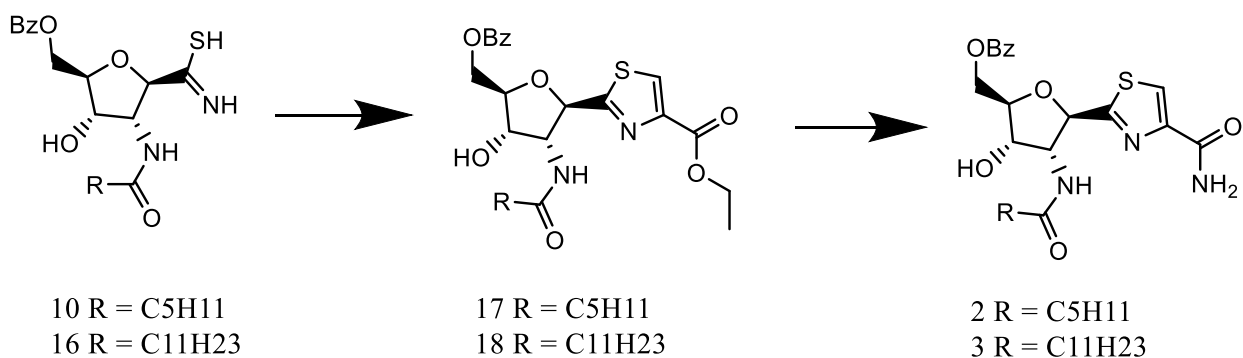
1.4 Синтез і антипроліферативна активність нового субстрату з вмістом тіазол-карбоксамідного фрагменту (Тіазофурин)

Тіазофурин являє собою синтетичний С-нуклеозид який має потужну протипухлинну дію. Це ліки які потрапляючи в клітину перетворюються на тіазоладеніндинуклеотид (TAD). Він блокує ключову стадію у синтезі GTP. У клітинних дослідженнях першої та другої фази він виконую неперевершену гематологічну ремісію у пацієнтів з крайною стадією такого захворювання як гострий нелімфоцитарний лейкоз а також при мелобластній кризі хронічного мієлоїдного лейкозу. Проте також субстрат має досить серйозні побічні ефекти, такі як значна нейротоксичність зокрема, що викликає певні труднощі при спробах його клінічного використання. Впродовж довгих пошуків принципово нових протипухлинних засобів були масштабні синтезовані похідні, в тому числі ряд з модифікованим сегментом цукру,

однак жоден з субстратів не проявив позитивної тенденції та біологічної властивості. Не так давно поступила нова інформація про синтез декількох аналогів тіазофурина з модифікованими фрагментами цукру, які показали досить гарну активність в сфері протипухлинних засобів відносно до головної сполуки **1** (Fig. 1). Існує описаний синтез нових аналогів тіазофурану з гексан- та додекамідом функцією в С-20 разом із усіма впливаючими наслідками на проліферацію деяких пухлинних фрагментів. Стратегія синтезу передбачає попередню трансформацію D-глюкози з рибофуранозилтіоамідів з подальшою їх циклоконденсацією.



Загальний синтез похідних тіазофурану включає понад 16 стадій, тож надалі буде розглянуто лише ті, які стосуються формування цікавого для даної роботи тіазол-карбоксамідного фрагменту [5].



Scheme 2

Реагенти та умови: 1 stage: BrCH₂COCO₂Et, EtOH, 80°C, 50 хв, 54% з 17, 56% з 18; 2 stage : NH₃, MeOH, кімнатна температура, 7 днів, 66% з 2, 80%.

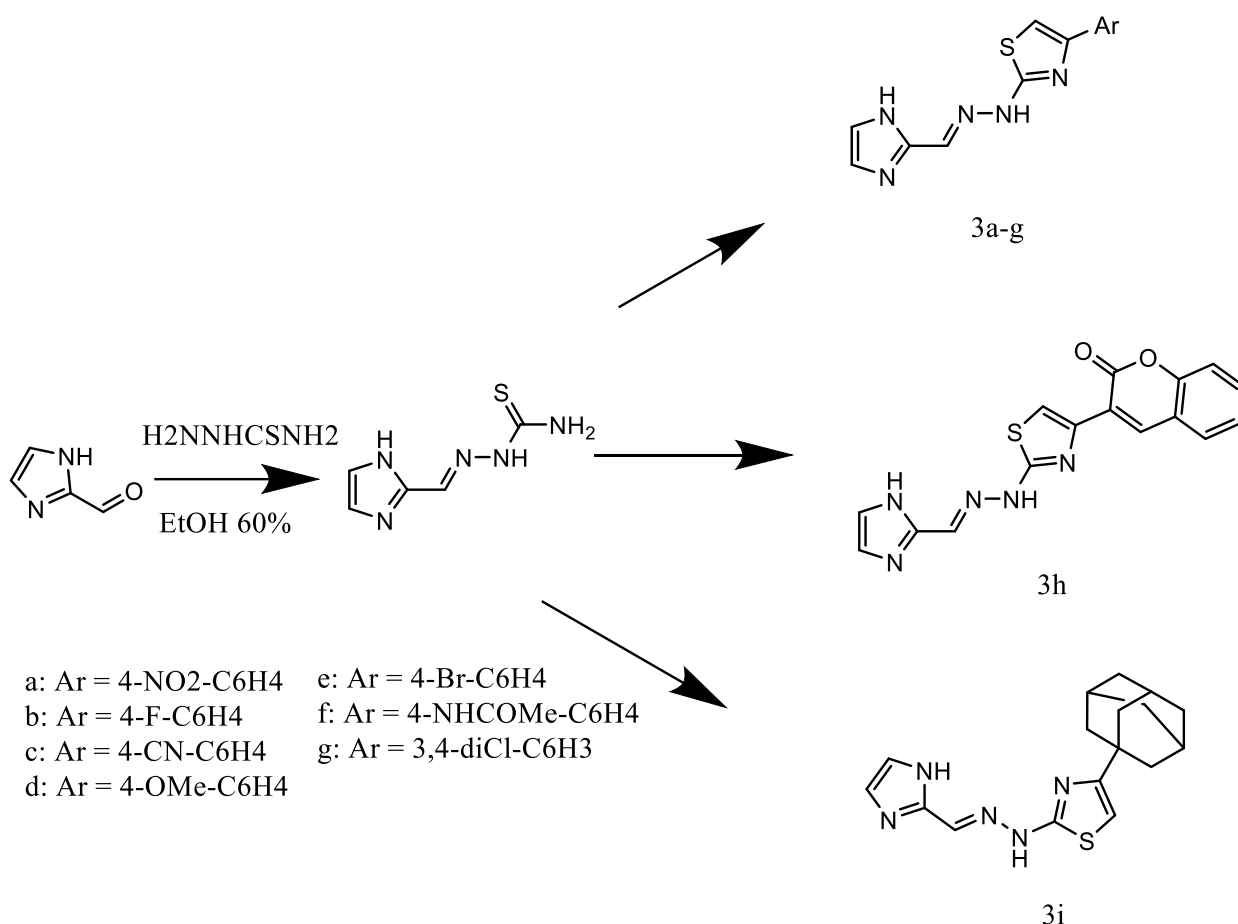
Маючи в руках необхідні проміжні сполуки 10 і 16, ми після цього маємо зосередитися на їх трансформації в цільові С-нуклеозиди 2 і 3 за допомогою модифікованого тіазолу Ганча, синтезу 12, як показано на схемі 2. Нагрівання обох 10 і 16 з етилбромпіруватом у кип'ятінні в етанолі надало необхідні тіазоли 17 і 18 з 54% і 56% виходами, відповідно. Остаточна постановка 17 і 18 з метанольним аміаком забезпечує аналоги тіазофурину з виходом 66% і 80% відповідно. Новосинтезовані аналоги тіазофурину 2 і 3 було оцінено на їх антипроліферативну активність проти мієлолейкозу людини K562, промієлоцитарного лейкозу HL-60, аденокарциноми товстої кишки HT-29, естрогену рецептору позитивної аденокарциноми молочної залози MCF7, шийки матки (карцинома HeLa) і нормальні легеневі фібробласти плода MRC-5 [6]. Цитотоксичність *in vitro* оцінювали через 24 години. Послідовність представленого синетзу являє собою загальне і особливо в данному випадку багатогранний підхід до різних 2-амідо-Д-рибофуранозилтіокарбоксамідів, які можна в процесі синтезу легко перетворити на відповідні рибофуранозилтіазол-4-карбоксаміди, як на прикладі перетворення 10 і 16 на 2 і 3 сплоук, відповідно. Аналоги 2 і 3 показали сильну дію цитотоксичну активність проти деяких лейкозів людини та клітинні лінії солідної пухлини, але не виявляли жодної значної цитотоксичності щодо MRC-5 клітин легень плода. Ці результати разом із нашими попередніми висновками підтвердили, що введення функціональні групи азоту в цукровому фрагменті тіазофурину можуть легко забезпечити функціонал аналогів покращених антипроліферативних ефектів проти багатьох неопластичних клітин, і тому він досить обгрунтовано може бути використаний у пошуках нових протипухлинних агентів, отриманих зі свинцю (як приклад сполука 1).

1.5 Синтез і біологічна оцінка 2-(1H-імідазол-2-ілметиліден)гідразиніл1,3-тіазолів як потенційних антимікробних засобів

Надалі буде описано синтез, характеристику та дослідження саме на антимікробну дію дев'яти нових імідазолітіазолів які будуть представлені надалі. Їхні структури були визначені за допомогою методу ¹H ЯМР, ¹³C та елементного аналізу. Об'єкти 3e та 3i впевнено демонструють дуже сильну або сильну бактеріостатичну чи бактерицидну активність [мінімальна бактерицидна концентрація/ мінімальна інгібуюча концентрація (MIC)=2–64] проти бактерії типу *Staphylococcus spp.* (MIC=7,81–15,62 мкг/мл), *Micrococcus luteus* ATCC 10240 (MIC=1,95–3,91 мкг/мл) і *Bacillus spp.* (MIC=3,91–15,62 мкг/мл). Сполуки 3e і 3i зокрема проявляють дуже сильний антибактеріальний ефект (мінімальний фунгіцидний концентрація/MIC=2–4) проти еталонних штамів мікробів роду *Candida spp.* з MIC в діапазоні від 3,91 до 31,25 мкг/мл. Бактеріальні та грибові інфекції у пацієнтів з пухлинами, імуносупресією, ослабленим імунітетом та реципієнтів органних трансплантатів дуже стрімко зростає у країнах, що розвиваються, такі випадки у розвинених країнах є дуже частими. Основними з причин цієї ситуації є широке застосування антибіотиків, і як наслідок, поява бактерій з множинною лікарською стійкістю. Це і є наслідком появи мультирезистентних бактерій. Поява мультирезистентних бактерій є основною причиною для пошуку нових засобів для заміни вже існуючих антимікробних препаратів, які стали дуже неефективними через появу стійких до них бактерій в процесі еволюції, став основним напрямком досліджень протимікробних препаратів. У багатьох лабораторіях не припиняється пошук нових агентів для заміни антимікробних препаратів, стійких до них, займає центральне місце. Особливо в останні роки. Наведена група сполук являє собою імідазол і тіазол як дуже важливі біологічні об'єкти так звані будівельні блоки, які присутні в гістидині, споріднені з

гормоном гістаміном, нуклеїнові кислоти та бактерицидні пептиди, наприклад мікроцин В17. Крім того, слід підмітити що імідазол відіграє дуже важливу роль у процесах перенесення електронного заряду і виступає як донор і акцептор водню у ферментах. Багате різноманіття способів синтезу імідазолу, різноманіття якої ми вже встигли помітити впродовж даної роботи, є досить унікальним. Похідні з унікальним механізмом дії мають величезну кількість потенціалів для отримання великого ряду похідних різної біологічної дії, такої як протимікробна, противірусна тощо. Крім того, число сполуки з тіазольним основним каркасом, діють як протимікробні, протигрибкові, противірусні, антиоксидантні, анальгетики, протизапальну, протисудомну, нейропротекторну та виготовлено протипухлинні препарати. Продовжуючи наше попереднє дослідження ефекту систематичних структурних модифікацій тіазольного циклу щодо антимікробної та антипроліферативної активності було прийнято рішення вирішили включити фрагмент імідазолу в тіазольне кільце для отримання сильно полярних сполук з відносно високою біологічною доступністю, які мають як антибактеріальні, так і протигрибкові властивості. Їх антибактеріальну та протигрибкову дію було перевірено проти еталонних штамів 20 мікроорганізмів по окремо. Мікроорганізми походять з американського типу збору культур (АТСС), що регулярно використовується для оцінки антимікробних препаратів. Дані показують нам що сполуки 3e і 3i мають десь широкий та різноманітний спектр антибактеріальної дії та достатньо високу активність, сильну дію яку можна охарактеризувати як бактеріостатичну або антибактерицидну. Рівень МВС коливається від 7,81 до 500 мкг/мл. До еталонних стрептококів також відносяться бактерії які є чутливими до сполук 3e та 3i, з МІК=7,81–125 мкг/мл і МВС=125–500 мкг/мл (МВС/МІС=2–16). Сполука 3b пригнічує ріст грампозитивних бактерій, з МІС=15,62–250 мкг/мл і МВС=31,25–1000 мкг/мл (МВС/МІС=1–8). Вид *M. luteus* АТСС 10240 є особливо чутливий до

3b (МІК=15,62 мкг/мл). Надалі на схемі представлений синтез похідних які обговорювалися раніше у даній темі [8]:



Сполука 3g також вдало демонструє дуже високу бактеріостатичну активність (МІС=7,81 мкг/мл) проти цього мікроорганізму та помірну активність проти *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (МІС=1000 мкг/мл). Решта сполук такі як 3a, 3d або 3h показують достатньо низьку активність (МІК=500–1000 мкг/мл) або відсутність активності взагалі як такової на еталонних штаммах. МВС цих сполук для перевірених грампозитивних бактерій становить >1000 мкг/мл. Сполука 3c не впливає на ріст грампозитивних бактерій. Про це свідчать результати приведеного дослідження яке стосується росту грамнегативних бактерій. Сполуки 3e і 3i демонструють найвищу біоактивність яку можна віднести до фунгіцидної [(МФК)/МІК=2–4] проти еталонних видів мікробів типу *Candida* spp.

(MIC=3,91–31,25 мкг/мл і MFC=15,62–125 мкг/мл). Сполуки 3e демонструє дуже сильну активність, особливо проти *Candida albicans* ATCC 10231 (MIC=3,91 мкг/мл). У конкретно наведеному випадку для сполук 3a, 3b, 3d були підібрані умови в яких вони проявляють добрий активний антибактеріальний ефект або м'яку дію з фунгіцидним або фунгістатичним ефектом. (MIC=125–1000 мкг/мл і MFC=250–>1000 мкг/мл) до *Candida spp.* штами ATCC. Сполуки 3c і 3g показують найнижчу протигрибкову та протимікробну активність (MIC=1000 мкг/мл та MFC >1000 мкг/мл), тоді як 3f і 3h не мають активності до еталонних штамів як такової взагалі. Таким чином, можна сказати що структурна комбінація імідазольної та тіазольної систем, що містить F, Br та адамантаніл, має як антибактеріальну, так і протигрибкову дію (особливість, що узгоджується з нашим попереднім припущенням) [9]. Попередні дослідження показали, що заміщення атомами F і Br може давати хорошу протигрибкову дію, що узгоджується з поточними дослідженнями, однак, наявність адамантанільної групи робить заміщену сполуку також високоактивною, що є несподіваним результатом, тому що попередні дослідження показали, що сполуки з адамантанільним замісником повністю неактивні.

Зробивши висновок можна впевнено казати що на основі тіазолу можна розробляти достатньо ефективні, і, що немало важливо, економічні методи синтезу гібридних молекул для подальшого їх тестування на антифунгіцидну, протимікробну та протипухлинну дії. Подібні гібридні каркаси являють собою дуже багатообіцяючу основу для подальшого відкриття нових сполук, які мають попередньо описані властивості. Похідні сполук 3k та 3i виявляють сильну дію проти штампу *Staphylococcus spp.* (MIC=7,81–15,62 мкг/мл), *M. Luteus* ATCC 10240 (MIC=1,95–3,91 мкг/мл) і *Bacillus spp.* (MIC=3,91–15,62 мкг/мл) [10]. Крім того сполуки 3e та 3i виявляють дуже високу активність проти референтних штамів грибів, що належать до родини *Candida spp.*, MIC від 3 до 31 мкг/мл. Ці результати є дуже перспективними для подальшої оптимізації галузі роду тіазольних похідних.

Вирішення проблеми масштабування синтезу подібних сполук у майбутньому призведе до усунення будь-яких проблем пов'язаних з грибковими, мікробними, пухлинними, та ін. проблемами по усьому світу, особливо у малозабезпечених країнах, так як згодом синтез можна буде масштабувати за відносно невеликі гроші, так як галузь з тiazол-похідних досить швидко розвивається з 2017 року по наші часи.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Методика синтезу амінів

Синтез фенілтіазолів с замісниками в -пара та -мета положеннях

Синтез проводили у одnogорбій колбі (100 мл), змішуючи вихідний амін у кількості 1 г. та 3-аміно-1-бромбутан-2-он у кількості 1.19 г. у етанолі за кімнатної температури, постійно перемішуючи протягом 20 годин. Потім реакційну суміш упарювали, та перекристалізовували з діетилового ефіру. Вихід 60-69%. Будову отриманих сполук доведено за допомогою ПМР спектроскопії. Отримані спектри у додатках 1-3.

Додаток 1 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 – 8.24 (m, 4H), 7.99 (h, $J = 3.0, 2.4$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66 – 7.38 (m, 3H), 4.63 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J = 6.8, 1.9$ Hz, 3H).

Додаток 2 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 – 8.13 (m, 8H), 8.07 – 7.84 (m, 2H), 4.77 – 4.55 (m, 1H), 1.62 (s, 3H).

Додаток 3 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 6H), 8.03 – 7.78 (m, 4H), 7.69 (s, 2H), 7.22 – 6.80 (m, 4H), 4.79 – 4.44 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.48 (s, 11H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

2.2 Загальна методика синтезу метакриламідів

В круглодонній колбі (100 мл за об'ємом), до 30 мл CH_2Cl_2 добавляли 0,3 гр аміну та 3 еквіваленти триетиламіну. Охолодивши суміш до $0\text{ }^\circ\text{C}$ за допомогою льодяної бані, по краплям прикапували хлорангідрид метакрилової кислоти. Реакційну суміш відігріли до $20\text{ }^\circ\text{C}$ після чого залишили перемішуватись на 10 годин. Після цього отриману реакційну суміш упарили при пониженому тиску і екстрагували водою три рази по 40 мл. Отриманий розчин висушили під шаром Na_2SO_4 після чого знову упарювали при пониженому тиску.

Отриману сполуку очищали методом хроматографії із застосуванням SiO₂. Вихід 60-70%. Отримані спектри у додатках 4-6.

Додаток 4 :

¹H NMR (302 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 1.89 (s, 4H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

Додаток 5 :

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.81 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 4H)

Додаток 6 :

¹H NMR (302 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 9H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 6H), 7.61 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.21 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.90 (s, 8H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 8H).

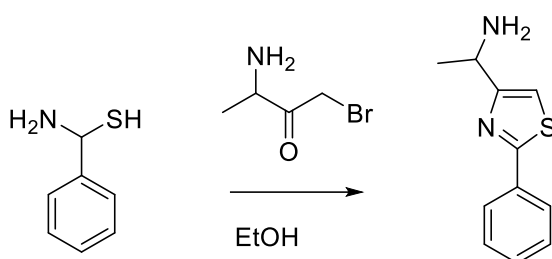
2.3 Синтез кополімерів на основі фенілтіазолів та гомо полімеризація стиролу

Синтез проводили методом введення 3 масових % синтезованих раніше мономерів по відношенню до стиролу та 1% масовий ініціатора (диніз) за температури кип. EtOAc впродовж 18 годин. Після завершення реакцій отриману суміш упарювали при пониженому тиску та осаджували у ізопропіловий спирт, після чого фільтрували отриманий кополімер(вихід 70%), після чого знову переосаджували у ізопропіловий спирт, потім знову відфільтровували. Механізмом усіх кополімеризацій та гомо полімеризації стиролу була радикальна полімеризація отриманих мономерів. Отримані спектри наведені у додатку 7-10.

3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ

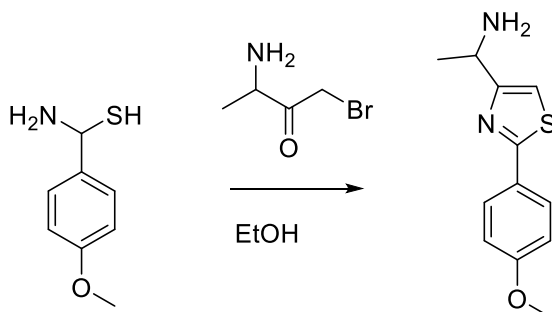
3.1 Синтез фенілтіазолів с замісниками в -пара та -мета положеннях

Синтез проводили у одnogорбій колбі (100 мл), змішуючи аміно(феніл)метантіол у кількості 1 г. та 3-аміно-1-бромбутан-2-он у кількості 1.19 г. у етанолі за кімнатної температури, постійно перемішуючи протягом 20 годин. Потім реакційну суміш упарювали, та проводили перекристалізацію з діетилового ефіру. Будову отриманої сполуки доведено за допомогою ПМР спектроскопії.



3.2 Синтез 1-(2-(4-метоксифеніл)тіазол-4-іл)етан-1-аміну

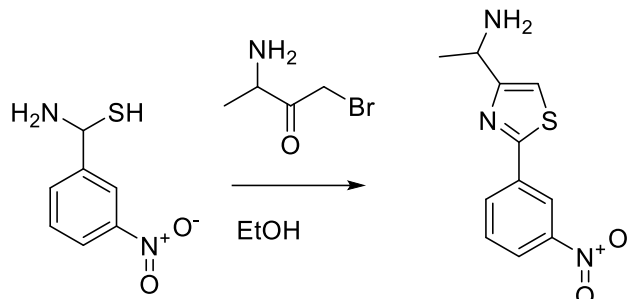
Синтез проводили у одnogорбій колбі (100 мл), змішуючи аміно(4-метоксифеніл)метан тіол у кількості 1.2 г. та 3-аміно-1-бромбутан-2-он у кількості 1.19 г. у етанолі за кімнатної температури, постійно перемішуючи протягом 20 годин. Потім реакційну суміш упарювали, та проводили перекристалізацію з діетилового ефіру. Будову отриманої сполуки доведено за допомогою ПМР спектроскопії.



3.3 Синтез 1-(2-(4-метоксифеніл)тіазол-4-іл)етан-1-аміну

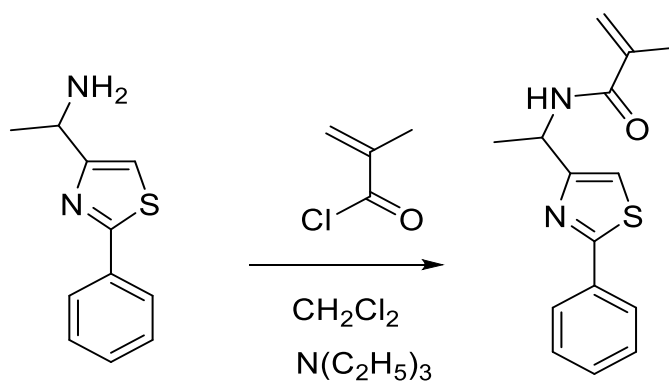
Синтез проводили у одnogорбій колбі (100 мл), змішуючи аміно(3-нітрофеніл)метантіол тіол у кількості 1.3 г. та 3-аміно-1-бромбутан-2-он у

кількості 1.19 г. у етанолі за кімнатної температури, постійно перемішуючи протягом 20 годин. Потім реакційну суміш упарювали, та проводили перекристалізацію з діетилового ефіру. Будову отриманої сполуки доведено за допомогою ПМР спектроскопії.



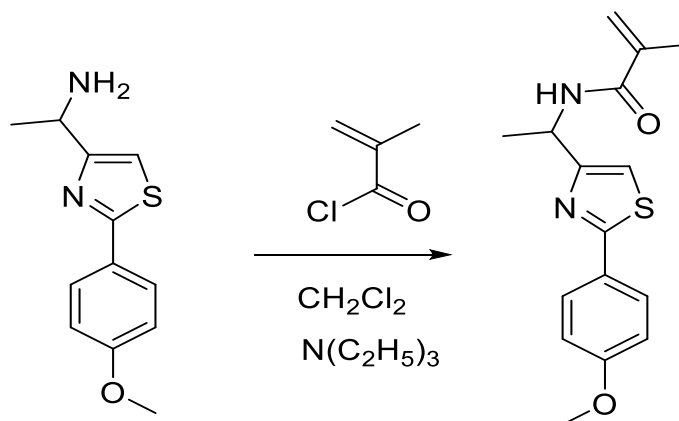
3.4 Методика синтезу N-(1-(2-фенілтіазол-4-іл)етил)метакриламиду

В круглодонній колбі (100 мл за об'ємом), до 30 мл CH_2Cl_2 добавляли 0,3 гр 1-(2-фенілтіазол-4-іл)етан-1-аміну та 3 еквіваленти триетиламіну. Охолодивши суміш до $0\text{ }^\circ\text{C}$ за допомогою льодяної бані, по краплям прикапували хлорангідрид метакрилової кислоти. Реакційну суміш відігріли до $20\text{ }^\circ\text{C}$ після чого залишили перемішуватись на 10 годин. Після цього отриману реакційну суміш упарили при пониженому тиску і екстрагували водою три рази по 40 мл. Отриманий розчин висушили під шаром Na_2SO_4 після чого знову упарювали при пониженому тиску. Отриману сполуку очищали методом хроматографії із застосуванням SiO_2 . Вихід 67%.



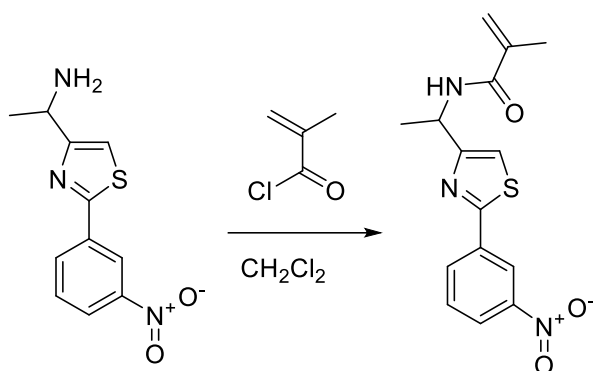
3.5 Методика синтезу N-(1-(2-(4-метоксифеніл)тіазол-4-іл)етил)метакриламіду

В круглодонній колбі (100 мл за об'ємом), до 30 мл CH_2Cl_2 добавляли 0,3 гр 1-(2-(4-метоксифеніл)тіазол-4-іл)етан-1-аміну та 3 еквіваленти триетиламіну. Охолодивши суміш до $0\text{ }^\circ\text{C}$ за допомогою льодяної бані, по краплям прикапували хлорангідрид метакрилової кислоти. Реакційну суміш відігріли до $20\text{ }^\circ\text{C}$ після чого залишили перемішуватись на 10 годин. Після цього отриману реакційну суміш упарили при пониженому тиску і екстрагували водою три рази по 40 мл. Отриманий розчин висушили під шаром Na_2SO_4 після чого знову упарювали при пониженому тиску. Отриману сполуку очищали методом хроматографії із застосуванням SiO_2 . Вихід 65%.



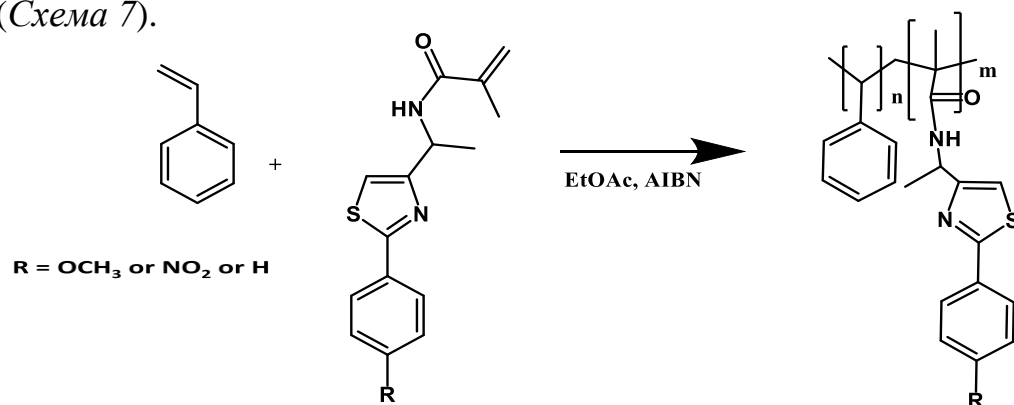
3.6 Методика синтезу N-(1-(2-(3-нітрофеніл)тіазол-4-іл)етил)метакриламіду

В круглодонній колбі (100 мл за об'ємом), до 30 мл CH_2Cl_2 добавляли 0,3 гр 1-(2-(3-нітрофеніл)тіазол-4-іл)етан-1-аміну та 3 еквіваленти триетиламіну. Охолодивши суміш до $0\text{ }^\circ\text{C}$ за допомогою льодяної бані, по краплям прикапували хлорангідрид метакрилової кислоти. Реакційну суміш відігріли до $20\text{ }^\circ\text{C}$ після чого залишили перемішуватись на 10 годин. Після цього отриману реакційну суміш упарили при пониженому тиску і екстрагували водою три рази по 40 мл. Отриманий розчин висушили під шаром Na_2SO_4 після чого знову упарювали при пониженому тиску. Отриману сполуку очищали методом хроматографії із застосуванням SiO_2 . Вихід 60%.

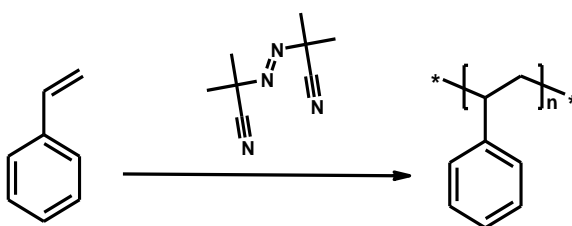


3.7 Синтез кополімерів на основі фенілтіазолів та гомо полімеризація стиролу.

(Схема 7).



(Схема 8).



ВИСНОВКИ

1. Синтезовано три нові метакриламідні на основі заміщених фенілтіазолів:

N-(1-(2-(4-нітрофеніл)тіазол-4-іл)етил)метакриламід,

N-(1-(2-(4-метоксифеніл)тіазол-4-іл)етил)метакриламід,

N-(1-(2-фенілтіазол-4-іл)етил)метакриламід.

Будова всіх синтезованих мономерів доведена методом ^1H -ЯМР спектроскопії.

2. Синтезовано три кополімери на основі заміщених фенілтіазолів зі стиролом та доведено, їх будову.

3. Підготовлено зразки для термогравіметричного дослідження та вивчення впливу легованого додатку в кополімері. на терм деструкцію останнього.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

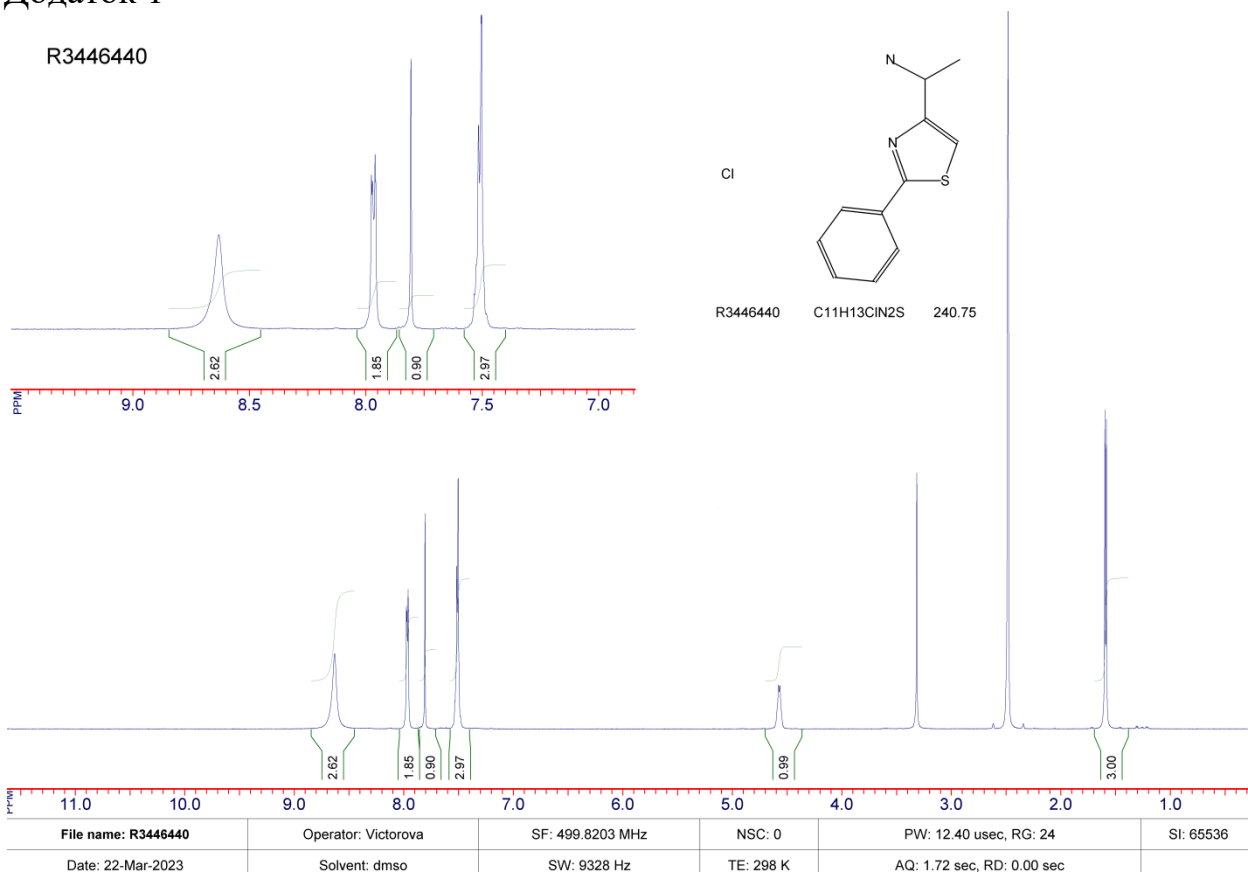
1. T. Wagegg, M.M. Enzelberger, U.T. Bornscheuer, R.D. Schmid, J. Biotechnol. 61 (1998) 75-78.
2. N.C. Desai, N. Bhatt, H. Somani, A. Trivedi, Eur. J. Med. Chem. 67 (2013) 54-59; b) X. Lu, X. Liu, B. Wan, S.G. Franzblau, L. Chen, C. Zhou, Q. You, Eur. J. Med. Chem. 49 (2012) 164-171; c) C.M. Moldovan, O. Oniga, A. Pârvu, B. Tipericiuc, P. Verite, A. Pîrnău, O. Crișan, M. Bojiță, R. Pop, Eur. J. Med. Chem. 46 (2011) 526-534.
3. Candida antarctica lipases acting as versatile catalysts for the synthesis of enantiopure (R)- and (S)-1-(2-phenylthiazol-4-yl)ethanamines 9-13
4. Design, synthesis, DFT study and antifungal activity of the derivatives of pyrazolecarboxamide containing thiazole or oxazole ring Zhongzhong Yan, Aiping Liu, Mingzhi Huang, Minhua Liu, Hui Pei, Lu Huang, Haibo Yi, Weidong Liu, Aixi Hu 35
5. M. Popsavin et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 2773–2776
6. Synthesis and antiproliferative activity of two new tiazofurin analogues with 20 -amido functionalities Mirjana Popsavin,a, Ljilja Torovic, Milos Svircev, Vesna Kojic, Gordana Bogdanovic and Velimir Popsavina 3-4
7. Grossi, P.; Farina, C.; Fiocchi, R.; Dalla Gasperina, D. Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study. Italian study group of fungal infections in thoracic organ transplant recipients. Transplantation 2000, 70, 112–116.
8. Krzysztof Z. Łączkowski, Katarzyna Jachowicz, Konrad Misiura, Anna Biernasiuk and Anna Malm Synthesis and biological evaluation of novel 2-(1H-imidazol-2-ylmethylidene)hydrazinyl-1,3-thiazoles as potential antimicrobial agents 1-2
9. O'Donnell, F.; Smyth, T. J.; Ramachandran, V. N.; Smyth, W. F. A study of the antimicrobial activity of selected synthetic and naturally occurring quinolines. Int. J. Antimicrob. Agents. 2010, 35, 30–38.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, 2012.

Додатки

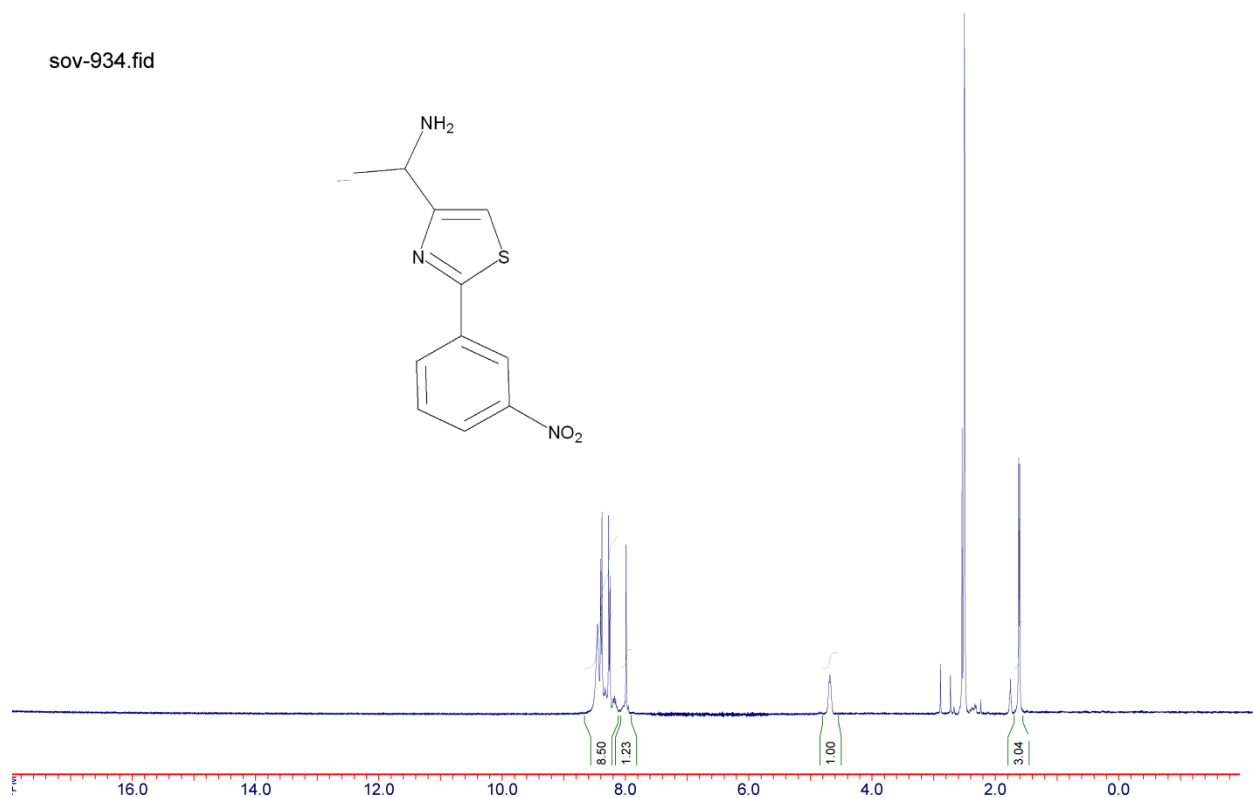
Додаток 1

R3446440



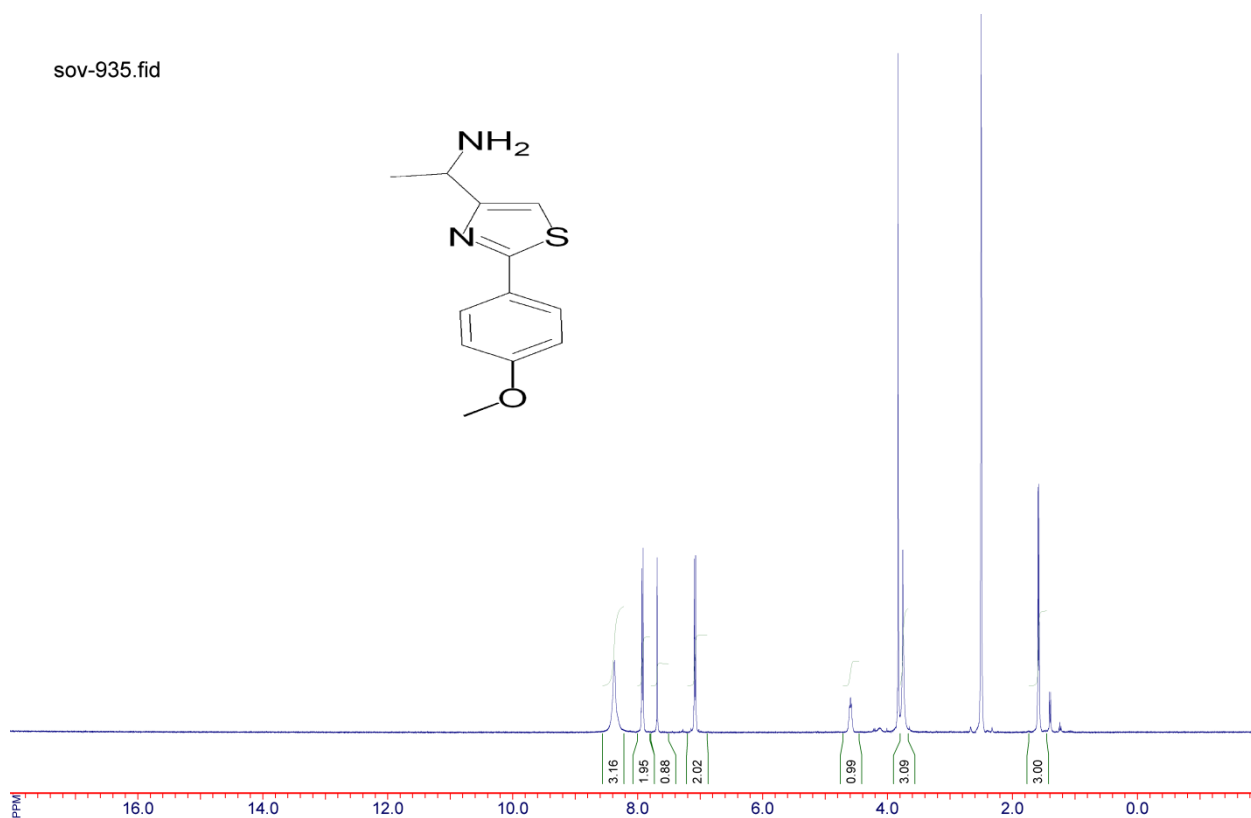
Додаток 2

sov-934.fid

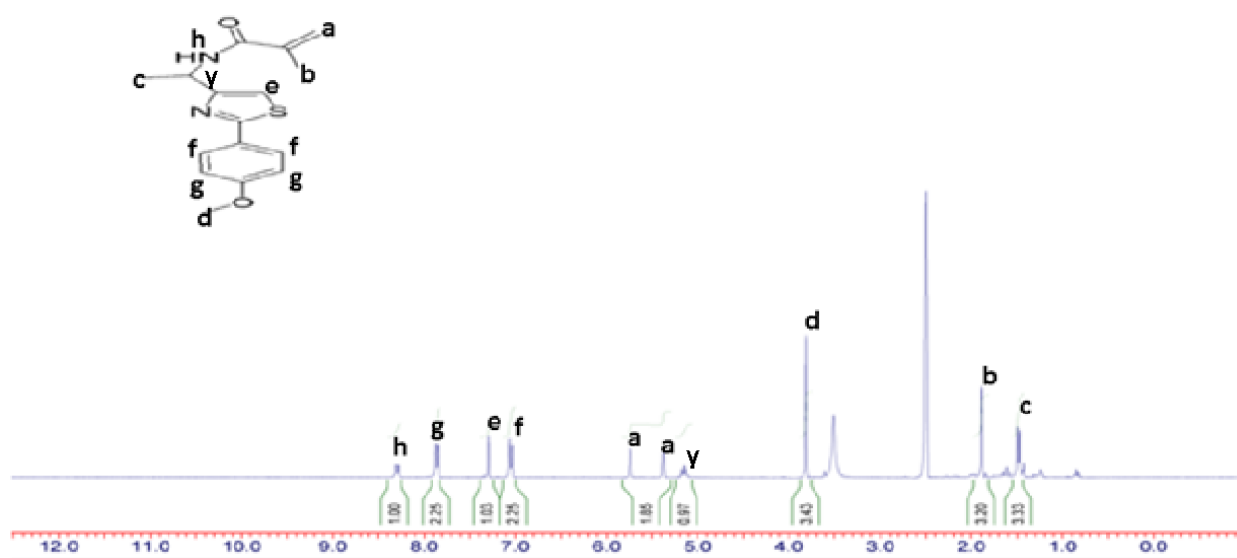


Додаток 3

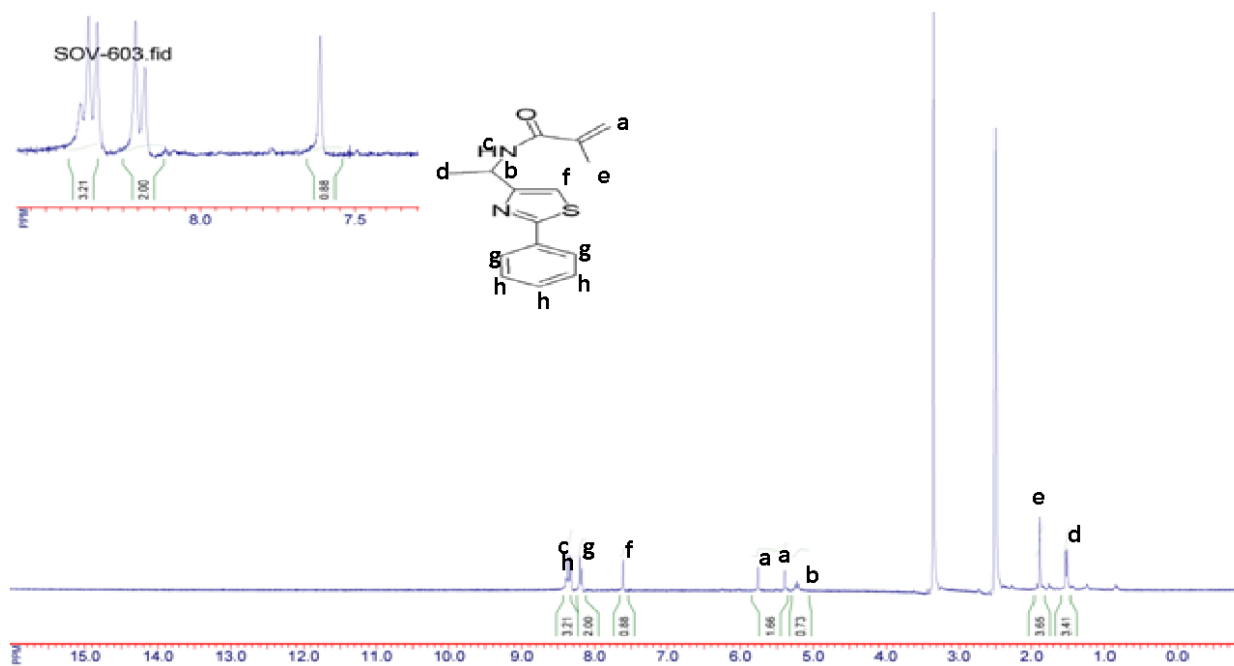
sov-935.fid



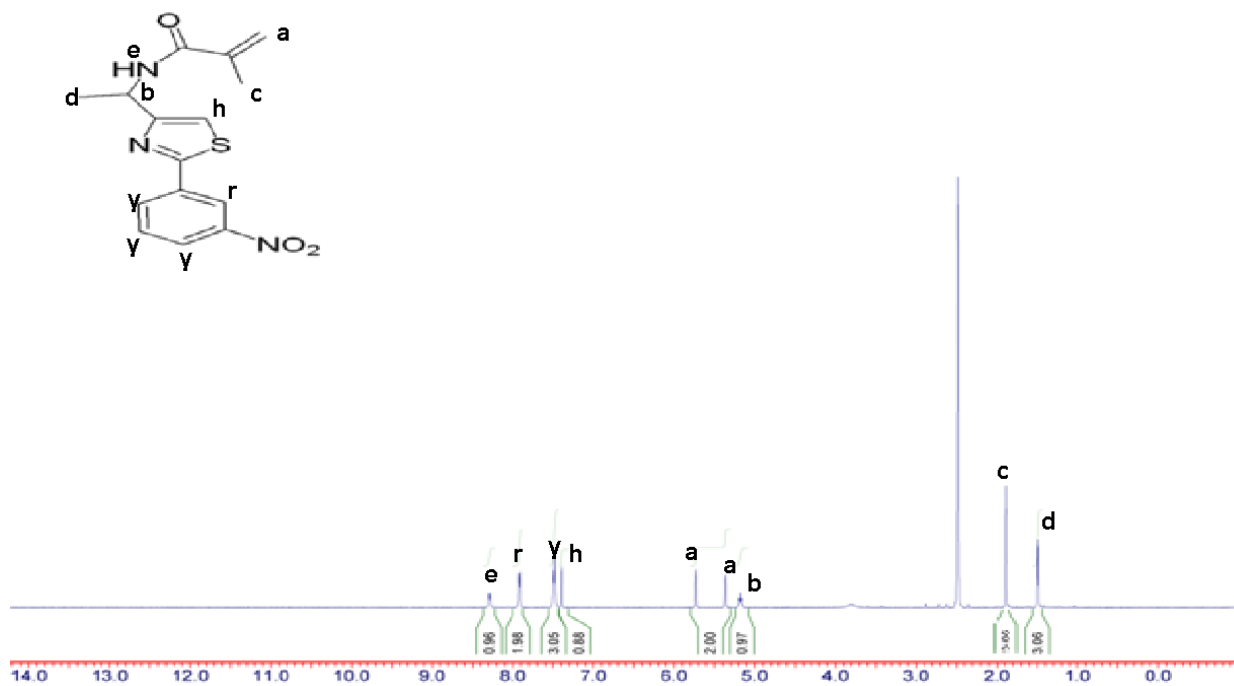
Додаток 4



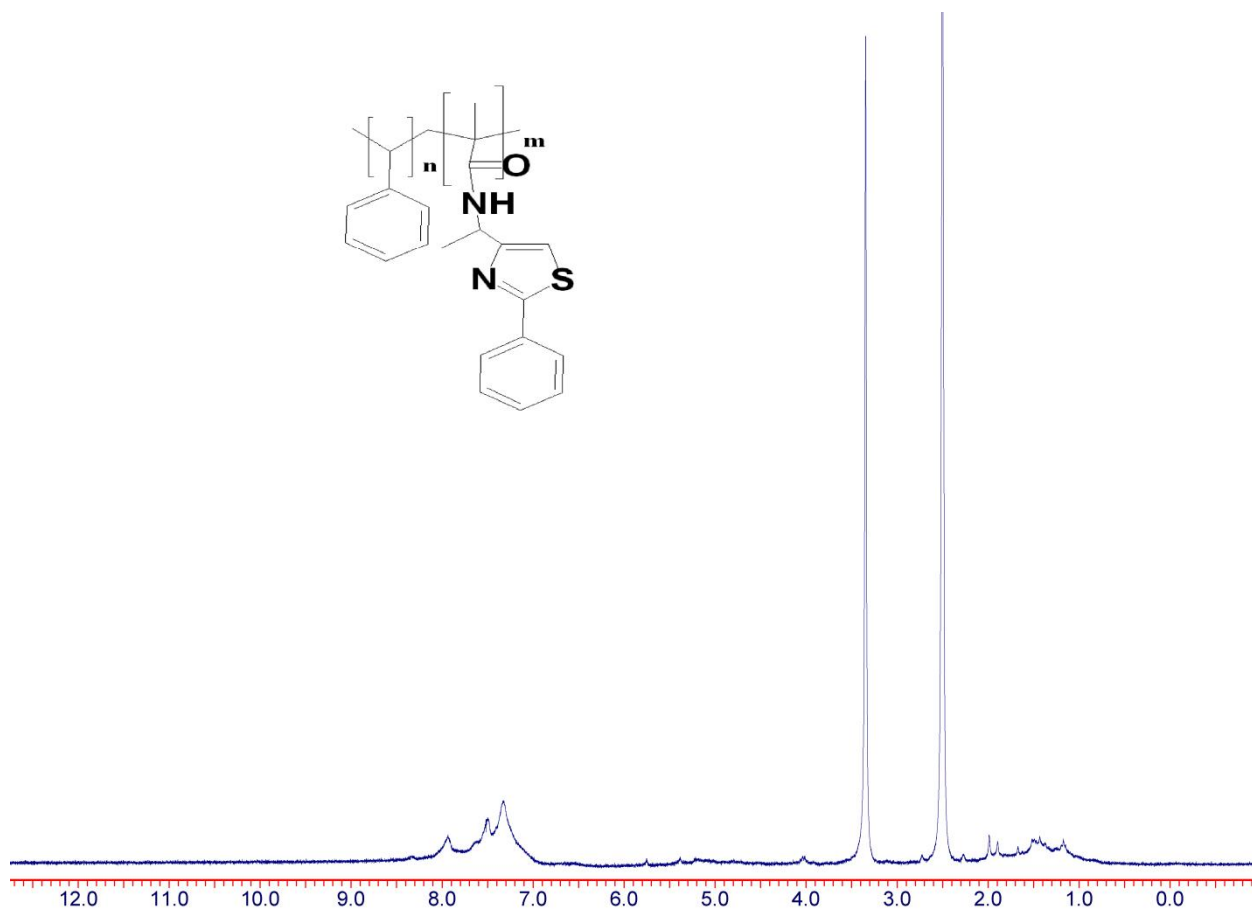
Додаток 5



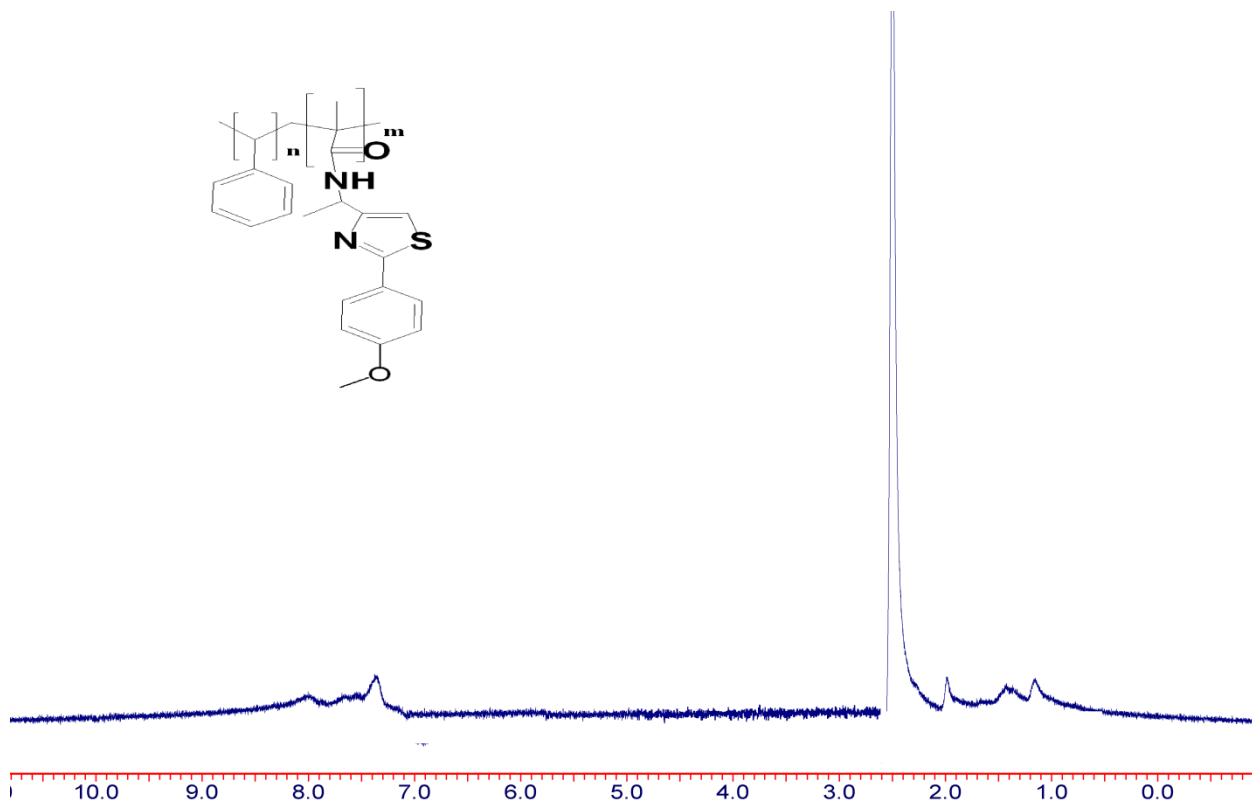
Додаток 6



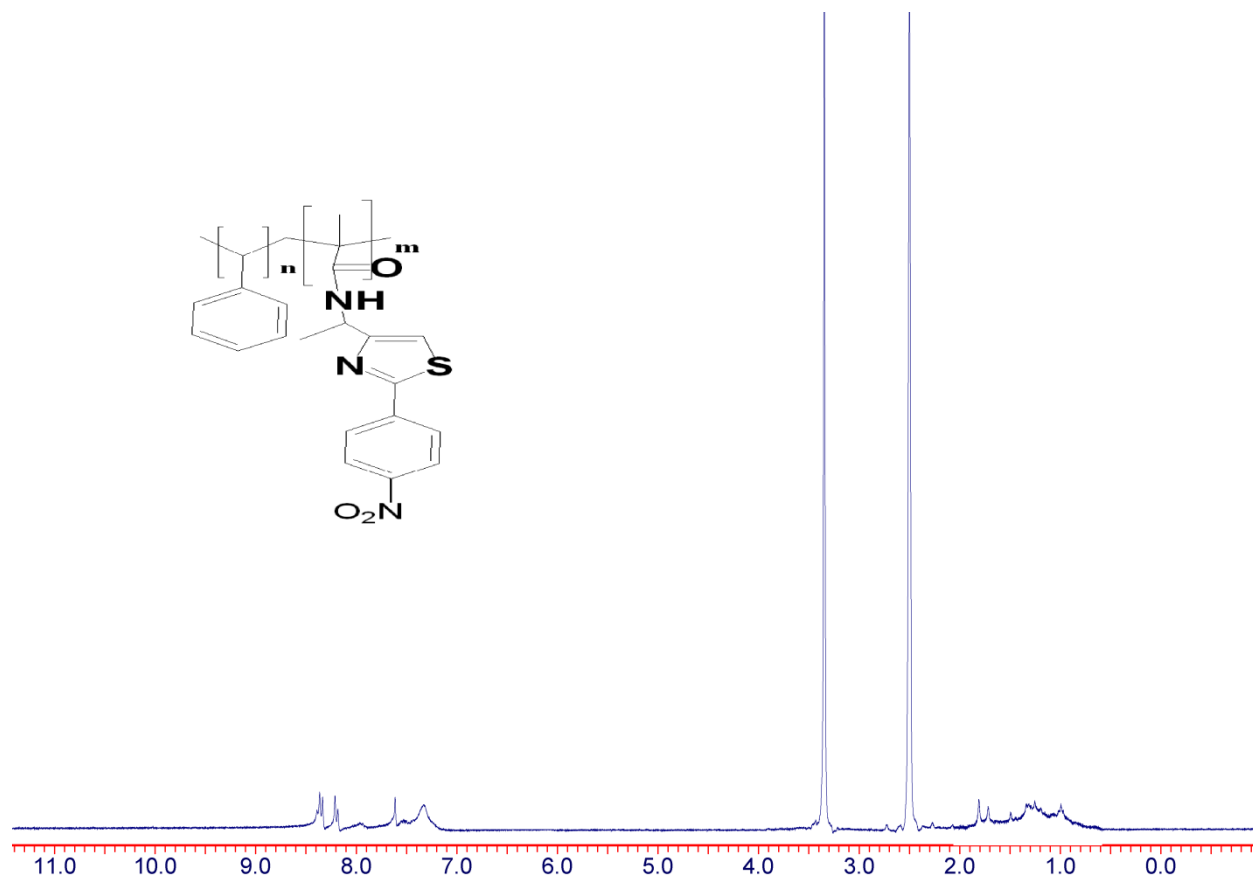
Додаток 7



Додаток 8



Додаток 9



Додаток 10

