

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В.Н. Каразіна

Кафедра хімічного матеріалознавства

**ПОХІДНІ 2,4-ГАЛОГЕН-ДИЗАМІЩЕНОГО-5-ФОРМІЛТІАЗОЛУ В РЕАКЦІЯХ
КРОС-СПОЛУЧЕННЯ**

Дипломна робота
студента 6 курсу
хімічного факультету
групи ХМ-62
Бондаренка Євгена Георгійовича

Науковий керівник
к.х.н., доцент

В.М. Котляр

Харків 2022

РЕФЕРАТ

Дана курсова робота має обсяг 39 сторінок. Вона містить 2 основних розділи, 16 рисунків, 14 схем, 2 таблиці, 8 додатків. Було використано 18 літературних джерел.

Об'єктами дослідження є похідні 2,4-галоген-дизаміщеного-5-форміліазолу.

Завданнями даної роботи є:

Розглянути біоактивність похідних 2,4-галоген-дизаміщеного-5-форміліазолу;

Проаналізувати методики одержання похідних 2,4-галоген-дизаміщеного-5-форміліазолу, що містять тіазольний фрагмент за допомогою реакцій крос-сполучення;

Методи дослідження: ЯМР-, МАС-спектрометрія.

Актуальність та інтерес даної роботи полягає в тому, що синтез тіазолів за допомогою реакцій крос-сполучення та його оптимізація є затребуваною як з точки зору медицини, так із точки зору органічної хімії.

Ключові слова: СТИЛЛЕ, 5-ФОРМІЛІАЗОЛ, КРОС-СПОЛУЧЕННЯ, ПАЛАДІЄВІ ПРЕКАТАЛІЗАТОРИ БУЧВАЛЬДА.

ABSTRACT

This term paper has a volume of 39 pages. It contains 2 main sections, 16 figures, 14 diagrams, 2 tables, 8 appendices. It was used 18 literary sources.

The objects of study are of 2,4-halogen-disubstituted-5-formylthiazole derivatives.

The objectives of this work are:

To consider bioactive of 2,4-halogen-disubstituted-5-formylthiazole derivatives;

To analyze the methods for the preparation of 2,4-halogen-disubstituted-5-formylthiazole derivatives containing thiazole moiety by cross-coupling reactions;

Research methods: NMR-, MAS-spectrometry.

The relevance and interest of this work is that the synthesis of thiazoles by cross-coupling reactions and its optimization is in demand both from the point of view of medicine and organic chemistry.

Keywords: STILLE, 5-FORMYLTHIAZOLE, CROSS-COUPLING, PALLADIUM BUCHWALD PRECATALYSTS.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	6
1.1. Біологічна активність похідних 5-форміліазолу.....	6
1.2. Реакція крос-сполучення Стілліе	9
1.3. Реакція крос-сполучення Судзукі	13
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	15
2.1. Схема синтезу похідних 2,4-галоген-дизаміщеного-5-форміліазолу за реакцією Стілліе	15
2.2. Люмінесцентні властивості тіазолів	21
2.3. Охорона праці	26
2.4. Обговорення результатів	27
ВИСНОВКИ.....	29
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	30
Додаток А.....	32
Додаток Б	33
Додаток В.....	34
Додаток Г	35
Додаток Ґ.....	36
Додаток Д.....	37
Додаток Е.....	38
Додаток Є.....	39

ВСТУП

Зацікавленість наукового суспільства до дослідження похідних 5-формілітіазолу зумовлена протираковими властивостями цих сполук. Боротьба з раком посягає чи не найперше місце серед актуальних проблем людства. На основі тіазолу розроблені такі препарати і речовини як: Нокодазол, Карбендазім, барвник Хохста 33258, Альбендазол, Фенбендазол, Фенбендазол, Тіабендазол, Мебендазол; Омепразол, Лансопразол, Пантопразол.

5-Формілітіазоли можна розглядати як зручні реагенти в реакціях конденсації та як речовини, які активно використовуються для синтезу біологічно активних речовин. Наразі, у зв'язку із прогресивним розвитком реакцій крос-сполучення, а саме – реакцій Стіллі та Судзукі, стає можливим синтезувати і дослідити біологічну активність багато більшої кількості речовин на основі 5-формілітіазолу.

Потреба в 5-формілітіазолах в якості прекурсорів, приводить до пошуку та оптимізації методів синтезу цих гетероциклічних сполук. Альдегід не повинен містити такі функціональні групи, які б реагували одночасно із альдегідною групою при заданих умовах синтезу.

Узагальнюючи вищевказані факти, можна сказати, що сполуки з тіазольним фрагментом – це речовини, які визивають інтерес з синтетичного боку та з точки зору розробки препаратів з протираковими властивостями і нових інгібіторів деяких ферментів.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Біологічна активність похідних 5-формілтіазолу

Таку велику сферу застосувань тіазолу мають через свою біоактивність. В роботі [1] отримали триметилсилилові ефіри та гідроксі-сполуки. Всі досліджувані сполуки виявляють антигіпоксичні властивості і продовжують життя щурів в умовах гіпоксії на 20-78%. Силільоване (1) та несилільоване (2) похідні за умов недоліку кисню виявляють антигіпоксичну активність.

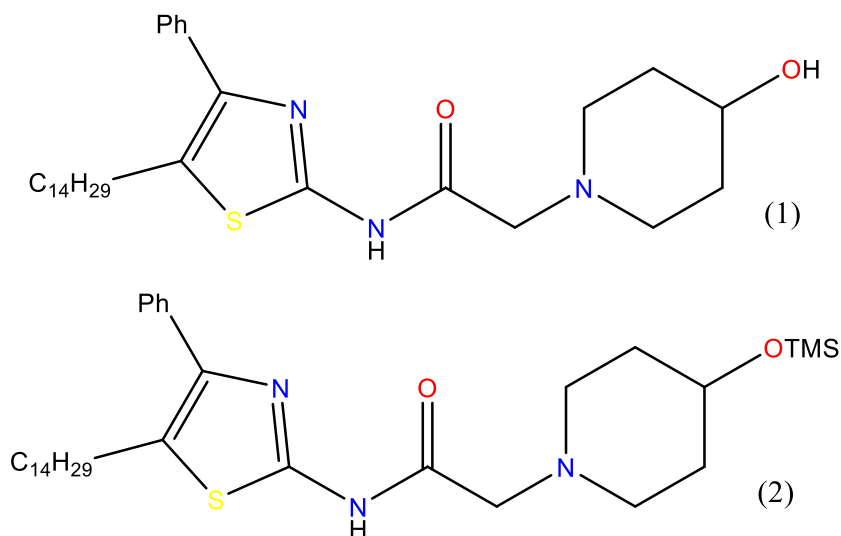


Рисунок 1.1 Структури силільованого та несилільованого похідних.

В роботі [2] розробили і синтезували похідні сполуки (3) (2,4-дизаміщених-тіазол-5-іл)-3-арил-3Н-хіназолін-4-он. Для серії синтезованих молекул були оцінені їх інгібуюча активність у процесі дії факторів запису, ядерного фактора-kB (NF-kB) та активізація фактору (AP-1), який втручався в транскрипційну активацію на клітинному рівні на основі аналізу *in vitro*, а також оцінили їх протизапальну активність *in vivo* на моделі сильного запалення.

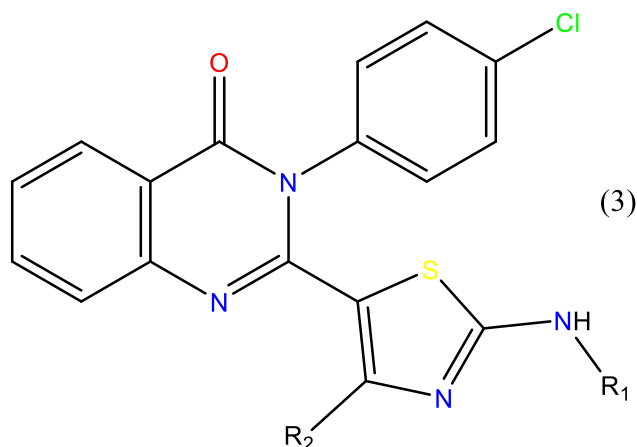


Рисунок 1.2 Загальна структура 2,4-дизаміщених-тіазол-5-іл)-3-арил-3H-хіназолін-4-онів.

В роботі [3] синтезована послідовність 2,4-дизаміщених сполук тіазолу, яка містить N-n-бутил або N-циклогексил тіоуреїдо синтон у положенні-2 і N-заміщений тіосемікарбазоновий фрагмент у положенні-4 (4) та вся послідовність сполук перевірена на протипухлинну активність. Всі встановлені похідні виявили протипухлинну активність при концентраціях менше за 102 мкмоль/л.

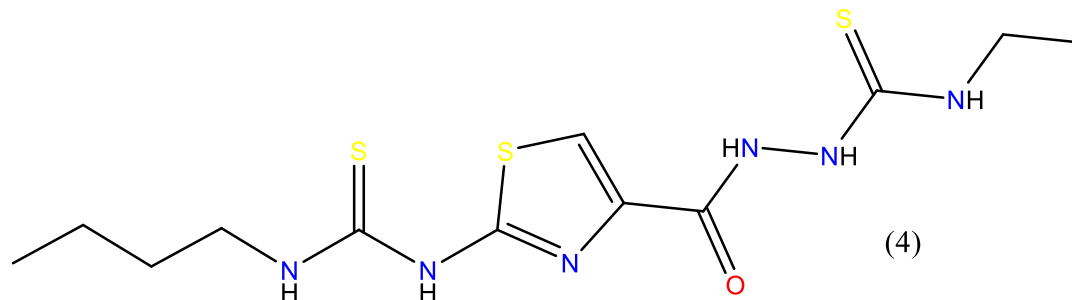


Рисунок 1.3 Будова сполуки з протипухлинними властивостями (4).

Унікальною молекулою з тіазольним фрагментом, яка входить 200 найбільш цитуємих препаратів є Цефдінір (5) (Omnicef). Це - напівсинтетичний цефалоспорин третього покоління, який приймають перорально, який має виражену антибактеріальну активність на відміну як від грампозитивних, так і від грамнегативних бактерій. Ключова особливість Цефдініру полягає в тому, що він виявляє видатну активність щодо видів бактерій *Staphylococcus* [4]. Тіазольне кільце у Цефдінірі показує, що гетероциклічна структура препарату впливає не тільки на його фармакодинамічні

властивості, але може впливати і на його кінетику. Існує гіпотеза, що іони заліза (II) з шлунково-кишкового тракту утворюють хелатні комплекси з оксимним атомом азоту та тiazольним кільцем і, отже, зменшують біодоступність Цефдініру.

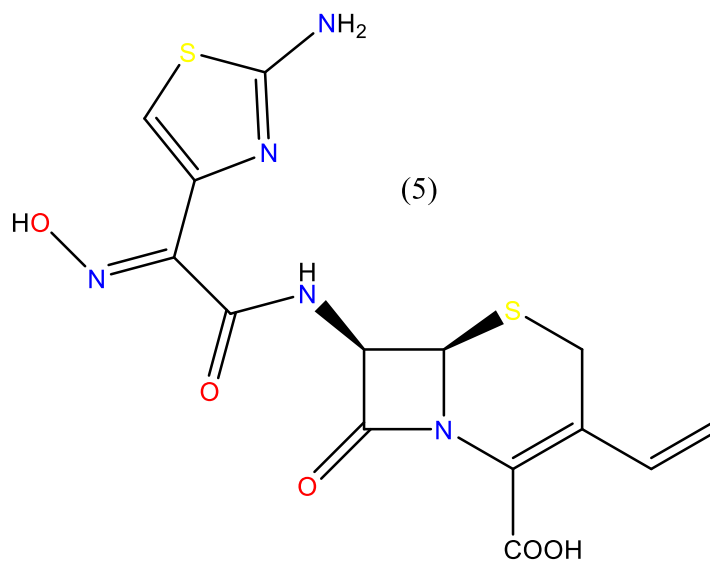


Рисунок 1.4 Будова препарату Цефдініру.

В роботі [5] синтезували інгібітор протеази ВІЛ-1 Ритонавір (Norvir) (6) містить два різні заміщені тiazоліні кільця, які представлені на перших етапах синтезу цієї пептидомиметичної противірусної сполуки. Примітно, що Ритонавір є наслідком вдосконалення попередніх кандидатів на дію СНІДу [6].

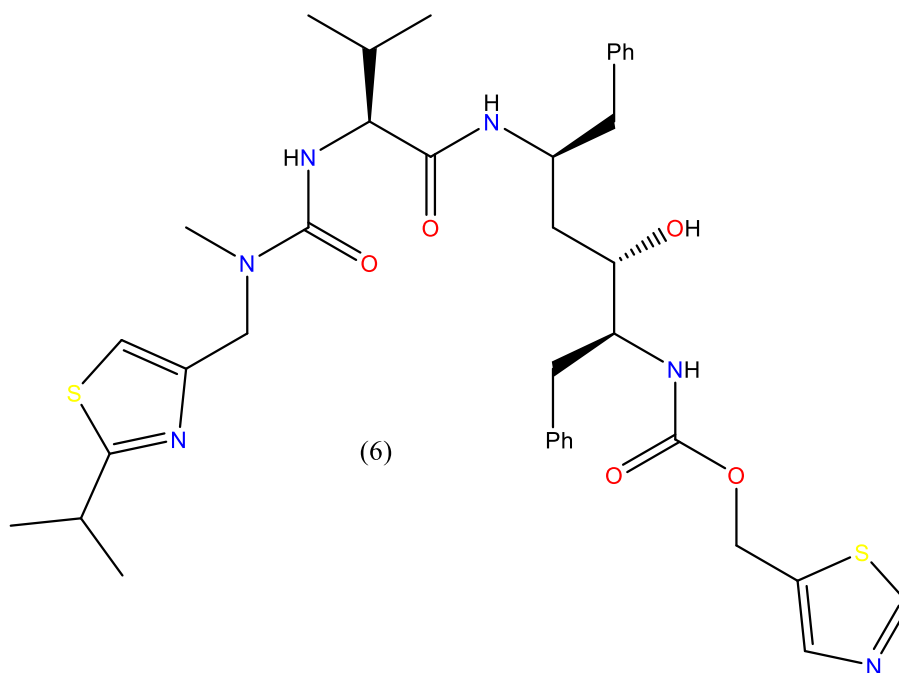


Рисунок 1.5 Будова препарату Ритонавір.

1.2. Реакція крос-сполучення Стілле

Реакція Стілле зарекомендувала себе як одна з двох найбільш загальних і найбільш селективних каталізованих паладієм реакцій перехресного приєднання (схема 1), [7] поряд з реакцією Судзукі перехресного приєднання борорганічних сполук. Перші приклади сполучення органостаннанів з органічними електрофілами були виявлені в період 1976-1977 рр. дослідницькими групами Еаборна та Косугі, але саме обширна синтетична та механістична робота, проведена Стілле та його співробітниками з 1978 р. [8], зробила цю реакцію стандартним методом в органічному синтезі.

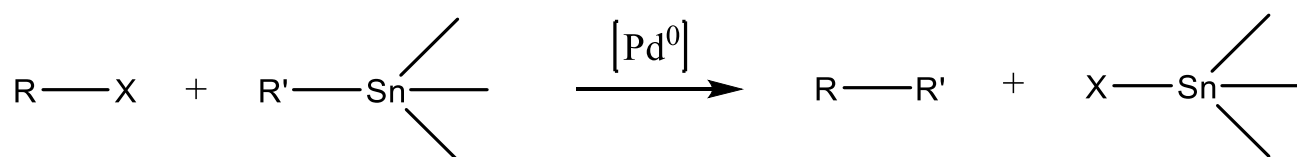


Схема 1. Перехресне приєднання Стілле.

На схемі 2 показано спрощений каталітичний цикл, опублікований в недавньому ретельному і цінному огляді, присвяченому синтезу. Ця схема є більш детальною, ніж середньостатистична, оскільки вона пропонує деталі про утворення Pd^0 з попередника $Pd(II)$ [9].

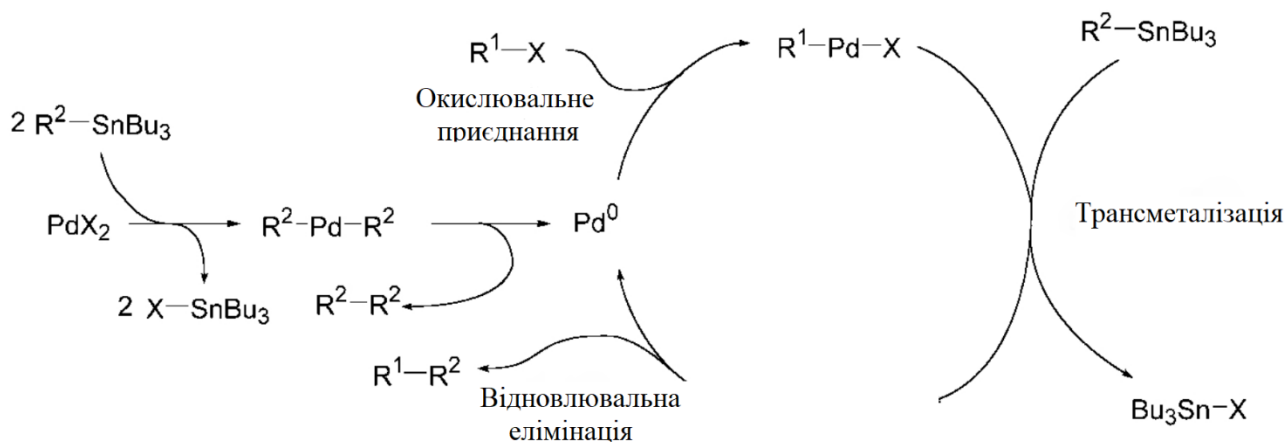


Схема 2. Спрощене представлення Pd -каталізованого зв'язування станнанів із органічними електрофілами.

Всі процеси Pd -каталізованого перехресного приєднання мають спільну послідовність, яка, починаючи з Pd^0 , включає стадії окислювального приєднання,

трансметалізації та відновлювальної елімінації (а також стадії ізомеризації, коли це необхідно). Однією з причин популярності реакції Стіллі в сучасному органічному синтезі є той факт, що триалкілорганічні сполуки є досить доступними, досить стійкими до дії повітря та вологи, а також толерантні до багатьох функціональних груп. Ці властивості здебільшого зумовлені низькою полярністю зв'язку Sn-C. В цьому відношенні реакція Стіллі відрізняється від інших з більш полярними металоорганічними реагентами (наприклад, реагентами Грін'єра в реакції Кумади[10] або похідними цинку в реакції Негіші) і більш схожа на ті, в яких використовуються похідні бору (реакція Судзукі) або кремнію (реакція Хіяма). Можна припустити, що полярність металоорганічного нуклеофіла має важливе значення при визначенні механізму трансметалізації, і слід очікувати певної подібності для всіх процесів за участю нуклеофілів з (Me-C)-зв'язком помірної полярності.

Трансметалізація виявляється особливо складною, оскільки вона може діяти на різні види Pd(II) в розчині. Ці види змінюються в залежності від розчинника, реагентів та каталізатора. На нуклеофільність олов'яного реагенту також може впливати розчинник або добавки. Використання комплексів зі стерично вимогливими лігандами в якості каталізаторів останнім часом дозволило проводити реакції з електрофілами, які були нереакційноздатними при використанні звичайних лігандів.

Деякі реакції відбуваються зі збереженням конфігурації на атомі вуглецю, що трансметалізується, і, ймовірно, протікають шляхом S_E2 (циклічного) заміщення L на R в Pd центрі. Інші реакції відбуваються з інверсією конфігурації за S_E2 (відкритим) механізмом. Така поведінка, характерна для металоорганічних сполук олова та кремнію, переконливо свідчить про те, що за відповідних умов можуть бути знайдені подібні подвійні шляхи в реакціях за участю інших металоорганічних реагентів з менш електропозитивними металами, такими як в крос-сполученні Судзукі.

Регіоселективному приєднання нуклеофілу до α,β -ненасичених карбонільних сполук (1,2- або 1,4-приєднання) приділяється значна роль в сучасному органічному синтезі. В роботі [11] Ясуди та Матсукави 2000 року була описана реакція α -станнілового естеру з α,β -ненасиченими кетонами в присутності хлориду стануму

(SnCl_2) та хлорсиланів (Me_3SiCl або Me_2SiCl_2), в результаті якої були одержані продукти за 1,2- та 1,4-приєднанням, які відповідно зазначені на схемі 3.

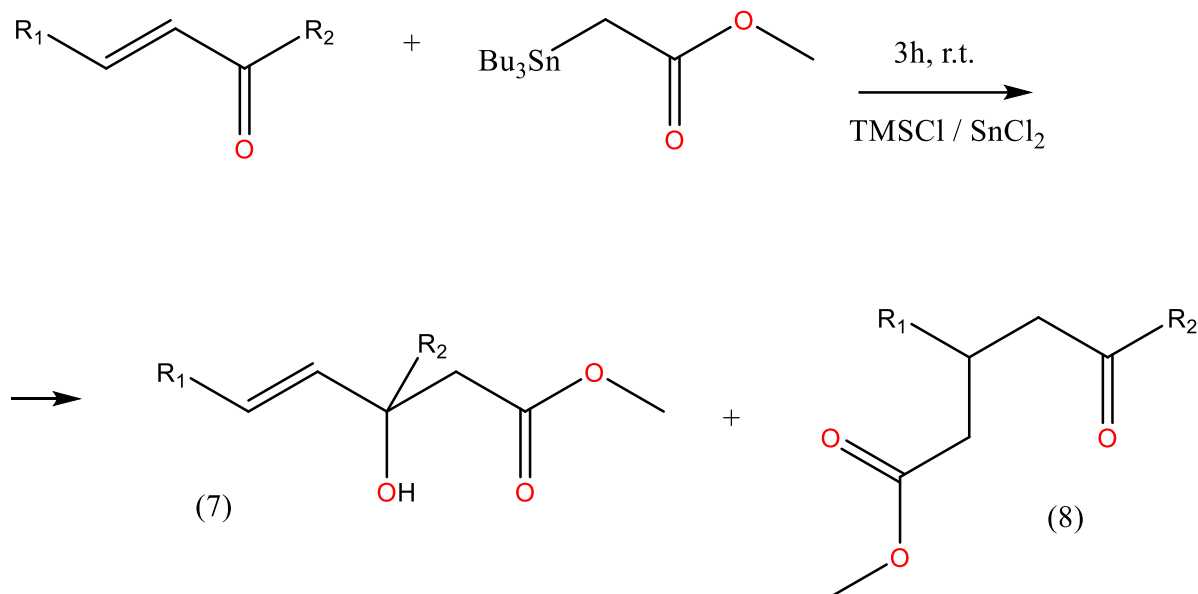


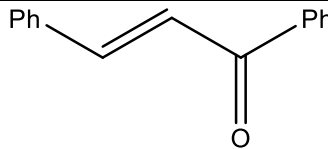
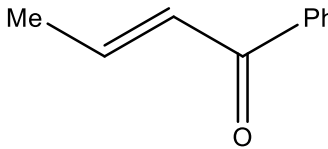
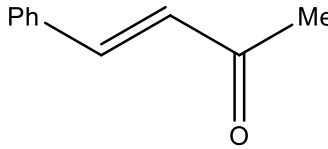
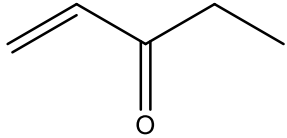
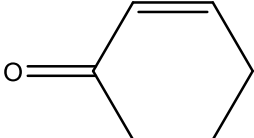
Схема 3. Регіоселективне приєднання нуклеофілу до α,β -ненасичених карбонільних сполук.

Енолят або його еквівалент часто використовується для приєднання функціонализованого нуклеофілу до ненасичених карбонілів. Хіткок повідомив про чудові результати, використовуючи енолат літію енолату літію, в якому або кінетичні, або термодинамічні умови ефективно контролюють регіоселективність [12].

Під час нашого дослідження методології активації α -станнілового ефіру, ми знайшли новий підхід до регіоконтролю в реакції α,β -ненасичених кетонів з α -станніловим ефіром. α,β -ненасичених кетонів з α -станніловим етером як естерним енолятним еквівалентом. Спочатку досліджено добавки для реакції α -станнілового естеру з халконом. Спроба без добавок не призвела до реакції. Використання $\text{VF}_3\text{-OEt}_2$ як добавки взагалі не було ефективним. TiCl_4 забезпечив низький вихід 1,4-приєднання.

З іншого боку, додавання хлоротриметилсилану селективно дає сполуку (7) з практичними виходами, на які впливали використані розчинники. Нітрометан був розчинником вибору і давав єдиний продукт (7) з виходом 95%. На підставі цих результатів були розроблена реакційні системи з використанням α -станнілового естеру

для регіоселективного приєднання до α,β -ненасичених кетонів. Далі була досліджена загальність цієї регіоконтрольованої системи з використанням або $\text{SnCl}_2\text{-MeCN}$, або $\text{Me}_3\text{SiCl-MeNO}_2$ з різними типами енонам. Результати наведені в таблиці 1.

№	Енон	Добавка	Розчинник	Вихід, %	Відношення (7)/(8) сполука
(9)		SnCl_2	MeCN	63	99/1
		Me_3SiCl	MeNO ₂	95	1/99
(10)		SnCl_2	MeCN	91	99/1
		Me_3SiCl	MeNO ₂	92	1/99
(11)		SnCl_2	MeCN	80	99/1
		Me_3SiCl	MeNO ₂	59	45/54
(12)		SnCl_2	MeCN	23	99/1
		Me_3SiCl	MeNO ₂	83	5/95
(13)		SnCl_2	MeCN	50	99/1
		Me_3SiCl	MeNO ₂	90	1/99

Таблиця 1. Регіоконтроль за допомогою добавок.

Відмінний регіоконтроль спостерігався в реакції з фенілкетонем (10), який має алкільний замісник на кінці олефінового вуглецю (зв'язки 3 і 4). В реакції з алкіл кетонем (12) з використанням SnCl_2 , низький вихід у випадку 1,2-приєднання можна пояснити полімеризацією вихідного енону [11].

1.3. Реакція крос-сполучення Судзукі

Останнім часом реакція Судзукі-Міяура, більш відома як "реакція крос-сполучення Судзукі", є однією з найбільш корисних реакцій перехресного приєднання арил- або вінілборної кислоти або її ефірів до арил- або вінілгалогенідів, а також до різних реагентів, таких як алкени, алкіни, аміни, псевдогалогеніди, металоорганічних сполук тощо, що каталізуються комплексами Pd⁰[13-15]. Широко застосовується у виробництві олефінів (включаючи поліолефіни), стиролів та заміщених біфенілів є одними з поширених прикладів. Як правило, альтернативою борної кислоти є солі органотрифтороборатів які широко використовуються. Реакції перехресного приєднання Судзукі, каталізовані паладієм, є одними з найпотужніших і найбільш застосованих методів для утворення C-C зв'язку [16,17]. Реакція, зазвичай, проводиться в діапазоні температур 60-80°C з, відмінними результатами виходу. Незважаючи на наявність інших реакцій перехресного приєднання, таких як реакція Хека, реакція Стілле, реакція крос-сполучення Судзукі має певні переваги, такі як:

- 1) Більш м'які умови реакції.
- 2) Комерційна доступність різноманітних похідних борних кислот, які є екологічно безпечнішими, ніж інші металоорганічні реагенти, ніж інші металоорганічні реагенти.
- 3) Поводження з борвмісними побічними продуктами та їх видалення є простим у порівнянні з іншими металоорганічними реагентами, особливо у випадку великомасштабного синтезу продукту.

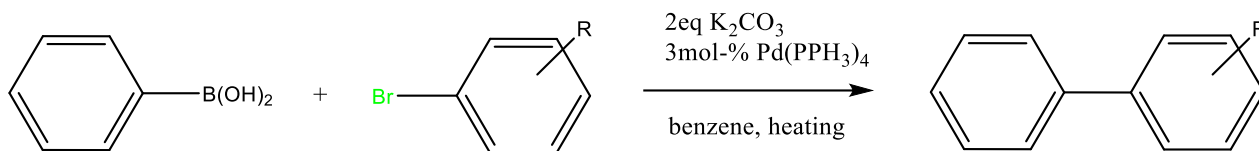


Схема 4. Приклад реакції крос-сполучення Судзукі.

На схемі 5 наведений основний і найбільш простий механізм реакції Судзукі може бути вивчений з використанням паладію як каталізатора. Першою стадією якого є окислювальне приєднання паладію до алкілгалогеніду (позначеного в механізмі як 2) з утворенням паладійорганічної сполуки(3), приєднання основи до реакції дає інтермедіат(4) шляхом трансметалізації [18], з боратним комплексом (6) утворюється органопаладієвий комплекс (8). Потім відновлювальним елімінуванням отримують бажаний продукт (9), а каталізатор (паладій) відновлюється. Цей тип механізму є різновидом гетерогенного каталізу.

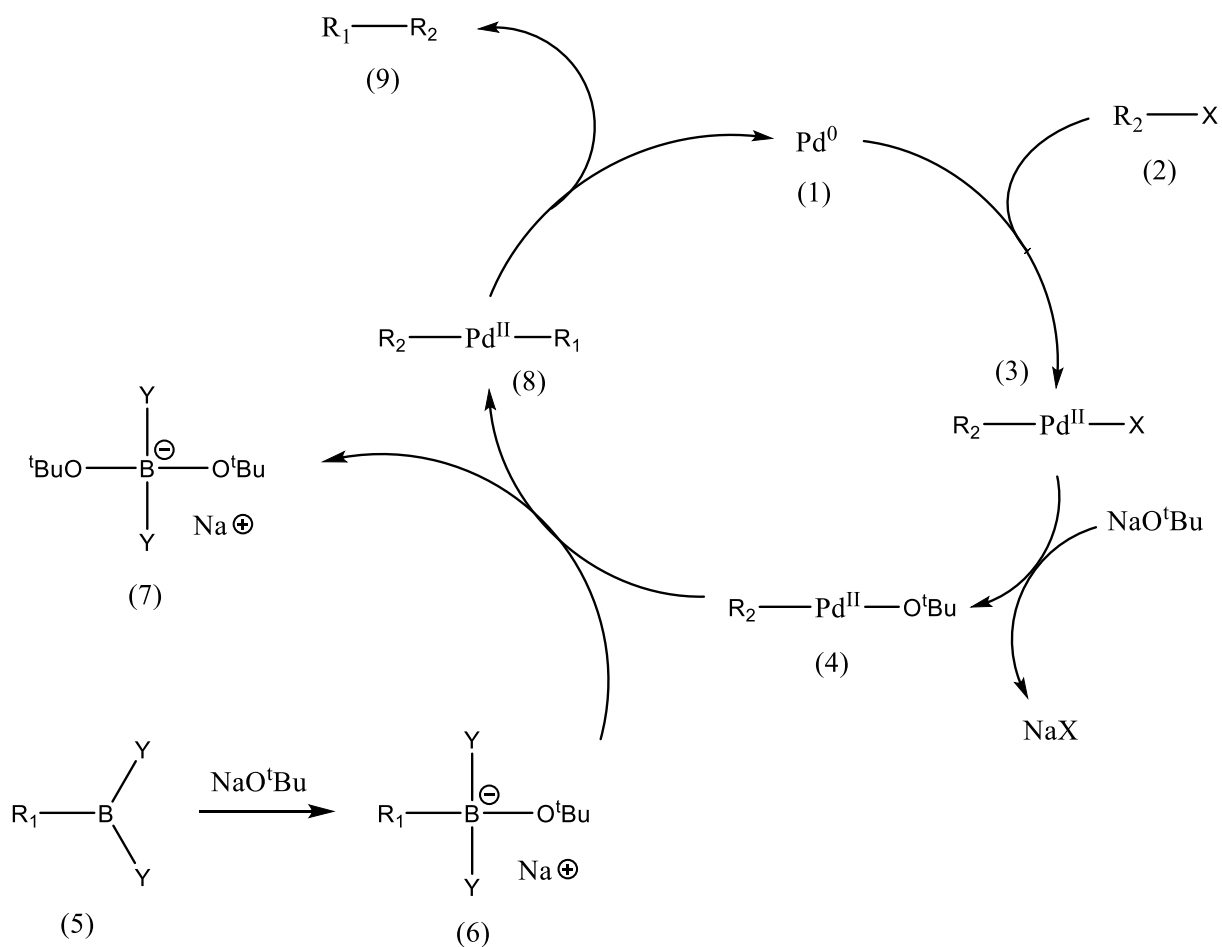
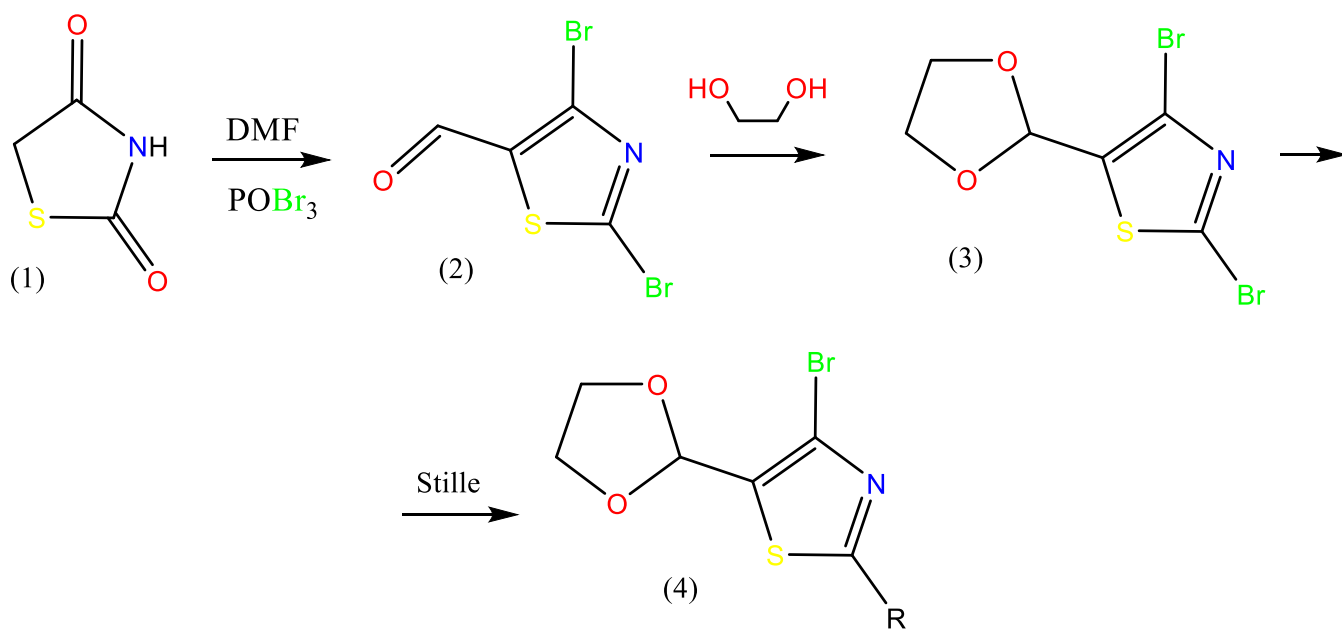


Схема 5. Механізм реакції крос-сполучення Судзукі.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Схема синтезу похідних 2,4-галоген-дизаміщеного-5-формілтіазолу за реакцією Стілле



4a R = (PYRIDIN-2-YL)

4b R = (1-METHYL-1H-1,2,3-TRIAZOL-5YL)

4c R = (4-THIAZOLYL)

Схема 6. Схема одержання ряду сполук за реакцією крос-сполучення Стілле.

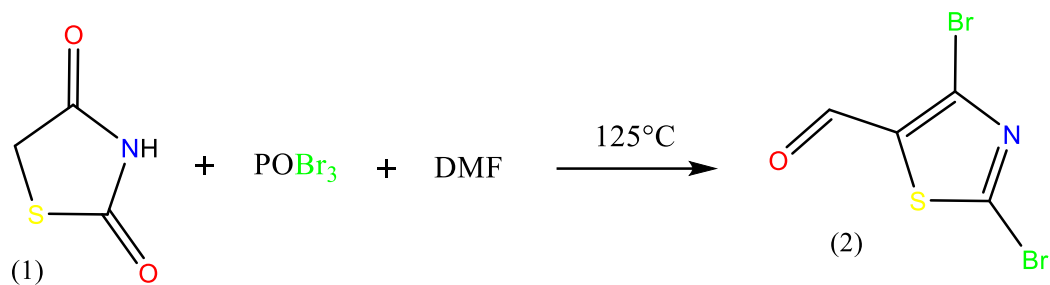


Схема 7. Схема синтезу 2,4-дібром-5-формілтїазолу.

35г(0,3моль) I змішують із 430г(1,5моль) II, перемішують, додають 79 мл III. Починаючи від температури 40°C реакційну суміш догрівають до температури в 70°C із кроком в 5°C. Після досягнення 70°C суміш гріють 1 годину, після чого температуру підіймають до 125°C і залишають перемішуватись на ніч. Продукт виділяють за допомогою перегонки з водяною парою. Вихід 25г(30,7%). $T_{пл} = 70^{\circ}\text{C}$.

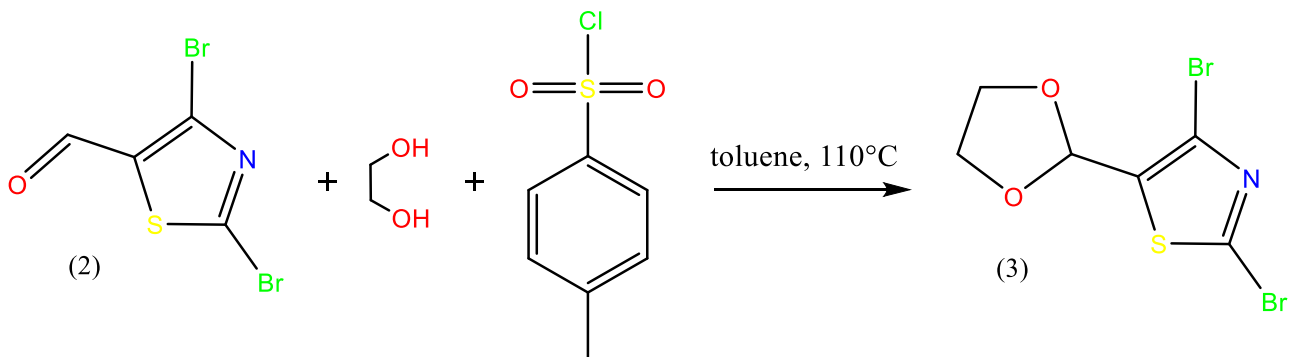
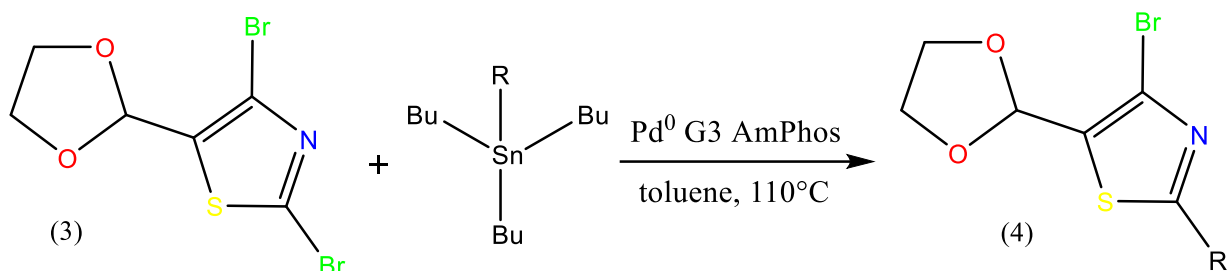


Схема 8. Схема синтезу 2,4-дібром-(1,3-діоксолан-2-іл)тіазолу.

25г(0,092) I розчиняють в толуолі, додають 17,11г(0,276моль) II та каталітичну кількість 1,75г(0,0092моль) III. Реакційну суміш гріють 36 годин за температурою 110°C. Розчинник видаляють на ротаційному випаровувачі, суміш розчиняють в метилтретбутиловому етері, тричі промивають насиченим розчином соди. Ефір видаляють на ротаційному випаровувачі, продукт промивають гексаном. Вихід 27,5г(95%). $T_{пл} = 80^{\circ}\text{C}$.

Сигнали ^1H ЯМР сполуки (3): 4.00-4.20(m, 4H); 6.05(s, 1H).



4a R = (PYRIDIN-2-YL)

4b R = (1-METHYL-1H-1,2,3-TRIAZOL-5YL)

4c R = (4-THIAZOLYL)

Схема 9. Схема синтезу похідних тіазолу за реакцією Стілле.

0,1г(0,32ммоль) I розчиняють у 5мл толуолу, додають 0,32ммоль II. Промивають аргоном, додають каталізатор (при використанні 2,4-дихлор вихідних також додається каталітична кількість йодиду міді), систему герметизують, промивають аргоном, нагрівають 48 годин за 110°C. Розчинник видаляють на ротаційному випаровувачі, очищають хроматографією гексан/етилацетат.

Вихід сполуки 4a (4-бромо-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(піридин-2-іл)тіазол) = 0,07г(70%).

Вихід сполуки 4b (4-бромо-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(1-метил-1,2,3-триазол-5-іл)тіазолу) = 0.067г(67%).

Вихід сполуки 4c (4-бромо-(1,3-діоксолан-2-іл)-2,4'-бітіазолу) = 0,072г(72%).

Сигнали ^1H ЯМР сполуки (4a): 4.00-4.20(m, 4H); 6.15(s, 1H); 7.33(t, 1H); 7.78(t, 1H); 8.15(d, 1H); 8.58(d, 1H).

Сигнали ^1H ЯМР сполуки (4b): 4.00-4.20(m, 4H); 4.40(s, 3H); 6.10(s, 1H); 8.00(s, 1H).

Сигнали ^1H ЯМР сполуки (4c): 4.00-4.20(m, 4H); 6.15(s, 1H); 8.08(s, 1H); 8.82(s, 1H).

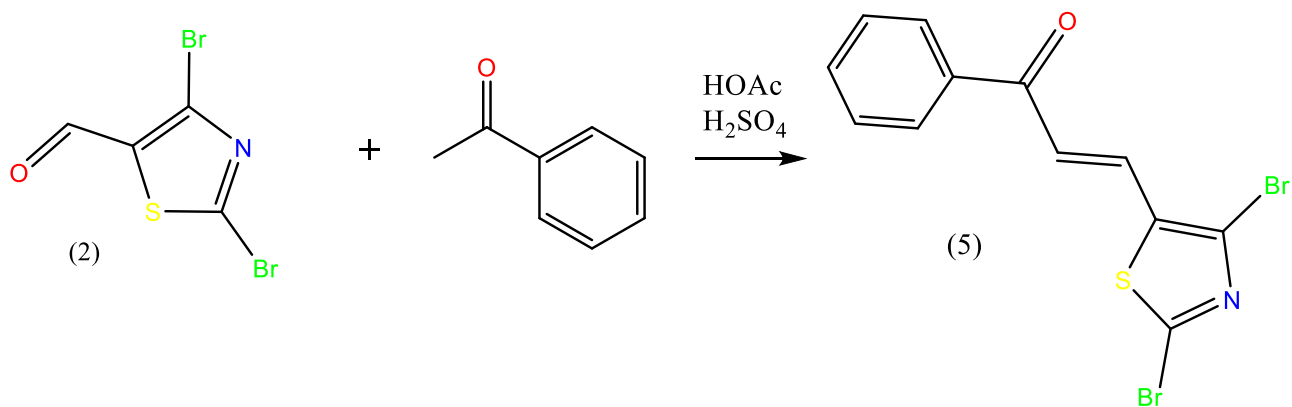


Схема 10. Схема синтезу 3-(2,4-дібромотіазол-5-іл)-1-фенілпроп-2-ен-1-ону.

5г(18,5 ммоль) I розчиняють в крижаній оцтовій кислоті, додають 2,22г(18,5 ммоль) II та 2,5 мл сірчаної кислоти(46 ммоль). Реакційну суміш перемішують 12 годин за температурою 60°C. Крижану оцтову кислоту видаляють на ротаційному випаровувачі, залишок заливають водою, фільтрують. Вихід = 90%. T_{пл} = 170°C.

Константи спінової взаємодії ЯМР ¹H сполуки (5):

¹H NMR (400 MHz,) δ 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 15.4 Hz, 0H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 15.4 Hz, 1H).

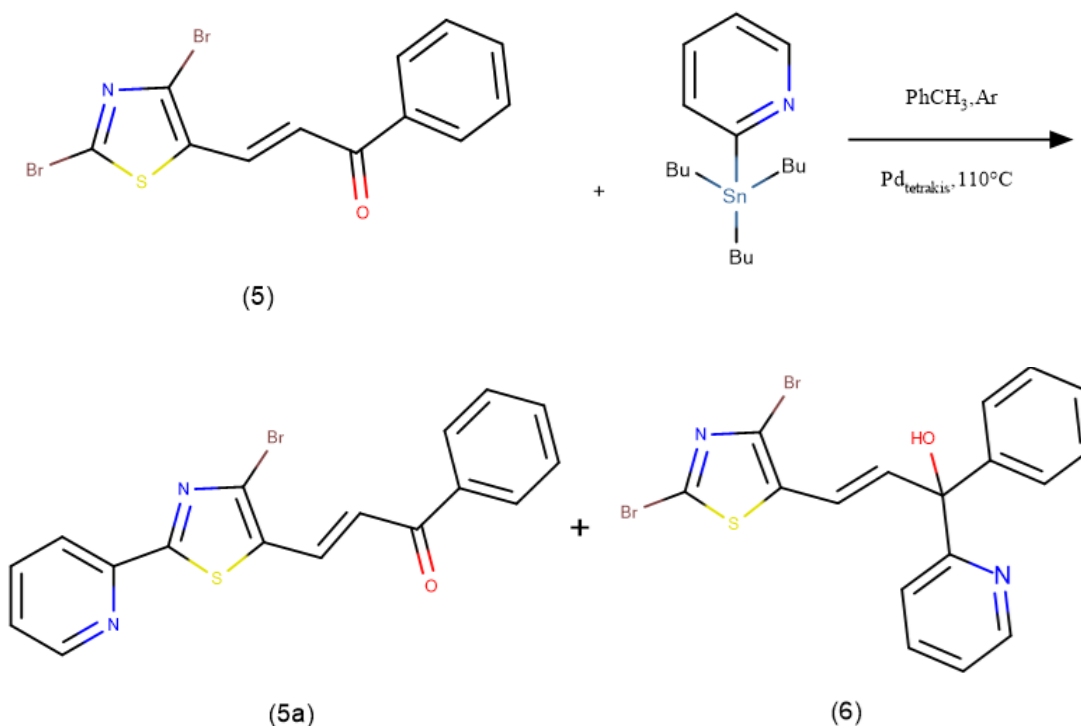


Схема 11. Схема перетворення за реакцією Стіллі проп-2-ен-1-она тіазольного ряду.

0,1г(0,32ммоль) I розчиняють у 5мл толуолу, додають 0,32 ммоль II. Промивають аргоном, додають каталізатор. В залежності від типу каталізатора буде різним співвідношення продукту та побічного продукту (таблиця 2). Систему герметизують, промивають аргоном, нагрівають 48 годин за 110°C . Розчинник видаляють на ротаційному випаровувачі, очищають хроматографією гексан/етилацетат.

Вихід сполуки 5a (3-(4-бromo-2-(піридин-2-іл)тіазол-5-іл)-1-фенілпроп-2-ен-1-ону) за умов використання каталізатору Pd G3 CataCXium A = 0,065г(65,2%).

Вихід сполуки 6 (4-бromo-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(1-метил-1,2,3-триазол-5-іл)тіазолу) за умов використання каталізатору Pd G3 DavePhos = 0.014г(14,55%).

Сигнали ^1H ЯМР сполуки (5a): ^1H NMR (400 MHz,) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.89 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 15.4 Hz, 2H)

Сигнали ^1H ЯМР сполуки (6): 6.65-6.73(d, 1H); 6.85-6.91(d, 1H); 7.30(m, 3H); 7.34(m, 2H); 7.38(m, 2H); 8.59(d, 1H).

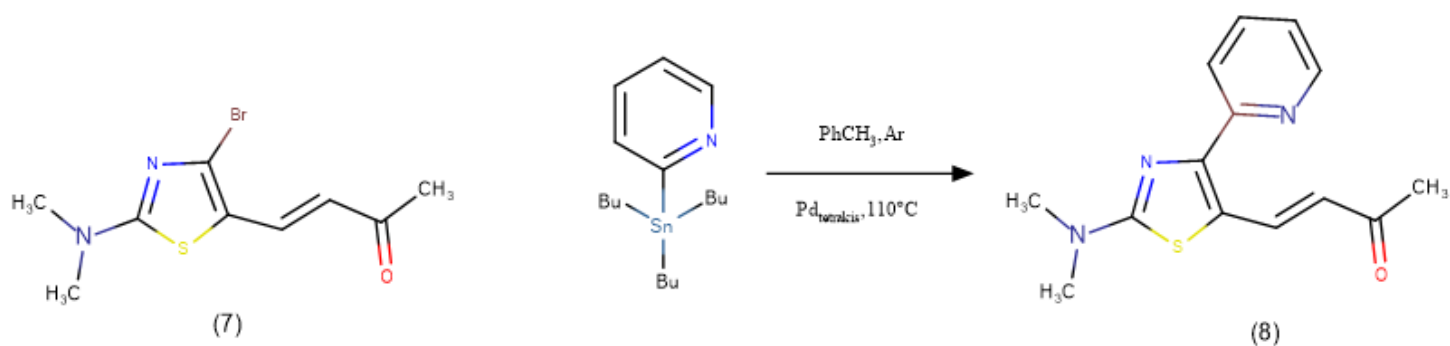


Схема 12. Схема перетворення за реакцією Стілле бут-3-ен-2-она тіазольного ряду.

0,15г(0,48ммоль) I розчиняють у 8мл толуолу, додають 0,48 ммоль II. Промивають аргоном, додають каталізатор, систему герметизують, промивають аргоном, нагрівають 48 годин за 110°C. Розчинник видаляють на ротаційному випаровувачі, очищають хроматографією гексан/етилацетат.

Вихід сполуки (8) (4-(2-(диметиламіно)-4-(піридин-2-іл)тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-ону) = 0,067г(66%).

Сигнали ^1H ЯМР сполуки (8): ^1H NMR (400 MHz,) δ 8.92 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.79 (td, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H).

2.2. Люмінесцентні властивості тiazолів

Люмінесцентні нітрогеновмісні гетероциклічні барвники є перспективними для аналізу токсичних неорганічних речовин у навколишньому середовищі завдяки їх високій чутливості і контрастному аналітичному сигналу, який формується за умов утворення комплексів з катіонами полівалентних металів. При цьому зміна кольору випромінювання при зв'язуванні цільових аналітів має більше значення у порівнянні зі зміною інтенсивності флуоресценції. Тiazольні та піридинові похідні часто використовуються як ліганди катіонів, а у поєднанні з 3-гідрокси-хромен-4-оновим фрагментом, в якому можливий внутрішньомолекулярний фотоперенос протона в електронно-збудженому стані, вони формують люмінесцентний барвник із реалізацією принципу ратіометричної флуоресцентної детекції.

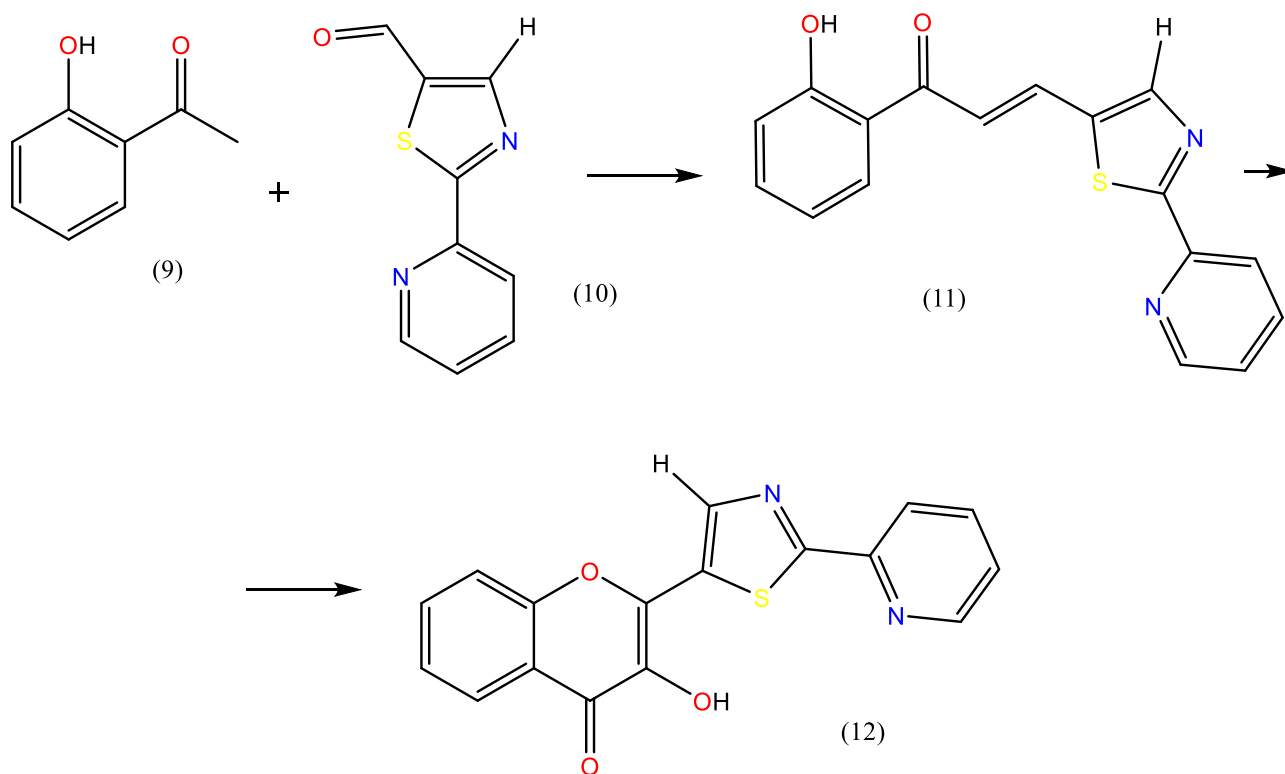


Схема 13. Синтез 3-гідрокси-2-[2-(2-піридил)тіазол-5-іл]хромен-4-ону.

На першій стадії синтезу 2-гідроксиацетофенон (9) в умовах лужного каталізу вводили в реакцію з 2-піридил-тіазол-5-карбальдегідом (10) з отриманням 1-(2-гідроксифеніл)-3-[2-(2-піридил)тіазол-5-іл]-проп-2-ен-1-ону (11). Далі одержаний напівпродукт в класичних умовах реакції Алгара-Фліна-Ямади із задовільним виходом перетворювався у цільову сполуку (12).

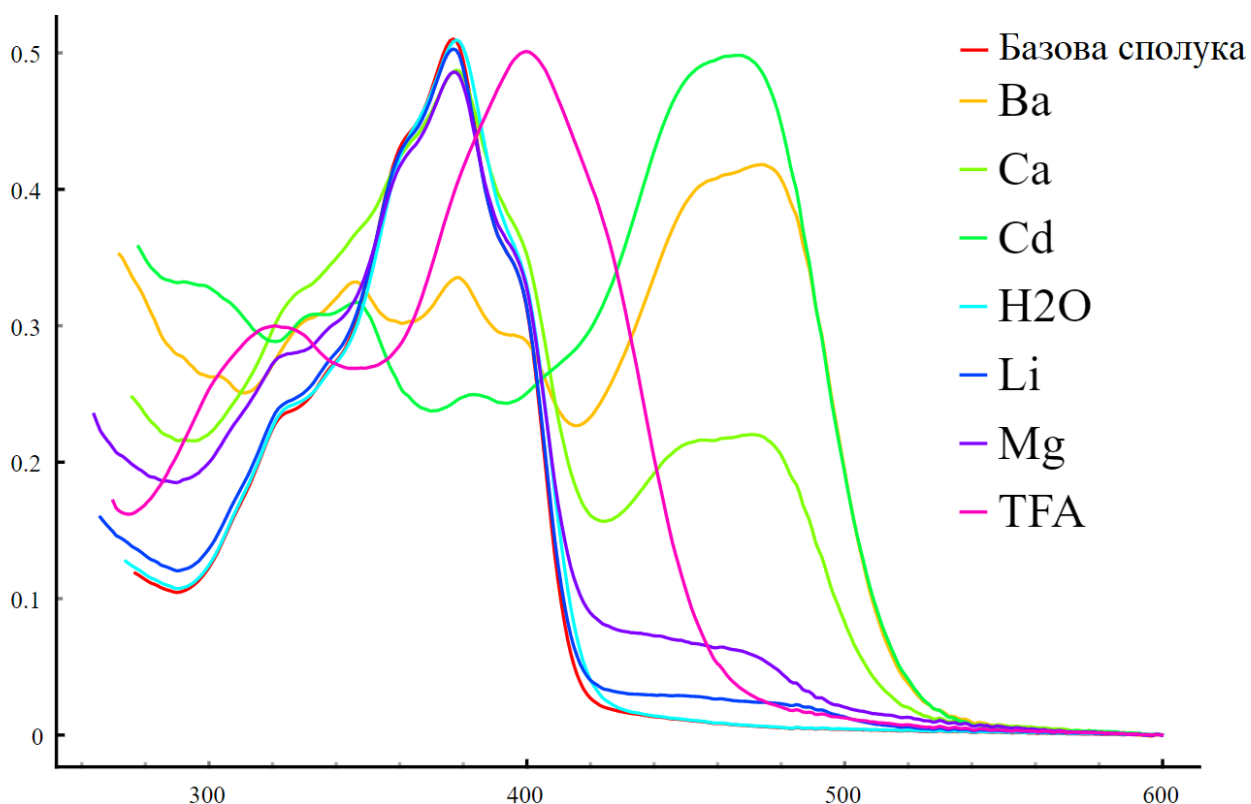


Рисунок 2.1 Спектри поглинання 3-гідрокси-2-[2-(2-піридил)тіазол-5-іл]хромен-4-ону та комплексів із металами в ацетонітрилі.

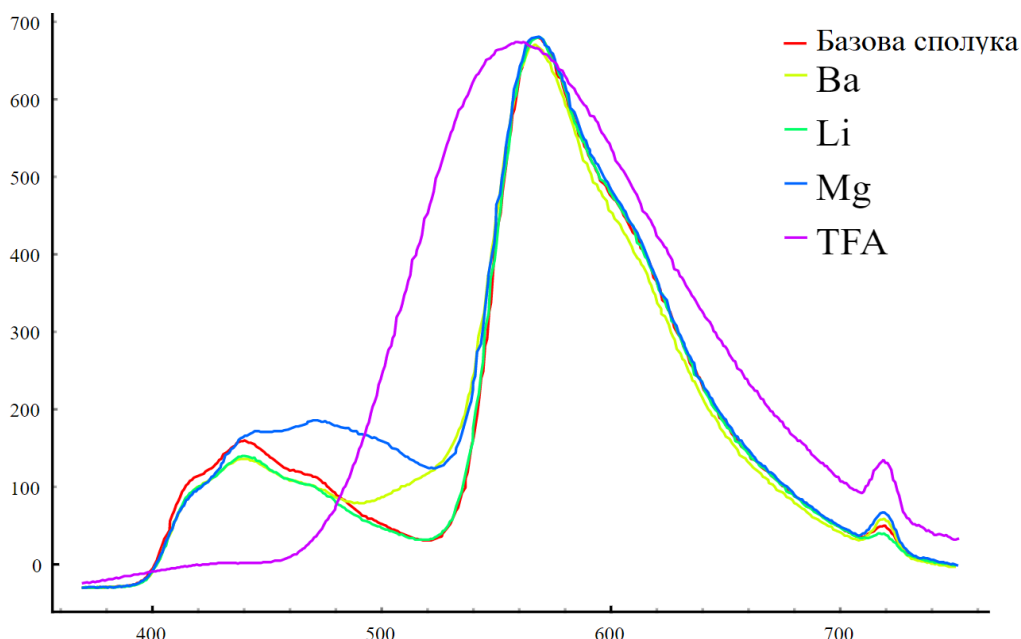


Рисунок 2.2 Спектри люмінесценції 3-гідрокси-2-[2-(2-піридил)тіазол-5-іл]хромен-4-ону та комплексів із металами в ацетонітрилі при збудженні на довжині хвилі в 360нм.

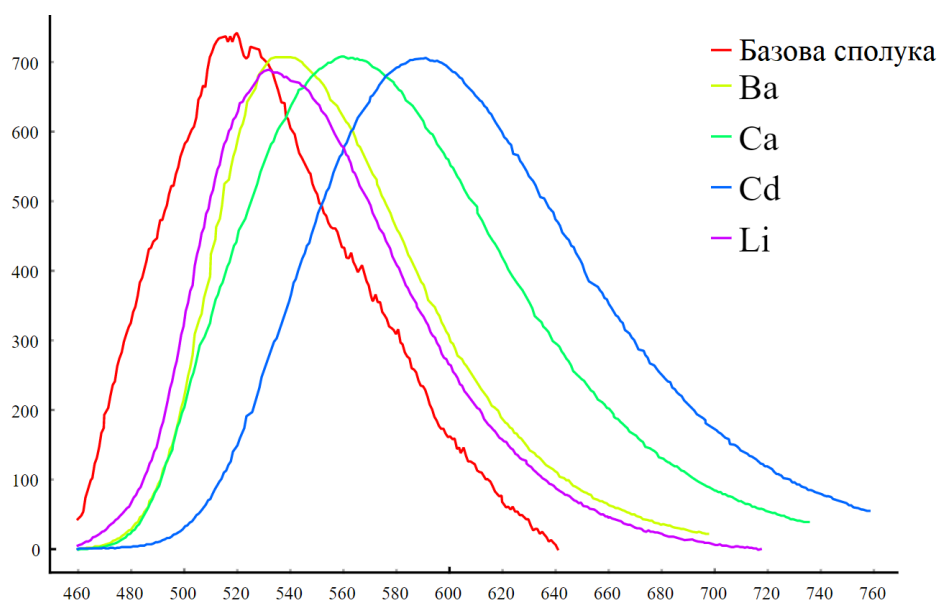


Рисунок 2.3 Спектри люмінесценції 3-гідрокси-2-[2-(2-піридил)тіазол-5-іл]хромен-4-ону та комплексів із металами в ацетонітрилі при збудженні на довжині хвилі в 450нм.

Виявлені суттєві спектральні прояви комплексоутворення з рядом металів, а саме з: Li, Ba, Ca, Cd. Довгохвильовий зсув смуги флуоресценції одержаних комплексів у значному ступені регулюється природою катіону, завдяки цьому відкривається можливість роздільного аналізу декількох металів у водних та водно-органічних розчинах.

Важливо зауважити, що більш сильні комплексоутворювальні властивості може виявляти тієнотіазольний фрагмент у парі з піридин-2-ілом в якості замісника в другому положенні. Найімовірніше ми зможемо спостерігати збільшення батохромного зсуву.

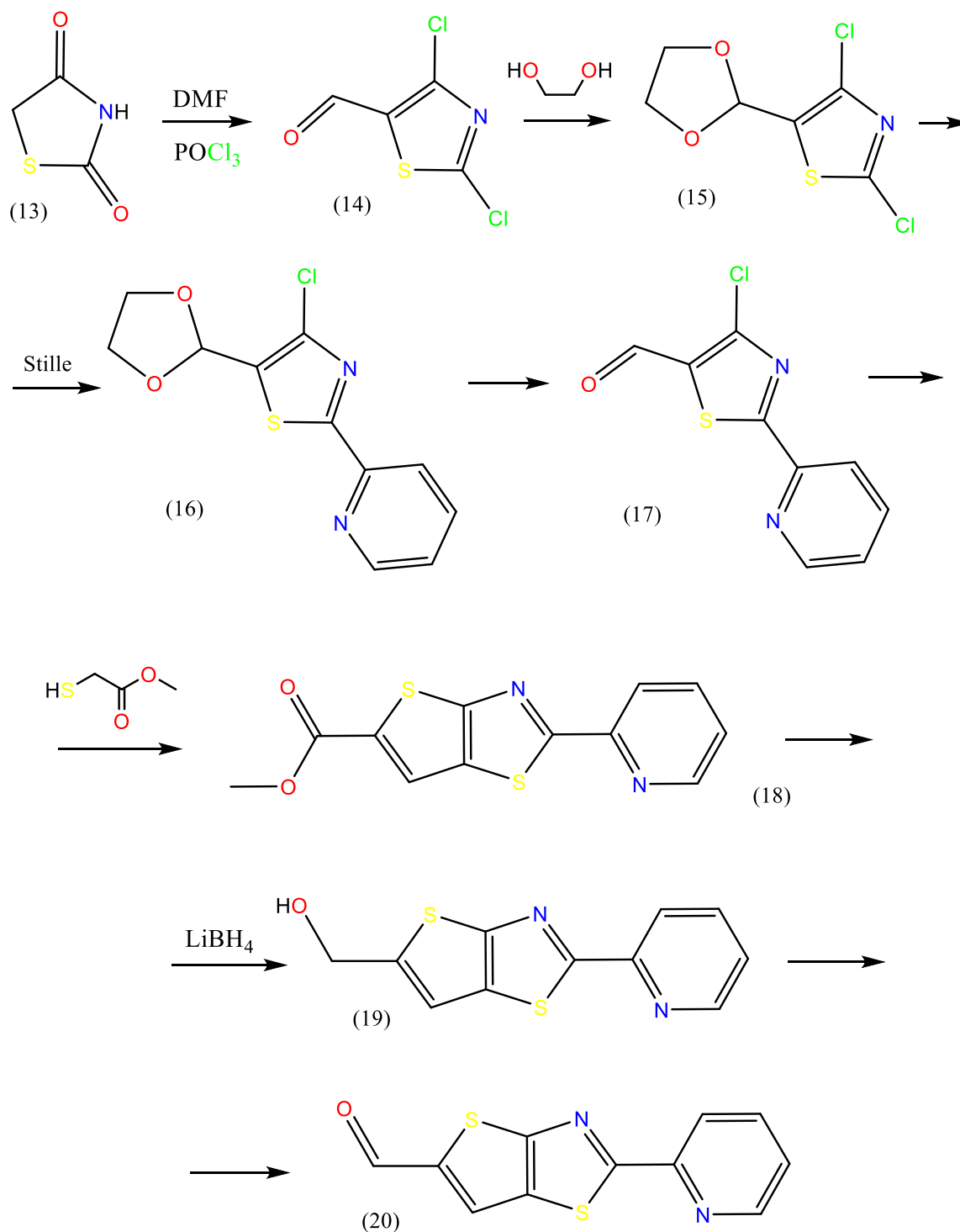


Схема 14. Синтез 2-(піридин-2-іл)тієнотіазол-5-карбальдегіду.

Саме через те, що для синтезу по *схемі 8* потрібен атом галогену в четвертому положенні тiazольного циклу сполуки (17) на попередній стадії ми пропонуємо застосовувати реакцію крос-сполучення Стілле, тому що загальний метод одержання 5-формілтiazолів не передбачає атом галогену в четвертому положенні.

2.3. Охорона праці

Загальні вимоги безпеки:

- 1) У лабораторії необхідно дотримуватися правил внутрішнього розпорядку.
- 2) Забороняється палити, вживати їжу, користуватися хімічним посудом для їжі або пиття, та зберігати продукти харчування в холодильниках і шафах з реактивами.
- 3) При роботі в хімічній лабораторії, співробітники та студенти повинні дотримуватися правил техніки безпеки, щоб не допускати нещасних випадків внаслідок теплових опіків, хімічних опіків, отруєнь токсичними речовинами, ураження електричним струмом, механічних поранень, порізів.
- 4) Робота в хімічній лабораторії проводиться в спецодезі з використанням індивідуальних засобів захисту (халат, гумові рукавички, окуляри захисні, респіратори).
- 5) Для забезпечення пожежо- та вибухобезпеки в хімічній лабораторії необхідно:
 - не допускати попадання горючих парів в атмосферу;
 - виключати можливість займання при випадковому займанні пожежо-вибухонебезпечних концентрацій парів;
 - заздалегідь вжити всіх можливих заходів, щоб наслідки аварії, якщо вона відбудеться, були мінімальними.
- 6) У кожній лабораторії повинна бути аптечка із засобами надання першої допомоги потерпілому: бинти стерильні, розчин йоду, 2%-ий розчин двовуглекислої соди, 5%-ий розчин лимонної кислоти, нашатирний спирт.
- 7) У хімічній лабораторії повинні працювати не менше двох осіб.
- 8) Забороняється нюхати і пробувати на смак різні невідомі речовини і розчини.
- 9) Всі роботи з шкідливими речовинами необхідно проводити під витяжною шафою при спущених рамках.
- 10) Працювати з їдкими та горючими рідинами тільки в захисних окулярах та гумових рукавичках.
- 11) Забороняється затягувати рідини в піпетки ротом.
- 12) Винні у порушенні інструкції залучаються до відповідальності відповідно до чинного законодавства

2.4. Обговорення результатів

Дигалогенпохідні тiazолу, які ми намагалися ввести в реакцію Сузукі з борпохідними, практично не виявляють істотної реакції. Крім того, вони можуть реагувати з естерами, однак навіть в такому випадку умови для отримання цільових продуктів з достатніми виходами ще не вдалося підібрати.

Тому реакцію Стілле була головним напрямком роботи. Першим етапом дослідження став вибір каталізатору. У цих реакціях стандартно використовуються $\text{Pd}(\text{Ph})_4$ і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Також ми спробували прекаталізатори Бучвальда Pd G3 і Pd G4 з різними лігандами оскільки вони показують відмінні результати в багатьох інших реакціях перехресного сполучення. Модельною взаємодією ми обрали реакцію між 3-(2,4-дибромтіазоліл)-1-феніл-пропеноном і 2-піридин-трибутилстаннаном через можливість порівняння реакційної здатності галогенів у положеннях 2 і 4 тiazольного циклу. В ході синтезу 3-(4-бромо-2-(піридин-2-іл)тіазол-5-іл)-1-фенілпроп-2-ен-1-ону, в випадку деяких каталізаторів, був виявлений побічний продукт, який було ідентифіковано, як моно-продукт приєднання по карбонільній групі пропенонового фрагменту. В ході цієї роботи було визначено найбільш придатні каталізатори для отримання як основного продукту (виділено зеленим), так і побічного (виділено жовтим) що відображено в таблиці *. При цьому продукту реакції по положенню 4 або обох положеннях не спостерігалось, окрім використання великої кількості каталізатора ~20 мол %.

№	Каталізатор	Вихід, %	Вихід побічного продукту, %
1	$\text{Pd}(\text{PPh})_4$	40	0
2	Pd G4 XantPhos	0,5	5
3	Pd G4 Sphos	1,3	7,15
4	Pd G3 DavePhos	24,25	14,55
5	Pd G3 CataCXium A	65,2	0
6	Pd G4 t-BuXphos	11,1	1,85

7	Pd G3 XantPhos	15,4	7,7
8	Pd G3 AmPhos	73,3	3,8
9	Pd G4 t-BuBrettPhos	13,3	3,42
10	Pd ₂ (dba) ₃	8,4	4,2
11	Pd G3 SPhos	30,8	5,7
12	Pd G3 Xphos	9,9	1,65
13	Pd G3 t-BuBrettPhos	26,4	6,6
14	Pd G4 Xphos	18	10,8
15	Pd G3 t-BuXphos	22,2	0

Таблиця 2. Виходи із різними каталізаторами.

Дуже цікава можливість отримання карбонільних груп у структурі таких сполук, оскільки вони містять дуже активний бром. Відповідно, це відкриває ще одну можливість для їх модифікації. Крім того, було показано, що арильні замісники можуть бути введені таким чином.

Наступним етапом була модифікація 2,4-дибром-5-формілтiazолу, однак це призвело до суміші побічних продуктів. Для його модифікації було вирішено використовувати ацетальний захист з етиленгліколем. Вже одержаний ацеталь був введений в реакцію Стілле, що дозволило отримати ряд продуктів з різними замісниками з достатніми виходами.

Т а останнім етапом роботи стала модифікація ще одного з похідних 5 форміл тiazолу а саме 4-(2'-диметиламіно-4'-хлор-тіазол-5')-іл бут-3-ен-2-ону. При цьому, незважаючи на те, що активність атома хлору в цій реакції, як відомо, нижча, ніж бром, реакція пройшла по 4 положенню тiazольного фрагмента з високим виходом, а побічних продуктів спостерігався. Цей факт підтверджує істотну різницю між тiazольним циклом в бутеноні, пропеноні та ацеталі.

Для підтвердження структур одержаних речовин було використано ¹H ЯМР-спектроскопію та МАС-спектрометрію.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовані карбонільні похідні тiazолу, а саме ацеталі, бутенони, пропенони вступають в реакцію крос-сполучення Стілле та утворюють відповідні продукти з виходами в 75-80 відсотків.
2. Для похідних 3-(2,4-дибромотiazол-5-іл)-1-фенілпроп-2-ен-1-ону реакція крос-сполучення протікає в залежності від кількості каталізатору, а саме при надлишку каталізатору сполучення відбувається і по другому і по четвертому положенню тiazольного циклу.
3. В умовах реакції Стілле, 3-(2,4-дибромотiazол-5-іл)-1-фенілпроп-2-ен-1-ону зі станатом, було ідентифіковано побічний продукт, який утворився в результаті приєднання по карбоксильній групі пропенового фрагменту. Найбільш високі виходи основної сполуки були за наявності двох каталізаторів Бучвальда третього покоління: PdG3 CataCXium A та PdG3 AmPhos.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- [1] Zablotskaya A., Segal I., Germane S., Shestakova I., Domracheva I., Nesterova A., Geronikaki A., Lukevics E. Silyl Modification of Biologically Active Compounds. 8. Trimethylsilyl Ethers of Hydroxyl-containing Thiazole Derivatives. *Chem. Het. Comp.* **2002**, 38, 859 – 866.
- [2] Rajan S., Hardik G., Thaker M., Tony G., Kamala K. V. Design, synthesis and characterization of novel 2-(2,4-disubstituted-thiazole-5-yl)-3-aryl-3H-quinazoline-4-one derivatives as inhibitors of NF- κ B and AP-1 mediated transcription activation and as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44(5), 2184 - 2189.
- [3] El-Subbagh H. I., Al-Obaid A. M. 2,4-Disubstituted thiazoles II. A novel class of anti-tumor agents, synthesis and biological evaluation, *Eur. J. Med. Chem* **1996**, 1017 - 1021.
- [4] Guay D. R. P. Cefdinir: An advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clin. Ther.* **2002**, 473 – 489.
- [5] Kempf D. J., Marsh K. C., Denissen J. F., McDonald E., Vasavanonda S., Flentge C. A., Green B. E., Fino L., Park C. H., Kong X. P. ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, 2484 - 2488.
- [6] Schneider C., Griss G., Hurnaus R., Kobinger W., Pichler L., Bauer R., Mierau J., Hinzen D., Schingnitz G. Eur. Patent 1986/186087B1.
- [7] Stille J. K., *Angew. Chem.* 1986, 98, 504 – 519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508 – 524.
- [8] Milstein D., Stille J. K. *Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636 – 3638.
- [9] Kosugi M., Fugami K.J. For a historical account of the Stille reaction. *Organomet. Chem.* **2002**, 653, 50 – 53.
- [10] Holzer B., Hoffmann R. W. A Grignard reagent with an asymmetric a carbon atom was shown to undergo the Kumada coupling in the presence of Pd⁰ or Ni⁰ catalysts with full retention of configuration. *Chem. Commun.* **2003**, 732 – 733.
- [11] Yasuda M., Matsukawa Y., Okamoto K., Sako T., Kitahara N., & Baba A. Highly regioselective addition of an ester enolate equivalent to α,β -unsaturated ketones: selective

formation of both isomers derived from 1,2- and 1,4-additions using α -stannyl ester with additives. *Chemical Communications*. **2000**, *21*, 2149–2150.

[12] Oare D. A. and Heathcock C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 157.

[13] Miyaura, Norio; Yamada, Kinji ; Suzuki, Akira (**1979**). A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1- alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters*. **1979**, *20* (36): 3437–3440.

[14] Miyaura, Norio; Suzuki, Akira. Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *Chem. Comm.* **1979**, *19*, 866–867.

[15] Miyaura, Norio; Suzuki, Akira. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews*. **1995**, *95* (7): 2457–2483.\

[16] Suzuki A. Organoboron compounds in new synthetic reactions. **1985**, *57* (12), 1749-1758.

[17] Makoto S., Norio M., Akira S. Cross-coupling reaction of alkyl- or arylboronic acid esters with organic halides induced by thallium(i) salts and palladium-catalyst. *Chemistry Letters*. **1989**, *18* (8), 1405-1408.

[18] Matos K., Soderquist J.A. Alkylboranes in the suzuki–miyaura coupling: Stereochemical and mechanistic studies. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (3), 461-470.

Додаток А

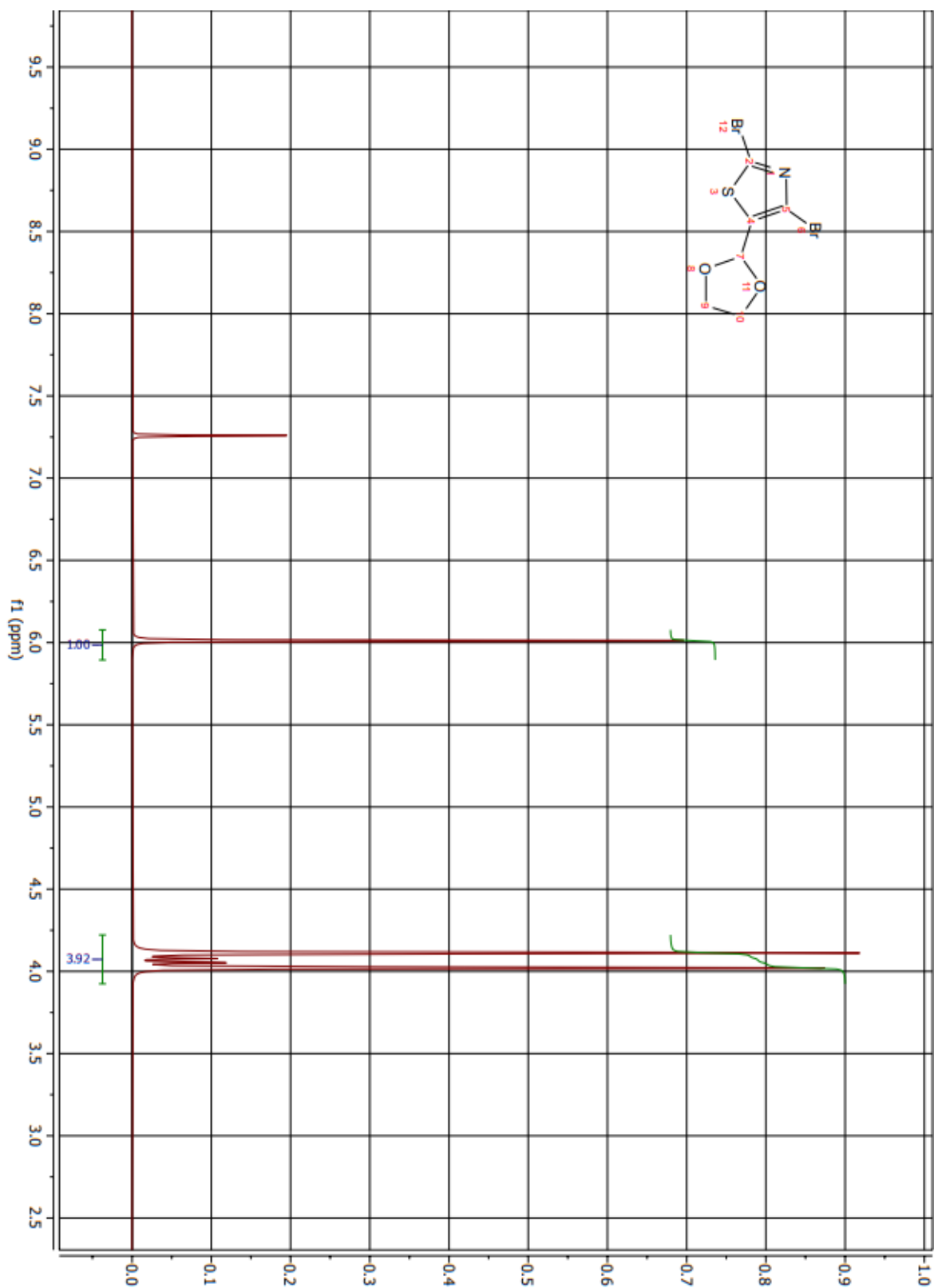


Рисунок 2.4 ЯМР-спектр 2,4-дибромо-(1,3-діоксолан-2-іл)тіазолу.

Додаток Б

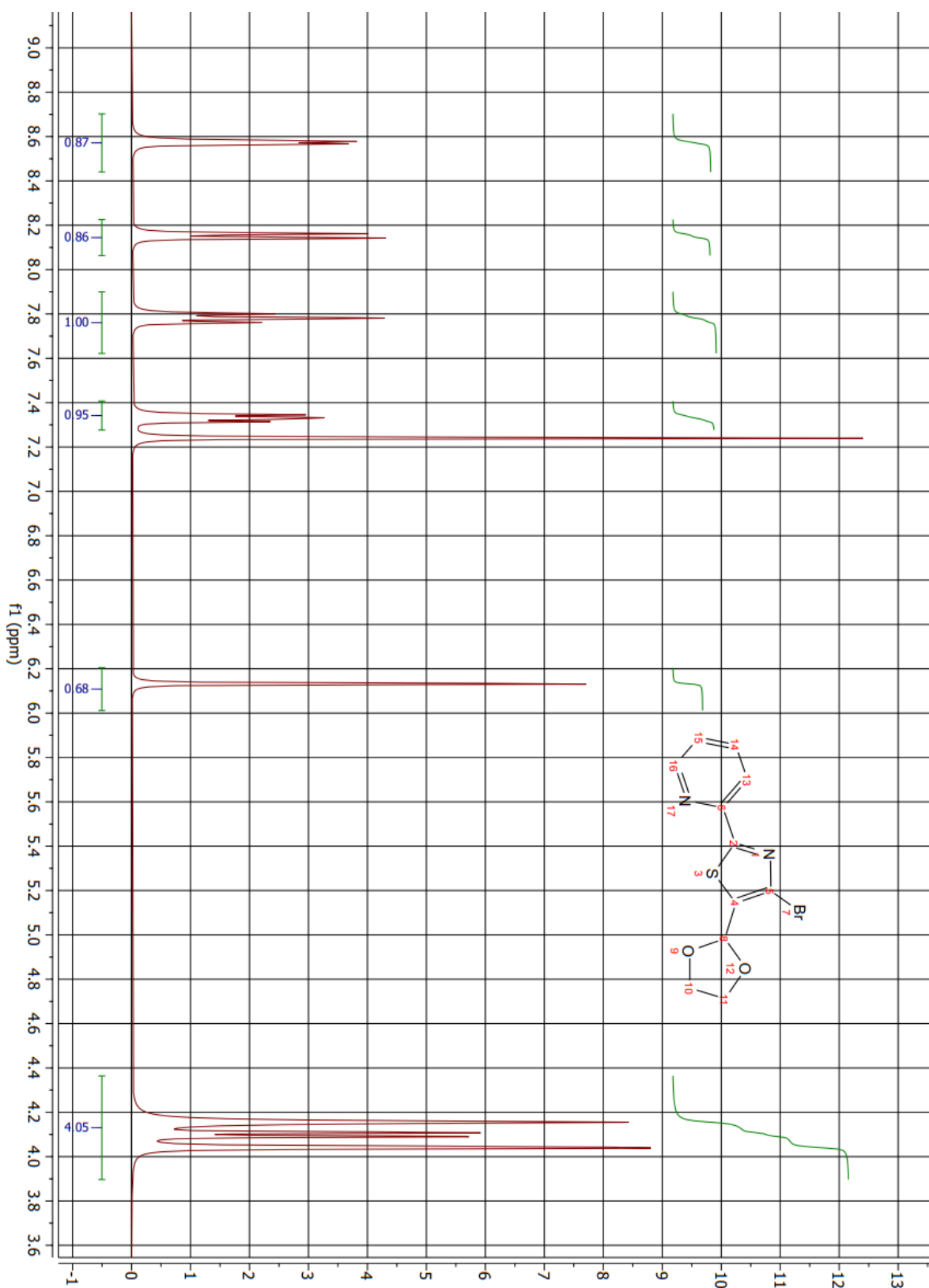


Рисунок 2.5 ЯМР-спектр 4-бromo-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(піридин-2-іл)тіазолу.

Додаток В

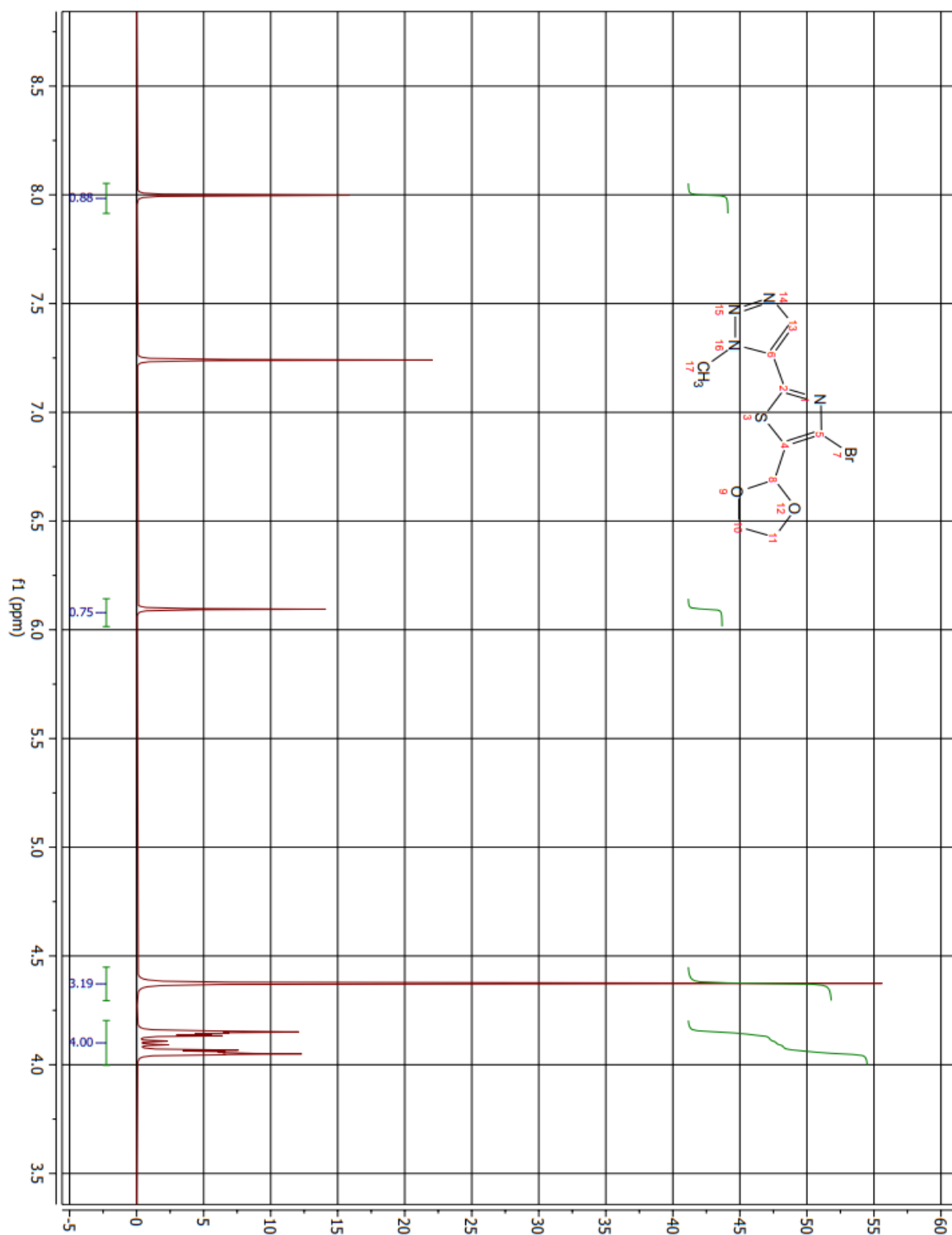


Рисунок 2.6 ЯМР-спектр 4-бромо-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(1-метил-1,2,3-триазол-5-іл)тіазолу.

Додаток Г

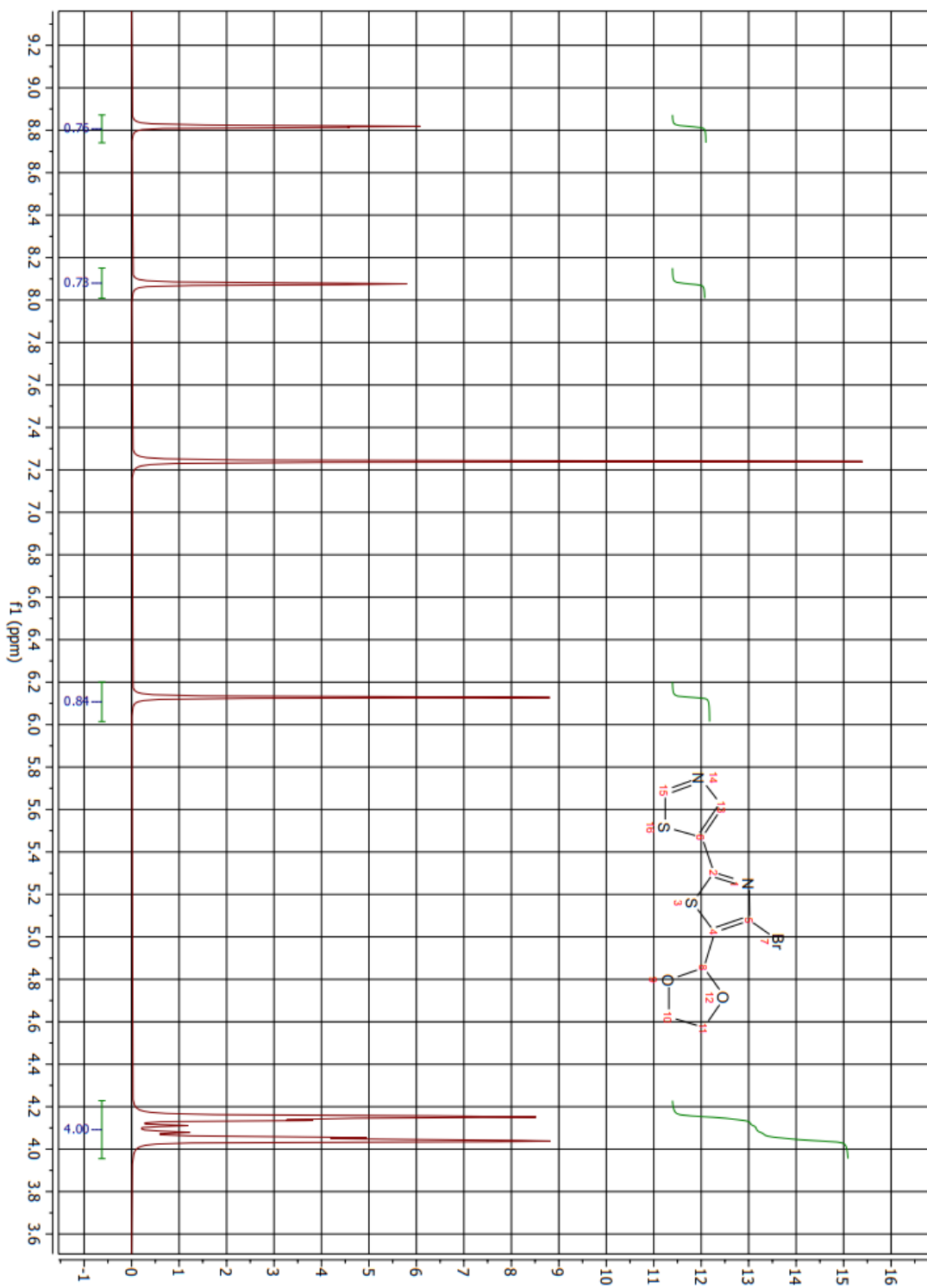


Рисунок 2.7 ЯМР-спектр 4-бромо-(1,3-діоксолан-2-іл)-2,4'-бітіазолу.

Додаток Г

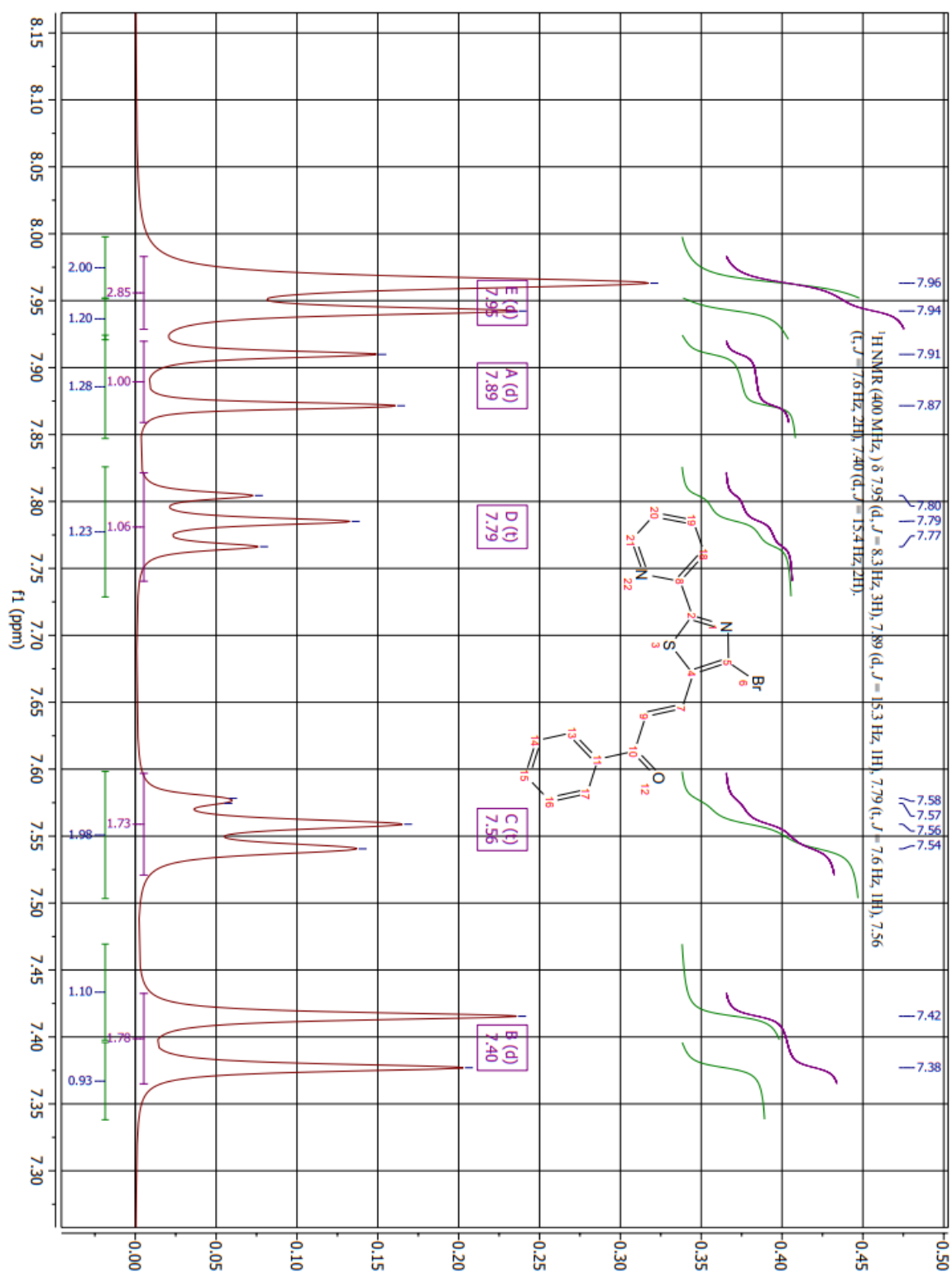


Рисунок 2.8 ЯМР-спектр 3-(4-бромо-2-(піридин-2-іл)тіазол-5-іл)-1-фенілпроп-2-ен-1-ону.

Додаток Д

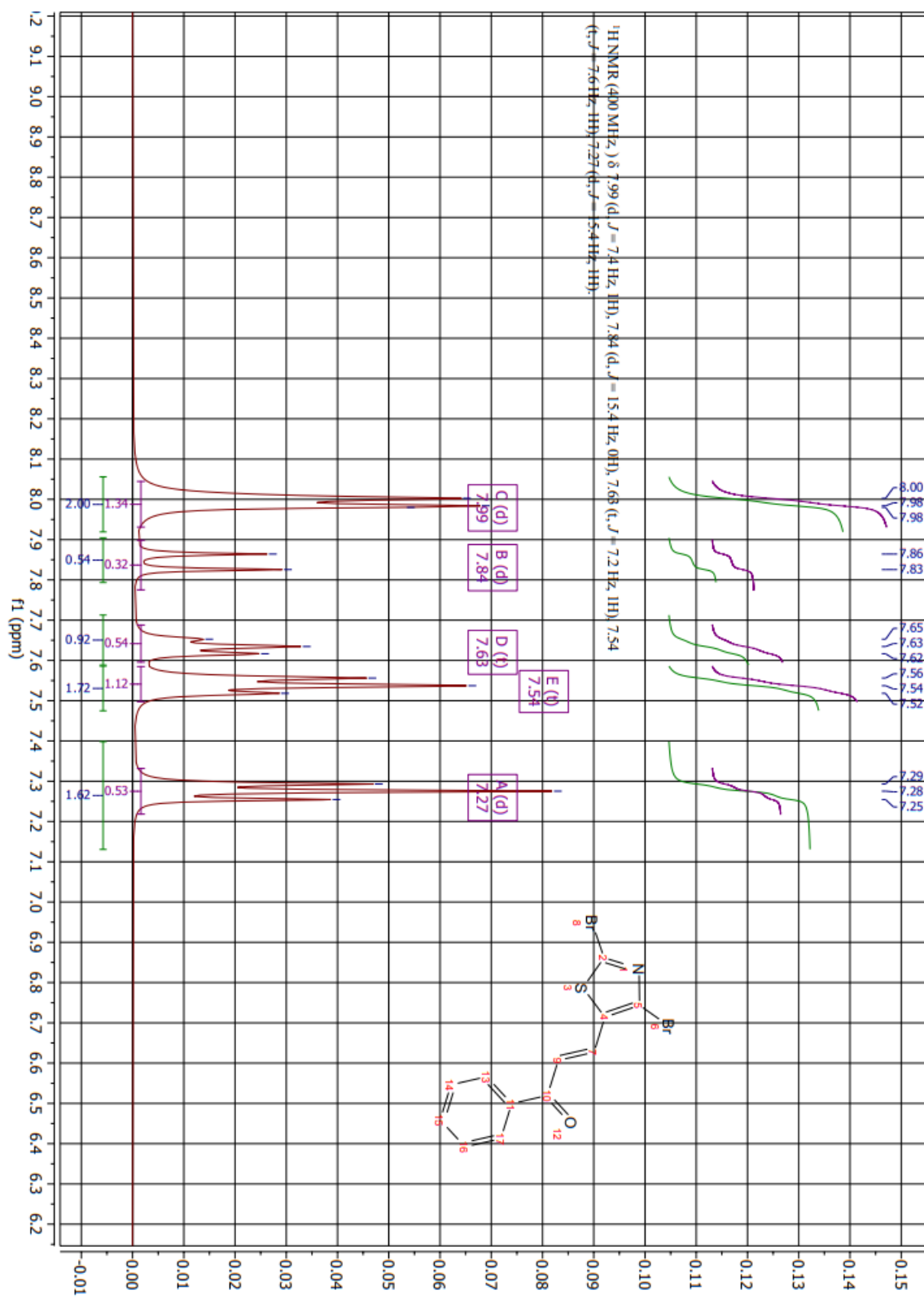


Рисунок 2.9 ЯМР-спектр 3-(2,4-дибромотіазол-5-іл)-1-фенілпроп-2-ен-1-ону.

Додаток Е

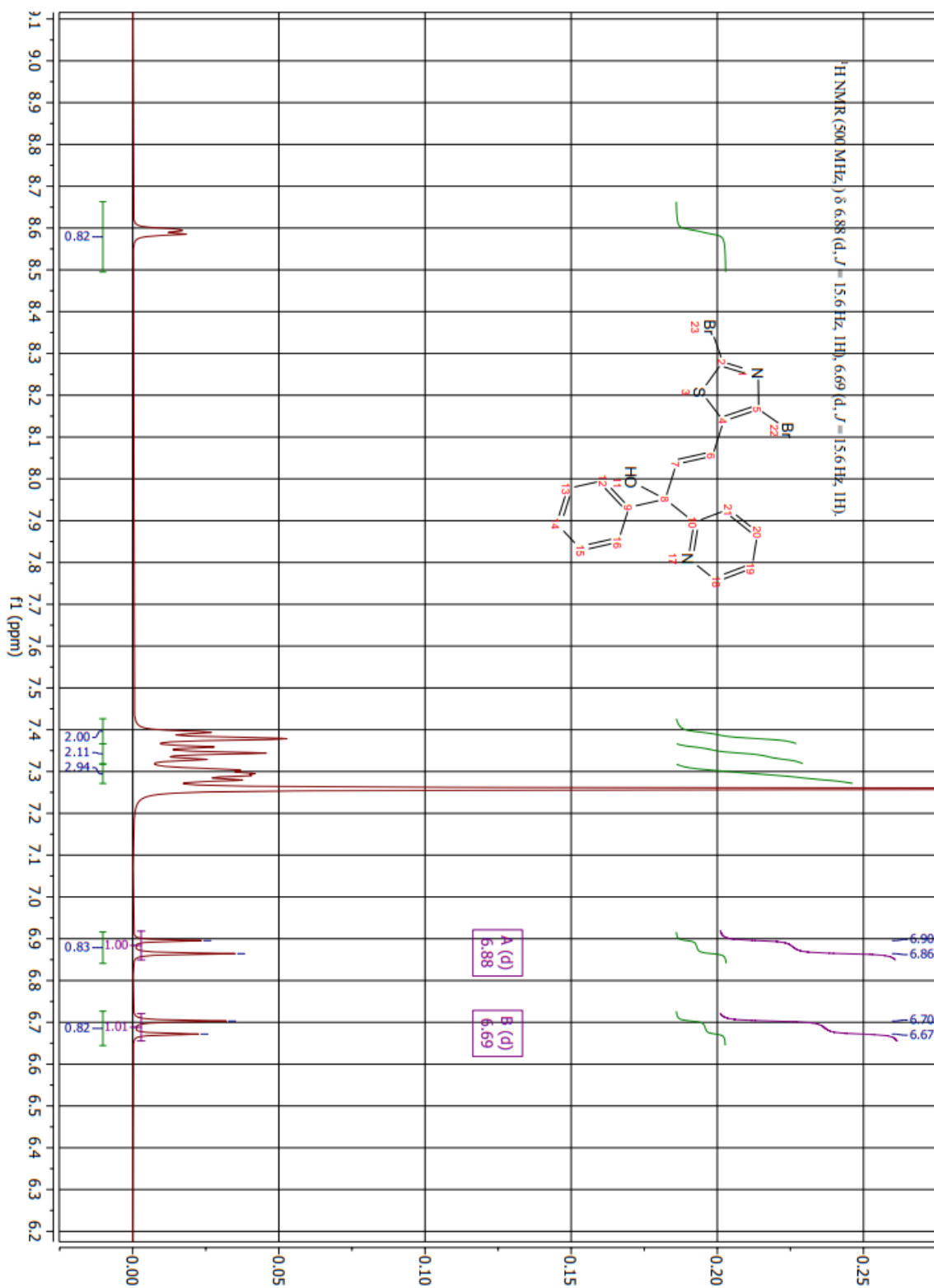


Рисунок 2.10 ЯМР-спектр 3-(2,4-дибромотіазол-5-іл)-1-феніл-1-(піридин-2-іл)проп-2-ен-1-олу.

Додаток Є

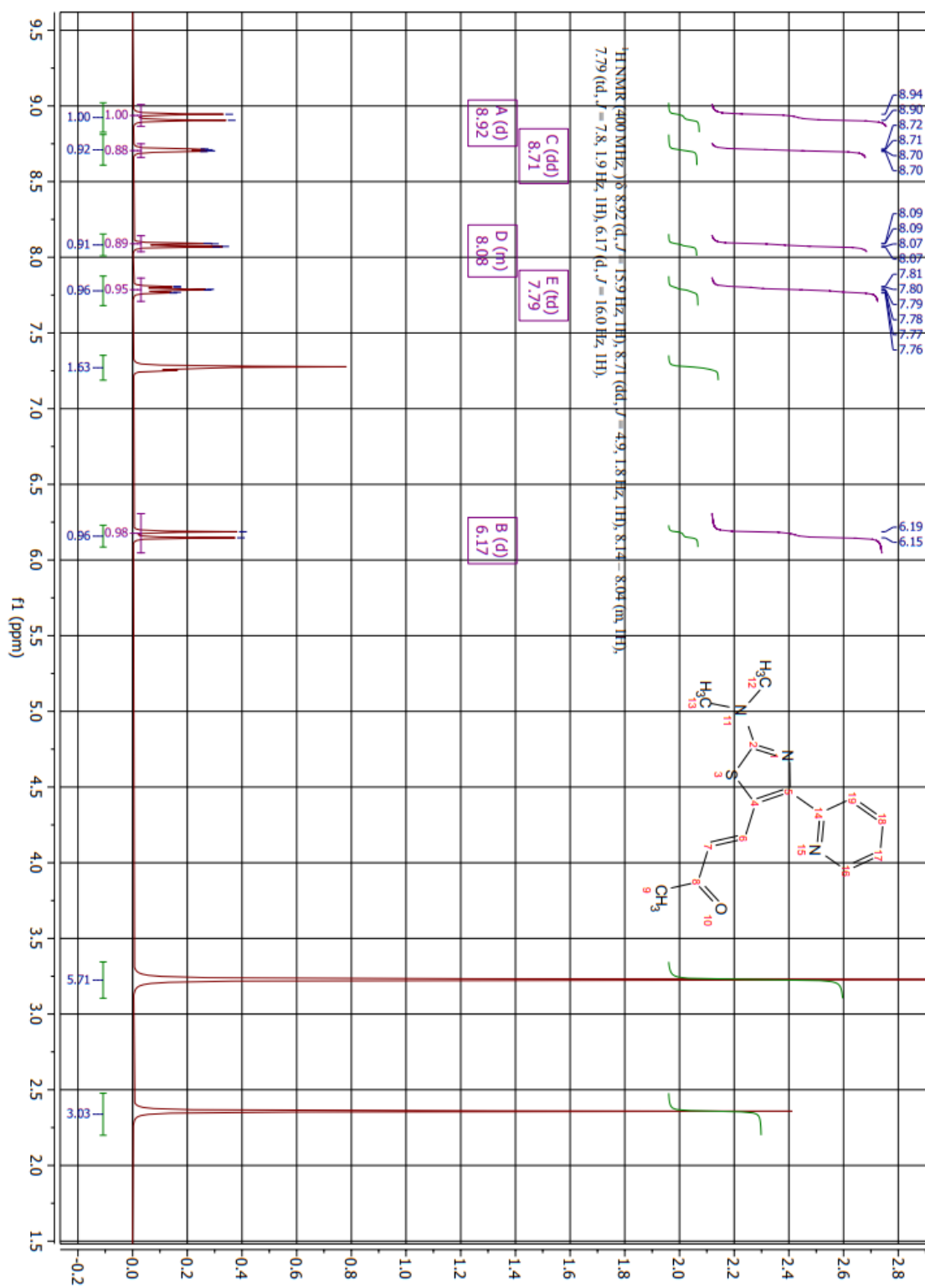


Рисунок 2.11 ЯМР-спектр 4-(2-(диметиламіно)-4-(піридин-2-іл)тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-ону.