

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

ВАЩЕЛЮК ОЛЬГА ІГОРІВНА

**СИНТЕЗ ТІАЗОЛОАНЕЛЬОВАНИХ ПРИМІДІНІВ
ТА СКРИНІНГ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ**

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник

Сливка Наталія Юріївна

доктор хім. наук, професор

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол №

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

Від _____ 2025р.

Завідувач кафедри

_____ проф. **Сливка Наталія Юріївна**

ЛУЦЬК 2025

АНОТАЦІЯ

Ващелюк О. І. Синтез тiazолоанельованих піримідинів та скринінг їх біологічної активності. Спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація». – Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк 2025 р.

Дана кваліфікаційна робота присвячена синтезу та первинному скринінгу біологічної активності нових арилідензаміщених тiazоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-онів.

В ході досліджень було синтезовано нові ариліденові похідні тiazоло[3,2-*a*]піримідину з різними замісниками. Синтез здійснювався шляхом реакцій циклоконденсації тiazолопіримідину з ароматичними альдегідами. Структури сполук було ідентифіковано за допомогою спектрального аналізу ЯМР-спектроскопія на ^1H та ^{13}C . В ході досліджень було проведено первинний скринінг синтезованих сполук на наявність антиоксидантної активності за допомогою методу інгібування радикалів DPPH. Було встановлено, що 2-арилідензаміщених тiazоло[3,2-*a*]піримідинів здатні інгібувати 49,8-50,4% радикалів, серед яких найбільший показник отримала (*Z*)-4-((3-оксо-6,7-дигідро-5*H*-тiazоло[3,2-*a*]піримідин-2(3*H*)-іліден)метил)бензойна кислота.

Ці результати є важливим кроком, що дозволяє продовжити вивчення синтезованих сполук та оцінити їхню здатність стати новими лікарськими препаратами.

Ключові слова: тiazоло[3,2-*a*]піримідин, циклоконденсація, антиоксидантна активність, DPPH, ЯМР-спектроскопія.

SUMMARY

O. Vashcheliuk. Synthesis of thiazoloanelated pyrimidines and screening of their biological activity. Specialty I8 “Pharmacy, industrial pharmacy.” - Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2025.

This qualification work is devoted to the synthesis and primary screening of the biological activity of new arylidene-substituted thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-3(2*H*)-ones.

New arylidene derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine with different substituents were synthesized in the course of the study. The synthesis was carried out by the cyclocondensation reactions of thiazolopyrimidine with aromatic aldehydes. The structures of the compounds were identified by spectral analysis (¹H and ¹³C NMR spectroscopy). The primary screening of the synthesized compounds for the presence of antioxidant activity using the DPPH radical inhibition method was carried out. It was found that 2-arylidene-substituted thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines are able to inhibit 49.8-50.4% of radicals, among which the highest index was obtained by (*Z*)-4-((3-oxo-6,7-dihydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-2(3*H*)-ylidene)methyl)-benzoic acid, 2.5b.

These results are an important step that allows us to continue the study of the synthesized compounds and evaluate their ability to become new drugs.

Keywords: thiazoloanilized imidazoles, pyrimidines, cyclocondensation, antioxidant activity, DPPH, NMR spectroscopy.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[2,1- <i>b</i>] ПІРИМІДИНОВИХ СКАФOLDІВ.....	8
(літературний огляд).....	8
1.1 Методи синтезу 5 <i>H</i> -тіазоло[3,2- <i>a</i>]піримідин-5-онів та їх похідних.....	8
1.2 Аналіз протигрибкової, протимікробної та противірусної активності тіазоло [3,2- <i>a</i>]піримідинів.....	21
РОЗДІЛ 2. ОДЕРЖАННЯ 2-АРИЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛО[3,2- <i>a</i>] ПІРИМІДИНІВ ТА СКРИНІНГ ЇХНЬОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ (обговорення результатів).....	25
2.1 Синтез 2-арилідензаміщених тіазоло [3,2- <i>a</i>]піримідинів.....	25
2.2 Дослідження антиоксидантної активності 2-арилідензаміщених тіазоло- [3,2- <i>a</i>]піримідинів.....	34
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	36
ВИСНОВКИ.....	39
ЛІТЕРАТУРА.....	40
ДОДАТОК А.....	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

MW – молекулярна маса

AcOH – оцтова кислота

Me – метильна група

Et/EtOH – етанол

m-CPBA – м-хлоронадбензойна кислота

DMF – диметилформаїд

PhNCS – фенїлізотїоціан

TEA/ Et₃N – трїетиламїн

MSCl – метансульфонїлхлорид

t-Bu – трет-бутил

HNMe₂- диметиламїн

DPPH – 2,2-дифенїл-1-пїкрилгїдразил

Спектр ЯМР (¹H) – спектр ядерного магнїтного резонансу на ядрах ¹H

Спектр ЯМР (¹³C) - спектр ядерного магнїтного резонансу на ядрах ¹³C

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні тiazолопіримідини залишаються одними з найактуальніших об'єктів досліджень у галузі фармацевтичної хімії. Наприклад, одна з похідних цієї групи сполук — ританстерин — була описана в науковій літературі як селективний антагоніст серотонінових рецепторів [1]. Для синтезу необхідного конденсованого гетероциклу можуть бути використані реакції доміноалкілювання-циклізації між пропаргілбромідами та тіосечовинами. Застосування цього методу дозволило отримати 5*H*-тіазоло[3,2-*d*]піримідин-5-они загальної структури. Отримані сполуки становлять інтерес для розробки нових лікарських засобів, оскільки є біциклічними аналогами 2-амінотіазолів, які вже продемонстрували ефективність при лікуванні виразкових та запальних захворювань шляхом перорального застосування [2].

Тіазольні та піримідинові цикли є ключовими елементами багатьох біологічно активних сполук. Особливо піримідиновмісні гетероцикли широко застосовуються в різних біологічних і терапевтичних сферах.

Завдяки своїм перспективним противірусним, антибактеріальним, проти СНІД та антиноцицептивним властивостям, бензо- та гетероконденсовані піримідини викликають значний інтерес [3].

Крім того, конденсовані піримідини виступають як селективні інгібітори множинної лікарської стійкості. Враховуючи ключову роль конденсованих піримідинових антифолатів у протипухлинній терапії, метаболізм фолатів залишається важливою мішенню для хіміотерапії раку [4].

Мета і задачі дослідження. Основною метою даної кваліфікаційної роботи є проведення скринінгу антиоксидантних властивостей вперше синтезованих похідних імідазоанельованих піримідинів, застосовуючи метод інгібування радикалів DPPH.

Предмети дослідження: Реакції циклоконденсації, ЯМР-спектроскопія на ядрах ^1H та ^{13}C , скринінг антиоксидантної активності методом інгібування радикалів DPPH.

Об'єкти дослідження: новосинтезовані (Z)-2-(4-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-он; (Z)-4-((3-оксо-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-2(3*H*)-іліден)метил)бензойна кислота; (Z)-2-(2,5-диметоксибензиліден)-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-он.

Елементи наукової новизни: вперше синтезовані нові ариліденові похідні тіазоло[3,2-*a*]піримідинону з використанням реакції конденсації тіазолопіримідину з ароматичними замісниками. Запропонований синтетичний метод синтезу забезпечує високі виходи цільових сполук та демонструє широкі можливості варіації замісників у різних положеннях гетероциклу, що відкриває перспективи для створення нових біологічно активних молекул. Наявність антиоксидантної дії в новосинтезованих сполуках була підтверджена за допомогою методу інгібування радикалів DPPH. Це означає, що ці сполуки здатні нейтралізувати стабільний вільний радикал DPPH, що є індикатором їхнього потенціалу як антиоксидантів. Вища здатність до інгібування радикалу DPPH вказує на сильніші антиоксидантні властивості сполук.

Апробації результатів та публікацій: результати роботи були представлені на 85 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (м.Запоріжжя, 2025).

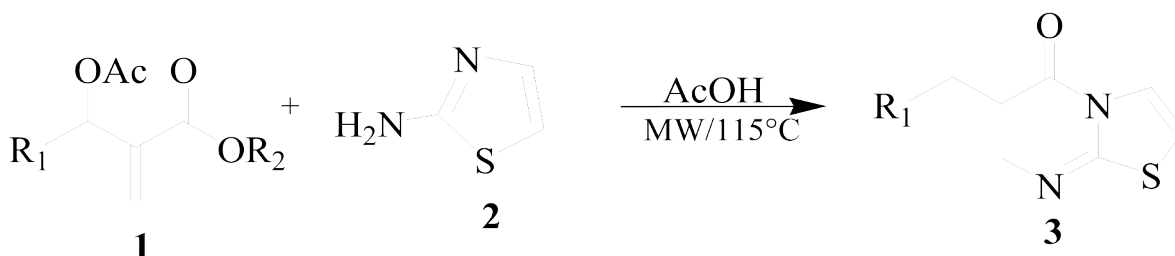
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[2,1-*b*] ПІРИМІДИНОВИХ СКАФОЛДІВ

(літературний огляд)

1.1 Методи синтезу 5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-онів та їх похідних

Одним з методів одержання 5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-онів **3** була взаємодія ацетату аддукту **1** з 2-амінотіазолом **2** за методом Бейліса-Хіллмана при 115 °C протягом 3-6 годин в умовах, що не містять розчинників [5]. Цей метод дозволив отримати сполуки за значно коротший час реакції, а також з вищими виходами (схема 1.1), особливо для тих субстратів, де R₁ є гетероарильною або алкільною групою або ж R₂ – це етильна група.

Схема 1.1



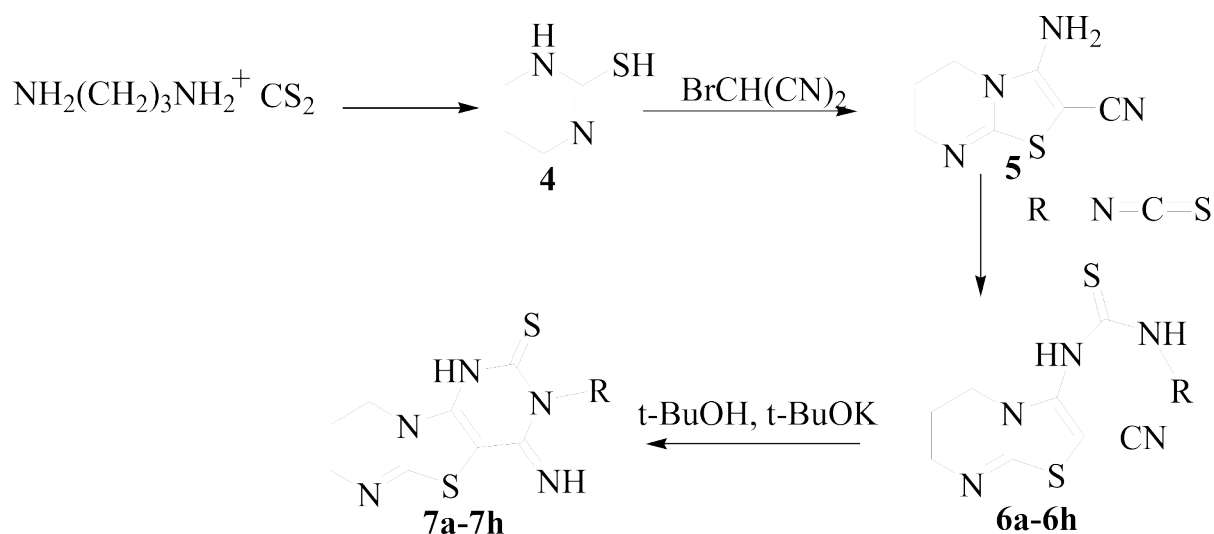
1. R₁= Ph, Ph, 2-ClC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-тіофеніл, ізопентил

2. R₂= Me, Et, Et, Me, Me, Me

У роботі [6] було використано метод синтезу одержання похідних тіазоло[3,2-*a*]піримідинів за простою методикою. Сполука **4** реагує з бромалонітрилом в етанолі в присутності гідроксиду натрію за кімнатної температури з утворенням тіазоло[3,2-*a*] піримідину **5** з виходом 45% (схема 1.2). З вищезгаданої сполуки **5**, легко синтезовані з тіазолопіримідину шляхом обробки відповідними ізотіоціанатами в сухому ацетонітрилі в присутності триетиламіну було отримано відповідні піримідотіазоліл-*N*-фенілтіосечовини похідні **6a-h** як потенційні проміжні продукти для наступної стадії синтезу. При нагріванні

сполук **6a-h** в *n*-бутанолі/калій *n*-бутоксиді при температурі зворотного потоку відбувається закриття кільця з утворенням тіазолодипіримідинів **7a-h** з помірними виходами.

Схема 1.2

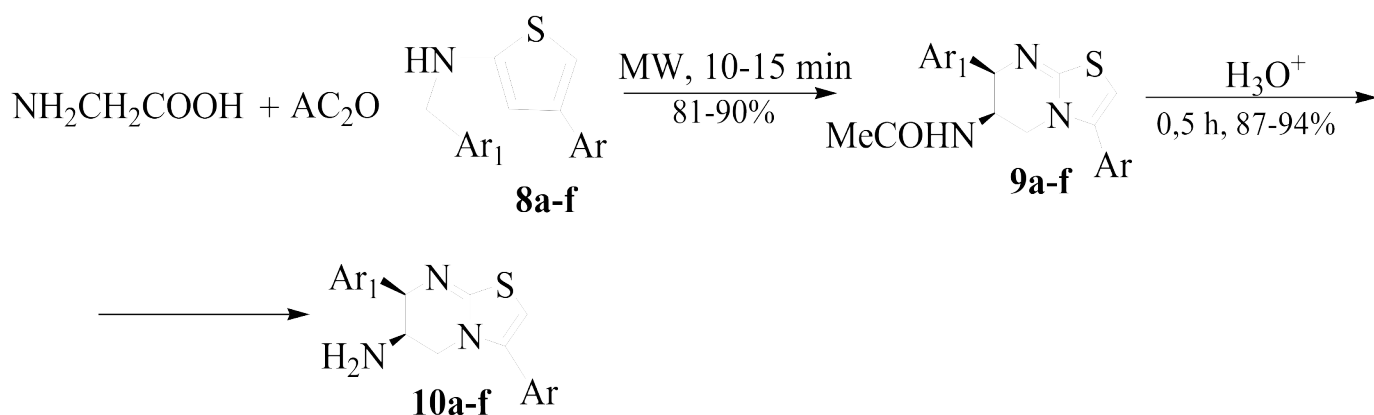


a: R=Ph, b: R=3-CH₃-C₆H₄, c: R=4-CH₃-C₆H₄, d: R=4-F-C₆H₄

e: R=3-Cl-C₆H₄, f: R=2-Br-C₆H₄, g: R=3-Br-C₆H₄, h: R=4-Br-C₆H₄

В роботі [7] розроблено метод синтезу сполук за допомогою реакції анелювання піримідинового кільця на тіазолах з утворенням тіазолопіримідинів в умовах, в яких відсутній каталізатор та розчинники (схема 1.3). Це вважається один із кількох прикладів, доступних у методології стереоселективного синтезу та реакції утворення кільця.

Схема 1.3

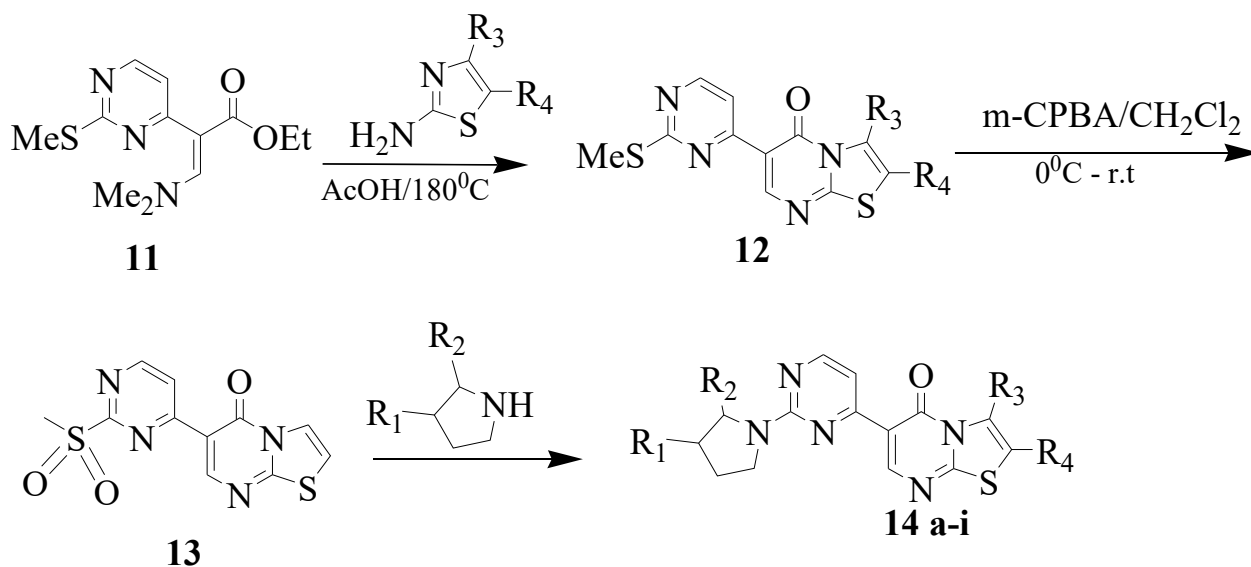


Таблиця 1.1

8-10	Ar	Ar ₁	8-10	Ar	Ar ₁
a	Ph	Ph	d	4-MeC ₆ H ₄	Ph
b	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	e	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄
c	Ph	4-ClC ₆ H ₄	f	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄

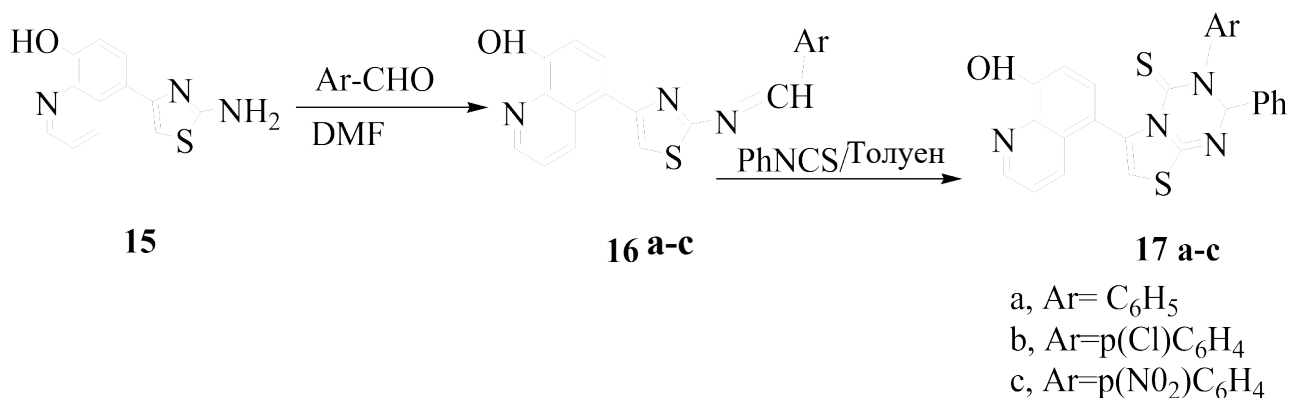
Синтез сполуки **14** було здійснено на основі ключового проміжного продукту **12** [8]. Вихідна сполука **11** вступала в реакцію з 2-амінотіазолами в кислих умовах, у результаті чого утворювалися 5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-они **12**. Подальше окислення метилтіогрупи в структурі **12** до відповідного сульфону **13** та проведення реакції нуклеофільного заміщення з відповідним піролідином дозволило одержати кінцеву сполуку **14a-i** (схема 1.4).

Схема 1.4



Обробка сполуки **15** низкою ароматичних альдегідів призвела до утворення відповідних 2-ариліденамінотіазольних похідних **16a–c**. Подальше проведення реакції сполук **16a–c** із фенілізотіоціанатом у киплячому толуолі з використанням зворотного холодильника дозволило одержати 5,6-дизаміщені похідні тіазоло[3,2-*a*]триазину-4-тіону **17a–c**.

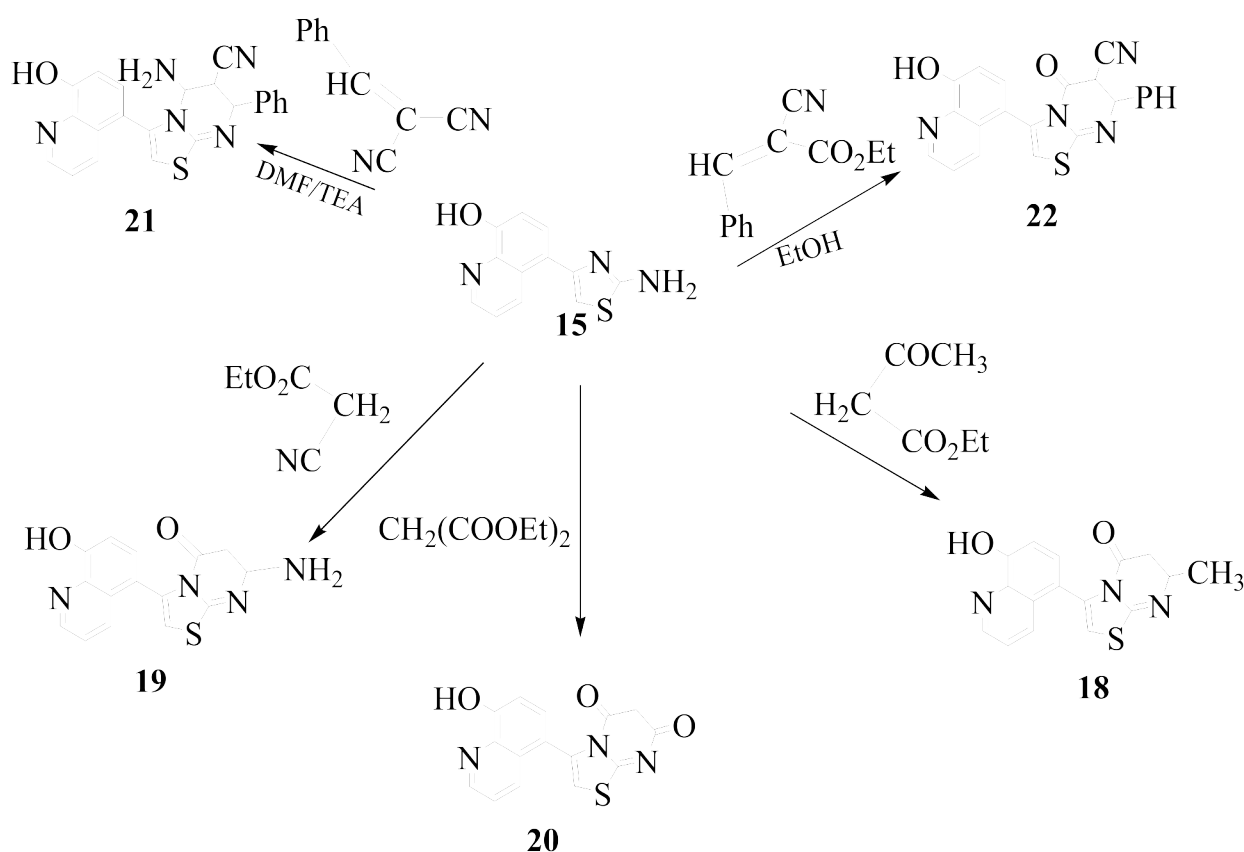
Схема 1.5



В результаті взаємодії сполуки **15** з етилацетоацетатом, етилціаноацетатом і діетилмалонатом вдалося одержати 6-метил-4-оксо-тіазоло[3,2-*a*]пиримідин, 6-

аміно-4-оксо-тіазоло[3,2-*a*]піримідин і 4,6-діоксо- похідні 5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідину **18-20** відповідно [9]. Сполука **15** також вступає в реакцію з ариліденовими похідними. Було встановлено, що взаємодія з ариліденмалононітрилом призводить до утворення похідного 4-аміно-6-фенілтіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-карбонітрилу **21**. Крім того, сполука **15** проявляє здатність до аналогічної реакції конденсації з етилариліденціаноацетатом, у результаті чого формується 6-феніл-4-оксо-5*H*,6*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-карбонітрил **22**, як показано в схемі 1.6.

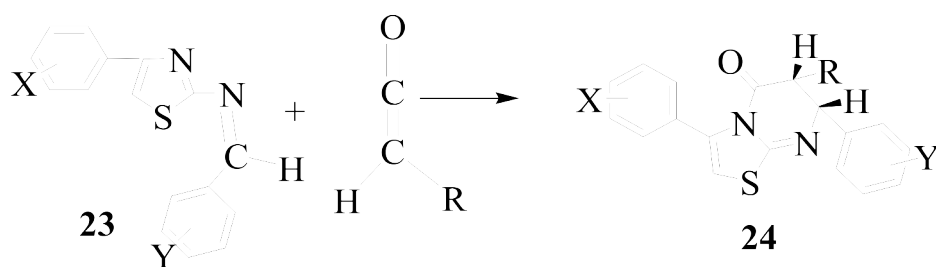
Схема 1.6



2-Аміно-4-арилтіазоли **23** були піддані конденсації з арилальдегідами в спиртовому середовищі з утворенням 2-ариліденаміно-4-арилтіазолів (основ

Шиффа) [10]. Подальша реакція цих сполук із монозаміщеними кетенами (зокрема хлоро-, бромо- та фенілкетенами), згенерованими *in situ* за дії ультразвукових хвиль, привела до одержання 3,7-діарил-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-онів **24**, враховуючи те, що вихід цільового продукту був вищим порівняно з традиційними методами синтезу.

Схема 1.7



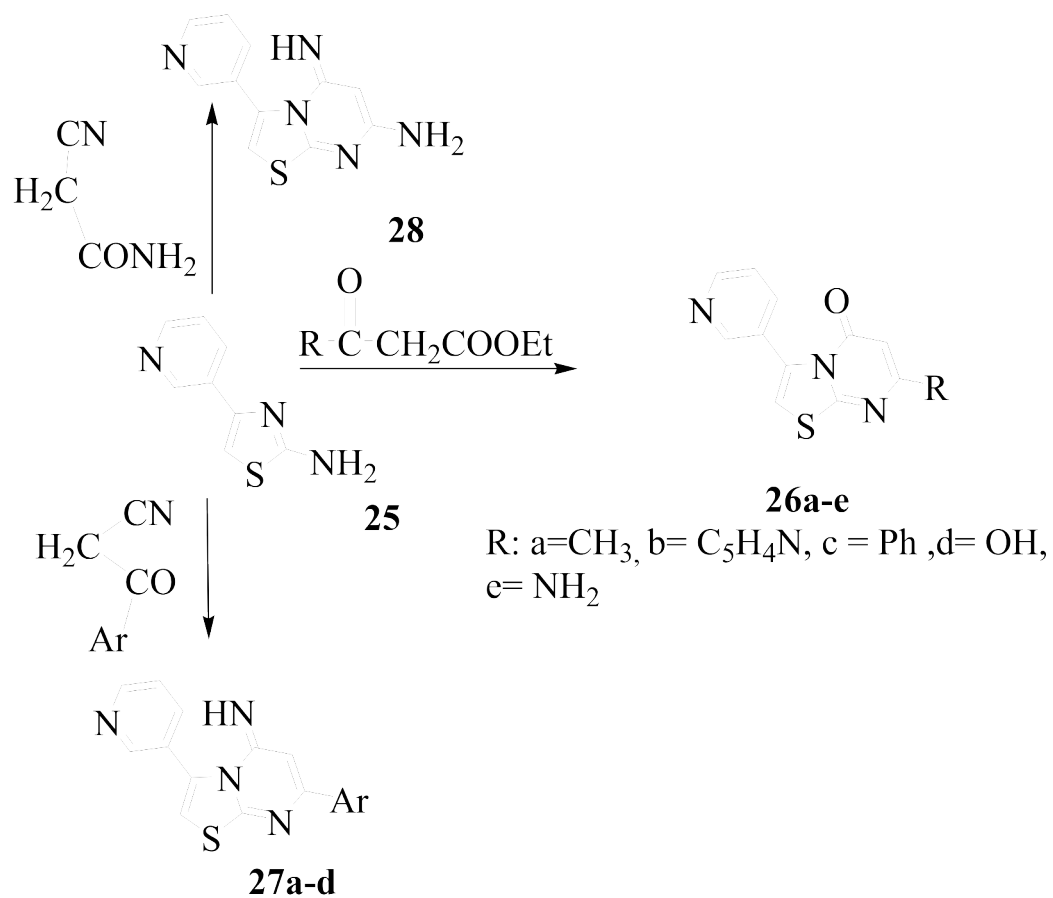
Таблиця 1.2

45	X	Y	R
a.	H	H	Cl
b.	H	H	Br
c.	H	H	Ph
d.	H	4-OCH ₃	Cl
e.	H	4-OCH ₃	Ph
f.	H	4-Cl ₃	Ph
g.	H	4-NO ₂	Ph
h.	4-Br	4-OCH ₃	Br
i.	4-Br	4-F	Cl
j.	4-Br	4-OH	Cl

У результаті проведення реакцій конденсації за участю сполуки **25** з різними метиленовими реагентами — кетоестерами, діетилмалонатом, етилціаноацетатом, кетонітрилом та ціаноацетамідом — були синтезовані нові похідні тіазоло[3,2-*a*]піримідину. Зокрема, було одержано 7-заміщені-3-(піридин-3-іл)-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-они **26a–e** з виходами 65–76%, 7-заміщені-3-(піридин-3-іл)-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-аміни сполуки **27a–d** з

виходами 64–68%, а також 5-іміно-3-(піридин-3-іл)-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-7-амін **28** з виходом 71% [11].

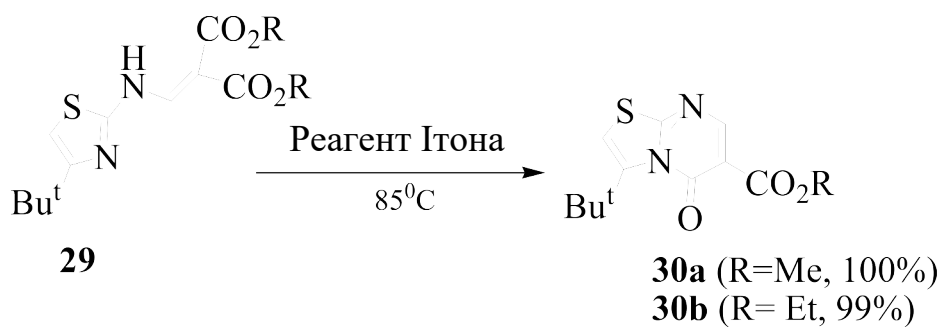
Схема 1.8



Ar a=C₅H₄N, b= 4-C₆H₅CH₃, c = Ph, d=4-C₆H₅NH₂,

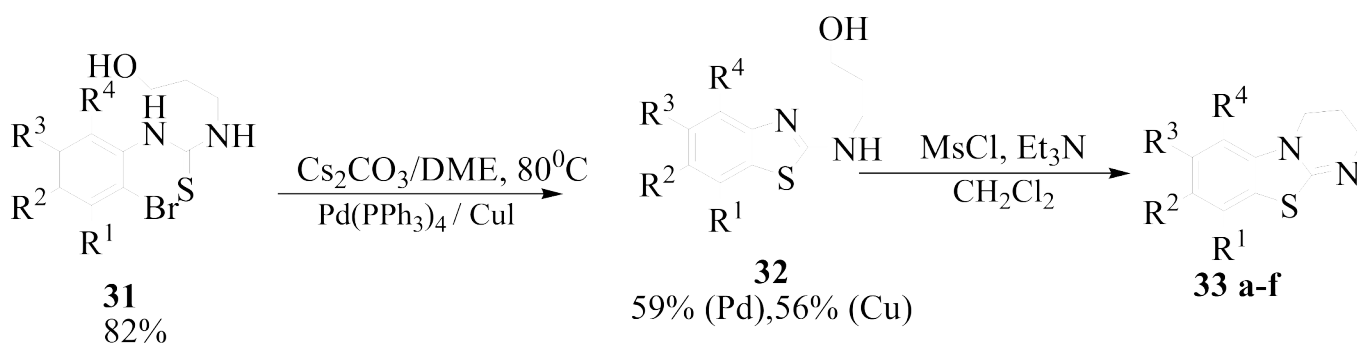
Використання реактиву Ітона: суміш 7,7 мас.% розчину оксиду фосфору (V) в метансульфоновій кислоті, дозволило синтезувати нові похідні тіазолоанельованих піримідинів з високим виходом. (схема 1.9) [12].

Схема 1.9



Тіосечовини **31** були введені в реакції циклізації з утворенням бензотіазольних похідних **32** у присутності каталізаторів $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ або $\text{CuI}/1,10$ -фенантроліну (схема 1.10). Одержані бензотіазоли **32a** піддавали обробці метансульфохлоридом (MsCl) у присутності триетиламіну (Et_3N), що призводило до утворення ізотіосечовин **33a–f** з високими виходами [13].

Схема 1.10

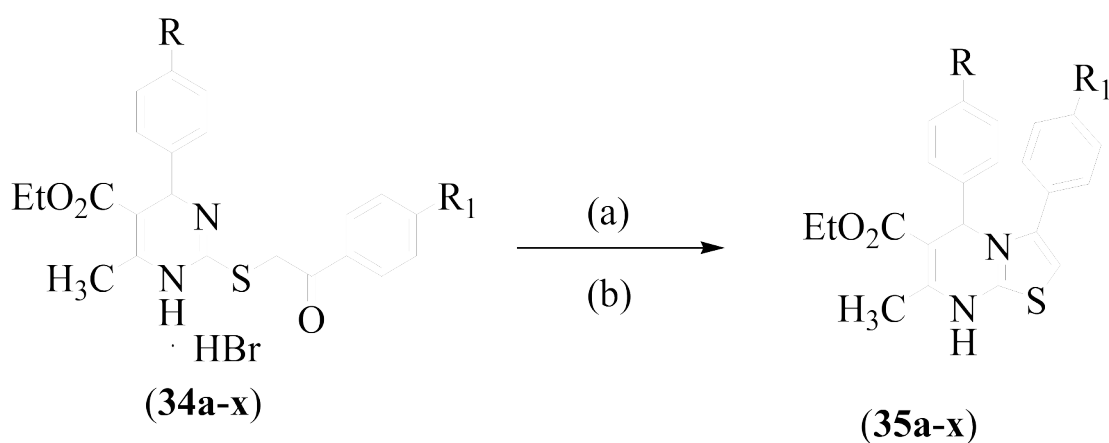


Таблиця 1.3

	R_1	R_2	R_3	R_4
a	H	H	H	H
b	OMe	OMe	OMe	H
c	Me	Me	H	Me
d	H	Br	H	H
e	H	OMe	H	H
f	H	Me	H	Br

У роботі наведено опис реакції циклодегідратації сполук **33a–x** з утворенням відповідних похідних тiazоло[3,2-*a*]піримідину **34a–x**. Процес відбувався шляхом нагрівання з щойно приготованою поліфосфорною кислотою протягом 2 годин із подальшою нейтралізацією аміаком. Схематичне зображення реакції представлено на схемі 1.11 [14].

Схема 1.11

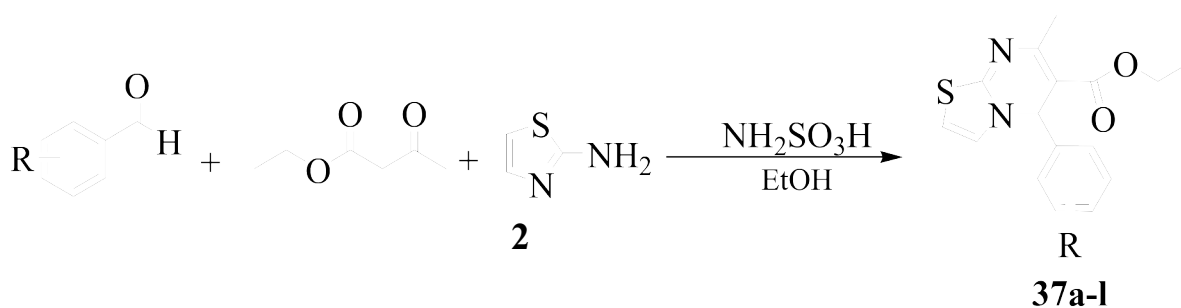


Таблиця 1.4

34	R	R ₁		R	R ₁
a	H	H	m	Cl	H
b	H	Br	n	Cl	Br
c	H	Cl	o	Cl	Cl
d	H	OCH ₃	p	Cl	OCH ₃
e	H	CH ₃	q	Cl	CH ₃
f	H	NO ₂	r	Cl	NO ₂
g	Br	H	s	CH ₃	H
h	Br	Br	t	CH ₃	Br
i	Br	Cl	u	CH ₃	Cl
j	Br	OCH ₃	v	CH ₃	OCH ₃
k	Br	CH ₃	w	CH ₃	CH ₃
l	Br	NO ₂	x	CH ₃	NO ₂

За допомогою конденсації [15] заміщених арилальдегідів, етилацетоацетату та 2-амінотіазолу **2** із застосуванням каталітичної кількості сульфамінової кислоти при температурі кипіння було синтезовано тіазолопіримідинкарбоксилати **37a-l**, що можна спостерігати на схемі 1.12.

Схема 1.12

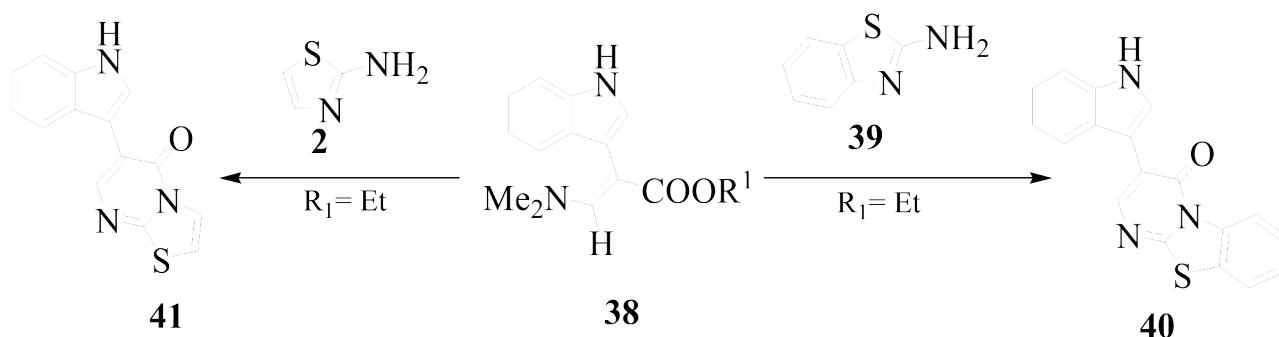


Таблиця 1.5

37			
a	4-OCH ₃	g	4-Br
b	H	h	4-OH
c	3-phenylaryl	i	4-Cl
d	3-OH	j	4-N(CH ₃) ₂
e	4-NO ₂	k	2-OH
f	3-Br	l	3-Cl

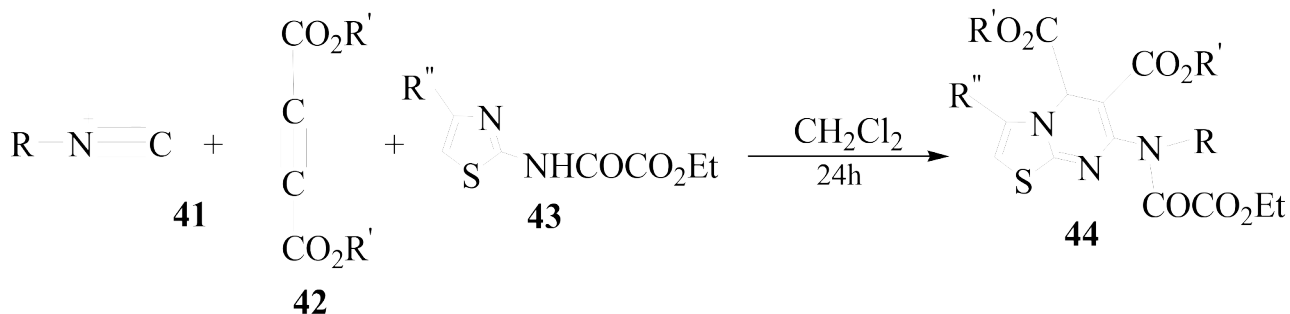
З нижче наведеної реакції (схема 1.13), бачимо, що внаслідок нагрівання пропіноатів **38** з 2-амінотіазолом **2**, 2-амінобензотіазолом **39** і оцтовою кислотою протягом 1,5–7 год утворюється відповідний 3-гетероарил-1*H*-індоли **40-41** з виходом 10-30% [16].

Схема 1.13



За участі ізоціаніду **41**, діалкілацетилендикарбоксилату **42** та 2-оксо-2-(1,3-тіазол-2-іламіно)ацетати **43** проходить реакція приєднання 1:1:1 безводного CH_2Cl_2 , в результаті чого було отримано високофункціональні 5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідини **44** з виходом 83–90% (схема 1.14, табл. 1.6) [17].

Схема 1.14

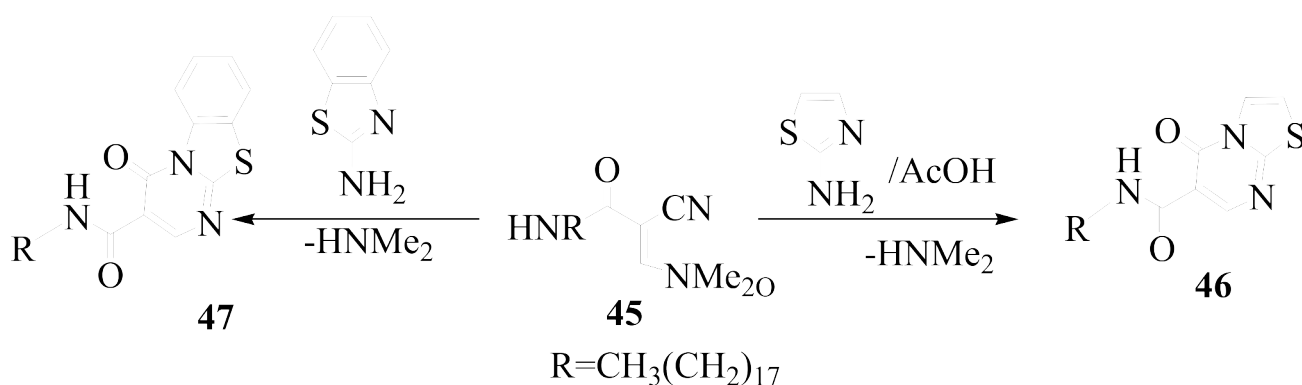


Таблиця 1.6

44	R	R'	R''
a	циклогексил	Me	H
b	циклогексил	Et	H
c	циклогексил	<i>t</i> -Bu	H
d	циклогексил	Me	Me
e	циклогексил	Et	Me
f	циклогексил	<i>t</i> -Bu	Me
g	<i>t</i> -Bu	Me	H
h	<i>t</i> -Bu	Et	H
i	<i>t</i> -Bu	Me	Me
j	<i>t</i> -Bu	Et	Me

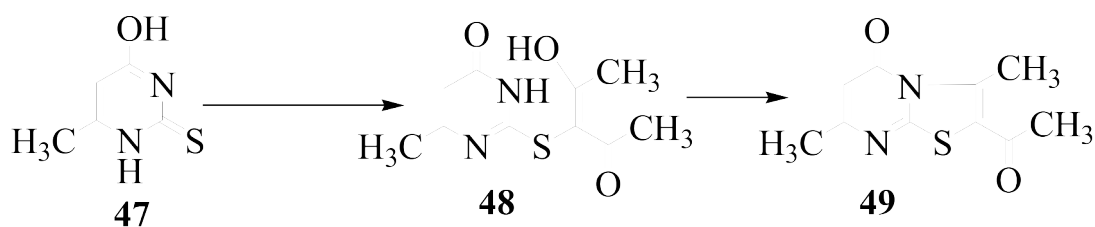
Схема 1.15 ілюструє реакцію між сполукою **45** та 2-гетариламинами, зокрема 2-амінотіазолом і 2-амінобензотіазолом, у результаті чого були синтезовані відповідні продукти **46** і **47** [18]. Механізм їхнього утворення ґрунтується на приєднанні аміногрупи гетариламіну до β -вуглецевого атома енамініонітрилу **45** з утворенням нестійких проміжних структур (e-h), які далі зазнають внутрішньомолекулярної циклізації через нуклеофільне приєднання атома нітрогену до ціаногрупи. Завершальним етапом є гідроліз із елімінуванням молекули диметиламіну ((CH₃)₂NH) та формуванням цільових сполук.

Схема 1.15



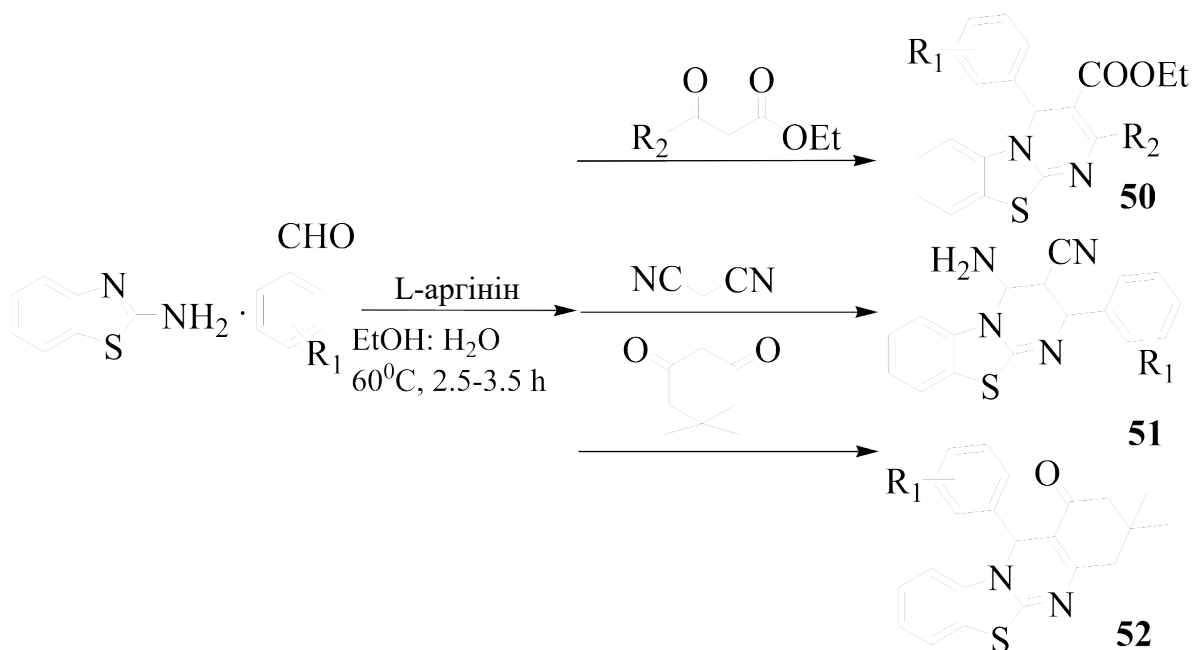
Для отримання цільової сполуки **49** тіазоло[3,2-*a*]піримідин **47** вводили в реакцію з 3-хлорпентан-2,4-діоном (схема 1.16) [19]. Спостерігалось заміщення на сульфур або на один з циклічних атомів нітрогену, завдяки положенню атомів гідрогену в піримідинові фрагменти. Внутрішньомолекулярна дегідратація та циклізація сполуки **48** призводить до одержання 2-ацетил-3,7-диметил-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону **49**.

Схема 1.16



Одним із прикладів синтезу похідних тіазоло[3,2-*a*]піримідинів є застосування амінокислот, як каталізатора хімічного процесу [20]. Біорозкладний, легкодоступний і недорогий органопротор (L-аргінін) каталізує ефективний однокомпонентний багатоконпонентний синтез.

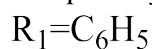
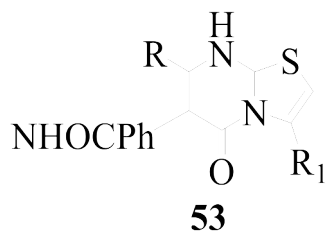
Схема 1.17



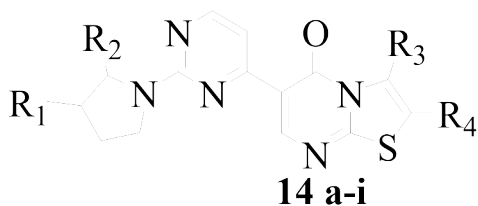
1.2 Аналіз протигрибкової, протимікробної та противірусної активності тiazоло [3,2-*a*]піримідинів

Гетероциклічні сполуки, які містять у своїй структурі тiazолопіримідиновий скафолд, виявляють широкий спектр біологічної активності.

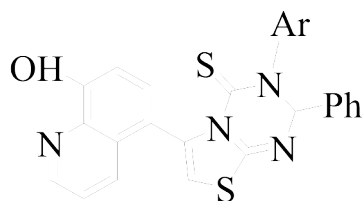
З метою оцінки протигрибкової активності вперше синтезованих сполук було проведено їхнє дослідження щодо інгібування росту двох видів грибів: *Aspergillus niger* та *Fusarium oxysporum* [21]. Отримані дані скринінгу виявили кореляцію між структурними характеристиками досліджуваних сполук та рівнем їхньої протигрибкової дії. Сполука **53** виявила фунгіцидний ефект, порівнянний з еталонним комерційним фунгіцидом Dithane M-45.



За допомогою *in vitro* біоаналізу було досліджено здатність певних сполук інгібувати ацетилхолінестеразу (AChE). Результати показали, що сполука **14** має значну інгібуючу активність, яка не поступається еталонному препарату галантаміну. Крім того, ця сполука виявила кращу селективність до ферменту AChE, ніж контрольний зразок [8].



Дослідження протигрибкової дії арилідентіазолових похідних **17a-c** виявило, що сполука **17b** з *n*-хлорфенільною групою є більш токсичною для *C. albicans* порівняно з іншими похідними **17a** та **17c**. Серед *s*-триазинових сполук лише **17c** (Ar = *p*-NO₂C₆H₄) показала вищу активність проти *A. niger* [9].



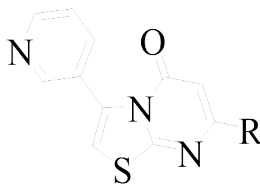
17 a-c

a, Ar= C₆H₅

b, Ar=*p*(Cl)C₆H₄

c, Ar=*p*(NO₂)C₆H₄

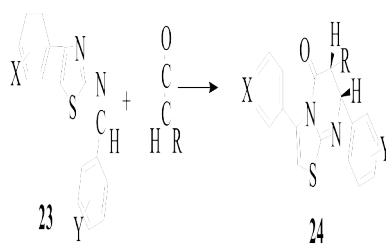
Антибактеріальну та протигрибкову активність сполук **26a-e** було оцінено *in vitro* проти шести мікроорганізмів. Загалом, сполуки продемонстрували помірну дію на грампозитивні та грамнегативні бактерії, а також на дріжджі. Найактивнішою виявилася сполука **26e**. Сполуки **26a** та **26e** показали вибірково помірну активність проти *A. niger* та *E. coli* відповідно. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) для **26c** виявило найвищу чутливість у *B. subtilis* (МІК 250) та *E. coli* (МІК 180). Для порівняння, сполука **26e** була найбільш ефективною щодо *B. subtilis* (МІК 250) та *S. aureus* (МІК 125). [11]



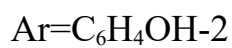
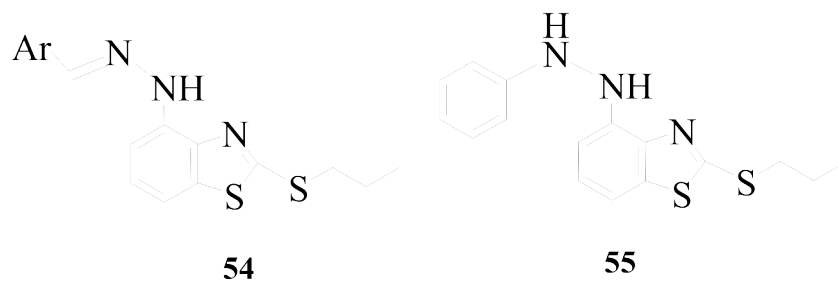
26a-e

R: a=CH₃, b= C₅H₄N, c = Ph ,d= OH,
e= NH₂

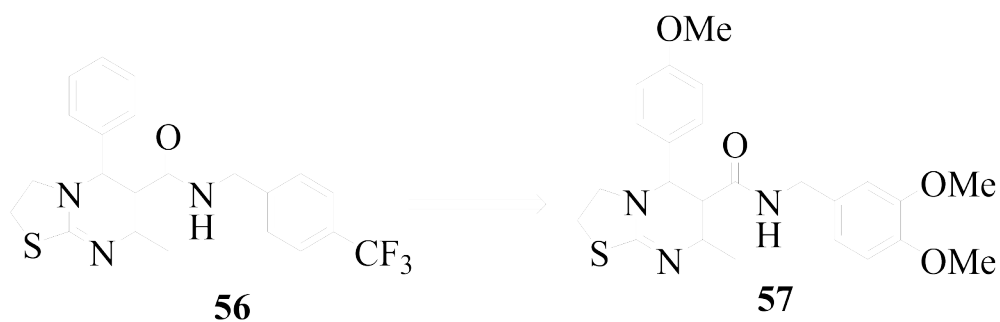
Для оцінки інсектицидної дії синтезованих сполук **24a–j** було проведено дослідження на личинках *Helicoverpa armigera*, зібраних з нутових полів. Личинок різного віку індивідуально розміщували у контейнерах з листям нуту. Застосовували два розчини сполук у концентраціях 0,05% та 0,025%, використовуючи ацетон та воду як розчинники (контроль – лише розчинники). Через тиждень після обробки фіксували смертність личинок. Найбільш потужну інсектицидну активність в обох концентраціях продемонструвала сполука **24i** (X = 4-Br, Y = 4-F, R = Cl). Сполуки **24j** (X = 4-Br, Y = 2-OH, R = Cl) та **3h** (X = 4-Br, Y = 4-ONH₂, R = Br) виявилися більш дієвими, ніж ендосульфат. Характерною особливістю цих активних сполук є наявність галогенів у фенільному кільці або як замісників. Загалом, введення електроноакцепторних груп, сприяло підвищенню інсектицидної активності досліджуваних тіазоло[3,2-*a*]піримідинон-5-онів проти *H. Armigera* [10].



Для дослідження біологічної активності похідних тіазоло[3,2-*a*]піримідинон-5-онів було проведено антивірусний скринінг на вірус бичачої вірусної діареї (ВБВД), який походить від вірусу гепатиту С. Згідно результатів, можна зробити висновок, що протестовані сполуки **54**, **55** проявляють сильну активність проти вірусу, яка може бути використана для подальших розробок сильніших агентів проти ВБВД [22].



Використовуючи тіазолоанельований піримідин як хімічну основу, дослідникам вдалося синтезувати нові алостеричні інгібітори РНКаз Н, що відкриває перспективи для створення ефективних противірусних препаратів. [23].



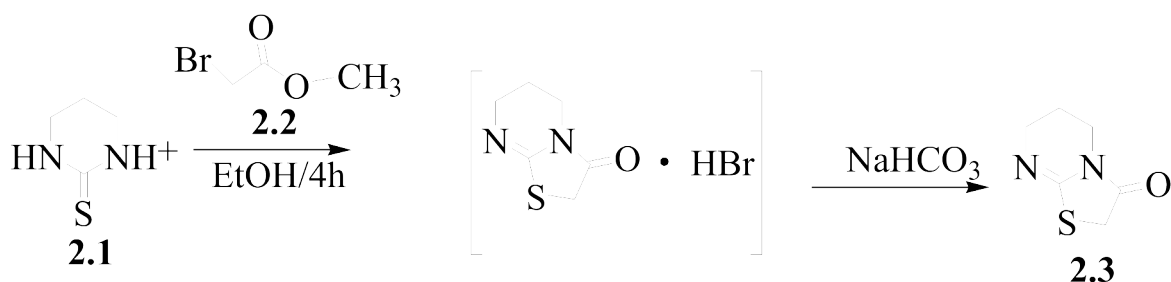
РОЗДІЛ 2. ОДЕРЖАННЯ 2-АРИЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛО[3,2-А]ПІРИМІДИНІВ ТА СКРИНІНГ ЇХНЬОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ (обговорення результатів)

2.1 Синтез 2-арилідензаміщених тіазоло [3,2-а]піримідинів

Враховуючи детальний огляд наукової літератури, гетероциклічні сполуки, серед яких є похідні піримідину, привертають увагу своїм широким спектром біологічної активності. Серед різних модифікацій піримідинового ядра, не менший інтерес викликають сполуки, у складі яких міститься фрагмент тіазолу. Комбінація цих двох гетероциклів складають основу для розробки нових біологічно активних сполук. Зокрема, зазначено, що ці сполуки були досліджені на предмет виявлення антибактеріальної, протівірусної та протипухлинної дії. [22,24,25]. Наявність SH-групи у тіазольному фрагменті передбачає можливість прояву антиоксидантних властивостей [11], так як вони можуть виступати донорами протонів та брати участь у реакціях нейтралізації вільних радикалів.

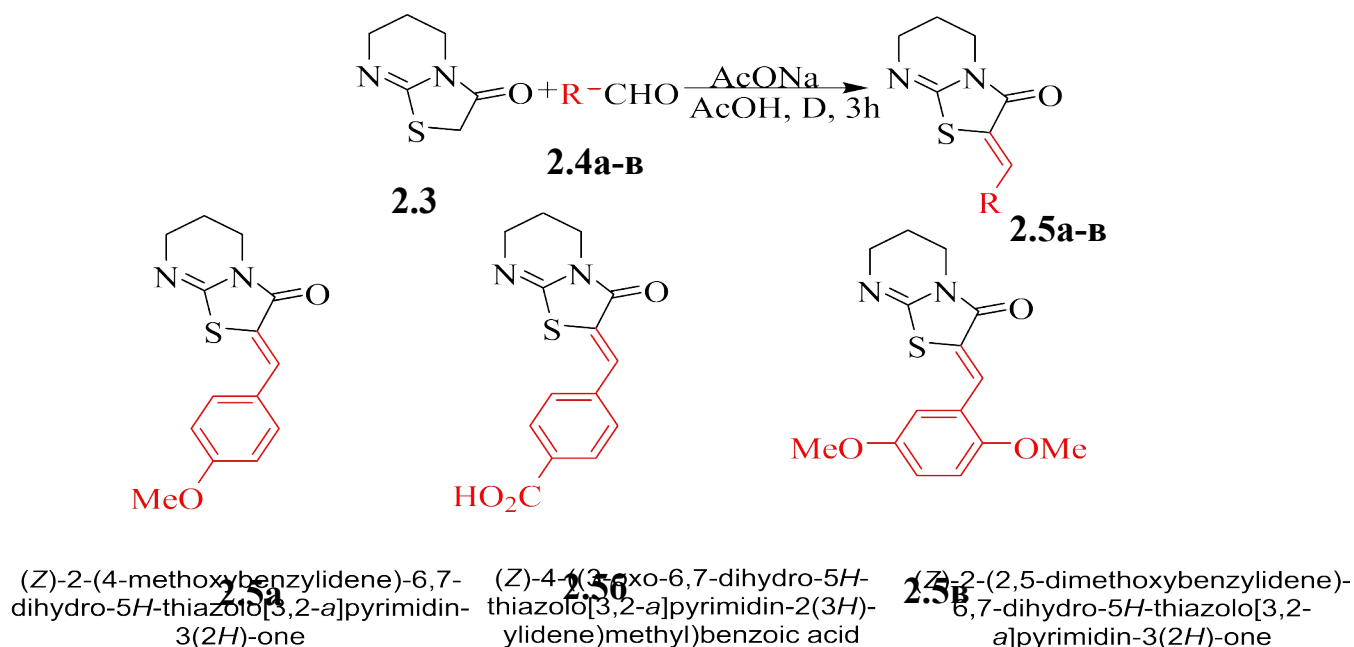
У цьому розділі магістерської роботи докладніше розглядається підхід до синтезу нових похідних тіазолопіримідину, який передбачає здійснення багатоетапних реакцій циклоконденсації. Окрім цього, будуть представлені результати дослідження антиоксидантної активності *in vitro*, яка базується на методі інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (DPPH). В першу чергу, з метою реалізації поставленого дослідницького завдання були створені оптимальні умови які передбачали кип'ятіння тетрагідропіримідину-2(1*H*)-тіону **2.1**, з естером бромоацетатом **2.2**, в етанолі протягом 4 годин. У результаті відбулося анелювання тіазольного циклу з утворенням гідроброміду тіазолопіримідину (схема 2.1). Подальша його обробка розчином натрію гідрокарбонату в ацетоні, екстракція хлороформом (3 x 10 мл) та виділення дали змогу одержати продукт **2.3**.

Схема 2.1



Наступним важливим етапом дослідження є взаємодія тіазолопіримідину **2.3** з ароматичними альдегідами **2.4а-в**, у результаті чого були одержані повноцінні похідні арилідензаміщених тіазолоанельованих піримідинів **2.5а-в**: (Z)-2-(4-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-3(2H)-он **2.5а** (Z)-4-((3-оксо-6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-2(3H)-іліден)метил)-бензойна кислота **2.5б** та (Z)-2-(2,5-диметоксибензиліден)-6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-3(2H)-он **2.5в** відповідно (схема 2.2). Реакцію конденсації проводили в оцтовій кислоті при кип'ятінні впродовж 3-х годин в присутності натрію ацетату як основи.

Схема 2.2



При використанні фізико-хімічно аналізу, які включають в себе дані ЯМР- ^1H - ^{13}C -спектроскопії, хромато-мас спектроскопії та елементний аналіз, було підтверджено структуру 2-арилідензаміщених тіазоло[3,2-*a*]піримідинів **2.5a-v**. На спектрах ^1H присутній сигнал CH= , який прописаний синглетом в областях 7,60, 7.67-7,68 та 7,81 м.ч, що свідчить про успішне проходження реакції анелювання тіазольного піримідину з ароматичними альдегідами. До цього, на спектрах ^1H наявні сигнали ароматичного ядра, що ідентифікуються в області 7,52 – 7,07 м.ч.

Рис. 2.1 Спектр ЯМР ^1H (Z)-2-(4-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(2H)-он **2.5a**

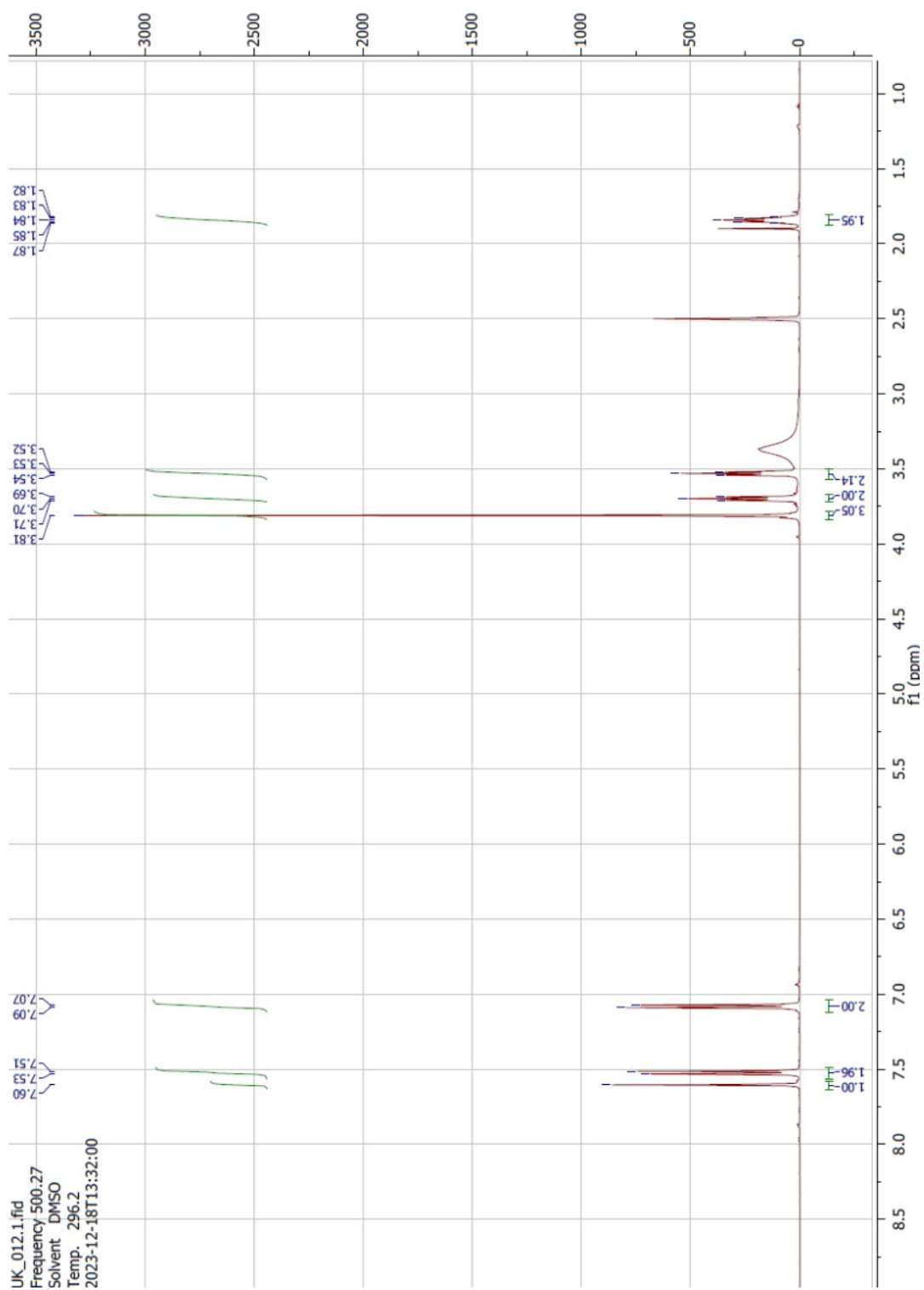


Рис. 2.2 Спектр ЯМР ^{13}C (*Z*)-2-(4-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-он **2.5a**

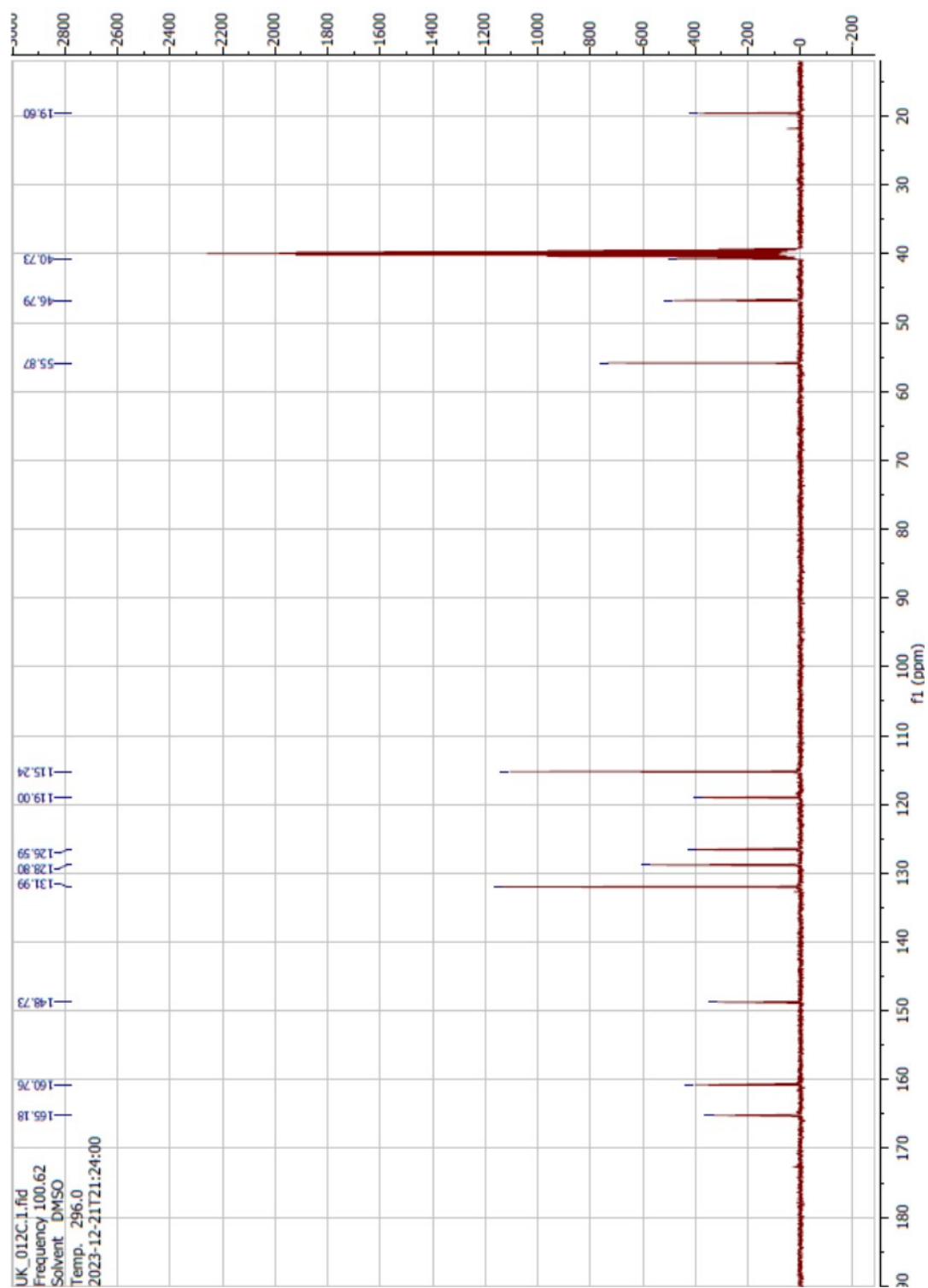


Рис. 2.3 Спектр ЯМР ^1H (Z)-4-((3-оксо-6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-2(3H)-іліден)метил)бензойна кислота **2.56**

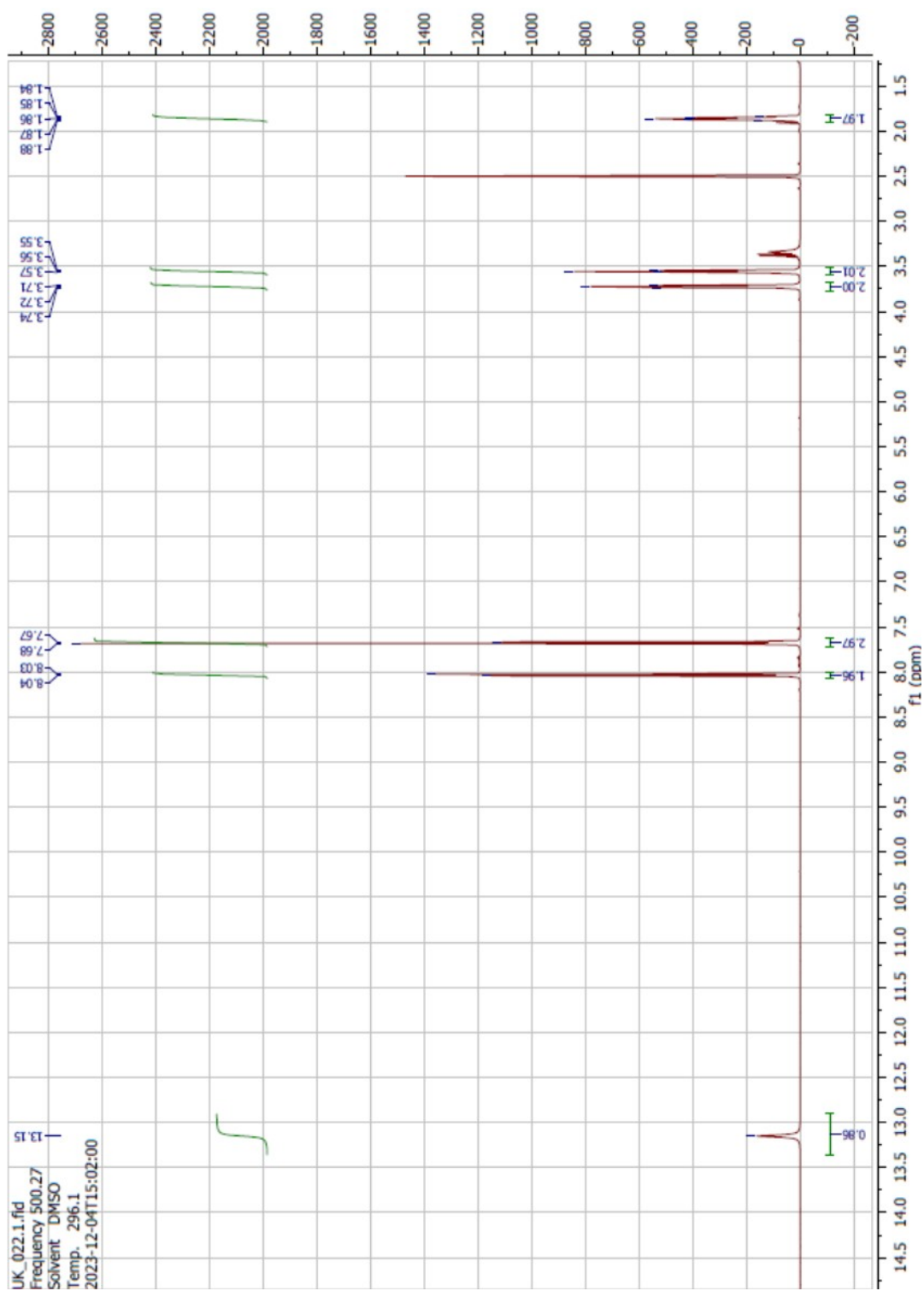


Рис. 2.4 Спектр ЯМР ^{13}C (Z)-4-((3-оксо-6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-2(3H)-іліден)метил)бензойна кислота **2.56**

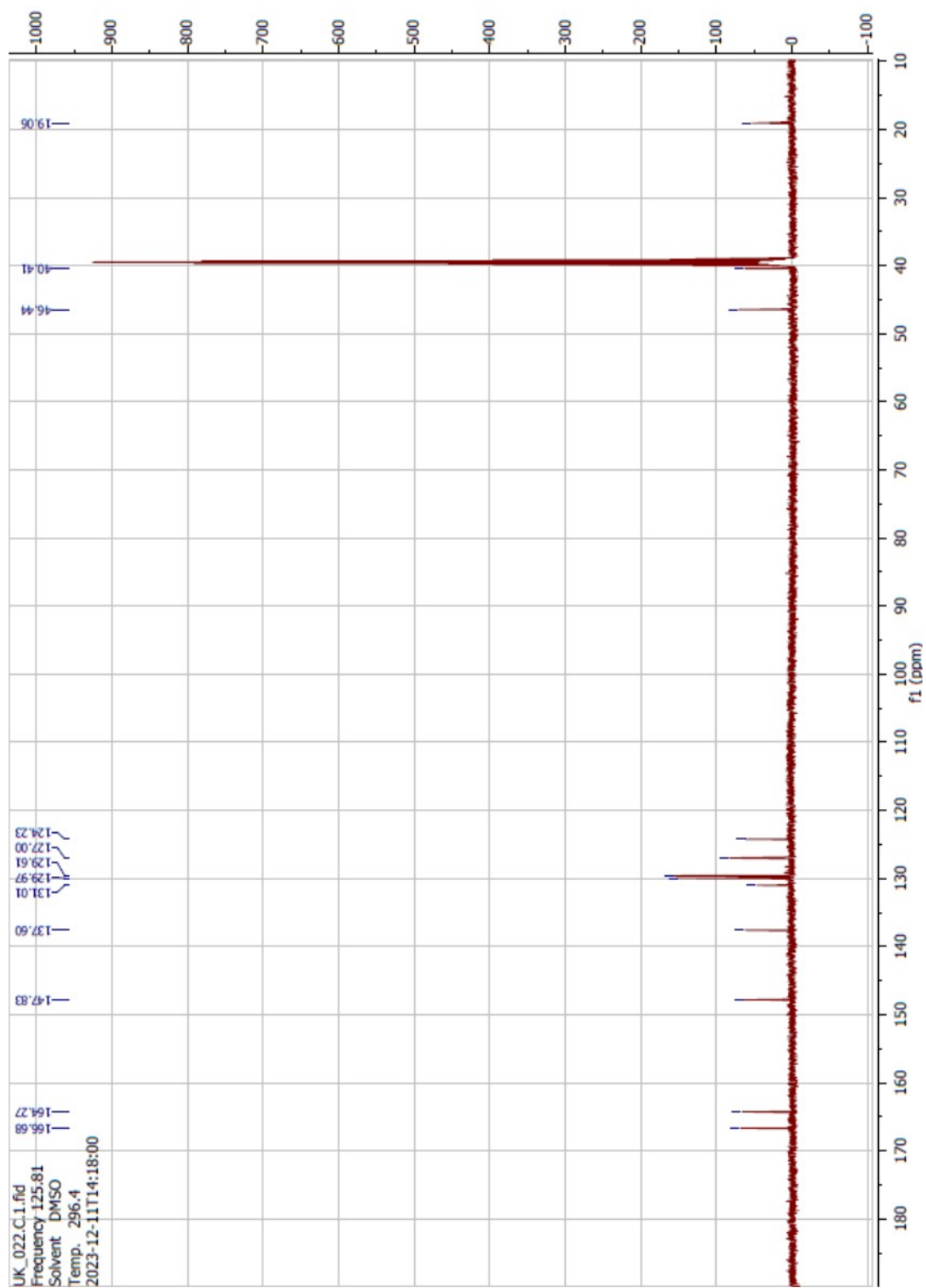


Рис. 2.5 Спектр ЯМР ^1H (*Z*)-2-(2,5-диметоксибензиліден)-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-он **2.5в**

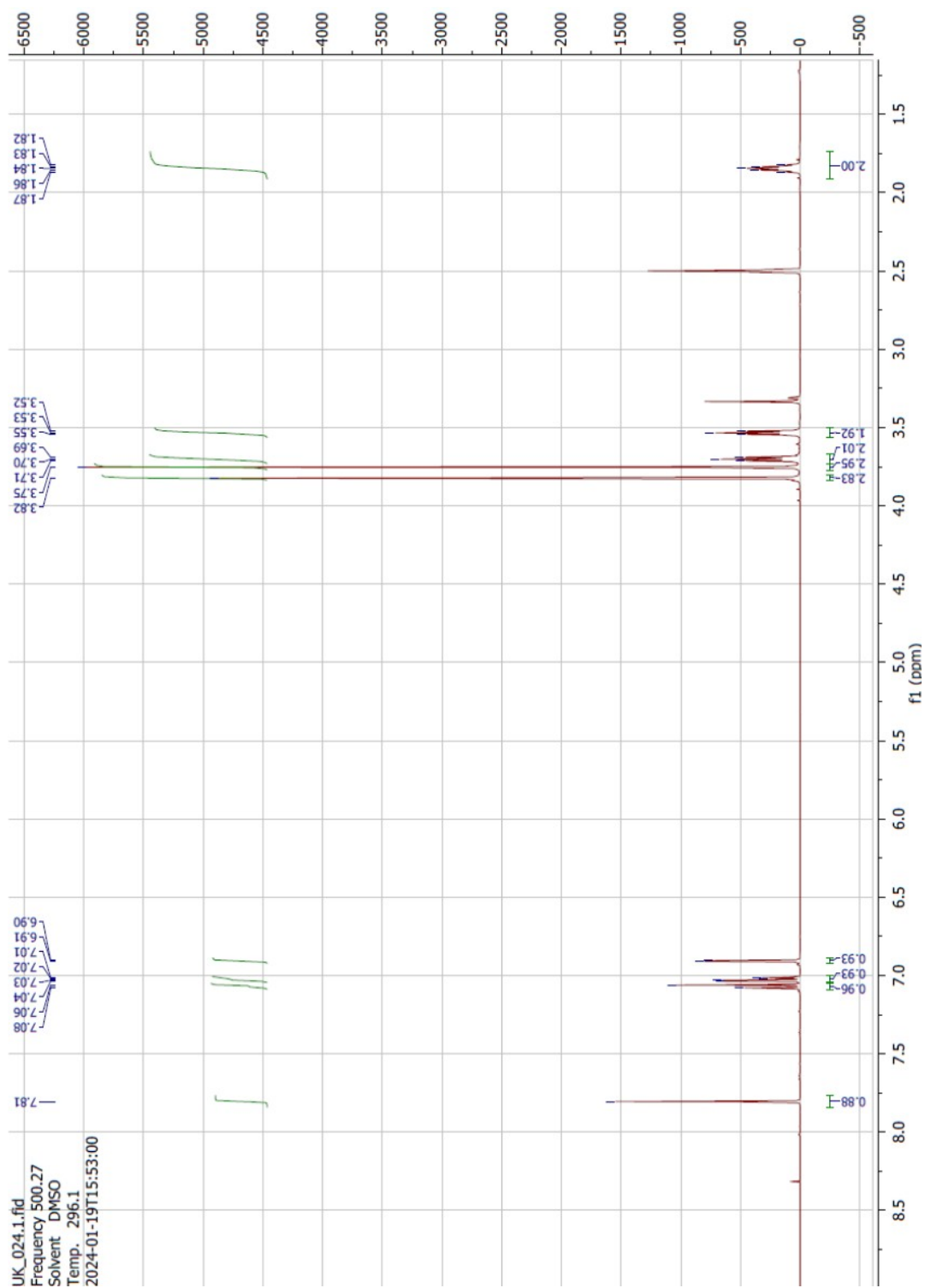
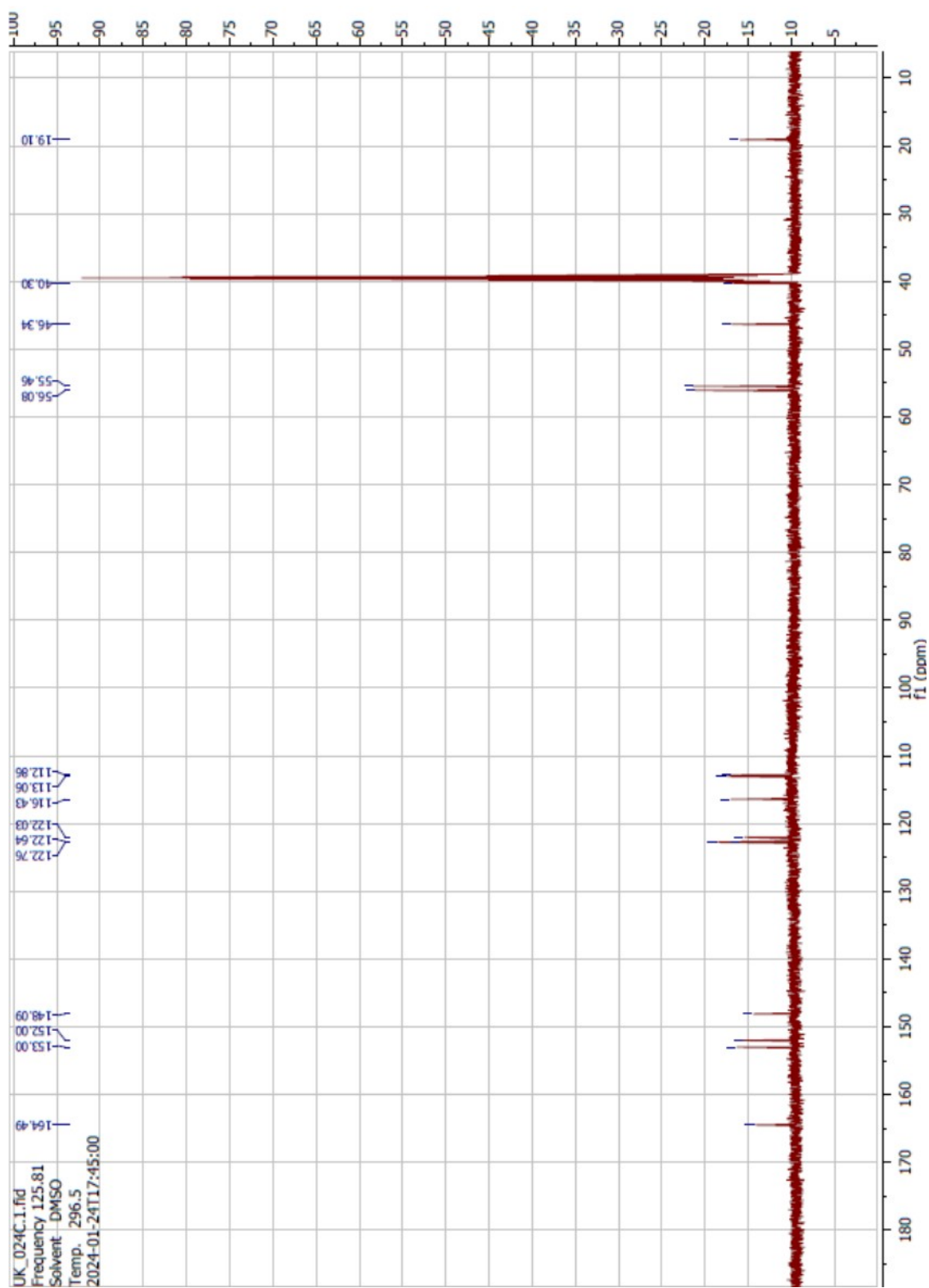


Рис. 2.6 Спектр ЯМР ^{13}C (*Z*)-2-(2,5-диметоксибензиліден)-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-он **2.5в**



2.2 Дослідження антиоксидантної активності 2-арилідензаміщених тіазоло-[3,2-*a*]піримідинів

В наш час антиоксиданти становлять значний інтерес у контексті профілактики лікування широкого спектра захворювань, зумовлених способом життя, зокрема онкологічних патологій [11]. Антиоксидантну активність вперше синтезованих сполук визначали методом інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (DPPH), в основі якого лежить здатність сполук нейтралізувати вільні радикали [26]. Дана методика має ряд переваг, оскільки, вона є простою на практиці і виконується за короткий проміжок часу, що є дуже важливим при дослідженні великої кількості зразків. Слід зазначити, що метод дозволяє виявити навіть незначну антиоксидантну активність, завдяки чому ефективний для порівняння потенціалу різних сполук. Отримані 2-арилідензаміщені тіазоло[3,2-*a*]піримідини **2.5a-в** були дослідженні методом інгібування радикалів.

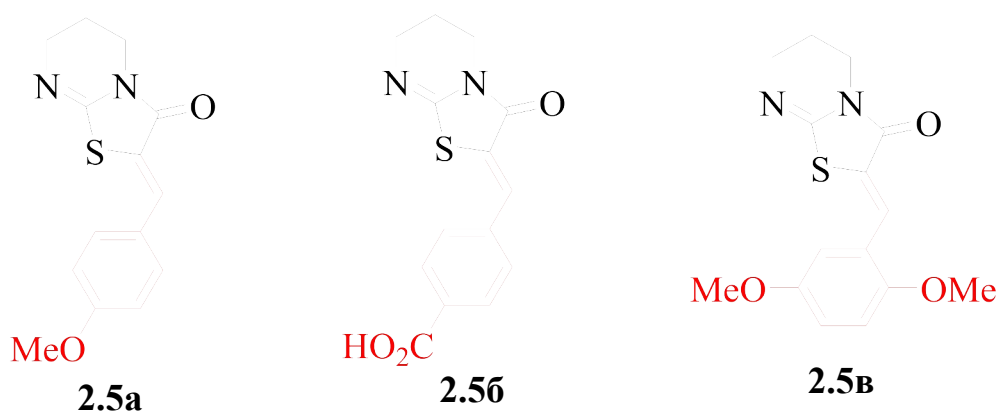


Рис. 2.7 Одержані 2-арилідензаміщені тіазоло [3,2-*a*]піримідини **2.5a-в**, на яких проводилося дослідження антиоксидантної активності

В результаті проведених досліджень, новосинтезовані арилзаміщені тіазолоанельовані піримідини показали відсоток інгібування в діапазоні 49,8-50,4%. Найкращу антиоксидантну активність продемонструвала (*Z*)-4-((3-

оксо-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-2(3*H*)-іліден)метил)бензойна кислота **2.56**. Слід зазначити, що сполуки **2.5a** і **2.5в**, в структуру яких входить метокси- функціональна група, неочікувано показали найменший показник пригнічення радикалів, на відміну від бутилового гідроксианізолу, який містить метокси- групу в своїй структурі та широко відомий як консервант у харчовій промисловості, фармацевтиці та косметичі [27, 28].

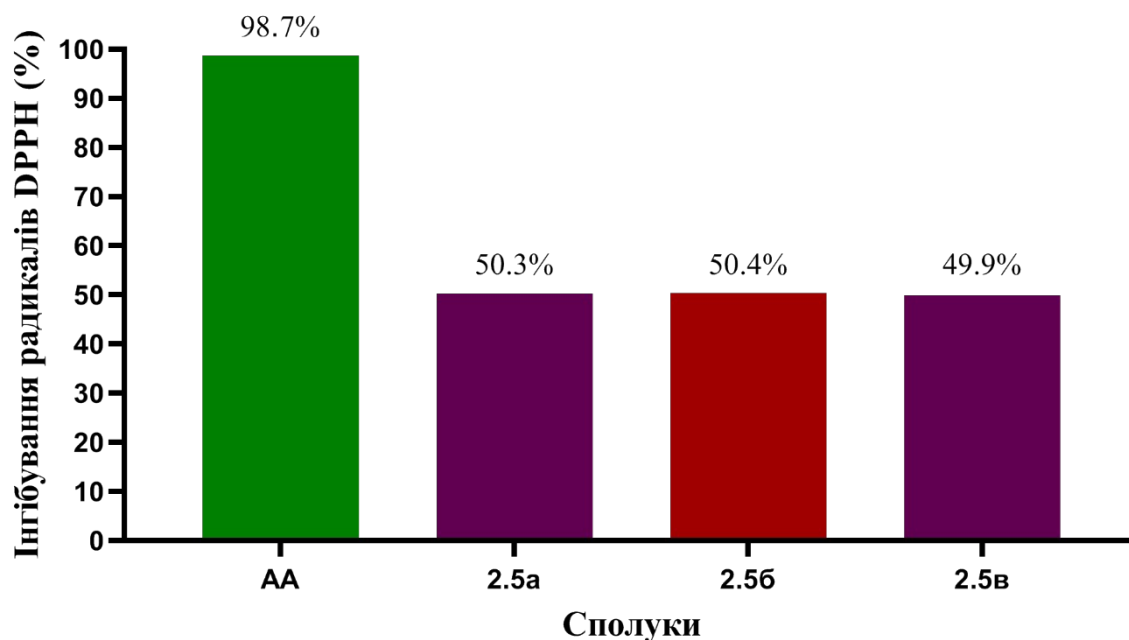


Рис. 2.8 Інгібування DPPH радикалів 2-арилідензаміщених тіазоло[3,2-*a*]-піримідинів **2.5a-в** за концентрації 5mM

Як контрольний зразок використовували аскорбінову кислоту (позначено зеленим кольором). Найвищий рівень радикалозахисної дії виявила сполука **2.56**, що відзначено червоним кольором.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

¹H спектри були записані на спектрометрі Varian VXR-400 та Bruker AVANCE DRX 500 (400 та 500 МГц, відповідно) та спектри ЯМР ¹³C записані на спектрометрі Varian VXR-400 (126 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в ДМСО-d₆, з ТМС як внутрішнім стандартом був ТМС. Мас-спектри записували на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4,6×15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932), ДМСО-d₆ як розчинник, електророзпилювальна іонізація при атмосферному тиску. Елементний аналіз проводили на аналізаторі Perkin Elmer CHN Analyzer 2400 серії в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії Національної академії НАН України. Температури плавлення визначали за Кофлером і є нескоригованими.

Загальна методика синтезу 2-арилідензаміщених тіазоло[3,2-*a*]-піримідинів (2.5а-в)

До розчину 0,5 г (3,2 ммоль) 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин 3(5*H*)-ону **2.3** у 5 мл оцтової кислоти додавали 0,29 г (0,35 ммоль) ацетату натрію та 0,35 ммоль відповідного альдегіду **2.4а-в**. Реакційну суміш кип'ятили протягом 3 годин, розчин охолоджували, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили та перекристалізовували з етанолом.

ВИСНОВКИ

1. Для написання кваліфікаційної роботи було опрацьовано 31 наукове джерело, що стосується методів синтезу сполук з імідазо[2,1-*b*]тіазиновими скафолдом та проаналізували їхню біологічну активність.

2. Внаслідок взаємодії тіазолпіримідину і арилальдегідами було одержано ряд арилідензаміщених тіазолоанельованих піримідинів : (*Z*)-2-(4-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-он, (*Z*)-4-((3-оксо-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-2(3*H*)-іліден)метил)-бензойну кислоту та (*Z*)-2-(2,5-диметоксибензиліден)-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-он з виходами 63%, 74%, 85% відповідно.

3. Склад та структури новосинтезованих сполук було підтверджено за допомогою фізико-хімічного аналізу, що включає в себе ЯМР- ¹H- ¹³C-спектроскопії, хромато-мас спектроскопії та елементний аналіз.

4. Скринінг антиоксидантної активності 2-арилідензаміщених тіазоло[3,2-*a*]піримідинів, проведений із використанням методу інгібування DPPH-радикалів, показав рівень інгібування в межах 49,8–50,4%, що свідчить про помірну антиоксидантну дію сполук.

5. Серед трьох досліджуваних сполук найвищу активність продемонструвала (*Z*)-4-((3-оксо-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-2(3*H*)-іліден)метил)бензойна кислота, що робить її перспективним об'єктом для подальших фармакологічних досліджень.

ЖИТЕПАТҮПА

1. Ui Zhong, Baoming Guo, Fuliang Lin, Yongliang Liu, Weike Su. Regioselective Synthesis of 5*H*-Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones from Morita–Baylis–Hillman Adduct Acetates under Solvent-Free and Base-Free Conditions. *Synthesis.*, **2009**, No. 10, pp 1615–1622x.
2. Daniele Castagnolo, Mafalda Pagano, Martina Bernardini, Maurizio Botta. Domino Alkylation–Cyclization Reaction of Propargyl Bromides with Thioureas/Thiopyrimidinones: A New Facile Synthesis of 2-Aminothiazoles and 5*H*-Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones. *Synlett.*, **2009**, No. 13, pp 2093–2096x.x.209.
3. Gebhard Thoma, Markus B. Streiff, Jiri Kovarik, Fraser Glickman, Trixie Wagner, Christian Beerli, Hans-Günter Zerwes. Orally bioavailable isothioureas block function of the chemokine receptor CXCR4 *in vitro* and *in vivo*. *J. Med Chem.*, **2008**, 51, 24, 7915-7920.
4. Raghunath B. Toche, Bhausahab K. Ghoteka, Muddassar A. Kazi, Dhananjay B. Kendre and Madhukar N. Jachak. Synthesis of fused pyrimidines from amines and cyclic β -formylesters. *Tetrahedron.*, **2007**, 63, 34, 8157-8163.
5. Liu. Y., Wan. K., Wang Z. Fast, microwave-promoted one-pot synthesis of bicyclic pyrimidones from Baylis–Hillman adducts. *J. Chem. Res.*, **2015**, 39, 2, 63-66.
6. Mehdi Bakavoli, Ebrahim Mollashahi, Seyed Mohammad Seyedi, and Mohammad Rahimizadeh. Synthesis of new thiazolo [3,2-*a* 4, 5-*d*] dipyrimidine derivatives. *Heterocyclic Commun.*, **2007**, 13, 5.
7. Lal Dhar S. Yadav, Suman Dubey and Beerendra S. Yadav. Solvent-free one-pot reactions for annulating a pyrimidine ring on thiazoles under microwave irradiation. *Tetrahedron.*, **2003**, 59, 29 59, 29, 5411-5415.
8. Horacio Pérez-Sánchez, Helena den Haan, Alfonso Pérez-Garrido, Jorge Peña-García, Sandipan Chakraborty, Ilkay Erdogan Orhan, Fatma Sezer Senol Deniz,

- and JoséManuel Villalgordo. Combined Structure and Ligand-Based Design of Selective Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, 61, 1, 467-480.
9. Shawkat A., Abdel-Mohsen. Heterocycles Derived from 5-(2-Aminothiazol-4-yl)-8-hydroxyquinoline: Synthesis and Antimicrobial Activity. *Journal of the Chinese Chemical Society.*, **2003**, 50, 1085-1092 1085.
 10. Ragini Gupta, Deepti Sharma, P. S. Verma and Anshu Jaina. Insecticidal Evaluation and [4+2] Aza-Diels-Alder Synthesis of 3,7-Diaryl-6,7-dihydro-5*H*-6-substituted Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones Under Coupled Ultrasonic Irradiation and PTC. *J. Heterocyclic Chem.*, **2014**, 53, 1, 38-45.
 11. Mohamed A. El-Borai, Hala F. Rizk, Seham A. Ibrahim, and Hatem F. El-Sayed. Microwave Assisted Synthesis of Fused Thiazoles in Multicomponent System and Their *in vitro* Antitumor, Antioxidant, and Antimicrobial Activities. *J. Heterocyclic Chem.*, **2017**, 54, 2, 1031-1041.
 12. Nadia M. Ahmad, Keith Jones. An efficient synthesis of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinones. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 25, 3263-3265.
 13. Sentaro Okamoto, Yuzo Sakai, Saki Watanabe, Shohei Nishi, Aya Yoneyama, Hitomi Katsumata, Yu Kosaki, Rumi Sato, Megumi Shiratori, Misuzu Shibuno, Tsukasa Shishido. Structure–activity relationship of dihydroimidazo-, dihydropyrimido, tetrahydrodiazepino-[2,1-*b*]-thiazoles, and -benzothiazoles as an acylation catalyst. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1909-1912.
 14. Samia G. Abdel Moty, Mostafa A. Hussein, Salah A. Abdel Aziz, Mahrous A. Abou-Salim. Design and synthesis of some substituted thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives of potential biological activities. *Saudi Pharm. J.*, **2016**, 24, 119-132.
 15. Iram Batool, Aamer Saeed, Irfan Zia Qureshi, Saima Kalsoom, Ayesha Razzaq. Synthesis, molecular docking and biological evaluation, of new thiazolopyrimidine carboxylates as potential, antidiabetic and antibacterial agents. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 42, 2, 1139-1163.

16. Renata Jakše, Jurij Svete, Branko Stanovnik and Amalija Golobic. Application of alkyl 3-dimethylamino-2-(1*H*-indol-3-yl)propenoates in the synthesis of 3-heteroarylindoles. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 21, 4601-4608.
17. Mehdi Adib, Meisam Nosrati., Mohammad Mahdavi, Long-Guan Zhu, Peiman Mirzaei. A Novel, One-Pot, Three-Component Synthesis of 5*H*-[1,3]Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine Derivatives *Synlett*, **2007**, 2007, 17 2703-2706.
18. Refat El-Sayeda, and Hanadi A. Katouaha. Synthesis of Pyrimidine and Pyran Derivatives with the Related Systems and the Study of Their Behavior in the Liquid Solutions. *J. Heterocyclic Chem.*, **2019**, 56,8, 2134-2143.
19. Vergush A. Pivazyan, Emma A. Ghazaryan, Roza S. Shainova, Rafael A. Tamazyan, Armen G. Ayvazyan, and Aleksandr P. Yengoyan. Synthesis and Growth Stimulant Properties of 2-Acetyl-3,7-dimethyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one. Derivatives. *J. Chem.*, **2017**, 2017, 8180913.
20. Amit Kumar Sharma , Anjali Jaiswal , Anu Mishra , Shweta Jaiswal , Bartendu Pati Tripathi , Jaya Singh , Jagdamba Singh. An efficient organopromotor L-arginine facilitated synthesis of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives in EtOH:H₂O solvent. *The Journal of Heterocyclic chemistry.*, **2023**, 1976-1988.
21. Shradha Pandey, Prateek Pandey and Jagdamba Singh. Synthesis, characterization and fungicidal activity of *N*-(5-oxo-3,7-diaryl-6,7-dihydro-5*H*-thiazolo [3,2-*a*] pyrimidin-6-yl) benzamide derivatives. *Der Pharma Chemica.*, **2014**, 6.
22. Wahid M. Basyouni, Samir, Y. Abbas Khairy, A.M. El-Bayouki, Reham M. Dawood, Mostafa K. El Awady, Tawfeek H. Abdelhafez. Synthesis and antiviral screening of 2-(propylthio)-7-substituted-thiazolo[5,4-*d*]pyrimidines as anti-bovine viral diarrhea virus agents. *The Journal of Heterocyclic Chemistry.*, Volume 58, Issue 9, September **2021**, Pages 1766-1774.
23. Ke-Xin Zhao, Yi-Ying Zhang, Jin-Si Wang, Shuai Wang, Angela Corona, Stefania Maloccu, Enzo Tramontano, Christophe Pannecouque, Erik De Clercq,

- Ge Meng. Design, synthesis and biological evaluation of Thiazolo[3,2-*a*]Pyrimidine derivatives as novel RNase H inhibitors. *Bioorganic Chemistry*., Volume 148, July **2024**, 107495
24. Flavia Varano, Daniela Catarzi, Fabrizio Vincenzi, Silvia Pasquini, Julie Pelletir, Juliana Lopes, Range Fietto, Nicolly Espindola Gelsleichter, Marine Sarlandie, Audrey Guilbaud, Jean Sévigny, Katia Varani, Vittoria Colotta. Structural investigation on thiazolo[5,4-*d*]pyrimidines to obtain dual-acting blockers of CD73 and adenosine A_{2A} receptor as potential antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*., Volume 30, Issue 9, 1 May **2020**, 127067
 25. Mariia B. Litvinchuk, Anton V. Bentya, Maryna V. Stasevych, Viktor I. Zvarych, Olena Z. Komarowska-Porokhnyavets, Nataliya E. Stadnytska, Vira I. Lubenets, Eduard B. Rusanov, Mykhailo V. Vovk. An efficient approach to the synthesis of 7-thioxosubstituted [1,3]thiazolo[3,2-*c*]pyrimidines and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*., Volume 197, Issue 1, **2022**, Pages 30-37
 26. W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier, C. Berset. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology*, **1995**, 28 (1), pp.25-30.
 27. Ghodgaonkar R. B., Gurtner G. H., Dubin N. H. The effect of the antioxidant, butylated hydroxy anisole, on peroxide-induced and spontaneous activity of the uterus from the pregnant rat. *Biology of Reproduction*, Volume 41, Issue 1, 1 July **1989**, Pages 98–103,
 28. Satish Kumar Murari, M. V. Shwetha. Effect of antioxidant butylated hydroxyl anisole on the thermal or oxidative stability of sunflower oil (*Helianthus Annuus*) by ultrasonic. *J Food Sci Technol.*, **2016**, 53(1), 840-7.

29. Волошина О.С. Доклінічні дослідження лікарських засобів: конспект лекцій для студ. напряму підготовки 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навч. / О.С. Волошина. – К.: НУХТ, **2013**. – 102 с.
30. Глубіш П.А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина I. / П.А. Глубіш. – К.: ІЗМН, **1997**. – 320 с.
31. Ранський А.П. Органічна хімія. Теорія та практикум / А.П. Ранський, М.В. Євсєєва, О.А. Гордієнко. – Вінниця, **2009**.

