

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

УДК 547.788

КЛЕЦКОВ
Алексей Викторович

**НАПРАВЛЕННАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ИЗОТИАЗОЛОВ
В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
И ЛИГАНДОВ ДЛЯ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

Минск, 2017

Работа выполнена в Институте физико-органической химии НАН Беларуси

Научный руководитель: **Поткин Владимир Иванович**, член-корреспондент НАН Беларуси, доктор химических наук, профессор, заведующий отделом органической химии Института физико-органической химии НАН Беларуси

Официальные оппоненты: **Королева Елена Вадимовна**, доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории биополимерных капсулированных структур Института химии новых материалов НАН Беларуси

Сивец Григорий Гаврилович, доктор химических наук, заведующий лабораторией химии нуклеотидов и полинуклеотидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Оппонирующая организация: Белорусский государственный технологический университет

Защита состоится « 23 » мая 2017 г. в 10.00 на заседании Совета по защите диссертаций Д 01.21.01 при Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220141, г. Минск, ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, в зале заседаний Ученого Совета, e-mail: babitskaya@iboch.bas-net.by, тел. (017)267-85-53.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке им. Я. Коласа НАН Беларуси, г. Минск, ул. Сурганова, 15.

Автореферат разослан «14» апреля 2017 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук

С.В.Бабицкая

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых химических соединений, обладающих полезными свойствами, и разработка рациональных путей их синтеза являются приоритетными задачами химической науки. Особое значение отводится поиску и синтезу биологически активных химических соединений для медицины и сельского хозяйства. В этом отношении большой интерес представляют производные изотиазола, проявляющие широкий спектр биологического действия. В ряду природных биорегуляторов изотиазолсодержащие соединения представлены на единичных примерах: фитоалексины брассилексин и синалексин, ингибитор высвобождения простагландинов пронкодин А, цитотоксин аулосиразол. Среди важнейших коммерческих производных изотиазола следует упомянуть фунгицид изотианил, нейролептики зипрасидон и пероспирон. Имеются данные о соединениях с противовирусной активностью, в ряду изотиазолсодержащих пиримидонов выявлены перспективные соединения для терапии болезни Паркинсона. Недавно были получены производные, пригодные для лечения рака, диабета, микробициды. Было также показано, что изотиазолы способны выступать в роли лигандов для металлокомплексов, однако примеры такого рода комплексов крайне немногочисленны, а пути их возможного практического применения вообще не исследованы. Исключением являются работы последних 5 лет, проводимые в ИФОХ НАН Беларуси, в которых показана перспективность использования металлокомплексов изотиазола для катализа органических реакций и разработки пестицидов и антисептиков.

В рамках диссертационной работы рассматривается дизайн и синтез биологически активных соединений и лигандов для металлокомплексов на основе изотиазолов. При этом особое внимание уделено хлорпроизводным изотиазола, химия которых развивается в Институте физико-органической химии НАН Беларуси.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 гг. (раздел 2 «Супрамолекулярная химия, химический синтез новых веществ и материалов с заданной структурой, функциональными и физико-химическими свойствами. Новые химические продукты и технологии»), а также приоритетным направлениям научной деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг. (раздел 2 «Химический синтез и продукты»). Диссертационная работа является частью плановых исследований лаборатории элементоорганических соединений Института физико-органической химии НАН Беларуси, выполненных в рамках ГПОФИ «Создание биорациональных химических средств защиты растений новых поколений» (Биорациональные пестициды-2), задание 3.03 «Синтез

синергистов ряда изотиазола и его гетероаналогов и изучение их пестицидной активности и потенцирующего действия» (2009–2013 гг., № г.р. 20093028), ГПНИ «Химические технологии и материалы, природно-ресурсный потенциал», подпрограмма «Химфармсинтез», задание 4.03 «Разработка методов направленной функционализации 1,2-азолов и карборанов и синтез аналогов биоактивных субстанций» (2011–2015 гг., № г.р. 20141290), грантов БРФФИ X12P-024 «Гетерогенные нанокатализаторы с 1,2-азольными лигандами для процессов кросс-сочетания и направленного синтеза полифункциональных органических соединений в водных средах» (2012–2014 гг., № г.р. 20122302), X14P-003 «Конъюгаты избирательно функционализированных 1,2-азолов и N,O-содержащих полимеров в дизайне и синтезе гетерогенных катализаторов» (2014–2016 гг., № г.р. 20142563), гранта НАН Беларуси для аспирантов № 2015-27-075 «Направленный синтез замещённых 4-хлоризотиазолов» (2015 г., № г.р. 20150784).

Цель и задачи исследования. Цель диссертационной работы – разработка эффективных методов синтеза производных изотиазола с функциональными группами, обеспечивающими проявление заданной биологической активности и способности к комплексообразованию с переходными металлами.

Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

1. Разработка эффективных методов последовательной трансформации заместителей в изотиазольном гетероцикле и получение соединений для биотестирования их противоопухолевой активности.
2. Формирование заданной функциональности по положению 3 и 5 изотиазольного гетероцикла и синтез синергистов инсектицидов.
3. Дизайн и синтез изотиазольных лигандов для металлокомплексов.
4. Получение комплексов Cu(II) для тестирования их синергического действия с инсектицидами, синтез комплексов Pd(II) и оценка их каталитических свойств в реакции Сузуки.

Объект исследования – производные 4-хлоризотиазола, перспективные в качестве биоактивных веществ и лигандов для металлокомплексов.

Предмет исследования – методы направленной модификации изотиазолов с введением функциональных групп, обеспечивающих требуемые свойства.

Научная новизна. Разработаны методы синтеза неизвестных ранее производных 4-хлоризотиазольного ряда – кислот, амидов, мочевины, аминов, спиртов, эфиров, кетонов и изотиазолилазольных производных, в том числе:

1. Разработаны методы синтеза новых функционализированных изотиазолов ряда карбамидов, карбаматов и амидов, перспективных для разработки комбинированных противоопухолевых препаратов.
2. Осуществлен синтез ранее не описанных 4-хлоризотиазольных производных ванилинового ряда, усиливающих действие инсектицидов имидаклоприда и циперметрина.

3. Синтезированы алкил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетоны, изучена их реакционная способность в реакциях нуклеофильного замещения хлора в положении 5 аминами и в реакциях трансформации кетогруппы.

4. Предложены оригинальные способы синтеза 5-гидроксипроизводных изотиазолов на основе 5-этокси-4-хлор-3-трихлорметилизотиазола и 5-бензилокси-4-хлор-3-трихлорметилизотиазола.

5. Разработаны эффективные методы синтеза новых изотиазольных лигандов для металлокомплексов на основе 5-R-4-хлоризотиазолил-3-карбонитрилов и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида.

6. Впервые установлена возможность использования изотиазольных палладиевых комплексов в качестве катализаторов на примере реакции Сузуки.

Положения, выносимые на защиту.

1. Эффективные методы синтеза новых изотиазолсодержащих мочевины, карбаматов и амидов, перспективных для разработки комбинированных противоопухолевых препаратов с пониженными терапевтическими дозами.

2. Способы получения ранее не описанных 4-хлоризотиазольных производных ванилина, включающие превращения 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты по 3 и 5 положению гетероцикла, позволившие синтезировать соединения, проявляющие потенцирующую активность в композиции с инсектицидами.

3. Метод синтеза хлорзамещенных алкил(изотиазол-3-ил)кетонов с использованием магнийорганических реагентов и установление их высокого синтетического потенциала.

4. Новые способы получения 5-гидроксипроизводных изотиазола на основе 5-этокси-4-хлор-3-трихлорметилизотиазола и 5-бензилокси-4-хлор-3-трихлорметилизотиазола.

5. Рациональный дизайн и синтез ранее неизвестных изотиазольных лигандов для металлокомплексов Pd(II), включающий в качестве ключевых стадий получение и трансформацию 5-R-4-хлоризотиазолил-3-карбонитрилов, 4,5-дихлоризотиазол-3-гидроксиметана и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида; высокая каталитическая активность новых комплексов Pd(II) в реакции Сузуки.

Личный вклад соискателя ученой степени заключается в проведении экспериментальной работы, установлении строения синтезированных соединений, обобщении и анализе литературных данных. Постановка задач, планирование исследований, обсуждение результатов и подготовка публикаций проводились совместно с научным руководителем чл.-корр., д.х.н., профессором В. И. Поткиным. Хромато-масс-спектрометрический анализ веществ выполнен к.х.н. П. В. Курманом, квантово-химические расчеты проводились совместно с д.х.н. В. М. Зеленковским. Нарботка образцов соединений для биоиспытаний

проводилась при участии сотрудников лаборатории элементоорганических соединений. Синтез металлокомплексов и анализ их каталитической активности проведен совместно с сотрудниками Химического факультета МГУ имени Ломоносова, руководитель работ с российской стороны – д.х.н., профессор Н. А. Бумагин и сотрудниками Института неорганической химии СО РАН, г. Новосибирск, руководитель работ с российской стороны – д.х.н., профессор Л. Г. Лавренова. Изучение биологической активности выполнено в Институте биоорганической химии НАН Беларуси под руководством к.б.н. Р. М. Золотарь и в Институте физиологии НАН Беларуси под руководством чл.-корр., д.м.н., профессора В. А. Кульчицкого.

Апробация результатов диссертации.

Результаты исследований, выполненных в рамках диссертационной работы, были представлены на Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии «РЕАКТИВ-2010» (Минск, 27–29 октября 2010 г.), Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Украина, Новый Свет, 23–28 мая 2011 г.), IV Международной научной конференция «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 17–19 октября 2012 г.), 2-й Международной научно-практической конференции «Наука – инновационному развитию общества» (Минск, 23 января 2014 г.), 3-ем Белорусско-Корейском научном форуме «Science. Innovation. Production» (Минск, 16–17 октября 2014 г.), 7-й Международной конференция по химии и химическому образованию «Свиридовские чтения-2015» (Минск, 7–11 апреля 2015 г.), IX Международном симпозиуме «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Россия, Москва, 20–25 апреля 2015 г.), Международной научной конференции «Nanomeeting-2015» (Минск, 26–29 мая 2015 г.).

Опубликованность результатов диссертации. Результаты диссертации опубликованы в 17 статьях в рецензируемых научных журналах общим объемом 10.0 авторских листов, 3 статьях в сборниках трудов конференций, а также тезисах 5 докладов конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из оглавления, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения, библиографического списка и приложения. В главе 1 приводится обзор литературных данных по синтезу биологически активных изотиазолов и изотиазольных металлокомплексов. Глава 2 посвящена обсуждению результатов собственных исследований. Глава 3 содержит экспериментальные данные. Работа изложена на 160 страницах, содержит 11 рисунков, 87 схем и 11 таблиц. Список цитируемой литературы включает 187 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 Подходы к синтезу изотиазолов

Обобщены и критически рассмотрены литературные данные по методам синтеза, свойствам и применению изотиазолов в качестве биологически активных соединений и лигандов для металлокомплексов.

Глава 2 Направленная функционализация хлорпроизводных изотиазола

Представлены результаты по разработке методов направленной модификации хлорзамещенных изотиазолов с целью формирования в положениях 3 и 5 гетероцикла заместителей, обеспечивающих проявление желаемых биологических свойств и способности к комплексообразованию.

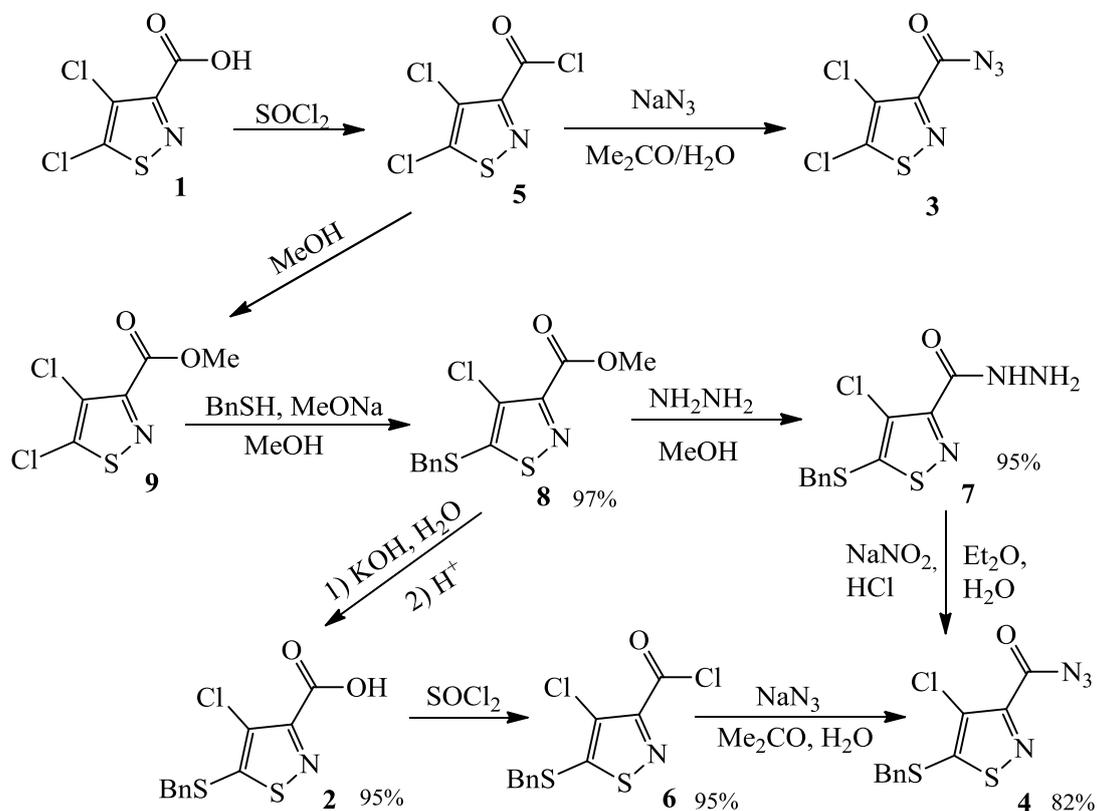
2.1 Перспективные изотиазолсодержащие соединения для испытаний на противораковую активность

Обоснована перспективность изотиазолсодержащих амидов и карбамидов в качестве противоопухолевых агентов. Обсужден дизайн и возможность синтеза изостеров известных агентов – ингибиторов киназ.

2.1.1 Синтез изотиазолсодержащих мочевин и амидов

В качестве стартовых соединений использованы 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота **1** и ее производное – 5-бензилтио-4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота **2**, синтезированные ранее. Выбранный подход к синтезу изотиазолсодержащих карбамидов включал первоначальное получение соответствующих (изотиазол-3-ил)карбонилазидов **3** и **4** (схема 1).

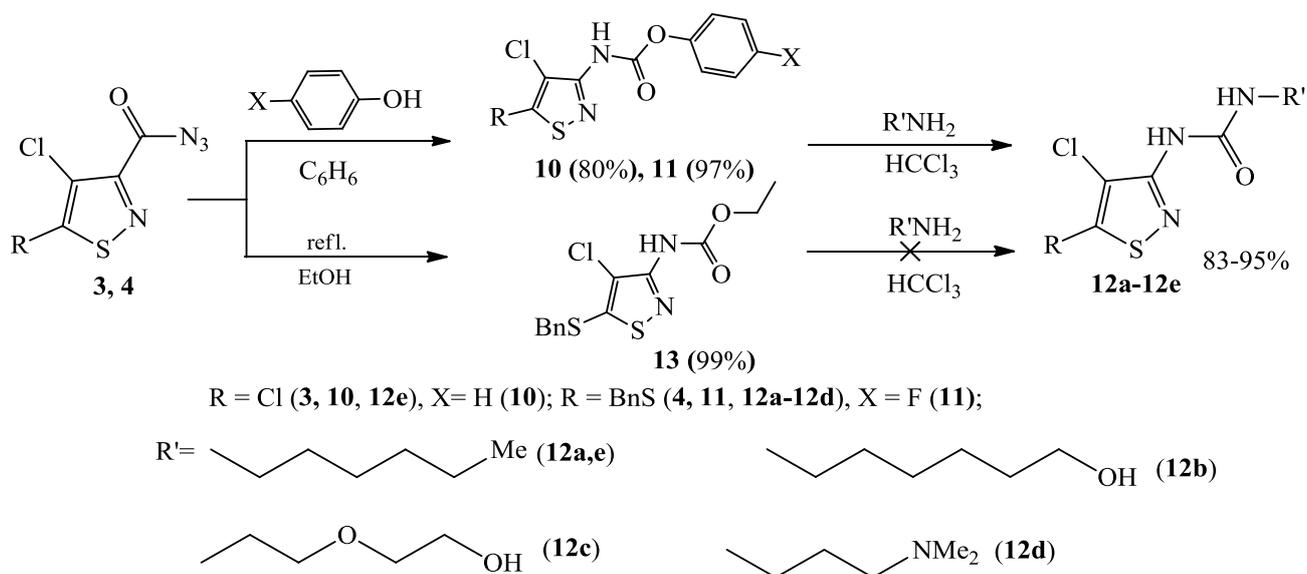
Схема 1



Азид 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **3** синтезирован взаимодействием 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонилхлорида **5** с азидом натрия.

Обработка гидразида **7** азотистой кислотой (смесь $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$) приводила к целевому азиду 5-бензилтио-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **4**, однако процесс протекал медленно, и выход азидов **3** и **4** не превышал 65%, тогда как реакцией карбонилхлорида **6** с NaN_3 целевой азид **4** был получен с выходом 82%. В ранее опубликованном методе синтеза 5-бензилтиоизотиазолкарбоновую кислоту **2** получали путем введения кислоты **1** в реакцию с бензилмеркаптаном в присутствии пиридина в среде диэтилового эфира, при этом выход кислоты **2** составлял 65%, причем продукт требовал трудоемкой очистки. Разработанная нами оптимизированная методика заключалась в предварительном получении метилового эфира 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **9** с последующим селективным замещением в нем атома хлора в положении **5** гетероцикла действием бензилтиолатата натрия при 20°C и гидролизе *one-pot* образующегося 5-бензилтиозамещенного эфира **8**. Целевая кислота **2** получалась с препаративным выходом. В дальнейшем азиды **3** и **4** были использованы для синтеза карбаматов – непосредственных предшественников мочевины (схема 2).

Схема 2

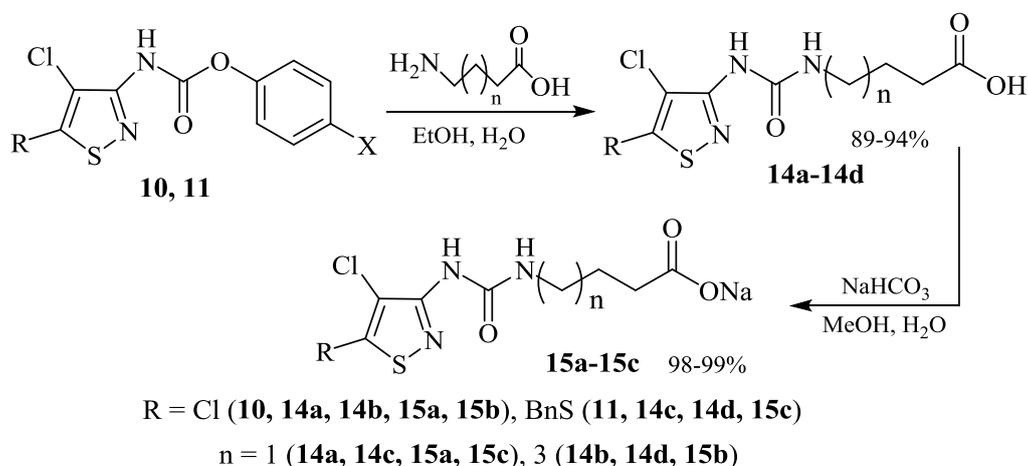


При этом были выявлены важные особенности в получении производных 4,5-дихлоризотиазольного и 5-бензилтио-4-хлоризотиазольного ряда. Так, фенил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)карбамат **10** синтезировали реакцией дихлоризотиазолилазида **3** с фенолом. В случае 5-(бензилтио)-4-хлоризотиазолилазида **4** для синтеза карбамата использовали *n*-фторфенол, который более реакционноспособен в реакции с азидом по сравнению с фенолом. Кроме того, в отличие от дихлоризотиазолилфенилкарбамата **10**, его 5-бензилтиозамещенный аналог обладал низкой растворимостью в органических растворителях, что приводило к низкой конверсии его в целевые мочевины. Использование *n*-фторфенола позволило успешно решить эти препаративные

проблемы. Был также получен этилкарбамат **13**, который обладал большей растворимостью, однако не вступал в реакцию с аминами в использованных условиях даже при длительном кипячении реакционной смеси. Синтезированные изотиазолилкарбаматы **10** и **11** далее вводили в реакцию с алифатическими аминами (схема 2).

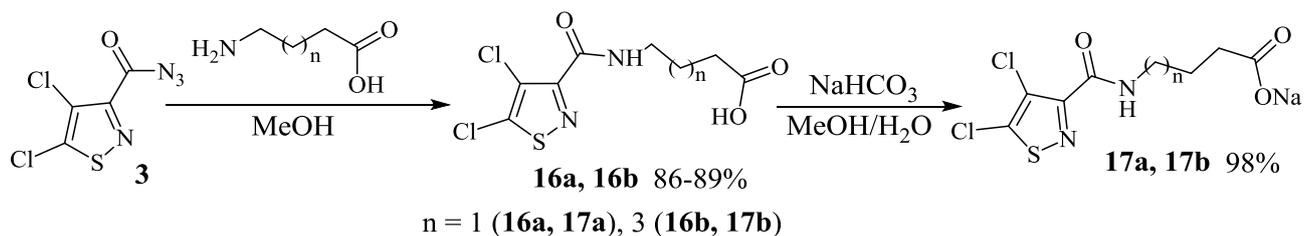
Нами также были получены изотиазолсодержащие карбамиды и амиды γ -аминомасляной и ω -аминокапроновой кислот. Реакцию с аминокислотами проводили в среде водного этанола. Производные аминокислот **14a–14c** переводили далее в водорастворимые солевые формы **15a–15c** действием карбоната натрия (схема 3).

Схема 3



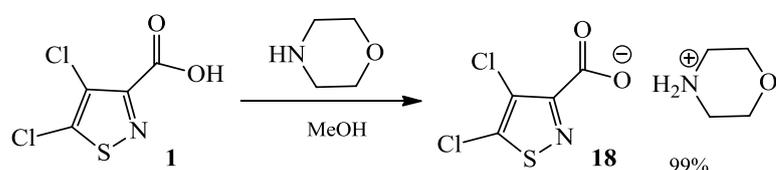
Синтез амидов включал в себя ацилирование выбранных аминокислот азидом 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **3** в среде метанола, с последующей трансформацией синтезированных амидов **16a**, **16b** в солевые формы **17a**, **17b** по реакции с бикарбонатом натрия (схема 4).

Схема 4



В качестве простейшего представителя изотиазольного ряда для сравнительных биоиспытаний была синтезирована морфолиновая соль 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (схема 5).

Схема 5



2.1.2 Данные биологических испытаний в композициях с противораковыми препаратами

Исследование биологической активности представителей синтезированных соединений было проведено в Институте физиологии НАН Беларуси. В результате испытаний на культурах первичных опухолей установлено, что соединения **12a**, **13**, **18** проявляют низкое противоопухолевое действие. Однако в процессе исследований было обнаружено, что при сочетании этих веществ с классическими химиопрепаратами проявляется эффект синергизма, выражающийся в резком усилении противоопухолевого действия комбинаций синтезированных соединений с цитостатиками. Так, изотиазолилмочевина **12a** способна существенно усиливать действие цисплатина, цитарабина и этопозида. При использовании комбинации химиопрепарата, взятого в 10% от нормы, и мочевины **12a** в концентрации 10,0 мг/мл, гибель опухолевых клеток медуллобластомы составляла 60-75%, что эквивалентно действию индивидуальных химиопрепаратов в стандартной терапевтической дозе. Аналогичные результаты получены при биоиспытании карбамата **13** и морфолиновой соли **18** в композиции с известными противоопухолевыми препаратами (цитарабин, цисплатин). Принципиально важным обстоятельством является то, что производные изотиазола добавлялись к химиопрепарату в дозе, в которой эти индивидуальные соединения не проявляли цитотоксического действия. Данные докинга для соединения **12a** указывают на способность молекулы мочевины встраиваться в сайт VEGFR2 и Cdk2, что имеет важное значение для направленного дизайна новых биоактивных молекул.

Проведено также биотестирование Na-солей конъюгатов изотиазола с 4-аминобутановой кислотой: карбамида **15a** и карбоксамида **17a** на первичных и линейных культурах нейроэпителиальных опухолей. Установлено, что тестируемые соединения проявляют противоопухолевую активность, существенно превышающую активность соответствующей кислоты. При обработке культуры клеток глиомы С6 и асцитной карциномы Эрлиха карбамидом **15a** в концентрации 0,1 мг/мл гибель клеток через 24 часа достигала $28,6 \pm 1,4\%$, а для амида **17a** в концентрации 0,01 мг/мл – $39,7 \pm 6,4\%$. При обработке асцитной карциномы Эрлиха и клеток глиомы С6 индивидуальной 4-аминобутановой кислотой в концентрации 0,01 мг/мл и 0,1 мг/мл, гибель клеток составляла $22,5 \pm 2,4\%$ и $18,6 \pm 5,6\%$ соответственно. Следовательно, введение в молекулу аминокислоты фрагмента изотиазола вызывает существенное увеличение цитотоксического действия соединения.

Кроме того, было установлено, что специально синтезированные нами конъюгаты дендримера РАМАМ G4-NH₂ с изотиазолкарбоновой кислотой **1**, а также мочевиной **14d** вызывают усиление межклеточных коммуникаций в условиях гипоксии. Полученные данные полезны для разработки новых

противоопухолевых агентов, обладающих способностью вызывать направленную гипоксию раковых клеток.

Результаты исследований физиологического действия и противоопухолевой активности представителей производных изотиазола свидетельствуют о перспективности дальнейших работ по изучению возможности применения изотиазольных соединений в химиотерапии опухолей, для ослабления побочных эффектов и токсического действия химиопрепаратов и повышения качества лечения.

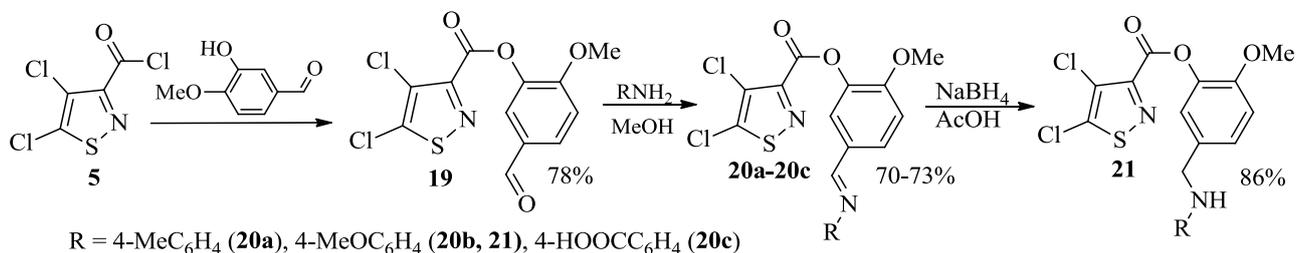
2.2 Изотиазольные производные для биотестирования в композициях с инсектицидами

До наших исследований было известно, что ванилиновый эфир 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты, его азометины и продукты их восстановления – амины – усиливают действие инсектицидов циперметрина и имидаклоприда. Нами была поставлена задача определить влияние на биологическую активность структурно-функциональных вариаций в молекуле ванилиновых производных изотиазола, а именно: замены ванилинового фрагмента на изованилиновый, атома хлора в положении 5 гетероцикла на алкил(арил)тиогруппу, а также замены сложноэфирного линкера на простой эфирный, устойчивый к действию эстераз.

2.2.1 Получение азометинов на основе альдегидофенольных эфиров 5-Р-4-хлоризотиазол-3-карбоновых кислот

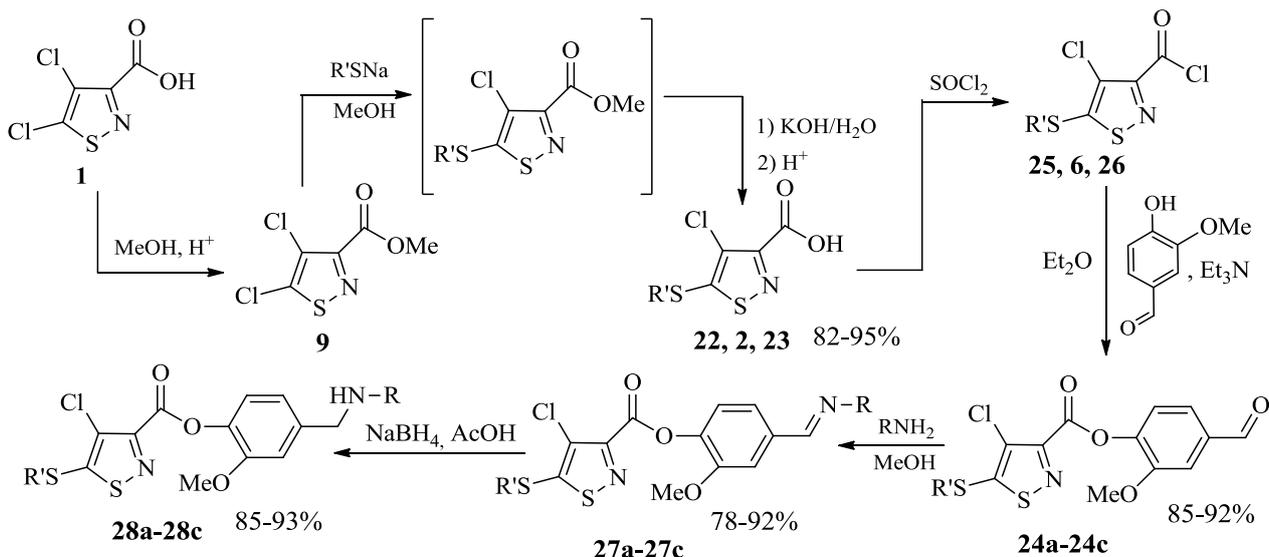
Изованилиновый эфир 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **19** получали с выходом 78% ацилированием изованилина 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонил хлоридом **5**. Далее альдегидный фрагмент молекулы **19** трансформировали в азометиновый по реакции с ароматическими аминами: 4-метиланилином, 4-метоксианилином и 4-аминобензойной кислотой. Выходы азометинов **20a–20c** составляли 70–73% (схема 6).

Схема 6



Для синтеза ванилиновых производных 5-алкил(арил)тио-4-хлоризотиазол-3-карбоновых кислот вначале были получены исходные 5-алкил(арил)тиозамещенные кислоты **22**, **23** (схема 7).

Схема 7

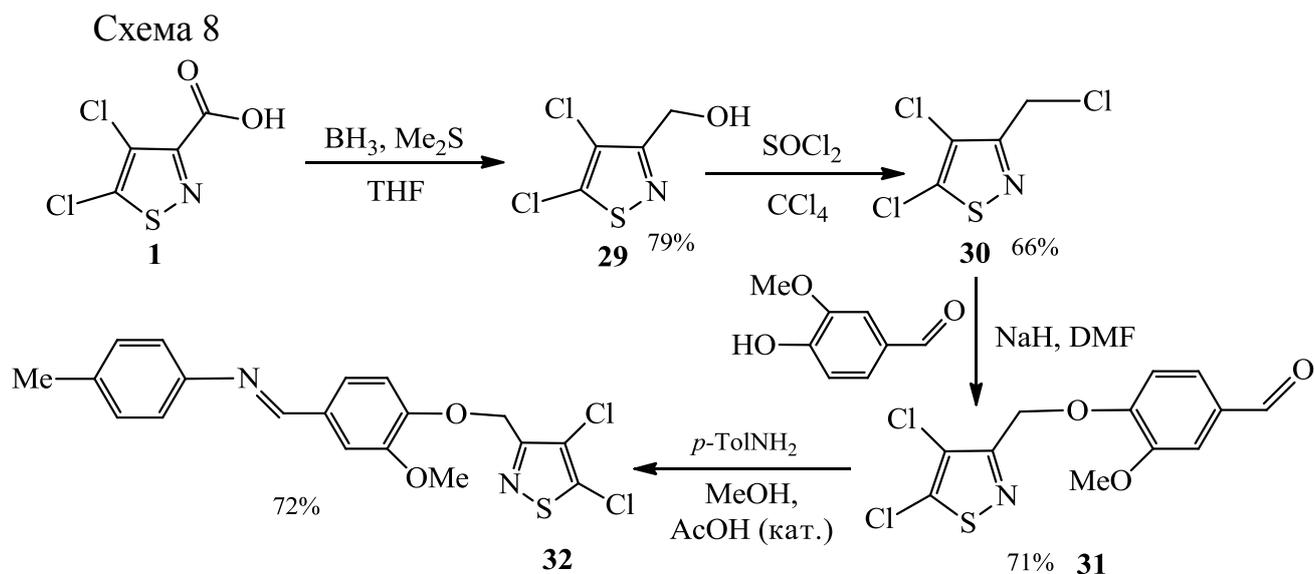


$\text{R}' = n\text{-Bu}$ (**22**, **25**, **24a**, **27a**, **28a**), Bn (**2**, **6**, **24b**, **27b**, **28b**), Ph (**23**, **24c**, **26**, **27c**, **28c**);
 $\text{R} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**27a-27c**, **28a-28c**)

Поскольку в ранее описанной методике, заключающейся в действии тиолов на 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновую кислоту **1** в присутствии пиридина, выход кислот **22**, **2**, **23** был относительно невелик (52–65%), а их очистка была достаточно трудоемкой, нами была использована оптимизированная методика, отработанная на примере синтеза кислоты **2**, включающая действие на метиловый эфир 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **9** тиолатов натрия в метаноле и последующий *one-pot* гидролиз образующихся 5-бутил(бензил,фенил)тио-4-хлоризотиазол-3-карбоксилатов. Целевые кислоты **22** и **23** получались с хорошими выходами (82% и 88% соответственно).

Конденсацией эфиров **24a–24c** с *n*-толуидином с выходами 78–92% были получены азометины **27a–27c**, которые далее были восстановлены до соответствующих аминов **28a–28c** (выходы 85–93%) действием системы боргидрид натрия – уксусная кислота в бензоле.

Для изучения влияния природы линкера между изотиазольным и ванилиновым фрагментом был синтезирован простой ванилиновый эфир с изотиазольным остатком. С этой целью был разработан удобный метод восстановления 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты, заключающийся в действии на нее комплекса борана с диметилсульфидом в безводном тетрагидрофуране. Полученный карбинол **29** далее был использован для синтеза хлорметильного производного **30**. Алкилирование ванилина хлорпроизводным **30** приводило к целевому простому эфиру **31**, из которого был получен азометин **32** (схема 8).

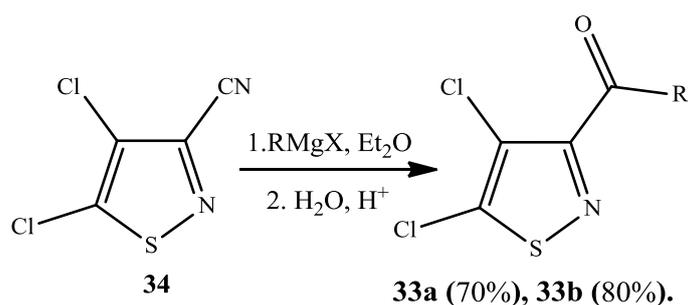


2.2.2 Синтез алкил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетонов и их превращения

Ранее были известны арил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетоны, при этом было показано, что (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)(4-метилфенил)кетон проявляет потенцирующую активность в композиции с инсектицидом циперметрином в отношении колорадского жука. Алкил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетоны более труднодоступны и не описаны. Они представляют интерес как для сравнительного биотестирования, так и как субстраты для органического синтеза.

Нами апробированы различные подходы к синтезу алкил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетонов с использованием Mg, Hg и Cd-органических реагентов, большинство из которых не привело к положительным результатам. Целевые кетоны **33a**, **33b** удалось получить реакцией 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонитрила **34** с алкилмагнийгалогенидами (схема 9).

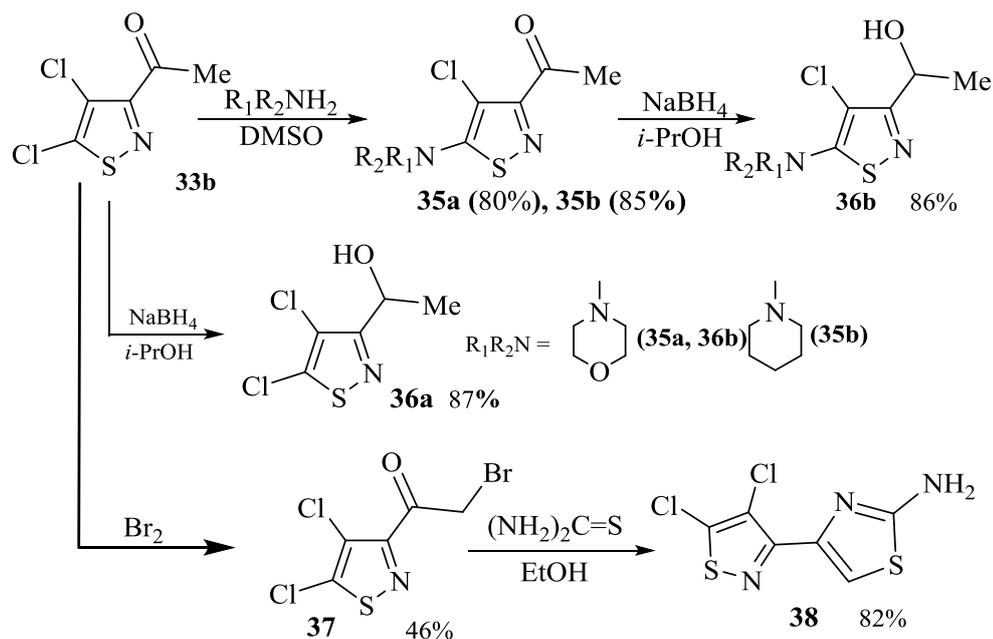
Схема 9



X = Br, R = Et (**33a**); X = I, R = Me (**33b**)

На примере (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метилкетона **33b** оценена возможность использования алкилдихлоризотиазолилкетонов в синтезе функционально замещенных изотиазолов путем замещения атома хлора в положении 5 гетероцикла (продукты **35a**, **35b**) и трансформацию алкилкарбонильных фрагментов (**36a**, **36b**, **37**, **38**) (схема 10).

Схема 10



По сравнению с известными арил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетонами нуклеофильное замещение атома Cl в реакции с аминами (морфолином и пиперидином) протекало более активно. В растворе ДМСО при 70°C реакция заканчивалась за 5 ч, выход [5-морфолино(пиперидино)-4-хлоризотиазол-3-ил]метилкетонов **35a** и **35b** составлял 80 и 85%. Добавка KF, являвшегося промотором в случае арилдихлоризотиазолилкетонов, не оказывала влияния на скорость процесса в случае алкилкетона **33b**. Восстановление C=O группы кетонов **33b**, **36a** гладко протекало при 25°C за 48 ч, выход образующихся спиртов **36a**, **36b** составлял 85 и 87%.

Бромирование метилкетона **33b** сопровождалось значительным смолообразованием и приводило с выходами 32% (тетрахлоруглерод) и 46% (безводная уксусная кислота) к бромметил-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетону **37**. Замещения двух атомов водорода в метильной группе на атомы брома не наблюдалось. Полученный бромметилизотиазолилкетон **37** далее использован в синтезе смешанного бис-азольного производного по реакции Ганча с тиомочевинной в растворе этанола при 60°C, в результате которой с выходом 82% получен к 2-амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)тиазол **38**.

2.2.3 Получение 5-алкокси(гидрокси)-3-R-4-хлорзамещенных изотиазолов

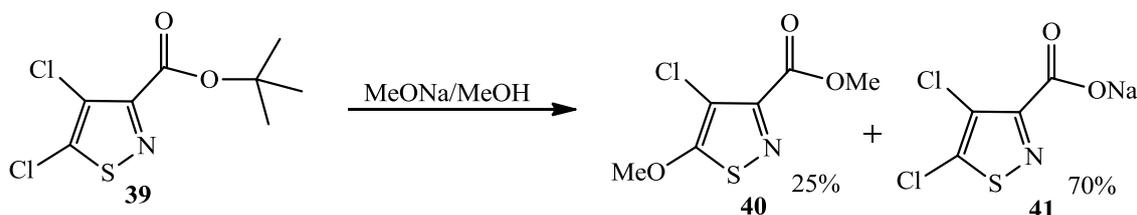
Для оценки влияния на биоактивность природы заместителей в положении 5 изотиазольного гетероцикла разработаны подходы к синтезу 5-алкокси(гидрокси)-3-R-4-хлорзамещенных изотиазолов.

Одним из базовых соединений для синтеза производных изотиазола является 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота **1**. Однако прямое замещение атома хлора в положении 5 ее молекулы действием алколюлятов щелочных

металлов невозможно в связи с конкурирующими реакциями по карбоксильной группе. В связи с этим нами был использован *трет*-бутиловый эфир 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **39**.

Взаимодействие *трет*-бутилового эфира **39** с двумя эквивалентами MeONa протекало как с участием карбоксильной группы, так и с замещением атома хлора, и заканчивалось образованием с выходом 25% ранее описанного метилового эфира 5-метокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **40** и натриевой соли 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **41**, выход которой составил 70%, вместо ожидаемого *трет*-бутилового эфира 5-метокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (схема 11).

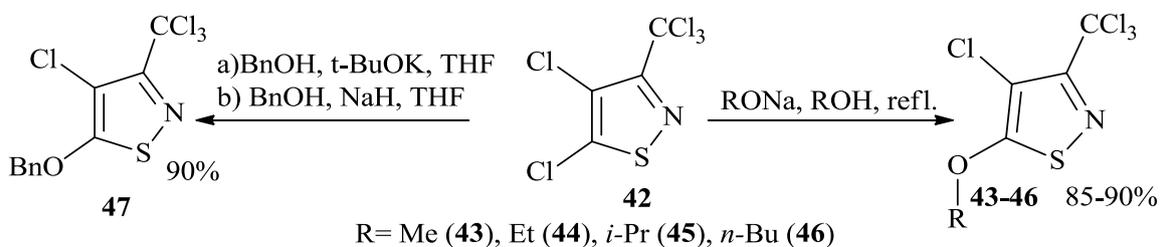
Схема 11



Реакция *трет*-бутилового эфира **39** с бензилатом натрия в тетрагидрофуране приводила исключительно к натриевой соли **41**.

Следующий подход включал в себя синтез 5-алкоксизамещенных 3-трихлорметил-4-хлоризотиазолов на основе перхлоризотиазола **42** и поиск методов последующего селективного гидролиза CCl₃ группы. 5-Алкокси-3-трихлорметил-4-хлоризотиазолы **43–46** получены действием на исходный перхлоризотиазол **42** алколюатов в среде соответствующего спирта. Однако для синтеза 5-бензилоксипроизводного **47** она оказалась малоприменимой, т.к. его выход не превышал 23%. Нами была разработана общая методика синтеза 5-алкоксипроизводных трихлорметилизотиазола, заключающаяся во введении его в реакцию со спиртами в среде тетрагидрофурана в присутствии *трет*-бутилата калия или гидроксида натрия (схема 12). Этот подход оказался применим и для синтеза соединений **43–46**.

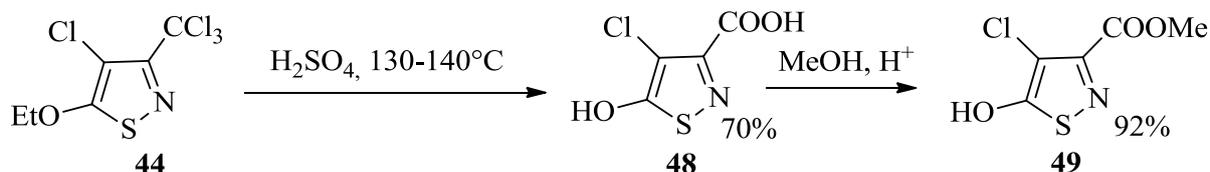
Схема 12



При исследовании гидролиза CCl₃ группы полученных веществ было обнаружено, что в молекуле 5-этоксизамещенного 3-трихлорметил-4-хлоризотиазола **44** этильная группа отщепляется под действием концентрированной серной кислоты, в результате чего единственным продуктом реакции оказалась 5-

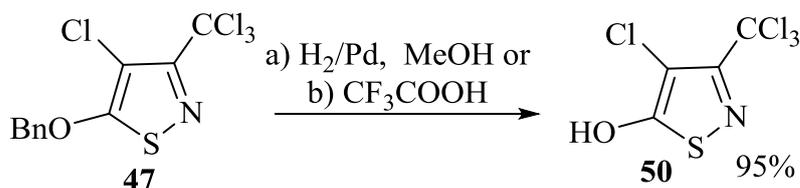
гидрокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота **48** (выход 70%). На основе кислоты **48** далее был синтезирован ее метиловый эфир **49** (схема 13).

Схема 13



Была исследована возможность синтеза 5-алкокси(гидрокси)-4-хлоризотиазолкарбоновых кислот путем предварительной трансформации в OH группу бензилокси-фрагмента в молекуле соединения **47** (схема 14).

Схема 14

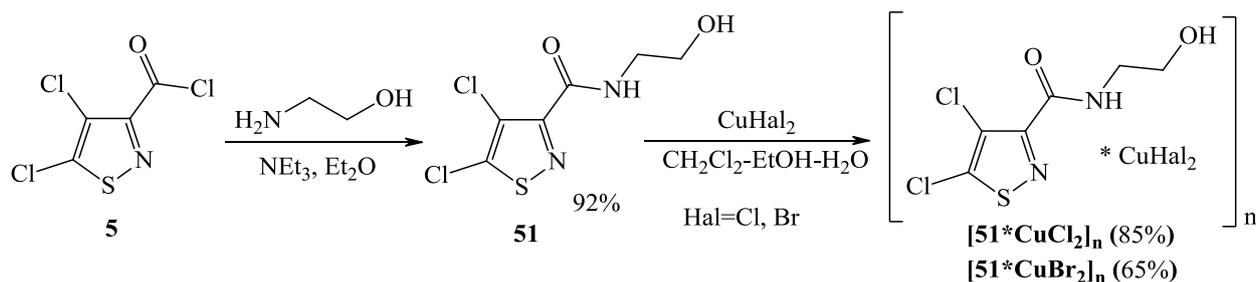


В первом варианте соединение **47** подвергли гидрогенолизу в среде метанола [метод (a)]. При этом выход 5-гидрокси-3-трихлорметил-4-хлоризотиазола **50** достигал 90%. Во втором варианте выдерживание соединения **47** в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре в течение 6 ч [метод (b)] приводило к образованию целевого 5-гидроксиизотиазола **50** с выходом 95%. Дальнейшие наши попытки провести гидролиз трихлорметильного фрагмента соединения **52** в карбоксильную группу оказались неудачными: использование как азотной, так и серной кислот приводило к сложной смеси продуктов, образующихся в результате деструкции изотиазольного гетероцикла.

2.2.4 Синтез 4,5-дихлоризотиазол-N-(2-гидроксиэтил)-3-карбоксамид и его комплексов с хлоридом и бромидом меди

Известно, что ионы меди дезактивируют инсектициды за счет комплексообразования, однако оставалось неизвестным их влияние на синергическую активность в комплексах с изотиазольными лигандами. Нами синтезирован 4,5-дихлоризотиазол-N-(2-гидроксиэтил)-3-карбоксамид **51**, содержащий гидрофильный CH_2OH фрагмент и получены его комплексы с хлоридом и бромидом меди (схема 15).

Схема 15



Полученные комплексы и лиганд были охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C ЯМР, ИК-спектроскопии, РСА.

2.2.5 Данные биологических испытаний в композициях с инсектицидами

Биотестирование синтезированных производных в бинарных смесях с инсектицидами Витан (циперметрин) и Кербер (имидаклоприд) в отношении личинок колорадского жука выполнено в Институте биоорганической химии НАН Беларуси. Вещества добавлялись в количестве 5% к инсектициду. Индивидуальные соединения проявили низкую инсектицидную активность, однако среди них выявлены представители, обладающие синергическим действием, оценку которого проводили по величине коэффициента k , определяемого отношением % гибели личинок при действии бинарной смеси к % гибели личинок при обработке коммерческим инсектицидом.

В ряду 5-алкил(арил)тиопроизводных синергический эффект с неоникотиноидным инсектицидом Кербер был выше, чем с пиретроидным инсектицидом Витан. Максимальное действие зафиксировано для азометина на основе 5-бензилтиозамещенного ванилинового эфира **27b** ($k=1,8$). Этилкетон **33a** усиливал активность инсектицида Витан аналогично своему изостеру – метиловому эфиру ($k \sim 1,5$), но слабее, чем у (4,5-дихлоризотиазолил)(4-метилфенил)кетона. Простой эфир ванилина **31** и его азометин **32** проявили высокую потенцирующую активность в смеси с Кербером ($k=2,3$ и $3,7$), близкую к сложноэфирным аналогам, что указывает на малую значимость природы линкера между изотиазольным и ванилиновым фрагментом. Введение ОН группы в пятое положение гетероцикла и замена ванилинового фрагмента на изованилиновый приводит к потере потенцирующего действия. Комплекс карбоксамида с CuBr_2 усиливал токсичность инсектицидов Кербер и Витан ($k=1,5$ и $1,3$), в то время, как для самого лиганда и бромида меди синергическое действие не наблюдалось. Полученные данные указывают на перспективность разработки композиций инсектицидов с изотиазолами для снижения норм расхода препаратов.

2.3 Синтез лигандов для палладиевых металлокомплексов

Основанием исследований послужили данные о катализе комплексами Pd реакций кросс-сочетания. Однако был известен лишь один пример катализа изотиазольным комплексом палладия (лиганд – 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота **1**), опубликованный совместно сотрудниками ИФОХ НАН Беларуси и Химического факультета МГУ (РФ).

2.3.1 Лиганды для палладиевых металлокомплексов на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты

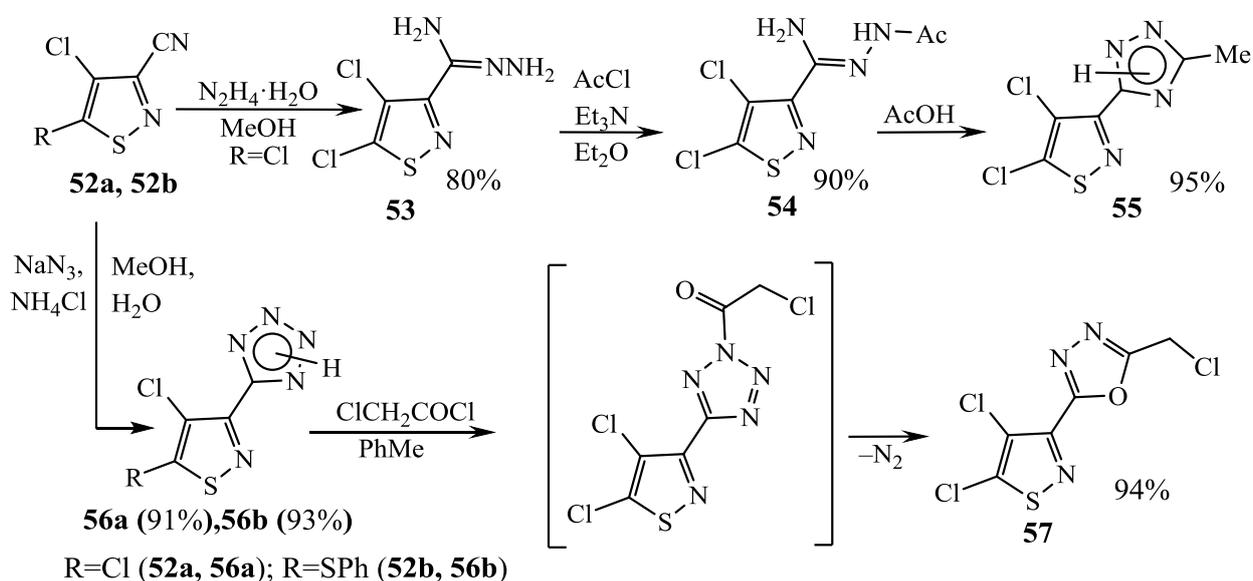
Ключевым параметром, определяющим эффективность катализатора в реакциях кросс-сочетания, является природа лиганда. На первом этапе исследований мы получили простейшие производные кислоты **1** – гидразид и

фенилгидразид, однако каталитическая активность их комплексов с Pd(II) оказалась несколько ниже, чем комплекса Pd(II) с кислотой **1**. Оценка каталитической активности проводилась совместно с д.х.н., профессором Н. А. Бумагиным (Химический факультет МГУ имени Ломоносова, РФ).

2.3.2 Смешанные (изотиазол-3-ил)азольные лиганды

Нами проводилась целенаправленная настройка функционального окружения гетероцикла для формирования центров координации и синтеза перспективных лигандов для палладиевых комплексов. Были разработаны методы синтеза смешанных 1,2,4-триазилил-, тетразилил- и 1,3,4-оксазолил-изотиазольных производных (**55–57**) путем трансформации нитрильной группы (изотиазол-3-ил)карбонитрилов **52a,b** (схема 16).

Схема 16



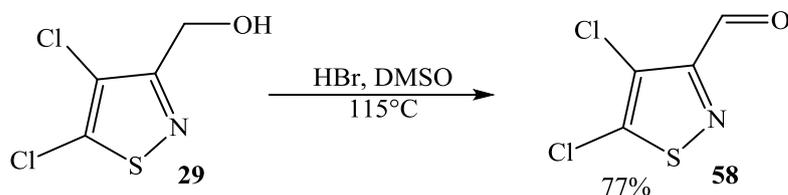
2.3.3 Синтез N-арил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метилениминов и аминов на их основе

Экзоциклические amino- и иминогруппы являются потенциальными центрами координации. В качестве ключевого реагента для получения N-арил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метилениминов и аминов был выбран ранее неизвестный (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)карбальдегид.

2.3.3.1 Получение (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)карбальдегида

Предложен метод синтеза (дихлоризотиазолил)карбальдегида **58**, заключающийся в окислении 3-гидроксиметил-4,5-дихлоризотиазола **29** диметилсульфоксидом в присутствии бромоводорода (схема 17).

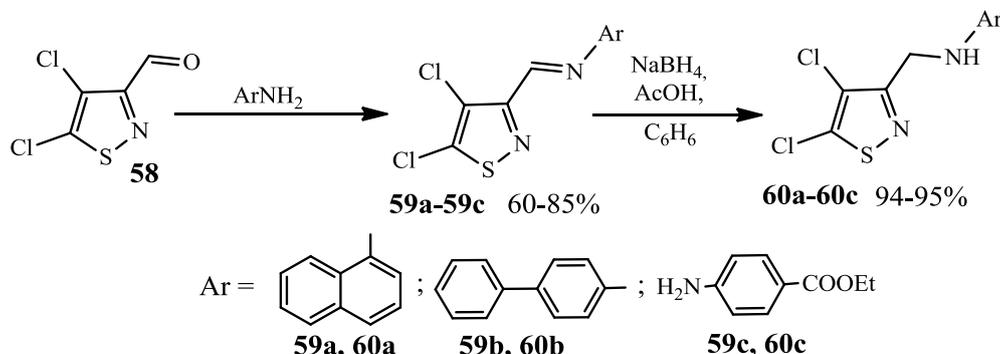
Схема 17



2.3.3.2 Синтез ароматических азометинов и аминов на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида

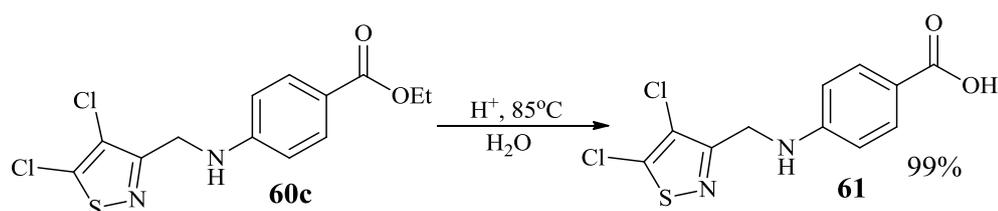
Целевые азометины **59a**, **59b** получали конденсацией изотиазолилкарбальдегида **58** с 4-аминобифенилом и 1-нафтиламином в MeOH в присутствии ледяной уксусной кислоты с выходами 85% (схема 18).

Схема 18



Эта методика оказалась неприменима в случае этилового эфира 4-аминобензойной кислоты, так как целевой азометин **59c** образовывался в следовых количествах. При проведении реакции в кипящем бензоле в присутствии каталитических количеств AcOH наблюдалась неполная конверсия исходного альдегида **58**, поэтому процесс проводили в более высоко кипящем толуоле и использовали большее количество уксусной кислоты. Азометины **59a-59c** действием системы $\text{NaBH}_4 - \text{AcOH}$ в бензоле были восстановлены в амины **60a-60c** с выходами 94-95%. Восстановление азометина со сложноэфирной группой **59c** протекало только при кипячении реакционной смеси. На основе синтезированного амина была получена изотиазолсодержащая ароматическая аминокислота **61** (схема 19)

Схема 19



Наличие ароматических фрагментов в молекулах полученных лигандов **59a-61** позволяет рассчитывать на реализацию $\pi-\pi$ стекинга при нанесении на подложку, а экзоциклическая карбокси-группа соединения **61** может быть использована для «привязки» к реакционноспособным носителям.

2.3.4 Металлокомплексы на основе представителей синтезированных соединений

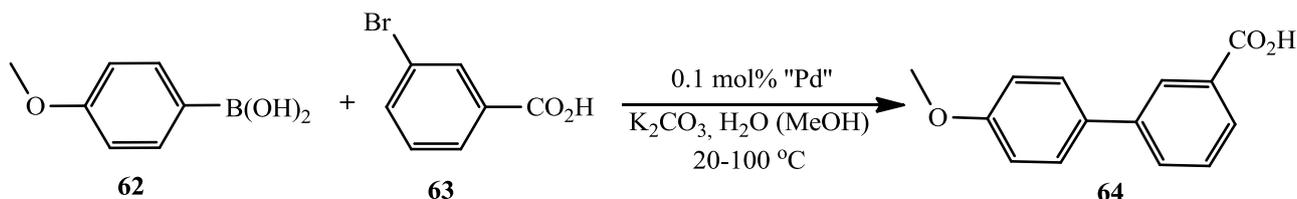
Комплексы Pd(II) с представителями синтезированных лигандов синтезировали с количественным выходом путем их реакции с Na_2PdCl_4 . Комплексы обладали крайне низкой растворимостью в органических растворителях и в воде, поэтому записать их ЯМР спектры и получить кристаллы

для РСА оказалось невозможно. Комплексы были идентифицированы на основании данных ИК спектров и элементного анализа, а для некоторых представителей – квантово-химическими методами на различных уровнях теории. Для установления структуры комплекса с лигандом **61**, было проведено сопоставление экспериментальных и расчетных значений частот в ИК спектре, полученных с использованием квантовохимического моделирования на уровне теории B3LYP/6-31+G*/LANL2TZ(f)ECP(Pd). Установлено, что лиганд координируется к атому Pd бидентатно, атомами азота гетероцикла и экзоциклической аминогруппы с образованием пятичленного металлацикла.

2.3.5 Каталитическая активность изотиазолсодержащих комплексов палладия в реакции Сузуки

Представители синтезированных комплексов были испытаны в качестве катализаторов модельной реакцией Сузуки между 4-метоксифенилборной кислотой **62** и 3-бромбензойной кислотой **63** в водной и водно-спиртовой среде при различных температурах (схема 20).

Схема 20



Исходя из стоящих перед нами задач по адаптации новых катализаторов к водным средам и разработке основ экологически безопасных процессов, при выборе растворителей для реакции мы ориентировались на воду или водно-спиртовые среды («зеленая химия»). Все реакции осуществляли на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. Следует отметить, что ни в одном случае не происходило образования палладиевой черни, что особенно важно в технологиях получения лекарственных субстанций. Наиболее активным оказался комплекс с изотиазолсодержащей ароматической аминокислотой **61**. При 35°C за 5 минут достигался количественный выход продукта кросс-сочетания – бифенилкарбоновой кислоты **64**. Этот комплекс был использован нами при получении многоразового гетерогенного катализатора на основе оксида кремния. Разработанный катализатор по каталитическим свойствам не уступал индивидуальному комплексу и при этом выдерживал как минимум 10 рециклов без потери каталитической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработаны эффективные методы синтеза новых изотиазолсодержащих амидов и мочеви́н на основе доступной 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты, включающие последовательную функционализацию изотиазольного гетероцикла по положению 3 и 5. Среди синтезированных амидов и мочеви́н, а также их предшественников, выявлены соединения, перспективные для использования в комбинированной терапии злокачественных опухолей [2, 8, 10–12, 18, 19, 22, 24].

2. Осуществлен синтез новых простых и сложных эфиров ванилинового ряда, содержащих 4-хлоризотиазольный фрагмент. Представители полученных соединений продемонстрировали способность усиливать активность инсектицидов циперметрина и имидаклоприда в отношении колорадского жука [5, 7, 9, 17, 20].

3. Предложен метод синтеза труднодоступных алкил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетонов, заключающийся во введении 4,5-дихлор-3-цианоизотиазола в реакцию с алкилмагнийгалогенидами и последующем гидролизе образующихся N-магнийкетиминов. На примере (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метилкетона установлен высокий синтетический потенциал этих соединений в реакциях трансформации алкилкетогруппы и нуклеофильного замещения хлора в гетероцикле [3].

4. Разработаны эффективные методы получения ранее не описанных 5-гидрокси-4-хлорпроизводных изотиазольного ряда – перспективных синтетических блоков для тонкого органического синтеза [1, 21].

5. Предложены эффективные методы синтеза неизвестных (изотиазол-3-ил)азолов исходя из 5-R-4-хлоризотиазолил-3-карбонитрилов, получены новые ароматические азометины и амины на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида. Синтезированные соединения представляют собой новый тип лигандов для металлокомплексов [6, 13–15].

6. Получены новые изотиазольные комплексы меди и палладия, из которых большинство палладиевых комплексов проявило высокую каталитическую активность в реакции Сузуки, что позволяет эффективно осуществлять процесс кросс-сочетания в воде и водно-спиртовой среде с количественным выходом продукта [4, 6, 13–15, 16, 18, 23, 25].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Представители синтезированных амидов и мочеви́н изотиазольного ряда, а также их предшественники, могут быть использованы в дизайне и направленном синтезе новых соединений, обладающих противораковой активностью. Помимо этого, они могут найти применение в разработке комбинированных препаратов

для химиотерапии онкологических заболеваний с целью уменьшения применяемых в лечебной практике доз таких химиотерапевтических агентов, как цисплатин и карбоплатин.

Некоторые из синтезированных производных ванилинового ряда могут быть рекомендованы для создания бинарных композиций с инсектицидами циперметрином и имидаклопридом для уменьшения норм расхода препаратов.

Изотиазольные комплексы палладия могут быть использованы в химических и химико-фармацевтических процессах в тех случаях, когда синтез целевых субстанций производится с использованием реакции Сузуки и к конечному продукту предъявляются высокие требования по чистоте.

Список публикаций соискателя

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1 Синтез и пестицидная активность в композиции с инсектицидом кербер 5-метокси(гидрокси)-замещенных 4-хлоризотиазол-3-карбоновых кислот и их метиловых эфиров / Ю. С. Зубенко, **А. В. Клецков**, В. И. Поткин, Т. Д. Зверева, Н. А. Жуковская, Р. М. Золотарь, О. П. Чепик // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2011. – № 4. – С. 53–58.

2 Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors / V. A. Kulchitsky, V. I. Potkin, Y. S. Zubenko, A. N. Chernov, M. V. Talabaev, Y. E. Demidchik, S. K. Petkevich, V. V. Kazbanov, T. A. Gurinovich, M. O. Roeva, D. G. Grigoriev, **A. V. Kletskov**, V. N. Kalunov // Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 22–32.

3 Синтез алкил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетонов и их некоторых производных / В. И. Поткин, **А. В. Клецков**, С. К. Петкевич, М. О. Хотянович, Ю. С. Зубенко, В. А. Кульчицкий // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49, № 1. – С. 290–294.

4 Катализаторы на основе комплексов палладия (II) с замещенными изоксазолами и изотиазолами для реакции Сузуки / В. И. Поткин, Н. А. Бумагин, С. К. Петкевич, **А. В. Клецков**, Ю. С. Зубенко, Н. Е. Голанцов, М. В. Ливанцов, Д. С. Белов, И. С. Веселов // Доклады Нац. акад. навук Беларусі. – 2013. – Т. 57, № 1. – С. 67–73.

5 Синтез и усиливающее действие производных ванилинового ряда, содержащих изотиазольный гетероцикл, в композициях с инсектицидами / В. И. Поткин, **А. В. Клецков**, С. К. Петкевич, Ю. С. Зубенко, Е. А. Дикусар, Т. Д. Зверева, Р. М. Золотарь, О. П. Чепик // Доклады Нац. акад. навук Беларусі. – 2013. – Т. 57, № 3. – С. 76–83.

6 Изоксазол-3-ил(изотиазол-3-ил)-1,2,4-триазолы, -тетразолы и -1,3,4-оксадиазолы: синтез, комплексы с палладием, использование в катализе / Н. А. Бумагин, С. К. Петкевич, **А. В. Клецков**, М. В. Ливанцов, Н. Е. Голанцов, В. И. Поткин // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 10. – С. 1633–1649.

7 Синтез функционально замещенных гидроксипроизводных изоксазолов и изотиазолов / В. И. Поткин, С. К. Петкевич, **А. В. Клецков**, Е. А. Дикусар, Ю. С. Зубенко, Н. А. Жуковская, В. В. Казбанов, С. Г. Пашкевич // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49, № 10. – С. 1543–1553.

8 The influence of heterocyclic compound-PAMAM dendrimer complexes on evoked electrical responses in slices of hypoxic brain tissue / V. I. Potkin, D. Shcharbin, A. A. Denisov, S. G. Paschkevich, M. Bryszewska, S. K. Petkevich, **A. V. Kletskov**, D. O. Lapotko, V. V. Kazbanov, T. A. Gurinovich, V. A. Kulchitsky // Cellular & molecular biology letters. – 2014. – Vol.19, № 2. – P. 243–248.

9 Эффект синергизма у производных 4,5-дихлоризотиазола в смеси с циперметрином / А. Я. Никитин, В. И. Поткин, Л. П. Базанова, Г. Г. Левковская, С. К. Петкевич, **А. В. Клецков** // Дезинфекционное дело. – 2014. – № 2. – С. 23–27.

10 Синтез изоксазолил- и изотиазолилкарбамидов, проявляющих противоопухолевую активность / В. И. Поткин, С. К. Петкевич, **А. В. Клецков**, Ю. С. Зубенко, П. В. Курман, С. Г. Пашкевич, Т. А. Гуринович, В. А. Кульчицкий // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1680–1688.

11 Synthesis of water soluble isoxazol-3-yl(isothiazol-3-yl) carboxamides and ureas containing amino acid residues – potential anticancer agents / V. I. Potkin, **A. V. Kletskov**, S. K. Petkevich, S. G. Paschkevich, V. V. Kazbanov, A. A. Denisov, V. A. Kulchitsky // Heterocyclic Letters. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 11–19.

12 Особенности действия конъюгатов дендримера PAMAM G4 с некоторыми замещенными изотиазолами и изоксазолами на срезы гиппокампа крысят / В. И. Поткин, С. Г. Пашкевич, А. А. Денисов, **А. В. Клецков**, С. К. Петкевич, Е. А. Дикусар, С. Г. Стёпин, Д. Г. Щербин, Ю. П. Стукач, В. А. Кульчицкий // Вестник фармации. – 2015. – Т. 69, № 3. – С. 64–74.

13 Замещенные N-[изоксазол(изотиазол)-3-ил(метилен)метил]ариламины: синтез, комплексы с палладием и их каталитическая активность в водных средах / **А. В. Клецков**, Н. А. Бумагин, С. К. Петкевич, Т. Д. Зверева, Н. А. Жуковская, В. И. Поткин // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2015. – № 2. – С. 54–62.

14 Эффективные гетерогенные Pd-катализаторы на основе оксидов алюминия и кремния / Н. А. Бумагин, Е. А. Дикусар, **А. В. Клецков**, С. К. Петкевич, В. И. Поткин // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2015. – № 4. – С. 34–41.

15 Функционально замещенные изоксазолы и изотиазолы: синтез, комплексы с палладием(II) и их каталитическая активность / Н. А. Бумагин, В. М.

Зеленковский, **А. В. Клецков**, С. К. Петкевич, Е. А. Дикусар, В. И. Поткин // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, № 1. – С. 75–88.

16 Синтез и структура комплексов хлорида и бромиды меди (II) с 4,5-дихлоризотиазол-N-(2-гидроксиэтил)-3-карбоксамидом / В. И. Поткин, **А. В. Клецков**, Е. В. Лидер, Л. Г. Лавренова, Р. М. Золотарь // Доклады Нац. акад. наук Беларуси. – 2016. – Т. 60, № 3. – С. 86–92.

17 New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticides Synergists / **A. V. Kletskov**, V. I. Potkin, E. A. Dikusar, R. M. Zolotar // Nat. Prod. Commun. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 105–106.

Статьи в сборниках материалов конференций и сборнике трудов

18 Функционально замещенные изоксазолы и изотиазолы в синтезе биоактивных соединений и катализаторов реакций кросс-сочетания / В. И. Поткин, С. К. Петкевич, **А. В. Клецков**, Е. А. Дикусар, Р. М. Золотарь, В. А. Кульчицкий, Г. Г. Левковская, Н. А. Бумагин // Наука – инновационному развитию общества : материалы 2-й Международ. науч.-практ. конф., Минск, 23 января 2014 г. / Нац. акад. наук Беларуси ; редкол.: В. Г. Гусаков [и др.]. – Минск, 2014. – С. 194–213.

19 In vitro application of some isothiazolic and isoxazolic derivatives conjugates with PAMAM G4 dendrimers on transverse sections (slices) of the hippocampus from male rat pups / **A. V. Kletskov**, V. I. Potkin, S. K. Petkevich, S. G. Paschkevich, A. A. Denisov, V. A. Kulchitsky // Physics, chemistry and applications of nanostructures : proceedings of the International Conference Nanomeeting–2015 : reviews and short notes. Minsk, Belarus, 26-29 May 2015. / Eds. V. E. Borisenko [et al.] – Singapore, 2015. – P. 477–479.

20 Синтез простых эфиров растительных альдегидофенолов и их аналогов на основе 5-арилизоксазоли-3-ил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)хлорметанов / С. К. Петкевич, **А. В. Клецков**, Е. А. Дикусар, В. И. Поткин // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. Сборник материалов IX Международного симпозиума. Москва, 20-25 апреля 2015 г. / отв. ред. Н. В. Загоскина. – Москва, 2015. – С. 619–622.

Тезисы докладов

21 Синтез функционально замещенных 4-хлоризотиазол-3-карбоновых кислот / **А. В. Клецков**, Ю. С. Зубенко, В. И. Поткин, Р. М. Золотарь, О. П. Чепик // XXIII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (РЕАКТИВ-2010) : тезисы докладов, Минск, 27-29 октября 2010 г. / ИХНМ. – Минск, 2010. – С. 153.

22 Синтез 1,2-азол-3-илкарбамидов – новых аналогов ингибиторов киназ / В. И. Поткин, С. К. Петкевич, Ю. С. Зубенко, **А. В. Клецков**, В. В. Казбанов, Т. А. Гуринович, Л. А. Лопатина, А. Н. Чернов, М. В. Талабаев // Научно-практическая конференция «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» : тезисы докладов, Украина, Новый Свет, 23-28 мая 2011 г. / Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко. – Киев, 2011. – С.155–156.

23 Функционально замещенные изотиазолы и изоксазолы в синтезе биологически активных соединений / **А. В. Клецков**, В. И. Поткин, С. К. Петкевич, Е. А. Дикусар, Н. А. Бумагин, И. С. Веселов, А. А. Денисов, С. Г. Пашкевич, Р. М. Золотарь, О. П. Чепик // Химия, структура и функции биомолекул : тезисы докладов IV Международной научной конференции, посвященная 100-летию со дня рождения академика А. А. Ахрема. Минск, 17-19 октября 2012 г. / ИБОХ НАН Беларуси. – Минск, 2012. – С. 178.

24 New bioactive derivatives of isoxazoles and isothiazoles with amino acids moieties / **A. V. Kletskov**, S. K. Petkevich, E. A. Dikusar, S. G. Pashkevich, V. I. Potkin // Proceedings of the 3rd Belarus-Korea Forum «Science. Innovation. Production». Minsk, 16-17 October 2014. – Minsk, 2014. – P. 20–21.

25 New catalysts for cross-coupling reactions based on Pd(II) complexes with substituted isoxazoles and isothiazoles / N. A. Bumagin, **A. V. Kletskov**, S. K. Petkevich, E. A. Dikusar, V. I. Potkin // Sviridov's Readings 2015: 7th Intern. Conf. on Chemistry and Chemical Education : Book of Abstr., Minsk, Belarus, 7-11 April, 2015. / BSU. – Minsk, 2015. – P. 53–54.



РЕЗЮМЕ

Клецков Алексей Викторович

Направленная функционализация изотиазолов в синтезе биологически активных веществ и лигандов для металлокомплексов

Ключевые слова: изотиазолы, гетероциклизация, синергизм, металлокомплексы, кросс-сочетание, катализ.

Цель работы: разработка эффективных методов синтеза производных изотиазола с функциональными группами, обеспечивающими проявление заданной биологической активности и способности к комплексообразованию с переходными металлами.

Объект исследования: производные 4-хлоризотиазола, перспективные в качестве биоактивных веществ и лигандов для металлокомплексов.

Предмет исследования: методы направленной модификации изотиазолов с введением функциональных групп, обеспечивающих требуемые свойства.

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

Полученные результаты и их новизна: разработаны методы синтеза ряда новых замещенных изотиазолов – карбаматов, карбамидов, карбоксамидов, эфиров, азометинов, аминов, кетонов. Предложены оригинальные способы синтеза 5-гидроксипроизводных изотиазолов на основе 5-этоксид-4-хлор-3-трихлорметилизотиазола и 5-бензилоксид-4-хлор-3-трихлорметилизотиазола. Установлено, что представители синтезированных соединений способны усиливать действие известных противоопухолевых агентов и инсектицидов. Разработаны методы синтеза новых изотиазольных лигандов для металлокомплексов – (изотиазол-3-ил)азолов, *N*-арил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метилениминов и аминов на их основе. Впервые изучены пути практического применения изотиазольных палладиевых металлокомплексов в качестве катализаторов на примере реакции Сузуки.

Практическая значимость: представители синтезированных веществ могут быть использованы при создании комбинированных препаратов для химиотерапии онкологических заболеваний, при создании новых инсектицидных композиций. Изотиазольные комплексы палладия могут быть использованы в химических и химико-фармацевтических процессах в качестве катализаторов для реакции Сузуки.

Область применения: органическая химия, медицинская химия, агрохимия.

SUMMARY

Kletskov Alexey Viktorovich

Targeted functionalization of isothiazoles in the synthesis of biologically active substances and ligands for metal complexes

Keywords: isothiazoles, heterocyclization, synergism, metal complexes, cross-coupling, catalysis.

The aims of the study: to develop efficient methods of synthesis of isothiazole derivatives with functional groups that provide specified manifestation of biological activity and the ability to form complexes with transition metals.

The object of study: derivatives of 4-chloroisothiazole promising as biologically active substances and ligands for metal complexes.

Subject of research: methods of isothiazoles targeted modification with the introduction of functional groups that provides desired properties.

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

Obtained results and their novelty: the methods of the synthesis of a number of novel substituted isothiazoles, such as carbamates, urea, carboxamides, ethers, Schiff bases, amines, ketones were developed. Original synthetic methods for synthesis of 5-hydroxy derivatives of isothiazole based on 4-chloro-5-ethoxy-3-(trichloromethyl)isothiazole and 5-(benzyloxy)-4-chloro-3-(trichloromethyl)isothiazole were proposed. It is found that representatives of synthesized compounds are capable of enhancing the effect of known antitumor agents and insecticides. The methods of synthesis of new isothiazolic ligands for metal complexes – (isothiazol-3-yl)azoles, *N*-aryl(4,5-dichlorisothiazol-3-yl) methylenimines and amines on their basis. For the first time studied the practical application of isothiazole palladium metal complexes as catalysts for the Suzuki reaction.

Practical value: the representatives of the synthesized substances may be used in the development of combined chemotherapy drugs for cancer treatment, and in development of new insecticidal compositions. Isothiazolic palladium complexes may be used in chemical and pharmaceutical processes as catalysts for the Suzuki reaction.

Application area: organic chemistry, medicinal chemistry, agricultural chemistry.

РЭЗІЮМЭ

Кляцкоў Аляксей Віктаравіч

Накіраваная функцыяналізацыя ізатыязолаў ў сінтэзе біялагічна актыўных рэчываў і лігандаў для металакомплексаў

Ключавыя словы: ізатыязолы, гетарацыклізацыя, сінэргізм, металакомплексы, кросс-спалучэнне, каталіз.

Мэта працы: распрацоўка эфектыўных метадаў сінтэзу вытворных ізатыязолу з функцыянальнымі групамі, якія забяспечваюць праяву зададзенай біялагічнай актыўнасці і здольнасці да комплексаўтварэння з пераходнымі металамі.

Аб'ект даследавання: вытворныя 4-хлорізатыязолу, перспектыўныя ў якасці біяактыўных рэчываў і лігандаў для металакомплексаў.

Прадмет даследавання: метады накіраванай мадыфікацыі ізатыязолаў з увядзеннем функцыянальных груп, якія забяспечваюць патрабаваныя ўласцівасці.

Метады даследавання: сучасныя метады арганічнага сінтэзу, ^1H і ^{13}C ЯМР, ІЧ-спектраскапія, мас-спектраметрыя, квантава-хімічныя разлікі, РСА, элементны аналіз.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: распрацаваны метады сінтэзу шэрага новых замешчаных ізатыязолаў – карбаматаў, карбамідаў, карбаксамідаў, эфіраў, азамецінаў, амінаў, кетонаў. Прапанаваны арыгінальныя спосабы сінтэзу 5-гідроксиўтворных ізатыязолаў на аснове 5-этоксі-4-хлор-3-трыхлорметылізатыязола і 5-бензілоксі-4-хлор-3-трыхлорметылізатыязола. Усталявана, што прадстаўнікі сінтэзаваных злучэнняў здольныя ўзмацняць дзеянне вядомых проціпухлінных агентаў і інсектыцыдаў. Распрацаваны метады сінтэзу новых ізатыязольных лігандаў для металакомплексаў – (ізатыязол-3-іл)азолаў, *N*-арыл(4,5-дыхлорізатыязол-3-іл)метыленімінаў і амінаў на іх аснове. Упершыню вывучаны шляхі практычнага прымянення ізатыязольных паладыевых металакомплексаў у якасці каталізатараў на прыкладзе рэакцыі Сузукі.

Практычная значнасць: прадстаўнікі сінтэзаваных рэчываў могуць быць выкарыстаны пры стварэнні камбінаваных прэпаратаў для хіміятэрапіі анкалагічных захворванняў, пры стварэнні новых інсектыцыдных кампазіцый. Ізатыязольныя комплексы паладыю могуць быць выкарыстаны ў хімічных і хіміка-фармацэўтычных працэсах у якасці каталізатараў для рэакцыі Сузукі.

Галіна выкарыстання: арганічная хімія, медыцынская хімія, аграхімія.