УДК 547.495.2 + 631.8.022.3

# СИНТЕЗ ТА РІСТРЕГУЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ N-(1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-N′-(ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)СЕЧОВИН

М.В.Вовк, М.К.Братенко*, В.О.Чорноус*, В.С.Петренко, В.В.Швартау**, О.М.Денисенко

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua
* Буковинський державний медичний університет
** Інститут фізіології рослин і генетики НАН України

*Ключові слова: 2-амінотіазоли; 4-амінопіразоли; N,N′-дизаміщені сечовини; рістрегулююча активність*

***Синтезовано ряд нових N-(1,3-тіазол-2-іл)-N′-(піразол-4-іл)сечовин. Дослідження активності отриманих сполук показали, що серед них є речовини з вираженою рістстимулюючою дією.***

***THE SYNTHESIS AND GROWTH-REGULATING ACTIVITY OF N-(1,3-THIAZOL-2-YL)-N′-(PYRAZOL-4-YL) UREAS***
***M.V.Vovk, M.K.Bratenko, V.O.Chornous, V.S.Petrenko, V.V.Shwartau, O.M.Denisenko***
***The synthesis of a number of new N-(1,3-thiazol-2-yl)-N′-(pyrazol-4-yl) ureas has been carried out. The activity's study of the compounds obtained has shown that there are the substances with the marked growth-stimulating action among them.***

***СИНТЕЗ И РОСТРЕГУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ N-(1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ)-N′-(ПИРАЗОЛ-4-ИЛ) МОЧЕВИН***
***М.В.Вовк, М.К.Братенко, В.О.Чорноус, В.С.Петренко, В.В.Швартау, О.М.Денисенко***
***Синтезирован ряд новых N-(1,3-тиазол-2-ил)-N′-(пиразол-4-ил)мочевин. Исследования активности полученных соединений показали, что среди них есть вещества с выраженным ростстимулирующим действием.***

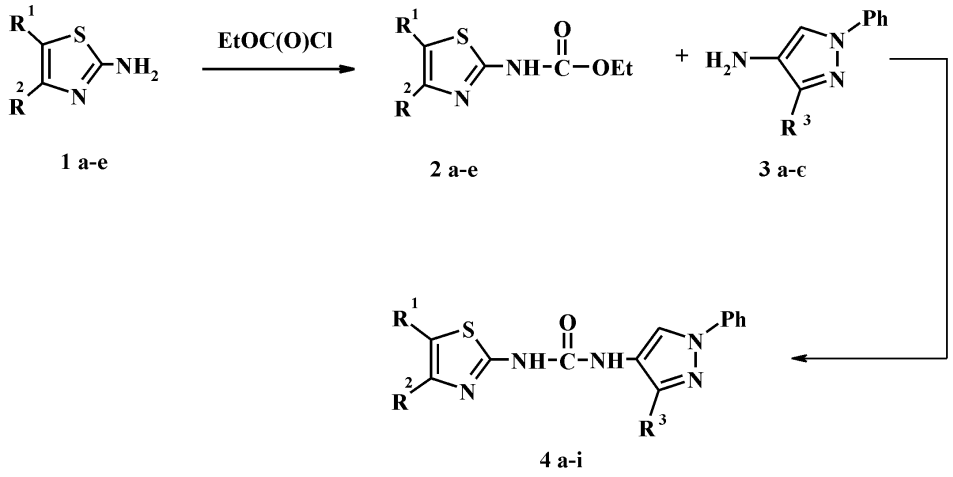
Сечовини, які містять у своїй структурі тіазольний або бензтіазольний фрагменти, є класом сполук з потенційною гербіцидною активністю [1-4]. Зокрема, як ефективні засоби у боротьбі з бур'янами використовуються препарати бензтіазурон (N-(бензтіазол-2-іл)-N′-метилсечовина) та метилбензтіазурон (N-(бензтіазол-2-іл)-N′,N′-диметилсечовина) [5]. Крім цього, серед N-тіазоліл-N′-алкіл(арил)сечовин знайдені речовини з аналгетичними [6], бактерицидними [7, 8], антигельмітними [9, 10], антипаразитарними [11] та антиоксидантними [9, 10] властивостями. Також є повідомлення про здатність ряду сечовин даного типу інгібувати транскриптазу вірусу імунодефіциту людини [13] і деякі види тирозинкіназ [14]. У той же час відомості про N-тіазоліл-N′-гетерилсечовини обмежуються тільки синтезом сполук, що містять гетероциклічні залишки 1,3,4-оксадіазолу [15], тіазоло[3,2-a]піримідину [16], імідазо[2,1-b]тіазолу [17] та бензо[b]діазепіну [18].

З врахуванням високої біологічної дії похідних піразолу [19] нам видавалось за доцільне здійснити синтез ряду нових сечовин, які б поряд з тіазольним фрагментом містили і піразольний та дослідити їх рістрегулюючі властивості на рослинних об'єктах.

Для одержання цільових сполук був успішно використаний нещодавно [20] запропонований нами неізоціанатний метод синтезу N-тіазоліл-заміщених сечовин. З цією метою на першій стадії вихідні 2-амінотіазоли 1a-e взаємодією з етилхлорформіатом були перетворені з високими виходами на N-(тіазол-2-іл)-O-етилкарбамати 2a-e. Нагрівання останніх з 4-амінопіразолами 3a-є [21] на протязі 5 год в киплячому толуолі приводить до N-(тіазол-2-іл)- N′-(піразол-4-іл)сечовин 4a-i з виходами 75-90%.

Індивідуальність N, N′-дигетерилзаміщених сечовин 4 a-i (табл. 1) доведена методом ТШХ, склад — результатами елементного аналізу, а будова — ІЧ- та ПМР-спектрами (табл. 2). Зокрема, в ІЧ-спектрах типовими є смуги поглинання груп C=O в діапазоні 1680-1700 $см^{-1}$ та N-H в діапазоні 3200-3300 $см^{-1}$. ПМР-спектри поряд з сигналами замісників $R^1$, $R^3$ та Ph характеризуються синглетами $C^5$-H протонів піразольного кільця при 8,62-8,88 м.ч., N-H-протона, зв'язаного з тіазольним фрагментом, при 8,46-9,00 м.ч. та широкого синглета N-H протона, зв'язаного з піразольним фрагментом при 10,54-11,09 м.ч.

Рістрегулюючу активність синтезованих сполук вивчали в умовах лабораторних дослідів на




**1, 2**, $R^1 = R^2 = H$ (а); $R^1 = Me$, $R^2 = MeC(O)$ (б); $R^1 = R^2 = Ph$ (в); $R^1$, $R^2 = (CH_2)_4$ (г);

$R^1$, $R^2 = CH_2CH(Me)CH_2CH_2$ (д); $R^1$, $R^2$ =3-EtO-бензо-1,6 (є);

**3,** $R^3 = 4\text{-}FC_6H_4$ (а), $4\text{-}MeC_6H_4$ (б), $4\text{-}MeOC_6H_4$ (в), $3,4\text{-}(MeO)_2C_6H_3$ (г), тієніл-2 (д),

піридил–3 (е), 2,3-бензофурил-5 (є);

**4**, $R^1 = R^2 = H$; $R^3$ = тієніл-2 (а), піридил–3 (б); $R^1 = Me$, $R^2 = MeC(O)$; $R^3 = 4\text{-}MeC_6H_4$ (в),

2,3-бензофурил-5 (г); $R^1 = R^2 = Ph$, $R^3$ = піридин-3 (д); $3,4\text{-}(MeO)_2C_6H_3$ (е); $R^1R^2 = (CH_2)_4$,

$R^3$ = 2,3-бензофурил-5 (є); $R^1$, $R^2 = CH_2CH(Me)CH_2CH_2$, $R^3 = 4\text{-}FC_6H_4$ (ж), 2,3-бензофурил-5-(з);

$R^1$, $R^2$ = 3-EtO-бензо-1,6, $R^3 = 4\text{-}MeOC_6H_4$(і).

Схема

рослинах озимої пшениці сорту “Лютесценс-7” за методикою Сергеєвої [22]. Досліди проводили в чашках Петрі в 0,9% агар-агаровому середовищі. Повторність дослідів чотирикратна. Облік результатів здійснювали на дев’ятий день після посіву. Отримані експериментальні результати усереднені і представлені в табл. 3.

Як видно з даних таблиці, характер дії структурно споріднених сполук ряду N-тіазоліл-N′-піразолілсечовин 4а-і, в першу чергу, залежить від природи замісника $R^3$ в положенні 3 піразольного фрагменту. Такий висновок підтверджується порівнянням результатів, отриманих для сполук 4в і 4г, які містять однаковий тіазольний залишок, а

**Таблиця 1**

Виходи, константи та дані елементного аналізу синтезованих сполук

| Сполука | Вихід, % | Т.пл.°С | Знайдено, % | | | Брутто-формула | Вирахувано, % | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | C | H | N | | C | H | N |
| 4а | 84 | 267-269 | 55,80 | 3,67 | 19,16 | $C_{17}H_{13}N_5OS_2$ | 55,57 | 3,57 | 19,06 |
| 4б | 79 | 258-260 | 59,32 | 3,80 | 23,29 | $C_{18}H_{14}N_6OS$ | 59,66 | 3,89 | 23,19 |
| 4в | 76 | >300 | 64,12 | 4,95 | 16,29 | $C_{23}H_{21}N_5O_2S$ | 64,02 | 4,91 | 16,23 |
| 4г | 86 | 245-246 | 63,31 | 4,29 | 15,21 | $C_{24}H_{19}N_5O_3S$ | 63,01 | 4,19 | 15,31 |
| 4д | 90 | 256-257 | 71,23 | 4,11 | 12,40 | $C_{33}H_{23}N_5O_2S$ | 71,59 | 4,19 | 12,65 |
| 4е | 83 | 249-251 | 69,19 | 4,78 | 12,10 | $C_{33}H_{27}N_5O_3S$ | 69,09 | 4,74 | 12,21 |
| 4є | 77 | >300 | 66,19 | 4,62 | 15,22 | $C_{25}H_{21}N_5O_2S$ | 65,92 | 4,65 | 15,37 |
| 4ж | 80 | 275-276 | 64,14 | 4,90 | 15,59 | $C_{24}H_{22}FN_5OS$ | 64,41 | 4,95 | 15,65 |
| 4з | 82 | 280-282 | 66,27 | 4,95 | 15,09 | $C_{26}H_{23}N_5O_2S$ | 66,51 | 4,94 | 14,91 |
| 4і | 75 | 294-296 | 64,17 | 4,70 | 14,28 | $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ | 64,31 | 4,77 | 14,42 |

**Таблиця 2**

ІЧ- та ПМР-спектри синтезованих сполук

| Сполука | ІЧ-спектр, $см^{-1}$ | | Спектр ПМР (ДМСО-$d_6$), δ, м.д. |
|---|---|---|---|
| | C=O | N-H | |
| 4а | 1700 | 3260 | 7,09-7,53 (10Н, м, $Н_{аром.}$), 8,48 (1Н, с, NH), 8,63 (1Н, с, $С^5Н$), 10,96 ш.с. (1Н, NH) |
| 4б | 1695 | 3295 | 7,28-8,56 (11Н, м, $Н_{аром.}$), 8,69 (1Н, с, $С^5Н$), 8,98 (1Н, с, NH), 10,56 ш.с. (1Н, NH) |
| 4в | 1680 | 3300 | 2,27 (3Н, с, Me), 2,39 (3Н, с, Me), 2,53 (3Н, с, MeC(O)), 7,01-7,86 (9Н, м, $Н_{аром.}$), 8,40 (1Н, с, NH), 8,62 (1Н, с, $С^5Н$), 10,84 ш.с. (1Н, NH) |
| 4г | 1680 | 3265 | 2,35 (3Н, с, Me), 2,43 (3Н, с, Me), 2,57 (3Н, с, MeC(O)), 7,31-7,82 (10Н, м, $Н_{аром.}$), 8,45 (1Н, с, NH), 8,79 (1Н, с, $С^5Н$), 11,07 ш.с. (1Н, NH) |
| 4д | 1685 | 3270 | 7,24-8,68 (19Н, м, $Н_{аром.}$), 8,75 (1Н, с, $С^5Н$), 9,00 (1Н, с, NH), 11,00 ш.с. (1Н, NH) |
| 4е | 1700 | 3290 | 3,84 (3Н, с, MeO), 3,88 (3Н, с, MeO), 7,04-7,88 (18Н, м, $Н_{аром.}$), 8,42 (1Н, с, NH), 8,67 (1Н, с, $С^5Н$), 10,97 ш.с. (1Н, NH) |
| 4є | 1690 | 3280 | 1,10-2,50 (8Н, м, $4CH_2$), 7,39-7,92 (10Н, м, $Н_{аром.}$), 8,82 (1Н, с, $С^5Н$), 8,89 (1Н, с, NH), 11,09 ш.с. (1Н, NH) |
| 4ж | 1695 | 3290 | 1,07 (3Н, д, Me), 1,44-2,69 (7Н, м, $3CH_2$+CH), 7,29-7,86 (9Н, м, $Н_{аром.}$), 8,88 (1Н, с, $С^5Н$), 8,98 (1Н, с, NH), 10,54 ш.с. (1Н, NH) |
| 4з | 1680 | 3300 | 2,41 (3Н, д, Me), 1,46-2,62 (7Н, м, $3CH_2$+CH), 7,32-7,91 (10Н, м, $Н_{аром.}$), 8,78 (1Н, с, $С^5Н$), 8,94 (1Н, с, NH), 11,07 ш.с. (1Н, NH) |
| 4і | 1695 | 3285 | 1,39 (3Н, т, Me), 3,86 (3Н, с, MeO), 4,06 (2Н, кв, $CH_2$), 6,95-7,82 (12Н, м, $Н_{аром.}$), 8,38 (1Н, с, NH), 8,67 (1Н, с, $С^5Н$), 10,91 ш.с. (1Н, NH) |

відрізняються тільки замісником $R^3$ в піразольному циклі. При цьому сполука 4г з 2,3-бензофурильним замісником виявляє виражену рістстимулюючу дію за показником маси кореня. В той же час вона помітно інгібує довжину надземної частини. Подібна активність є характерною для

**Таблиця 3**

Рістрегулююча активність сполук 4 а-і

| Сполука | Концентрація сполуки, % | Активність, % до контролю | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | маса сирої речовини кореня | висота надземної частини | маса сирої речовини рослини | схожість |
| 4а | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 97,1<br>103,8<br>105,4 | 97,4<br>99,4<br>97,4 | 97,1<br>98,7<br>94,3 | 99,8<br>98,4<br>102,5 |
| 4б | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 93,7<br>106,7<br>108,5 | 99,6<br>93,2<br>90,1 | 96,4<br>98,8<br>100,1 | 100,0<br>102,5<br>103,3 |
| 4в | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 81,4<br>101,1<br>101,9 | 97,4<br>92,9<br>93,6 | 92,3<br>99,7<br>96,5 | 99,9<br>100,0<br>100,0 |
| 4г | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 108,1<br>113,4<br>115,5 | 69,1<br>69,5<br>69,9 | 94,2<br>95,1<br>94,8 | 103,1<br>104,5<br>107,1 |
| 4д | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 110,6<br>108,9<br>115,6 | 73,2<br>69,7<br>65,4 | 95,2<br>90,8<br>94,1 | 101,3<br>105,5<br>107,4 |
| 4е | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 98,2<br>98,6<br>98,4 | 88,2<br>88,3<br>88,1 | 95,1<br>96,8<br>95,6 | 96,9<br>98,0<br>95,5 |
| 4є | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 97,9<br>114,3<br>116,2 | 100,0<br>96,5<br>99,1 | 95,6<br>94,5<br>97,3 | 103,2<br>107,2<br>109,4 |
| 4ж | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 87,7<br>98,1<br>97,9 | 68,1<br>78,5<br>80,2 | 88,8<br>94,1<br>93,3 | 95,7<br>97,3<br>100,0 |
| 4з | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 96,5<br>114,3<br>116,2 | 99,8<br>100,0<br>95,3 | 92,8<br>96,8<br>98,4 | 100,0<br>106,7<br>111,4 |
| 4і | 0,01<br>0,001<br>0,0001 | 101,4<br>99,6<br>97,2 | 104,2<br>101,5<br>100,8 | 100,3<br>96,7<br>94,2 | 102,1<br>100,0<br>100,8 |

сполук 4є і 4з, які містять такий самий замісник $R^3$ і практично споріднені тіазольні фрагменти.

Сполуки 4г, д, е, з у низьких концентраціях помітно посилювали схожість насіння озимої пшениці, яка в умовах досліду на агарі становила 88%.

Дослідження гострої токсичності синтезованих речовин на прикладах сполук 4а, г, є показало, що вони є малотоксичними, їх $ЛД_{50}$ складає більше 2000 мг/кг.

Таким чином, отримані нами результати визначають перспективність подальшого пошуку нових високоефективних регуляторів росту рослин серед N-(тіазол-2-іл)-N′-(піразол-4-іл)сечовин.

## Експериментальна частина

ІЧ-спектри речовин записані на приладі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ПМР отримані на приладі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО-$d_6$, внутрішній стандарт — ТМС.

**N-(1,3-Тіазол-2-іл)-О-етилкарбамати (2а-е)** одержані, як описано раніше [20].

**N-(1,3-Тіазол-2-іл)-N′-(піразол-4-іл)сечовини (4 а-і)** (табл. 1, 2). Суміш 0,01 Моль карбамату 2 а-е і 0,011 Моль аміну 3 а-є нагрівали при кип'ятінні в 25 мл ксилолу на протязі 5 год. Розчинник випарювали, до залишку додавали 20 мл етанолу, нагрівали при кип'ятінні протягом 30 хв, охолоджували і відфільтровували.

## Висновки

1. Взаємодією N-(1,3-тіазол-2-іл)-О-етилкарбаматів з 4-амінопіразолами отримані раніше невідомі N-(1,3-тіазол-2-іл)-N′-(піразол-4-іл)сечовини.

2. У ряду синтезованих сполук знайдені речовини з вираженою стимулюючою дією на ріст кореневої системи пшениці та схожості насіння.

## Література


*1. Пат. 1932609 ФРН (1970) // С.А. — 1970. — Vol. 72. — 121514 r.*
*2. Пат. 2116956 ФРН (1972) // С.А. — 1972. — Vol. 76. — 141534 h.*
*3. Пат. 4012225 США (1977) // С.А. — 1977. — Vol. 87. — 5673 c.*
*4. Пат. 4086240 США (1978) // С.А. — 1978. — Vol. 89. — 109486 b.*
*5. Меркулов Н.Н., Новожилов К.В., Пылова Т.Н. Химические средства защиты растений (пестициды). — М.: Химия, 1980. — 287 с.*
*6. Пат. 2614189 ФРН (1978) // С.А. — 1978. — Vol. 88. — 22887 p.*
*7. Francisco G.P., Li Zh., Albright J.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14. — P. 235-239.*
*8. Beyer D., Kroll H.-P., Endermann R., Schiffer G. et al. // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2004. — Vol. 48. — P. 525-532.*
*9. Zee-Cheng K.Y., Cheug C.G. // J. Med. Chem. — 1979. — Vol. 22. — P. 28- 32.*
*10. Wolchoshoter N., Ninjat M., Tinlanc B. et al. // Eur. J. Med. Chem. Ther. — 1986. — Vol. 21. — P. 59-64.*
*11. Пат. 451156 Швейцарія (1968) // С.А. — 1968. — Vol. 69. — 96700 p.*
*12. Dopliaz A., Ferreti H.E., Vertuani G. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 436. — P. 187-196.*
*13. Bell F.W., Contreli A.S., Hoegberg M. et al. // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — P. 4929-4936.*
*14. Witya J., Das J., Moguiv R.V. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2003. — Vol. 13. — P. 4007-4010.*
*15. Westphal G., Henklein P. // Z. Chem. — 1969. — Vol. 9. — P. 425-426.*
*16. Shridhar D.R., Jogibhukta M., Kriskon V.S. // Ind. J. Chem. Sect. B. — 1986. — Vol. 25. — P. 345-346.*
*17. Mulesic M., Krbavcic A., Stanovkik B. // J. Heterocycl. Chem. — 1997. — Vol. 34. — P. 49-56.*
*18. Murakami Y., Hara H., Okada T. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42. — P. 2621-2632.*
*19. Мельников Н.Н. Пестициды. — М.: Химия, 1987. — С. 567-571.*
*20. Вовк М.В., Лебедь П.С. // ЖОрХ. — 2006. — Т. 39, вып. 42. — С. 108-111.*
*21. Choronous V.A., Bratenko M.K., Vovk M.V. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, №1 (9). — С. 3-5.*
*22. Сергеева Т.А. // Защита растений. — 1963, №2. — С. 42-43.*


Надійшла до редакції 21.04.2006 р.