

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych
Anety Pindeli (z d. Suseł)

**„Badania zjawiska tautomerii protonowej aminowo-iminowej i stereoizomerii
w pochodnych 4-amino-1,3-tiazol-2(5H)-onu”**

Słowa kluczowe: pochodne 2-fenylamino-1,3-tiazol-2(5H)-onu, tautomeria protonowa aminowo-iminowa, stereoizomeria, analiza rentgenograficzna, analiza spektroskopowa IR, Ramana, UV-Vis, ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR

W pracy doktorskiej przedstawiono wyniki badań strukturalnych (metoda rentgenograficzna) i spektroskopowych (IR, w rozpraszaniu Ramana, ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR, UV-Vis) dla grupy pochodnych 4-fenylamino-1,3-tiazol-2(5H)-onu z podstawnikami o charakterze elektrono-donorowym (OH: **4-I**, **4-II**, **5**, **6**, **6-DMF**; OCH_3 : **7**, **8**, **9**) w pierścieniu fenylowym w pozycji *orto*, *meta* i *para*, z podstawnikiem o charakterze elektrono-akceptorowym (CF_3 : **10**, **11**) w pozycji *meta* i *para* oraz z atomami fluorowców F, Cl, Br (**12** – **14**) w pozycji *para* pierścienia fenylowego. W badaniach uwzględniono również 4-fenylamino-1,3-tiazol-2(5H)-on z układem fenylowym niepodstawionym (**3**), traktowanym jako związek referencyjny oraz 4-tioakso-1,3-tiazolidyn-2-on (izorodaninę) i 4-amino-1,3-tiazol-2(5H)-on, służące jako substancje wyjściowe w reakcjach chemicznych prowadzących do otrzymywania związków **3** – **14**. Przeprowadzone dla wyżej wymienionych związków badania koncentrowały się głównie na zjawisku tautomerii protonowej aminowo-iminowej i stereoizomerii. W przypadku fazy krystalicznej przedmiotem zainteresowania był również wpływ oddziaływań międzycząsteczkowych, jak wiązania wodorowe klasyczne typu $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$, nieklasyczne typu $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) oraz oddziaływania typu $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$, $\text{C}=\text{O}\cdots\pi$ i $\pi\cdots\pi$, na kształtowanie się struktury supramolekularnej, podobieństwo struktury kryształów i zjawisko polimorfizmu. W badaniach posłużono się obliczeniami chemii kwantowej.

Badania były prowadzone dla fazy stałej i ciekłej.

Krystalizację związków prowadzono z użyciem rozpuszczalników polarnych protonowych (metanol, etanol, izopropanol), polarnych aprotynowych (DMF, DMSO) i małopolarnych / niepolarnych (benzen, CHCl_3 , CH_2Cl_2).

Analiza strukturalna przeprowadzona za pomocą metody rentgenograficznej (monokryształu) wykazała, że związki **1** – **14** to:

- (1) 4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on,
- (2) 4-amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (3) (Z)-4-feniloamino-1,3-tiazolin-2-on,
- (4) (Z)-4-(2-hydroksyfenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (5) (Z)-4-(3-hydroksyfenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (6) (Z)-4-(4-hydroksyfenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (7) (Z)-4-(2-metoksyfenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (8) (Z)-4-(3-metoksyfenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (9) (Z)-4-(4-metoksyfenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (10) (Z)-4-(3-trifluorometylofenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (11) (Z)-4-(4-trifluorometylofenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (12) (Z)-4-(4-fluorofenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (13) (Z)-4-(4-chlorofenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,
- (14) (Z)-4-(4-bromofenylo)amino-1,3-tiazolin-2-on,

W badaniach strukturalnych prowadzonych za pomocą metody rentgenograficznej pozycję atomu wodoru w cząsteczce każdorazowo wyznaczano z mapy różnicowej Fouriera i udokładniano izotropowo. W głównej grupie analizowanych związków, to jest zawierających układ feniloaminowy (**3**, **4-I**, **4-II**, **5**, **6**, **6-DMF**, **7** – **14**), amidynowy atom wodoru znajdowano wyłącznie w pozycji N7. Dotyczyło to zarówno cząsteczki 4-feniloamino-1,3-tiazol-2(5*H*)-onu (**3**) z układem fenylowym niepodstawionym (związek referencyjny), jak i cząsteczek związków pozostałych, i to niezależnie od rodzaju i lokalizacji podstawnika w pierścieniu fenylowym. Dla potwierdzenia obecności atomu wodoru w wymienionej pozycji wykorzystano wiązania wodorowe typu N–H···O, w których rolę akceptora protonu pełnił karbonylowy atom tlenu oraz długości wiązań N3–C4, C4–N7 i kąt walencyjny C2–N3–C4 przyjmujące różne wartości dla formy tautomerycznej aminowej i iminowej. W cząsteczkach wykazujących formę tautomeryczną aminową długości wiązań N3–C4 i C4–N7 wykazywały wartości porównywalne, pośrednie pomiędzy długością wiązania pojedynczego i podwójnego C–N. Kąt walencyjny C2–N3–C4 przyjmował natomiast wartości z zakresu 111–112°. W drugiej formie tautomerycznej (iminowej) te same długości raczej nie ulegały zmianie, zachowując charakter

wiązania podwójnego i pojedynczego C–N. Kąt walencyjny w tych cząsteczkach przyjmował wartości zbliżone do 117°.

Badania odnoszące się do stereoizomerii cząsteczek wykazały, że struktury pochodnych 4-fenylamino-1,3-tiazolin-2-onu posiadają w kryształach tylko jedną konformację, to jest synperiplanarną.

Analiza strukturalna badanych kryształów wykazała, że czynnikiem determinującym sposób wzajemnego ułożenia cząsteczek są wiązania wodorowe klasyczne typu N–H···O (**1-I**, **1-II**, **2**, **3**, **4-I**, **4-II**, **6**, **6-DMF**, **8** – **14**), N–H···N (**2**, **5**, **7**), O–H···O (**4-I**, **5**, **6**, **6-DMF**), wiązania wodorowe nieklasyczne typu C–H···O (**4-I**, **5** – **10**, **13**, **14**), C–H···F (**10** – **12**), C–H···Cl (**13**), C–H···Br (**14**), a także oddziaływania typu C–H··· π (*Ph*) (**3**, **4-I**, **4-II**, **6-DMF**, **8**), oddziaływania typu (C=)O··· π (*Thi*) (**3**, **4-II**, **8**) oraz oddziaływania typu π ··· π (**12**)¹. Kryształizacja badanych związków **1** i **14** z różnych rozpuszczalników pozwoliła otrzymać w przypadku dwóch z nich (zw. **1** i **4**) kryształy należące do dwóch form polimorficznych, a także jeden kryształ o charakterze solwatu dimetyloformamidowego (**6-DMF**). Izostrukturalność wykazywała jedynie para kryształów **13** i **14** z atomem chloru lub bromu w cząsteczce. Badania rentgenograficzne ujawniły w ich przypadku również podobieństwo kształtu cząsteczek i jednakowe motywy wiązań wodorowych.

Badania spektroskopowe ¹H, ¹³C ¹⁹F i ¹⁵N NMR przeprowadzone dla związków **2** – **14** kierunkowały się głównie na zjawisko tautomerii protonowej aminowo-iminowej oraz konformację cząsteczek wymienionych związków. Badania przeprowadzone dla rozstrzygnięcia problemu zjawiska tautomerii protonowej w przypadku 4-amino-1,3-tiazol-2(5*H*)-onu (**2**), okazały się niewystarczające. Dlatego też sięgnięto po metodę ¹H i ¹⁵N HSQC i HMBC NMR, która pozwoliła ostatecznie rozstrzygnąć, że badany związek występuje w roztworze dimetylosulfotlenku (DMSO), podobnie jak w fazie krystalicznej, wyłącznie w formie tautomerycznej aminowej.

Wyniki analizy spektralnej ¹H i ¹³C NMR przeprowadzonej dla związków **3** – **14** wykazały, że wszystkie one występują w roztworze DMSO w formie tautomerycznej aminowej jako dominującej (powyżej 90%) (**3** – **11**, **13**, **14**) względnie jako jedynej (**12**). W widmach ¹H i ¹³C NMR badanych związków nie stwierdzono obecności sygnałów rezonansowych, które mogłyby wskazywać na występowanie w roztworze DMSO form tautomerycznych typowych dla układu imino-enaminowego oraz laktamowo-laktimowego. Badania spektroskopowe

¹ *Ph* – układ fenylowy, *Thi* – układ tiazolinonu.

ujawniły, że cząsteczki wszystkich poddawanych analizie związków posiadają w roztworze DMSO konformację synperiplanarną, odnotowaną także w fazie krystalicznej.

Analiza spektroskopowa w podczerwieni i w rozpraszaniu Ramana przeprowadzona dla związków **2** – **14** również potwierdziła, że badane związki występują w formie tautomerycznej aminowej w fazie stałej. Wskazywała na to obecność pasm pochodzących od drgań rozciągających i deformacyjnych grupy metylenowej, drgań rozciągających grupy karbonylowej oraz drgań rozciągających wiązanie C=N w układzie tiazolinonu w widmach absorpcyjnych i rozpraszania Ramana wszystkich powyższych związków. Dzięki obliczeniom kwantowo-mechanicznym DFT pasma absorpcyjne związane z drganiami $\nu(\text{C}=\text{N})$ przyporządkowano do układu tiazolinonu, co pozwoliło na wykluczenie formy tautomerycznej iminowej.

Metody obliczeniowe chemii kwantowej wykorzystano do określenia wartości energii przejścia pomiędzy poszczególnymi formami tautomerycznymi, których występowanie weryfikowano eksperymentalnie. Stwierdzono, że najniższą energię całkowitą w stanie podstawowym posiada forma tautomeryczna aminowa. Z kolei energia przejścia formy tautomerycznej aminowej w iminową wynosi $43,59 \text{ kcal mol}^{-1}$ i jest zbyt wysoka, aby możliwe było swobodne indukowane termicznie przejście jednego tautomeru w drugi, co potwierdzają wyniki otrzymane z badań eksperymentalnych rentgenostrukturalnych i spektroskopowych.

W pracy doktorskiej przeprowadzono także analizę oddziaływań blisko- i dalekozasięgowych oraz ich wpływu na trwałość danej formy tautomerycznej z wykorzystaniem rentgenografii strukturalnej w fazie stałej, spektroskopii UV–Vis w fazie ciekłej oraz metod teoretycznych, takich jak analiza powierzchni Hirshfelda. Przedstawiono również możliwość wykorzystania technik spektroskopowych w podczerwieni i w rozpraszaniu Ramana w analizie przestrzennego rozkładu substancji aktywnej w gotowej postaci leku (tabletki) oraz w oszacowaniu wielkości ziaren substancji aktywnej i substancji pomocniczych wchodzących w skład tabletki.