

**Національний університет "Чернігівський колегіум"  
імені Т.Г.Шевченка**

Природничо-математичний факультет

Кафедра хімії, технологій та фармації

## Кваліфікаційна робота

освітній ступінь: бакалавра

на тему:

«Синтез нових тіофенозаміщених карбонових кислот»

Виконав:

студент 4 курсу, 42 групи

спеціальності 102 Хімія

Кудрик Владислав Юрійович,

Керівники:

викладач кафедри хімії, технологій та  
фармації Макей О.П.

доцент кафедри хімії, технологій та

фармації, кандидат фармацевтичних наук

Янченко В. О.

Роботу подано до розгляду « 17 » 06 2024 року.

Студент (ка)

  
(підпис)

Кудрик В.Ю.

(прізвище та ініціали)

Наукові керівники

  
(підпис)

Макей О.П.

(прізвище та ініціали)

  
(підпис)

Янченко В.О.

(прізвище та ініціали)

Рецензент

  
(підпис)

Бове С.І.

(прізвище та ініціали)

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації

(назва кафедри)

протокол № 14 від « 17 » 06 2024 року.

Студент (ка) допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри

  
(підпис)

Курмакова І.М.

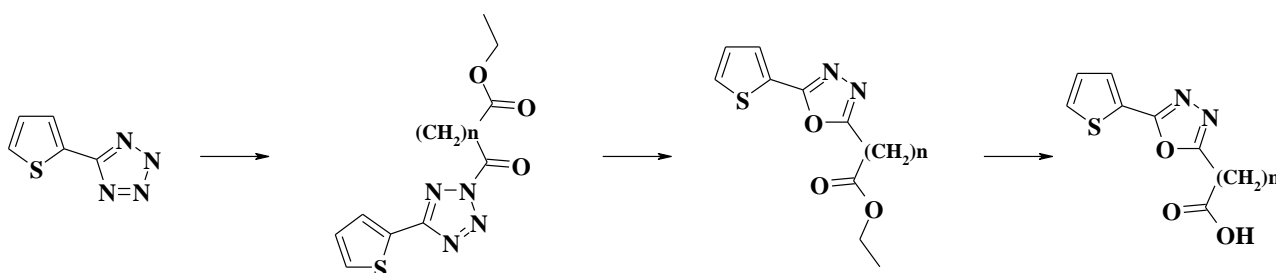
(прізвище та ініціали)

## РЕФЕРАТ

У літературних джерелах достатньо уваги приділяється методам синтезу оксигеновмісних кислот, а саме: похідним оксазолу, оксадіазолу. Насамперед це пов'язано з широким спектром різних видів біологічної активності. Крім того, деякі сполуки на даному етапі вже використовуються у якості діючих фармацевтичних препаратів проти збудників різних захворювань та полегшення проявів хвороб. У той же час гетероциклічні сполуки з тіофеновим фрагментом можуть проявляти різноманітні види біологічної активності, та входять до складу речовин, які застосовуються в сучасному світі.

Нами було поставлено завдання здійснити синтез карбонових кислот, які містять ядро 1,3,4-оксадіазолу. Виходячи з двох стратегій нами було вибрано другий варіант синтезу заміщених 1,3,4-оксадіазолів, оскільки на нашу думку у даному випадку не виникає необхідність використання значних кількостей водовіднімаючих засобів. Проблема полягає у тому, що на стадії виділення доведеться проводити нейтралізацію кислотних неорганічних компонентів або ж відганяти надлишок хлороокису фосфору. Це пов'язано з тим, що 1,3,4-оксадіазольне ядро є досить чутливе до дії сильних кислот у водному середовищі, і як наслідок, цикл зазнає руйнування у результаті кислотного гідролізу, що підвищує ризики виділення вихідних діацилгідразинів.

Зваживши зазначені недоліки, було прийняте рішення здійснювати синтез похідних 1,3,4-оксадіазолу на основі 5-тіофензаміщеного тетразолу згідно наступної схеми, яка складається з трьох стадій.



У результаті експерименту було отримано як проміжні сполуки **1.2a,б**, так оксадіазоли **1.2в,г**. Слід відмітити, що речовину **1,2в** вдалося виділити у формі калієвої солі, оскільки кислотна форма зазнає декарбоксілювання.



## ЗМІСТ

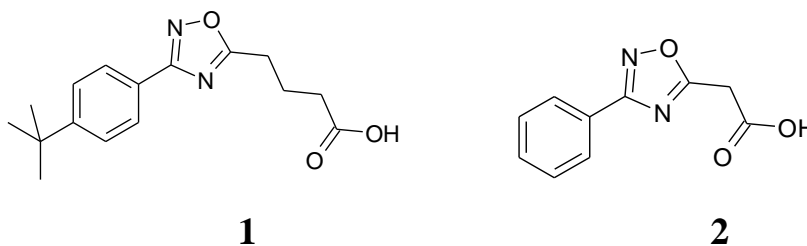
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>	<b>6</b>
<b>ВСТУП</b>	<b>7</b>
<b>РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ОКСИГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КИСЛОТ</b>	<b>10</b>
1.1. Синтез кислот з ядром 1,3- та 1,2-оксазолу	<b>10</b>
1.2. Методи синтезу 1,2,4-оксадіазол та 1,3,4-оксадіазолвмісних карбонових кислот	<b>15</b>
1.3. Типові способи побудови бензоанельованих кислот	<b>19</b>
<b>РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТІОФЕНЗАМІЩЕНИХ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ</b>	<b>21</b>
3.1. Отримання кислот з вузловим ядром оксадіазолу	<b>21</b>
3.2. Синтез 2-тіофено-1,3-оксазолілзаміщених кислот	<b>36</b>
3.3. Методики синтезу отриманих сполук	<b>44</b>
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>48</b>
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>49</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

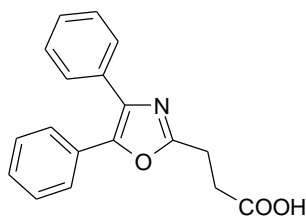
ДМФА, DMF -	диметилформа́мід
TMS	тетраметилсі́лан
DMCO	диметилсульфо́ксид
cPr	циклопропі́л
t-But	<i>трет</i> бути́л
Het	гетероциклі́чний замі́сник
Ar	ароматичний замі́сник
Hal	замі́сник ряду галоге́нів
Alk	алкі́льний замі́сник
MTBE	метил <i>трет</i> бути́ловий ете́р
ПМР	протонно-магні́тний резона́нс

## ВСТУП

**Актуальність роботи.** Дослідження в області хімії гетероциклічних сполук є одним з перспективних напрямків розробки та оптимізації методів синтезу нових сполук. Крім того, гетероциклічні сполуки різної природи є основою багатьох природних і синтетичних біологічно активних речовин, а також мають ряд інших корисних властивостей. Багато з них використовуються як органічні напівпровідники, фотоактивні матеріали, антиоксиданти, технічні та харчові барвники, консерванти. Стосовно гетарилполіметилєнкарбонових кислот, то похідні оксазолу, оксадіазолу, тіазолу, тіадіазолу проявляють широкий спектр біологічної активності, однією з яких є гіпоглікемічна [1] - тобто представники цього ряду можуть бути потенційними антидіабетичними агентами **1**, інгібіторами альдоредуктаз – сполуки **2** [2].

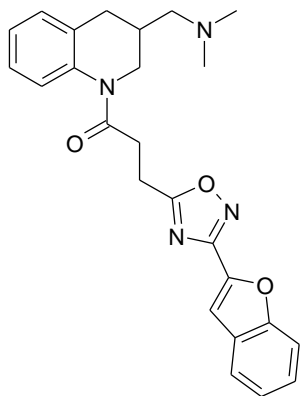


Серед відомих препаратів з протизапальною активністю слід виділити оксапрозін, що є похідним оксазолілпропанової кислоти [3].

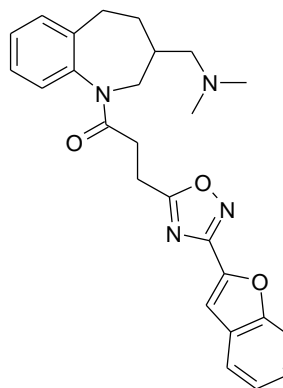


оксапрозін

Також серед сполук, що містять залишки поліметилєнкарбонових кислот зустрічаються інгібітори дії соматостатину **3** та **4** (перспективи затримки росту онкологічних новоутворень) [4].



3



4

Тому дослідження шляхів отримання та модифікації нових представників гетарилполіметиленкарбонових кислот та оптимізація уже відомих методів синтезу є достатньо актуальними.

**Мета роботи** полягає у встановленні закономірностей перебігу реакцій синтезу оксадіазолілкарбонових кислот з ядром тіофену та виявленні оптимальних умов отримання вказаних сполук.

**Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:**

1. Проаналізувати дані літературних джерел стосовно методів синтезу 3-гетарилетанкарбонових кислот.
2. Визначити оптимальні шляхи отримання 3-заміщених оксадіазоліл-5-поліметиленкарбонових.
3. З'ясувати характерні особливості постадійних процесів у ході отримання досліджуваних кислот.

**Об'єкт дослідження:** шляхи отримання гетарилполіметиленкарбонових кислот, що містять тіофеновий фрагмент.

**Предмет дослідження:** виявлення оптимальних умов синтезу оксадіазолзаміщених кислот, які містять тіофеновий цикл у своєму складі

**Методи дослідження:** органічний синтез, ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія.

**Апробація результатів дослідження.** За результатами досліджень було опубліковано тези в ІХ Міжнародній заочній науково-практичній конференції



молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації», м. Ніжин, 23 травня 2024 р.

# РОЗДІЛ 1

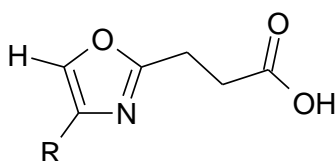
## МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ОКСИГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КИСЛОТ

Серед похідних гетарилполіметиленкарбонових кислот у літературних джерелах чимало уваги приділено сполукам, що містять у своєму складі п'ятичленні гетероцикли. Зокрема, представлено методи синтезу речовин з ядрами тіазолу, тіадіазолу, оксазолу та оксадіазолу. Широкий пласт досліджень приисвячений заміщеним похідним бензоанельованих аналогів на базі оксазолу та тіазолу.

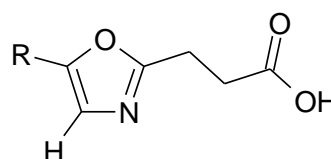
Логічним є розділення відповідних методів отримання на варіанти, що більш характерні для оксазолпохідних та кислот, що містять у своєму складі ядро оксадіазолу. Це пов'язано з особливостями підходів до синтезу названих типів сполук. Варто відмітити, що у наукових роботах досліджувалися як шляхи безпосереднього отримання заміщених ацетатних, пропанових, бутанових кислот, так і їх естерів.

### 1.1. Синтез кислот з ядром 1,3- та 1,2-оксазолу

На процес отримання пропанових кислот з оксазоліним ядром значним чином впливає характер та розташування замісників у гетероциклі у четвертому та п'ятому положеннях. Нижче показано варіанти синтезу сполук саме таких прикладів із замісниками у четвертому та п'ятому положення оксазолу **1.1** та **1.2**.



**1.1**

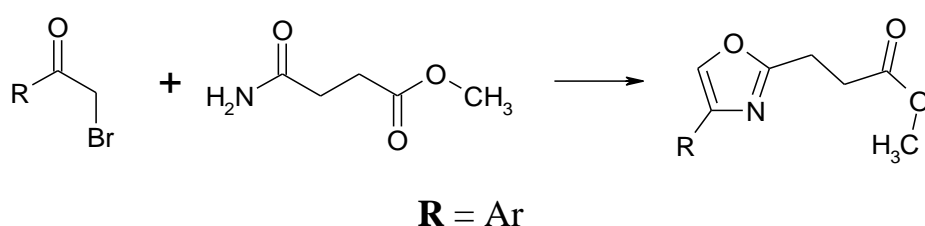


**1.2**

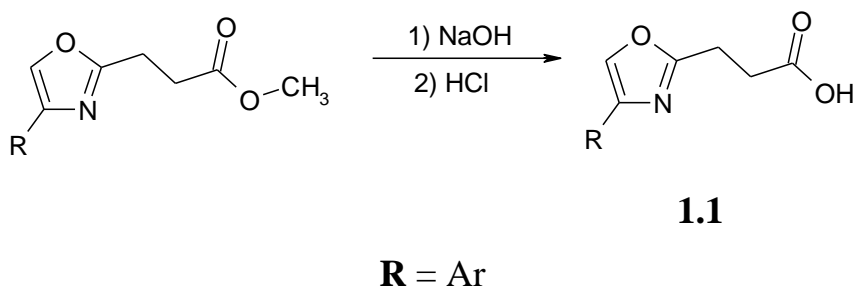
**R = Ar**

У загальному підході до отримання оксазольних кислот, що підпадають під формулу **1.1**, лежить взаємодія моноестеру сукцинаміду з відповідними заміщеними 1-бромоетанонами. реакція потребує досить специфічних умов, а саме: нагрівання у N-метилпірролідоні при 120°C протягом 6 годин [5].

Важливо відмітити, що отримані продукти найчастіше вимагають очищення шляхом хромаатографічного розділення, саме тому вихід кінцевих естерів не перевищує 35%.



Останньою стадією є лужний гідроліз з наступним підкисленням розведеними кислотами.

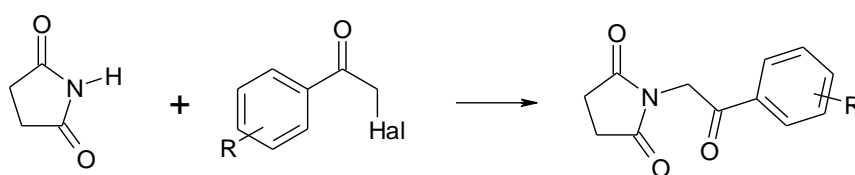


Сполук, що містили у своєму складі у четвертому положенні аліфатичні чи гетероциклічні замісники в літературних джерелах не знайдено.

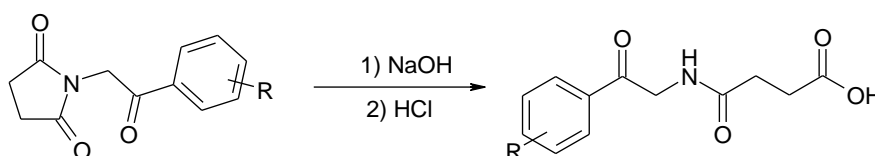
Дещо більше наукових публікацій було знайдено для випадків продукування сполук загальною формулою **1.2**, що можуть бути структурними ізомерами до попередньо згаданих сполук **1.1**. Слід зауважити, що в основі переважної більшості описаних методів представлено два основних підходи: один базується на взаємодії сукциніміду з функціонально активними

галогенкетонами (метод А) [6], інший шлях - на реакції  $\alpha$ -амінокетонів з хлороангідридом естеру дикарбонової кислоти (метод Б) [7].

Згідно методу А на першій стадії відбувається реакція між сукцинімідом та заміщеним  $\alpha$ -галогенкетонами, як правило, процес виконуються в аліфатичних низькокиплячих спиртах за наявності лугу або у ДМФА у присутності калій карбонату. У результаті знайденого перетворення утворюється N-заміщений сукцинімід, що надалі дослідники гідролізують у водному розчині розведеного лугу.

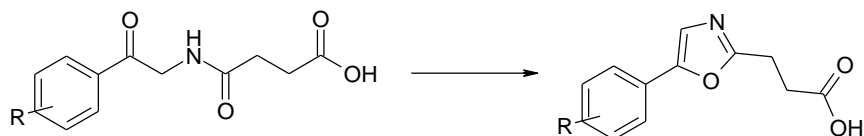


Гідроліз за кімнатної температури може відбуватися протягом декількох днів, для підвищення швидкості реагуючу суміш підігрівають до 60 – 70 °С, що значно скорочує час реагування – до декількох годин або навіть хвилин за умови здійснення хроматографічного або спектрального контролю.



Проте, як зазначають автори знайдених у літературних джерелах публікацій, у даному разі можливе утворення смолоподібних продуктів, що призводить до зниження виходу аліфатичних кислот та застосування додаткової очистки, як правило, флеш-хроматографії.

Останньою стадією є гетероциклізація у концентрованій сульфатній кислоті, внаслідок чого відбувається замикання оксазольного циклу і, відповідно, утворення оксазолпропанових кислот **1.2**.

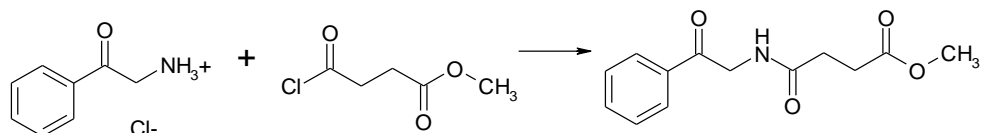


**1.2**

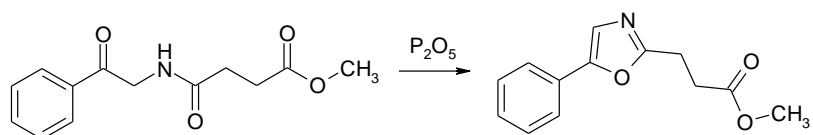
**R = Hal, Alk**

Крім того, формування оксазольного циклу у представлених випадках можливе при взаємодії з  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  у аналогічних умовах.

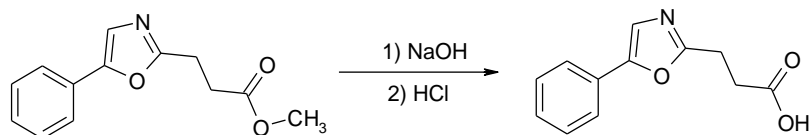
Метод Б також складається переважно з трьох стадій. На першій стадії здійснюється ацилювання  $\alpha$ -амінокетону хлороангідридом аліфатичного естеру бурштинової кислоти - у результаті утворюється N-ацильований продукт.



Наступна стадія супроводжується замиканням оксазольного циклу шляхом нагрівання моноаміду естеру дикарбонової кислоти у хлороформі у присутності фосфор(V) оксиду.

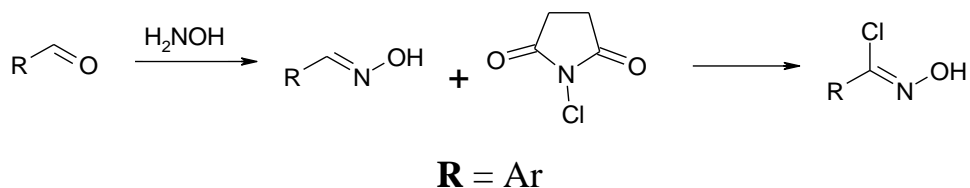


На останній стадії алкільний естер піддають лужному гідролізу, як правило використовуючи натрій гідроксид, з наступним підкисленням розведеною кислотою.

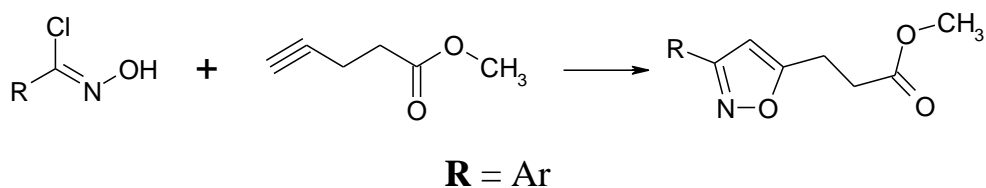


Таким чином, згідно методів А та Б дослідниками було отримано ряд кислот, 5-ароматичнозаміщені оксазолні кислоти з виходами від помірних до високих. Сполук з аліфатичними замісниками, окрім *трет*бутильного, в літературних джерелах не представлено.

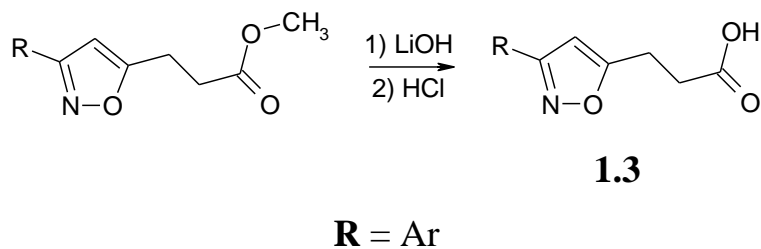
Слід також звернути увагу на похідні 1,2-оксазолу. Отримання кислот даного ряду базується на взаємодії відповідного альдегіду з гідроксиламіном та обережному хлоруванні отриманого альдоксиму за допомогою N-хлоросукциніміду на наступній стадії [5].



На третій стадії внаслідок гетероциклізації за участю метил 4-пентиноату утворюється відповідний естер 3-оксадіазолілпропанової кислоти.



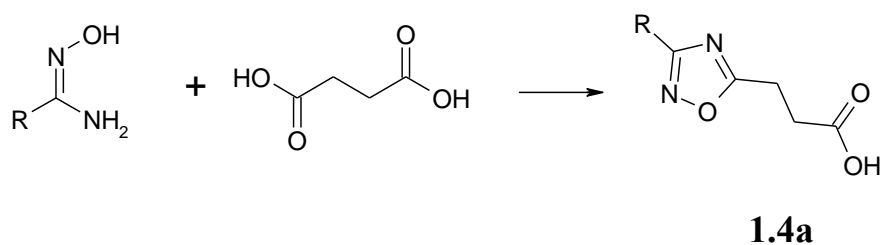
Остання стадія передбачає лужний гідроліз за участю літій гідроксиду - загальний вихід отриманої кислоти **1.3** складає близько 50%.



## 1.2. Методи синтезу 1,2,4-оксадіазол та 1,3,4-оксадіазольовмісних карбонових кислот

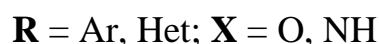
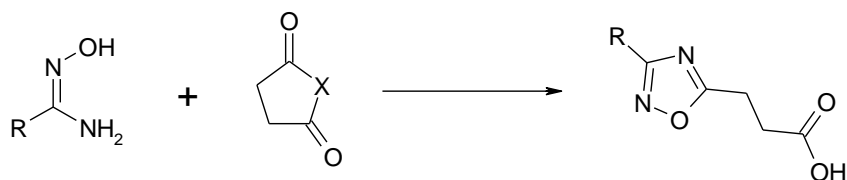
Серед оксигеновмісних гетарильних пропанових кислот у зарубіжних фахових виданнях достатньо уваги приділено дослідженню методів утворення 1,2,4-оксадіазол- та 1,3,4-оксадіазолетанкарбонових кислот. В описаних дослідженнях показані приклади синтезу сполук, що містять у своєму складі ароматичні замісники, похідних з аліфатичними фрагментами не було знайдено.

Базовим фрагментом у основній масі публікацій є похідні з 1,2,4-оксадіазольним циклом **1.4**. Цей факт можна пояснити як певною простотою отримання і високими виходами кінцевих продуктів, так і широким спектром різних видів активності представників цього ряду. Також важливим фактором є більша стійкість 1,2,4-оксазолів до дії сильних кислот та основ за нормальних умов у порівнянні з 1,3,4-аналогічними оксадіазолами. В основі більшості підходів лежить взаємодія відповідних амідоксимів з похідними бурштинової кислоти або ж безпосередня реакція з дикарбоною кислотою за високої температури. Зокрема, реакція за участю бурштинової кислоти або сукцинілангідриду відбувається при тривалому та високотемпературному сплавленні [5].

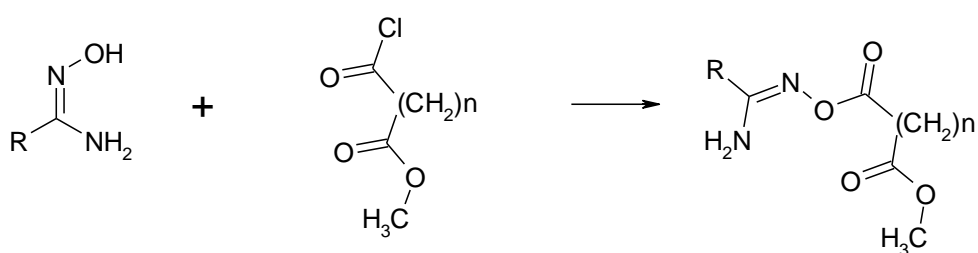


Недоліком взаємодії амідоксимів безпосередньо з кислотою є утворення значної кількості смолоподібних домішок, що призводить до ускладнень при очистці та зниженні загального виходу цільового компонента. Використання

бурштинового ангідриду або сукциніміду при певному співвідношенні вихідних речовин дозволяє уникнути низки небажаних явищ, проте, у ряді випадків, автори фіксували присутність вихідного амідоксиду, що також ускладнювало очистку.



У той же час у інформаційних джерелах має місце значна кількість публікацій останніх років, що інформують про можливість застосування у взаємодії з амідоксимами хлороангідридів моноалкільних естерів дикарбонових кислот [2, 8, 9]. Однак, застосування такої схеми збільшує кількість стадій перетворень. Проте варто зауважити, що перевагою такої схеми є можливість позбавитися побічних продуктів на проміжних стадіях. При цьому на останньому етапі цільова кислота часто навіть не потребує додаткової очистки. На першій стадії відбувається ацилювання амідоксиму хлороангідридом дикарбонової кислоти з утворенням O-імідоестерів **1.5 а-в**.

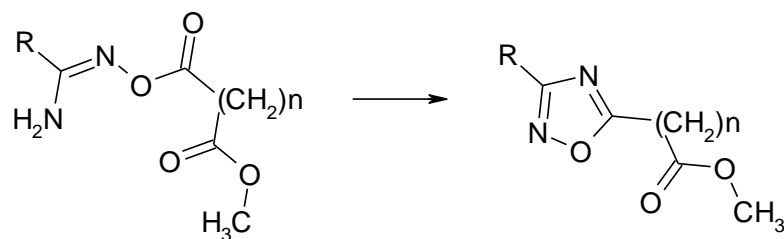


**1.5 а-в**

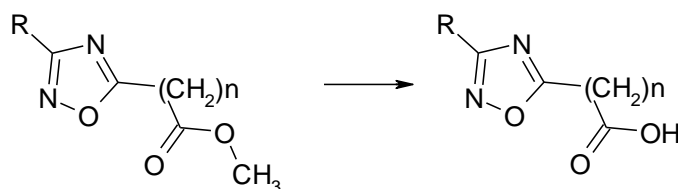


Наступна стадія включає процес циклізації проміжного імідоестеру при нагріванні реакційної маси у висококиплячому розчиннику (толуен, ксилен).



**1.6 а-в****R = Ar, Het; n = 1-3**

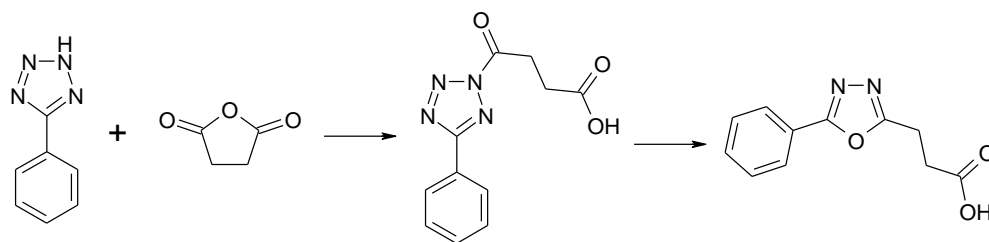
На останній стадії здійснюють лужний гідроліз естерів 1,2,4-оксадіазоліполіметиленкарбонової кислоти **1.6 а-в**.

**1.4 а-в****R = Ar, Het, n = 1-3**

Однак, у літературних джерелах відсутні дані про синтез та властивості кислот **1.4 а-в**, які б містили алкільні фрагменти або ядро тіофену у третьому положенні 1,2,4-оксадіазольного циклу.

З метою синтезу поліметиленових кислот **1.7** з ядром 1,3,4-оксадіазолу науковці найчастіше використовують два основних методи: перший варіант ключовою стадією передбачає ацилювання тетразолу хлороангідридом бурштинової кислоти; другий базується на взаємодії гідразидів кислот з похідними бурштинової кислоти [10]. Перший метод використовується не досить часто, що може бути пов'язано з певними ускладненнями. По-перше, автори більшості наукових робіт використовують значний надлишок ацилюючого агента, проте, навіть у цьому випадку залишається певна кількість тетразолу, що не вступив у взаємодію. І у цьому випадку завжди виникає необхідність застосувати додаткову очистку, що призводить до зниження загальних виходів речовин. По-друге, вихід кінцевого продукту досить сильно

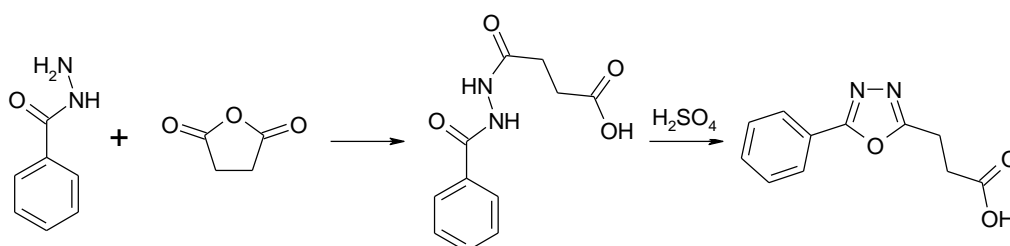
залежить від характеру замісника у п'ятому положенні тетразольного циклу. Тому найбільше прикладів описано для 5-арилтетразолів.



### 1.7

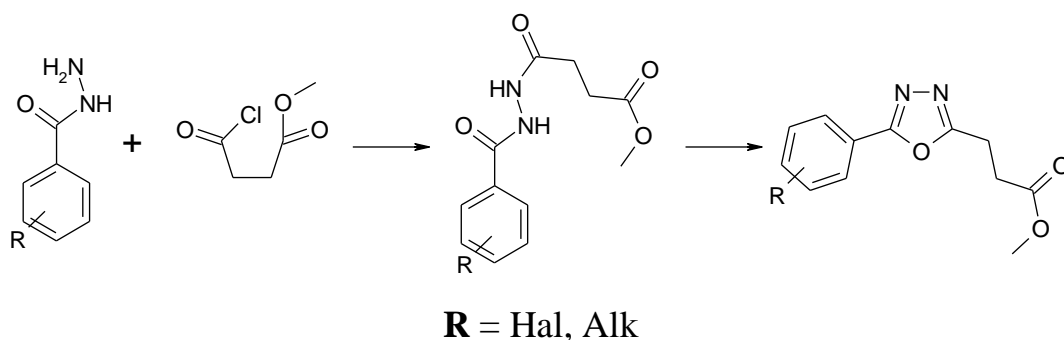
Реакцію рекомендують виконувати при кип'ятінні у надлишку основного органічного реагенту (піридин) – спочатку, при охолодженні відбувається ацилювання тетразолу по атому нітрогену, а при подальшому нагріванні до кипіння відбувається перегрупування проміжного ацилінермедіату з утворенням 1,3,4-оксадіазолвмісних кислот або, частіше, їх похідних.

Інший шлях передбачає використання дво або тристадійних реакцій [6]. На першій стадії ацилюють гідразид відповідної кислоти ангідридом бурштинової кислоти або хлороангідридом її моноалкільного естеру. У разі використання ангідриду останньою стадією є циклізація проміжного діацилгідразиду у концентрованій сульфатній кислоті.



Такий варіант перетворень відбувається з досить високими виходами, однак якщо суміш після проведення гетероциклізації виливають у воду, а не на лід, то виділяється суміш 1,3,4-оксадіазолу та проміжного інтермедіату, оскільки при дії водних розчинів сильних кислот або лугів відбувається розмикання оксигеновмісного гетероцикла.

Застосування хлороангідриду сукцинової кислоти передбачає на стадії гетероциклізації утворення алкільного естеру, тому замикання оксадіазольного циклу на разі потребує значно більш м'яких умов – фосфор(V) оксид у хлороформі, поліфосфатна кислота або система піридин-SOCl<sub>2</sub>. Крім того, з'являється достатня кількість повідомлень і про інші варіанти м'якого замикання подібних циклів.



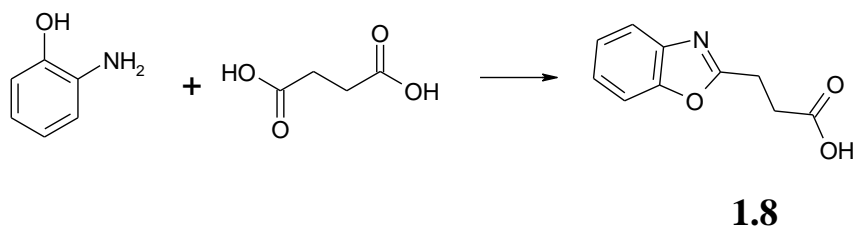
Останньою стадією є лужний гідроліз.

Згідно літературних даних [6,7,10], пропанові кислоти на базі 1,3,4-оксадіазолу були отримані лише з ароматичними замісниками у третьому положенні гетероцикла, синтез представників з аліфатичними замісниками та ядром тіофену у доступних інформаційних джерелах не зустрічається.

### 1.3. Типові способи побудови бензоанельованих кислот

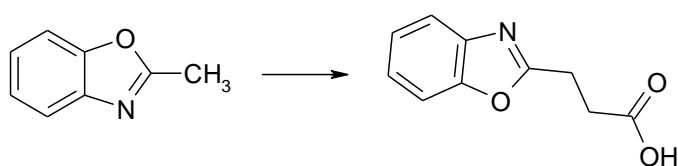
Бензоанельовані етанкарбонові кислоти **1.8** науковці отримували декількома шляхами. Ряд методів базується на взаємодії 2-амінофенолів з похідними бурштинової кислоти [11]. Зокрема, при короткотривалому сплавленні і опроміненні ультрафіолетом суміші амінофенолу та сукцинілангідриду або бурштинової кислоти утворюється ряд продуктів, серед яких основним є відповідна пропанова кислота **1.8** (в межах 60-70%).





Отриману суміш автори публікації розділяли хроматографічно.

Альтернативний варіант [12] передбачає використання у якості вихідної сполуки 2-метилбензоксазолу.



При цьому дослідники використовували комплексні сполуки рутенію, а вихід цільової кислоти становив менше 30%.

## РОЗДІЛ 2

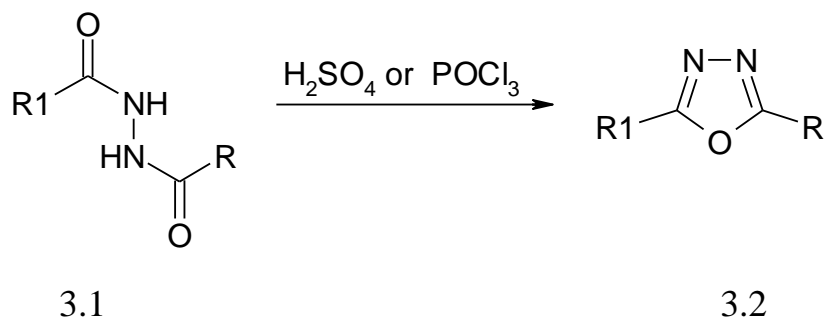
### МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТІОФЕНЗАМІЩЕНИХ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

У літературних джерелах достатньо уваги приділяється методам синтезу оксигеновмісних кислот, а саме: похідних оксазолу, оксадіазолу [13]. Насамперед це пов'язано з широким спектром різних видів біологічної активності. Крім того, деякі сполуки на даному етапі розвитку вже використовуються у якості діючих фармацевтичних препаратів проти збудників різних захворювань та полегшення проявів хвороб.

У представленому дослідженні було виділено два основних синтетичних блоки: отримання карбонових кислот ряду оксадіазолу та 1,3-оксазолу, що містять ядро тіофену в одному з положень у якості замісника. Можна припустити, що одночасне поєднання у одній молекулі ядра тіофену, оксигеновмісних гетероциклів та карбоксильної групи буде цікавим та актуальним для майбутніх досліджень серед прикладних галузей. Крім того, подібні комбінації практично не зустрічаються у публікаціях фахових видань.

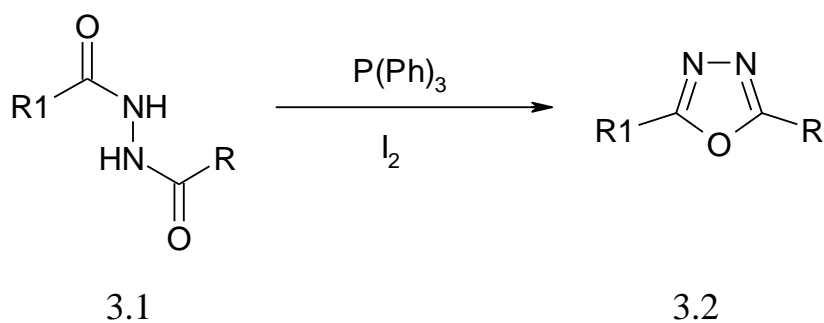
#### **3.1. Отримання кислот з вузловим ядром оксадіазолу**

На першому етапі виконання експериментальної частини дипломного проекту поставили завдання здійснити синтез кислот ряду 1,3,4-оксадіазолу. Аналізуючи методи отримання сполук ряду оксадіазолу є очевидним те, що найчастіше застосовують 2 варіанти. Один з них передбачає циклізацію дизаміщених гідразидів 3.1 з використанням низку дегідратуючих реагентів ( $H_2SO_4$ ,  $POCl_3$ ) [14-16].



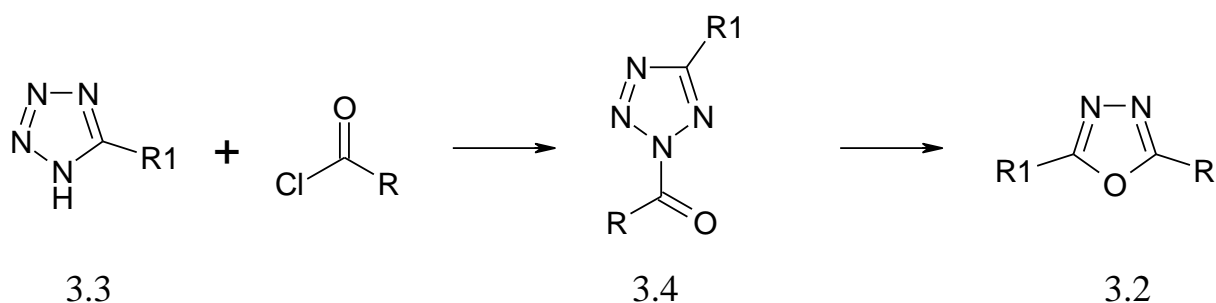
R, R1 = Alk, Ar

або сумішею трифенілфосфіну та молекулярного роду.



R, R1 = Alk, Ar

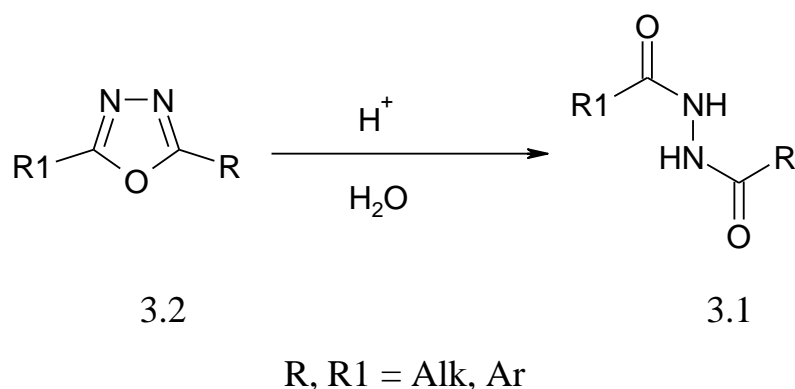
Ще один спосіб синтезу оксадіазолів 3.2 [17] передбачає використання у якості вихідних сполук тетразолів 3.3 з наступною взаємодією з ацилюючими агентами (найчастіше хлороангідридів або ангідридів карбонових кислот).



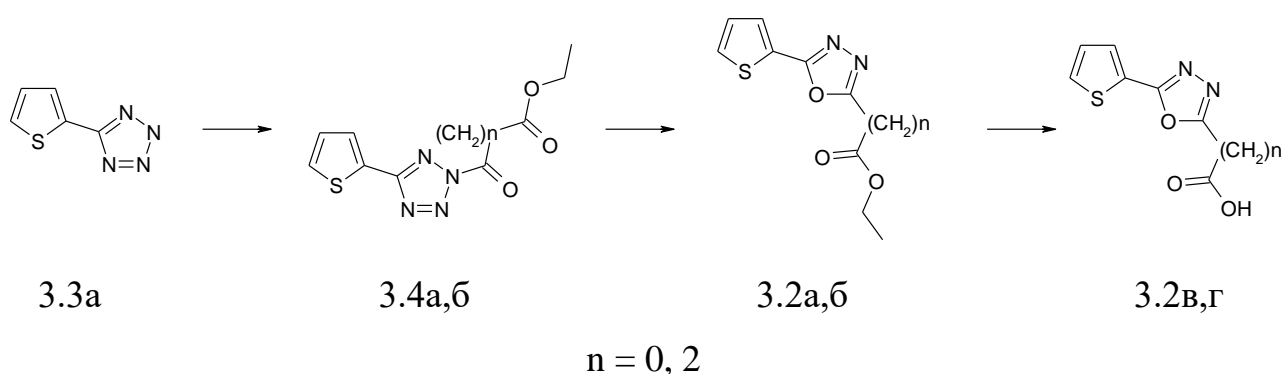
R, R1 = Alk, Ar

Виходячи з двох стратегій нами було вибрано другий варіант синтезу 1,3,4-оксадіазолів, оскільки на нашу думку у даному випадку не виникає

необхідність використання значних кількостей водовіднімаючих засобів. Проблема заключається у тому, що на стадії виділення доведеться проводити нейтралізацію кислотних неорганічних компонентів або ж відгонку надлишку хлороокису фосфору. Вся річ у тому, що 1,3,4-оксадіазольне ядро є досить чутливе до дії сильних кислот у водному середовищі, як наслідок, цикл зазнає руйнування у результаті кислотного гідролізу, що підвищує ризики виділення вихідних діацилгидразинів 3.1.

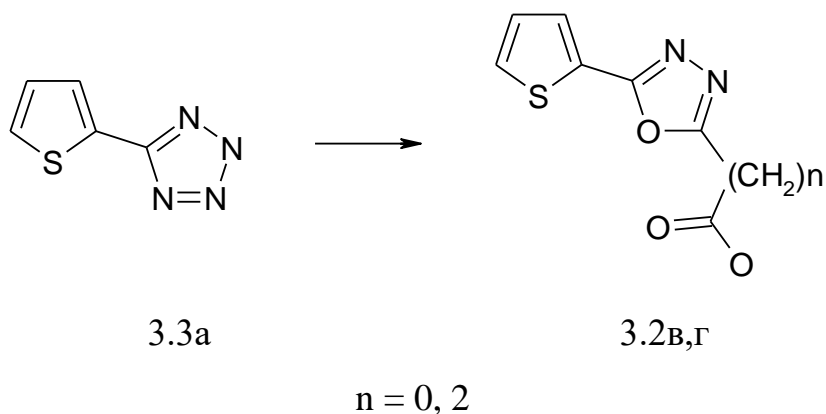


Зваживши зазначені недоліки, було прийняте рішення здійснювати синтез похідних 1,3,4-оксадіазолу 3.2 на основі заміщених тетразолів 3.3 згідно наступної схеми, яка складається з трьох стадій.

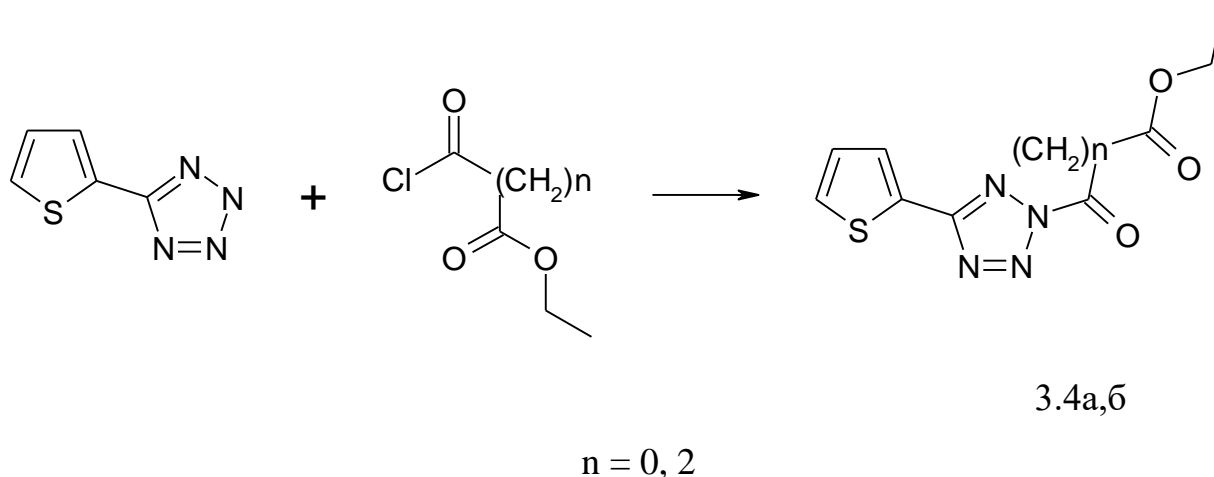


У якості вихідних сполук передбачалося використання 5-тіофензаміщеного тетразолу 3.3а та хлороангідридів дикарбонових кислот у яких кількість метиленових груп дорівнює від 0 до 2.

Для експериментальних досліджень на першому етапі було використано 2-тіофенотетразол 3.3а і планувалося в результаті отримати карбонові кислоти 3.2в,г.

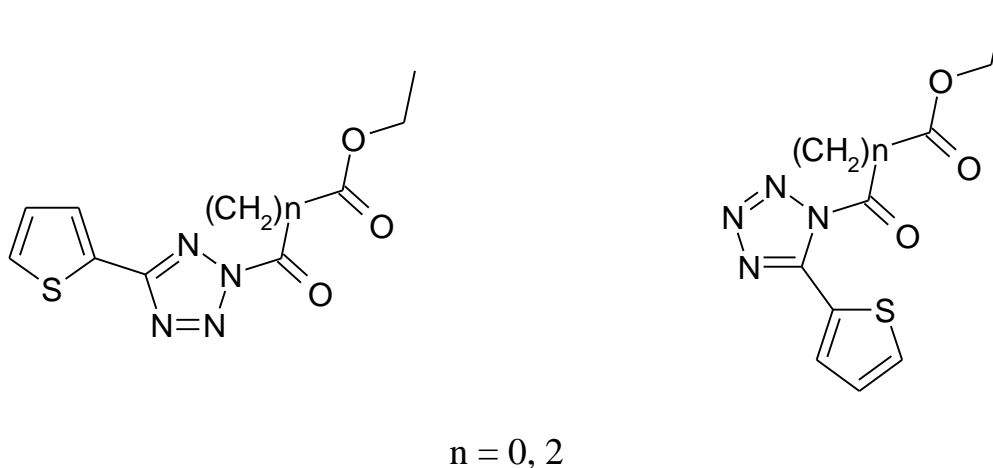


На першій стадії тетразол 3.3а вводили у взаємодію з галогеноангідритами дикарбонових кислот. Реакцію проводили в безводних розчинниках за участю органічної основи (триетиламіну). У ході взаємодії відбувається ацилювання атома нітрогену відповідним хлороангідром.

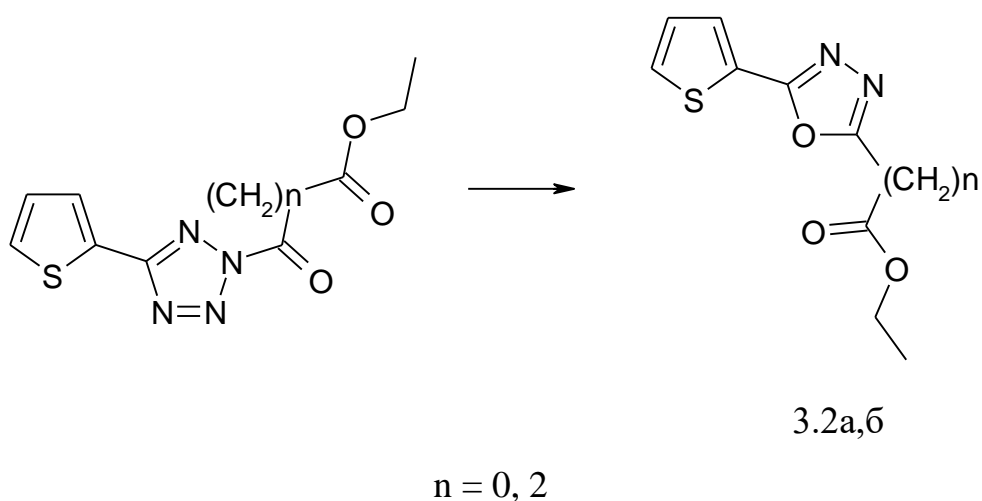


Вказані проміжні ацилпохідні в ході перетворень не виділялися в індивідуальному аналітичному вигляді, оскільки в даній реакції можливе утворення двох ізомерів, які розділяти досить проблематично. І як було з'ясовано, вміст небажаного 1-ацилізомеру незначний.





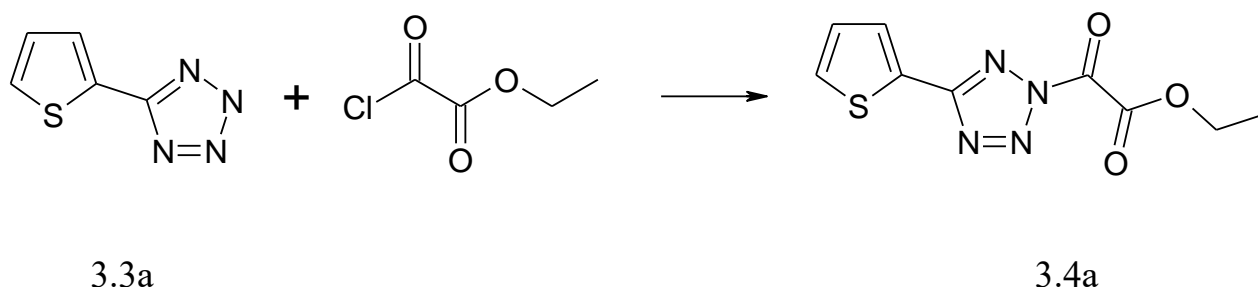
Вся річ у тому, що на наступній стадії відбувається модифікація ацильованих продуктів з виділенням азоту і при цьому обидва ізомери перетворюються на 1,3,4-оксадіазол 3.2а,б.



Ациллохідні 3.4а,б перетворюються у відповідні оксадіазоли 3.2а,б при нагріванні у діоксані або ксилолі при температурі 100-105°C протягом декількох годин. Характерним маркером завершення вказаного перетворення є припинення виділення газоподібного азоту.

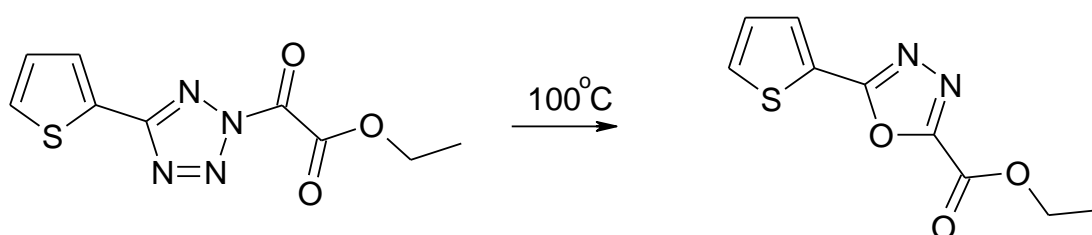
Слід відмітити, що не у всіх випадках вдається отримати кінцеві естери в чистому індивідуальному вигляді. Найчастіше кількість домішок, що містились у загальній суміші доходила до 30-40%.

Взаємодію заміщеного тетразолу 3.3а з хлороангідридом гліколевої кислоти було вирішено здійснити за кімнатної температури у безводному тетрагідрофурані з додаванням еквівалентної кількості триетиаміну. Для цього при перемішуванні на магнітній мішалці до суміші тетразолу в тетрагідрофурані приливають триетиамін. При цьому тетразол повністю переходить у розчин, до якого по краплині додають розчин хлорангідриду гліколевої кислоти у безводному тетрагідрофурані (1:10) таким чином, щоб температура реакційної маси не піднімалася вище 25°C. У процесі перемішування відбувається утворення білого осаду (хлорид триетиламонію).



Отриману суміш перемішують протягом 1 години при температурі 20-25°C, охолоджують, фільтрують від осаду, осад на фільтрі промивають безводним ТГФ.

Отриманий фільтрат випарюють на роторному випаровувачі, утворюється маслянистий залишок, який запускають на наступну стадію без попередньої очистки. Для цього приливають надлишок безводного діоксану і починають нагрівати утворену суміш до кипіння. Коли температура реагуючої суміші наближається до 100°C – починається активне газовиділення, яке зручно контролювати за допомогою рахівника бульбашок.

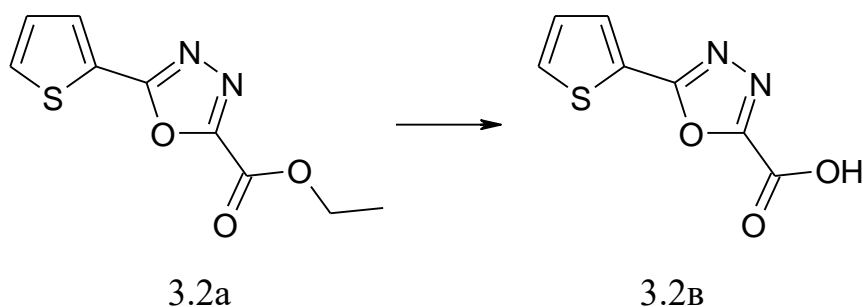


3.4a

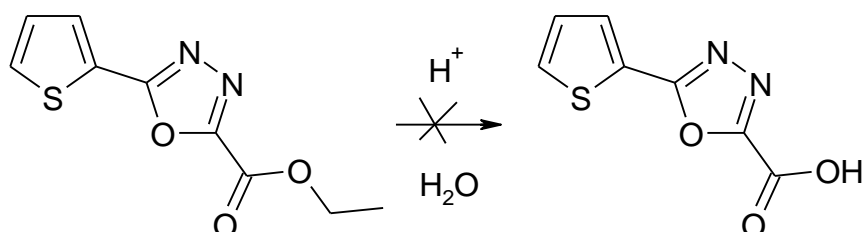
3.2a

Приблизно через півгодини після закінчення виділення газу утворений розчин охолоджують та випаровують у вакуумі. Утворений залишок при охолодженні розтирають з 5% водним розчином поташу – маслянистий залишок поступово кристалізується. Утворений осад фільтрують, промивають холодною водою. З метою очистки від домішок виконують перекристалізацію з пропан-2-олу. Хоча для виконання наступної стадії можна використовувати естер і без виконання додаткової очистки.

Останньою стадією був гідроліз естеру 3.2a. Але в ході виконання даного перетворення виникло ряд складнощів.

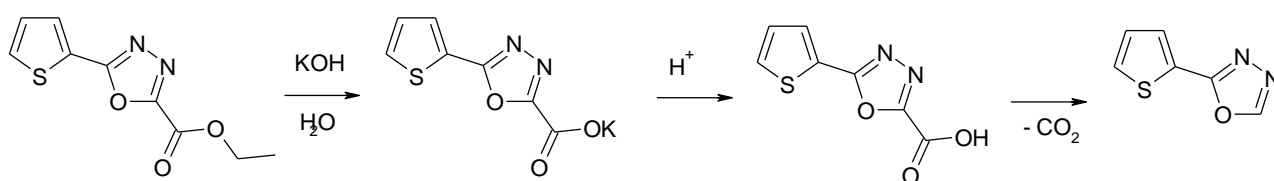


По-перше, так як оксадіазольний цикл є досить нестійкий у водному кислому середовищі – то довелось відмовитись від варіанту здійснення кислотного гідролізу.



По-друге, при проведенні лужного гідролізу також були виявлені недоліки. Для здійснення перетворення використовували 1,5-кратний надлишок їдкого лугу. Безпосереднє перетворення виконували у 10% водному розчині

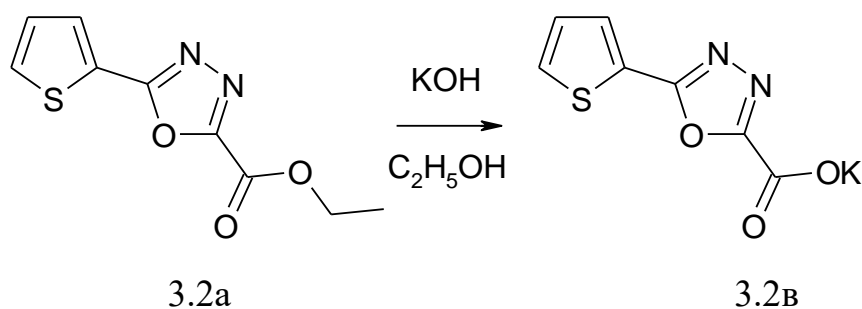
калій гідроксиду. Несподіванки виникли в процесі підкислення утвореного водного розчину калієвої солі карбонової кислоти. При додаванні хлоридної кислоти спостерігалось виділення газу. Ми припустили, що газ, який почав утворюватися в ході процесу підкислення суміші –  $\text{CO}_2$ . Напевно, подібні карбонові кислоти є нестійкими і зазнають декарбоксілювання у кислому середовищі або при нагріванні.



У наступній пробі ми замінили хлоридну кислоту лимонною (більш слабкою органічною кислотою), проте отримати очікувану кислоту нам в ході підкислення суміші після лужного гідролізу не вдалося.

Більш вдалим став варіант отримання кінцевого продукту безпосередньо у формі солі калію. Але і у даному варіанті процес виділення не був простим, оскільки після упарювання суміші після лужного гідролізу утворювалася в'язка маса, яку не вдалося перевести у кристалічну форму.

Проте, було з'ясовано, що при виконанні хімічного перетворення у спиртовому розчині (етанолу або метанолу) при перемішуванні реакційної маси на магнітній мішалці утворюється кристалічний осад, який легко відділяється з реакційної маси шляхом фільтрування.



Згідно даних ПМР-аналізу було з'ясовано, що речовина є калієвою сіллю кислоти.

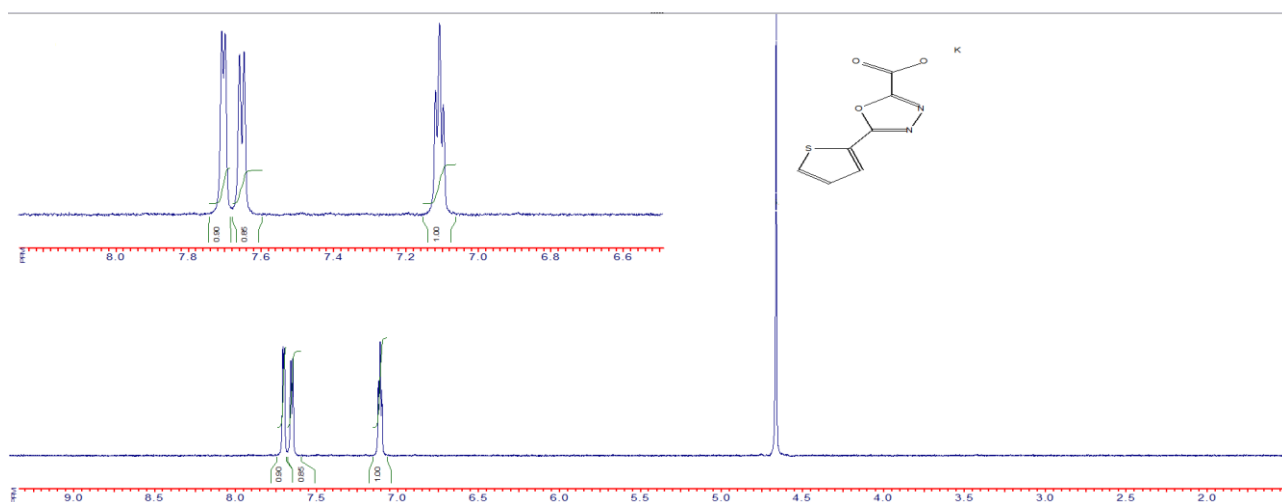


Рис. 3.1. Спектр ПМР сполуки 3.2в.

Так на рис. 3.1 у спектрі ПМР сполуки 3.2в, знятому у  $D_2O$ , спостерігаються два сигнали, що відповідають протонам тіофенового фрагменту при 7.1 та 7.6-7,7 м.ч.

Додатково для підтвердження структури синтезованої сполуки було отримано спектр ЯМР  $^{13}C$  (рис. 3.2), оскільки за даними протонного спектру зробити висновок про відповідність структури отриманої речовини хімічній формулі досить проблематично.

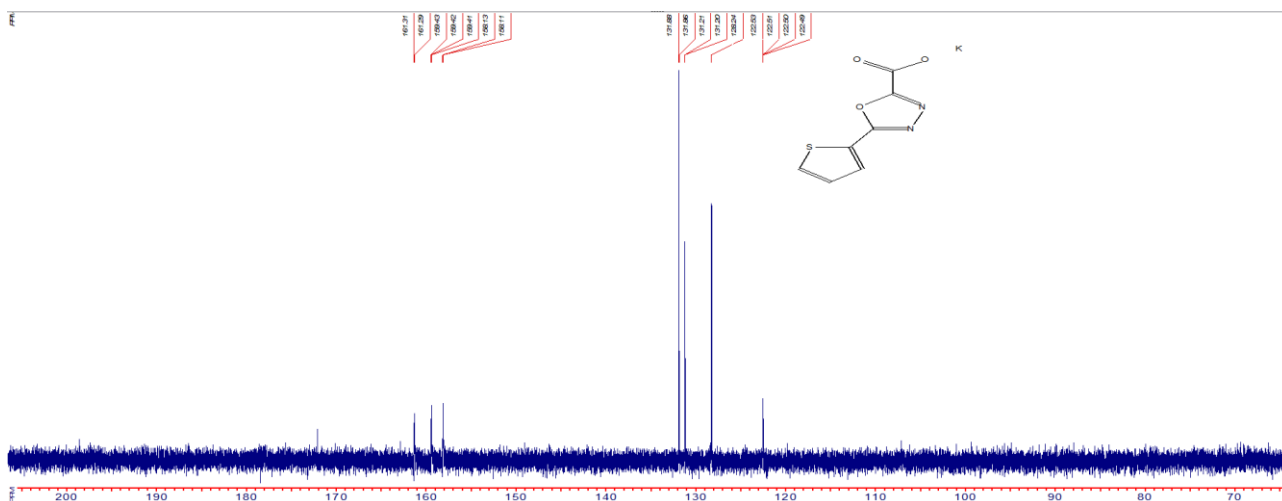
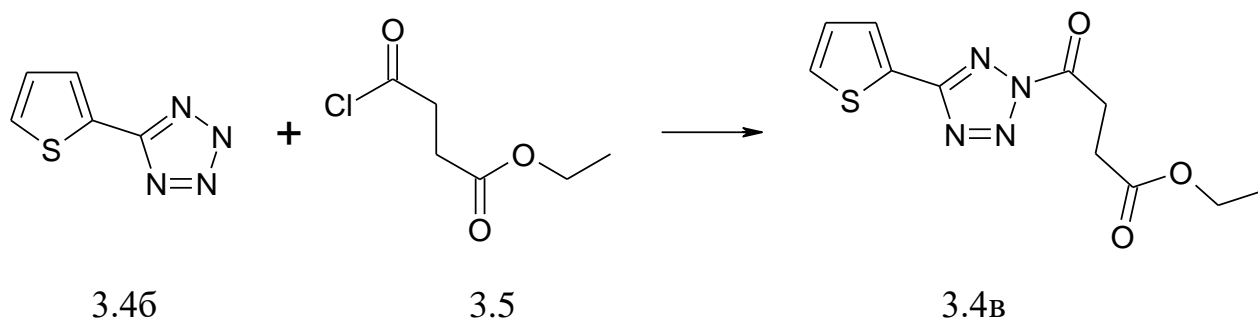


Рис. 3.2. Спектр ЯМР  $^{13}C$  сполуки 3.2в.

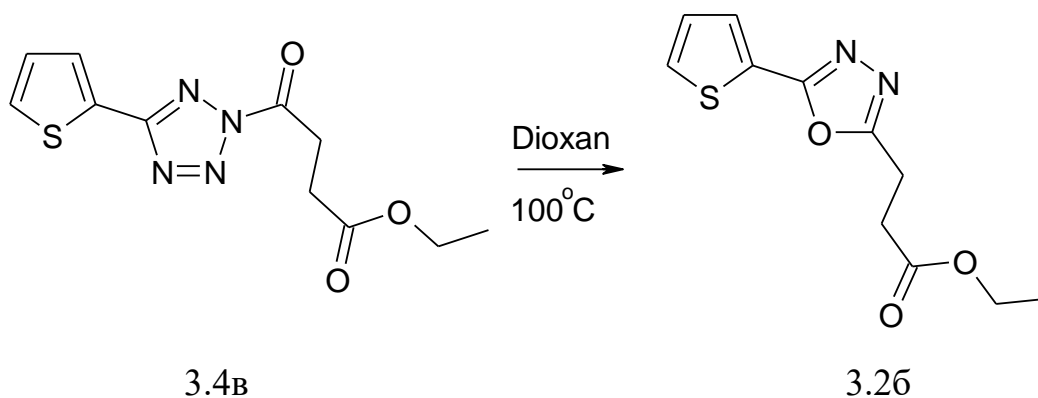
На рис. 3.2 можемо спостерігати відповідні сигнали атомів карбону синтезованої сполуки. Зокрема, в області 120-130 м.ч. мають місце синглети, що відповідають атомам карбону тіофенового ядра, а при 160 м.ч. мають місце менш інтенсивні сигнали атомів карбону оксадіазольного фрагменту та карбоксильної групи.

На наступному етапі дослідження вивчалась взаємодія тетразолу з хлороангідридом 3.5. На першій стадії здійснили ацилювання тетразолу хлороангідридом за участі еквівалентної кількості піридину у безводному тетрагідрофурані за кімнатної температури.



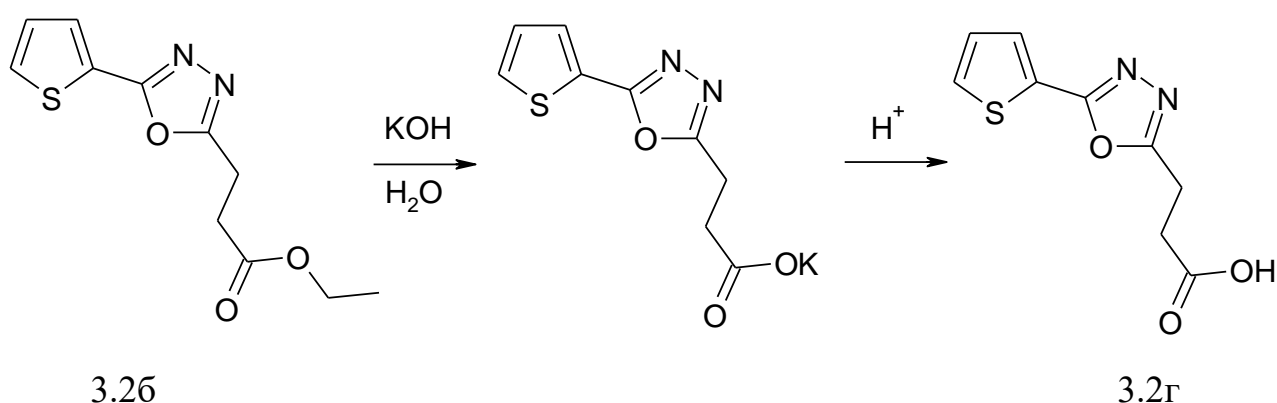
У ході перетворення спостерігалось утворення білого кристалічного осаду. Суміш перемішують на магнітній мішалці протягом 1 години (характер перебігу хімічного процесу контролювали за допомогою методу тонкошарової хроматографії).

Суміш фільтрують, промивають безводним ТГФ, фільтрат випаровують на роторному випаровувачі. До маслянистого залишку додають десятикратний надлишок безводного діоксану і кип'ятять утворений розчин до припинення виділення газоподібного азоту.



Після упарювання реакційної суміші залишок розтирають при охолодженні з 5% водним розчином поташу. Естер екстрагують за допомогою етилацетату, органічний шар відділяють від водного розчину та висушують над безводним натрій сульфатом. Залишок представляє собою в'язку рідину. На наступну стадію оксадіазол 3.2б запускають без додаткової очистки.

Останньою стадією став лужний гідроліз естеру 3.2б. Для цього до 10% розчину їдкого лугу при перемішуванні на магнітній мішалці додають розчин естеру 3.2б у невеликій кількості етанолу або метанолу. При цьому спостерігається екзотермічний процес, отриману суміш перемішують при 100°C близько 30 хвилин.



Після охолодження додають двократний об'єм дистильованої води та екстрагують за допомогою МТБЕ. Водний шар відокремлюють та при охолодженні і перемішуванні підкислюють 2н розчином хлоридної кислоти.

У ході додавання кислоти утворюється маслянистий залишок, який при подальшому перемішуванні кристалізується і перетворюється на білий дрібнокристалічний осад. Суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають холодною водою і висушують на повітрі. З метою очистки перекристалізують з пропан-2-олу.

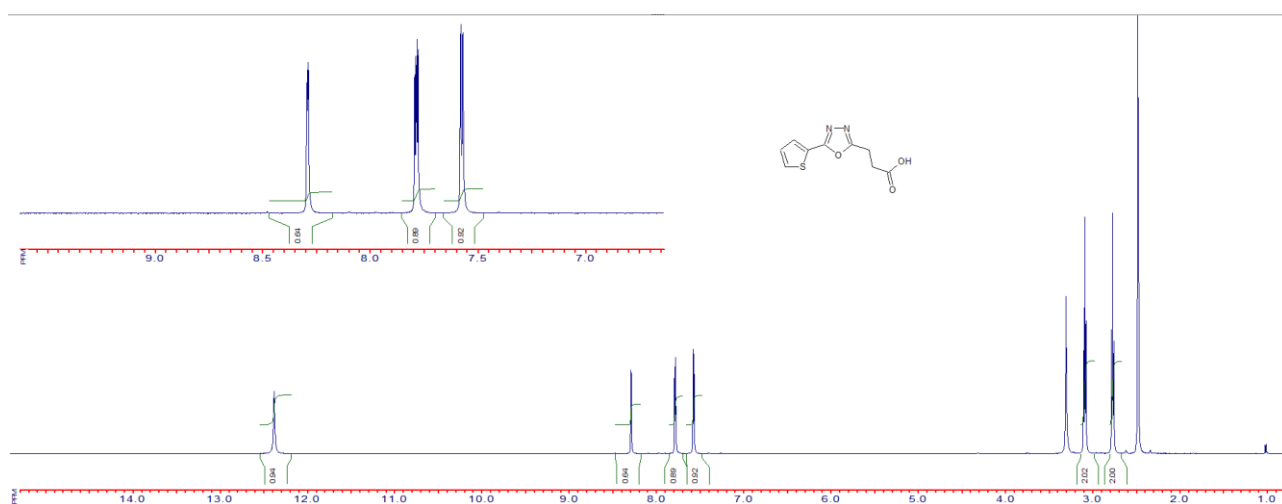


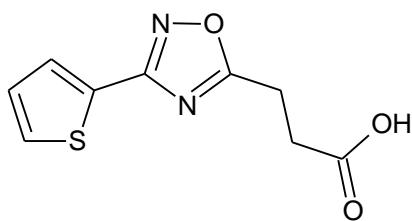
Рис. 3.3. Спектр ПМР сполуки 3.2г.

У спектрі ПМР (див. рис. 3.3) синтезованої сполуки 3.2г виміряному у ДМСО-*d*<sub>6</sub> у сильному полі в області 2.7 -3.3 м.ч. містяться два триплети що відповідають атомам гідрогену 2-х метиленових груп аліфатичного залишку. В області ароматичних протонів має місце угруповання трьох сигналів атомів гідрогену тіофенового фрагменту, при 12.4 м.ч. наявний синглет атома гідрогену карбоксильної групи.

Слід відмітити, що отримана кислота 3.2г була виділена у безсольовій формі і не зазнала декарбоксилювання у ході виділення з реакційної суміші. Тобто збільшення кількості метиленових фрагментів у подібних кислот збалансовує їх структуру за рахунок перерозподілу електронної густини у молекулі і загалом призводить до більшої стабілізації.

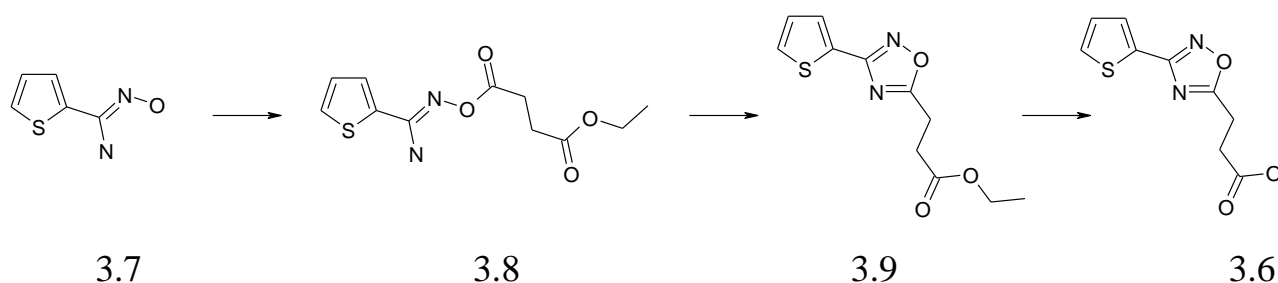
Надалі постало завдання здійснити синтез сполуки, яка є структурним ізомером для останньої кислоти 3.2г – а саме пропанову кислоту 3.6 з вузловим циклом 1,2,4-оксадіазолу.





3.6

З метою отримання запропонованої сполуки ми передбачили наступну схеми у три стадії.



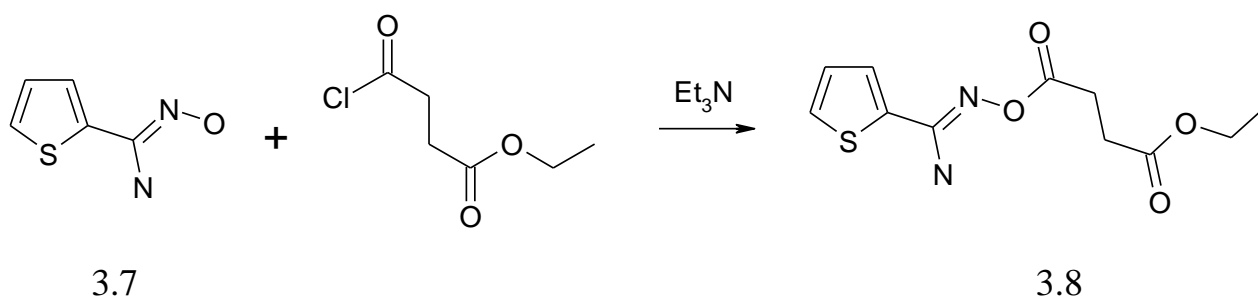
3.7

3.8

3.9

3.6

На першій стадії відбувається взаємодія амідоксиму 3.7 з хлороангідридом етилсукцинату за наявності органічної основи.



3.7

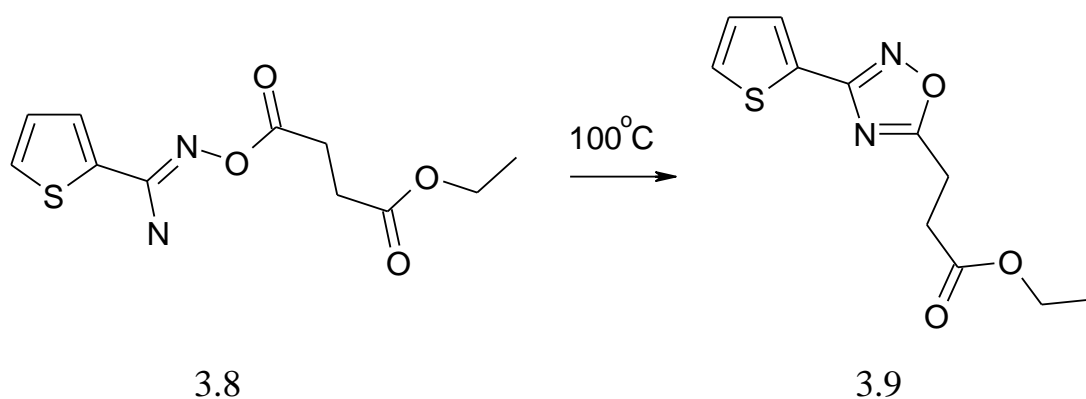
3.8

Реакцію проводили при перемішуванні на магнітній мішалці при охолодженні і температурі від  $-5^{\circ}\text{C}$  до  $+5^{\circ}\text{C}$ . У колбі до суміші амідоксиму 3.7 і безводного дихлорометану додають невеликий надлишок триетиламіну, суміш охолоджують і додають по краплині розчин галогенангідриду у безводному дихлорометані. Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі близько 4 годин, додають рівнозначний об'єм дистильованої води, ретельно

перемішують і відділяють органічний шар, висушують над безводним натрій сульфатом, випарюють на роторі.

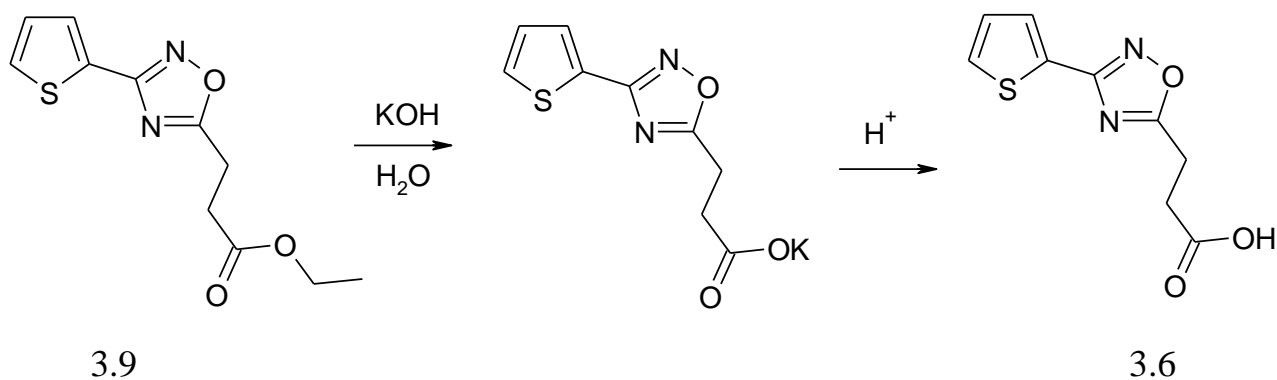
У результаті утворюється масляниста рідина – ациламідоксим 3.8, який використовують у наступному перетворенні без попередньої очистки.

На наступній стадії було здійснено циклізацію проміжного ациламідоксиму 3.8. Для цього розчинили естер у десятикратному надлишку толуену та кип'ятять отриманий розчин з насадкою Діна-Старка до припинення виділення води.



Після охолодження декантують розчин від нерозчинного залишку, промивають 5% розчином питної соди та хлоридної кислоти, обезводнюють над натрій сульфатом та випарюють на роторному випаровувачі. Після упарювання залишається жовто-коричнева рідина, яка представляє собою 1,2,4-оксадіазол 3.9. Згідно хромато-мас-аналізу вміст основного продукту складає 85-90%.

На останній стадії було здійснено лужний гідроліз естеру 3.9 з використанням 10% водного розчину лугу.



До 1,5-кратного надлишку їдкого лугу у вигляді 10%-го водного розчину при перемішуванні на магнітній мішалці додають естер і утворену суміш перемішують при 100°C 30 хвилин. Охолоджують отриманий розчин, розбавляють вдвічі дистильованою водою, екстрагують МТБЕ. Водний шар відділяють при охолодженні підкислюють 2н водним розчином хлоридної кислоти до рН 2. При цьому поступово утворюється жовто-білий кристалічний осад, витримують суміш близько 1 години, фільтрують, осад на фільтрі промивають дистильованою водою. Очищують шляхом перекристалізації з пропан-2-олу.

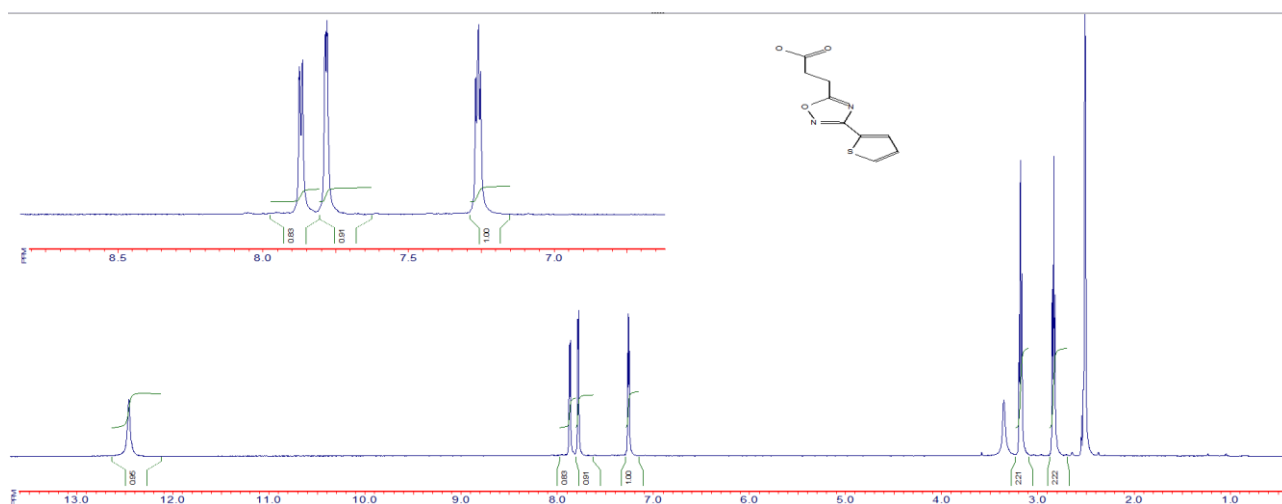


Рис. 3.4. Спектр ПМР сполуки 3.6.

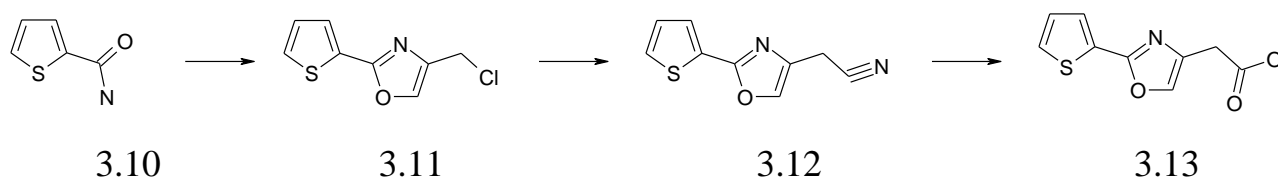
У спектрі ПМР отриманої кислоти 3.6 в області 2.8-3.2 м.ч. мають місце два триплети, що відповідають протонам поліметиленового фрагменту, між 7.0-8.0 м.ч. наявні два дублети та триплет – протони тіофенового замісника, при 12.4 м.ч. присутній уширений сигнал атома гідрогену карбоксилату.

Таким чином вдалося отримати структурний ізомер 3.6 для раніше синтезованої нами кислоти 3.2г.

### 3.2. Синтез 2-тіофено-1,3-оксазолізаміщених кислот

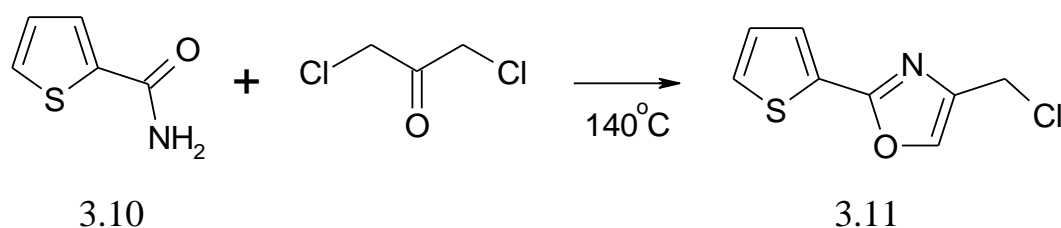
Актуальним також є дослідження можливості отримання не описаних у літературних джерелах карбонових кислот з ядром тіофену на основі похідних 1,3-оксазолу [18-21].

Один із способів, що зустрічаються у синтетичній практиці передбачає використання 2-тіофенкарбонової кислоти. У першу чергу було вирішено застосувати варіант, що дозволяє дійти до стадії карбонової кислоти 3.13 на основі реакції гетероциклізації амідів з галогенкетонами згідно наступної схеми.



На другій стадії за рахунок нуклеофільного заміщення виникає можливість отримати заміщений ацетонітрил 3.12, який згодом внаслідок гідролізу перетворюється на заміщену карбонову кислоту 3.13.

На першій стадії амід тіофенкарбонової кислоти 3.10 було задіяно у взаємодію з дихлороацетоном при температурі 135-140°C.



Спочатку ми спробували здійснити хімічне перетворення у етанолі при кип'ятінні реакційної суміші. Однак контролюючи хід перебігу реакції за допомогою ТШХ встановили, що хлорометильне похідне 3.11 утворюється у незначних кількостях, навіть при багатогодинному нагріванні.

З метою підвищення температури реакційної маси замінили етанол на ДМФА, який має температуру кипіння близько 150°C і спробували здійснити перетворення у цьому розчиннику. Було з'ясовано, що суміш жваво реагує при температурі, яка є близькою до температури кипіння розчинника, однак в результаті утворюється смолоподібна маса, з якої виділити необхідний продукт 3.11 досить проблематично.

Тому у наступній спробі хімічний процес проводився без додавання розчинників при сплавленні реакційної маси при температурі 130-140°C. Оптимальним виявився варіант проведення реакції протягом 1-1,5 годин, при більш тривалому часі кінцевий продукт 3.11 ставав більш забруднений домішками, якщо ж нагрівання тривало менше 1 години – вихід значно зменшувався.

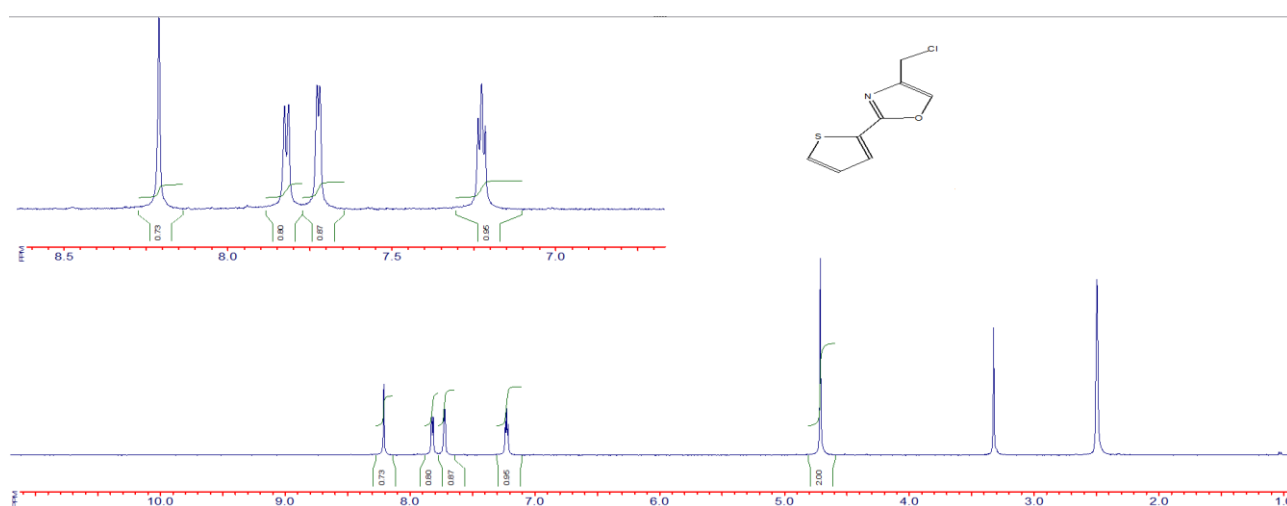
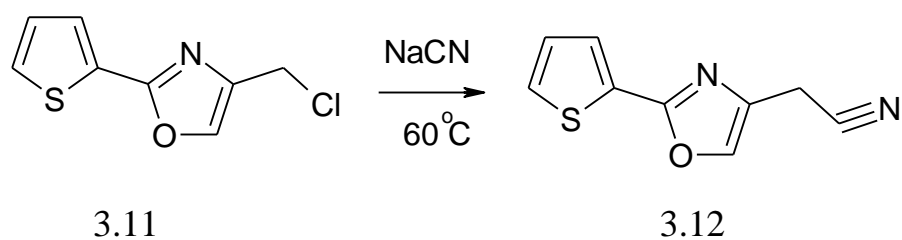


Рис. 3.4. Спектр ПМР сполуки 3.11.

У спектрі ПМР сполуки 3.11 (рис. 3.4) має місце синглет при 4.7 м.ч. (метиленова група), в області 7.0-8.0 м.ч. наявні сигнали протонів тіофену та характерний синглет при 8.4 м.ч. – атом гідрогену у п'ятому положенні оксазолу.

Наступна стадія включала нуклеофільне заміщення атома хлору на ціаногрупу. Реакцію виконували у ДМСО з додаванням 1,5-кратного надлишку натрій ціаніду та каталітичної кількості краун-етеру за температури 60°C.



Суміш нагрівали протягом 12 годин, після охолодження розбавляли водою, утворений осад фільтрували, промивали водою та перекристалізували з пропан-2-олу.

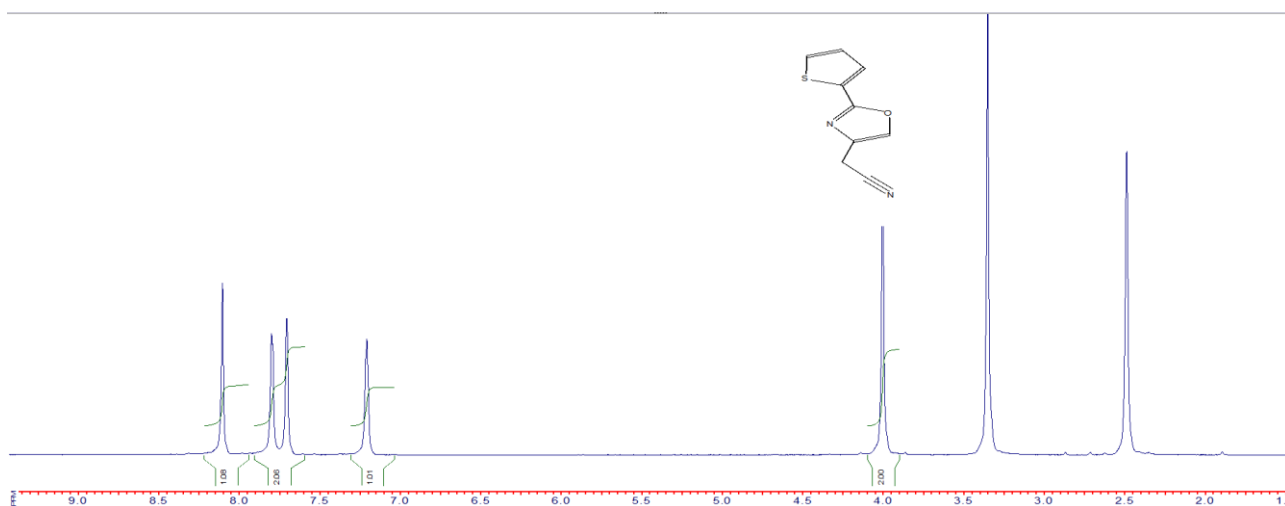
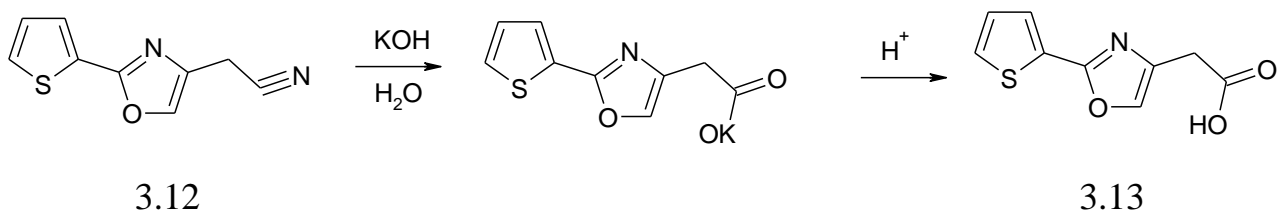


Рис. 3.5. Спектр ПМР сполуки 3.12.

Характерною особливістю спектральної картини нітрилу 3.12 є зміщення положення синглету метиленової групи у більш сильне поле до 4.0 м.ч., усі інші протони резонують у характерних для них областях.

На останній стадії нітрил 3.12 шляхом лужного гідролізу було модифіковано до відповідної кислоти 3.13. У випадку оксазолів кислотний гідроліз не є оптимальним, оскільки оксазольний цикл є досить чутливим до дії сильних кислот при нагріванні, саме тому вибір було зупинено на кип'ятінні нітрилу у водному розчині лугу.



Нітрил 3.12 додали до 20% водного розчину 5-кратного надлишку їдкого лугу, отриману суміш кип'ятять при перемішуванні на магнітній мішалці до припинення виділення амоніаку. Після охолодження суміш вдвічі розбавляють дистильованою водою та підкислюють 2н водним розчином хлоридної кислоти до рН 2. Утворений осад фільтрують, промивають водою. Кристалізують з етанолу.

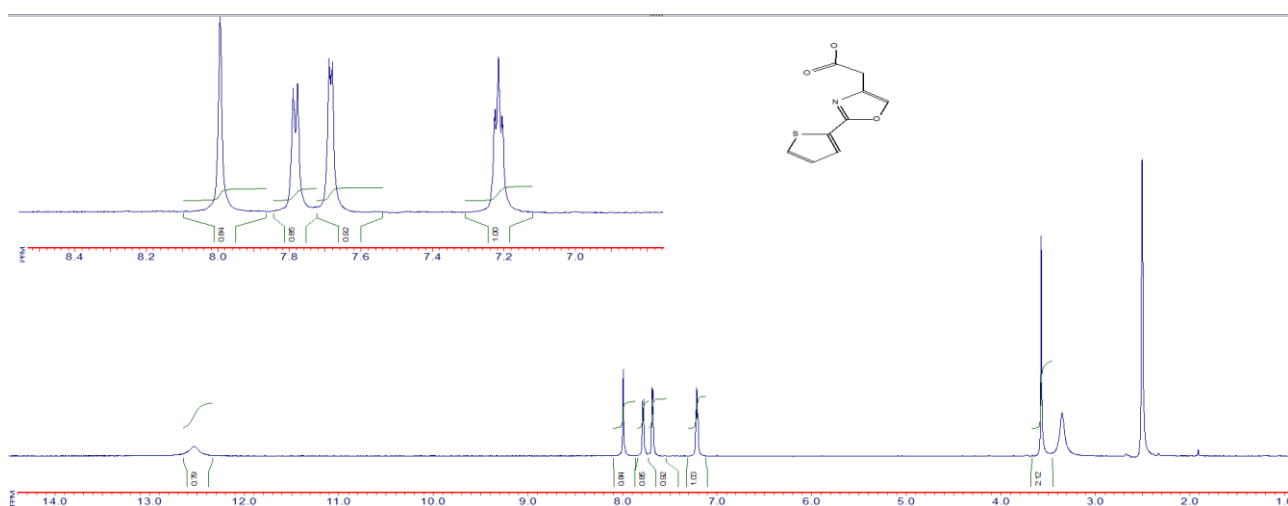
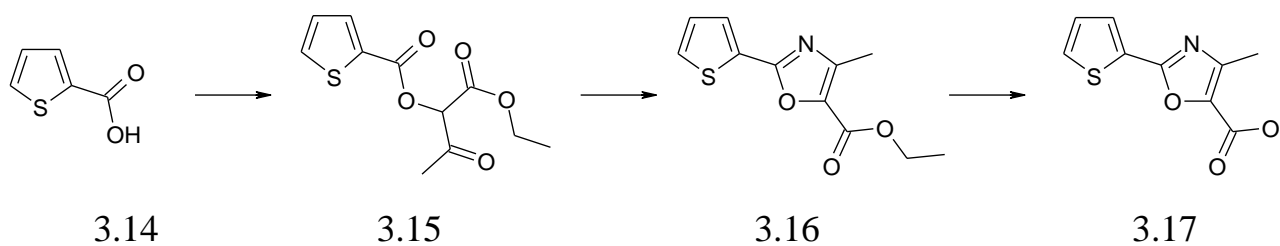


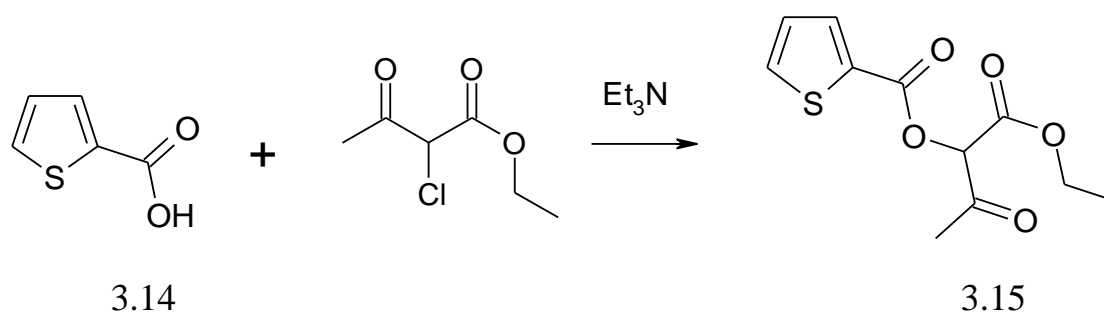
Рис. 3.6. Спектр ПМР сполуки 3.13.

У спектрі ПМР отриманої кислоти 3.13 (рис. 3.6) наявний синглет метиленової групи при 3.7 м.ч., група ароматичних протонів в області 7.0-8.0 м.ч. та має місце уширений сигнал в районі 10.5 м.ч (атом гідрогену карбоксильної групи).

На останньому етапі виконання дипломного проекту ми звернули увагу на ще один приклад синтезу карбонових кислот з ядром тіофену [22-23].



Згідно представленої схеми на першій стадії відбувається взаємодія 2-тіофенкарбонової кислоти з етилхлороацетооцетатом.



Взаємодію між компонентами проводили у ДМФА за участі триетиламіну у якості основи. Суміш перемішували на магнітній мішалці і нагрівали при температурі 50°C, оскільки за кімнатної температури частина кислоти не вступає у взаємодію, що призводить до зниження виходу естеру дикарбонової кислоти 3.12. Також було з'ясовано, що взаємодію можна виконувати і з використанням поташу замість триетиламіну, проте вихід кінцевого продукту є дещо нижчим.

Виділений естер 3.15 можна використовувати на наступну стадію навіть без попередньої очистки, проте для отримання аналітичного матеріалу сполуку переганяють у вакуумі.



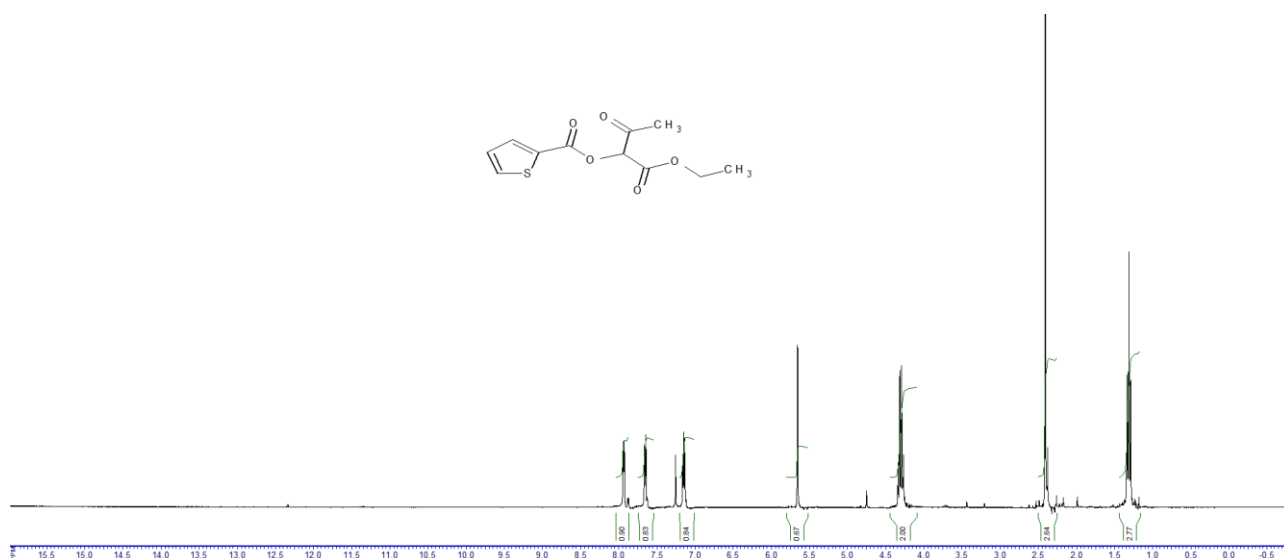
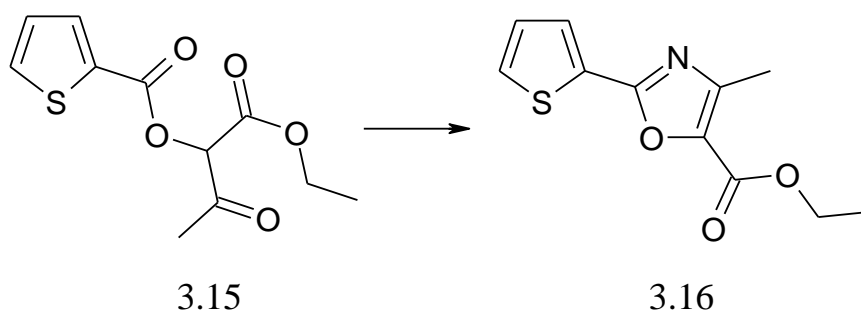


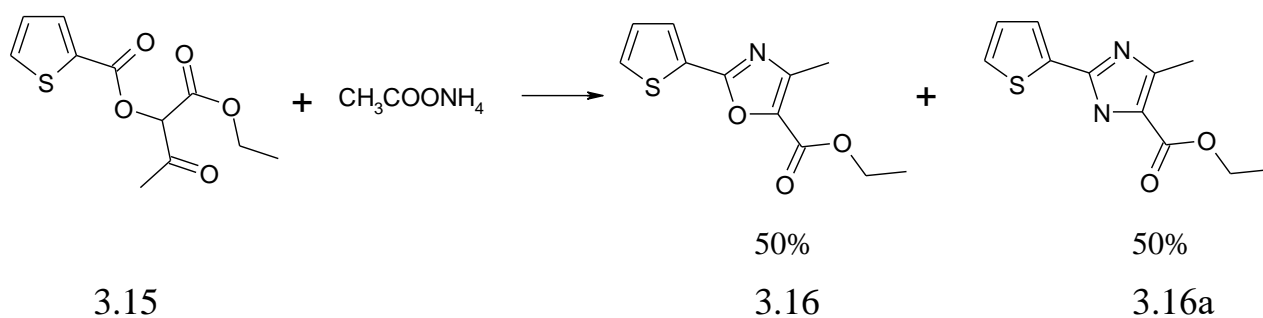
Рис. 3.7. Спектр ПМР сполуки 3.15.

Спектр ПМР кетоестеру 3.15 (рис. 3.7) містив ряд сигналів у сильному полі, а саме: при 1.3 м.ч. - триплет, 4.25 м.ч. - кватрет (етилестерна група), синглет при 2.4 м.ч. (залишок ацетилу), однопротонний синглет при 5.6 м.ч. та група ароматичних протонів (ядро тіофену).

На наступній стадії кетомалонат 3.15 був задіяний в процесі формування оксазольного ядра. Виникло питання, який реагент більш доцільно буде використовувати у якості джерела атома нітрогену у процесі формування оксазолу.

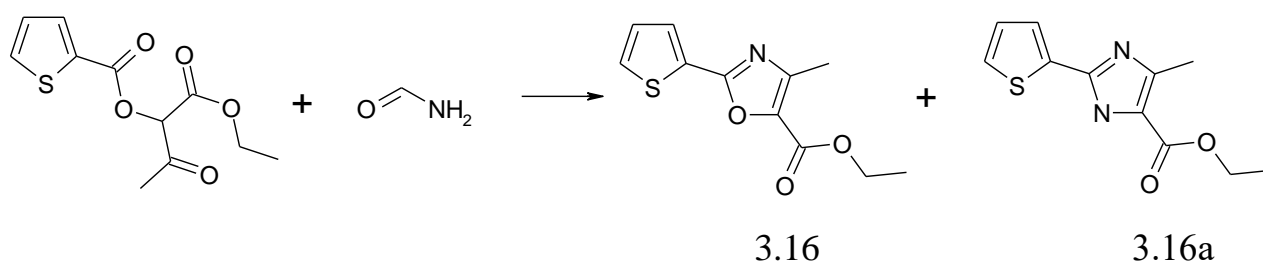


Було здійснено ряд спроб, зокрема, у першому варіанті застосували амоній ацетат. Реакцію проводили в ацетатній кислоті з надлишком  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  при кип'ятінні протягом 24 годин.



У результаті була виділена суміш двох естерів 3.16 та 3.16а: один з них містив вузлеве ядро імідазолу, другий мав у своєму складі оксазольне ядро. Співвідношення речовин було в межах 50/50. Очевидно, в ході реакції може здійснюватись атака амонійних фрагментів двох активних центрів, що спонукає до утворення суміші продуктів.

Наступна спроба в своїй основі передбачала включення в хімічний процес надлишку формаміду за наявності сульфатної кислоти. Суміш при активному перемішуванні витримувалась 2 години за температури  $140^\circ\text{C}$ . Після охолодження і змішування з водою органічні продукти виділялися шляхом екстракції за допомогою дихлорометану.



У даному випадку за рахунок екстракції вдалося досить повно розділити естер оксазольний 3.16 та естер імідазольний 3.16а. Основна маса оксазолу 3.16 екстрагувалась дихлорометаном, в той час як імідазол 3.16а виявився практично нерозчинним.

Слід відмітити, що у разі проведення реакції у 20-кратному надлишку формаміду вихід є максимальний.

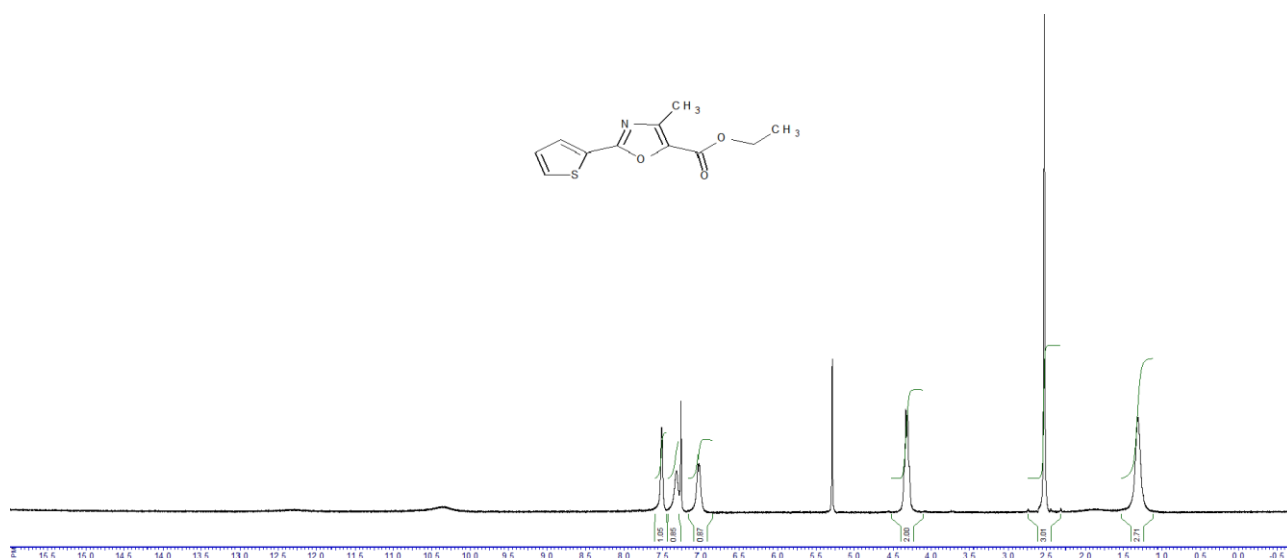
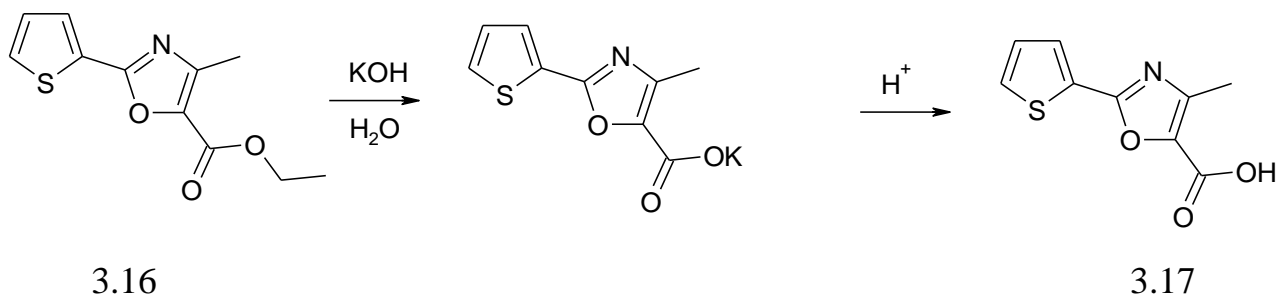


Рис. 3.8. Спектр ПМР сполуки 3.16.

У спектрі ПМР сполуки 3.16 (рис. 3.8), виміряного в  $\text{CDCl}_3$  наявні сигнали етилестерного залишку при 1.3 та 4.3 м.ч., синглет метильної групи біля С4 атома оксазолу та в області ароматичних протонів група сигналів тіофену.

На останній стадії було виконано лужний гідроліз естерної групи у сполуці 3.16.



Кислота 3.17 утворюється з виходом 76%, причому домішок, які були наявні у вихідному естері 3.16 в кінцевому продукті не спостерігалось.

У спектрі ПМР (див. рис. 3.9) наявний трьохпротонний синглет при 2.4 м.ч., протони тіофенового ядра в області 7.0-8.0 м.ч. та широкий сигнал атома гідрогену карбоксильної групи.

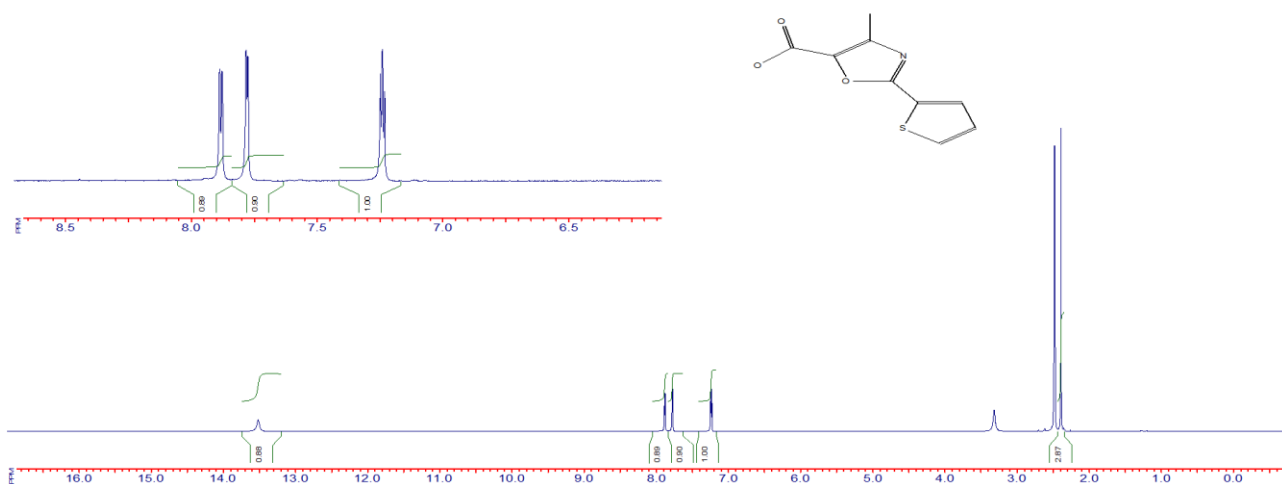


Рис. 3.9. Спектр ПМР сполуки 3.17.

Дослідження синтезу ряду кислот, представником яких є останній оксазол варто продовжувати надалі, оскільки залишається можливість оптимізації виходу проміжного естера. Крім того у літературних джерелах представлено лише декілька представників цього ряду, тому у подальших експериментах виникає необхідність розширення кола пошуку на аналогічні кислоти з різними замісниками.

Загалом, в ході виконання досліджень методів синтезу карбонових кислот з тіофеновим замісником вдалося досягти поставленої мети, тому можна вважати, що завдання експериментальної частини представленої дипломної роботи виконані.

Дослідження були виконані з використанням потужностей ТОВ НВК «Укроргсинтез».

### 3.3. Методики синтезу отриманих сполук

#### Етил 5-тіофен-2-іл-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксилат 3.2а.

У круглодонній колбі об'ємом 100 мл при перемішуванні на магнітній мішалці змішують попередньо подрібнений тетразол **3.4** (0,01 моль) з 30 мл безводного тетрагідрофурану, додають 0,0105 моль триетиламіну. До отриманого розчину прикачують при перемішуванні за кімнатної температури

розчин етил хлоро(оксо)ацтату (0,0105 моль) у 10 мл безводного тетрагідрофурану.

Отриману суміш перемішують при 20-25°C 1 годину. Розчинник упарюють на роторі. До залишку додають 25 мл безводного діоксану і суміш нагрівають до кипіння і продовжують нагрівання до припинення виділення газоподібного азоту. Охолоджують, розчинник випарюють, залишок розтирають з холодним 5% водним розчином поташу, утворений осад фільтрують, промивають холодною водою. Кристалізують з пропан-2-олу. Вихід – 69,4%. Т.пл. 84-85°C.

#### **Калій 5-тіофен-2-іл-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксилат 3.2в.**

У стакані об'ємом 100 мл до розчину сполуки 3.2а (0,01 моль) у 36 мл етанолу проливають при перемішуванні 0,012 моль КОН у 2-2,5 мл води. Отриману суміші при перемішуванні на магнітній мішалці нагрівають до 100°C і перемішують 30 хвилин. Осад після охолодження фільтрують, промивають холодним етанолом, гексаном. Вихід – 78,2%. Т.пл. 245-252°C.

**Етил 3-(5-тіофен-2-іл-1,3,4-оксазол-2-іл)пропіонат 3.2б** одержаний аналогічно сполуці 3.2а. Вихід 64,3%.

#### **3-(5-Тіофен-2-іл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропанова кислота 3.2г.**

У круглодонній колбі об'ємом 100 мл до розчину КОН (0,012 моль) у 20 мл дистильованої води при перемішуванні додають 0,01 моль сполуки 3.2в 10 мл етанолу. Отриману суміші при перемішуванні на магнітній мішалці нагрівають до 100°C і перемішують 30 хвилин. Охолоджують, екстрагують 20 мл МТБЕ, водний шар відділяють та підкислюють 2н НСl до рН 2. Осад після охолодження фільтрують, промивають холодною водою. Кристалізують з пропан-2-олу. Вихід – 65,2%. Т.пл. 159°C.

#### **4-(Хлорометил)-2-тіофен-2-іл-1,3-оксазол 3.11.**

У круглодонній колбі об'ємом 100 мл змішали 0,01 моль амідну тіофенкарбонової кислоти та 0,0105 моль дихлороацетону. Суміш нагрівають при 130°C протягом 1 години, охолоджують, розтирають з водою, фільтрують,

промивають водою. Кристалізують з пропан-2-олу. Вихід – 70,4%. Т.пл. 56-57°C.

### **(2-Тіофен-2-іл-1,3-оксазол-4-іл)ацетонітрил 3.12.**

У конічній колбі суміш 0,01 моль сполуки **3.11** та 0,012 моль NaCN у 20 мл ДМСО при перемішуванні нагрівають на магнітній мішалці до 60°C. Суспензію продовжують перемішувати протягом 12 годин. Далі охолоджують суміш лід-вода, розбавляють водою, осад фільтрують, промивають водою. Кристалізують з пропан-2-олу. Вихід – 63,1%. Т.пл. 132°C.

### **(2-Тіофен-2-іл-1,3-оксазол-4-іл)оцтова кислота 3.13.**

У конічній колбі суміш 0,01 моль сполуки **3.12** та 0,05 моль КОН у 20 мл води при перемішуванні нагрівають на магнітній мішалці до 100°C. Суспензію продовжують перемішувати до припинення виділення газоподібного амоніаку. Далі охолоджують суміш, розбавляють водою, фільтрують від нерозчинних домішок, підкислюють 2н HCl до рН 2, осад фільтрують, промивають водою. Кристалізують з пропан-2-олу. Вихід – 70,9%. Т.пл. 186°C.

### **1-(Етоксикарбоніл)-2-оксопропіл тіофен-2-карбоксилат 3.15.**

У круглодонній колбі об'ємом 100 мл змішали 0,01 моль тіофенкарбонової кислоти та 0,01 моль етил хлороацетоацетату у 25 мл ДМФА. До розчину при перемішуванні на магнітній мішалці додають триетиламін. Суміш нагрівають при 60°C протягом 12 годин, охолоджують, розтирають з водою, екстрагують 2\*50 мл етилацетату, органічний шар обезводнюють над натрій сульфатом, фільтрують, фільтрат упарюють. Залишок - рідина. Вихід – 83,4%.

### **Етил 4-метил-2-тіофен-2-іл-1,3-оксазол-5-карбоксилат 3.16.**

У круглодонній колбі об'ємом 100 мл змішали 0,02 моль концентрованої сульфатної кислоти та 0,2 моль формаміду при охолодженні та перемішуванні на магнітній мішалці. До утвореного розчину додають 0,01 моль сполуки **3.15**. Суміш нагрівають при 140°C протягом 2 годин, охолоджують, виливають у 100 мл води з льодом, додають 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ретельно перемішують, органічний

шар відділили, додали натрій сульфат, фільтрують через 1 годину, упарюють. Твердий залишок кристалізують з пропан-2-олу. Вихід – 45,6%. Т.пл. 76-79°C.

**4-Метил-2-тіофен-2-іл-1,3-оксазол-5-карбонова кислота 3.17** одержана аналогічно сполуці **3.10**. Вихід 74,3%. Т.пл. 207-210°C.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено, за даними літературних джерел, що у більшості випадків синтез 3-гетарилполіметиленакарбонових кислот здійснюється з використанням наступних підходів:

- взаємодія біфункціональних похідних з ангідридами, хлороангідридами карбонових кислот
- на основі хлорометильних похідних;
- відновлення подвійного зв'язку в аналогах коричних кислот;
- синтези на основі малонового естеру;
- електрофільне приєднання акрилонітрилу.

2. З'ясовано, що для отримання кислот, що містять у своєму складі ядро оксадіазолу, оптимальним методом синтезу є взаємодія галогенангідридів моноестерів дикарбонових кислот з амідоксимами або 5-заміщених тетразолів.

3. У ході дослідження шляхів отримання 3-тіофензаміщених карбонових кислот визначено основні особливості їх синтезу, а саме:

- оптимальним варіантом синтезу кислот на основі 1,3,4-оксадіазолів є метод, що базується на ацилюванні та подальшій модифікації 5-тіофенотетразолу;

- з метою синтезу сполук ряду 1,2,4-оксадіазолу доцільно використовувати метод, в основі якого лежить ацилювання амідоксимів з подальшою циклізацією проміжних О-ацильних аддуктів амідоксимів при кип'ятінні у ксилені або воді;

- деякі представники оксадіазолкарбонових кислот можуть зазнавати декарбоксілювання у ході їх виділення та при зберіганні, тому сполуки цього ряду варто виділяти у вигляді солей лужних металів;

- синтез 2-тіофен-1,3-оксазоліл-похідних карбонових кислот показаний з використанням у якості вихідних сполук 2-тіофенкарбоної кислоти, або її амиду.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Meguro K., Tawada H., Sugiyama Y. Synthesis and hypoglycemic activity of 4-oxazoleacetic acid derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 1986. Vol. 34(7). P. 2840–2851.
2. Motta C., Sartini S., Salerno S., Simorini F. Acetic acid reductase inhibitors bearing a five-membered heterocyclic core with potent topical activity in a visual impairment rat model. *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 3182–3193.
3. Toyooka K., Kasai T., Hori S. Synthesis of 2-substituted 1,3,4-thiadiazol-5-ylacetic, propionic, and glutaric acid. *Chem. Pharm. Bull.* 1991. Vol. 39(11). P. 2837–2841.
4. Пат. 6329389 США, МКИ WO99/01871. Amine compounds. their production and use / Suzuki N., Kato K., Takekawa S., Terauchi J., Endo S. (Японія); ADIR. - № PCT/JP99/01871; Заявл. 08.04.99; Опубл. 11.12.2001. - 154с.
5. Cheng Y., Albrecht B., Broun J., Buchanan J. Discovery and Optimization of a novel series of N-Arylamide oxadiazoles as potent, highly selective and orally bioavailable cannabinoid receptor 2 (CB<sub>2</sub>) agonists. *J. Med. Chem.* 2008. – Vol. 51. P. 5019–5034.
6. Short F., Long L., Synthesis of 5-aryl-2-oxazolepropionic acids and analogs. Antiinflammatory agents. *J. Het. Chem.* 1969. Vol. 6 (5). P. 707–712.
7. Hassner A., Fischer B. Novel heterocycles by bis heteroannulation of oxazoles. *J. Org. Chem.* 1991. Vol. 56. P. 3419–3425.
8. Jadhav G., Shaikh M., Kale R., Ghawalkar A. Synthesis, characterization, and antimicrobial activities of clubbed [1,2,4]-oxadiazoles with fluorobenzimidazoles. *J. Het. Chem.* 2009. Vol. 46(5). P. 980–987.
9. Huhtiniemi T., Suuronen T., Rinne V., Wittekindt C. Oxadiazole-carbonylaminothiureas as SIRT1 and SIRT2 inhibitors. *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 4377–4380.
10. Huisgen R., Sauer J., Sturm H., Markgraf J. Die bilding von 1.3.4-oxadiazolen bei der acylierung 5-substituierter tetrazole. *Chem. Ber.* 1960. Vol. 93. P. 2106–2124.

11. Kuman S. Microwave-Assisted Direct Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles from Carboxylic Acids under Catalyst and Solvent-Free Conditions. *Synlett*. 2005. Vol. 9. P. 1401–1404.
12. Padwa A., Austin D., Precedo L., Zhi L. Cycloaddition reactions of pyridinium and related azomethine ylides. *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58. P. 1144–1150.
13. Пат. 2308838 Японія, МКИ А61К31/4178. Nitrogen-containing aromatic heterocyclyl compound / Suzuki K., Takahiro Y. (Японія); ADIR. – № PCT/JP99/01871; Заявл. 08.07.2008; Опубл. 13.04.2011. – 127с.
14. Rudrawar S.; Kondaskar A.; Chakraborti A. An Efficient Acid- and Metal-Free One-Pot Synthesis of Benzothiazoles from Carboxylic Acids. *Synthesis*. 2005. Vol. 15. P. 2521–2526.
15. Reissert A., More A. Geschwefelte anilide der malonsaure, bernsteinsaure und phenylessigaure und deren umwandiungsproducte. *Chem. Ber.* 1906. Vol. 39. P. 3298–3308.
16. Ried W., Keller H. Uber heterocyclisch substituierte aminosauern, V. Mittel.: synthesen einiger  $\beta$ -heterocyclisch substituierter acryl- und  $\beta$ -aminosauern. *Chem. Ber.* 1956. Vol. 89. P. 2578–2582.
17. Spassov A., Demirov G. Umsetzung von amidrazonen mit chloridestern, anhydriden, mono- und diestern der dicarbonsauern. darstellung von  $w$ -[4.5-dyphenyl-1.2.4-triazolyl-(3)]-carbonsauern. *Chem. Ber.* 1969. Vol. 102. P. 2530–2535.
18. Yanting D., Zilu W., Lianqing C. One pot solvent-free solid state synthesis, photophysical properties and crystal structure of substituted azole derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1193. P. 315–325.
19. Blackhall A., Brydon D., Saga A. Substitution reactions of phenylated aza-heterocycles. Part 1. Nitration of 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole: a product study using high performance liquid chromatography. *Journal of the Chemical Society. Perkin transactions II*. 1980. P. 773–777.
20. Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of artocaine. *Clinical Pharmacokinetics*. 1997. Vol. 33. № 6. P. 417–425.

21. Ganten D, Mulrow P. Pharmacology of Antihypertensive Therapeutics. [S.l.]: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. 880 p.
22. Li F., Ma C., Degrado W. Discovery of Highly Potent Inhibitors Targeting the Predominant Drug-Resistant S31N Mutant of the Influenza A Virus M2 Proton Channel. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 59, № 3. P. 1207–1216.
23. Reichart B., Kappe O. High-temperature continuous flow synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via N-acylation of 5-substituted tetrazoles. *Tetrahedron Letters*, 2012. Vol. 53, № 8. P. 952–955.