

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

Природничо-математичний факультет

Кафедра хімії, технологій та фармації

# Кваліфікаційна робота

освітній ступінь: магістра

на тему

Циклоалкіл- $\alpha$ -амінокетони в синтезі похідних 5-заміщених-1,3-  
оксазолів

Виконала:

студентка 6 курсу, групи 62

спеціальності 102 «Хімія»

Голуб Ірина Валентинівна

Наукові керівники:

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

доцент кафедри хімії, технологій та  
фармації, кандидат фармацевтичних  
наук Янченко В. О.

Чернігів – 2020

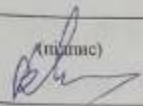
Роботу подано до розгляду « 04 » 12 2020 року.

Студент (ка)

  
(підпис)

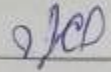
Голуб І. В.  
(прізвище та ініціали)

Наукові керівники

  
(підпис)

Макей О. П.  
(прізвище та ініціали)  
Янченко В. О.  
(прізвище та ініціали)

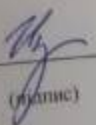
Рецензент

  
(підпис)

Менд О. Б.  
(прізвище та ініціали)

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації. Протокол № 8 від « 01 » 12 2020 року.  
Студент (ка) допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри

  
(підпис)

Курмакова І.М.  
(прізвище та ініціали)

## РЕФЕРАТ

Створення та пошук нових речовин з різною біологічною активністю є одним з найактуальніших завдань органічної хімії. Гетероциклічні сполуки з циклопропілним та циклобутильним фрагментами можуть проявляти різноманітні види біологічної активності, та входять до складу речовин які застосовуються в сучасному світі. Якщо аналізувати представлену літературу за останні роки, то можна сказати, що вона налічує в собі не так багато приведених методик синтезу гетероциклів з циклопропілним фрагментом, і при цьому дуже мало з циклобутильним. Літературний огляд показав, що на сьогоднішній день дуже актуальним є пошук нових препаративних методів синтезу похідних 5-циклопропіл- та 5-циклобутил-1,3-оксазолу, оскільки представлені зараз методи, потребують вдосконалення методик виконання та проведення синтезу.

Мета дослідження полягала у встановленні закономірностей перебігу реакцій синтезу похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу, 5-циклобутил-1,3-оксазолу та виявленні оптимальних умов одержання досліджуваних сполук.

У роботі здійснено аналіз матеріалів із літературних джерел, що стосувалися методів проведення синтезу похідних 5-циклопропіл- та 5-циклобутил-1,3-оксазолу. З'ясовані особливості взаємодії та отримання подібних похідних із циклопропіл- $\alpha$ -амінокетону та циклобутил- $\alpha$ -амінокетону відповідно. В умовах *in silico* було досліджено, що отримані похідні відносяться до 3-4 класів токсичності.

## ЗМІСТ

	Стор.
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	<b>5</b>
<b>ВСТУП</b> .....	<b>6</b>
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛУ</b> .....	<b>9</b>
1.1. Загальні методи синтезу оксазолів .....	<b>9</b>
1.2. Шляхи синтезу сполук з ядром оксазолу та циклоалкільними фрагментами. ....	<b>11</b>
<b>РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-ЦИКЛОАЛКІЛ-1,3 ОКСАЗОЛУ</b> .....	<b>15</b>
2.1. Методи синтезу похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу .....	<b>15</b>
2.2. Модифікація 2-(хлорометил)-5-циклопропіл-1,3-оксазолу .....	<b>20</b>
2.3. Синтез амінів на основі 5-циклопропіл-1,3-оксазолу. ....	<b>23</b>
2.4. Загальні методи синтезу похідних 5-циклобутил-1,3-оксазолу .....	<b>28</b>
2.5. Методики синтезу похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу .....	<b>30</b>
<b>РОЗДІЛ 3. ПРОГНОЗУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 5-ЗАМІЩЕНИХ-1,3-ОКСАЗОЛІВ</b> .....	<b>35</b>
3.1. Визначення гострої токсичності та класу токсичності синтезованих сполук, коефіцієнтів ліофільності та біоконцентрації. ....	<b>35</b>
3.2. Прогнозування фармакологічних властивостей похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу та 5-циклобутил-1,3-оксазолу. ....	<b>37</b>
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	<b>40</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	<b>41</b>
<b>ДОДАТКИ</b> .....	<b>43</b>

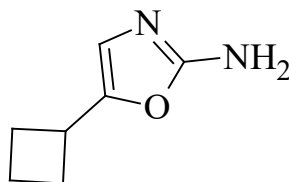
**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ЛД <sub>50</sub>	Летальна доза 50%
ДМФА, DMF	Диметилформамід
Тра	Трипропіленгліколь ацетил піразин
ДБУ	Диазабіциклоундецен
ПМР	Протонно-магнітний резонанс
ЯМР	Ядерно-магнітний резонанс
БОК	Трет-бутоксикарбонільна група
EtOH	Етанол
MTBE	Метилтретбутиловий етер
EtOAc	Етилацетат

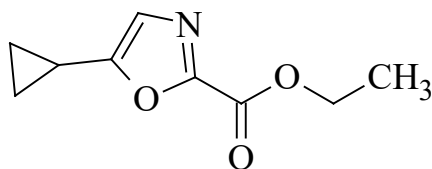
## ВСТУП

Аналізуючи інформаційні джерела за останні роки, можна сказати, що хімія функціональних похідних оксазолу має дуже стрімкий розвиток. Дослідження в даній області говорять про те, що похідні оксазолу представляють собою немалий інтерес науковців внаслідок їх цінних застосувань. Слід відмітити різного роду біологічну активність, яку проявляють сполуки: протимікробна, протигрибкова, протизапальна та інші. Це дає можливість у подальшому виявити пріоритетний напрямок у пошуку біологічно активних речовин серед похідних досліджуваної гетероциклічної системи [1].

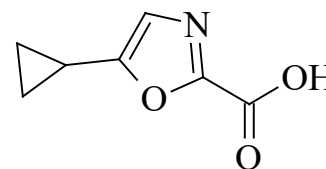
Крім того, похідні оксазолу, зокрема хіральні оксазоліни, використовувались як ліганди в координаційній хімії та асиметричному каталізі [2]. Також вченими з Chemieliva Pharmaceutical Co., Ltd (КНР) синтезовано похідні 5-циклопропілу та 5-циклобутилу, що містять фрагмент 1,3-оксазолу, які успішно реалізує дана компанія.



5-циклобутил-1,3-оксазол-2-амін



етил-5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-  
карбоксилат

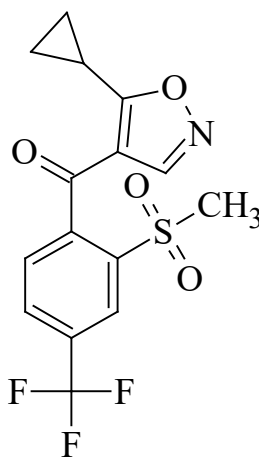


5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-  
карбонова кислота

Для них визначено фізичні та хімічні властивості, що наведені в літературних джерелах [3-5]. Одними з найбільш популярних є наступні

сполуки: етил-5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-карбоксилат, 5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-карбонова кислота, 5-циклобутил-1,3-оксазол-2-амін:

Серед відомих сполук, що містять фрагмент оксазолу та циклопропілу можна назвати ізоксафлютол, який використовують у якості ґрунтового системного гербіциду [6]. Слід відмітити, що препарат є малотоксичним, про що свідчать дані при пероральному введенні ЛД<sub>50</sub> для щурів. Ізоксафлютол відноситься до 2 класу небезпеки для людини.



Ізоксафлютол

Таким чином, похідні 1,3-оксазолу є перспективними для подальшого дослідження та пошуку високоефективних біологічно-активних сполук, що досить актуально на даний час.

**Об'єкт дослідження:** синтез похідних 1,3-оксазолу, що містять у своєму складі циклоалкільний залишок.

**Предмет дослідження:** особливості синтезу похідних 5-циклоалкіл-1,3-оксазолу.

**Мета дослідження** полягає у встановленні закономірностей перебігу реакцій синтезу похідних 5-циклоалкіл-1,3-оксазолу та виявленні оптимальних умов одержання досліджуваних сполук.

**Завдання дослідження:**

1. На основі аналізу літературних джерел охарактеризувати методи отримання похідних оксазолу, що використовуються у препаративному синтезі, та їх біологічні властивості.
2. Підібрати оптимальні препаративні методи синтезу похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу. Виявити умови, що сприяють отриманню досліджуваних похідних оксазолу.
3. Спрогнозувати можливі фармакологічні властивості для похідних 5-циклопропіл- та 5-циклобутил-1,3-оксазолу.

**Наукова новизна.** Отримано сполуки ряду 5-циклопропіл-1,3-оксазолу, синтез яких не було охарактеризовано у літературних джерелах.

**1. Апробація результатів дослідження.** За результатами досліджень було опубліковано тези в матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання», м. Чернігів, 2019 р.; у збірнику статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених: Ніжин 2020 р.; у збірнику статей «Потенційні шляхи розвитку науки» II Міжнародної науково-практичної конференції: Київ 2020 р.

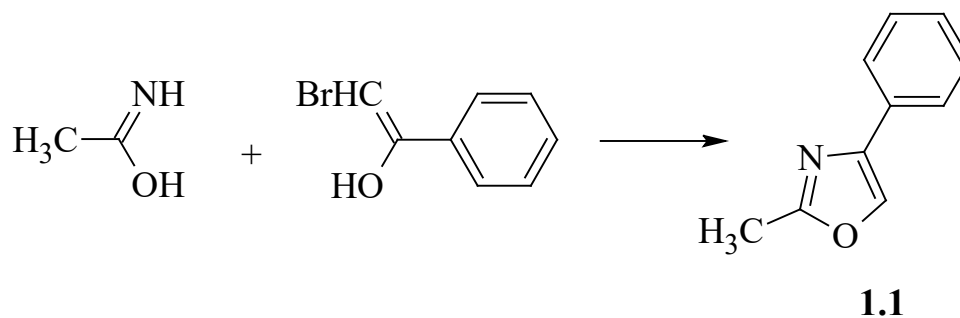


# РОЗДІЛ 1

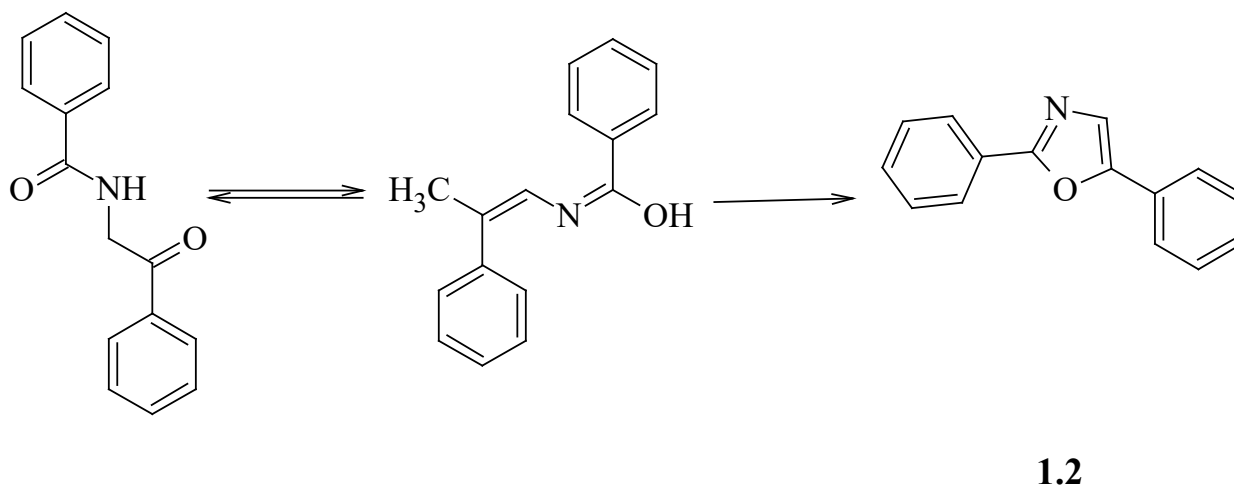
## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛУ

### 1.1. Загальні методи синтезу оксазолів

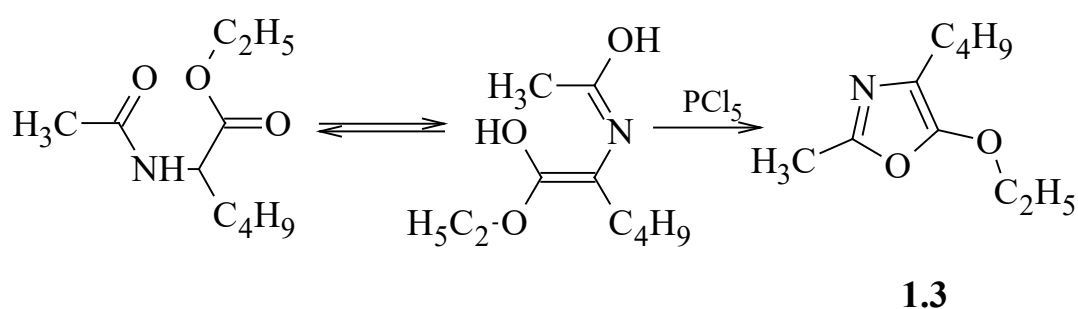
Оксазол вперше був отриманий декарбоксилюванням його 4-карбонової кислоти ( $T_{\text{кип}} = 69-70^{\circ}\text{C}$ ) [7]. Також його похідні можна синтезувати досить різними методами. Серед методів отримання похідних оксазолу виділяють конденсацію амідів кислот з  $\alpha$ -галоїдкетонами. Прикладом може слугувати утворення 2-метил-4-фенілоксазолу **1.1** [7,8]:



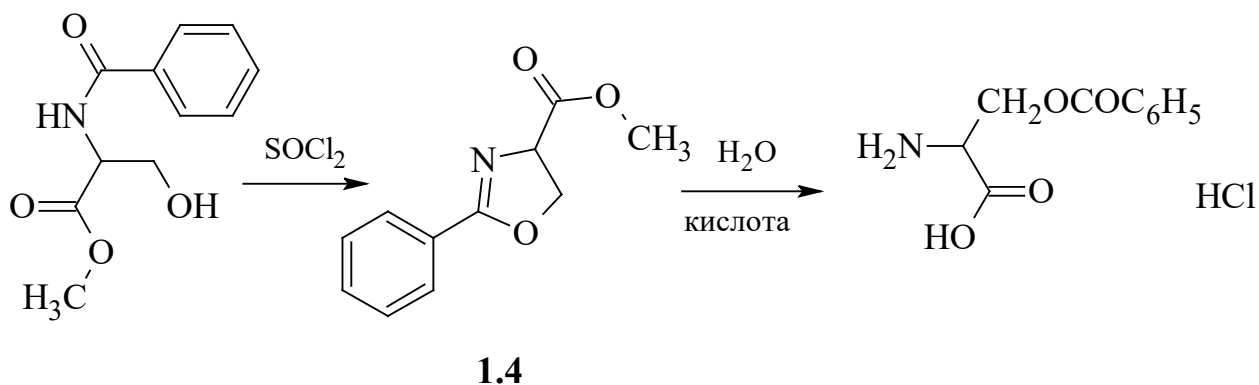
При дії фосфор(V) хлориду або тіонілхлориду на ациламінокислоти [10], також утворюються сполуки, які в своїй структурі містять оксазол. Наприклад, утворення сполуки **1.2**:



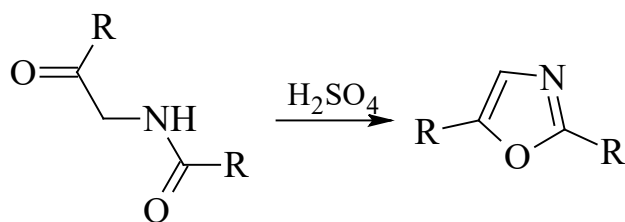
Оксазоли представляють собою слабкі основи, часто мають піридиновий запах, нерідко добре кристалізуються до пікратів або подвійних солей з хлорною платиною [11]. При кип'ятінні з кислотами, вони мають властивість розщеплюватися. Особливо це стосується 2-алкіл-(або арил)-5-алкоксиоксазолів, які утворюються при дії  $\text{PCl}_5$  на ацильовані естери амінокислот і являють собою прості ангідриди цих сполук [10,11]. За останній час, вони привернули до себе увагу в зв'язку з питанням будови специфічних білкових молекул. Наприклад, утворення сполуки **1.3**:



З цієї ж причини, виник інтерес до вивчення похідних оксазоліну (дигідрооксазоли). Метилловий естер N-бензоїлсерину під дією тіонілхлориду піддається ангідризації і циклізації в естер 2-фенілоксазолін-4-карбонової кислоти. Подібні оксазолінові структури уже стійкі по відношенню до лугів, проте вже в слабкокислому середовищі приєднують воду і розщеплюються до *o*-ациламінокислот [11]. Наприклад, розщеплення сполуки **1.4**:



Загальний метод синтезу 1,3-азолів описаний в літературі [10,11], заснований на використанні в якості вихідних сполук  $\alpha$ -ацетамідокетонів. Даний метод аналогічний синтезу Пааля-Кнорра. При нагріванні  $\alpha$ -ацетамідокетонів з водовіднімаючими реагентами, наприклад з концентрованою  $H_2SO_4$ , утворюються оксазоли [11]:



1.5

## 1.2. Методи та шляхи синтезу сполук з ядром оксазолу та циклоалкільними фрагментами

Виходячи з даних літературного огляду очевидно, що оптимізація шляхів отримання подібних похідних є на сьогодні актуальним завданням для науковців. У літературних джерелах в основному приділялась увага пошуку шляхів продукування оксазолів з ароматичними та гетероциклічними фрагментами [16-18].

За останні роки хімія функціональних похідних оксазолу розвивалась досить інтенсивно, що пов'язано не тільки з загальним прогресом у вивченні різних циклізацій, але і з унікальною властивістю оксазольного ядра до перетворення в інші гетероциклічні системи, а також з пошуком біоактивних препаратів серед синтетичних і природних похідних оксазолу. Нові роботи в цій області ще не розкриті повністю, оскільки найважливіші огляди в монографії, в яких розглянуті різного роду аспекти хімії оксазолу, включають в себе літературу 1980-х років. Велику роль зіграв давно відомий метод Робінсона-Габріеля, для отримання нових 4- функціональних похідних оксазолу [12].

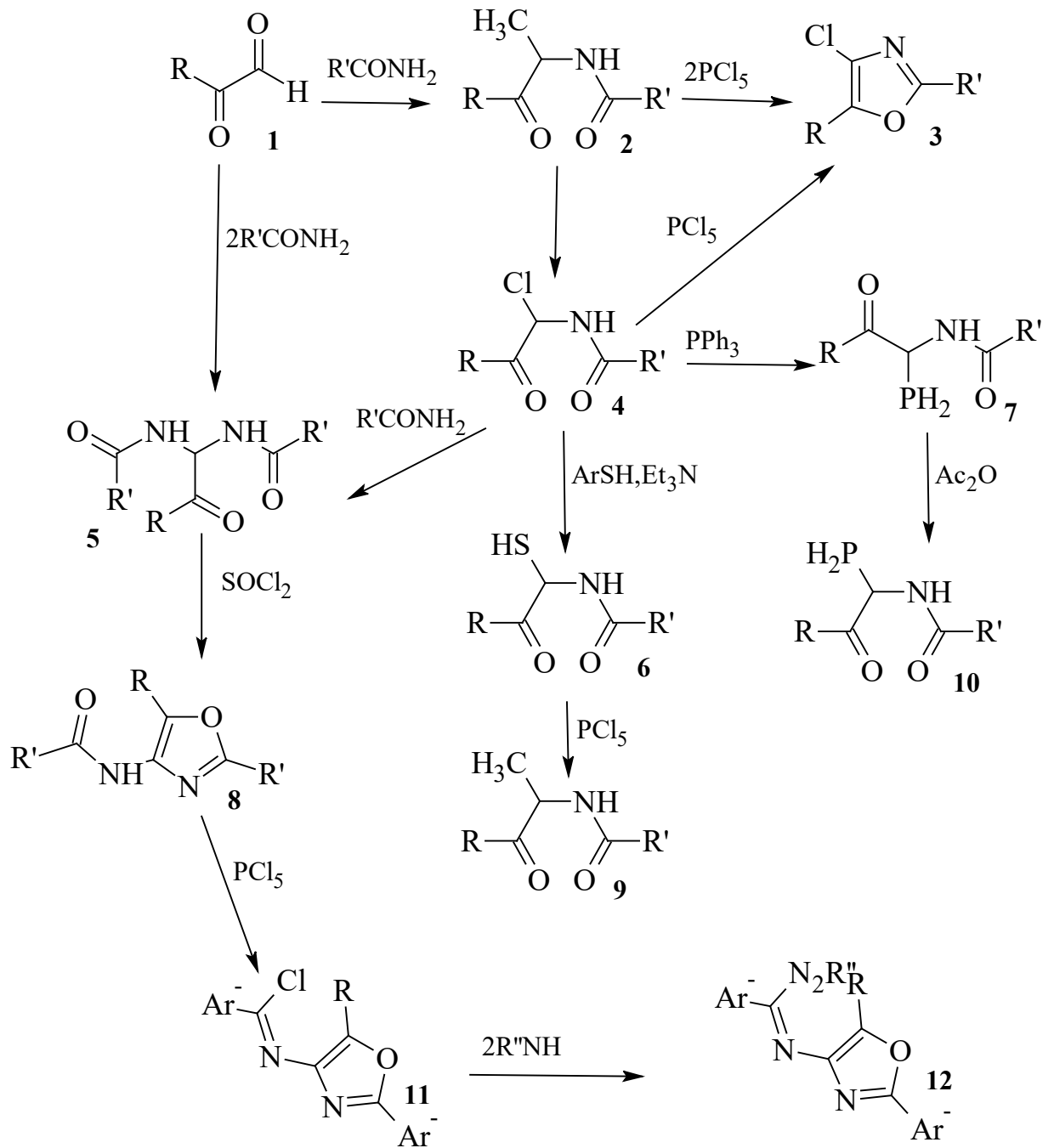
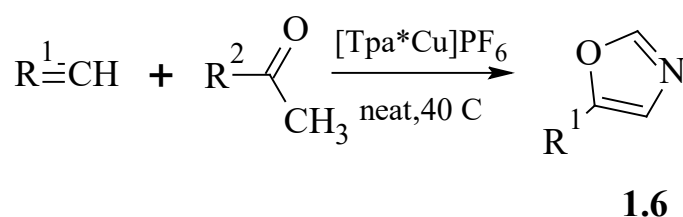


Рисунок 1.1 – Синтез Робінсона-Габрієля

Ключову роль у цих синтезах відіграють продукти приєднання амідів карбонових кислот до фенілглюксалу і його аналогів. Сфера застосування даного підходу зараз досить широка і буде, звичайно розширюватись в майбутньому, оскільки реагенти доступні, а виходи різних нових похідних оксазолу з N-, S-, P-групами у четвертому положенні кільця досить високі.

Вченими з Бразилії [13] було описано, що серед похідних циклопропілу, а саме 5-циклопропіл-2-[1-(2-флуоробензил)-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-4-іламін (BAУ 41-2272) активує людські моноцити і клітинну лінію ТНР-1 з утворенням супероксидного аніону, збільшуючи мікробоцидну активність *in vitro*. Вказані факти дозволяють припустити, що цей препарат можна використовувати для модулювання імунної функції у пацієнтів з первинним імунодефіцитом. У цій роботі досліджували потенціал введення BAУ 41-2272 *in vivo* для лікування інфекцій *Candida albicans* і *Staphylococcus aureus*, введених шляхом внутрішньочеревної і підшкірної інокуляції. Виявлено, що внутрішньочеревне лікування за допомогою BAУ 41-2272 помітно збільшувало макрофагозалежний приплив клітин в очеревину [4].

Серед відомих методів синтезу оксазолу виділяють і ті, які в своєму складі містять циклопропільний та циклобутильний фрагменти. Так в своїй праці «Reaction of alkynes and azides: not triazoles through copper-acetylides but oxazoles through copper-nitrene intermediates» опублікованій в Європейському журналі з органічної хімії автори Естела Халдон та інші наводять такий метод синтезу:



Синтез 2,5-заміщених оксазолів відбувається через [Тра\*Cu]PF<sub>6</sub> – каталізовану реакцію 1-алкінів та карбонільних азидів. Реакція була проведена при 40–60°C, похідні бісоксазолу були виділені як незначні побічні продукти в кількостях 3–9% [2].

У праці [14] описано чи не єдиний метод синтезу похідних 1,3-оксазолів з циклобутильним фрагментом (рис. 1.2):

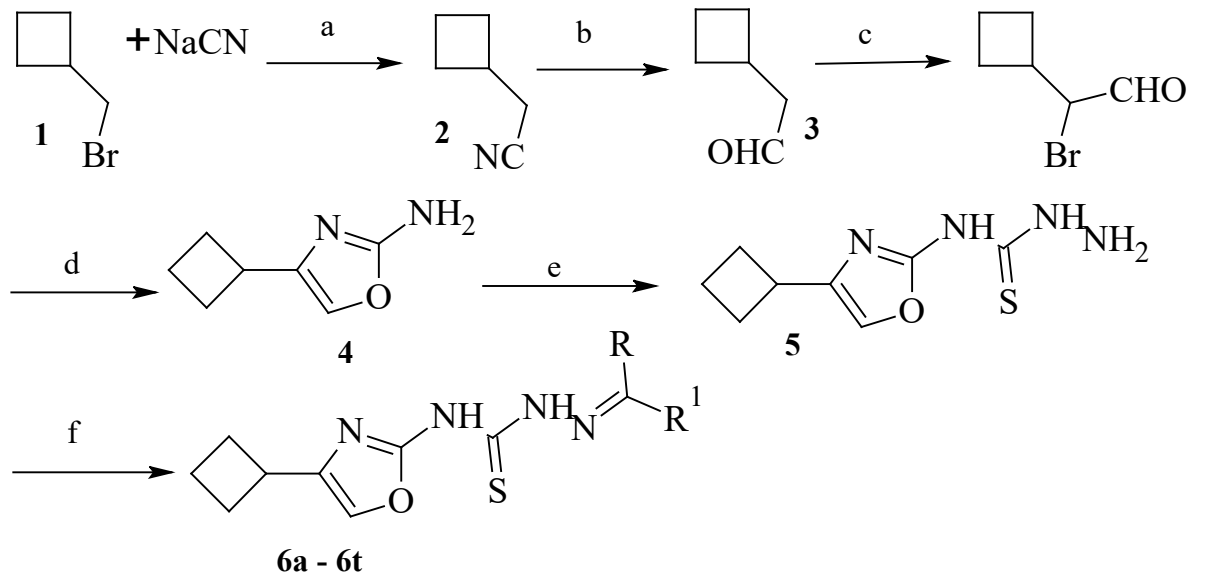


Рисунок 1.2 – Схема синтезу сполук похідних 1,3-оксазолів з циклобутильним фрагментом.

Загалом синтез-5-циклоалкілоксазолів у літературних джерелах представлений невеликою кількістю публікацій. Тому дослідження шляхів отримання сполук цього ряду є актуальними.

## РОЗДІЛ 2

### СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-ЦИКЛОПРОПІЛ-1,3-ОКСАЗОЛУ

#### 2.1. Методи синтезу похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу

На першому етапі нашої роботи, було досліджено синтез 5-циклопропіл-1,3-оксазолів. Виходячи з літературних даних ми дійшли висновку, що утворення похідних 1,3-оксазолу, що містять в своєму складі циклоалкільні фрагменти здійснюється у декілька стадій. На рис. 2.1 наведено загальну схему отримання сполук, які нам вдалося синтезувати.

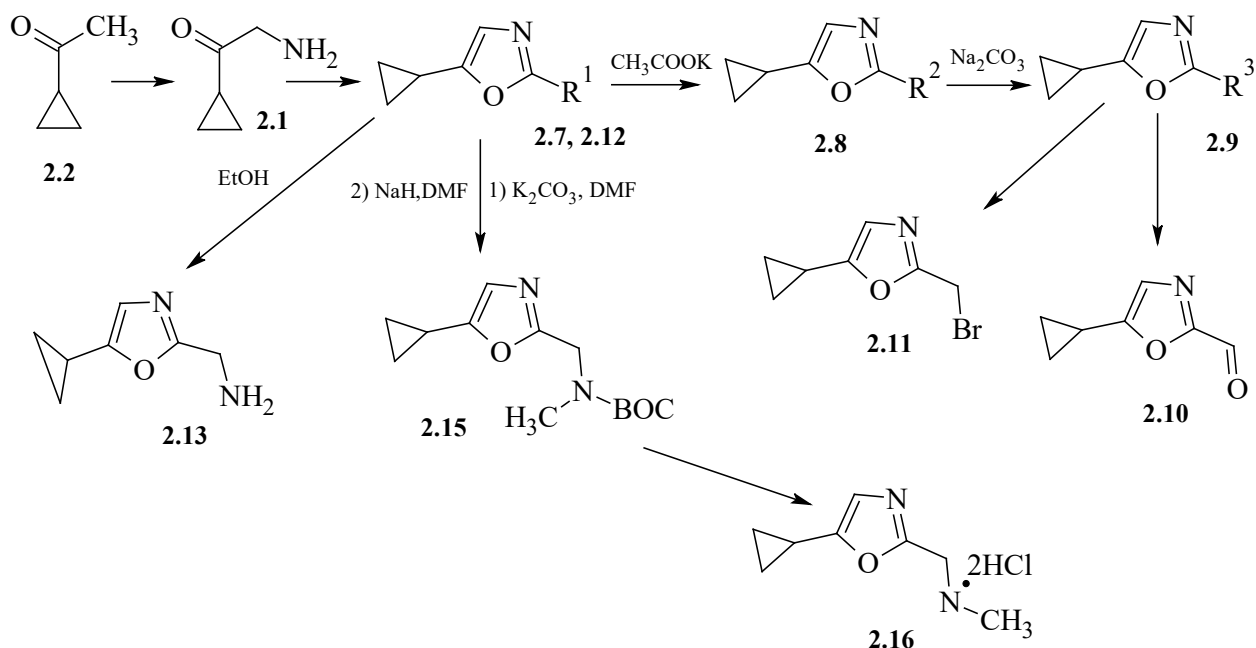
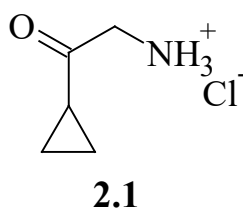


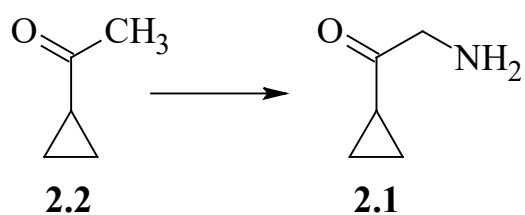
Рисунок 2.1 – Загальна схема синтезу похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу

На початку планування експериментальних досліджень нами попередньо була складено ряд схем синтезу, в яких ключовою сполукою став циклопропіл- $\alpha$ -амінокетон **2.1**.

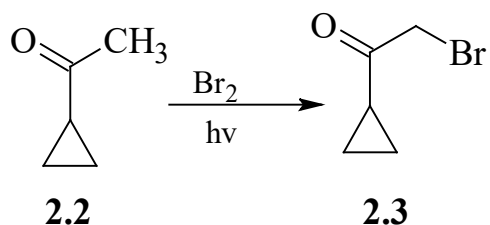


Циклопропілметилкетон використовують в якості проміжної сполуки для утворення різного роду хімічних похідних. Наприклад, дану речовину можна отримати шляхом пропускання газоподібної циклопропанкарбонової кислоти і оцтової кислоти при високій температурі над твердим каталізатором. Ацетон і дициклопропілкетон, які утворюються в результаті реакції є побічними продуктами [15]. Циклопропіл- $\alpha$ -амінокетон є похідним первинних амінів, і являє собою важливий проміжний продукт у багатьох схемах синтезу.

Тобто на першому етапі було поставлено завдання отримати гідрохлорид 2-аміно-1-циклопропілетанону **2.1**. Вказаний галогенкетон вдалося синтезувати виходячи з циклопропілетанону.



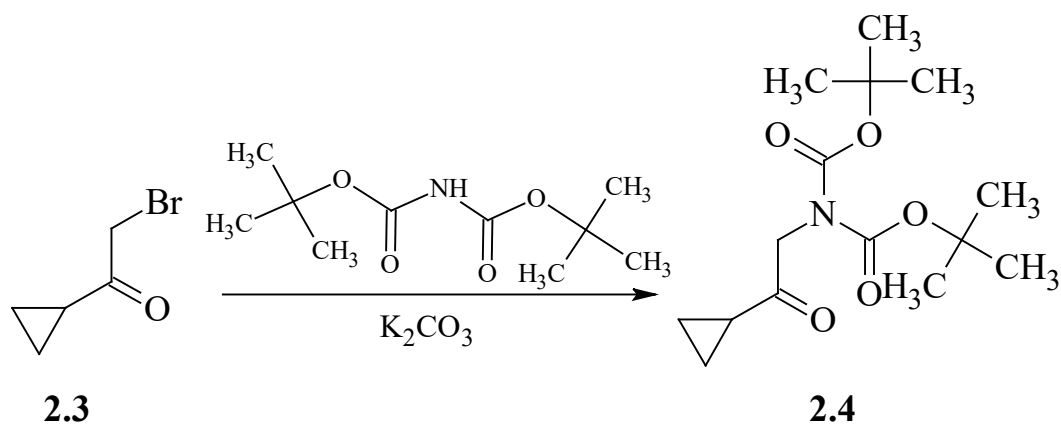
Так, зокрема, на першій стадії 1-циклопропілетанон **2.2** було введено у взаємодію з бромом при опроміненні ультрафіолетом у метанолі. У результаті було отримано бромід **2.3** з виходом 48% [14,15].



Реакцію виконували у безводному метанолі при охолодженні до +5°C.

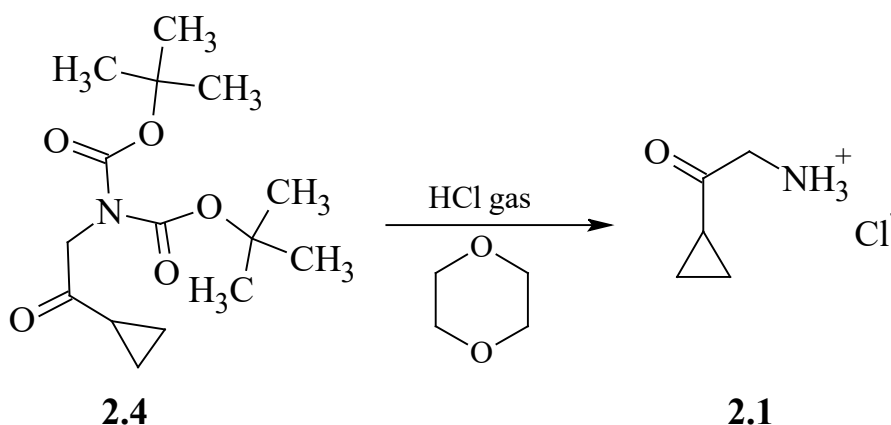
На другій стадії галогенкетон вступив у реакцію з диБОКамідом при перемішуванні у ДМФА за наявності еквівалентної кількості поташу:





Отриманий у результаті перетворення амід **2.4** містив близько 20% домішок у вигляді вихідного диБОКаміду. Проте на наступну стадію – видалення захисних БОК-угруповань ми використовували отриману суміш без додаткової очистки.

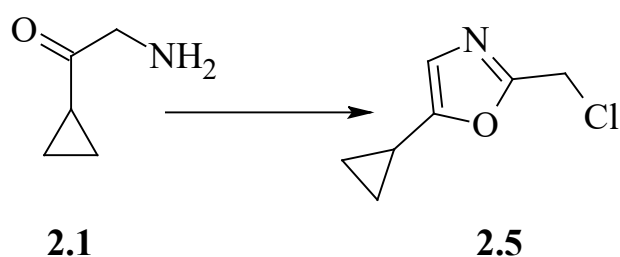
З метою зняття захисних ацильних груп було використано розчин двократного надлишку газоподібного хлороводню у безводному діоксані. Отриманий розчин перемішували близько 48 годин при температурі 30°C:



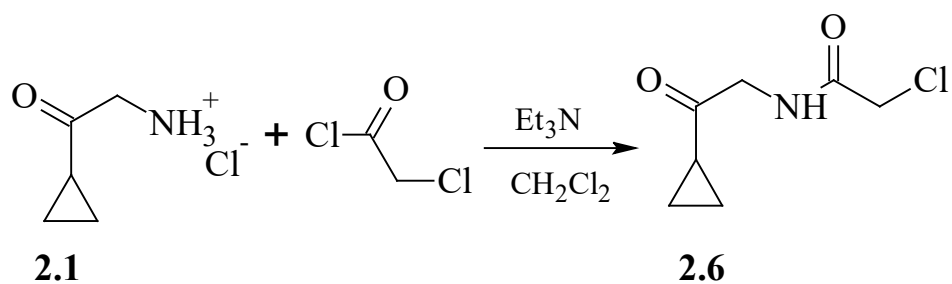
Внаслідок перебігу реакції спостерігалось утворення дрібнокристалічного осаду білого кольору, що являв собою суміш цільового амінокетону **2.1** та амоній хлориду. Позбавитися залишку амоній хлориду вдалося шляхом перекристалізації суміші у безводному етанолі (амоній хлорид залишався нерозчинним). На цій стадії вихід амінокетону, склав близько 60%.

Наступним нашим завданням було реалізувати схему отримання похідних 1,3-оксазолу з циклопропільним замісником у п'ятому положенні гетероцикла.

Ключовою сполукою у наступних перетворення став хлорометильний оксазол **2.6**, що містив залишок циклопропану у п'ятому положенні, оскільки на його основі планувалося надалі розвивати синтетичну стратегію.



Отримання сполуки **2.5**, здійснювали у дві стадії: на першій – здійснювали ацилювання амінокетону **2.1** хлороацетилхлоридом за наявності триетиламіну.



Слід відмітити, що у цій реакції застосовують двократний надлишок основи. Процес відбувається у два етапи – спочатку при температурі в межах 0–5°C додають ацилагент до суміші кетону **2.1** і дихлорометану, а на наступному етапі повільно прикачують триетиламін.

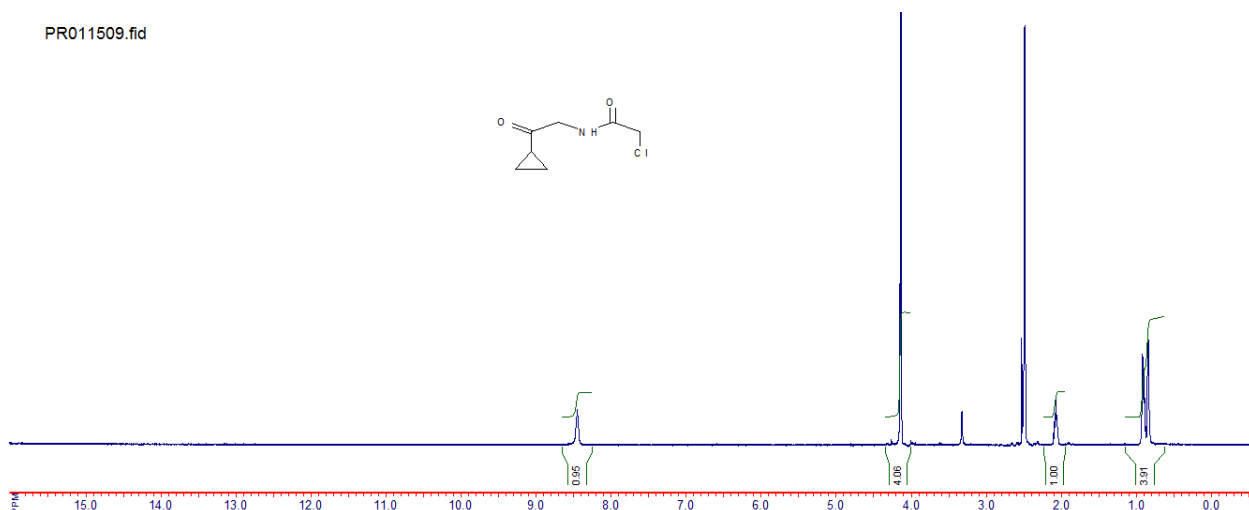
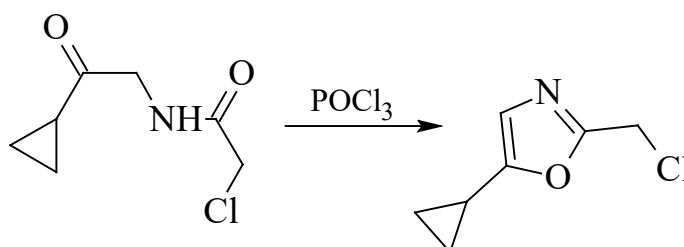


Рисунок 2.1 – Спектр ПМР сполуки **2.6**

У спектрі ПМР виділеного амиду **2.6** можна спостерігати наявність характерних сигналів. Зокрема, ключовим є – синглет при 8.5 м.ч., що відповідає атому Гідрогену амідного угруповання. Вихід сполуки склав 68%.

Надалі речовину піддали циклізації при тривалому кип'ятінні у безводному розчиннику за наявності еквівалентної кількості  $\text{POCl}_3$ .



Як наслідок, було виділено хлорометильне похідне **2.7** у вигляді безбарвної рідини після очистки методом дистиляції при зниженому тиску.

На рис. 2.2. наведено спектр ПМР сполуки 2-(хлорометил)-5-циклопропіл-1,3-оксазолу **2.7**. Мультиплетний сигнал у сильному полі відповідає протонам циклопропанового циклу, при  $\delta=4,5$  м.ч. сигнал метиленової групи, та при  $\delta=6,7$  м.ч. знаходиться синглет атома Гідрогену від оксазольного циклу у четвертому положенні.

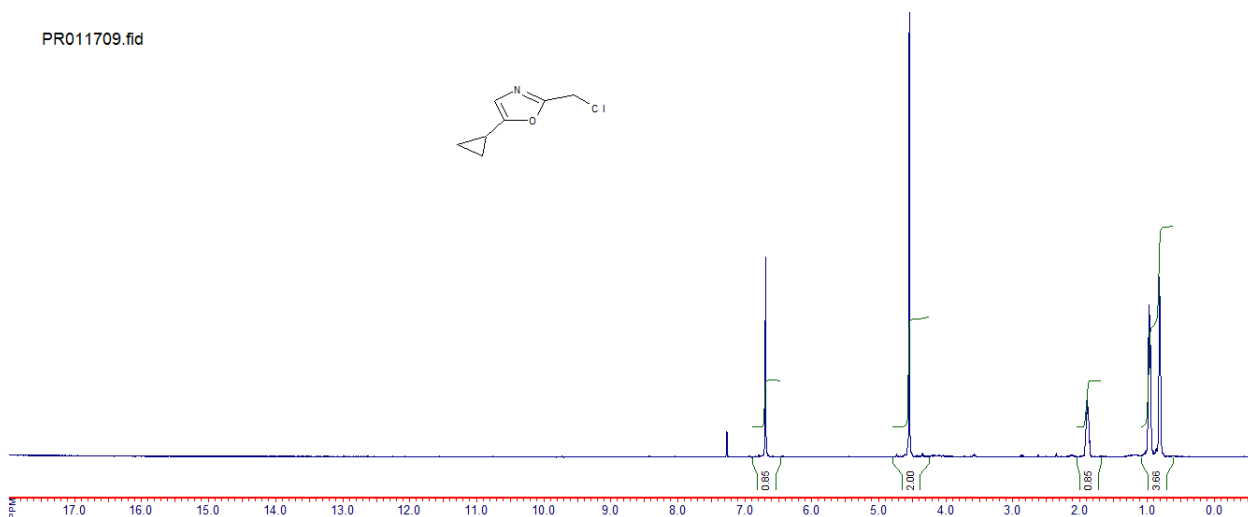
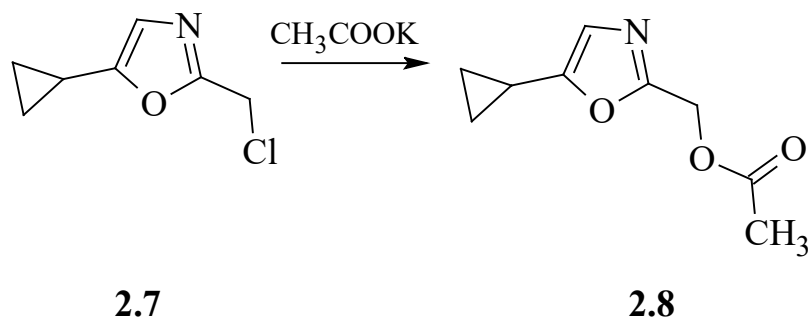


Рисунок 2.2 – Спектр ПМР сполуки **2.7**

Отриманий хлорометильний оксазол використовували у наступних перетвореннях.

## 2.2. Модифікація 2-(хлорометил)-5-циклопропіл-1,3-оксазолу

Наступним завданням було здійснити модифікацію сполуки **2.7** з метою отримання нових функціонально заміщених похідних. На першому етапі ми синтезували (5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метанол, який в подальшому використали у інших перетвореннях. Спочатку при взаємодії 2-(хлорометил)-5-циклопропіл-1,3-оксазолу з калій ацетатом у ДМФА утворився (5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метилацетату **2.8**.



За даними ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії, було підтверджено будову синтезованої сполуки. У спектрі отриманої сполуки **2.8** (див. рис. 2.3) наявні

характерні типи сигналів: у сильному полі мультиплетні сигнали характеризують циклопропановий цикл, протонам метильної групи відповідає мультиплет з центром при  $\delta=2$  м.ч., протонам метиленової групи відповідає пік з центром при  $\delta=5$  м.ч., між 6,0 та 7,0 м.ч. можна спостерігати синглет протону оксазольного циклу.

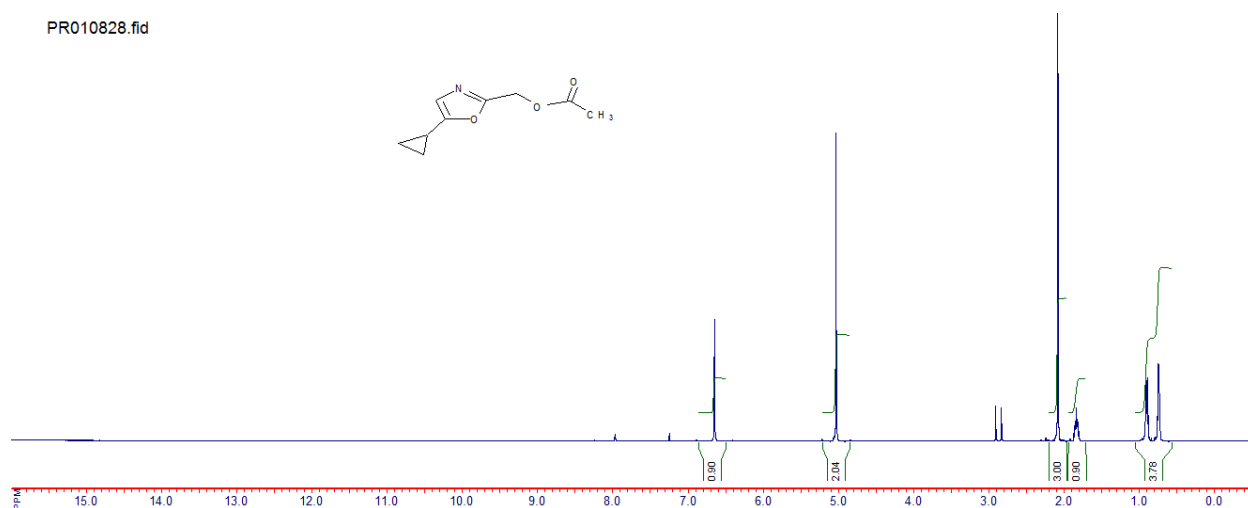
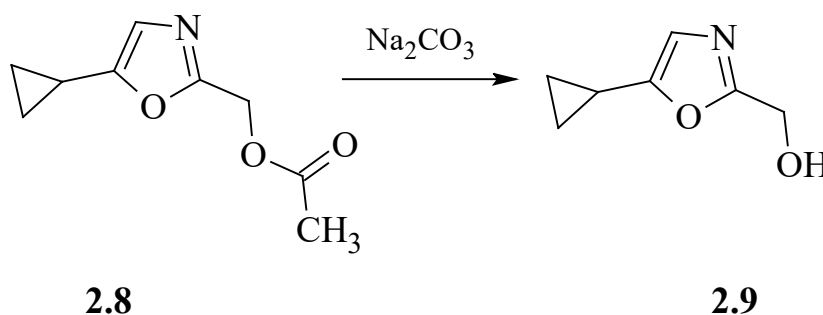


Рисунок 2.3 – Спектр ПМР сполуки **2.8**

Отриманий (5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метилацетат шляхом лужного гідролізу за наявності натрій карбонату у суміші метанол-вода було перетворено на (5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метанолу **2.9**.



Будова та склад отриманої сполуки було підтверджено ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопією (рис. 2.4).

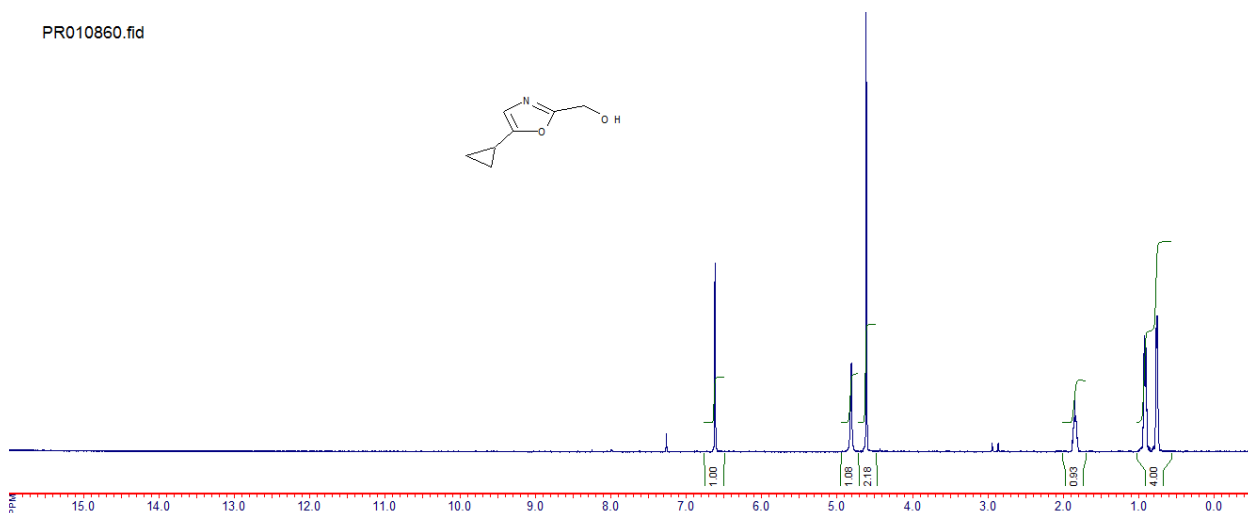
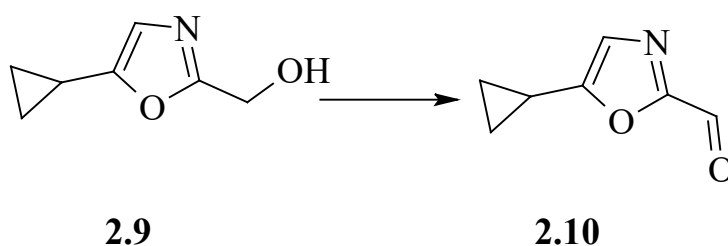


Рис. 2.4. Спектр ПМР сполуки **2.9**.

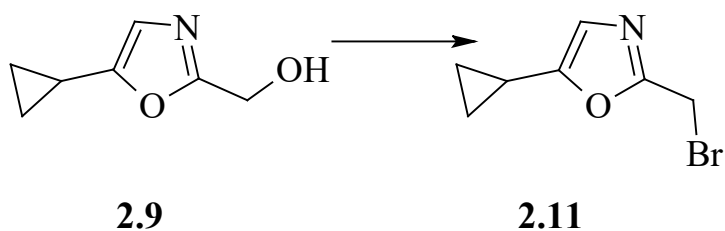
У спектрі сполуки **2.9** наявні характерні типи сигналів: у сильному полі мультиплетні сигнали характеризують циклопропановий цикл, між 4,0 м. ч. та 5,0 м.ч. присутні два типи сигналів, перший з них – дублет, відповідає протонам метиленової групи, а інший мультиплет – протонам гідроксогрупи, між 6,0 м.ч. та 7,0 м.ч. знаходиться протон оксазольного кільця.

Отриманий (5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метанол було задіяно у реакцію окиснення з утворенням відповідного 5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-карбальдегіду **2.10**, та при дії тіонілброміду вдалося виділити 2-(бромометил)-5-циклопропіл-1,3-оксазолу **2.11**, який раніше не вдалося отримати з амінокетону у дві стадії.

У промисловості ця реакція має назву окиснення періоданом Десса-Мартіна. Первинні спирти при цьому селективно окислюються до альдегідів.



Перетворення спирту **2.9** на відповідний бромід **2.11** вдалося здійснити при дії тіоніл броміду у атмосфері аргону за кімнатної температури.



Продукт **2.11** являє собою рідину жовтуватого кольору дуже нестійку при зберіганні навіть за від'ємних температур.

### 2.3. Синтез амінів на основі 5-циклопропіл-1,3-оксазолу

Також на основі хлоропохідного **2.7** було синтезовано два аміни. Зокрема, 1-(5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метанаміну **2.13** був отриманий у дві стадії. На першій стадії за участі калій фталіміду відбувається алкілювання імідного атома Нітрогену хлорометильним оксазолом у безводному ДМФА при нагріванні з утворенням сполуки **2.12** з виходом 85%.

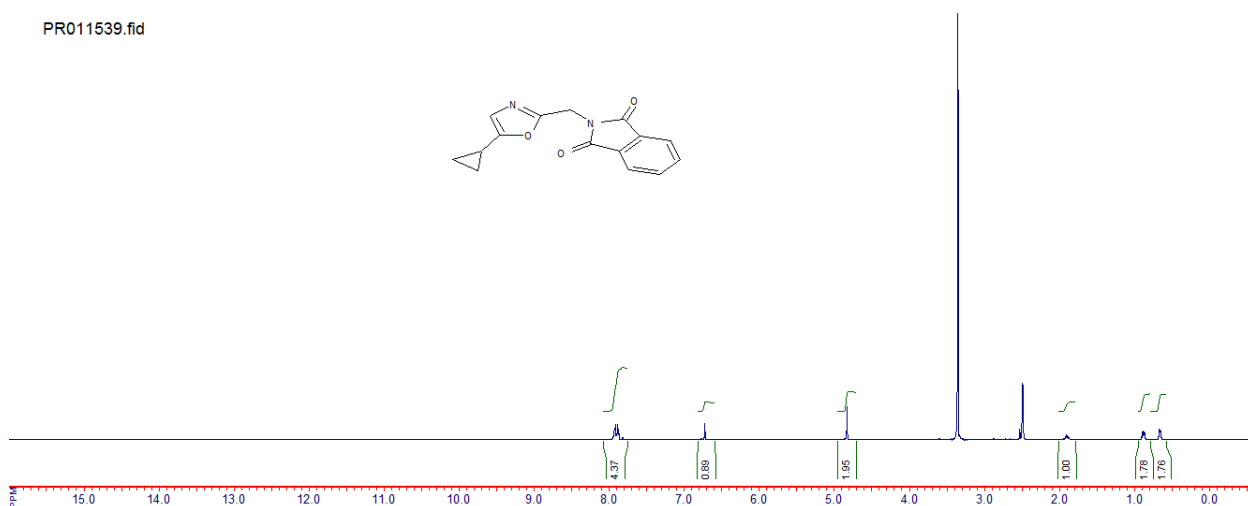
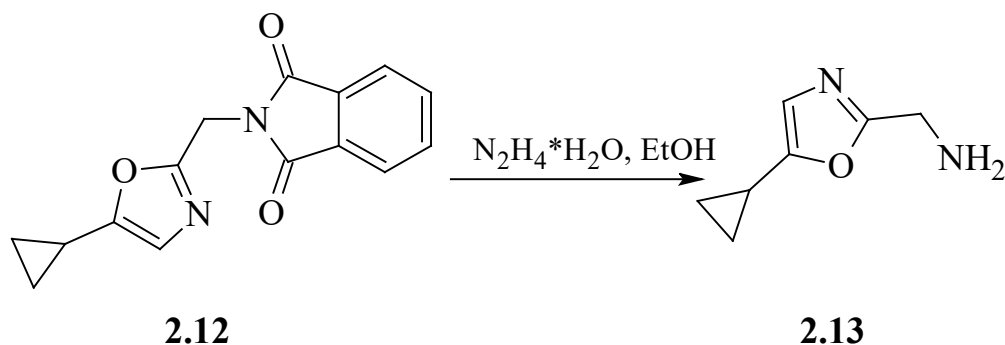


Рисунок 2.5 - Спектр ПМР сполуки **2.12**

У спектрі ПМР сполуки **2.12** (рис. 2.5) наявні характерний мультиплет протонів фталімідного залишку при 7.95 м.ч. та сигнали циклопропанового і оксазольного циклів.



На наступній стадії відбувається модифікація заміщеного фталімиду **2.12** під дією гідрозин-гідрату при нагріванні у етанолі. Після очистки методом дистиляції вихід отриманої сполуки **2.13** становив 65%.

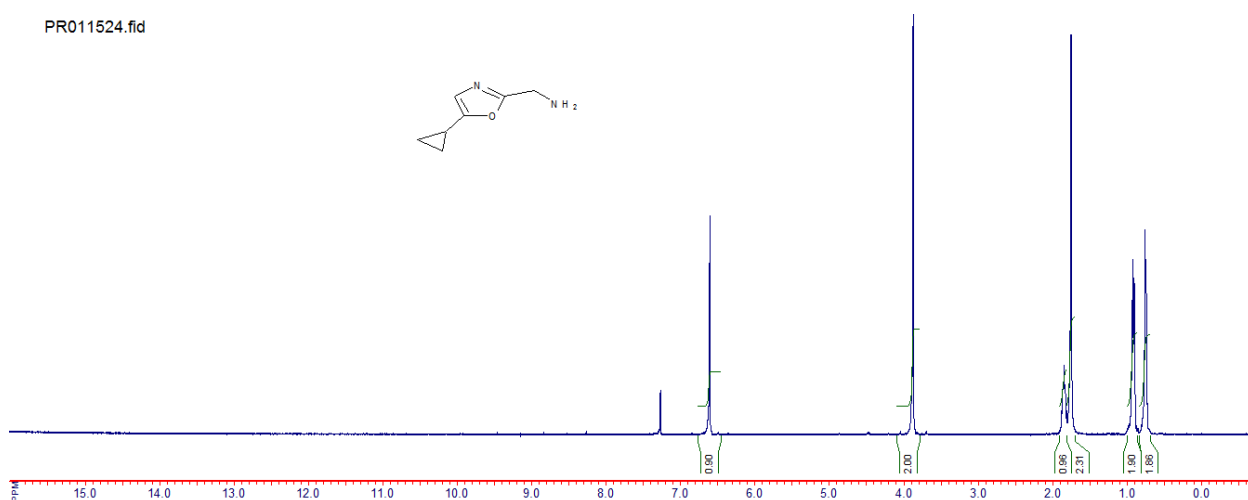


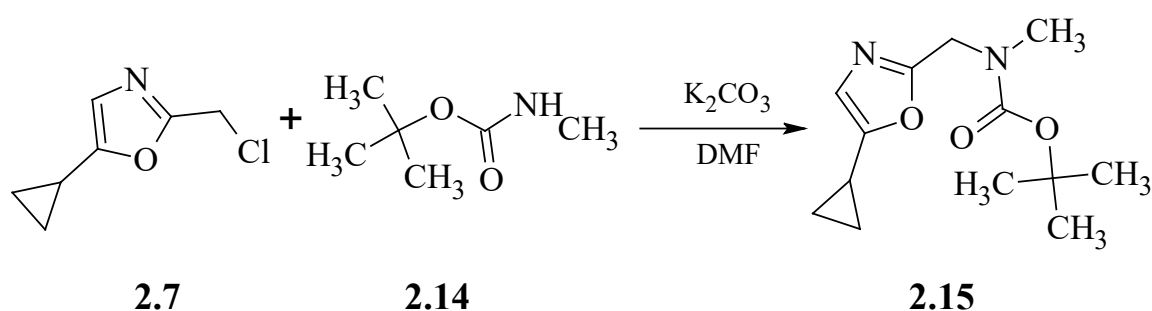
Рисунок 2.6 – Спектр ПМР сполуки **2.13**

За даними ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії, було підтверджено будову та склад синтезованої сполуки **2.13**. На рис. 2.6 у спектрі ПМР наявні такі групи сигналів: у сильному полі сигнал циклопропану, так як протони не еквівалентні, то у вигляді мультиплетної групи, при  $\delta = 1,7$  м. ч. сигнал

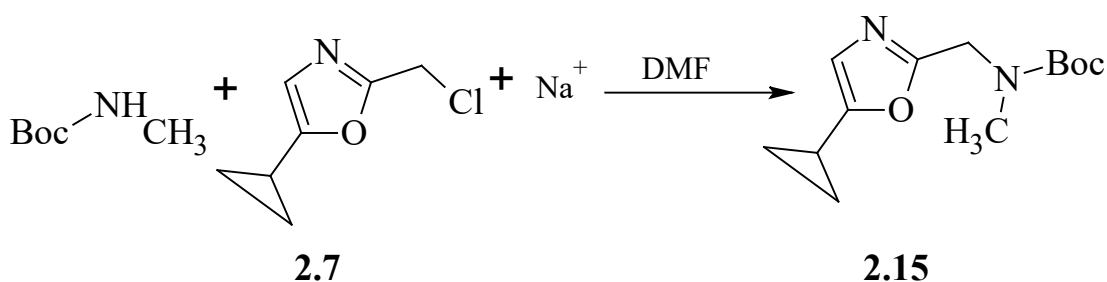


протонів метиленової групи, при  $\delta = 3,9$  м.ч. знаходиться сигнал аміногрупи, та при  $\delta=6,6$  м. ч. – протон від оксазольного циклу.

Надалі постало завдання отримання 1-(5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)-N-метилметанаміну, було вирішено провести перетворення у дві стадії. На першій стадії здійснено взаємодію оксазолу **2.7** з карбаматом **2.14** з виділенням *трет*-бутил[(5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метил]карбамат **2.15**. Спочатку здійснили спробу проведення реакції за наявності еквівалентної кількості поташу у безводному ДМФА.



Проте, у цьому випадку вихід продукту становив не більше 35-40%, тому було вирішено модифікувати умови перетворення. А саме – ми замінили поташ на натрій гідрид, що дозволило отримати карбамат **2.15** більш високим виходом.



Не дивлячись на те, що технологічно процес значно ускладнювався, так як використання натрій гідриду потребувало витримувати суміш у атмосфері аргону, значного охолодження, оскільки реакція відбувається зі значним

виділенням тепла, – вихід у 77% компенсував усі специфічні незручності. Цей варіант був надалі і використано.

Будова і склад отриманої сполуки були підтверджені ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопією. На спектрі ПМР сполуки **2.15** (рис. 2.7), наявні такі групи сигналів: у сильному полі наявні сигнали протонів третбутанового фрагментаних груп, N-метильна група, сигнали циклопропанового циклу між 0.8 м.ч. та 2,0 м.ч., наявний сигнал протонів метиленової групи при між 4.3 м.ч. та при 6,8 м.ч. – протон оксазольного циклу.

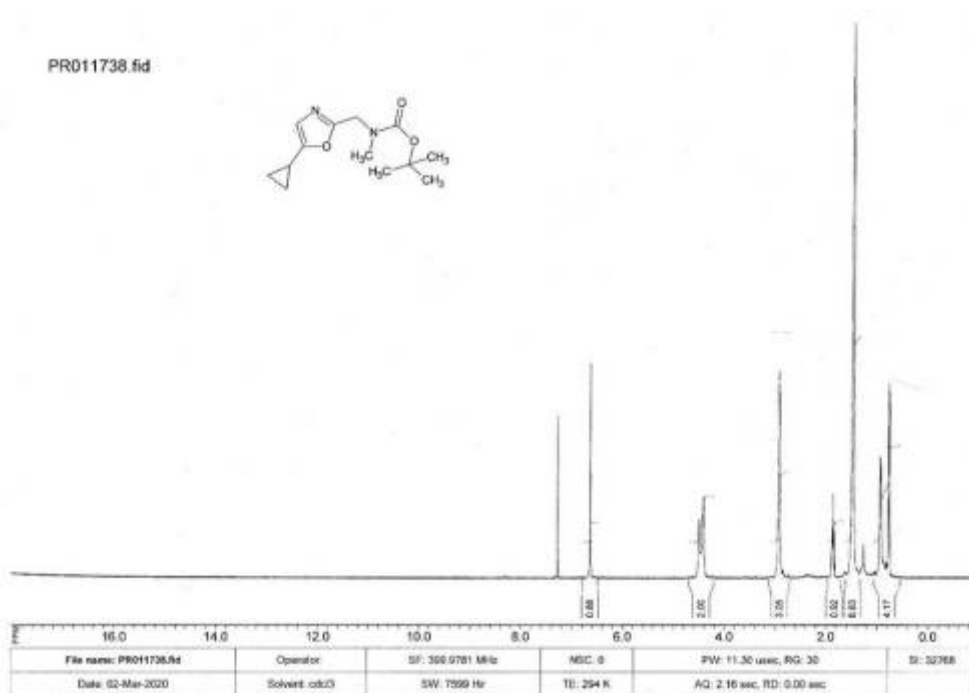
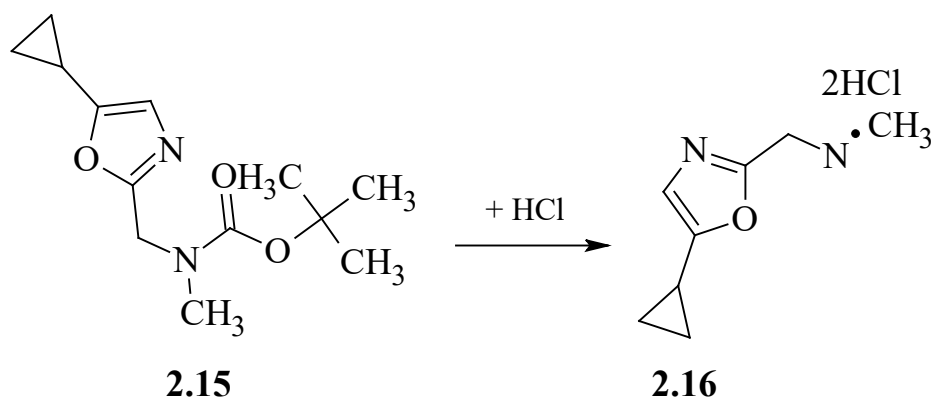


Рисунок 2.7 – Спектр ПМР сполуки **2.15**

Наступним етапом було видалення ацильного залишку, яке відбувається при перемішуванні в розчині газоподібного хлороводню у безводному діоксані.



1-(5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)-N-метилметанамін **2.16** був отриманий у вигляді дигідрохлориду з виходом 84,3%. Будову та структуру отриманої сполуки було підтверджено ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопією.

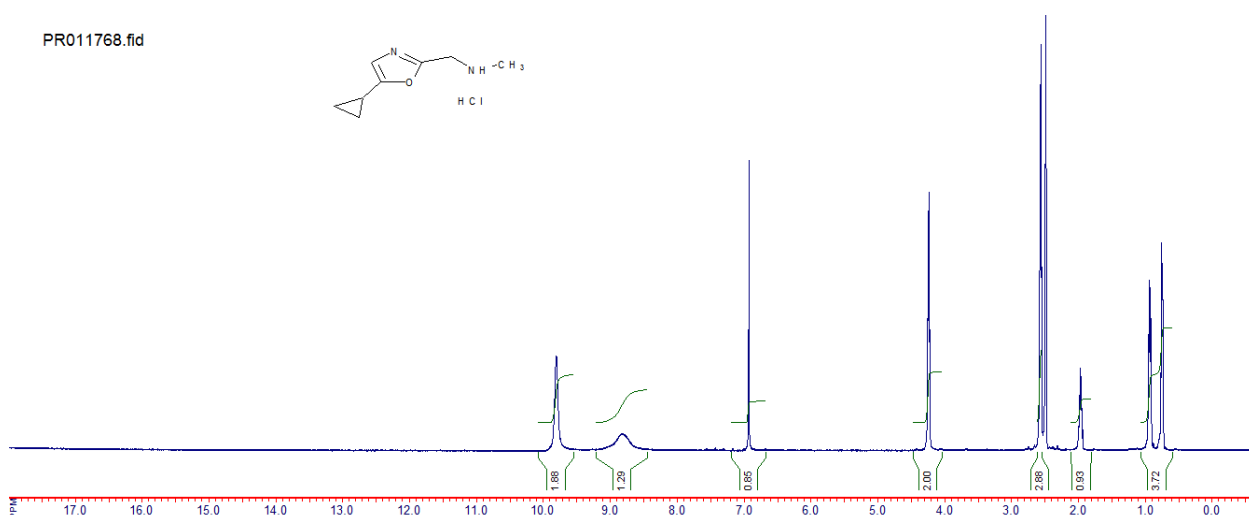


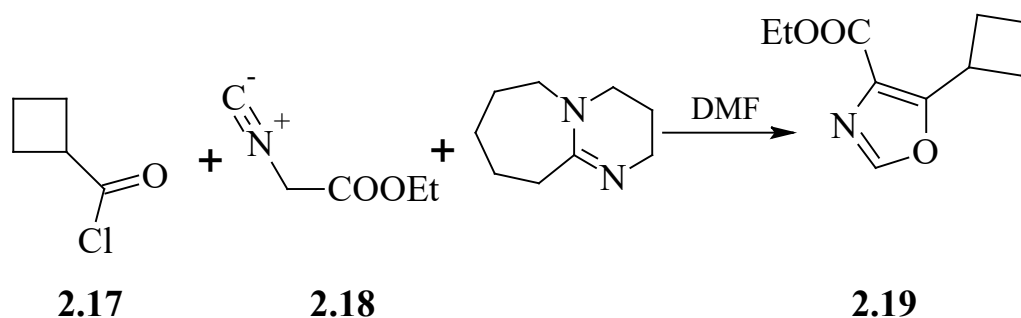
Рисунок 2.8 – Спектр ПМР сполуки **2.16**

На рис. 2.8. представлено спектр ПМР сполуки 1-(5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)-N-метилметанаміну **2.16**. Наявні такі групи сигналів: у сильному полі сигнал циклопропану, так як протони не еквівалентні, то у вигляді мультиплетної групи, між 2,0 м.ч. та 3,0 м.ч. протони метильної групи при 4.2 м.ч., наявний синглет при  $\delta=7,0$  м.ч., що відповідає протону оксазольного циклу, уширений синглет при 8,8 м.ч. характерний для фрагменту N-H, та при 9,8 м.ч. два протони сольового залишку.

Можна зробити висновок, що синтез *трет*-бутил[(5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метил]карбамату **2.15** більш ефективно проходить при використанні натрій гідриду, де у якості розчинника використовується безводний диметилформаїд у атмосфері аргону. Саме створення таких умов сприяє збільшенню виходу продукту.

#### 2.4. Загальні методи синтезу похідних 5-циклобутил-1,3-оксазолу

На наступному етапі нам необхідно було отримати сполуку, аналогічну **2.1**, але з залишком циклобутану. Проте, оскільки необхідний кетон був відсутній у наявності, а його синтез у лабораторних умовах є досить складним технічно та технологічно багатостадійним процесом, ми вирішили скористатися альтернативним варіантом. А саме – використати метод, що базується на взаємодії ізонітрилу **2.18** з хлороангідридом циклопропан карбонової кислоти **2.17**. У цьому випадку утворюється проміжний етил-5-циклобутил-1,3-оксазол-4-карбоксилат **2.19**. Для цього було використано суміш ізонітрилу та ДБУ в сухому ДМФА. Вихід отриманої сполуки після перегонки становив 57%.



На рис. 2.9 наведено спектр ПМР етил-5-циклобутил-1,3-оксазол-4-карбоксилату. Наявні такі групи сигналів: в сильному полі спостерігається сигнал протонів метильної групи, при  $\delta=2$  м.ч. наявний сигнал протонів метиленової групи, при  $\delta=2,5$  м. ч. та  $\delta=4,3$  м. ч. наявний сигнал протонів циклобутану, та при  $\delta=8,5$  м.ч. сигнал протону оксазольного циклу.

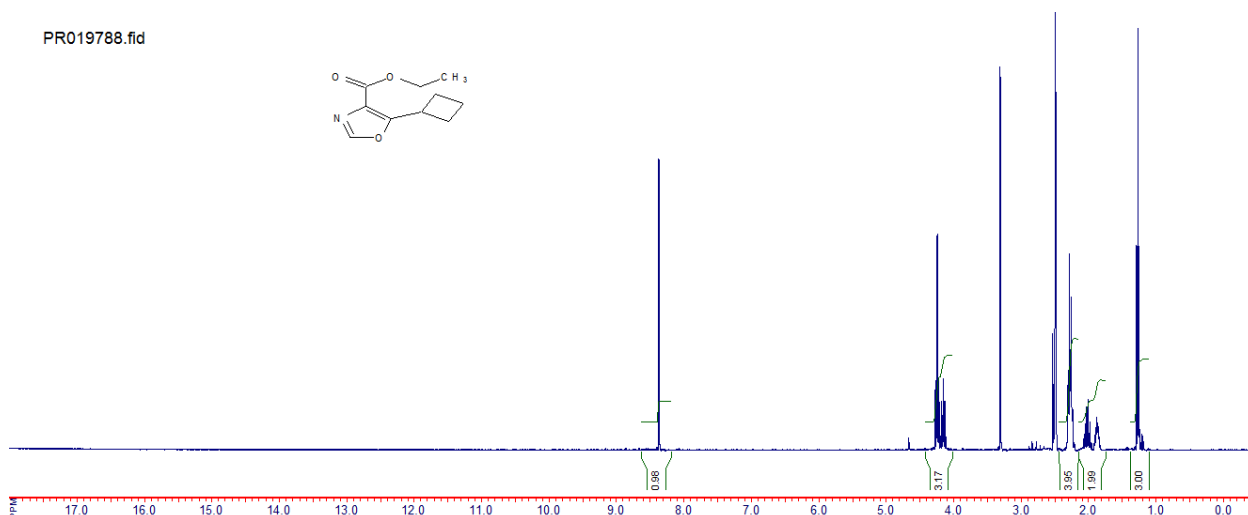
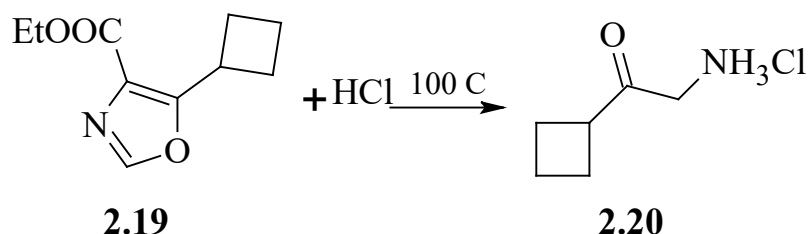


Рисунок 2.9 – Спектр ПМР сполуки **2.19**

На наступній стадії нашим завданням було реалізувати гідроліз естеру **2.19** при нагріванні у 6N хлоридній кислоті з метою отримати амінокетон **2.20**.



Було встановлено, що лише у випадку короткотривалого нагрівання при 100°C утворюється ключовий хлорид **2.20** з високим виходом (80,1%). Якщо ж суміш кип'ятити більше 5 годин, то, очевидно, відбувається руйнування циклобутанового циклу, оскільки вихід знижується і з'являються небажані домішки.

На рис. 2.10. наведено спектр ПМР 2-(хлораміно)-1-циклобутилтанону **2.20**. Найявні такі групи сигналів: у сильному полі спостерігається сигнал циклобутану, так як протони не еквівалентні, то у вигляді мультиплетної

групи, при  $\delta=3,9$  м. ч. міститься сигнал протонів метиленової групи, та при  $\delta=8,4$  м. ч. сигнал протонів амонійного угруповання.

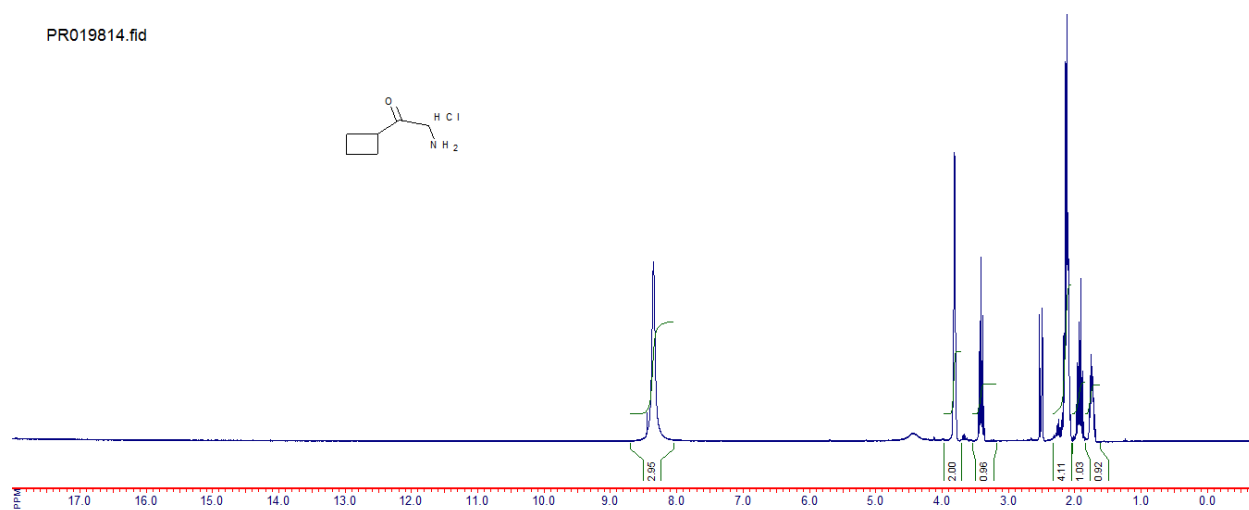


Рисунок 2.10 – Спектр ПМР сполуки **2.20**

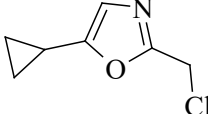
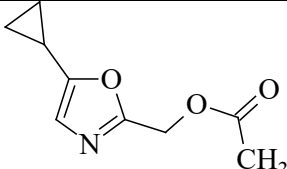
На жаль подальші перетворення синтезованого амінокетону **2.20** не були вдалими, оскільки вже на стадії взаємодії з хлороацетилхлоридом виникли ускладнення, які на момент написання роботи не вдалося подолати.

## 2.5. Методики синтезу похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу

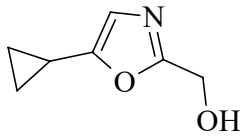
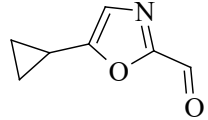
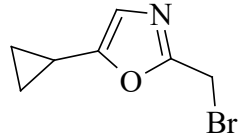
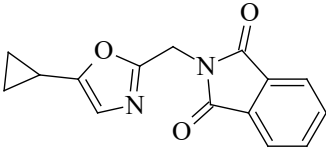
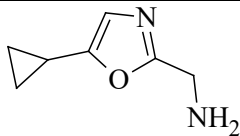
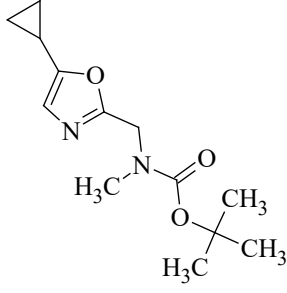
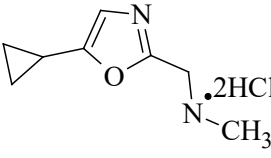
У таблиці 2.1 показано сполуки, які було синтезовано у ході виконання кваліфікаційної роботи.

Таблиця 2.1

### Синтезовані сполуки

№	Сполука	Вихід, %	T <sub>пл.</sub>	T <sub>кип.</sub>
2.7		60		50-55°C
2.8		93		88-90°C

Продовження табл. 2.1

2.9		74		
2.10				
2.11		85		
2.12		85	98-100°C	
2.13		85		63-67°C
2.15		84	101°C	
2.16		84	101°C	

Спектри ПМР отриманих сполук виміряні на приладі Bruker Avance 500 МГц, розчинники CDCl<sub>3</sub>, ДМСО d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт ТМС.

**2-Хлоро-N-(2-циклопропіл-2-оксоетил)ацетамід 2.6.** У трьохгорлому 0,5 л реакторі з термометром, крапельною воронкою та механічним перемішуванням змішали 0,1 моль амінокетону **2.1** зі 100 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, отриману суміш при перемішуванні охолодили до температури -5°C. До утвореної суміші прикапують 0,2 моль триетиламіну таким чином, щоб

температура не перевищувала 0°C. Потім додають по краплині розчин хлорангідриду у безводному  $\text{CHCl}_3$ . Перемішують суміш за кімнатної температури 12 годин. Охолоджують, додають 100 мл 0,1 н розчин хлоридної кислоти. Органічний шар відділяють і витримують над безводним натрій сульфатом, фільтрують і видаляють розчинник у вакуумі. Залишок при охолодженні кристалізується. Вихід 70%,  $T_{\text{пл}} = 57\text{--}62^\circ\text{C}$ .

**2-(Хлорометил)-5-циклопропіл-1,3-оксазол 2.7.** Розчиняють 5 г сполуки **2.6** у 50 мл  $\text{POCl}_3$ . Отриманий розчин кип'ячать до припинення виділення газу. Надлишок  $\text{POCl}_3$  відганяють у вакуумі, залишок виливають на лід і екстрагують двічі по 50 мл хлороформу. Органічний шар промивають насиченим водним розчином питної соди, витримують над безводним натрій сульфатом, фільтрують. Надлишок розчинника відганяють у вакуумі, залишок переганяють при 1 мм рт. ст. Вихід 60%,  $T_{\text{кип}}=50\text{--}55^\circ\text{C}$ .

**(5-Циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метилацетат 2.8.** У конічній колбі об'ємом 100 мл до розчину 0,06 моль сполуки **2.7** у 30 мл безводного ДМФА присипають 1,5 еквіваленти безводного калій ацетату. Отриману суміш перемішують при 60°C 5-6 годин. Після охолодження виливають у 200-250 мл води і екстрагують 2\*50 мл етилацетату. Органічний шар висушують, фільтрують, розчинник відганяють у вакуумі, залишок переганяють при 1 мм рт. ст. Вихід 93%,  $T_{\text{кип}}=88\text{--}90^\circ\text{C}$ .

**(5-Циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метанол 2.9.** У конічній колбі об'ємом 250 мл змішали 0,055 моль сполуки **2.8**, 63 мл метанолу, 51,5 мл води та 0,11 моль натрій карбонату. Суміш при перемішуванні кип'ячать 6-7 годин, після охолодження фільтрують, фільтрат випарюють у вакуумі. До залишку додають 60 мл води, екстрагують 2\*100 мл хлороформу, висушують, розчинник видаляють у вакуумі. Залишок кристалізується при охолодженні до +4°C. Вихід – 74%.

**2-[(5-Циклопропіл-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діон 2.12.** У конічній колбі змішують 0,03 моль сполуки **2.7**, 0,03 моль калій фталіміду, 0,018 моль поташу у 20 мл безводного ДМФА. Утворену суміш



перемішують при 60°C 6 годин. Охолоджують, розводять до 100 мл водою, осад фільтрують, промивають водою. Вихід 85%,  $T_{пл} = 98-100^\circ\text{C}$ .

**1-(5-Циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)-метанамін 2.13.** Суміш фталіміду **2.12** та гідразину при перемішуванні кип'ятять 5 годин в 180 мл безв. EtOH. Охолоджують, фільтрують та промивають 20 мл EtOH. Фільтрат упарюють, в залишку- мутна рідина. Додають приблизно 10-15 мл  $\text{CHCl}_3$  і фільтруємо, промивають мінімальною кількістю хлороформу і знову упарюємо на роторі. Необхідно перегнати при 1 мл. рт.ст. Вихід 85%,  $T_{кип}=63-67^\circ\text{C}$ .

**Трет-бутил[(5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метил]карбам ат 2.15.** У конічній колбі змішали 8 г ВОС-аміну, 6,6 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і 80 мл безв. ДМФА. При перемішуванні додали розчин сполуки **2.7** у 40 мл безв. ДМФА. Отриману суміш перемішують при температурі 60°C витримують 24 години. Упарюють на роторі та розбавляють водою, екстрагують хлороформом. Висушують  $\text{SiO}_2$ . Вихід 40% (11,3 г).

**1-(5-Циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)-N-метилметанамін 2.16.** У круглодонну колбу, об'ємом 250 мл до 10 г розчину ВОС-аміну **2.14** у 100 мл безводного діоксану доливають розчин  $\text{HCl}$  у безводному діоксані. Отриману суміш на масляній бані при 30°C перемішують протягом 24 годин. Випарюють діоксан, додаємо МТБЕ, розтирають та фільтрують після охолодження. Промивають МТБЕ та висушують на повітрі. Вихід 84,3% (7,5 г),  $T_{пл} = 101^\circ\text{C}$ .

**Етил 5-циклобутил-1,3-оксазол-4-карбоксилат.** До суміші ізонітрилу та ДБУ в безводному ДМФА при охолодженні лід-вода прикапали хлорангідрид **2.17**. Після перемішують протягом 8 год при 80°C, охолодили та упарили надлишок ДМФА. Охолодили залишок та залити льодяною водою і екстрагувати EtOAc 4\*300 мл. Промити органічний шар 1н. хлоридною кислотою і 5% розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , висушують та надлишок розчинника випарюють на роторі. Залишається темно-коричнева рідина. Переганяють при 1 мм рт. ст.  $T=65-67^\circ\text{C}$ .

**2-(Хлороаміно)-1-циклобутилетанон.** Суміш при перемішуванні нагрівають при 100°C протягом 5 год. Охолоджують, екстрагують 100 мл бензолу. Водний шар відділяють і упарюють на роторі. У залишку - кристалічний порошок. Вихід-11,7 г (80,1%).

**РОЗДІЛ 3**  
**ПРОГНОЗУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ**  
**ПОХІДНИХ 5-ЗАМІЩЕНИХ-1,3-ОКСАЗОЛІВ**

**3.1. Визначення гострої токсичності та класу токсичності синтезованих сполук, коефіцієнтів ліофільності та біоконцентрації**

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми GUSAR Online. Прогнозування було проведено за чотирма шляхами введення: SC – підшкірний шлях введення, Oral – оральний шлях введення, IV – внутрішньовенний шлях введення, IP – внутрішньочеревний шлях введення. Виявлено, що синтезовані сполуки відносяться до 3 та 4 класів токсичності.

Таблиця 3.1

**Результати прогнозування гострої токсичності та визначення класу токсичності синтезованих сполук**

Сполука	Rat IP*	Rat IV*	Rat Oral*	Rat SC*
	LD <sub>50</sub> , mg/kg	LD <sub>50</sub> , mg/kg	LD <sub>50</sub> , mg/kg	LD <sub>50</sub> , mg/kg
	Classification	Classification	Classification	Classification
<b>2.7</b>	158,800	31,420	383,800	234,000
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4
<b>2.8</b>	310,200	51,320	1245,000	331,000
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
<b>2.9</b>	234,000	52,050	682,400	280,100
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
<b>2.10</b>	256,100	35,680	1454,000	294,400
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4
<b>2.11</b>	90,960	27,880	593,900	218,700
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4

Продовження табл. 3.1

2.12	239,900	101,900	566,200	464,200
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
2.13	148,800	35,810	625,500	197,500
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4
2.15	119,200	55,470	319,800	238,000
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
2.19	383,000	35,410	1549,000	231,000
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4

Виявлено, що сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності. При внутрішньочеревному шляху введення (IP) токсичність сполук **2.7-3.1** коливається в межах від 90,960 до 310,200 мг/кг, при внутрішньовенному введенні (IV) – в межах 27,880 – 101,900 мг/кг, при оральному шляху введення (Oral) – в межах 191,300 – 1549,000 мг/кг, а при підшкірному (SC) – від 197,500 до 464,200 мг/кг.

Також для визначення коефіцієнтів біоконцентрації та Log P було використано пакет програм ACDLABS (ChemSketch). Отримані дані (табл. 3.2) вказують, що сполуки мають низьку ліофільність і можуть легко проникати через мембрану в клітину. Здатність синтезованих сполук до біоконцентрації відсутня як для нейтральної, так і для форми катіону.

Таблиця 3.2

### Значення коефіцієнтів біоконцентрації та ліофільності

Сполука	Log P for neutral form	Log BCF for neutral form	Log P monocations	Log BCF monocations
2.7	1,45 ±0,82	0,92±1,0	-2,20±1,0	-1,46±1,0
2.8	1,32±0,84	0,80±1,0	-0,70±1,0	-1,30±1,0
2.9	0,43±0,84	0,10±1,0	-0,70±1,0	-1,20±1,0

Продовження табл. 3.2

2.10	0,97±0,87	0,50±1,0	-0,30±1,0	-0,70±1,0
2.11	1,92±0,83	1,20±1,0	1,30±1,0	0,60±1,0
2.12	2,75±0,86	1,90±1,0	2,30±1,0	1,10±1,0
2.13	1,21±0,85	0,70±1,0	0,50±1,0	0,10±1,0
2.15	0,48±0,84	0,10±1,0	-1,30±1,0	-0,86±1,0
2.19	2,02±0,72	1,3±1,0	2,0±1,0	0,98±1,0

### 3.2. Прогнозування фармакологічних властивостей похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу та 5-циклобутил-1,3-оксазолу

Прогнозування фармакологічних властивостей нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances.

Таблиця 3.3

### Прогнозування фармакологічних властивостей похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу

Фармакологічні властивості	2.7	2.8	2.9	2.10	2.11	2.12	2.13	2.15
Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist	78,0	58,5	82,1	79,9	69,5	30,4	71,2	73,7
Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	80,1	67,1	84,3	80,8	73,5	40,8	73,9	70,3
Phobic disorders treatment	74,0	55,0	74,7	75,4	63,5	37,2	78,5	57,8
27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor	66,6	56,9	64,6	72,6	59,3	37,7	56,3	71,9
Acetylcholine neuromuscular blocking agent	64,0	61,5	60,4	78,1	62,0	52,3	72,3	62,4
Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	73,5	61,5	77,7	79,8	70,5	32,9	66,8	60,6

Якщо проаналізувати отримані результати, то можна зробити такі висновки:

1) Nicotinic  $\alpha_2\beta_2$  receptor antagonist (нікотиновий антагоніст рецептора  $\alpha_2\beta_2$ ) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.9**, а найменшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.12**, тому можна зробити попередній висновок, що наявність гідроксогрупи сприяє ймовірно більшому прояву даного виду активності.

2) Nicotinic  $\alpha_6\beta_3\beta_4\alpha_5$  receptor antagonist (нікотиновий антагоніст  $\alpha_6\beta_3\beta_4\alpha_5$  рецептора) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.9**, а найменшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.12**. Тому можна зробити попередній висновок про те, що наявність гідроксогрупи, сприяє ймовірному підвищенню біологічної активності.

3) Phobic disorders treatment (лікування фобічних розладів) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.13**, а найменшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.12**. Наявність аміногрупи, ймовірно сприяє підвищенню біологічної активності.

4) 27-Hydroxycholesterol  $7\alpha$ -monooxygenase inhibitor (інгібітор 27-гідроксихолестерину  $7\alpha$ -монооксигенази) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.10**, решту сполук потрібно досліджувати і надалі оскільки прояв біологічної активності трохи вище середнього і не можна чітко сказати про використання даних сполук при цих проявах.

5) Acetylcholine neuromuscular blocking agent (ацетилхоліновий нервово-м'язовий блокуючий агент) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.10**, решту сполук потрібно досліджувати і надалі оскільки прояв біологічної активності трохи вище середнього і не можна чітко сказати про використання даних сполук при цих проявах.

6) Testosterone  $17\beta$ -dehydrogenase (NADP<sup>+</sup>) inhibitor (інгібітор тестостерону  $17\beta$ -дегідрогенази (NADP<sup>+</sup>)) найбільшу ймовірність

проявлення активності відмічено у сполуки **2.10**, найменшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.12**. Наявність аміногрупи, скоріше всього сприяє підвищенню біологічної активності.

Якщо аналізувати дані в загальному, то можна відмітити той факт, що наявність аміногрупи, гідроксогрупи підвищує ймовірну біологічну активність сполук, що стосується сполуки **2.12** наявність такого роду замісників навпаки зменшує фармакологічну активність речовин. Тому в подальшому її властивості потрібно досліджувати для застосування в інших сферах.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено, що методи синтезу сполук з ядром оксазолу в основному являють собою двостадійні процеси. На першому етапі, як правило, відбувається взаємодія біфункціональних сполук (амінокетони, аміноспирти) з похідними карбонових кислот. Наступним етапом є циклізація проміжних продуктів.

2. Встановлено, що синтез похідних 5-циклоалкіл-1,3-оксазолів можна здійснити на основі відповідних гідрохлоридів амінокетонів. 2-Аміно-1-циклопропілетанон був отриманий на основі метилциклопропілкетону. У той же час, 2-аміно-1-циклобутилетанон синтезували на основі ізонітрилу. 5-Циклопропілоксазоли утворені шляхом ацилування амінокетонів та подальшої циклізації проміжних сполук з виходами 60-85%. Проте отримання 5-циклобутилоксазолів потребує більш детальних розробок внаслідок незадовільних виходів.

3. Встановлено, що всі синтезовані сполуки незалежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності. Виявлено, що отримані сполуки з великою ймовірністю можуть проявляти такі біологічні властивості: інгібіторів тестостерону 17 $\beta$ -дегідрогенази (NADP +), 27-гідроксихолестерину 7 $\alpha$ -монооксигенази, як ацетилхоліновий нервово-м'язовий блокуючий агент, як нікотинівий антагоніст  $\alpha$ 6 $\beta$ 3 $\beta$ 4 $\alpha$ 5 рецептора. Слід відмітити, що трет-бутил[(5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-іл)метил] не проявляє, або має низьку ймовірність прояву того роду активностей, що проявляють інші похідні 1,3-оксазолу. Наявність галогенів та гідроксогрупи в структурі досліджуваних сполук сприяє підвищенню ймовірності прояву біологічної активності.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Новые достижения в химии функциональных производных оксазола / Б. С. Драч, В. С. Броварец, О. Б. Смолий, В. С. Зябцев // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, «Кислород- и серусодержащие гетероциклы» / Б. С. Драч, В. С. Броварец, О. Б. Смолий, В. С. Зябцев. – Москва: Под редакцией доктора хим. наук В. Г. Карцева, 2003. – С. 58–72.
2. Reaction of alkynes and azides: not triazoles though copper – nitrene intermediates / [E. Haldon, M. Carmen Nicasio, P. Perez та ін.]. // Org. Biomol. Chem. 2015, №13. P. 9528–9550.
3. National Library of Medicine [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/82417014> (Дата звернення: 08.12.2019;16:13)
4. National Library of Medicine [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121530341> (Дата звернення: 08.12.2019; 16:16)
5. National Library of Medicine [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/97627622> (Дата звернення: 08.12.2019; 16:23)
6. National Library of Medicine [Електронний ресурс] – Режим доступу: [https://www.pesticidy.ru/active\\_substance/isoxaflutole](https://www.pesticidy.ru/active_substance/isoxaflutole) (Дата звернення: 09.05.2020; 14:20)
7. *Новые достижения в химии функциональных производных оксазола.* Драч Б. С., Броварец В. С., Смолий О. Б., Зябцев В. С. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Пленарные доклады.
8. Зефирова, О.Н., Зефиров, Н.С. Медицинская химия (Medicinal chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов [Текст] / О.Н. Зефирова, Н.С. Зефиров // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2, Химия. – 2000. – 41, №2. – С. 103 – 108.

9. LaMattina J. L. Reaction of alpha-amino ketone hydrochlorides with orthoesters: an oxazole synthesis. *Journal of Organic Chemistry*. 1980. Vol. 45. № 11. P. 2261–2262.
10. Brain C. T., Paul J. M. Rapid synthesis of oxazoles under microwave conditions. *Synlett*. 1999. № 10. P. 1642–1644.
11. Nicolaou K. C., Mali J. H., Reddy V., Rao P. B., Rassias G. Chemistry and biology of diazonamide A: Second total synthesis and biological investigations. *Journal of the American Chemical Society*. 2004. Vol. 126. № 40. P. 12897–12906.
12. *Новые достижения в химии функциональных производных оксазола*. Драч Б. С., Броварец В. С., Смолий О. Б., Зябрев В. С. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Пленарные доклады.
13. Soeiro-Pereira P.V, Falcai A, Kubo C.A, Antunes E., Condino-Neto A. *BAY 41-2272 activates host defence against local and disseminated Candida albicans infections*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015 Feb; 110(1): 75–85.
14. Kampe K. D. Synthesen mit 2-amino-2-oxazolinen, i reaktionen von 2-amino-2-oxazolinen mit a, p-ungesattigten estern. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1974. P. 593–607.
15. Calverley M. J. Synthesis of mc 903, a biologically active vitamin D metabolite analogue Author links open overlay panel. *Tetrahedron*. 1987. Vol. 43. Is. 20. P. 4609–4619.
16. Lipinski C. A., Blizniak T. E., Craig R. H. An improved preparation and use of 2-bromoacetoacetaldehyde in a new synthesis of 2-substituted-4-acetylimidazoles. *Journal of Organic Chemistry*. 1984. Vol. 49. P. 566–570.
17. Aurora A., Jung F. H., Pasquet G., Brempt C. L. Discovery of novel and potent thiazoloquinazolines as selective kinase inhibitors. *Journal of Medical Chemistry*. 2006. № 49. P. 955–970.
18. Perez J., Diaz R., Yranzo G. Gas-phase thermal isomerization of some aminomethyloxazoles. *Journal of Organic Chemistry*. 1981. № 46. P. 3505–3508.

ДАТА ЗВІТУ: 2020-12-11 10:54:56

## ЗАГОЛОВИК:

Циклоалкіл- $\alpha$ -амінокетони в синтезі похідних 5-заміщених-1,3-оксазолів.doc [ID:7795008]

## АВТОР:

Голуб Ірина Валентинівна

## НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

Макей Олександр Павлович, Янченко Віктор Олександрович

## ПІДРОЗДІЛ:

National University "Chernihiv Collegium"

## ДАТА ЗАВАНТАЖЕННЯ ФАЙЛУ:

2020-12-11 10:53:49

## ПРОПУЩЕНІ ВЕБ-СТОРІNKИ:



## Обсяг знайдених подібностей

Зверніть увагу, що високі коефіцієнти подібності не завжди означають плагиат. Це може відбуватися випадково, наприклад, якщо:



## Перелік можливих спроб маніпуляцій з текстом

У цьому розділі Ви можете аналізувати формування шару модифікації тексту, на який було спрямовано аналіз. Ці дані є для особи, на чиє ім'я виступило джерело та у розділенні на файли, які відповідають на фрази, подібності під час аналізу тексту (якомога менше джерел) та приклади заміщень, а також підробити зв'язки з усіма подібностями. Слід зауважити, що модифікації виконуються на:

Тип маніпуляції	Кількість знайдених спроб	Дія
<b>Заміна букв</b> Кількість знайдених спроб: кількість спроб: обсяг: кількість знайдених спроб	29	показати в тексті
<b>Інтервали</b> Кількість знайдених спроб: кількість знайдених спроб: обсяг: кількість знайдених спроб	0	показати в тексті
<b>Мікропробіли</b> Кількість знайдених спроб: кількість знайдених спроб: обсяг: кількість знайдених спроб	1	показати в тексті
<b>Білі знаки</b> Кількість знайдених спроб: кількість знайдених спроб: обсяг: кількість знайдених спроб	0	показати в тексті

## Подібності за списком джерел

Практично всі спроби аналізувати подібності фраз за допомогою KP 2 (також називають шаром модифікації). Складений список подібностей "Показати фрази" та подібностей за кожним джерелом фразами, розкритими в джерелі (якомога менше джерел), які мають в електроні фрази, отримані з інших джерел (якомога менше фраз) та фраз, отримані з джерела (якомога менше фраз).

## 10 найдовших фраз (4.35 %)

Десять найдовших фрагментів знайдених у всіх доступних ресурсах

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	НАЗВА ТА АДРЕСА ДЖЕРЕЛА URL, НАЗВА БАЗИ	АВТОР	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ	ВІДНОШЕННЯ
1	Адильсєані 5,5,7,8-тетрагідрол(1,2,4)оксазол(4,3-дїпрїди н-3-їзацетонїриакї та їх мєкїолїна біоакївїна аспєкїїїї.doc National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Тюченко Ірина Олександрівна	38	0.65 %
2	Адильсєані 5,5,7,8-тетрагідрол(1,2,4)оксазол(4,3-дїпрїди н-3-їзацетонїриакї та їх мєкїолїна біоакївїна аспєкїїїї.doc National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Тюченко Ірина Олександрівна	37	0.64 %
3	Сїнтез функціонально замїщєнїх похідних (1,2,4)оксазол(1,3-дїпрїди н-2-амїно)її.doc National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Чудь Катерина Сергїївна	36	0.62 %

4	Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрили та їх імовірна біологічна активність.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Ткаченко Інна Олександрівна	32	0.55 %
5	<a href="http://eprub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbimrk_Krok_u_Nauku.pdf">http://eprub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbimrk_Krok_u_Nauku.pdf</a>		24	0.41 %
6	<a href="http://eprub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/1180/1/%D0%92%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%B3%D0%B8%20%D0%B4%D0%BE%20%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%85%20%D1%82%D0%BD%20%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D1%96%D1%84%D1%96%D0%BA%D0%BD%D1%86%D1%96%D0%89%D0%BD%D0%B8%D1%85%20%D1%80%D0%BE%D0%B1%D1%96%D1%82.pdf">http://eprub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/1180/1/%D0%92%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%B3%D0%B8%20%D0%B4%D0%BE%20%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%85%20%D1%82%D0%BD%20%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D1%96%D1%84%D1%96%D0%BA%D0%BD%D1%86%D1%96%D0%89%D0%BD%D0%B8%D1%85%20%D1%80%D0%BE%D0%B1%D1%96%D1%82.pdf</a>		18	0.31 %
7	YFCNU/2019m/lbch/lbch_2019_167.pdf Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University(CNU) (Deanery)	YFCNU	18	0.31 %
8	Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрили та їх імовірна біологічна активність.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Ткаченко Інна Олександрівна	18	0.31 %
9	Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрили та їх імовірна біологічна активність.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Ткаченко Інна Олександрівна	16	0.28 %
10	<a href="http://eprub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbimrk_Krok_u_Nauku.pdf">http://eprub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbimrk_Krok_u_Nauku.pdf</a>		16	0.28 %

#### з бази даних RefBooks (0.28 %)

Всі фрагменти знаходяться в базі даних RefBooks, яка містить більше 3 мільйонів наукових публікацій.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	АВТОР	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (КІЛЬКІСТЬ ФРАГМЕНТІВ)
<i>джерело: Paperity</i>			
1	Combustion of Poplar and Pine Pellet Blends in a 50 kW Domestic Boiler: Emissions and Combustion Efficiency	(Henar Portero, Esperanza Monedero, Magin Lapaertx)	16 (2)

#### з домашньої бази даних (4.30 %)

Всі фрагменти знайдені у внутрішній базі даних вашої установи.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	АВТОР	ДАТА ІНДЕКСАЦІЇ (АРХІВАЦІЇ)	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
1	Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрили та їх імовірна біологічна активність.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Ткаченко Інна Олександрівна	2020-06-02	214 (13)
2	Синтез функціонально замінених похідних [1,2,4] триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Чміль Катерина Сергіївна	2020-06-03	36 (1)

#### з програми обміну базами даних (0.31 %)

Всі фрагменти знайдені в базі даних інших установ.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК НАЗВА БАЗИ ДАНИХ	АВТОР	ДАТА ІНДЕКСАЦІЇ (АРХІВАЦІЇ)	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (КІЛЬКІСТЬ ФРАГМЕНТІВ)
1	YFCNU/2019m/lbch/lbch_2019_167.pdf Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University(CNU) (Deanery)	YFCNU	2019-10-29	18 (1)

#### з Інтернету (1.98 %)

Всі фрагменти, які були знайдені у відкритому доступі глобальних інтернет-ресурсів.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ДЖЕРЕЛО URL	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	<a href="http://emub.chnu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zhomyk_Krok_u_Nauku.pdf">http://emub.chnu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zhomyk_Krok_u_Nauku.pdf</a>	74 (6)	1.27 %
2	<a href="http://emub.chnu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/1180/1/%D0%92%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%B3%D0%B8%20%D0%B4%D0%BE%2D%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%85%20%D1%82%D0%B0%20%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D1%96%D1%84%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%86%D1%96%D0%B9%D0%BD%D0%B8%D1%85%20%D1%80%D0%BE%D0%B1%D1%94%D1%82.pdf">http://emub.chnu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/1180/1/%D0%92%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%B3%D0%B8%20%D0%B4%D0%BE%2D%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%85%20%D1%82%D0%B0%20%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D1%96%D1%84%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%86%D1%96%D0%B9%D0%BD%D0%B8%D1%85%20%D1%80%D0%BE%D0%B1%D1%94%D1%82.pdf</a>	24 (2)	0.41 %
3	<a href="http://www.nlu.edu.ua/storage/2020/Maket_2020_B5_site.pdf">http://www.nlu.edu.ua/storage/2020/Maket_2020_B5_site.pdf</a>	11 (1)	0.19 %
4	<a href="http://chnu.edu.ua/lecterns/physandmath-lectern/290-department-of-chemistry">http://chnu.edu.ua/lecterns/physandmath-lectern/290-department-of-chemistry</a>	6 (1)	0.10 %