

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

Природничо-математичний факультет
Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота

освітній ступінь: магістра

на тему:

«Сучасні підходи у синтезі 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів»

Виконав:

студент 6 курсу, 62 групи

спеціальності 102 Хімія

Третяк Іван Юрійович,

Керівники:

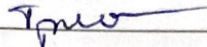
викл. Макей О.П.,

к.фарм.н., доцент Янченко В.О.

Чернігів – 2024

Роботу подано до розгляду « 09 » 01 2024 року.

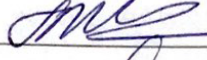
Студент (ка)


(підпис)

Третяк І.Ю.

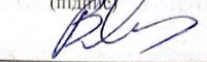
(прізвище та ініціали)

Наукові керівники


(підпис)

Макей О.П.

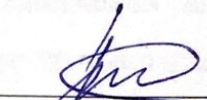
(прізвище та ініціали)


(підпис)

Янченко В.О.

(прізвище та ініціали)

Рецензент


(підпис)

Бова С.Т.

(прізвище та ініціали)

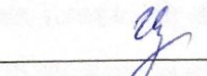
Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації

(назва кафедри)

протокол № 8 від « 10 » 01 2024 року.

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

Завідувач кафедри


(підпис)

Курмакова І.М.

(прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

2-аміно-1,3-оксазоли, є важливими сполуками з широким спектром застосування. Останнім часом науковці активно займаються розробкою нових методів їх синтезу. Одним із популярних методів синтезу 2-аміно-1,3-оксазолів є реакція заміщених ароматичних альдегідів з TosMIC. Цей метод є простим і ефективним, але він не дозволяє отримати оксазоли з замісниками у 4-положенні ядра. Дослідження шляхів отримання таких оксазолів є перспективним напрямком наукової діяльності.

Дослідження останнього десятиріччя вказують на те, що важливу роль в розвитку фармацевтичних препаратів стосовно винайдення засобів лікування онкологічних проявів можуть мати 4-арил-2-амінооксазоли. Тому розробка та оптимізація шляхів синтезу цих сполук є надзвичайно актуальним питанням.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати на основі аналізу даних інформаційних джерел шляхи отримання похідних оксазолів.
2. Проаналізувати сучасні підходи, щодо препаративних методів синтезу 2-аміно-1,3-оксазолів.
3. Здійснити синтез 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів та виявити оптимальні умови для їх утворення.

Висновки:

1. У ході виконання магістерської роботи було охарактеризовано шляхи отримання похідних оксазолів на основі аналізу даних інформаційних джерел. А саме: серед сучасних методів синтезу 1,3-оксазолів найбільш популярним можна вважати варіант на основі взаємодії карбонільних сполук з TosMIC, відомий як метод Ван Левсена.

Похідні оксазолів проявляють широкий спектр біологічної активності, наприклад, антибактеріальну, протигрибкову, протівірусну,

протитуберкульозну, протиракову, протизапальну тощо. Чимала кількість лікарських препаратів на основі оксазолу широко використовуються в медицині, варто лише згадати такі як лінезолід, оксацилін, сульфізоксазол, фуразолідон, а також толлоксатон.

2. Проаналізовано сучасні підходи щодо препаративних методів синтезу 2-аміно-1,3-оксазолів. Серед представлених варіантів синтезу у літературі найчастіше згадуються і цитуються методи на основі взаємодії бромокетонів з сечовинами, кетоспиртів з ціаноамідами.

3. Здійснено синтез 8 сполук ряду 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів та виявлені оптимальні умови для їх утворення.

За результатами проведеного експерименту встановлено, що 4-ариламінооксазоли утворюються з виходами до 90% у реакції кетоспиртів з ціаноамідом за умов основного каталізу.

Встановлено, що *o*-заміщені кетоспирти залежно від умов взаємодії з ціаноамідом можуть давати 4-арил або 5-арилзаміщені оксазоли. За умов проведення реакції при кип'ятінні утворюються 5-заміщені ізомери. Зокрема, підтвердження структури 5-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-оксазол-2-аміну було здійснено методом рентгеноструктурний аналізу.

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ	2
ЗМІСТ	4
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1	8
МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ОКСАЗОЛІВ.....	8
1.1. Загальні методи синтезу 1,3-оксазолів.....	8
1.2. Сучасні методи синтезу похідних 1,3-оксазолу.....	10
1.3. Синтез ізоксазолів (1,2-оксазолів).....	19
1.4. Синтез амінооксазолів.....	21
1.5. Синтез анельованих оксазолів	24
РОЗДІЛ 2	25
2.1. Хімічні властивості оксазолів.....	25
2.1.1. Хімічні модифікації 2-амінооксазолів.....	27
2.2. Сучасні лікарські препарати, що містять оксазол.....	29
РОЗДІЛ 3	33
МЕТОДИ СИНТЕЗУ 2-АМІНО-4-АРИЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ.....	33
3.1. Отримання 2-аміно-4-феніл-1,3-оксазолу.....	34
3.2. Синтез 4-заміщених амінооксазолів.....	41
3.3. Взаємодія <i>o</i> -заміщених ароматичних кетоспиртів з ціаноамідом....	45
3.4. Методики синтезу 2-аміно-4(5)-арил- 1,3-оксазолів.....	50
ВИСНОВКИ.....	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ar	Арил
BOC, БОК	Третбутоксикарбоніл
Cr	Циклопентадієніл
DIPEA	Диізопропілетиламін
Et	Етил
<i>i</i> -Pr	Ізопропіл
LCMS	Рідинна хромато-мас-спектрометрія
Me	Метил
Ph	Феніл
Pu	Піридин
TosMIC	Тозилметилізоціанід
THF	Тетрагідрофуран
DMFA, DMF -	Диметилформахід
MTBE	Третбутилметиловий ефір
PMR	Протонно-магнітний резонанс

ВСТУП

Оксазоли є важливою групою органічних сполук, які мають широкий спектр біологічної активності. Вони використовуються в медицині для розробки нових лікарських засобів, зокрема антибіотиків, протигрибкових, противірусних, протитуберкульозних, протиракових та протизапальних препаратів [53]. Оксазоли можуть легко зв'язуватися з різноманітними ферментами та рецепторами в біологічних системах. Це дозволяє їм впливати на різні біологічні процеси, такі як ріст клітин, імунна відповідь та метаболізм. Останнім часом інтерес до оксазолів зростає, оскільки вони мають потенціал для лікування багатьох захворювань, які досі не мають ефективних методів лікування [54].

Дослідження останнього десятиріччя вказують на те, що важливу роль в розвитку фармацевтичних препаратів стосовно винайдення засобів лікування онкологічних проявів можуть мати 4-арил-2-амінооксазоли [2]. Тому розробка та оптимізація шляхів синтезу цих сполук є надзвичайно актуальним питанням.

Наукова новизна. Отримано функціонально заміщені похідні 2-аміно-1,3-оксазолу, синтез яких не було охарактеризовано у літературних джерелах.

Апробація результатів дослідження. За результатами досліджень було опубліковано тези у матеріалах III International Scientific and Practical Conference “Modern problems of science, education and society” м. Київ, 2023 р.

Унікальність представленої роботи становить 96,3%.

Об'єкт дослідження: синтез 2-аміно-1,3-оксазолів, що містять у четвертому положенні циклу арильні замісники.

Предмет дослідження: особливості синтезу 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.

Мета роботи полягає у дослідженні методів синтезу 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів і виявленні оптимальних умов їх отримання.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати на основі аналізу даних інформаційних джерел шляхи отримання похідних оксазолів та їх властивості.
2. Проаналізувати сучасні підходи, щодо препаративних методів синтезу 2-аміно-1,3-оксазолів.
3. Здійснити синтез 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів та виявити оптимальні умови для їх утворення.

Методи дослідження: органічний синтез, метод ядерного магнітного резонансу, хромато-мас-аналіз, метод рідинної хроматографії, рентгеноструктурний аналіз.

РОЗДІЛ 1

МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ОКСАЗОЛІВ

Ядро оксазолу є розповсюдженим фрагментом широкого класу гетероциклічних ароматичних органічних сполук. Оксазол належить до азолів, які містять атоми Оксигену та Нітрогену, поділяються на 1,2- та 1,3-аналоги. Оксазоли є ароматичними сполуками, хоча ароматичність є менш вираженою, ніж у їхніх аналогів, зокрема, тiazолів. Оксазол сам по собі є слабкою основою [1].

Через різноманітність профілів терапевтичної дії оксазоліпохідних хімічний синтез оксазолу та його похідних став ключовим завданням і привернув велику увагу сучасних фармакологів та хіміків у всьому світі.

1.1. Загальні методи синтезу 1,3-оксазолів.

Синтез Робінсона-Габрієля базується на циклізації α -ациламінокарбонільних сполук за участі сильних неорганічних кислот у якості каталізатора процесу. Як наслідок, у ході перетворення відбувається циклізація з виділенням похідних 1,3-оксазолу **1.3**. Слід відмітити, що ця реакція аналогічна циклодегідратації 1,4-дикарбонільних сполук, у результаті якої утворюється фуран [2] (Схема 1).

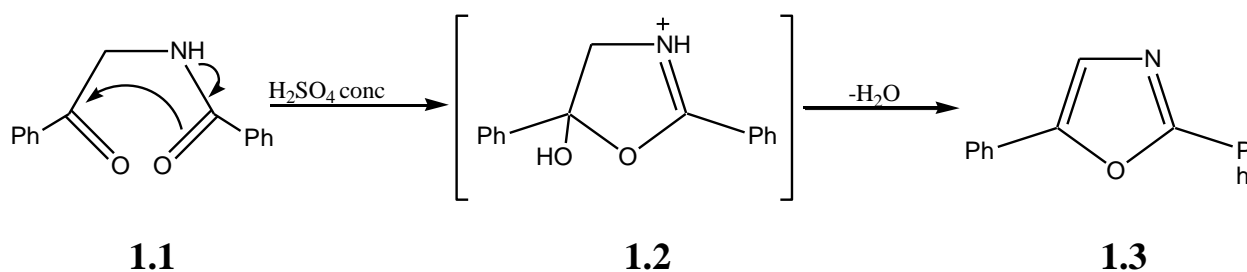


Схема 1

Синтез Фішера - це метод синтезу оксазолів із заміщених ціаногідринів і альдегідів у присутності безводного хлороводню [4].

Сам ціангідрин є похідним від окремого альдегіду. У синтезі оксазолу, ціаногідрин альдегіду та інша молекула альдегіду, як правило, присутні в еквімолярних кількостях [4].

Згідно механізму синтезу Фішера, реакція відбувається при розчиненні реагентів у безводному диетиловому етері і пропусканні крізь розчин безводного газоподібного хлористого водню [4].

Як правило, для синтезу використовуються ароматичні сполуки, але є випадки, коли можуть використовуватись і аліфатичні.

Першим етапом є додавання газоподібного хлороводню до ціаногідрину **1.4**. Далі утворений імідоїлхлорид **1.5** вступає в реакцію з альдегідом **1.6**. Наступною стадією є атака S_N2 з подальшим виділенням води та утворенням хлороксазолінової проміжної сполуки **1.7**. Після чого йде таутомеризація протона α -кільця та відщеплення молекули HCl з утворенням 2,5-диарилוקсазолу **1.10** (Схема 2) [5].

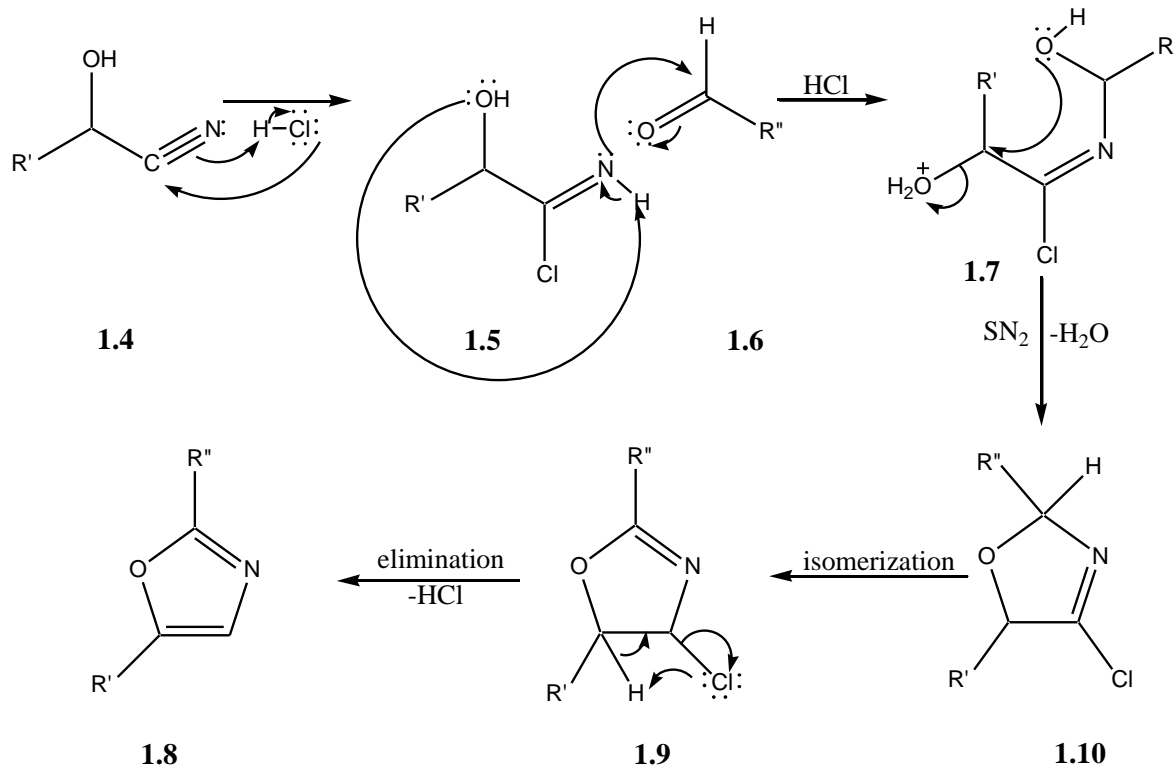


Схема 2

Таким чином, існує можливість отримання 2,5-дизаміщених оксазолів.

1.2. Сучасні методи синтезу похідних 1,3-оксазолу.

На сьогоднішній день розроблено багато цікавих методик синтезу оксазолів, серед яких - реакція Ван Левсена [6], реакція Корнфорта [7], реакція Фішера [8], реакція Дойля [9], реакція Дейкіна-Веста [10], а також реакція Робінсона-Габріеля [11]. Серед цих синтетичних стратегій добре відомо, що синтез оксазолів за методом Ван Левсена на основі тозилметилізоціаніду (TosMIC) є одним з найбільш зручних для отримання молекул на основі оксазолів, завдяки своїм перевагам. Варто відмітити такі особливості як простота проведення, доступність реагентів та широкий спектр субстратів, і саме тому він швидко розвивався протягом останніх десятиліть.

TosMIC - це специфічна сполука, яка здатна вступати в реакції алкілування, і у той же час є можливість заміщення протонів метиленового угруповання. Сульфонова група не тільки підвищує кислотність α -протонів, але також є хорошою групою відщеплення [4]. Крім того, TosMIC має унікальні властивості ізоціанідного фрагменту, в якому процес окиснення атома Карбону є рушійною силою для багатьох реакцій [13].

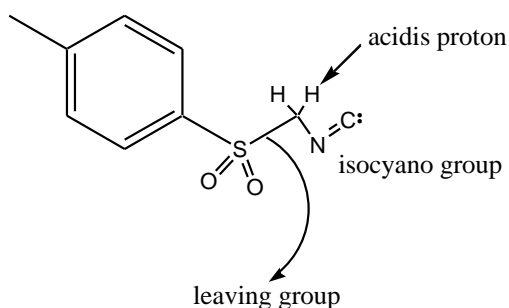


Рис 1.1

Наприклад, TosMIC може бути використаний у якості донора угруповання C-N≡C для синтезу різних гетероциклів, таких як оксазоли

(синтез оксазолу Ван-Люзена), також для синтезу імідазолів (синтез імідазолу Ван-Люзена), піролів, 1,2,4-триазолів та інших систем [13].

Перетворення кетонів у гомологічні нітрили також можна формально описати як "відновну нітриляцію", оскільки після додавання TosMIC до кетону отримана α -гідроксильна група внутрішньомолекулярно приєднується до атома Карбону залишку ізонітрилу. При цьому атом Карбону в ізоціанідній групі під час реакції окислюється і, як наслідок, відбувається замикання циклу 1,3-оксазолу (Схема 3) [14].

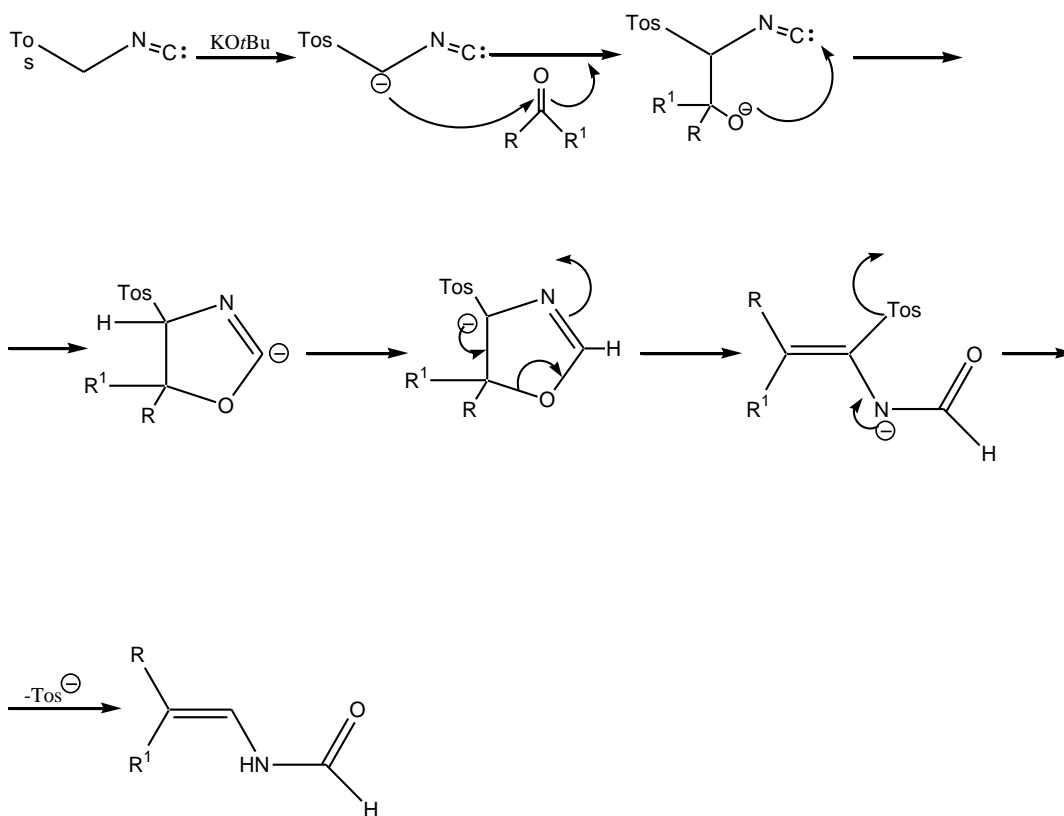


Схема 3

При утворенні нітрилу депротонована форма спирту у вигляді енолят-аніону, що додається до реакційної суміші, відіграє вирішальну роль нуклеофіла у руйнуванні кетіміну (Схема 4) [14].

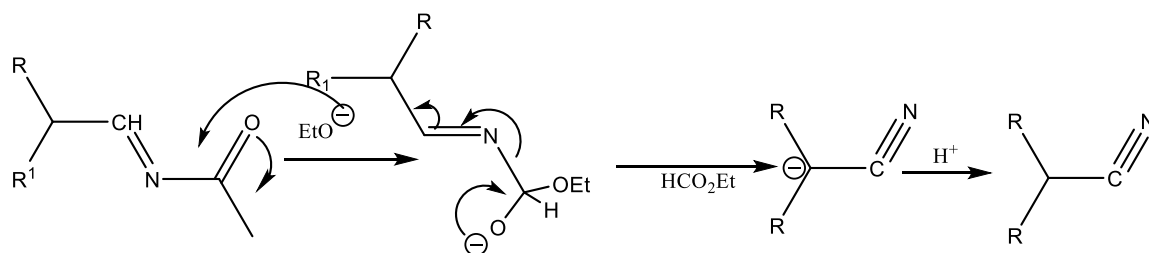


Схема 4

Хоча реакція все одно призводить до утворення нітрilів, без додавання первинного спирту, процес значно прискорюється в присутності MeOH або EtOH. На жаль, використання надлишку первинного алкілового спирту також сприяє утворенню 4-алкокси-2-оксазоліну, так що кількість первинного спирту має бути розумно контрольованою - зазвичай в межах 1-2 еквівалентів [14] (Схема 5).

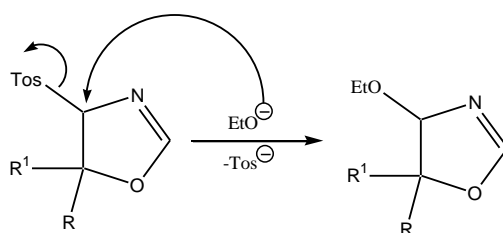


Схема 5

У 2007 році Кота та його колеги повідомили, що як C_2 -симетричні, так і C_3 -симетричні похідні оксазолу були синтезовані за допомогою поетапного перехресного приєднання Сузукі-Міяура та синтезу за Ван Левсенем. У цьому процесі вихідні building blocks біс- і трикарбоксальдегідів можна було одержати за допомогою реакції перехресного приєднання Сузукі-Міяура до відповідних реагентів арилборної кислоти. Потім альдегіди додатково обробляли TosMIC **1.11** у присутності K_2CO_3 в киплячому метанолі для отримання відповідних похідних оксазолу. Широкий спектр продуктів авторам вдалося синтезувати завдяки зміні положення та кількості альдегідних груп. Зокрема, коли похідні триальдегіду **1.12** обробляли TosMIC

у типових умовах реакції, утворювалися відповідні C_3 -симетричні похідні оксазолу **1.13** (схема 6, шлях А). Після підтвердження структури сполуки **1.13** були отримали інші C_3 - і C_2 -симетричні похідні оксазолу **1.15** (Схема 6, шлях В) і сполуки **1.17** тим же методом зміни субстратів **1.14** і **1.16**, відповідно (Схема 6, шлях С) [15].

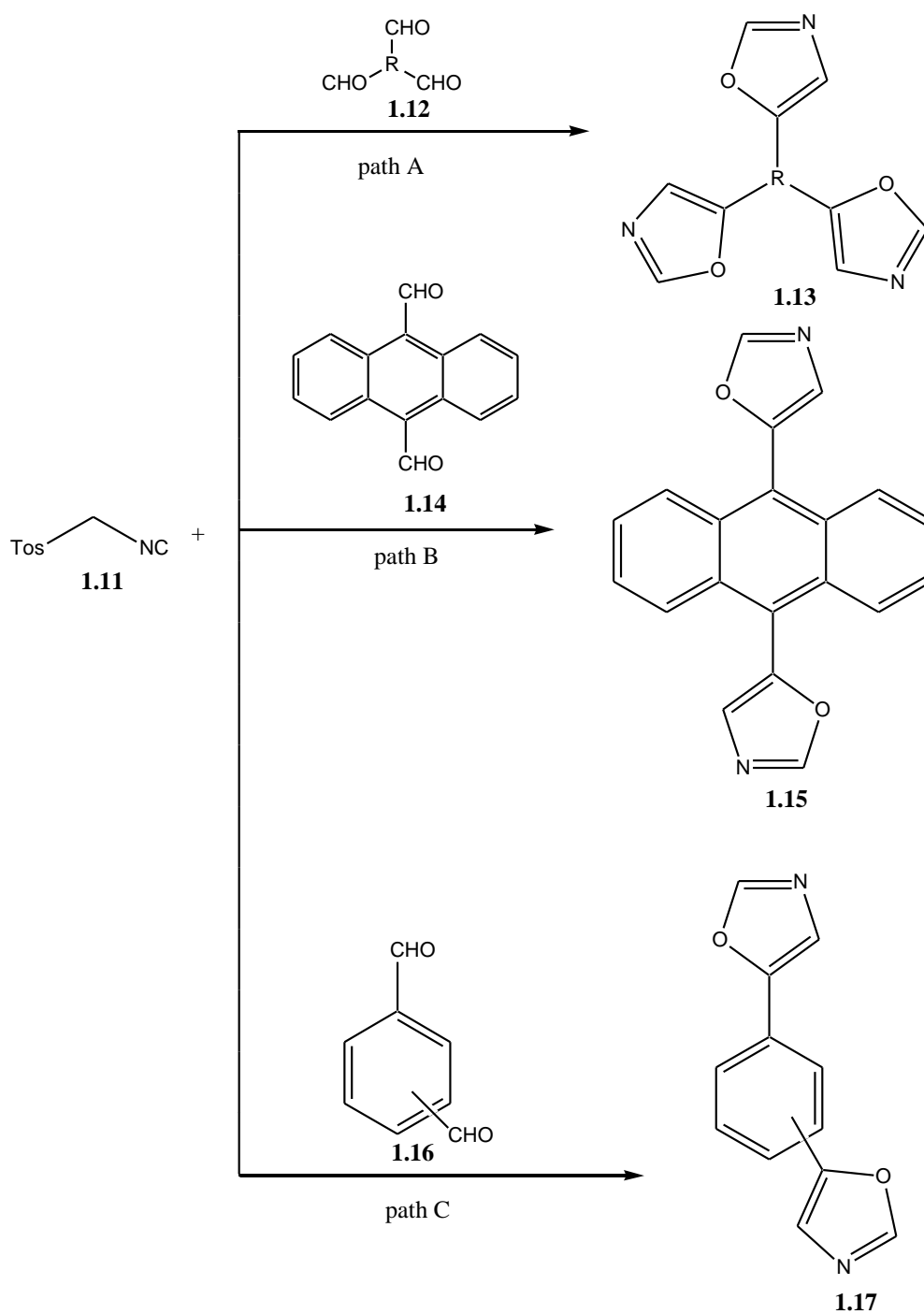


Схема 6

У 2011 році Хамон та його співробітники застосували конвергентний процес, заснований на перехресному сполученні похідних 2,6-біс(оксазол-5-іл)піридину **1.19** та 2-бромопіридину **1.20** через подвійну активацію С-Н оксазольних кілець для синтезу олігогетероарилів. Як показано на схемі 7, прекурсор **1.19** був отриманий в умовах синтезу оксазолів за Ван-Лейзенем з використанням TosMIC **1.11** і піридин-2,6-дикарбальдегіду **1.18** як вихідної речовини.

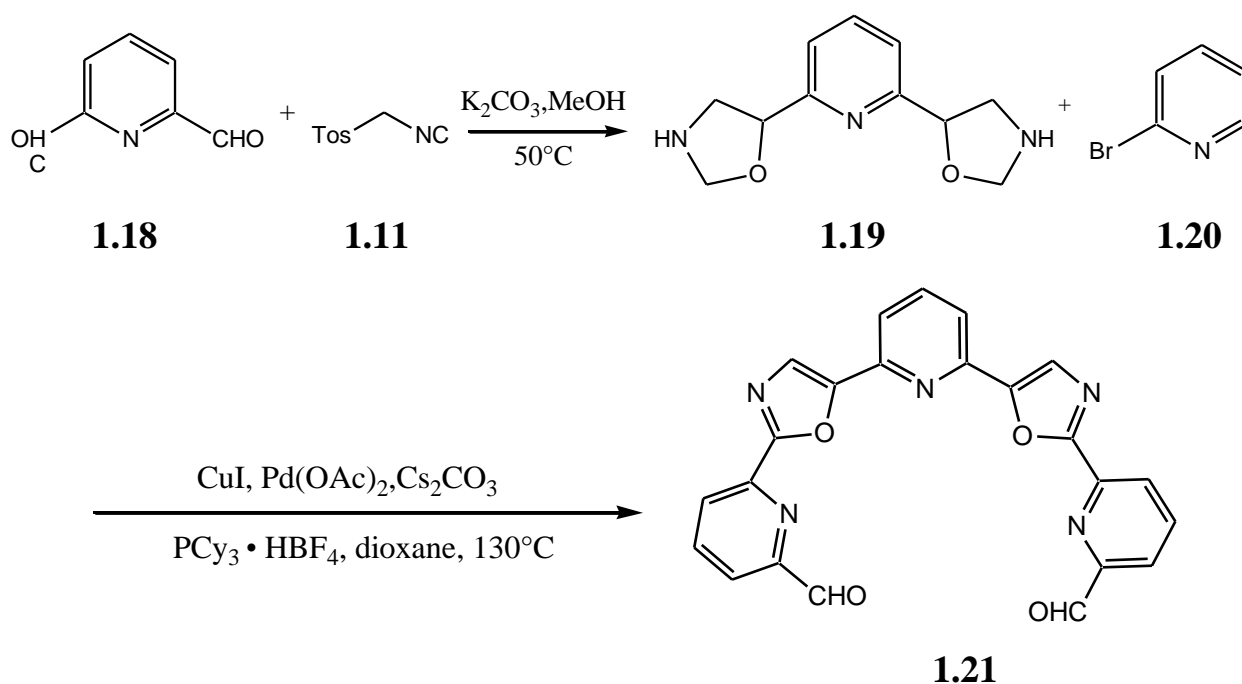


Схема 7

За певних умов Pd каталізував сполучення оксазолу **1.19** і 2-бромопіридину **1.20** з утворенням пентагетероарилу ВОхаРу **1.21** з виходом 45%. Для однозначного отримання ТОхаРу **1.22** було розроблено ще один новий варіант, в якому кінцеві оксазольні фрагменти синтезували з відповідного пентациклічного бісформільного інтермедіату **1.21** (Схема 8). Ключовим етапом синтезу ТОхаРу **1.22** був класичний синтез оксазолу за Ван-Лейзенем між альдегідом **1.18** і TosMIC **1.11**, який дає цільовий ліганд ТОхаРу **1.22** з виходом 50%. У цьому випадку варто відзначити, що ліганд ТОхаРу **1.22** має безпрецедентну поведінку зв'язування з квадруплексами, що

демонструє хороший потенціал для подальшого застосування у створенні препаратів для лікування онкозахворювань [16].

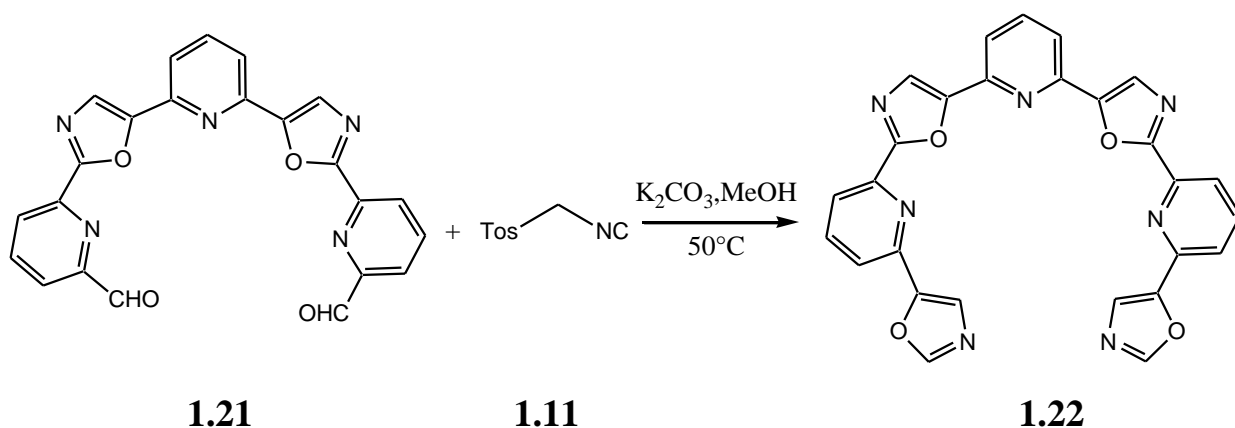


Схема 8

У 2015 році група Георгіадіса повідомила про новий синтетичний шлях, який містить лише сім стадій, для синтезу специфічної "пропелероподібної" архітектури піридиллоксазолу з чергуванням піридинів та оксазольних кілець. Цей метод використовує реакцію Ван Левсена для побудови оксазольних фрагментів з альдегідів як вихідних матеріалів, дві реакції перехресного приєднання, каталізовані Pd(II)/Cu(I), включаючи C-H-активацію оксазолів для побудови C-C зв'язків між бромопіридиновими проміжними сполуками та похідними оксазолу.

Як показано на схемі 8, 1,3-диполярне циклоприєднання було проведено по двох кетонних фрагментах проміжного **1.23** за допомогою реагенту TosMIC **1.11** за наявності K_2CO_3 як основи в метанолі, що дозволило ефективно перетворити інтермедіат **1.23** у цільову трис-оксазольну систему **1.24** [17].

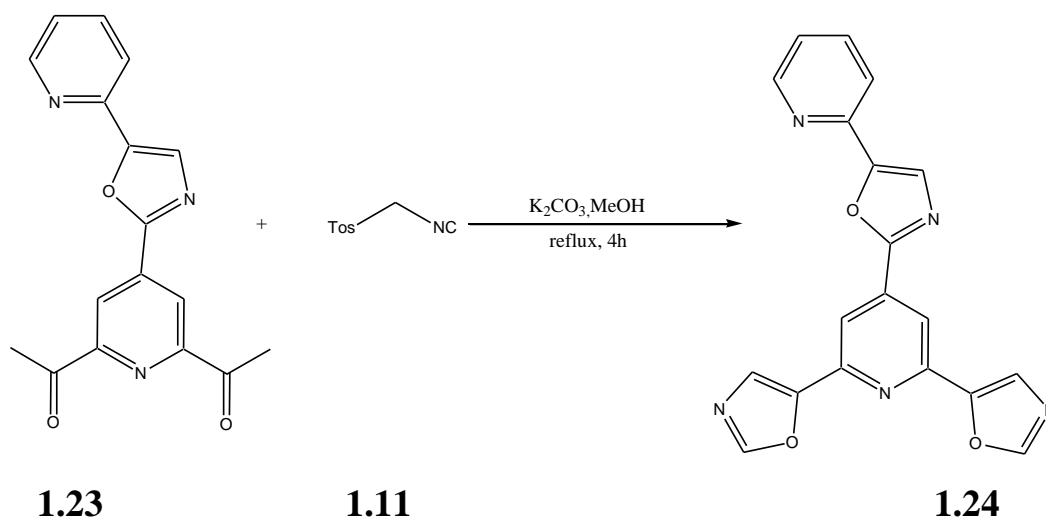


Схема 9

У 2018 році Лаалі повідомив про простий синтез похідних оксазолів з кількома С5-заміщеними похідними **1.26**, **1.27** та **1.28**. Ці продукти були отримані з оксазолних проміжних сполук за допомогою реакції Ван Лейзена з наступними послідовними реакціями приєднання Ван Лейзена-Сузукі, Ван Лейзена-Хека та Ван Лейзена-Соногаширі, відповідно. Цей метод вирізняється використанням іонних комплексів імідазолію (імідазолію-ІЛ) та імідазолію з додаванням піперидину [РАІМ][NTf₂] як специфічної основи для досягнення поставленої мети. Ця реакція може успішно протікати з легкодоступними альдегідами **1.25** і TosMIC **1.11** в одну стадію з високими виходами (Схема 10) [18].

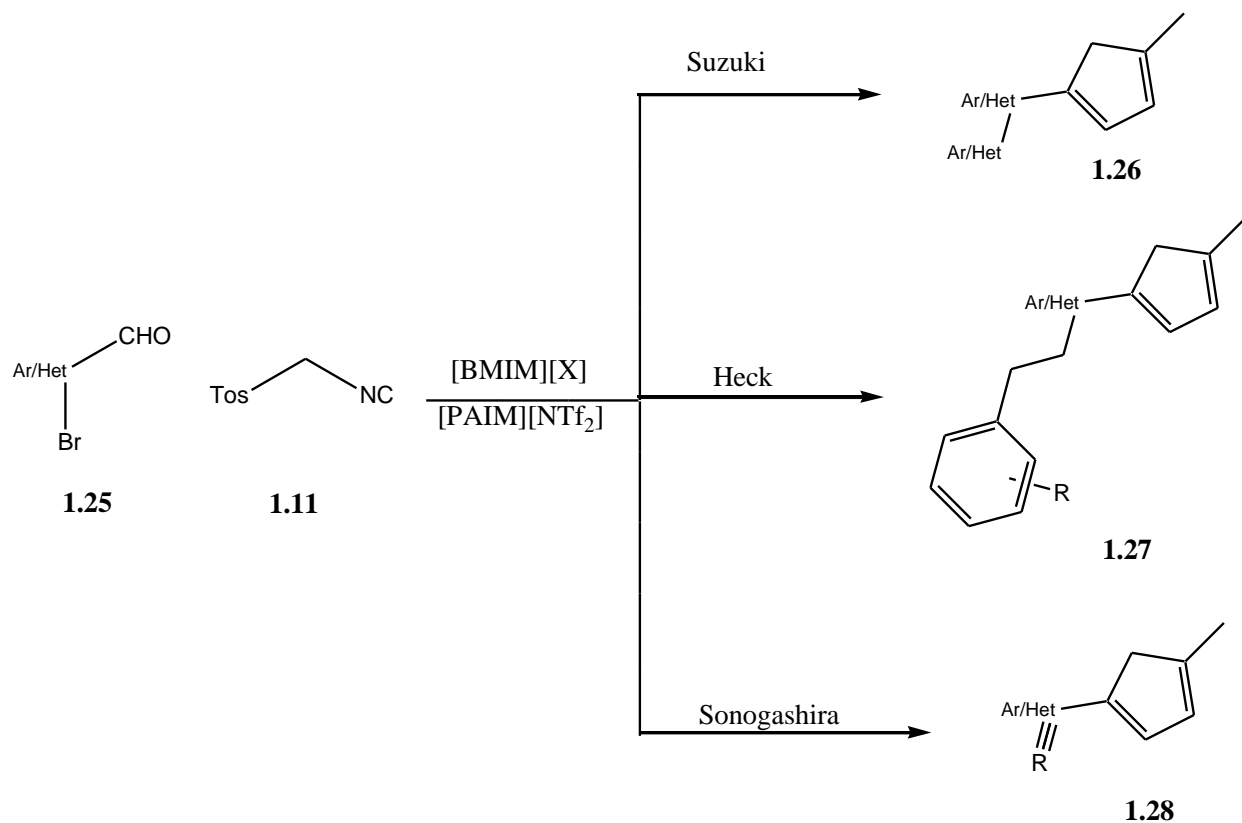


Схема 10

У 2019 році Лешель із співробітниками виявили нову оксазолну функціоналізацію похідних піримідину. У своєму дослідженні вони виявили, що синтез альдегіду **1.29** за Ван Левсеном з TosMIC **1.11** може відбуватися з високим виходом оксазолу **1.30** в системі K_2CO_3 - метанол. Синтез нового похідного піримідину **1.30**, що містить три різні гетероциклічні замісники, став безпрецедентним препаративним методом, що вказує на гнучкість і застосування цієї реакції для побудови багатозаміщених складних молекул. (Схема 11) [19].

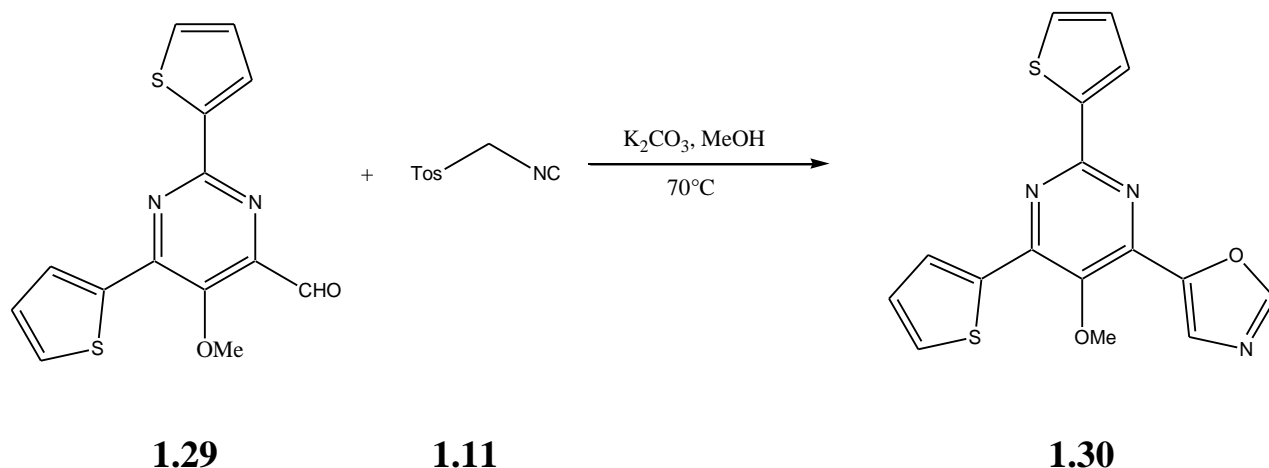


Схема 11

У 2019 році Ясаєї та його колеги описали синтез 5-(2-хлорохінолін-3-іл)оксазолу **1.32**. Синтез відбувався за методом Ван Леузена між 2-хлорохінолін-3-карбальдегідами **1.31** і TosMIC **1.11**. Проміжний продукт оксазолу ефективно піддавали процесу амідування ізоціанідами, каталізованому Pd, з утворенням 3-(оксазол-5-іл)хінолін-2-карбоксамідів. Як показано на схемі 12, піддаючи 2-хлорохінолін-3-карбальдегід **1.31** і TosMIC **1.11** реакції Ван Лейзена, можна отримати 5-(2-тозилхінолін-3-іл)оксазол **1.32** з виходом 83% протягом 8 годин (схема 12) [20].

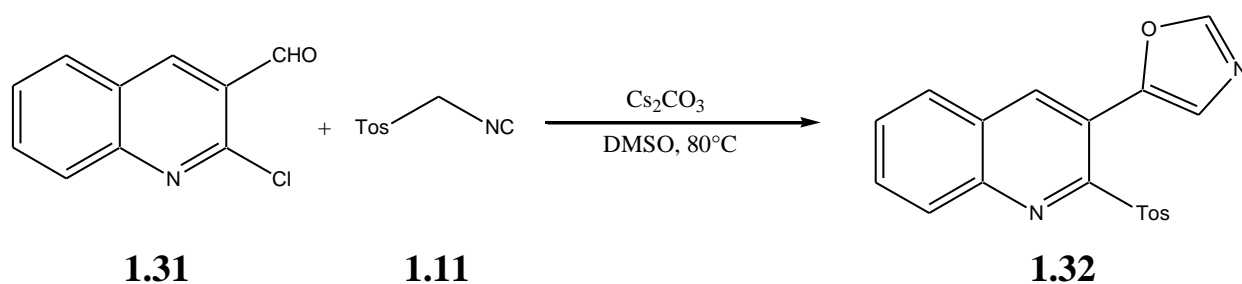


Схема 12

Реакція Ван-Лейзена дозволяє перетворювати кетони **1.33** в нітрили з одним додатковим атомом Карбону **1.34** в одну стадію з використанням тозилметил ізоціаніду (TosMIC) **1.11** як синтона (Схема 13) [21].

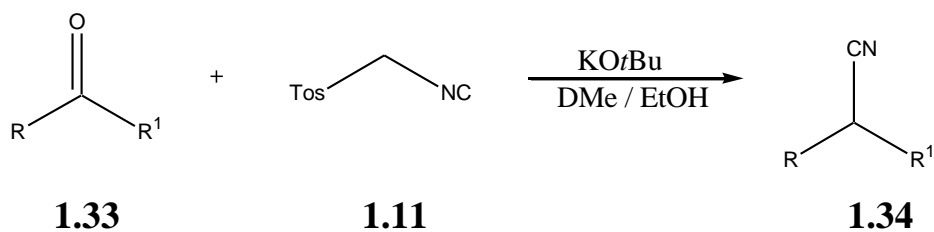


Схема 13

1.3. Синтез ізоксазолів (1,2-оксазолів).

Одним із продуктивних методів отримання 1,2-оксазолів є варіант, що включає циклоізомеризацію α,β -ацетиленових оксимів **1.35**, за участі AuCl_3 в якості ефективного каталізатора. Такий шлях призводить до виділення заміщених ізоксазолів **1.36** з дуже хорошими виходами.

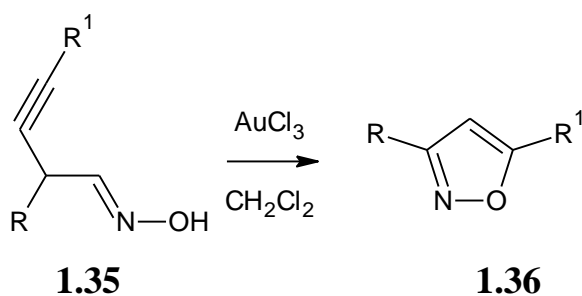


Схема 14

Реакція відбувається в хлористому метилені, що дозволило авторам публікації виділяти кінцеві продукти фактично не забруднені побічними продуктами перетворення та залишків каталізатора і неорганіки (Схема 14) [22].

Взаємодія 1,3-біс(гет)арилмонотіо-1,3-дикетонів **1.36** з натрій азидом забезпечує високі виходи 3,5-біс(гет)арилізоксазолів **1.37** при кімнатній температурі в присутності ІВХ як каталізатора. Дана схема перетворення науковцями застосована до широкого кола субстратів і дозволяє отримувати важкодоступні 1,2-оксазоли. Реакція β -кетодитіоетерів з натрій азидом дає β -кетонітрили з хорошими виходами (Схема 15) [23].

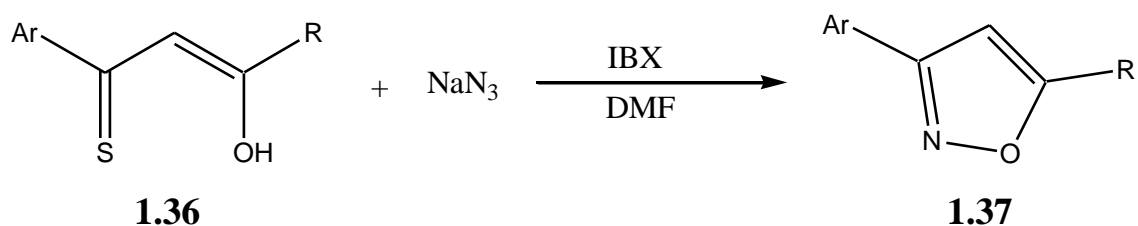


Схема 15

Цікавим варіантом багатоступеневого процесу отримання 1,2-оксазолів є взаємодія алкінів, що містять кінцевий потрійний зв'язок, з різними карбонілами.

На першій стадії відбувається реакція з *n*-BuLi за участю альдегідів з утворенням β -кетоненасичених ациклических сполук. Подальша обробка проміжних сполук гідразинами або гідроксиламіном дає відповідні 3,5-дизаміщені піразоли або ізоксазоли з хорошими виходами. Треба зазначити, що представлене перетворення відбувається з високою регіоселективністю (Схема 16) [24].

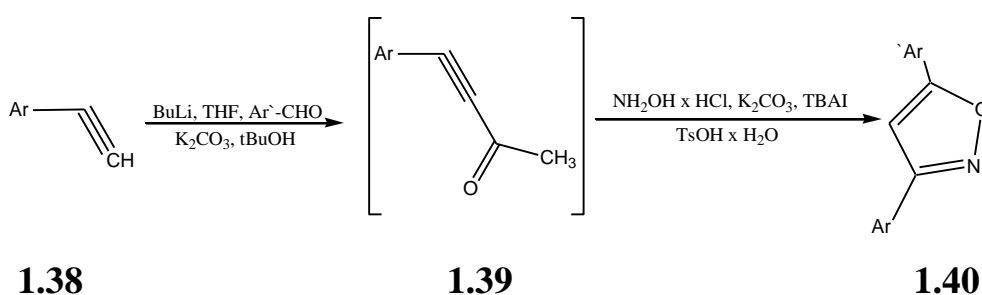


Схема 16

М'яке каталізоване паладієм каскадне анелювання етерів алкінілоксиму алілгалогенідами забезпечує функціоналізовані ізоксазоли **1.43** з хорошою сумісністю функціональних груп і зручною препаративною формою проведення синтезу (Схема 17) [25].

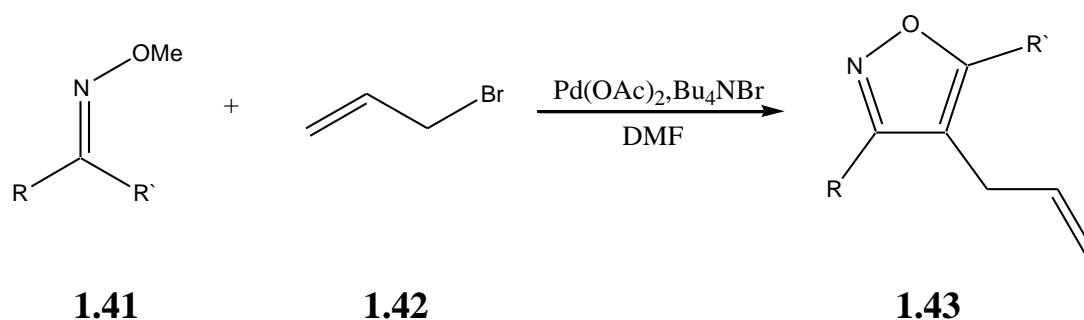


Схема 17

Одним із новітніх методів побудови ядра 1,2-оксазолу можуть вважатися реакції [3+2]-циклоприсоединення альдегідів і N-гідроксимідоїлхлоридів у присутності триетиламіну. Дане перетворення ініціюється проміжним енаміном і, як результат, утворюються 3,4,5-тризаміщені 5-(піролідиніл)-4,5-дигідроізоксазоли.

Подальше окиснення проміжних циклоадуктів яскраво демонструє високопродуктивний, регіоспецифічний шлях синтезу 3,4-дизаміщених ізоксазолів (Схема 18) [26].

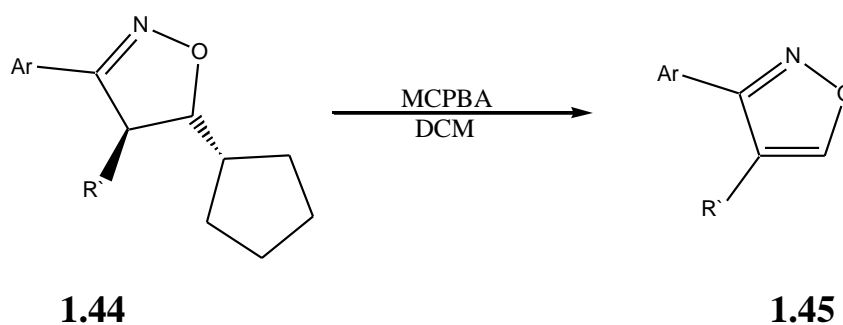


Схема 18

1.4. Синтез амінооксазолів.

Одним із варіантів отримання оксазолів є реакції ацилоїнів з реагентами, що містять у своєму складі нітрильний фрагмент або його аналоги. Оксазолне кільце утворюється не тільки при використанні

ароматичних і аліфатичних ацилоїнів (α -кетоспиртів), а й при застосуванні реагентів, що дають ацилоїни в процесі синтезу (схема 19).

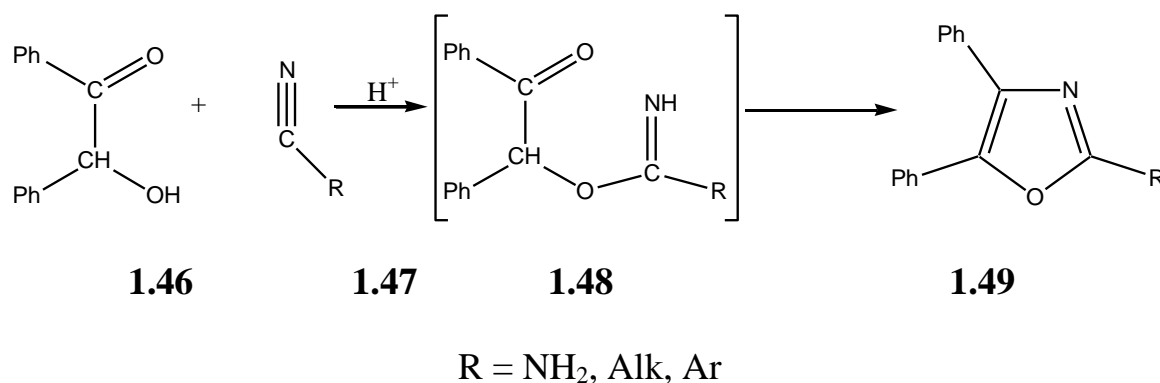


Схема 19

Реакція відбувається за участю соляної кислоти, у якості нітрильного компонента автори публікацій найчастіше використовували наступні похідні: ціаноамід, ціаноаміди натрію та кальцію, *n*-амінофенілсульфонілціаноамід, N-алкіл(арил)ціаноаміди (Схема 20) [27-31].

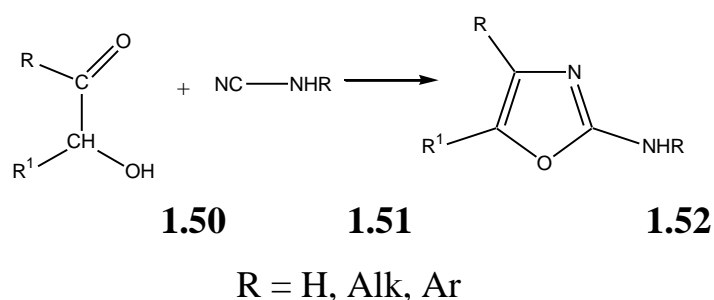


Схема 20

Таким чином є можливість широкого застосування даного методу для отримання 2-аміно-1,3-оксазолів.

Гомпер і Крістман описали конденсацію галогенокетонів із сечовиною, N-монозаміщеними та N,N-дизаміщеними сечовинами. Взаємодія з більш високими виходами відбувається в диметилформаміді (ДМФА), що призводить до відповідних 2-амінооксазолів (Схема 21) [32;33]. Хоча у

більшості випадків кінцеві продукти забруднені маслами та важко піддаються очистці.

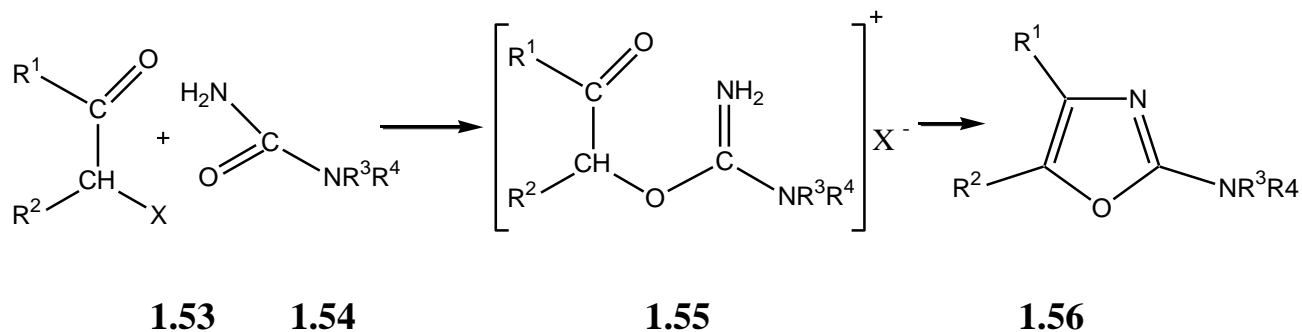


Схема 21

Також можливий синтез амінооксазолів шляхом нагрівання естерів відповідних бромкетоглутарових кислот із сечовиною в етанолі (Схема 22, 23) [34;35].

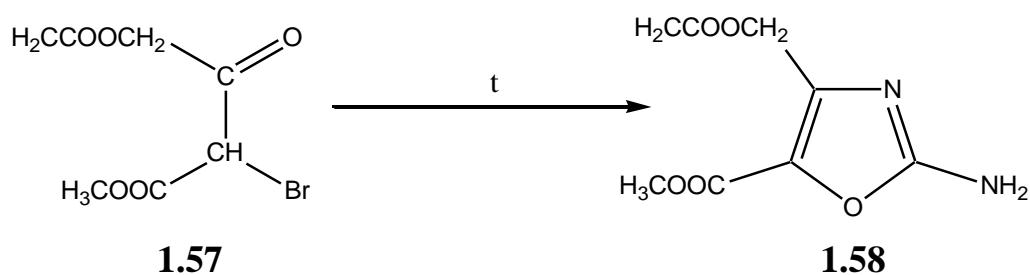


Схема 22

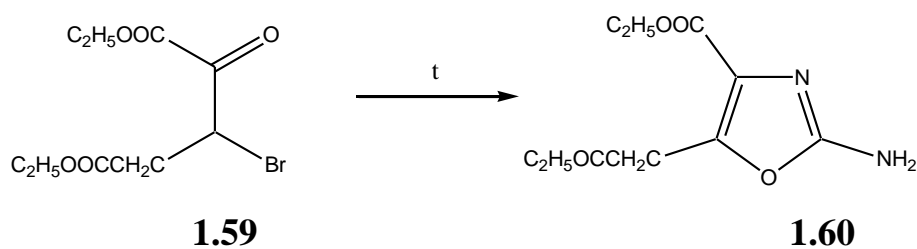


Схема 23

Слід відмітити, що зазначені перетворення з утворенням похідних дикарбонових кислот відбуваються значно швидше і з більш високими виходами на відміну від алкіл або арилгалогенкетонів.

1.5. Синтез анельованих оксазолів

Заміщені *o*-амінобензонітрили гладко реагують з гідрогеназидною кислотою, яка генерується безпосередньо в реакційній суміші. Внаслідок цієї взаємодії утворюються 2-амінобензоксазоли **1.62**.

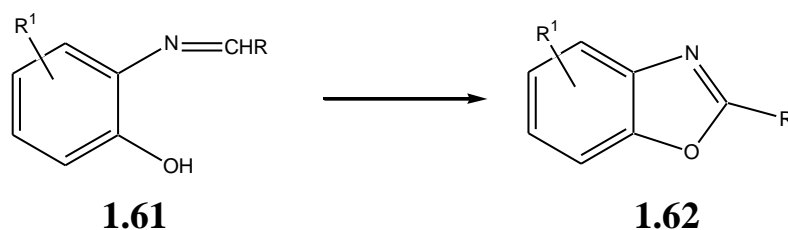


Схема 24

Реакція відбувається в хлороформі при додаванні натрій азиду за наявності концентрованої сірчаної кислоти (Схема 24) [36].

РОЗДІЛ 2

ВЛАСТИВОСТІ ОКСАЗОЛІВ

2.1. Хімічні властивості оксазолів.

5-Фенілзаміщений 1,3-оксазол **2.1** гладко нітрується в *n*-положення бензенового кільця за участю концентрованої сульфатної кислоти з виходом 64% (Схема 25) [37].

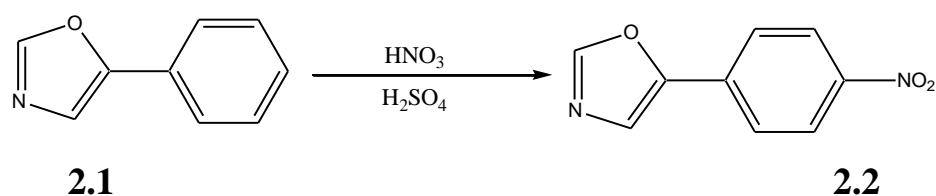


Схема 25

Оксазоли, які мають в другому положенні замісники, котрі легко відщеплюються, зокрема, галогени - реагують с нуклеофілами з утворенням продуктів заміщення по другому положенню оксазолів (Схема 26) [38].

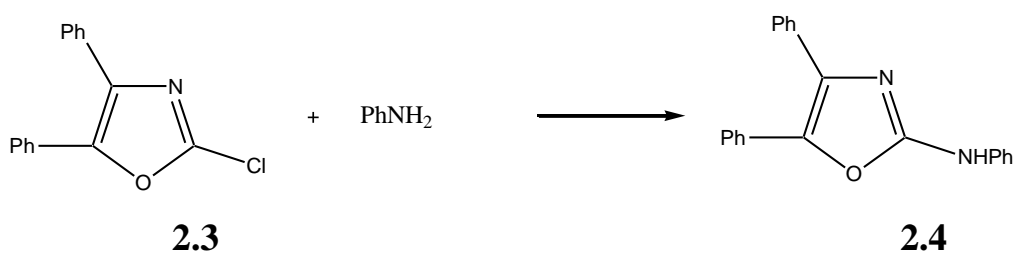


Схема 26

Одним з таких прикладів є заміщення атома хлору залишком аніліну.

Також заміщені оксазоли можна розглядати у якості аналогів заміщених дієнів і тому вони здатні вступати в реакцію з дієнофілами (конденсація оксазолів за реакцією Дільса-Альдера) [38]. Реакція

5-алкоксиоксазолів **2.5** з дієнофілами **2.6** ілюструє відповідний шлях для отримання заміщених 3-гідроксипіридинів **1.47**. (Схема 27).

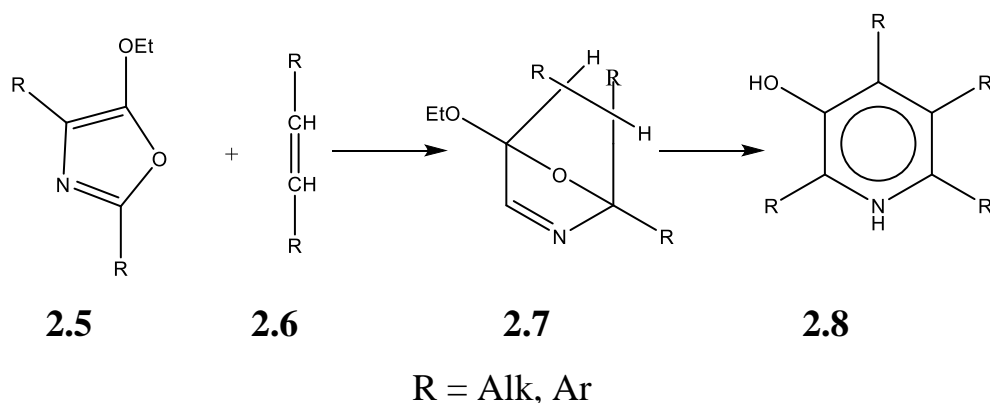


Схема 27

У деяких випадках при взаємодії оксазолів з алкенами утворюються похідні, що містять екзоциклічний подвійний зв'язок. Так, наприклад, подвійний зв'язок C=N-аддуктів, що утворюється при взаємодії етил-5-етокси-4-оксазолацетату **2.9** з дієнофілами **2.6**, мігрує в положення 3-3'. Ці проміжні продукти з екзоциклічним подвійним зв'язком виявляються більш стабільними, ніж «звичайні» аддукти, завдяки кон'югації подвійного зв'язку з етоксикарбонільною групою (Схема 28).

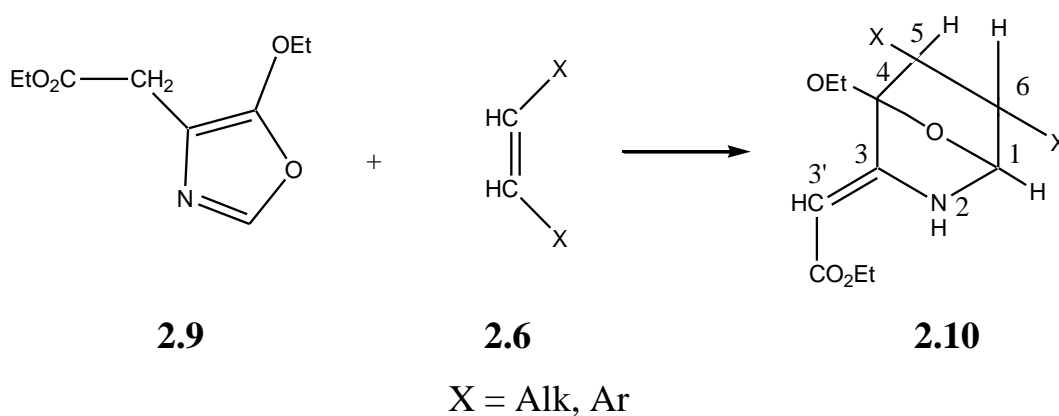


Схема 28

2.1.1. Хімічні модифікації 2-амінооксазолів.

Гідрування заміщених 2-амінооксазолів відбувається з розщепленням гетероцикла. Таким чином, гідрування естерів 5-арил-2-оксазолілкарбамінової кислоти або 5-арил-2-амінооксазолів призводить до (2-арилетил)сечовини **2.13**. Механізм гідрування, запропонований Танакою, включає утворення на проміжній стадії сечовини, що містить відповідний ненасичений фрагмент **2.12** (Схема 29) [39-41].

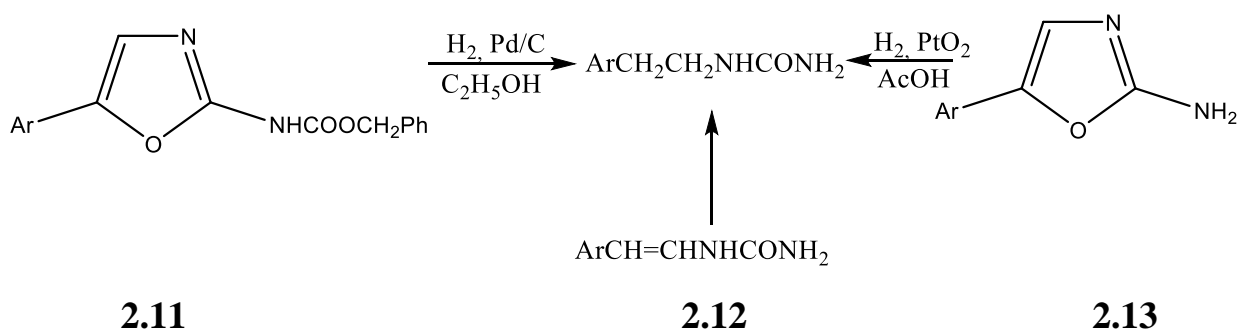


Схема 29

2-Аміноксазоли здатні вступати у взаємодію з електрофільними агентами. Зокрема, у літературних джерелах описано взаємодію з ізоціанатами та ізотіаціанатами. Таким чином авторами були синтезовані оксазоло[3,2-*a*]-*s*-триазин-5,7-діони при кип'ятінні 2-амінооксазолів з фенілізоціанатом у піридині [12] та при нагріванні 2-ацетамідооксазолів з арилізоціанатами [4]. Конденсовані диоксотетрагідропіримідини отримують у реакції Карбон диоксиду зі сполуками, здатними до аміно-імінотаутомерії. 2-Амінооксазол і 2-амінобензоксазол вступають у дане перетворення з отриманням 2,4-диоксотетрагідропіримідооксазоліну і бензоксазоліну.

Також характерними реакціями для N-нуклеофілів є ацилювання та алкілювання. Не виключенням є і 2-аміноксазоли, зокрема питання взаємодії з ацилюючими агентами досить детально вивчалось на прикладі конденсованих гетероциклів. Фізико-хімічні дослідження та спектральні дані

показують, що ацилювання заміщених 2-амінооксазолів включає лише екзоциклічний атом Нітрогену [42], у зв'язку з чим науковцями було висловлене припущення, що гіпотеза утворення 3-ацет-1,2-імінооксазолінів при ацилюванні 2-амінооксазолів з оцтовим ангідридом в оцтовій кислоті є хибною. Реакція 5-хлоро-2-амінобензоксазолу **2.14** з бензоїлхлоридом **2.15** призводить до 5-хлоро-2-бензоамідобензоксазолу **2.16** [43] (Схема 30).

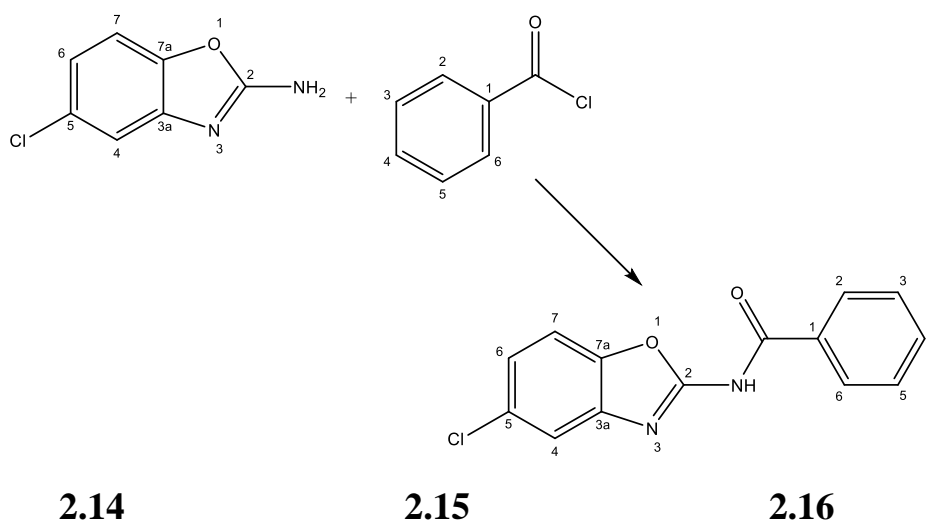
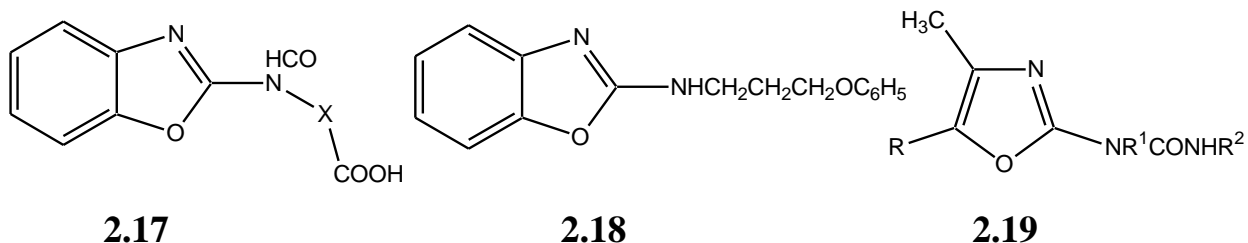


Схема 30

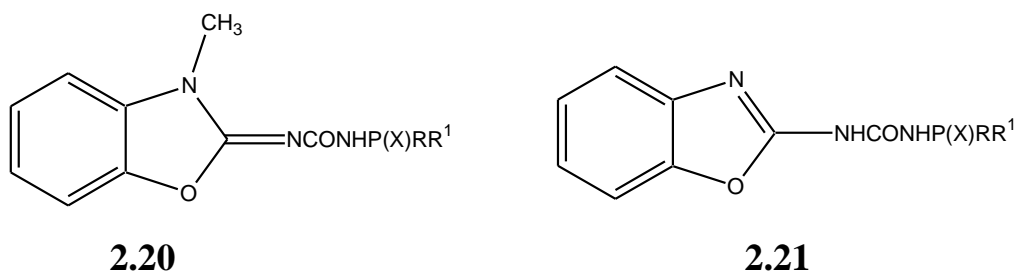
Фосфорильовані та тіофосфорильовані похідні отримані з 2-амінобензоксазолу, а також з 3-метил-2-імінобензоксазоліну [44]. Моноаміди **2.17** з 2-амінобензоксазолу та його фенілзаміщених похідних отримують при нагріванні з ангідридами дикарбонових кислот в тетрагідрофурані (ТГФ). Ацилювання 2-амінооксазоло[4,5-*b*]піридину також відбувається за аміногрупою [45].

Алкилування екзоциклічного атома Нітрогену спостерігалось в реакції 2-амінобензоксазолу з β -диетиламінопропіофеноном і призводить до β -(2-бензоксазоліламіно)пропіофенону **2.18** [46]. Нуклеофільне приєднання похідних α - та β -ненасичених кислот метилметакрилатного та акрилонітрильного типу також має місце по екзоциклічному атому Нітрогену. Реакція 4,5-дифеніл-2-аміноізоксазолу з формамідом

супроводжується виділенням 4,5-дифеніл-2-формаїдооксазолу [47,48]. Сечовини типу **2.19** отримували з 4-метил-2-бутиламінооксазолу та етилізоціанату [49].



Фосфорильовані сечовини **2.21** автори публікації отримували при кип'ятінні 2-амінобензоксазолу в реакціях з фосфорил- і тіофосфорилізоціанатів в безводних органічних розчинниках [50;51]. Фосфорильовані бензоксазолілсечовини **2.20** утворюються з виходом 80-99% із 3-метил-2-амінобензоксазоліну та відповідних ізоціанатів у бензолі за кімнатної температури [52].



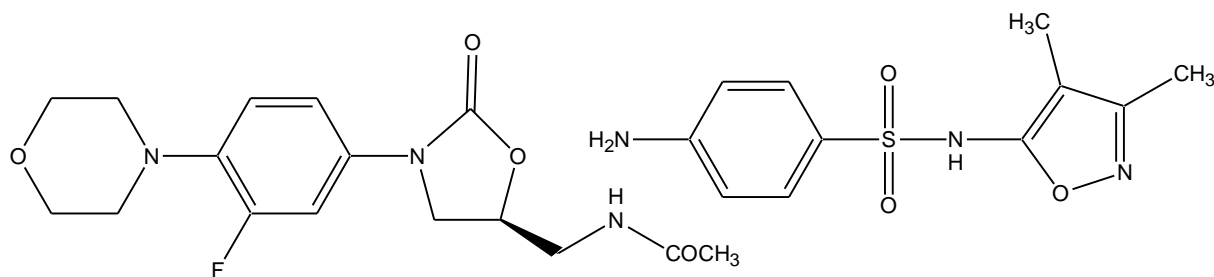
$R, R^1 = \text{CH}=\text{CH}, \text{CH}_3\text{C}=\text{CCH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2;$

$X=\text{S}, \text{O}$

2.2. Сучасні лікарські препарати, що містять оксазол.

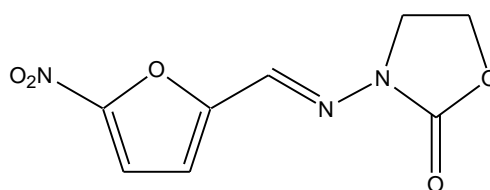
Останнім часом похідні оксазолу привертають увагу через усе зростаюче значення в медичній та фармацевтичній хімії. Сполуки на основі оксазолу мають значний потенціал застосування у медицині. Зокрема, вони можуть легко зв'язуватися з різноманітними ферментами та

рецепторами в біологічних системах і проявляти широкий спектр біологічної активності, наприклад, антибактеріальну, протигрибкову, протівірусну, протитуберкульозну, протиракову, протизапальну тощо. Велика кількість лікарських препаратів на основі оксазолу широко використовуються в медицині, варто лише згадати такі як лінезолід **2.22**, оксацилін **2.23**, сульфізоксазол **2.24**, фуразолідон **2.25**, а також толуксатон **2.26** [53].

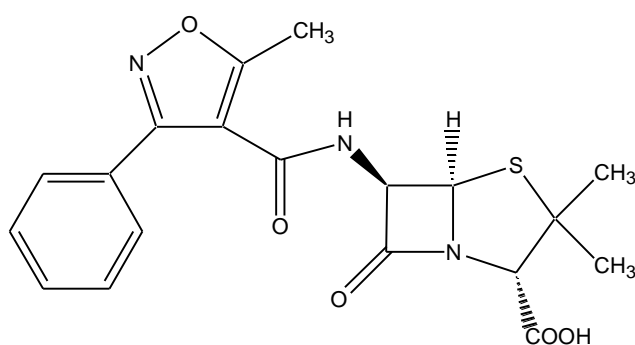


2.22

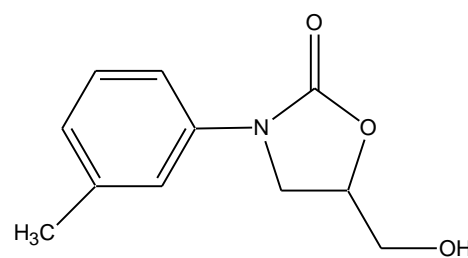
2.23



2.24



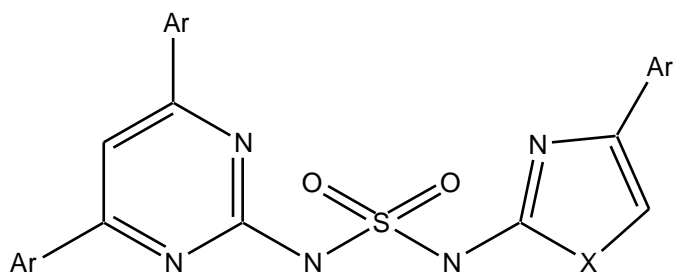
2.25



2.26

У статті [54] описується синтез сполук, які виявляють антибактеріальні властивості. За результатами досліджень встановлено, що сполуки **2.27-2.29** можуть більш інтенсивно подавляти розвиток грамположитивних бактерій, ніж грамнегативних. Усі сполуки, які вивчалися, виявляють більшу активність щодо *Vacillus subtilis*, ніж проти *Staphylococcus aureus*, серед оксазоліпіримідинів **2.27**, тіазоліпіримідинів **2.28** та імідазоліпіримідинів

2.29, сполука **2.28** показала більшу активність, ніж **2.27** і **2.29**. Присутність замісників, що є електроноакцепторними у ароматичному кільці збільшують активність сполуки. Сполуки **2.28c**, **2.28e** та **2.29e** проявили активність вище стандартного препарату Chloramphenicol проти *Bacillus subtilis*. У свою чергу, сполуки, що мають метильний замісник у ароматичному ядрі проявляють найменшу активність. Сполуки **2.27a**, **2.27b** і **2.29b** не виявили активності проти обох досліджуваних бактерій. Однак сполука **2.29** демонструє більшу активність, ніж сполука **2.27**. Більшість сполук виявляли більш високу активність щодо *Aspergillus niger*, ніж проти *Penicillium chrysogenum*, імідазоліпіримідини **2.29** виявляли більш високу активність, ніж оксазоліпіримідини **2.27** та тiazоліпіримідини **2.28**. Наявність електронноакцепторних замісників в ароматичному кільці підвищує активність. Фактично сполуки **2.28e**, **2.29c** і **2.29e** демонструють активність, більшу, ніж стандартний препарат Ketoconazole, у випробуваних концентраціях.



2.7/ 2.8/ 2.9

X = S / O / NH

Ar = a)Ph

b)4-CH₃.Ph

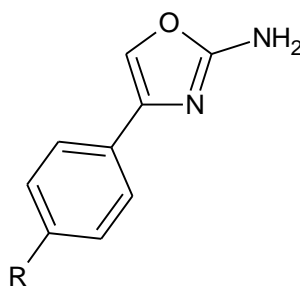
c)4-Cl.Ph

d)4-Br.Ph

e)4-NO₂.Ph

Дослідники з Італії [52] вивчали потенціал 2-аміноксазолів як нових антимікробних препаратів. Вони синтезували ряд 2-амінооксазолів і продемонстрували, що вони мають виражено активність проти широкого

спектра бактерій, включаючи *Mycobacterium tuberculosis*, збудника туберкульозу. Особливо перспективними виявилися 2-амінооксазоли, які містили ароматичні фрагменти у четвертому положенні.



R = Alk

Ці сполуки мали високу активність проти *M. tuberculosis*.

Китайські дослідники в публікації [2] вивчали вплив 2-амінооксазолів на мітохондрії. Вони виявили, що 2-амінооксазоли можуть інактивувати мітохондріальні ферменти, включаючи дихальний ланцюг, і викликати загибель клітин. Особливо ефективними виявилися 2-амінооксазоли, які містили ароматичні замісники у 4-положенні. Ці сполуки могли викликати загибель клітин у дуже низьких концентраціях. Результати вказують, що 2-амінооксазоли можуть бути потенційними агентами для лікування захворювань, пов'язаних з мітохондріями, таких як онкозахворювання і нейродегенеративні процеси.

Ці результати свідчать про те, що 2-амінооксазоли можуть бути перспективним новим класом антимікробних препаратів.

РОЗДІЛ 3

МЕТОДИ СИНТЕЗУ 2-АМІНО-4-АРИЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ

Судячи з літературних даних, останнім часом чимало уваги приділяється синтезу 2-аміно-1,3-оксазолів. Одним із популярних варіантів отримання оксазольного циклу - метод, що базується на взаємодії заміщених ароматичних альдегідів з TosMIC. У той же час, шляхи отримання вказаних гетероциклів, що містять замісники у 4-положенні ядра майже не вивчалися науковцями.

Як зазначено у попередніх розділах, за даними останніх досліджень в області фармакології та медицини, саме 4-арилзаміщені 2-амінооксазоли виявляють цілу низку перспективних властивостей. Ці факти вказують на те, що цілеспрямований процес отримання цього ряду похідних на сьогодні є важливим. І тому проведення подальших досліджень у цих напрямках можна вважати дуже актуальним.

У той же час відомо, що значна кількість сполук, які містять у своєму складі аліфатичні фрагменти показують високу біологічну активність і використовуються в медичній практиці. У багатьох випадках біологічна активність цих препаратів залежить саме від природи замісників у 4(5)-положенні п'ятичленного гетероцикла. Звичайно, досліджувані сполуки можуть бути використані у якості будівельного блоку у подальших модифікаціях, оскільки наявність аміногрупи дозволяє проектувати нові похідні, незважаючи на те, що у 2-амінооксазолах аміногрупа є досить малоактивною з хімічної точки зору.

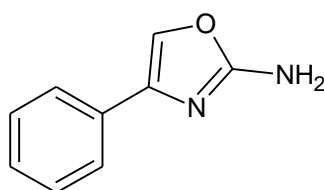
Враховуючи те, що оксазольне кільце є досить перспективним у різних прикладних аспектах, у представлений роботі нами показано результати досліджень, що стосуються можливості одержання похідних 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів. У ході виконання дипломного проекту у використанні методики

було внесено суттєві корективи, що дозволило отримати цільові продукти з більш високими виходами, а також у деяких випадках виділені сполуки не потребували додаткової очистки.

Тобто представлене дослідження може бути використане у якості джерела препаративних методик для цілеспрямованого отримання бажаних сполук.

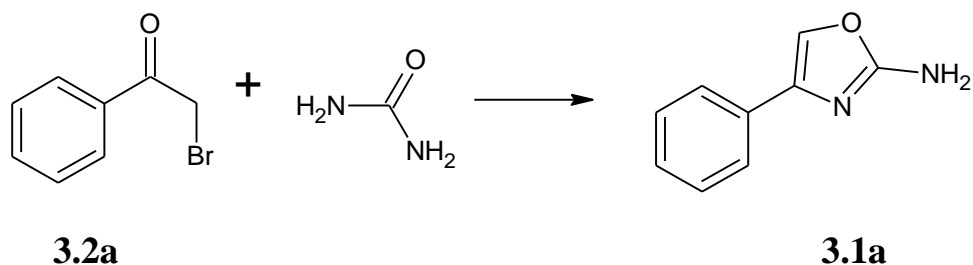
3.1. Отримання 2-аміно-4-феніл-1,3-оксазолу.

На першому етапі дослідження було поставлено завдання здійснити синтез 2-аміно-4-феніл-1,3-оксазолу **3.1a** як одного з найпопулярніших синтонів у ряду очікуваних сполук.



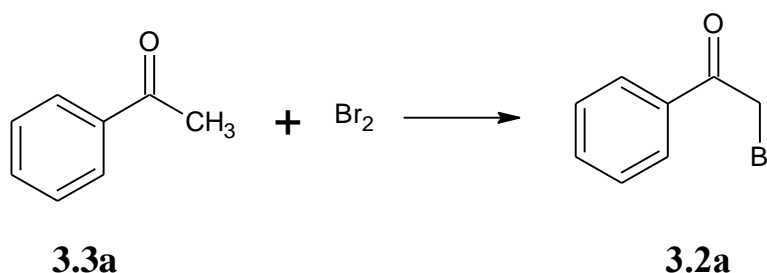
3.1a

Як було зазначено вище, в літературі представлено два основних шляхи синтезу сполуки **3.1a**. Перший варіант – це реакція сечовини з α -фенілбромокетеном.



Взаємодія між сполуками відбувається у висококиплячих розчинниках або ж утворення ключового оксазолу здійснюється шляхом сплавлення у діапазоні температур від 150°C до 200°C.

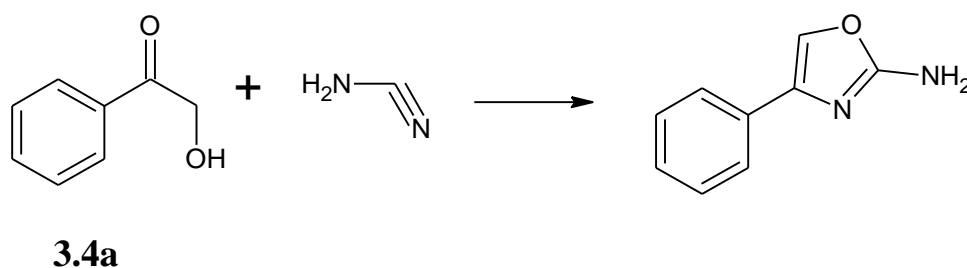
Для досягнення поставленої мети нами було синтезовано необхідний бромокетон **3.1a** шляхом взаємодії ацетофенону **3.3a** з бромом у ацетатній кислоті за кімнатної температури.



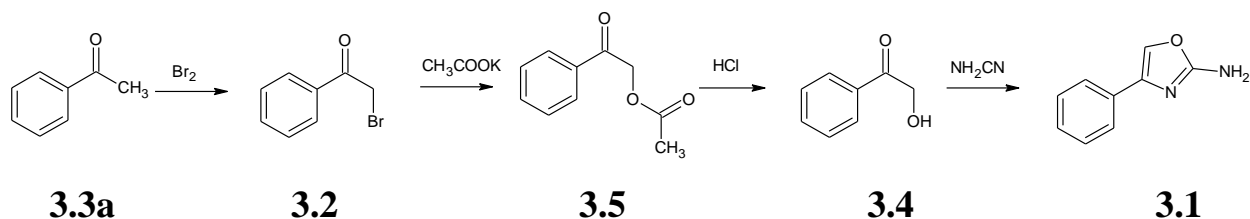
Отримана таким чином сполука **3.2a** надалі нами використовувалась у пробах отримання похідного **3.1a**. На превеликий жаль, усі варіанти отримати оксазол **3.1a** при високих температурах не супроводжувались для нас успіхами. Було виявлено, що кінцева суміш містить значну кількість смолоподібних важко розчинних субстанцій, від яких проблематично позбутися.

Крім того вміст очікуваного основного продукту **3.1a** у виділених сумішах не перевищував 10-12%.

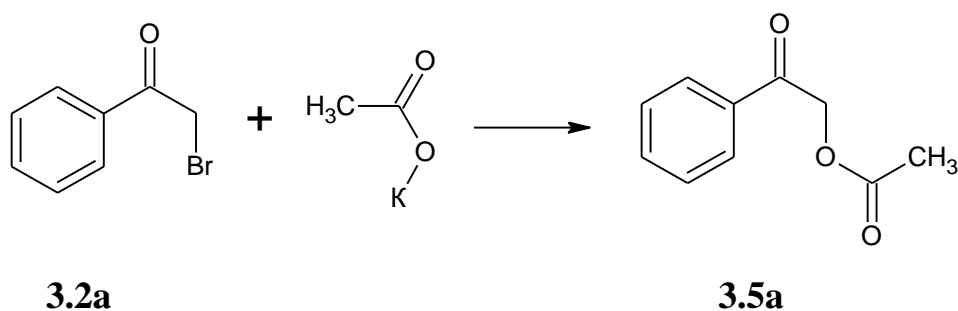
Другий варіант, що зустрічається у наукових публікаціях - взаємодія ціаноаміду з ароматичними кетоспиртами.



Саме цей підхід до синтезу нами було взято за основу. Концепція, яку було закладено в суть дослідження, полягала у апробації методу синтезу ключових 4-арил-2-амінооксазолів на основі ацетофенонів. Зокрема, ставилось завдання отримати 4-арилзаміщені амінооксазоли **3.1** на основі ацетофенонів через стадію кетоспирту **3.4**.



На другій стадії запропонованого шляху отримували естер **3.5a** через взаємодію бромкетону **3.2a** з калій ацетатом.



Реакцію проводили при нагріванні до 60°C у диметилформаміді протягом 12 годин. Продукт **3.5a** доводилось очищати шляхом дистиляції у вакуумі, вихід складав 67%.

У спектрі ПМР (рис. 3.1) наявний синглет метильної групи залишку ацетату при 2.1 м.ч., синглет при 5.3 м.ч. (метиленова група) та група сигналів в області 7.0-8.0 м.ч., що відповідає атомам Гідрогену ароматичного залишку.

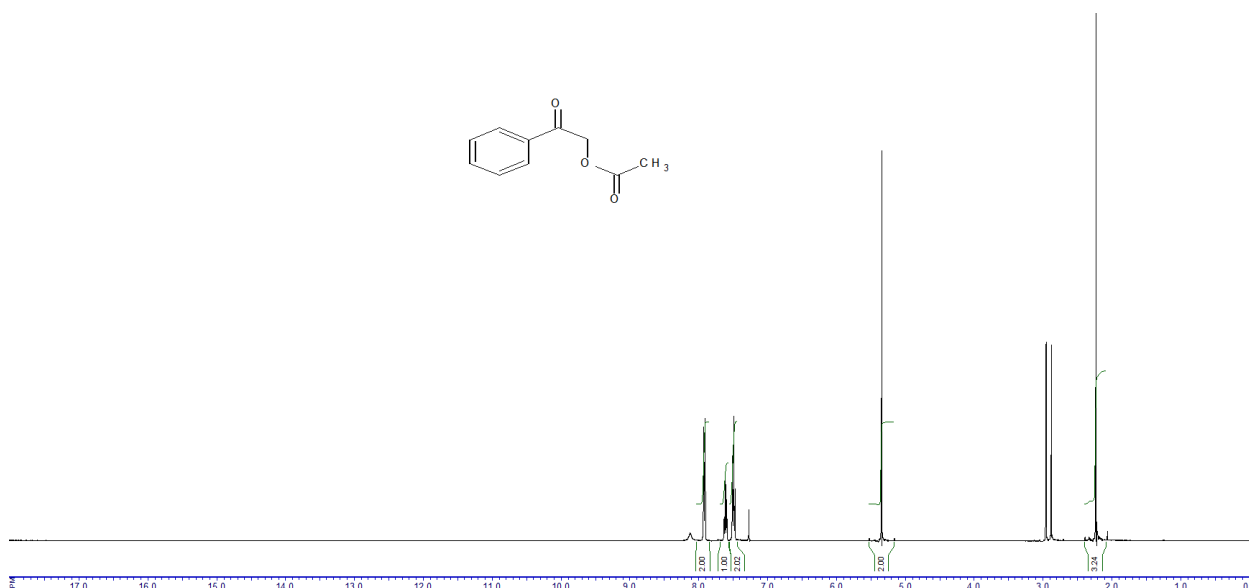
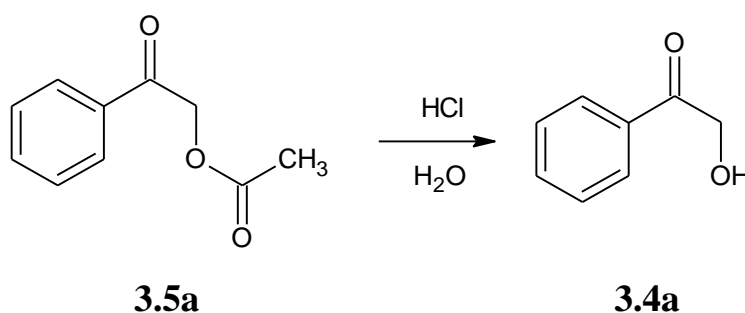


Рис. 3.1. Спектр ПМР сполуки **3.5a**.

Наступним етапом став гідроліз естеру **3.5a**. Було з'ясовано, що середовище у даному випадку є ключовим фактором, оскільки за наявності лугу утворюється багатокомпонентна суміш, з якої виділити кетоспирт **3.4a** надзвичайно важко.



Проте, при кип'ятінні ацетату **3.5a** у розведеній хлоридній кислоті реакція завершується протягом 4-6 годин і готовий продукт **3.4a** виділяється після часткового упарювання надлишку розчинника у вигляді осаду. Вихід склав 71%.

У спектрі ПМР сполуки **3.5a** мають місце сигнал метиленової групи при 4.8 м.ч., триплет при 5.1 м.ч., що відповідає атому Гідрогену гідроксогрупи.

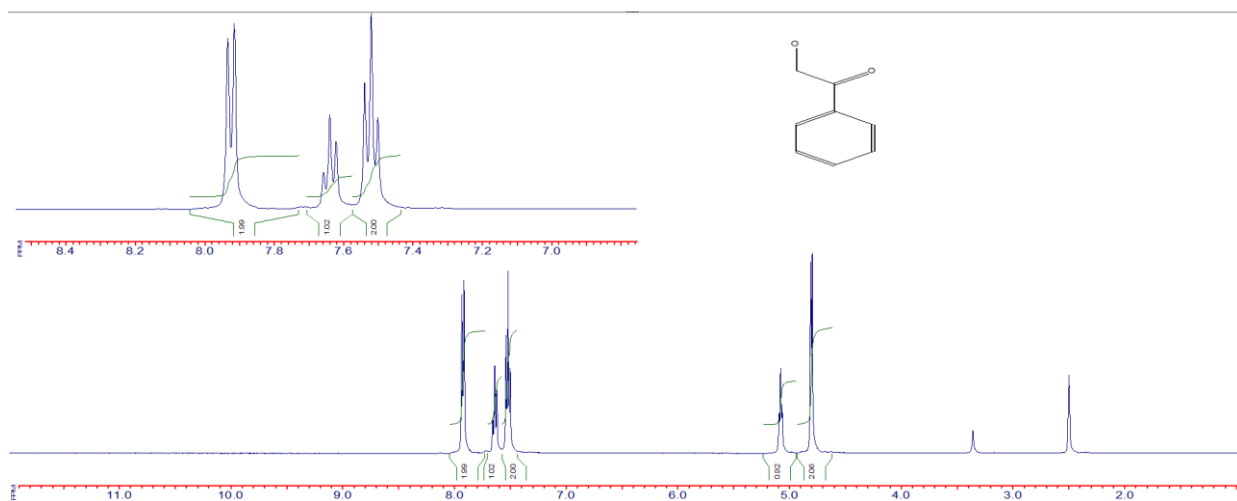
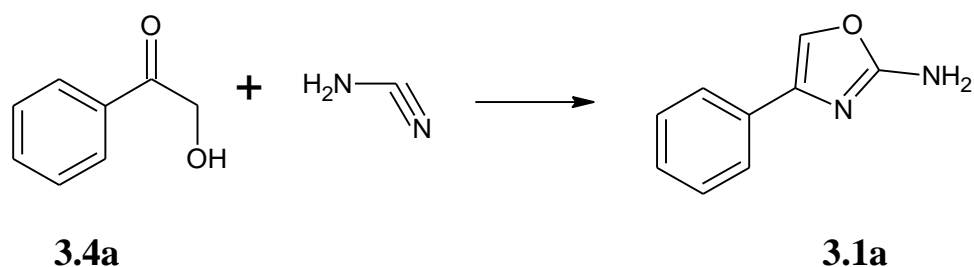


Рис. 3.2. Спектр ПМР сполуки **3.4a**.

Також наявні три сигнали ароматичних протонів бензенового ядра в області 7.0-8.0 м.ч.

Надалі постало завдання підібрати умови для перетворення кетоспирту **3.4a** у ключовий амінооксазол **3.1a**. У першій спробі ми використали методику з опублікованих матеріалів австралійських вчених у 1985 році.

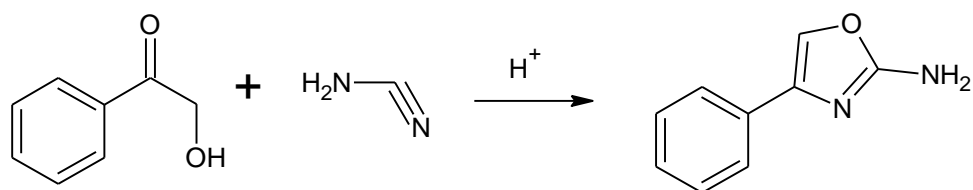


Синтез сполуки **3.1a** здійснювався при кип'ятінні суміші речовини **3.4a** з надлишком ціаноаміду у етиловому спирті, тобто було відтворено умови, що пропонуються у статті дослідників з Австралії. Однак нам не вдалось

виділити речовину **3.1a**. На основі даних хромато-мас-аналізу суміші сполук після проведення хімічного перетворення вдалось визначити, що бажаний амінооксазол **3.1a** містився лише у незначних кількостях у межах 3-5%. У разі виконання взаємодії за кімнатної температури основна маса кетоспирту **3.4a** не вступала у реакцію, а у випадку тривалого кип'ятіння реакційної суміші, на нашу думку, вихідне **3.4a** зазнавало деструкції.

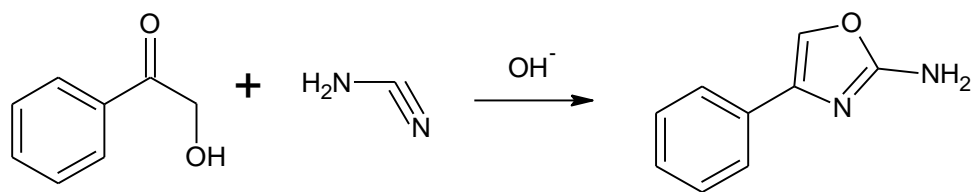
Тому виникла ідея змістити рівновагу у бік утворення необхідного продукту шляхом балансування кислотності реакційного середовища.

У разі виконання перетворення у кислому середовищі (додавали декілька крапель концентрованої хлоридної кислоти) вихід кінцевого продукту при проведенні реакції у киплячому етанолі збільшувався до 10%. Слід відмітити, що подібний загальний підхід формування ядра оксазолу у кислому середовищі згадується у літературному огляді.

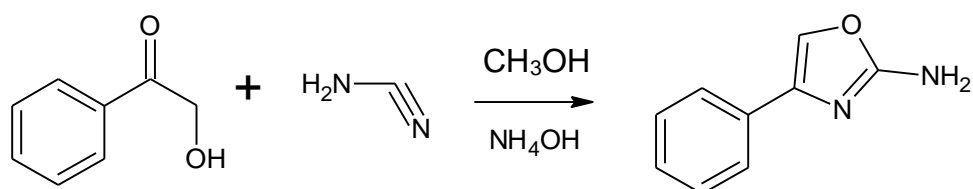


Однак в основній же масі спроб утворювалась смолоподібна субстанція, яка не піддавалась кристалізації та остаточній ідентифікації. У разі застосування хроматографічної очистки методом флеш-хроматографії вдавалось підвищити вміст бажаної сполуки, але відділити її в індивідуальному вигляді не вдалось.

Більш оптимістичні результати було отримано у випадку застосування основного каталізу при взаємодії кетоспирту та ціаноаміду. Зокрема, з'ясувалось, що додавання до реакційного середовища декількох крапель 20% розчину їдкого лугу, дозволяє підвищити вміст кінцевого продукту до 26-28% у загальній масі після завершення хімічного перетворення.



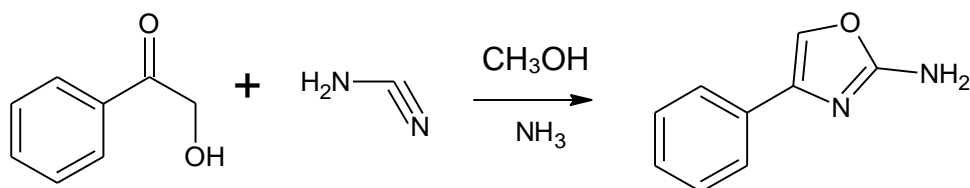
Найкращі ж результати були отримані у разі застосування у якості розчинника для проведення взаємодії суміші метилового спирту та концентрованого розчину амоній гідроксиду.



70-80%

Зокрема, у разі додавання ціанаміду до розчину кетоспирту у суміші метанолу та амоніаку з подальшим нагріванням до кипіння вдалось виділити 2-амінооксазол з виходом 70-80%. Причому, була відпрацьована методика синтезу, згідно з якою, продукт **3.1a** не потребував додаткової очистки.

Використання у якості розчинника насиченого розчину газоподібного амоніаку у метанолі не супроводжувалось вдалими результатами, оскільки утворена суміш містила до 40-45% необхідного продукту і виділити в аналітичному варіанті 4-фенілпохідне **3.1a** було досить проблематично.



40-45%

Спектр ПМР похідного **3.1a** містив характерний сигнал аміногрупи при 6.7 м.ч., синглет при 7.8 м.ч. – відповідає атому Гідрогену оксазолу та угруповання сигналів протонів фенільного фрагменту в діапазоні 7.25-7.6 м.ч.

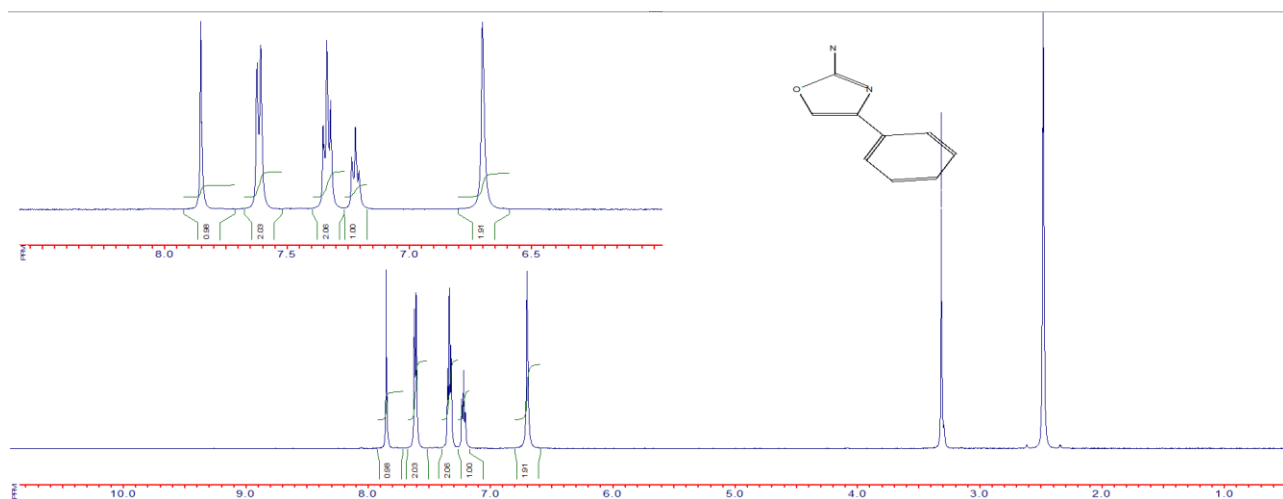
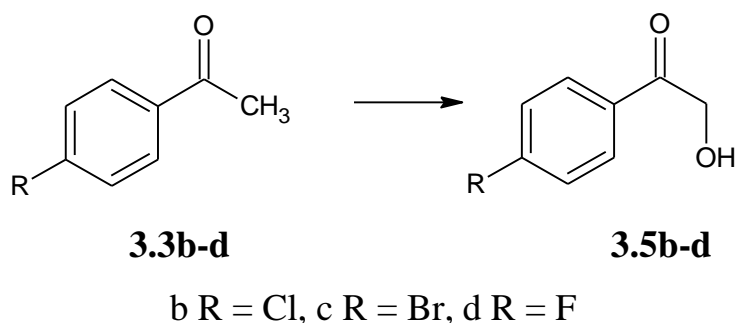


Рис. 3.3. Спектр ПМР сполуки **3.1a**.

3.2. Синтез 4-заміщених амінооксазолів.

Надалі нами було здійснено синтез ряду сполук **3.1 b-d**, що містили атоми галогенів у четвертому положенні фенільного замісника за вже відпрацьованим алгоритмом.



У спектрі ПМР (рис. 3.4) сполуки **3.5b** наявний дублет при 4.8 м.ч. метиленової групи, триплет при 5.1 м.ч. гідроксогрупи та характерне

угруповання з двох дублетів між 7.5 та 8.0 м.ч., що відповідає протонам ароматичного кільця.

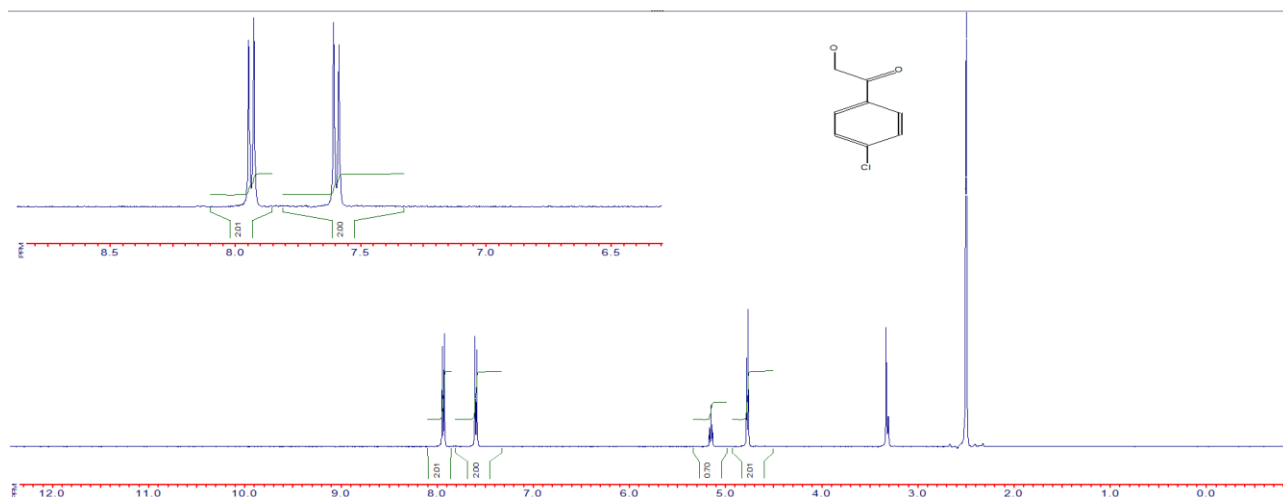
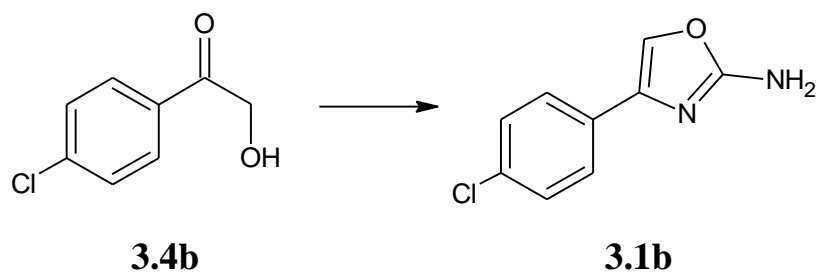


Рис. 3.4. Спектр ПМР сполуки **3.5b**.

На останній стадії кетоспирт **3.5b** був вдало перетворений у амінооксазол **3.1b** за методикою аналогічною для отримання **3.1a**.



У спектрі ПМР (рис. 3.5) для сполуки **3.1b** можемо спостерігати наявність характерного синглету при 6.7 м.ч. (2-аміногрупа), синглет при 7.95 м.ч. (5H-атом Гідрогену оксазолу) та два дублета фенільного фрагмента.

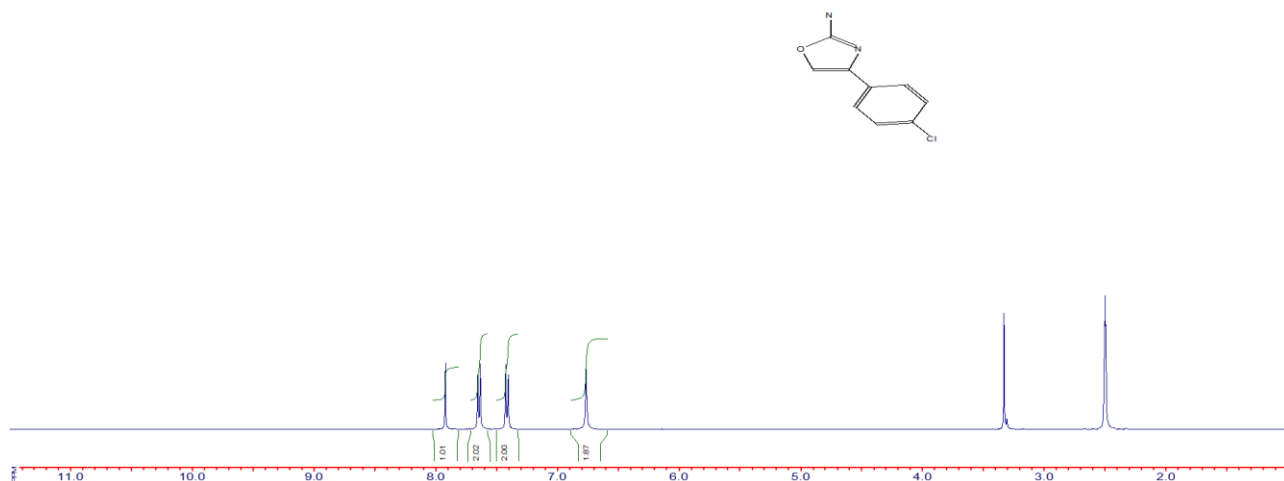
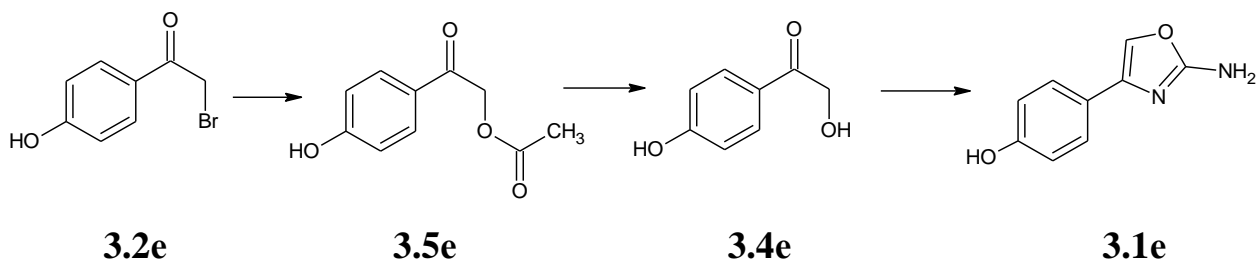


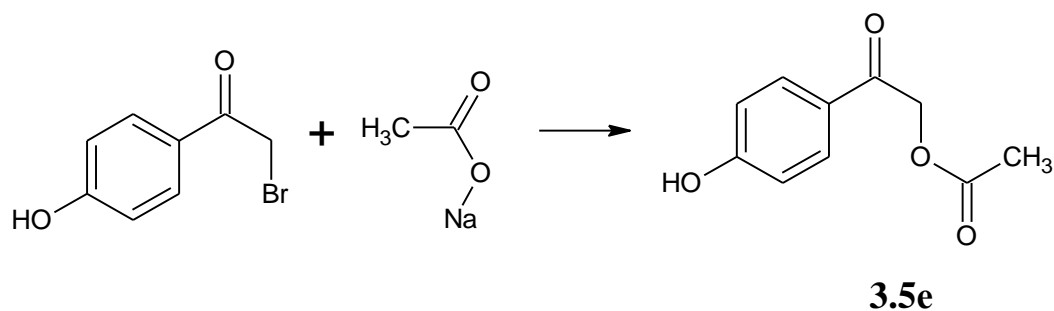
Рис. 3.5. Спектр ПМР оксазолу **3.1b**.

Таким чином було отримано сполуки **3.1 b-d** з виходами 60-90%. Отримані похідні були виділені у індивідуальному вигляді і не потребували додаткових методів очистки.

Значні труднощі виникли у випадку отримання 4-гідроксифеніл похідного **3.1e**. Вихідним синтоном став бромокетон **3.2e**.

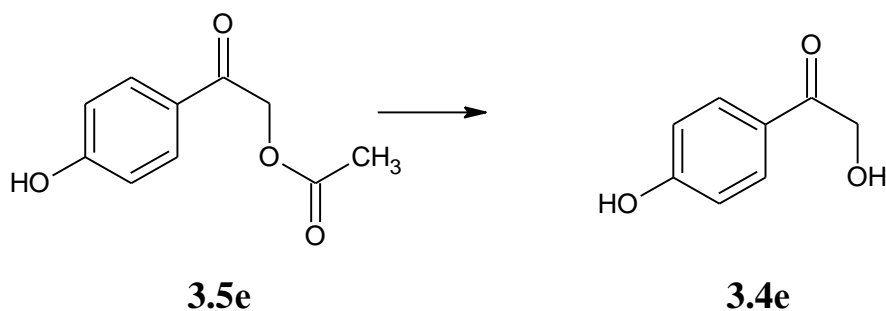


На стадії взаємодії бромокетону **3.2e** з натрій ацетатом було з'ясовано, що при проведенні хімічної реакції у ДМФА вихід необхідного естера **3.5e** є дуже низьким.



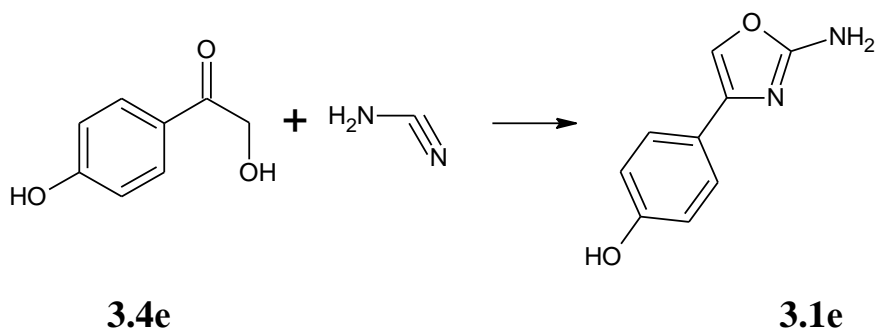
Виявилось, що найкраще дане перетворення відбувається у суміші етанол-оцтова кислота. У такому разі вихід сполуки **3.5e** перевищує 70%.

Кислотний гідроліз проміжного **3.5e** у середовищі етанол-вода-хлоридна кислота протягом 6 годин супроводжується виходом кетоспирту **3.4e** виходом близько 60%.



Для очищення отриманої сполуки застосували метод перекристалізації з ацетонітрилу.

На останній стадії при взаємодії проміжної **3.4e** з ціаноамідом виникли непередбачені труднощі.



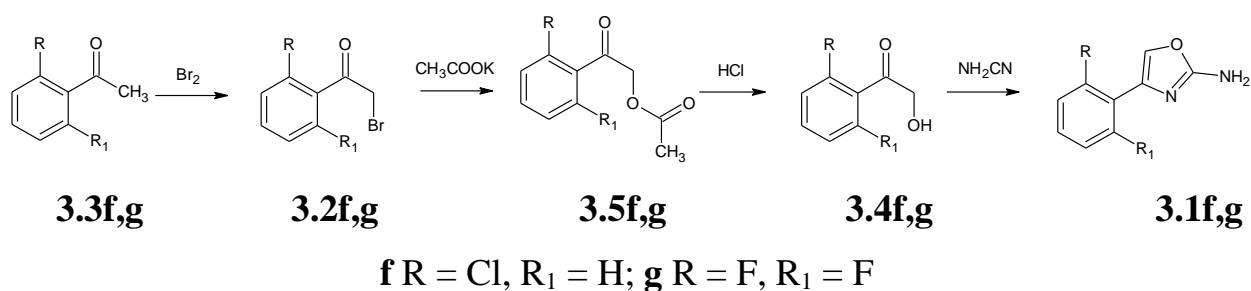
У випадку застосування системи метанол-розчин аміаку вдалося виділити в кінцевому випадку суміш сполук **3.4e** та **3.1e** у співвідношення 1:4. Спроби відділити амінооксазол **3.1e** методом перекристалізації або хроматографії не дали позитивного результату.

У наступній спробі замість амоніаку було взято КОН, проте у цьому випадку очікуваний продукт у суміші після реакції не фіксувався. Усі подальші модифікації методики синтезу також не дали бажаного результату.

Таким чином, у випадку отримання оксазолу **3.1e** нам не вдалось підібрати умови перетворення для досягнення поставленої мети.

3.3. Взаємодія *o*-заміщених ароматичних кетоспиртів з ціаноамідом.

Також певні сюрпризи чекали при синтезі сполук, що містили замісники в *орто*-положенні бензенового ядра.



Однією з ключових стадій у даній схемі став синтез сполук **3.4f,g** оскільки ці кетоспирти за нормальних умов існують у вигляді рідин і досить важко піддаються очищенню.

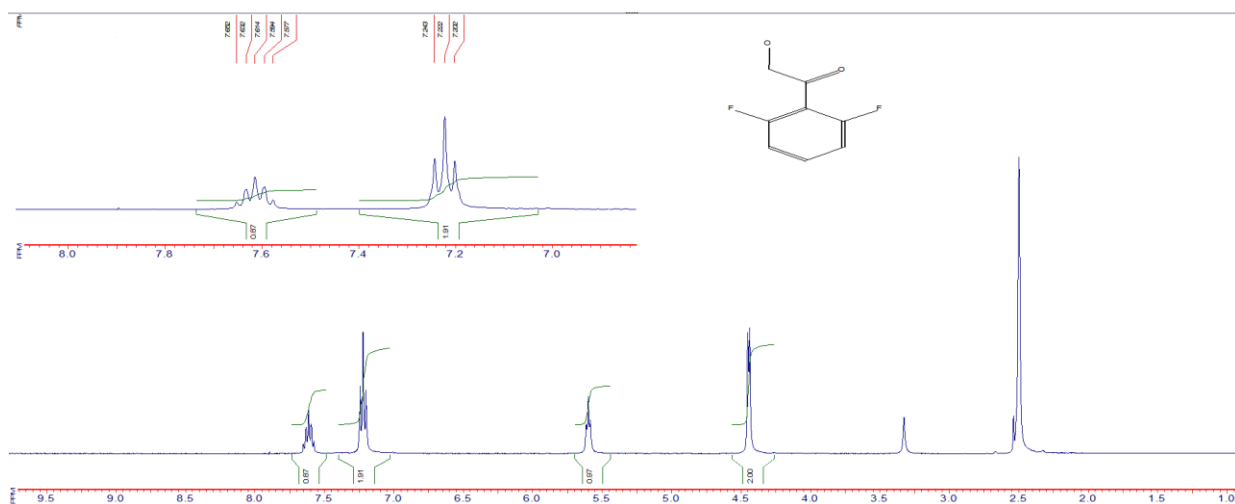


Рис. 3.6. Спектр ПМР кетоспирту **3.4g**.

Перегонка була неефективною, оскільки при нагріванні прискорювалися процеси окислення і речовини швидко зазнавали деструкції. У процесі хроматографічної очистки також сполуки поступово окислювалися до відповідних кислот, тому доводилось їх вводити в реакцію з супутніми домішками.

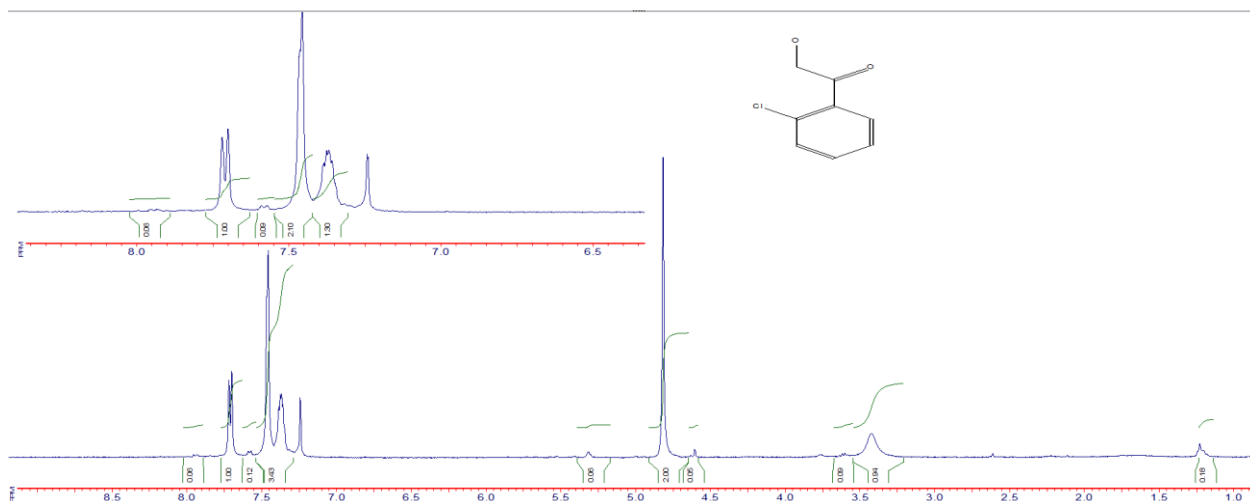
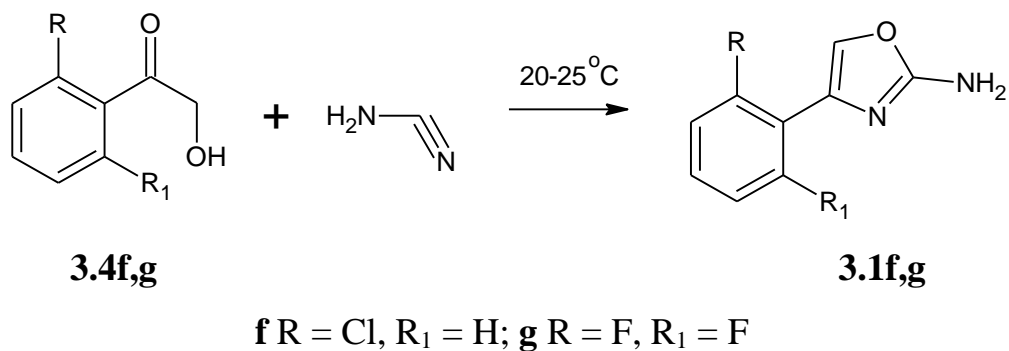


Рис. 3.7. Спектр ПМР сполуки **3.4f**.

Як бачимо на рис. 3.7, сполука **3.4f** містить близько 10-15 % домішок, які не вдалося відділити при очищенні.

У ході виконання останнього етапу роботи було з'ясовано, що в залежності від умов проведення реакції з ціаноамідом основним продуктом може бути один із двох можливих ізомерів: 4- або 5-арилзаміщений амінооксазол.

Якщо взаємодію кетоспирту та ціаноаміду виконувати при температурі 20-25°C з короткочасним нагріванням до кипіння реакційної суміші – то основним продуктом взаємодії є 4-арилзаміщений оксазол **3.1f,g**.



Так у спектрі ПМР сполуки **3.1f** на рис. 3.8 має місце характерний синглет при 6.75 м.ч., що відповідає 2-аміногрупі.

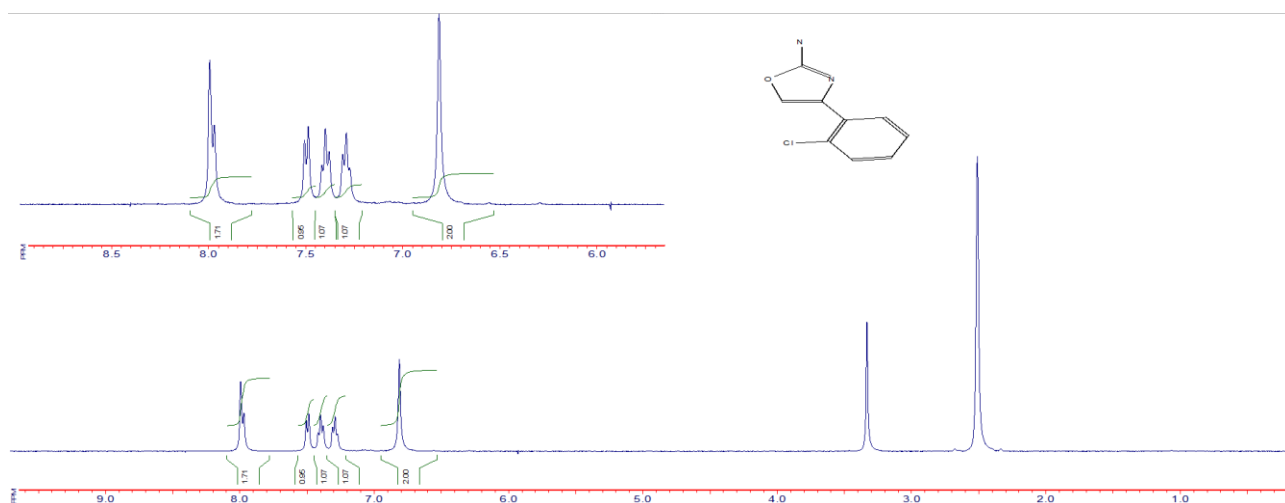


Рис. 3.8. Спектр ПМР оксазолу **3.1f**.

Аналогічну ситуацію можемо спостерігати і на рис. 3.9, де зображено спектральні особливості будови оксазолу **3.4g**.

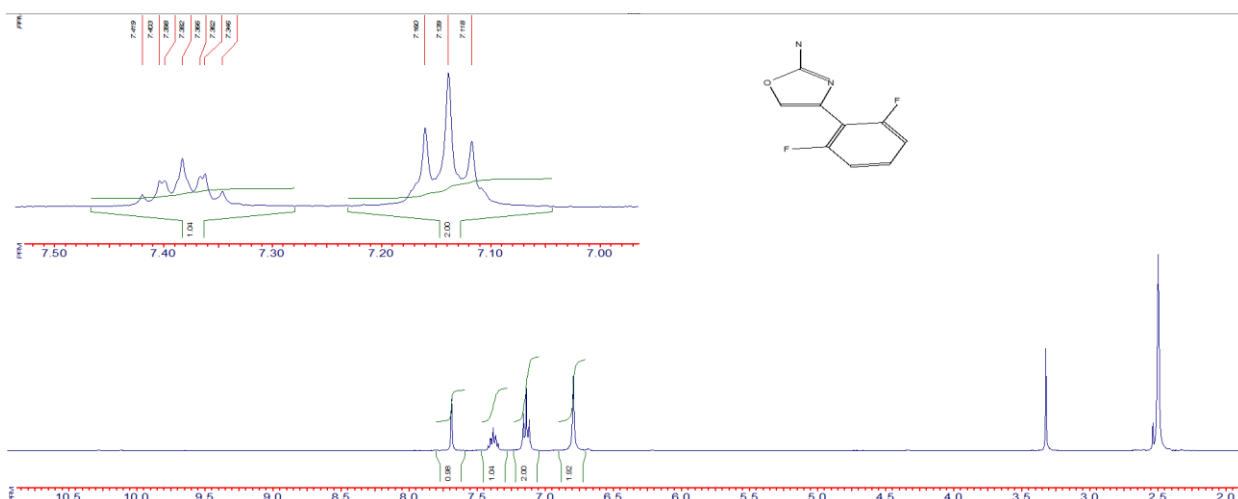
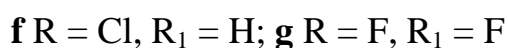
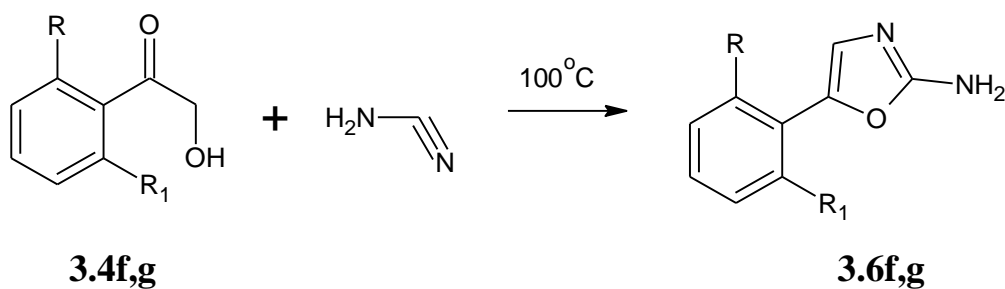


Рис. 3.9. Спектр ПМР оксазолу **3.1g**.

Наявний синглет при 6.75 м.ч. (аміногрупа), синглет при 7.8 м.ч. (5-Н оксазолу) та мультиплети протонів ароматичного ядра.

Однак, якщо перетворення виконувати при тривалому кип'ятінні реакційної суміші (8 годин) – то основним продуктом такої реакції з виходом 28-48% є 5-арилзаміщений ізомер **3.5f,g**.



На етапі виділення та очистки сполук **3.6f,g** ключовим фактором ідентифікації є більш висока температура плавлення у порівнянні з ізомерами **3.1f,g**.

На рис. 3.10 представлено спектр ПМР **3.6g**.

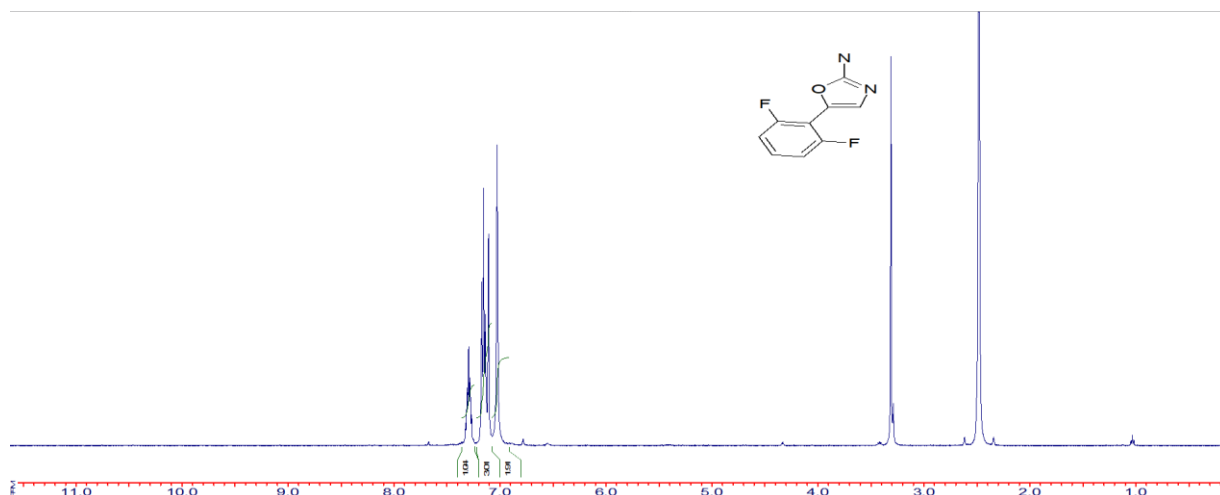


Рис. 3.10. Спектр ПМР оксазолу **3.6g**.

Ключовою відмінністю є зміщення сигналу аміногрупи у більш слабке поле і можемо спостерігати відсутність характерного для 4-ариламінооксазолів синглету при 6.75 м.ч. Сигнал, що відповідає аміногрупі у другому положенні оксазолу знаходиться в межах 7.0-7.1 м.ч., також відбувається зсув сигнала 4-Н оксазолу у більш сильне поле – до 7.1 м.ч.

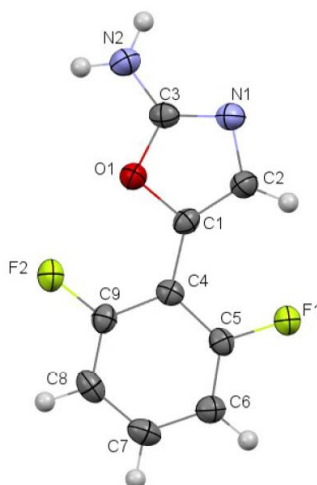


Рис. 3.11. Структура сполуки **3.6g** за даними рентгено-структурного дослідження

Для зняття будь-яких сумнівів було виконано рентгено-структурне дослідження, яке остаточно підтвердило запропоновану будову сполуки **3.6g** (рис. 3.11).

Таким чином, підбиваючи підсумки виконаного експерименту варто відзначити, що запропонована схема синтезу 4-арил-2-амінооксазолів є результативною. У більшості випадків вдалося синтезувати прогнозовані продукти з хорошими виходами.

Крім того, експериментально доведено, що існує можливість моделюючи умови виконання реакції взаємодії досліджуваних кетоспиртів та ціаноаміду отримувати регіоізомерні продукти.

Однак, дослідження потребує продовження, оскільки виявлена закономірність має бути підтверджена на більш широкому колі об'єктів.

3.4. Методики синтезу 2-аміно-4(5)-арил- 1,3-оксазолів.

2-Бromo-1-фенілетанон 3.2a. У круглодонній колбі об'ємом 100 мл при перемішуванні на магнітній мішалці змішують 0,01 моль ацетофенону 3.3a та 50 мл ацетатної кислоти. До отриманої суміші при охолодженні додають по краплині розчин бром у 10 мл ацетатної кислоти. Для активації хімічного процесу можна суміш підігріти або опромінювати УФ-лампю.

Витримують суміш 30 хвилин та виливають у 500 мл води з льодом, при стоянні отримане масло кристалізується, осад фільтрують, промивають 2-3 рази холодною водою, висушують у вакуумі. Вихід – 85,4%. Т.пл. 48-53°C.

2-Оксо-2-фенілетил ацетат 3.5a. У круглодонній колбі об'ємом 100 мл при перемішуванні на магнітній мішалці змішують 0,01 моль сполуки 3.2a у ДМФА (30мл) змішують з калій ацетатом. Отриману суміш витримують при 60°C протягом 5 годин на магнітній мішалці. Охолоджують і поступово

розбавляють водою та льодом до 200-250 мл. Екстрагують етилацетатом 2*50 мл, органічний шар висушують безводним натрійсульфатом, фільтрують, випарюють у вакуумі. Залишок – рідина, яку переганяють при 1 мм.рт.ст. Вихід - 67,0%.

2-Гідроксо-1-фенілетанон 3.4a. У 0,1 л колбі суміш 0,01 моль естеру 3.5a, 30 мл 6н HCl, 30 мл етилового спирту при перемішуванні кип'яють 6 годин. Після охолодження утворюється осад, розбавляють суміш водою до 0,2л, фільтрують, промити холодною водою. Висушують на повітрі. Т.пл. 86-89°C. Вихід - 71,6%.

4-Феніл-1,3-оксазол-2-амін 3.1a. У конічній колбі (V=250 мл) в 145 мл розчину (18 мл NH₄OH_{конц} + 127мл CH₃OH) при кімнатній температурі розчини 0,01 моль спирту 3.4a і додали 5-кратний надлишок NH₂CN. Отриману суміш перемішують при 20-25°C 0,5 год, потім 0,5 год. кип'ятили та залишили перемішуватися на ніч за кімнатної температури. Перенесли в круглодонну колбу і упарили. Охолоджують, додають невелику кількість iPrOH, фільтрують, промивають iPrOH хол, водою, iPrOH, гексаном. Висушують при 75°C, т.пл. 150-152°C. Вихід - 71,6%.

2-Бromo-1-(4-хлорофеніл)етанон 3.2b одержаний аналогічно сполуці 3.2a. Вихід 84,3%. Т.пл. 96-97°C.

2-Бromo-1-(4-бromoфеніл)етанон 3.2c одержаний аналогічно сполуці 3.2a. Вихід 78,2%. Т.пл. 108-110°C.

2-Бromo-1-(4-флуорофеніл)етанон 3.2d одержаний аналогічно сполуці 3.2a. Вихід 64,3%. Т.пл. 48-50°C.

2-Бromo-1-(2-хлорофеніл)етанон 3.2f одержаний аналогічно сполуці 3.2a. Вихід 74,7%.

2-Бromo-1-(2,6-дифлуорофеніл)етанон 3.2g одержаний аналогічно сполуці 3.2a. Вихід 72,8%.

2-Оксо-2-(4-хлорофеніл)етил ацетат 3.5b одержаний аналогічно сполуці 3.5a. Вихід 74,8%.

2-Оксо-2-(4-бромобеніл)етил ацетат 3.5c одержаний аналогічно сполуці **3.5a**. Вихід 75,2%.

2-Оксо-2-(4-флуоробеніл)етил ацетат 3.5d одержаний аналогічно сполуці **3.5a**. Вихід 64,5%.

2-Оксо-2-(4-гідроксифеніл)етил ацетат 3.5e одержаний аналогічно сполуці **3.5a**. Вихід 70,8%.

2-Оксо-2-(2-хлоробеніл)етил ацетат 3.5f одержаний аналогічно сполуці **3.5a**. Вихід 85,2%.

2-Оксо-2-(2,6-дифлуоробеніл)етил ацетат 3.5g одержаний аналогічно сполуці **3.5a**. Вихід 71,3%.

2-Гідроксо-1-(4-хлоробеніл)етанон 3.4b одержаний аналогічно сполуці **3.4a**. Вихід 82,3%. Т.пл. 122-123°C.

2-Гідроксо-1-(4-бромобеніл)етанон 3.4c одержаний аналогічно сполуці **3.4a**. Вихід 76,5%. Т.пл. 140-142°C.

2-Гідроксо-1-(4-флуоробеніл)етанон 3.4d одержаний аналогічно сполуці **3.4a**. Вихід 72,3%. Т.пл. 121-123°C.

2-Гідроксо-1-(4-гідроксифеніл)етанон 3.4e одержаний аналогічно сполуці **3.4a**. Вихід 70,5%. Т.пл. 173-174°C.

2-Гідроксо-1-(2-хлоробеніл)етанон 3.4f одержаний аналогічно сполуці **3.4a**.

2-Гідроксо-1-(2,6-дифлуоробеніл)етанон 3.4g одержаний аналогічно сполуці **3.4a**. Вихід 50,9%.

4-(4-Хлоробеніл)-1,3-оксазол-2-амін 3.1b одержаний аналогічно сполуці **3.1a**. Вихід 64,3%. Т.пл. 170-172°C.

4-(4-Бромобеніл)-1,3-оксазол-2-амін 3.1c одержаний аналогічно сполуці **3.1a**. Вихід 90,2%. Т.пл. 185-186°C.

4-(4-Флуоробеніл)-1,3-оксазол-2-амін 3.1d одержаний аналогічно сполуці **3.1a**. Вихід 68,2%. Т.пл. 160-161°C.

4-(2-Хлорофеніл)-1,3-оксазол-2-амін 3.1f одержаний аналогічно сполуці **3.1a**. Вихід 32,4%. Т.пл. 138°C.

4-(2,6-Дифлуорофеніл)-1,3-оксазол-2-амін 3.1g одержаний аналогічно сполуці **3.1a**. Вихід 28,2%. Т.пл. 140°C.

5-(2-Хлорофеніл)-1,3-оксазол-2-амін 3.6f. У конічній колбі (V=250 мл) в 145 мл розчину (18 мл $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{конц}}$ + 127мл CH_3OH) при кімнатній температурі розчини 0,01 моль спирту **3.4f** і додали 5-кратний надлишок NH_2CN . Отриману суміш кип'ятили протягом 12 годин. Перенесли в круглодонну колбу і упарили. Охолоджують, додають невелику кількість $i\text{PrOH}$, фільтрують, промивають $i\text{PrOH}$ хол, водою, $i\text{PrOH}$, гексаном. Кристалізують з ацетонітрилу. Висушують при 75°C, Вихід 26,9%. Т.пл. 170°C.

5-(2,6-Дифлуорофеніл)-1,3-оксазол-2-амін 3.6g одержаний аналогічно сполуці **3.6f**. Вихід 47.1%. Т.пл. 168°C.

ВИСНОВКИ

1. У ході виконання магістерської роботи було охарактеризовано шляхи отримання похідних оксазолів на основі аналізу даних інформаційних джерел. А саме: серед сучасних методів синтезу 1,3-оксазолів найбільш популярним можна вважати варіант на основі взаємодії карбонільних сполук з TosMIC, відомий як метод Ван Левсена.

Похідні оксазолів проявляють широкий спектр біологічної активності, наприклад, антибактеріальну, протигрибкову, протівірусну, протитуберкульозну, протиракову, протизапальну тощо. Чимала кількість лікарських препаратів на основі оксазолу широко використовуються в медицині, варто лише згадати такі як лінезолід, оксацилін, сульфізоксазол, фуразолідон, а також толуксатон.

2. Проаналізовано сучасні підходи щодо препаративних методів синтезу 2-аміно-1,3-оксазолів. Серед представлених варіантів синтезу у літературі найчастіше згадуються і цитуються методи на основі взаємодії бромкетонів з сечовинами, кетоспиртів з ціаноамідами.

3. Здійснено синтез 8 сполук ряду 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів та виявлені оптимальні умови для їх утворення.

За результатами проведеного експерименту встановлено, що 4-ариламінооксазоли утворюються з виходами до 90% у реакції кетоспиртів з ціаноамідом за умов основного каталізу.

Встановлено, що *o*-заміщені кетоспирти залежно від умов взаємодії з ціаноамідом можуть давати 4-арил або 5-арилзаміщені оксазоли. За умов проведення реакції при кип'ятінні утворюються 5-заміщені ізомери. Зокрема, підтвердження структури 5-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-оксазол-2-аміну було здійснено методом рентгеноструктурний аналізу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wasserman H. H., Vinick F. J. The Mechanism of the Robinson-Gabriel Synthesis of Oxazoles // *Journal of Organic Chemistry*. 1973. 38. P. 2407-2408.
2. Wiley R. H. The chemistry of the oxazoles // *Chemical Reviews*. 1945. 37. P. 401.
3. Keeri A. R., Gualandi A., Mazzanti A., Lewinski J. Me₂Zn-Mediated Catalytic Enantio- and Diastereoselective Addition of TosMIC to Ketones // *Chemistry – A European Journal*. 2012. 21, 52. P. 18949–18952.
4. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. / Под ред. М.А. Юровской. Москва, 1996. 464с.
5. Maklad, N. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II. 2011. P. 225-232.
6. Van Leusen A.M., Hoogenboom B.E., Siderius H. A novel and efficient synthesis of oxazoles from tosylmethylisocyanide and carbonyl compounds // *Tetrahedron Letters*. 1972. 13. P. 2369–2372.
7. Cornforth J.W., Huang H.T. Synthesis of a 4-cyano-oxazole // *Journal of the Chemical Society*. 1948. P. 1969–1971.
8. Fischer E. Neue bildungsweise der oxazole // *European Journal of Inorganic Chemistry* // 1996. 29. P. 205–214.
9. Doyle M. P., Buhro W. E., Davidson J. G., Elliott R. C., Hoekstra J. W., Oppenhuizen M. Lewis acid promoted reactions of diazocarbonyl compounds. 3. Synthesis of oxazoles from nitriles through intermediate. beta-imidatoalkenediazonium salts // *Journal of Organic Chemistry*. 1980. 45. P. 3657–3664.
10. Dalla Vecchia L. The Dakin-West reaction: Past, present and future. // *Tetrahedron*. 2018. 74. P. 4359–4371.

11. Wasserman H. H., Vinick F. J. Mechanism of the Robinson-Gabriel synthesis of oxazoles II // *Journal of Organic Chemistry*. 1973. 38. P. 2409–2410.
12. Hoogenboom, B. E.; Oldenziel, O. H.; Van Leusen, A. M. P-Tolylsulfonylmethyl isocyanide // *Organic Syntheses*. 1977. 57, 102. p. 987.
13. Glichrist T. L. *Heterocyclic chemistry*, 1992. pp. 369-370.
14. Van Leusen. Base-Induced Cycloaddition of Sulfonylmethyl Isocyanides to C,N Double Bonds. Synthesis of 1,5-Disubstituted and 1,4,5-Trisubstituted Imidazoles from Aldimines and Imidoyl Chlorides // *Journal of Organic Chemistry*. 1977. 42. P. 1153-1159.
15. Kotha S., Shah V. Synthesis of bis- and trisoxazole derivatives via Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction and van Leusen oxazole synthesis // *Synthesis*. 2007. 23. P. 3653–3658.
16. Hamon F., Largy E., Guedin-Beaurepaire A. An acyclic oligoheteroaryle that discriminates strongly between diverse G-quadruplex topologies // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011. 50. P. 8745–8749.
17. Georgiades S., Rizeq N. Synthesis of a ‘propeller-like’ oligoheteroaryl with alternating pyridine and oxazole motifs // *Synlett*. 2015. 26. P 489–493.
18. Savanur H. M., Kalkhambkar R. G., Laali K. K. Libraries of C-5 substituted imidazoles and oxazoles by sequential van Leusen (vL)-Suzuki, vL-Heck and vL-Sonogashira in imidazolium-ILs with piperidine-appended-IL as base // *Eur. J. Org. Chem.* 2018. P. 5285–5288.
19. Lechel T., Kumar R., Bera M The LANCA three-component reaction to highly substituted beta-ketoenamides—Versatile intermediates for the synthesis of functionalized pyridine, pyrimidine, oxazole and quinoxaline derivatives // *J. Org. Chem.* 2019. 15. P. 655–678.
20. Yasaei Z., Mohammadpour Z., Shiri M., Tanbakouchian Z., Fazelzadeh S. Isocyanide reactions toward the synthesis of 3-(oxazol-5-yl)quinoline-2-carboxamides and 5-(2-tosylquinolin-3-yl)oxazole // *Front. Chem.* 2019. 7. P. 433-437.

21. Van Leusen, Daan; Oldenziel, Otto; Van Leusen, Albert. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. A general one-step synthesis of nitriles from ketones using tosylmethyl isocyanide. Introduction of a one-carbon unit // *J. Org. Chem. American Chemical Society*. 1977. 42, 19. P. 3114–3118.
22. Praveen C., Kalyanasundaram A., Perumal P. T., Gold(III)-Catalyzed Synthesis of Isoxazoles by Cycloisomerization of α,β -Acetylenic Oximes // *Synlett*. 2010. P. 777-781.
23. Mary Antony P, Gantala L. Reaction of 1,3-Bis(het)arylmonothio-1,3-diketones with Sodium Azide: Regioselective Synthesis of 3,5-Bis(het)arylisoxazoles via Intramolecular N–O Bond Formation // *J. Org. Chem.* 2020. 85. P. 15422-15436.
24. Ryo Harigae, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo. Preparation of 3,5-Disubstituted Pyrazoles and Isoxazoles from Terminal Alkynes, Aldehydes, Hydrazines, and Hydroxylamine // *J. Org. Chem.* 2014. 79. P. 2049-2058.
25. Can Li, Jianxiao Li, Fei Zhou, Chaosheng Li, Wanqing Wu. Palladium-Catalyzed Cascade Annulation/Allylation of Alkynyl Oxime Ethers with Allyl Halides: Rapid Access to Fully Substituted Isoxazoles // *J. Org. Chem.* 2019. 84. P. 11958-11970.
26. Qian-fa Jia, Pooi Ming Shurn Benjamin, Jiayao Huang. Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazoles via Enamine [3+2] Cycloaddition // *Synlett*. 2013. 24. P. 79-84.
27. V. Wolf and W. Loop, West German Patent No. ~21052; *Chem. Abstr.*, 57, 833 (1962).
28. V. Wolf and W. Loop, West German Patent No. 1128429; *Chem. Abstr.*, 57, 13758 (1962).

29. Loop V., May H.-J., Baganz H. Uber N-substituierte 2-Amino-oxazole // *Chemische Berichte*. 1969. 02. P. 230-247.
30. V. Loop, H. Baganz, F. Kohlmann, and H. Schutze, U.S. Patent No. 3562258; *Chem. Abstr.*, 7.5, 5878 (1971).
31. V. Loop and V. Wolf, West German Patent No. 1146058; *Chem. Abstr.*, 59, 10058 (1963).
32. R. Gomper and O. Christmann, West German Patent No. 1092920; *Chem. Abstr.*, 55, 19951 (1961).
33. Gomper R. and Christmann O. 2-Amino-oxazole // *Chemische Berichte*. 1959. 92. P. 1944-1949.
34. I. Ito, S. Murakami, and K. Tanabe, *Yakugaku Zasshi*. 1966. 86. P. 300.
35. I. Kumashiro, *Nippon Kagaku Zasshi*. 1961. 82. P. 928. *Chem. Abstr.*, 57, 11183 (1962).
36. S. Palazzo and B. Tornetta, *Ann. Chim. (Roma)*. 1958. 48. P. 657.
37. Янченко В.О., Смольський О.С., Демченко А.М. Основи хімії гетероциклічних сполук: навч. посіб. – Чернігів: Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г. Шевченка, 2010, с 112.
38. Doktorova N. D., Ionova L. V. CONDENSATION OF OXAZOLES WITH DIENOPHILES SYNTHESIS OF VITAMIN B, ANALOGUES // *Tetrahedron*. 1969. Vol. 25, Is. 16. P. 3527-3553.
39. Tanaka C., *Yakugaku Zasshi*. 1967. 87. P. 10-14.
40. Tanaka C., *Yakugaku Zasshi*. 1971. 91. P. 485.
41. Tanaka C., *Yakugaku Zasshi*. 1978. 98. P. 611-685.
42. Rapi G., Ginauneschi M., Chelli M., Biocelli A. Synthesis of N-Acetyl Derivatives of (2-Amino-oxazol-4-yl)-steroids and Revised Structure of N-Acetylated 4- or 4,5-Disubstituted 2-Amino-oxazoles // *J. Chem. Soc., Perkin I*. 1978. 3. P. 249-253.
43. Kalmann H. Toffer F., *Ann. Chim. (Roma)*. 1964. 54. P. 1060.

44. Grapov A. F., Aripov A., Galushina V. V., Supin G. S., Melnikov N. N., *Khim. Elemento-org. Soedin.* 1976. P. 105.
45. J. Phillippe, West German Patent Application No. 2239311 (1973); *Chem. Abstr.*, 78, 124572 (1973).
46. Podesva C. Vagi K. ALKYLATION OF CYCLIC AMIDINES WITH MANNICH BASES // *Can. J. Chem.* 1966. 44. P. 1872-1875.
47. Schuart J., Mueller H., *Pharmazie.* 1975. 30. P. 82.
48. Theilig G. Untersuchungen in der Oxazolreihe und Umwandlungen von Oxazolen in Imidazole mittels Formamids // *Chem. Ber.* 1953. 86. P. 96-109.
49. Ross W., Todd A., Verge J., West German Patent Application No. 2618547 (1976); *Chem. Abstr.*, 86, 89797 (1977).
50. Grapov A. P., Aripov A., Galushina V. V., Melnikov N. N. *Zh. Obshch. Khim.* 1975. 45. P. 1725-1731.
51. A. F. Grapov, A. Aripov, and N. N. Mel'nikov, USSR Inventor's Certificate No. 388004; *Chem. Abstr.*, 79, 115563 (1973).
52. Grapov A. F., Supin G. S., Aripov A., Mel'nikov N. N. *Zh. Vses. Khim. Ova.* 1974. 19. P. 239-242.
53. Zhang H.-Z., Zhao Z.-L., Zhou C.-H. Recent advance in oxazolebased medicinal chemistry // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2018. 49. P. 1245-1249.
54. Ragavendra B., Sowmya D. V., Padmaja A., Padmavathi V. Synthesis and Antimicrobial Activity of Azolyl Pyrimidines // *J. Heterocyclic Chem.* 2016. 84. P. 2016-2022.