

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г.Шевченка
Природничо-математичний факультет
Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота
освітній ступінь: магістр

НА ТЕМУ:
**СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ АМІДІВ 1,3-
ОКСАЗОЛ-5-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ**

Студента 62 групи
спеціальності «Хімія»

Кудрика В. Ю.

Керівник:

к. фарм. н., доцент Янченко В. О.

Роботу подано до розгляду «12» грудня 2025 року.

Студент



Кудрик В. Ю.

Науковий керівник



Янченко В.О.

Рецензент



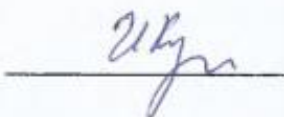
Ходасенко О.М.

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації.

Протокол № 6 від «12» грудня 2025 року

Студент допускається до захисту роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри



Курмакова І.М.

РЕФЕРАТ

Оксазол є фундаментальною гетероциклічною системою в органічній хімії та слугує базовою сполукою для широкого класу конденсованих ароматичних гетеросистем. Похідні оксазолу демонструють широку різноманітність фармакологічних ефектів [2]. Зокрема, оксапрозин належить до НПЗП і застосовується для зменшення запалення, болю та скутості суглобів при остеоартриті й ревматоїдному артриті. Ретозибан виявляє виражену токолітичну активність, тоді як теломестатин — макроциклічна сполука — інгібує теломеразу пухлинних клітин *in vitro*.

Враховуючи дані щодо структурного різноманіття похідних оксазольних сполук, їх широкого спектра біологічної активності та важливої ролі оксазольних фрагментів у природних пептидах, пошук нових сполук серед похідних оксазолу набуває особливої актуальності. Розроблення та вивчення таких похідних є перспективним напрямом сучасної медичної та органічної хімії, оскільки вони можуть стати основою для створення нових фармакологічно активних агентів та біологічно значущих молекул.

Мета роботи: синтез та пошук взаємозв'язку між біологічною активністю та квантово-хімічними дескрипторами похідних 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

В ході виконання магістерської роботи було здійснено багатокроковий синтез аміду 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти та підтверджено можливість одержання широкої низки амідів на основі відповідного хлорангідриду.

Проведені квантово-хімічні розрахунки дозволили визначити ключові молекулярні параметри сполуки, зокрема енергії НОМО/LUMO та величину енергетичної щільності.

Комп'ютерне моделювання показало, що частина синтезованих сполук здатна ефективно зв'язуватися з біологічно важливими білками-мішенями, що підкреслює їхній потенціал як лігандів.

Кореляційний та регресійний аналіз виявив статистично значущий зв'язок між енергетичною щільністю та ймовірністю лігандної активності щодо рецептора Pregnane X.

Одержані результати можуть слугувати підґрунтям для спрямованого синтезу нових сполук із прогнозованою фармакологічною активністю та подальшого проведення доклінічних досліджень.

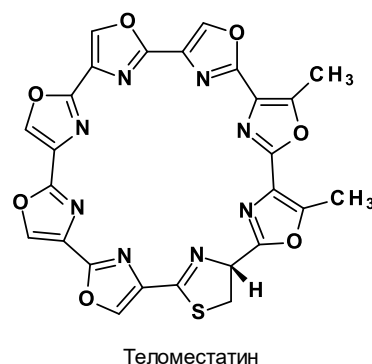
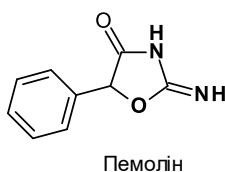
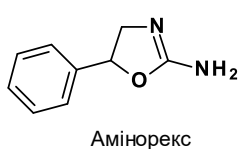
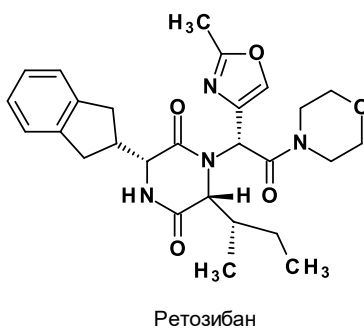
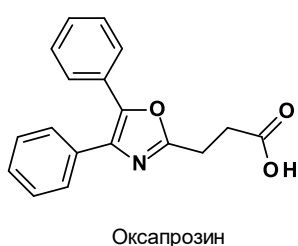
Зміст

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ОКСАЗОЛІВ.....	10
1.1. Класичні методи синтезу оксазолів.....	10
1.1.1. Синтез Робінсона–Габрієля.....	10
1.1.2. Синтез Фішера.....	11
1.1.3. Реакція Ван Леузена.....	12
1.2. Сучасні методи синтезу оксазолів.....	14
1.2.1. Синтез оксазолів на основі кетонів.....	14
1.2.2. Синтез оксазолів на основі α -галогенокетонів.....	17
1.2.3. Синтез оксазолів на основі α -амінокетонів.....	19
1.2.4. Синтез оксазолів на основі α -діазокетонів.....	19
1.2.5. Синтез оксазолів на основі α -азидохалконів.....	21
1.2.6. Синтез оксазолів на основі алкінів.....	21
1.2.7. Синтез оксазолів на основі амідів.....	24
1.2.8. Синтез оксазолів на основі ацилазиридинів.....	27
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ОКСАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ.....	29
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ АМІДІВ ОКСАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ.....	33
РОЗДІЛ 4. ЙМОВІРНА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ ОКСАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ.....	41
Висновки.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	46

Вступ

Оксазол є фундаментальною гетероциклічною системою в органічній хімії та слугує базовою сполукою для широкого класу конденсованих ароматичних гетеросистем. У його структурі атом кисню та нітрогену розділені одним атомом карбону. Така будова визначає електронні властивості кільця, його реакційну здатність та ароматичний характер [1]. Хоча оксазоли є ароматичними сполуками, ступінь їх ароматичності є нижчим порівняно з тіазолами. Оксазол проявляє властивості слабкої основи; його спряжена кислота характеризується pK_a 0,8, тоді як для близького за будовою імідазолу pK_a становить близько 7. Це відображає меншу електронну густину на атомі нітрогену оксазольного ядра, зумовлену електронегативним впливом атомів кисню.

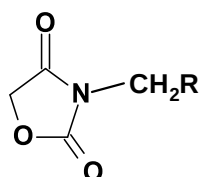
Похідні оксазолу демонструють широку різноманітність фармакологічних ефектів [2]. Зокрема, оксапрозин належить до НПЗП і застосовується для зменшення запалення, болю та скутості суглобів при остеоартриті й ревматоїдному артриті. Ретозибан виявляє виражену токолітичну активність, тоді як теломестатин — макроциклічна сполука — інгібує теломеразу пухлинних клітин *in vitro* [2].



Серед стимулювальних засобів виокремлюють амінорекс (5-феніл-2-амінооксазолін), який спочатку розробляли як аноректик, але його застосування припинили через встановлений ризик розвитку легеневої гіпертензії та серцевої недостатності. Його структурний аналог, 4-метиламінорекс, що певний час

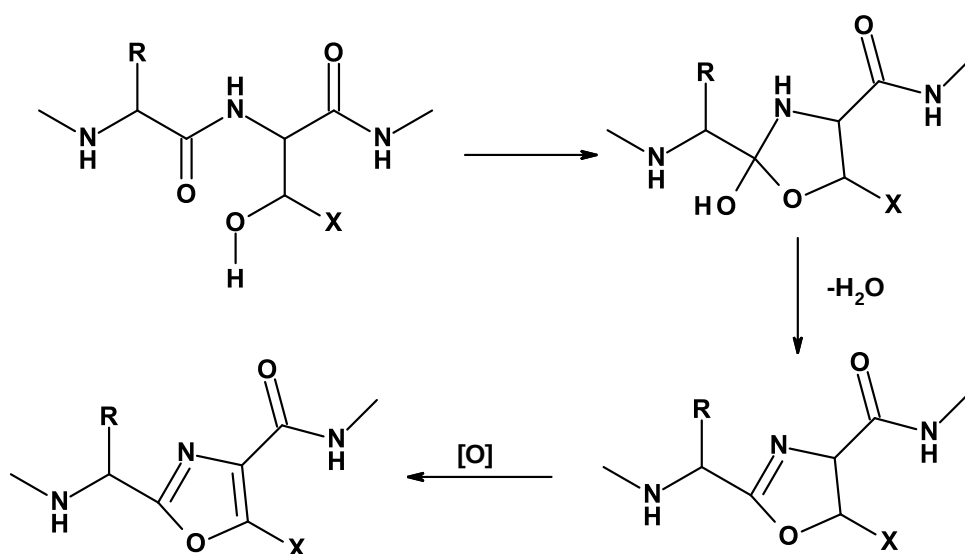
траплявся на нелегальному ринку, не набув значного поширення через вузький діапазон терапевтичних доз і високу судомну активність [2]. Пемолін, 4-кетопохідне амінорексу, а також споріднені структури показали стимулювальну дію за відносно низької токсичності.

Крім того, серед оксазольних похідних ідентифіковано сполуки з антиконвульсантами та снодійними властивостями, у структурі яких присутній фрагмент 1,3-оксазолідин-2,4-діону [2].



В асиметричному синтезі широке поширення набули такі допоміжні реагенти, як оксазолідинони Еванса, отримані з природних амінокислот, зокрема, з L-валіну [3].

У природних біомолекулах оксазольні фрагменти виникають у результаті ферментативних перетворень, що відбуваються в нерибосомних пептидних системах. Формування оксазольного кільця зазвичай починається з внутрішньомолекулярної циклізації бокових груп серину або треоніну, після чого відбувається їх окиснення ферментами [4].



де X = H, CH₃

Враховуючи дані щодо структурного різноманіття похідних оксазольних сполук, їх широкого спектра біологічної активності та важливої ролі оксазольних фрагментів у природних пептидах, пошук нових сполук серед похідних оксазолу набуває особливої актуальності. Розроблення та вивчення таких похідних є перспективним напрямом сучасної медичної та органічної хімії, оскільки вони можуть стати основою для створення нових фармакологічно активних агентів та біологічно значущих молекул.

Мета роботи: синтез та пошук взаємозв'язку між біологічною активністю та квантово-хімічними дескрипторами похідних 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

Завдання роботи:

1. Ознайомитися з методами синтезу та фармакологічною активністю похідних 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.
2. Провести синтез амідів 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.
3. Здійснити комп'ютерне прогнозування ймовірності зв'язування молекул похідних 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти з білками-мішенями у якості лігандів.
4. Здійснити кореляційний та регресійний аналіз для встановлення статистичних закономірностей між ймовірністю зв'язування молекул 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти з білками-мішенями та квантово-хімічних параметрів молекул.

Об'єкт дослідження – похідні 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

Предмет дослідження - скореляція між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул для ряду похідних 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

Методи дослідження: органічний синтез, квантово-хімічні розрахунки, статистичні методи (кореляційний та регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів: для похідних 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти вперше встановлено кореляційні залежності між

ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

Апробація роботи була проведена на XI міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» (м. Ніжин, 15 квітня 2025 р.) (Додаток А).

РОЗДІЛ 1

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ОКСАЗОЛІВ

1.1. Класичні методи синтезу оксазолів

Класичні методи синтезу оксазолів охоплюють низку реакцій циклізації та дегідратації, що традиційно застосовуються для формування оксазольного кільця. Найбільш відомим є синтез Робінсона–Габріеля, який полягає у дегідратації 2-ациламінокетонів. Широко використовується також синтез Фішера, що передбачає утворення оксазолів із ціаногідринів та альдегідів. Іншими підходами є взаємодія α -галогенкетонів із формамідом, що приводить до внутрішньомолекулярної циклізації, а також реакція Ван Леузена між альдегідами та TosMIC, яка дозволяє отримувати різноманітні заміщені оксазоли за м'яких умов.

1.1.1. Синтез Робінсона–Габріеля

Класичним методом синтезу оксазольного кільця є синтез Робінсона–Габріеля, який передбачає дегідратацію 2-ацил-амінокетонів під дією кислотних або дегідратуючих агентів [5-7]. Цей підхід залишається одним із найбільш універсальних та широко застосовуваних, оскільки дає змогу отримувати різноманітні заміщені оксазоли з добрими виходами.

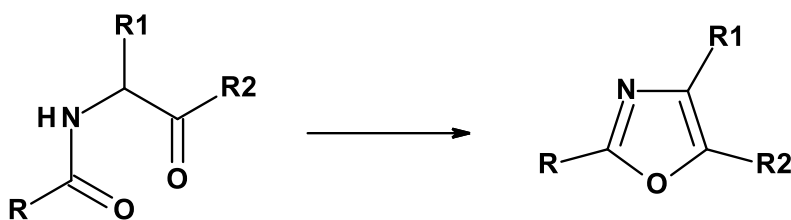


Схема 1.1.

Нещодавно було описано твердофазний варіант синтезу Робінсона–Габріеля [8]. Реакція вимагає використання трифтороцтового ангідриду як циклодегідратуючого агента в ефірному розчиннику, а 2-ациламідокетон має бути пов'язаний атомом азоту з лінкером бензгідрильного типу.

Синтез Робінсона-Габрієля використовувався в численних дослідженнях, що стосувалися молекул, що містять оксазол, серед яких, наприклад, діазонамід А [9], діазонамід В [10], мікалолід А [11] та (–)-мускорид А [12].

1.1.2. Синтез Фішера

Другим важливим методом є синтез Фішера, що передбачає взаємодію ціаногідрину та іншого альдегіду у присутності безводного хлороводню. Цей метод був відкритий Емілем Фішером у 1896 році. Ціаногідрин попередньо отримують із відповідного альдегіду, після чого його використовують у реакції з другим альдегідом, зазвичай у еквімолярному співвідношенні. У більшості випадків обидва реагенти містять ароматичні замісники, які зберігаються та займають характерні позиції в утвореному оксазольному кільці. Перевагою цього підходу є доступність вихідних сполук і можливість варіювати субстрат, одержуючи широкий спектр структурно різних оксазолів [13].

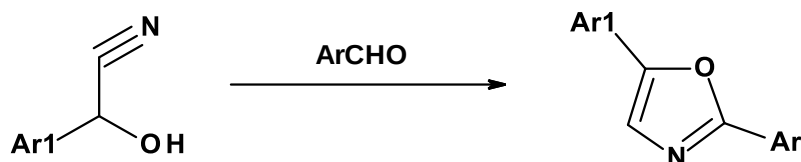


Схема 1.2.

У 1949 році Джон В. Корнфорт запропонував модифікований варіант синтезу оксазолів Фішера, у якому ціаногідрин замінено амідом α -гідроксикарбонової кислоти [14]. Така заміна дала змогу одержувати оксазоли з аліфатичними замісниками, що було неможливим у класичному варіанті Фішера.



Схема 1.3.

1.1.3. Реакція Ван Леузена

Реакція Ван Леузена базується на взаємодії альдегідів з TosMIC (п-толуенсульфонілметилізонітрилом) [15]. Цей метод є цінним завдяки м'яким умовам реакції та широкому спектру замісників.

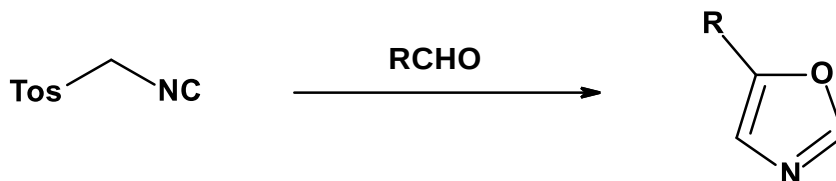


Схема 1.4.

Цей метод має широке застосування у сучасному органічному синтезі. Виявлено, що четвертинна іонообмінна смола на основі гідроксиду амонію каталізує реакцію п-толілсульфонілметилізоціаніду (TosMIC) з ароматичними альдегідами з утворенням 5-арилотоксазолів. Основу та побічний продукт п-толілсульфінову кислоту можна видалити простим фільтруванням, що призводить до отримання оксазолів з високим виходом та чистотою [16].

Досліджено ефективний одноколбовий синтез оксазолів за Ван Леузенем, який дає змогу отримувати 4,5-дизаміщені оксазоли з використанням іонних рідин як «зелених» розчинників. Оскільки оксазольні кільця є важливими фармакофорними фрагментами, запропонований підхід удосконалює наявні методики, поєднуючи стадії одержання попередників і циклоконденсації в одному технологічному етапі. Як реагенти застосовуються TosMIC, аліфатичні галогеніди та альдегіди, що забезпечує високі виходи цільових сполук. Використані іонні рідини — [bmim]Br, [bmim][BF₄] та [bmim][PF₆] — характеризуються невибухливістю, термічною стабільністю та можливістю багаторазового використання, що робить їх придатними для «зеленої» хімії.

Оптимізація методу показала, що найкращі результати досягаються при застосуванні K₂CO₃ у середовищі [bmim]Br за кімнатної температури без утворення побічних продуктів. Метод добре працює для первинних і вторинних

аліфатичних галогенідах, однак малоефективний для третинних та арилгалогенідів через стеричні ускладнення. Ароматичні альдегіди з електронодефіцитними замісниками виявили вищу реакційну здатність, тоді як стеричні фактори зменшували виходи. Іонну рідину [bmim]Br вдалося повторно використовувати до шести разів із мінімальною втратою ефективності [17].

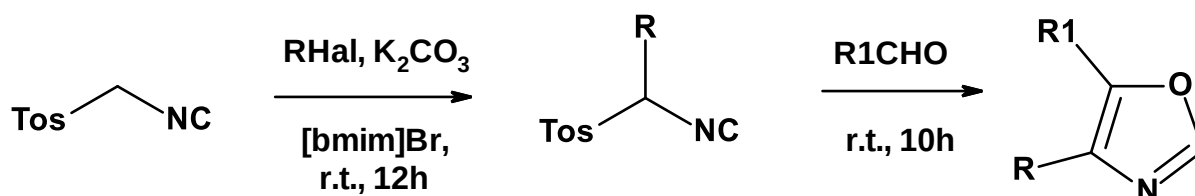


Схема 1.5.

Також представлено новий одноколбовий тандемний підхід до синтезу біологічно значущих 5-(гетеро)ариллоксазолів із використанням заміщених (гетеро)арилметилових спиртів або бензилбромідів як вихідних речовин. Методика ґрунтується на застосуванні TosMIC як ключового реагенту та реалізується за м'яких, екологічно безпечних умов у середовищі DMSO, де послідовно відбуваються окиснення та подальша циклізація в присутності водно-спиртового KOH. Запропонований метод вирізняється високою ефективністю, широкою функціональною толерантністю та забезпечує виходи до 90 % [18].

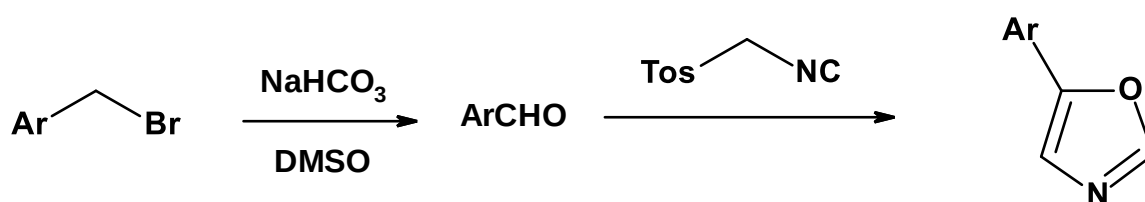


Схема 1.6.

Методика усуває обмеження класичних підходів, що часто потребують жорстких умов, токсичних каталізаторів або нестабільних вихідних речовин. Оптимізація показала універсальність реакції щодо ароматичних систем із електронодонорними та електронодефіцитними замісниками, галогензаміщених бензилових спиртів, а також конденсованих арильних фрагментів. Важливо, що

алілові спирти також легко піддавалися послідовному окисненню та циклізації [18].

Метод було успішно поширено й на бензилброміди, які давали гарні виходи, тоді як бензилхлориди виявили нижчу реакційну здатність. Запропонований механізм включає *in situ* утворення альдегіду з подальшою циклізацією за ван Леузенем. Представлена «зелена» стратегія синтезу забезпечує скорочення часу реакції, спрощує очистку продуктів та дає високі виходи, що робить її значущим внеском у розвиток синтезу гетероциклічних сполук [18].

1.2. Сучасні методи синтезу оксазолів

1.2.1. Синтез оксазолів на основі кетонів

Розроблено електрохімічний метод синтезу полізаміщених оксазолів із кетонів та ацетонітрилу за кімнатної температури [19]. Запропонований підхід характеризується високою ефективністю, широким діапазоном субстратів і тим, що не потребує зовнішніх хімічних окисників. Реакція відбувається за механізмом, подібним до реакції Ріттера [20], із подальшою окиснювальною циклізацією, де ацетонітрил нуклеофільно атакує карбонільний карбон.

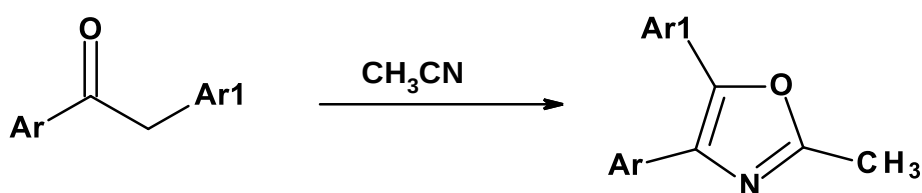


Схема 1.6.

Ключову роль відіграють використання трифторацетангідриду (TFAA) як активатор кетонів та застосування електричного струму, без якого реакція не відбувається. Дослідження різноманітних субстратів засвідчило добрі та відмінні виходи для широкого спектра арильних і алкільних замісників.

Досліджено синтез 2,4,5-тризаміщених оксазолів методом мідь-каталізованої ануляції без розчинника [21]. Реакція ґрунтується на окиснювальному анулюванні α -метиленкетонів із бензиламінами в атмосфері молекулярного кисню.

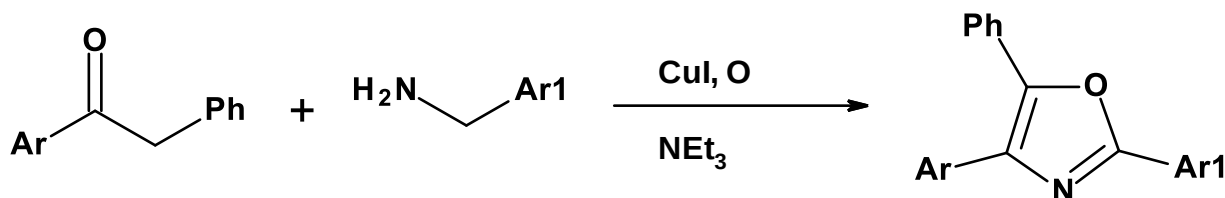


Схема 1.7.

Оптимізація умов показала, що найкращі результати досягаються за використання CuI як каталізатора та Et₃N як основи в умовах реакції без розчинника. Імовірно, реакція проходить через утворення кето-імінного інтермедиату та реалізується за аніонним механізмом [21].

У наступному дослідженні представлено високоефективний метод синтезу полізаміщених оксазолів шляхом Cu-каталізованої тандемної окиснювальної циклізації [22].

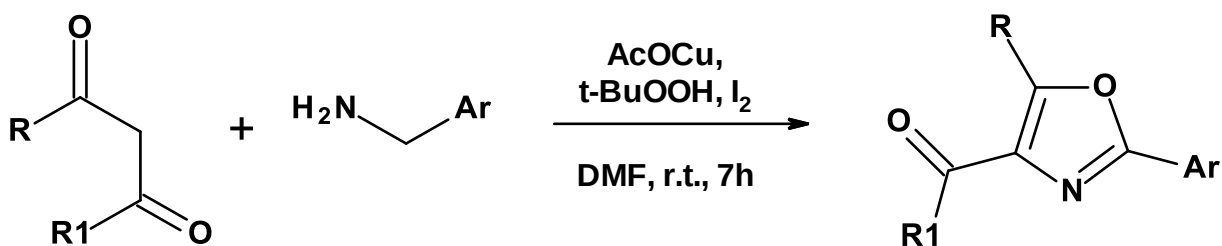


Схема 1.8.

Традиційні методи синтезу оксазолів часто потребують жорстких умов і складних процедур, що підкреслює актуальність розробки м'якших та доступніших підходів. Оптимізовані умови реакції передбачають використання бензиламіну, етилацетоацетату, купрум(I) ацетату як каталізатора та ТВНР як окисника. За цих умов вихід продукту досягає 93 %.

Авторами [22] було досліджено різні 1,3-дикарбонільні сполуки та похідні бензиламіну, для яких отримано помірні та добрі виходи. Електронноакцепторні замісники у бензиламіні сприяють збільшенню виходу, тоді як електронодонорні групи та стеричні фактори знижують ефективність. Запропонований метод має суттєві переваги над класичними підходами — м'які умови, ширший спектр субстратів і високу продуктивність.

Новий ефективний метод синтезу високозаміщених оксазольних похідних здійснено із простих амідів та кетонів [23]. Оптимальні умови включають паладій ацетат як каталізатор, $K_2S_2O_8$ як окисник та $CuBr_2$ як промотор. За цих умов одержано цільові оксазоли з виходом до 86%, що свідчить про широкий субстратний діапазон і добру толерантність до функціональних груп. Електронодонорні й галогензаміщені бензаміди, а також різні кетони успішно вступають у реакцію з формуванням оксазолів з помірними та відмінними виходами.

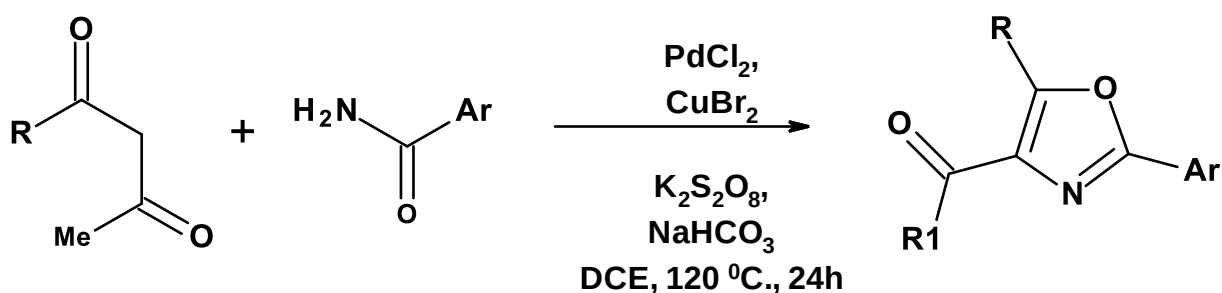


Схема 1.9.

Запропонований метод долає недоліки традиційних підходів, зокрема потребу в попередньо підготовлених субстратах або використанні жорстких реагентів, та забезпечує простіший і більш прямий шлях до оксазолів.

У роботі [24] представлено новий ефективний метод синтезу 2,5-дизаміщених і 2,4,5-тризаміщених 1,3-оксазолів шляхом реакції 1-(метилтіо)ацетону з нітрилами в присутності трифлікангідриду. Цей підхід дозволяє отримувати 2-заміщені 5-метил-4-метилтіо-1,3-оксазоли з добрими виходами.

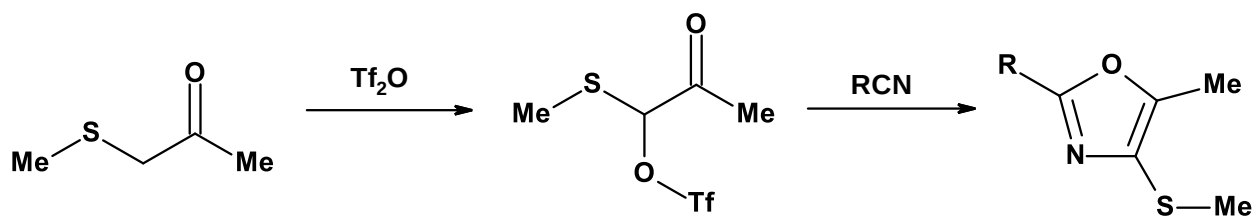


Схема 1.10.

Метилтіогрупу в положенні C_4 можна видалити за допомогою каталізатора Ренея з утворенням 2-заміщених 5-метил-1,3-оксазолів або окиснити до 4-метилсульфонільних похідних.

Механізм реакції передбачає утворення нестабільного інтермедіату — 1-(метилтіо)-2-оксопропілтрифлату, який було ідентифіковано методом низькотемпературної ЯМР-спектроскопії. Досліджено також реакцію з ароматичними динітрилами, що привело до одержання моно- та бісоксазольних похідних [24].

1.2.2. Синтез оксазолів на основі α -галогенокетонів

Представлено [25] новий CO_2 /фоторедокс-кокаталізований метод тандемної окиснювальної циклізації для синтезу заміщених оксазолів із α -бромкетонів і амінів. Процес відбувається за дії видимого світла з використанням еозину Y як фотокаталізатора, без застосування перехідних металів і пероксидів, що робить метод екологічним та «зеленим».

Оптимальні умови включають еозин Y (3 мол%), ДМСО як розчинник, DBN як основу та атмосферу CO_2 з опроміненням синім LED-світлом. За цих умов отримано сполуки з виходами до 86 % і продемонстровано широку сумісність субстратів, зокрема з галогенами, естерами, етерними та нітрильними групами. Контрольні експерименти підтвердили необхідність CO_2 , світла та еозину Y для перебігу реакції. Механістичні дослідження вказують на радикальний шлях, що включає одноелектронний перенос та утворення проміжних радикальних частинок [25].

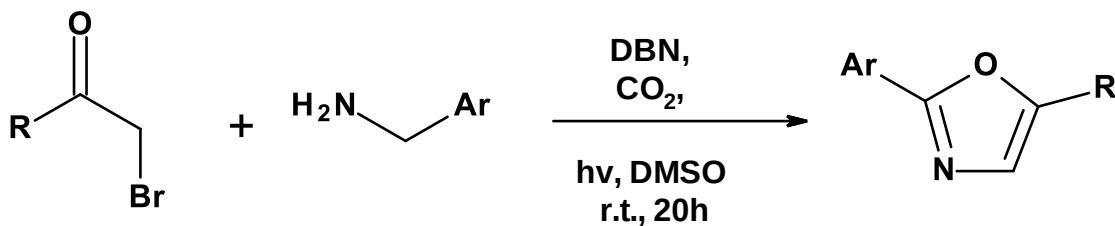


Схема 1.11.

У роботі [26] представлено практичний метод синтезу заміщених оксазолів за допомогою фоторедокс-каталізу під дією видимого світла за кімнатної температури. Реакція відбувається між α -бромкетонами та бензиламінами у присутності 1 мол% $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, основи K_3PO_4 та CCl_3Br у середовищі ДМФ при опроміненні синім LED-світлом. Найкращі результати було отримано при розведенні 0,1 М. Методологію успішно застосовано для синтезу біологічно активних сполук, зокрема природного продукту тексаліну, вихід якого становив 71 %, що підтверджує масштабованість та економічну ефективність підходу.

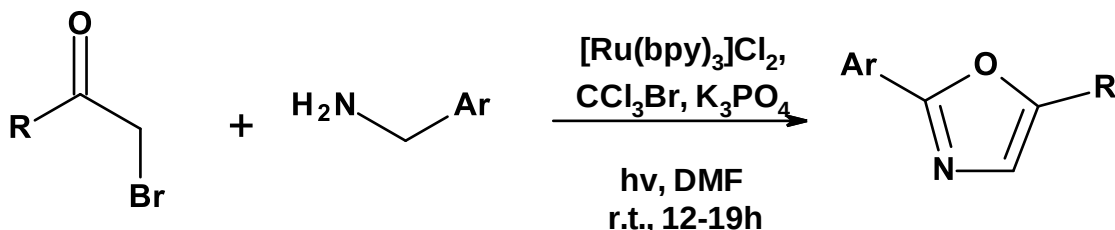


Схема 1.12.

Досліджено широкий спектр α -бромкетонів і похідних бензиламіну, які здебільшого продемонстрували добрі результати, хоча α -броместери та окремі аміни виявилися менш реакційноздатними.

Запропонований одноетапний, м'який та ефективний метод усуває недоліки попередніх підходів, таких як потреба у високих температурах чи стехіометричних реагентах. Дослідження підкреслює важливу роль фотокаталізу видимим світлом у розвитку сучасних синтетичних методів.

1.2.3. Синтез оксазолів на основі α -амінокетонів

Представлено новий електрохімічний метод [27] синтезу оксазол-2-амінів шляхом десульфуративної циклізації ізотіоціанатів з α -амінокетонами. Метод не потребує металів чи зовнішніх окисників, оскільки в ході реакції *in situ* генерується йод, який ініціює формування зв'язків C–O та C–N. Оптимальні умови включають $n\text{Bu}_4\text{NI}$ як електроліт, Et_3N як основу та суміш MeCN/MeOH при 0 °C під постійним струмом 15 мА. Метод демонструє широкий діапазон субстратів і дає середні та високі виходи для різноманітних заміщених ізотіоціанатів і α -амінокетонів.

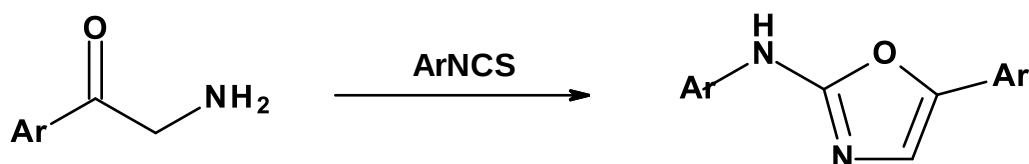


Схема 1.13.

1.2.4. Синтез оксазолів на основі α -діазокетонів

Розроблено [28] новий підхід до синтезу 2,4-дизаміщених оксазолів із використанням купрум(II) трифлату ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) як каталізатора. Реакція здійснюється шляхом сполучення α -діазокетонів з амідами у розчиннику 1,2-дихлоретані (DCE) при 80 °C, утворюючи цільові оксазоли з добрими та високими виходами (75–87%). Запропонований метод відзначається ефективністю, простотою та низьким каталітичним навантаженням (10 mol%). Ароматичні α -діазокетони й аміди забезпечували вищі виходи, тоді як комбінації суто аліфатичних субстратів виявилися неефективними.

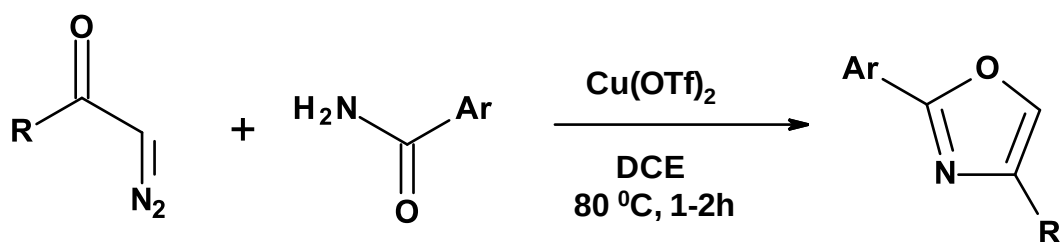


Схема 1.14.

Механізм реакції включає розклад α -діазокетонів з утворенням карбеноїдних інтермедіатів міді, які далі проходять циклоконденсацію з дегідратацією, формуючи оксазольний цикл. Такий підхід дозволяє уникати побічних процесів, зокрема перегрупування Вольфа, і демонструє широку синтетичну придатність, включно з одержанням біологічно значущих структур, таких як аналоги балсоксину.

Запропонована методика має низку переваг порівняно з існуючими методами синтезу оксазолів: простота виконання, широкий діапазон субстратів, високі виходи та економічність.

В іншій публікації [29] представлено новий метод синтезу 2,4-дизаміщених оксазолів і тiazолів шляхом сполучення α -діазокетонів з (тіо)амідами або тіосечовинами за участю трифлуорометансульфонової кислоти (TfOH) як каталізатора. Запропонований підхід вирізняється м'якими умовами реакції, відсутністю металів у складі каталізатора, простотою виконання та доброю толерантністю до різноманітних функціональних груп. Метод продемонстрував широкий діапазон субстратів — понад 40 прикладів — із добрими та високими виходами.

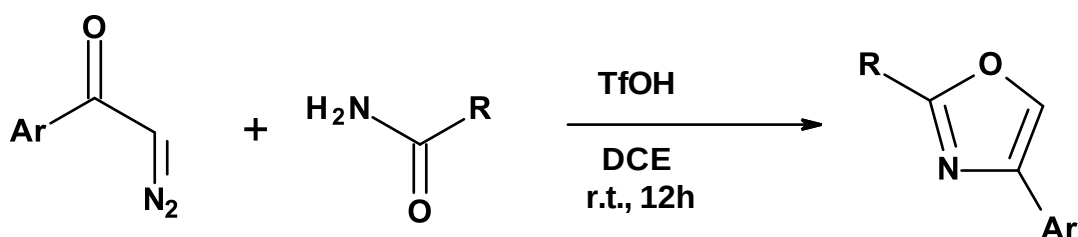


Схема 1.15.

Механістично ключову роль відіграє проміжна сполука 2-оксо-2-фенилетилтрифлат, утворення та подальші перетворення якого визначають хід реакції. Оптимізація умов показала, що найкращі результати забезпечує 1,2-дихлоретан (DCE) як розчинник і 10 mol% TfOH. Дослідження області

застосування методу засвідчило стабільні виходи для широкого набору замісників.

1.2.5. Синтез оксазолів на основі α -азидоалконів

Описано новий ефективний метод фотоанулювання α -азидоалконів до 2,5-діарилксазолів за допомогою 2,4-динітрофенолу (2,4-DNP) під дією видимого світла [30].

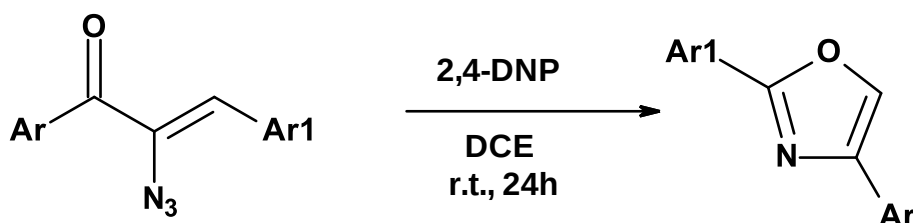


Схема 1.16.

Область застосування методу досліджена на широкому наборі субстратів: синтезовано різні 2,5-діарилксазоли, включно з природними оксазолами, такими як тексамін і балсоксин, із відмінними виходами. Оптимізація умов показала вирішальну роль 2,4-DNP та визначила DCE найефективнішим розчинником.

Метод має суттєві переваги порівняно з традиційними шляхами синтезу: відсутність токсичних металокаталізаторів, нижчі температури та простіші умови.

1.2.6. Синтез оксазолів на основі алкінів

Ефективний спосіб синтезу 2,5-дизаміснених оксазолів здійснюють шляхом аурум-каталізованого міжмолекулярного окиснення алкінів. Реакція використовує нітрили одночасно як реагенти й розчинник, забезпечуючи [2 + 2 + 1]-анулювання термінального алкіну, нітрилу та атома кисню окисника [31]. На відміну від небезпечних α -діазокетонів, метод спирається на стабільні, доступні алкіни та відбувається за м'яких умов, із широкою толерантністю до функціональних груп.

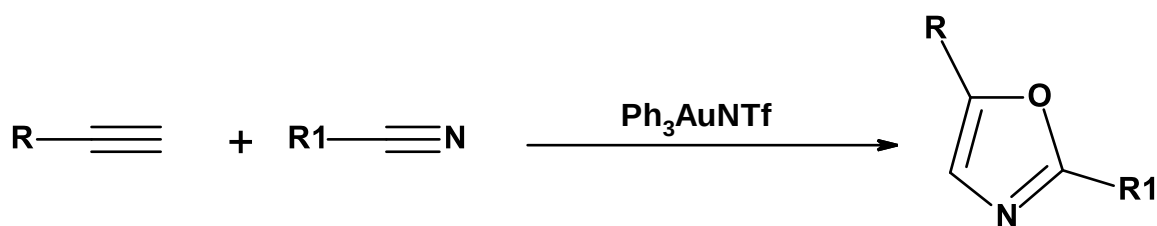


Схема 1.17.

Каталізатор BrettPhosAuNTf₂ (1 мол %) забезпечує високі виходи навіть у випадку дорогих нітрilів і не потребує додаткового розчинника. Реакція сумісна з різними алкінами й нітрилами — ароматичними, аліфатичними, а також із такими групами, як ТНР, Вос, вільні карбоксильні кислоти. Авторами встановлено оптимальний окисник — N-оксид 8-метилхіноліну. Метод дозволяє проводити як вибіркoве моноанулювання, так і подвійне.

У наступному дослідженні [32] описано простий метод золото-каталізованої гетероциклізації, що забезпечує синтез 2-аміно-1,3-оксазолів, функціоналізованих як по положенню N, так і C5. Реакція ґрунтується на міжмолекулярному захопленні проміжних α-оксоаурум-карбенів різними ціанамідами, що дозволяє отримувати продукт з помірними та добрими виходами. Цей підхід розширює можливості застосування золотих каталізаторів для конструювання оксазольних структур.

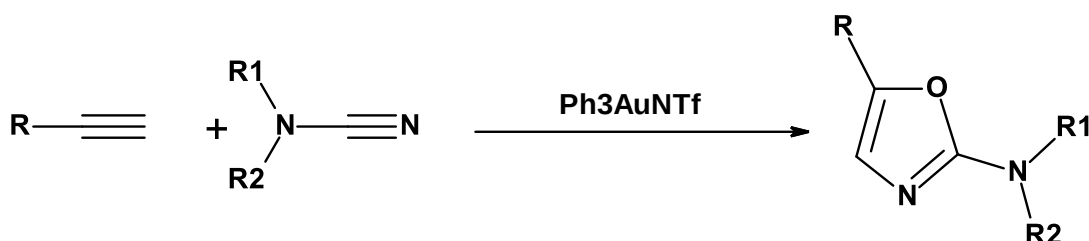


Схема 1.18.

Інамiни можна ефективно перетворювати на заміщені оксазоли за дії трифторметансульфонату ітербію(III), N-йодосукциніміду та ацетонітрилу [33]. Даний метод також дозволяє здійснювати гідроамідування та йодоімідування інамiнів з утворенням кетенових аміналів.

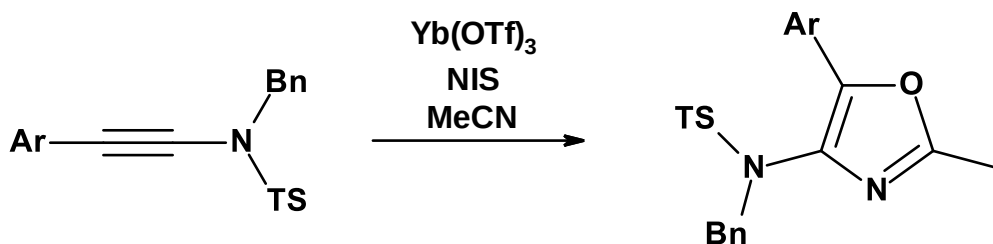


Схема 1.19.

Описано перший приклад Tf_2NH -каталізованої формальної реакції [3+2] циклоприєднання між інамідами та діоксазолами, що забезпечує синтез різноманітних полізаміщених 4-амінооксазолів [34].

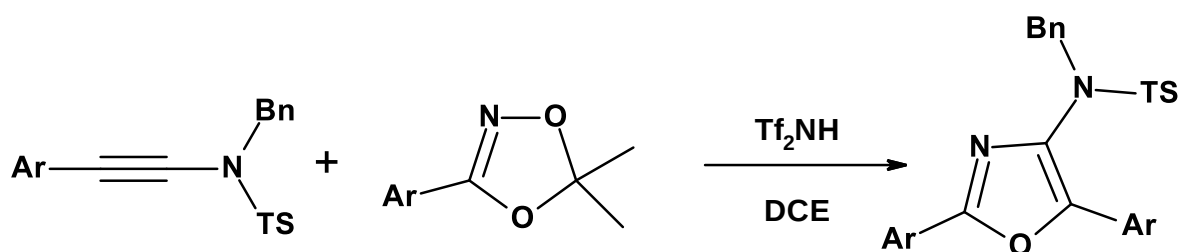


Схема 1.20.

Метод вирізняється надзвичайно м'якими умовами, дуже коротким часом реакції, широкою сумісністю із замісниками, високою ефективністю та використанням недорогого органічного каталізатора.

Зручний одноколбовий метод синтезу заміщених оксазолів ґрунтується на тандемній пропалгілації та циклоізомеризації, каталізованих п-толуолсульфоною кислотою. Вона діє як біфункціональний каталізатор, забезпечуючи як нуклеофільну заміну, так і подальшу циклізацію за м'яких умов [35].

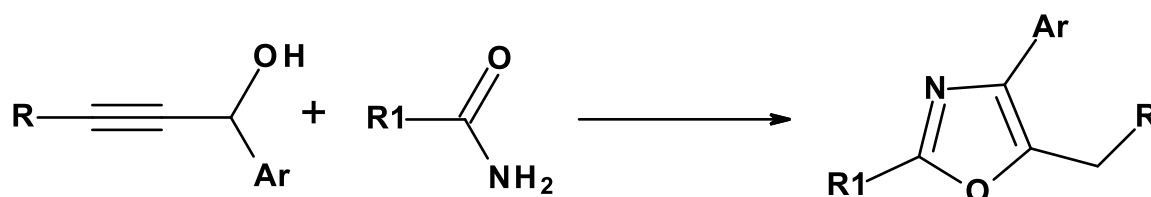


Схема 1.21.

Описаний метод дозволяє отримувати до 90% цільових оксазолів менш ніж за годину і демонструє широку толерантність до функціональних груп (TMS, Br, CO₂Et, OMe) та підходить як для термінальних, так і для внутрішніх алкінів.

Відмічено, що кращі виходи спостерігаються з електронозбагаченими пропаргіловими спиртами. Як ароматичні, так і аліфатичні аміді успішно включаються до структури оксазолу, підтверджуючи універсальність та ефективність цього підходу.

1.2.7. Синтез оксазолів на основі амідів

Гіпервалентний PhI(OTf)₂, отриманий *in situ*, дозволяє здійснити швидко та вискоєфективну циклізацію N-стирилбензамідів з отриманням 2,5-дизаміщених оксазолів з високими виходами [36].

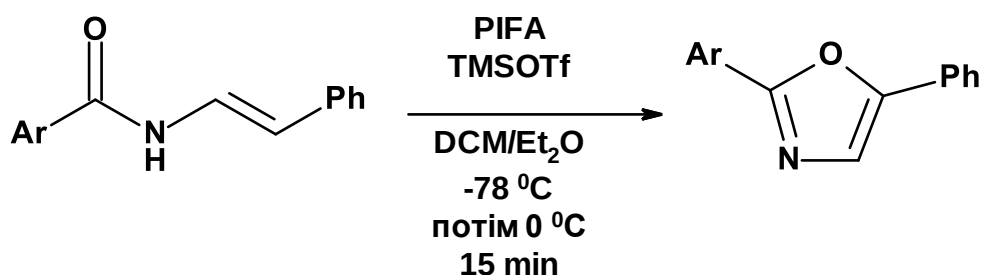


Схема 1.22.

Описано також купрум(II)-каталізовану окиснювальну циклізацію енамідів з утворенням оксазолів шляхом функціоналізації вінілового С–Н зв'язку за кімнатної температури [37]. Метод дозволяє синтезувати широкий спектр 2,5-дизаміщених оксазолів з арильними, вінільними, алкільними та гетероарильними замісниками в хороших виходах.

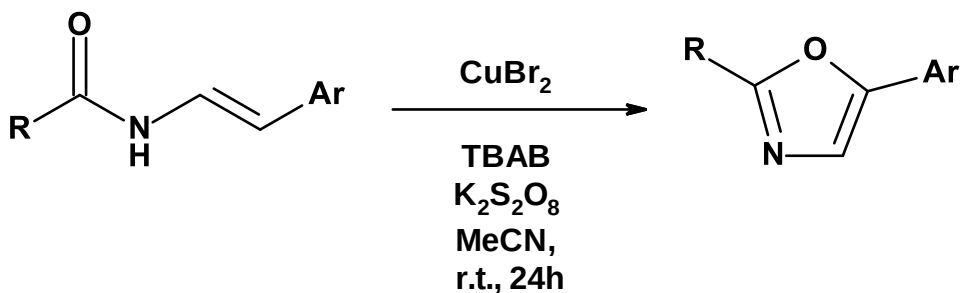


Схема 1.23.

Внутрішні N-пропаргилові аміди за дії каталізатора Ph_3PAuCl циклізуються з утворенням вініл-ауратів, які потім реагують з NO-радикалами, згенерованими *in situ* з tBuONO у присутності 4-MeO-TEMPO. Реакція відбувається за м'яких умов і забезпечує виходи до 85%, демонструючи широку функціональну толерантність [38].

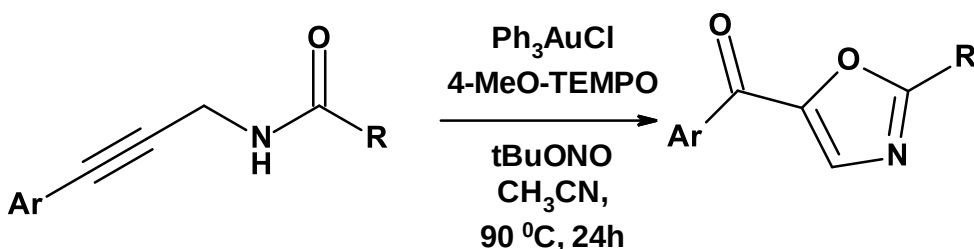


Схема 1.23.

Інше дослідження описує електрохімічний органоселеновий метод селективної активації алкінів, що забезпечує ефективний синтез оксазолів із N-пропаргиламідів. Стратегія ґрунтується на анодно генерованому катіоні селену, який діє як π -кислота Льюїса та селективно активує алкін, полегшуючи внутрішньомолекулярну нуклеофільну атаку й подальшу оксидативне анелювання [39].

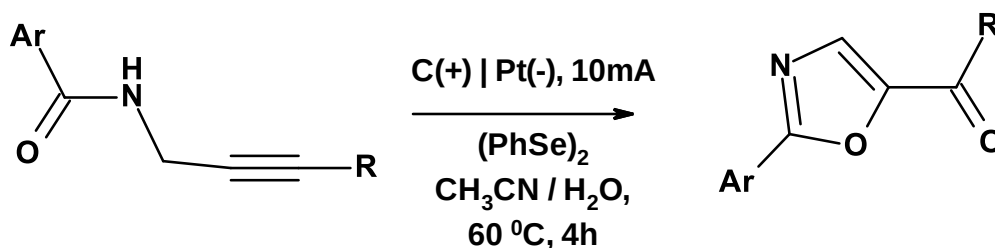


Схема 1.24.

Метод забезпечує високі виходи (до 93%) за м'яких та екологічно безпечних умов, без використання токсичних металів чи сильних окисників.

Метод успішно було застосовано до широкого спектра субстратів, зокрема до термінальних та внутрішніх алкінів, а також масштабовано до однопотокових та грамових синтезів.

Подвійний каталіз відкриває зручний шлях до синтезу заміщених альдегідів гетероциклів шляхом приєднання кисневих радикалів до вініл-золотих проміжних сполук за участю каталізатора заліза. Ця методика забезпечує добру сумісність із різними функціональними групами та дає змогу ефективно одержувати заміщені альдегіди оксазолу, індолу й бензофурану [40].

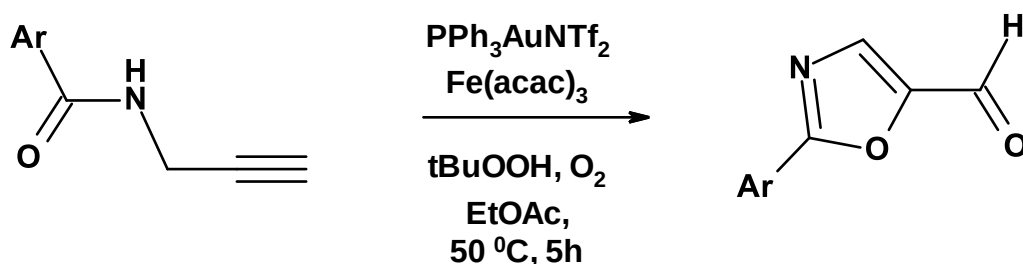


Схема 1.25.

Тетраметиламоній йодид (ТВАІ) забезпечує циклізацію та метилсульфонілювання пропаргільних амідів диметилсульфітом. Ця реакція не потребує перехідних металів чи зовнішніх окисників і дозволяє отримувати метилсульфонілоксазоли у добрих виходах із широкою сумісністю функціональних груп [41].

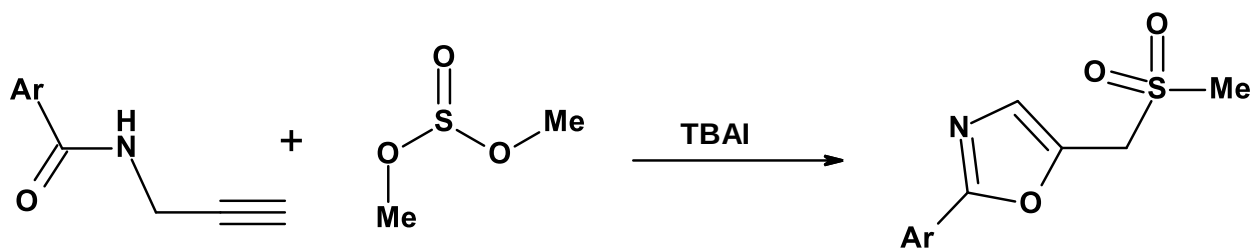


Схема 1.25.

1.2.8. Синтез оксазолів на основі ацилазиридинів

Описано новий підхід до синтезу 2,5-діарилоксазолів шляхом розширення кільця кетоазиридинів у присутності DCC та йоду в киплячому ацетонітрилі. Метод забезпечує помірні та високі виходи (77–90%) і є першим прикладом трансформації NH-азиридинів в оксазоли [42].

Оптимальна комбінація DCC/I₂ сприяє утворенню проміжних продуктів, йод-індукованому розкриттю азиридинового кільця та подальшому замиканню, що призводить до формування оксазольного ядра.

Розроблений метод виявився придатним для різних заміщених кетоазиридинів. Також слід відмітити, що електронно-акцепторні групи сповільнювали реакцію, впливаючи на вихід цільового продукту.

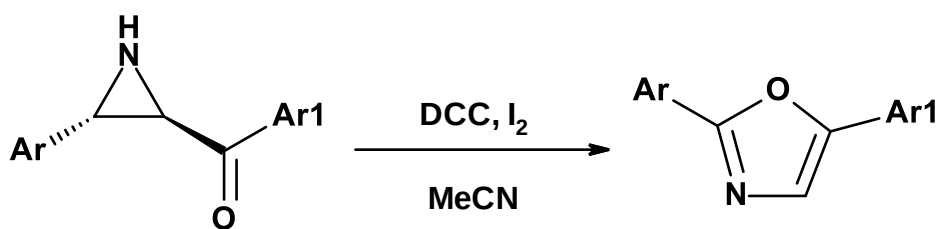


Схема 1.26.

2,5-Діарилоксазоли можна також отримати прямим N-бромсукцинімід-ініційованим перетворенням N-H кетоазиридинів. Реакція проходить через *in situ* утворення N-бромкетоназиридинів із подальшим формуванням азометинових ілідів, які й забезпечують циклізацію до оксазолу [43].

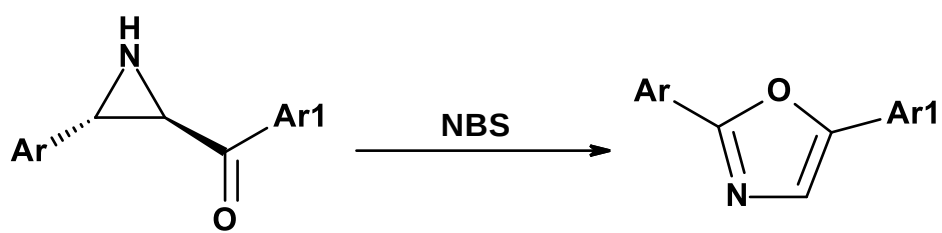


Схема 1.27.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ОКСАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Оксазолкарбонові кислоти мають важливе синтетичне значення завдяки поєднанню стабільного оксазольного кільця та реакційноздатної карбоксильної групи. Наявність фрагмента $-\text{COOH}$ дає змогу проводити реакції естерифікації, амідування, утворювати хлорангідридів. Крім того, такі кислоти слугують зручними попередниками для подальшої C–N функціоналізації в положеннях 2, 3 та 5. Завдяки цьому оксазолкарбонові кислоти широко використовують як універсальні інтермедіати у синтезі складніших гетероциклічних систем і фармакофорів.

Розроблено [44] безперервний процес фотоіндукованої трансформації ізоксазолів в оксазоли, що усуває основні проблеми попередніх методів — тривалі реакції, низьку відтворюваність, масштабування та фотодеградацію. Реакцію проводили у проточному реакторі Varourtec UV150 з ртутною лампою середнього тиску та фільтрами, що відсікають випромінювання >400 нм.

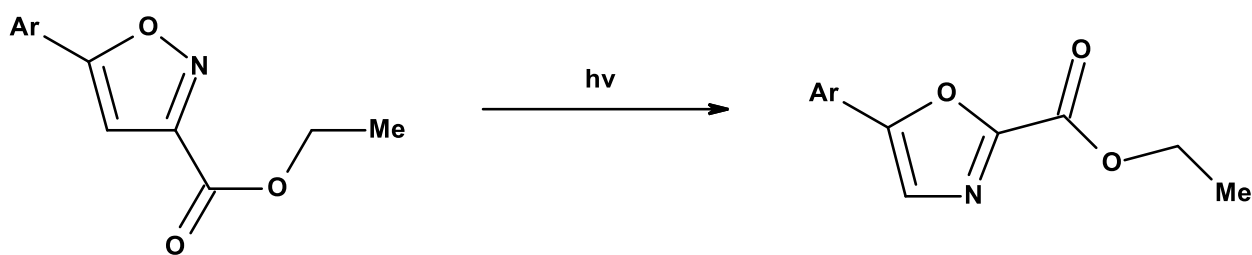


Схема 2.1.

Авторами було досліджено широкий набір субстратів: електронорозбагачені та електронодефіцитні арильні й гетероарильні ізоксазоли, різні функціональні групи та фармакофорні фрагменти. Електронорозбагачені замісники впливали на вищі виходи завдяки кращому перекриттю спектра поглинання з випромінюванням лампи.

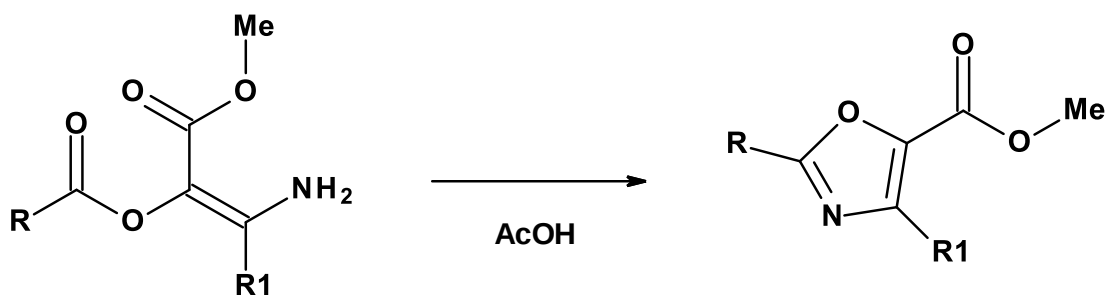


Схема 2.2.

Йодозобензен (PhIO) виступає як ефективний окисник для інtermолекулярного окисного утворення $C(sp^2)-O$ зв'язку між енамінами та різними карбонільною групою [45]. Реакція добре толерує широкий спектр функціональних груп і дає доступ до різноманітних β -ациоксиенамінів. Отримані проміжні продукти легко перетворюються на оксазоли шляхом циклодегідратації, що робить метод практичним і універсальним для синтезу цих гетероциклів

Описано [46] ефективний підхід до одержання оксазолів із β -гідроксиамідів за допомогою флуорувальних реагентів DAST (Et_2N-SF_3) та Deoxo-Fluor. Обидва реагенти забезпечують м'яке та високоселективне циклодегідратаційне утворення оксазолів з широкою толерантністю до функціональних груп. DAST ефективно працює при $-78\text{ }^\circ\text{C}$, тоді як термічно стабільніший Deoxo-Fluor — при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ і особливо добре підходить для субстратів, похідних треоніну.

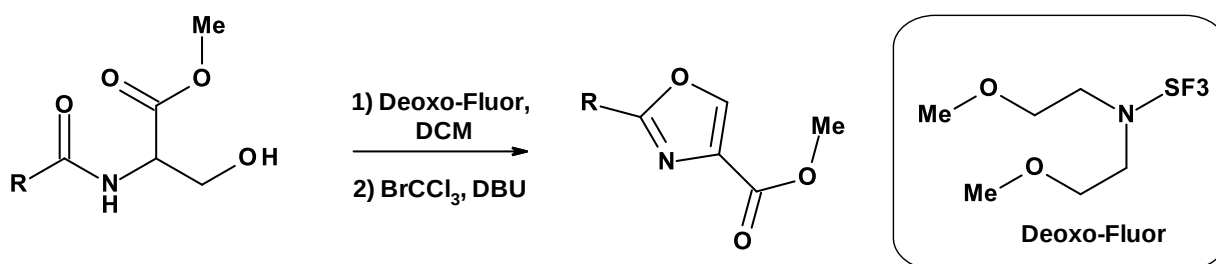


Схема 2.3.

Ефективний і м'який метод прямої конверсії альдегідів у 2,4-дизаміщені оксазоли ґрунтується на окисненні оксазолідину, утвореного внаслідок конденсації серину з альдегідом, і проходить через проміжний 2,5-дигідрооксазол [47]. На відміну від стандартних методів, що використовують карбонові кислоти як вихідні речовини, застосування альдегідів не потребує очищення проміжних сполук.

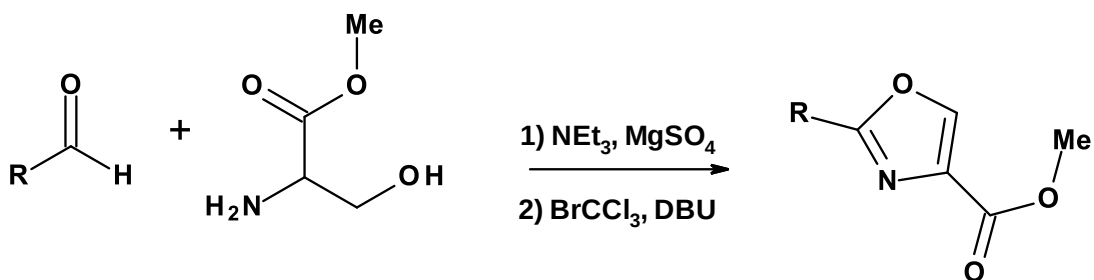


Схема 2.4.

У наступному дослідженні [48] представлено новий Cu-каталізований аеробний оксидативно-дегідрогенаційний метод анелювання для синтезу тризаміщених оксазолів на основі амінів, алкінів та молекулярного кисню.. Метод використовує молекулярний кисень як ідеальний окисник завдяки його доступності, низькій вартості та екологічності.

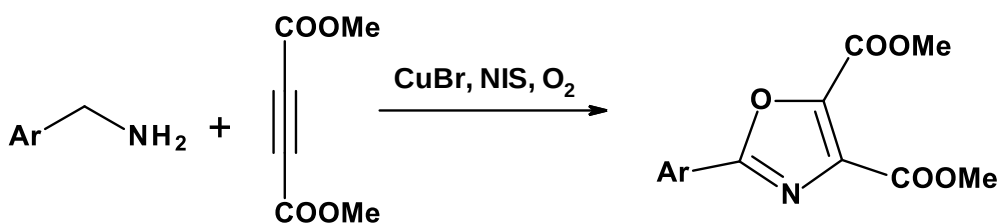


Схема 2.5.

Оптимізаційні експерименти показали, що застосування CuBr (10 мол. %), піридину (40 мол. %), K₂CO₃ (1 екв.) та NIS (1 екв.) у суміші розчинників толуен/DCE (1:1) при 80 °C в атмосфері кисню дає бажаний оксазол з високим виходом.

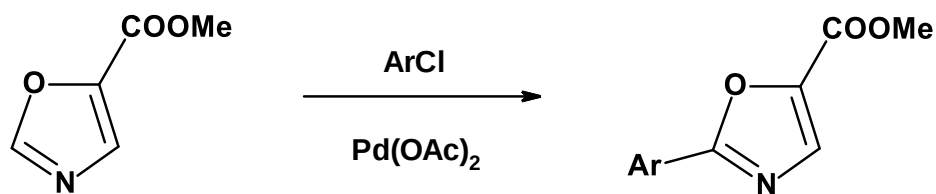


Схема 2.6.

Паладій-каталізоване пряме С–Н (гетеро)арилування етилового естеру оксазол-4-карбонової кислоти дає змогу ефективно синтезувати 2- та 2,5-(гетеро)арилоксазоли [49]. Використовуючи різні галогенарени (йодо-, бромо- та хлоро-), здійснює арилювання в положенні С-2 з можливістю подальшого арилювання в положенні С-5.

Метод виявив широку толерантність до функціональних груп, включаючи ціано-, форміл- та аміно-замісники. Хлороарени часто давали вищі виходи порівняно з бромидами чи йодидами. У більшості випадків переважало йшло моноарилування, проте діарилування у положення С-2 і С-5 можна було провести шляхом збільшення навантаження каталізатора і ліганду.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ АМІДІВ ОКСАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Амідна група, враховуючи її наявність у всіх живих організмах в якості «будівельного блоку» для створення пептидних зв'язків, є однією з найбільш важливих функціональних груп для органічного синтезу. Амідні зв'язки не обмежуються лише біологічними системами та насправді присутні у величезному масиві молекул, включаючи ліки, що продаються на ринку.

Окрім цього, амідна група може вступати в різні реакції, що дозволяють отримати доступ до ще більшої кількості функціональних груп. Можливе отримання тіоамідів, нітрилів та амінів в доволі м'яких умовах. Таким чином амідні є важливою ланкою між карбоновими кислотами та іншими похідними, що неможливо, або вкрай важко, отримати напряду саме з карбонових кислот.

Синтез амідів залишається одним з найважливіших перетворень і однією з найчастіше виконуваних реакцій в органічному синтезі. У фармацевтичній промисловості введення амідної групи є ключовим і одним з найважливіших перетворень у розробці плану синтезу.

Амідні зв'язки зазвичай синтезуються шляхом об'єднання карбонових кислот та амінів; однак об'єднання цих двох функціональних груп не відбувається спонтанно при кімнатній температурі, а необхідне виділення води відбувається лише за високих температур (наприклад, 200°C), що є умовами, які зазвичай шкідливі для цілісності вихідних речовин. З цієї причини бажано спочатку активувати карбонову кислоту, процес, який зазвичай відбувається шляхом перетворення гідроксильної групи кислоти на гарну відхідну групу перед обробкою аміном (Схема 3.1.).

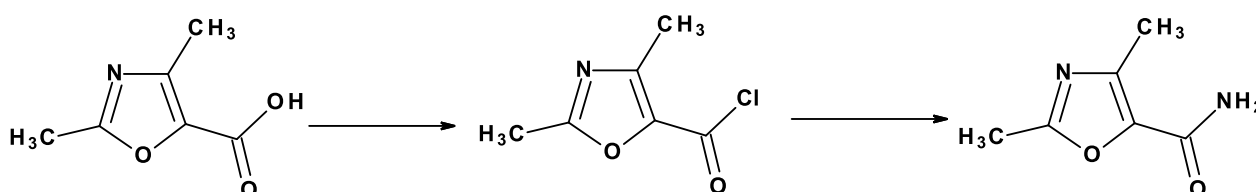


Схема 3.1

Для активації карбонових кислот можна використовувати так звані реагенти для сполучення, які діють як самостійні реагенти для утворення таких сполук, як хлорангідриди кислот, (змішані) ангідриди або активні естери. Однак вибір реагенту для сполучення є критичним. Наприклад, у синтезі на основі бібліотек медичної хімії аміді часто генеруються з використанням широкого спектру субстратів з різною реакційною здатністю (наприклад, аніліни, вторинні аміни, об'ємні субстрати). Реагент для сполучення повинен бути здатним справлятися з усім цим портфоліо реактивності. Було опубліковано багато оглядів сполучних реагентів [50], що ілюструє їхню важливість у синтетичному арсеналі хіміка-синтетика.

Нами було вирішено здійснити синтез 2,4-диметилоразол-5-карбонової кислоти. Базовою структурою було вибрано етилацеторазетат, який було хлоровано по метиленовій складовій за допомогою сульфурилхлориду.

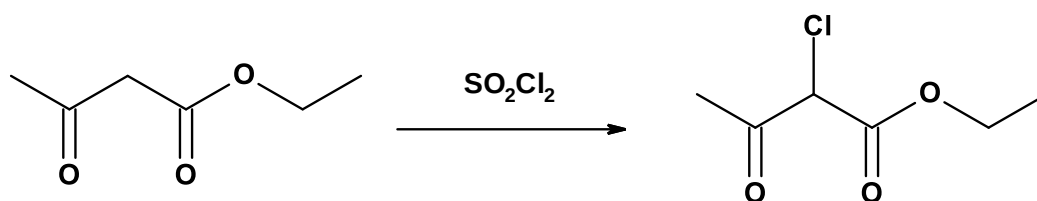


Схема 3.2

Методика синтезу етилхлороразеторазетату

Етилацеторазетат (130 г, 1 моль) помістили в 3-горлу колбу об'ємом 500 мл, оснащену крапельною лійкою, магнітною мішалкою, термометром та газопоглинальною пасткою. Потім по краплях додавали сульфурилхлорид (135 г, 1 моль) при зовнішньому охолодженні (крижана баня) протягом 2 годин, слідкуючи щоб температура реакції не перевищувала 5°C . Розчин залишили перемішуватись на ніч, потім перенесли реакційну масу у круглодонну колбу об'ємом 500 мл, та упарили решту SO_2 та HCl на роторному випаровувачі при тиску 15 мм рт.ст. та температурі бані 50°C . Отриманий розчин потім перегнали при 15 мм рт. ст., збираючи фракцію, що кипіла між $85\text{--}90^\circ\text{C}$, отримали 95 г

рідкого етилхлорацетоацетату (вихід 64%); Спектр ЯМР підтвердив що ми отримали продукт у вигляді суміші ізомерів:

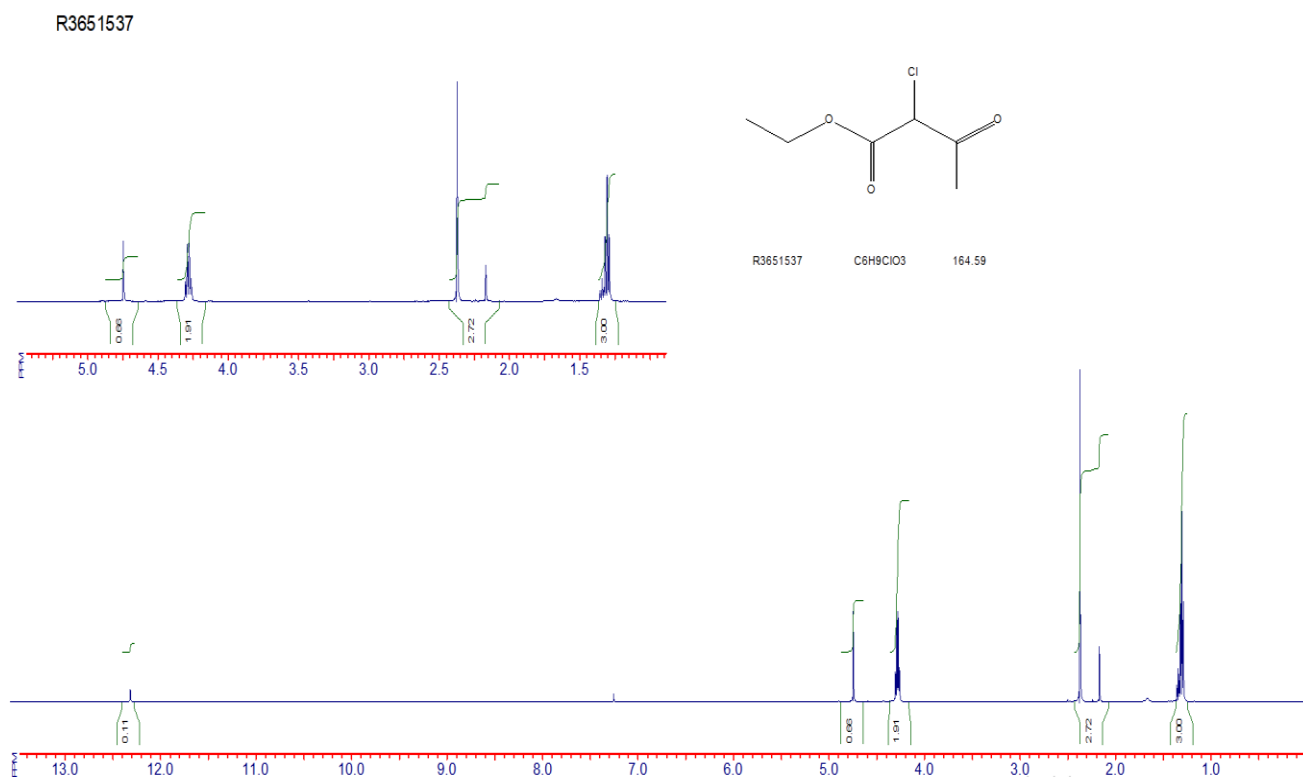


Рис. 3.1. Спектр ЯМР ^1H етилхлорацетоацетату

Отриманий етилхлорацетоацетат було введено в реакцію з ацетамідом для отримання етилового етеру 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

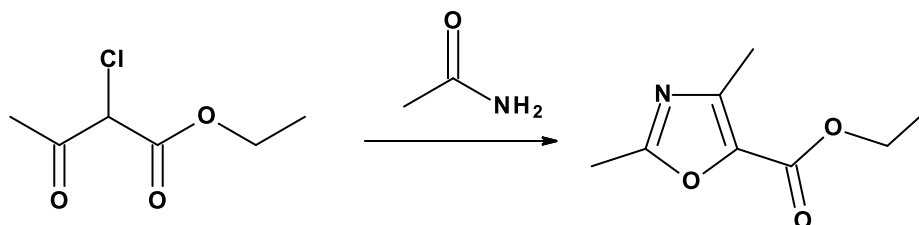


Схема 3.3

Методика синтезу етилового етеру 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

Суміш етилхлорацетоацетату (66,1 г, 0,40 моль), ацетаміду (47,4 г, 0,80 моль) і льодяної оцтової кислоти (146 г) помістили у круглодонну колбу об'ємом 500мл, що була оснащена зворотним холодильником, та кип'ятили протягом 22 годин. Утворившийся темний розчин охолодили в льодовій бані та зробили лужним, додаючи по краплям 6 N гідроксид натрію до рН = 10. Суміш екстрагували діетиловим етером (3 рази по 150мл), об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію. Після фільтрації сульфату ефір видалили на роторному випаровувачі при тиску 15мм рт.ст. та температурі бані 50 °С, і чорну масу що лишилась (приблизно 60 г) перегнали під тиском 15 мм рт.ст., при температурі від 50 до 120°С, отримавши 37,6 г безбарвної рідини. Дистилат струшували з 50 мл холодної 50% концентрованої сірчаної кислоти. Утворилися два шари: верхній — непрореагований етилхлорацетоацетат, а нижній — сірчана кислота, що містила оксазол. Шар сірчаної кислоти розбавили холодною водою та зробили лужним за допомогою 6 N КОН. Потім розчин екстрагували діетиловим етером (3 рази по 50мл), а об'єднані ефірні екстракти висушили над сульфатом магнію. Розчин сконцентрували, а залишок перегнали при 60–62°С / 4–5 мм рт. ст., отримавши 30 г етеру (вихід 25%) у вигляді масла, що при стоянні затверділо, утворивши безбарвні кристали, з т.пл. 55°С. Спектральний аналіз довів що ми отримали саме етиловий етер 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

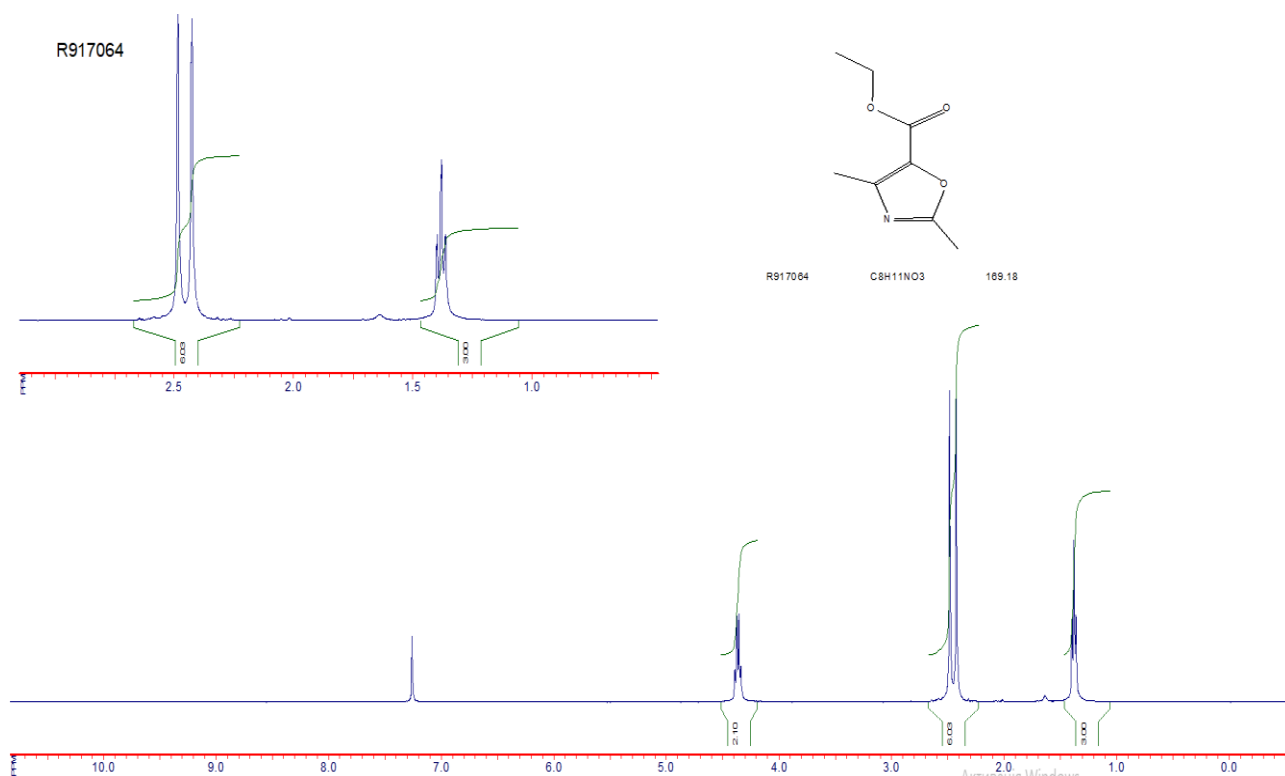


Рис. 3.2. Спектр ЯМР ^1H етилового естеру 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової КИСЛОТИ

Отриманий етиловий естер 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти був підданий гідролізу, що привело до утворення 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

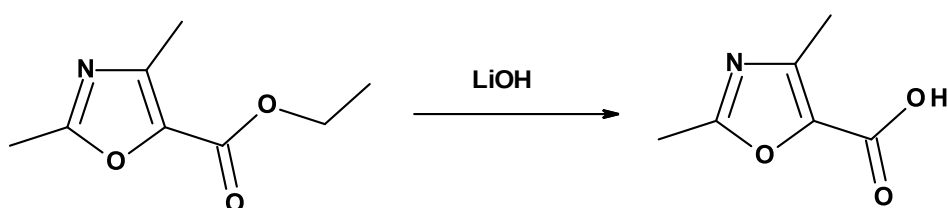


Схема 3.4

Методика синтезу 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

Розчин гідроксиду літію (7.20 г, 298 ммоль) у воді (120 мл) додали до розчину етилового естеру 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти (10 г, 59.1 ммоль) у ТГФ (180 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, розбавили водою (300 мл) і промили діетиловим етером

(200 мл). Водний шар підкислили до $\text{pH} = 2$ за допомогою 5 М HCl та екстрагували EtOAc (3×400 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl (3×100 мл), висушили над сульфатом магнію та сконцентрували під зниженим тиском, щоб отримати кислоту (4.12 г, 29.2 ммоль, 50% вихід) у вигляді білих кристалів з т.пл. = 247°C . Спектральний аналіз підтвердив, що отримана речовина є 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоною кислотою.

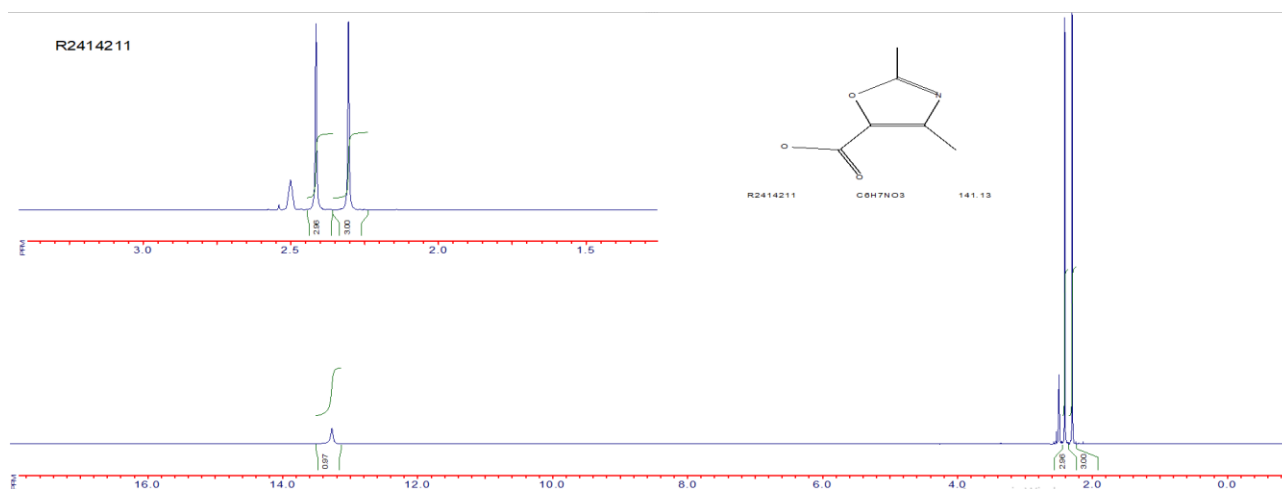


Рис. 3.3. Спектр ЯМР ^1H 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоної кислоти

Отримана 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонова кислота була переведена в хлороангідрид.

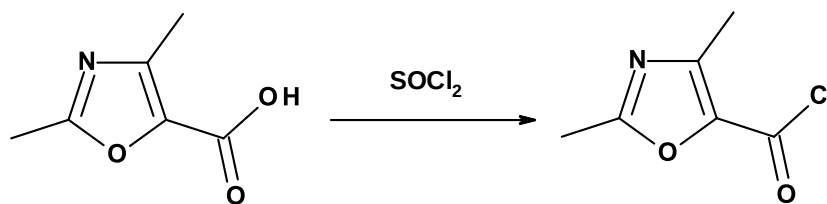


Схема 3.5

Методика синтезу хлороангідриду 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоної кислоти

4 г 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоною кислоти (28.4 ммоль, 1 екв.) помістили у круглодонну колбу об'ємом 50 мл, оснащену газопоглинальною

пасткою, додали 20мл дихлорметану, та 5мл (71 ммоль, 2.5 екв.) тіонілхлориду. Суміш перемішували 16 годин, потім розчинник, залишок тіонілу, SO₂ та HCl відігнали на роторному випаровувачі при тиску 15мм рт.ст. та температурі бані 50 °С, отримавши 4,5г (вихід 99%) темно-червоної рідини з різким запахом, що була відразу використана для наступної стадії.

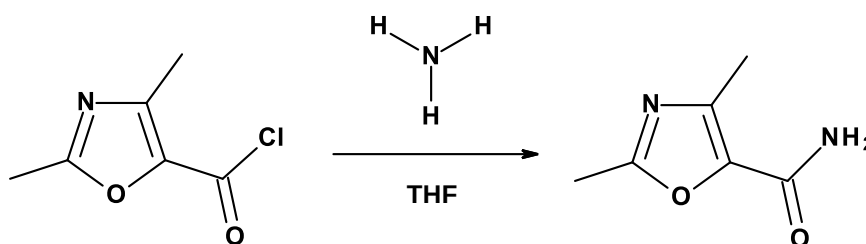


Схема 3.6

Методика синтезу аміду 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

Отриманий на попередній стадії хлорангідрид розчинили у 50мл сухого тетрагідрофурану, помістили у трьохгорлу колбу об'ємом 250 мл оснащену газопоглинальною пасткою, магнітною мешалкою, трубкою для подачі газу та термометром, та охолодили за допомогою льодяної бані до температури 0 °С. Після цього, при інтенсивному перемішуванні, почали подавати у колбу аміак з балону, з такою швидкістю, щоб температура реакції не перевищувала би 10 °С. Коли аміак перестав поглинатись подачу газу припинили, охолодження прибрали та залишили реакційну суміш перемішуватись при кімнатній температурі ще на 2 години. Потім упарили суміш на роторному випаровувачі при тиску 15мм рт.ст. та температурі бані 50 °С, отриманий осад розчинили у воді (25мл) та екстрагували EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl (3 × 10 мл), висушили над сульфатом магнію та сконцентрували під зниженим тиском, щоб отримати амід (3.7 г, 26.4 ммоль, 93.4% вихід) у вигляді білих кристалів з т.пл. = 255°С. На ЯМР-спектрі було зафіксовано появу чітких сигналів у області 7-8 м.д., з відносними інтенсивностями близько до 1, що є доказом наявності амідної групи у отриманій речовині.

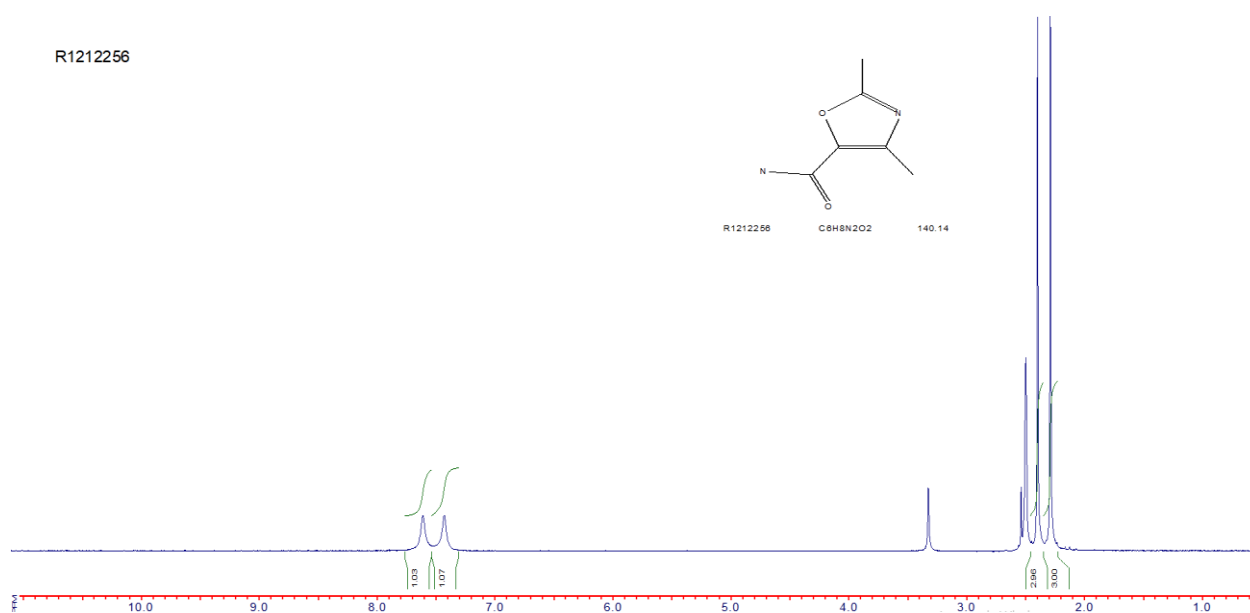


Рис. 3.4. Спектр ЯМР ^1H аміду 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

Таким чином дане дослідження показало можливість синтезу амідів 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

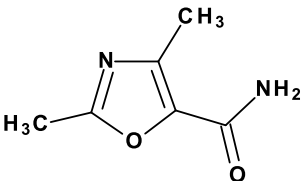
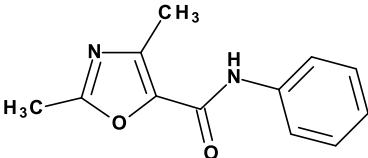
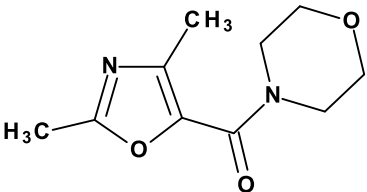
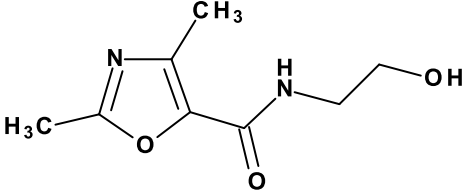
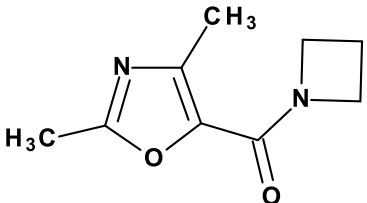
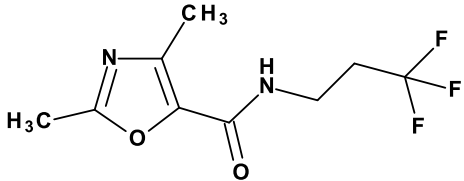
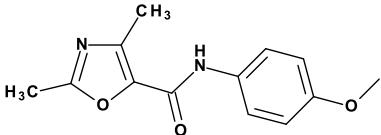
РОЗДІЛ 4

ЙМОВІРНА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ ОКСАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

На наступному етапі дослідження нами було обрано ряд амінів для створення віртуальної бібліотеки амідів 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти (таб. 1.). Для цього ми ви

Таблиця 1

Будова досліджуваних амідів 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

№	Сполука	№	Сполука
1a		1e	
1b		1f	
1c		1g	
1d			

Використовуючи програму Chem3D з пакету програм ChemOffice було здійснено розрахунки енергетичних характеристик (енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (HOMO) та нижньої вакантної молекулярної орбіталі (LUMO)).

Таблиця 2

Енергетичні характеристики амідів
2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

Сполука	HOMO, eV	LUMO, eV	ΔE , eV
a	-9,877	-0.119	9,758
b	-9,564	1,538	11,102
c	-9,562	1,864	11,426
d	-9,502	-0,953	8,549
e	-9,565	-1,282	8,283
f	-7,289	1,001	8,290
g	-7,442	0,912	8,354

Одним із ключових показників, що відображає схильність молекули до хімічних перетворень, є величина енергетичної щілини — різниця між енергіями ВЗМО та НВМО. Згідно з даними [51], сполуки з енергетичною щілиною понад 1 eV зазвичай проявляють підвищену реакційну здатність. Отже, усі проаналізовані сполуки можна віднести до високореакційноздатних, що підкреслює їхню перспективність як потенційних фармакологічно активних агентів.

Для оцінки потенційної здатності сполук взаємодіяти з білковими мішенями використовували онлайн-інструмент SuperPred. Ця система аналізує структуру поданої молекули та співставляє її з великою колекцією відомих лікарських засобів разом із їхніми встановленими мішенями й біологічними шляхами. Такий підхід дає змогу прогнозувати можливі напрями фармакологічної активності та полегшує виявлення перспективних кандидатів на створення нових препаратів [52].

Використання сервісу Super-Pred дало змогу визначити для кожної зі сполук понад сотню потенційних білків-мішеней із різною ймовірністю зв'язування у ролі лігандів. Для сполук 1 а–є, які не мають замісника в третьому положенні гетеросистеми, найвищу прогнозовану спорідненість встановлено щодо білків G-protein coupled bile acid receptor 1, Ras-related protein Rab-9A,

Pregnane X receptor, Casein kinase II alpha/beta, Prostanoid EP1 receptor, Protein-tyrosine phosphatase 2C.

Таблиця 3

Ймовірність зв'язування амідів

2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти з білками-лігандами

	a	b	c	d	e	f	g
G-protein coupled bile acid receptor 1	92,61	93,84	81,73	81,7	72,08	68,26	83,31
Ras-related protein Rab-9A	88,35	95,43	91,84	98,7	98,53	98,1	97,55
Pregnane X receptor	86,52	70,22	75,91	95,79	96,12	92,09	94,53
Casein kinase II alpha/beta	84,45	86,79	90,89	90,73	94,92	85,35	87,48
Prostanoid EP1 receptor	83,71	77,67	81,39	66,96		75,28	83,86
Protein-tyrosine phosphatase 2C	80,89	82,16	82,32	85,35	75,43	70,6	63,14

Отримані дані вказують на перспективність пошуку серед похідних амідів 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти сполук з анальгезуючою, протипухлинною, антидіабетичною та антиартеріосклеротичною активністю.

Для пошуку кореляційних залежностей між ймовірністю зв'язування з білком та квантово-хімічними параметрами молекул проводили регресійний та кореляційний аналіз за допомогою програми Microsoft Excel.

Таблиця 4

Результати регресійного та кореляційного аналізу в координатах вірогідність зв'язування з білками – квантово-хімічні дескриптори

Активність	R ²	Рівняння регресії
Pregnane X receptor	R ² = 0,9177	P = -7,209 × ΔE + 155,04

Аналіз залежностей (табл. 4) показав, що біологічні властивості сполук корелюють з такими квантово-хімічними характеристиками як енергія вищої

зайнятої молекулярної орбіталі, енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі та величина енергетичної щілини. Серед усіх проаналізованих залежностей встановлено високу кореляцію лише величини енергетичної щілини для ймовірності зв'язування з білком Pregnane X рецептор.

Висновки

1. Похідні оксазолу характеризуються широким спектром біологічної активності. Зокрема, оксапрозин діє як НПЗП, знижуючи запалення та біль при артритах; ретозибан має токолітичні властивості; а макроциклічний теломестатин *in vitro* інгібує теломеразу пухлинних клітин.
2. В ході виконання магістерської роботи було здійснено багатокроковий синтез амідів 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти та підтверджено можливість одержання широкої низки амідів на основі відповідного хлорангідриду.
3. Проведені квантово-хімічні розрахунки дозволили визначити ключові молекулярні параметри сполуки, зокрема енергії HOMO/LUMO та величину енергетичної щілини.
4. Комп'ютерне моделювання показало, що частина синтезованих сполук здатна ефективно зв'язуватися з біологічно важливими білками-мішенями, що підкреслює їхній потенціал як лігандів.
5. Кореляційний та регресійний аналіз виявив статистично значущий зв'язок між енергетичною щілиною та ймовірністю лігандної активності щодо рецептора Pregnane X.
6. Одержані результати можуть слугувати підґрунтям для спрямованого синтезу нових сполук із прогнозованою фармакологічною активністю та подальшого проведення доклінічних досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Хімія гетероциклічних сполук : лекційний курс та лабораторний практикум для студентів закладів вищої освіти зі спеціальностей 102 Хімія та 226 Фармація, промислова фармація : навч. посіб. / Янченко В. О., Суховєєв В. В., Демченко А. М., Потебня Г. П. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2020. 312 с.
2. Біологічно активні речовини. Навчальний посібник / В.О. Янченко, О.С. Смольський, Н.С. Ясна. Чернігів: НУЧК, 2023. 348 с.
3. Ю. В. Ішков. Асиметричний синтез : конспект лекцій для самостійної роботи здобувачів третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти спеціальності 102 Хімія. Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. 48 с.
4. Sinha Roy R. et al. Thiazole and oxazole peptides: biosynthesis and molecular machinery. *Nat. Prod. Rep* 1999, 16, 249-263.
5. Robinson R. CCXXXII.—A new synthesis of oxazole derivatives. *Journal of the Chemical Society, Transactions* 1909, 95, 2167-2174.
6. Gabriel S. Eine synthese von oxazolen und thiazolen. I. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1910, 43(1), 134-138.
7. Gabriel S. Synthese von oxazolen und thiazolen II. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1910, 43(2), 1283-1287.
8. Pulici M., Quartieri F., Felder E. R. Trifluoroacetic Anhydride-Mediated Solid-Phase Version of the Robinson–Gabriel Synthesis of Oxazoles. *Journal of Combinatorial Chemistry* 2005, 7(3), 463-473.
9. Nicolaou K. C. et al. Chemistry and biology of diazonamide A: second total synthesis and biological investigations. *Journal of the American Chemical Society* 2004, 126(40), 12897-12906.
10. Zhang J., Ciufolini M. A. An approach to the bis-oxazole macrocycle of diazonamides. *Organic Letters* 2011, 13(3), 390-393.

11. Hoffman T. J. et al. Stereoselective Synthesis of the C1– C11 and C12– C34 Fragments of Mycalolide A. *Organic Letters* 2010, 12(15) 3348-3351.
12. Wipf P., Venkatraman S. Total synthesis of (–)-muscoride A. *The Journal of Organic Chemistry* 1996, 61(19), 6517-6522.
13. Wiley R. H. The chemistry of the oxazoles. *Chemical reviews* 1945, 37(3), 401-442.
14. Cornforth J. W., Cornforth R. H. 218. Mechanism and extension of the Fischer oxazole synthesis. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* 1949, 1028-1030.
15. 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(23), 2369-2372.
16. Kulkarni B. A., Ganesan A. Solution-phase parallel oxazole synthesis with TosMIC. *Tetrahedron letters* 1999, 40(30), 5637-5638.
17. Wu B. et al. One-pot van Leusen synthesis of 4, 5-disubstituted oxazoles in ionic liquids. *Synlett* 2009, 03, 500-504.
18. Kumar K. S. V. et al. A one-pot tandem approach for the synthesis of 5-(het) aryloxazoles from substituted (het) aryl methyl alcohols and benzyl bromides. *Synlett* 2016, 27(09), 1363-1366.
19. Bao L. et al. Electrochemical synthesis of polysubstituted oxazoles from ketones and acetonitrile. *Organic Letters* 2022, 24(31), 5762-5766.
20. Bishop R. Ritter-type reactions. *Comprehensive Organic Synthesis* 2014, 261.
21. Mazibuko M., Jeena V. Synthesis of 2, 4, 5-Trisubstituted Oxazoles from Copper-Mediated Benzylic sp^3 C–H Aerobic Oxidative Annulation of Ketones and Amines via a Cascade Reaction. *The Journal of Organic Chemistry* – 2022, 88(2), 1227-1234.
22. Wan C. et al. Facile synthesis of polysubstituted oxazoles via a copper-catalyzed tandem oxidative cyclization. *Organic Letters* 2010, 12(10), 2338-2341.

- 23.Meifang Z. et al. Palladium-Catalyzed Sequential C–N/C–O Bond Formations: Synthesis of Oxazole Derivatives from Amides and Ketones. *Org. Lett* 2014, 16(22), 5906–5909.
- 24.Herrera A. et al. New easy approach to the synthesis of 2, 5-disubstituted and 2, 4, 5-trisubstituted 1, 3-oxazoles. The reaction of 1-(methylthio) acetone with nitriles. *The Journal of Organic Chemistry* 2006, 71(8), 3026-3032.
- 25.Zhang X. et al. CO₂/-photoredox-cocatalyzed tandem oxidative cyclization of α -bromo ketones and amines to construct substituted oxazoles. *The Journal of Organic Chemistry* 2019, 84(12), 8225-8231.
- 26.Chatterjee T., Cho J. Y., Cho E. J. Synthesis of substituted oxazoles by visible-light photocatalysis. *The Journal of organic chemistry* 2016, 81(16), 6995-7000.
- 27.Reddy M. R. et al. Copper (ii) triflate catalyzed synthesis of 2, 4-disubstituted oxazoles from α -diazoketones. *Synthesis* 2015, 47(21) 3315-3320.
- 28.Hu J. et al. Electrochemical desulfurative cyclization accessing oxazol-2-amine derivatives via intermolecular C–N/C–O bond formation. *Organic Letters* 2021, 23(3), 1016-1020.
- 29.Luo M. et al. Synthesis of 2, 4-disubstituted oxazoles and thiazoles via Brønsted acid-catalyzed cyclization of α -diazoketones with amides. *The Journal of Organic Chemistry* 2024, 89(7), 5038-5048.
- 30.Newar U. D., Borra S., Maurya R. A. Visible-light 2, 4-dinitrophenol-mediated photoannulation of α -azidochalcones into 2, 5-diaryloxazoles. *Organic Letters* 2022, 24(24), 4454-4458.
- 31.He W., Li C., Zhang L. An efficient [2+2+1] synthesis of 2, 5-disubstituted oxazoles via gold-catalyzed intermolecular alkyne oxidation. *Journal of the American Chemical Society* 2011, 133(22), 8482-8485.
- 32.Rassadin V. A., Boyarskiy V. P., Kukushkin V. Y. Facile gold-catalyzed heterocyclization of terminal alkynes and cyanamides leading to substituted 2-amino-1, 3-oxazoles. *Organic Letters* 2015, 17(14), 3502-3505.

33. Mallick R. K., Prabagar B., Sahoo A. K. Regioselective synthesis of 2, 4, 5-trisubstituted oxazoles and ketene aminals via hydroamidation and iodoimidation of ynamides. *The Journal of Organic Chemistry* 2017, 82(19), 10583-10594.
34. Zhao Y. et al. Tf₂NH-Catalyzed formal [3+ 2] cycloaddition of ynamides with dioxazoles: a metal-free approach to polysubstituted 4-aminooxazoles. *The Journal of Organic Chemistry* 2017, 82(7), 3935-3942.
35. Pan Y. et al. Brønsted acid-catalyzed propargylation/cycloisomerization tandem reaction: one-pot synthesis of substituted oxazoles from propargylic alcohols and amides. *The Journal of Organic Chemistry* 2009, 74(8), 3148-3151.
36. Hempel C., Nachtsheim B. J. Iodine (III)-promoted synthesis of oxazoles through oxidative cyclization of N-styrylbenzamides. *Synlett* 2013, 24(16), 2119-2123.
37. C. W. Cheung, S. L. Buchwald. Room Temperature Copper(II)-Catalyzed Oxidative Cyclization of Enamides to 2,5-Disubstituted Oxazoles via Vinylic C-H Functionalization. *The Journal of Organic Chemistry* 2012, 77, 7526-7537.
38. An H. et al. Gold-catalyzed radical-involved intramolecular cyclization of internal N-propargylamides for the construction of 5-oxazole ketones. *The Journal of Organic Chemistry* 2018, 84(1), 401-408.
39. Baidya M., Dutta J., De Sarkar S. Electrochemical organoselenium catalysis for the selective activation of alkynes: Easy access to carbonyl-pyrroles/oxazoles from N-propargyl enamines/amides. *Organic Letters* 2023, 25(20), 3812-3817.
40. H. Peng, N. G. Akhmedov, Y.-F. Liang, N. Jiao, X. Shi. Synergistic Gold and Iron Dual Catalysis: Preferred Radical Addition toward Vinyl–Gold Intermediate over Alkene. *Journal of the American Chemical Society* 2015, 137, 8912-8915.

41. Zhuang J. Q. et al. TBAI-Mediated Cyclization and Methylsulfonylation of Propargylic Amides with Dimethyl Sulfite. *The Journal of Organic Chemistry* 2023 88(15) 10753-10760.
42. Samimi H. A., Mohammadi S. A new approach to ring expansion of keto aziridines to 2, 5-diaryloxazoles. *Synlett* 2013, 24(02), 223-225.
43. Samimi H. A., Dadvar F. N-Bromosuccinimide as a Brominating Agent for the Transformation of NH (or N-Benzyl) Ketoaziridines into Oxazoles. *Synthesis* 2015, 47(13), 1899-1904.
44. Bracken C., Baumann M. Development of a continuous flow Photoisomerization reaction converting Isoxazoles into diverse Oxazole products. *The Journal of Organic Chemistry* 2020, 85(4), 2607-2617.
45. Liu X. et al. Direct β -acyloxylation of enamines via PhIO-mediated intermolecular oxidative C–O bond formation and its application to the synthesis of oxazoles. *Organic Letters* 2012, 14 (21), 5480-5483.
46. Phillips A. J. et al. Synthesis of functionalized oxazolines and oxazoles with DAST and Deoxo-Fluor. *Organic letters* 2000, 2(8), 1165-1168.
47. Graham T. H. A direct synthesis of oxazoles from aldehydes. *Organic Letters* 2010, 12(16), 3614-3617.
48. Pan J. et al. Copper-catalyzed oxygenation approach to oxazoles from amines, alkynes, and molecular oxygen. *Organic letters* 2018, 20(9), 2762-2765.
49. Verrier C. et al. Palladium-catalyzed direct (hetero)arylation of ethyl oxazole-4-carboxylate: an efficient access to (hetero)aryloxazoles. *The Journal of Organic Chemistry* 2008, 73(18), 7383-7386.
50. Bodanszky M. In search of new methods in peptide synthesis. A review of the last three decades. *Int J Pept Protein Res.* 1985;25(5):449-474.
51. Gallo, K., Goede, A., Preissner, R., & Gohlke, B.O. SuperPred 3.0: Drug classification and targetprediction-a machine learning approach. *Nucleic Acids Research* 2022, 50(W1), W726–W731.

52. Aihara, J Reduced HOMO-LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of Physical Chemistry A* 1999, 103, 7487-7495.

ДОДАТКИ

Додаток А



Звіт подібності

Метадані

Назва організації		підрозділ		
National University "Chernihiv Collegium"		National University "Chernihiv Collegium"		
Заголовок				
Синтез та фармакологічні характеристики амідів 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти				
Автор		Науковий керівник / Експерт		
Владислав Юрійович Кудрик		В. О. Янченко		
Кількість слів	Кількість символів	Дата звіту	Дата редагування	ІД документу
7538	56222	12/12/2025	---	332845371

Обсяг знайдених подібностей

Коефіцієнт подібності визначає, який відсоток тексту по відношенню до загального обсягу тексту було знайдено в різних джерелах. Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.

