

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

Природничо-математичний факультет

Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота

освітній ступінь: магістра

на тему

Синтез 5-алкіл-2-аміно-1,3-оксазолів

Виконав:

студент 6 курсу, групи 62

спеціальності 102 «Хімія»

Генджало Іван Сергійовіч

Наукові керівники:

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

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

Чернігів – 2024


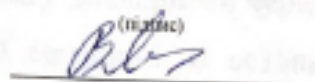
Роботу подано до розгляду « 9 » січня 2024 року.

Студент


(підпис)

Генджало І.С.
(прізвище та ініціали)

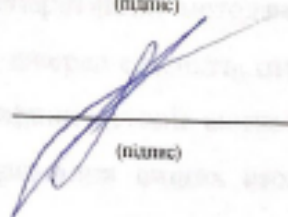
Наукові керівники


(підпис)

(підпис)

Макей О. П.
(прізвище та ініціали)

Янченко В.О
(прізвище та ініціали)

Рецензент


(підпис)

Ходасюк О.М.
(прізвище та ініціали)

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації. Протокол № 8 від « 10 » січня 2024 року.

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

Завідувач кафедри


(підпис)

Курмакова І.М.
(прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

У сучасній органічній хімії великою актуальністю набуває завдання синтезу нових похідних гетероциклічних сполук, зокрема оксазолу, які проявляють широкий спектр біологічної активності. Похідні цього класу сполук привертають увагу дослідників через їх високу біологічну активність і важливість у сучасній медицині. В останні роки було виявлено, що існує обмежена кількість препаративних методик для синтезу цих похідних.

Аналіз наукових джерел свідчить, що на сьогоднішній день існує потреба в пошуку нових ефективних методів синтезу 5-ізопропілоксазол-2-аміну та його похідних з метою отримання вищих виходів продукту. Огляд літературних джерел підтверджує, що ця проблема є актуальною, існуючі методи потребують вдосконалення, а пошук нових підходів є обґрунтованим напрямком для подальших досліджень у цій області.

Основною метою даної кваліфікаційної роботи є проведення досліджень щодо нових функціональних модифікацій 5-ізопропілоксазол-2-аміну та визначення оптимальних умов для їх синтезу.

У ході досліджень виконано аналіз різноманітних інформаційних джерел, що стосуються методів синтезу 5-ізопропілоксазол-2-аміну. Були вивчені та апробовані різні методи синтезу зазначених похідних.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОКСАЗОЛ ЯК ОБ’ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	8
1.1. Біологічна активність оксазолу та 2-амінооксазолів.....	10
1.1.1. Антимікробна активність.....	10
1.1.2. Протигрибкова активність.....	11
1.1.3. Протизапальна активність.....	12
1.1.4. Протидіабетична активність.....	12
1.1.5. Протитуберкульозна дія.....	13
1.1.6. Інші біологічні тести.....	14
РОЗДІЛ 2. СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ОКСАЗОЛІВ (2-АМІНООКСАЗОЛІВ).....	15
2.1. Механізм синтезу оксазол-2-амінів та 1 <i>H</i> -імідазол-2-амінів.....	15
2.2. Фрагментація 2-амінооксазолів під електронним ударом.....	17
2.3. Загальні підходи у синтезі 2-аміно-1,3-оксазолів.....	19
2.4. Отримання 2-аміно-5-арилоксазолів з піримідин-2(1 <i>H</i>)-ону.....	21
2.5. Синтез 2-амінооксазолу.....	23
2.6. Синтез 2-аміноксазол похідного, який є потужним інгібітором хронічного мієлоїдного лейкозу клітин.....	24
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-ІЗОПРОПІЛОКСАЗОЛ-2-АМІНУ.....	25
3.1. Синтез етил 2-аміно-5-ізопропілоксазолу на основі ізооксазолу.....	25
3.2. Метод отримання на основі 2-ізоціаноацетату.....	28
3.3. Методики синтезу.....	38
ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	44

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ar	Арил
BOC, БОК	Третбутоксикарбоніл
DIPEA	Диізопропілетиламін
i-Pr	Ізопропіл
LCMS	Рідинна хромато-мас-спектрометрія
Py	Піридин
THF	Тетрагідрофуран
DMFA, DMF	Диметилформахід
MTBE	Третбутилметиловий ефір
PMR	Протонно-магнітнийрезонанс

ВСТУП

Серед ароматичних гетероциклів оксазольна ланка являє собою доступне ядро, яке присутнє в ряду природних і фармакологічних сполук і показує широкий діапазон можливостей їх отримання. Оксазоли добре відомі як важливі структурні одиниці у великій кількості біологічно активних сполук, а також корисні синтетичні проміжні продукти. Це гетероциклічний фрагмент, що має п'ятичленну структуру молекули кільця містить три атоми Карбону, один атом Нітрогену та атом Оксигену.

У даній роботі висвітлено широкий спектр біологічних та лікувальних властивостей сполук, що базуються на оксазольному ядрі. Розширення хімічної палітри та отримання нових похідних оксазолу, вносить суттєвий внесок у галузі хімії та органічного синтезу. Вивчення хіміотерапевтичних властивостей може призвести до відкриття нових протимікробних або протиракових засобів. Описаний метод синтезу може стати корисною інформацією для хіміків та дослідників, які працюють у схожих напрямках. Можливості використання отриманих речовин у хіміотерапії вказує на перспективи їхнього застосування в медичних дослідженнях. Отримання нових сполук, зокрема тих, які включають оксазольне ядро, може відкрити шлях до нових рядів хімічних сполук з потенційно унікальними властивостями.

Об'єкт дослідження: синтез похідних 5-алкіл-1,3-оксазол-2-аміну.

Предмет дослідження: особливості синтезу та модифікації 5-алкіл-1,3-оксазол-2-аміну.

Мета дослідження полягає у встановленні закономірностей синтезу та модифікації похідних 5-алкіл-1,3-оксазол-2-аміну та виявленні оптимальних умов одержання досліджуваних сполук.

Завдання дослідження:

1. На основі даних інформаційних джерел охарактеризувати методи отримання похідних 2-аміноксазолу та їх біологічні властивості.

2. Визначити на основі літературних даних оптимальні препаративні методи синтезу похідних 5-заміщених 1,3-оксазоліл-2-амінів.

3. Здійснити синтез 5-ізопропілоксазол-2-аміну як одного з представників сполук ряду алкілоксазоліламінів. Виявити умови, що сприяють отриманню досліджуваних похідних оксазолу.

Наукова новизна. Отримано ряд сполук при синтезі 5-ізопропілоксазол-2-аміну, що не були охарактеризовані у літературних джерелах.

Апробація результатів дослідження. За результатами досліджень було опубліковано тези в ІХ Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії фармації», м. Ніжин, 23 травня 2023 р.; у збірнику публікацій «Science and Practice: Implementation to Modern Society» за матеріалами 15th International Scientific and Practical Conference: Manchester, United Kingdom, November 6-8, 2023.

РОЗДІЛ 1

ОКСАЗОЛ ЯК ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ

В загальному значенні проблематика в органічному синтезі і хімії включає в себе різноманітні аспекти. Наприклад:

1. Низькі виходи та ефективність реакцій: однією з основних проблем є пошук методів для підвищення виходів при синтезі сполук. Також важливо розглядати ефективність реакцій, зокрема за умовами фазового переносу та в присутності каталізаторів.

2. Стабільність та ізомерія: деякі отримані сполуки можуть бути нестабільними або мають схильність до ізомерії. Дослідження стабільності та механізмів формування ізомерів може допомогти у покращенні якості синтезу.

3. Механізм та реакційна шляхова конкуренція: розуміння механізмів реакцій та конкуренції різних реакційних шляхів є складним завданням. Це важливо для керування селективністю та вибору оптимального шляху синтезу.

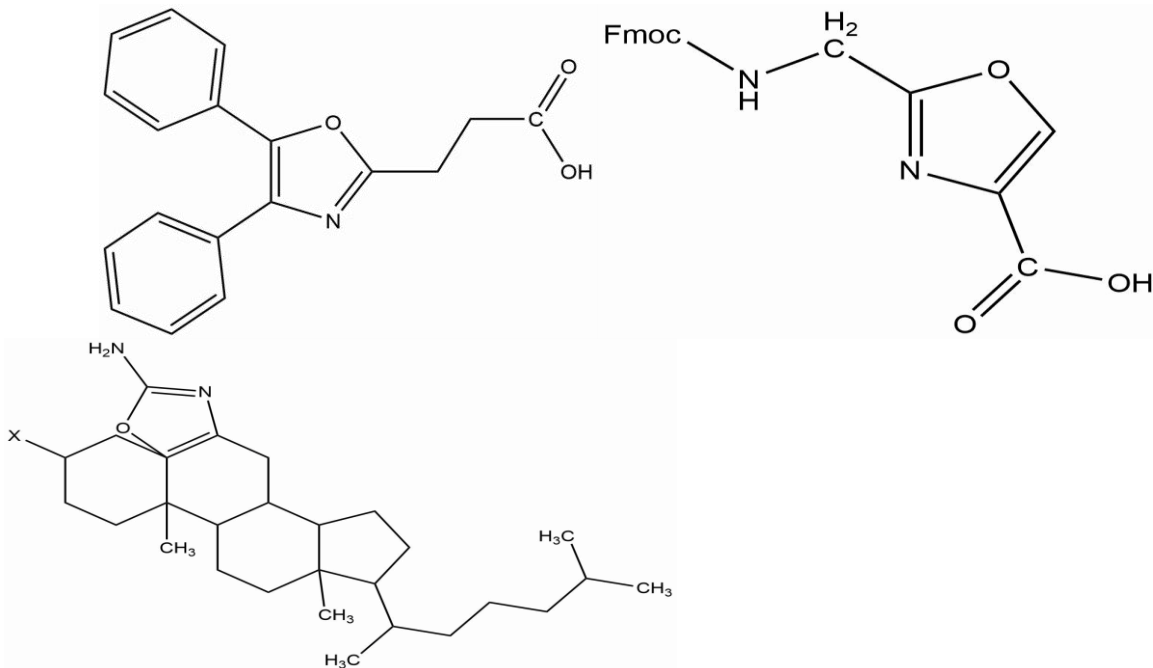
4. Синтез нових сполук з біологічною активністю: існує постійний попит на синтез нових сполук зі значущою біологічною активністю. Такі дослідження стикаються із складністю отримання бажаних структур та властивостей.

Сучасні дослідження також акцентують на важливості зеленої хімії, тобто розробці екологічно чистих та сталісних методів синтезу, які не зашкоджують навколишньому середовищу.

Ці аспекти становлять лише загальний огляд того, з чим дослідники стикаються під час синтезу та вдосконалення методів хімічних реакцій.

Оксазол - це азаароматична сполука, що складається з 5-ти членного гетероциклічного кільця з подвійними зв'язками, що містить атом азоту та атом кисню. Ця хімічна структура відома своєю унікальністю та важливістю у синтезі та фармацевтиці. Дослідження оксазолу та його похідних відбуваються у багатьох напрямках, включаючи синтез нових сполук, вивчення їх

властивостей та застосування в різних областях. Різноманіття похідних оксазолу дуже велика та має дуже важливе значення в сучасній хімії.



Одним із напрямків досліджень є синтез оксазолу та його похідних. Це може включати реакції, такі як циклізація, амінування, окислювально-відновні реакції та інші. Дослідження властивостей оксазолу включає в себе вивчення його фізичних та хімічних характеристик. Це може включати в себе дослідження реакційної активності, стабільності, розчинність та інших важливих властивостей, які визначають його поведінку в хімічних системах. У фармацевтиці оксазол та його похідні виявляють інтерес як потенційні лікарські засоби. Деякі оксазолні сполуки відомі своєю антимікробною, протизапальною та антитуморальною активністю. Дослідження в цьому напрямку спрямовані на розробку нових лікарських засобів з вдосконаленими властивостями та меншими побічними ефектами. Також, важливо вказати, що оксазолні похідні також можуть мати застосування у сільському господарстві, в матеріалах та інших галузях науки та техніки. Розвиток хімічної структури включає в себе еволюцію знань та розуміння про те, як атоми та молекули утворюють хімічні сполуки. Цей процес включає в себе вивчення будови та взаємодій атомів на

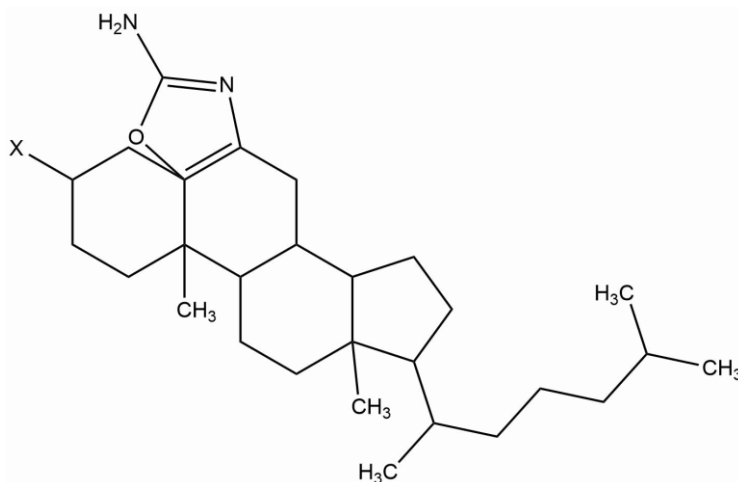
молекулярному рівні, що сприяє розумінню властивостей речовин та розробці нових матеріалів та технологій.

1.1. Біологічна активність оксазолу та 2-аміноксазолів.

1.1.1. Антимікробна активність.

Кишкові бактеріальні інфекції є причиною захворюваності і смертності в усьому світі, в основному в країнах, що розвиваються і регіонах, таких як Індійський субконтинент, частина Південної Америки і тропічна частина Африки.

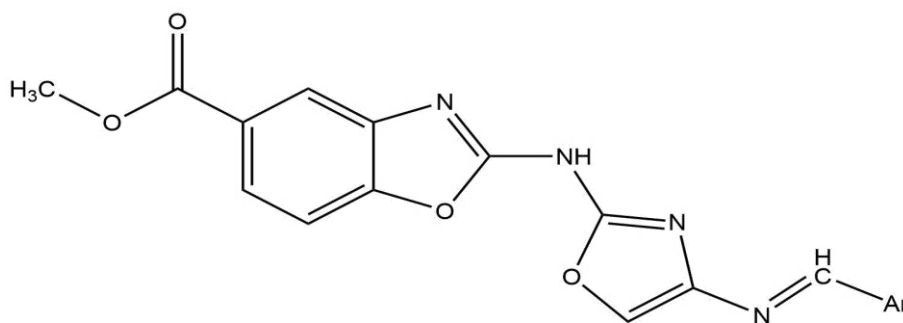
На основі інформаційних джерел було досліджено, що такі як *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pyrogenes*, *S. typhimurium* і *E. coli*. Використали метод прищеплення штамів у середу ВНІ, а хлорамфенікол слугував стандартним препаратом. Оцінка протигрибкової активності сполук проводилася на штамх *C. albicans*, *C. glabrata*, *Penicillium spp.*, *F. oxyporium*, *A. niger*, які були щеплені у середину *Sabouraud Dextrose*. Для порівняння використовувався стандартний препарат ністатин. Отримані результати дослідження в пробірці вказують, що Сполуки проявило найбільшу активність у випадку, коли X представлений атомом хлору. Це свідчить про потенційну ефективність зазначеної сполуки як антибактеріального агента та його спроможність інгібувати ріст та розвиток мікроорганізмів. Отримані дані можуть служити основою для подальших досліджень та розробки нових антимікробних засобів на основі вивченої сполуки.



X = AcO, Cl,

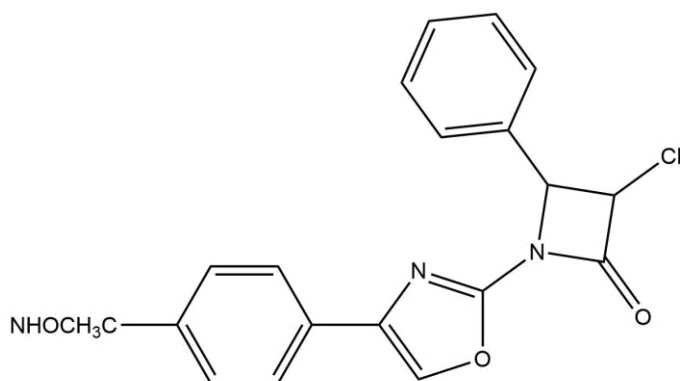
1.1.2. Протигрибкова активність.

Ряд метил-2-[2-(аріліденаміно)оксазол-4-іламіно]бензоксазол-5-карбоксилату, похідні були описані Nageshwar ті ін., а їх антимікробна активність визначалася в порівнянні з кількома контролюючими препаратами. Синтезовані сполуки були протестовані в пробірці, проти *Staphylococcus aureus*, і *Bacillus subtilis* як грампозитивні, *S.typhi* і *Escherichia coli* як грамнегативні бактерії і дріжджі *Candida albicans* і *A.niger*. Мікробіологічні результати показали, що сполуки мають дифузний спектр антибактеріальних властивостей, активність, проти цих мікроорганізмів. Коли сполуки містять метоксигрупи в положенні 4-фенільного кільця, в положенні 2 бензоксазолного кільця був найбільший активний похідний проти *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *S.typhi*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* і *A.niger*. Хоча Ar = 2-гідрокси-4-метоксифеніл забезпечує більш високу ефективність, ніж інші протестовані Сполуки, проти як антибактеріальних, так і протигрибкових організмів [1-5].



Ar = 4-dimethyl amino phenyl, 2-hydroxy phenyl, 4-chlorophenyl, 4-methoxy phenyl, 4- hydroxyphenyl, 2-hydroxy-4-methoxyphenyl, Cinnamyl 3,4,5-trimethylphenyl.

Indu Singh і ін. працювали над синтезом N-2-[3-хлор-4-(заміщений феніл)-2-оксазетидин-1-іл]-4-(3-ацетанілідо) оксазоліл.

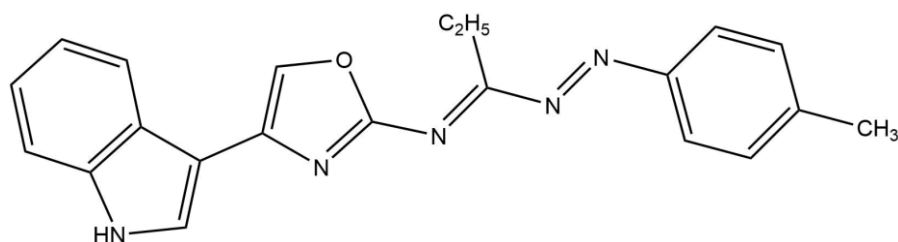


R = 4-OCH₃, 4-OH, 4-Cl, 2-Cl, 2-OCH₃, 4-N(CH₃)₂, 4-OH & 3-OCH₃, 2,6-di chloro, 2,6-di bromo, 2-OH.

Всі синтезовані сполуки були перевірені на їх антибактеріальну активність і порівняли з препаратами ампіцилін і ципрофлоксацин. Всі сполуки проявили високу активність [6].

1.1.3. Протизапальна активність.

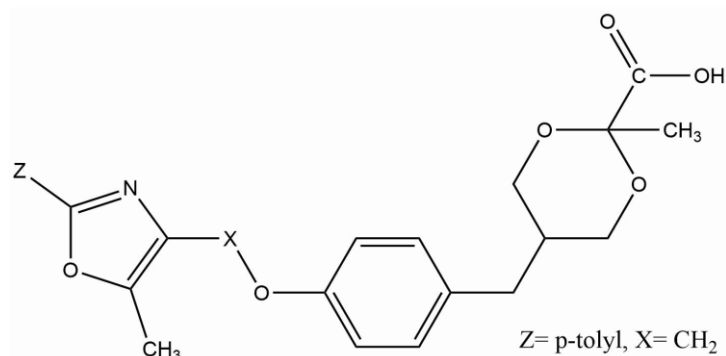
4-(1*H*-Індол-3-іл)-N-{(1*E*)-1-[(*E*)-(4-метилфеніл) діазеніл] пропіліден}-1,3-оксазол-2-амін були синтезовані Nisha Singh та ін. і оцінені на протизапальну активність.



Для оцінки протизапальної активності карагенаном був використаний метод «набряку лапи щура». Вся синтезована сполука виявила потужну активність [7].

1.1.4. Протидіабетична активність.

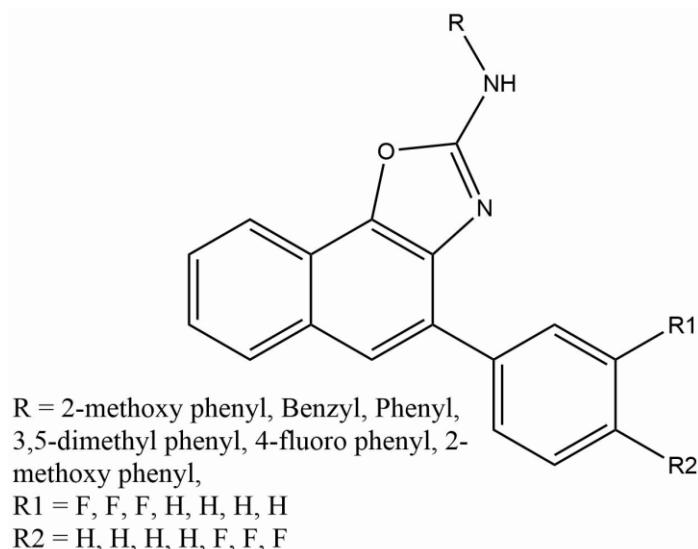
Харікішор і ін. розробили кілька нових 1,3-діоксанкарбонових кислот. похідні, щоб допомогти в характеристиці подвійних агоністів PPAR α / с.



Структурні вимоги для подвійного агонізма PPAR α / с 1,3-діоксанкарбонової кислоти, похідні кислоти включали структурну подібність з сильнодіючими глітазонами в фібрінових кислотних хемотіп. Сполуки з цим фармакофор і зміщенням оксазоліл як ліпофільного зв'язку, гетероциклічні залишки були синтезовані і оцінені на їх агоністичні властивості щодо *in vitro*. Потенційна і гіпоглікемічна і гіполіпідомічна ефективність в природних умовах на тваринах моделях. Речовина 2-метил-с-5-[4-(5-метил-2-(4-метилфеніл)оксазол-4-ілметокси)-бензил]-1,3-діоксан-г-2-карбонова кислота проявляє сильнодіючі гіпоглікемічні, гіполіпідемічні і сенсibiliзуючі до інсуліну ефекти у мишей [8].

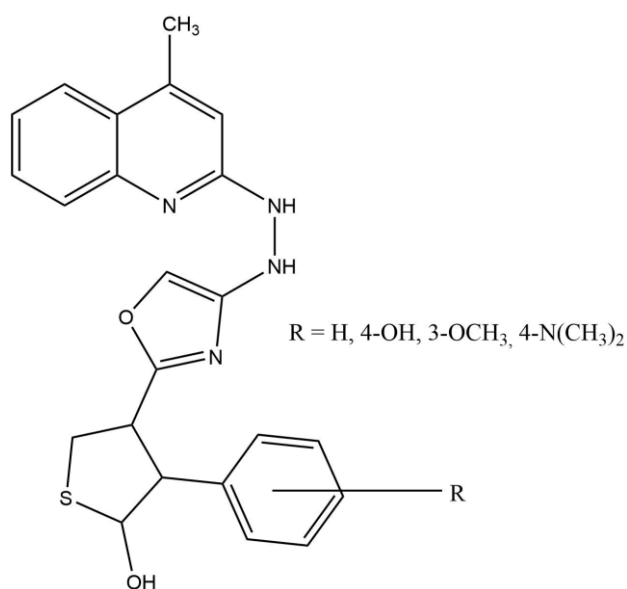
1.1.5. Протитуберкульозна дія.

Airody і ін. повідомили про синтез нового класу злитих похідних оксазолохіноліна виходячи з 2-бром-1-фенілетанонів через багатоступінчасті реакції. Знову синтезовані сполуки оцінені за їх протитуберкульозну активність *in vitro* проти *Mycobacterium tuberculosis* [9].



1.1.6. Інші біологічні тести.

Ashok et al повідомили про синтез і оцінці протисудомних засобів декількох нових 3-(4-(2-(4-метілхінолін-2-іл)гідразин)оксазол-2-іл)-2-заміщених фенілтіазолідін-4-онів.



та 3-(4-(2-(4-метілхінолін-2-іл)гідразин)тіазол-2-іл)-2-заміщені фенілтіазолідін-4-они. Структури синтезованих сполук перевірені в природних умовах за їх протисудомну активність і гостру токсичність використання фенітоїну натрію в якості стандартного препарату. Сполуки виявилися сильнодіючими [10].

РОЗДІЛ 2

СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ОКСАЗОЛІВ (2-АМІНОКСАЗОЛІВ)

2.1. Механізм синтезу оксазол-2-амінів та 1*H*-імідазол-2-амінів.

На основі дослідження літературних джерел, можна підвести підсумок про можливий механізм синтезу. Початкове утворення α -аміноацетальдегіду вважається потенційною проміжною ланкою на шляху до $2\text{NH}_2\text{Im}$. Важливо відзначити, що цей процес може також відбуватися після додавання ціанаміду.

Ураховуючи структурну подібність $2\text{NH}_2\text{Im}$ і $2\text{NH}_2\text{Ox}$, було проведено дослідження вченими, для визначення можливості використання їх як загального пребіотичного синтетичного шляху (схема 2.1).

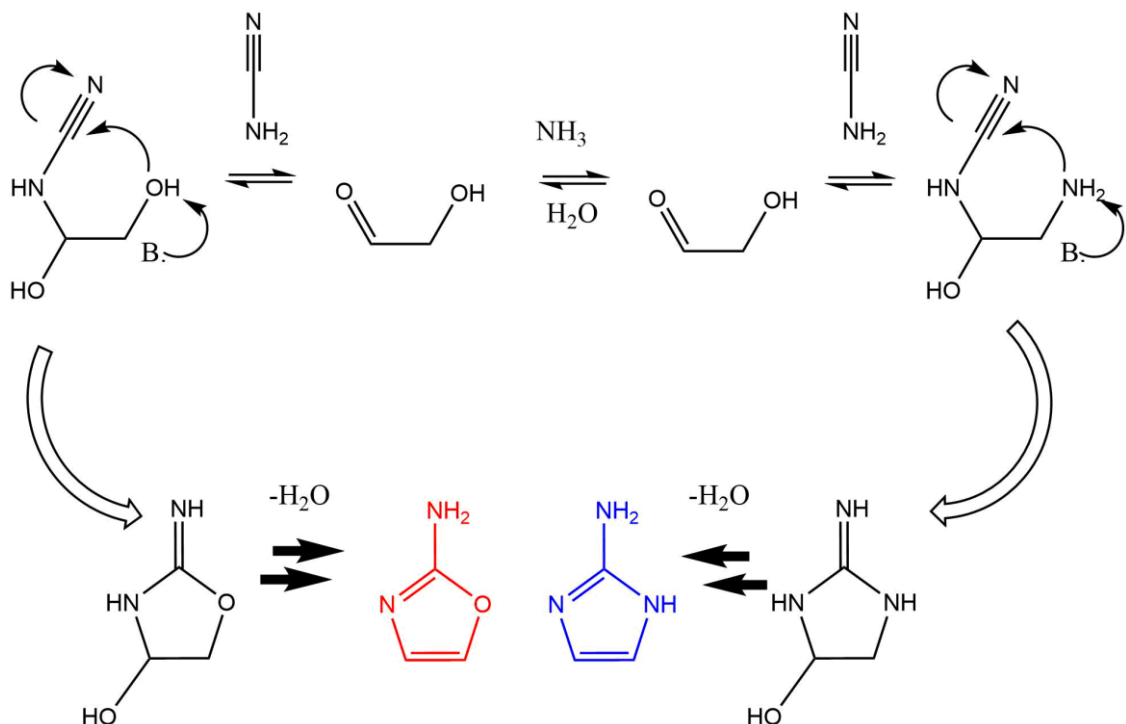


Схема 2.1

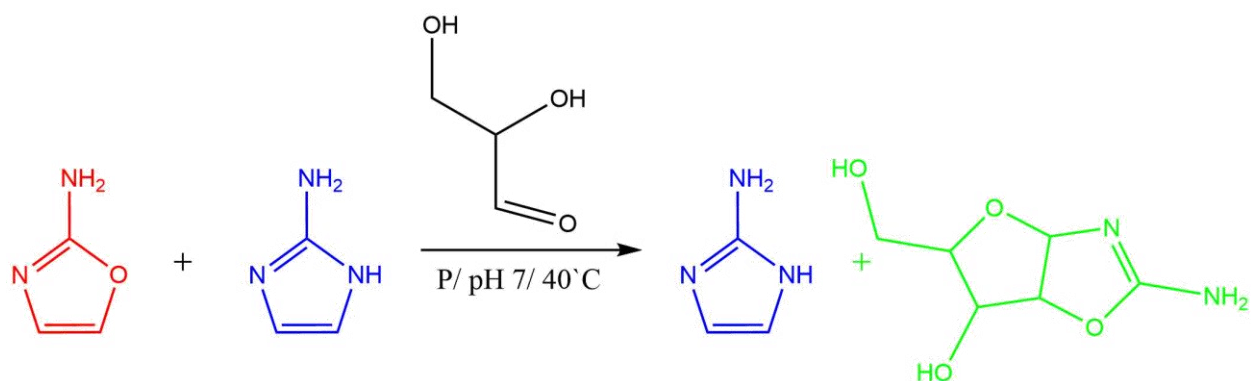
Раніше досліджуваний синтез 1*H*-імідазол-2-амінів, який не є пребіотиком, використовував диметил- або діетилацеталь α -аміноацетальдегіду для стабілізації аміногрупи та запобігання енолізації та подальшому обміну з водою. Задля синтезу $2\text{NH}_2\text{Im}$ вивчалася можливість знаходження

правдоподібного маршруту для синтезу α -аміноацетальдегіду, розглядаючи обмінний механізм [11-16].

Дослідження включало проведення реакцій з водними розчинами ціанаміду і гліколевого альдегіду в присутності 1М фосфату при різних концентраціях NH_4Cl при рН 7 та 60°C протягом 3 годин. Реакція призводила до майже виключної утворення $2\text{NH}_2\text{Im}$, що було підтверджено за допомогою автентичного стандарту. Підвищення концентрації NH_4Cl спричинювало значний вплив на виход $2\text{NH}_2\text{Im}$.

Хоча вихід продукту у даному випадку була меншою, ніж для $2\text{NH}_2\text{Ox}$, важливо відмітити, що жодні інші основні продукти не були виявлені в ЯМР-спектрі. Ці результати відкривають нові можливості для подальших досліджень у синтезі та вивченні функцій зазначених аміноацетальдегідів, враховуючи їхню роль у важливих біологічних процесах.

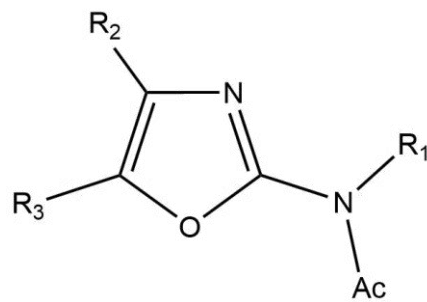
Було досліджено вплив різних значень рН та концентрацій іонів амонію на співвідношення оксазол-2-амін та 1H-імідазол-2-амін. Реакції контролювалися за допомогою ^1H ЯМР протягом 1, 2 і 3 годин, і отримані результати підтверджені аналізом методом Q-TOF LC-MS. Співвідношення $2\text{NH}_2\text{Im}$ до $2\text{NH}_2\text{Ox}$ збільшується зі збільшенням концентрації NH_4Cl при всіх рН, і при помірно кислому рН спостерігається тенденція до збільшення цього співвідношення. Максимальне співвідношення отримано при значенні рН - 5,5 та концентрації 5М NH_4Cl через 3 години. Препаративна реакція на промисловому рівні при рН - 5.3 підтвердила можливість синтезу $2\text{NH}_2\text{Im}$ з високим виходом. Дослідження також розширило область можливих пребіотичних сценаріїв, вказуючи на потенційне утворення інших імідазолів, таких як 2-тіоімідазол.



Досліджено можливу реакційну взаємодію між $2\text{NH}_2\text{Ox}$ і $2\text{NH}_2\text{Im}$ при різних умовах рН та концентрації іонів амонію. Отримані результати свідчать про відмінність реактивності цих двох сполук: $2\text{NH}_2\text{Ox}$ спрямований на синтез нуклеотидів, тоді як $2\text{NH}_2\text{Im}$ зберігається для подальшої активації нуклеозидів. Реакція між $2\text{NH}_2\text{Ox}$ та гліцеральдегідом призводить до утворення рибо- і арабіно-фуранозиламінооксазолінов, тоді як $2\text{NH}_2\text{Im}$ менше реагує з гліцеральдегідом та зберігається в більшій мірі. Отримані результати розширюють наше розуміння механізму реакції та вказують на потенційні можливості для подальших досліджень у контексті пребіотичних сценаріїв та синтезу хімічних структур [17].

2.2. Фрагментація 2-амінооксазолів під електронним ударом.

Дослідники детально розглянули мас-спектри шести 2-амінооксазолів при електронному ударі при 70 eV за допомогою точних даних. Масові вимірювання, виявлення метастабільних іонів у розфокусованому режимі та експерименти з маркування. На фрагментацію помітно впливають сильні електронодонорні заступники в 2-положенні. Деякі також розглядалися похідні 2-ацетиламіно та 2-діацетиламіно, які втрачають кетен, даючи відповідні молекулярні іони амінооксазолу. Мас-спектральна поведінка своєрідна та найбільш важливі відмінності між шляхами фрагментації цих сполук та шляхами, зазначеними в оксазолних (алкільних та арильних) похідних. Мас-спектр 4-метил-5-фенілімідазол-2-він порівнюється з таким ізомерного 4-метил-5-феніл-2-амінооксазолу [18-21].

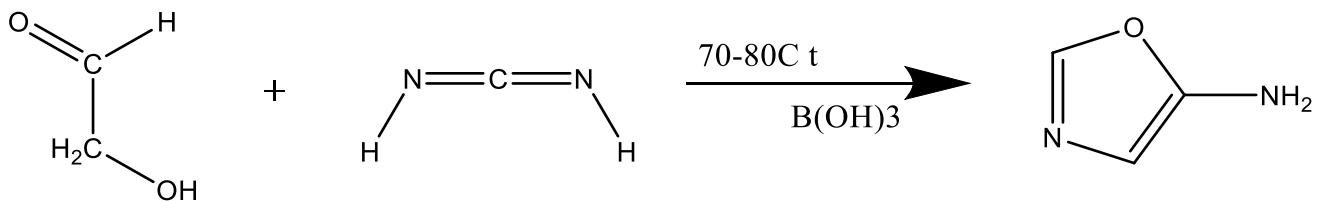


- 7. $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$
- 8. $R_1 = \text{Ac}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$
- 9. $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{Me}$
- 10. $R_1 = \text{Ac}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{Ph}$
- 11. $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{Ph}$

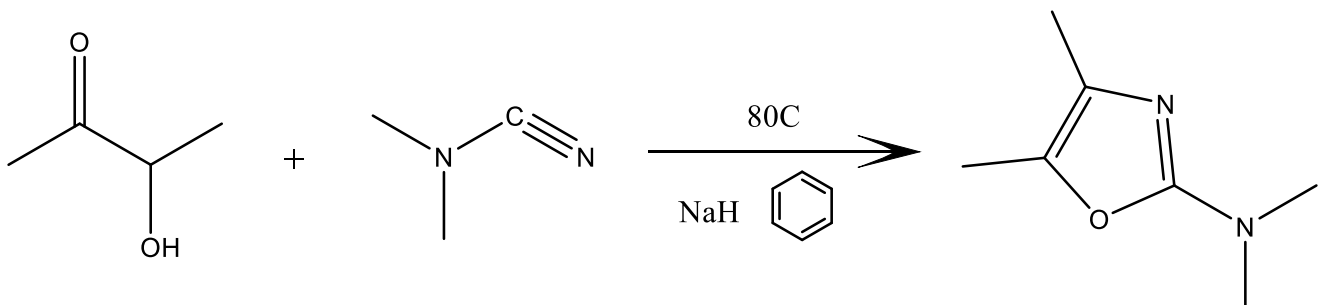
Дослідники вказали, хоча поведінка оксазольних кільцевих систем при електронному ударі в даний час досить добре продумана. дослідження мас-спектрів похідних 2-амінооксазолу поки не надходило. У даній роботі вони описали електрон ударні (EI) мас-спектри 2-амінооксазолу, п'ять 4- та/або 5-заміщені (1-6) та їх п'ять N-моно та похідні діацетилю та обговорювали: похідні ацетилю втрачають один або дві молекули кетену, що ведуть до молекулярних іонів відповідних 2-амінооксазолів.

Як приклад можна привести два синтеза:

2-амінооксазол -



2-диметиламіно-4,5-диметилноксазол -

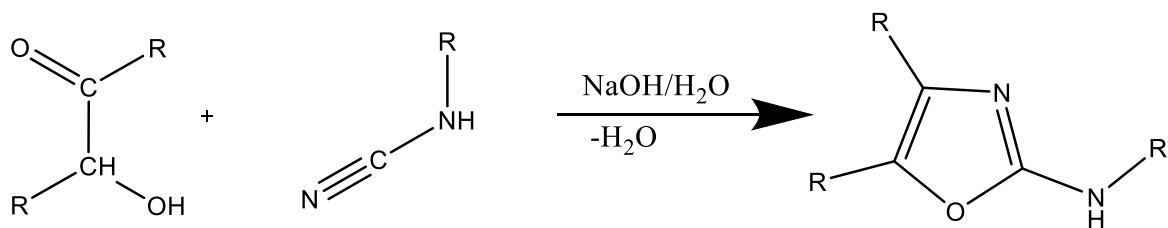


Дослідники як загальний висновок вказують на те, що сильна направляюча сила аміногрупи при розщепленні гетероциклу виявляється помітними відмінностями між поведінкою сполук, описаних у даній роботі, та тим, що вже згадувалося в літературі для оксазолу та його алкільних та арильних похідних. Для 2-ацетиламіно- та 2-діацетиламінодериватів спостерігається очікувана первинна втрата (втрати) одного (або двох) молекул(и) кетену, а деацетиловані іони ведуть себе подібно молекулярним іонам відповідних 2-амінодериватів [22].

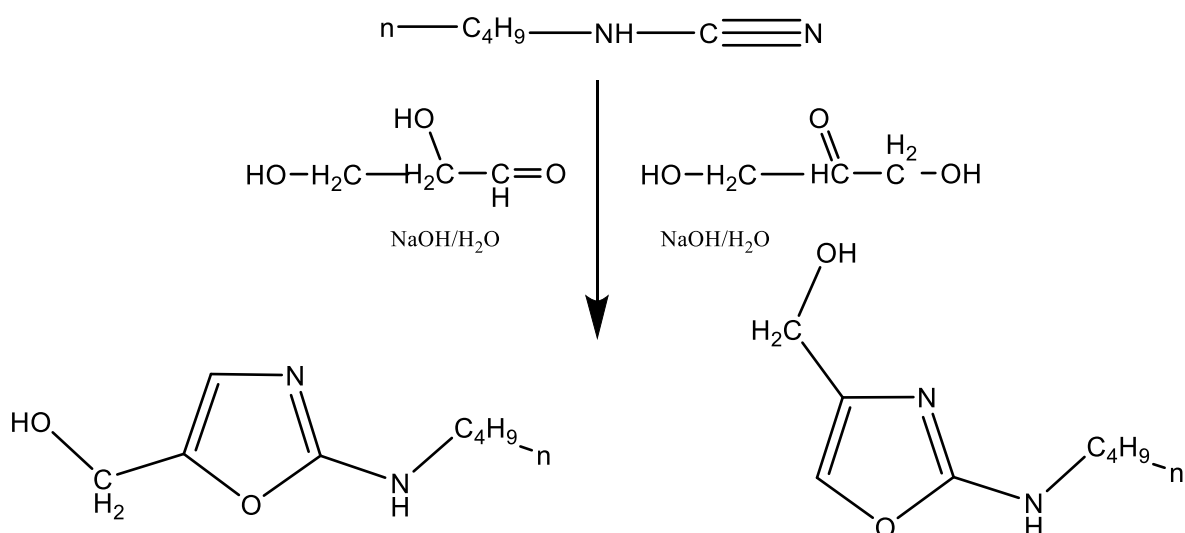
2.3. Загальні підходи у синтезі 2-аміно-1,3-оксазолів.

З дослідження авторів, зазвичай для отримання 2-аміно-1,3-оксазолів використовують два методи. Перший полягає у взаємодії $z\text{-R-C(=O)X}$, де X – галоген, сполук з $\text{R-NH}_2\text{C(=O)NH}_2$ в диметилформаміді за високої температури протягом кількох годин. Альтернативний підхід - реакція α -гідроксикетону з цианамідом чи заміщеним цианамідом. Проте за обома цими підходами часто отримували 2-аміно-1,3-оксазоли з низьким виходом і забрудненими неспареними (імовірно, полімерними) домішками.

Дослідники знайшли більше продуктивний метод синтезу 2-аміно-1,3-оксазолів. В своєму дослідженні вони показали, що метод включає змішування цианаміду та відповідного гідроксикетону в водному розчині гідроксиду натрію. Нагрівання не потрібне, і продукт, якщо він кристалічний, часто відокремлюється від реакційної суміші або екстрагується в відповідний органічний розчинник. Якщо гідроксикетон або цианамід не розчиняються у воді, може використовуватися органічний ко-розчинник (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан). Виходи особливо хороші для отримання 2-алкіламіно-1,3-оксазолів за різних базових умов, але у випадку N-несубституованих амінодериватів необхідно дбайливо контролювати рН та час реакції [23-25].



Дослідники також виявили, що з механічної точки зору, цю реакцію можна інтерпретувати двома способами: (а) як нуклеофільна атака солі ціанаміду на карбоніл субстрат; (б) як реакцію натрієвого енолату карбонільної сполуки з ціанамідом.



Друга можливість здавалася менш ймовірною, і додаткові докази проти неї були отримані при вивченні конденсації алкілціанаміду з гліцеральдегідом і також з дигідроксиацетоном. Якщо натрієвий енолат карбонільної сполуки грав значну роль у цій реакції, обидві реакції мали б видаляти одне й те саме 1,3-оксазол. Таким чином, коли бутілціанамід реагував з дигідроксиацетоном у водному розчині, було виокремлено кристалічний продукт, ідентифікований як 2-бутиламіно-4-гідроксиметил-1,3-оксазол за його спектральними характеристиками. Проте, коли реакцію повторили з гліцеральдегідом, ізольований продукт мав $t_{пл}$ - 87-88°C і виявився 2-бутиламіно-5-гідроксиметил-1,3-оксазолом.

Головні етапи процедури "Приготування заміщених ціанамідів включають формування ціанамідів з ціаногенброміду та первинного аміну у тетрагідрофурані при -10 до -20 °С за додаванням безводного натрій карбонату, а також очищення ціанаміду через циклоконденсацію з використанням фільтрації та діетилового етеру, якщо необхідно.

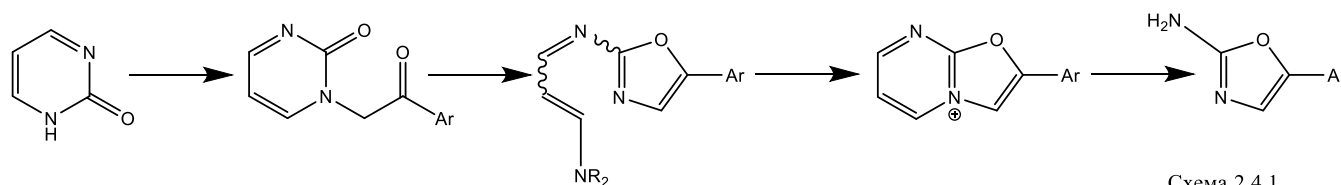
Загальна схема приготування 2-аміно-1,3-оксазолів передбачає розчинення алкілціанаміду у тетрагідрофурані, додавання водного розчину α -гідроксиалдегіду або -кетону та водного розчину 2-нормального натрію гідроксиду за підвищеної температури.

Специфічний приклад синтезу 2-бутиламіно-4-гідроксиметил-1,3-оксазолу включає отримання бутилціанаміду, формування гідрата та синтез цільового продукту через спекотну рефлюксію та вакуумну дистиляцію.

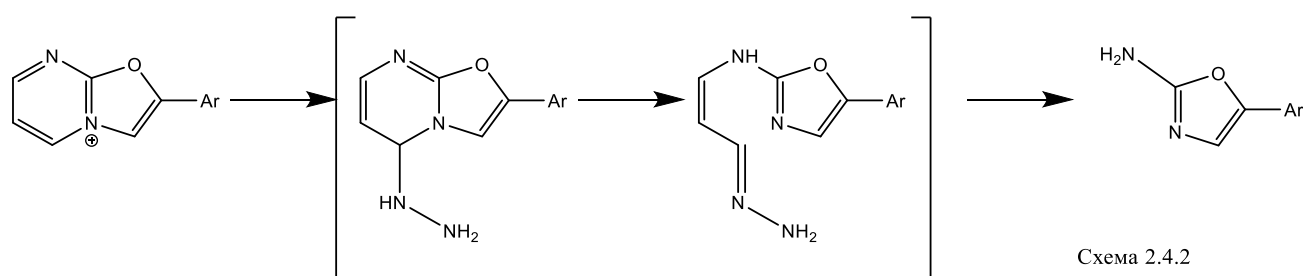
Усі ці етапи спрямовані на досягнення максимальної чистоти та виходу продукту, використовуючи наявні ресурси та можливості для ефективного контролю за процесом [26].

2.4. Отримання 2-аміно-5-арилоксазолів з піримідин-2(1H)-ону.

Раніше дослідники описали простий шлях до 5-арилоксазолів з залишком *w*-амінодієнілу шляхом відкриття кільця біциклічних оксазоло[3,2-*a*]піридинієвих солей, які, у свою чергу, легко виходять з 2-піридону через *N*-фенацил-2-піридоні. Загальна простота цієї методології для отримання заміщеного азолу з п'ятьма членами з шестичленного азину через ланцюжок азоло-азин (що рідко використовується в гетероциклічному синтезі). Див. Схема 2.4.1



Дослідники виявили, що при реакціях з гідразином біциклічні солі пройшли вибірково розщеплення піримідинового фрагменту, що призвело до відмінних виходів 2-аміно-5-арилоксазолів. Незважаючи на те, що гідразіноліз структурно пов'язаної оксазоліпіридинієвої солі призвів до розщеплення та трансформації оксазоліної частини, у випадку солей немає доказів амбідентних властивостей цього біциклу (Схема 2.4.2) [27-29].



Існує лише кілька альтернативних методологій для отримання 2-аміно-5-арилоксазолів: перегрупування Курціуса оксазоліл-2-карбоксилідових гідразидів, багатоетапний синтез, починаючи від N-(тозилметил)-N-третилькарбодіїміду, та конденсація α -бромкетонів з N-ціаносечовиною. Таким чином, запропонована в дослідниками стратегія, що включає просту послідовність, супроводжується високими виходами та вимагає дешевих матеріалів, може слугувати конкурентоспроможним доповненням до класу сполук.

Детальне вивчення запропонованої стратегії може роз'яснити, що фактичне використання 2-піримідону як джерела фрагмента NCO 2-аміноксазолу - це ніщо інше, як застосування ідеї захисної групи. Зараз варто відзначити, що реакція сечовини з α -бромкетонами проходить складно, без чіткої регіоселективності (на відміну від тіосечовин). Піримідон може розглядатися як свого роду "захисна" сечовина, яку можна вибірково N-фенацілювати. Тут захисна група - це фрагмент малональдегіду, який безпечно видаляється гідразінолізом на завершальному етапі. Роль малональдегіду як захисної групи не тільки припущено: фактично, найбільш поширений спосіб отримання 2-піримідону - це конденсація сечовини з похідними малональдегіду.

Таким чином, загальна послідовність "захист і депротекція" сечовини в синтезі 2-аміноксазолів може бути описана, як показано на Схемі 2.4.3 [30].

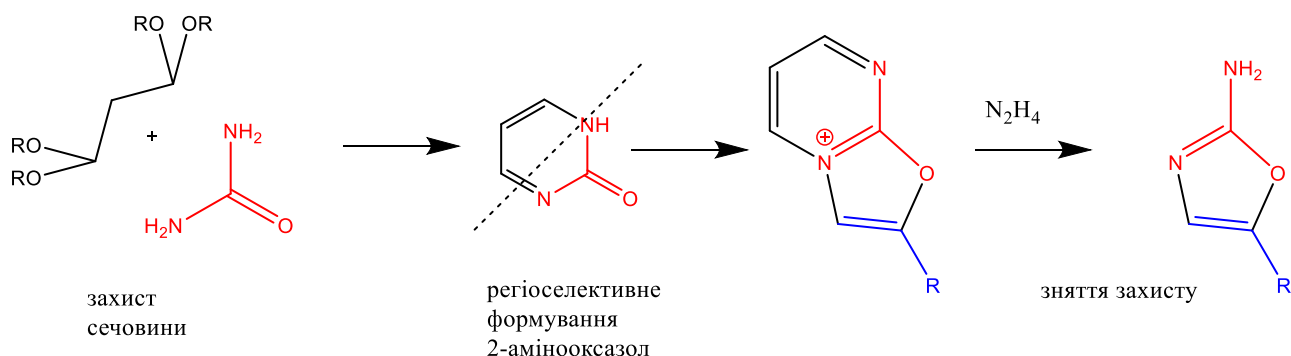
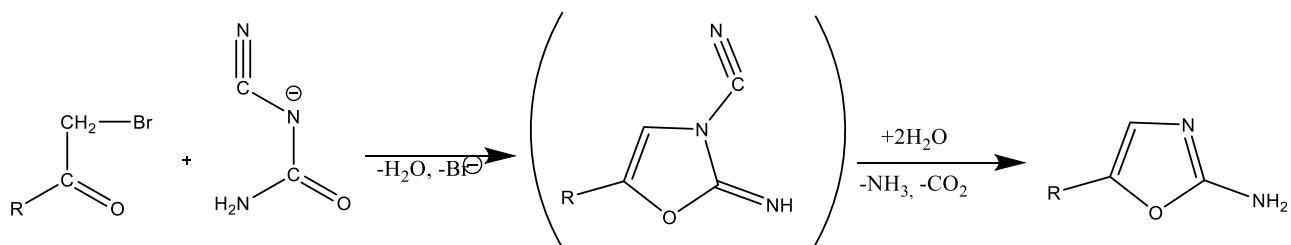


Схема 2.4.3

2.5. Синтез 2-аміноксазолу.

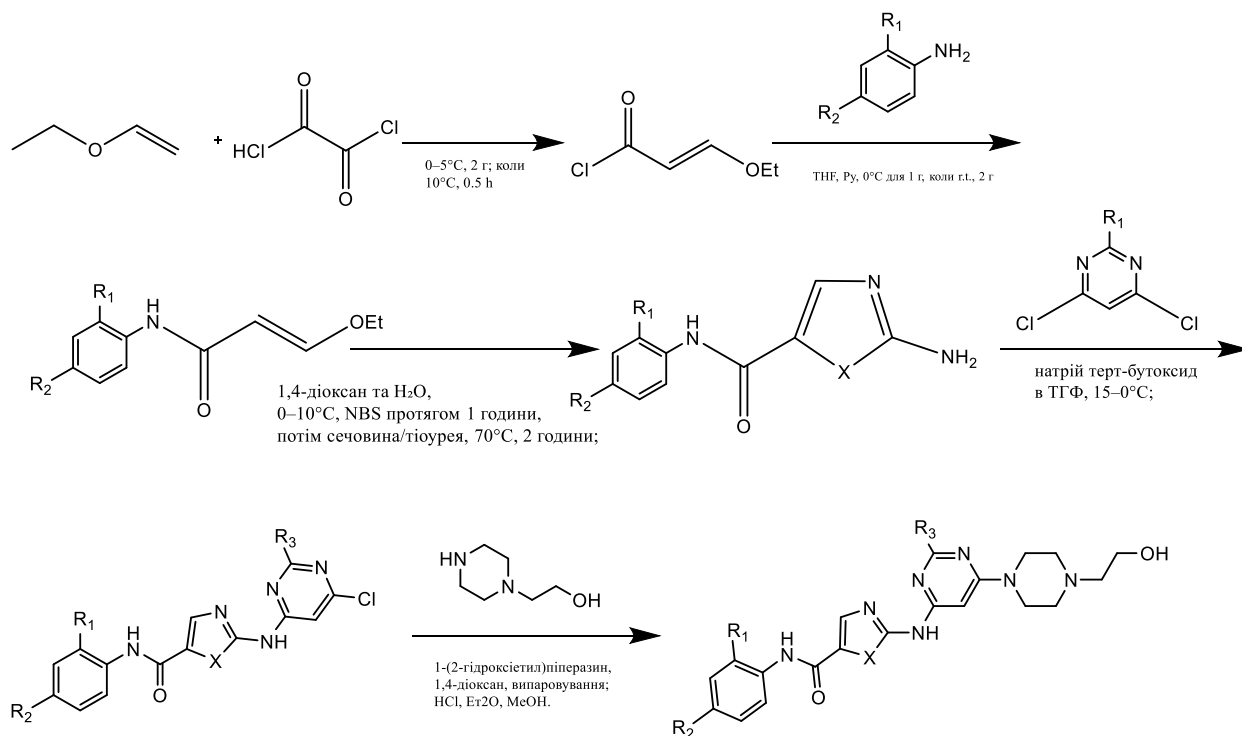
Дослідниками було виявлено, що є також можливий синтез 2-аміноксазолів наступним методом: 20 ммоль альфа-бромкетону розчиняються в 30 мл етанолу, потім гріють при кипінні з розчином з 1,7 г (20 ммоль) ціанідгідрозону і 4,1 г (50 ммоль) водного натріяцету 10 мл води протягом 40-50 хв. Осади, що відклалися при охолодженні при 0°C або при додаванні невеликої кількості води, відфільтровуються, ретельно миються водою, сушать у вакуумному ексікаторі і перекристалізуються з етанолу.

2-Ацетаміноксазол: Шляхом нагрівання 2-аміноксазолів з крижаною оцтовою кислотою/ацетангідридом (1:3). Потім додається вода, і ацетильне Сполуки, що випало, перекристалізується з етанолу [31].



2.6. Синтез 2-аміноксазол похідного, який є потужним інгібітором хронічного мієлоїдного лейкозу клітин.

Було ефективно досліджено отримання такої сполуки як, 9a, які мали біологічну роль на анти-ХМЛ активність у порівнянні з маркетинговими препаратами дасатинібом та іматинібом, за запропонованою схемою.



Дослідниками був представлений загальний метод синтезу сполук 9a.

До розчину (3 ммоль) та гідроксіетилпіперазину (9 ммоль, 1,17 г) у ДМФ (30 мл) при перемішуванні додавали триетиламін (6 ммоль, 0,6 мл). Суміш нагрівали при 80°C протягом 4 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Твердий осад відділяли вакуумним фільтруванням. Продукт розчиняли в гарячому 80% EtOH–H₂O (40 мл), розчин проціджували. Гарячий розчин повільно розбавляли водою (15 мл) та повільно охолоджували до кімнатної температури. Твердий осад відділяли вакуумним фільтруванням та сушили, після чого проводили повторну кристалізацію з етанолу, отримуючи 9a(R₁ – H, R₂ – H, X – O, R₃ – CH₃) [32].

РОЗДІЛ 3

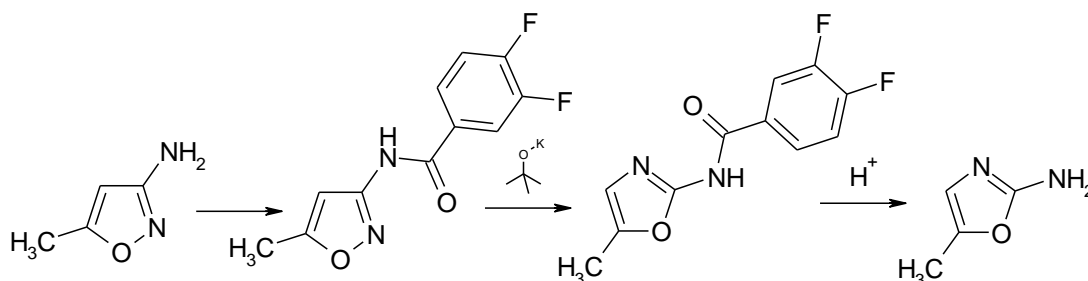
СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-ІЗОПРОПІЛОКСАЗОЛ-2-АМІНУ

Виходячи з даних літературного огляду очевидно, що оптимізація шляхів отримання похідних 2-амінооксазолу є на сьогодні актуальним завданням для науковців. У літературних джерелах в основному приділялась увага пошуку шляхів продукування оксазолів з ароматичними та гетероциклічними фрагментами, для алкілпохідних представлено лише декілька прикладів синтезу. Зважаючи на цей факт наступне дослідження є актуальним не лише в препаративному аспекті, а і в плані наукового пошуку шляхів синтезу нових, раніше не описаних сполук. Основним об'єктом нашої роботи став 5-ізопропілоксазол-2-амін, отримання якого не зустрічається у літературі.

3.1. Синтез етил 2-аміно-5-ізопропілоксазолу на основі ізооксазолу.

Як зазначалося у попередніх розділах, один із найбільш досконалих варіантів отримання 2-аміно-5-алкіл-1,3-оксазолів є метод на основі модифікації 3-аміно-5-алкіл-1,2-оксазолів.

Саме цей метод ми взяли до уваги для виконання поставленого завдання. У наукових публікаціях описано отримання лише 2-аміно-5-метил-1,3-оксазолу.

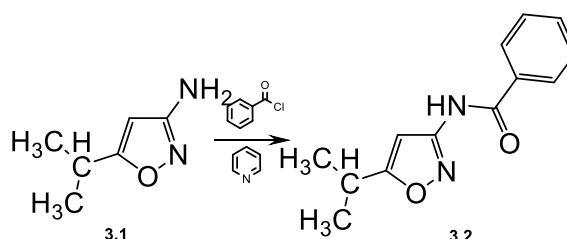


Виходячи із запропонованої схеми синтезу на першій стадій отримують ациламінопохідне, яке під дією калій *трет*бутилату перетворюється у похідне

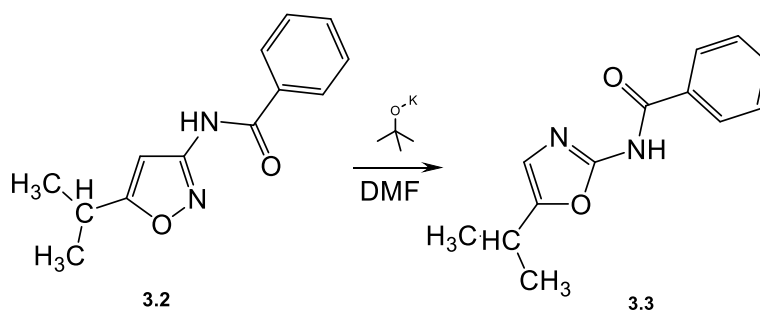
1,3-оксазолу, що на останній стадії при кип'ятінні у хлоридній кислоті внаслідок гідролізу дозволяє виділити 2-аміно-1,3-оксазол з метильним замісником у п'ятому положенні гетероцикла.

Ми дещо трансформували представлений метод, а саме спробували використати 1,2-оксазол **3.1** з залишком ізопропілу з метою перевірки можливостей запропонованих методик.

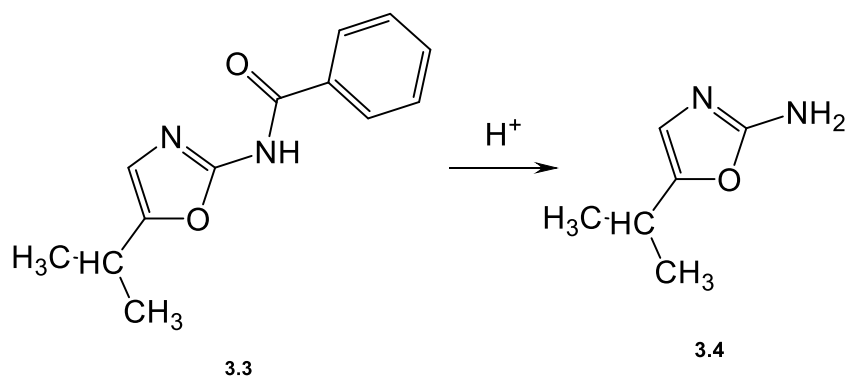
Так, спочатку нами було досліджено, як поводить себе 3-аміно-5-ізопропіл-1,2-оксазол **3.1** за аналогічною схемою. На першій стадії ми ввели сполуку у реакцію з бензоїлхлоридом при перемішуванні за наявності надлишку піридину. Як результат було отримано ацилоксазол **3.2** з виходом 88%.



На наступній стадії відбувається внутрішньо-молекулярне перегрупування з утворенням ацилохідного 1,3-оксазолу **3.3**. Для цього проміжну сполуку **3.2** розчинили у безводному ДМФА та нагрівали у присутності 20%-надлишку калій третбулату за температури 100-110°C протягом 4 годин. Після завершення процесу надлишок розчинника видаляють на роторному випаровувачі, залишок після охолодження розчиняють у дистильованій воді та підкислюють до рН 4-5.



На останній стадії ми здійснили гідроліз амідного зв'язку шляхом кип'ятіння ациламіноксазолу **3.3** у надлишку 6М хлоридної кислоти протягом 5 годин при перемішуванні.



У ході реакції відбувалося поступове розчинення вихідної речовини, після охолодження надлишок розчинника видалили за допомогою роторного випаровувача, залишок розтирали з 20% водним розчином поташу. У ході розтирання утворився осад, який фільтрували, промивали холодною водою.

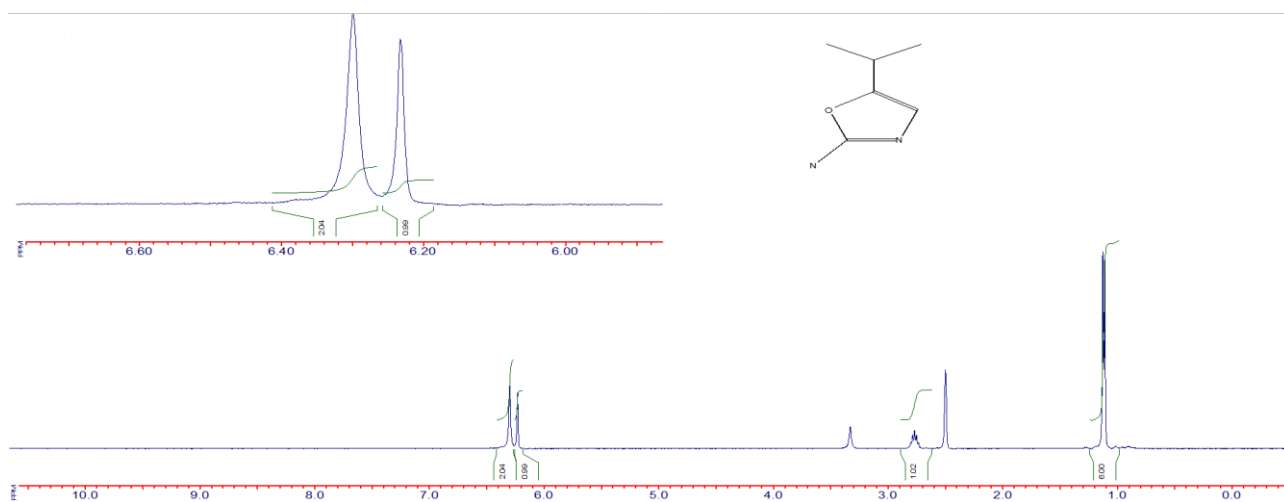


Рис. 3.1. Спектр ПМР сполуки **3.4**.

Спектральний аналіз показав, що у спектрі ПМР виділеної сполуки **3.4** (див. рис. 3.1) наявні сигнали у вигляді синглетів, що характерні для залишку ізопропілу (1,1 м.ч. та 2,8 м.ч.), аміногрупи (6,3 м.ч.) та 4-СН оксазольного циклу (6,2 м.ч.).

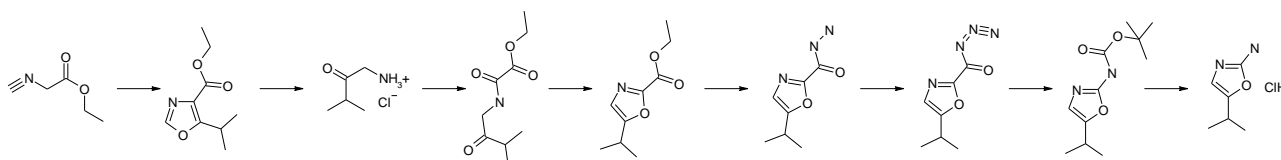
Однак спроби масштабувати останнє перетворення виявилися невдалими, оскільки кінцевий продукт **3.4** був забруднений домішками. Очистка методом перекристалізації або ж рідинної хроматографії не привела до очікуваного ефекту. Було з'ясовано, що амінооксазол **3.4** при зберіганні поступово зазнавав деструкції – у спектрі ПМР спостерігалися сторонні сигнали, інтенсивність яких при наступних пробах спектрального аналізу лише збільшувалася.

Одним з варіантів перевести сполуку **3.4** у більш стабільну форму – була обробка оксазолу хлоридною кислотою з наступним виділенням відповідного гідрохлориду. Однак цей шлях також виявився недосконалим, оскільки позбутися домішок таким чином не вдалося.

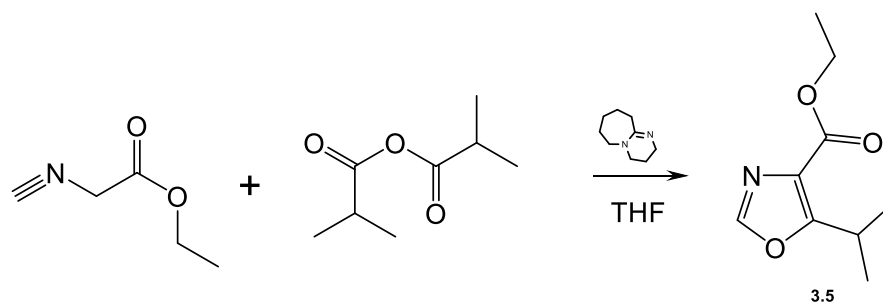
3.2. Метод отримання на основі 2-ізоціаноацетату.

Оскільки досліджена схема отримання бажаної речовини виявилася недосконалою, ми вирішили кардинально змінити підхід і надалі запропонували метод зі значно більшою кількістю стадій.

На наступній схемі представлено загальну стратегію синтезу очікуваного продукту **3.4**.



На першій стадії при взаємодії етил 2-ізоціаноацетату з ізопропіловим ангідридом за участю діазабіциклоундецену (DBU) у тетрагідрофурани за температури 20-25°C. Вихід склав 77%.



У спектрі ПМР (рис. 3.2) карбоксилату **3.5** виміряному у CDCl_3 , можна спостерігати характерні синглети, що відповідають протонам метильної групи та метоксильного залишку при значеннях 8,44 м.ч. та 8,42 м.ч. відповідно; також наявні сигнали ацетат метилу у слабкому полі при 2,00 м.ч.

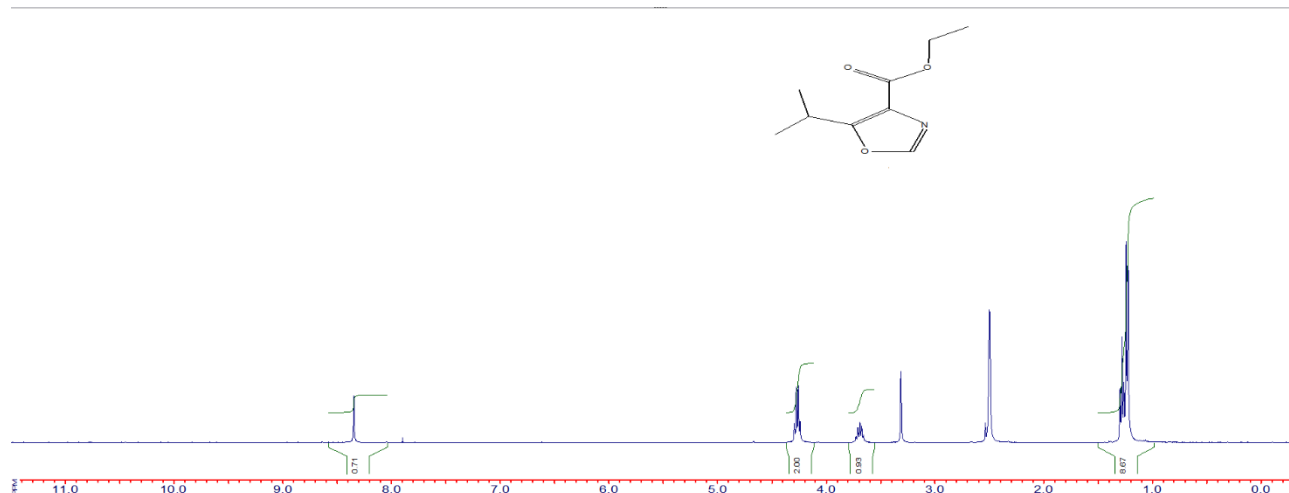
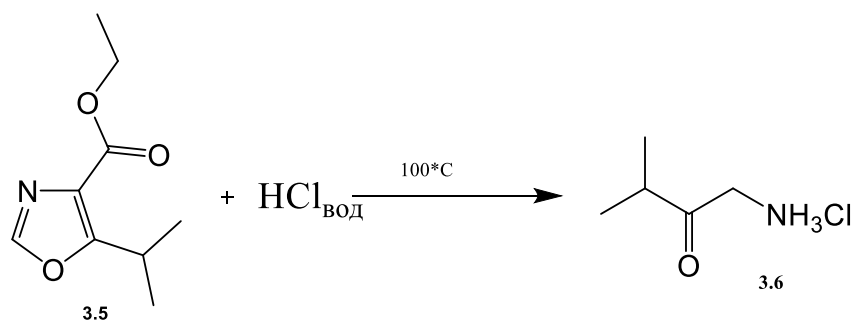


Рис. 3.2. Спектр ПМР сполуки 3.5.

Нашим наступним етапом було добування хлориду 1-аміно-3-метилбутан-2-ону **3.6**. Процес розпочинається з кип'ятіння реакційної суміші у 6М хлоридній кислоті на магнітній мішалці протягом 5-6 годин. Для цього етапу характерною особливістю є використання магнітної мішалки для забезпечення рівномірного перемішування реагентів. Після успішного завершення цієї фази відбувається охолодження отриманої реакційної суміші, що здійснюється для забезпечення контрольованих умов та стабілізації процесу.



Далі, для ефективного очищення (екстракції можливих домішок), проводиться промивання отриманого розчину двічі за допомогою розчину бензену. Цей етап необхідний для видалення непотрібних домішок та залишків реакційних реагентів. З використанням ротора реакційну суміш випаровують до утворення осаду, який потім розтирається в пропан-2-олі, відокремлюється шляхом фільтрування та піддається процесу підсушування для додаткового видалення залишків розчинників.

Отриманий продукт кристалізується, використовуючи IPS (ізопропіловий спирт), завдяки йому досягається висока чистота та стабільність кристалів. Завершальним етапом є перевірка білого кольору отриманої речовини як характерної особливості.

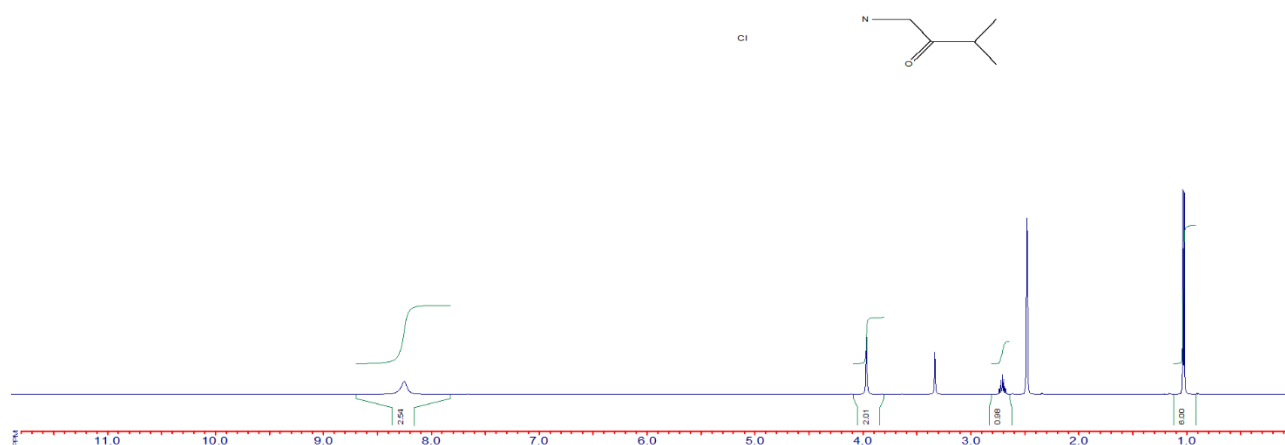
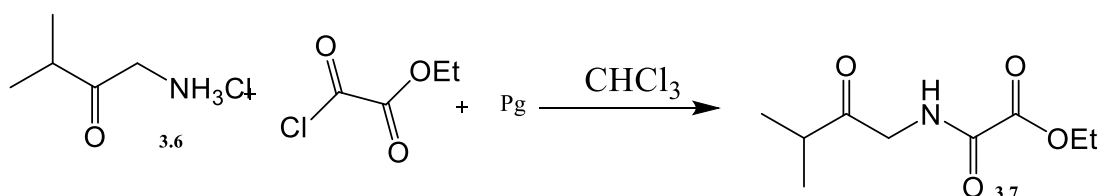


Рис. 3.3. Спектр ПМР сполуки 3.6.

Характерною особливістю спектральної картини (рис.3.3) для сполуки **3.6** є наявність сигналу групи CH_2 при 4,0 м.ч. та уширеного синглету при 8,2 м.ч., що вказує на наявність амонійного фрагменту (на відміну від сполуки **3.5**).

Надалі речовину **3.6** використовували для синтезу N-ацилпохідного **3.7**. У трьохгорлому реакторі для виконання хімічної взаємодії при механічному перемішуванні до суміші сполуки **3.6** та еквімолярної кількості піридину у CHCl_3 додають по краплині розчин хлороангідриду у хлороформі. Для досягнення оптимальних умов реакції, охолоджують суміш до -5°C , додаючи у охолоджувальну ємність суміш льоду та етанолу (або натрій хлориду).



Після видалення охолоджувальної суміші проводиться перемішування протягом 8-12годин. Далі, знову охолоджують та проводять двічі промивання холодним розчином 1М HCl та водою для ефективного видалення залишкових реагентів.

Сушіння проводиться за допомогою безводного натрій сульфату, завдяки чому можливо ефективно усунути залишкову вологу та інші забруднюючі речовини. Завершення процесу включає в себе випарювання на роторі, що дозволяє отримати чистий та стабільний продукт. Даний процес, завдяки виваженому підходу та використанню наявних можливостей, сприяє отриманню високоякісного результату.

У спектрі ПМР (рис. 3.4) речовина **3.7** вимірюному у CDCl_3 , можна спостерігати характерні сигнали, що відповідають протонам аліфатичних фрагментів в області 1,0-4,0 м.ч. відповідно; також наявний сигнал амідної групи у слабкому полі при 7,8 м.ч.

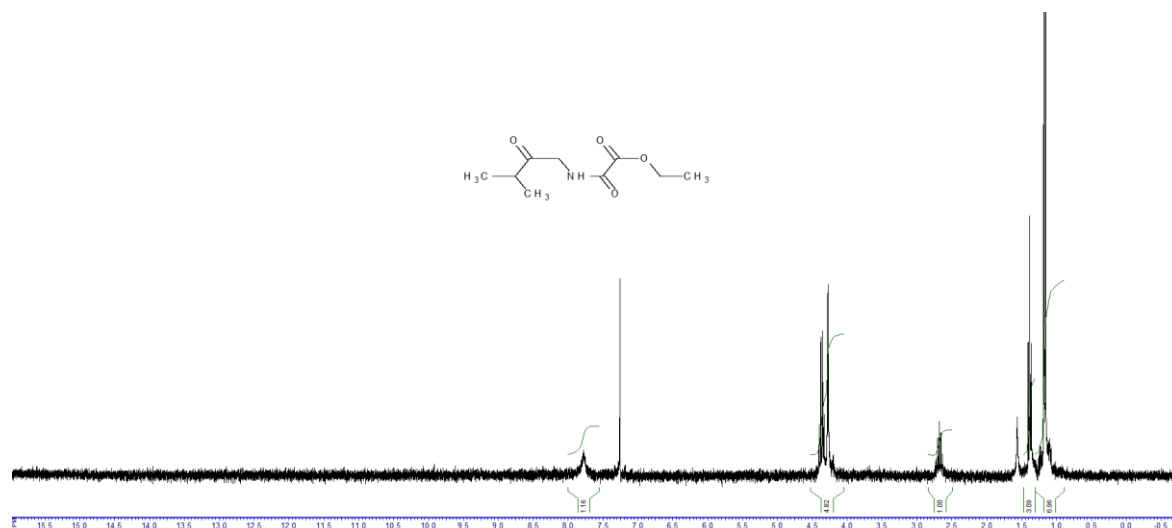
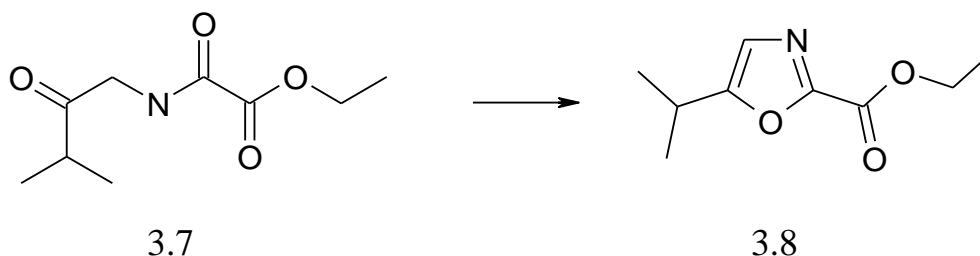


Рис. 3.4. Спектр ПМР сполуки 3.7.

Далі похідне **3.7** піддавала внутрішньо-молекулярній циклізації. До колби з розчином амиду **3.7** у безводному толуені додають надлишок POCl_3 - що стає ключовою частиною процесу, завдяки якому ініціюється реакція. Доводять суміш до кипіння та продовжують протягом 16 годин для забезпечення повного протікання хімічної реакції.



Після цього розчин випаровують на роторі, використовуючи для цього наявні технічні можливості. Розчиняють залишок у сухому CHCl_3 (400 мл), враховуючи характерною особливістю його відмінного розчинення.

Після чого реагуючий розчин промивають двічі холодним розчином NaHCO_3 для нейтралізації залишкових кислотних залишків. Сушать отриману реакційну масу за допомогою SiO_2 , використовуючи для цього доступні адсорбційні властивості матеріалу. Випаровують розчин на роторі, досягаючи таким чином більшої концентрації продукту.

У спектрі ПМР отриманої сполуки **3.8** (рис. 3.5) наявний сигнал при 1-1.5 м.ч., що відповідає протонам ізопропільного залишку та фрагменту естерної групи. Характерним є синглет при 6.9 м.ч. 4Н-протону оксазольного циклу.

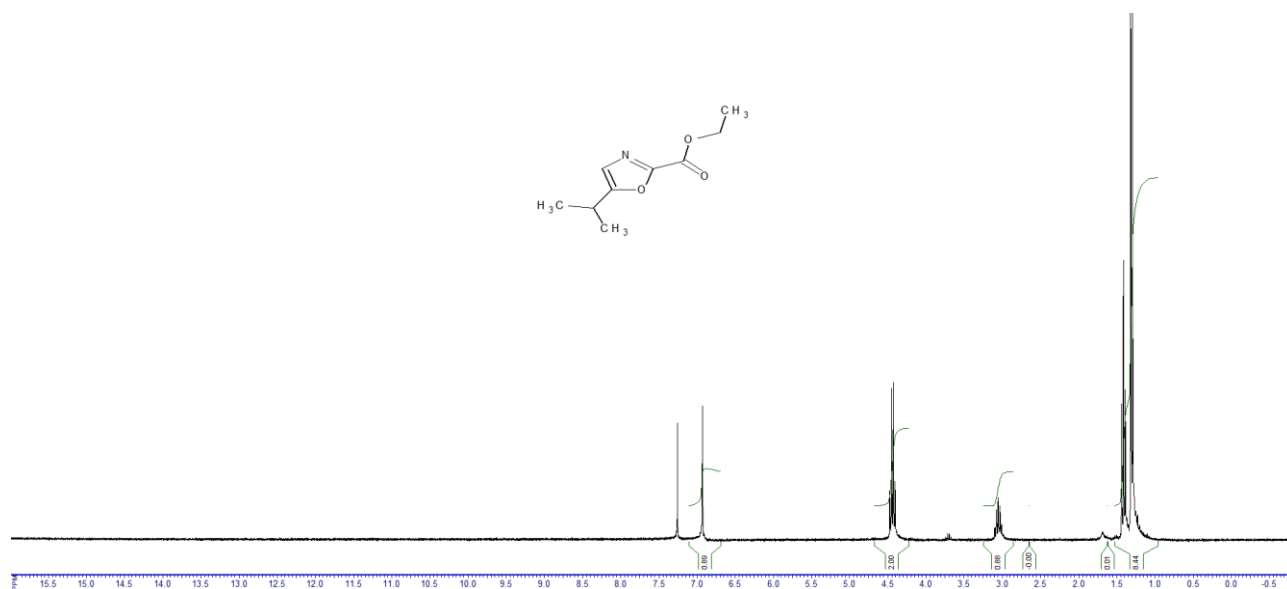
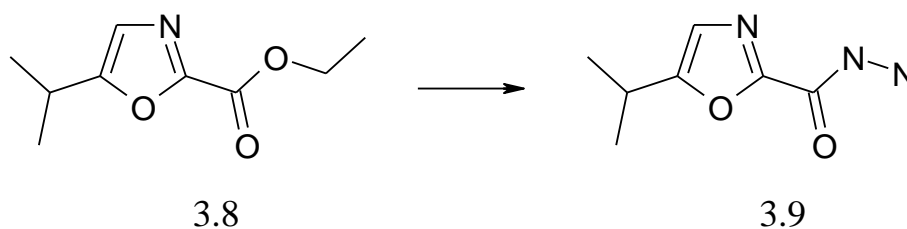


Рис. 3.5. Спектр ПМР сполуки 3.8.

Синтез 5-ізопропілоксазол-2-карбогідрозиду. Для отримання більш докладного опису процесу, розглянемо подробиці проведення реакції. До розчину естеру у етанолі, додаємо 45.8 мл $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Ця дія здійснюється для використання наявних компонентів з метою викликання хімічної реакції, що має особливість взаємодії під час кипіння. Протягом 2 годин проводиться інтенсивне перемішування отриманої суміші, щоб забезпечити повну реакційну конверсію.



Після завершення реакційного етапу проводиться охолодження, і для видалення залишкової розчиненої речовини використовують випаровування на

роторі при 60 °С. У той же час під час охолодження відбувається кристалізація, що є особливістю даного процесу. Отримані кристали розтирають з МТБЕ, використовуючи цей розчинник для забезпечення ефективного відокремлення кристалів від залишкового розчину.

Змішану масу фільтрують, промиваючи МТБЕ, для видалення залишкового матеріалу та забезпечення чистоти кінцевого продукту. Температура плавлення отриманого продукту знаходиться в діапазоні 75-77 °С.

У спектрі ПМР (рис. 3.6) отриманої сполуки **3.9** наявні широкі синглети в діапазонах 10 м.ч. та 4,5 м.ч. що відповідає протонам залишку гідрозиду.

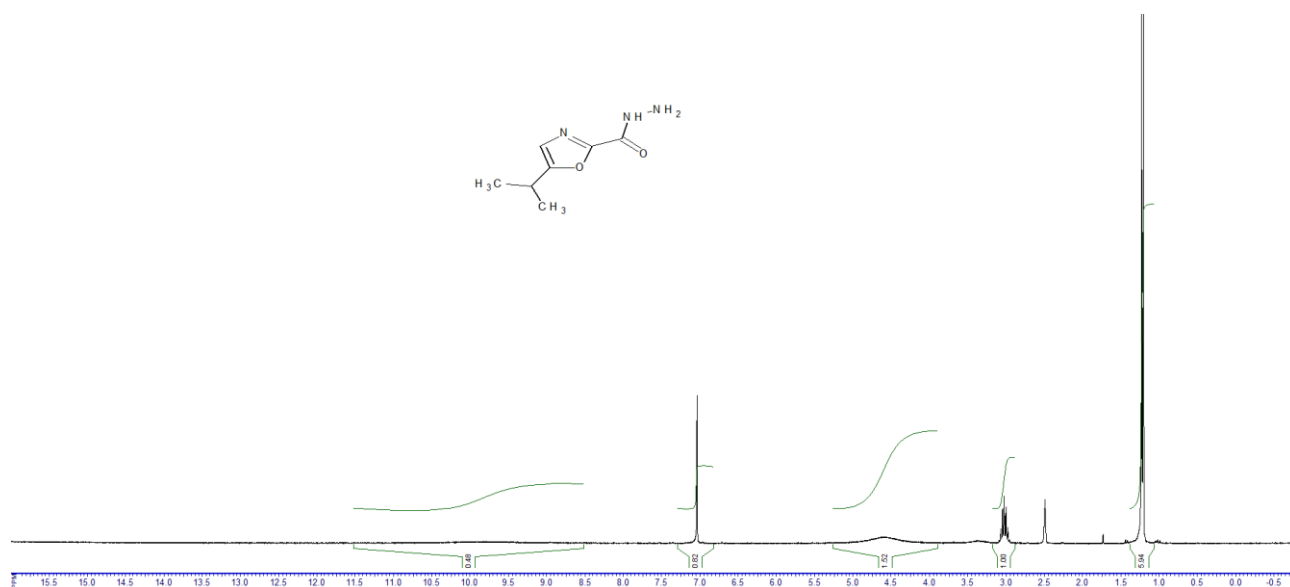
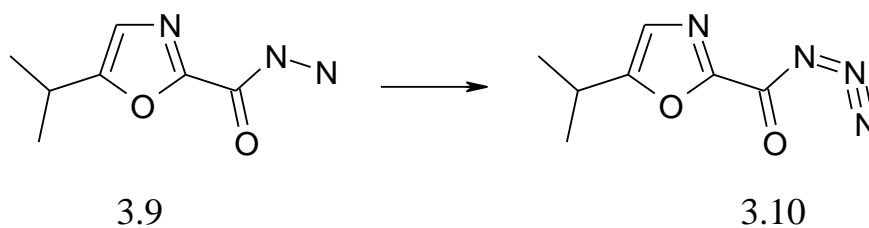


Рис. 3.6. Спектр ПМР сполуки 3.9.

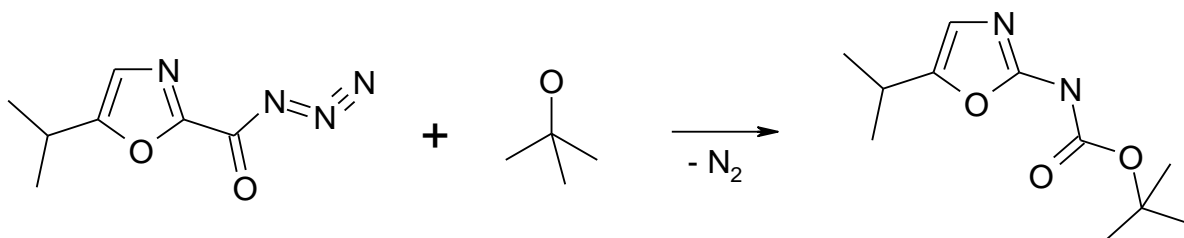
Далі було здійснено синтез 5-ізопропілоксазол-2-карбонілазиду **3.10**. Проводять реакцію шляхом додавання краплями розчину NaNO₂ у H₂O до суміші гідрозиду і HCl концентрованої. Це виконується за допомогою перемішування на магнітній мішалці та охолодження льодом-сіллю або льодом-MeOH. Особливістю цього етапу є необхідність утримання температури не вище +5°C.



Протягом 1 години при 0°C продовжують перемішування, після чого додають двократний надлишок води. Для отримання високоякісної реакційної суміші проводять двічі екстракцію діетиловим етером. Це важливо для максимального виділення бажаного продукту.

Об'єднаний органічний екстракт ретельно промивають розчином NaCl для нейтралізації, уникнення взаємодії з кислотою (HCl) на даному етапі. Після цього, органічний шар сушать з використанням Na₂SO₄, щоб видалити залишкову вологу, після чого проводять випаровування. Вихід продукту становить 70,4%.

Синтез *трет*-бутил (5-ізопропілоксазол-2-карбоніл)карбамату. У конічній колбі готують суміш ацилазиду **3.10** з двократним надлишком третбутанолу у толуені, проводимо нагрівання суміші до кипіння, де відбувається виділення газу (N₂). Це робимо для того, щоб вичерпно використати наявні можливості та отримати розчин, який кип'ятимо до припинення виділення газу.



Після завершення цього етапу, проводимо охолодження, випаровування на роторі, а залишок, під час стояння, частково кристалізується. Для додаткового очищення та видалення домішок додаємо гексан, розтираємо отриману масу та фільтруємо.

Отриманий на фільтрі осад піддаємо подвійній перекристалізації за допомогою гексану.

У спектрі ПМР (рис. 3.8) речовина **3.11** виміряному у CDCl_3 , можна спостерігати характерні синглети, що відповідають протонам групи NH 10.3 м.ч. та при 6.5 м.ч., відповідно, 4H-оксазольного ядра, також наявні сигнали необхідних протонів у сильному полі при 1-1.5 м.ч.

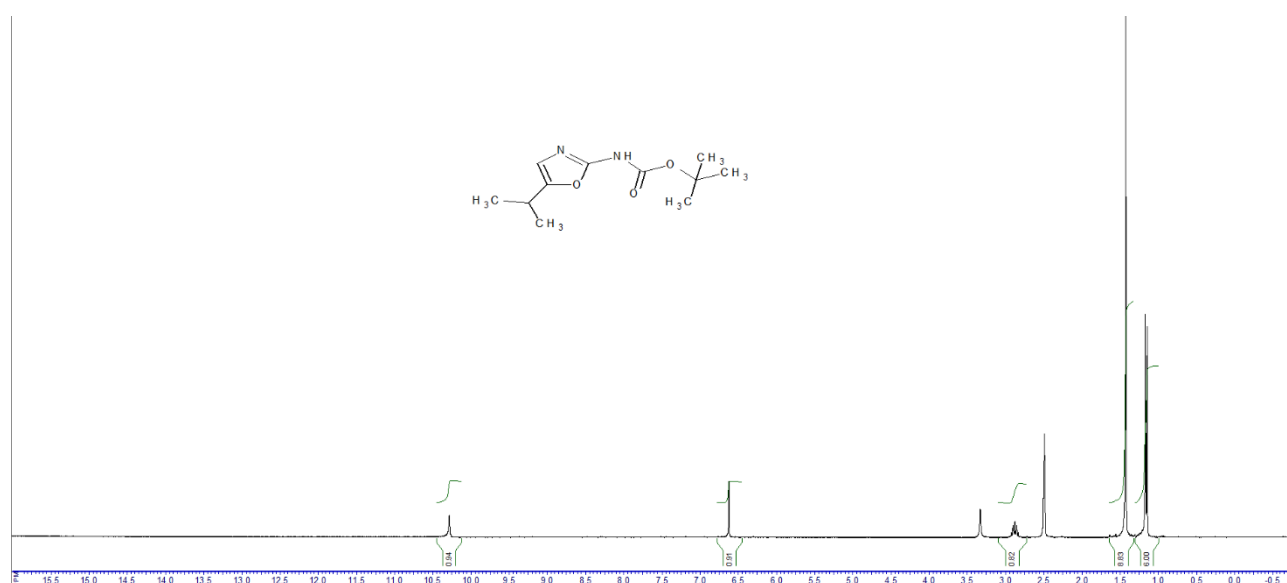
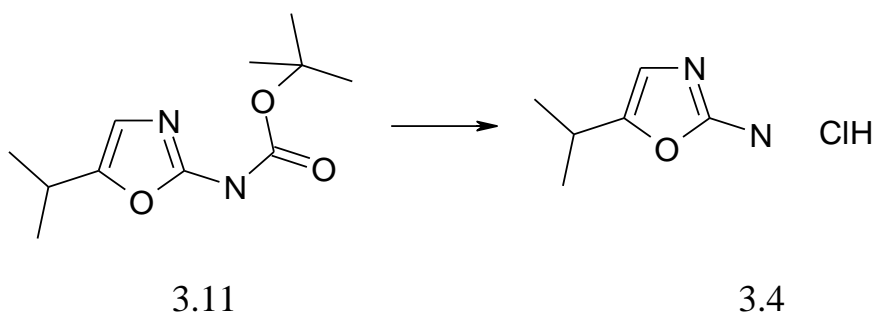


Рис. 3.8. Спектр ПМР сполуки 3.11.

Синтез 5-ізопропілоксазол-2-аміну. Для проведення хімічного процесу над розчином Вос-аміну **3.11** у 40 мл CH_2Cl_2 проводять пропускання току HCl газоподібного. Цей етап використовується для ініціації реакції, що призводить до зміни кольору розчину та певного помутніння, проте при перемішуванні розчин знову стає прозорим. Мішаємо протягом 36 годин при кімнатній температурі 20-25 °С, після чого випаровуємо на роторі.



Отриманий залишок представляє собою коричневу масу, і подальше досушування відбувається при зниженому тиску близько 1 мм рт.ст. Важливо в цьому контексті забезпечити, щоб не більше 10% CH_2Cl_2 залишалось, оскільки може здійснюватися відщеплення HCl та розклад сполуки **3.4**.

На основі спектру ПМР (рис. 3.9.) речовина **3.4** вимірювано у $\text{DMSO-}d_6$, можна спостерігати характерні синглети при 7.0 та 9,3 м.ч. , що відповідають протонам 4Н-оксазольного атома гідрогену та групі NH_2 .

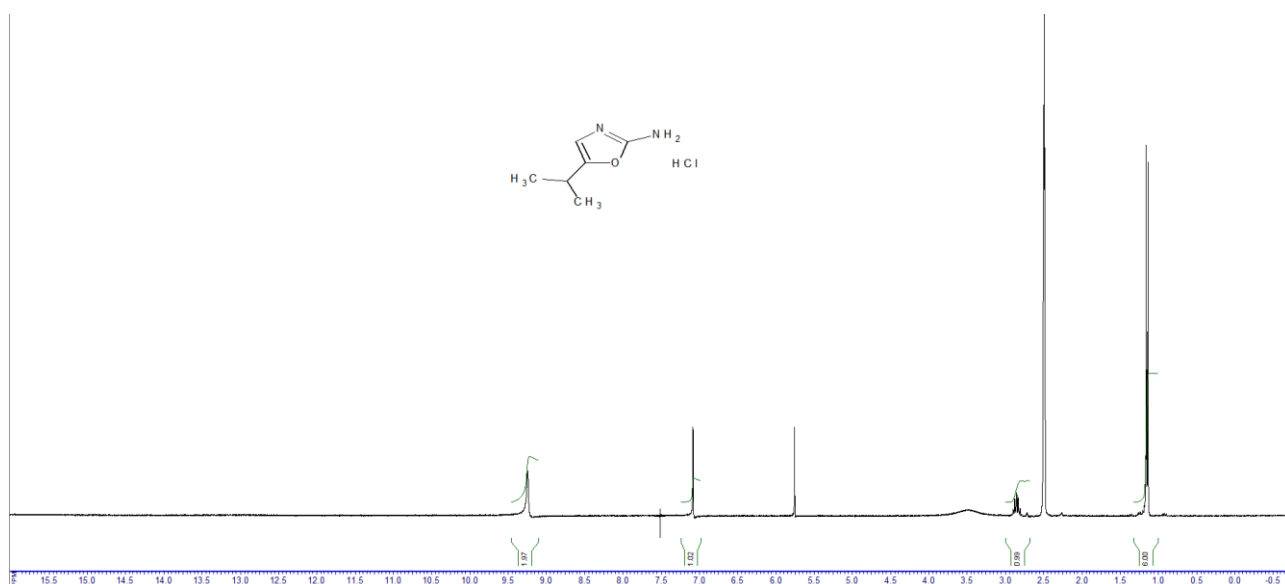


Рис. 3.9. Спектр ПМР сполуки 3.4 (гідрохлорид).

На основі викладеного матеріалу можна відзначити, що ключовий 5-ізопропілоксазол-2-амін може бути отриманий двома різними шляхами. Один варіант передбачає застосування методу, що базується на використанні 3-аміно-5-ізопропіл-1,2-оксазолу через стадію отримання проміжного ацилпохідного. Проте у даному випадку кінцевий продукт не у всіх пробах вдалося виділити у індивідуальному вигляді. Окрім того, у безсольовій формі сполука є нестійкою і з плином часу зазнає деструкції.

Другий варіант передбачає застосування багатостадійної схеми синтезу. Як результат кінцевий продукт **3.4** утворюється у вигляді гідрохлориду і може зберігатися без протікання небажаних процесів.

3.3. Методики синтезу.

Спектри ПМР отриманих сполук виміряні на приладі Bruker Avance 500 МГц, розчинники CDCl_3 , $\text{DMCO } d_6$, внутрішній стандарт ТМС.

***N*-(5-ізопропілоксазол-3-іл)бензамід 3.2.** До розчину 7,1 г аміну 3.1 у розчині безводного піридину прикапують при перемішуванні еквівалентну кількість бензоїлхлорид. Суміш витримують 2 години, при охолодженні нейтралізують 2н. розчином хлоридної кислоти. Осад, що випав, фільтрують, промивають водою, висушують. Вихід 87,8% (10,8 г), т.пл. 192°C.

***N*-(5-ізопропіл-1,3-оксазол-2-іл)бензамід 3.3.** До розчину 6,2 г аміду 3.2 у 100 мл безводного ДМФА додали еквівалентну кількість калій *трет*бутилату. Суміш перемішують при 120°C протягом 4 годин, розчинник видаляють на роторі, залишок розтирають з 200 мл води. Утворений осад фільтрують, промивають водою, висушують. Вихід 93,5% (5,8 г), т.пл. 120°C.

5-Ізопропіл-1,3-оксазол-2-амін 3.4. Розчин 5,8 г аміду 3.3 кип'ятять 5 годин у бн. розчині хлоридної кислоти. Після охолодження розчинник видаляють у вакуумі, залишок розтирають з 30%-розчином поташу, твердий залишок фільтрують, промивають 3 рази водою, висушують. Вихід 71,4% (2,5 г), т.пл. 68-69°C.

Етил 5-ізопропілоксазол-4-карбоксилату 3.5.

Синтезували безводний етилкарбамат додаванням до безводного ізопропанового ангідриду з діазабіциклоундеценом у тетрагідрофурані. Співвідношення розчинів 1:1. Розчин перемішували 10 год, додали 100 мл етилацетату, промили водою (80 мл), обезводнювали сушили SiO_2 . Випаровували залишкову рідину на роторі. Отримана маса темно-коричневого кольору. Вихід продукту - 90%.

1-Аміно-3-метилбутан-2-ону 3.6.

Синтезували 1-(хлоро-15-азанил)-3-метилбутан-2-он за умов кип'ятіння реакційної суміші на магнітній мішалці (5-6 год). До розчину додавали водний HCl в об'ємі 135,8 мл. Реакція протікала за температурою 100 градусів Цельсія. Охолодили, екстрагували 100 мл бензену, водний розчин випаровували,

підсушили та кристалізували в IPS. Температура плавлення 165-167 °С. Вихід продукту -77%.

Етил 2-((3-метил-2-оксобутил)аміно)-2-оксоацетату 3.7.

Суміш сполуки 3.6 та етил 2-хлор-2-оксоацетату масою 8,2 г перемішували в трьохгорлому реакторі. Додавали піридин, об'ємом 10,1 мл при -5°C. Отриману суміш перемішували 6 годин за кімнатної температури, органічний шар промивали водою, 1н. хлоридною кислотою. Сушили SiO₂, випаровували на роторі. Вихід продукту — 76%.

Етил 5-ізопропілоксазол-2-карбоксилату 3.8.

До 4,1 г етил 2-((3-метил-2-оксобутил)аміно)-2-оксоацетату додають POCl₃ та безводний толуен 41 мл, суміш кип'ятять 16 год. Випаровують на роторі, залишок розчиняють у сухому CHCl₃ (40 мл). Промивають NaHCO₃, сушать SiO₂, випаровують на роторі. Отримано продукт жовтого кольору, температура плавлення 52-55 °С. Вихід продукту — 56%.

5-Ізопропілоксазол-2-карбогідразиду 3.9.

До 9,9 г розчину сполуки 3.8 у 100 мл етанолу 4,8 мл NH₂NH₂·2H₂O. Проводять реакцію при кипінні протягом 2 год з інтенсивним перемішуванням. Після реакції охолоджують і випаровують на роторі при 60 °С для видалення залишкової розчиненої речовини. Кристалізація відбувається під час охолодження. Отримані кристали розтирають з МТВЕ. Фільтрують і промивають МТВЕ для видалення залишкового матеріалу. Температура плавлення кінцевого продукту — 75-77 °С. Вихід продукту — 96%.

5-Ізопропілоксазол-2-карбонілазиду 3.10.

У скляному стакані реакція NaNO₂ з гідразидом та конц. HCl при ≤5 °С на магнітній мішалці під охолодженням льодом-сіллю або льодом-MeOH. Протягом 1 год при 0°C додають надлишок води. Двічі екстрагують етером (2*70 мл). Об'єднаний органічний екстракт промивають NaCl. Органічний шар сушать Na₂SO₄, випаровують. Темно-коричневий колір. Вихід продукту — 73%.

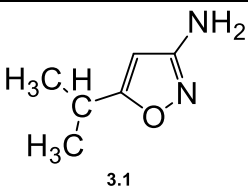
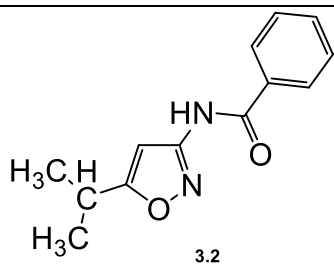
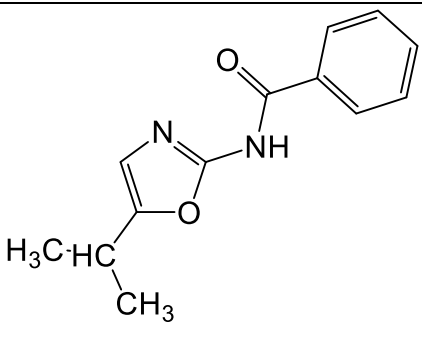
Синтез трет-бутил(5-ізопропілоксазол-2-карбоніл)карбамату 3.11.

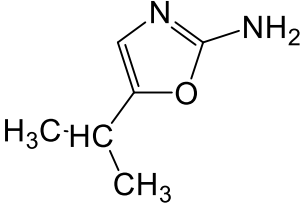
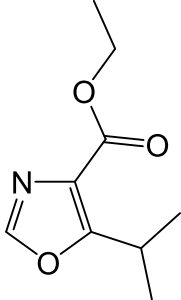
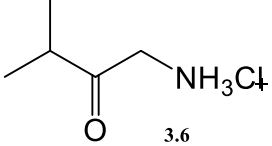
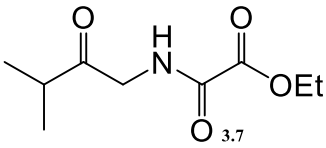
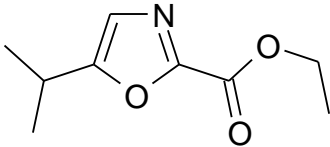
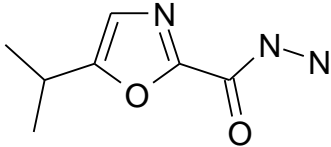
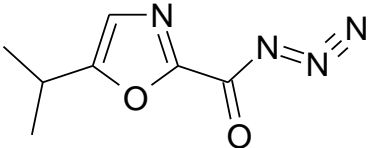
До 6,2 г 5-ізопропілоксазол-2-карбонілазиду додають двократний надлишок третбутанолу, 80 мл толуолу. Нагрівають суміш до кипіння для видалення газу (N₂). Після кипіння охолоджують, випаровують на роторі. Залишок частково кристалізується. Додають гексан, розтирають та фільтрують. Осадок кристалізують подвійно з гексаном для покращення чистоти. Після промивання кристалізація прискорюється. Декантують для відокремлення чистого розчину від осаду. Температура плавлення: 85-87 градусів Цельсія. Вихід продукту — 60%.

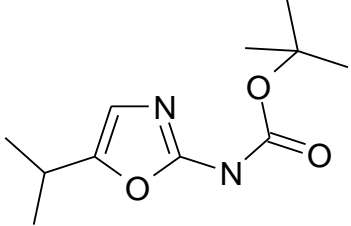
5-Ізопропілоксазол-2-амін (гідрохлорид) 3.4.

Розчин Вос-аміна 3.11 3,6 г у 40 мл CH₂Cl₂ обробляють HCl газом для ініціації реакції. Процес триває 36 годин при 20-25 °С, після чого випаровують на роторі. Отриманий залишок - коричнева олія, досушування проводять при 1 мм рт.ст. Вихід продукту — 92-93%.

Таблиця 3.1. Характеристики синтезованих сполук.

№	Сполука	Назва сполуки	Вихід, %	T _{пл} °С
3.1.	 <p>3.1</p>	3-аміно-5-ізопропіл-1,2-оксазол	-	-
3.2.	 <p>3.2</p>	N-(5-ізопропілізоксазол-3-іл)бензамід	87.8	192
3.3.	 <p>3.3</p>	N-(5-ізопропіл-1,3-оксазол-2-іл)бензамід	93.5	120

3.4.	 <p style="text-align: center;">3.4</p>	5- Ізопропілоксазол-2-амін (гідрохлорид)	71.4	68-69
3.5.	 <p style="text-align: center;">3.5</p>	Етил 5-ізопропілоксазол-4-карбоксилату	90	-
3.6.	 <p style="text-align: center;">3.6</p>	1-Аміно-3-метилбутан-2-ону	77	165-167
3.7.	 <p style="text-align: center;">3.7</p>	Етил 2-((3-метил-2-оксобутил)аміно)-2-оксоацетату	76	-
3.8.		Етил 5-ізопропілоксазол-2-карбоксилату	56	52-55
3.9.		5-Ізопропілоксазол-2-карбогідразиду	96	75-77
3.10.		5-Ізопропілоксазол-2-карбонілазиду	73	-

3.11.	 <p>The chemical structure shows a five-membered isoxazol-2-ylidene ring. The nitrogen atom of the ring is double-bonded to a carbon atom, which is also bonded to a tert-butyl group (-C(CH₃)₃). The oxygen atom of the ring is bonded to a carbon atom, which is also bonded to an isopropyl group (-CH(CH₃)₂). The nitrogen atom of the ring is also bonded to a carbonyl group (-C(=O)-), which is further bonded to a tert-butyl group (-C(CH₃)₃).</p>	трет-бутил(5- ізопропілоксазол-2- карбоніл)карбамату	60	85-87
-------	--	--	----	-------

ВИСНОВКИ

1. На основі літературного огляду з'ясовано, що оптимізація отримання похідних 2-амінооксазолу є актуальним завданням у сучасній науці. Існує значна кількість робіт, присвячених пошуку шляхів синтезу оксазолів з ароматичними та гетероциклічними фрагментами, але для алкілпохідних цей аспект менш вивчений.

У фармацевтиці оксазол та його похідні виявляють інтерес як потенційні лікарські засоби. Деякі оксазолні сполуки відомі своєю антимікробною, протизапальною та антитуморальною активністю.

2. У зв'язку з цим, дослідження отримання 5-ізопропілоксазол-2-аміну є актуальним, оскільки подібний синтез не має відображення у науковій літературі. Серед препаративних методів синтезу 5-заміщених амінооксазолів у літературних джерелах найчастіше зустрічаються методи взаємодії ціаноамідів з кетоспиртами, галогенкетонів з сечовинами та модифікація кондесованих гетероциклічних систем.

3. У підсумку, представлено метод синтезу 2-аміно-5-алкіл-1,3-оксазолів на основі модифікації 3-аміно-5-алкіл-1,2-оксазолів. Однак труднощі у очистці фінального продукту виявились серйозною перепорою. Масштабування останнього перетворення виявилось невдалим, і спектральний аналіз підтвердив деструкцію амінооксазолу з ізопропільним фрагментом під час зберігання.

Тому було кардинально змінено підхід та впроваджено багатостадійну схему синтезу. Цей варіант виявився більш вдалим, незважаючи на значну кількість хімічних стадій для отримання бажаного продукту. Кінцевий продукт **3.4** був успішно отриманий у вигляді гідрохлориду, і його стабільність під час зберігання була підтверджена спектральними методами. Це відкриває нові можливості для досліджень та оптимізації, забезпечуючи більш ефективний та контрольований синтез бажаного продукту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sonntag J., Kaczmaerk D., Brinkmann G., Kammler G., Hellwege H. H., Geburtshilfe. Z., Neonatol, 2004; 208, 32.
2. Puertoa A. S., Fernandez J. G., Castillob J. D. L., Jose M., Pinoa S., Anguloa G. P., Diagn. Microbio. Infec. Dis., 2006; 54, 135.
3. Nolan C. M., Chalhub E. G., Nash D. G., Yamauchi T., Antimicro. Agents Chemo., 1979; 17.
4. Chong P. P., Abdul Hadi S. R., Lee Y. L., Phan C. L., Tan B. C., Ng K. P., Seow H. F., Infect. Genet. Evol., 2007; 7, 449.
5. Shamsuzzaman, Shaheen K. M., Mehboob A., Tabassum Z., Ahemad A., Asasd K. U., Euro. J. Med. Chem., 2010; 45, 1094.
6. Nageshwer C. R., Rajyalaxmi G., Srinivas A., Sarangapani M., Dayakar G., Inter. J. Chem. Res., 2010; 1, 2.
7. Singh N., Kumar S., Kumar A., Euro. J. Med. Chem., 2008; 43, 11, 2597.
8. Harikishore P., Mukul J., Shailesh S., Pankaj M., Pandurang Zaware Z., Ashish G., Megha Suresh P., Giri S., Harilal P., Pankaj P., Bioorg. Med. Chem., 2008; 16, 7117.
9. Airody A. V., Sumesh E., Ajay K.R., Euro. J. Med. Chem., 2010; 45, 957.
10. Ashok K., Neha G., Trilok C., Inter. J. Pharm. Sci., 2010; 2, 88.
11. Li, L.; Prywes, N.; Tam, C. P.; O'Flaherty, D. K.; Lelyveld, V. S.; Izgu, E. C.; Pal, A.; Szostak, J. W. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 1810.
12. Anastasi, C.; Crowe, M. A.; Powner, M. W.; Sutherland, J. D. Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 6176.
13. Powner, M. W.; Gerland, B.; Sutherland, J. D. Nature 2009, 459, 239.
14. Lawson, A. J. Chem. Soc. 1956, 307.

15. Lancini, G. C.; Lazzari, E. J. *Het. Chem.* 1966, 3, 152.
16. Weinmann, H.; Harre, M.; Koenig, K.; Merten, E.; Tilstam, U. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 593.
17. Common and Potentially Prebiotic Origin for Precursors of Nucleotide Synthesis and Activation Albert C. Fahrenbach, Constantin Giurgiu, Chun Pong Tam, Li Li, Yayoi Hongo, Masashi Aono, Jack W. Szostak. *J. Am. Chem. Soc.* 2017. B, C.
18. I. J. Turchi and M. J. Deward, *Chem. Rev.* 75, 389 (1975).
19. H. E. Audier, M. Fetizon, Y. Henry and T. Prange, *Org. Mass Spectrom.* 11, 1047 (1976).
20. J. H. Bowie, P. F. Donaghue, H. J. Rodda, R. G. Cooks and D. H. Williams, *Org. Mass Spectrom.* I, 13 (1968).
21. D. N. B. Mallen, L. A. Cort and A. F. Cockerill, *Org. Mass Spectrom.* 14, 167 (1979).
22. A. Selva and P. Traldi, G. Rapi, M. Ginanneschi and M. Chelli, *The Fragmentation of 2-Aminooxazoles Under Electron Impact*, Heyden & Son Ltd, 1979, 663-667.
23. R. Gompper, O. Christmann, *Chem. Ber.* 92, 1944 (1959).
24. G. Crank, M. Foulis, *J. Med. Chem.* 14, 1075 (1971).
25. W. Loop, H. J. May, H. Baganz, *Chem. Ber.* 102, 230 (1969).
26. A. F. COCKERILL, A. DEACON, R. G. HARRISON*, D. J. OSBORNE. D. M. PRIME, W. J. Ross. A. TODD, J. P. VERGE Lilly Research Centre Limited, Erl Wood Manor. Windlesham. Surrey, C.K., *An Improved Synthesis of 2-Amino-1,3-oxazoles under Basic Catalysis*, 591-592. April 12, (1976).
27. Review: Babaev, E. V. *J. Heterocycl. Chem. (Lectures in Heterocyclic Chemistry)* 2000, 37, 519. (b) Babaev, E. V.; Efimov, A. V.; Maiboroda, D. A.; Jug, K. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 193. (c) Babaev, E. V.; Tsisevich, A. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1999, 399. (d) Maiboroda, D. A.; Babaev, E. V.; Goncharenko, L. V. *Khim.-Pharm. Zhurn.* 1998, 32 (6), 24; *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)* 1998, 32, 310. *Chem. Abstr.* 1998, 129, 275864. Rybakov, V. B.; Babaev, E. V.; Tsisevich, A.

A.; Arakcheeva, A. V.; Schoenleber, A. *Crystallogr. Rep. (Engl. Transl.)* 2002, 47, 973.

28. Benneche, T.; Gandersen, L.-L.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* 1988, B42, 384.

29. Buchan, R.; Frazer, M.; Shand, C. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3544.

30. V adim L. Alifanov, Eugene V. Babaev, Novel and Efficient Synthesis of 2-Aminooxazoles from Pyrimidin-2(1H)-one, Received 21 August 2006; revised 18 October 2006, 264-269.

31. Uber die Reaktivitat des Cyanharnstoffs mit α -Halogenketonen, Aus dem Institut fur Organische Chemie der Universitat Greifswald, Eingegangen am 17. Januar, 2113, 1966.

32. Xing-Xing Chai, Zhi-Ping Cai, Mian-Tian Yang, Ying Zhou, Ying-Jun Fu, and Yuan-Zhen Xiong, 2-Aminooxazole and 2-Aminothiazole Dasatinib Derivatives as Potent Inhibitors of Chronic Myeloid Leukemia K562 Cells, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2016, 349, 1–9.