НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ

УДК 547.1`1+547.466+547.787+547.79 На правах рукопису

КОНДРАТЮК Костянтин Михайлович

Синтез та властивості нових функціоналізованих похідних 1,3-оксазол-4-фосфонової кислоти

02.00.10 – біоорганічна хімія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Науковий керівник:

д. х. н., професор

БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович

Київ – 2013

ВСТУП

Актуальність теми. Гетерилфосфонові кислоти та їх похідні представляють великий інтерес як біологічно активні речовини, інгібітори ферментів, антибактеріальні, противірусні, протиракові і анти-СНІД препарати, антибіотики, пестициди тощо. Найменш вивченими серед них є азолілфосфонові кислоти, зокрема 1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти та їх похідні, оскільки спрямоване введення фосфоровмісного залишку в положення 4 оксазольного кільця має свої особливості та труднощі. З огляду на це актуальним завданням є розробка зручних препаративних методів синтезу таких сполук та дослідження їх властивостей з метою пошуку серед них біологічно активних речовин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2009-2012 рр. «Синтез та дослідження нових похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема 2.1.10.11-10, № держреєстрації 0110U000373), «Розвиток пріоритетних напрямів синтезу потенційних низькомолекулярних біорегуляторів і дослідження їх властивостей в модельних системах» (тема ЦНП 9.1-07, № держреєстрації 0107U002550), «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей та механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657).

Мета і завдання дослідження. Основна мета нашої роботи полягає у розширенні сфери застосування реакції оксазольної циклізації похідних 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот та розробці препаративних методів синтезу нових похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, що містять фармакофорні групи в положеннях 2 і 5 циклу. Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- дослідити взаємодію N-1,2,2,2-тетрахлороетиламідів з O,O-діетиламідофосфітами та отримати на їх основі нові заміщені 5-аміно-1,3-оксазоли;
- вивчити взаємодію діетилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот з естерами амінокислот та дослідити можливість їх подальшої модифікації;

- на основі діетилового естеру 5-гідразино-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти та ацилізотіоціанатів синтезувати відповідні тіосемікарбазиди з метою їх подальшої модифікації;
- розробити методи синтезу похідних 2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, використати їх для одержання фофорильованих пептидоміметиків;
- синтезувати нові похідні 5-сульфаніл- та 5-сульфоніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот, порівняти їх хімічні властивості з 4-фосфорильованими 5-аміно-1,3-оксазолами в умовах кислотного та лужного гідролізу;
- довести будову отриманих сполук сучасними фізико-хімічними методами дослідження; отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей синтезованих речовин, проаналізувати залежності «структура-дія».

Об'єкт дослідження – похідні 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти.

Предмет дослідження – нові потенційні біорегулятори циклічної та ациклічної природи, одержані на основі похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), хромато-мас-спектрометрія (визначення чистоти та маси молекулярних іонів ряду отриманих речовин), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення будови сполук), ВЕРХ на колонці з оптично активним носієм (дослідження оптичної чистоти окремих хіральних представників), поляриметрія (визначення кута обертання оптично активних сполук).

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що при взаємодії N-1,2,2,2-тетрахлороетиламідів з O,O-діетиламідофосфітами протікає реакція Арбузова та утворюються N-заміщені аміди етилових естерів 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот. На їх основі синтезовані нові 4-фосфорильовані похідні 5-аміно-1,3-оксазолу.

Вперше досліджено взаємодію доступних діетилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот з естерами амінокислот (β-аланіну, γ-аміномасляної кислоти, проліну, ніпекотинової та ізоніпекотинової кислот), що призводить до утворення з хорошими виходами N-заміщених похідних 5-аміно-4-діетоксифосфорил-1,3-оксазолу. Вивчено їх поведінку в кислому та лужному середовищі на прикладі метилових естерів N-(4-діетоксифосфорил-2-R-1,3-оксазол-5-іл)піперидин-4-карбонової кислоти. Показано

можливість регіоселективного розщеплення оксазольного кільця в м'яких умовах під дією кислотних реагентів з утворенням пептидоміметиків, що містять залишок фосфорильованого гліцину.

Вивчено рециклізацію похідних 4-фосфорильованого 1,3-оксазолу з тіосемікарбазидним фрагментом у положенні 5, що призводить до утворення нових похідних амінометилфосфонової кислоти із залишком 1,3,4-тіадіазолу.

Розроблено препаративний метод синтезу діетилових естерів 5-аміно-2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот, котрі були введені в пептидний синтез із утворенням оптично активних фосфонопептидоміметиків без рацемізації введеного амінокислотного залишку.

Зроблено порівняльний аналіз стійкості оксазольного кільця в кислому середовищі похідних 5-аміно-, 5-сульфаніл- та 5-сульфоніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот.

Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих речовин, в результаті чого виявлено сполуки з імунотропною, бактеріостатичною, фунгістатичною та антирадикальною активностями.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці зручних препаративних методів синтезу ряду нових похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, котрі являються базовими структурами для отримання сполук з потенційною біологічною активністю.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження сполук виконані разом з к.х.н. Е.Б. Русановим, двовимірні ЯМР дослідження виконані з м.н.с. О.М. Василенком. Вивчення інгібування ферментів FGFR, ASK1 та CK2 здійснено спільно з к.б.н. О.П. Кухаренком. Експериментальне дослідження сполук в якості інгібіторів фурину проведено разом з к.б.н. Т.В. Осадчук та проф. В.К. Кібірєвим. Антимікробні, імунотропні та токсикологічні властивості вивчались спільно з к.б.н. Л.О. Метелицею та к.б.н. В.В. Прокопенком. Антирадикальна активність та гостра токсичність вивчалась разом з к.б.н. І.Б. Лабенською та проф. Л.О. Омельянчик.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на IV Українській конференції «Домбровські хімічні читання 2010» (Львів,

2010), International Symposium “Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC – Crimea 2010)” (Miskhor, 2010), XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010), Науково-практичній конференції «Биологические активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новий Світ, 2011), 13 Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (КНУ ім. Тараса Шевченка, Київ, 2012), III Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (Запорізький національний університет, Запоріжжя, 2012), V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2012» (Ніжин, 2012) та VI Міжнародній конференції з хімії азотовмісних гетероциклів (Харків, 2012).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 16 праць, з них 8 статей у провідних фахових журналах та 8 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, який включає 192 найменування.

У першому розділі зроблено огляд літератури щодо синтезів і перетворень 4-фосфорильованих похідних 1,3-азолів, а також розглянуті відомі біологічно активні сполуки на їх основі. У наступних двох розділах наведені власні експериментальні дослідження. В четвертому розділі подані дані по біологічній активності синтезованих сполук.

Дисертаційна робота викладена на 156 сторінках машинопису і містить 55 таблиць, 72 схеми та 3 рисунки.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ 4-ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,3-АЗОЛІВ

(Огляд літератури)

Від появи першого 4-фосфорильованого 1,3-оксазола у 1973 р. до нашого часу синтезовано досить велику кількість різноманітних 4-фосфорильованих похідних 1,3-азолів. Узагальнення отриманого експериментального матеріалу зроблено для фосфорильованих 1,3-діазолів у 1990 р. [1]. Частково збір літературних даних представлений у дисертації Є. Зарудницького [2]. Однак загальної систематизації для такого класу сполук на сьогоднішній день немає. Даний огляд присвячений методам синтезу, хімічним і біологічним властивостям 4-фосфорильованих 1,3-азолів (оксазолу, тіазолу, селеназолу, імідазолу), котрі не анельовані до інших циклів. Систематизація літературних даних проведена згідно методів синтезу та властивостей і поділена на чотири частини. Спочатку представлено методи фосфорилювання гетероциклічного ядра. Друга частина поєднує способи отримання ациклічних фосфоровмісних реагентів та гетероциклізації за їх участю. В третій частині розглянута хімічна модифікація функціональних груп у 4-фосфорильованих 1,3-азолах. Відомості про біологічні властивості 4-фосфорильованих 1,3-азолів та продуктів їх модифікації зібрано у четвертій, заключній частині огляду.

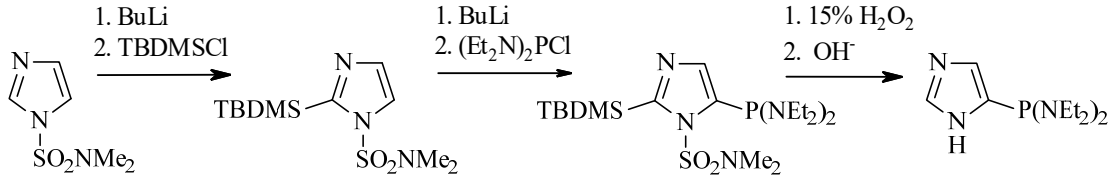
1.1. Методи отримання 4-фосфорильованих 1,3-азолів фосфорилюванням циклу

Незважаючи на значний експериментальний матеріал, зібраний у недавньому огляді за 2009 рік стосовно реакцій фосфорилювання азагетероциклів [3], в ньому відсутні дані по одержанню 4-фосфорильованих похідних оксазолу, тіазолу чи селеназолу. Відомо лише фосфорилювання імідазолів.

1.1.1. Утворення зв'язку C-P при взаємодії метальованих похідних імідазолу та галогенідів фосфору

Фосфорилювання C^5 центру імідазольного кільця з використанням літієвих реагентів можливе лише у тому випадку, коли в положеннях 1 і 2 гетероциклу знаходяться замісники [4]. Так, на схемі 1.1 показано отримання 4(5)-фосфорильованого імідазолу при використанні груп *t*BuMe2Si (TBDMS) та Me2NSO2, котрі стабільні до літіювання, легкодоступні і легко знімаються, як захисні групи.

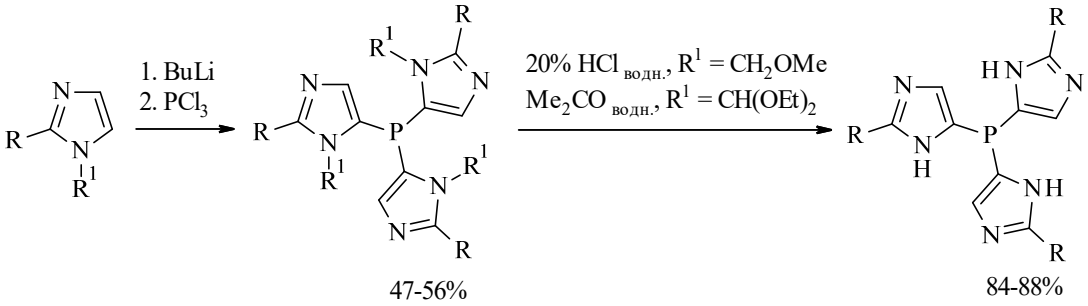
Схема 1.1



TBDMS = tBuMe$_2$Si

Для отримання біс- та трис[імідазол-4(5)-іл]фосфінів в серії робіт [5-16] використано 2-заміщені імідазоли, які перед фосфорилюванням також попередньо захищають по N^1 атому. В якості захисних використовують стійкі до дії основ групи: CH_2OMe та $CH(OEt)_2$, які легко знімаються 20% соляною кислотою або водним ацетоном відповідно (схема 1.2).

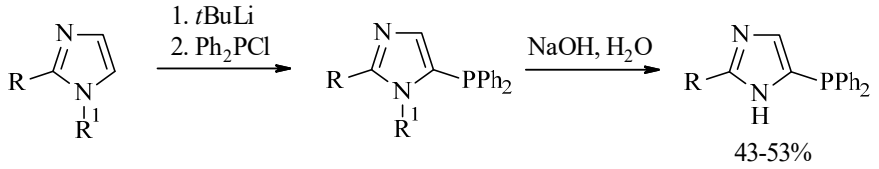
Схема 1.2



R = *i*Pr, *t*Bu, Ph; R^1 = CH_2OMe, $CH(OEt)_2$

При використанні дифенілхлорофосфіну необхідно застосування більш сильної основи – *трет*-бутиллітію [12]. При цьому після зняття захисної CH_2OMe групи в лужних умовах отримано ряд похідних імідазол-4(5)-ілдифенілфосфінів (схема 1.3).

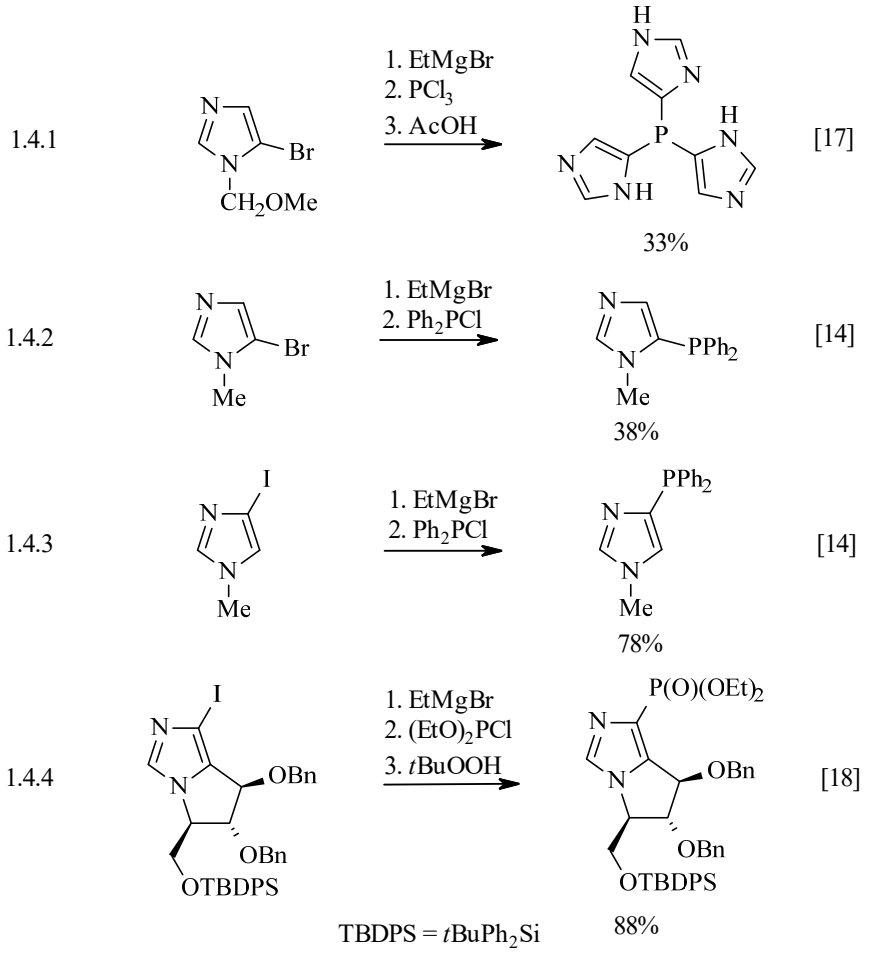
Схема 1.3



R = *t*Bu, Ph; R^1 = CH_2OMe

В роботах [14, 17, 18] показано можливість регіоселективного введення фосфорильного залишку у положення 4 або 5 імідазолу за допомогою реагента Гриньяра (схема 1.4). Для цього в якості субстрату використано 4- або 5-бром(йод)заміщені імідазоли. Особливістю методу є можливість використання імідазолів з атомом водню в положенні 2.

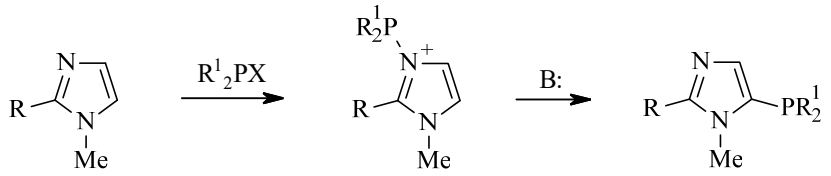
Схема 1.4



Спочатку А.П. Марченко [19], а згодом Руіц (Ruiz) [20] показали можливість використання імідазолієвих солей для отримання 5-фосфорильованих імідазолів шляхом перегрупування у присутності основи (схема 1.5).

Схема 1.5

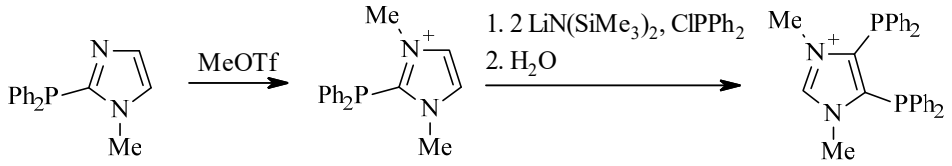
1.5.1



[19]

R = Ph, Me_2N; R^1 = Ph, *i*Pr_2N; X = Br, OTf; B: = Et_3N, $(Me_3Si)_2NNa$

1.5.2

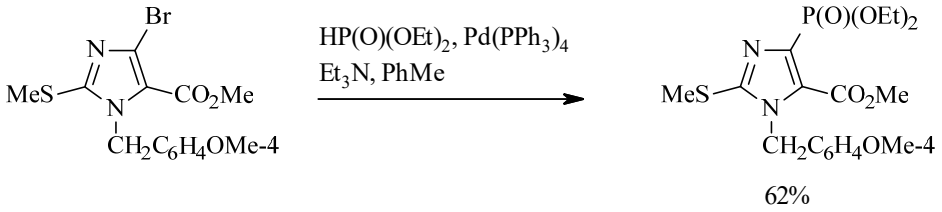


[20]

1.1.2. Утворення зв'язку C-P при реакції крос-сполучення у присутності паладієвого каталізатора

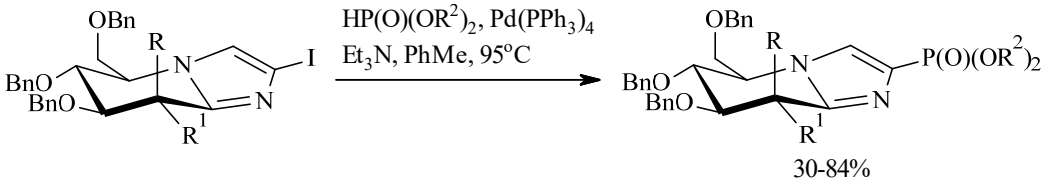
З 1981 року відомий метод регіоселективного фосфорилювання галогеноаренів діалкілфосфітами в присутності паладієвого каталізатора, розроблений Хірао (Hirao) [21, 22]. Пізніше реакція успішно адаптована до синтезу багатьох гетероароматичних фосфонатів і в тому числі для синтезу поліфункціональних 4-фосфорильованих імідазолів (схема 1.6) [23].

Схема 1.6



М'які умови проведення реакції дозволили застосувати у якості субстратів оптично активні тетрагідроімідазопіридини з фрагментами глюкози та манози (схема 1.7) [24, 25]. Встановлено, що виходи продуктів фосфорилювання зростають залежно від використаного фосфонату в ряду Me < Et < Ph.

Схема 1.7



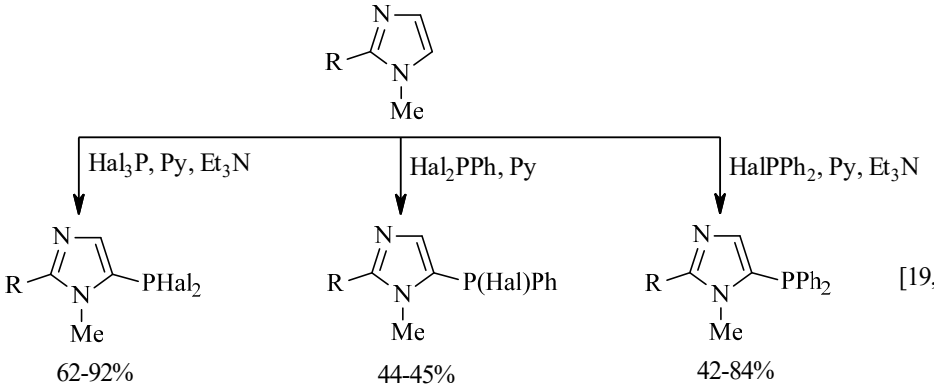
глюко- R = H, R^1 = OBn; *мано*- R = OBn, R^1 = H; R^2 = Me, Et, Ph

1.1.3. Фосфорилювання без застосування металоорганічних реагентів

Даний метод детально вивчено на різних типах гетероциклічних сполук [2]. Він грунтується на взаємодії електронозбагачених субстратів із галогенідами фосфору у піридині в присутності триетиламіну. Встановлено, що активність субстратів залежить від замісників у гетероциклі і знижується в ряду Me > Ph > Cl. Активність хлоровмісних фосфорилюючих агентів вища за аналогічні бромоаналоги. Знижується активність при переході від тригалогенофосфінів до моногалогенофосфінів. Як і у випадку з використанням літійорганічних реагентів, необхідною умовою для отримання 4(5)-фосфорильованих імідазолів є присутність замісників у положеннях 1 та 2 імідазольного циклу (схема 1.8) [9, 19, 26-28].

Схема 1.8

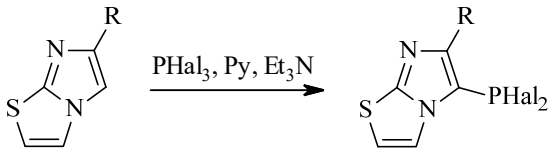
1.8.1



[19, 26]

Hal = Cl, Br; R = NMe$_2$, SMe, Ph

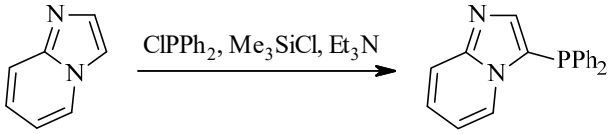
1.8.2



[27]

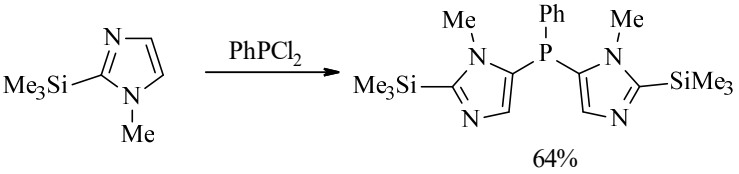
Hal = Cl, Br; R = Me, Ph, Cl

1.8.3



[28]

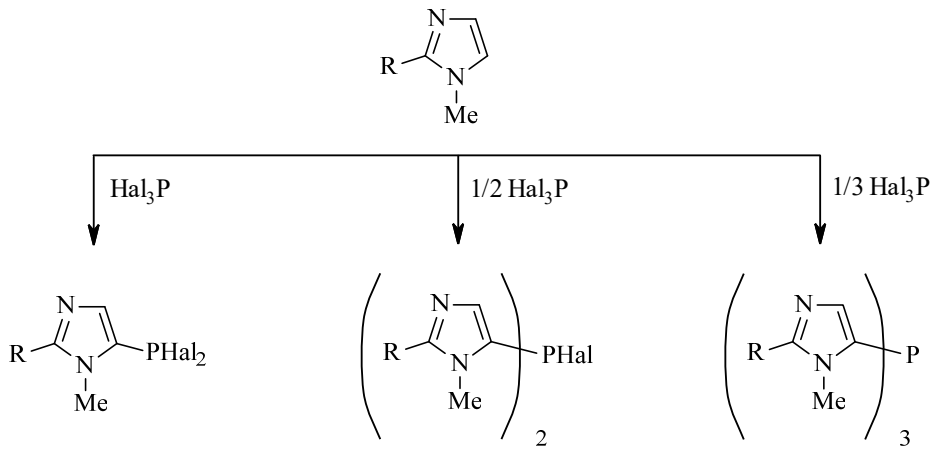
1.8.4



[9]

Слід зауважити, що при застосуванні ди- та тригалогенофосфінів у залежності від співвідношення реагентів утворюються суміші фосфорильованих продуктів, що містять два та три однакових замісники (схема 1.9) [26].

Схема 1.9



Hal = Cl, Br; R = NMe_2, SMe, Ph

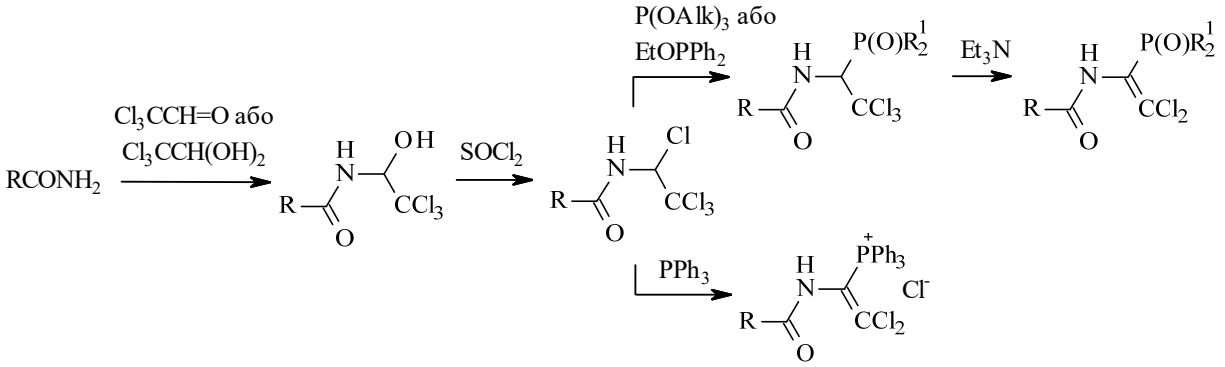
1.2. Методи отримання 4-фосфорильованих 1,3-азолів гетероциклізацією ациклічних фосфоровмісних реагентів

Методи утворення 1,3-азольного циклу детально вивчені [29-36]. Однак, для отримання 4-фосфорильованих 1,3-азолів шляхом гетероциклізації необхідно використання фосфоровмісних ациклічних реагентів, хімічні властивості яких вимагають специфічних методів роботи [37, 38]. В даному розділі зібрано способи синтезу 4-фосфорильованих 1,3-азольних циклів, класифіковані за типами функціональних груп в ациклічних субстратах, які безпосередньо приймають участь в гетероциклізаціях.

1.2.1. Синтез 1,3-азолів за участю 1-фосфорильованих похідних 2-хлоро- та 2,2-дихлороетеніламінів

Найбільш детально вивчений метод утворення різних типів поліфункціональних 1,3-азолів, який передбачає використання фосфорильованих похідних 2,2-дихлороетеніламідів карбонових кислот, отриманих за схемою 1.10 [39-59].

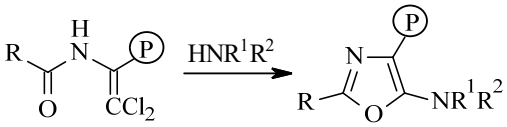
Схема 1.10



R = H, Alk, Ar, Het, AlkO, MeNH, *t*BuNH, Me_2N, $O(C_2H_4)_2N$; R^1 = MeO, EtO, Ph

Субстрати з дихлороєнамідним фрагментом легко взаємодіють з амінами з утворенням 4-фосфорильованих похідних 5-аміноокcазолів (схема 1.11) [39-41, 43, 44, 47-49, 51-53, 55-62].

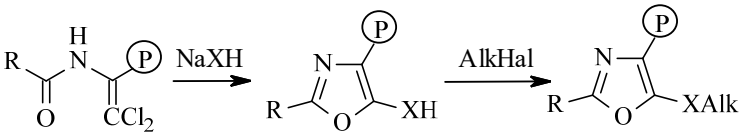
Схема 1.11



Ⓟ = $\overset{+}{P}Ph_3Cl^-$, $P(O)R^3{}_2$; R = H, Me, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, PhCH=CH, MeO, EtO, BnNH, $O(C_2H_4)_2N$;
R^1R^2N = MeNH, EtNH, *n*PrNH, BnNH, Me_2N, Et_2N, $O(C_2H_4)_2N$, $(CH_2)_5N$, H_2NNH; R^3 = MeO, EtO, *i*PrO, Ph

При обробці дихлороетеніламідів надлишком гідросульфіду або гідроселеніду натрію утворюються похідні 5-меркапто(селено)оксазолів, які виділені у вигляді стабільних алкілованих продуктів (схема 1.12) [42, 43, 50, 54, 60, 62].

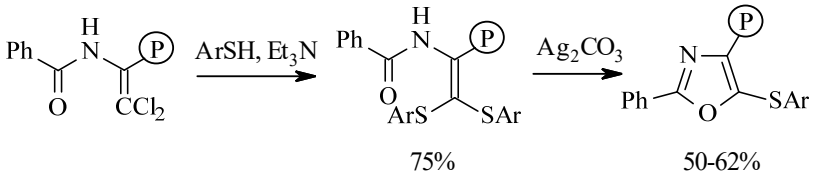
Схема 1.12



Ⓟ = $\overset{+}{P}Ph_3ClO_4^-$, $P(O)R^1{}_2$; R = Me, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, MeNH, *t*BuNH, Me_2N, $O(C_2H_4)_2N$;
R^1 = MeO, EtO, Ph; X = S, Se; Alk = Me, Et, $PhCOCH_2$

В дихлороєнамідах обидва атоми хлору легко заміщуються тіофенолами в присутності триетиламіну, а при подальшій їх обробці надлишком карбонату срібла утворюються 5-арилсульфанілоксазоли (схема 1.13) [54].

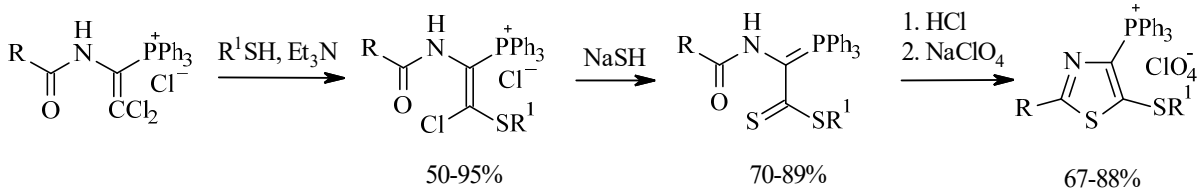
Схема 1.13



Ⓟ = $\overset{+}{P}Ph_3Cl^-$, $P(O)R^1{}_2$; R^1 = EtO, Ph; Ar = 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4

При обробці дихлороєнамідів, що містять фосфонієву групу, одним еквівалентом алкілмеркаптану або тіофенолу у присутності триетиламіну відбувається заміщення лише одного атома хлору. При подальшій дії гідросульфіду натрію одержані похідні фосфорильованого N-ацильованого дитіогліцину, які під дією кислоти циклізуються у 4-трифенілфосфонієві 5-алкіл-(арил)сульфанілтіазоли (схема 1.14) [45].

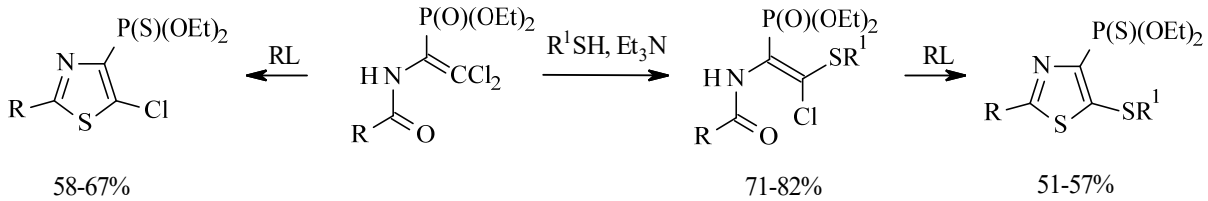
Схема 1.14

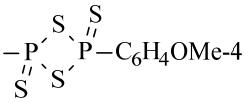


R = Me, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4; R^1 = Et, Bu, Bn, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4

На основі дихлороєнамідів можна легко отримати 5-хлоро- та 5-арил-сульфанілтіазоли при використанні реагента Лоусона [63]. При цьому відбувається тіонування як карбонільної, так і фосфорильної груп з одночасною гетероциклізацією (схема 1.15).

Схема 1.15

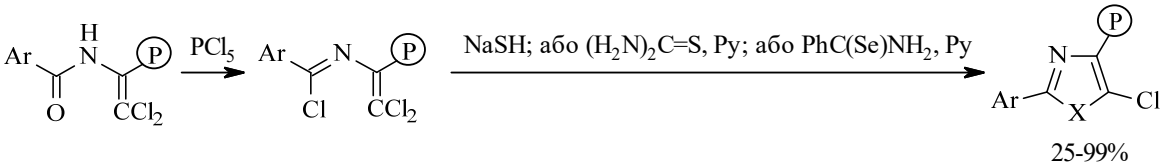


R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3-$O_2NC_6H_4$; R^1 = 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4; RL = 

Більш загальний метод отримання 4-фосфорильованих тіазолів та селеназолів передбачає спочатку переведення ациламідів в імідоїлхлориди за допомогою пентахлориду фосфору. На наступній стадії при дії різних сірко- та селеновмісних

реагентів відбувається заміщення двох атомів хлору з утворенням 5-хлоротіа(селен)азолів (схема 1.16) [60, 64-67]. Реакція обмежена лише ароматичними амідами, оскільки пентахлорид фосфору хлорує аліфатичні залишки, що призводить до великої кількості побічних продуктів.

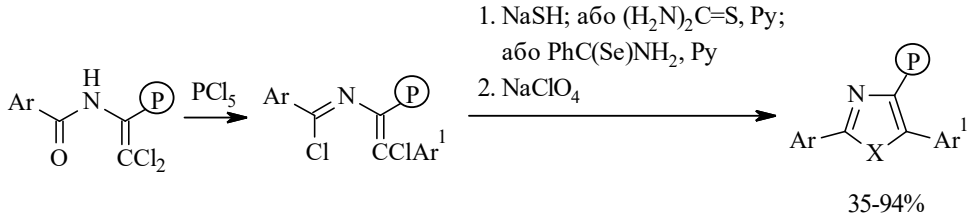
Схема 1.16



Ⓟ = $\overset{+}{P}Ph_3Cl^-$, $\overset{+}{P}Ph_3ClO_4^-$, $P(O)Ph_2$; Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4; X = S, Se

Аналогічним методом, з використанням імідоїлхлоридів, але виходячи з інших фосфорильованих субстратів – 2-хлороєнамідів, отримано 2,5-діарилзаміщені тіазоли та селеназоли (схема1.17) [68].

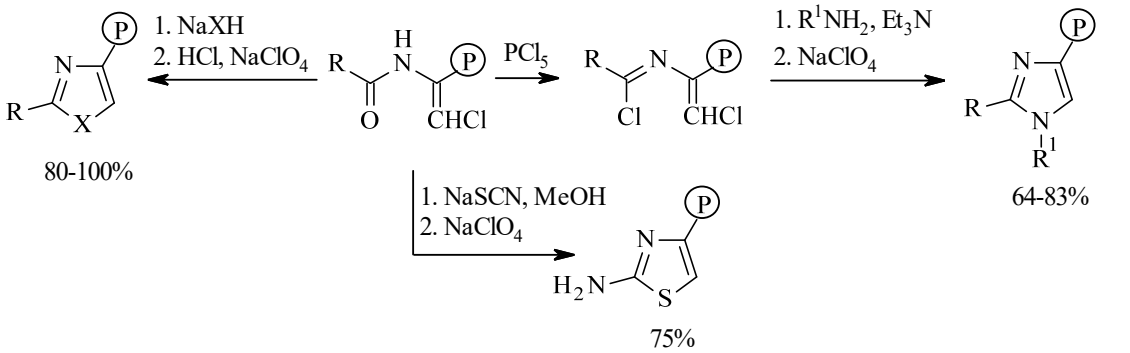
Схема 1.17



Ⓟ = $\overset{+}{P}Ph_3Cl^-$, $\overset{+}{P}Ph_3ClO_4^-$; Ar = Ph, 4-$MeC_6H_4$, 4-$ClC_6H_4$; Ar^1 = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-FC_6H_4; X = S, Se

Групою авторів [69] було розроблено, хоча і багатостадійний, проте зручний метод отримання 2-хлоро-1-ациламіноетенілтрифенілфосфоній хлоридів. На основі отриманих реагентів синтезовано ряд 4-фосфорильованих 1,3-азолів за схемою 1.18 [66, 69]. Звертає на себе увагу їх взаємодія з роданідом натрію, яка призводить до утворення 2-аміно-4-фосфорилтіазолу з відщепленням ацильного залишку [70].

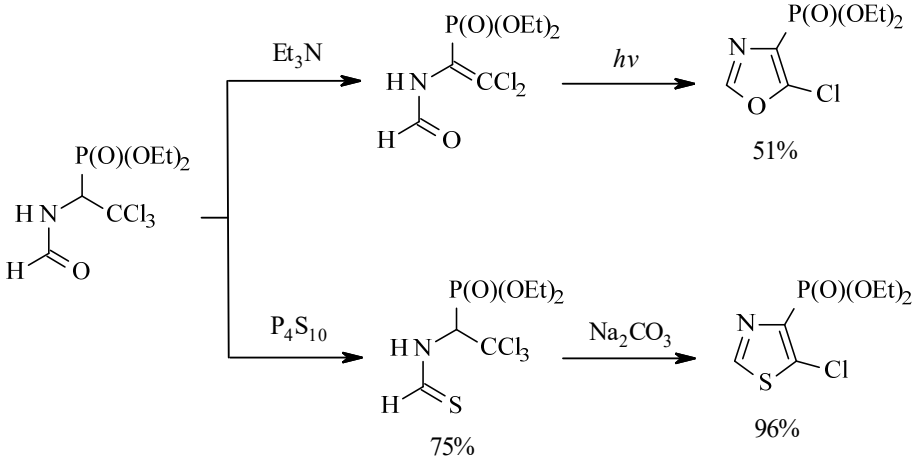
Схема 1.18



Ⓟ = $\overset{+}{P}Ph_3Cl^-$, $\overset{+}{P}Ph_3ClO_4^-$; R = Ph, 4-$MeC_6H_4$, 4-$ClC_6H_4$; R^1 = H, Ph, 4-MeC_6H_4; X = S, Se

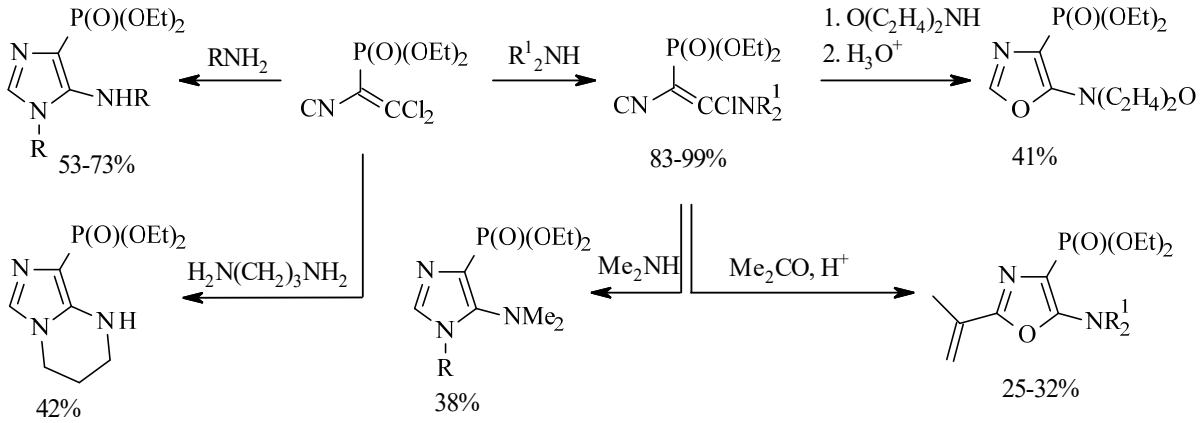
Окремо хотілося би виділити реагенти, отримані на основі хлоральформаміду. Висока активність карбонільної групи дозволила провести як фотохімічну циклізацію 1-форміламіно-2,2-дихлороетенілфосфонату з утворенням 5-хлорооксазолу, так і селективне тіонування 1-форміламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонату з наступною циклізацією тіоформамідного напівпродукту у 5-хлоротіазол (схема 1.19) [46].

Схема 1.19



Ізоціаноетенілфосфонат, синтезований з 1-форміламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонату, по-різному реагує з первинними та вторинними амінами, внаслідок чого отримано різноманітні оксазоли та імідазоли (схема 1.20) [71].

Схема 1.20

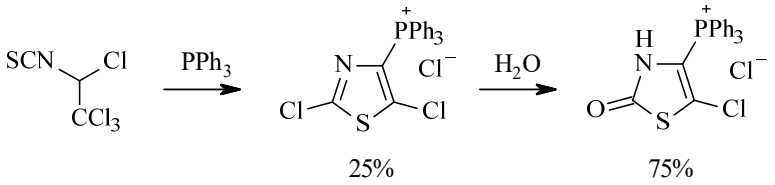


R = Me, Et, Pr, Bu, 4-MeC_6H_4; $R^1{}_2N$ = Me_2N, $O(C_2H_4)_2N$

Значної уваги заслуговує взаємодія високореакційноздатного 1,2,2,2-тетрахлороетилізотіоціанату з трифенілфосфіном [72]. При цьому спочатку відбувається фосфорилювання, а потім – внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням 2,5-дихлоро-

тіазолу. Останній виділений лише з виходом 25% через високу рухливість атома хлору у положенні 2, котрий легко гідролізується водою до 5-хлоротіазолін-2-ону (схема 1.21).

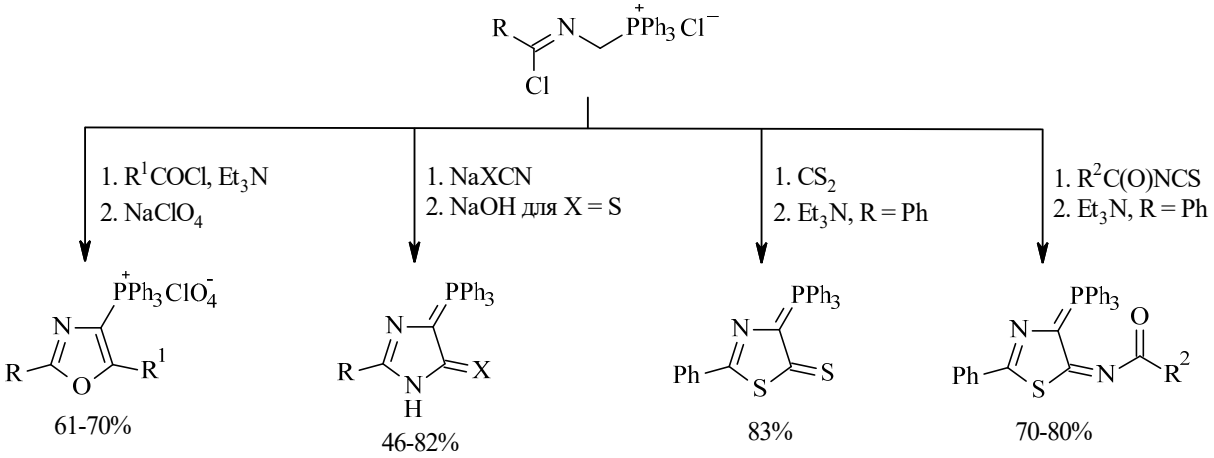
Схема 1.21



1.2.2. Синтез 1,3-азолів за участю амінометилфосфонатів та їх трифенілфосфонієвих аналогів

Імідоїлхлориди, отримані із ациламінометилтрифенілфосфонієвих солей, містять рухливий атом хлору та рухливий ілідний атом водню і тому є 1,3-біфільними субстратами. Ця властивість використана групою авторів [73-77] для спрямованого синтезу 4-фосфорильованих азолів при їх взаємодії з різними 1,2-біфільними реагентами (схема 1.22).

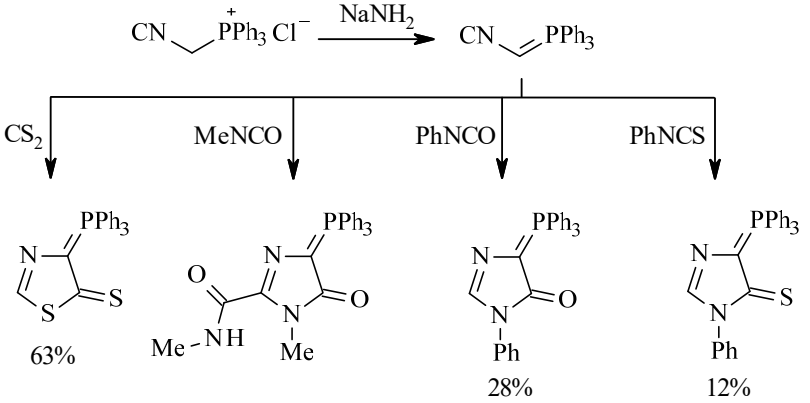
Схема 1.22



R = *t*Bu, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4; R^1 = Ph, 4-MeC_6H_4; R^2 = Ph, 4-MeC_6H_4, 2-тієніл; X = O, S

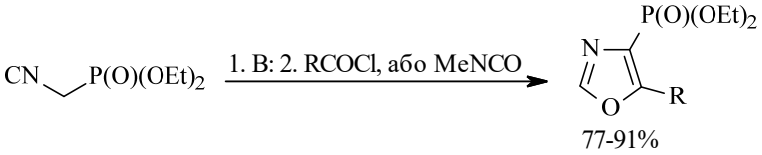
Подібні властивості мають ізоціанометилфосфонати та ізоціанометилфосфонієві солі, які у присутності сильних основ відщеплюють протон та легко реагують з біфільними субстратами з утворенням 4-фосфорильованих азолів (схема 1.23) [78-86].

Схема 1.23



1.23.1 [81]

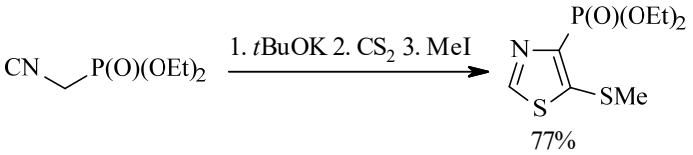
1.23.2



[78-80, 82, 86]

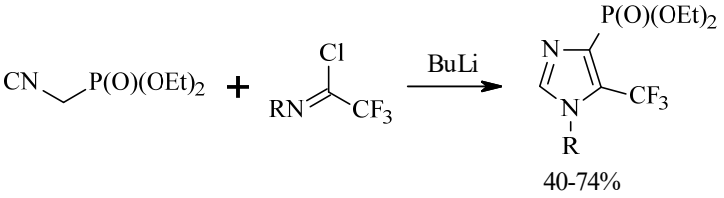
B: = BuLi, *t*BuOK; R = Me, *t*Bu, Ph, EtO_2C, MeO, EtO, MeNH, Me_2N

1.23.3



[79]

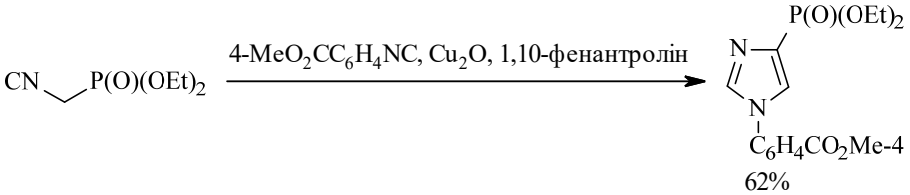
1.23.4



[83, 84]

R = nC_8H_17, $PhCH_2CH_2$, Ph, 4-MeC_6H_4, 3,4-$Me_2C_6H_3$, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$

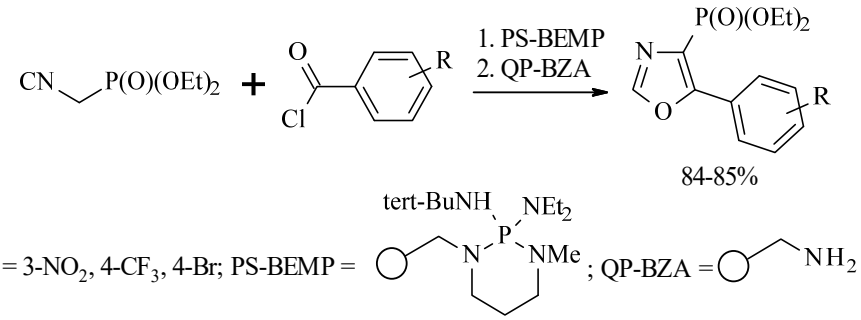
1.23.5



[85]

Також слід згадати про розроблений на основі ізоціанометилфосфонату метод отримання комбінаторних бібліотек, які включають 4-фосфорильовані 5-арилоксазоли, з допомогою багатоцільового проточного автоматичного реактора (схема 1.24). В якості допоміжних використано імобілізовані на полімерних носіях реагенти [87].

Схема 1.24

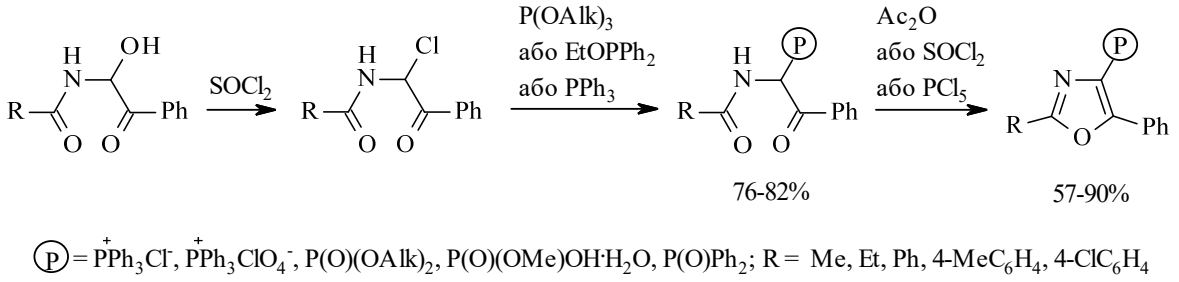


1.2.3. Синтез 1,3-азолів за участю β-кетофосфонатів

В основі даного підходу лежить внутрішньомолекулярна циклізація при дії водовіднімаючих агентів на N-ацильовані α-аміно-β-кетофосфонати. Останні можуть бути синтезовані кількома принципово різними способами.

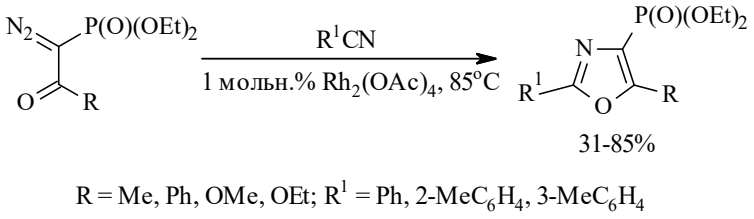
Один з них передбачає використання ω-хлоро-ω-ациламідоацетофенонів, отриманих з продуктів конденсації фенілгліоксалю та амідів карбонових кислот за схемою 1.25 [88, 89].

Схема 1.25



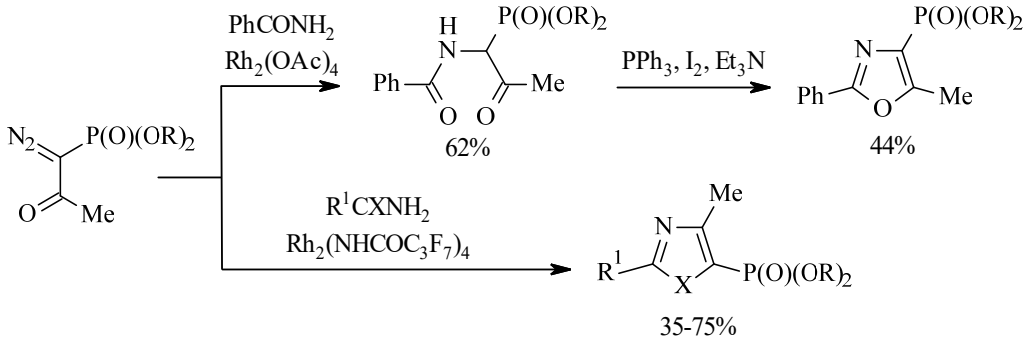
Згідно іншого методу, більш загального, і розробленого відносно недавно, встановлено, що при дії карбонітрилів на доступні α-діазо-β-кетосполуки у присутності каталітичних кількостей родієвих каталізаторів утворюються функціоналізовані оксазоли без стадії дегідратації. Отримання фосфорильованих оксазолів із α-діазо-β-кетофосфонатів є частковим випадком (схема 1.26) [90, 91].

Схема 1.26



Згодом реакція була застосована до амідів (з отриманням в якості проміжних N-ацильованих α-аміно-β-кетофосфонатів) та тіоамідів карбонових кислот. Показано, що природа ліганду у каталізаторі впливає на напрямок реакції і виходячи з однакових реагентів даним методом можна отримати як 4-, так і 5-фосфорильовані оксазоли та тіазоли (схема 1.27) [92, 93].

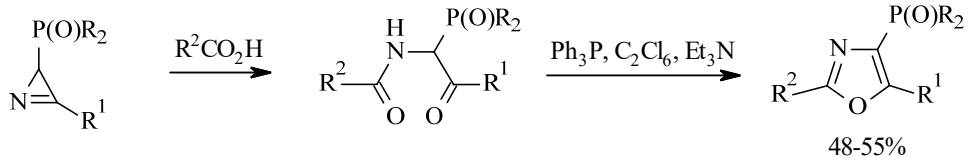
Схема 1.27



R = Me, Et; R^1 = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 2-$BnOC_6H_4$, 2-$CbzNHC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 4-PhC_6H_4; X = O, S

Ще один метод синтезу 4-фосфорильованих оксазолів з використанням N-ацильованих α-аміно-β-кетофосфонатів грунтується на розкритті легкодоступного фосфорильованого 2*H*-азиринового циклу карбоновими кислотами. При дії м'якої водовіднімаючої системи (трифенілфосфін-гексахлоретан-триетиламін) на відповідні ациклічні напівпродукти утворюються оксазоли [94]. Пізніше реакція розширена і на N-захищені оптично активні амінокислоти та ди- і трипептиди (схема 1.28) [95].

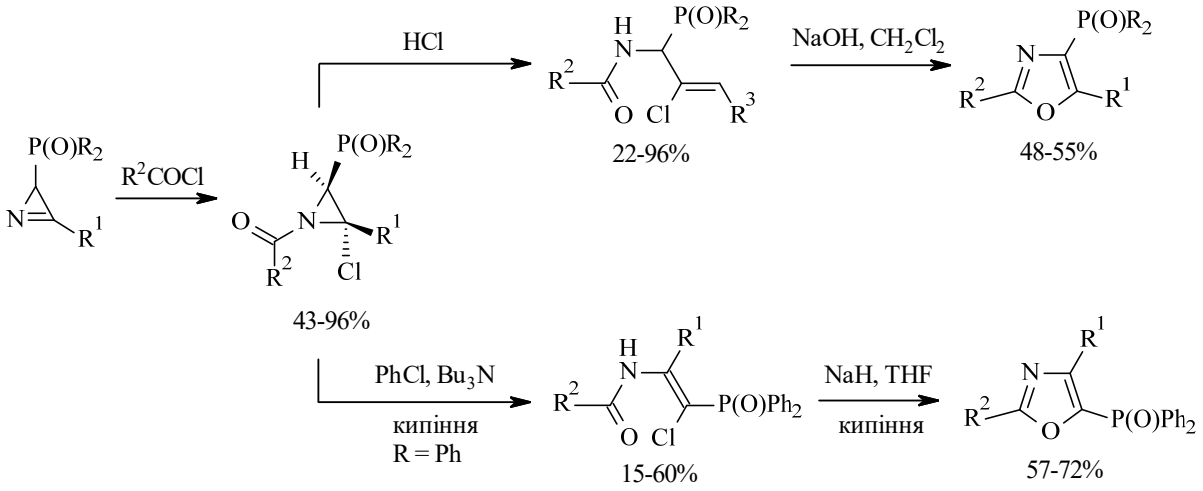
Схема 1.28



R = OEt, Ph; R^1 = Me, Et; R^2 = Me, $MeOCH_2$, MeO_2CCH_2, CH_2=CH, CH_2=CH$(CH_2)_4$, Ph
R^2CO_2H = Boc-(*S*)-Ala, Boc-(*R*)-Ala, Boc-(*S*)-Ser, Boc-(*R*)-Ser, Boc-(*S*)-Phe, Boc-(*S*)-Gly-Phe, Boc-(*S*)-Ala-Gly-Gly

Останні дослідження показали, що при використанні хлорангідридів карбонових кислот у залежності від способу регіоселективного розщеплення проміжних аддуктів можна отримати як 4-, так і 5-фосфорильовані оксазоли (схема 1.29) [96].

Схема 1.29



R = OEt, Ph; R^1 = Me, Et; R^2 = Me, $MeOCH_2$, MeO_2CCH_2, CH_2=CH, CH_2=CH$(CH_2)_4$, Ph; R^3 = H, Me

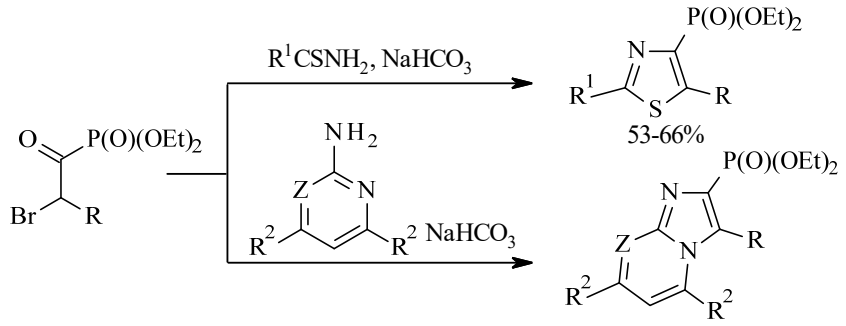
1.2.4. Синтез 1,3-азолів з використанням фосфорильованих α-галогенокарбонільних сполук

Даний тип перетворень грунтується на класичному способі одержання азолів при взаємодії α-галогенокарбонільних сполук з тіоамідами або субстратами з амідиновим фрагментом з утворенням тіазольного або імідазольного циклу відповідно. Використання фосфорильованих субстратів в цих реакціях показано на схемі 1.30 [97-99].

Схема 1.30

1.30.1

1.30.2

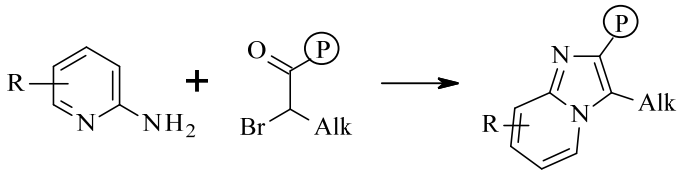


[97]

[97]

R = H, Me, Ph; R^1 = Me, NH_2; R^2 = H, Me; Z = CH, N

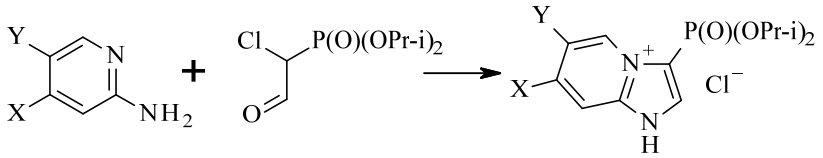
1.30.3



[98]

Ⓟ = P(OX)Y, P(O)(OX)Y, P(O)(OX)(OY); X = Alk, Ar; Y = Alk, Ar; R = Alk, Ar, Hal

1.30.4



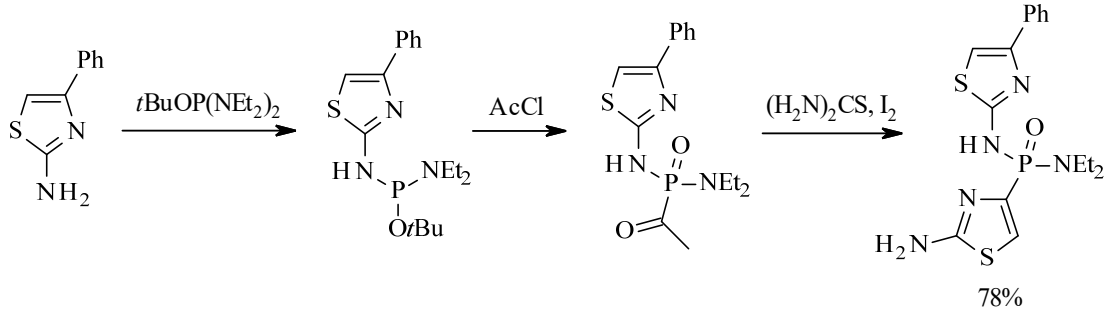
[99]

а) X = Me, Y = H; б) X = H, Y = Cl

80-85%

Окремо слід згадати про новий підхід до синтезу 4-фосфорильованого 2-аміно-тіазолу на основі отриманого недавно продукту перегрупування фосфіту з ацетилхлоридом (схема 1.31) [100]. І хоча це показано на одному прикладі, даний метод може бути перспективним для застосування у препаративній практиці, оскільки він є одним із небагатьох випадків простого утворення складних амідофосфонатів гетероциклічної природи.

Схема 1.31

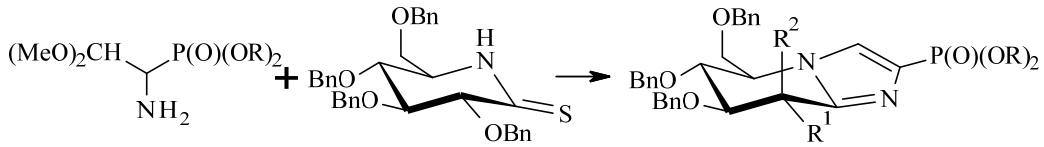


1.2.5. Синтез імідазолів на основі 2-функціоналізованих похідних амінометилфосфонатів

Різними авторами [25, 82, 101, 102] показано використання 2-функціоналізованих похідних амінометилфосфонатів (ацеталю, нітрилу, естеру) у синтезі 4-фосфорильованих імідазольних циклів (схема 1.32).

Схема 1.32

1.32.1

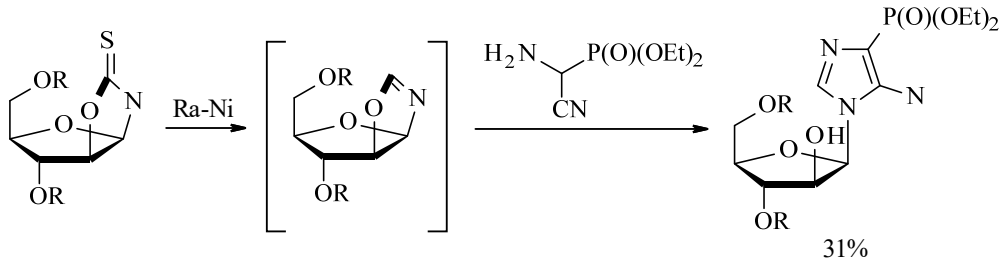


[25]

1. $HgCl_2$, Et_3N, молек. сита; 2. $TsOH{\cdot}H_2O$, PhMe, 65°C;
R = Me (12% *глюко-/мано-*, 57:43), Et (45% *глюко-/мано-*, 55:45)

глюко- : R^1 = H, R^2 = OBn
мано- : R^1 = OBn, R^2 = H

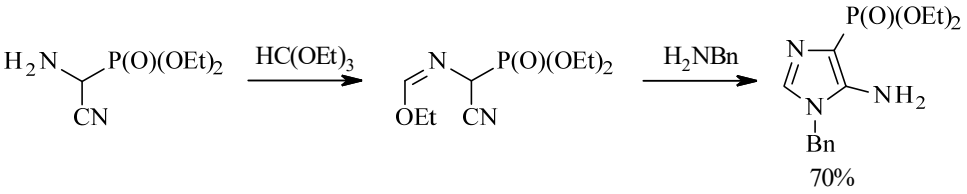
1.32.2



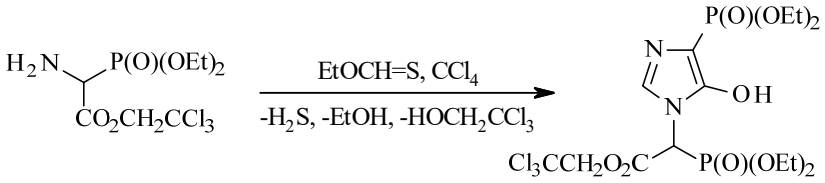
[82]

R = tBuMe$_2$Si (TBDMS)

Продовження схеми 1.32

1.32.3 

[102]

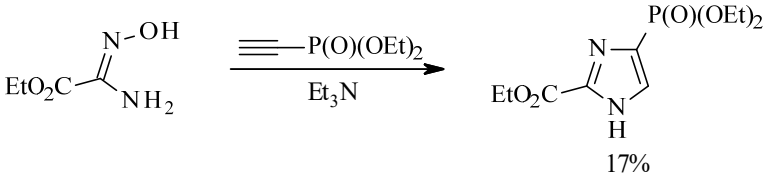
1.32.4 

[101]

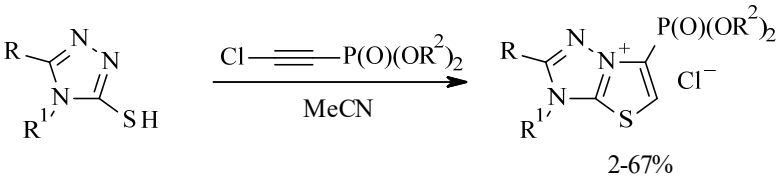
1.2.6. Інші методи синтезу

Відомо кілька прикладів одержання азольних циклів на основі ацетиленфосфонатів (схема 1.33) [103-105]. Хоча вони вивчені мало і не широко представлені, однак є перспективними і вносять різноманітність у застосування високореакційноздатних фосфоровмісних субстратів при побудові фосфорильованих гетероциклів.

Схема 1.33

1.33.1 

[103]

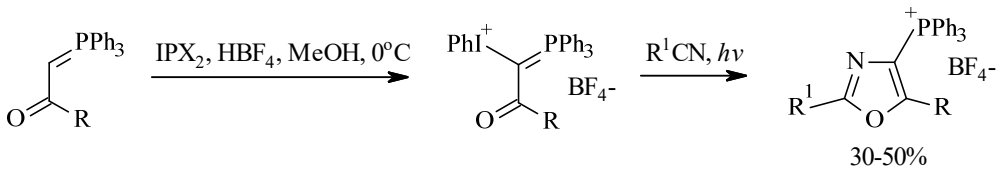
1.33.2 

[104, 105]

R = H, Me, 2-$MeOC_6H_4$; R^1 = Me, NH_2; R^2 = Me, Et, *i*Pr

Нещодавно відкрита циклоконденсація змішаного фосфоній-йодонієвого іліду з ацетонітрилом, яка проходить при нагріванні у присутності ацетилендикарбонового естеру в якості промотора [106]. Згодом автори оптимізували умови проведення даної реакції та розширили межі її застосування, яка відбувається при опроміненні за схемою 1.34 [107].

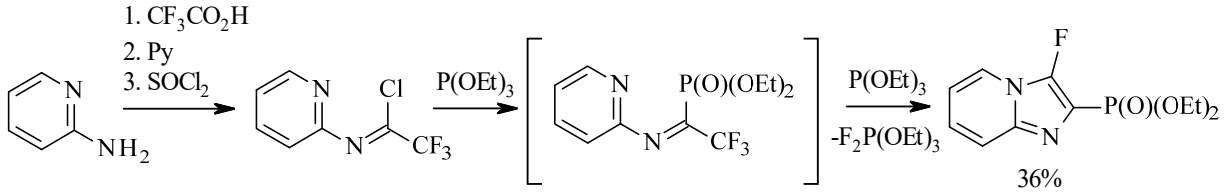
Схема 1.34



X_2 = O, F_2, $(OAc)_2$; R = OMe, OEt, Ph; R^1 = Me, Et, 4-Py, NEt_2

Ще одне цікаве з препаративної точки зору нетривіальне перетворення представлено на схемі 1.35, яке призводить до утворення 4-фосфорильованого імідазольного циклу. Його суть полягає у дії двох еквівалентів триетилфосфіту на імідоїлхлорид, отриманий із трифторооцтової кислоти та 2-амінопіридину [108].

Схема 1.35



1.3. Хімічна модифікація функціональних груп у фосфорильованих 1,3-азолах

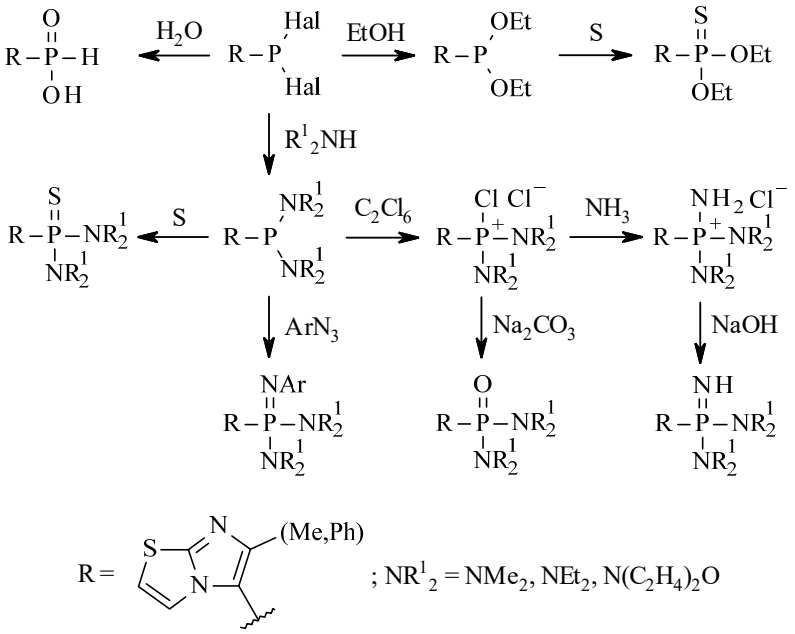
Присутність фосфорильної групи у молекулі азолу надає їм специфічні фізико-хімічні властивості, які істотно відрізняються від сполук зі звичайними функціональними групами.

Загалом хімічні властивості фосфорильованих азолів можна розділити на три групи: модифікація фосфорильного залишку, модифікація інших замісників та азольного циклу, реакції з розкриттям азольного циклу.

1.3.1. Модифікація фосфорильного залишку

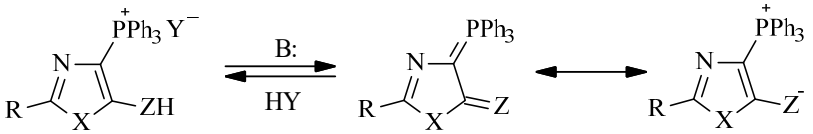
У продуктах прямого фосфорилювання азолів тригалогенофосфінами можливі стандартні перетворення, характерні для похідних тривалентного атома фосфору, котрі представлені на схемі 1.36 на прикладі заміщених імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів [27].

Схема 1.36



При дії основ на 1,3-азол-4-ілтрифенілфосфонієві солі утворюються сполуки бетаїнової структури, які при дії сильних кислот знову перетворюються у солі (схема 1.37) [42, 50, 60, 73, 109].

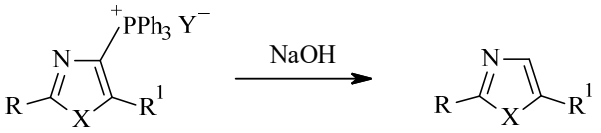
Схема 1.37



R = Alk, Ar; B: = Et_3N, NaXH, NaZH, NaOH; X = O, S, Se, NH, NAlk; Y = Cl, Br, I, ClO_4; Z = O, S, Se, NAlk, NAr

При нагріванні трифенілфосфонієвих солей з надлишком гідроксиду натрію відбувається розрив зв'язку C-P з утворенням дефосфорильованих продуктів (схема 1.38) [45, 50, 65-67, 70, 75, 77, 110-112].

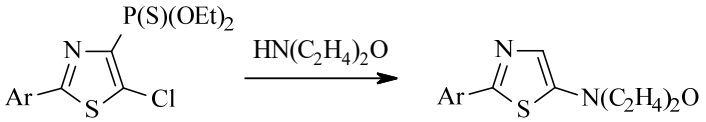
Схема 1.38



R = Alk, Ar, N=NAr; R^1 = H, Alk, Ar, Het, Cl, ZAlk, ZAr; X = O, S, Se, NAlk; Y = Cl, Br, I, ClO_4; Z = S, Se

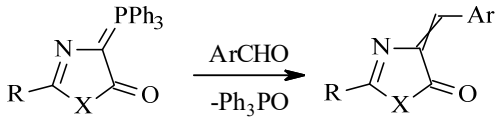
Реакція є загальною і може проходити при тривалому нагріванні навіть у морфоліні (схема 1.39) [63]. При цьому відбувається також заміщення малорухливого атома хлору у положенні 5 тіазолу на морфолін.

Схема 1.39



Деякі типи азолтрифенілфосфінометиленів вступають у реакцію Віттіга з альдегідами з утворенням дефосфорильованих продуктів (схема 1.40) [50, 76, 111].

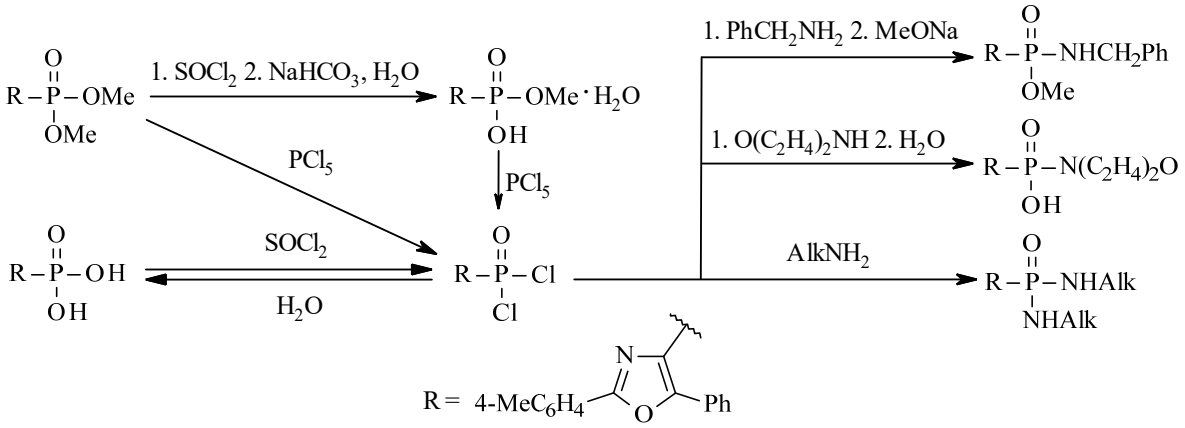
Схема 1.40



X = O, NH, NMe; Ar = Ph, 4-$O_2NC_6H_4$

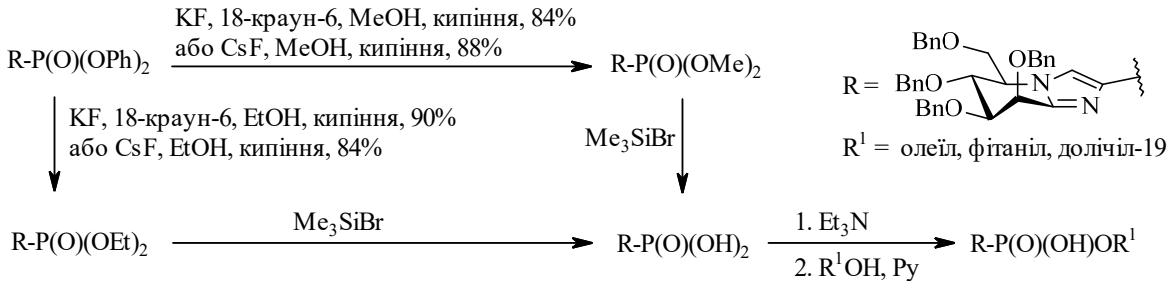
Модифікацію диметоксифосфорильної групи із збереженням зв'язку C-P продемонстровано перетвореннями, що представлені на схемі 1.41 [89].

Схема 1.41



Можливість проведення переестерифікації фосфонатів та отримання моноестерів ліпідної природи наведено на схемі 1.42 [18, 24, 25].

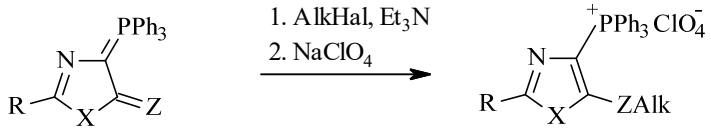
Схема 1.42



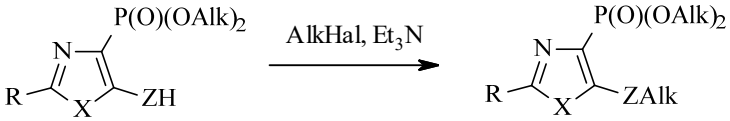
1.3.2. Модифікація інших замісників у 4-фосфорильованому 1,3-азольному циклі

Перетворення поліфункціональних азолів із фосфорильним залишком у положенні 4 залежать від типу інших замісників у гетероциклічному ядрі та мають загальновідомі закономірності, в більшості випадків аналогічні до азолів з іншими електроноакцепторними (CN, CO_2R, SO_2R) групами у положенні 4. Реакція алкілювання для більшості азолів проходить по екзоциклічному гетероатому у положенні 5. Ендоциклічний атом азоту в імідазолі алкілюється в наступну чергу. Для регіоселективного алкілювання оксазолонів важливим є природа алкілюючого агента і може проходити як по 4, так і по 5 положенню циклу. Загалом реакції алкілювання 4-фосфорильованих азолів представлені на схемі 1.43 [42, 43, 50, 58, 60, 66, 67, 75, 76, 79, 113].

Схема 1.43

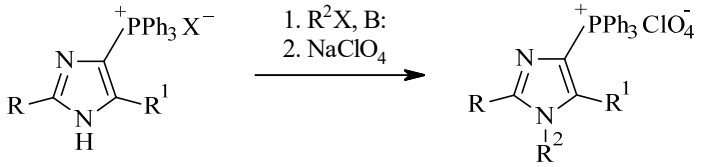
1.43.1 

[42, 43, 50, 58, 60, 66, 67]

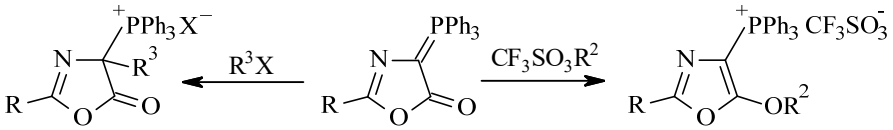
1.43.2 

[58, 79]

R = Alk, Ar, $NAlk_2$; X = O, S, Se, NH; Z = S, Se, NAlk, NAr

1.43.3 

[75, 76]

1.43.4 

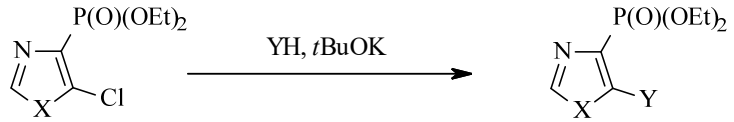
[50, 113]

R = Me, *i*Pr, *t*Bu, Ph; R^1 = H, SAlk; R^2 = Me, Et; R^3 = Me, Et, $MeOCH_2$, $CH_2{=}CHCH_2$, $PhCH_2$, EtO_2CCH_2, $NCCH_2$
X = Br, I; B: = Et_3N, MeONa

Атом галогену у положенні 5 заміщується на N-, S- та Se-нуклеофіли (схема 1.44) [46, 65, 67, 108, 111, 112, 114].

Схема 1.44

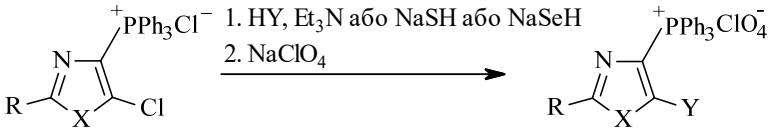
1.44.1



[46]

X = O, S; YH = EtSH, $O(C_2H_4)_2NH$

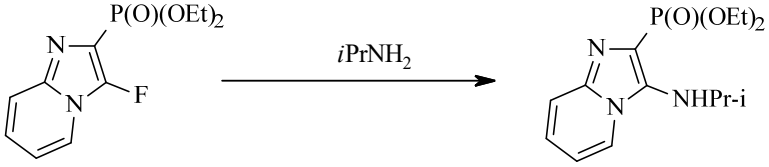
1.44.2



[65, 67, 111, 112, 114]

R = Alk, Ar; X = O, S, Se; Y = SH, SAlk, SAr, SHet, SeH, NAlk, $NAlk_2$

1.44.3



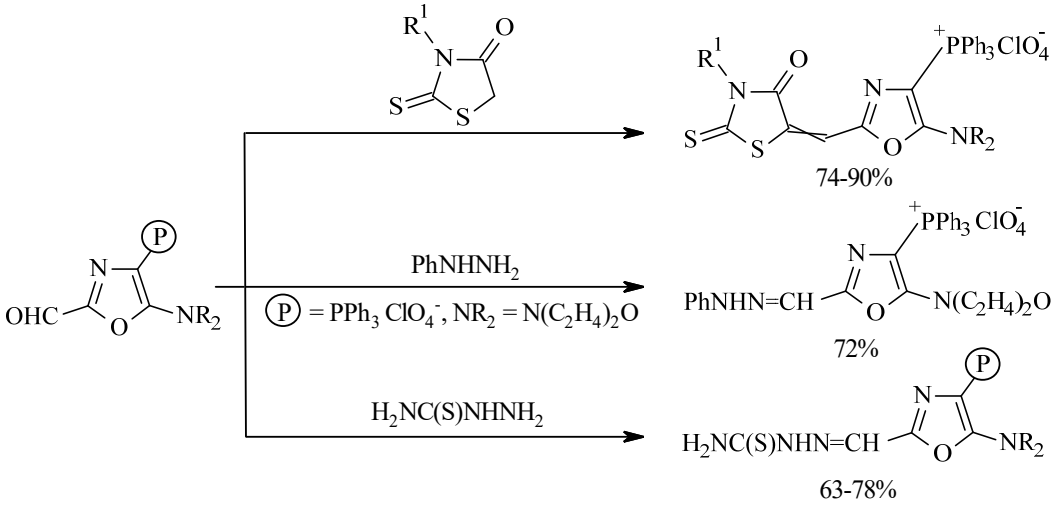
[108]

40%

Атом галогену у положенні 2 має високу рухливість (більшу, ніж рухливість атома галогену у положенні 5), завдяки чому легко гідролізується навіть у воді (див. схему 1.21) [72].

Альдегідна група у положенні 2 гетероциклу легко вступає в конденсацію із субстратами, які містять активну метиленову групу, а також дає гідразони та тіосемікарбазони (схема 1.45) [49, 53].

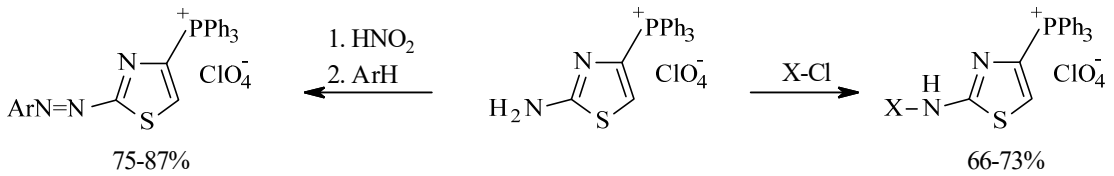
Схема 1.45



P = $\overset{+}{P}Ph_3Cl^-$, $\overset{+}{P}Ph_3ClO_4^-$, $P(O)(OAlk)_2$; $NR_2 = N(CH_2)_5$, $N(C_2H_4)_2O$; R^1 = Me, Bn

Первинна аміногрупа у положенні 2 тіазолу успішно використана в якості нуклеофілу з утворенням діазосполук, а також ацил-, сульфо- та фосфамідів і їх похідних (схема 1.46) [70].

Схема 1.46

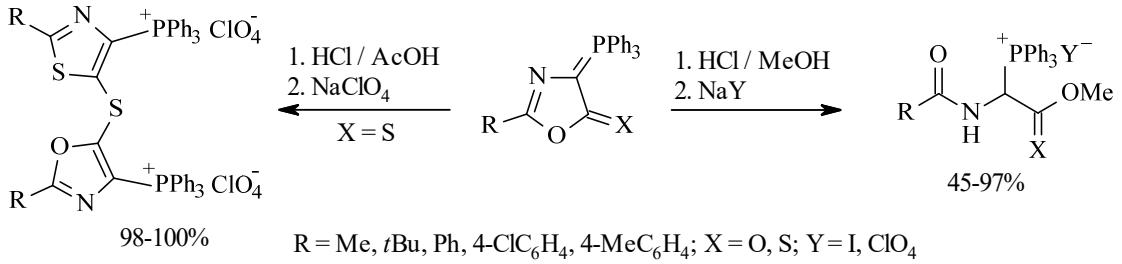


Ar = 4-$Me_2NC_6H_4$, 2-гідрокси-1-нафтил; X = RC(O), 4-$ClC_6H_4SO_2$, $Cl_2P(O)$

1.3.3. Реакції розкриття 4-фосфорильованого 1,3-азольного циклу

Серед 4-фосфорильованих 1,3-азолів реакції з розкриттям циклу відомі лише для похідних оксазолу та імідазолу. Для тіазолів та селеназолів даний тип перетворення не відомий в зв'язку з більшою стійкістю гетероциклічного ядра. Вперше можливість розкриття циклу у 4-фосфорильованих оксазолів було зафіксовано групою авторів [111] при дії хлороводню в оцтовій кислоті з утворенням стабільних оксазолілтіазолілсульфідів (схема 1.47). Більш детальне вивчення процесу показало, що при проведенні реакції в метанолі відбувається також розкриття циклу і вдається виділити ациклічні похідні фосфорильованого гліцину.

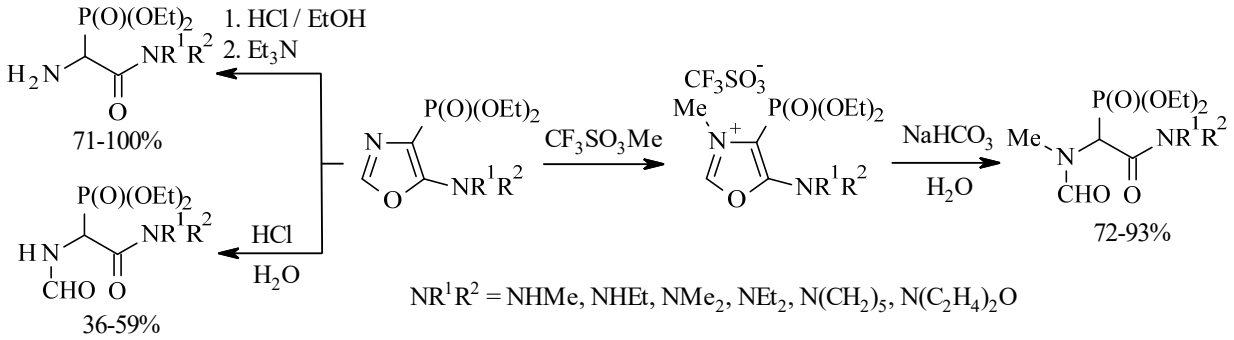
Схема 1.47



R = Me, *t*Bu, Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4; X = O, S; Y = I, ClO_4

Пізніше подібне перетворення було проведено і для 4-фосфорильованих похідних 5-аміноокcазолу (схема 1.48) [47]. Крім того, автори показали, що для розкриття циклу нуклеофілом не обов'язково використовувати протонуючий агент. Реакція легко проходить з N-метилоксазолієвими солями при дії водного розчину гідрокарбонату.

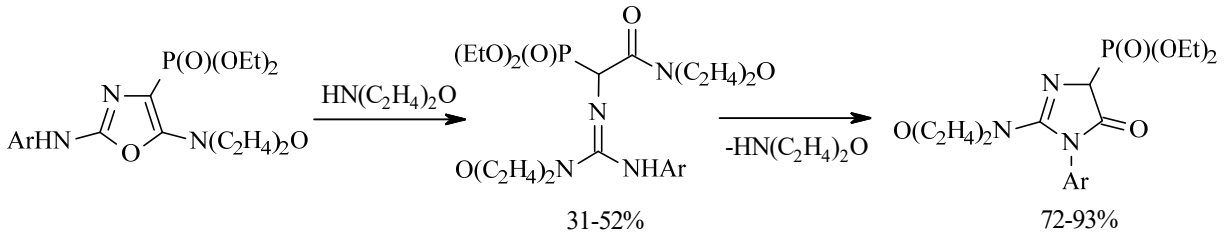
Схема 1.48



NR^1R^2 = NHMe, NHEt, NMe_2, NEt_2, $N(CH_2)_5$, $N(C_2H_4)_2O$

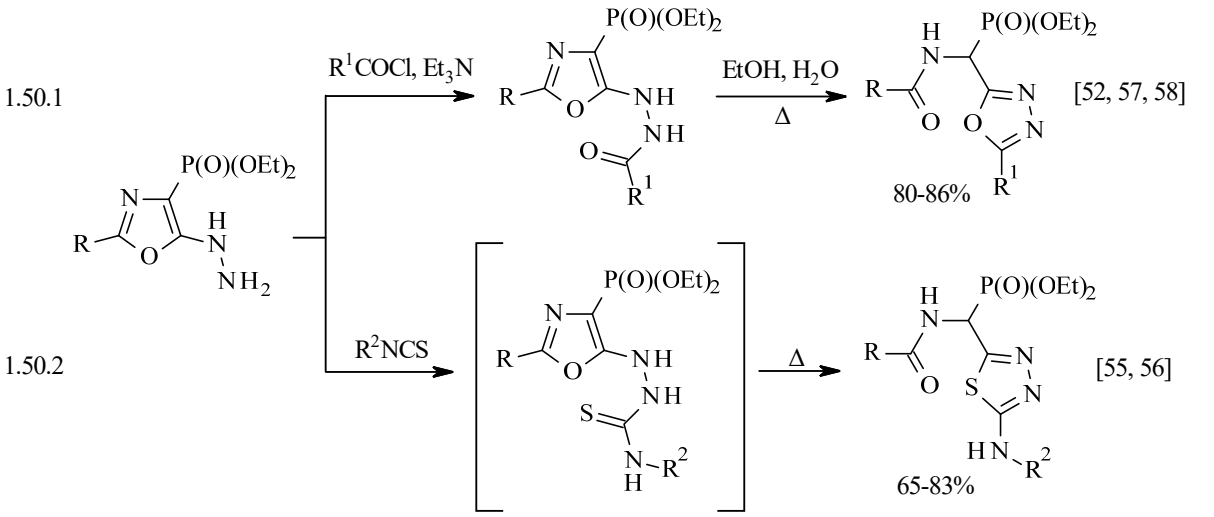
При тривалому нагріванні 4-фосфорильованих 2-ариламіно-5-морфолінооксазолів з надлишком морфоліну спочатку відбувається приєднання морфоліну з розщепленням оксазольного циклу та утворенням похідних N-арилгуанідинів. Останні при довготривалому нагріванні відщеплюють морфолін і циклізуються у 4-фосфорильовані 2-ариламіноімідазолони (схема 1.49) [61].

Схема 1.49



Легкість розщеплення оксазолофосфонатів успішно використана для отримання 1,3,4-окса(тіа)діазолів з фрагментом фосфоногліцину шляхом рециклізації похідних 5-гідразинооксазолу (схема 1.50) [52, 55-58]. Особливістю в цих перетвореннях є відсутність кислоти як протонуючого агента. Завдяки зручному розташуванні функціональних груп, які беруть участь у перетворенні, та наявності достатньо кислого амідного чи тіосемікарбазидного протона реакція легко проходить при нагріванні в органічних розчинниках. Слід відмітити, що продукти ацилювання хлорангідридами кислот можуть бути виділені в індивідувальному стані, в той час як тіосемікарбазиди в умовах проведення реакції є нестабільними і рециклізуються.

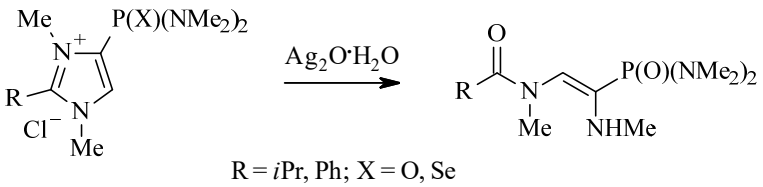
Схема 1.50



R = Ar, R^1 = Ar, R^2 = Alk, Ar

Відносно недавно показана можливість розкриття імідазольного циклу при дії гідратованого оксиду срібла на фосфорильовані імідазолієві солі (схема 1.51) [115].

Схема 1.51



1.4. Біологічні властивості 4-фосфорильованих 1,3-азолів

Інсектоакарицидна активність з широким спектром дії виявлена у похідних 2-R-5-амінооксазол-4-ілдіалкілфосфонатів **1** (рис. 1.1) [116]. Також фосфонати **1** проявляють антибластичну активність [117]. Цукрознижуючий ефект проявили аміди **2** [118] та **3** [119] з фрагментом 4-фосфорильваного 2-амінотіазолу. 1-Алкіл-5-алкілсульфаніл-2-арилімідазол-4-ілтрифенілфосфонієві солі **4** мають антиексудативний та анальгетичний ефекти, близькі до еталонних бутадіону та анальгіну, але слабші за вольтарен [120]. Слід зазначити, що активність дефосфорильованих продуктів мало відрізняється від сполук **4**, однак їх токсичність в 9 разів нижча. Сполуки **5**, які містять залишок 4-фосфорильованого імідазолу, пригнічують дію ангіотензину II і тому корисні, наприклад, як антигіпертензивні препарати [121]. Модуляторами MDM2 та/або MDM4 є сполуки **6**, і тому придатні для лікування онкологічних захворювань, опосередкованих з їх діяльністю [122]. Препарати на основі фосфорильованих імідазохіноксалінів **7** інгібують тирозинкіназу, тому можуть бути використані у лікуванні імунологічних хвороб, пов’язаних з її діяльністю [123]. Конденсовані фосфорильовані похідні імідазобензодіазепіну **8** інгібують AMPA-рецептор і придатні в якості лікарських засобів для лікування нейродегенеративних процесів, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотропічний латеральний склероз та ін. [124]. Сполуки **9**, що містять фрагмент імідазол-4-ілфосфонової кислоти, також є потужними антагоністами AMPA-рецептора [125-127], а також неконкурентноздатними антагоністами NDMA-рецептора. Сполуки **10** з фрагентом 4(5)-дифенілфосфорилімідазолу використовують у фармацевтичних композиціях при лікуванні нервово-психічних порушень, включаючи біль, сон, настрій, тривогу [28].

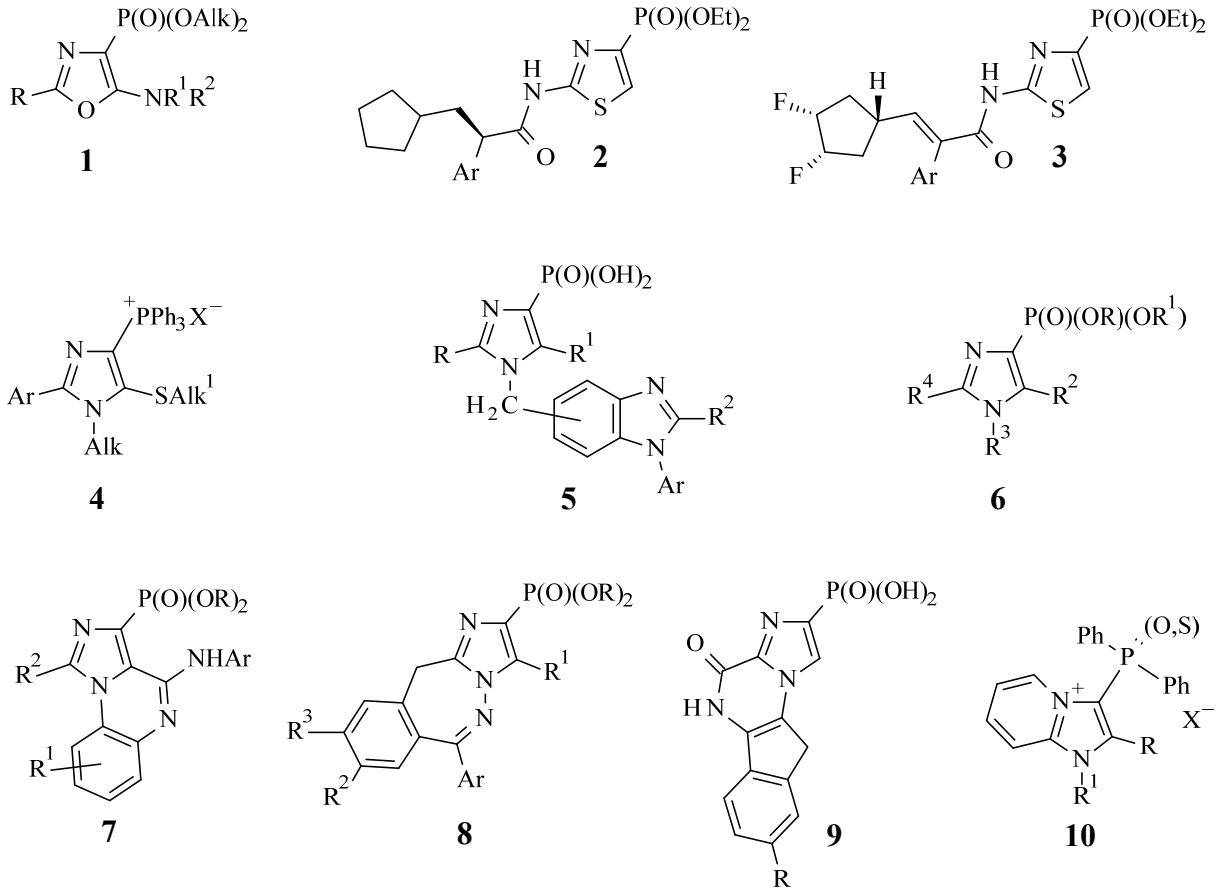


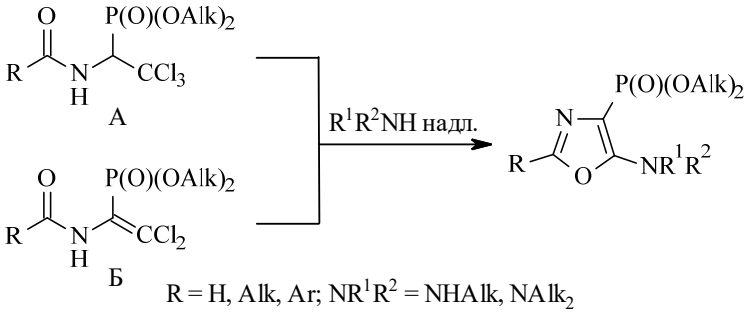
Рис. 1.1. Біологічно активні сполуки з фрагментом 4-фосфорильованого 1,3-азолу.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-N-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛ-4-ІЛФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ

Одним із основних методів отримання похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот є циклізація продуктів **(А)** або **(Б)** під дією амінів (схема 2.1) [39, 40, 44] і представлена лише одиничними прикладами без систематичного вивчення їх властивостей. Суть нашої роботи полягає у значному розширенні сфери застосування даної реакції та розробці препаративних методів синтезу нових похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти шляхом введення фармакофорних замісників у положення 2 і 5 оксазольного циклу та атома фосфору, а також дослідженні реакційної здатності отриманих сполук та пошуку серед них біорегуляторів різної дії.

Схема 2.1

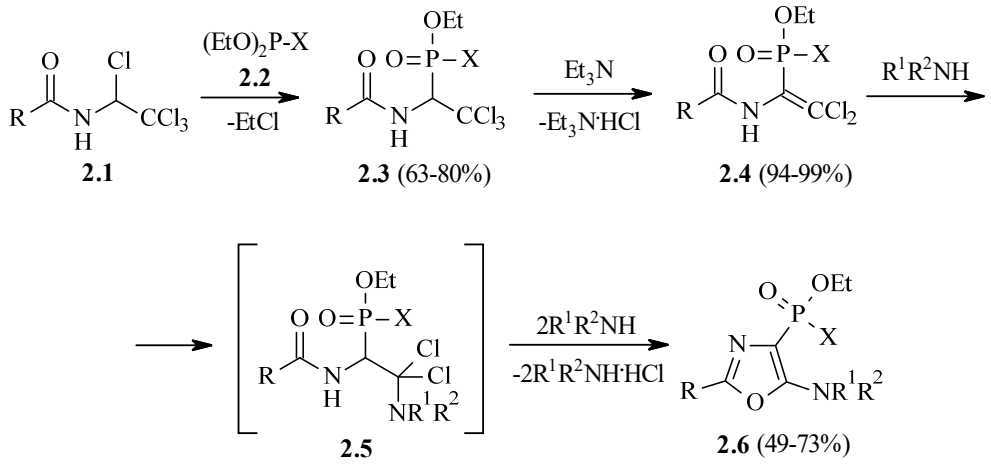


2.1. Отримання 4-фосфорильованих 1,3-азолів на основі амідофосфітів

З метою розширення спектру біологічної активності речовин нами здійснений синтез нових похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти [див. ланцюг перетворень (**2.1**)→(**2.3**)→(**2.4**)→(**2.6**) на схемі 2.2] (табл 2.1-2.5). Нами вперше введено в реакцію з 1,2,2,2-тетрахлороетиламідами (**2.1**) амідофосфіти (**2.2**). Реакція протікає за загальною схемою перегрупування Арбузова, продукти реакції (**2.3**) виділяються із середніми виходами, оскільки вона ускладнюється побічними процесами, про що свідчить утворення невеликої кількості осаду гідрохлориду аміну, який входить до складу амідофосфіту. Згідно спектрів ЯМР ^{31}P сполуки (**2.3**) (табл. 2.3) виділені у вигляді суміші стереоізомерів, співвідношення яких не змінюється при перекристалізації з циклогексану або бензолу.

Спектри ЯМР ^{1}H сполук (**2.3**) (табл. 2.3) також характеризуються подвійним набором сигналів, характерних для усіх груп протонів. Так, протон групи P<u>CH</u>NHC за рахунок спін-спінової взаємодії з ядром атома фосфору та протоном амідної групи проявляється у вигляді двох дублет дублетів при δ 5.09-5.78 м.ч. [для сполуки (**2.3б**): $^2J_{HP}$ 17.4 Гц, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц], протон амідної групи проявляється у вигляді двох дублет дублетів при δ 8.79 та 9.26 м.ч. [для сполуки (**2.3б**): $^3J_{HH}$ 9.0 Гц, $^3J_{HP}$ 1.9 Гц], що зумовлено спін-спіновою взаємодією з протоном метинової групи та з ядром атома фосфору. У випадку сполуки (**2.3д**) сигнал P<u>NH</u>CH$_2$Ph спостерігається в області 5.45-5.75 м.ч. у вигляді складного мультиплету, а також сигнал метиленової групи – складний мультиплет в області 4.14 м.ч. В ІЧ спектрах сполук (**2.3а-д**) знайдено інтенсивні смуги поглинання групи C=O в області 1648-1682 см$^{-1}$ та групи P=O при ν 1229-1237 см$^{-1}$.

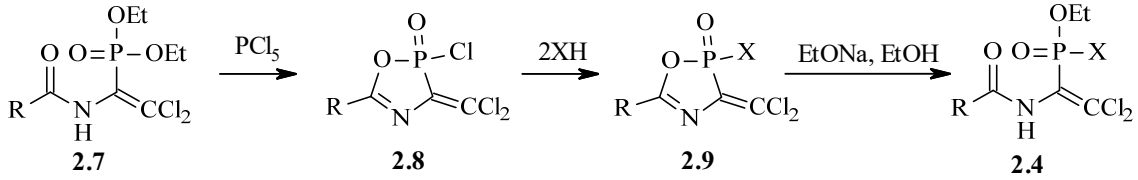
Схема 2.2



Сполуки (**2.3**) є стійкими речовинами та зберігаються при кімнатній температурі протягом тривалого часу, однак при обробці їх надлишком триетиламіну в тетрагідрофурані вони відщеплюють хлороводень та перетворюються з майже кількісними виходами в N-заміщені аміди етилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот (**2.4**).

Запропонований нами метод синтезу таких сполук доповнює і в певній мірі спрощує відомий [128], який передбачає використання менш доступних азлактонів монохлороангідридів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот (**2.8**) (схема 2.3).

Схема 2.3

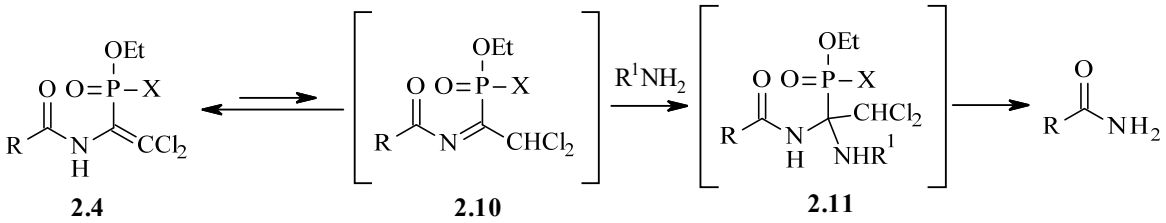


Завдяки тому, що в ході реакції (**2.3**)→(**2.4**) зникає оптично активний центр на атомі вуглецю, спектри ЯМР сполук (**2.4**) значно спрощуються. Так, в спектрах ЯМР ^{31}P сполук (**2.4а-г**) спостерігаються одиничні сигнали ядер фосфору з хімічним зсувом в області 11.8-12.6 м.ч. Для сполуки (**2.4д**) – дублет при δ 14.2 м.ч. ($^{2}J_{HP}$ 12.7 Гц). В спектрах ЯМР ^{1}H усіх сполук реєструються сигнали ароматичних та аліфатичних протонів із відповідними співвідношеннями інтегральних інтенсивностей (табл 2.3). В ІЧ спектрах речовин (**2.4а-д**) спостерігаються інтенсивні смуги поглинання групи C=O в області 1648-1673 см$^{-1}$ та групи P=O при ν 1216-1288 см$^{-1}$.

При дії на дихлороєнаміди (**2.4а-д**) надлишку піперидину або морфоліну в абсолютному метанолі відбувається циклізація та утворюються N-заміщені аміди етилових естерів [2-арил(метил)-5-морфоліно(піперидино)-1,3-оксазол-4-іл]фосфонових кислот (**2.6**) (табл. 2.4 та 2.5). Участь ациламінного залишку речовин (**2.4**) в утворенні оксазольного циклу підтверджено за допомогою ІЧ спектрів, які уже не містять смуг поглинання в області 1468-1673 см$^{-1}$ (C=O), а також в області 3119-3218 см$^{-1}$ (N-H) [для оксазолів (**2.6а-ж**)]. Крім того, порівняння положення сигналів метильної групи в спектрах ЯМР ^{1}H єнаміду (**2.4а**) (δ 1.92 м.ч.) та продукту циклізації (**2.6а**) (δ 2.29 м.ч.) також свідчить про те, що метильна група знаходиться у положенні 2 оксазольного ядра (порівн. [40, 129]). В спектрах ЯМР ^{31}P оксазолів (**2.6а-ж**) спостерігаються синглетні сигнали ядер фосфору в області 12.9-17.4 м.ч., а для оксазолів (**2.6з,и**) дублетний сигнал при δ 17.4-20.1 м.ч. ($^{2}J_{HP}$ 12.6-12.7 Гц).

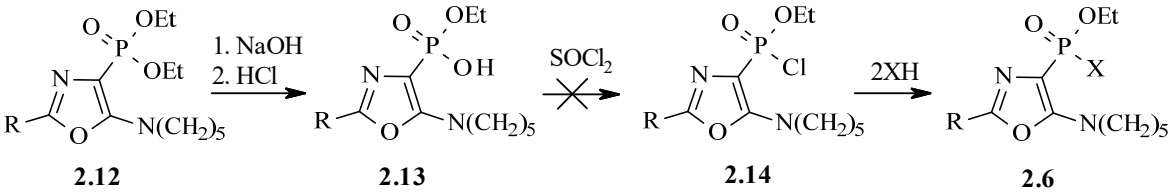
Слід відмітити, що взаємодія сполук (**2.4**) з первинними амінами (метиламіном, бензиламіном) протікає складно, оксазоли типу (**2.6**) утворюються з низькими виходами (~10-20% згідно спектрів ЯМР ^{1}H та ^{31}P реакційної суміші) та виділити їх в чистому вигляді перекристалізацією не вдається. В даному випадку переважаючим є процес, наведений на схемі 2.4. Основними продуктами реакції, які були виділені та охарактеризовані, є аміди відповідних карбонових кислот. Таку різницю в дії високоосновних первинних та вторинних амінів можна пояснити стеричними ефектами. З метиламіном та бензиламіном утворюються проміжні продукти (**2.11**), що пов’язано з можливістю присутності хоча б незначної кількості N-ацилімінних таутомерів (**2.10**) і погоджується з принципом ЖМКО Пірсона. Однак піперидин та морфолін, які також є досить сильними нуклеофілами, не можуть давати через просторові перешкоди продукти приєднання типу (**2.11**), тому вони атакують електрофільний центр дихлорометиленової групи сполук (**2.4**) з утворенням спочатку проміжних аддуктів (**2.5**) (схема 2.2), які перетворюються надалі у заміщені оксазоли (**2.6**).

Схема 2.4



Така різниця у поведінці первинних і вторинних амінів не спостерігається у випадку використання аналогів єнамідів (**2.4**) – діетилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот (**2.7**) – в обох випадках відбувається атака дихлорометиленової групи [40], що пов'язано, очевидно, з більш сильним акцепторним впливом діетоксифосфорильної групи порівняно з амідоетоксифосфорильною [130, 131]. Також слід відмітити, що нами здійснено спробу отримання оксазолів (**2.6**) одним із альтернативних шляхів, який грунтується на використанні хлорангідридів етилових естерів 1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2.14**), синтезованих в результаті перетворень (**2.12**)→(**2.13**)→(**2.14**) (схема 2.5) (табл. 2.6 та 2.7). Першу стадію цього процесу вдалося здійснити лужним гідролізом діетилфосфонатів (**2.12**) (отримано за методом [40]) та наступним підкисленням розведеною соляною кислотою. Сполуки (**2.13**) – безбарвні кристалічні речовини, нерозчинні у воді, гексані, бензолі, погано розчинні в дихлороетані та хлороформі. Однак спроби перетворити їх у хлорангідриди (**2.14**) завершилися невдачею, оскільки вони нестійкі у сильно кислому середовищі, що супроводжується розщепленням оксазольного кільця [47].

Схема 2.5

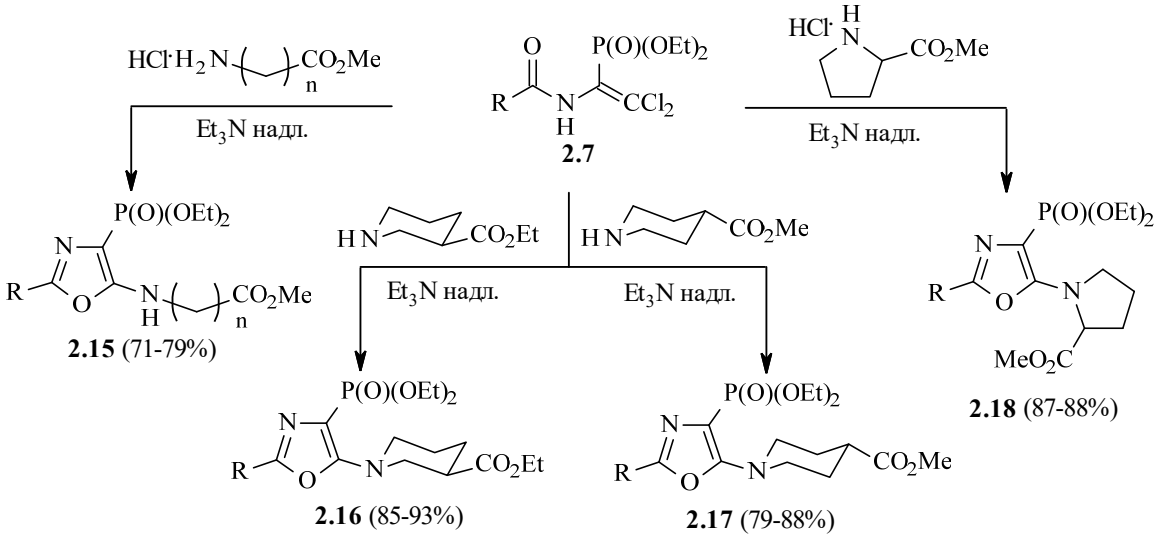


2.2. Модифікація положення 5 похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти амінокислотними залишками

Нами продовжено вивчення більш доступних та реакційноздатніших, на відміну від сполук (**2.4**), діетоксифосфорильних субстратів (**2.7**), які з амінами дають переважно 4-фосфорильовані похідні 5-аміно-1,3-оксазолу [39, 40, 44]. З метою розширенння меж застосування даної реакції, вперше досліджено в якості амінофункції деякі амінокислоти

(гліцин, β-аланін, γ-аміномасляна кислота, пролін, ніпекотинова та ізоніпекотинова кислоти), а також їх естери (схема 2.6). Виявилось, що використання в цій реакції амінокислот в якості амінів викликає певні труднощі. Так, при взаємодії реагентів (**2.7**) з гліцином, β-аланіном, γ-аміномасляною кислотою у присутності основ при 20-25°С в середовищі полярних протонних і апротонних розчинників (вода, метанол, етанол, 2-пропанол, ацетонітрил, ацетон) оксазоли не утворюються в такій кількості, щоб їх можна було виділити та ідентифікувати. Аналіз результатів тонкошарової хроматографії та хромато-мас-спектрів реакційної суміші свідчить про складний процес перебігу реакції. Аналогічні результати отримані при дії на єнаміди (**2.7**) метилового естеру гліцину у присутності карбонату калію або триетиламіну.

Схема 2.6



n = 2, 3; R = Me, 4-MeC_6H_4

У випадку використання метилових естерів β-аланіну, γ-аміномасляної кислоти відбувається утворення оксазолів, але спостерігаються деякі відмінності в залежності від будови вихідного дихлороєнаміду (**2.7**). При взаємодії зі сполукою (**2.7а**, R = Me) при кінатній температурі протягом 3 місяців з хорошими виходами (71-79%) вдалося виділити оксазоли (**2.15а,в**). У випадку реагента (**2.7в**, R = 4-MeC_6H_4) спостерігається зниження виходів і утворені продукти (**2.15б,г**) виділити в аналітично чистому вигляді не вдалось. Вони суттєго забруднені *п*-толіламідом, що можна пояснити нуклеофільною атакою аміногрупи естерів амінокислот переважно по α-вуглецевому атому дихлороєнамідів (**2.7**) [132, 133]. Механізм утворення продуктів атаки первинних амінів по α-вуглецевому атому дихлороєнамідів обговорювався у розділі 2.1. для сполук (**2.4**) (див. схему 2.4). Цьому можна завадити, якщо в реакцію вводити амінокислоти із вторинною аміногрупою (пролін, ізоніпекотинова та ніпекотинова кислоти), які через просторові перешкоди не

дають продукти атаки α-вуглецевого атома (за допомогою хромато-мас-спектрів не було зафіксовано навіть слідів відповідних амідів в реакційній суміші). Однак, при 20-25°С реакція проходить вкрай повільно, а нагрівання призводить до утворення складної суміші речовин, із якої цільові оксазоли не були виділені.

Використання естерів наведених кислот в оксазольній циклізації дало найкращі результати, похідні 5-аміно-4-діетоксифосфорил-1,3-оксазолу (**2.15**)-(**2.18**) утворюються з високими виходами. Слід відмітити, що нагрівання значно прискорює процес утворення оксазольного кільця без суттєвого зниження виходу реакції (трансформація вихідних реагентів відбувається повністю за 3 год. кип'ятіння у метанолі). Процедуру виділення оксазолів (**2.16**)-(**2.18**) необхідно здійснювати обережно. Так, промивання органічних екстрактів продуктів від надлишку триетиламіну та естерів амінокислот слід проводити оцтовою кислотою, а не соляною, оскільки у останньому випадку відбувається часткове розщеплення оксазольного кільця. Також важливим є наступне повне видалення оцтової кислоти, оскільки її сліди при очищенні продуктів реакції також призводять до деструкції оксазолу.

Сполуки (**2.15**)-(**2.18**) є стійкими оливами, деякі з них кристалізуються впродовж кількох місяців зберігання. Вони розчиняються практично у всіх органічних розчинниках, частково розчинні у воді та зберігаються при кімнатній температурі тривалий час без змін.

Таким чином, визначальну роль в напрямку оксазольної циклізації відіграє ряд факторів: природа субстратів, наявність основи та її кількість, температура реакції. Естери амінокислот із вторинною аміногрупою дають хороші результати не залежно від будови вихідного дихлороєнаміду, що може бути використано для препаративного одержання ряду похідних. Естери амінокислот з первинною аміногрупою утворюють оксазоли з меншими виходами, причому без нагрівання реакційної суміші.

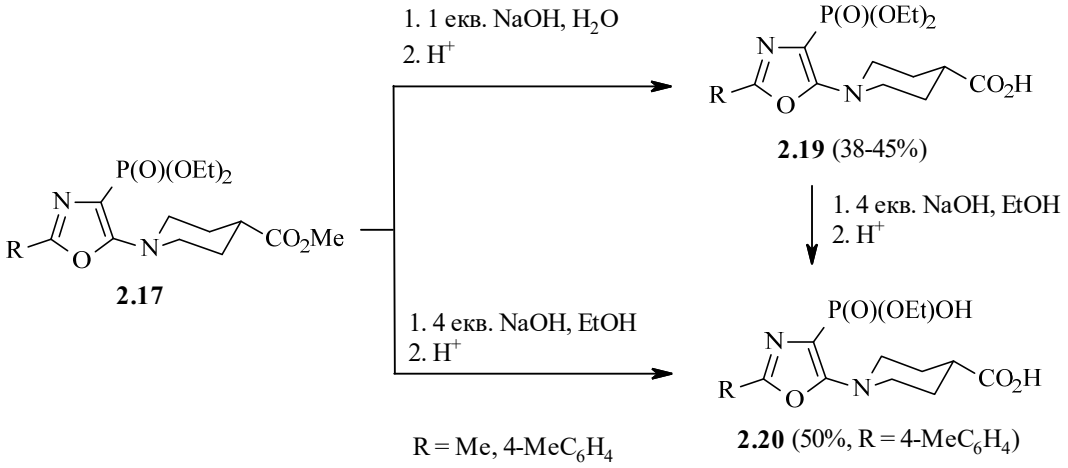
Виходи, фізико-хімічні константи і дані елементного аналізу синтезованих оксазолів (**2.15**)-(**2.18**) наведено у табл. 2.8-2.11.

Сигнал атома фосфору у ЯМР спектрах ^{31}P сполук (**2.15**)-(**2.18**) знаходиться в області 12.1-13.7 м.ч., а в спектрах ЯМР ^{1}H реєструються усі сигнали ароматичних і аліфатичних протонів з відповідними співвідношеннями інтегральних інтенсивностей (табл. 2.9 та 2.11). В ІЧ спектрах спостергаються інтенсивні смуги поглинання С=О в області 1627-1745 см$^{-1}$, а також смуги при ν 1603-1680 см$^{-1}$ та 1576-1646 см$^{-1}$ середньої та сильної інтенсивності, які відносяться до 4-фосфорильованих похідних 5-амінооксазолу [40]. Смуга коливань середньої інтенсивності зв'язку Р=О лежить в області 1195-1250 см$^{-1}$, а характерні сигнали поглинання зв'язку Р-О при ν 1024-1026 та 967-977 см$^{-1}$. Хромато-

мас-спектри сполук (**2.15**)-(**2.18**) не завжди є інформативними, оскільки вони додатково фіксують пік *m/z* $[M+19]^{+\cdot}$, який належить продуктам розщеплення оксазольного кільця.

Подальші перетворення отриманих заміщених 1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот вивчені на прикладі сполук (**2.17а,б**) із залишком ізоніпекотинової кислоти. Завдяки стійкості оксазольного кільця в лужному середовищі проведено ступінчатий гідроліз метоксикарбонільної та діетоксифосфорильної груп при дії гідроксиду натрію (схема 2.7) (табл. 2.12 та 2.13). Так, при дії 1 екв. лугу з наступним підкисленням оцтовою кислотою відбувається гідроліз лише метоксикарбонільної групи з утворенням кислот (**2.19**), що добре прослідковується за даними спектрів ЯМР ^{1}H та ^{13}P. В той же час при дії на сполуки (**2.17**) та (**2.19**) чотирикратного надлишку спиртового розчину гідроксиду натрію при 20-25°C за 10 діб відбувається більш глибоке омилення з утворенням натрієвих солей кислот (**2.20**). Виділити у вільному стані вдається тільки кислоту (**2.20б**) з ароматичним замісником у положенні 2 оксазольного ядра при обережному підкисленні 10%-ною соляною кислотою. Ізоляція кислоти (**2.20а**) утруднена, оскільки при підкисленні навіть дуже розведеною (1%-ною) соляною кислотою відбувається розкриття оксазольного циклу з утворенням сполуки (**2.23а**) (див. аналогії [47, 61]) та продуктів більш глибокого гідролізу.

Схема 2.7

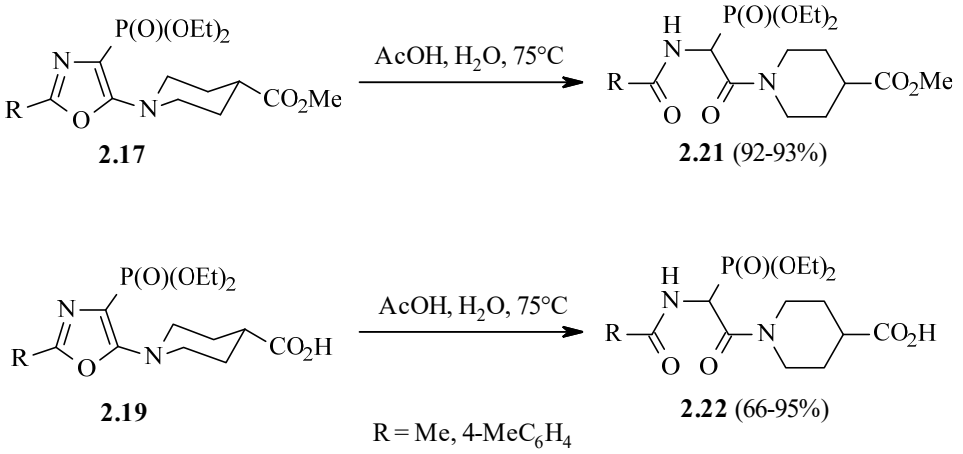


При цілеспрямованому розщепленні амінооксазолів (**2.17**) за допомогою етанольного розчину хлороводню при кімнатній температурі утворюються складні суміші речовин. Однією з ідентифікованих сполук було виділено гідрохлорид естеру ізоніпекотинової кислоти. Подібна картина спостерігалась при використанні льодяної оцтової кислоти при нагріванні.

Це спонукало нас дослідити поведінку оксазолів (**2.17**), (**2.19**) та (**2.20**) в більш м'яких умовах. Так, при нагріванні сполук (**2.17**) та (**2.19**) у водній оцтовій кислоті

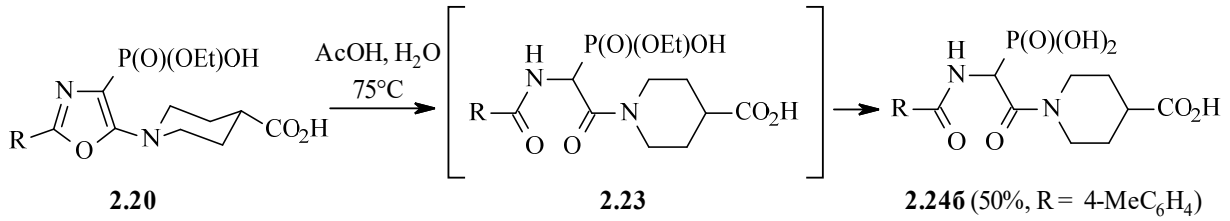
регіоселективно розщеплюється лише оксазольне кільце з утворенням фосфорильованих псевдопептидів (**2.21**) та (**2.22**) з високими виходами (схема 2.8) (табл. 2.14 та 2.15). Динаміку розкриття циклу на прикладі перетворення (**2.17б**)→(**2.21б**) при 75°С в суміші оцтова кислота – вода (5:1) було прослідковано за допомогою аналізу спектрів ЯМР ^{31}P відібраних проб реакційної суміші (табл. 2.16). За результатами досліджень встановлено, що розщеплення оксазольного ядра проходить у даних умовах без побічних процесів, і утворення ациклічного похідного фосфорильованого гліцину завершується за 7 год.

Схема 2.8



Більш складна картина спостерігається при дії оцтової кислоти на оксазоли (**2.20**) (схема 2.9) (табл. 2.14 та 2.15). Так, при проведенні реакції в аналогічних умовах відбувається не тільки розкриття оксазольного циклу, але і гідроліз етоксифосфорильної групи з утворенням суміші фосфонових кислот (**2.23**) та (**2.24**). Це було доведено за допомою спектрів ЯМР ^{31}P та хромато-мас-спектрів. Наприклад, у випадку розщеплення оксазолу (**2.20а**) знайдено два сигнали з піками *m/z* 337 та 309, що відповідають кислотам (**2.23а**) та (**2.24а**) відповідно. Для перетворення (**2.20**)→(**2.23**)→(**2.24**) також було здійснено дослідження динаміки перебігу процесу за допомогою спектрів ЯМР ^{31}P відібраних реакційних проб. Отримані результати доводять (табл. 2.17), що процес має складний характер. Розщеплення оксазольного кільця завершується уже через одну годину, а повний гідроліз фосфорильної групи проходить за 30 годин. Слід зазначити, що спроби виділити сполуки (**2.23**) в індивідуальному стані завершились невдачею. При зміні умов реакції (тривалість, температура, розчинник) розкриття оксазольного циклу або зовсім не відбувається, або одразу утворюється суміш кислот (**2.23**) та (**2.24**), які не вдається розділити традиційними способами. Після тривалого нагрівання (30 год) виділено фосфонову дикислоту (**2.24б**).

Схема 2.9



2.20 **2.23** **2.24б** (50%, R = 4-MeC$_6$H$_4$)

R = Me, 4-MeC$_6$H$_4$

Легкість розкриття оксазольного циклу та гідроліз етоксифосфорильного фрагменту сполук (**2.20**) свідчить про вплив на даний процес групи P(OH) (в H_2O pK_a ~1.67 [134]). Так, в розчині ДМСО при 75°C навіть без додавання оцтової кислоти трансформація оксазольного кільця сполук (**2.20**) завершується за ~1.5 год. В цих же умовах речовини (**2.17**), (**2.19**), (**2.21**) та (**2.22**) є стабільними.

Будова усіх синтезованих сполук (**2.19**)-(**2.22**) та (**2.24б**) була доведена з допомогою ІЧ спектрів, спектрів ЯМР ^{1}H, ^{31}P та ^{13}C, а також хромато-мас-спектрів. Так, наявність групи PCHNH у продуктах розщеплення узгоджується з віднесенням сигналів у спектрах ЯМР ^{1}H в області 5.46-5.80 м.ч. (CH) та 4.77-8.45 м.ч. (NH) [55-57]. В ІЧ спектрах цих речовин знайдені інтенсивні смуги поглинання груп C=O в області 1613-1734 см$^{-1}$ та групи P=O при ν 1190-1247 см$^{-1}$.

Однозначним доказом будови розщеплених продуктів стало проведення рентгеноструктурного дослідження для однієї з них (**2.21а**). Загальний вигляд молекули (**2.21а**) наведено на рис. 2.1 а основні геометричні параметри представлені в табл. 2.18. Довжини зв'язків у досліджуваній сполуці близькі до значень у родинних речовинах, які містять схожий фрагмент $(MeO)_2P(O)CH(NRCOPh)CO_2Me$ [135], лише зв'язок P–C у досліджуваній молекулі трохи вкорочений (P–C 1.859, P=O 1.463, P–O$_{сер}$ 1.575 Å). В цілому, геометрія фрагменту достатньо звичайна для даного типу сполук. Атоми азоту N^1 та N^2 мають плоскотригональне оточення і сума валентних кутів при цих атомах складає по 360°. Зв'язки C^2N^1 та C^3N^2 помітно вкорочені [до 1.333(4) Å] порівняно зі стандартним значенням одинарного зв'язку C–N, що складає 1.45 Å. Це свідчить про ефективне спряження НЕП цих атомів азоту з π-системами карбонільних груп. Піперидиновий цикл має звичайну геометрію та знаходиться в конформації *крісла*. Інших особливостей у будові молекули не знайдено.

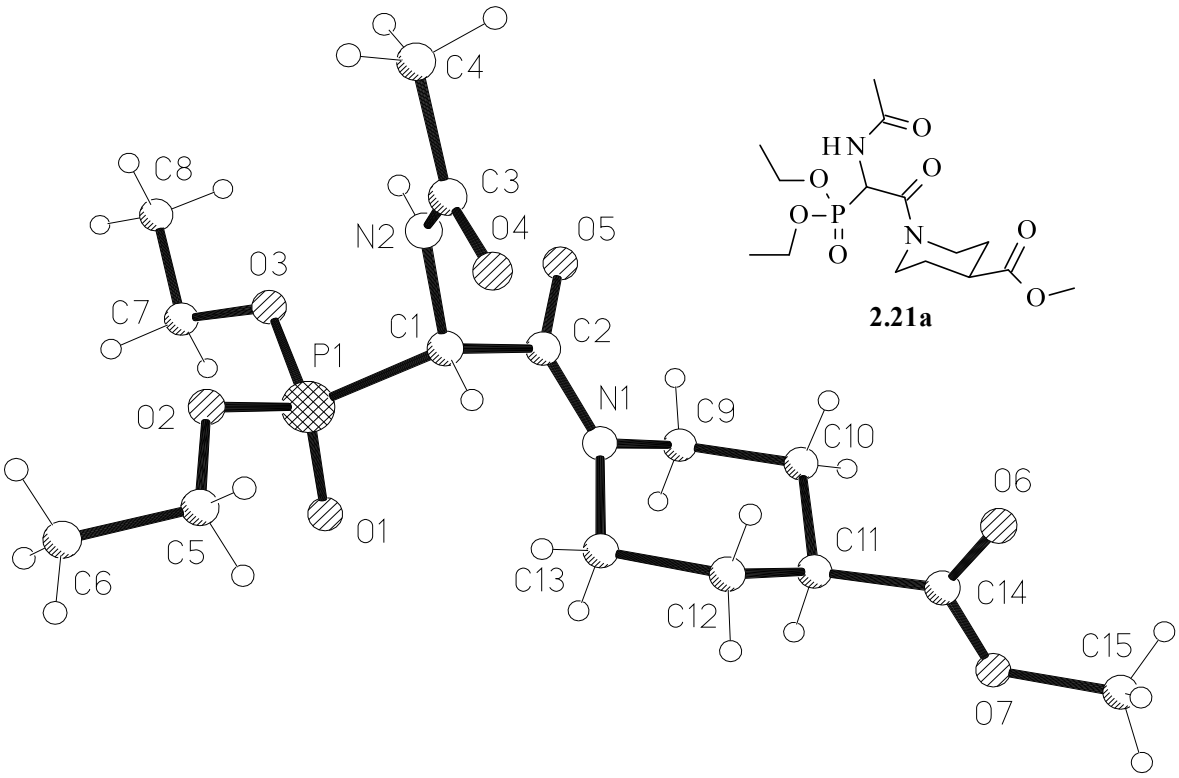
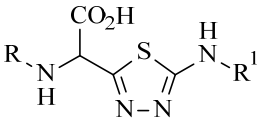


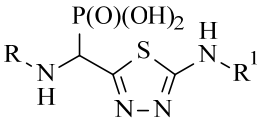
Рис. 2.1. Загальний вигляд молекули сполуки (**2.21a**) за даними РСД

2.3. Синтез та гідроліз похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти з фрагментом тіосемікарбазиду у положенні 5 оксазольного ядра

Похідні гліцину, які містять 5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ільний замісник, добре вивчені [55, 56, 136], однак відповідні карбонові кислоти (**2.25**) у вільному стані не отримані через легке їх декарбоксилювання. Разом з тим α-амінофосфонові кислоти, як аналоги α-амінокарбонових кислот, особливо цікаві, оскільки вони відрізняються хімічною поведінкою від своїх аналогів і одночасно мають відому біологічну активність [137-141].



2.25

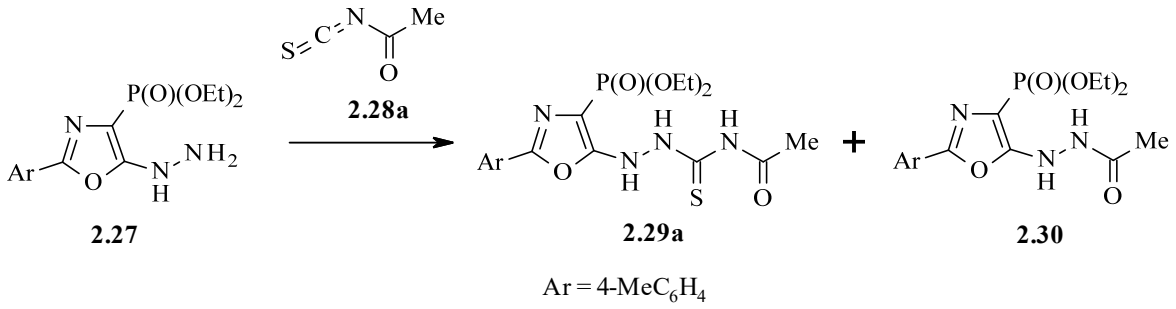


2.26

З метою синтезу нових заміщених (1,3,4-тіадіазол)метилфосфонових кислот типу (**2.26**) та дослідження властивостей проміжних тіосемікарбазидів (**2.29**) у якості модельної сполуки було використано легкодоступний діетиловий естер 5-гідразино-2-(4-

метилфеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (**2.27**) (схеми 2.10 та 2.11) (табл 2.19-2.22), який отримано за відомим раніше [58] та вдосконаленим нами методом із загальним виходом 55%.

Схема 2.10



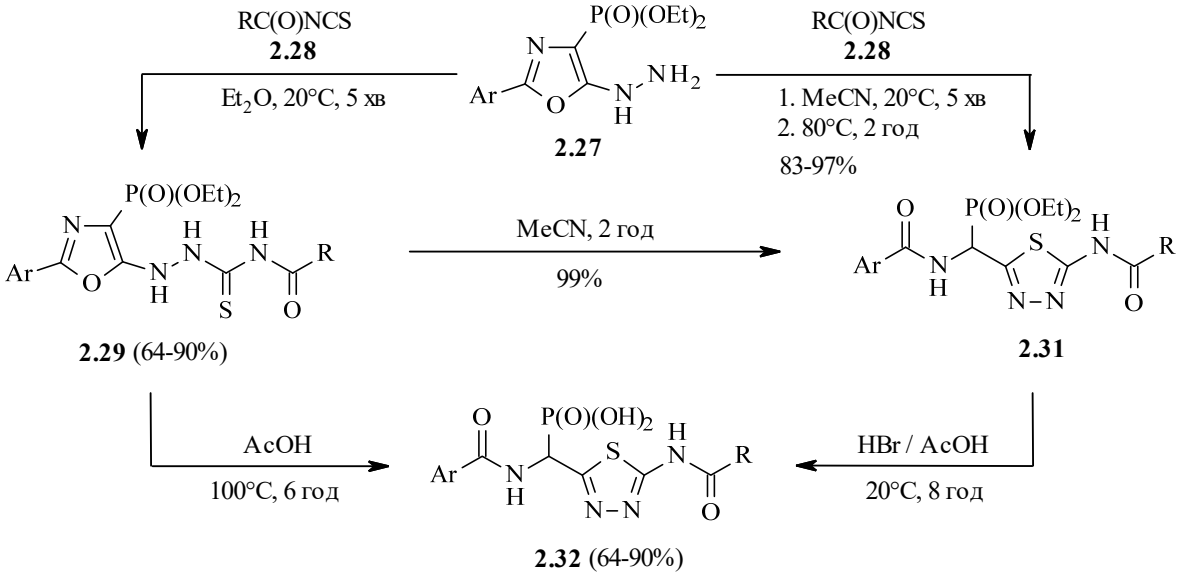
При дії на сполуку (**2.27**) ацетилізотіоціанату (**2.28а**) у діетиловому етері утворюється суміш двох речовин: тіосемікарбазиду (**2.29а**), як продукту приєднання ізотіоціанату до гідразиногрупи, та ацетильного похідного (**2.30**), як результат заміщення ізотіоціанатної групи (як псевдогалогену) на гідразиновий фрагмент. Про це чітко свідчать дані хромато-мас-спектрометричного дослідження, які вказують на наявність двох значень *m/z* протонованих катіон-радикалів $[MH]^{+\cdot}$ – 427 (**2.29а**) та 368 (**2.30**). При цьому склад суміші суттєво залежить від температури проведення реакції. При -15°С утворюється 15% продукту приєднання, а при 20°С – 65%. На суміш сполук (**2.29а**) та (**2.30**) вказують також дані спектрів ЯМР ^{1}Н та ^{31}Р.

При враємодії гідразину (**2.27**) з бензоїл- чи етоксикарбонілізотіоціанатом у діетиловому етері при 20°С відбувається утворення тільки 1,4-дизаміщених тіосемікарбазидів (**2.29б,в**) з виходами 89-90%. В спектрах ЯМР ^{1}Н сполук (**2.29б,в**) відсутній широкий двопротонний сигнал при δ 4.01 м.ч., який відповідає первинній аміногрупі вихідного гідразинооксазолу, що однозначно вказує на взаємодію останньої з ізотіоціанатами. При цьому однопротонний широкий сигнал групи <u>NH</u>NHC=S сполук (**2.29б,в**) зміщується в слабке поле та з'являються два однопротонні широкі сигнали в слабкому полі, що відносяться до фрагмента NHC(S)NH. В ІЧ спектрах тіосемікарбазидів (**2.29б,в**) присутні інтенсивні смуги поглинання при ν 1173 та 1197 см$^{-1}$, характерні для кратного зв'язку C=S. В хромато-мас-спектрах фіксуються значення *m/z*, які відповідають протонованим катіон-радикалам $[MH]^{+\cdot}$ утворених аддуктів.

Сполуки (**2.29б,в**) були виділені в аналітично чистому вигляді. Це білі, стабільні в кристалічному стані речовини, не розчинні у воді, гексані, погано розчинні в діетиловому етері, але легко розчиняються у всіх інших органічних розчинниках та у воді у присутності основ. Тіосемікарбазиди (**2.29**) стабільні на повітрі лише у кристалічному

стані при 20-25°С, а також в розчинах або в суспензії у присутності основ (триетиламін, гідрокарбонат натрію) без доступу повітря. Однак у розчинах, а також у суспензії в діетиловому етері за відсутності основ уже при 20-25°С вони поступово перетворюються у нові фосфоровмісні функціональні похідні 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів (**2.31**). Це можна пояснити нестабільністю 1,3-оксазольного циклу в кислому середовищі, яке створює достатньо кислий протон у молекулі тіосемікабазиду (див. аналогії [55, 56, 136]), а також з можливістю прототропії з утворенням нестійкої оксазолінової структури. Реакція прискорюється нагріванням у полярних розчинниках, повне перетворення (**2.29**)→(**2.31**) вдається здійснити при кип'ятінні в ацетонітрилі впродовж 2 год. На користь рециклізації, а не тільки розкриття 1,3-оксазольного циклу без циклізації в 1,3,4-тіадіазольний цикл, свідчать спектральні дані. Так, в спектрах ЯМР ^{31}P сигнали ядер фосфору в сполуках (**2.31**) зміщуються з δ 10.6 м.ч. у область 17.0-17.6 м.ч. У спектрах ЯМР ^{1}H з'являються характерні однопротонні сигнали групи CHP в області 6.14-6.22 м.ч. у вигляді дублета дублетів. В ІЧ спектрах зникає смуга поглинання, характерна для кратного зв'язку C=S, а також смуги при ν 1583-1619 см$^{-1}$, пов'язані з оксазольним ядром [40]. В хромато-мас-спектрах сполук (**2.29**) та (**2.31**) спостерігаються однакові значення *m/z*, які відрізняються за часом виходу з колонки (тобто мають різні R_f).

Схема 2.11



Слід зазначити, що присутність речовини (**2.30**) у якості домішки в утвореній суміші в результаті реакції з ацетилізотіоціанатом не впливає на процес кількісної рециклізації тіосемікарбазиду (**2.29a**). При цьому тіадіазол (**2.31a**) виділяється в аналітично чистому вигляді завдяки суттєвій різниці в розчинності.

Нами здійснено спробу проведення одноколбового синтезу фосфонатів (**2.31**) безпосередньо з гідразинооксазолу (**2.27**) та відповідних ацилізотіоціанатів (**2.28**) без виділення проміжних тіосемікарбазидів (**2.28**). Утворення цільових продуктів відбувається після змішування вихідних сполук в ацетонітрилі при 20°С, витримки при цій температурі 5 хв та наступного кип'ятіння реакційної суміші протягом 2 год. Температури топлення та спектральні характеристики сполук (**2.31**), отриманих різними способами, співпадають і представлені в табл. 2.21 та 2.22.

Враховуючи поліфункціональність одержаних речовин (**2.29**) та (**2.31**), нами вивчено їх поведінку у присутності кислот. При дії на тіадіазоли (**2.31**) насиченого розчину бромоводню у льодяній оцтовій кислоті при 20°С впродовж 6 год із кількісними виходами відбувається регіоселективний гідроліз із утворенням невідомих раніше фосфонових кислот (**2.32**). При короткочасному (протягом 1 хв) кип'ятінні сполук (**2.31**) в суміші льодяна оцтова кислота – конц. соляна кислота також утворюються кислоти (**2.32**), але з меншими виходами. Сполуки (**2.32б,в**) отримано також нагріванням тіосемікарбазидів (**2.29б,в**) 6 год у льодяній оцтовій кислоті. До того ж кислоту (**2.32б**) вдалось отримати витримуванням розчину тіосемікарбазиду (**2.29б**) у конц. сірчаній кислоті за 6 год при 20°С. В процесі перетворення (**2.29**)→(**2.31**) відбувається не тільки рециклізація оксазольного кільця, але і гідроліз діетоксифосфорильної групи. Подібні складні перетворення мають місце при дії кислоти на інші похідні 4-фосфорильованих оксазолів і були розглянуті в розділі 2.2.

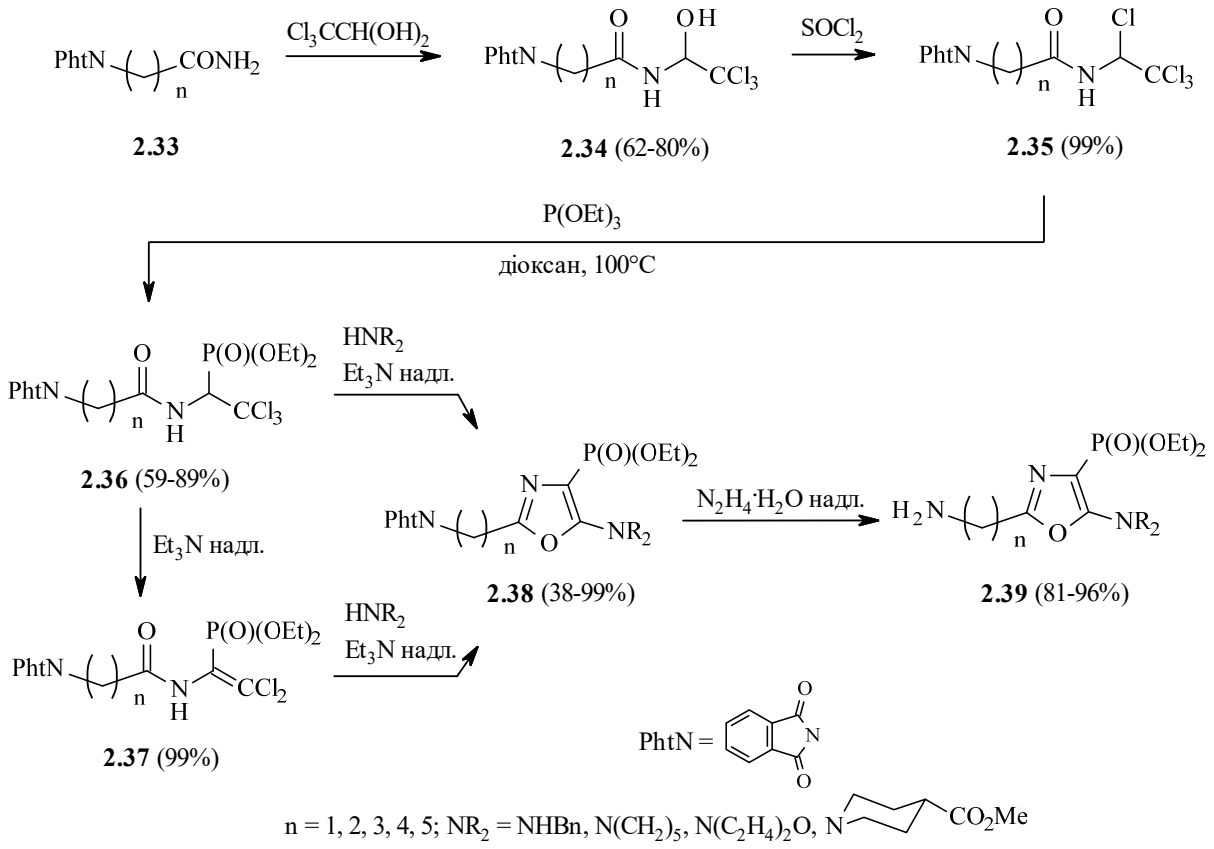
Будову фосфонових кислот (**2.32**) доведено за допомогою спектральних даних. Так, в спектрах ЯМР ^{1}Н зникають сигнали, які відносяться до етоксифосфорильних груп. В хромато-мас-спектрах фіксуються значення *m/z*, що відповідають протонованим катіон-радикалам $[MH]^{+\cdot}$ утворених кислот. Їх спектри ЯМР ^{31}Р мають сигнали в області 12.7-12.8 м.ч., що відрізняються від вихідних сполук (**2.29**) та (**2.31**).

2.4. Модифікація положення 2 похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти аміноалкільними замісниками

У попередніх розділах 2.1-2.3 представлено дослідження можливостей отримання та модифікації нових функціоналізованих похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, використовуючи положення 5 оксазольного ядра та фосфорильного залишку. Наступним етапом наших досліджень було вивчення можливості функціоналізації положення 2 оксазольного ядра похідних даного ряду сполук фармакофорними аміноалкільними

фрагментами різної довжини. З цією метою нами використано ланцюг перетворень (**2.33**)→→(**2.39**) (схема 2.12), який передбачає початкову конденсацію ряду фталімідозахищених амідів амінокислот (**2.33**) з хлоральгідратом. Стадії (**2.33**)→(**2.34**)→(**2.35**) на прикладі похідних β-аланіну та γ-аміномасляної кислоти досліджені раніше [142], однак похідні гліцину, δ-аміновалеріанової та ε-амінокапронової кислот в конденсацію з хлоральгідратом введені нами вперше. При обробці сполук (**2.34**) тіонілхлоридом утворюються високореакційноздатні тетрахлороетиламіди (**2.35**), які з триетилфосфітом дають невідомі раніше продукти перегрупування Арбузова (**2.36**). Останні легко відщеплюють HCl при дії триетиламіну з утворенням дихлороетенільних похідних (**2.37**).

Схема 2.12

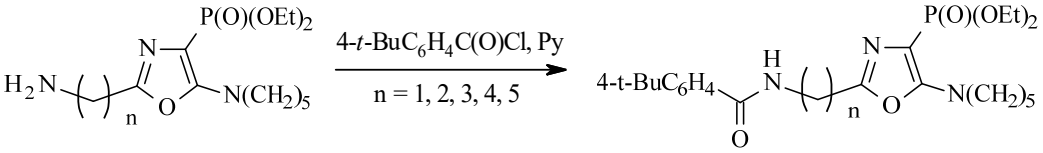


Нагрівання сполук (**2.36**) або (**2.37**) з бензиламіном або вторинними амінами у присутності надлишку триетиламіну проходить за схемою оксазольної циклізації із заміщенням усіх атомів хлору. В результаті синтезовано ряд нових похідних діетилових естерів 5-аміно-2-фталімідоалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2.38**). Фталімідоалкілоксазоли (**2.38**) – це кристалічні речовини або в'язкі оливи, стійкі при тривалому зберіганні, помірно розчинні у гексані, петролейному етері, воді, добре розчинні у спиртах, тетрагідрофурані та дихлорометані. При обробці надлишком

гідразингідрату оксазолів (**2.38**) у м'яких умовах (водний тетрагідрофуран, 20-25°С) легко проходить зняття фталімідного захисту, що призводить до утворення невідомих раніше диетилових естерів 5-аміно-2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2.39**) з високими виходами.

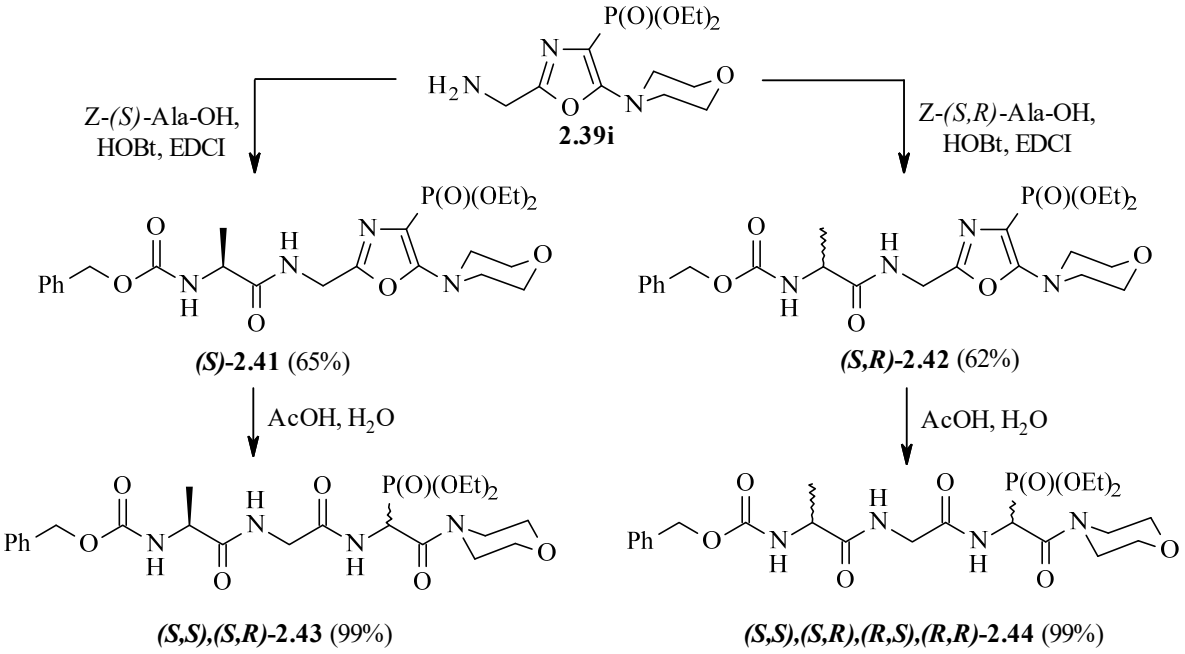
Первинна аміногрупа у сполуках (**2.39**) легко ацилюється хлорангідридами карбонових кислот, що було продемонстровано на прикладі взаємодії оксазолів (**2.39е-и**) з 4-*трет*-бутилбензоїлхлоридом з утворенням відповідних амідів (**2.40**) (схема 2.13).

Схема 2.13



Ацилювання оксазолу (**2.39і**) в стандартних умовах пептидного синтезу [Z-*(S)*-Ala-OH, 1-гідроксибензотриазол (HOBt), 1-етил-3(3-диметиламінопропіл)карбодиімід (EDCI), тетрагідрофуран] також проходить з утворенням лише аміду [***(S)*-2.41**] (схема 2.14). На прикладі сполуки [***(S)*-2.41**] ми вивчили можливість рацемізації хірального центру в процесі розкриття оксазольного циклу при дії водної оцтової кислоти при 75°С. Для цього в умовах пептидного синтезу був отриманий рацемічний амід [***(R,S)*-2.42**]. Сполуки [***(S)*-2.41**] та [***(R,S)*-2.42**] було проаналізовано за допомогою ВЕРХ на колонці з хіральним носієм.

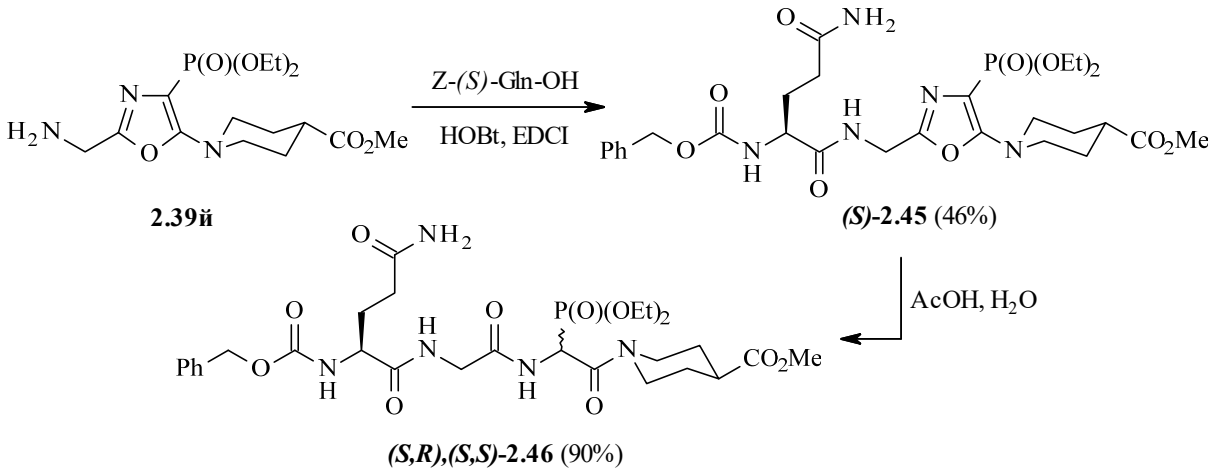
Схема 2.14



Аналогічний аналіз було проведено для продуктів гідролізу (**2.43**) та (**2.44**). Результати ескперименту показали, що сполука (**2.43**) являє собою суміш двох діастереомерів у співвідношенні 1:1, а сполука (**2.44**) – суміш чотирьох діастереомерів у співвідношенні 1:1:1:1. Таким чином, нами доведено, що в умовах пептидного синтезу та розкриття оксазольного циклу рацемізація хірального центру не відбувається.

Фосфорильований пептидоміметик більш складної будови синтезовано в аналогічний спосіб виходячи із амінооксазолу (**2.39й**). Так, при взаємодії із захищеним оптично активним *(S)*-глутаміном отримано амід [***(S)*-2.45**] (схема 2.15). Розщеплення оксазольного циклу якого призводить до утворення пептидоміметика [***(S,R),(S,S)*-2.46**] олігопептидної природи, який містить у своєму складі залишки чотирьох амінокислот: глутаміну, гліцину, фосфорильованого гліцину та ізоніпекотинової кислоти. Пептидоміметики такого типу можуть бути корисними для перспективних біологічних випробувань в галузі ферментзалежних систем.

Схема 2.15



Структури сполук, наведених на схемах 2.12-2.15, доведені за допомогою методів ІЧ та ЯМР (^{1}H, ^{13}C та ^{31}P) спектроскопії. Дані елементного аналізу та хромато-мас-спектрів повністю підтверджують будову синтезованих речовин. Слід зазначити, що хромато-мас-спектри сполук (**2.34**), (**2.35**), (**2.45**) та (**2.46**) не є інформативними, оскільки їх зразки розкладаються в умовах проведення експерименту.

Таким чином, нами показана можливість отримання нового типу фосфорильованих пептидів, у яких залишок фосфонової кислоти знаходиться у бічному ланцюзі.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук записували на спектрометрі Vertex 70 в KBr або дихлорометані, або на приставці ATR. Температури топлення визначали на приладі Fisher Johns. Елементинй аналіз проведено в аналітичній лабораторії ІБОНХ НАНУ. Спектри ЯМР синтезованих речовин отримано на приладі Bruker AVANCE DRX-500: ^{1}H (500 МГц), ^{31}P (202 МГц), ^{13}C (125 МГц) в розчині ДМСО-d_6, $CDCl_3$ або в D_2O, хімічні зсуви наведено відносно ТМС (внутрішній стандарт) або 85% фосфорної кислоти (зовнішній стандарт) для спектрів ЯМР ^{31}P. Хромато-мас-спектри (LC/MS) були записані при використанні рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматоргафі Agilent 1100 Series обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL зі швидким перемиканням режимів іонізації позитивний/негативний. Параметри хромато-мас аналізу: колонка – Zorbax SB-C18 1.8 мкм 4.6x15мм (PN 821975-932); розчинники А – ацетонітрил-вода (95:5), 0.1% трифторооцтової кислоти, Б – 0.1% водна трифторооцтова кислота; поток елюента – 3 мл/хв; об'єм вприскування – 1 мкл; УФ детектори – 215, 254, 265 нм; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування – *m/z* 80-1000. Оптична чистота була перевірена на високоефективному рідинному хроматоргафі Agilent 1100 з діодно-матричним детектором на колонці CHIRALPAK® IA (5 мкм, 4.6x250 мм); мобільна фаза: гексан / 2-пропанол. Контроль за прохожденням реакції здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах Silica gel 60 F_{254} (Merc).

Константи, виходи і дані елементного аналізу нових сполук наведено в таблицях 2.1-2.35.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки (**2.21a**) з лінійними розмірами 0.10x0.12x0.40 мм проведено при -100°C на дифрактометрі Bruker Smart Apex II (λMoK_α - випромінювання, графітовий монохроматор, $\theta_{макс}$ 26.48°, сегмент сфери $-10 \le h \le 10$, $-10 \le k \le 12$, $-15 \le l \le 14$). Всього було зібрано 14302 відображення, з яких 3991 є незалежними (R-фактор усереднення 0.0476). Кристали сполуки (**2.21a**) $C_{15}H_{27}N_2O_7P$, M = 378.36 триклінні, просторова група P-1, a = 8.6163(3), b = 10.0939(4), c = 12.5698(6) Å, α = 66.521(2), β = 75.917(3), γ = 81.608(2)°, V = 971.10(7) Å^3, Z = 2, d_c = 1.294, μ 0.178 мм$^{-1}$, F(000) 404. Структура розшифрована прямим методом і уточнена методом найменших квадратів у повноматричному анізотропному наближенні з використанням програм SHELXS97 та SHELXL97 [143, 144]. Було проведено корекцію поглинання за програмою SADABS методом мультисканування (відношення мінімальної до максимальної корекції $T_{мін}$ / $T_{макс}$ = 0.595083). Атоми водню посаджені геометрично. В уточненні використано

2443 відображення з $I > 2\sigma(I)$, (231 параметр для уточнення, число відображень на параметр 10.57, використано вагову схему $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.0727P)^2 + 0.404P]$, де $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, відношення максимального (середнього) зсуву до похибки в останньому циклі 0.016(0.002). Кінцеві значення факторів розбіжності R1(F) 0.0627, wR2(F^2) 0.1532 по відображенням з $I > 2\sigma(I)$, R1(F) 0.1085, wR2(F^2) 0.1775, GOF 1.115 по всім незалежним відображенням. Залишкова електронна густина із ряду різниць Фур'є після останнього циклу уточнення 0.61 та 0.42 e/Å^3.

Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки (**2.21а**) депонований у Кембріджському банку структурних даних (CCDC 798674).

Основні результати рентгеноструктурних досліджень наведено в таблиці 2.18.

1,2,2,2-Тетрахлороетиламіди [2.1а-в; R = Me (а), Ph (б), 4-MeC$_6$H$_4$ (в)] одержували, як описано раніше [145, 146].

O,O-Діетиламідофосфіти [(2.2а-в; NR$_2$ = N(CH$_2$)$_5$ (а), N(C$_2$H$_4$)$_2$O (б), NHCH$_2$Ph (в) таблиця 2.1**]**. До розчину 0.1 моль відповідного аміну та 0.1 моль триетиламіну в 50 мл безводного діетилового етеру при перемішуванні та охолодженні до 0°С прикапували розчин 0.1 моль діетилхлорофосфіту в 50 мл безводного діетилового етеру впродовж 2 год, потім реакційну суміш витримували при кімнатній температурі 12 год, гідрохлорид триетиламіну відфільтровували, розчинник відганяли при атмосферному тиску, залишок фракціонували у вакуумі в атмосфері аргону.

N-Заміщені аміди етилових естерів 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот (**2.3а-д;** таблиці 2.2 та 2.3). До розчину 50.0 ммоль однієї із сполук (**2.1а-в**) в 50 мл безводного бензолу при перемішуванні додавали 57.5 ммоль відповідного діетиламідофосфіту (**2.2а-в**) невеликими порціями при 20-30°С, суміш витримували 4 год при 80-85°С. Утворений осад фільтрували, фільтрат випарювали при пониженому тиску до половини об'єму, додавали 20 мл гексану. Оливоподібний продукт через 10-15 год кристалізувався. Його фільтрували, промивали гексаном, сушили на повітрі. Сполуки (**2.3а,б,д**) для аналізу переосаджували із бензолу гексаном. Речовини (**2.3в,г**) без додаткової очистки використовували для подальших перетворень.

N-Заміщені аміди етилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот (**2.4а-д;** таблиці 2.2 та 2.3). До розчину 0.03 моль однієї зі сполук (**2.3а-д**) в 20 мл безводного тетрагідрофурану додали 0.15 моль безводного триетиламіну, суміш перемішували 120 год при 20-25°С, гідрохлорид триетиламіну відфільтровували, фільтрат упарювали при пониженому тиску досуха, залишок кристалізували.

N-Заміщені аміди етилових естерів [2-арил(метил)-5-морфоліно(піперидино)-1,3-оксазол-4-іл]фосфонових кислот (**2.6а-и**; таблиці 2.4 та 2.5). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**2.4а-д**) в 20 мл безводного метанолу додали 0.035 моль морфоліну або піперидину, суміш перемішували 12-14 год при 20-25°С, упарювали при пониженому тиску досуха, отримували залишок у вигляді оливи. Сполуки (**2.6а,б,г**) переосаджували з гексану у вигляді олив. У випадку сполук (**2.6в,е-и**) залишок після розтирання у мінімальній кількості гексану кристалізувався, кристали фільтрували, очищали перекристалізацією.

Діетилові естери 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот [2.7а-в; R = Me (а), Ph (б), 4-MeC_6H_4 (в)] отримано, як описано раніше [40, 128].

Діетилові естери 2-арил-5-піперидино-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот [**2.12а,б; R = Ph (а), 4-MeC_6H_4 (б)** таблиці 2.6 та 2.7] отримано за методом, описаним в роботі [40].

Моноетилові естери 2-арил-5-піперидино-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2.13а,б;** таблиці 2.6 та 2.7). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**2.12а,б**) в 10 мл абсолютного етанолу при 20-25°С додали розчин 0.06 моль NaOH в 20 мл абсолютного етанолу, суміш перемішували 5 год при 20-25°С, упарювали при пониженому тиску досуха. Залишок розчиняли в 10 мл льодяної води, обережно підкисляли розведеною соляною кислотою (1:5) при 5-10°С, осад, що випав, швидко фільтрували, промивали на фільтрі водою, очищали перекристалізацією.

При обробці сполук (**2.13а,б**) тіонілхлоридом у бензолі при охолодженні відбувається сильне смолоутворення реакційної суміші та продукти реакції (**2.14а,б**) виділити не вдалось.

Метилові естери N-[4-(діетоксифосфорил)-2-метил(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл]β-аланіну та γ-аміномасляної кислоти (**2.15а-г;** таблиці 2.8 та 2.9). До розчину 0.01 моль однієї із сполук (**2.7а,в**) в 50 мл метанолу додали 0.011 моль гідрохлориду метилового естеру відповідної амінокислоти та 0.066 моль триетиламіну, утворений розчин витримали 80-100 діб при 20-25°С (контроль ЯМР ^{31}P та ТШХ). Реакційну суміш упарили при пониженому тиску досуха, залишок розчинили в 100 мл етилацетату, промили послідовно водою (20 мл), 20% водним розчином оцтової кислоти (20 мл), водою (20 мл), насиченим водним розчином поташу (20 мл), висушили над безводним сульфатом магнію, розчинник видаляли у вакуумі. Утворену оливу обробляли киплячим гексаном з декантацією (3х50 мл). Об'єднані гексанові екстракти упарювали досуха при пониженому тиску. В аналітично чистому вигляді отримано сполуки (**2.15а,в**), а речовини (**2.15б,г**) забруднені на ~15-30% *п*-толіламідом.

Етилові естери N-[4-(діетоксифосфорил)-2-метил(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл]піперидин-3-карбонової кислоти (**2.16а,б;** таблиці 2.10 та 2.11). До розчину 0.01 моль сполуки (**2.7а,в**) в 50 метанолу додали 0.011 моль етилового естеру піперидин-3-карбонової кислоти та 0.066 моль триетиламіну, суміш кип'ятили 3 год (контроль ТШХ). Реакційну суміш упарили при пониженому тиску досуха, залишок розчинили в 100 мл етилацетату, промили послідовно водою (20 мл), 20% водним розчином оцтової кислоти (20 мл), водою (20 мл), насиченим водним розчином поташу (20 мл), висушили над безводним сульфатом магнію, розчинник видаляли у вакуумі. Утворену оливу обробляли киплячим гексаном з декантацією (3х50 мл). Об'єднані гексанові екстракти упарювали досуха при пониженому тиску. Продукти – світло-жовті в'язкі оливи.

Метилові естери N-[4-(діетоксифосфорил)-2-метил(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл]піперидин-4-карбонової кислоти (**2.17а,б;** таблиці 2.10 та 2.11) отримували подібно до сполук (**2.16а,б**) із єнамідів (**2.7а,в**) та метилового естеру піперидин-4-карбонової кислоти. Продукти – світло-жовті в'язкі оливи.

Метилові естери N-[4-(діетоксифосфорил)-2-метил(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл]проліну (**2.18а,б;** таблиці 2.10 та 2.11) отримували подібно до сполук (**2.16а,б**) із єнамідів (**2.7а,в**) та гідрохлориду метилового естеру проліну. Очистку продуктів проводили екстракцією киплячим петролейним етером (т.к. 80-100ºС). Продукти – світло-жовті в'язкі оливи.

1-[4-(Діетоксифосфорил)-2-метил(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл]піперидин-4-карбонові кислоти (**2.19а,б;** таблиці 2.12 та 2.13). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**2.17а,б**) в 5 мл етанолу додали розчин 0.01 моль гідроксиду натрію в 100 мл води, розчин витримали 24-30 год при 20-25ºС (контроль ТШХ), додали 20 мл етилацетату, відділили водний шар, підкислили 20% водною оцтовою кислотою (10 мл), продукт екстрагували етилацетатом (4х25 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (2х25 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, розчинник упарювали при пониженому тиску і температурі не вище 30ºС досуха, потім для більш повного видалення слідів оцтової кислоти витримували кілька годин при 1 мм.рт.ст. Сполуки (**2.19**) аналізували та використовували для подальших синтезів без додаткової очистки.

1-[4-Гідрокси(етокси)фосфорил-2-метил(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл]піперидин-4-карбонові кислоти (**2.20а,б;** таблиці 2.12 та 2.13). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**2.17а,б**) або (**2.19а,б**) в 5 мл абсолютного етанолу додали розчин 0.04 моль гідроксиду натрію в 100 мл абсолютного етанолу, суміш перемішували 10 діб при 20-25ºС (контроль ЯМР ^{31}P). Реакційну суміш упарили при пониженому тиску і температурі не

вище 30ºС. Залишок розтирали в абсолютному діоксані, осад фільтрували, промивали на фільтрі невеликою кількістю сухого діоксану, розчиняли в мінімальній кількості льодяної води та при охолодженні обережно підкисляли 10% водним розчином соляної кислоти до pH ~1-2, екстрагували етилацетатом (4х25 мл). Об'єднані екстракти промили насиченим водним розчином хлориду натрію (2х20 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, упарювали при пониженому тиску при температурі не вище 30ºС досуха. Сполуку (**2.20а**), що являє собою дуже добре водорозчинну оливу, виділити в аналітично чистому вигляді не вдалось, оскільки в процесі обробки реакційної суміші відбувається її деструкція. Сполуку (**2.20б**) очищали перекристалізацією із 2-пропанолу. Спектральні характеристики та температури топлення продуктів (**2.20б**), отриманих із естерів (**2.17б**) та (**2.19б**), співпадають.

Метилові естери 1-[2-ациламіно-2-(діетоксифосфорил)ацетил]піперидин-4-карбонових кислот (**2.21а,б;** таблиці 2.14 та 2.15). Розчин 0.01 моль однієї зі сполук (**2.17а,б**) в 50 мл суміші оцтова кислота-вода (5:1) нагрівали 7 год при 75ºС на водяній бані. Реакційну масу упарили при пониженому тиску досуха. Продукти – світло-жовті в'язкі оливи утворюються високої ступені чистоти. При потребі можна очистити обробкою киплячим петролейним етером з декантацією та наступним упарюванням об'єднаних екстрактів при пониженому тиску досуха. Сполука (**2.21а**) кристалізується через 3 доби, а сполука (**2.21б**) – через 3 місяці.

1-[2-Ациламіно-2-(діетоксифосфорил)ацетил]піперидин-4-карбонові кислоти (**2.22а,б;** таблиці 2.14 та 2.15). Розчин 0.01 моль однієї зі сполук (**2.19а,б**) в 50 мл суміші оцтова кислота-вода (5:1) нагрівали 7 год при 75ºС на водяній бані. Реакційну масу упарили при пониженому тиску досуха. Залишок швидко розтирали у безводному ацетоні та фільтрували, сушили при 75ºС при 12 мм.рт.ст. Продукти – білі кристалічні речовини, аналізували без додаткової очистки.

1-{2-(Дигідроксифосфорил)-2-[(4-метилбензоїл)аміно]ацетил}піперидин-4-карбонова кислота (**2.24б;** таблиці 2.14 та 2.15). Розчин 0.01 моль сполуки (**2.22б**) в 50 мл суміші оцтова кислота-вода (5:1) нагрівали 30 год при 75ºС на водяній бані. Реакційну масу упарили при пониженому тиску досуха. Залишок швидко розтирали в безводному ацетоні та фільтрували, сушили при 75ºС при 12 мм.рт.ст. Продукт – білі гігроскопічні кристали, котрі аналізували без додаткової очистки.

О,О-Діетиловий естер 5-гідразино-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (**2.27;** таблиці 2.19 та 2.20). До 25 мл (500 ммоль) гідразингідрату в атмосфері аргону при інтенсивному перемішуванні та охолодженні льодяною водою при температурі не вище 10ºС повільно прикапали розчин 20 г (49.7 ммоль) діетилового

естеру 1-(4-метилфенілкарбоніламіно)-2,2,2-трихлороетилфосфонової кислоти [40] в 100 мл діоксану, реакційну суміш перемішували 1 год при 20-25ºС, залишили на 12 год. Реакційну суміш упарили досуха при пониженому тиску і температурі не вище 50ºС, залишок розтерли з 200 мл води, кристалічний осад фільтрували, промили на фільтрі водою до pH ~7 промивних вод, сушили на повітрі. Продукт – білі кристали, які аналізували та використовували для подальших перетворень без додаткової очистки.

О,О-Діетилові естери 5-[1-(4-ацил)тіосемікарбазидо]-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2.29а-в;** таблиці 2.19 та 2.20). До суспензії 2 г (6.15 ммоль) гідразинооксазолу (**2.27**) в 50 мл діетилового етеру при інтенсивному перемішуванні при 20ºС додали одразу 6.77 ммоль відповідного ацилізотіоціанату (**2.28**). Реакційну суміш перемішували 5 хв, утворений осад фільтрували, промили на фільтрі діетиловим етером (2х10 мл) та сушили на повітрі. Сполуку (**2.29а**) не вдалось виділити в аналітично чистому вигляді. Вона на ~35% забруднена діетиловим естером 5-(2-ацетил-гідразино)-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (**2.30**), що не заважає для її подальшого використання. Сполуки (**2.29б,в**) отримано в аналітично чистому вигляді.

О,О-Діетилові естери (5-ациламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)[(4-метилбензоїл)-аміно]метилфосфонових кислот (**2.31а-в;** таблиці 2.21 та 2.22). *Метод А*. Розчин 3 ммоль однієї зі сполук (**2.29а-в**) в 10 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год, реакційну суміш охолодили до 20-25ºС, утворений осад фільтрували, промили на фільтрі невеликою кількістю охолодженого до 0ºС ацетонітрилу, після висушування отримали аналітично чисті продукти.

Метод Б. До розчину 2 г (6.15 ммоль) гідразинооксазолу (**2.27**) в 50 мл ацетонітрилу при інтенсивному перемішуванні при 20ºС додали одразу 6.77 ммоль відповідного ацилізотіоціанату (**2.28**). Реакційну суміш перемішували 5 хв при 20ºС, потім кип'ятили 2 год, охолодили до 20-25ºС, утворений осад фільтрували, перекристалізували з ацетонітрилу.

Спектральні дані сполук (**2.31а-в**), отриманих методами *А* та *Б*, ідентичні. Проба змішування не показала депресії температури топлення.

(5-Ациламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)[(4-метилбензоїл)аміно]метилфосфонові кислоти (**2.32а-в;** таблиці 2.21та 2.22). *Метод А*. Розчинили при перемішуванні 3 ммоль однієї зі сполук (**2.31а-в**) в 10 мл льодяної оцтової кислоти, насиченої бромоводнем при 20-25ºС, витримали при цій температурі 6 год, упарили досуха при пониженому тиску та температурі не вище 35ºС, залишок розтерли в мінімальній кількості льодяної води, фільтрували та після висушування отримали аналітично чисті продукти.

Метод Б. До розчину 3 ммоль однієї зі сполук (**2.31а-в**) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додали 1 мл конц. соляної кислоти. Суміш перемішували 1 хв при 100ºС, упарили при пониженому тиску досуха, залишок розтерли в мінімальній кількості льодяної води, фільтрували та кристалізували.

Метод В. Розчин 3 ммоль однієї зі сполук (**2.29б,в**) в 10 мл льодяної оцтової кислоти витримали 6 год при 100ºС. Реакційну суміш упарили при пониженому тиску досуха, залишок розтерли в в мінімальній кількості льодяної води, фільтрували та кристалізували.

Метод Г. Розчин 1 ммоль сполуки (**2.29б**) в 5 мл конц. сірчаної кислоти витримали 6 год при 20-25ºС, суміш вилили на 20 г подрібненого льоду, осад фільтрували, промили на фільтрі водою до pH ~7 промивних вод, після висушування отримали аналітично чистий продукт.

Спектральні дані сполук (**2.32а-в**), отриманих методами *А-Г*, ідентичні. Проба змішування не показала депресії температури топлення.

Фталімідоалкіламіди [2.33а-в; n = 1 (а), 2 (б), 3 (в)] отримано за методом [147], а сполуку (**2.33г**) одержано за методом [148].

6-Фталімідогексанамід (**2.33д, n = 5;** таблиці 2.23 та 2.24). Суміш 156.77 г (0.60 моль) 6-фталімідогексанової кислоти [149], 55 мл (0.75 моль) тіонілхлориду та 400 мл сухого бензолу кип'ятили 2 год, упарили при пониженому тиску досуха. Залишок розчинили у 800 мл сухого дихлорометану. Через утворений розчин при перемішуванні і охолодженні при температурі не вище 20ºС пропускали струмінь сухого аміаку до насичення. Потім промили реакційну суміш водою (3х100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, після упарювання при пониженому тиску отримували аналітично чистий продукт (151.48 г, 98%) у вигляді безбарвних кристалів.

N-(1-Гідрокси-2,2,2-трихлороетил)-ω-фталімідоалкіламіди [2.34б,в; n = 2 (б), 3 (в)] були отримані за методом, описаним раніше [142].

N-(1-Гідрокси-2,2,2-трихлороетил)-ω-фталімідоалкіламіди (**2.34а,г,д;** таблиці 2.23 та 2.24). Суміш 0.50 моль однієї зі сполук (**2.33а,г,д**), 165.40 г (1.00 моль) хлоральгідрату та 1 мл конц. сірчаної кислоти витримали 8 год при 95-100ºС, охолодили, вилили у 500 мл води та ретельно розтерли. Кристалічний осад фільтрували, промили на фільтрі водою до pH ~7, кристалізували з 2-пропанолу.

N-(1,2,2,2-Тетрахлороетил)-ω-фталімідоалкіламіди [(2.35б,в; n = 2 (б), 3(в)] були отримані за методом, описаним раніше [142].

N-(1,2,2,2-Тетрахлороетил)-ω-фталімідоалкіламіди (**2.35а,г,д;** таблиці 2.23 та 2.24). Суміш 0.30 моль однієї зі сполук (**2.34а,г,д**), 33.0 мл (0.45 моль) тіонілхлориду та

150 мл сухого діоксану кип'ятили при перемішуванні до припинення виділення газів та ще 30 хв, упарили при пониженому тиску досуха. Залишок нагріли при перемішуванні в мінімальній кількості сухого бензолу до кипіння та охолодили. Кристалічний осад фільтрували, промили на фільтрі мінімальною кількістю сухого холодного бензолу, сушили у вакуумі, отримали аналітично чисті продукти.

Діетилові естери 1-(ω-фталімідоалканоїл)аміно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот (**2.36а-д;** таблиці 2.25 та 2.26). Суміш 0.20 моль однієї зі сполук (**2.35а-д**), 42 мл (0.24 моль) триетилфосфіту та 200 мл сухого діоксану кип'ятили при перемішуванні 3 год в атмосфері аргону, упарили при пониженому тиску досуха. Залишок кристалізували з діоксану у випадку сполук (**2.36а,б**) або 2-пропанолу у випадку сполук (**2.36в-д**).

Діетилові естери 1-(ω-фталімідоалканоїл)аміно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот (**2.37а-д;** таблиці 2.25 та 2.27). Суміш 0.01 моль однієї зі сполук (**2.36а-д**), 4.2 мл (0.03 моль) триетиламіну та 50 мл сухого тетрагідрофурану перемішували 18 год при 20-25ºС. Осад фільтрували та промили на фільтрі сухим тетрагідрофураном. Об'єднані фільтрати упарили при пониженому тиску досуха з отриманням аналітично чистих продуктів.

Діетилові естери 5-бензиламіно(діалкіламіно)-2-(ω-фталімідоалкіл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2.38а-к;** таблиці 2.28 та 2.29). *Метод А*. Суміш 20 ммоль однієї зі сполук (**2.36а-д**), 20 ммоль відповідного аміну, 16.7мл (120 ммоль) триетиламіну в 100 мл сухого діоксану кип'ятили 24 год та охолодили. Осад фільтрували, промили на фільтрі сухим діоксаном, об'єднані фільтрати освітлили активованим вугіллям та упарили при пониженому тиску. У випадку сполук (**2.38а-д**) залишок кристалізували з мінімальної кількості ізопропанолу. У випадку сполук (**2.38е-к**) одразу отримано аналітично чисті продукти. При потребі очистку можна провести багатократною екстракцією киплячим петролейним етером (т.к. 80-110ºС) з наступним упарюванням досуха об'єднаних екстрактів при пониженому тиску досуха.

Метод Б. Суміш 20 ммоль однієї зі сполук (**2.37а-д**), 20 ммоль відповідного аміну, 13.9 мл (100 ммоль) триетиламіну в 100 мл сухого діоксану кип'ятили 24 год та охолодили. Осад фільтрували, промили на фільтрі сухим діоксаном, об'єднані фільтрати упарили при пониженому тиску. У випадку сполук (**2.38а-д**) залишок кристалізували з мінімальної кількості ізопропанолу. У випадку сполук (**2.38е-к**) одразу отримано аналітично чисті продукти. При потребі очистку можна провести багатократною екстракцією киплячим петролейним етером (т.к. 80-110ºС) з наступним упарюванням досуха об'єднаних екстрактів при пониженому тиску досуха.

Сполуки (**2.38а-к**), отримані методами *А* та *Б*, мають ідентичні константи та спектральні характеристики.

Діетилові естери 2-(ω-аміноалкіл)-5-бензиламіно(діалкіламіно)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2.39а-к;** таблиці 2.30 та 2.31). Суміш 10 ммоль однієї зі сполук (**2.38а-к**), 2.5 мл (50 ммоль) гідразингідрату, 60 мл тетрагідрофурану та 20 мл води перемішували 48 год при 20-25ºС (контроль ТШХ). До реакційної суміші додали 100 мл етилацетату, відділили органічний шар, промили його насиченим водним розчином карбонату калію (5х10 мл), сушили над безводним карбонатом калію, фільтрували, промивали осад етилацетатом, об'єднані фільтрати упарили при пониженому тиску і температурі не вище 35ºС досуха. Залишок розчинили в 50 мл сухого дихлорометану, освітлили активованим вугіллям, фільтрували та упарили при пониженому тиску і температурі не вище 35ºС досуха з утворенням аналітично чистих продуктів у вигляді в'язких жовтих олив.

Діетилові естери 2-[(4-*трет*-бутилбензоїламіно)метил]-5-піперидино-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2.40а-д;** таблиці 2.32 та 2.33). До суміші 1.0 ммоль однієї зі сполук (**2.39е-и**) та 1 мл (12.6 ммоль) сухого піридину в 20 мл сухого дихлорометану при перемішуванні та охолодженні до 0ºС прикапали розчин 216 мг (1.1 ммоль) 4-*трет*-бутилбензоїлхлориду в 2 мл сухого дихлорометану. Після 1 год перемішування при 20-25ºС додали 1 мл (13.6 ммоль) триетиламіну, залишили на ніч. Реакційну суміш промили добре водою (3х10 мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (3х10 мл), 5% водним розчином лимонної кислоти (3х10 мл), насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, упарили при пониженому тиску досуха, отримали аналітично чисті продукти у вигляді жовтих в'язких олив.

Бензил-N-[(1*S*)-1-([[4-(діетоксифосфорил)-5-(морфолін-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]метил]карбамоїл)етил]карбамат [(***S***)**-2.41;** таблиці 2.34 та 2.35]. До розчину 1.116 г (5 ммоль) Z-(*S*)-аланіну та 0.675 г (5 ммоль) HOBt в 20 мл сухого тетрагідрофурану при мінус 20ºС додали 0.846г (5 ммоль) EDCI, перемішували при цій температурі 12 год, додали 1.597 г (5 ммоль) амінометилоксазолу (**2.39і**) і перемішували ще 12 год при 0ºС. До реакційної суміші додали 50 мл етилацетату та ретельно промили послідовно насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), 10% водним розчином оцтової кислоти (20 мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл) та насиченим водним розчином карбонату калію (20 мл). Сушили над безводним сульфатом магнію, після упарювання при пониженому тиску досуха отримали аналітично чистий продукт у вигляді в'язкої жовтої

оливи. Хіральна ВЕРХ: 100%; елюент – гексан / 2-пропанол (80:20, v:v), швидкість потоку – 0.6 мл/хв.

Бензил-N-[1-([[4-(діетоксифосфорил)-5-(морфолін-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]метил]карбамоїл)етил]карбамат [(***R,S***)**-2.42**] отримали аналогічно до сполуки [(***S***)**-2.41**] із рацемічного Z-(*R,S*)-аланіну та амінометилоксазолу (**2.39і**). Вихід 62%, жовта в'язка олива. Усі аналітичні та спектральні дані речовини [(***R,S***)**-2.42**] ідентичні до даних сполуки [(***S***)**-2.41**]. Хіральна ВЕРХ: 2 піки еквівалентної інтенсивності; елюент – гексан / 2-пропанол (80:20, v:v), швидкість потоку – 0.6 мл/хв.

Бензил N-[(1*S*)-1-[N-([N-[1-(діетоксифосфорил)-2-(морфолін-4-іл)-2-оксоетил]-карбамоїл]метил)карбамоїл]-етил]карбамат [(***S,S***),(***S,R***)**-2.43;** таблиці 2.34 та 2.35] отримали аналогічно до сполук (**2.21**) із оксазолу [(***S***)**-2.41**] у вигляді жовтої в'язкої оливи, яка з часом твердіє. Хіральна ВЕРХ: 2 піки еквівалентної інтенсивності; елюент – гексан / 2-пропанол (60:40, v:v), швидкість потоку – 0.5 мл/хв.

Бензил N-[1-[N-([N-[1-(діетоксифосфорил)-2-(морфолін-4-іл)-2-оксоетил]-карбамоїл]метил)карбамоїл]-етил]карбамат [***(S,S),(S,R),(R,S),(R,R)*-2.44**] отримали аналогічно до сполук **(2.21)** із оксазолу [***(R,S)*-2.42**]. Вихід 99%, жовта в'язка олива, яка з часом твердіє. Усі аналітичні та спектральні дані речовини **(2.44)** ідентичні до даних сполуки **(2.43)**. Хіральна ВЕРХ: 4 піки еквівалентної інтенсивності; елюент – гексан / 2-пропанол (60:40, v:v), швидкість потоку – 0.5 мл/хв.

Метил 1-(2-[[(2*S*)-2-[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-4-карбамоїлбутанамідо]-метил]-4-(діетоксифосфорил)-1,3-оксазол-5-іл)піперидин-4-карбоксилат [(***S***)**-2.45;** таблиці 2.34 та 2.35] отримали аналогічно до сполуки [(***S***)**-2.41**] із Z-(*S*)-глутаміну та амінометилоксазолу (**2.39й**) у вигляді жовтої в'язкої оливи.

Метил 1-(2-[2-[(2*S*)-2-[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-4-карбамоїлбутанамідо]-ацетамідо]-2-(діетоксифосфорил)-ацетил)піперидин-4-карбоксилат [***(S,S),(R,S)*-2.46;** таблиці 2.34 та 2.35] отримали аналогічно до сполук (**2.21**) із [(***S***)**-2.45**] у вигляді жовтої в'язкої оливи, яка з часом твердіє.

Таблиця 2.1 (див. схему 2.2)

О,О-Діетиламідофосфіти (2.2)

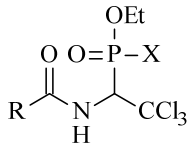
$(EtO)_2PX$

№ Сполуки	X	Вихід, %	Т. кип., °С (мм.рт.ст.)	Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. ($CDCl_3$)	Спектр ЯМР ^{31}P, δ, м.ч. ($CDCl_3$)
2.2а	$N(CH_2)_5$	63	89-90 (12), 74 (10) [150], 85 (1) [151]	1.25 т (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 1.44-1.59 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 3.07 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.72 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$)	143.0
2.2б	$N(C_2H_4)_2O$	61	84-86 (12) 92-94 (0.1) [152], 111-113 (17) [153]	1.26 т (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 3.13 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2N$], 3.60 м [4H, $O(\underline{CH_2})_2(CH_2)_2N$)], 3.76 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$)	142.4
2.2в	$NHCH_2Ph$	57	101-103 (0.5)	1.26 т (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 2.87 м (1H, NH), 3.78 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 4.13 м (2H, $\underline{CH_2}C_6H_5$), 7.25–7.32 м (5H, C_6H_5)	138.3 д

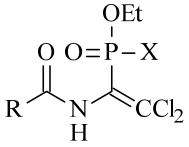
Таблиця 2.2 (див. схему 2.2)

N-Заміщені аміди етилових естерів 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот (2.3а,б,д)

N-Заміщені аміди етилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот (2.4а-д)



2.3



2.4

№ Сполуки	R	X	Вихід, %	Т. пл., °C	Розчинник для очистки	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
						Cl	N	P		Cl	N	P
2.3а	Me	$N(CH_2)_5$	80	147-149	C_6H_6-гексан (1:1)	28.98	7.54	8.51	$C_{11}H_{20}Cl_3N_2O_3P$	29.09	7.66	8.47
2.3б	Ph	$N(CH_2)_5$	69	126-127	C_6H_6-гексан (1:1)	24.76	6.40	7.03	$C_{16}H_{22}Cl_3N_2O_3P$	24.87	6.55	7.24
2.3д	4-MeC_6H_4	$NHCH_2Ph$	63	148-150	C_6H_6-гексан (1:1)	22.88	5.88	6.82	$C_{19}H_{22}Cl_3N_2O_3P$	22.94	6.04	6.68
2.4а	Me	$N(CH_2)_5$	99	104-105	C_6H_6	21.42	8.23	9.23	$C_{11}H_{19}Cl_2N_2O_3P$	21.54	8.51	9.41
2.4б	Ph	$N(CH_2)_5$	98	183-184	C_6H_6	18.20	6.94	7.77	$C_{16}H_{21}Cl_2N_2O_3P$	18.12	7.16	7.92
2.4в	4-MeC_6H_4	$N(CH_2)_5$	94	176-178	C_6H_6	17.58	6.76	7.81	$C_{17}H_{23}Cl_2N_2O_3P$	17.50	6.91	7.64
2.4г	4-MeC_6H_4	$N(C_2H_4)_2O$	97	169-170	2-пропанол	17.56	6.65	7.54	$C_{16}H_{21}Cl_2N_2O_4P$	17.41	6.88	7.61
2.4д	4-MeC_6H_4	$NHCH_2Ph$	96	147-149	2-пропанол	16.44	6.34	7.36	$C_{19}H_{21}Cl_2N_2O_3P$	16.60	6.56	7.25

Таблиця 2.3 (див. схему 2.2)

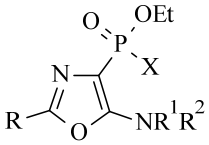
Спектральні дані сполук (2.3а,б,д) та (2.4а-д)

№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО d_6), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО d_6), δ, м.ч.
2.3а	1229 (P=O), 1682 (C=O), 3255 (N-H)	1.27 м (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.44 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 2.00с, 2.02 с (3H, CH_3), 2.97 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 4.00 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 5.09 м (1H, CH, $^2J_{HP}$ 17.1 Гц, $^3J_{HH}$ 9.9 Гц), 8.88-9.00 м (1H, NH, $^3J_{HH}$ 9.9 Гц, $^3J_{HP}$ 1.9 Гц)	17.6 м ($^2J_{HP}$ 17.1 Гц), 19.2 м ($^2J_{HP}$ 17.1 Гц) (1:0.75)[a)]
2.3б	1237 (P=O), 1666 (C=O), 3170 (N-H)	1.18 т ,1.30 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.41 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 3.02 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 4.00 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 5.41 м (1H, CH,$^2J_{HP}$ 17.6 Гц, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 7.50-7.93 м (5H, C_6H_5), 9.14, 9.26 м (1H, NH, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц,$^3J_{HP}$ 1.9 Гц)	17.6 м ($^2J_{HP}$ 17.4 Гц), 19.4 м ($^2J_{HP}$ 17.4 Гц) (1:0.8)[a)]
2.3д	1220 (P=O), 1648 (C=O), 3193 (N-H)	1.17 м (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 2.37 м (3H, CH_3), 3.99, 4.14 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$, 2H, $\underline{CH_2}C_6H_5$), 5.45-5.75 м (1H, CH, 1H, $\underline{NH}CH_2C_6H_5$), 7.30-7.84 м (5H, C_6H_5), 8.75, 9.85 м (1H, NH)	19.9 м, 20.5 м (1:0.5)[a)]
2.4а	1228 (P=O), 1673 (C=O), 3125 (N-H)	1.18 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.44 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 1.92 с (3H, CH_3), 3.00 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.95 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 9.36 с (1H, NH)	12.2
2.4б	1219 (P=O), 1666 (C=O), 3119 (N-H)	1.18 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.45 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 3.05 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.96 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.51-7.89 м (5H, C_6H_5), 9.88 с (1H, NH)	12.3
2.4в	1216 (P=O), 1663 (C=O), 3218 (N-H)	1.17 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.44 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 2.37 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.04 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.95 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.32-7.80 м (4H, C_6H_4), 9.80 с (1H, NH)	12.6
2.4г	1232 (P=O), 1658 (C=O), 3205 (N-H)	1.21 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 2.39 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.10 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2N)$], 3.53 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2N)$] , 4.02 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.29-7.79 м (4H, C_6H_4), 9.76 с (1H, NH)	11.8
2.4д	1288 (P=O), 1648 (C=O), 3189 (N-H)	1.14 м (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 2.37 с (3H, CH_3), 3.97, 4.09 м (2H, $2CH_3\underline{CH_2}O$, 2H, $\underline{CH_2}C_6H_5$), 5.57 м (1H, $\underline{NH}CH_2C_6H_5$, $^2J_{HP}$ 12.7 Гц), 7.32-7.81 м (5H, C_6H_5, 4H, C_6H_4), 9.81 с (1H, NH)	14.2 д ($^2J_{HP}$ 12.7 Гц)

Примітка. а) в дужках вказано співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів суміші стереоізомерів.

Таблиця 2.4 (див. схему 2.2)

N-Заміщені аміди етилових естерів [2-арил(метил)-5-морфоліно(піперидино)-1,3-оксазол-4-іл]фосфонових кислот (2.6а-и)



№ Сполуки	R	X	NR^1R^2	Вихід, %	Т. пл., °C	Розчинник для очистки	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
							N	P		N	P
2.6а	Me	$N(CH_2)_5$	$N(CH_2)_5$	49	Олива	Гексан	12.04	9.23	$C_{16}H_{28}N_3O_3P$	12.31	9.07
2.6б	Me	$N(CH_2)_5$	$N(C_2H_4)_2O$	61	Олива	Гексан	11.96	9.11	$C_{15}H_{26}N_3O_4P$	12.24	9.02
2.6в	Ph	$N(CH_2)_5$	$N(CH_2)_5$	73	65-67	Гексан	10.23	7.82	$C_{21}H_{30}N_3O_3P$	10.42	7.68
2.6г	Ph	$N(CH_2)_5$	$N(C_2H_4)_2O$	67	Олива	Гексан	10.11	7.59	$C_{20}H_{28}N_3O_4P$	10.36	7.64
2.6д	$4\text{-}MeC_6H_4$	$N(CH_2)_5$	$N(CH_2)_5$	58	99-100	Петр. етер	9.88	7.38	$C_{22}H_{32}N_3O_3P$	10.07	7.42
2.6е	$4\text{-}MeC_6H_4$	$N(CH_2)_5$	$N(C_2H_4)_2O$	66	115-116	Петр. етер	9.76	7.46	$C_{21}H_{30}N_3O_4P$	10.02	7.38
2.6є	$4\text{-}MeC_6H_4$	$N(C_2H_4)_2O$	$N(CH_2)_5$	53	85-86	Петр. етер	9.87	7.48	$C_{21}H_{30}N_3O_4P$	10.02	7.38
2.6ж	$4\text{-}MeC_6H_4$	$N(C_2H_4)_2O$	$N(C_2H_4)_2O$	64	105-106	Петр. етер	9.64	7.46	$C_{20}H_{28}N_3O_5P$	9.97	7.35
2.6з	$4\text{-}MeC_6H_4$	$NHCH_2Ph$	$N(CH_2)_5$	60	129-131	2-Пропанол	9.34	7.24	$C_{24}H_{30}N_3O_3P$	9.56	7.05
2.6и	$4\text{-}MeC_6H_4$	$NHCH_2Ph$	$N(C_2H_4)_2O$	61	141-142	2-Пропанол	9.31	7.14	$C_{23}H_{28}N_3O_4P$	9.52	7.02

Таблиця 2.5 (див. схему 2.2)

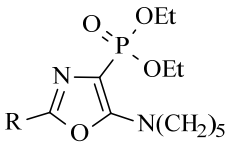
Спектральні дані сполук (2.6а-и)

№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. [a)]	Спектр ЯМР ^{31}P, δ, м.ч. [a)]
2.6а	—	1.35 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.50 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2NP$], 1.62 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 2.29 с (3H, CH_3), 3.13 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2NP$], 3.45 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 4.09 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$)	17.4
2.6б	—	1.35 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.53 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2NP$], 2.32 с (3H, CH_3), 3.13 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2NP$], 3.49 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2N$], 3.79 м [4H, $O(\underline{CH_2})_2(CH_2)_2N$], 4.10 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$)	16.0
2.6в	1222 (P=O)	1.27 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.48-1.60 м [12H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2NP$, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 3.09 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2NP$], 3.55 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.97 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.45-7.84 м (5H, C_6H_5)	17.4
2.6г	—	1.37 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.59 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2NP$], 3.21 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2NP$], 3.64, 3.82 м [8H, $O(\underline{CH_2})_2(\underline{CH_2})_2N$], 4.15 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.39-7.86 м (5H, C_6H_5)	17.2
2.6д	1227 (P=O)	1.27 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.47-1.60 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2NP$, 6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 2.34 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.08 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2NP$], 3.53 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.95 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.30-7.71 м (4H, $CH_3C_6H_4$)	12.9
2.6е	1230 (P=O)	1.27 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.48 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2NP$], 2.35 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.09 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2NP$], 3.57 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2N$], 3.72 м [4H, $O(\underline{CH_2})_2(CH_2)_2N$], 3.95 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.31-7.73 м (4H, $CH_3C_6H_4$)	16.6
2.6є	1226 (P=O)	1.27 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.60 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 2.35 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.10 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2NP$], 3.55 м, [8H $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2NP$], 4.00 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.21-7.74 м (4H, $CH_3C_6H_4$)	17.4
2.6ж	1232 (P=O)	1.38 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 2.39 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.26 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2NP$], 3.64 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2N$], 3.73 м [4H, $O(\underline{CH_2})_2(CH_2)_2NP$], 3.84 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2N$], 4.09 м (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$), 7.23-7.74 м (4H, $CH_3C_6H_4$)	17.1
2.6з	1257 (P=O), 3142 (N-H)	1.21 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.57 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 2.34 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.53 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.95-4.06 м (6H, $2CH_3\underline{CH_2}O$, $\underline{CH_2}C_6H_5$), 5.46 м (1H, $\underline{NH}CH_2C_6H_5$, $^{2}J_{HP}$ 12.6 Гц), 7.19-7.73 м (5H, C_6H_5, 4H, C_6H_4)	17.4д ($^{2}J_{HP}$ 12.6 Гц)
2.6и	1261 (P=O), 3202 (N-H)	1.34 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 2.40 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.41 м (1H, $\underline{NH}CH_2C_6H_5$, $^{2}J_{HP}$ 12.7 Гц), 3.65-3.71 м [4H, $O(CH_2)_2(\underline{CH_2})_2N$], 3.84 м [4H, $O(\underline{CH_2})_2(CH_2)_2N$], 4.11-4.28 м (6H, $2CH_3\underline{CH_2}O$, $\underline{CH_2}C_6H_5$), 7.22-7.76 м (9H, C_6H_5, C_6H_4)	20.1 д ($^{2}J_{HP}$ 12.7 Гц)

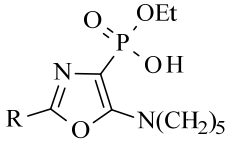
Примітка. а) спектри сполук (**2.6а,б,г,ж,и**) записані в $CDCl_3$, спектри сполук (**2.6в,д-є,з**) записані в ДМСО-*d*$_6$.

Таблиця 2.6 (див. схему 2.5)

Похідні 2-арил-5-піперидино-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (2.12) та (2.13)



2.12



2.13

№ Сполуки	R	Вихід, %	Т. пл., °С	Розчинник для очистки	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
					N	P		N	P
2.12а	Ph	70	71-72	Гексан	7.51	8.61	$C_{18}H_{25}N_2O_4P$	7.69	8.50
2.12б	4-MeC_6H_4	72	82-83	Гексан	7.22	8.38	$C_{19}H_{27}N_2O_4P$	7.40	8.19
2.13а	Ph	71	121-122	Ацетон – вода (2:1)	7.78	8.79	$C_{17}H_{23}N_2O_4P$	8.00	8.84
2.13б	4-MeC_6H_4	70	131-133	Ацетон – вода (2:1)	7.74	8.83	$C_{17}H_{23}N_2O_4P$	8.00	8.84

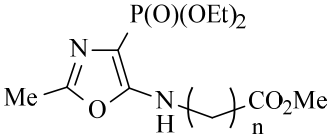
Таблиця 2.7 (див. схему 2.5)

Спектральні дані сполук (2.12) та (2.13)

№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО d_6), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО d_6), δ, м.ч.
2.12а	1291 (P=O)	1.27 т (6H, 2$\underline{CH_3}CH_2O$), 1.61 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 3.59 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 4.05 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 7.47-7.84 м (5H, C_6H_5)	13.6
2.12б	1282 (P=O)	1.37 т (6H, 2$\underline{CH_3}CH_2O$), 1.68 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 2.38 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.60 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.18 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 7.21-7.77 м (4H, C_6H_4)	13.8
2.13а	1280 (P=O), 3421 (O-H)	1.23 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$),1.61 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 3.58 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.96 м (2H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 7.48-7.84 м (5H, C_6H_5)	9.6
2.13б	1248 (P=O), 3417 (O-H)	1.23 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.59 м [6H, $(\underline{CH_2})_3(CH_2)_2N$], 2.36 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$), 3.54 м [4H, $(CH_2)_3(\underline{CH_2})_2N$], 3.95 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 7.30-7.71 м (4H, C_6H_4)	10.3

Таблиця 2.8 (див. схему 2.6)

Метилові естери N-[4-(діетоксифосфорил)-2-метил-1,3-оксазол-5-іл]β-аланіну та γ-аміномасляної кислоти (2.15а,в)



№ Сполуки	n	Вихід, %	Розчинник для очистки	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
				N	P		N	P
2.15а	2	79	Гексан	8.54	9.86	$C_{12}H_{21}N_2O_6P$	8.75	9.67
2.15в	3	71	Гексан	8.09	9.44	$C_{13}H_{23}N_2O_6P$	8.38	9.27

Таблиця 2.9 (див. схему 2.6)

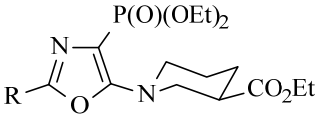
Спектральні дані сполук (2.15)

№ Сполуки	R	n	ІЧ спектр (CH_2Cl_2), ν, $см^{-1}$	Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
2.15а	Me	2	3406 (N-H), 1736 (C=O), 1678, 1641, 1599 (окс.), 1249 (P=O), 1026 (P-O-C), 977 (P-O-C-C)	1.32 т (6H, 2$\underline{C}H_3CH_2O$), 2.34 с (3H, CH_3), 2.62 м (2H, CH_2), 3.57 м (2H, CH_2), 3.71 с (3H, CH_3O), 3.98-4.17 м (4H, 2$CH_3\underline{C}H_2O$), 6.09 ш.м (1H, NH)	13.2	321
2.15б [a)]	4-MeC_6H_4	2	—	1.34 т (6H, 2$\underline{C}H_3CH_2O$), 2.38 с (3H, CH_3), 2.68 м (2H, CH_2), 3.65-3.74 м (5H, CH_2, CH_3O), 4.12 (4H, 2$CH_3\underline{C}H_2O$), 6.29 ш.т (1H, NH), 7.23 д, 7.79 д (4H, C_6H_4)	13.0	397
2.15в	Me	3	3356 (N-H), 1734 (C=O), 1678, 1628, 1588 (окс.), 1195 (P=O), 1025 (P-O-C), 972 (P-O-C-C)	1.32 т (6H, 2$\underline{C}H_3CH_2O$), 1.92 м (2H, CH_2), 2.34 с (3H, CH_3), 2.41 м (2H, CH_2), 3.33 м (2H, CH_2), 3.69 с (3H, CH_3O), 4.10 м (4H, 2$CH_3\underline{C}H_2O$), 6.18 ш.с (1H, NH)	13.5	335
2.15г [a)]	4-MeC_6H_4	3	—	1.35 т (6H, 2$\underline{C}H_3CH_2O$), 1.99 м (2H, CH_2), 2.39 с (3H, CH_3), 2.46 м (2H, CH_2), 3.46 м (2H, CH_2), 3.69 с (3H, CH_3O), 4.13 м (4H, 2$CH_3\underline{C}H_2O$), 6.15 ш.т (1H, NH), 7.22 д, 7.79 д (4H, C_6H_4)	13.7	411

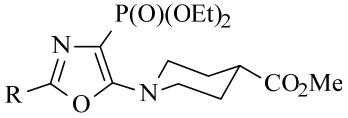
Примітка. а) спектри сполук (**2.15б,г**) відокремлено із суміші.

Таблиця 2.10 (див. схему 2.6)

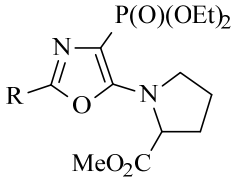
Естери N-[4-(діетоксифосфорил)-2-метил(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл]амінокислот (2.16), (2.17) та (2.18)



2.16



2.17



2.18

№ Сполуки	R	Вихід, %	Розчинник для очистки	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
				N	P		N	P
2.16а	Me	85	Гексан	7.29	8.43	$C_{16}H_{27}N_2O_6P$	7.48	8.27
2.16б	4-MeC_6H_4	93	Гексан	5.98	7.02	$C_{22}H_{31}N_2O_6P$	6.22	6.88
2.17а	Me	88	Гексан	7.59	8.81	$C_{15}H_{25}N_2O_6P$	7.77	8.60
2.17б	4-MeC_6H_4	79	Гексан	6.30	7.33	$C_{21}H_{29}N_2O_6P$	6.42	7.10
2.18а	Me	88	Петр. етер (т.к.80-100°С)	7.89	9.17	$C_{14}H_{23}N_2O_6P$	8.09	8.94
2.18б	4-MeC_6H_4	87	Петр. етер (т.к.80-100°С)	6.46	7.55	$C_{20}H_{27}N_2O_6P$	6.63	7.33

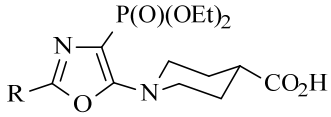
Таблиця 2.11 (див. схему 2.6)

Спектральні дані сполук (2.16), (2.17) та (2.18)

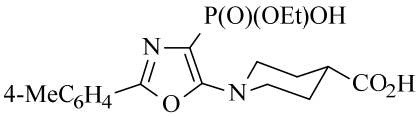
№ Сполуки	ІЧ спектр (CH_2Cl_2), ν, $см^{-1}$	Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
2.16а	1727 (C=O), 1680, 1646 (окс.), 1250 (P=O), 1024 (P-O-C), 977 (P-O-C-C)	1.25 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.34 т (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 1.65 м (2H, CH_2), 1.78 м, 2.08 м (2H, CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.62 м (1H, CH), 3.08 м, 3.21 м (2H, CH_2), 3.88 м, 4.01 м (2H, CH_2), 4.13 м (6H, $3CH_3\underline{CH_2}O$)	12.4	375
2.16б	1727 (C=O), 1603, 1577 (окс.), 1242 (P=O), 1026 (P-O-C), 968 (P-O-C-C)	1.27 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.38 т (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 1.72 м (2H, CH_2), 1.84 м 2.13 м (2H, CH_2), 2.39 с (3H, CH_3), 2.70 м (1H, CH), 3.20 м, 3.34 м (2H, CH_2), 4.02 м, 4.18 м (8H, $3CH_3\underline{CH_2}O$, CH_2), 7.21 д, 7.80 д (4H, C_6H_4)	12.1	451
2.17а	1732 (C=O), 1627, 1580 (окс.), 1231 (P=O), 1026 (P-O-C), 969 (P-O-C-C)	1.33 т (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 1.78 м (2H, CH_2), 1.94 м (2H, CH_2), 2.30 с (3H, CH_3), 2.48 м (1H, CH), 3.10 м (2H, CH_2), 3.68 с (3H, CH_3O), 3.96 м (2H, CH_2), 4.10 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$)	12.5	361
2.17б	1732 (C=O), 1604, 1576 (окс.), 1235 (P=O), 1025 (P-O-C), 970 (P-O-C-C)	1.36 т (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 1.88 м (2H, CH_2), 2.03 м (2H, CH_2), 2.37 с (3H, CH_3), 2.54 м (1H, CH), 3.22 м (2H, CH_2), 3.70 с (3H, CH_3O), 4.11 м (2H, CH_2), 4.18 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 7.20 д, 7.78 д (4H, C_6H_4)	12.6	437
2.18а	1745 (C=O), 1633, 1588 (окс.), 1214 (P=O), 1026 (P-O-C), 967 (P-O-C-C)	1.32 м (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 1.97 м (2H, CH_2), 2.06-2.31 м (5H, CH_3, CH_2), 3.68-3.83 м (5H, CH_2, CH_3O), 4.12 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 4.86 м (1H, CH)	12.9	347
2.18б	1744 (C=O), 1607, 1583 (окс.), 1214 (P=O), 1025 (P-O-C), 969 (P-O-C-C)	1.36 м (6H, $2\underline{CH_3}CH_2O$), 2.05 м (2H, CH_2), 2.15-2.41 м (5H, CH_2, CH_3), 3.75 с (3H, CH_3O), 3.80-3.95 м (2H, CH_2), 4.20 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 4.92 м (1H, CH), 7.25 д, 7.74 д (4H, C_6H_4)	12.8	423

Таблиця 2.12 (див. схему 2.7)

Похідні [5-(4-карбоксипіперидин-1-іл)-2-метил(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-іл]фосфонової кислоти (2.19) та (2.20б)



2.19



2.20б

№ Сполуки	R	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
				N	P		N	P
2.19а	Me	38	62-70	8.01	9.14	$C_{14}H_{23}N_2O_6P$	8.09	8.94
2.19б	$4\text{-}MeC_6H_4$	46	162-163	6.55	7.60	$C_{20}H_{27}N_2O_6P$	6.63	7.33
2.20б	—	50	133-134 [a)]	6.97	8.12	$C_{18}H_{23}N_2O_6P$	7.10	7.85

Примітка. а) після очистки з 2-пропанолу.

Таблиця 2.13 (див. схему 2.7)

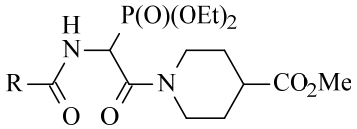
Спектральні дані сполук (2.19) та (2.20б)

№ Сполуки	ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$ а)	Спектри ЯМР ^{1}H та ^{13}C, δ, м.ч. б)	Спектр ЯМР ^{31}P, δ, м.ч. б)	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
2.19а	1712 (C=O), 1630, 1582 (окс.), 1174 (P=O), 1026 (P-O-C), 972 (P-O-C-C)	δ_H: 1.34 т (6H, 2$\underline{CH}_3CH_2O$), 1.84 м (2H, CH_2), 1.98 м (2H, CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.50 м (1H, CH), 3.11 м (2H, CH_2), 3.93 м (2H, CH_2), 4.13 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$) в)	12.34	347
2.19б	1715 (C=O), 1609, 1584 (окс.), 1194 (P=O), 1014 (P-O-C), 961 (P-O-C-C)	δ_H: 1.37 т (6H, 2$\underline{CH}_3CH_2O$), 1.92 м (2H, CH_2), 2.06 м (2H, CH_2), 2.38 с (3H, CH_3), 2.55 м (1H, CH), 3.23 м (2H, CH_2), 4.07 м (2H, CH_2), 4.20 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 7.21 д, 7.78 д (4H, C_6H_4) в); δ_C: 14.9 ($CH_2\underline{C}H_3$); 19.9 (CH_3); 26.3 [$(\underline{C}H_2)_2CH$], 38.6 (CH), 46.5 [$N(CH_2)_2$]; 60.9 (OCH_2); 101.0 д, ($^1J_{CP}$ = 252 Гц, CP); 123.3, 124.6, 129.1, 139.2 (C_6H_4); 150.6, 160.4 (оксазол), 175.3 (COOH)	12.47	423
2.20б	1720 (C=O), 1613 г) (окс.), 1239 (P=O), 1040 (P-O-C), 957 (P-O-C-C)	δ_H: 1.23 т (3H, $\underline{C}H_3CH_2O$), 1.63 м (2H, CH_2), 1.90 м (2H, CH_2), 2.35 с (3H, CH_3), 3.15 м (2H, CH_2), 3.78 м (1H, CH), 3.95 м (2H, $CH_3\underline{C}H_2O$), 4.03 м (2H, CH_2), 7.29 д, 7.73 д (4H, C_6H_4) в)	8.50	395

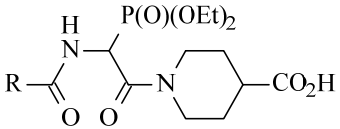
Примітки. а) спектри сполуки (**2.19а**) записано в розчині дихлорометану, а сполук (**2.19б**) та (**2.20б**) в таблетках з KBr; б) спектри сполук (**2.19а,б**) записано в розчині $CDCl_3$, а сполуки (**2.20б**) у ДМСО-d_6; в) у спектрах ЯМР ^{1}H сигнал OH не знайдено; г) широка смуга з плечем.

Таблиця 2.14 (див. схеми 2.8 та 2.9)

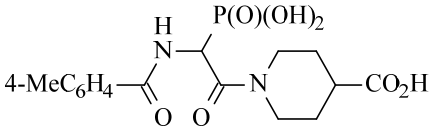
Похідні 1-[2-ациламіно-2-(фосфорил)ацетил]піперидин-4-карбонових кислот (2.21), (2.22) та (2.24б)



2.21



2.22



2.24б

№ Сполуки	R	Вихід, %	Т. пл., °C	Розчинник для очистки	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
					N	P		N	P
2.21а	Me	93	99-100	Петр. етер (т.к.80-100°C)	7.21	8.33	$C_{15}H_{27}N_2O_7P$	7.40	8.19
2.21б	4-MeC_6H_4	92	45-60	Петр. етер (т.к.80-100°C)	5.89	7.03	$C_{21}H_{31}N_2O_7P$	6.16	6.82
2.22а	Me	95	131-132	Ацетон	7.51	8.72	$C_{14}H_{25}N_2O_7P$	7.69	8.50
2.22б	4-MeC_6H_4	66	137-138	Ацетон	6.18	7.21	$C_{20}H_{29}N_2O_7P$	6.36	7.03
2.24б	—	79	106-107	Ацетон	7.05	8.24	$C_{16}H_{21}N_2O_7P$	7.29	8.06

Таблиця 2.15 (див. схеми 2.8 та 2.9)

Спектральні дані сполук (2.21), (2.22) та (2.24б)

№ Сполуки	ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$ а)	Спектри ЯМР ^{1}H та ^{13}C, δ, м.ч. б)	Спектр ЯМР ^{31}P, δ, м.ч. б)	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
2.21а	3310 (N-H), 1734 (C=O), 1677 (C=O), 1631 (C=O), 1255 (P=O), 1026 (P-O-C), 980 (P-O-C-C)	δH: 1.31 м (6H, 2$\underline{CH_3}CH_2O$), 1.68 м (2H, CH_2), 1.97 м (2H, CH_2), 1.82-2.06 м (5H, CH_3, CH_2), 2.50-3.31 м (3H, CH_2, CH), 3.68 с (3H, CH_3O), 3.95-4.42 м (6H, $2CH_3\underline{CH_2}O$, CH_2), 5.53 м (1H, CHP), 6.68 м (1H, NH); δC: 14.7 ($CH_2\underline{CH_3}$); 21.4 (CH_3); 26.0, 26.5, 39.0, 40.5, 44.4 ($4CH_2$, $\underline{C}HCO$); 46.2 д, ($^{1}J_{CP}$ 148 Гц, CHP); 50.4 (OCH_3); 62.2 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 163.2, 168.4, 173.6 (CON, CONH, COO)	16.73, 16.74	379
2.21б	3413 (N-H), 1732 (C=O), 1645г) (2C=O), 1247 (P=O), 1022 (P-O-C), 978 (P-O-C-C)	δH: 1.31 м (6H, 2$\underline{CH_3}CH_2O$), 1.72 м 2.02 м (4H, $2CH_2$), 2.40 с (3H, CH_3), 2.50-4.45 м (9H, $2CH_3\underline{CH_2}O$, $2CH_2$, CH), 3.69 с (3H, CH_3O), 5.74 м (1H, CHP), 7.24 д, 7.73 д (4H, C_6H_4), 7.31 м (1H, NH) δC: 14.7 ($CH_2\underline{C}H_3$); 19.9 (CH_3); 26.0, 26.5, 39.0, 40.6, 44.4 ($4CH_2$, $\underline{C}HCO$); 46.6 д, ($^{1}J_{CP}$ 148 Гц, CHP); 50.4 (OCH_3); 62.3 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 126.3, 128.3, 129.6, 141.6 (C_6H_4); 163.4, 165.6, 173.6 (CON, CONH, COO)	16.62	455
2.22а	3411 (N-H), 1713 (C=O), 1681 (C=O), 1646 (C=O), 1206 (P=O), 1024 (P-O-C), 957 (P-O-C-C)	δH: 1.22 м (6H, 2$\underline{CH_3}CH_2O$), 1.31-1.70 м (2H, CH_2), 1.83 м (2H, CH_2), 1.91 с (3H, CH_3), 2.80 м, 3.15 м, 3.44 м, 3.88 м, 4.21 м (5H, $2CH_2$, CH), 4.04 м (4H, $2CH_3\underline{CH_2}O$), 5.46 м (1H, CHP), 8.45 м (1H, NH) в); δC: 14.6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 21.1 (CH_3); 26.0, 26.5, 38.7, 40.6, 44.5 ($4CH_2$, $\underline{C}HCO$); 46.0 д, ($^{1}J_{CP}$ 150 Гц, CHP); 62.5 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 163.5, 169.2, 176.0 (CON, CONH, COO)	17.71, 17.74	365
2.22б	3337 (N-H), 1722 (C=O), 1631г) (2C=O), 1232 (P=O), 1022 (P-O-C), 978 (P-O-C-C)	δH: 1.30 м (6H, 2$\underline{CH_3}CH_2O$), 1.73 м, 2.00 м (4H, $2CH_2$), 2.40 с (3H, CH_3), 2.57 м, 3.03 м, 3.32 м (3H, CH_2, CH), 3.99-4.36 м (6H, $2CH_3\underline{CH_2}O$, CH_2), 4.77 ш.м (1H, NH), 5.80 м (1H, CHP), 7.21-7.79 м (4H, C_6H_4) в); δC: 14.7 ($CH_2\underline{C}H_3$); 19.9 (CH_3); 25.9, 26.5, 38.7, 40.6, 44.4 ($4CH_2$, $\underline{C}HCO$); 46.7 д, ($^{1}J_{CP}$ 150 Гц, CHP); 62.6 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 126.4, 128.3, 129.5, 141.7 (C_6H_4); 163.3, 165.9, 176.3 (CON, CONH, COO)	16.48, 16.92	441
2.24б	2500-3500 (N-H), (O-H), 1716 (C=O), 1613 (2C=O), 1190 (P=O)	δH: 1.71 м (2H, CH_2), 2.07 м (2H, CH_2), 2.31 с (3H, CH_3), 2.65 м (1H, CH), 2.98 м (2H, CH_2), 3.33 м (2H, CH_2), 4.81 д (1H, CHP, $^{2}J_{HP}$ 21.3 Гц), 7.28 д, 7.67 д (4H, C_6H_4) в)	9.29	—

Примітки. а) спектри сполук (**2.21б**) та (**2.22а**) записано в CH_2Cl_2, а сполук (**2.21а**), (**2.22б**) та (**2.24б**) в KBr; б) спектри сполук (**2.21а,б**) та (**2.22б**) записано в $CDCl_3$, сполуки (**2.22а**) у ДМСО-*d*$_6$, сполуки (**2.24б**) у D_2O; в) у спектрах ЯМР ^{1}H сигнал OH не знайдено; г) широка смуга з плечем.

Таблиця 2.16

Динаміка перетворення (2.17б)→(2.21б)
при 75°С в розчині оцтова кислота-вода (5:1)

Тривалість реакції, год	Мольне співвідношення (%)	
	2.17б	**2.21б**
0	100	0
0.5	84	16
1.0	75	25
2.0	23	77
3.5	7	93
5.0	3	97
7.0	0	100

Таблиця 2.17

Динаміка перетворення (2.20б)→(2.23б)→(2.24б)
при 75°С в розчині оцтова кислота-вода (5:1)

Тривалість реакції, год	Мольне співвідношення (%)		
	(2.20б)	**(2.23б)**	**(2.24б)**
0	100	0	0
0.5	18	60	22
1.0	0	85	15
2.0	0	70	30
3.0	0	60	40
4.5	0	45	55
8.0	0	30	70
10.0	0	25	75
30.0	0	0	100

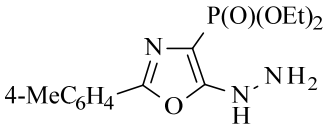
Таблиця 2.18

Основні довжини зв'язків (Å) та валентні кути (°) для молекули (2.21a)

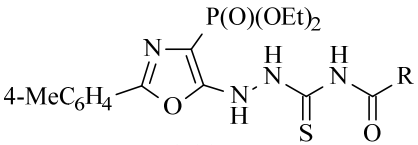
Зв'язок	Довжина зв'язку
P^1O^1	1.454(2)
P^1O^2	1.562(3)
P^1O^3	1.565(2)
P^1C^1	1.815(3)
C^1C^2	1.530(4)
C^1N^2	1.443(3)
C^2N^1	1.333(4)
N^2C^3	1.333(4)
Кут	Значення валентного кута
$O^1P^1C^1$	114.13(13)
$O^2P^1C^1$	105.36(14)
$O^3P^1C^1$	101.50(12)
$N^2C^1C^2$	111.5(2)
$N^2C^1P^1$	110.40(19)
$C^2C^1P^1$	110.49(19)

Таблиця 2.19 (див. схему 2.11)

О,О-Діетиловий естер 5-гідразино-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (2.27) та тіосемікарбазиди (2.29а-в)



2.27



2.29

№ Сполуки	R	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				N	P	S		N	P	S
2.27	—	93	119-120 [а)]	12.85	9.40	—	$C_{14}H_{20}N_3O_4P$	12.92	9.52	—
2.29а	Me	64 [б)]	—	—	—	—	$C_{17}H_{23}N_4O_5PS$	13.14	7.26	7.52
2.29б	Ph	90	129-130 [в)]	11.36	6.17	6.66	$C_{22}H_{25}N_4O_5PS$	11.47	6.34	6.56
2.29в	EtO	89	124-125 [в)]	12.03	6.70	7.17	$C_{18}H_{25}N_4O_6PS$	12.27	6.79	7.03

Примітки. а) після промивання водою; б) згідно результатів LC/MS у виділеному кристалічному продукті; в) після промивання діетиловим етером.

Таблиця 2.20 (див. схему 2.11)

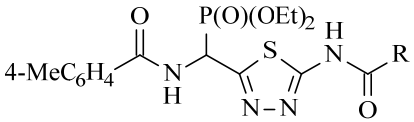
Спектральні дані сполук (2.27) та (2.29а-в)

№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектри ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектри ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$, (R_f)
2.27	3344 (N-H), 1667, 1600 (оксаз.), 1218 (P=O), 1026 (P-O-C), 968 (P-O-C-C)	1.33 т (6H, 2$\underline{CH}_3CH_2O$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.36 с (3H, CH_3), 4.01 ш. с (2H, NH_2), 4.05-4.19 м (4H, 2$CH_3\underline{CH_2}O$), 7.06 ш. с. (1H, NH), 7.20 д, 7.82 д (4H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц)	14.6 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 19.8 (CH_3), 61.1 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 98 д (CP, $^1J_{CP}$ 254.0 Гц), 123.2 124.8, 128.4 139.2, 153.1 (оксаз. O$\underline{C}$N), 163.8 (оксаз. O$\underline{C}$CP)	12.4	326
2.29а [a)]	—	—	—	10.6	427 (0.54)
2.29б	3245 (N-H), 1675 (C=O), 1612, 1583 (оксаз.), 1215 (P=O), 1173 (C=S), 1025 (P-O-C), 973 (P-O-C-C)	1.37 т (6H, 2$\underline{CH}_3CH_2O$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.38 с (3H, CH_3), 4.13-4.30 м (4H, 2$CH_3\underline{CH_2}O$), 7.22 д (2H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.55 т (2H, C_6H_5, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.67 т (1H, C_6H_5, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.84 д (2H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.91 д (2H, C_6H_5, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.57 ш. с (1H, NH), 9.22 ш. с (1H, NH), 12.21 ш. с (1H, NH)	14.6 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 19.9 (CH_3), 61.5 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 62.0 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 103.0 д (CP, $^1J_{CP}$ 249.0 Гц), 122.9, 125.2, 126.8, 128.3, 130.3, 133.0, 139.7, 154.7 (оксаз. O$\underline{C}$N), 159.8, (оксаз. O$\underline{C}$CP), 165.8 (C=O), 180.3 (C=S)	10.6	489 (0.64)
2.29в	3262 (N-H), 1712 (C=O), 1619 (оксаз.), 1231 (P=O), 1197 (C=S) 1045 (P-O-C), 967 (P-O-C-C)	1.33-1.39 м (9H, 3$\underline{CH}_3CH_2O$), 2.38 с (3H, CH_3), 4.13-4.34 м (6H, 3$CH_3\underline{CH_2}O$), 7.22 д (2H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.83 д (2H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 8.34 ш. с (1H, NH), 8.39 ш. с (1H, NH), 11.20 ш. с (1H, NH)	12.5 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 14.6 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 19.9 (CH_3), 61.5 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 62.0 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 101.0 д (CP, $^1J_{CP}$ 250.0 Гц), 122.9, 125.2, 128.4, 139.7, 151.6, 154.6 (оксаз. O$\underline{C}$N), 160.2 (оксаз. O$\underline{C}$CP), 179.9 (C=S)	10.6	457 (0.60)

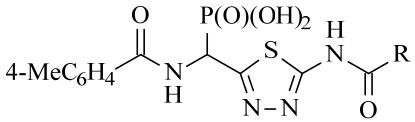
Примітка. а) спектри сполуки відокремлено із суміші.

Таблиця 2.21 (див. схему 2.11)

(5-Ациламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)[(4-метилбензоїл)-аміно]метилфосфонові кислоти (2.32) та їх O,O-діетилові естери (2.31)



2.31



2.32

№ Сполуки	R	Вихід, % (розчинник для кристалізації)				Т. пл., °C	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
		А	Б	В	Г		N	P	S		N	P	S
2.31а	Me	99 [а,б)]	64 (MeCN)	—	—	183-184	12.98	7.19	7.62	$C_{17}H_{23}N_4O_5PS$	13.14	7.26	7.52
2.31б	Ph	99 [б)]	93 (MeCN)	—	—	199-200	11.35	6.19	6.63	$C_{22}H_{25}N_4O_5PS$	11.47	6.34	6.56
2.31в	EtO	99 [б)]	88 (MeCN)	—	—	174-175	12.11	6.68	7.16	$C_{18}H_{25}N_4O_6PS$	12.27	6.79	7.03
2.32а	Me	92 [б)]	64 (H_2O)	—	—	234-235	14.99	8.25	8.75	$C_{13}H_{15}N_4O_5PS$	15.13	8.36	8.66
2.32б	Ph	99 [б)]	93 (AcOH)	92 (AcOH)	92 [б)]	>250 розкл.	12.88	7.01	7.51	$C_{18}H_{17}N_4O_5PS$	12.96	7.16	7.42
2.32в	EtO	99 [б)]	88 (H_2O)	82 (H_2O)	—	>210 розкл.	13.90	7.67	8.12	$C_{14}H_{17}N_4O_6PS$	13.99	7.74	8.01

Примітки. а) в перерахунку на вміст (**2.29а**) у суміші; б) без додаткової очистки.

Таблиця 2.22 (див. схему 2.11)

Спектральні дані сполук (2.31) та (2.32)

№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектри ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	Спектри ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$, (R_f)
2.31а	3255 (N-H), 1704 (C=O), 1640 (C=O), 1237 (P=O), 1018 (P-O-C), 975 (P-O-C-C)	1.15-1.24 м (6H, 2CH$_3$CH$_2$O), 2.18 с (3H, CH$_3$), 2.36 с (3H, CH$_3$), 4.00-4.19 м (4H, 2CH$_3$CH$_2$O), 6.17 дд (1H, CHP, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц, $^2J_{HP}$ 21.0 Гц), 7.30 д, 7.85 д (4H, C$_6$H$_4$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 12.56 ш.с (1H, NHCH)	15.0 (OCH$_2$CH$_3$), 19.9 (CH$_3$), 21.3 (CH$_3$), 46.0 д (CP, $^1J_{CP}$ 159.0 Гц), 62.2 (OCH$_2$CH$_3$), 127.4, 128.3, 130.0, 141.5, 158.5, 159.7, 166.1, 168.5	17.0	427 (0.44)
2.31б	3226 (N-H), 1671[a)] (2 C=O), 1236 (P=O), 1028 (P-O-C), 982 (P-O-C-C)	1.22 т (6H, 2CH$_3$CH$_2$O, $^3J_{HH}$ 6.6 Гц), 2.36 с (3H, CH$_3$), 4.12 м (4H, 2CH$_3$CH$_2$O), 6.22 дд (1H, CHP, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц, $^2J_{HP}$ 21.7 Гц), 7.30 д (2H, C$_6$H$_4$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.56 т (2H, C$_6$H$_5$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.66 т (1H, C$_6$H$_5$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.86 д (2H, C$_6$H$_4$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 8.12 д (2H, C$_6$H$_5$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 9.56 д (1H, NHCH, $^3J_{HH}$ 9 Гц), 13.09 ш.с (1H, NH)	15.0 (OCH$_2$CH$_3$), 19.9 (CH$_3$), 46.0 д (CP, $^1J_{CP}$ 159.0 Гц), 62.3 (OCH$_2$CH$_3$), 127.4, 127.9, 128.2, 128.4, 130.0, 131.0, 132.6, 141.5, 159.0, 160.6, 165.0, 166.2	17.9	489 (0.54)
2.31в	3239 (N-H), 1726 (C=O), 1665 (C=O), 1239 (P=O), 1053 (P-O-C), 981 (P-O-C-C)	1.20 т (6H, 2CH$_3$CH$_2$O, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 1.25 т (3H, CH$_3$CH$_2$O), 2.36 с (3H, CH$_3$), 4.10 м (4H, 2CH$_3$CH$_2$O), 4.23 к (2H, CH$_3$CH$_2$O), 6.14 дд (1H, CHP, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц, $^2J_{HP}$ 22.0 Гц), 7.29 д, 7.83 д (4H, C$_6$H$_4$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 9.48 д (1H, NHCH, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 12.19 ш.с (1H, NH)	13.1 (OCH$_2$CH$_3$), 15.1 (OCH$_2$CH$_3$), 19.9 (CH$_3$), 46.0 д (CHP, $^1J_{CP}$ 160.0 Гц), 61.4 (OCH$_2$CH$_3$), 62.2 (OCH$_2$CH$_3$), 127.4, 128.3, 129.9, 141.5, 153.6, 158.5, 162.0, 166.1	17.0	457 (0.51)

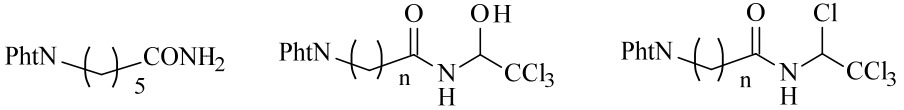
Продовження таблиці 2.22 (див. схему 2.11)

2.32а	3500-2500 (N-H, O-H ас.), 1697 (C=O), 1646 (C=O), 1208 (P=O)	2.17 с (3H, CH_3), 2.35 с (3H, CH_3), 5.88 дд (1H, CHP, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц , $^2J_{HP}$ 21.0 Гц), 7.28 д (2H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.83 д (2H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.89 д (1H, NHCH, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц), 12.47 ш.с (1H, NH) [б)]	19.9 (CH_3), 21.2 (CH_3), 47.6 д (CP, $^1J_{CP}$ 150.0 Гц), 127.3, 128.3, 130.3, 141.3, 159.2, 160.2, 165.9, 168.4	12.8	371
2.32б	3500-2500 (N-H, O-H ас.), 1680[в)] (2 C=O), 1275 (P=O)	2.36 с (3H, CH_3), 5.94 дд (1H, CHP, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц, $^2J_{HP}$ 21.0 Гц), 7.29 д (2H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.56 т (2H, C_6H_5, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.66 т (1H, C_6H_5, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.85 д (2H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 8.11 д (2H, C_6H_5, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.94 д (1H, NHCH, $^3J_{HH}$ 9 Гц)[б,в)]	19.9 (CH_3), 47.7 д (CHP, $^1J_{CP}$ 150.0 Гц), 127.9, 128.2, 130.4, 131.1, 132.5, 141.2, 160.3, 160.8, 165.0, 166.0	12.8	433
2.32в	3500-2500 (N-H, O-H ас.), 1728 (C=O), 1651 (C=O), 1242 (P=O)	1.25 т (3H, CH_3CH_2O, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.36 с (3H, CH_3), 4.21 к (2H, CH_3CH_2O), 5.85 дд (1H, CHP $^3J_{HH}$ 9.0 Гц ,$^2J_{HP}$ 21.0 Гц), 7.28 д, 7.83 д (4H, C_6H_4, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 8.90 д (1H, NHCH, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц) [б)]	13.1 (OCH_2CH_3), 19.9 (CH_3), 47.7 д (CHP, $^1J_{CP}$ 150.0 Гц), 61.3 (OCH_2CH_3), 127.3, 128.3, 130.3, 141.2, 153.6, 160.3, 161.6, 165.9	12.7	401

Примітки. а) смуга з плечем; б) OH не знайдено; в) NH не знайдено.

Таблиця 2.23 (див. схему 2.12)

Фталімідозахищені похідні амідів амінокислот (2.33д), (2.34а,г,д) та (2.35а,г,д)



2.33д **2.34** **2.35**

№ Сполуки	n	Вихід, %	Т. пл., °С	Знайдено, %				Формула	Розраховано, %			
				C	H	Cl	N		C	H	Cl	N
2.33д	—	97	154-155	64.49	6.34	—	11.24	$C_{13}H_{14}N_2O_3$	64.60	6.20	—	11.38
2.34а	1	82	>180 розкл.	40.91	2.67	30.41	7.89	$C_{12}H_{19}Cl_3N_2O_4$	41.00	2.58	30.25	11.38
2.34г	4	63	109-110 розкл.	45.63	3.97	27.21	7.01	$C_{15}H_{15}Cl_3N_2O_4$	45.77	3.84	27.02	7.12
2.34д	5	64	105-107 розкл.	47.03	4.33	26.24	6.70	$C_{16}H_{17}Cl_3N_2O_4$	47.14	4.20	26.09	6.87
2.35а	1	99	152-153	38.88	2.25	38.51	7.49	$C_{12}H_8Cl_4N_2O_3$	38.95	2.18	38.33	7.57
2.35г	4	99	96-97	43.59	3.53	34.58	6.69	$C_{15}H_{14}Cl_4N_2O_3$	43.72	3.42	34.41	6.80
2.35д	5	99	159-160	45.02	3.87	33.46	6.39	$C_{16}H_{16}Cl_4N_2O_3$	45.10	3.78	33.28	6.57

Таблиця 2.24 (див. схему 2.12)

Спектральні дані сполук (2.33д), (2.34а,г,д) та (2.35а,г,д)

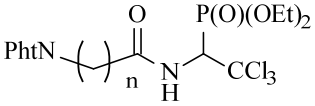
№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$ а)	Спектри ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. б)	Спектри ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. б)
2.33д в)	3387, 3195, 2931, 2852, 1775, 1720, 1649	1.25 м (2H, CH_2), 1.50 м (2H, CH_2), 1.59 м (2H, CH_2), 2.03 м (2H, CH_2), 3.56 м (2H, CH_2), 6.67 ш.с (1H, NH), 7.21 ш.с (1H, NH), 7.85 м (4H, аром.)	25.1, 26.4, 28.2, 35.4, 37.8, 123.4, 132.0, 134.9, 168.4 (C=O), 175.0 (C=O)
2.34а	3279, 3036, 2985, 2943, 1778, 1730, 1537, 1416	4.28 д (1H, $^{2}J_{HH}$ 17.1 Гц, $C\underline{H}_aH_b$), 4.38 д (1H, $^{2}J_{HH}$ 17.1 Гц, $CH_a\underline{H}_b$), 5.72 м (1H, CH), 7.85-7.95 м (5H, аром.), 9.24 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 8.8 Гц, NH)	40.4 (CH_2), 81.3 (CH), 102.7 (CCl_3), 123.7, 132.0, 135.2, 167.0 (C=O), 167.9 (C=O)
2.34г	3313, 1771, 1708, 1656	1.52 м (2H, CH_2), 1.59 м (2H, CH_2), 2.24 м (2H, CH_2), 3.57 м (2H, CH_2), 5.73 дд (1H, $^{3}J_{HH}$ 9.1, $^{3}J_{HH}$ 5.7 Гц, CH), 7.61 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 5.7 Гц, OH), 7.86 м (4H, аром.), 8.65 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 9.1 Гц, NH)	23.0, 28.1, 35.1, 37.7, 80.8 (CH), 103.0 (CCl_3), 123.5, 132.1, 134.9, 168.4 (C=O), 172.9 (C=O)
2.34д	3256, 1771, 1711, 1665	1.25 м (2H, CH_2), 1.46 м (2H, CH_2), 1.61 м (2H, CH_2), 2.18 м (2H, CH_2), 3.55 м (2H, CH_2), 5.72 м (1H, CH), 7.68 м (1H, OH), 7.83 м (4H, аром.), 8.64 м (1H, NH)	25.1, 26.2, 28.1, 35.4, 37.7, 80.8 (CH), 103.0 (CCl_3), 123.4, 132.0, 134.8, 168.4 (C=O), 173.1 (C=O),
2.35а	3278, 1730, 1692	4.51 с (2H, CH_2), 6.53 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 10.5 Гц, CHN), 7.30 ш.с (1H, NH), 7.78 м (2H, аром.), 7.91 м (2H, аром.)	40.8, 73.6 (CHCl), 99.2 (CCl_3), 123.9, 131.8, 134.6, 165.6 (C=O), 167.6 (C=O)
2.35г	3305, 1770, 1701	1.67 м (4H, $2CH_2$), 2.44 м (2H, CH_2), 3.74 м (2H, CH_2), 6.55 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 10.4 Гц, CH), 6.89 д (1H, d, $^{3}J_{HH}$ 10.4 Гц, NH), 7.73 м (2H, аром.), 7.84 м (2H, аром.)	22.3, 27.7, 35.4, 36.8, 73.8 (CHCl), 99.5 (CCl_3), 123.3, 132.0, 134.1, 168.6 (C=O), 171.8 (C=O)
2.35д	3257, 1771, 1712, 1666, 1529	1.37 м (2H, CH_2), 1.62-1.78 м (4H, $2CH_2$), 2.31 м (2H, CH_2), 3.65 м (2H, CH_2), 6.53 м (2H, CHNH), 7.68 м (2H, аром.), 7.80 м (2H, аром.)	24.5, 26.2, 28.2, 36.2, 37.6, 73.7 (CHCl), 99.5 (CCl_3), 123.2, 132.1, 168.4 (C=O), 134.0, 171.7 (C=O),

Примітки. а) спектр сполуки (**2.35г**) записаний на приставці ATR; б) ДМСО-*d*$_6$ – для сполук (**2.33д**) та (**2.34а,г,д**), $CDCl_3$ – для сполук (**2.35а,г,д**); в) LC/MS сполуки (**2.33д**) *m/z* $[MH]^+$ 261.2.

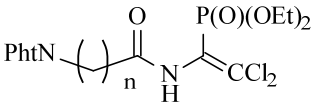
Таблиця 2.25 (див. схему 2.12)

Діетилові естери 1-(ω-фталімідоалканоїл)аміно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот (2.36а-д)

Діетилові естери 1-(ω-фталімідоалканоїл)аміно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот (2.37а-д)



2.36



2.37

№ Сполуки	n	Вихід, %	Т. пл., °С	Знайдено, %					Формула	Розраховано, %				
				C	H	Cl	N	P		C	H	Cl	N	P
2.36а	1	89	195-196	40.63	3.96	22.71	5.78	6.73	$C_{16}H_{18}Cl_3N_2O_6P$	40.74	3.85	22.55	5.94	6.57
2.36б	2	71	166-167	41.95	4.26	22.02	5.63	6.49	$C_{17}H_{20}Cl_3N_2O_6P$	42.04	4.15	21.90	5.77	6.38
2.36в	3	66	133-134	43.18	4.54	21.33	5.51	6.38	$C_{18}H_{22}Cl_3N_2O_6P$	43.26	4.44	21.25	5.61	6.20
2.36г	4	62	132-133	44.34	4.82	20.84	5.26	6.25	$C_{19}H_{24}Cl_3N_2O_6P$	44.42	4.71	20.70	5.45	6.03
2.36д	5	59	152-153	46.46	5.33	20.34	5.18	6.03	$C_{20}H_{26}Cl_3N_2O_6P$	46.55	5.21	20.15	5.31	5.87
2.37а	1	99	159-160	44.08	4.05	16.44	6.27	7.25	$C_{16}H_{17}Cl_2N_2O_6P$	44.16	3.94	16.29	6.44	7.12
2.37б	2	99	148-149	45.37	4.39	15.91	6.05	6.98	$C_{17}H_{19}Cl_2N_2O_6P$	45.45	4.26	15.78	6.24	6.89
2.37в	3	99	69-70	46.59	4.68	15.50	5.88	6.82	$C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_6P$	46.67	4.57	15.31	6.05	6.69
2.37г	4	99	108-109	47.72	4.96	14.99	5.69	6.65	$C_{19}H_{23}Cl_2N_2O_6P$	47.81	4.86	14.86	5.87	6.49
2.37д	5	99	119-120	48.80	5.24	14.56	5.52	6.45	$C_{20}H_{25}Cl_2N_2O_6P$	48.89	5.13	14.43	5.70	6.30

Таблиця 2.26 (див. схему 2.12)

Спектральні дані сполук (2.36)

№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектри ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	Спектри ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, [MH]$^{+}$
2.36а	3213, 1777, 1724, 1261, 1026	1.24-1.38 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 4.10-4.22 м (4H, 2OCH$_2$), 4.44 с (2H, CH$_2$), 5.19 дд (1H, $^{2}J_{HP}$ 19.2 Гц, $^{3}J_{HH}$ 10.2 Гц, CHP), 7.89 м (2H, аром.), 7.92 м (2H, аром.), 9.68 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 10.2 Гц, NH)	16.7 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 61.8 д ($^{1}J_{CP}$ 159.0 Гц, CP), 64.0 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 97.3 д ($^{2}J_{CP}$ 14.0 Гц, CCl$_3$), 123.8, 132.0, 135.2, 167.6 (C=O), 167.8 (C=O)	14.2	471.0
2.36б	3234, 1774, 1719, 1676, 1263, 1130	1.21 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 2.79 м (2H, CH$_2$), 3.83 м (2H, CH$_2$), 4.00-4.14 м (4H, 2OCH$_2$), 5.23 дд (1H, $^{2}J_{HP}$ 19.3 Гц, $^{3}J_{HH}$ 10.3 Гц, CHP), 7.85 м (4H, аром.), 9.32 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 10.3 Гц, NH)	16.6 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 33.3, 34.4, 61.3 д ($^{1}J_{CP}$ 159.0 Гц, CP), 63.7 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 97.6 д ($^{2}J_{CP}$ 14.5 Гц, CCl$_3$), 123.4, 132.1, 134.9, 168.0 (C=O), 170.8 (C=O)	14.7	487.0
2.36в	3240, 1769, 1710, 1680, 1246, 1019	1.24 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.87 м (2H, CH$_2$), 2.38 м (2H, CH$_2$), 3.62 м (2H, CH$_2$), 4.01-4.18 м (4H, 2OCH$_2$), 5.24 дд (1H, $^{2}J_{HP}$ 19.3 Гц, $^{3}J_{HH}$ 10.2 Гц, CHP), 7.85 м (4H, аром.), 9.13 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 10.2 Гц, NH)	16.6 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.8, 32.9, 37.7, 61.3 д ($^{1}J_{CP}$ 159.0 Гц, CP), 63.6 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 97.7 д ($^{2}J_{CP}$ 14.9 Гц, CCl$_3$), 123.5, 132.2, 134.8, 168.4 (C=O), 172.6 (C=O)	14.9	501.0
2.36г	3248, 1769, 1715, 1677, 1236, 1032	1.23 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.49-1.68 м (4H, 2CH$_2$), 2.36 м (2H, CH$_2$), 3.58 м (2H, CH$_2$), 3.99-4.16 м (4H, 2OCH$_2$), 5.24 дд (1H, $^{2}J_{HP}$ 19.5 Гц, $^{3}J_{HH}$ 10.1 Гц, CHP), 7.85 м (4H, аром.), 9.07 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 10.1 Гц, NH)	16.6 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.8, 32.9, 37.7, 61.3 д ($^{1}J_{CP}$ 159.0 Гц, CP), 63.6 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 97.7 д ($^{2}J_{CP}$ 14.9 Гц, CCl$_3$), 123.5, 132.2, 134.8, 168.4(C=O), 172.6 (C=O)	15.0	515.0
2.36д	3248, 1773, 1685, 1241, 1030	1.19-1.32 м (8H, CH$_2$, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.58 м (4H, 2CH$_2$), 2.32 м (2H, CH$_2$), 3.56 м (2H, CH$_2$), 4.02-4.16 м (4H, 2OCH$_2$), 5.24 дд (1H, $^{2}J_{HP}$ 19.3 Гц, $^{3}J_{HH}$ 10.4 Гц, CHP), 7.85 м (4H, аром.), 9.05 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 10.4 Гц, NH)	16.7 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 25.2, 26.3, 28.2, 34.9, 37.8, 61.3 д ($^{1}J_{CP}$ 159.0 Гц, CP), 63.6 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 97.8 д ($^{2}J_{CP}$ 14.5 Гц, CCl$_3$), 123.5, 132.1, 134.9, 168.4 (C=O), 173.2 (C=O)	15.0	527.0 [a)]

Примітка. а) [M]$^{+}$.

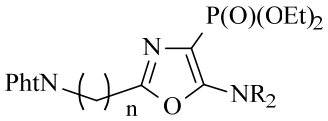
Таблиця 2.27 (див. схему 2.12)

Спектральні дані сполук (2.37)

№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектри ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектри ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[M]^+$
2.37а	3198, 1775, 1724, 1261, 1023, 984	1.36 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 4.16 м (4H, 2OCH$_2$), 4.52 с (2H, CH$_2$), 7.75 м (2H, аром.), 7.88 м (2H, аром.), 8.32 ш.с (1H, NH)	16.1 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 40.5, 63.8 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 123.5, 124.8 д ($^{1}J_{CP}$ 217.8 Гц, CP), 132.2, 134.0, 136.5 д ($^{2}J_{CP}$ 33.7 Гц, CCl$_2$), 164.8 (C=O), 167.6 (C=O)	8.7	435.0
2.37б	3234, 1773, 1721, 1683, 1246, 1037, 1001	1.26 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 2.74 м (2H, CH$_2$), 3.97 м (2H, CH$_2$), 4.08 м (4H, 2OCH$_2$), 7.64 м (2H, аром.), 7.74 м (2H, аром.), 8.20 ш.с (1H, NH)	16.1 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 34.1 (2CH$_2$), 63.5 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 123.2, 125.0 д ($^{1}J_{CP}$ 208.5 Гц, CP), 132.1, 134.0, 135.5 д ($^{2}J_{CP}$ 27.3 Гц, CCl$_2$), 168.0 (C=O)	9.1	449.0
2.37в	3208, 1775, 1722, 1665, 1242, 1011, 964	1.30 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 2.01 м (2H, CH$_2$), 2.32 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 7.5 Гц, CH$_2$), 3.76 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 7.5 Гц, CH$_2$), 4.13 м (4H, 2OCH$_2$), 7.68 м (2H, аром.), 7.79 м (2H, аром.), 7.94 ш.с (1H, NH)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 25.0, 33.5, 37.1, 63.5 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 123.3, 125.2 д ($^{1}J_{CP}$ 213.6 Гц, CP), 132.0, 134.1, 135.3 д ($^{2}J_{CP}$ 29.6 Гц, CCl$_2$), 168.6 (C=O), 170.1 (C=O)	9.3	463.0
2.37г	3206, 1769, 1705, 1675, 1574, 1243, 1008, 972	1.34 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.73 м (4H, 2CH$_2$), 2.37 м (2H, CH$_2$), 3.70 м (2H, CH$_2$), 4.16 м (4H, 2OCH$_2$), 7.64 ш.с (1H, NH), 7.70 м (2H, аром.), 7.81 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 22.6, 27.9, 35.4, 37.3, 63.5 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 123.2, 125.1 д ($^{1}J_{CP}$ 210.4 Гц, CP), 132.1, 133.9, 135.4 д ($^{2}J_{CP}$ 28.7 Гц, CCl$_2$), 168.3 (C=O), 170.6 (C=O)	9.3	477.0
2.37д	3170, 1770, 1708, 1678, 1245, 1016, 973	1.35 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.41 м (2H, CH$_2$), 1.72 м (4H, 2CH$_2$), 2.32 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 7.5 Гц, CH$_2$), 3.69 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, CH$_2$), 4.17 м (4H, 2OCH$_2$), 7.27 ш.с (1H, NH), 7.71 м (2H, аром.), 7.84 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.8, 26.3, 28.6, 36.1, 37.7, 63.5 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 123.1, 124.8 д ($^{1}J_{CP}$ 209.4 Гц, CP), 132.1, 133.8, 134.5 д ($^{2}J_{CP}$ 29.4 Гц, CCl$_2$), 168.3 (C=O), 170.4 (C=O)	9.4	491.0

Таблиця 2.28 (див. схему 2.12)

Діетилові естери 5-бензиламіно(діалкіламіно)-2-(ω-фталімідоалкіл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (2.38а-к)



2.38

№ Сполуки	n	NR_2	Вихід, %		Т. пл., °C	Знайдено, %				Формула	Розраховано, %			
			А	Б		C	H	N	P		C	H	N	P
2.38а	1	$NHCH_2Ph$	40	43	174-175	58.76	5.24	8.76	6.77	$C_{23}H_{24}N_3O_6P$	58.85	5.15	8.95	6.60
2.38б	2	$NHCH_2Ph$	38	41	133-134	59.52	5.54	8.53	6.55	$C_{24}H_{26}N_3O_6P$	59.62	5.42	8.69	6.41
2.38в	3	$NHCH_2Ph$	46	49	104-105	60.25	5.79	8.29	6.39	$C_{25}H_{28}N_3O_6P$	60.36	5.67	8.45	6.23
2.38г	4	$NHCH_2Ph$	46	49	99-100	60.96	6.02	8.02	6.21	$C_{26}H_{30}N_3O_6P$	61.05	5.91	8.21	6.06
2.38д	5	$NHCH_2Ph$	42	44	96-97	61.60	6.23	7.84	6.03	$C_{27}H_{32}N_3O_6P$	61.71	6.14	8.00	5.89
2.38е	1	$N(CH_2)_5$	98	99	57-60	56.28	5.97	9.22	7.10	$C_{21}H_{26}N_3O_6P$	56.37	5.86	9.39	6.92
2.38є	2	$N(CH_2)_5$	98	99	76-77	57.15	6.23	8.95	6.84	$C_{22}H_{28}N_3O_6P$	57.26	6.12	9.11	6.71
2.38ж	3	$N(CH_2)_5$	91	95	Олива	58.02	6.47	8.69	6.67	$C_{23}H_{30}N_3O_6P$	58.02	6.47	8.69	6.67
2.38з	4	$N(CH_2)_5$	93	95	Олива	58.78	6.70	8.39	6.51	$C_{24}H_{32}N_3O_6P$	58.89	6.59	8.58	6.33
2.38и	5	$N(CH_2)_5$	85	90	Олива	59.54	6.92	8.17	6.31	$C_{25}H_{34}N_3O_6P$	59.63	6.81	8.35	6.15
2.38і	1	$N(C_2H_4)_2O$	98	99	Олива	53.37	5.48	9.18	6.98	$C_{20}H_{24}N_3O_7P$	53.45	5.38	9.35	6.89
2.38ї	2	$N(C_2H_4)_2O$	98	99	Олива	54.35	5.76	8.92	6.74	$C_{21}H_{26}N_3O_7P$	54.43	5.65	9.07	6.68
2.38й	1	$N(C_2H_4)_2CHCO_2Me$	97	99	Олива	54.57	5.67	8.13	6.23	$C_{23}H_{28}N_3O_8P$	54.65	5.58	8.31	6.13
2.38к	2	$N(C_2H_4)_2CHCO_2Me$	98	99	Олива	55.40	5.94	7.91	6.08	$C_{24}H_{30}N_3O_8P$	55.49	5.82	8.09	5.96

Таблиця 2.29 (див. схему 2.12)

Спектральні дані сполук (2.38)

№ Сполуки	ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$ а)	Спектри ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектри ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
2.38а	3302, 1722, 1639, 1600, 1224, 1031, 972	1.28 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 3.95-4.11 м (4H, 2OCH$_2$), 4.39 д (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.2 Гц, CH$_2$NH), 4.85 с (2H, CH$_2$), 6.39 т (1H, $^{3}J_{HH}$ 6.2 Гц, CH$_2$NH), 7.15-7.26 м (5H, C$_6$H$_5$), 7.77 м (2H, аром.), 7.89 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 34.5, 47.4, 62.3 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.9 д ($^{3}J_{CP}$ 255.3 Гц, CP), 123.6, 127.4, 127.5, 128.6, 132.0, 134.3, 137.9, 148.1 д ($^{3}J_{CP}$ 21.9 Hz, O-C=N), 163.9 д ($^{2}J_{CP}$ 39.4 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.1 (C=O)	13.9	470.0
2.38б	3393, 1713, 1641, 1597, 1222, 1024, 957	1.25 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 3.02 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.7 Гц, CH$_2$), 3.90-4.07 м (6H, 2OCH$_2$, CH$_2$), 4.38 д (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, <u>CH</u>$_2$NH), 6.28 т (1H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, NH), 7.23-7.34 м (5H, C$_6$H$_5$), 7.70 м (2H, аром.), 7.81 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 27.1, 35.4, 47.3, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.4 д ($^{1}J_{CP}$ 254.8 Гц, CP), 123.3, 127.3, 127.5, 128.6, 132.0, 134.0, 138.1, 151.3 д ($^{3}J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 164.0 д ($^{2}J_{CP}$ 39.4 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.1 (C=O)	14.4	484.0
2.38в	3331, 1773, 1720, 1650, 1599, 1222, 1250, 964	1.30 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 2.10 м (2H, CH$_2$), 2.69 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 7.7 Гц, CH$_2$), 3.75 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, CH$_2$), 4.04 м (4H, 2OCH$_2$), 4.44 д (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, <u>CH</u>$_2$NH), 6.28 т (1H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, NH), 7.22-7.34 м (5H, C$_6$H$_5$), 7.71 м (2H, аром.), 7.84 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 25.4, 25.8, 37.2, 47.4, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.5 д ($^{1}J_{CP}$ 254.8 Гц, CP), 123.2, 127.3, 127.4, 127.5, 128.6, 134.0, 138.3, 153.8 д ($^{3}J_{CP}$ 22.4 Гц, O-C=N), 163.5 д ($^{2}J_{CP}$ 39.4 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 168.2 (C=O)	14.5	498.2
2.38г	3303, 1770, 1720, 1707, 1636, 1238, 1016, 968	1.31 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.73 м (4H, 2CH$_2$), 2.68 м (2H, CH$_2$), 3.70 м (2H, CH$_2$), 4.05 м (4H, 2OCH$_2$), 4.44 д (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, <u>CH</u>$_2$NH), 6.29 т (1H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, NH), 7.22-7.34 м (5H, C$_6$H$_5$), 7.73 м (2H, аром.), 7.85 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.1, 27.2, 27.9, 37.4, 47.4, 62.2 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.4 д ($^{1}J_{CP}$ 254.8 Гц, CP), 123.2, 127.3, 128.6, 132.1, 133.9, 138.4, 154.5 д ($^{3}J_{CP}$ 21.4 Гц, O-C=N), 163.6 д ($^{2}J_{CP}$ 38.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 168.2 (C=O)	14.5	512.4

Продовження таблиці 2.29 (див. схему 2.12)

2.38д	3293, 1773, 1715, 1644, 1594, 1228, 1024, 961	1.30 т (6H, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.36 м (2H, CH$_2$), 1.71 м (4H, 2CH$_2$), 2.62 т (2H, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц, CH$_2$), 3.66 т (2H, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц, CH$_2$), 3.97-4.12 м (4H, 2OCH$_2$), 4.44 д (2H, $^3J_{HH}$ 6.5 Гц, <u>CH</u>$_2$NH), 6.29 т (1H, $^3J_{HH}$ 6.5 Гц, NH), 7.23-7.35 м (5H, C$_6$H$_5$), 7.71 м (2H, аром.), 7.83 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 26.2, 26.4, 27.7, 28.2, 37.5, 47.5, 62.2 (OCH$_2$CH$_3$), 95.3 д ($^1J_{CP}$ 255.8 Гц, CP), 123.2, 127.3, 127.5, 128.6, 132.1, 133.9, 138.4, 154.9 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 163.6 д ($^2J_{CP}$ 38.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 168.4 (C=O)	14.7	526.2
2.38е	1777, 1724, 1620, 1284, 1025, 961	1.29 м (6H, 2OCH$_2$CH$_3$), 1.61 м (6H, 3CH$_2$), 3.46 м (4H, 2CH$_2$), 4.08 м (4H, 2OCH$_2$), 4.84 с (2H, CH$_2$), 7.76 м (2H, аром.), 7.89 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 23.9, 25.3, 34.5, 49.4, 62.3 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 100.1 д ($^1J_{CP}$ 255.8 Гц, CP), 123.6, 132.0, 134.2, 147.4 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 162.2 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.2 (C=O)	13.7	448.2
2.38є	1774, 1717, 1620, 1240, 1027, 967	1.24 т (6H, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.58 м (6H, 3CH$_2$), 3.00 т (2H, $^3J_{HH}$ 6.6 Гц, CH$_2$), 3.41 (4H, 2CH$_2$), 3.93-4.08 м (6H, 2OCH$_2$, CH$_2$), 7.70 м (2H, аром.), 7.81 м (2H, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.0, 25.4, 27.1, 35.4, 49.6, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 100.1 д ($^1J_{CP}$ 255.8 Гц, CP), 123.3, 132.1, 134.0, 150.9 д ($^3J_{CP}$ 22.4 Гц, O-C=N), 162.3 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.7 (C=O)	14.0	462.2
2.38ж	1772, 1709, 1618, 1572, 1257, 1019, 956	1.29 т (6H, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.60 м (6H, 3CH$_2$), 2.07 м (2H, CH$_2$), 2.65 т (2H, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц, CH$_2$), 3.43 (4H, 2CH$_2$), 3.73 т (2H, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц, CH$_2$), 4.08 м (4H, 2OCH$_2$), 7.69 м (2H, аром.), 7.80 м (2H, аром.)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.0, 25.3, 25.4, 25.8, 37.3, 49.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 99.7 д ($^1J_{CP}$ 255.8 Гц, CP), 123.2, 132.0, 134.0, 153.1 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.9 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 168.2 (C=O)	14.3	476.2
2.38з	1771, 1708, 1617, 1572, 1257, 1020, 958	1.32 т (6H, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.62 м (6H, 3CH$_2$), 1.74 м (4H, 2CH$_2$), 2.65 м (2H, CH$_2$), 3.45 (4H, 2CH$_2$), 3.70 м (2H, CH$_2$), 4.10 м (4H, 2OCH$_2$), 7.71 м (2H, аром.), 7.83 м (2H, аром.)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.0, 24.3, 25.4, 27.3, 28.0, 37.5, 49.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 99.8 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 123.2, 132.1, 133.9, 153.9 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.9 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 168.3 (C=O)	14.5	490.4

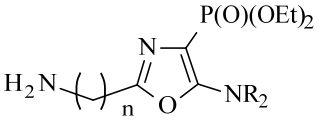
Продовження таблиці 2.29 (див. схему 2.12)

2.38и	1772, 1709, 1617, 1571, 1256, 1021, 953	1.31 м (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$), 1.40 м (2H, CH_2), 1.55-1.77 м (10H, $5CH_2$), 2.59 т (2H, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц, CH_2), 3.45 м (4H, $2CH_2$), 3.66 т (2H, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц, CH_2), 4.10 м (4H, $2OCH_2$), 7.70 м (2H, аром.), 7.82 м (2H, аром.)	16.3 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 24.0, 25.4, 26.3, 26.5, 27.7, 28.2, 37.8, 49.6, 62.1 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 99.7 д ($^1J_{CP}$ 257.3 Гц, CP), 123.2, 132.1, 133.9, 154.3 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.8 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-$\underline{C}$=C-P), 168.4 (C=O)	14.5	504.2
2.38і	1777, 1724, 1618, 1280, 1026, 969	1.25 т (6H, $^3J_{нн}$ 7.0 Гц, $2OCH_2\underline{CH}_3$), 3.49 м (4H, $2CH_2$), 3.72 м (4H, $2CH_2$), 4.05 м (4H, $2OCH_2$), 4.81 с (2H, CH_2), 7.73 м (2H, аром.), 7.85 м (2H, аром.)	16.2 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 34.5, 48.3, 62.5 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 66.2, 101.6 д ($^1J_{CP}$ 252.3 Гц, CP), 123.6, 131.9, 134.3, 148.2 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.6 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-$\underline{C}$=C-P), 167.2 (C=O)	12.5	450.2
2.38ї	1774, 1717, 1618, 1284, 1026, 969	1.22 т (6H, $^3J_{нн}$ 7.0 Гц, $2OCH_2\underline{CH}_3$), 3.00 т (2H, $^3J_{нн}$ 6.6 Гц, CH_2), 3.46 м (4H, $2CH_2$), 3.90-4.09 м (6H, $2OCH_2$, CH_2), 7.69 м (2H, аром.), 7.79 м (2H, аром.)	CP), 66.3, 16.2 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 27.0, 35.3, 48.5, 62.3 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 101.7 д ($^1J_{CP}$ 253.3 Гц, CP), 123.3, 132.0, 134.1, 151.7 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.8 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-$\underline{C}$=C-P), 167.7 (C=O)	12.8	464.2
2.38й	1774, 1731, 1620, 1257, 1019, 970	1.28 м (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$), 1.78 м (2H, CH_2), 1.94 м (2H, CH_2), 2.47 м (1H, CH), 3.11 м (2H, CH_2), 3.67 с (3H, OCH_3), 3.94 м (2H, CH_2), 4.08 м (4H, 2OCH2), 4.83 м (2H, CH_2), 7.75 м (2H, аром.), 7.88 м (2H, аром.)	16.2 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 27.5, 34.5, 40.4, 47.9, 51.8, 62.4 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 101.2 д ($^1J_{CP}$ 258.8 Гц, CP), 123.6, 132.0, 134.3, 147.9 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.7 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-$\underline{C}$=C-P), 167.2 (C=O), 174.6 (C=O)	13.0	506.2
2.38к	1774, 1717, 1620, 1234, 1028, 968	1.26 м (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$), 1.78 м (2H, CH_2), 1.94 м (2H, CH_2), 2.48 м (1H, CH), 3.03 т (2H, $^3J_{HH}$ 6.7 Гц, CH_2), 3.08 м (2H, CH_2), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.91 м (2H, CH_2), 3.92-4.03 м (6H, $2OCH_2$, CH_2), 7.72 м (2H, аром.), 7.82 м (2H, аром.)	16.2 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 27.1, 27.6, 35.4, 40.5, 48.1, 51.8, 62.2 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 101.3 д ($^1J_{CP}$ 254.8 Гц, CP), 123.3, 132.0, 134.0, 151.4 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.9 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-$\underline{C}$=C-P), 167.7 (C=O), 174.7 (C=O)	13.3	520.2

Примітки. а) спектри сполук (**2.38а-е,й**) записані в KBr, спектри сполук (**2.38є-ї,к**) – в CH_2Cl_2.

Таблиця 2.30 (див. схему 2.12)

Діетилові естери 2-(ω-аміноалкіл)-5-бензиламіно(діалкіламіно)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (2.39а-к)



2.39

№ Сполуки	n	NR_2	Вихід, %	Знайдено, %				Формула	Розраховано, %			
				C	H	N	P		C	H	N	P
2.39а	1	$NHCH_2Ph$	81	52.99	6.60	12.20	9.22	$C_{15}H_{22}N_3O_4P$	53.09	6.53	12.38	9.13
2.39б	2	$NHCH_2Ph$	70	54.29	6.93	11.78	8.87	$C_{16}H_{24}N_3O_4P$	54.38	6.85	11.89	8.77
2.39в	3	$NHCH_2Ph$	67	55.49	7.24	11.29	8.51	$C_{17}H_{26}N_3O_4P$	55.58	7.13	11.44	8.43
2.39г	4	$NHCH_2Ph$	66	56.59	7.51	10.89	8.26	$C_{18}H_{28}N_3O_4P$	56.68	7.40	11.02	8.12
2.39д	5	$NHCH_2Ph$	66	57.63	7.76	10.47	7.99	$C_{19}H_{30}N_3O_4P$	57.71	7.65	10.63	7.83
2.39е	1	$N(CH_2)_5$	99	49.12	7.71	13.05	9.87	$C_{13}H_{24}N_3O_4P$	49.21	7.62	13.24	9.76
2.39є	2	$N(CH_2)_5$	99	50.64	8.00	12.56	9.43	$C_{14}H_{26}N_3O_4P$	50.75	7.91	12.68	9.35
2.39ж	3	$N(CH_2)_5$	93	52.02	8.25	12.01	9.11	$C_{15}H_{28}N_3O_4P$	52.16	8.17	12.17	8.97
2.39з	4	$N(CH_2)_5$	92	53.39	8.50	11.52	8.76	$C_{16}H_{30}N_3O_4P$	53.47	8.41	11.69	8.62
2.39и	5	$N(CH_2)_5$	96	54.60	8.72	11.08	8.38	$C_{17}H_{32}N_3O_4P$	54.68	8.64	11.25	8.29
2.39і	1	$N(C_2H_4)_2O$	95	45.03	7.02	13.00	9.85	$C_{12}H_{22}N_3O_5P$	45.14	6.94	13.16	9.70
2.39ї	2	$N(C_2H_4)_2O$	95	46.73	7.35	12.43	9.41	$C_{13}H_{24}N_3O_5P$	46.84	7.26	12.61	9.29
2.39й	1	$N(C_2H_4)_2CHCO_2Me$	69	47.93	7.10	11.03	8.38	$C_{15}H_{26}N_3O_6P$	48.00	6.98	11.19	8.25
2.39к	2	$N(C_2H_4)_2CHCO_2Me$	67	49.26	7.36	10.62	8.12	$C_{16}H_{28}N_3O_6P$	49.35	7.25	10.79	7.95

Таблиця 2.31 (див. схему 2.12)

Спектральні дані сполук (2.39)

№ Сполуки	ІЧ спектр (ATR), ν, см$^{-1}$	Спектри ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектри ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
2.39а	2982, 1647, 1591, 1209, 1025, 964 [а)]	1.32 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.65 ш.с (2H, NH$_2$), 3.80 с (2H, CH$_2$), 3.99-4.15 м (4H, 2OCH$_2$), 4.47 д (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, CH$_2$), 6.35 т (1H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, NH), 7.24-7.37 м (5H, C$_6$H$_5$)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 39.3, 47.4, 62.2 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.5 д ($^{1}J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 127.3, 127.6, 128.7, 138.2, 155.3 д ($^{3}J_{CP}$ 20.9 Гц, O-C=N), 163.7 д ($^{2}J_{CP}$ 39.4 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	14.5	338.2 [б)]
2.39б	2926, 1632, 1218, 1019, 959	1.28 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.66 ш.с (2H, NH$_2$), 2.73 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, CH$_2$), 3.00 т (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, CH$_2$), 4.04 м (4H, 2OCH$_2$), 4.43 д (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, CH$_2$), 6.33 т (1H, $^{3}J_{HH}$ 6.5 Гц, NH), 7.20-7.35 м (5H, C$_6$H$_5$)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 32.1, 39.4, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.7 д ($^{1}J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 127.2, 127.5, 128.6, 138.3, 153.5 д ($^{3}J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 163.6 д ($^{2}J_{CP}$ 39.4 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	14.5	354.2
2.39в	2931, 1633, 1589, 1216, 1019, 961	1.30 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.56 ш.с (2H, NH$_2$), 1.80 м (2H, CH$_2$), 2.68 м (4H, 2CH$_2$), 3.96-4.13 м (4H, 2OCH$_2$), 4.44 д (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.3 Гц, CH$_2$), 6.31 т (1H, $^{3}J_{HH}$ 6.3 Гц, NH), 7.23-7.35 м (5H, C$_6$H$_5$)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 25.3, 30.7, 41.3, 47.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.4 д ($^{1}J_{CP}$ 256.3 Гц, CP), 127.2, 127.4, 128.6, 138.3, 154.8 д ($^{3}J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 163.5 д ($^{2}J_{CP}$ 39.4 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	14.5	368.2
2.39г	2931, 1630, 1589, 1220, 1020, 959	1.30 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.45 м (2H, CH$_2$), 1.56 ш.с (2H, NH$_2$), 1.70 м (2H, CH$_2$), 2.63 м (2H, CH$_2$), 2.67 м (2H, CH$_2$), 3.97-4.13 м (4H, 2OCH$_2$), 4.45 д (2H, $^{3}J_{HH}$ 6.3 Гц, CH$_2$), 6.33 т (1H, $^{3}J_{HH}$ 6.3 Гц, NH), 7.23-7.35 м (5H, C$_6$H$_5$)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.2, 27.7, 33.0, 41.7, 47.4, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.4 д ($^{1}J_{CP}$ 256.3 Гц, CP), 127.2, 127.4, 128.6, 138.3, 154.8 д ($^{3}J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 163.5 д ($^{2}J_{CP}$ 39.4 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	14.7	382.2
2.39д	2930, 1632, 1589, 1223, 1021, 960	1.26 м (8H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$, CH$_2$), 1.45 м (2H, CH$_2$), 1.64 м (2H, CH$_2$), 2.57 м (2H, CH$_2$), 2.64 м (2H, CH$_2$), 3.33 ш.с (2H, NH$_2$), 3.91-4.09 м (4H, 2OCH$_2$), 4.40 м (2H, CH$_2$), 6.26 ш.с (1H, NH), 7.18-7.30 м (5H, C$_6$H$_5$)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 26.3, 26.7, 27.8, 33.3, 42.40, 47.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 95.4 д ($^{1}J_{CP}$ 256.3 Гц, CP), 127.3, 127.5, 128.6, 138.4, 155.1 д ($^{3}J_{CP}$ 22.4 Гц, O-C=N), 163.5 д ($^{2}J_{CP}$ 39.4 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	14.8	396.2

Продовження таблиці 2.31 (див. схему 2.12)

2.39е	2926, 1615, 1572, 1222, 1017, 951	1.31 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.62 м (6H, 3CH$_2$), 2.07 ш.с (2H, NH$_2$), 3.46 м (4H, 2CH$_2$), 3.76 с (2H, CH$_2$), 4.10 м (4H, 2OCH$_2$)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 23.9, 25.4, 39.2, 49.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 100.0 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 154.7 д ($^3J_{CP}$ 20.9 Гц, O-C=N), 161.8 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	13.6	318.2
2.39є	2926, 1618, 1572, 1256, 1019, 954	1.30 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.60 м (8H, 3CH$_2$, NH$_2$), 2.71 м (2H, CH$_2$), 3.01 м (2H, CH$_2$), 3.43 м (4H, 2CH$_2$), 4.09 м (4H, 2OCH$_2$)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 23.9, 25.4, 32.0, 39.5, 49.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 100.0 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 152.8 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.8 д ($^2J_{CP}$ 36.0 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	13.6	332.2
2.39ж	2977, 1620, 1572, 1256, 1019, 956	1.30 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.60 м (8H, 3CH$_2$, NH$_2$), 1.79 м (2H, CH$_2$), 2.71 м (2H, CH$_2$), 3.43 м (4H, 2CH$_2$), 4.08 м (4H, 2OCH$_2$)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.0, 25.2, 25.4, 30.8, 41.4, 49.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 99.8 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 154.1 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.8 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	14.5	346.2
2.39з	2934, 1619, 1573, 1258, 1018, 963	1.33 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.50 м (2H, CH$_2$), 1.64 м (8H, 3CH$_2$, NH$_2$), 1.73 м (2H, CH$_2$), 2.62 м (2H, CH$_2$), 2.71 м (2H, CH$_2$), 3.46 м (4H, 2CH$_2$), 4.11 м (4H, 2OCH$_2$)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.0, 24.3, 25.4, 27.7, 33.1, 41.7, 49.6, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 99.8 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 154.4 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.8 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	14.6	360.2
2.39и	2933, 1619, 1571, 1256, 1019, 955	1.30 м (8H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$, CH$_2$), 1.49 м (2H, CH$_2$), 1.61 м (8H, 4CH$_2$), 2.55 м (2H, CH$_2$), 2.71 м (2H, CH$_2$), 3.42 м (4H, 2CH$_2$), 4.08 м (4H, 2OCH$_2$), 4.32 ш.с (2H, NH$_2$)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 24.0, 25.4, 26.4, 26.6, 27.7, 32.1, 41.4, 49.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 99.7 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 154.5 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.7 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	14.7	374.2
2.39і	2975, 1610, 1571, 1263, 1016, 955	1.33 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.71 ш.с (2H, NH$_2$), 3.54 м (2H, CH$_2$), 3.77 м (2H, CH$_2$), 4.12 м (4H, 2OCH$_2$)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 39.2, 48.5, 62.3 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 66.3, 101.5 д ($^1J_{CP}$ 255.8 Гц, CP), 155.5 д ($^3J_{CP}$ 20.9 Гц, O-C=N), 161.4 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P)	13.2	320.0

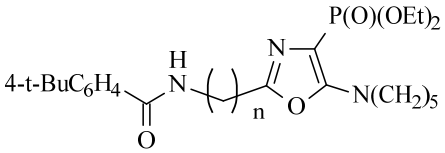
Продовження таблиці 2.31 (див. схему 2.12)

2.39ї	2972, 1615, 1570, 1233, 1017, 948	1.32 м (6H, 2$OCH_2\underline{CH_3}$), 2.79 м (2H, CH_2), 3.08 м (2H, CH_2), 3.29 ш.с (2H, NH_2), 3.51 м (4H, 2CH_2), 3.76 м (4H, 2CH_2), 4.11 м (4H, 2OCH_2)	16.3 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 31.3, 39.1, 48.5, 62.3 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 66.3, 101.0 д ($^1J_{CP}$ 255.8 Гц, CP), 153.4 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.3 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-$\underline{C}$=C-P)	13.3	334.0
2.39й	2953, 1731, 1635, 1255, 1018, 958	1.35 м (6H, 2$OCH_2\underline{CH_3}$), 1.82 м (2H, CH_2), 1.99 м (2H, CH_2), 2.52 м (1H, CH), 3.14 м (2H, CH_2), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.81 с (2H, CH_2), 3.96 ш.с (2H, NH_2), 4.01 м (2H, CH_2), 4.14 м (4H, 2OCH_2)	16.3 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 27.6, 39.3, 40.2, 51.8, 62.2 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 101.0 д ($^1J_{CP}$ 255.8 Гц, CP), 155.3 д ($^3J_{CP}$ 20.9 Гц, O-C=N), 161.4 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-$\underline{C}$=C-P), 174.6 (C=O)	13.7	376.2
2.39к	2949, 1732, 1619, 1568, 1290, 1018, 958	1.32 м (6H, 2$OCH_2\underline{CH_3}$), 1.53 ш.с (2H, NH_2), 1.80 м (2H, CH_2), 1.97 м (2H, CH_2), 2.49 м (1H, CH), 2.74 т (2H, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц, CH_2), 3.04 т (2H, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц, CH_2), 3.11 м (2H, CH_2), 3.68 с (3H, OCH_3), 3.95 м (2H, CH_2), 4.11 м (4H, 2OCH_2)	16.3 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 27.6, 32.0, 39.4, 40.5, 48.1, 51.8, 62.2 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 101.0 д ($^1J_{CP}$ 256.3 Гц, CP), 153.3 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 161.5 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-$\underline{C}$=C-P), 174.7 (C=O)	13.8	390.2

Примітки. а) спектр записаний в KBr; б) $[M-H]^-$.

Таблиця 2.32 (див. схему 2.13)

Діетилові естери 2-[(4-*трет*-бутилбензоїламіно)метил]-5-піперидино-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (2.40а-д)



2.40

№ Сполуки	n	Вихід, %	Знайдено, %				Формула	Розраховано, %			
			C	H	N	P		C	H	N	P
2.40а	1	88	60.23	7.69	8.61	6.61	$C_{24}H_{36}N_3O_5P$	60.36	7.60	8.80	6.49
2.40б	2	92	61.00	7.88	8.37	6.48	$C_{25}H_{38}N_3O_5P$	61.08	7.79	8.55	6.30
2.40в	3	91	61.69	8.09	8.14	6.31	$C_{26}H_{40}N_3O_5P$	61.77	7.97	8.31	6.13
2.40г	4	93	62.33	8.26	7.91	6.12	$C_{27}H_{42}N_3O_5P$	62.41	8.15	8.09	5.96
2.40д	5	95	62.95	8.42	7.69	5.96	$C_{28}H_{44}N_3O_5P$	63.02	8.31	7.87	5.80

Таблиця 2.33 (див. схему 2.13)

Спектральні дані сполук (2.40)

№ Сполуки	ІЧ спектр (ATR), ν, см$^{-1}$	Спектри ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектри ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
2.40а	3288,1615, 1574,1265, 1020, 961	1.30 м (15H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$, C(CH$_3$)$_3$), 1.60 м (6H, 3CH$_2$), 3.46 м (4H, 2CH$_2$), 4.10 м (4H, 2OCH$_2$), 4.60 д (2H, $^3J_{HH}$ 5.2 Гц, <u>CH</u>$_2$NH), 6.78 ш.с (1H, NH), 7.41 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.), 7.71 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 23.9, 25.3, 31.1 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 34.9 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 36.8, 49.4, 62.2 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 100.0 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 125.5, 127.0, 130.9, 150.4 д ($^3J_{CP}$ 21.9 Гц, O-C=N), 155.3, 161.6 д ($^2J_{CP}$ 36.9 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.2 (C=O)	14.1	478.4
2.40б	3309, 1616, 1573, 1259, 1021, 963	1.27 (15H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$, C(CH$_3$)$_3$), 1.56 м (6H, 3CH$_2$), 2.88 м (2H, CH$_2$), 3.41 м (4H, 2CH$_2$), 3.77 м (2H, CH$_2$), 4.05 м (4H, 2OCH$_2$), 7.36 м (3H, NH, аром.), 7.70 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 23.9, 25.3, 27.7, 31.1 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 34.8 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 36.5, 49.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 100.0 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 125.3, 126.8, 131.6, 152.6 д ($^3J_{CP}$ 21.7 Гц, O-C=N), 154.8, 161.7 д ($^2J_{CP}$ 36.5 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.2 (C=O)	14.3	492.2
2.40в	3309, 1618, 1572, 1259, 1021, 961	1.23 (15H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$, C(CH$_3$)$_3$), 1.50 м (6H, 3CH$_2$), 1.95 м (2H, CH$_2$), 2.63 м (2H, CH$_2$), 3.34 м (4H, 2CH$_2$), 3.42 м (2H, CH$_2$), 4.02 м (4H, 2OCH$_2$), 7.25 ш.с (1H, NH), 7.32 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.), 7.70 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 23.8, 25.3, 25.5, 26.4, 31.1 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 34.7 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 39.3, 49.4, 62.0 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 99.8 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 125.2, 126.9, 131.5, 154.0 д ($^3J_{CP}$ 21.7 Гц, O-C=N), 154.6, 161.7 д ($^2J_{CP}$ 36.5 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.4 (C=O)	14.5	506.2

Продовження таблиці 2.33 (див. схему 2.13)

2.40г	3316, 1618, 1572, 1260, 1022, 962	1.27 (15H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$, C(CH$_3$)$_3$), 1.52-1.67 м (8H, 4CH$_2$), 1.73 м (2H, CH$_2$), 2.60 м (2H, CH$_2$), 3.40 м (6H, 3CH$_2$), 4.05 м (4H, 2OCH$_2$), 6.94 ш.с (1H, NH), 7.36 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.), 7.73 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 23.9, 24.0, 25.4, 27.4, 29.0, 29.4, 30.3, 31.1 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 34.8 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 39.3, 49.6, 62.0 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 99.8 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 125.2, 126.9, 131.8, 154.2 д ($^3J_{CP}$ 21.7 Гц, O-C=N), 154.6, 161.8 д ($^2J_{CP}$ 37.0 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.5 (C=O)	14.5	520.4
2.40д	3315, 1619, 1572, 1260, 1023, 960	1.28 (15H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$, C(CH$_3$)$_3$), 1.39 м (2H, CH$_2$), 1.59 м (8H, 4CH$_2$), 1.69 м (2H, CH$_2$), 2.57 м (2H, CH$_2$), 3.40 м (6H, 3CH$_2$), 4.07 м (4H, 2OCH$_2$), 6.60 ш.с (1H, NH), 7.38 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.), 7.70 д (2H, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, аром.)	16.2 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 23.9, 25.4, 26.5, 27.7, 29.3, 31.2 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 34.8 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 39.7, 49.5, 62.1 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 99.7 д ($^1J_{CP}$ 256.8 Гц, CP), 125.3, 126.8, 131.9, 154.4 д ($^3J_{CP}$ 21.7 Гц, O-C=N), 154.6, 161.8 д ($^2J_{CP}$ 37.0 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 167.4 (C=O)	14.6	534.4

Таблиця 2.34 (див. схеми 2.14 та 2.15)

Продукти пептидного синтезу [(*S*)-2.41], [(*S*)-2.45] та пептидоміметики [(*S*,*S*),(*R*,*S*)-2.43], [(*S*,*S*),(*R*,*S*)-2.46]

№ Сполуки	Вихід, %	$[\alpha]_D^{20}$	Знайдено, %				Формула	Розраховано, %			
			C	H	N	P		C	H	N	P
(*S*)-2.41	65	-6.7 (c 1.5 EtOH)	52.60	6.44	10.55	6.06	$C_{23}H_{33}N_4O_8P$	52.67	6.34	10.68	5.91
(*S*,*S*),(*R*,*S*)-2.43	99	-12.1 (c 1.5 EtOH)	50.81	6.66	10.21	5.89	$C_{23}H_{35}N_4O_9P$	50.92	6.50	10.33	5.71
(*S*)-2.45	45	—	52.62	6.49	10.81	4.99	$C_{28}H_{40}N_5O_{10}P$	52.74	6.32	10.98	4.86
(*S*,*S*),(*R*,*S*)-2.46	99	—	51.18	6.57	10.52	4.88	$C_{28}H_{42}N_5O_{11}P$	51.29	6.46	10.68	4.72

Таблиця 2.35 (див. схеми 2.14 та 2.15)

Спектральні дані сполук [(*S*)-2.41], [(*S*)-2.45], [(*R*,*S*),(*S*,*S*)-2.43] та [(*R*,*S*),(*S*,*S*)-2.46]

№ Сполуки	ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$ а)	Спектри ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. б)	Спектри ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. б)	Спектр ЯМР ^{31}P, δ, м.ч. б)	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
2.41	3282, 1718, 1675, 1617, 1574, 1528, 1230, 1018, 962	1.30 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.37 д (3H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, CH<u>CH</u>$_3$), 3.48 м (4H, 2CH$_2$), 3.73 м (4H, 2CH$_2$), 4.08 м (4H, 2O<u>CH</u>$_2$CH$_3$), 4.30 м (1H, <u>CH</u>CH$_3$), 4.40 м (2H, <u>CH</u>$_2$NH), 5.03 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 11.9 Гц, C<u>H</u>$_a$H$_b$OPh), 5.08 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 11.9 Гц, CH$_a$<u>H</u>$_b$OPh), 5.78 ш.с (1H, NH), 7.30 м (6H, NH, аром.)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 18.6 (CH<u>C</u>H$_3$), 36.3, 48.3 (NHCH$_2$), 50.6 (<u>C</u>HCH$_3$), 62.4 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 66.2 (OCH$_2$), 67.0 (O<u>C</u>H$_2$Ph), 101.2 д ($^{1}J_{CP}$ 254.8 Гц, CP), 128.0, 128.2, 128.5, 136.2, 150.9 д ($^{3}J_{CP}$ 21.7 Гц, O-C=N), 156.0 (C=O), 161.3 д ($^{2}J_{CP}$ 37.0 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 172.7 (C=O)	13.0	525.2
2.43	3295,1637, 1518,1238, 1013, 975	1.30 м (6H, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.41 м (3H, CH<u>CH</u>$_3$), 3.42-3.81 м (8H, 4CH$_2$), 3.99-4.22 м (6H, 3CH$_2$), 4.36 м (1H, <u>CH</u>CH$_3$), 5.07 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 11.9 Гц, C<u>H</u>$_a$H$_b$OPh), 5.14 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 11.9 Гц, CH$_a$<u>H</u>$_b$OPh), 5.48 дд (1H, $^{2}J_{HP}$ 17.9 Гц, $^{3}J_{HH}$ 7.8 Гц, CHP), 5.88 ш.с (1H, NH), 7.18 ш.с (1H, NH), 7.38 м (5H, C$_6$H$_5$), 7.64 ш.с (1H, NH)	16.4 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 18.7 (CH<u>C</u>H$_3$), 42.9 (NCH$_2$), 43.1 (NCH$_2$), 46.8 (NCH$_2$), 47.8 д ($^{1}J_{CP}$ 147.5 Гц, CP), 50.5 (<u>C</u>HCH3), 63.8 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 66.5 (OCH$_2$), 67.0 (O<u>C</u>H$_2$Ph), 128.0, 128.2, 128.5, 136.3, 156.1 (C=O), 164.1 (C=O), 168.3 (C=O), 173.0 (C=O)	17.1	543.2
2.45	3423-3305, 1727,1679, 1624, 1580, 1233, 1029, 970	1.31 т (6H, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц, 2OCH$_2$<u>CH</u>$_3$), 1.79 м (2H, CH$_2$), 1.97 м (2H, CH$_2$), 2.09 м (2H, CH$_2$), 2.38 м (1H, CH), 2.51 м (2H, CH$_2$), 3.10 м (2H, CH$_2$), 3.70 с (3H, OCH$_3$), 3.90 м (2H, CH$_2$), 4.08 м (4H, 2O<u>CH</u>$_2$CH$_3$), 4.31 м (1H, CH), 4.41 м (2H, <u>CH</u>$_2$NH), 5.06 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 12.2 Гц, C<u>H</u>$_a$H$_b$OPh), 5.10 д (1H, $^{3}J_{HH}$ 12.2 Гц, CH$_a$<u>H</u>$_b$OPh), 5.89 ш.с (1H, NH), 6.31 ш.с (1H, NH), 7.13 ш.с (1H, NH), 7.38 м (5H, аром.), 7.71 ш.с (1H, NH)	16.3 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$), 27.6 [(<u>C</u>H$_2$)$_2$CHCO$_2$Me], 31.0, 31.2, 36.3 (CH$_2$NH), 40.3 (OCH$_3$), 48.0 (N(CH$_2$)$_2$), 51.8 (<u>C</u>HCO$_2$Me), 62.3 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 67.0 (O<u>C</u>H$_2$Ph), 100.9 д ($^{1}J_{CP}$ 256.2 Гц, CP), 128.0, 128.1, 128.5, 136.3, 151.0 д ($^{3}J_{CP}$ 21.7 Гц, O-C=N), 155.7 (C=O), 161.2 д ($^{2}J_{CP}$ 36.0 Гц, O-<u>C</u>=C-P), 171.9 (C=O), 174.6 (C=O), 175.7 (C=O)	12.8	—

Продовження таблиці 2.35 (див. схеми 2.14 та 2.15)

2.46	3303, 1725, 1682, 1645, 1506, 1250, 1023, 980	1.22 м (6H, 2$OCH_2\underline{CH_3}$), 1.40 м (1H, CH), 1.50 м (1H, CH), 1.73 м (2H, CH_2), 1.89 м (2H, CH_2), 2.14 м (2H, CH_2), 2.65 м (1H, CH), 2.82 м (1H, CH), 3.19 м (1H, CH), 3.36 с (3H, OCH_3), 3.62 м (2H, CH_2), 3.79 м (1H, CH), 3.90 м (1H, CH), 4.05 м (4H, 2$O\underline{CH_2}CH_3$), 4.23 та 4.33 м (1H, CH), 5.05 м (2H, $O\underline{CH_2}Ph$), 5.48 дд (1H, $^2J_{HP}$ 19.5 Гц, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц, CHP), 6.76 ш.с (1H, NH), 7.25 ш.с (1H, NH), 7,28-7.42 м (5H, C_6H_5), 7.47 ш.с (1H, NH), 8.16 ш.с (1H, NH), 8.38 ш.с (1H, NH)	16.7 ($OCH_2\underline{C}H_3$), 21.5, 24.8, 24.9, 25.8, 27.9, 28.2, 28.3, 28.7, 31.4, 32.0, 33.8, 40.7, 41.0, 41.6, 41.9, 42.3, 45.4, 45.9, 47.7 д ($^1J_{CP}$ 147.1 Гц, CP), 48.2, 51.4, 52.0, 54.9, 63.3, 63.6, 65.9, 66.0, 66.9, 128.1, 128.2, 128.3, 137.5, 156.4, 164.2, 169.0, 172.5, 173.4, 174.3, 174.8	18.3	—

Примітки. а) спектри сполук (**2.41**) та (**2.43**) записані на приставці ATR, спектри сполук (**2.45**) та (**2.46**) записані в CH_2Cl_2; б) спектри сполук (**2.41**), (**2.43**) та (**2.45**) записані в $CDCl_3$, спектри сполуки (**2.46**) записані в ДМСО-*d*$_6$.

РОЗДІЛ 3

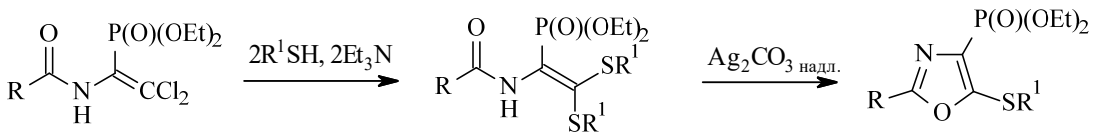
СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-S-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛ-4-ІЛФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ

Серед похідних 5-сульфанілоксазолу знайдено ефективні кардіопрепарати [154], інгібітори гідролаз жирних кислот (FAAN) [155]. Розробка методів синтезу нових 4-фосфорильованих 5-сульфанілоксазолів та наступна їх модифікація є перспективним напрямком для пошуку біологічно активних препаратів.

З літературних джерел відомо два основних підходи до синтезу похідних 5-сульфанілоксазолу. Один з них полягає у взаємодії доступних 1-функціоналізованих 2,2-дихлороєнамідів загальної формули $Cl_2C{=}C(EWG)NHCOR$, де EWG = CN, CO_2Alk, SO_2Ar та ін., з тіолами у присутності триетиламіну та наступною обробкою отриманих продуктів надлишком карбонату срібла [54]. Згідно другого способу ці реагенти обробляли спочатку надлишком гідросульфіду натрію, а потім алкілгалогенідами, що призвело до утворення 5-алкілтіооксазолів [156]. Однак, такі перетворення мало вивчені для 1-фосфорильованих-2,2-дихлороєнамідів (**2.7**). Тому нашим завданням було задіяти в дані реакції діетилові естери 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот з метою отримання 4-фосфорильованих похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу та дослідження деяких хімічних властивостей цих сполук. Виявилось, що кожний з відомих методів має свої переваги та недоліки, тому розглянемо їх більш детально.

Метод з використанням карбонату срібла дозволяє синтезувати 5-арил-сульфанілоксазоли (**3.2**) (схема 3.1). Однак, одним із недоліків цього методу є досить складна взаємодія дихлороєнамідів (**2.7**) з тіолами в лужному середовищі. Разом із цільовими сполуками (**3.1**), які утворюються із середніми виходами (61-71%) (табл. 3.1), було виділено також дисульфіди тіофенолів. Продукти заміщення (**3.1**) – це білі кристалічні речовини або в'язкі безбарвні оливи, які зберігаються тривалий час без змін.

Схема 3.1



2.7 **3.1** (61-71%) **3.2** (78-92%)

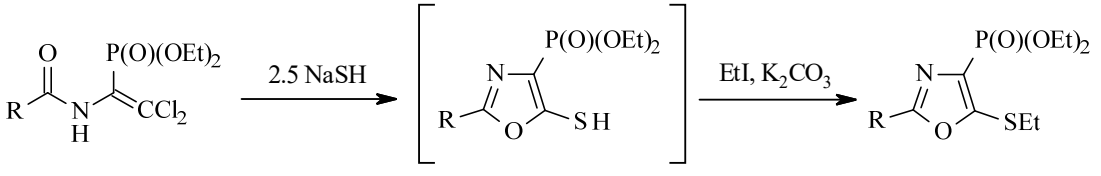
R = Me, Ph, 4-MeC_6H_4; R^1 = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4

Спектри ЯМР ^{1}H сполук (**3.1**) вказують на нееквівалентність фрагментів тіофенолу, оскільки їх сигнали реєструються окремими блоками (табл. 3.2). Сигнали протонів групи NH проявляються у вигляді широкого синглету в області 7.17-8.30 м.ч. В спектрах ЯМР ^{31}P сигнали ядер фосфору знаходяться в області 10.1-11.7 м.ч. В ІЧ спектрах сполук (**3.1**) знайдено інтенсивні вузькі смуги поглинання групи C=O в області 1619-1689 см$^{-1}$, групи P=O при ν 1227-1247 см$^{-1}$, а також групи P-O-C при ν 1014-1090 см$^{-1}$ у вигляді інтенсивної широкої смуги.

При кип'ятінні сполук (**3.1**) в безводному діоксані з надлишком свіжоприготовленого карбонату срібла з хорошими виходами (78-92%) утворюються 4-фосфорильвані оксазоли (**3.2**). Цей процес добре відстежується спектрально. Так, ІЧ спектри сполук (**3.2**), на відміну від своїх попередників (**3.1**), уже не містять смуг полгинання в області 1619-1689 см$^{-1}$ (C=O), а також при ν 3157-3210 см$^{-1}$ (N-H). В спектрах ЯМР ^{31}P сигнали ядер фосфору сполук (**3.2**) знаходяться в області 6.6-8.5 м.ч. У їх ЯМР ^{1}H спектрах реєструються сигнали аліфатичних та ароматичних протонів із відповідними відношеннями інтегральних інтенсивностей.

Другим методом зручніше отримувати похідні 5-алкілсульфанілоксазолу (схема 3.2), оскільки він дає можливість позбутися роботи з алкілмеркаптанами. Так, при обробці дихлороєнамідів (**2.7**) надлишком гідросульфіду натрію утворюються 5-меркаптооксазоли (**3.3**), які без додаткової очистки алкілували етилйодидом в присутності карбонату калію. При цьому сполуки (**3.4**) виділено з виходами 73-79%.

Схема 3.2



2.7 **3.3** **3.4** (73-79%)

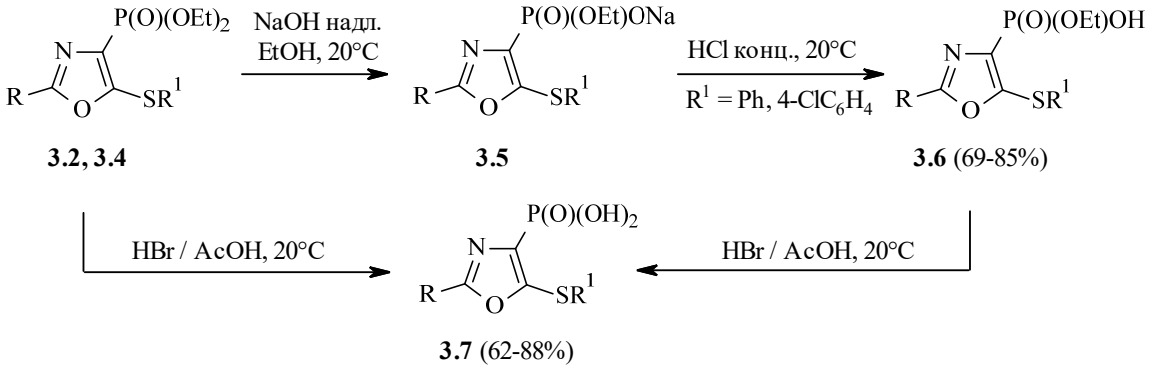
R = Me, 4-MeC$_6$H$_4$

4-Фосфорильовані похідні 5-сульфанілоксазолу (**3.2**) та (**3.4**) – це білі кристалічні речовини або безбарвні оливи без запаху, стійкі при кімнатній температурі протягом тривалого часу.

З метою розширення спектру біологічно активних речовин нами було вивчено гідроліз естерів фосфонових кислот (**3.2**) та (**3.4**) (схема 3.3). Так, при обробці сполук (**3.2**) та (**3.4**) надлишком гідроксиду натрію в етанолі при 20-25°C відбувається омилення однієї етоксигрупи з утворенням натрієвих солей фосфонових кислот (**3.5**). Сполуки (**3.5а,б,г,ж**) були виділені та ідентифіковані за допомогою ЯМР ^{1}H та ^{31}P, а також ІЧ спектрів і

являють собою білі гігроскопічні кристалічні речовини (табл.3.6). В їх спектрах ЯМР ^{31}P сигнали ядер фосфору знаходяться в області -3.1÷2.9 м.ч.

Схема 3.3

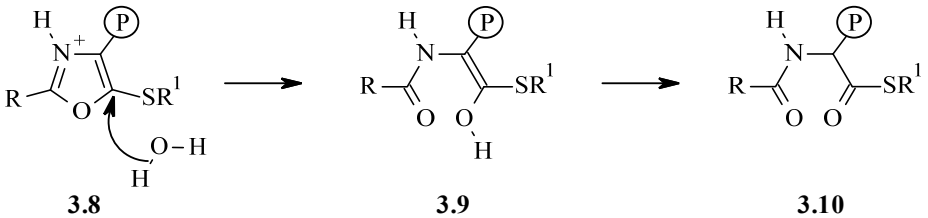


R = Me, Ph, 4-MeC_6H_4; R^1 = Et, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4

При підкисленні водних розчинів солей (**3.5а,в-є,з**) концентрованою соляною кислотою були виділені відповідні монозаміщені фосфонові кислоти (**3.6**), подібно для 5-амінооксазолів (див. перетворення на схемі 2.7). В спектрах ЯМР ^{31}P цих сполук сигнали ядер фосфору реєструються в області 1.6-4.9 м.ч. В їх спектрах ЯМР ^{1}H присутні сигнали ароматичних та аліфатичних протонів з відповідними співвідношеннями інтегральних інтенсивностей.

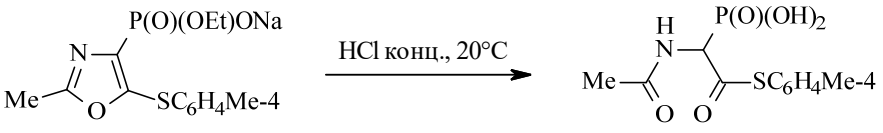
Слід відмітити, що сполуки (**3.6а,в-є,з**) утворюються із середніми виходами (63-85%). Одними з мінорних продуктів є тіопохідні фосфоногліцину, що було зафіксовано за допомогою хромато-мас-спектрів реакційних сумішей. Даний процес передбачає протонування оксазольного кільця (**3.8**), розкриття циклу (**3.8**)→(**3.9**) та прототропію (**3.9**)→(**3.10**) (схема 3.4).

Схема 3.4



У випадку підкислення сполуки (**3.5б**, R = Me, R^1 = 4-MeC_6H_4) було виділено єдиний продукт з виходом 56% – заміщений фосфоногліцин (**3.11**) (схема 3.5). Варто зазначити, що подібне нефосфорильоване угруповання міститься в багатьох біологічно активних речовинах.

Схема 3.5



3.5б **3.11**

Сполуку (**3.6б**) не було зафіксовано навіть у слідових кількостях. Подібним чином відбувається гідроліз солі (**3.5ж**, R = Me, R^1 = Et) – без проміжного виділення кислоти (**3.6ж**) та з розкриттям оксазольного кільця. Однак, кислоту (**3.10ж**) виділити не вдалось через її подальшу деструкцію. Таку екстремальну поведінку сполук (**3.6б,ж**) при підкисленні можна пояснити впливом електронодонорної метильної групи в положенні 2, а також електронодонорної 4-метилфенілсульфанільної або етилсульфанільної групи в положенні 5 оксазольного циклу, що сприяє легкому його протонуванню та розщепленню. Крім того, тут відбувається також гідроліз етоксифосфорильної групи до фосфонової кислоти. Подібна картина спостерігається у 5-аміноаналогах (див. схему 2.9). При підкисленні натрієвої солі (**2.20а**, R = Me) відповідна кислота також не була виділена через її нестабільність та деструкцію.

В спектрі ЯМР ^{1}H фосфонової кислоти (**3.11**) присутній характерний однопротонний сигнал для групи NCHP при δ 4.87 м.ч. у вигляді дублета дублетів ($^2J_{HP}$ 22.5 Гц, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц). У спектрі ЯМР ^{31}P спостерігається сигнал ядер фосфору також у вигляді дублета дублетів при δ 9.49 м.ч. ($^2J_{HP}$ 22.5 Гц, $^3J_{HP}$ 6.0 Гц). В ІЧ спектрах коливання зв'язку N-H проявляються у вигляді вузької смуги при ν 3309 см$^{-1}$, коливання групи C=O у вигляді подвійної смуги при ν 1678 см$^{-1}$ та P=O при ν 1212 см$^{-1}$ у вигляді смуги середньої інтенсивності.

Для однозначного доведення будови сполуки (**3.11**) було використано комплексний ЯМР аналіз (NOESY, COSY, HSQC, HMBC). Результати віднесення сигналів ^{1}H та ^{13}C представлено на рис. 3.1, а повний перелік знайдених кореляцій в табл. 3.4. На основі кореляцій NOESY 2.34 м.ч. C<u>H</u>$_3$C$_6$H$_4$ ↔ 7.27 м.ч. 3,5-<u>H</u>(C$_6$H$_4$), HMBC 7.27 м.ч. 3,5-<u>H</u>(C$_6$H$_4$) → 124.60 м.ч. 1-<u>C</u>(C$_6$H$_4$), 7.24 м.ч. 2,6-<u>H</u>(C$_6$H$_4$) → 139.64 м.ч. 4-<u>C</u>(C$_6$H$_4$) можна віднести усі сигнали фрагмента молекули 4-CH$_3$C$_6$H$_4$S. Сигнали NOESY 2.00 м.ч. C<u>H</u>$_3$C(O) ↔ 8.80 м.ч. N<u>H</u>, HMBC 2.00 м.ч. C<u>H</u>$_3$C(O) → 170.66 м.ч. CH$_3$<u>C</u>(O), 8.80 м.ч. N<u>H</u> → 170.66 м.ч. CH$_3$<u>C</u>(O) підтверджують фрагмент CH$_3$C(O)NH. У фрагменті NHCH(P(O)(OH)$_2$)C(O)S легко віднести сигнали ^{1}H та ^{13}C, які мають розщеплення на атомі фосфору. Крос-піки двовимірних експериментів NOESY 8.80 м.ч. N<u>H</u> ↔ 4,87 м.ч. C<u>H</u>(P(O)(OH)$_2$), HMBC 8.80 м.ч. N<u>H</u> → 194.71 м.ч. <u>C</u>(O)S доповнюють інформацію щодо хімічних зсувів цього

фрагменту в сполуці (**3.11**). Зроблені віднесення на основі спектрів ЯМР ^{1}H, ^{13}C та ^{31}P, а також J_{HP} та J_{CP} повністю підтверджують структуру кислоти (**3.11**).

Для проведення повного гідролізу діетоксифосфорильної групи найзручнішим реагентом у нашому випадку є насичений розчин бромоводню у безводній оцтовій кислоті [157] [також див. перетворення (**2.31**)→(**2.32**) на схемі 2.11]. Кислотний гідроліз естерів (**3.2**) та (**3.4**), а також напівестерів (**3.6а,в-є,з**) проводили при кімнатній температурі протягом 24 год. При цьому відповідні фосфонові кислоти (**3.7а,в-є,з**) отримуються з хорошими виходами (62-88%). Однак, сполуку (**3.7з**) не вдалось виділити в аналітично чистому вигляді. Кислоти (**3.7а,в-є,з**) – білі кристалічні речовини, які зберігаються тривалий час без змін. В спектрах ЯМР ^{31}P сигнали ядер фосфору знаходяться в області 0.5-3.2 м.ч.

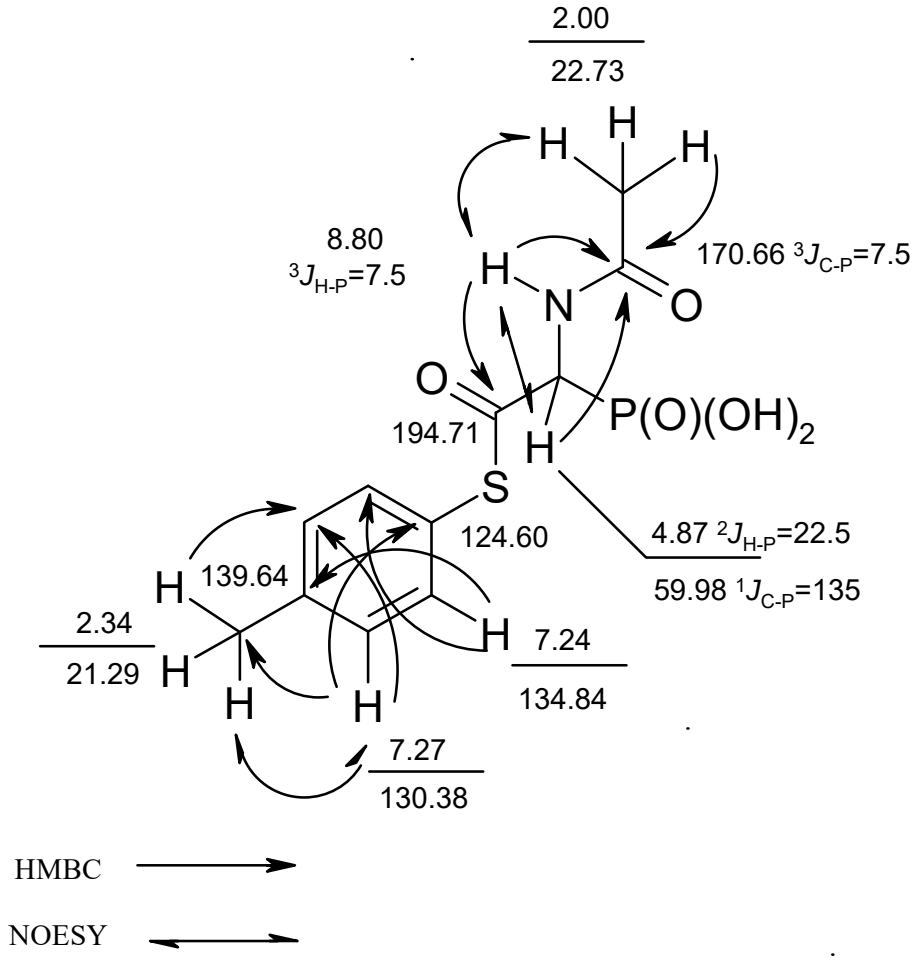
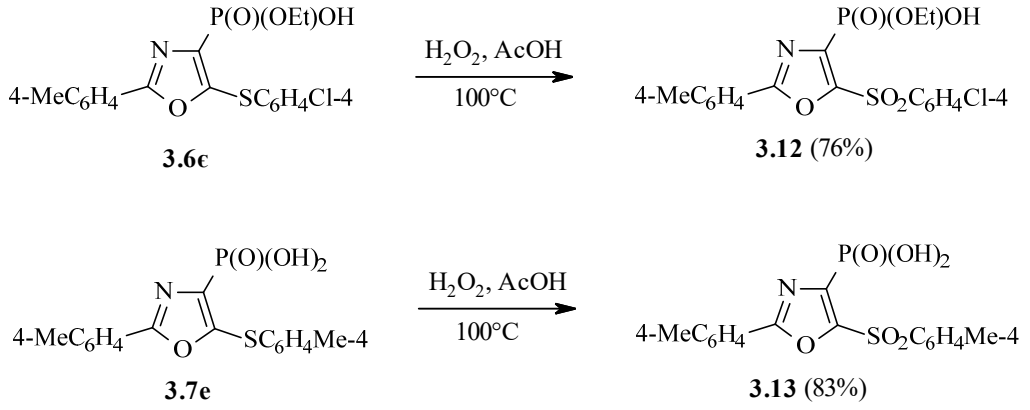


Рис. 3.1. Основні кореляції (показані стрілками) і віднесення сигналів з хімічним зсувом (м.ч.) в спектрах ЯМР 1H та 13C сполуки (**3.11**)

Більша стійкість оксазольного ядра до кислотного гідролізу у 5-сульфанілзаміщених 4-фосфорильованих оксазолах (**3.6є**) та (**3.7е**) порівняно з 5-аміноаналогами дала можливість провести подальшу модифікацію. Так, окисленням атома сірки пероксидом водню в оцтовій кислоті при 100ºC на прикладі оксазолів (**3.6є**) та

(**3.7е**) отримано сульфонільні похідні (**3.12**) та (**3.13**) (схема 3.6). При цьому оксазольний цикл в продуктах реакції також зберігається.

Схема 3.6



Таким чином, в ході проведеної роботи вивчені різні підходи до отримання діетилових естерів 2-метил(арил)-5-етил(арил)сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот. Також вивчено їх лужний та кислотний гідроліз, який призводить до утворення похідних 5-сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот, або їх моноетилових естерів. Показано можливість розщеплення 4-фосфорильованих 5-сульфаніл-1,3-оксазолів при дії кислотних реагентів, що призводить до утворення тіопохідних фосфоногліцину.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук записували на спектрометрі Vertex 70 в KBr або дихлорометані. Температури топлення визначали на приладі Fisher Johns. Елементинй аналіз проведено в аналітичній лабораторії ІБОНХ НАНУ. Спектри ЯМР синтезованих речовин отримано на приладі Bruker AVANCE DRX-500: ^{1}H (500 МГц), ^{31}P (202 МГц), ^{13}C (125 МГц) в розчині ДМСО-d_6, $CDCl_3$ або в D_2O, хімічні зсуви наведено відносно ТМС (внутрішній стандарт), або 85% фосфорної кислоти (зовнішній стандарт) для спектрів ЯМР ^{31}P. Хромато-мас-спектри (LC/MS) були записані при використанні рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматоргафі Agilent 1100 Series обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL зі швидким перемиканням режимів іонізації позитивний/негативний. Параметри хромато-мас аналізу: колонка – Zorbax SB-C18 1.8 мкм 4.6x15мм (PN 821975-932); розчинники А – ацетонітрил-вода (95:5), 0.1% трифторооцтової кислоти, Б – 0.1% водна трифторооцтова кислота; поток елюента – 3 мл/хв; об’єм вприскування – 1 мкл; УФ детектори – 215, 254, 265 нм; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування –

m/z 80-1000. Контроль за прохожденням реакції здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах Silica gel 60 F_{254} (Merc).

Константи, виходи і дані елементного аналізу нових сполук наведено в таблицях 3.1-3.10.

Діетилові естери 1-ациламіно-2,2-біс(арилсульфаніл)етенілфосфонових кислот (**3.1а-є;** таблиці 3.1 та 3.2). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**2.7а-в**) в 50 мл безводного ацетонітрилу додали 0.022 моль відповідного тіофенолу та 0.025 моль триетиламіну, суміш витримали 8 год при 20-25°С. Осад фільтрували, фільтрат упарили при пониженому тиску досуха. У випадку сполук (**3.1б,г-є**) залишок промивали водою, сушили, очищали перекристалізацією. У випадку сполук (**3.1а,в**) залишок обробляли 30 мл води, екстрагували хлороформом (3х25 мл), об'єднані органічні екстракти сушили над хлоридом кальцію, очищали колоночною хроматографією (елюент – дихлорометан-метанол, 95:5). Сполука (**3.1а**) через 2 тижні кристалізується.

Діетилові естери 2-метил(арил)-5-арилсульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**3.2а-є;** таблиці 3.3 та 3.4). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**3.1а-є**) в 50 мл безводного діоксану додали 0.04 моль свіжоприготовленого карбонату срібла. Суспензію кип'ятили при перемішуванні 8 год, осад фільтрували, фільтрат упарили при пониженому тиску досуха та очищали кристалізацією. Сполуки (**3.2а-в**) переосаджували із петролейного етеру.

Діетилові естери 2-метил(4-метилфеніл)-5-меркапто-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот [**3.3а,б; R = Me (а), 4-MeC_6H_4 (б)**]. До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**2.7а,в**) в 40 мл абсолютного метанолу в атмосфері аргону додали 0.025 моль гідросульфіду натрію. Розчин перемішували 48 год при 20-25°С, осад фільтрували, фільтрат упарили при пониженому тиску досуха. До залишку додали 30 мл води, екстрагували діетиловим етером (3х25 мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, розчинник видаляли у вакуумі та сполуки (**3.3а,б**) без додаткової очистки швидко використовували для подальших перетворень.

Діетилові естери 2-метил(4-метилфеніл)-5-етилсульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**3.4а,б;** таблиці 3.3 та 3.4). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**3.3а,б**) в 30 мл безводного тетрагідрофурану в атмосфері аргону додали 2.76 г (0.02 моль) безводного карбонату калію та 2.34 г (0.015 моль) етилйодиду. Суміш перемішували 24 год при 20-25°С, осад фільтрували, фільтрат упарили при пониженому тиску досуха. Утворені сполуки (**3.4а,б**) очищали за допомогою колоночної хроматографії (елюент – дихлорометан-метанол, 95:5).

Мононатрієві солі етилових естерів 2-метил(арил)-5-етил(арил)сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**3.5а-з**; таблиця 3.5). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**3.2а-є**), (**3.4а,б**) в 30 мл етанолу додали розчин 1.20 г (0.03 моль) гідроксиду натрію в 50 мл етанолу. Суміш перемішували 8 год при 20-25°С, упарили при пониженому тиску і температурі не вище 35°С досуха та використовували для подальших перетворень без додаткової обробки.

Моноетилові естери 2-метил(арил)-5-етил(арил)сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**3.6а,в-є,з;** таблиці 3.6 та 3.7). До розчину 0.01 моль однієї зі сполук (**3.5а,в-є,з**) в 15 мл води додали конц. соляну кислоту до pH ~1-2, суміш витримали 12 год при 20-25°С, осад фільтрували, сушили та очищали перекристалізацією.

2-Метил(арил)-5-етил(арил)сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти (**3.7а,в-є,з;** таблиці 3.8 та 3.9). *Метод А.* Розчин 0.01 моль однієї зі сполук (**3.2а-є**) чи (**3.4б**) в 15 мл безводної оцтової кислоти, насиченої бромоводнем, витримали 24 год при 20-25°С, упарили при пониженому тиску досуха, залишок розтирали у воді, осад фільтрували, сушили, отримували аналітично чисті продукти.

Метод Б. Розчин однієї зі сполук (**3.6а,в-є,з**) в 15 мл безводної оцтової кислоти, насиченої бромоводнем, витримали 24 год при 20-25°С, упарили при пониженому тиску досуха, залишок розтирали у воді, осад фільтрували, сушили, отримували аналітично чисті продукти.

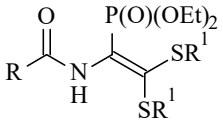
Змішана проба двох зразків сполук (**3.7а,в-є,з**), отриманих методами *А* та *Б*, не давала депресії температури топлення. Спектри ІЧ, ЯМР ^{1}H та ^{31}P кислот (**3.7а,в-є,з**), отриманих методами *А* та *Б*, ідентичні.

{1-Ацетамідо-2[(4-метилфеніл)сульфаніл]-2-оксоетил}фосфонова кислота (**3.11;** таблиці 3.8 та 3.9). До розчину 0.01 моль мононатрієвої солі (**3.5б**) в 10 мл води додали конц. соляну кислоту до pH ~1-2. Суміш витримали 24 год при 5-10°С, осад фільтрували, сушили, суспендували в 10 мл дихлорометану, кип'ятили 2 хв, охолодили, осад фільтрували, сушили при пониженому тиску та аналізували без додаткової очистки.

Моноетиловий естер 2-(4-метилфеніл)-5-(4-хлорофенілсульфоніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (**3.12**; таблиці 3.8 та 3.9) та **2-(4-метилфеніл)-5-(4-метилфеніл-сульфоніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонова кислота** (**3.13**; таблиці 3.8 та 3.9). До розчину 0.01 моль сполуки (**3.6є**) або кислоти (**3.7е**) в 15 мл безводної оцтової кислоти, нагрітого до 90-100°С, при перемішуванні додали по краплях 3.5 мл 35% водного розчину пероксиду водню, суміш кип'ятили 2 год, упарили при пониженому тиску досуха, залишок розтирали у воді, осад фільтрували, перекристалізовували з етанолу.

Таблиця 3.1 (див. схему 3.1)

Діетилові естери 1-ациламіно-2,2-біс(арилтіо)етенілфосфонових кислот (3.1а-є)



№ Сполуки	R	R[1]	Вихід, %	Т. пл., °С	Розчинник для очистки	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
						N	P	S		N	P	S
3.1а	Me	Ph	71	52-53	— [а)]	3.01	7.18	7.19	$C_{20}H_{24}NO_4PS_2$	3.20	7.08	14.66
3.1б	Me	4-MeC_6H_4	69	123-125	Ацетонітрил	2.89	6.78	6.81	$C_{22}H_{28}NO_4PS_2$	3.01	6.65	13.78
3.1в	Me	4-ClC_6H_4	64	Олива	— [а)]	2.67	6.23	6.28	$C_{20}H_{22}Cl_2NO_4PS_2$ [б)]	2.77	6.12	12.66
3.1г	Ph	4-MeC_6H_4	70	141-143	Ацетонітрил	2.49	5.99	5.95	$C_{27}H_{30}NO_4PS_2$	2.65	5.87	12.15
3.1д	Ph	4-ClC_6H_4	61	174-175 [в)]	Ацетонітрил	2.21	5.43	5.48	$C_{26}H_{26}Cl_2NO_4PS_2$ [б)]	2.40	5.32	11.01
3.1е	4-MeC_6H_4	4-MeC_6H_4	69	134-135	Ацетонітрил	2.48	5.86	5.89	$C_{28}H_{32}NO_4PS_2$	2.59	5.72	11.84
3.1є	4-MeC_6H_4	4-ClC_6H_4	64	173-174	Ацетонітрил	2.29	5.32	5.31	$C_{27}H_{28}Cl_2NO_4PS_2$ [б)]	2.35	5.19	10.75

Примітки. а) очищено за допомогою колоночної хроматографії; б) вміст Cl, % знайдено/обчислено: (**3.1в**) – 14.16/14.00; (**3.1д**) – 12.65/12.47; (**3.1є**) – 12.35/12.17; в) відповідає літературним даним [54].

Таблиця 3.2 (див. схему 3.1)

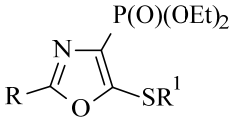
Спектральні дані сполук (3.1а-є)

№ Сполуки	ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$ а)	Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
3.1а	1233 (P=O), 1119 (P-O-C), 962 (P-O-C-C)	1.32 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.13 с (3H, CH_3), 4.19 м (4H, $2OCH_2$), 7.06-7.53 м (11H, $2C_6H_5$, NH)	11.8	438
3.1б	3157 (N-H), 1619 (C=O), 1227 (P=O), 1017 (P-O-C), 976 (P-O-C-C)	1.33 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.09 с (3H, CH_3), 2.32 с (6H, CH_3), 4.20 м (4H, $2OCH_2$), 6.94-7.03 м (8H, $2C_6H_4$), 7.17 ш.с (1H, NH)	10.6	466
3.1в	3208 (N-H), 1689 (C=O), 1247 (P=O), 1014 (P-O-C), 975 (P-O-C-C)	1.33 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.09 с (3H, CH_3), 4.21 м (4H, OCH_2), 7.02-7.21 м (8H, $2C_6H_4$), 8.30 ш.с (1H, NH)	10.1	507
3.1г	3210 (N-H), 1661 (C=O), 1228 (P=O), 1025 (P-O-C), 960 (P-O-C-C)	1.33 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.30 с (3H, CH_3), 2.33 с (3H, CH_3), 4.22 м (4H, $2OCH_2$), 6.96-7.84 м (13H, C_6H_5, $2C_6H_4$), 7.91 ш.с (1H, NH)	11.2	528
3.1д	3188 (N-H), 1664 (C=O), 1237 (P=O), 1027 (P-O-C), 963 (P-O-C-C)	1.33 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 4.21 м (4H, $2OCH_2$), 7.03-7.88 м (13H, C_6H_5, $2C_6H_4$), 7.97 ш.с (1H, NH)	10.5	569
3.1е	3190 (N-H), 1655 (C=O), 1234 (P=O), 1090 (P-O-C), 1025 (P-O-C-C)	1.32 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.30 с (3H, CH_3), 2.33 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 4.18 м (4H, $2OCH_2$), 6.96-7.79 м (12H, $3C_6H_4$), 7.86 ш.с (1H, NH)	10.8	542
3.1є	3185 (N-H), 1659 (C=O), 1238 (P=O), 1232 (P-O-C), 973 (P-O-C-C)	1.31 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.42 с (3H, CH_3), 4.20 м (4H, $2OCH_2$), 7.03-7.77 м (12H, $3C_6H_4$), 7.98 с (1H, NH)	10.6	583

Примітка. а) ІЧ спектри сполук (**3.1а,б,г-є**) записано в KBr, а сполука (**3.1в**) – в дихлорометані.

Таблиця 3.3 (див. схеми 3.1 та 3.2)

Діетилові естери 2-метил(арил)-5-етил(арил)сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (3.2а-є) та (3.4а,б)



№ Сполуки	R	R^1	Вихід, %	Т. пл., °C	Розчинник для очистки	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
						N	P	S		N	P	S
3.2а	Me	Ph	83	Олива	— [а)]	4.11	9.58	9.58	$C_{14}H_{18}NO_4PS$	4.28	9.46	9.80
3.2б	Me	$4\text{-}MeC_6H_4$	78	Олива	Петр. етер (т.к.70-100°C)	3.98	9.26	9.19	$C_{15}H_{20}NO_4PS$	4.10	9.07	9.39
3.2в	Me	$4\text{-}ClC_6H_4$	91	Олива	Петр. етер (т.к.60-95°C)	3.67	8.67	8.73	$C_{14}H_{17}ClNO_4PS$ [б)]	3.87	8.56	8.86
3.2г	Ph	$4\text{-}MeC_6H_4$	78	46-48	Петр. етер (т.к.70-100°C)	3.36	7.86	7.81	$C_{20}H_{22}NO_4PS$	3.47	7.68	7.95
3.2д	Ph	$4\text{-}ClC_6H_4$	85	52-54 [в)]	Петр. етер (т.к.70-100°C)	3.19	7.49	7.48	$C_{19}H_{19}ClNO_4PS$ [б)]	3.30	7.31	7.57
3.2е	$4\text{-}MeC_6H_4$	$4\text{-}MeC_6H_4$	79	55-56	Петр. етер (т.к.70-100°C)	3.28	7.51	7.59	$C_{21}H_{24}NO_4PS$	3.36	7.42	7.68
3.2є	$4\text{-}MeC_6H_4$	$4\text{-}ClC_6H_4$	92	83-84	Петр. етер (т.к.70-100°C)	3.01	7.24	7.15	$C_{20}H_{21}ClNO_4PS$ [б)]	3.20	7.07	7.32
3.4а	Me	Et	79	Олива	— [а)]	4.89	11.23	11.26	$C_{10}H_{18}NO_4PS$	5.02	11.09	11.48
3.4б	$4\text{-}MeC_6H_4$	Et	73	Олива	— [а)]	3.79	8.88	8.89	$C_{16}H_{22}NO_4PS$	3.94	8.72	9.02

Примітки. а) очищено за допомогою колоночної хроматографії; б) вміст Cl, % знайдено/обчислено: (**3.2в**) – 9.97/9.80; (**3.2д**) – 8.55/8.36; (**3.2є**) – 8.28/8.10; в) відповідає літературним даним [54].

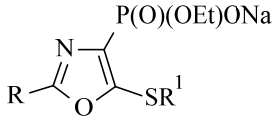
Таблиця 3.4 (див. схеми 3.1 та 3.2)

Спектральні дані сполук (3.2а-є) та (3.4а,б)

№ Сполуки	ІЧ спектр (CH_2Cl_2), ν, $см^{-1}$	Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
3.2а	1261 (P=O), 1021 (P-O-C), 969 (P-O-C-C)	1.31 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.41 с (3H, CH_3), 4.16 м (4H, $2O\underline{CH}_2$), 7.26-7.40 м (5H, C_6H_5)	8.2	328
3.2б	1245 (P=O), 1024 (P-O-C), 976 (P-O-C-C)	1.35 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.33 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, CH_3), 4.21 м (4H, $2OCH_2$), 7.13-7.37 м (4H, C_6H_4)	8.4	342
3.2в	1269 (P=O), 1020 (P-O-C), 971 (P-O-C-C)	1.03 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.14 с (3H, CH_3), 3.90 м (4H, $2OCH_2$), 6.98-7.08 м (4H, C_6H_4)	6.7	362
3.2г	1222 (P=O), 1014 (P-O-C), 967 (P-O-C-C)	1.41 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.38 с (3H, CH_3), 4.28 м (4H, $2OCH_2$), 7.13-7.98 м (9H, C_6H_5, C_6H_4)	7.2	404
3.2д	1271 (P=O), 1028 (P-O-C), 974 (P-O-C-C)	1.38 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 3.27 м (4H, $2OCH_2$), 6.31-7.16 м (9H, C_6H_5, C_6H_4)	6.6	424
3.2е	1298 (P=O), 1021 (P-O-C), 977 (P-O-C-C)	1.39 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.35 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 4.28 м (4H, $2O\underline{CH}_2$), 7.15-7.89 м (8H, 2 C_6H_4)	8.5	418
3.2є	1298 (P=O), 1017 (P-O-C), 977 (P-O-C-C)	1.38 т (6H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.40 с (3H, CH_3), 4.26 м (4H, $2OCH_2$), 7.25, 7.31, 7.44, 7.90 м (8H, $2C_6H_4$)	7.8	438
3.4а	—	1.33 м (9H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $SCH_2\underline{CH}_3$), 2.47 с (3H, CH_3), 2.98 к (2H, SCH_2, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 4.17 м (4H, $2OCH_2$)	8.3	280
3.4б	—	1.37 м (9H, $2OCH_2\underline{CH}_3$, $SCH_2\underline{CH}_3$), 2.39 с (3H, CH_3), 3.09 к (2H, SCH_2, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 4.22 м (4H, $2OCH_2$), 7.24-7.91 м (4H, C_6H_4)	9.2	358

Таблиця 3.5 (див. схему 3.3)

Спектральні дані сполук (3.5а,б,г,ж)

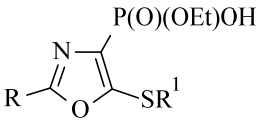


№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. [a)]	Спектр ЯМР ^{31}P, δ, м.ч. [a)]
3.5а	1247 (P=O)	1.08 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.34 с (3H, CH_3), 3.77 м (2H, OCH_2), 7.30 м (5H, C_6H_5)	2.3
3.5б	1231 (P=O)	1.07 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.20 с (3H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 3.76 м (2H, OCH_2), 7.12-7.22 м (4H, C_6H_4)	2.9
3.5г	—	1.05 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.26 с (3H, CH_3), 3.76 м (2H, OCH_2), 7.15, 7.32, 7.51, 7.92 м (9H, C_6H_5, C_6H_4)	-3.1
3.5ж	—	1.16 м (6H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $SCH_2\underline{CH_3}$), 2.34 с (3H, CH_3), 2.84 к (2H, SCH_2, $^{3}J_{HH}$ 7.2 Гц), 3.78 м (2H, OCH_2)	1.8

Примітка. а) спектри сполук (**3.5а,б,ж**) записано в D_2O, а сполука (**3.5г**) – у ДМСО-*d*$_6$.

Таблиця 3.6 (див. схему 3.3)

Моноетилові естери 2-метил(арил)-5-етил(арил)сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (3.6а,в-є,з)



№ Сполуки	R	R[1]	Вихід, %	Т. пл., °C	Розчинник для очистки	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
						N	P	S		N	P	S
3.6а	Me	Ph	63	131-132	H_2O-EtOH	4.52	10.51	10.50	$C_{12}H_{14}NO_4PS$	4.68	10.35	10.71
3.6в	Me	4-ClC_6H_4	71	158-160	H_2O-EtOH	4.01	9.40	9.42	$C_{12}H_{13}ClNO_4PS$ [a)]	4.20	9.28	9.61
3.6г	Ph	4-MeC_6H_4	69	125-126	H_2O-EtOH	3.67	8.50	8.39	$C_{18}H_{18}NO_4PS$	3.73	8.25	8.54
3.6д	Ph	4-ClC_6H_4	77	167-168	EtOH	3.41	7.99	7.99	$C_{17}H_{15}ClNO_4PS$ [a)]	3.54	7.83	8.10
3.6е	4-MeC_6H_4	4-MeC_6H_4	85	133-134	EtOH	3.49	8.11	8.13	$C_{19}H_{20}NO_4PS$	3.60	7.95	8.23
3.6є	4-MeC_6H_4	4-ClC_6H_4	73	178-179	EtOH	3.34	7.73	7.73	$C_{18}H_{17}ClNO_4PS$ [a)]	3.42	7.56	7.82
3.6з	4-MeC_6H_4	Et	76	120-121	H_2O-EtOH	4.04	9.61	9.61	$C_{14}H_{18}NO_4PS$	4.28	9.46	9.80

Примітка. а) вміст Cl, % знайдено/обчислено: (**3.6в**) – 10.80/10.62; (**3.6д**) – 9.13/8.96; (**3.6є**) – 8.78/8.65.

Таблиця 3.7 (див. схему 3.3)

Спектральні дані сполук (3.6а,в-є,з)

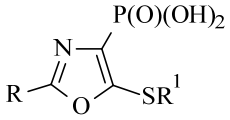
№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
3.6а	1256 (P=O), 1020 (P-O-C), 960 (P-O-C-C)	1.14 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.41 с (3H, CH_3), 3.89 м (2H, OCH_2), 7.34 м (5H, C_6H_5)	3.0	300
3.6в	1285 (P=O), 1013 (P-O-C), 948 (P-O-C-C)	1.35 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.46 с (3H, CH_3), 4.21 м (2H, OCH_2), 7.27-7.39 м (4H, C_6H_4)	1.6	334
3.6г	1249 (P=O), 1019 (P-O-C), 957 (P-O-C-C)	1.21 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.28 с (3H, CH_3), 4.00 м (2H, OCH_2), 7.21-7.90 м (9H, C_6H_5, C_6H_4)	2.2	376
3.6д	1242 (P=O), 1037 (P-O-C), 963 (P-O-C-C)	1.21 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 4.01 м (2H, OCH_2), 7.46-7.93 м (9H, C_6H_5, C_6H_4)	2.4	396
3.6е	1241 (P=O), 1037 (P-O-C), 956 (P-O-C-C)	1.22 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.28 с (3H, CH_3), 2.36 с (3H, CH_3), 4.01 м (2H, OCH_2), 7.22-7.80 м (8H, $2C_6H_4$)	2.9	390
3.6є	1241 (P=O), 1040 (P-O-C), 960 (P-O-C-C)	1.21 т (3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.37 с (3H, CH_3), 4.02 м (2H, OCH_2), 7.35-7.82 м (8H, $2C_6H_4$)	2.4	410
3.6з	—	1.24, 1.30 м (6H, $SCH_2\underline{CH_3}$, $OCH_2\underline{CH_3}$), 2.39 с (3H, CH_3), 3.11 м (2H, SCH_2), 4.00 м (2H, OCH_2), 7.38-7.88 м (4H, C_6H_4)	4.9	328

Таблиця 3.8 (див. схеми 3.3, 3.5 та 3.6)

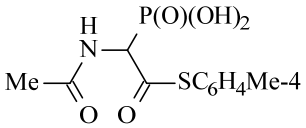
Похідні заміщених 5-сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (3.7а-є,з)

{1-Ацетамідо-2[(4-метилфеніл)сульфаніл]-2-оксоетил}фосфонова кислота (3.11)

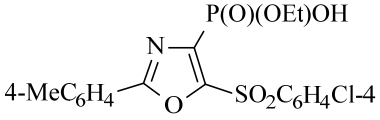
Похідні заміщених 5-сульфоніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (3.12), (3.13)



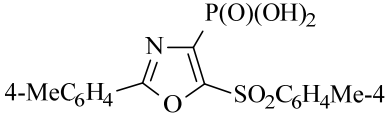
3.7



3.11



3.12



3.13

№ Сполуки	R	R[1]	Вихід, %	Т. пл., °C	Розчинник для очистки	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
						N	P	S		N	P	S
3.7а	Me	Ph	76 [а)]	179-181	H_2O-EtOH	5.01	11.59	11.58	$C_{10}H_{10}NO_4PS$	5.16	11.42	11.82
3.7б	Me	4-MeC_6H_4	85 [а)]	188-189	H_2O-EtOH	4.79	10.01	10.98	$C_{11}H_{12}NO_4PS$	4.91	10.86	11.24
3.7в	Me	4-ClC_6H_4	88 [а)]	189-190	H_2O-EtOH	4.46	10.30	10.30	$C_{10}H_9ClNO_4PS$ [б)]	4.58	10.13	10.49
3.7г	Ph	4-MeC_6H_4	85 [а)]	164-168	EtOH	3.89	9.07	9.08	$C_{16}H_{14}NO_4PS$	4.03	8.92	9.23
3.7д	Ph	4-ClC_6H_4	79 [а)]	204-205	EtOH	3.42	7.98	7.98	$C_{17}H_{15}ClNO_4PS$ [б)]	3.54	7.83	8.10
3.7е	4-MeC_6H_4	4-MeC_6H_4	82 [а)]	195-196	EtOH	3.69	8.72	8.73	$C_{17}H_{16}NO_4PS$	3.88	8.57	8.87
3.7є	4-MeC_6H_4	4-ClC_6H_4	84 [а)]	209-210	EtOH	3.58	8.28	8.29	$C_{16}H_{13}ClNO_4PS$ [б)]	3.67	8.11	8.40
3.7з	4-MeC_6H_4	Et	62 [а)]	155-157	EtOH	4.51	10.53	10.52	$C_{12}H_{14}NO_4PS$	4.68	10.35	10.71
3.11	—	—	56	191-192	EtOH	4.30	10.01	10.03	$C_{13}H_{16}NO_4PS$	4.47	9.89	10.23
3.12	—	—	76	197-199	EtOH	3.01	7.28	7.35	$C_{18}H_{17}ClNO_6PS$ [б)]	3.17	7.01	7.26
3.13	—	—	83	246-248	EtOH	3.43	7.91	8.27	$C_{17}H_{16}NO_6PS$	3.56	7.78	8.15

Примітки. а) вихід за методом А; б) вміст Cl, % знайдено/обчислено: (**3.7в**) – 11.77/11.60, (**3.7д**) – 9.82/9.64, (**3.7є**) – 9.48/9.29, (**3.12**) – 8.22/8.02.

Таблиця 3.9 (див. схеми 3.3, 3.5 та 3.6)

Спектральні дані сполук (3.7а-є,з), (3.11), (3.12) та (3.13)

№ Сполуки	ІЧ спектр (KBr), ν, см$^{-1}$	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ, м.ч.	LC/MS, *m/z*, $[MH]^+$
3.7а	1237 (P=O)	2.43 с (3H, CH_3), 7.31-7.36 м (5H, C_6H_5)	1.1	272
3.7б	1239 (P=O)	2.28 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 7.17-7.28 м (4H, C_6H_4)	1.3	286
3.7в	1239 (P=O)	2.42 с (3H, CH_3), 7.34-7.43 м (4H, C_6H_4)	0.8	307
3.7г	1209 (P=O)	2.29 с (3H, CH_3), 7.21-7.90 м (9H, C_6H_5, C_6H_4)	2.8	348
3.7д	1204 (P=O)	7.45-7.93 м (9H, C_6H_5, C_6H_4)	0.5	369
3.7е	1240 (P=O)	2.28 с (3H, CH_3), 2.36 с (3H, CH_3), 7.21-7.80 м (8H, $2C_6H_4$)	1.0	362
3.7є	1240 (P=O)	2.37 с (3H, CH_3), 7.35-7.83 м (8H, $2C_6H_4$)	0.6	383
3.7з	1222 (P=O)	1.29 т (3H, $SCH_2\underline{CH_3}$, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 2.39 с (3H, CH_3), 3.07 к (2H, SCH_2, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 7.38-7.87 м (4H, C_6H_4)	3.2	300
3.11	3309 (N-H), 1678 (C=O), 1212 (P=O)	2.00 с (3H, CH_3), 2.34 с (3H, CH_3), 4.87 дд (1H, CHP, $^2J_{HP}$ 22.5 Гц, $^3J_{HH}$ 6.0 Гц), 7.24-7.26 м (4H, C_6H_4), 8.80 ш.с (1H, NH)	9.5	304
3.12	1312 (SO_2), 1150 (SO_2), 1208 (P=O)	1.23 т (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 4.04 м (2H, CH_2), 7.42-8.23 м (8H, $2C_6H_4$)	4.9	—
3.13	1344 (SO_2), 1177 (SO_2), 1227 (P=O)	2,38 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 7.38-8.08 м (8H, $2C_6H_4$)	-2.5	—

Таблиця 3.10

Перелік кореляцій, знайдених в спектрах COSY, NOESY, HSQC, HMBC сполуки (3.11)

^{1}H, δ	^{1}H, δ		^{13}C, δ	
	COSY	*NOESY*	*HSQC*	*HMBC*
2.00	-	8.80	22.73	170.66
8.80	4.87	2.00, 4.87	-	170.66
4.87	8.80	8.80	59.98	170.66, 194.71
7.24	7.27	7.27	134.84	134.84, 139.64,
7.27	2.34, 7.24	2.34, 7.24	130.38	130.38, 124.60, 21.29
2.34	7.27	7.27	21.29	139.64, 130.38

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 5-АМІНО- ТА 5-МЕРКАПТО-1,3-ОКСАЗОЛІВ

Порівняння структури синтезованих нами речовин з відомими біорегуляторами показало перспективність пошуку серед них сполук, що мають інсектицидну, акарицидну, антибластичну, антимікробну, цитостатичну, імуностимулюючу, нейролептичну, антинейродегенеративну, протизапальну, анальгетичну, пропивірусну, антидіабетичну, протипухлинну активність та інші види біологічної дії. Однак, здійснити усі ці дослідження значної кількості нових похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти та продуктів їх подальших перетворень в межах даної роботи нам не вдалося. Тому основну увагу ми зосередили на пошуках інгібіторів ряду ферментів (*фурин*, *FGFR*, *ASK1*, *CK2*), імуномодуляторів та антимікробних речовин.

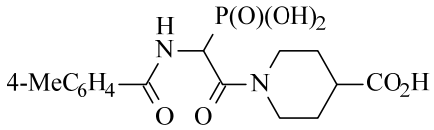
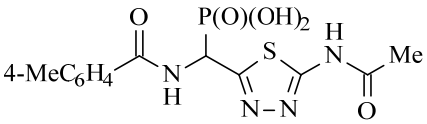
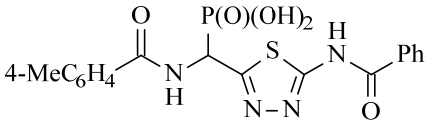
4.1 Ферментінгібуюча активність

Інтенсивно вивчається група ферментів *FGFR* [158], *ASK* [159] та *CK2* [160], підвищена активність яких призводить до розвитку низки патологій в живих організмах. Їх розглядають також як перспективні протипухлинні мішені. На сьогодні відомо багато ефективних інгібіторів цих кіназ, які представляють різні класи органічних сполук. Однак, необхідність пошуку високоефективних стійких та низькотоксичних їх інгібіторів залишається актуальним. Оскільки вказані ферменти є АТФ-залежними, то присутність фосфонатної групи у відповідному положенні молекули інгібітора та додаткових замісників з ліпофільними та(або) гідрофільними центрами теоретично є можливим для специфічного зв’язування з ферментом. Саме тому для пошуку нових інгібіторів ми використали фосфонові кислоти (**2.24б**), (**2.32а,б**). Але результати первинних тестів свідчать, що дані сполуки не виявили вираженого ефекту (табл. 4.1).

Експериментальна біологічна частина. Активність протеїнкінази у присутності сполук (**2.24б**), (**2.32а,б**) визначалась методом прямого детектування продуктів кіназної реакції за допомогою радіоактивної мітки ^{32}P АТФ. Концентрація досліджуваних сполук становила 33 мкмоль/л, концентрація АТФ – 50 мкмоль/л.

Таблиця 4.1

Вплив сполук на активність кіназ

№ Сполуки	Структура	Залишкова активність фермента, %		
		FGFR	*ASK1*	*CK2*
2.24б		94	93	105
2.32а		107	110	99
2.32б		96	101	107

Іншою важливою біомішенню є фермент *фурин*, що належить до сімейства пропротеїнконвертаз, які здійснюють специфічне розщеплення початково синтезованих неактивних попередників білків, перетворюючи їх в «зрілі» активні продукти [161, 162]. Як і у випадку кіназ, про які було згадано вище, надмірна активність *фурину* негативно позначується на діяльності живого організму. Нажаль велика кількість різних як за будовою, так і за механізмом дії інгібіторів має свої недоліки, тому пошуки нових ефективних діючих речовин і у випадку *фурину* є актуальним завданням.

Об'єкт дослідження. У роботі використовували *фурин* (2000 од/мол)* фірми New England BioLabs і флуорогенний субстрат *Boc-Arg-Val-Arg-Arg-AMC* фірми Bachem. Комерційними препаратами є також ЕДТА (Serva), β-меркаптоетанол, Hepes і Brij 35 (Sigma), Тритон Х-100 (Fluka). Інші реагенти – вітчизняні препарати кваліфікації «хч» або «чда».

Визначення активності фурину. Аліквоту *фурину*, що відповідає відщепленню від субстрату 250-300 пкМ/година 7-аміно-4-метилкумарину (АМС), інкубували з *Boc-Arg-Val-Arg-Arg-AMC*, (кінцева концентрація 100 мкМ) у буфері pH 7.2 (100 мМ Hepes, 1 мМ $CaCl_2$, 0,5% Тритон Х-100 і 1 мМ β-меркаптоетанол) протягом 1 години при 37°С у пробі об’ємом 150 мкл.

Використовували наступні умови проведення реакції: вміст *фурину* в пробі 5 од; час попередньої інкубації *фурину* з досліджуваними сполуками (при концентрації 667 мкМ) 30 хв при температурі 20-25°С; після додавання флуорогенного субстрату *Boc-Arg-*

Val-Arg-Arg-AMC (кінцева концентрація 100 мкМ) об'єм проби дорівнював 150 мкл; ферментативна реакція тривала 1 год при pH 7.2 і 37°C.

Реакцію зупиняли додаванням 1.5 мл ЕДТА (вихідної концентрації 5 мМ). Відносну флуоресценцію вимірювали на спектрофлуориметрі Signe-4M (виробництво Латвії) при довжині хвилі збудження 380 нм і випромінення 460 нм.

Здатність досліджуваних сполук інгібувати *фурин* визначали в тому ж буфері з pH 7.2. Для цього аліквоту ферменту витримували з 10 мкл досліджуваної сполуки в ДМСО (вихідної концентрації 10 мкМ) протягом 30 хв при температурі 20-25°C. Потім додавали субстрат до кінцевої концентрації 100 мкМ (загальний об'єм суміші 150 мкл) і ферментативну реакцію проводили протягом 1 години при температурі 37°C. Розщеплення флуорогенного субстрату зупиняли додаванням розчину ЕДТА, і кількість АМС, яка виділилась, визначали, як показано вище, віднімаючи при цьому величини власної флуоресценції досліджуваних сполук.

Активність ферменту, знайдену в середовищі інкубації за відсутності зазначених сполук, приймали за 100%. Ефективність інгібування вираховували за формулою:

$$\% \text{ Інгібування} = [(F_0 - F)/F_0] \times 100,$$

де F_0 –флуоресценція реакційної суміші у відсутності досліджуваної речовини; F – флуоресценція в присутності досліджуваної речовини. Обробку результатів вимірювань здійснювали за допомогою програм Origin 7.0 та 8.0 (OriginLab). Похибка експеримента не перевищувала 10%.

Результати досліджень активності сполук (**2.6в,є,ж,з,и**) та (**2.13б**) представлено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Інгібування *фурину* сполуками (**2.6**) та (**2.13**)

№ Сполуки	Інтенсивність флуоресценції (умовні одиниці)	Інгібування *фурину*, %
2.6в	5.16	61.1
2.6є	7.25	45.4
2.6ж	4.77	64.1
2.6з	5.79	56.4
2.6и	7.39	44.3
2.13б	12.94	2.6

Ці дані показують, що 4-фосфорильовані 5-аміноокcазоли (**2.6**), які містять азотистий замісник біля атома фосфору в умовах експерименту інгібують *фурин* в межах

44.3-61.1%. Разом з тим, оксазол (**2.13б**), який замість азотистого замісника біля атома фосфору має гідроксигрупу, а тому несе негативний заряд, практично не інгібує *фурин*. Отримані дані вказують на необхідність подальших досліджень у цій області для синтезу більш ефективних інгібіторів з метою створення на їх основі сучасних лікарських засобів.

4.2 Антирадикальна активність

Встановлено, що надлишкова продукція активних форм кисню в живих організмах викликає окиснювальне ушкодження фосфоліпідів молекул, що призводить до дисфункції клітин, тканин та організма в цілому [163,164]. Антиоксидантна дія сполук широко використовується для корекції інтенсивності вільно-радикального окиснення і перспективи розробки нових ефективних препаратів, пов'язані саме з пошуком засобів, що впливають на різні ланки даного процесу. Важливим напрямком є визначення речовин з антирадикальними властивостями, які знижують інтенсивність або запобігають окисненню субстратів. Попередні дослідження антирадикальної активності сполуки (**2.17а**) показали (табл. 4.3), що вона виявляє помітний вплив на швидкість реакції автоокиснення адреналіну. Це вказує на її здатність інгібувати активні форми кисню [165]. За рахунок цього сполука здатна запобігати активації патологічних процесів, підсилюючи позитивний вплив на органи та системи живого організму. Слід відмітити, що помірна активність значно знижує імовірність розвитку прооксидантних процесів.

Таблиця 4.3

Антирадикальна активність сполуки (**2.17а**)

№ п.п	Концентрація	Активність
1	$125 \cdot 10^{-6}$	14.06%
2	$25 \cdot 10^{-6}$	10%
3	$5 \cdot 10^{-6}$	0% (-3.6%)

4.3 Імунотропна активність

Проблема виникнення, розвитку та корекції станів, що супроводжуються порушеннями функціонування імунної системи організму, є однією з важливіших проблем сучасної медицини. Інтенсивні дослідження в області теоретичної та клінічної імунології сприяли виявленню широкого кола захворювань, обумовлених дисфункцією різних ланок імунітету, що потребують імунокорегуючої терапії [166]. Наявність порушень імунної системи може бути причиною вторинного імунодефіциту та приводити до появи, або

важким ускладненням хронічних бактеріальних та вірусних захворювань. Важливу роль у цьому сенсі мають препарати хімічної, або біологічної природи, що виявляють імунотропну активність і у терапевтичних дозах поновлюють функції імунної системи [167]. Тому вивчення впливу нових хімічних сполук, як потенційних імуномодуляторів, на організм здорових тварин важливо для виявлення їх специфічної активності, а також негативних первинних ефектів на здоровий організм.

Метою роботи є дослідження імунотропних властивостей синтезованих нами нових 4-фосфорильованних похідних 1,3-оксазолу при введенні здоровим тваринам.

Матеріали та методи біологічного дослідження. Вивчення впливу синтезованих 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолів (**2.6б,є,и**) та (**2.13а**) на первинну реакційність імунної системи було досліджено на моделях *in vivo*, що характеризують первинні реакції основних ланок імунітету, функціонування яких забезпечує подальший розвиток імунної реакційності організму тварин.

В експерименті використовували нелінійних мишей-самок масою 18-21 г. Еквімолярні кількості досліджуваних сполук спочатку розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО), а потім ресуспендували у фізіологічному розчині. Тваринам вводили внутрішньочеревно суспензію із розрахунку $2 \cdot 10^{-4}$ моль відповідної сполуки на 1 кг маси тіла в об’ємі 0.1 мл на 10 г маси. За контроль приймали показники активності, зареєстровані у мишей, яким внутрішньочеревно вводили аліквоту ДМСО у фізіологічному розчині.

Оцінювали імунотропну активність через 1 та 7 діб після введення сполук тваринам. У зазначені терміни мишей декапітували, видаляли тимус та селезінку, зважували з точністю до 0.001 г. Для отримання клітинної суспензії шматочки органу поміщали у поживне середовище Ігла та подрібнювали у скляному гомогенізаторі. Суспензію фільтрували через капроновий фільтр, відмивали та ресуспендували у поживному середовищі Ігла. Клітини підраховували під мікроскопом (при збільшенні 15х10) у камері Горяєва [168]. Результати надавали у перерахунку на 1 г органу. Фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) крові мишей вивчали відомим методом [169] із використанням культури *Staphylococcus aureus* (штам 209). Результати надавали у вигляді кількості фагоцитів на 100 підрахованих ПМЯЛ. Кількість антитіл (АТ) у сироватці крові мишей визначали у реакції гемаглютинації [170] на 7 добу після одночасного введення тваринам тимусзалежного антигену – еритроцитів барана (ЕБ) – та відповідної сполуки. Результати надавали у вигляді від’ємного логарифму за основою 2 від останнього титру (Т) сироватки, де спостерігалася аглютинація ЕБ – ($-\log_2 T$).

Попередньо зафіксовані показники зазначених вище досліджень для груп інтактних мишей не відрізнялися від контролю.

Всі отримані результати досліджень обчислювали статистично [171].

Експериментальна біологічна частина . У таблицях 4.4 та 4.5 наведені результати вивчення імунотропної активності сполук, отримані відповідно через 1 та 7 діб після введення тваринам.

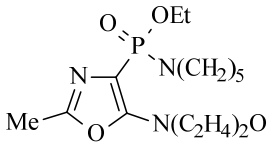
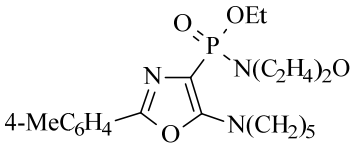
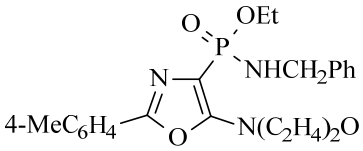
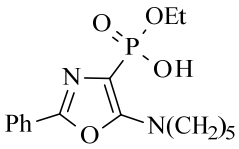
Представлені у таблицях результати свідчать, що у всі терміни дослідження жодна із сполук не спричинила пригнічуючого ефекту. Навпаки, через 1 добу після введення тваринам сполук (**2.6б,є,и**) достовірно підвищували вагу та клітинність тимуса – головної лімфоїдної залози організму. Відомо, що тимус, як один із центральних органів імуногенезу, є чутливою мішенню, і його структурно-функціональний стан адекватно відображає як наявність імунологічної недостатності, так і ефективність її корекції [172]. На реактивності саме клітин тимуса, що надзвичайно швидко проліферують та диференціюються у потенціальні ефекторні Т-хелпери та Т-кіллери, базується реактивність всього клітинного, противірусного, імунітету організму. Збільшення маси залози відображає високу інтенсивність утворення у ньому Т-лімфоцитів [173]. Тимус приймає участь у двох формах імунної відповіді: у реакціях гуморального типу – синтезу антитіл та у реакціях клітинного типу – відторгнення пересадженої чужорідної тканини, що відбуваються при участі різних класів лімфоцитів [174]. Зареєстроване короткочасне, на першу добу після одноразового внутрішньочеревного введення сполук, помірне збільшення маси тимуса у межах 50% ймовірно пов’язане із підвищенням проліферації лімфоцитів переважно у корі тимуса.

У зазначений термін дослідження не виявлено достовірних коливань показників маси та клітинності селезінки.

На 7 добу після введення досліджуваних сполук показники маси та клітинності тимуса мишей нормалізувалися, а вага та клітинність селезінки достовірно збільшились. За винятком речовин (**2.6б,є**), введення сполук (**2.6и**) та (**2.13а**) – призводило до підвищення показників стану селезінки та процесу антитілогенезу у сироватці крові тварин. Причому, зареєстроване у експерименті збільшення кількості клітин селезінки корегувало із процесами диференціації цих клітин у антитілосинтезуючі ефекторні В-клітини – синтез специфічних до ЕБ антитіл зріс у порівнянні із контролем майже у 8 разів. Навіть сполуки (**2.6б,є**), які достовірно не впливали на клітинність та масу селезінки, ефективно стимулювали антитілосинтезуючу функцію клітин селезінки.

Таблиця 4.4

Імунотропна активність сполук через 1 добу після введення тваринам, M±m, n=6

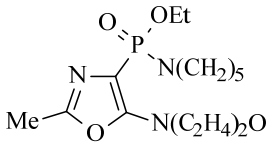
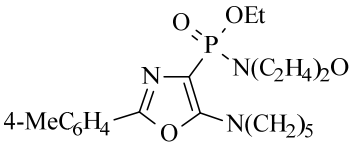
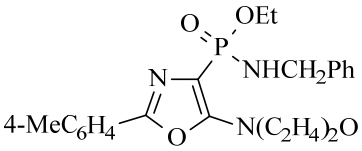
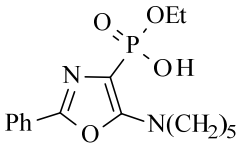
Сполука	Тимус		Селезінка		Кількість фагоцитів на 100 ПМЯЛ
	Вага, мг	Кількість клітин на 1 г органу	Вага, мг	Кількість клітин на 1 г органу	
Контроль	40.5±3.0	27.1±1.5	153.5±9.7	18.2±1.4	59.3±3.3
 **2.6б**	60.0±4.2*	42.9±1.9*	174.3±11.3	21.4±1.8	54.8±2.5
 **2.6є**	53.7±3.0*	36.3±1.6*	155.0±7.9	19.4±1.2	57.7±2.0
 **2.6и**	51.7±2.0*	34.6±0.7*	170.6±10.2	20.3±1.3	56.0±3.1
 **2.13а**	44.0±2.7	27.9±0.6	162.7±10.3	19.6±1.6	60.3±3.5

* Значення, що достовірно відрізняються від контрольних ($p \leq 0.05$)

Зазначимо, що селезінка – частина імунної системи і її найбільш важливою функцією є імунна. У селезінці руйнуються ендотоксини, нерозчинні компоненти клітинного детрита при опіках, травмах та інших тканинних ушкодженнях, її клітини розпізнають чужородні антигени та синтезують специфічні антитіла. Реакційність лімфоцитів селезінки обумовлена, головним чином, В-клітинами та частково Т-клітинозалежними структурами її лімфоцитарної пульпи. Із приналежністю цієї залози до органів імуногенезу пов’язане різномаїття її структурних та функціональних змін при багатьох фізіологічних, у тому числі і патологічних процесах, викликаних екзогенними та ендогенними факторами різної природи [175].

Таблиця 4.5

Імунотропна активність сполук через 7 діб після введення тваринам, M±m, n=6

Сполука	Тимус		Селезінка		К-сть фагоцитів на 100 ПМЯЛ	Титри АТ, -$\log_2$T
	Вага, мг	К-сть клітин на 1 г органу	Вага, мг	К-сть клітин на 1 г органу		
Контроль	40.1±2.2	28.7±2.0	166.1±8.3	18.2±0.6	61.6±4.0	3.5±0.1
 **2.6б**	36.3±2.1	23.0±1.4	179.3±9.0	20.3±1.4	62.0±2.9	6.0±0.4*
 **2.6є**	35.7±2.6	22.9±1.6	157.7±9.6	18.3±1.0	59.9±3.3	6.0±0.2*
 **2.6и**	40.5±2.5	29.2±1.7	214.3±11.2	22.9±1.1*	63.5±4.8	5.3±0.1*
 **2.13а**	35.2±2.9	23.1±1.2	206.7±8.6*	23.0±1.3*	60.4±4.1	6.3±0.4*

* Значення достовірно відрізняється від контролю ($p \leq 0.05$).

У зазначені терміни дослідження не виявлено достовірних змін фагоцитарної активності ПМЯЛ крові тварин.

Оскільки досліджувані сполуки не тільки не виявили супресивного впливу на первинні імунні реакції організму здорових тварин, але й стимулювали активність імунокомпетентних клітин тимуса і селезінки та антитілоутворюючої функції лімфоцитів крові піддослідних тварин, то найбільш активні речовини (**2.6и**) та (**2.13а**) було обрано для вивчення їх властивостей за умов штучно викликаного імуносупресивного стану у тварин.

Використаний у роботі імуносупресор циклофосфан (ЦФ) за механізмом дії відносять до цитостатичних алкілюючих лікарських засобів, хімічно близьких до азотних аналогів іприту. Особливо чутливі до ЦФ клітини з високою проліферативною

активністю, у тому числі імунокомпетентні лімфоцити тимуса та селезінки [176]. Відомо, що ЦФ є хіміотерапевтичним агентом з дозозалежним бімодальним впливом на імунну систему – його використовують як у лікуванні неопластичних пухлин та аутоімунних захворювань, так і для імуносупресії при трансплантації органів [177]. В експериментальних дослідженнях здатність ЦФ пригнічувати проліферацію лімфоцитарних клонів, що беруть участь в імунній відповіді, широко використовується для моделювання імунодефіцитних станів у експериментальних тварин [178].

Матеріали і методи. Для дослідження імунокорегуючих властивостей 4-фосфорильованих похідних азолів було відібрано 2 речовини (**2.6и**) та (**2.13а**).

В експерименті використовували безпорідних мишей-самок масою 18-21 г. Еквімолярні кількості досліджуваних сполук спочатку суспендували у диметилсульфоксиді (ДМСО), а потім ресуспендували у фізіологічному розчині із розрахунку 1 : 9. Піддослідним мишам внутрішньочеревно вводили суспензії відповідних сполук у дозі $2 \cdot 10^{-4}$ моль на 1 кг маси тварини в об’ємі 0.1 мл на 10 г маси.

Для моделювання у мишей стану імуносупресії ЦФ вводили мишам одноразово внутрішньочеревинно у дозі 100 мг на 1 кг маси тіла тварини.

Стан імуносупресії формували за декількома схемами. За схемою 1 мишам спочатку вводили тестовану сполуку, через 1 добу ЦФ і ще через 1 добу досліджували активність сполук. За схемою 2 сполуку та ЦФ вводили одночасно. За вказаними схемами вплив супресора на організм тварини тривав 1 добу і тому достовірність отриманих результатів активності сполук порівнювали з такими, що були зафіксовані у групі мишей, у яких вплив ЦФ тривав 1 добу (ЦФ 1). Схема 3 передбачала введення тваринам спочатку ЦФ, через 1 добу тестованої сполуки, а ще через 1 добу досліджували активність сполук. За цією схемою вплив супресора на організм тривав 2 доби, і тому достовірність цих досліджень порівнювали із показниками, отриманими у групі мишей, тривалість впливу супресора у яких дорівнювала відповідно 2 доби (ЦФ 2).

Для отримання даних про імунокоригуючі властивості сполук за умов довготривалого впливу супресора, оцінку їх активності визначали через 7 діб після введення тваринам. Оскільки вплив і супресора, і тестованої сполуки тривав 7 діб, то достовірність виявленої активності сполук порівнювали відповідно із показниками супресії, зареєстрованими у групі мишей із терміном дії ЦФ 7 діб (ЦФ 7).

Обробку мишей, оцінку біологічної активності тестованих речовин та статистичну обробку результатів здійснювали за методами, які описано вище.

За контроль у всіх експериментах приймали показники активності, зафіксовані у групі тварин, яким аналогічним способом вводили аліквоту ДМСО у фізіологічному розчині.

Результати і обговорення. У таблиці 4.6 наведені результати вивчення здатності досліджуваних сполук (**2.6и**) та (**2.13а**) корегувати короткотермінову (1-2 доби) імуносупресію викликану ЦФ.

Дані цих експериментів свідчать про позитивний відновлюючий ефект тестованих сполук. Хоча у зазначений термін дослідження вони не виявляли достовірного впливу на вагу та клітинність селезінки, проте за умов 25%-ої супресії стану тимуса, яку викликав у тварин ЦФ впродовж 1 доби, тестовані сполуки виявилися ефективними і відновлювали вагу та клітинність залози до контрольного рівня, тобто у варіантах введення відповідних сполук за добу та одночасно із супресором. У випадку, коли ЦФ вводили мишам за добу до сполуки і викликана ним 50%-ва супресія тривала відповідно вже 2 доби, незначний відновлюючий (збільшення на 10%) ефект виявила сполука (**2.13а**).

Таблиця 4.6

Імунокорегуючий вплив сполук (**2.6и**) та (**2.13а**) на вагу і клітинність лімфоїдних органів та фагоцитарну активність ПМЯЛ крові тварин, які зазнали короткотривалої імуносупресивної дії ЦФ (M±m, n=6)

Умови експерименту	Тимус		Селезінка		Кількість фагоцитів на 100 ПМЯЛ
	Вага, мг	Кількість клітин на 1 г органу ($\cdot 10^8$)	Вага, мг	Кількість клітин на 1 г органу ($\cdot 10^8$)	
Контроль	36.4±2.1	18.7±1.0	159.7±9.3	20.7±1.0	63.3±2.1
ЦФ 1	27.5±1.6*	14.4±1.1*	155.2±9.9	19.5±1.1	45.4±1.8*
ЦФ 2	12.2±0.3*	7.2±0.3*	86.8±5.2*	12.3±0.6*	32.3±1.5*
Сполука (**2.6и**)	48.3±2.2*	30.1±2.4	172.5±10.4	21.2±1.7	58.1±3.4
Сполука (**2.6и**), через 1 добу ЦФ	34.9±1.8	17.8±0.7	155.6±10.1	18.9±1.0	46.7±2.2*
Сполука (**2.6и**) одночасно з ЦФ	33.5±1.7	18.1±1.5	158.7±10.3	19.1±1.2	41.7±2.5*
ЦФ, через 1 добу сполука (**2.6и**)	24.4±1.9*	14.0±0.8*	91.6±4.3*	13.0±0.5*	30.4±2.1*
Сполука (**2.13а**)	38.3±1.7	19.9±1.1	162.1±10.5	20.6±1.4	60.6±3.6
Сполука (**2.13а**), через 1 добу ЦФ	26.6±1.5*	15.0±0.6*	160.6±10.4	20.1±1.3	43.3±2.6*
Сполука (**2.13а**) одночасно з ЦФ	23.8±1.9*	13.1±0.5*	157.8±10.2	19.9±1.0	47.8±3.1*
ЦФ, через 1 добу сполука (**2.13а**)	11.2±0.4*	7.0±0.2*	101.8±6.7*	13.8±0.5*	33.4±2.1*

* Значення достовірно відрізняється від контролю ($p \leq 0.05$).

Масу та клітинність тимуса достовірно підвищувала сполука (**2.6и**) на 33%. Ймовірно, саме завдяки такій активності введення мишам цієї речовини призводило до повного відновлення 25%-го пригнічувального ефекту, сформованого супресором впродовж 1 доби. У варіанті введення тваринам спочатку ЦФ, а через 1 добу відповідної сполуки (двохдобовий пригнічувальний ефект ЦФ складав вже майже 65%), вдалося отримати лише часткове, проте достовірне нівелювання супресії при введенні тваринам сполукою (**2.6и**). При цьому досліджувані показники стану тимуса при введенні мишам оксазолу (**2.6и**) відновилися на 33.5% у порівнянні із супресивним ефектом ЦФ.

Не виявили відновлюючого ефекту тестовані сполуки у реакції фагоцитозу ПМЯЛ крові імунокомпрометованих тварин. Так, фагоцитарну активність ПМЯЛ, пригнічену ЦФ впродовж 1 доби на 30%, а впродовж 2 діб вже на 50%, не вдалося відновити введенням досліджуваних сполук.

У таблиці 4.7 наведені дані про виявлені імунокорегуючі властивості сполук (**2.6и**) та (**2.13а**) в умовах довготривалого (7 діб) супресивного ефекту ЦФ.

Вони свідчать, що пригнічуючий ефект ЦФ до 7 доби досліджень реакції фагоцитозу посилився з 30% і 50% (ефект відповідно на 1 та 2 доби після введення мишам) до 60%. На 7 добу речовини не виявили достовірної активності у зазначеній реакції аналогічно короткостроковим дослідженням.

У вказаний термін досліджень обидві сполуки (**2.6и**) та (**2.13а**) проявили стимулюючий вплив на вагу та клітинність селезінки – у середньому на 30%. При цьому супресія, викликана ЦФ, у порівнянні із 2 добою досліджень зменшилася – і ступінь пригнічення стану залози складали лише 30%. За таких умов експерименту введення мишам тестованих сполук приводило до відновлення і ваги, і клітинності селезінки до контрольних показників.

Стимулюючий вплив сполуки (**2.6и**) на вагу та клітинність тимуса, зареєстрований при короткостроковому дослідженні, на 7 добу вже втратився. Супресивна дія ЦФ при цьому залишилася на рівні ефекту, зафіксованого впродовж 2 діб його дії – 31.4% . За таких умов сумісне, за всіма варіантами, введення тваринам речовини (**2.6и**) та ЦФ не приводило до позитивного, відновлюючого, ефекту. Сполука (**2.13а**), як і при короткостроковому дослідженні була неактивнию, і за умов імуносупресії також не виявила позитивного відновлюючого ефекту.

Як показано вище, при вивченні антитілоутворюючої функції лімфоцитів введення тваринам сполук (**2.6и**) та (**2.13а**) суттєво, майже у 8 разів збільшувало кількість синтезованих в організмі антитіл до ЕБ, проте за умов супресії дані речовини не виявляли імунокорегуючих властивостей.

Таблиця 4.7

Імунокорегуючий вплив сполук (**2.6и**) та (**2.13а**) на вагу і клітинність лімфоїдних органів та фагоцитарну активність ПМЯЛ крові тварин, які зазнали довготривалої супресивної дії ЦФ (M±m, n=6)

Умови експерименту	Тимус		Селезінка		Кількість фагоцитів на 100 ПМЯЛ
	Вага, мг	К-сть клітин на 1 г органу ($\cdot 10^8$)	Вага, мг	К-сть клітин на 1 г органу ($\cdot 10^8$)	
Контроль	42.4±2.3	21.9±0.6	162.5±9.4	19.0±1.0	61.2±2.3
ЦФ 7	13.3±0.4*	8.7±0.3*	114.6±9.6*	11.0±0.5*	22.4±1.5*
Сполука (**2.6и**)	40.2±2.5	22.9±1.2	212.6±11.2*	25.9±1.1*	63.4±3.7
Сполука (**2.6и**), через 1 добу ЦФ	15.4±0.3*	9.0±0.4*	160.1±9.7	18.8±0.8	24.6±1.2*
Сполука (**2.6и**) одночасно з ЦФ	13.5±0.8*	8.1±0.3*	166.5±10.2	18.9±0.5	21.7±1.1*
ЦФ, через 1 добу сполука (**2.6и**)	14.1±1.1*	8.2±0.2*	164.1±6.3	19.2±1.0	22.5±1.4*
Сполука (**2.13а**)	39.6±1.8	21.1±1.5	208.1±8.6*	25.7±1.4*	62.1±3.5
Сполука (**2.13а**), через 1 добу ЦФ	13.3±0.5*	7.8±0.2*	160.5±9.7	18.2±0.4	25.4±1.2*
Сполука (**2.13а**) одночасно з ЦФ	14.5±0.7*	7.7±0.1*	171.9±10.5	19.6±0.7	24.3±1.7*
ЦФ, через 1 добу сполука (**2.13а**)	16.7±1.9*	8.5±0.3*	166.2±10.3	20.4±1.1	22.6±1.6*

* Значення достовірно відрізняється від контролю ($p \leq 0.05$).

Отже, за умов штучно створеної у тварин моделі коротко- та довготривалої імуносупресії тестовані 4-фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу виявили відновлювальні властивості, що різняться за ступенем виразності та термінами проявлення. Введення зазначених сполук тваринам за даних умов експерименту дозволило відновити первинну реактивність лімфоцитарних клонів тимуса та селезінки – лімфоїдних органів, відповідальних за подальше формування імунних процесів в організмі [174].

4.4 Антимікробна активність

Антимікробна терапія є складовою ланкою сучасної клінічної медицини і знаходить застосування майже у всіх її галузях. Незважаючи на достатньо високу ефективність різноманітних антифунгальних засобів, грибкові інфекції залишаються однією з найбільш гострих проблем сучасної медицини, що спонукає до створення нових більш досконалих препаратів, як засобів лікування системних та місцевих мікозів.

Синтетичні азоли є відомими засобами для системного лікування мікозів. Вони відрізняються високою антигрибковою активністю, в основі якої лежить гальмування однієї із стадій синтезу ергостеролу – невід'ємного компоненту оболонки гриба [179-181].

Відомо, що більшість сучасних засобів на основі імідазолу та триазолу токсичні та малорозчинні у воді [182]. До того ж, наприклад, серед різних видів *Candida* все частіше виявляється резистентність до азолів. Особливо це характерно для *Candida albicans*. Зниження чутливості може бути викликано або зміною проникності клітинної мембрани та активації систем викиду ксенобіотиків, або ж суперпродукцією мішені – цитохрому P 45014 Dm [183].

Важливо зазначити, що темпи створення протигрибкових засобів суттєво відстають від розробки антибактеріальних препаратів, що пов'язано з особливостями будови клітинних структур цих мікроорганізмів. Бактерії – прокаріоти і, отже, мають численні структурні та метаболічні відмінності від організму людини. Гриби, навпаки, є еукаріотами і, відповідно, набагато важче створити засіб, токсичний для грибів і, водночас, не токсичний для людини.

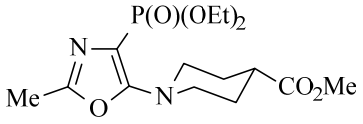
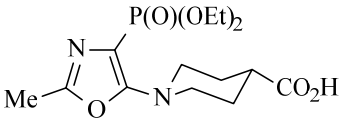
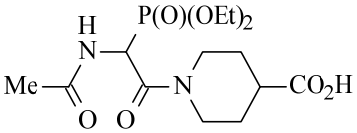
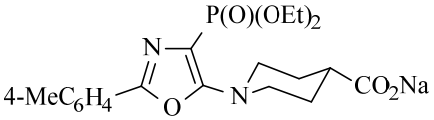
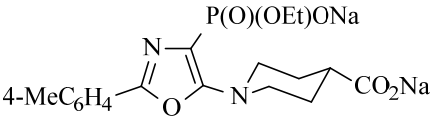
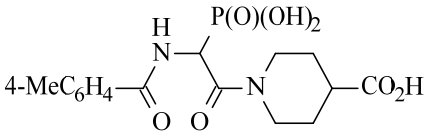
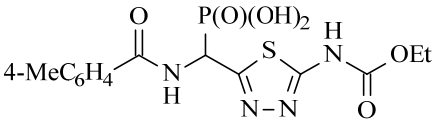
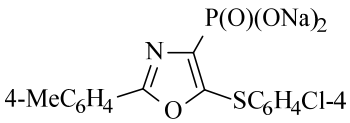
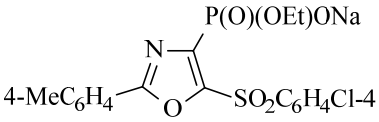
Потреби у антифунгальних засобах, придатних для медичного застосування, випереджають реальні результати їх скринінгу та цілеспрямованої хімічної трансформації. Тому у плані пошуку нових потенційних ефективних антимікотичних засобів актуальним є подальший синтез та скринінг нових похідних азолів, як однієї з найпоширеніших груп сучасних антимікотиків.

Результати й обговорення. Метою нашої роботи було дослідження *in vitro* фунгістатичної та бактеріостатичної активності нових водорозчинних похідних оксазолу та продуктів їх перетворень у порівнянні зі стандартними референс-препаратами.

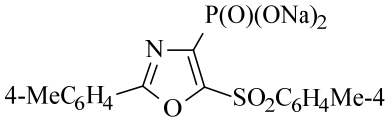
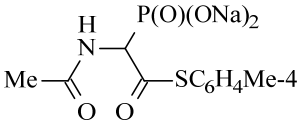
Дані таблиці 4.8 свідчать, що сполуки (**2.19б, Na-сіль**), (**3.12, Na-сіль**), (**3.11, 2Na-сіль**) та (**3.13, 2Na-сіль**) проявили фунгістатичний ефект, що у 4.3 рази перевершував активність ністатину – зареєстровано рівний ефект сполук із вмістом $2.0 \cdot 10^{-8}$ моль на диску та антибіотику ністатину у кількості $8.6 \cdot 10^{-8}$ моль (стандартний диск). Фунгістатична активність сполук (**2.17а**), (**2.19а**), (**2.22а**), (**2.24б**), (**2.32в**), (**3.7є, 2Na-сіль**) поступалася активності ністатину. Подібний до ністатину антигрибковий ефект тестовані сполуки проявляли у кількості $20.0 \cdot 10^{-8}$ моль на диску, тоді як стандартна кількість референс-антибіотику була у 2.3 рази меншою ($8.6 \cdot 10^{-8}$ моль). Інші досліджувані сполуки значно поступалися своєю активністю.

Таблиця 4.8

Фунгістатичний ефект сполук за зонами затримки росту (мм) культури *Candida albicans M 885 ATCC 10231*

Сполука	Структура	Вміст на диску		Діаметри зон затримки росту (мм) культури за умов різного мікробного навантаження*				
		мкг	10^{-8} моль	10^5	10^6	10^7	10^8	10^9
2.17а		721 72.1 7.2	200.0 20.0 2.0	23 18 12	19 15 10	15 10 0	11 0 0	0 0 0
2.19а		692 69.2 6.9	200.0 20.0 2.0	29 23 16	25 16 0	22 11 0	14 0 0	11 0 0
2.22а		729 72.9 7.3	200.0 20.0 2.0	26 18 9	21 15 7	18 12 0	15 8 0	0 0 0
2.19б, Na-сіль		889 88.9 8.9	200.0 20.0 2.0	33 27 21	29 22 19	26 20 16	22 17 9	19 13 0
2.20б, 2Na-сіль		877 87.7 8.8	200.0 20.0 2.0	29 24 18	26 19 13	22 16 10	18 10 0	14 8 0
2.24б		769 76.9 7.7	200.0 20.0 2.0	26 19 13	23 16 9	19 13 0	16 10 0	13 8 0
2.32в		801 80.1 8.0	200.0 20.0 2.0	26 19 11	21 16 0	18 14 0	16 11 0	9 0 0
3.7є, 2Na-сіль		851 85.1 8.5	200.0 20.0 2.0	27 18 11	23 15 8	20 12 0	18 10 0	16 0 0
3.12, Na-сіль		864 86.4 8.6	200.0 20.0 2.0	29 23 17	25 18 12	20 14 9	16 8 0	12 0 0

Продовження таблиці 4.8

3.13, 2Na-сіль		851 85.1 8.5	200.0 20.0 2.0	33 26 19	28 21 15	23 19 11	17 12 0	14 8 0
3.11, 2Na-сіль		694 69.4 6.9	200.0 20.0 2.0	25 20 16	19 16 12	17 13 10	14 8 0	11 0 0
—	Флуконазол**	40	13.0	21	21	20	20	19
—	Ністатин**	80	8.6	17	17	14	9	0

* – Вказано вміст мікробних тіл в 1 мл посівного матеріалу, КУО в 1мл посівного матеріалу.
** – Для референс-препаратів вказано вміст стандартного диску.

Ще одним препаратом для порівняння було використано флуконазол – 1,2,4-триазол третього покоління. Флуконазол широко використовується як антимікотик системної дії при лікуванні поверхневого та глибокого кандидозу [184].

Слід звернути увагу, що зафіксований фунгістатичний ефект сполуки (**2.19б, Na-сіль**) ($20.0 \cdot 10^{-8}$ моль) при концентрації КУО 10^7 в 1 мл посівного матеріалу практично не відрізнявся від активності флуконазолу ($13.0 \cdot 10^{-8}$ моль). При збільшенні мікробного навантаження до 10^8 та 10^9 КУО в 1 мл посівного матеріалу її активність поступово знижувалася і майже у 2 рази поступалась активності флуконазолу.

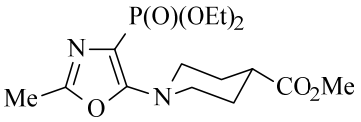
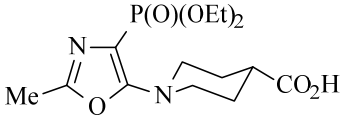
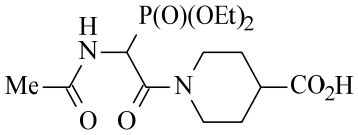
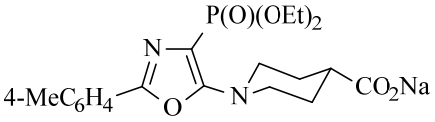
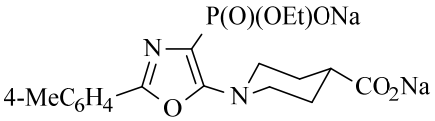
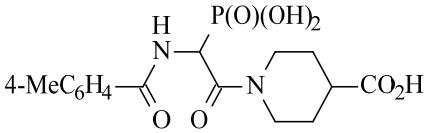
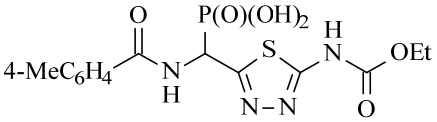
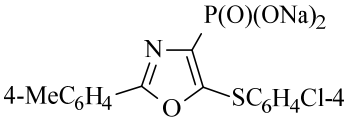
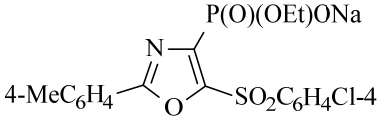
Аналогічний фунгістатичний ефект виявила і сполука (**3.7є, 2Na-сіль**). При малих мікробних концентраціях (від 10^5 до 10^7 КУО в 1 мл посівного матеріалу) активність досліджуваної сполуки проявлялася на рівні флуконазолу, а при збільшенні мікробного навантаження (10^8 та 10^9 КУО в 1 мл) фунгістатичний ефект практично у 2 рази поступався референс-препарату.

Зважаючи на виявлений значний фунгістатичний ефект ряду досліджуваних сполук, нами було аналогічним методом проведено вивчення і бактеріостатичної активності усіх тестованих сполук проти культур *Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruqinosa ATCC 27853* та *Staphylococcus aureus ATCC 25923.*

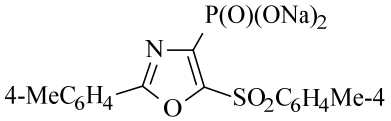
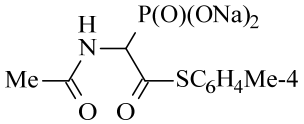
У таблиці 4.9 представлені результати дослідження бактеріостатичної активності речовин проти культури *Pseudomonas aeruqinosa* ATCC 27853. Наведені дані свідчать, що найбільш активними проти *Pseudomonas aeruqinosa* виявилися сполуки (**2.19б, Na-сіль**) та (**3.12, Na-сіль**). Однак, їх активність суттєво поступалася активності референс-препаратів як за вмістом на диску, так і у проявленому за даних умов ефекті (за зонами затримки росту бактеріальної культури).

Таблиця 4.9

Бактеріостатична активність сполук за зонами затримки росту (мм) культури *Pseudomonas aeruqinosa ATCC 27853*

Сполука	Структура	Вміст на диску		Діаметри зон затримки росту (мм) культури за умов різного мікробного навантаження*		
		мкг	10^{-8} моль	10^4	10^5	10^6
2.17а		721 72.1 7.2	200.0 20.0 2.0	19 12 0	16 10 0	0 0 0
2.19а		692 69.2 6.9	200.0 20.0 2.0	18 13 9	15 10 0	14 8 0
2.22а		729 72.9 7.3	200.0 20.0 2.0	15 10 0	12 8 0	0 0 0
2.19б, Na-сіль		889 88.9 8.9	200.0 20.0 2.0	24 18 11	20 14 0	14 8 0
2.20б, 2Na-сіль		877 87.7 8.8	200.0 20.0 2.0	16 11 0	13 8 0	0 0 0
2.24б		769 76.9 7.7	200.0 20.0 2.0	13 9 0	10 7 0	0 0 0
2.32в		801 80.1 8.0	200.0 20.0 2.0	14 10 8	11 7 0	0 0 0
3.7є, 2Na-сіль		851 85.1 8.5	200.0 20.0 2.0	14 9 0	11 0 0	0 0 0
3.12, Na-сіль		864 86.4 8.6	200.0 20.0 2.0	20 14 8	17 13 0	11 0 0

Продовження таблиці 4.9

3.13, 2Na-сіль		851 85.1 8.5	200.0 20.0 2.0	9 0 0	0 0 0	0 0 0
3.11, 2Na-сіль		694 69.4 6.9	200.0 20.0 2.0	11 0 0	0 0 0	0 0 0
—	Офлоксацин**	5	1.4	34	33	33
—	Цефтриаксон**	30	4.5	33	32	32

* – Вказано вміст мікробних тіл в 1 мл посівного матеріалу, КУО в 1мл посівного матеріалу.
** – Для референс-препаратів вказано вміст стандартного диску.

Обидва використані референс-препарати – офлоксацин і цефтриаксон – за умов малої концентраії мікробних тіл (10^4 – 10^6 КУО в 1 мл посівного матеріалу) формували зони затримки росту культури *Pseudomonas aeruqinosa* у межах 34-32 мм (із вмістом на стандартному диску $1.4\cdot10^{-8}$ та $4.5\cdot10^{-8}$ моль відповідно), а оксазоли (**2.19б, Na-сіль**) та (**3.12, Na-сіль**) подібної ефективності не виявили у кількості $200.0\cdot10^{-8}$ моль на диску – 24 мм для сполуки (**2.19б, Na-сіль**) та 20 мм для сполуки (**3.12, Na-сіль**) при концентрації 10^4 КУО в 1 мл посівного матеріалу. Зафіксована активність фосфонових діестерів (**2.17а**) та (**2.19а**) ще суттєвіше поступалася препаратам для порівняння – у кількості $200.0\cdot10^{-8}$ моль сполуки (**2.17а**) та (**2.19а**) формували зони затримки росту культури *Pseudomonas aeruqinosa* на 19 та 18 мм відповідно. Проте треба зауважити, що хоча зареєстрована бактеріостатична активність оксазолів (**2.17а**), (**2.19а**), (**2.19б, Na-сіль**) та (**3.12, Na-сіль**) суттєво поступалася активності використаних у роботі антибіотиків з широким спектром антимікробної дії – офлоксацину та цефтриаксону – три із цих сполук належать до одного структурного ряду похідних 1-(4-діетоксифосфорил-2-R-1,3-оксазол-5-іл)піперидин-4-карбонової кислоти, що вказує на перспективність подальшої структурної трансформації в даному ряду.

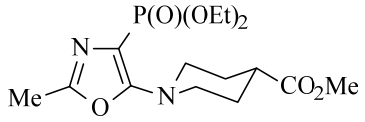
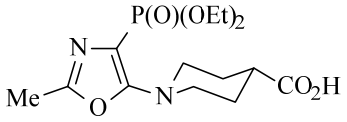
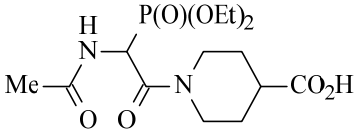
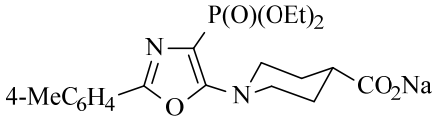
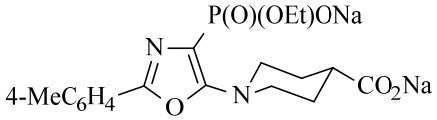
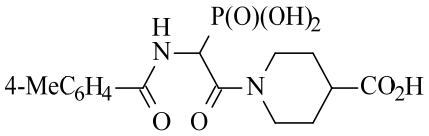
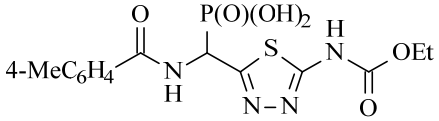
Результати тестування сполук на активність проти *E.coli* не надано, оскільки всі сполуки виявилися неактивними в жодній із використаних доз – $200.0\cdot10^{-8}$, $20.0\cdot10^{-8}$ та $2.0\cdot10^{-8}$ моль. Лише речовина (**3.12, Na-сіль**) виявила незначний ефект – при мікробному навантаженні 10^4 та 10^5 КУО в 1 мл посівного матеріалу із вмістом на диску $200.0\cdot10^{-8}$ моль було зафіксовано зони затримки росту культури *E.coli*, як 18 та 15 мм відповідно.

Дані таблиці 4.10 свідчать, що жодна із тестованих сполук не виявила бактеріостатичного ефекту, подібного до ефекту референс-препаратів – офлоксацину,

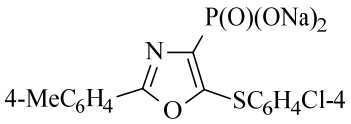
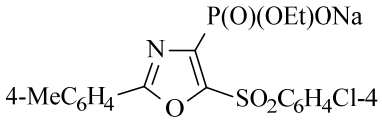
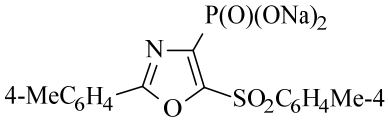
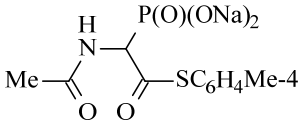
ампіциліну та цефтриаксону. Референс-препарати формували зони затримки росту культури *Staphylococcus aureus* на рівні від 31 до 35 мм при концентрації мікробів 10^4 КУО в 1 мл посівного матеріалу та від 23 до 34 мм при концентрації мікробів 10^6 КУО в 1 мл посівного матеріалу. За даними експерименту максимальний ефект при концентрації мікробів 10^5 КУО в 1 мл посівного матеріалу було виявлено для сполук (**2.17а**), (**2.32в**) та (**3.13, 2Na-сіль**) лише у випадку, коли кількість їх на диску складала $200.0 \cdot 10^{-8}$ моль.

Таблиця 4.10

Бактеріостатична активність сполук за зонами затримки росту (мм) культури *Staphylococcus aureus ATCC 25923*

Сполука	Структура	Вміст на диску		Діаметри зон затримки росту (мм) культури за умов різного мікробного навантаження*		
		мкг	10^{-8} моль	10^4	10^5	10^6
2.17а		721 72.1 7.2	200.0 20.0 2.0	18 15 9	16 10 0	11 0 0
2.19а		692 69.2 6.9	200.0 20.0 2.0	9 0 0	0 0 0	0 0 0
2.22а		729 72.9 7.3	200.0 20.0 2.0	12 0 0	8 0 0	0 0 0
2.19б, Na-сіль		889 88.9 8.9	200.0 20.0 2.0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
2.20б, 2Na-сіль		877 87.7 8.8	200.0 20.0 2.0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
2.24б		769 76.9 7.7	200.0 20.0 2.0	14 10 0	8 0 0	0 0 0
2.32в		801 80.1 8.0	200.0 20.0 2.0	19 14 9	15 11 0	9 0 0

Продовження таблиці 4.10

3.7є, 2Na-сіль		851 85.1 8.5	200.0 20.0 2.0	9 0 0	0 0 0	0 0 0
3.12, Na-сіль		864 86.4 8.6	200.0 20.0 2.0	13 0 0	8 0 0	0 0 0
3.13, 2Na-сіль		851 85.1 8.5	200.0 20.0 2.0	19 15 10	14 11 0	9 0 0
3.11, 2Na-сіль		694 69.4 6.9	200.0 20.0 2.0	16 11 8	10 0 0	0 0 0
—	Офлоксацин**	5	1.4	35	34	34
—	Цефтриаксон**	30	4.5	31	25	23
—	Ампіцилін**	10	2.9	32	30	30

* – Вказано вміст мікробних тіл в 1 мл посівного матеріалу, КУО в 1мл посівного матеріалу.
** – Для референс-препаратів вказано вміст стандартного диску.

Експериментальна хімічна частина. Натрієві солі відповідних фосфонових кислот отримували шляхом випарювання досуха при пониженому тиску водного розчину суміші еквівалентних кількостей кислоти та гідрокарбонату натрію і без додаткової очистки використовували для біологічних випробувань.

Експериментальна біологічна частина. Для оцінки антимікробної активності нових синтезованих сполук використовували референс-штами з American type culture collection (ATCC): *Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruqinosa ATCC 27853, Staphylococcus aureus ATCC 25923* та *Candida albicans ATCC M 885 ATCC 10231.*

Для культивування бактеріальної культури використовували поживне середовище Мюллера-Хінтона (pH 7.2-7.4), а для грибів – поживне середовище Сабуро (pH 6.0-6.8).

Антимікробний ефект оцінювали диско-дифузійним методом на твердому поживному середовищі [185]. Мікробне навантаження на 1 мл посівного матеріалу складало від 10^4 до 10^{10} КУО в залежності від ступеню активності сполук і контролювалось оптичним стандартом мутності (ОСО 42-28-85-01 П).

Оцінку активності тестованих сполук проводили шляхом порівняння із активністю відповідних референс-препаратів (стандартні диски із відомим вмістом). Всі тестовані сполуки досліджували у дозах на диску $200.0 \cdot 10^{-8}$, $20.0 \cdot 10^{-8}$ та $2.0 \cdot 10^{-8}$ моль.

4.5 Дослідження токсичності

Обов'язковим етапом дослідження нових речовин є встановлення порогу гострої токсичності та нешкідливості синтезованих сполук. Вивчення гострої токсичності проводили на білих дорослих двостатевих мишах вагою 20.0±3.0 г, отриманих з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ) за експрес-методом [186].

Тварини утримувались на стандартному раціоні харчування. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [187].

Для визначення середньої летальної дози LD_{50} використовували 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Кількість речовини розраховували за формулою:

$$m\ (\text{сполуки}) = \frac{m_{тв} \times D_x}{1000},$$

де $m_{тв}$ - вага дослідної тварини (у грамах); D_x - досліджувана середня летальна доза LD_{50} (у мг/кг).

Сполуку, розчинену в фізіологічному розчині вводили внутрішньочеревно з додержанням правил асептики та антисептики. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин у тому ж об'ємі – 1.0 мл, що й основній групі. Спостереження за поведінкою тварин, станом їх шкіри та слизових оболонок, нервовою збудливістю, кількістю живих і загиблих тварин проводили щодобово протягом 14 днів після одноразового введення речовин.

Ступінь токсичності визначали за класифікацією Сидорова [188].

Результати вивчення гострої токсичності показали, що $ЛД_{50}$ сполуки (**2.17а**) складає >1200 мг/кг і згідно з класифікацією Сидорова І.К. її відносять до класу нетоксичних речовин. Загибелі тварин при введенні сполуки (**2.17а**) в дозі 1000 мг/кг не виявлено. Відмічалося збереження рефлекторної активності тварин протягом всього терміну дослідження. Відсутні як запалення слизових оболонок, так і коливання маси тіла, зміни внутрішніх органів мишей у порівнянні з контрольною групою тварин.

Отримані результати узгоджуються із даними літератури щодо даної групи сполук [189].

Оцінку біологічної безпеки ряду водорозчинних досліджуваних сполук (**2.17а**), (**2.19а**), (**2.19б, Na-сіль**), (**2.20б, 2Na-сіль**), (**2.22а**), (**2.24б**), (**2.32в**), (**3.7є, 2Na-сіль**), (**3.11, 2Na-сіль**), (**3.12, Na-сіль**), (**3.13, 2Na-сіль**) проводили на біомоделі монокультури *Paramecium caudatum* [190] у концентраціях $1\cdot10^{-2}$-$1\cdot10^{-8}$ моль/л. Модель інфузорії роду *Paramecium caudatum* широко використовується у токсикологічній практиці і дозволяє визначити дозозалежні ефекти фармакологічних препаратів, що різняться як за своєю природою, так і за механізмом дії [191, 192]. За критерій токсичності брали кількість парамецій (%), які вижили впродовж експозиційного часу контакту з відповідною сполукою. У наших експериментах цей показник знаходився в межах 85-100%, тобто перевірені речовини не є токсичними.

ВИСНОВКИ

Узагальнення результатів дисертаційної роботи свідчить про синтетичну цінність похідних 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонової кислоти для препаративного одержання нових функціоналізованих похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, що відкриває широкі можливості для пошуку серед них біорегуляторів різної дії.

1. Показано, що взаємодія N-1,2,2,2-тетрахлороетиламідів з O,O-діетил-амідофосфітами проходить за схемою перегрупування Арбузова з утворенням амідів етилових естерів 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот, які були використані для отриманя амідів етилових естерів 5-аміно-2-алкіл(арил)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот.

2. Знайдено, що діалкілові естери 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот взаємодіють з естерами аміноалкілкарбонових кислот з утворенням нових похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот. Останні при регіоселективному кислотному розщепленні оксазольного кільця дають ациклічні похідні фосфорильованого гліцину.

3. На основі фталімідозахищених амідів аміноалкілкарбонових кислот розроблено зручні методи синтезу діетилових естерів 5-аміно-2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот. Показано можливість їх використання у пептидному синтезі та доведено відсутність рацемізації введеного оптично активного амінокислотного залишку при отриманні фосфонопептидоміметиків.

4. Синтезовано нові похідні 5-сульфаніл- та 5-сульфоніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот. Встановлено, що вони проявляють аналогічні властивості до похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот в умовах лужного гідролізу і водночас є більш стійкішими в умовах кислотного гідролізу.

5. Показано, що похідні 5-гідразино-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти регіоселективно взаємодіють з ацилізотіоціанатами і дають заміщені тіосемікарбазиди, котрі рециклізуються в нові заміщені 1,3,4-тіадіазоли з фрагментом фосфоногліцину.

6. Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих речовин. Серед них знайдено сполуки з фуринінгібуючою, імунотропною, антирадикальною, бактеріостатичною, фунгістатичною активностями і не є токсичними.

ЛІТЕРАТУРА

1. Матевосян Г.Л. Фосфорилированные 1,3-диазолы. / Г.Л. Матевосян, П.М. Завлин. // Химия гетероцикл. соединений. – 1990. – №6. – С. 723-740.
2. Зарудницкий Е.В. Фосфорилирование 1,3-азолов: дис. … кандидата хим. наук: 02.00.08 / Зарудницкий Евгений Вячеславович. – К., 2000. – 95 с.
3. Van der Jeught S. Direct Phosphonylation of Aromatic Azaheterocycles / S. Van der Jeught, C.V. Stevens // Chem. Rev. – 2009. – **109**, №6. – P. 2672-2702.
4. Новые структурные аналоги глифосата на основе азолов. 1. Синтез 1Н-имидазолов, содержащих карбоксильную и фосфорильную группы в цикле / Н.В. Павленко, Т.И. Оос, Ю.Л. Ягупольский [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – №1. – С. 52-62.
5. A novel water-soluble tripodal imidazolyl ligand as a model for the tris(histidine) motif of zinc enzymes: nickel, cobalt and zinc complexes and a comparison with metal binding in carbonic anhydrase / P.C. Kunz, G.J. Reiß, W. Frank, W. Kläui // Eur. J. Inorg. Chem. – 2003. – №21. – P. 3945-3951.
6. Kunz P.C. Zinc and cobalt(II) complexes of tripodal nitrogen ligands of the tris[2-substituted imidazol-4(5)-yl]-phosphane type. Biomimetic hydrolysis of an activated ester / P.C. Kunz, W. Kläui // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2007. – **72**, №4. – P. 492-502.
7. Synthesis and characterization of water-soluble zinc, cobalt(II) and copper(II) complexes with a neutral tripodal *N,N,N*-ligand: crystal structures of $[(\kappa^3 N\text{-4-TIPO}^{iPr})Co(H_2O)(\kappa^2 O\text{-}NO_3)]NO_3$ and $[(\kappa^3 N\text{-4-TIPO}^{iPr})Cu(H_2O)(\kappa O\text{-}SO_4)]$, 4-$TIPO^{iPr}$ = tris(2-isopropylimidazol-4(5)-yl)phosphane oxide / P.C. Kunz, A. Zribi, W. Frank, W. Kläui // Z. Anorg. Allg. Chem. – 2007. – **633**. – P. 955-960.
8. Unexpected coordination modes of the tris(imidazolyl)phosphane oxide ligand 4-$TIPO^{iPr}$ in the chloro complexes of zinc, cobalt and nickel / P.C. Kunz, A. Zribi, W. Frank, W. Kläui // Z. Anorg. Allg. Chem. – 2008. – **634**. – P. 724-729.
9. Imidazole-based phosphane gold(I) complexes as potential agents for cancertreatment: synthesis, structural studies and antitumour activity / P.C. Kunz, M.U. Kassack, A. Hamacher, B. Spingler // Dalton Trans. – 2009. – №37. – P. 7741-7747.
10. Tricarbonylmanganese(I) and -rhenium(I) complexes of imidazol-based phosphane ligands: influence of the substitution pattern on the CO release properties / P.C. Kunz, W. Huber, A. Rojas [et al.] // Eur. J. Inorg. Chem. – 2009. – №35. – P. 5358-5366.

11. Novel multitopic diphos-type ligands / P.C. Kunz, C. Wetzel, M. Bongartz [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2010. – **695**, №15-16. – P. 1891-1897.

12. Gold(I) catalysts with difunctional P, N ligands / C. Wetzel, P.C. Kunz, I. Thiel, B. Spingler // Inorg. Chem. – 2011. – **50**. – P. 7863-7870.

13. Synthesis and characterization of Fe(II) β-diketonato complexes with relevance to acetylacetone dioxygenase: insights into the electronic properties of the 3-histidine facial triad / H. Park, J.S. Baus, S.V. Lindeman, A.T. Fiedler // Inorg. Chem. – 2011. – **50**, № 23. – P. 11978-11989.

14. Beckmann U. Is the $^{1}J_{PSe}$ coupling constant a reliable probe for the basicity of phosphines? A ^{31}P NMR study / U. Beckmann, D. Süslüyan, P.C. Kunz // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2011. – **186**, №10. – P. 2061-2070.

15. Kunz P.C. Structural flexibility in complexes bearing a tripodal nitrogen ligand / P.C. Kunz, M. Börgardts, F. Mohr // Inorg. Chim. Acta. – 2012. – **380**. – P. 392-398.

16. Ruthenium piano-stool complexes bearing imidazole-based PN ligands / P.C. Kunz, I. Thiel, A.L. Noffke [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2012. – **697**, №1. – P. 33-40.

17. A comparative study of tricarbonylmanganese photoactivatable CO releasing molecules (PhotoCORMs) by using the myoglobin assay and time-resolved IR spectroscopy / W. Huber, R. Linder, J. Niesel [et al.] // Eur. J. Inorg. Chem. – 2012. – №19. – P. 3140-3146.

18. On the way to glycoprocessing inhibitors – synthesis of an imidazolo-nectrisine-phosphono acid derivative: a potential glycosyltranferase inhibitor / T. Tschamber, F. Gessier, M. Neuburger [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – №15. – P. 2792-2798.

19. N-Phosphorylated imidazolium salts as precursors to 2- and 5-phosphorylated imidazoles and new imidazol-2-ylidenes featuring the PNCN unit / A.P. Marchenko, H.N. Koidan, A.N. Huryeva [et al.] // J. Org. Chem. – 2010. – **75**, №21. – P. 7141-7145.

20. Ruiz J. A 4,5-dphosphino-substituted imidazolium salt: A building block for the modular synthesis of mixed diphosphine–NHC heterometallic complexes / J. Ruiz, A.F. Mesa // Chem. Eur. J. – 2012. – **18**, №15. – P. 4485-4488.

21. A novel synthesis of dialkyl arenephosphonates / T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa // Synthesis. – 1981. – №1. – P. 56-57.

22. Palladium-catalyzed New Carbon-Phosphorus Bond Formation / T. Hirao, T. Masunaga, N. Yamada [et al.] // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1982. – **55**, №3. – P. 909-913.

23. Lin J. The synthesis of biologically relevant 4(5)-phosphono-5(4)-aminoimidazoles using a Pd-catalyzed coupling reaction / J. Lin, C.M. Thompson // J. Heterocycl. Chem. – 1994. – **31**, №6. – P. 1701-1706.

24. Billault I. Synthesis of *gluco*-configured tetrahydroimidazopyridine-2-phosphonate-derived lipids, potential glucosyl transferase inhibitors / I. Billault, A. Vasella // Helv. Chim. Acta. – 1999. – **82**, №8. – P. 1137-1149.

25. Terinek M. Improved access to imidazole-phosphonic acids: synthesis of D-manno-tetrahydroimidazopyridine-2-phosphonates / M. Terinek, A. Vasella // Helv. Chim. Acta. – 2004. – **87**, №3. – P. 719-734.

26. 5-Phosphorylated 1,2-disubstituted imidazoles / A.A. Yurchenko, A.N. Huryeva, E.V. Zarudnitskii [et al.] // Heteroat. Chem. – 2009. – **20**, №5. – P. 289-308.

27. Phosphorylation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles with phosphorus(III) halides in the presence of bases / E.V. Zarudnitskii, A.A. Yurchenko, A.S. Merkulov [et al.] // Heteroat. Chem. – 2005. – **16**, №7. – P. 648-655.

28. WO2011137220A1 (USA) small molecule neuropeptide antagonists for the treatment of adictive disorders, mood,anxiety and sleep disorders J.J. Marugan, S. Patnaik, M.A. Heilig [et al.] заявл. 28.04.2011. опубл. 03.11.2011.

29. Lakhan R., Ternai B. Advances in Oxazole Chemistry / R. Lakhan, B. Ternai. – In: Advances in Heterocyclic Chemistry / Ed. A.R. Katritzky, A.J. Boulton. – N.Y.: Academic Press, 1974. – **17**. – P. 99-211.

30. Potts K.T. Synthesis of Five-membered Rings with Two or More Heteroatoms / K.T. Poots. – In: Chemistry of Heterocyclic Compounds / Ed. A.R. Katritzky. – N.Y.: Pergamon Press, 1984. – **5**, part 4A. – P. 111-166.

31. Grimmett M.R. Imidazoles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications / M.R. Grimmett. In: Chemistry of Heterocyclic Compounds / Ed. A.R. Katritzky. – N.Y.: Pergamon Press, 1984. – **5**, part 4A. – P. 457-498.

32. Boyd G.V. Oxazoles and their Benzoderivatives / G.V. Boyd. – In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Ed. A.R. Katritzky. – N.Y.: Pergamon Press, 1984. – **6**, part 4B. – P. 177-234.

33. Metzger J.V. Thiazoles and their Benzo Derivatives / J.V. Metzger. – In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Ed. A.R. Katritzky. – N.Y.: Pergamon Press, 1984. – **6**, part 4B. – P. 235-331.

34. Lalezari I. Five-membered Selenium-Nitrogen Heterocycles / I. Lalezari. – In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Ed. A.R. Katritzky. – N.Y.: Pergamon Press, 1984. – **6**, part 4B. – P. 333-363.

35. Turchi I.J. Oxazoles / I.J. Turchi. – In: The Chemistry of Heterocyclic Compounds / Ed. I.J. Turchi. – N.Y.: John Wiley, 1986. – **45**. – 1064p.

36. Джоуль Дж., Миллс К. Дж. / Джоуль – Химия гетероциклических соединений. 2-е переработан. изд. / Пер. с англ. Ф.В. Зайцевой и А.В. Карчава – М.: Мир, 2004. – 728с.

37. Драч Б.С. Новые подходы к синтезу функциональнозамещенных азолов / Б.С. Драч // Химия гетероцикл. соединений. – 1989.– **6.** – С. 723-735.

38. Драч Б.С. Новые достижения в химии функциональных производных оксазола / Б.С. Драч, В.С. Броварец, О.Б. Смолий, В.С. Зябрев // Труды Второй Международной Конференции “Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов”, Москва, 2003. – **1**.– С.58-73.

39. Драч Б.С. Взаимодействие диметиламина с диэтиловым эфиром 1-бензамидо-2,2-дихлорвинилфосфоновой кислоты / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов // Журн. общ. химии. – 1973. – **43**, №7. – С. 1648-1649.

40. Драч Б.С. Взаимодействие диэтиловых эфиров 1-ациламидо-2,2-дихлорвинилфосфоновых кислот с первичными и вторичными аминами / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов, Я.П. Шатурский // Журн. общ. химии. – 1974. – **44**, №8. – С. 1712-1715.

41. Драч Б.С. Взаимодействие 1,2,2,2-тетрахлорэтиламидов кислот с этиловым эфиром дифенилфосфинистой кислоты и трифенилфосфином / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов, А.В. Кирсанов // Журн. общ. химии. – 1973. – **45**, №1. – С. 12-16.

42. Драч Б.С. Взаимодействие (2,2-дихлор-1-бензамидовинил)-трифенилфосфоний хлорида с гидросульфидом натрия / Б.С. Драч, О.П. Лобанов, А.П. Мартынюк // Журн. общ. химии. – 1979. – **49**, №3. – С. 717-718.

43. Фосфорсодержащие N-2,2-дихлорвинилмочевины / А.П. Мартынюк, В.С. Броварец, О.П. Лобанов, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1984. – **54**, №9. – С. 2186-2200.

44. Scheidecker S. α-Substituierte Phosphonate. 56. Synthese und Reaktionen von 1-Formylamino-2,2,2-trichlorethanphosphonaten / S. Scheidecker, A. Köckritz, M. Schnell // J. Prakt. Chem. – 1990. – **332**, №6. – S. 968-976.

45. Кург В.В. Применение 1-ациламино-2,2-дихлорэтенилтрифенилфосфониевых солей для получения производных 5-меркаптотиазола / В.В. Кург, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1991. – **61**, №4. – С. 874-879.

46. Röhr G. α-Substituierte Phosphonate 60. Phosphonosubstituierte Heterocyclen aus 1-Formylamino-2,2,2-trichloroethanphosphonaten / G. Röhr, A. Köckritz, M. Schnell // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. – 1992. – **71**, №1. – P. 157-164.

47. Röhr G. α-Substituted phosphonates; 61. Synthesis of 2-phosphonoglycine amides by solvolysis of 5-amino-4-phosphonooxazoles / G. Röhr, M. Schnell, A. Köckritz // Synthesis. – 1992. – №10. – P. 1031-1034.

48. Броварец В.С. Синтезы функциональнозамещенных винилфосфониевых солей на основе ди- и полихлорсодержащих алкилгетерокумуленов / В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1993. – **63**, №1. – С. 80-86.

49. Броварец В.С. 1-Дихлорацетиламино-2,2-дихлорэтенилфосфоний хлорид – перспективный реагент для гетероциклизаций / В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, Т.К. Виноградова, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1994. – **64**, №6. – С. 1048.

50. Structure and properties of phosphonium ylides-betaines, derivatives of 2-phenyl-2-oxazolin-5-one and its thio- and seleno-analogues / L. Van Meervelt, G.S. Schuerman, V.S. Brovarets [et al.] // Tetrahedron. – 1995. – **51**, №5. – P 1471-1482.

51. Синтез и превращения 4-фосфорилированных 2-алкил(арил)-5-гидразинооксазолов / В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, С.Г. Пильо [и др.] // Журн. общ. химии. – 2001. – **71**, №11. – С. 1822-1824.

52. Рециклизация продуктов ацилирования 2-арил-5-гидразино-4-диалкоксифосфорилоксазолов / В.С. Броварец, С.Г. Пильо, Т.П. Попович [и др.] // Журн. общ. химии. – 2001. – **71**, №11. – С. 1930-1931.

53. Синтез и превращения двух типов 4-фосфорилированных альдегидов оксазольного ряда / Р.Н. Выджак, В.С. Броварец, С.Г. Пильо, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 2002. – **72**, №2. – С. 226-230.

54. Синтезы новых производных 5-меркапто-1,3-оксазола на основе 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов и их аналогов / С.Г. Пильо, В.С. Броварец, Т.К. Виноградова [и др.] // Журн. общ. химии. – 2002. – **72**, №11. – С. 1818-1827.

55. A facile synthesis of derivatives of (1,3,4-thiadiazol-2-yl)glycine and its phosphonyl analogue / A.V. Golovchenko, S.G. Pilyo, V.S. Brovarets, B.S. Drach // Synthesis. – 2003. – №18. – P. 2851-2857.

56. Рециклизация продуктов присоединения 4-функционально-замещенных 5-гидразино-2-фенил-1,3-оксазолов к арилизотиоцианатам / А.В. Головченко, С.Г. Пильо, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 2003. – **73**, №11. – С. 1933-1934.

57. Превращения продуктов ацилирования 4-функционально-замещенных 2-алкил-(арил)-5-гидразино-1,3-оксазолов в производные 1,3,4-оксадиазола /

А.В. Головченко, С.Г. Пильо, В.С. Броварец [и др.] // Журн. общ. химии. – 2005. – **75**, №3. – С. 461-467.

58. Головченко А.В. Синтез производных С-гетерилзамещенных аминометилфосфоновых кислот / А.В. Головченко, Р.Н. Соломянный, В.С. Броварец // Журн. общ. химии. – 2010. – **80**, №4. – С. 563-567.

59. Синтез и превращения производных 2-арил-5-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, А.Н. Василенко, В.С. Броварец // Журн. общ. химии. – 2010. – **80**, №11. – С. 1895-1902.

60. Лобанов О.П. Реакции (2,2-дихлор-1-ациламиновинил)-трифенилфосфоний хлоридов с нуклеофилами / О.П. Лобанов, А.П. Мартынюк, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1980. – **50**, №10. – С. 2248-2257.

61. Köckritz A. α-Substituted phosphonates 68. α-Aminophosphonates and phosphono-substituted heterocycles from diethyl [2,2,2-trichloro-1-isocyanatoethyl]phosphonate / A. Köckritz, M. Schnell // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. – 1993. – **83**, №1-4. – P. 125-134.

62. Превращения продукта присоединения цианометилентрифенилфосфорана к 1,2,2,2-тетрахлорэтилизоцианату / О.Б. Смолий, С.Я. Панчишин, Л.В. Будник [и др.] // Журн. общ. химии. – 1997. – **67**, №3. – С. 391-394.

63. Взаимодействие диэтиловых эфиров 1-ациламино-2,2-дихлорвинилфосфоновых кислот и их аналогов с реагентом Лоуссона / С.В. Попильниченко, К.М. Кондратюк, Р.Н. Соломянный, В.С. Броварец // Журн. общ. химии. – 2010. – **80**, №10. – С. 1626-1629.

64. Драч Б.С. Новый синтез фосфорилированных тиазолов / Б.С. Драч, О.П. Лобанов // Журн. общ. химии. – 1978. – **48**, №9. – С. 1994-1997.

65. Броварец В.С. Синтез 4-фосфорилированных оксазолов и тиазолов / В.С. Броварец, О.П. Лобанов, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1983. – **53**, №3. – С. 660-664.

66. Броварец В.С. Взаимодействие замещенных винилфосфониевых солей с гидроселенидом натрия / В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1986. – **56**, №2. – С. 321-325.

67. Броварец В.С. Взаимодействие 1-арил-1,4,4-трихлор-2-аза-1,3-бутадиен-3-илтрифенилфосфониевых солей с тиомечевиной и селенобензамидом / В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1993. – **63**, №5. – С. 1053-1057.

68. Синтезы замещенных азол-4-илфосфониевых солей на основе ненасыщенных азлактонов / В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, Т.К. Виноградова, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1993. – **63**, №1. – С. 87-92.

69. Получение и свойства 2-хлор-1-ациламиновинилтрифенилфосфоний хлоридов / В.С. Броварец, О.П. Лобанов, Т.К. Виноградова, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1984. – **54**, №2. – С. 288-301.

70. Взаимодействие 1-ациламино-2-хлорэтенилтрифенилфосфоний хлоридов с роданидом натрия / В.С. Броварец, В.В. Кург, О.П. Степко, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1992. – **62**, №4. – С. 822-826.

71. Schnell M. α-Substituted Phosphonates. 64. Phosphono-substituted imidazoles and other heterocycles from diethyl [(2,2-dichloro-1-isocyano)-ethenyl]phosphonate / M. Schnell, M. Ramm, A. Köckritz // J. Prakt. Chem. – 1994. – **336**, №1. – P. 29-37.

72. Выджак Р.Н. Взаимодействие 1,2,2,2-тетрахлорэтилизотиоцианата с трифенилфосфином / Р.Н. Выджак, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1994. – **64**, №5. – С. 872-873.

73. Смолий О.Б. Взаимодействие хлористого N-(трифенилфосфониометил)-бензимидоилхлорида с роданидом натрия / О.Б. Смолий, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1987. – **57**, №9. – С. 2145-2146.

74. Смолий О.Б. Взаимодействие хлористого N-(трифенилфосфониометил)-бензимидоилхлорида с хлорангидридами карбоноввых кислот / О.Б. Смолий, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1988. – **58**, №7. – С. 1670-1671.

75. Замещенные метилтрифенилфосфониевые соли с имидоилхлоридной группировкой – реагенты для получения функциональных производных имидазола / О.Б. Смолий, В.С. Броварец, В.В. Пироженко, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1988. – **58**, №12. – С. 2635-2643.

76. Получение и свойства мезомерных фосфониевых илидов и бетаинов имидазольного ряда / В.С. Броварец, О.Б. Смолий, С.И. Вдовенко, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1990. – **60**, №3. – С. 566-574.

77. Реакционноспособные фосфониевые илиды на основе 3-фенил-3-хлор-2-аза-2-пропен-1-ил(трифенил)фосфоний хлорида / О.Б. Смолий, С.Я. Панчишин, Е.А. Романенко, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1999. – **69**, №10. – С. 1652-1656.

78. Synthesen mit α-metallierten Isocyaniden, XXVIII. In 2-Stellung unsubstituierte Oxazole aus α-metallierten Isocyaniden und Acylierungsreagenzien / R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1975. – №3. – P. 533-546.

79. Rachon J. Synthesen mit α-metallierten Isocyaniden, IL. - Phosphoranaloga von Aminosäuren und Peptiden, VI. - Synthese von Oxazolyl- und Thiazolylphosphonsäurediethylestern / J. Rachon, U. Schöllkopf // Liebigs Ann. Chem. – 1981. – №7. – S. 1186-1189.

80. Rachon J. Synthesen mit α-metallierten Isocyaniden, L. - Phosphoranaloga von Aminosäuren und Peptiden, VII. - Synthese von Methyl(Ethy1-)-amino-(diethoxyphosphoryl)acetat sowie 2-Phosphonoglycin und seinen Derivaten aus (Isocyanmethy1)phosphonsäure-diethylester/ J. Rachon, U. Schöllkopf // Liebigs Ann. Chem. – 1981. – №9. – S. 1693-1698.

81. Fehlhammer W.P. Metallkomplexe funktioneller Isocyanide. XV *. [3+2]-Cyclo-additionen von freiem und komplexgebundenem Isocyanmethylenphosphoran mit Heteroallenen / W.P. Fehlhammer, G. Zinner, M. Bakola-Christianopoulou // J. Organomet. Chem. – 1987. – **331**, №2. – P. 193-205.

82. Buchanan J.G. The Synthesis of 4-Alkylsulphonyl-5-amino- and 5-Amino-4-phosphono-imidazole Nucleosides as Potential Inhibitors of Purine Biosynthesis / J.G. Buchanan, A.E. McCaig, R.H. Wightman // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1990. – №4. – P. 955-963.

83. Yuan C. An efficient and regioselective synthesis of 1-aryl(alkyl)-4-diethoxyphosphoryl-5-trifluoromethylimidazoles / C. Yuan, W. Huang // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. – 1996. – **109**, №1-4. – P. 481-484.

84. Huang W. Studies on organophosphorus compounds 92: A facile synthesis of 1-substituted 5-trifluoromethylimidazole-4-phosphonates / W. Huang, C. Yuan // Synthesis. – 1996. – №4. – P. 511-513.

85. Kanazawa C. Synthesis of imidazoles through the copper-catalyzed cross-cycloaddition between two different isocyanides / C. Kanazawa, S. Kamijo, Y. Yamamoto // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – **128**, №33. – P. 10662–10663.

86. Discovery of a series of phosphonic acid containing thiazoles and orally bioavailable diamide prodrugs that lower glucose in diabetic animals through inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase / Q. Dang, Y. Liu, D.K. Cashion [et al.] // J. Med. Chem. – 2011. – **54**, №1. – P. 153-165.

87. Fully automated continuonus flow synthesis of 4,5-disubstituted oxazoles / M. Baumann, I.R. Baxendale, S.V. Ley [et al.] // Org. Lett. – 2006. – **8**, №23. – P. 5231-5234.

88. Драч Б.С. Применение ω-хлор-ω-ациламидоацетофенонов для синтеза фосфорилированных оксазолов / Б.С. Драч, И.Ю. Долгушина, А.Д. Синица // Журн. общ. химии. – 1975. – **45**, №6. – С. 1251-1255.

89. Белюга А.Г Удобный подход к синтезу 2-арил-5-фенил-1,3-оксазол-4-илфосфоновых кислот и их функциональных производных / А.Г Белюга, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 2005. – **75**, №4. – С. 561-564.

90. Doyle K.J. The rhodium carbenoid route to oxazoles. Synthesis of 4-functionalised oxazoles; three step preparation of a bis-oxazole / K.J. Doyle, C.J. Moody // Tetrahedron. – 1994. – **50**, №12. – P. 3761-3772.

91. Gong D. A facile synthesis of 4-(O,O-dialkylphosphoryl)-1,3-oxazole by rhodium-catalyzed heterocycloaddition / D. Gong, L. Zhang, C. Yuan // Synth. Commun. – 2004. – **34**, №18. – P. 3259-3264.

92. The rhodium carbene route to oxazoles: a remarkable catalyst effect / B. Shi, A.J. Blake, I.B. Campbell [et al.] // Chem. Commun. (Cambridge, U. K.). – 2009. – №22. – P. 3291-3293.

93. Rhodium carbene routes to oxazoles and thiazoles. Catalyst effects in the synthesis of oxazole and thiazole carboxylates, phosphonates, and sulfones / B. Shi, A.J. Blake, W. Lewis [et al.] // J. Org. Chem. – 2010. – **75**, №1. – P. 152-161.

94. Asymmetric synthesis of 2*H*-azirines derived from phosphine oxides using solid-supported amines. Ring opening of azirines with carboxylic acids / F. Palacios, D. Aparicio, A.M. Ochoa de Retana [et al.] // J. Org. Chem. – 2002. – **67**, №21. – P. 7283-7288.

95. Synthesis of optically active oxazoles from phosphorylated 2*H*-azirines and *N*-protected amino acids or peptides / F. Palacios, A.M. Ochoa de Retana, J.I. Gil, J.M. Alonso // Tetrahedron Asymmetry. – 2002. – **13**, №23. – P. 2541-2552.

96. Regioselective synthesis of 4- and 5-oxazole-phosphine oxides and -phosphonates from 2*H*-azirines and acyl chlorides / F. Palacios, A.M. Ochoa de Retana, J.I. Gil, J.M. Alonso // Tetrahedron. – 2004. – **60**, №40. – P. 8937-8947.

97. Öhler E. Synthese von Hetaryl- und Hetarylvinylphosphonsäureestern aus 2-Brom-1-oxoalkylphosphonaten und 4-Brom-3-oxo-1-alkenylphosphonaten / E. Öhler, M. El-Badawi, E. Zbiral // Chem. Ber. – 1984. – **117**, №10. – P. 3034-3047.

98. US Pat. 5464843. Imidazo[1,2-a]pyridinyldiacid compounds for cognitive enhancement and for treatment of cognitive disorders and neurotoxic injury / Hansen J., Peterson K.B., Monahan J.B.; заявл. 08.10.1993; опубл. 07.11.1995.

99. Взаимодействие диалкоксифосфорилуксусных альдегидов с 2-аминопиридинами / Ф.И. Гусейнов, Х.А. Асадов, Р.Н. Бурангулова, В.В. Москва // Химия гетероцикл. соединений. – 2001. – №8. – С. 1139-1140.

100. Новый подход к синтезу фосфорилированных 2-аминотиазолов / Л.К. Салькеева, Е.В. Минаева, М.Т. Нурмаганбетова, А.С. Гусейнов // Журн. общ. химии. – 2007. – **77**, №2. – С. 339-340.

101. Ratcliffe R.W. Total synthesis of β-lactam antibiotics I. α-thioformamido-diethylphosphonoacetates / R.W. Ratcliffe, B.G. Christensen // Tetrahedron Lett. – 1973. – **14**, №46. – P. 4645-4648.

102. Phosphorus-containing purines and pyrimidines: a new class of transition state analogs / P.A. Bartlett, J.T. Hunt, J.L. Adams, J.-C.E. Gernet // Bioorg. Chem. – 1978. – **7**, №4. – P. 421-436.

103. RPR 119990, a Novel α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid Antagonist: Synthesis, Pharmacological Properties, and Activity in an Animal Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis / T. Canton, G.A. Böhme, A. Boireau [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2001. – **299**, №1. – P. 314-322.

104. Взаимодействие 4-амино-3-меркапто-5-метил-1,2,4-триазола с хлорацетилен-фосфонатом / Е.Б. Эрхитуева, А.В. Догадина, А.В. Храмчихин, Б.И. Ионин // Журн. общ. химии. – 2011. – **81**, №11. – С. 1925-1926.

105. Highly regioselective heterocyclization reactions of 1*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with chloroacetylenephosphonates / E.B. Erkhitueva, A.V. Dogadina, A.V. Khramchikhin, B.I. Ionin // Tetrahedron Lett. – 2012. – **53**, №33. – P. 4304-4308.

106. Инициированная псевдо-[3+2] циклоконденсация смешанного фосфоний-иодоний илида с ацетонитрилом / Е.Д. Матвеева, Т.А. Подругина, А.С. Павлова [и др.] // Изв. АН, Сер. хим. – 2008. – №10. – С. 2195-2197.

107. Novel photochemical reactions of phosphonium-iodonium ylides: synthesis of phosphonium-substituted oxazoles / E.D. Matveeva, T.A. Podrugina, A.S. Pavlova [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – №14. – P. 2323-2327.

108. Synthesis of 3-fluoro-2-(diethoxyphosphoryl)imidazo[1,2-*a*]pyridine / A.Y. Aksinenko, T.V. Goreva, T.A. Epishina, V.B. Sokolov // J. Fluorine Chem. – 2012. – **137**. – P. 105-107.

109. Лобанов О.П. 5-Оксо-2-фенил-4*H*-оксазолидентрифенилфосфоран / О.П. Лобанов, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1985. – **55**, №4. С. 940-941.

110. Броварец В.С. Синтезы 2,5-замещенных азолов на основе (2,2-дихлор-1-ациламиновинил)трифенилфосфоний хлоридов / В.С. Броварец, О.П. Лобанов, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1983. – **53**, №9. – С. 2015-2020.

111. Превращения замещенных фосфинометиленов, содержащих 2-алкил(арил)-4,5-дигидро-5-тиоксо-4-оксазолилиденовые фрагменты / В.С. Броварец, О.П. Лобанов, А.А. Кисиленко [и др.] // Журн. общ. химии. – 1986. – **56**, №7. – С. 1492-1504.

112. Головченко А.В. Удобный способ введения арилтио- и гетерилтиогрупп в положение 5 оксазольного кольца / А.В. Головченко, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 2004. – **74**, №9. – С. 1524-1528.

113. Mazurkiewicz R. 4-Phosphoranylidene-5(4*H*)-oxazolones II. Reactions with Alkylating Agents / R. Mazurkiewicz, A.W. Pierwocha // Monatsh. Chem. – 1997. – **128**, №8-9. – P. 893–900.

114. Броварец В.С. Новый синтез фосфорилированных азолов / В.С. Броварец, О.П. Лобанов, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1982. – **52**, №6. – С. 1438-1439.

115. 4-Phosphorylated 1,2-disubstituted imidazoles / A.N. Huryeva, A.P. Marchenko, G.N. Koidan [et al.] // Heteroat. Chem. – 2010. – **21**, №3. – P. 103-118.

116. А.с. СССР. 488527. Инсектоакарициды / Протопопова Г.В., Дзюбан А.Д., Нестеренко Н.І. [и др.]; заявл. 27.03.1974; опубл. 25.09.1979. С.А. 1979. 91: 205664v.

117. Пат. Укр. 17144а. 4-Діалкоксифосфорил-5-диметиламіно-2-фенілоксазоли, що проявляють антибластичну активність / Броварець В.С., Шарикіна Н.І., Кудрявцева І.Г. [та ін.]; заявл. 30.07.1993; опубл. 31.01.1997.

118. Pat. EP2275414A1. Cyclopentylacrylic acid amide derivative / Fukuda Y., Asahina Y., Takadoi M., Yamamoto M.; заявл. 27.04.2009; опубл. 05.11.2009.

119. Pat. US20080009465A1. Novel glucokinase activators and methods of using same / Ryono D.E., Cheng P.T.W., Bolton. S.A.; заявл. 28.06.2007; опубл.10.01.2008.

120. Получение и фармакологическая активность гидрохлоридов 1-алкил-5-алкилтио-2-арилимидазолов / О.Б. Смолий, Н.Р. Городецкова, В.С. Броварец [и др.] // Хим. фарм. журн. – 1989. – **23**, №11. – С. 1329-1331.

121. Pat. US5208235. Indole- and benzimidazole-substituted imidazole derivatives / Poos M.A.; заявл. 10.03.1992; опубл. 04.05.1993.

122. Pat. WO2011/023677A1. Tetra-substituted heteroaryl compounds and their use as MDM2 and/or MDM4 modulators / Bold G., Furet P., Gessier F. [et al.]; заявл. 24.08.2010; опубл. 03.03.2011.

123. Pat. US6235740B1. Imidazoquinoxaline protein tyrosine kinase inhibitors / Barrish J.C., Chen P., Das J. [et al.]; заявл. 15.06.1998; опубл. 22.05.2001.

124. Pat. US6600036B2. Condensed 2,3-benzodiazepine derivatives and their use as AMPA-receptor inhibitors / Csuzdi E., Hamori T., Abraham G. [et al.]; заявл. 27.11.2001; опубл. 29.06.2003.

125. Pat. US5902803A. 5*H*,10*H*-Imidazo[1,2-*a*]indeno[1,2-*e*]pyrazin-4-one derivatives, preparation thereof, and drugs containing said derivatives / Aloup J.C., Audiau F., Barreau M. [et al.]; заявл. 02.04.1996; опубл. 11.05.1999.

126. Pat. US5990108A. 5*H*,10*H*-Imidazo[1,2-*a*]indeno[1,2-*e*]pyrazin-4-one derivatives, preparation thereof, intermediates thereof and drugs containing the same / Aloup J.C., Bouquerel J., Damour D. [et al.]; заявл. 06.01.1997; опубл. 23.11.1999.

127. Bioisosteres of 9-carboxymethyl-4-oxo-imidazo[1,2-*a*]indeno-[1,2-*e*]pyrazin-2-carboxylic acid derivatives. Progress towards selective, potent *in vivo* AMPA antagonists with longer durations of action / P. Jimonet, G.A. Bohme, J. Bouqerel [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. – **11**, №2. – P. 127-132.

128. Лобанов О.П. Азлактоны монохлорангидридов 2,2-дихлор-1-ациламино-винилфосфоновых кислот / О.П. Лобанов, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 1982. – **52**, №5. – С. 1122-1131.

129. Взаимодействие вторичных аминов *N*-ацил-2,2-дихлорвиниламинами и *N*-ацил-1-циано-2,2-дихлорвиниламинами / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов, А.А. Кисиленко, А.В. Кирсанов // Журн. орг. химии. – 1973. – **9**, №9. – С. 1818-1824.

130. Драч Б.С. Метиловый эфир *N*-2,2-дихлорвинилкарбаминовой кислоты / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов // Журн. орг. химии. – 1973. – **9**, №4. – С. 680-684.

131. Драч Б.С. Реакции α-бензамидо- и α-фенилсульфонамидо-β,β-дихлоракрило-нитрилов с нуклеофилами / Б.С. Драч, Г.Н. Миськевич // Журн. орг. химии. – 1977. – **13**, №7. – С. 1398-1404.

132. Studies of Nitriles. IX. Reactions of 2-Acetylamino-3,3-dichloroacrylic Amide and -*N*-acylamide with Aliphatic Amines. (2). Syntheses of Some α,α-Diamino Acid Derivatives / K. Matsumura, H. Shimadzu, O. Miyashita, N. Hashimoto // Chem. Pharm. Bull. – 1976. – **24**, №5. – P. 941-947.

133. Драч Б.С. Реакции производных 3,3-дихлор-2-бензамидоакриловой кислоты с нуклеофилами / Б.С. Драч, Г.Н. Миськевич, А.П. Мартынюк // Журн. орг. химии. – 1978. – **14**, №3. – С. 508-513.

134. Закономерности диссоциации диалкилфосфорных, -фосфоновых и -фосфиновых кислот в воде и водно-этанольных средах / В.И. Галкин, Р.Д. Саяхов, А.Р. Гарифзянов [и др.] // Докл. АН СССР. Сер. хим. – 1991. – **318**, №1. – С. 116-119.

135. Puff H., Reuter H. // Z. Kristallogr. – 1997. – **195**. – P. 89.

136. Взаимодействие 2-арил(метил)-5-гидразино-4-циано-1,3-оксазолов с ацилизотиоцианатами / О.В. Шаблыкин, А.В. Головченко, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 2007. – **77**, №5. – С. 837-841.

137. Kukhar V.P. Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids / Eds. V.P. Kukhar, H.R. Hudson. – Chichester: Wiley & Sons, 2000. – 634 p.

138. Simple phosphonic inhibitors of human neutrophil elastase / M. Sienczyk, L. Winiarski, P. Kasperkiewicz [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – **21**, №5. – P. 1310-1314.

139. Synthesis and bio-activity evaluation of tetraphenyl(phenylamino) methylene bisphosphonates as antioxidant agents and as potent inhibitors of osteoclasts *in vitro* / A. Balakrishna, M.V.N. Reddy, P.V. Rao [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – **46**, №5. – P. 1798-1802.

140. Ionic liquid promoted synthesis, antibacterial and in vitro antiproliferative activity of novel α-aminophosphonate derivatives / S.A. Dake, D.S. Raut, K.R. Kharat [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. –**21**, №8. – P. 2527-2532.

141. Synthesis and antiviral activity of novel pyrazole amides containing α-aminophosphonate moiety / L. Wu, B. Song, P.S. Bhadury [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2011. – **48**, №2. – P. 389-396.

142. Synthesis and some properties of 5-alkylamino-2-(phthalimidoalkyl)-1,3-oxazole-4-carbonitriles / S.A. Chumachenko, O.V. Shablykin, A.N. Vasilenko, V.S. Brovarets // Chem. Heterocycl. Compd. (N.Y.) – 2011**.** – **47**, №8. – P. 1020-1028.

143. Sheldric G.M. SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structure, University of Gottingen: Gottingen, Germany, 1997.

144. Sheldric G.M. SHELXL97. Program for the Refinement of crystal Structures, University of Gottingen: Gottingen, Germany, 1997.

145. Pianka M. STUDIES IN FUNGITOXICITY. V. – Fungicidal Activity of Certain Dithiocarbamates / M. Pianka, J.D. Edwards, C.B.F. Smith // J. Sci. Fd. Agric. – 1966. – **17**. – P. 407-416.

146. *N*-Acyl-trihalogenacetaldimine als reaktive Zwischenstufen bei Eliminierungs-Additions-Reaktionen, III Darstellung und Reaktionen der 1.2.2.2-Tetrahalogen-*N*-acyl-äthylamine / F. Weygand, W. Steglich, Z.L.F. Fraunberger[et al.] // Chem. Ber. – 1966. – **99**. – S. 1944-1956.

147. Synthesis and anticonvulsant activity of *N,N*-phthaloyl derivatives of central nervous system inhibitory amino acids / C.O. Usifoh, D.M. Lambert, J. Wouters, G.K.E. Scriba // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) – 2001. – **334**, №10. – P. 323-331.

148. GB Pat. 1036694A. Substituted Aminocarboxylic Acid Derivatives and Compositions containing such Derivatives / Crook L.R., Jansen A.B.A., Spencer K.E.V., Watson D.H.; заявл. 03.03.1964; опубл. 20.06.1966 // Chem. Abstr. 1966, **65**, 16910h.

149. Syntheses of Phosphonic Esters of Alendronate, Pamidronate and Neridronate / E.Guenin, M. Monteil, N. Bouchemal [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – №20. – P. 3380-3391.

150. Новикова З.С. О реакционной способности эфиров дифосфор (III) замещенных уксусных кислот / З.С. Новикова, С.Я. Скоробогатов, И.Ф. Луценко // Журн. общ. химии. – 1976. – **46**, №10. – С. 2213-2217.

151. Böhme H. Über die Spaltung von Aminalen und α-Dialkylamino-äthern mit einfachen und gemischten Säureanhydriden / H. Böhme, K.-H. Meyer-Dulheuer // Lieb. Ann. – 1965. – **688**. – S. 78-93.

152. Шевченко М.В. Амидирование галогенпроизводных фосфора ортоморфолидом муравьиной кислоты / М.В. Шевченко, В.П. Кухарь // Журн. общ. химии. – 1984. – **54**, №7. – С. 1499-1503.

153. The Use of Phosphite Amides in Peptide Syntheses / G.W. Anderson, J. Blodinger, R.W. Young, A.D. Welcher // J. Am. Chem. Soc. – 1952. – **74**, № 21. – P. 5304-5306.

154. Pat. JP341441. New oxazole derivatives are interleukin-6 antagonists – useful for the treatment of cardiac, autoimmune, inflamatory or granulatomous diseases e.g. rheumatoid arthritis, angina pectoris, SLE, asthma, atherosclerosis, osteoporosis, gout, myelomas and cancer / Sugihara I., Uchibayashi N., Matsumura K. [et al.]; заявл. 27.11.1995; опубл. 10.07.1997.

155. Pat. WO2010/017079A1. Oxazole derivatives useful as inhibitors of FAAH / Chobanian H., Lin L.S., Liu P. [et al.]; заявл. 30.07.2009; опубл.11.02.2010.

156. Виноградова Т.К. Синтез 2,4-замещенных 5-меркаптооксазолов / Т.К. Виноградова, А.А. Кисиленко, Б.С. Драч // Журн. орг. химии. – 1982. – **18**, №9. – С. 1864-1869.

157. Солоденко В.А. Синтез фосфонопептидов с использованием пивалоилхлорида / В.А. Солоденко, Т.И. Кашева, В.П. Кухарь // Журн. общ. химии. – 1989. – **59**, №12. – С. 2786-2787.

158. The Alternatively Spliced Acid Box Region Plays a Key Role in FGF Receptor Autoinhibition / J. Kalinina, K. Dutta, D. Ilghari [et al.] // Structure (London, England: 1993). – 2012. – **20**, №1. – P. 77-88.

159. The roles of ASK family proteins in stress responses and diseases / K. Hattori, I. Naguro, C. Runchel, H. Ichijo // Cell Commun. Signal. – 2009. – **7**: 9.

160. Meggio F. One thousand and one substrates of protein kinase CK2 / F. Meggio, L.A. Pinna // FASEB J. − 2003. − **17**. №3. − P. 349-368.

161. Fugére M. Cutting back on pro-protein convertases: the latest approaches to pharmacological inhibition / M. Fugére, R. Day // Trends Pharmacol. Sci. − 2005. − **26**, №6. − P. 294-301.

162. Кибирев В.К. Фурин и его биологическая роль / В.К. Кибирев, Т.В. Осадчук, Ю.Л. Радавский // Укр. біохім. журнал. − 2007. − **79**, №6. − С. 5-18.

163. Haji–Michael P.G. Antioxidant therapy in critically ill / P.G. Haji–Michael // Br. J. Intensive Care. – 2000. – № 3. – P. 88–93.

164. Николаев А.Я. Биологическая химия / А.Я. Николаев. – М.: Медицинское информационное агенство, 2004. – 520 с.

165. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // Вопр. мед. хим. − 1999. − №31. − С. 3-14.

166. Манько В.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы / В.М. Манько, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов // Иммунология. – 2002. – **23**, №3. – С. 132-137.

167. Нестерова И.В. Иммунотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине / И.В. Нестерова, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2000. – **1**, №3. – С. 18-28.

168. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е.А. Коста. – М.: Медицина, 1968. – С. 38-40.

169. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е.А. Коста. – М.: Медицина, 1968. – С. 78-80.

170. Фримель Х. Иммунологические методы. – М.: Мир, 1979. – С. 108-112.

171. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1968. – 420 с.

172. Ковешников В.Г. Ультраструктура тимуса в условиях иммуностимуляции и иммуносупрессии / В.Г. Ковешников, В.М. Фролов, С.А. Кащенко // Укр. Мед. альманах. – 2005. – **3**, №2. – С. 36-40.

173. Куклина Е.М. Молекулярные механизмы дифференцировки тимоцитов / Е.М. Куклина // Онтогенез. – 2003. – **34**, №5. – С. 342-357.

174. Клаус Дж. Лимфоциты. Методы. - М.: Мир, 1990. – 395 с.

175. Петров Р.В. Иммунология. - М.: Медицина, 1987. – С. 98-108.

176. Willers J.M. The influence of cyclophosphamide on antibody formation in the mouse / J.M. Willers, E. Sluis // Ann. Immunol. – 1975. – **126**, №3. – P. 267-279.

177. Reconstitution of cyclophosphamide-induced, impaired function of the immune system in animal models / J. Artym // Postery Hig. Med. Dosw. – 2003. – **57**, №1. – P. 55-66.

178. Comparative effects of azathioprine, cyclophosphamide and frentizole on humoral immunity in mice / S.R. Smith, C. Terminelli, C.T. Kipilman [et al.] // J. Immunopharmacol. – 1979. – **1**, №4. – P. 455-481.

179. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: ООО «Бином–пресс», 2003. – 440с.

180. Graybill J.R. Azole therapy in systemic fungal infections // Diagnosis and therapy of systemic fungal infection, 1989. – P. 133-144.

181. Гурьянова М.Н. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противогрибковых препаратов производных азола / М.Н. Гурьянова, В.К. Данилова, М.И. Казанцева // Вестник Пермской Гос. Фарм. Академии. – 2007. – №3. – С. 32-35.

182. Lewis R.E. Rationale for combination antifungal therapy / R.E. Lewis, D.P. Kontoyiannis // Pharmacotherapy. – 2001. – №8. – P. 149-164.

183. Mannan changes induced by 3-methyl-5-aminoisoxazole-4-thiocyanate, a new azole derivative, on Epidermophyton floccosum / D. Mares, C. Romagnoli, B. Tosi [et al.] // Fungal Genetics and Biology. – 2002. – **36**, №1. – P. 47-57.

184. Cha R. Fluconazole for the treatment of candidiasis: 15 years experience / R. Cha, J. D. Sobel // Expert Rev Anti Infect. Ther. – 2004. – **2**, №3. – P. 357-366.

185. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 515-531.

186. Прозоровский В.Б. Методические указания по ускоренному экспериментальному определению эффективных доз и концентраций биологически активных веществ / В.Б. Прозоровский, Е.В. Чурносов, Л.А. Лесников – Ленинград, 1991. – 24 с.

187. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко [та ін.] – К., 2002. – 155 с.

188. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при париентеральных способах введения / К.К Сидоров // Токсикол. новых пром. хим. веществ. – 1973. – № 13. – С. 47–51.

189. Synthesis of a Novel Pyrrole Oxazole Analogue of the Insecticide Pirate / W.A. Loughlin, M.E. Murphy, K.E. Elson [et al.] // Aust. J. Chem. – 2004. – **57**, №3. – P. 227-232.

190. Виноходов Д.О. Методологические особенности токсикологических тестов с инфузориями / Д.О. Виноходов, А.В. Пожаров // Известия СПбГЭТУ „ЛЭТИ”. Серия „Биотехнические системы в медицине и экологии”. – 2006. – №3. – С. 60-67.

191. Бойкова Э.Е. Применение простейших в токсикологических исследованиях / Э.Е. Бойкова // Эксперимент. водная токсикология. – 1991. – №15. – С. 155-164.

192. Виноходов Д.О. Научные основы биотестирования с использованием инфузорий: дис. ... докт. биол. наук: 03.00.23 / Виноходов Дмитрий Олегович. – Санкт-Петербург. – 2007. – 353 с.

ЗМІСТ

ВСТУП 2

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ 4-ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,3-АЗОЛІВ *(Огляд літератури)* 6

1.1. Методи отримання 4-фосфорильованих 1,3-азолів фосфорилюванням циклу 6

1.1.1. Утворення зв'язку С-Р при взаємодії метальованих похідних імідазолу та галогенідів фосфору 7

1.1.2. Утворення зв'язку С-Р при реакції крос-сполучення в присутності паладієвого каталізатора 9

1.1.3. Фосфорилювання без застосування металоорганічних реагентів 10

1.2. Методи отримання 4-фосфорильованих 1,3-азолів гетероциклізацією ациклічних фосфоровмісних реагентів 11

1.2.1. Синтез 1,3-азолів за участю 1-фосфорильованих похідних 2-хлоро- та 2,2-дихлороетеніламінів 11

1.2.2. Синтез 1,3-азолів за участю амінометилфосфонатів та їх трифенілфосфонієвих аналогів 16

1.2.3. Синтез 1,3-азолів за участю β-кетофосфонатів 18

1.2.4. Синтез 1,3-азолів з використанням фосфорильованих α-галогенокарбонільних сполук 20

1.2.5. Синтез імідазолів на основі 2-функціоналізованих похідних амінометилфосфонатів 21

1.2.6. Інші методи синтезу 22

1.3. Хімічна модифікація функціональних груп у фосфорильованих 1,3-азолах 23

1.3.1. Модифікація фосфорильного залишку 23

1.3.2. Модифікація інших замісників у 4-фосфорильованому 1,3-азольному циклі 26

1.3.3. Реакції розкриття 4-фосфорильованого 1,3-азольного циклу 28

1.4. Біологічні властивості 4-фосфорильованих 1,3-азолів 30

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-N-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛ-4-ІЛФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ 32

2.1. Отримання 4-фосфорильованих 1,3-азолів на основі амідофосфітів 32

2.2. Модифікація положення 5 похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти амінокислотними залишками 35
2.3. Синтез та гідроліз похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти з фрагментом тіосемікарбазиду в положенні 5 оксазольного ядра 41
2.4. Модифікація положення 2 похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти аміноалкільними замісниками 44
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-S-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛ-4-ІЛФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ 98
РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 5-АМІНО- ТА 5-МЕРКАПТО-1,3-ОКСАЗОЛІВ 116
4.1 Ферментінгібуюча активність 116
4.2 Антирадикальна активність 119
4.3 Імунотропна активність 119
4.4 Антимікробна активність 127
4.5 Дослідження токсичності 135
ВИСНОВКИ 137
ЛІТЕРАТУРА 138
ЗМІСТ 155