

© 2013 Прокопенко В.М., Броварець В.С.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ

СИНТЕЗИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ 5-N- І 5-S-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані, які стосуються способів синтезу та перетворень 5-аміно- і 5-меркаптозаміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонних кислот. Такі перетворення пов'язані не лише з модифікацією положень C⁴ та C⁵ оксазолу, але й з анелюванням азинових систем до оксазольного фрагменту та реакціями рециклізації, що приводять до синтезу інших гетероциклічних систем. Продемонстрована біологічна активність похідних 1,3-оксазол-4-карбонної кислоти.

Ключові слова: заміщені 5-аміно- та 5-меркаптооксазоли, похідні 1,3-оксазол-4-карбонної кислоти, гетероциклізації.

За останні 30 років хімія функціональних похідних оксазолкарбонних кислот розвивалась особливо інтенсивно, що зумовлено наявністю відповідних фрагментів у молекулах багатьох ефективних природних антибіотиків, а також ряду перспективних синтетичних біорегуляторів.

На жаль, спеціального огляду, безпосередньо присвяченого хімії 5-N- та 5-S- похідних 1,3-оксазол-4-карбонних кислот, не існує. Окремі відомості про ці сполуки можна знайти в загальних оглядах, присвячених всім типам заміщених 1,3-оксазолів [1-9]. Але більшість з них вже застарілі. Так, у фундаментальній монографії І. Терчі [7] цитується література лише до середини 1980-х років, а інтенсивний розвиток хімії 1,3-оксазолів припадає на останнє 20-річчя.

Отже, велика кількість відомостей про 5-N- та 5-S- похідні 1,3-оксазол-4-карбонних кислот усе ще розпорошена серед численних журнальних публікацій і недавніх дисер-

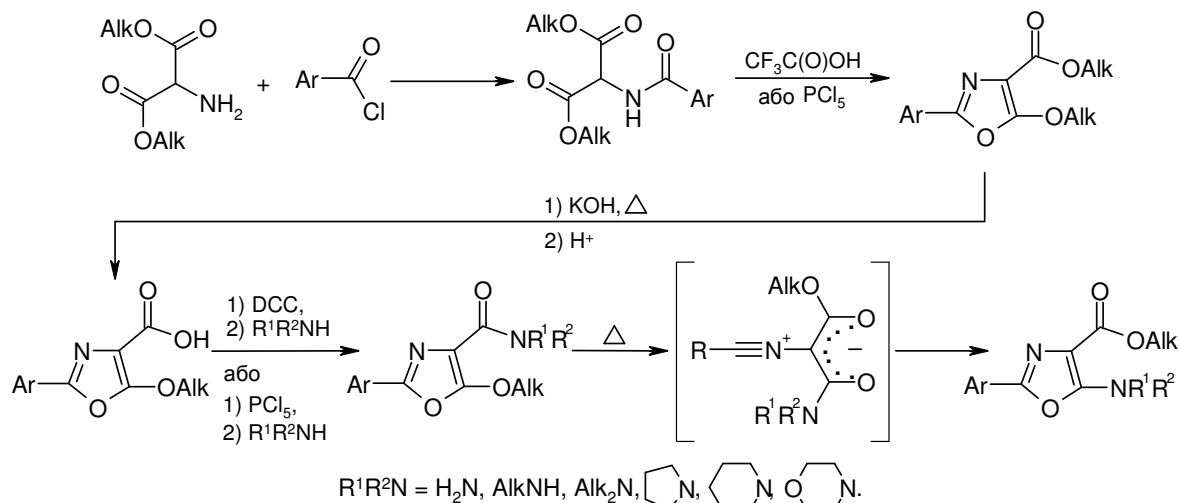
таційних робіт [10-13]. Тому систематичний розгляд досліджень у цій області доцільний.

1. Одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонної кислоти

Для синтезу похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонної кислоти можна застосувати різні підходи, в залежності від того, які саме кінцеві продукти необхідно отримати.

Першим методом синтезу естерів 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонної кислоти є перегрупування Корнфорта, описане ще в 1949 році [2], та, незважаючи на минулі 50 років, цей метод не втратив своєї актуальності, що підтверджується працями [14-17], остання з яких датується 2006-м роком.

У більшості випадків вихідними сполуками є аміді 5-алкокси-1,3-оксазол-4-карбонних кислот, які при нагріванні рециклізуються у відповідні естери. Повний ланцюг перетворень при синтезі естерів 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонної кислоти зображений на схемі 1.

Схема 1

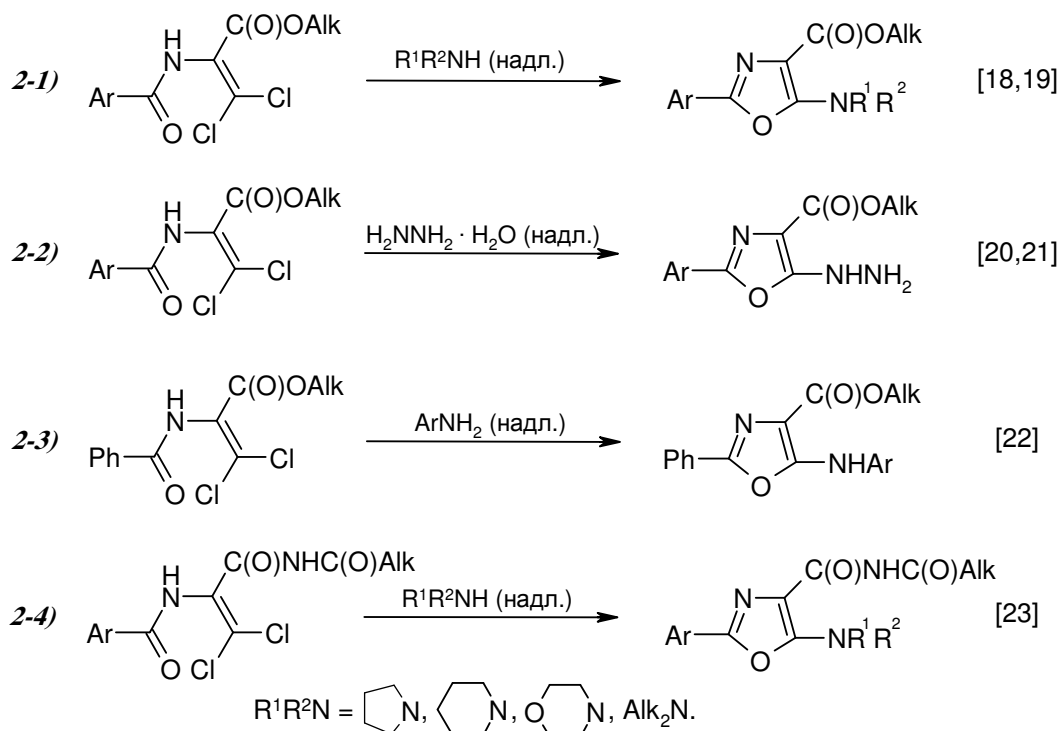
Як видно з переліку первинних і вторинних амінів, що вдалося ввести в положення 5 оксазольного кільця, цей підхід є досить загальним.

Ще одним важливим підходом до синтезу похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти є циклоконденсації дихлоровмісних енамідів з азотистими основами (схема 2).

ними амінами (піролідином, піперидином, морфоліном і деякими діалкіламінами) (приклад 2-1, 2-4), гідразингідратом (приклад 2-2), а також ароматичними амінами (приклад 2-3).

Варто зазначити, що використання цього підходу для введення у положення 5 оксазольного кільця залишків первинних амінів ускладнене протіканням побічних реакцій [19,

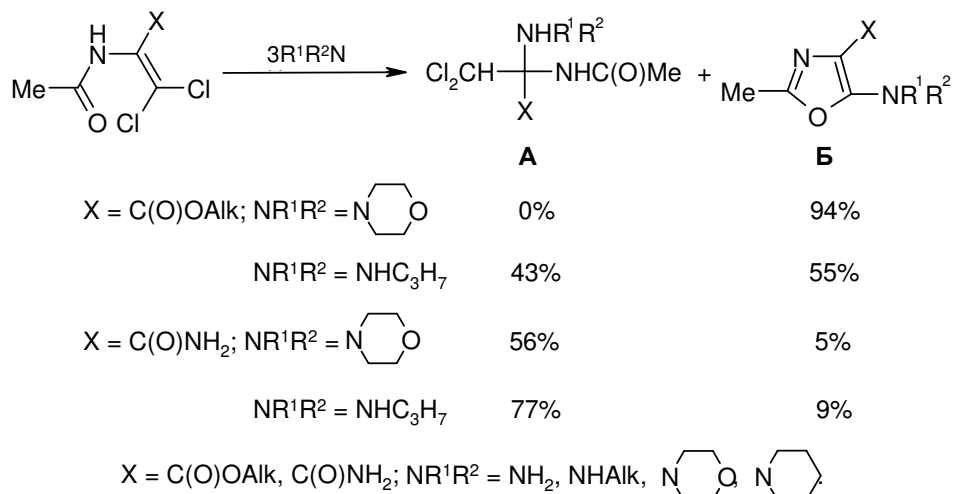
Схема 2



Сфера застосування цієї циклоконденсації, яка була детально вивчена протягом останніх 30 років українськими та японськими дослідниками, виявилася надзвичайно широкою. Так, досліджена взаємодія естерів α -арил-амідо- β,β -дихлороакрилових кислот із вторин-

22]. Так, конкуруючим процесом при взаємодії похідних дихлороакрилових кислот з аліфатичними амінами поряд з циклізацією (Б) є α -атака аміном подвійного зв'язку з утворенням продуктів приєднання (А) (схема 3).

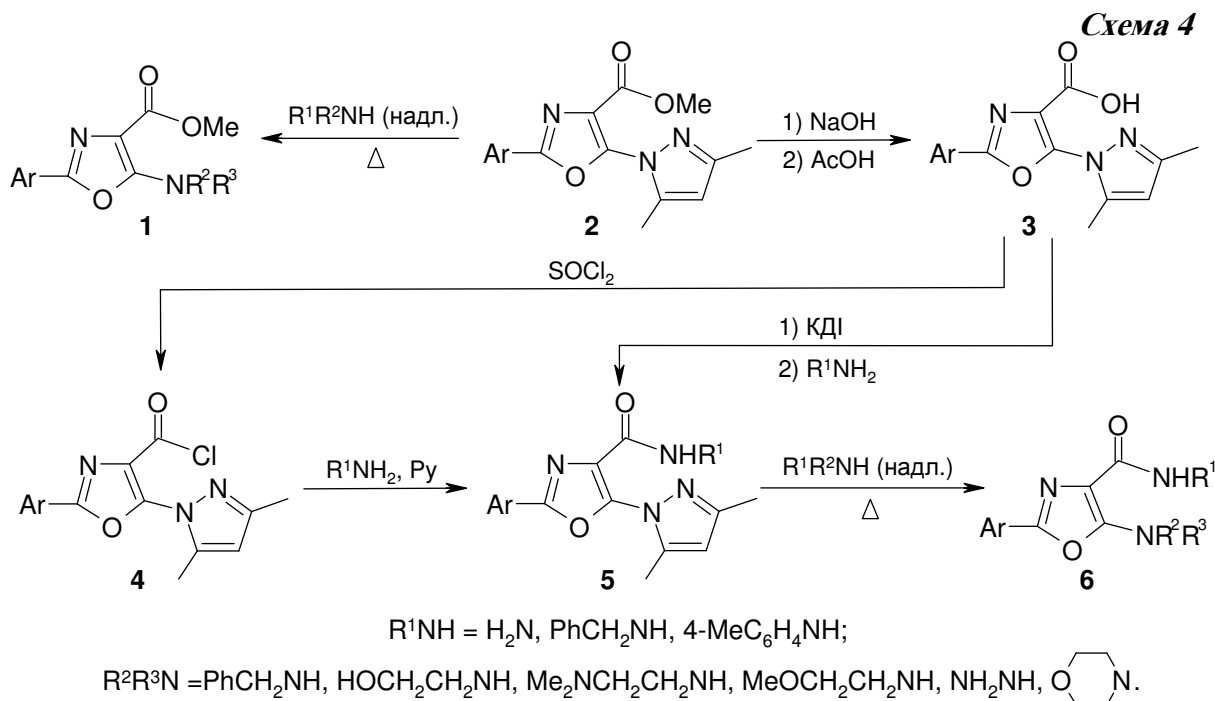
Схема 3



Тому для введення алкіламінічних залишків у положення 5 оксазольного циклу були використані естри оксазолкарбонової кислоти з піразольним фрагментом (2) (схема 4), який при дії алкіламінів відіграє роль легковідхідної групи (перетворення 2→1) [13, 24].

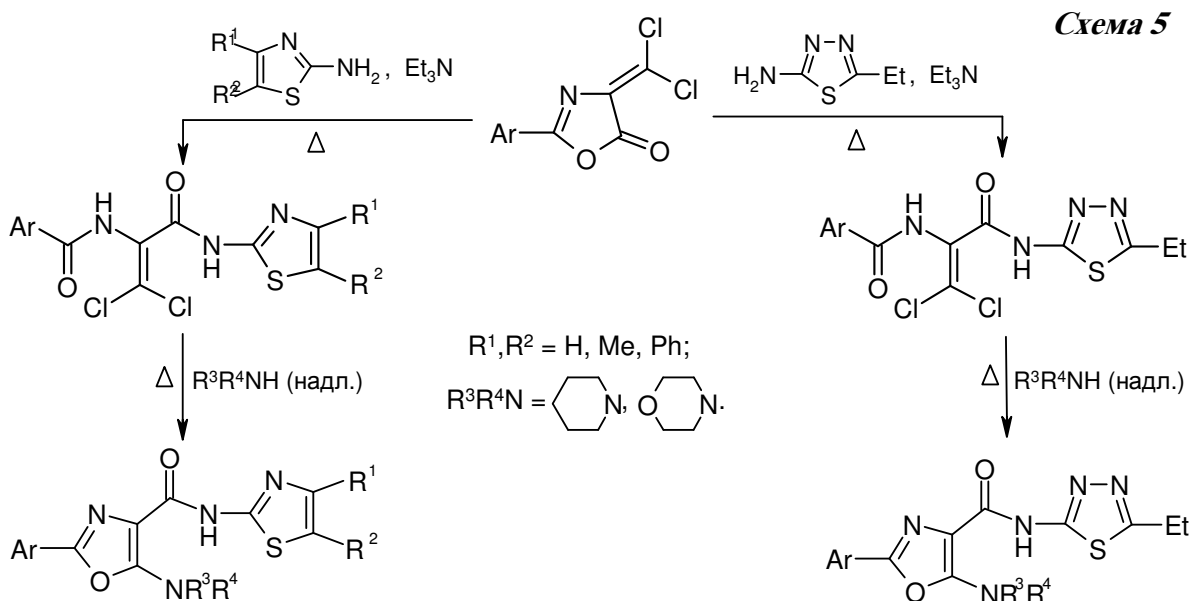
основ (перетворення 5→6).

Для синтезу N-заміщених амідів 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти використаний метод, що зображений на схемах 5 та 6, який полягає в послідовній взаємодії ненасичених хлоровмісних азлактонів з біцентровими

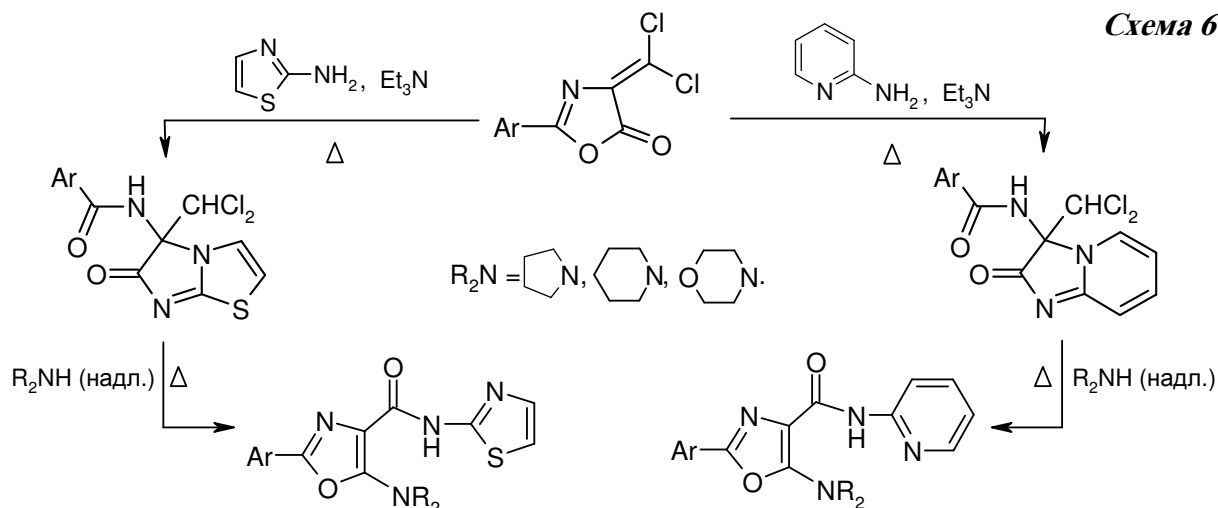


Були досліджені також і такі реакції речовин (2), в яких піразольний фрагмент зберігається, що дозволяє послідовно модифікувати положення 4 та 5 оксазолу [13, 24]. Зокрема, отримані кислоти (3), на основі яких синтезовані відповідні хлорангідриди (4) та аміді (5). За рахунок наявності в останніх піразольного фрагмента було введено в положення 5 оксазольного кільця ряд азотистих

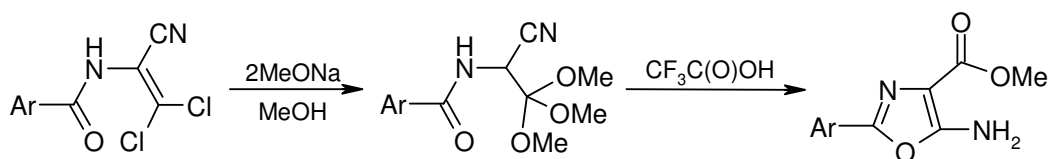
гетероциклічними нуклеофілами та вторинними аліфатичними амінами. Так, у випадку заміщених похідних 2-амінопіридину та 2-аміно-1,3,4-гіадіазолу на першій стадії утворюються відповідні енаміди, котрі при обробці азотистими основами перетворюються на похідні 5-аміно-1,3-оксазолу, які містять у положенні 4 N-гетерилкарбамоільні залишки (схема 5) [13, 25].



Безпосередні аддукти розщеплення азлактону 2-амінотіазолом та 2-амінопіридином виділити не вдалося, бо вони швидко перетворюються в біциклічні продукти внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації. Однак обробка вторинними аліфатичними амінами останніх приводить до заміщених оксазолів (схема 6) [25, 26].



Цікавим виявився приклад синтезу естерів 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти із застосуванням дихлороакрилонітрилів. Останні при послідовній обробці метилатом натрію та трифтороцтовою кислотою перетворюються в похідні оксазол-4-карбонової кислоти, що містять первинну аміногрупу в положенні 5 оксазольного кільця (схема 7) [27].



Інші методи синтезу таких сполук зображені на схемі 8. Для цього зручно використовувати α -амінонітрили, які при взаємодії з хлорангідрідами дають α -ациламініонітрили, що при обробці PCl_5 або безводним хлорводнем циклізуються у відповідні оксазоли (ланцюг перетворень 8-1) [28-32]. При послідовній обробці амініонітрилів ізоціанатами й етилатом натрію одержуються естери 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти з замщеною аміногрупою в положенні 2 оксазольного кільця (ланцюг перетворень 8-2)

[33]. Деякі з ациламініонітрилів можна використати також і для одержання амідів оксазол-4-карбонової кислоти (прикладі 8-3, 8-4) [34, 35].

Для синтезу 5-амінопохідних амідів оксазол-4-карбонових кислот застосований α -аміномалонітрил (схема 9) [36-40]. У цьому двостадійному процесі на першій стадії

отримують 5-аміно-1,3-оксазоли з нітрильною групою в положенні 4 оксазольного кільця, яку на наступній стадії омилюють до амідної (приклад 9-1). Для перетворення нітрильної групи в амідну використаний перекис водню (приклад 9-2) [41].

Похідні 5-амінооксазол-4-карбонової кислоти, що не містять замісників у положенні 2, одержують із використанням ізонітрилів

(прикладі 10-1, 10-2) [42, 43].

Окрім вищезгаданих методів, існує ціла низка перетворень, у результаті яких були синтезовані різноманітні похідні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (схема 11).

Відмітимо також і трансформації азотовмісних гетероциклічних систем у похідні 5-аміно-4-оксазолкарбонової кислоти (схема 12).

Схема 8

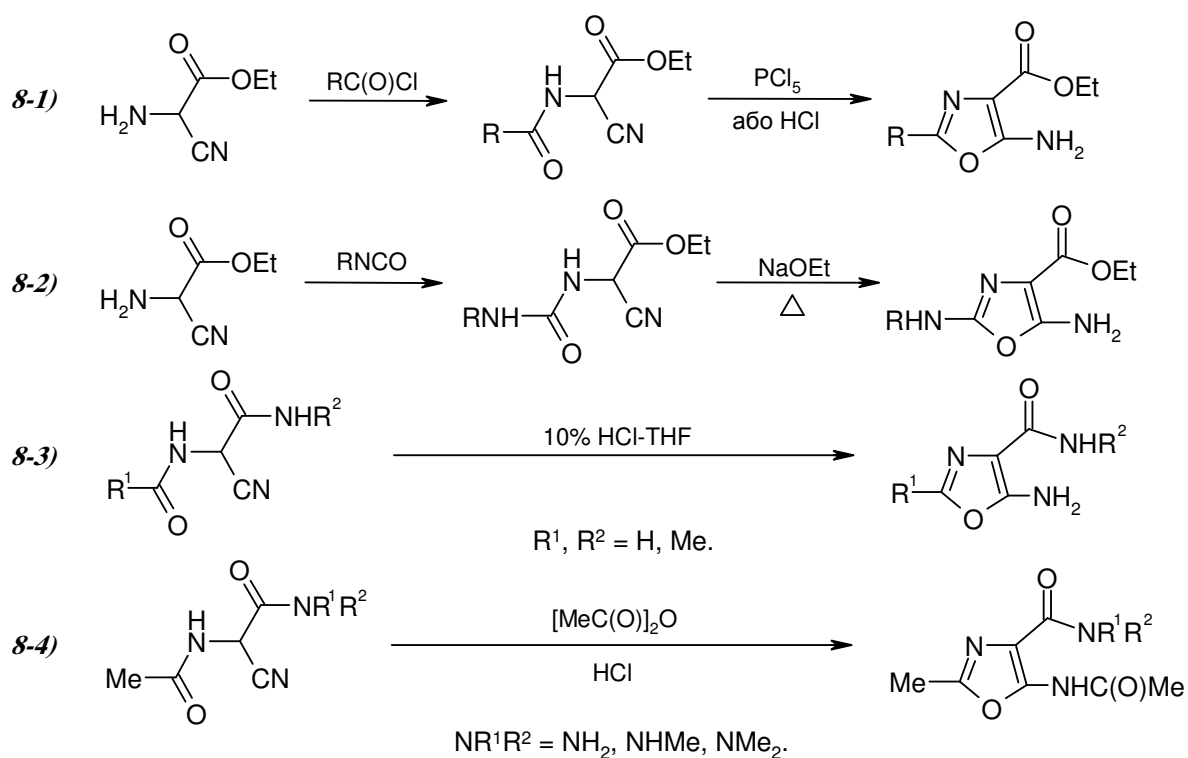


Схема 9

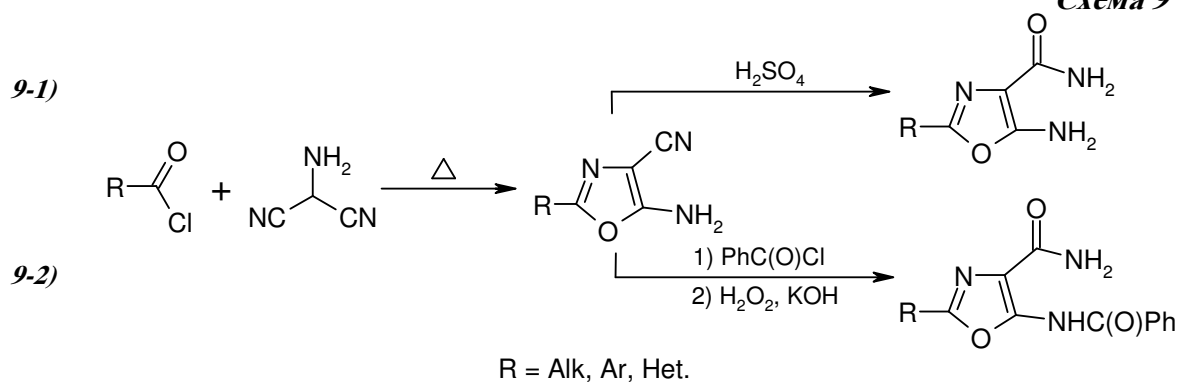


Схема 10

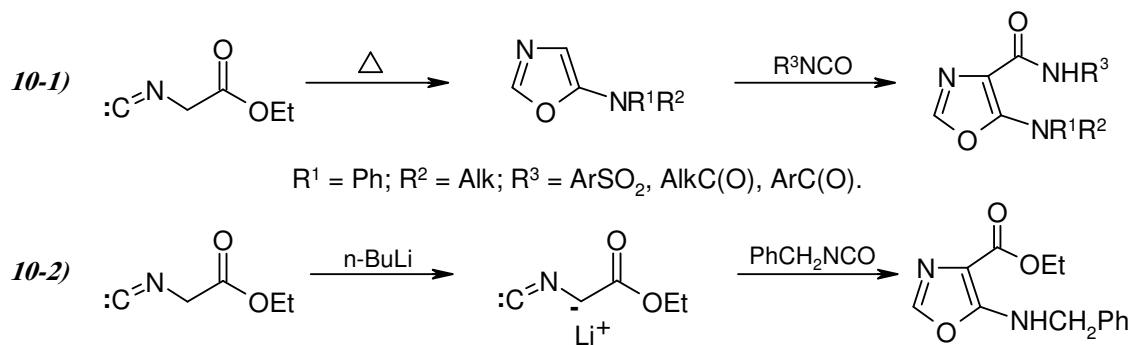


Схема 11

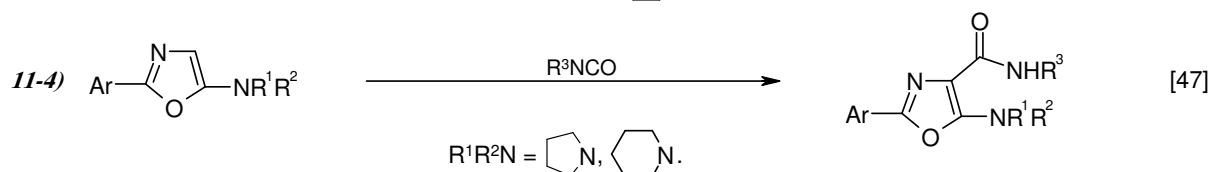
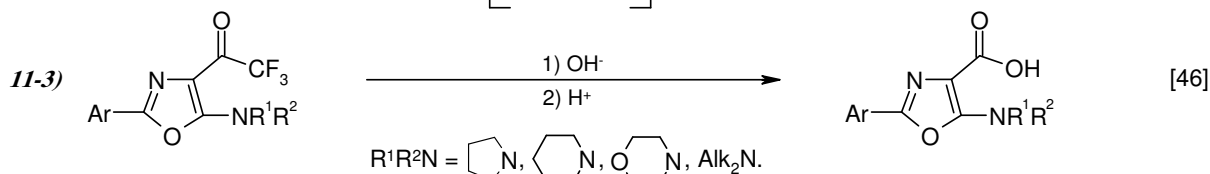
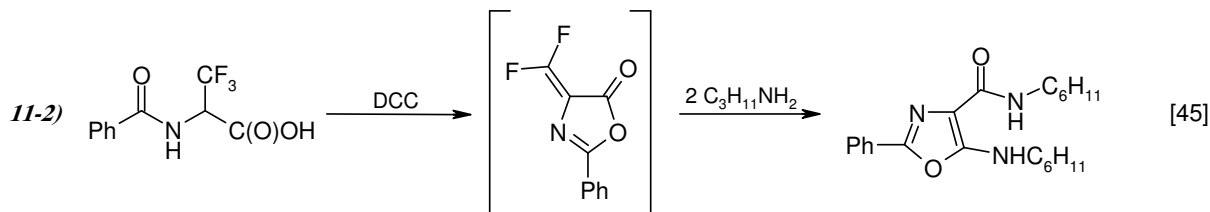
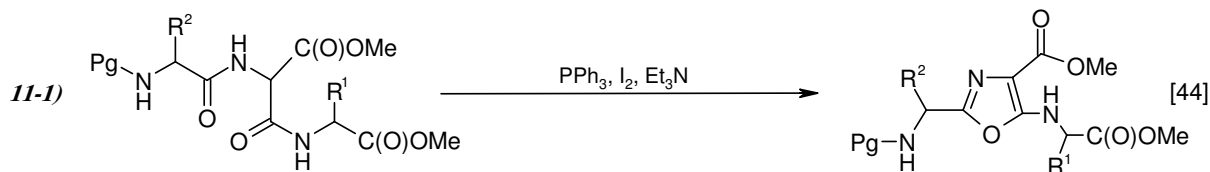
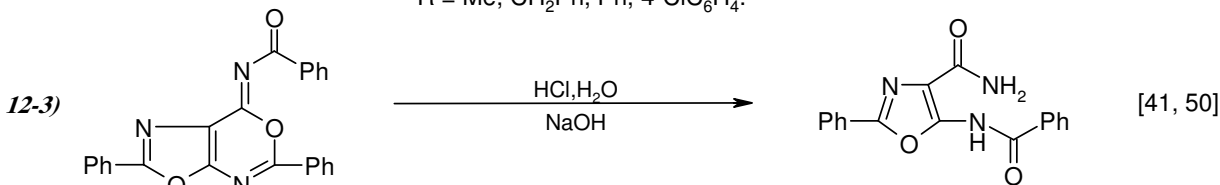
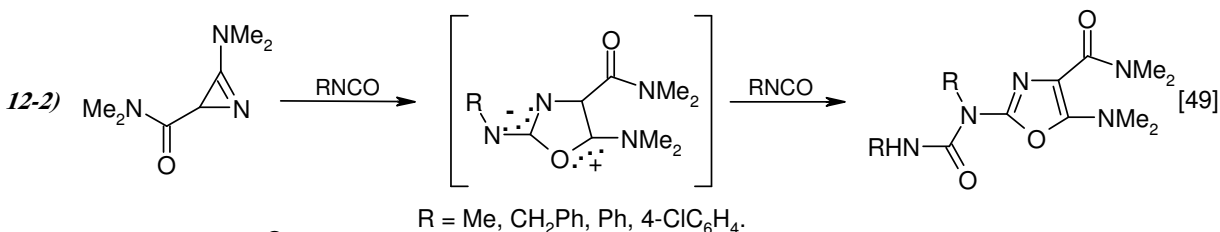
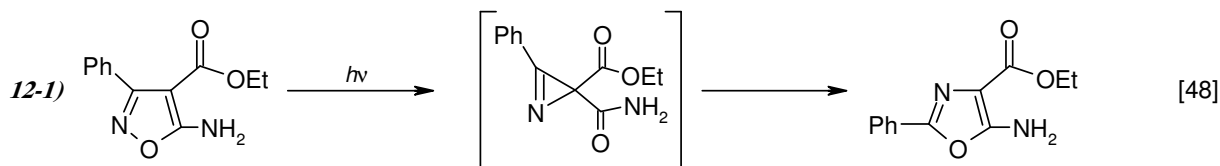


Схема 12



2. Одержання похідних 5-меркапто-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти

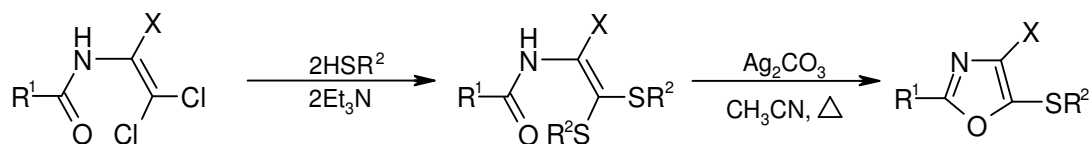
Одним із найбільш вдалих методів одержання похідних 5-меркапто-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти є циклізація енамідів у присутності карбоната срібла (схема 13) [51-53].

Іншим схожим підходом є циклізація енамідів з гідросульфідом натрію, що приводить до похідних 5-меркаптооксазолу, котрі були

виділені як в індивідуальному стані, так і у вигляді алкілованих продуктів (схема 14) [52].

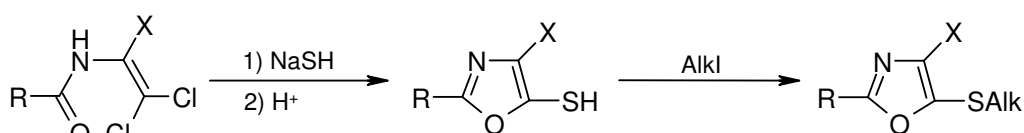
Перегрупування Корнфорта може бути використане для синтезу 5-меркаптопохідних оксазолу. Так, нагрівання похідних 5-алкокси-4-тіокарбонних кислот приводить до утворення естерів 5-алкілтіо- або 5-арилтіоокса-

Схема 13



X = C(O)OAlk, C(O)NH₂, C(O)NHAlk, C(O)NHC(O)Alk; R¹ = Alk, Ar; R² = Alk, Ar.

Схема 14



X = C(O)OAlk, C(O)NH₂, C(O)NHAlk; R = Alk, Ar.

зол-4-карбонових кислот майже з кількісними виходами (схема 15) [7, 15].

Варто відмітити два підходи до синтезу амідів 5-меркапто-1,3-оксазол-4-карбонових кислот, котрі пов'язані з модифікацією положення 4 в похідних 5-меркаптооксазолу (схема 16) [51].

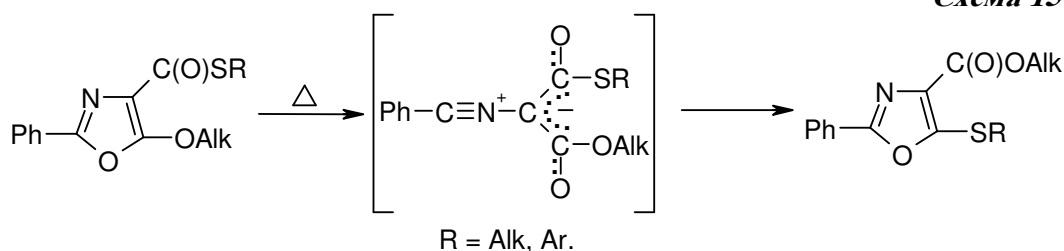
3. Реакційна здатність похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти

Незважаючи на відносну простоту одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, їх реакційна здатність досліджена мало. На схемі 17 наведені перетворення, що стосуються безпосередньо центру C⁵ оксазольного кільця. Незважаючи на

акцепторний замісник у положенні 4 кільця, вони легко ацилюються ангідридами карбонових кислот (приклад 17-1) [54], арилізоціанатами (приклад 17-2) [37, 55, 56], вступають у реакцію з ортоестером (приклад 17-3) [32] та підлягають дезамінуванню (приклад 17-4) [32].

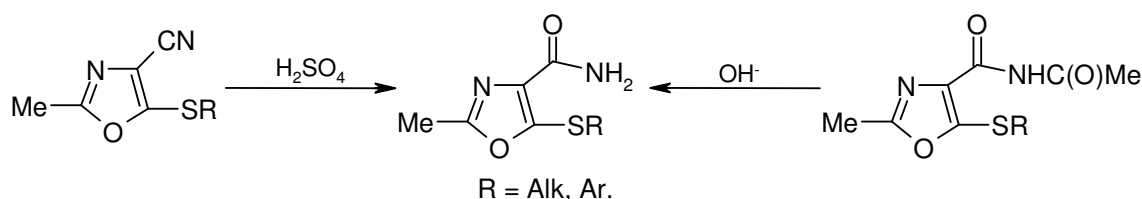
Досить легко ацилюються також і естери 5-гідразино-1,3-оксазолкарбонової кислоти. До того ж ацилювання відбувається регіо-селективно по первинній аміногрупі гідразинного фрагмента (приклад 18-1) [13, 21, 57, 58]. Аналогічно в подібну реакцію вступають і арилізотіоціанати (приклад 18-2) [20, 59].

Схема 15



R = Alk, Ar.

Схема 16



R = Alk, Ar.

Схема 17

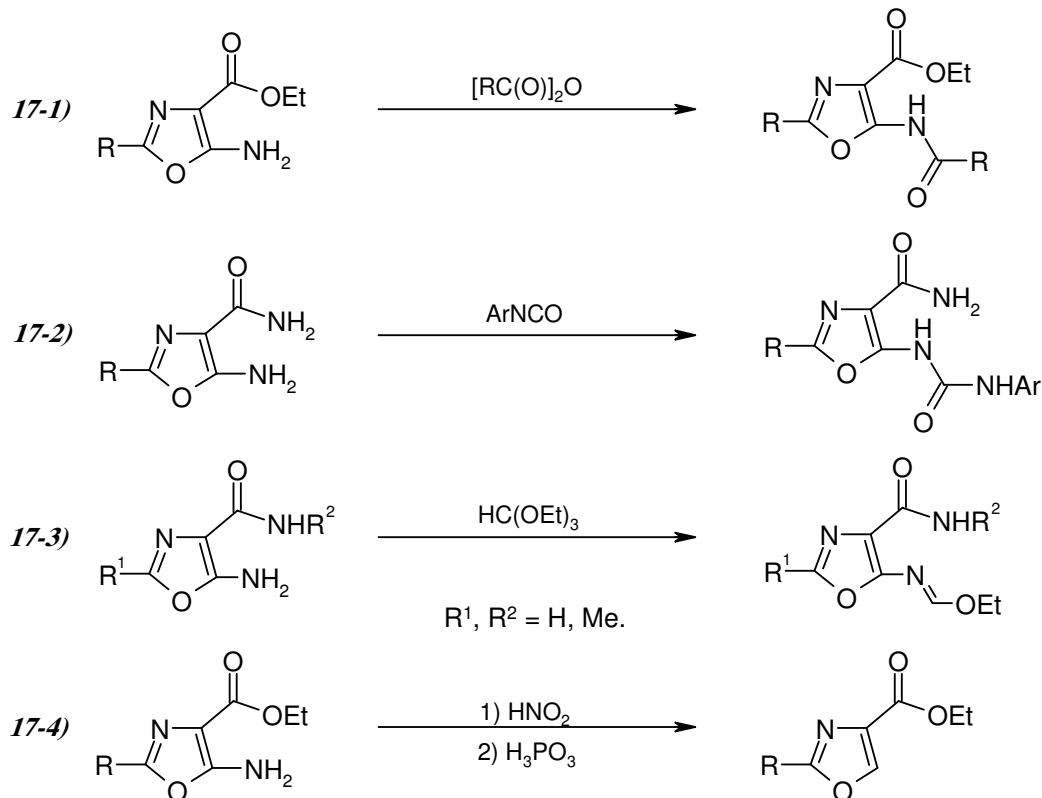
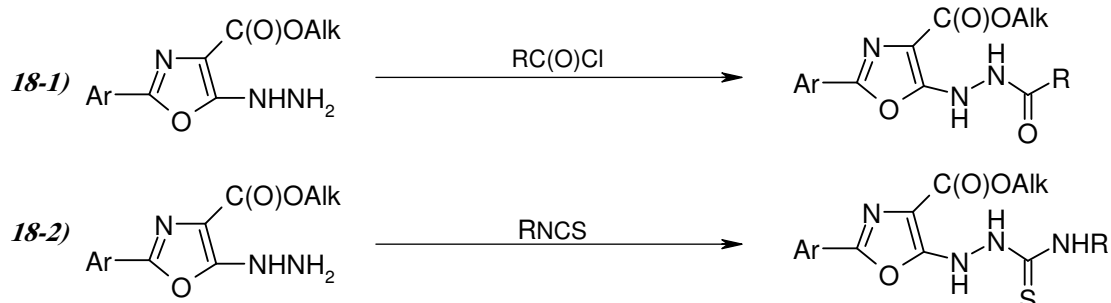


Схема 18



Перетворення, що стосуються модифікації положення С⁴ оксазольного кільця похідних 5-аміно-4-оксазолкарбонової кислот, зображені на схемі 19.

При обробці 10%-ною соляною кислотою деяких амідів 5-аміно-4-оксазолкарбонової кислоти відбувається розщеплення оксазольного кільця [42].

Наявність у положенні 5 похідних 4-оксазолкарбонової кислоти амінофункції дозволило анелювати оксазольне кільце до азино-

вих систем, що має препаративне значення (схема 21).

Цікаві процеси відбуваються при нагріванні похідних естерів 5-гідразино-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (схема 22). При цьому проходить рециклізація з генерацією 1,3,4-оксадіазольного (приклад 22-1) [21, 57, 58] або 1,3,4-тіадіазольного кільця (приклад 22-2) [20, 59].

Деякі естери 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти вступають у реакцію Дільса-Альдера (схема 23) [64].

Схема 19

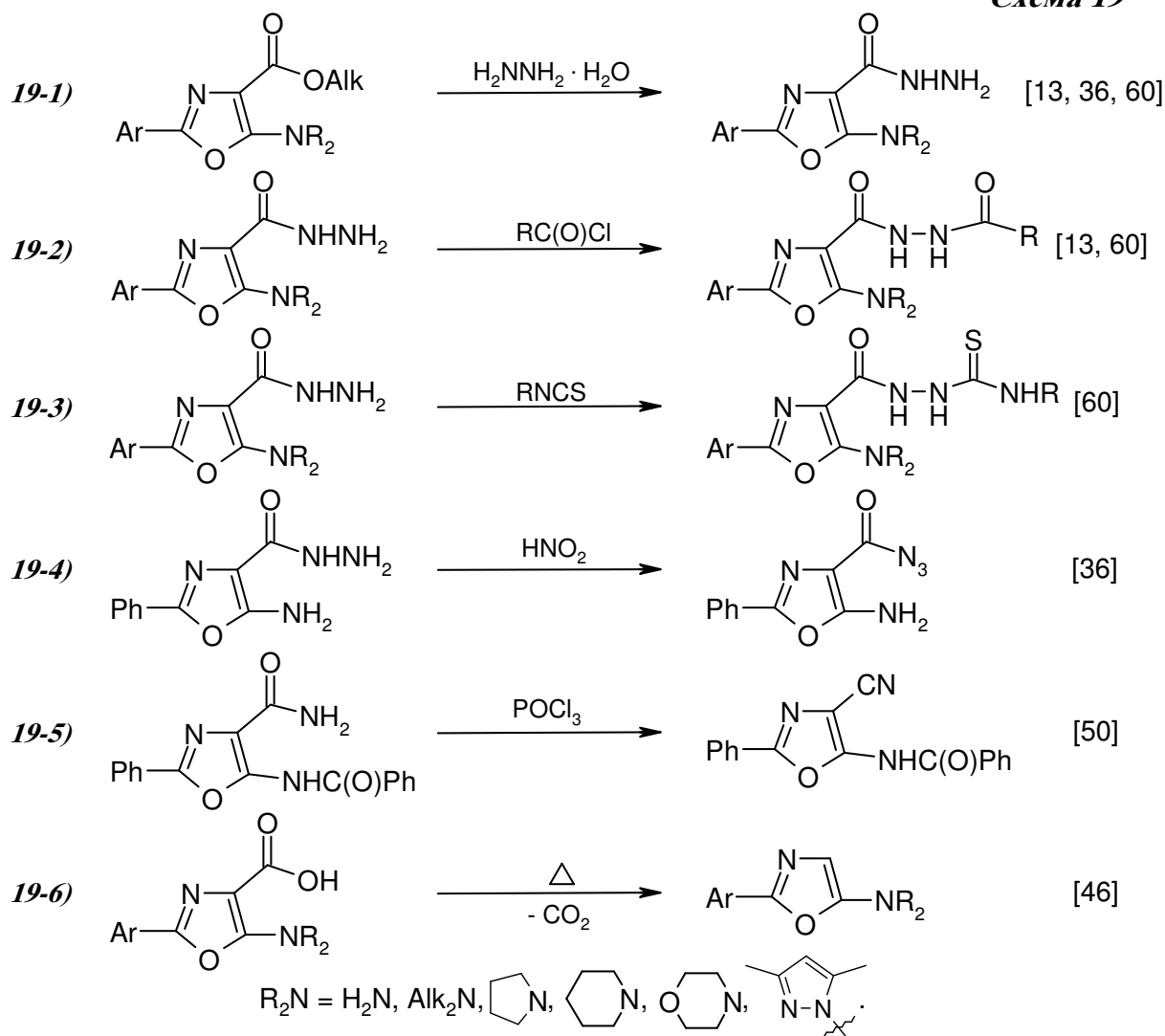


Схема 20

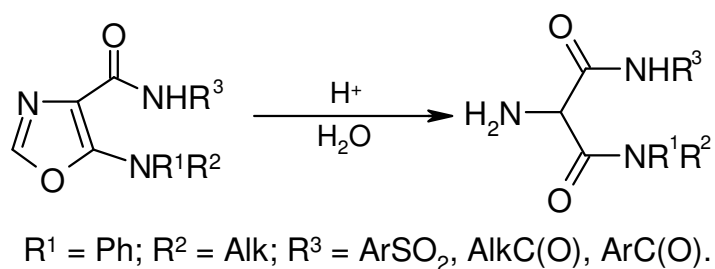


Схема 21

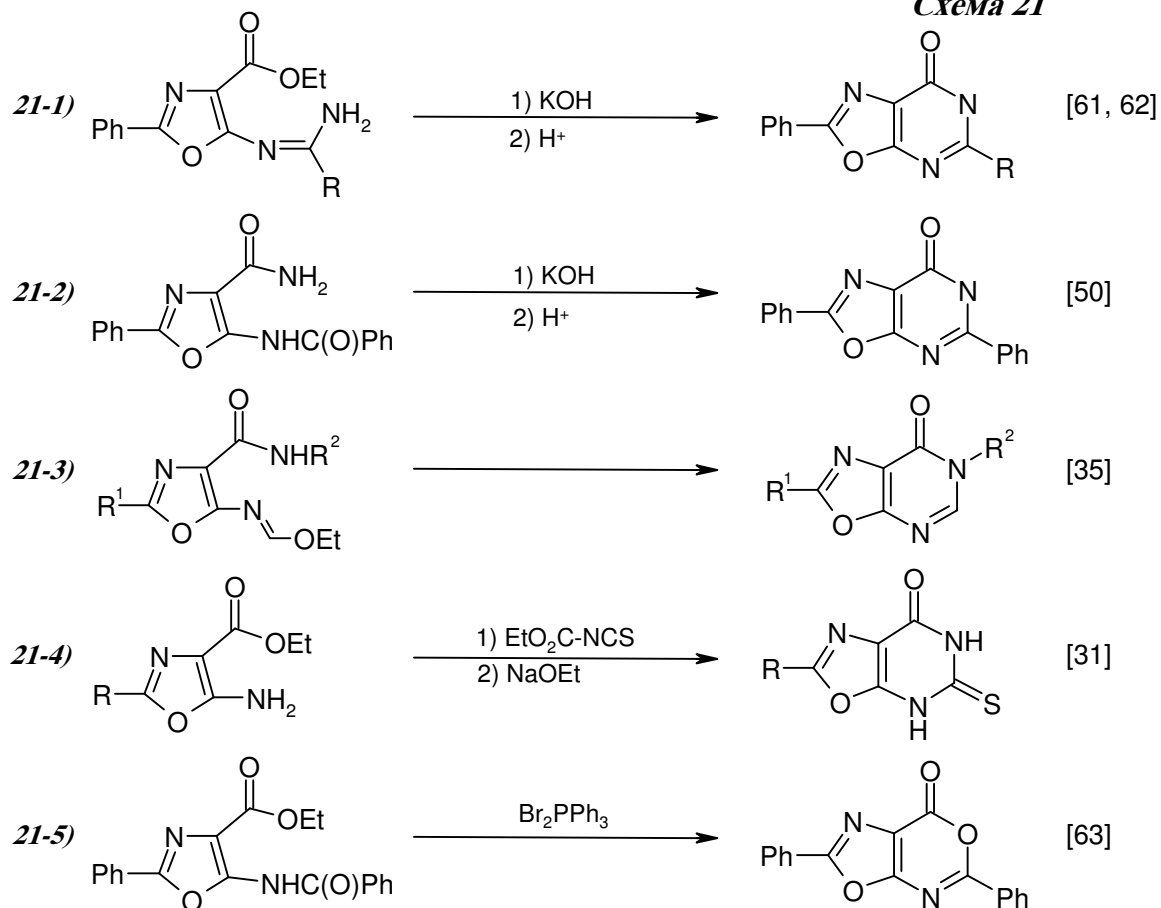


Схема 22

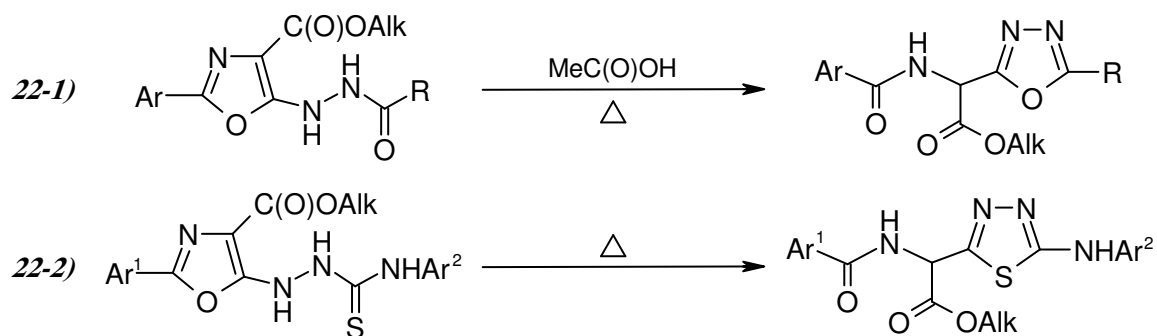
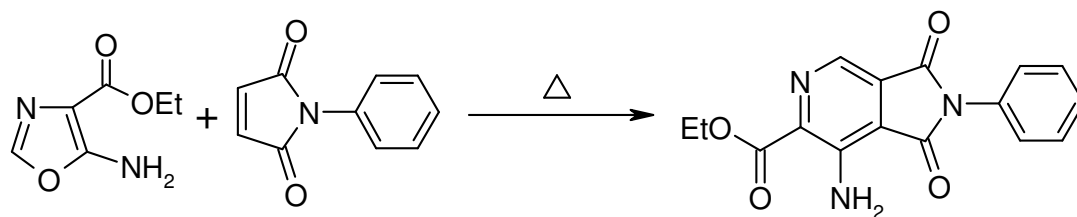


Схема 23



4. Реакційна здатність похідних 5-меркапто-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти

Реакційна здатність похідних 5-меркапто-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти досліджена досить поверхово, про що може свідчити перелік реакцій, поданий у даному підрозділі. Зокрема, відомі тривіальні реакції для меркаптогрупи: алкілювання (приклад 24-1), утворення дисульфідів (приклад 24-2), а також солей з морфоліном (приклад 24-3) (схема 24) [52].

Естери 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти [57, 65] у хімічному відношенні схожі на свої 5-N- аналоги (схема

25). Так, при кип'ятінні продуктів (1) в спирті з надлишком гідразингідрату отримані відповідні гідразиди (4), а при обробці лугом естерна група легко омилюється до кислот (2). Останні при обробці у м'яких умовах тіонілхлоридом перетворюються в хлорангідриди 2-арил-5-арилсульфаніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот (5), які, у свою чергу, є вихідними субстратами для синтезу низки різноманітних N-ариламідів оксазол-4-карбонових кислот (6). Обробка кислот (2) пероксидом водню в оцтовій кислоті веде до утворення 2-арил-5-арилсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот (3).

Схема 24

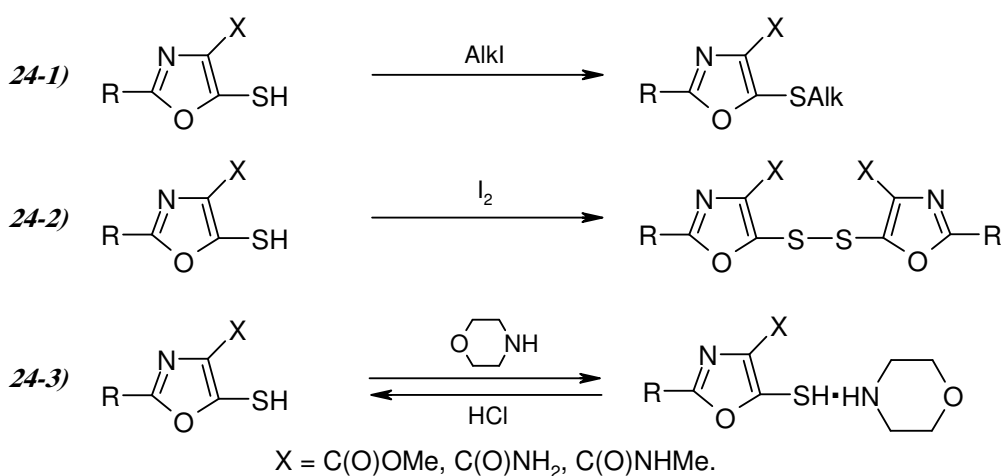
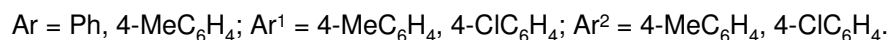
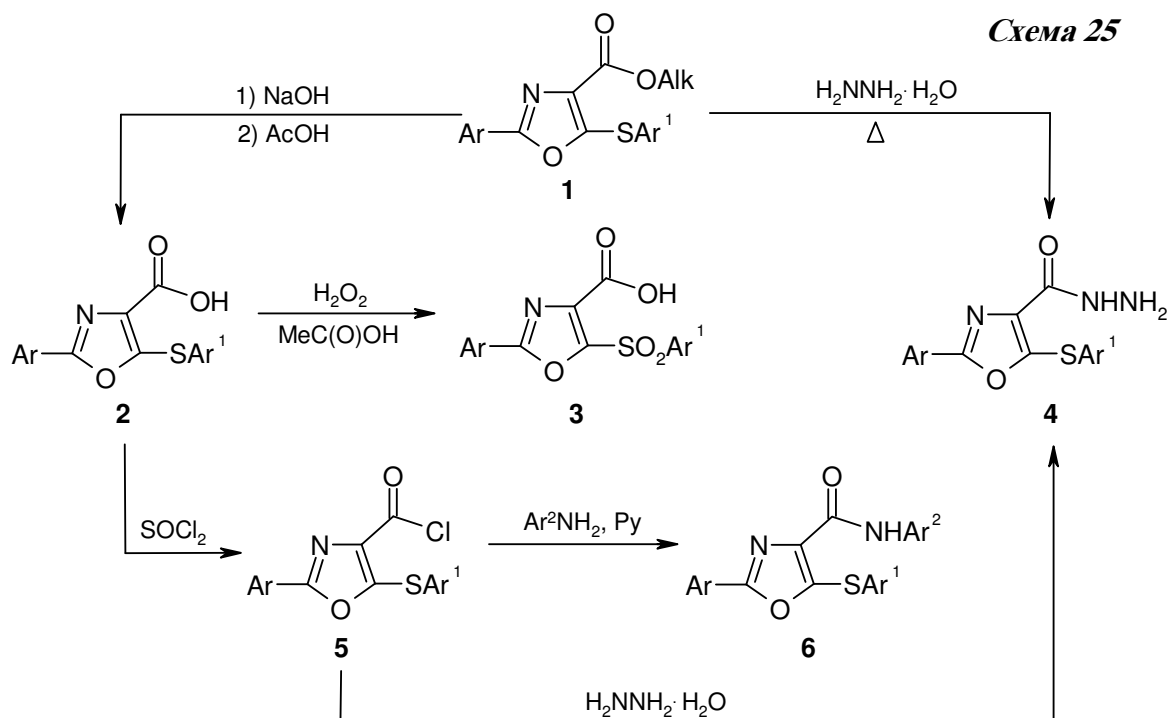


Схема 25

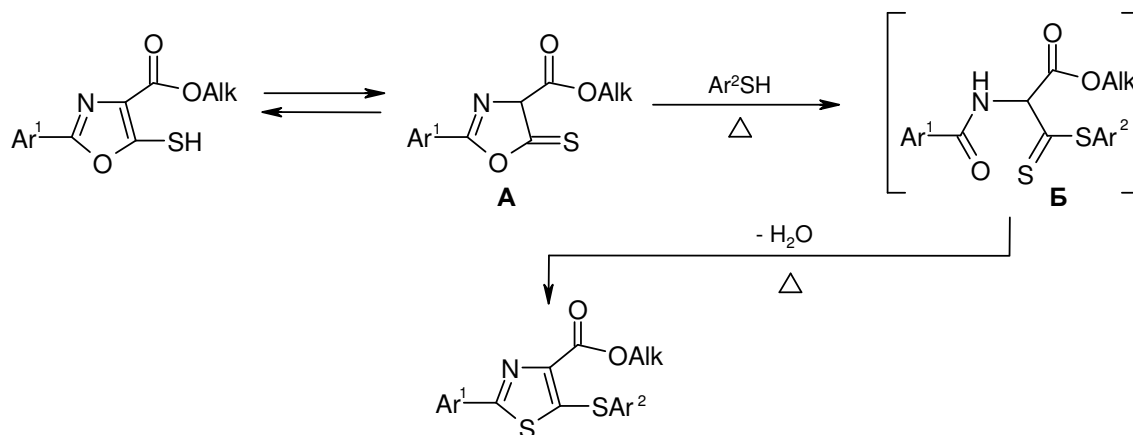


Естери 5-меркаптооксазол-4-карбонової кислоти досить специфічно взаємодіють з арилтіолами при нагріванні в етанолі або оцтовій кислоті (схема 26) [53]. При цьому утворюються проміжні продукти (А) і (Б), які у подальшому перетворюються в кінцеві продукти – похідні 5-меркаптотіазолу. Ключовою стадією в цьому синтезі є рециклізація,

5. Застосування похідних 5-аміно- та 5-меркапто-1,3-оксазол-4-карбонових кислот для синтезу 4-гетерил-заміщених оксазолів

Похідні 4-оксазолкарбонової кислоти виявилися зручними вихідними реагентами для введення цілого спектра різноманітних гете-

Схема 26

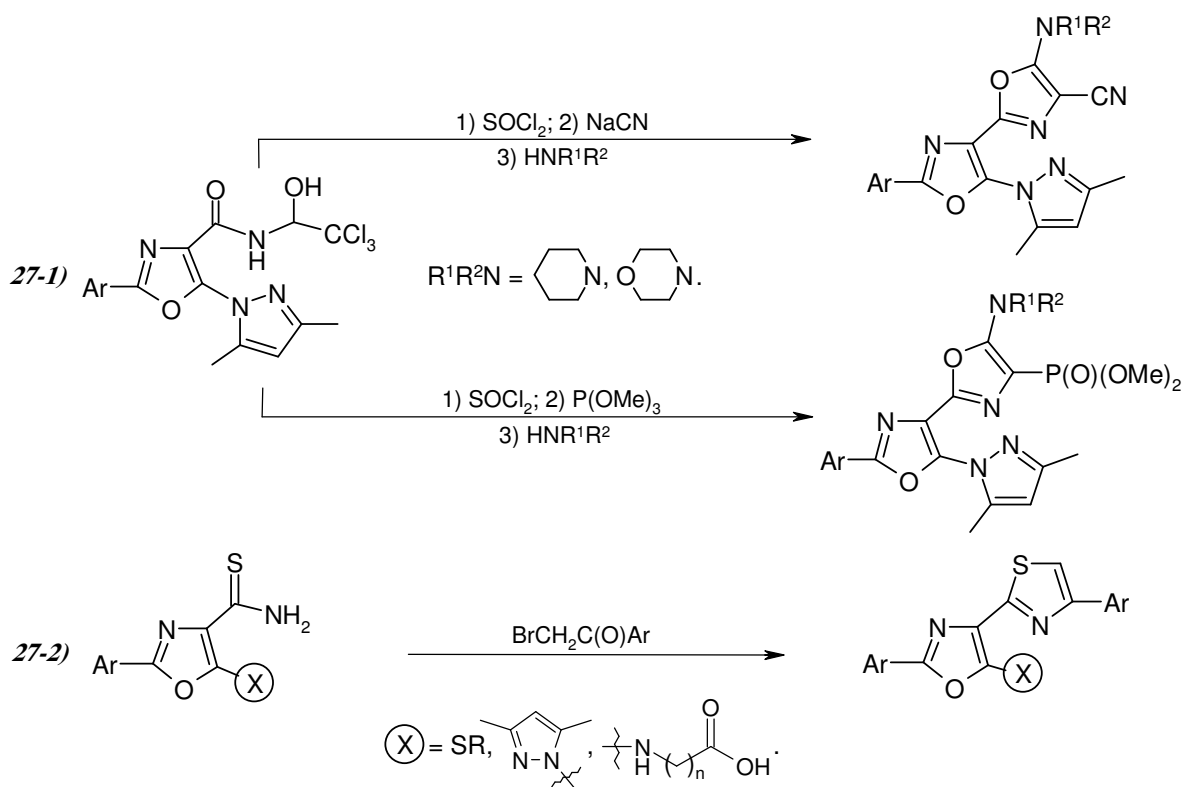


рою стадією в цьому синтезі є рециклізація, зумовлена можливістю прототропії в 5-меркаптооксазолному фрагменті й утворенням неароматичної сполуки (А) – тіоаналогів насичених азлактонів, котрі розщеплюються тіолами з утворенням продуктів (Б). В подальшому відбувається відщеплення води та циклізація в похідні тіазолу.

роциклічних фрагментів у положення 4 оксазольного кільця. У даному підрозділі об'єднані та розглянуті підходи до синтезу 4-гетерил-заміщених 5-аміно- та 5-меркаптооксазолів.

Для введення оксазолних фрагментів у положення 4 кільця використана оксазолна циклізація (приклад 27-1) [24], а тіазольний

Схема 27



фрагмент легко утворюється при взаємодії тіоаміду оксазолкарбонової кислоти з бромкетонами (приклад 27-2) [53, 66, 67].

Для синтезу оксазолів, що містять оксадіазольні фрагменти в положенні 4 кільця, використані амідоксими (приклади 28-1, 28-2) та гідразиди (приклади 28-3 – 28-6).

Для введення 1,3,4-тіадіазольного циклу зручно застосовувати циклізацію ацильованих гідразидів під дією реагенту Лоусона (прик-

лад 29-1) [13, 60], а також рециклізацію 5-гідразино-4-ціано-1,3-оксазолів під дією ізотіоціанатів (приклад 29-2) [68, 69].

Триазольний фрагмент уведений обробкою гідразидів ізотіоціанатами та наступною циклізацією під дією лугу (приклад 30-1) [60], а тетразольний – дією азиду натрію на 4-ціано-1,3-оксазоли (приклад 30-2) [66].

Схема 28

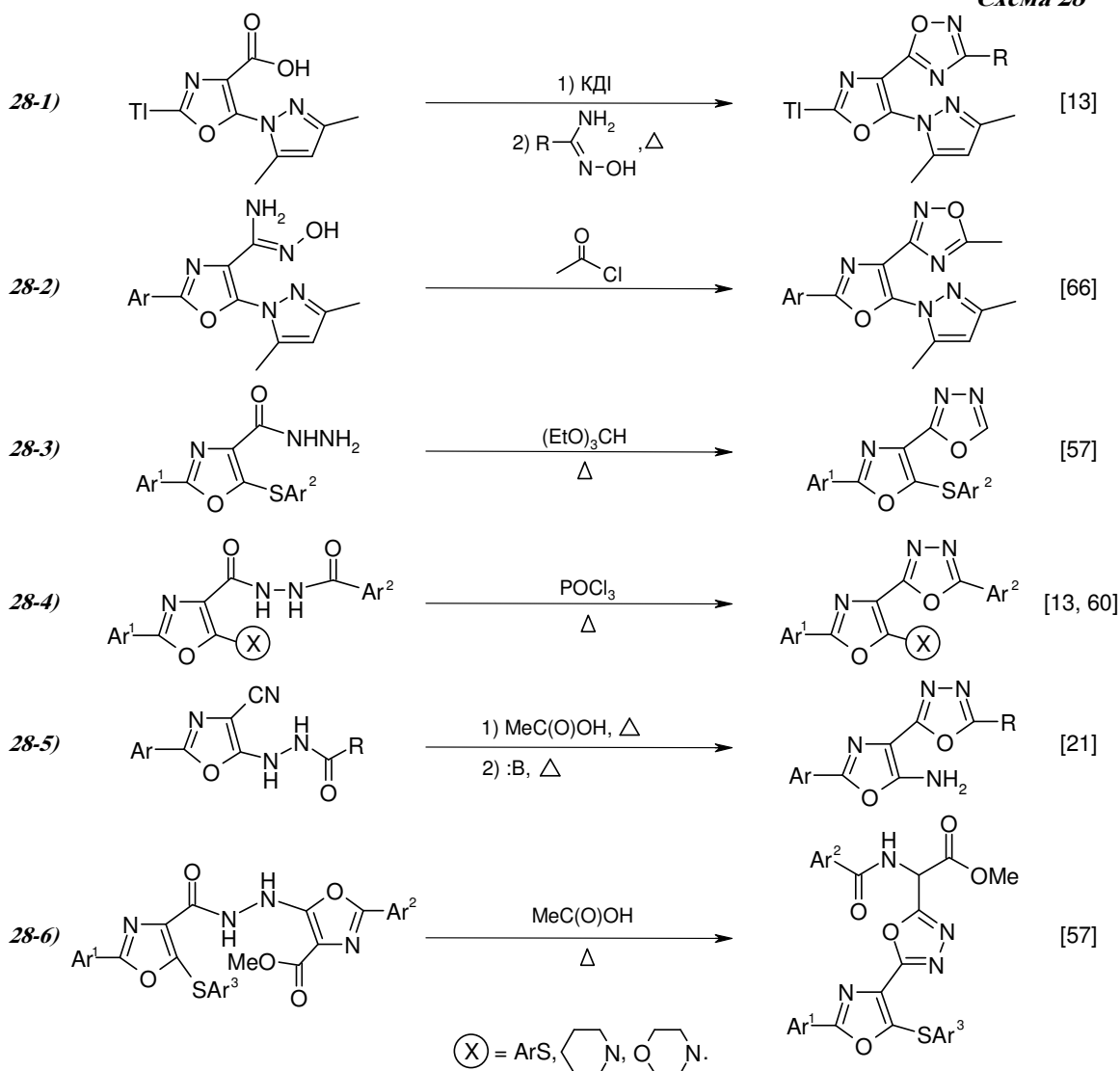


Схема 29

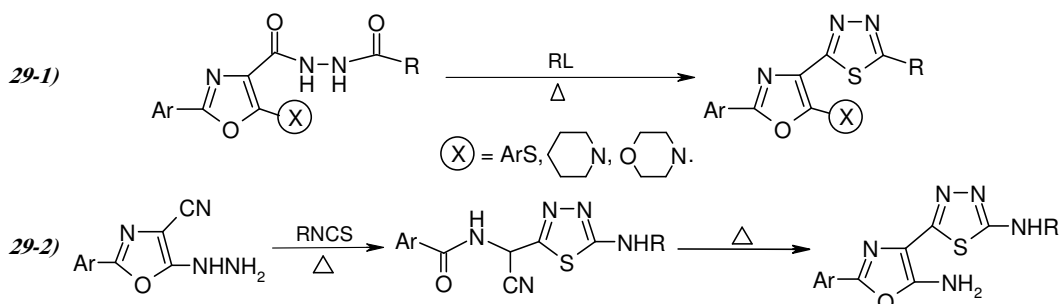
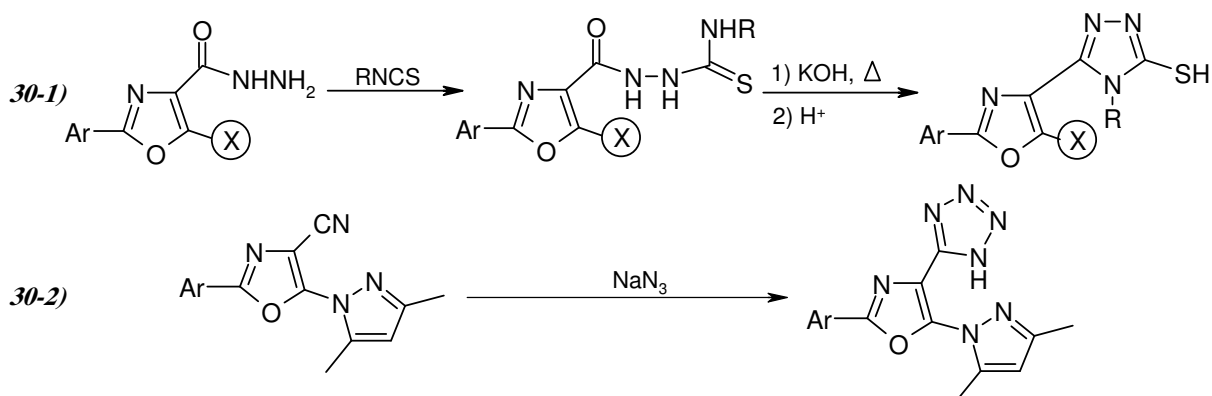


Схема 30



6. Біоактивність похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти

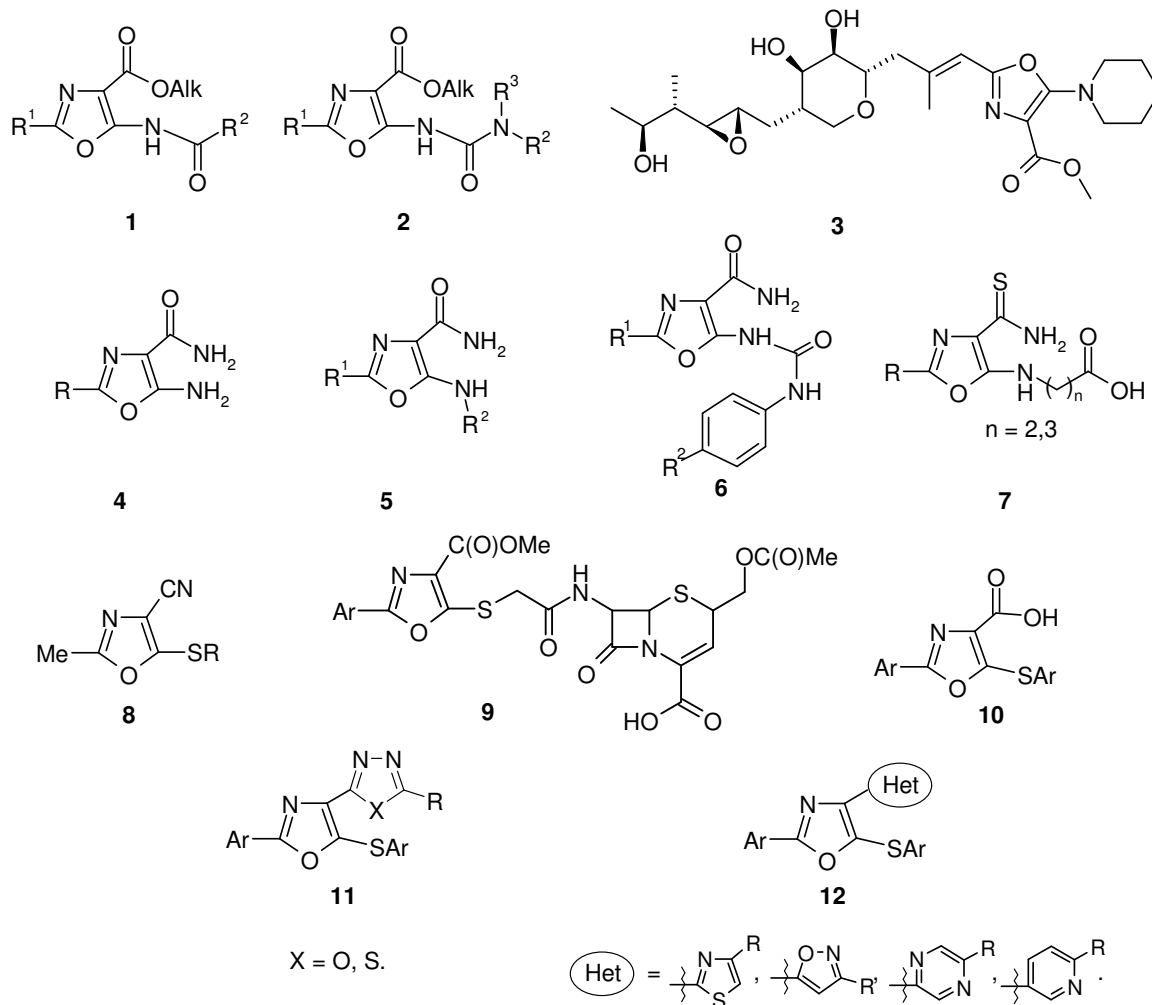
Ще на початку 1950-х років Дж. Корнфорт, один із найвідоміших дослідників хімії оксазолу, зауважив, що похідні оксазолу лише зрідка зустрічаються в природних об'єктах і тому, на його думку, неперспективні для пошуку біоактивних препаратів [2]. Проте подальші дослідження, виконані головню за останні 30 років, показали, що біологічно активні похідні оксазолів зустрічаються в природі досить часто. У більшості випадків вони синтезуються грибами, бактеріями та представниками морської фауни і належать до антибіотиків широкого спектра застосування [70, 71]. Крім цього, вже зараз відомі численні синтетичні біорегулятори оксазольного ряду, які проявляють високу антимікробну, цитостатичну, імуностимулюючу, нейролептичну, протизапальну, анальгетичну та антидіабетичну активність [4, 7-9, 72, 73].

Більшість природних біологічно активних похідних оксазолу продукуються бактеріями й морськими організмами. Серед них виділяється ряд макроциклічних антибіотиків, що містять амідний фрагмент 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти. Так, циклічні гексапептиди *Dendroamide A* та *Nostocyclamide* проявили бактерицидну активність [74, 75], *Madumycin II*, *Virginiamycin M₂* та *Griseoviridin* виявилися ефективними макроциклічними антибіотиками [76-78], а *Thiangazole* і *Tantazol* – цитотоксичними алкалоїдами [79, 80]. Варто відмітити й біоактивні природні макроцикли, що містять у своїй структурі фрагмент оксазол-4-карбонової кислоти, – це *Theonezolid A* [81], *Promothiocin A* [82] та *Microcin B17* (MccB17) [83].

Серед синтетичних 5-N- або 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти віднайдено цілий ряд біологічно активних препаратів, зображених на схемі 31.

Так, серед алкілових естерів 5-N-оксазол-4-карбонових кислот знайдені речовини, що проявляють стимулюючий ефект на рецептор GABA_B (1) [54], є інгібіторами ферментів (зокрема raf кінази cRaf1) (2) [84, 85], а також проявляють антибактеріальну активність (3) [86]. Амідні та тіоамідні 5-N-оксазол-4-карбонових кислот – це ферментативні інгібітори, зокрема ІкВ- та ІКК α -кіназ (4) [38, 87], кіназ FTL4 та Augora A (5) [40], антибластичні препарати (6) [88] та специфічними інгібіторами протеїнкінази СК2 (7) [67, 89]. Зазначимо, що деякі із представників сполук (4) проявили цитотоксичні властивості, а сполуки (7) – значний вплив на тонус ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів [67, 89].

На відміну від 5-N-похідних, похідні 5-S-оксазолу мало досліджені на предмет біологічної активності, що пов'язано, можливо, з незначною кількістю шляхів синтезу та обсягом віднайдених перетворень цих сполук. Але все ж таки і серед похідних 5-S-оксазолу віднайдено декілька біоактивних препаратів – це кардіопрепарати (8) [90] та цефалоспорини (9) [91]. До того ж, деякі із представників сполук (10) істотно вплинули на тонус ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів [13], деякі зі сполук (11) виявилися інгібіторами протеїнкінази СК2 [13], а оксазоли (12) є інгібіторами гідролаз жирних кислот (ФААН) [92].



Отже, дослідження останніх 30-ти років показали, що серед похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, які ще не так давно вважалися неперспективними для пошуку різних біорегуляторів, насправді знаходиться значна кількість ефективних біоактивних сполук широкого спектра дії. Тому для їх пошуку, на наш погляд, варто і в подальшому здійснювати дослідження та біологічні випробування похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислот з азото- та сірковмісними замісниками у положенні 5 оксазольного кільця.

Список літератури

1. Willey R.H. The Chemistry of the Oxazoles / R.H. Willey // Chem. Rev.– 1945.– 37.– P.401-442.
2. Cornforth J.W. Oxazoles and Oxazolones / Cornforth J.W. – // The Chemistry of Penicillin / ed. By H.T. Clazke. – N.J. : Princeton University Press, 1949.– P.688-848.
3. Корнфорт Дж. Оксазол и его производные / Корнфорт Дж. // Гетероциклические соединения / под ред. Р. Эльдерфилда.– М. : Иностран. Лит., 1961.– 5.– С.242-339.
4. Turchi I.J. The Chemistry of Oxazoles / I.J. Turchi, M.J.S. Dewar // Chem.Rev.– 1971.– 75, №4.– P.389-433.
5. Lakhan R., Ternai B. Advances in Oxazole Chemistry / R. Lakhan, B. Ternai. // Advances in Heterocyclic Chemistry / ed. By A.R. Katritzky, A.J. Boulton.– N.Y. : Academic Press, 1974.– 17.– P.99-211.
6. Boyd G.V. Oxazoles and their Benzoderivatives / Boyd G.V. // Comprehensive Heterocyclic Chemistry / ed. By A.R. Katritzky.– N.Y. : Pergamon Press, 1984.– 6, part 4B.– P.177-234.
7. Turchi I.J. Oxazoles / Turchi I.J. // The Chemistry of Heterocyclic Compounds / ed. by I.J. Turchi.– N.Y. : John Wiley, 1986.– 45.– 1064 p.

8. Драч Б.С. Новые подходы к синтезу функциональнозамещенных азолов / Б.С. Драч // Химия гетероцикл. соединений. – 1989. – 6. – С.723-735.
9. Новые достижения в химии функциональных производных оксазола / Б.С. Драч, В.С. Броварець, О.Б. Смолий, В.С. Зябров // Труды Второй Международной Конференции “Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов”, - Москва, 2003. – 1. – С.58-73.
10. Пільо С.Г. Синтези нових похідних азолів на основі 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та їх аналогів : дис. ... кандидата хім. Наук : 02.00.03 / Пільо Степан Григорович. – К., 2002. – 137 с.
11. Свирипа В.М. Нові перетворення 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонів та їх аналогів: дис. ... кандидата хім. наук: 02.00.03 / Свирипа Віталій Миколаєвич. – К., 2007. – 129с.
12. Шабликін О.В. Синтези похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів з потенційними біорегуляторами властивостями: дис. ... кандидата хім. наук: 02.00.10 / Шабликін Олег Валентинович. – К., 2008. – 145с.
13. Прокопенко В.М. Синтез і властивості 5-N- та 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти: дис. ... кандидата хім. наук: 02.00.10 / Прокопенко Володимир Михайлович. – К., 2011. – 144с.
14. Dewar M.J.S. Cornforth Rearrangement / M.J.S. Dewar, I.J. Turchi // J. Amer. Chem. Soc. – 1974. – 96, №19. – P. 6148-6152.
15. Dewar M.J.S. An Investigation of the Scope and Limitations of the Cornforth Rearrangement / M.J.S. Dewar, I.J. Turchi // J. Org. Chem. – 1975. – 40, №10. – P. 1521-1523.
16. Dewar M.J.S. Ground States of Molecules. Part 35. MINDO/3 study of the Cornforth Rearrangement / M.J.S. Dewar, I.J. Turchi // J. Chem. Soc., Perk. Trans. 2. – 1977. – 6. – P. 724–729.
17. Convenient preparation of substituted 5-aminooxazoles via a microwave-assisted Cornforth rearrangement / M.B. Nolt, M.A. Smiley, S.L. Varga [et al.] // Tetrahedron. – 2006. – 62. – P. 4698-4704.
18. Драч Б.С. Взаимодействие азлактона α -бензамидо- β,β -дихлоракрилової кислоти с аминами и спиртами / Б.С. Драч, Г.Н. Миськевич // Журн. орган. химии. – 1974. – 10, №11. – С. 2315-2319.
19. 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 [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1976. – 24, №5. – P. 941-947.
20. A Facile Synthesis of Derivatives of (1,3,4-Thiadiazol-2-yl)ucine and Its Phosphonyl Analogue / A.V. Golovchenko, S.G. Pilyo, V.S. Brovarets [et al.] // Synthesis. – 2003. – 18. – P. 2851-2857.
21. 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. Броварець [и др.] // Журн. общ. химии. – 2005. – 75, №3. – С. 461-467.
22. Драч Б.С. Реакции производных 3,3-дихлор-2-бензамидоакрилової кислоти с нуклеофилами / Б.С. Драч, Г.Н. Миськевич, А.П. Мартынюк // Журн. орган. химии. – 1978. – 14, №3. – С. 508-513.
23. Matsumura K. Studies of Nitriles. VIII. Reactions of N-Acyl Derivatives of 2-Amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) with Amines. (1). A New Synthesis of 2-Substituted-5-(substituted amino) oxazole-4-carbonitriles and-4-N-acylcarboxamides / K. Matsumura, T. Saraie, N. Hashimoto // Chem. Pharm. Bull. – 1976. – 24, №5. – P. 924-940.
24. Синтез и превращения производных 2-арил-5-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, А.Н. Василенко [и др.] // Журн. общ. хим. – 2010. – Т.80, № 11. – С. 1895-1902.
25. Последовательное взаимодействие 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонов с 2-амино-1,3-тиазолами и высокоосновными аминами / В.М. Прокопенко, В.Н. Свирипа, В.С. Броварець [и др.] // Журн. общ. хим. – 2008. – 78, № 4. – С. 668-673.
26. Взаимодействие 2-арил-4-дихлорметилен-5(4*H*)-оксазолонов с 2-аминопиридином / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, В.С. Броварець [и др.] // Журн. общ. хим. – 2010. – 80, № 1. – С. 127-132.
27. Шаблыкін О.В. Синтези нових производных 5-амино-1,3-оксазола на основе 2-бензоиламино-3,3-дихлоракрилонитрила / О.В. Шаблыкін, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Журн. общ. химии. – 2007. – 77, №7. – С. 1226-1227.
28. Cook A.H. Syntheses in the Penicillin Field. Part VII. The Preparation of Thiazolinyl-

- amino-oxazole Derivatives / A.H. Cook, G. Harris, A.L. Levy // *J. Chem. Soc.* – 1949. – P. 3227-3235.
29. Grifantini M. Synthesis of 2-methyl-4-carbetoxy-5-aminooxazole and its reaction with HNO_2 / M. Grifantini, M.L. Stein // *Annali di Chimica.* – 1965. – 55. – P. 576-582.
 30. Synthesis and Antitumor Activity of 2- β -D-Ribofuranosyloxazole-4-carboxamide (oxazofurin) / P. Franchetti, G. Cristalli, M. Grifantini // *J. Med. Chem.* – 1990. – 33, №10. – P. 2849-2852.
 31. Novel Solution- and Solid-Phase Syntheses of Heterocyclic Systems / G. Cabon, B. Gaucher, A. Gegout [et al.] // *Chimia.* – 2003. – 57, №5. – P. 248-254.
 32. International Appl. PCT/GB2004/005400 (WO2005/066163). Substituted Heterocycles And The Uses Thereof / Cabusora & Taguian. - Заявлено: 24.12.2001; Опубл.: 05.07.2006.
 33. Cook A.H. Studies in the Azole Series. Part XXXIII. The Interaction of α -Amino-nitriles and Alkyl or Aryl *isocyanates* / A.H. Cook, G.D. Hunter // *J. Chem. Soc.* – 1952. – P. 3789-3796.
 34. Sekiya M. Azole Series. II. Reactions of 2-Acylamino-2-cyanoacetamides leading to 5-Acylaminooxazole-4-carboxamides and to Oxazolo [5,4-d] pyrimidines / M. Sekiya, J. Suzuki, Y. Kakiya // *Chem. Pharm. Bull.* – 1970. – 18, №6. – P. 1233-1238.
 35. Sekiya M. Azole Series. III. Reactions of 2-Acylamino-2-cyanoacetamides leading to 5-Aminooxazole-4-carboxamides and to Oxazolo [5,4-d] pyrimidines / M. Sekiya, J. Suzuki // *Chem. Pharm. Bull.* – 1970. – 18, №11. – P. 2242-2246.
 36. Jansen A.B.A. Some 4-substituted oxazoles / A.B.A. Jansen, M. Szelke // *J. Chem. Soc.* – 1961. – P. 405-411.
 37. International Appl. PCT/SE2001/000248 (WO2001/058890). Heteroaromatic Carboxamide Derivatives And Their Use As Inhibitors Of The Enzyme Ikk-2. / Baxter A., Brough S., Faull A. [et al.]. Заявлено 07.02.2001; Опубл. 16.08.2001.
 38. Evolution of the Thienopyridine Class of Inhibitors of IкВ Kinase- β : Part I: Hit-to-Lead Strategies / T. Morwick, A. Berry, J. Brickwood [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – 49, №10. – P. 2898-2908.
 39. Synthesis and Friedländer Reactions of 5-Amino-4-cyano-1,3-oxazoles / M.C. Carreiras, A. Eleutério, C. Dias [et al.] // *Heterocycles.* – 2007. – 71, №10. – P. 2249-2262.
 40. International Appl. PCT/GB2008/001612 (WO2008/139161). Oxazole Tyrosine Kinase Inhibitors. / Reader J.C., Ellard J.M., Boffey H. [et al.]. Заявлено 09.05.2008; Опубл. 20.11.2008.
 41. Hofle G. Uber die struktur des trimeren benzoilcyanids / G. Hofle // *Tetrahedron Lett.* – 1974. – 15, №4. – P. 347-350.
 42. Chupp J.P. Heterocycles from Substituted Amides. VIII. Oxazole Derivatives from Reaction of Isocyanates with 2-Isocyanacetamides / J.P. Chupp, K.L. Leschinsky // *J. Heterocyclic Chem.* – 1980. – 17, №4. – P. 711-715.
 43. Solomon D.M. Observations on the Reactions of Isocyanacetate Esters with Isothiocyanate and Isocyanates / D.M. Solomon, R.K. Rizvi, J.J. Kaminski // *Heterocycles.* – 1987. – 26, №3. – P. 651-674.
 44. New Oxazole-Based Conformationally Restricted Peptidomimetics: Design and Synthesis of Pseudopeptides / M. Falorni, G. Giacomelli, A. Porcheddu [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – 18. – P. 3217-3222.
 45. Weygand F. Fluorierte Aminosäuren, V. Reaktionen von 3.3.3-Trifluor-alanin und seine Verwendung für Peptidsynthesen / F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier // *Chem. Ber.* – 1970. – 103, №6. – P. 1655-2010.
 46. Clerin D. Heterocyclisation des α -acylaminoamides. II. – Sur l'heterocyclisation des amides α -acylamines tertiaires / D. Clerin, J. Fleury // *Bull. Soc. Chim. France.* – 1973. – 11. – P. 3134-3142.
 47. Clerin D. Heterocyclisation des α -acylaminoamides. III. – Proprietes des amino-5 oxazoles / D. Clerin, J. Fleury // *Bull. Soc. Chim. France.* – 1974. – 1,2. – P. 211-217.
 48. Wamhoff H. Heterocyclische β -Enaminoester, VII. Zur photosensibilisierten Isomerisierung von 4.5-Dihydrofuranen und Isoxazolen / H. Wamhoff // *Chem. Ber.* – 1972. – 105, №3. – P. 748-752.
 49. Schaumann E. Cycloadditionsreaktionen von Heterokumulenen, XXI. [2: 1]- und [3: 1]-Addukte aus Isocyanaten und 3-Dimethylamino-2H-azirinen / E. Schaumann, S. Grabley, G. Adiwidjaja // *Liebigs Ann. Chem.* – 1981. – 2. – P. 264-276.
 50. Douchis H. The Structure of Aroyl Isocyanide Trimers / H. Douchis // *J. Org. Chem.* – 1972. – 37, №16. – P. 2583-2587.

51. Studies of Nitriles. X. Synthesis and Reactions of 2-Acylamino-3,3-bis-(substituted mercapto) acrylonitriles and Their Derivatives. A New Synthesis of 2-Substituted-5-(substituted mercapto) oxazole-4-carbonitriles and Their Derivatives / K. Matsumura, O. Miyashita, H. Shimadzu [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1976. – 24, №5. – P. 948-959.
52. Виноградова Т.К. Синтез 2,4-замещенных 5-меркаптооксазолов / Т.К. Виноградова, А.А. Кириленко, Б.С. Драч // Журн. орган. химии. – 1982. – 18, №9. – С. 1864-1869.
53. Синтези нових производних 5-меркапто-1,3-оксазола на основі 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів і їх аналогів / С.Г. Пильо, В.С. Броварець, Т.К. Виноградова [и др.] // Журн. общ. хим. – 2002. – 72, №11. – С. 1818-1827.
54. International Appl. PCT/SE2006/001460 (WO2007/073296). Heterocyclic Gaba-B Modulators. / Bauer U., Gustafsson L., Saxin M. [et al.]. Заявлено 21.12.2006; Опубл. 28.06.2007.
55. U.S.A. Appl. US4380641. Insecticidal oxazolyl ureas / Eli Lilly and Company. – Заявлено: 26. 10. 1981; Опубл.: 19. 04. 1983.
56. U.S.A. Appl. US5135953. Use of acyl urea compounds for controlling endoparasites and ectoparasites of warm-blooded animals / Potter M.F., Rotramel G.L., Caruso A.J. [et al.]. – Заявлено: 06. 12. 1985; Опубл.: 04. 08. 1992.
57. 2-Арил-5-арилсульфанил-1,3-оксазол-4-карбоновые кислоты и их производные / С.Г. Пильо, В.М. Прокопенко, В.С. Броварець [и др.] // Журн. общ. хим. – 2010. – 80, № 7. – С. 1179-1184.
58. Применение азлактонов 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилових кислот для синтеза фторосодержащих производных (1,3,4-оксадиазол-2-ил)глицина / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, А.А. Гак [и др.] // Журн. орган. та фарм. хим. – 2009. – 7, № 4. – С. 20-25.
59. Рециклизация продуктов присоединения 4-функциональнозамещенных 2-фенил-5-гидразино-1,3-оксазолов к арилизотиоцианатам / А.В. Головченко, С.Г. Пильо, В.С. Броварець [и др.] // Журн. общ. химии. – 2003. – 73, №11. – С. 1933-1934.
60. Прокопенко В.М. Синтез 4-гетерилзамещенных производных 5-амино- и 5-сульфанил-1,3-оксазолов / В.М. Прокопенко, С.Г. Пильо, В.С. Броварець // Журн. общ. хим. – 2011. – 81, № 2. – С. 307-312.
61. Turchi I.J. A New Synthesis of Oxazolo[5,4-d]pyrimid-7-ones / I.J. Turchi, C.A. Maryanoff // Synthesis. – 1983. – 10. – P. 837-839.
62. International Appl. PCT/EP2005/054912 (WO2006/035061). HCV Inhibiting Bi-cyclic Pyrimidines. / Simmen K., Lin T., Lenz O. [et al.]. Заявлено 29.09.2005; Опубл. 06.04.2006.
63. Ming Y. Heterocyclic beta-Enamino Esters, 48. Heterocondensed Pyridines by Cycloaddition-Extrusion Sequence of Bi- and Tricyclic 1,3-Oxazinones with *N,N*-Diethyl-1-propynylamine / Y. Ming, N. Horlemann, H. Wamhoff // Chem. Ber. – 1987. – 120, №8. – P. 1427-1431.
64. Shimada S. A One-Pot Synthesis of 3-Aminopyridines / S. Shimada, H. Maeda // Chem. Pharm. Bull. – 1983. – 31, №10. – P. 3460-3464.
65. Ger Appl. DE – 2812353. Oxazol- und Thiazol-alkansaureverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltendes pharmazeutisches Mittel / Tsutomu Y., Hiroshi Y., Oita, Kunio O. Заявлено 21.03.1978; Опубл. 28.09.1978.
66. Шаблыкин О.В. Новые превращения 5-гидразино-2-фенил-4-циано-1,3-оксазола / О.В. Шаблыкин, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. – 2007. – 77, №5. – С. 842-845.
67. Пошук специфічних інгібіторів протеїнкінази СК2 і вазоактивних сполук серед похідних 5-аміно-1,3-оксазолів / О.В. Шабликін, О.П. Кухаренко, І.Н. Яковенко [и др.] // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2008. – 6, №1. – С. 28-36.
68. A Challenging Synthesis of New 1,3,4-Thiadiazole Derivatives Starting from 2-Acylamino-3,3-Dichloroacrylonitriles / O.V. Golovchenko, S.G. Pilyo, V.S. Brovarets [et al.] // Heteroatom Chem. – 2004. – 15, №6. – P. 454-458.
69. Шаблыкин О.В. Взаимодействие 2-арил-(метил)-5-гидразино-4-циано-1,3-оксазолов с ацилизоцианатами / О.В. Шаблыкин, А.В. Головченко, В.С. Броварець [и др.] // Журн. общ. хим. – 2007. – 77, №5. – С. 837-841.
70. Семенов А.А. Основы химии природных соединений. Т.2 / А.А. Семенов, В.Г. Карцев. – Москва: Солид пресс, 2009. – 424 с.
71. Oxazoles: Synthesis, Reactions and Spectroscopy. Part A. / Ed. D.C. Palmer. – Hoboken: John Wiley, 2003. – P. 255-357.
72. Negwer M. Organic-chemical drugs and their

- synonyms (an international survey), 7th revised and enlarged edition / M. Negwer – Berlin: Acad. Verl., 1994.– 1-4.– 4284p.
73. Броварець В.С. Синтези біорегуляторів гетероциклічної природи на основі ациламінозаміщених вінілфосфонієвих солей та їх аналогів: дис. ... доктора хім. наук: 02.00.10 / Броварець Володимир Сергійович. – Київ, 1999.– 378 с.
 74. Moody C.J. Total synthesis of (+)-nostocyclamide I / C.J. Moody, M.C. Bagley // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1998. – 3. – P.601-607.
 75. Nostocyclamide: A new macrocyclic, thiazole-containing allelochemical from *Nostoc* sp. 31 (cyanobacteria) / A.K. Todорова, F. Juettner, A. Linden [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1995. – 60, №24. – P.7891-7895.
 76. Структура антибіотика мадуміцина / Бражнікова М.Г., Кудинова М.К., Потапова Н.П. [и др.] // *Биоорг. Химия.* – 1976. – 2, №2. – С.149-157.
 77. Chamberlin J.W. New antibiotics produced by *Actinoplanes philippinensis*. 2. Structure of A2315A / J.W. Chamberlin, S. Chen // *J. Antibiot.* – 1977. – 30. №3 – P.197-201.
 78. Antibiotics of the ostreogrycin complex. Part II. Structure of ostreogrycin A / G.R. Delpierre, F.W. Eastwood, G.E. Gream [et al.] // *J. Chem. Soc.* – 1966. – P.1653-1669.
 79. Antibiotics from Gliding Bacteria, XLVII. Thiangazole: A Novel Inhibitor of HIV-1 from *Polyangium spec* / R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach [et al.] // *Liebigs Ann. Chem.* – 1992. – P.357-359.
 80. Tantazoles, unusual cytotoxic alkaloids from the blue-green alga *Scytonema mirabile* / S. Carmeli, R.E. Moore, G.M.L. Patterson [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – 112, №22. – P.8195-8197.
 81. Theonezolid a: a novel polyketide natural product from the Okinawan marine sponge *Theonella* sp / J. Kobayashi, K. Kondo, M. Ishibashi [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – 115, №15. – P.6661-6665.
 82. Promothiocins A and B, novel thiopeptides with a tipA promoter inducing activity produced by *Streptomyces* sp. SF2741 / B.S. Yun, T. Hidaka, K. Furihata [et al.] // *J. Antibiot.* – 1994. – 47. – P.510-514.
 83. From Peptide Precursors to Oxazole and Thiazole-Containing Peptide Antibiotics: Microcin B17 Synthase / Y.-M. Li, J.C Milne, L.L. Madison [et al.] // *Science.* – 1996. – 274, №5290. – P.1188-1193.
 84. Discovery of Heterocyclic Ureas as a New Class of Raf Kinase Inhibitors: Identification of a Second Generation Lead by a Combinatorial Chemistry Approach / R.A. Smith, J. Barbosa, C.L. Blum [et al.] // *Bio. Med. Chem. Lett.* – 2001. – 11, №20. – P. 2775-2778.
 85. International Appl. PCT/EP2006/012245 (WO2007/060026). Urea Derivatives Useful as Calcium Receptor Modulators. / Deprez P., Jary H., Temal T. Заявлено 31.10.2006; Опубл. 31.05.2007.
 86. The Chemistry of Pseudomonic Acid. 15. Synthesis and Antibacterial Activity of a Series of 5-Alkyl, 5-Alkenyl, and 5-Hetero-substituted Oxazoles / P. Brown, D.T. Davies, P.J. O'Hanlon [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1996. – 39, №2. – P. 446-457.
 87. Structure-Based Discovery of Novel Chemotypes for Adenosine A_{2A} Receptor Antagonists / V. Katritch, V.-P. Jaakola, I. Kufareva [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2010. – 53, №4. – P.1799-1809.
 88. Convenient preparation of substituted 5-aminooxazoles via a microwave-assisted Cornforth rearrangement / M.B. Nolt, M.A. Smiley, S.L. Varga [et al.] // *Tetrahedron.* – 2006. – 62, №19. – P. 4698-4704.
 89. N-(2-арил-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланіни — специфічні інгібітори протеїнкінази СК2 / О.В. Шабликін, О.П. Козаченко, В.С. Броварець [и др.] // *Ukrainica Bioorganica Acta.* – 2010. – 8, №1. – С. 61-66.
 90. Japan Appl. JP-341441. New oxazole derivatives are interleukin-6 antagonists – useful for the treatment of cardiac, autoimmune, inflammatory or granulomatous diseases e.g. rheumatoid arthritis, angina pectoris, SLE, asthma, atherosclerosis, osteoporosis, gout, myelomas and cancer / Sugihara I., Uchibayashi N., Matsumura K. [et al.]. – Заявлено 27.11.1995; Опубл. 10.07.1997.
 91. Виноградова Т.К. Получение функциональнозамещенных азолов и азолинов на основе N-2,2-дихлорвиниламидов и их аналогов: дис. ... кандидата хім. наук: 02.00.03 / Виноградова Татьяна Константиновна. – Киев, 1991.– 143с.
 92. International Appl. PCT/US2009/052171 (WO2010/017079). Oxazole Derivatives Useful as Inhibitors of FAAH. / Chobanian H., Lin L., Lin P. [et al.]. Заявлено 30.07.2009; Опубл. 11.02.2010.

Summary

Prokopenko V.M., Brovarets V.S.

SYNTHESES AND TRANSFORMATIONS OF 5-N- AND 5-S-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1,3-OXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID

The literature data concerning the methods of syntheses and transformations of 5-amino- and 5-merkapto-substituted derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylic acid was generalized and systematized in the review. These transformations include modifications of substituents at C⁴ and C⁵ of oxazole ring, annelation of azine system to oxazole fragment or recycling reactions that lead to the synthesis of other heterocyclic systems. Biological activity of derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylic acid was found.