

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація

Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

на тему “Синтез та скринінгові дослідження протипухлинної активності похідних естерів 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти”

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу 9801 групи фармацевтичного факультету

Михайленко Олександр Вікторович

Керівник: доцент кафедри хімії ліків та лікарської токсикології,
кандидат педагогічних наук

Головченко Оксана Іванівна

Рецензент: доцент кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії,

к.х.н. Тимощук Ольга Борисівна

Київ – 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	2
ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1. Взаємозв'язок між структурою похідних 1,3-оксазолу та фармакологічною активністю.	8
1.2. Біологічна активність похідних 1,3-азол-4-ілфосфонової кислоти... 	9
1.3. Біологічна активність 5-аміно-, 5-меркапто- і 5-сульфонільних похідних 1,3 оксазолів.....	11
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	16
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	17
3.1. Синтез та підтвердження будови похідних 5-меркапто-1,3-оксазолів	17
3.1.1. Загальна методика синтезу похідних 5-меркапто-1,3-оксазолів	20
3.2. Синтез та підтвердження будови похідних 5-сульфаніл-1,3-оксазол-4- ілфосфонової кислоти	22
3.2.1. Загальна методика синтезу діетилових естерів [1-(ациламіно)- 2,2біс(арилтіо)вініл]-фосфонових кислот.....	25
3.3. Протипухлинна активність <i>in vitro</i> 4-фосфорильованих похідних 5- меркапто-1,3-оксазолу	34
3.4. Дослідження антимікробної активності 5-меркапто-1,3-оксазолів	36
3.5. Дослідження протигрибкової активності 5-меркапто-1,3-оксазолів... 	40
ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	44

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ЦНС – центральна нервова система

AMPA-рецептор – іонотропний рецептор глутамату, який передає збуджуючі сигнали в хімічних синапсах нервової системи

NMDAR- іонотропний рецептор глутамату, що селективно зв'язує N-метил-D-аспартат

GI50 – концентрація, необхідна для пригнічення росту клітин на 50%

TGI – інгібування росту пухлини

ЯМР – ядерна магнітно-резонансна спектроскопія

^{13}C — один із методів ЯМР-спектроскопії, що використовує ядра ізотопу вуглецю ^{13}C

^{31}P — один із методів ЯМР-спектроскопії, що використовує ядра ізотопу фосфору ^{31}P

^1H — один із методів ЯМР-спектроскопії, що використовує ядра протію ^1H

мг – міліграми

нм – нанометри

м.ч. – мільйонні частки.

J_{HH} – константа спін-спінової взаємодії

КССВ – константа спін-спінової взаємодії

с. – синглет

м. – мультиплет

д. – дублет

$T_{\text{пл}}$ – температура плавлення

ІЧ спектр – інфрачервоний спектр

LCMS – мас-спектрометрія

ВСТУП

Актуальність теми. Онкологічні захворювання є однією з найбільш поширених хвороб у світі, посідаючи друге місце після захворювань серцево-судинної системи. Патології, пов'язані з злоякісними утвореннями, можуть вражати більшість органів людини і, як наслідок, приводити до смерті. Незважаючи на наявний арсенал антиракових препаратів, більшість з них є не селективними або мають значну побічну дію. З огляду на це, фармацевтична галузь постійно веде пошук нових типів протипухлинних засобів із специфічною дією.

Рак є серйозною проблемою для всесвітньої охорони здоров'я, однією з провідних причин смертності в світі, яка за 2020 рік стала причиною смерті 10 млн чоловік. Глобальний тягар захворюваності, смертності і економічних витрат росте неупинно протягом десятиліть, злоякісні пухлини є основною причиною смерті в країнах із будь-яким рівнем доходу.

Рак – збірне поняття, яке охоплює групу захворювань, що вражають будь-які тканини і системи організму людини. Статистичні дані свідчать про тривожні тенденції – захворюваність на онкологічні хвороби зростає щороку, а віковий фактор є одним з головним при захворюваності на онкологію, середня кількість захворюваності серед молодих людей значно зростає. Найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі є рак легень, частка якого становить 12% від загальної захворюваності, рак молочної залози – 11,6%, на третьому місці колоректальний рак 9,6%, рак простати 7,3% та рак шлунку 4,9%

Для більшості типів раку вдалося досягти значущого покращення показників виживання. Безпрецедентний прогрес у лікуванні раку дозволив більшості пацієнтам після лікування онкологічних захворювань повернутися до повноцінного життя. Завдяки чому це можливо?

Причина цьому – наукові досягнення в діагностиці і лікуванні раку: рак почали виявляти на початкових стадіях, колоноскопія, КТ, МРТ-апарати, які

за останнє десятиліття набули широкого вжитку. Змінився підхід до лікування раку – цілеспрямована променева терапія замінила стандартне радіаційне опромінення, з'явилися нові підходи – таргетна терапія і імунотерапія, але найбільше змінилася хіміотерапія від обмеженого поняття того, як націлити хіміотерапію на окремий тип раку, та як препарати можна поєднувати найбільш ефективно, ми прийшли до хіміотерапії з урахуванням типу раку, стадії, відповіді на попередні методи лікування, підбору комбінації препаратів під конкретного хворого, на разі хіміотерапія може включати в себе десятки комбінацій ліків.

Незважаючи на різні види лікування, хіміотерапія все ще вважається кращим методом лікування раку. Тому були докладені інтенсивні зусилля для пошуку нових активних ліків з покращеною протипухлинною ефективністю та зниженими побічними ефектами. В останні роки поява протиракових агентів, що містять гетероциклічні кільця, привернула велику увагу наукової спільноти. 1,3-оксазол є універсальною гетероциклічною сполукою, і її похідні володіють широким спектром фармакологічних властивостей, включаючи протипухлинну дію проти чутливих до ліків, стійких до ліків і навіть мультирезистентних ракових клітинних ліній за допомогою багатьох механізмів. Таким чином, фрагмент 1,3-оксазолу є корисною матрицею для розробки нових протипухлинних засобів.

Сполуки оксазолу, що містять атоми Нітрогену та Оксигену в п'ятичленному ароматичному кільці, здатні легко зв'язуватися з різноманітними ферментами та рецепторами в біологічних системах за допомогою різноманітних нековалентних взаємодій і таким чином виявляти різноманітну біологічну активність. Відповідні дослідження похідних на основі оксазолу, включаючи оксазоли, ізоксазоли, оксазоліни, оксadiaзоли, оксазолідони, бензоксазоли були надзвичайно активною темою, і було отримано позитивні результати.

Серед похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу вже виявлено сполуки, які мають виражену протипухлинну активність. Тому, подальша модифікація таких сполук різноманітними фармакофорами, зокрема, фосфорильною групою, є актуальною задачею.

Мета роботи: синтез та скринінгові дослідження протипухлинної активності похідних естерів 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти.

Для реалізації визначеної мети необхідно вирішити наступні **завдання**:

- синтезувати нові похідних естерів 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти;
- за допомогою методів ЯМР ^1H , ^{13}C та ^{31}P -спектроскопії довести будову нових синтезованих сполук;
- провести первинний скринінг протипухлинної активності похідних 4 фосфорильованих 5-меркапто-1,3-оксазолів та довести, що одержані сполуки можуть бути перспективними субстратами для створення нових ефективних препаратів для лікування онкологічних захворювань;
- провести дослідження протимікробної активності похідних 4 фосфорильованих 5-меркапто-1,3-оксазолів.

Предмет дослідження: похідні 4 фосфорильованих 5-меркапто-1,3-оксазолів.

Об'єкт дослідження: методики синтезу, наукові статті, ряди грамнегативних та грампозитивних стандартних та антибіотикорезистентних бактеріальних штамів-ізолятів та грибів роду *Candida*.

Методи дослідження: синтетично-пошукові.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті роботи отримано нові похідні естери 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти та за результатами первинного скринінгу протипухлинної активності доведено, що одержані сполуки можуть бути перспективними субстратами для створення нових ефективних препаратів для лікування онкологічних захворювань. За результатами дослідження протимікробної активності похідних 4 фосфорильованих 5-меркапто-1,3-оксазолів встановлено, що дані сполуки можуть використовуватися як біоцидні агенти.

Наукова новизна: в ході даної роботи вперше будуть розроблені та модифіковані методики синтезу похідних 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, за допомогою методів ЯМР ^1H , ^{13}C та ^{31}P -спектроскопії доведено будову синтезованих сполук та проведено первинний скринінг цитотоксичних та протимікробних властивостей похідних 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти.

Апробація результатів дослідження. Магістерська робота була представлена та обговорена на щорічній медичній науковій конференції молодих вчених 2023 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», на VII Міжнародній (XVII Українська) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених до 10-річчя переміщення Донецького національного університету імені Василя Стуса до м. Вінниця, на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Весняна студентська наукова сесія 2024».

Публікації. Михайленко О.В., Багрєєва О.С., Головченко О.І. *“Синтез нових похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу як потенційних протипухлинних агентів”*. Матеріали щорічної медичної наукової конференції молодих вчених 2023, 23-24 листопада 2023, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ. 75 Ukrainian scientific medical yourh journal, 2023, Supplement 4 (143). с. 75.

Головченко О.І., Михайленко О.В., Багрєєва О.С. *“Синтез нових фосфорильованих похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу як потенційних протипухлинних засобів”*. Матеріали науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», 19-20 грудня 2023 р., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, с. 456.

Багрєєва О.С., Михайленко О.В., Головченко О.В., Головченко О.І. *Синтез нових 4-фосфорильованих похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу*. Збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених. До 10-річчя переміщення Донецького національного університету імені Василя Стуса до м. Вінниця. 19-21 березня 2024 року, Вінниця, с. 70.

Михайленко О.В. Дослідження протимікробних властивостей похідних [2-арил-5-(арилсульфініл)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонових кислот. Vol. 145 No. 1 (2024): Ukrainian Scientific Medical Youth Journal (SUPPLEMENT).

Структура магістерської роботи складається зі вступу, 3 розділів, висновків, анотації англійською мовою, переліку умовних позначень, 2 таблиць, 2 схем, 7 рисунків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг роботи становить 61 сторінку.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Взаємозв'язок між структурою похідних 1,3-оксазолу та фармакологічною активністю.

Синтез похідних 1,3-оксазолів, які містять в 5 і 4 положенні оксазольного циклу різні фармакофорні групи, на сьогоднішній день є одним з перспективних напрямів в біоорганічній та органічній хімії.

1,3-Оксазоли проявляють різноманітну фармакологічну активність, такі сполуки входять до складу багатьох лікарських засобів не лише синтетичного, а і природнього походження, серед таких відомі: індуктори нейтротрофічного фактору головного мозку [20], сполуки, що володіють трипаноцидною [43], антими́тотичною активністю [49], виявляють активність що-до палички коха [3], виявляють антимікробну [9, 16], фунгіцидну [18], антидепресантну [7], цукрознижувальну дію [11,21,17], виявляють противірусні властивості. [52] Крім цих ефектів, важливість 1,3-оксазолів полягає в тому, що вони є багатообіцяючими об'єктами і базою для інжинірингу та синтезу нових цитостатичних агентів [3,12,48 ,46].

Для дослідження активності гетероциклічних сполук розглядалось багато молекулярних характеристик: роль гідрофобних і водневих зв'язків, ліпофільність, тип замісників у ароматичних кільцях та їх положення, тип замісника в 4 та 5 положенні оксазольного циклу [2,13]. Дослідження гетероциклічних сполук та розуміння їх біологічної активності побудоване на кореляції: “структура-активність”. Після збору статистичних даних можна чітко знайти взаємозв'язок між структурою оксазолу та спектром його фармакологічної активності.

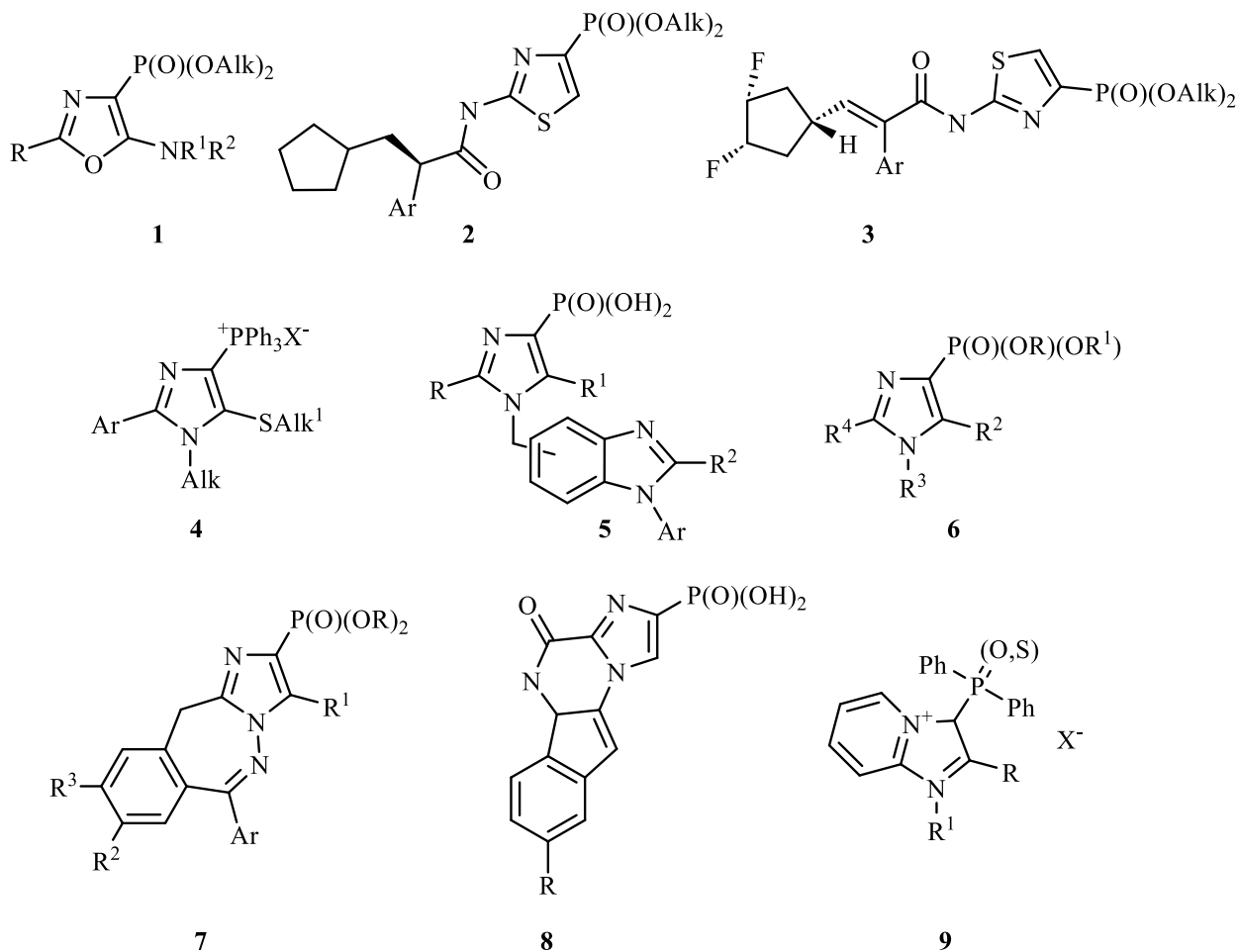
Про похідні 5-меркаптооксазолу можна знайти у дисертаційних роботах Качаєвої М.В та Корнієнка А.М [56,53], в цих роботах описана їх противірусна та протипухлинна активність.

1.2. Біологічна активність похідних 1,3-азол-4-ілфосфонової кислоти

Вперше 4-фосфорильовані 1,3-оксазоли були синтезовані в 1973 р. На сьогодні синтезовано багато похідних фосфорильованих оксазолів, розроблена велика кількість методів їх синтезу, також вже серед синтезованих оксазолів були знайдені речовини з різною біологічною активністю.

Серед даної групи сполук, яка наведена нижче, особливу увагу слід приділити фосфонатам (1), які проявляють антибластичну активність [55].

Похідні 4-фосфорильованих оксазолів:



Крім протипухлинної активності фосфорильовані аміди проявляють цукрознижувальну дію – речовини (2) [24] та (3) [27], сполуки (4) проявляють антиексудативний та аналгетичний ефекти, які по своїй суті близькі до ефектів бутадіону та анальгіну [47].

Сполуки (5), що містять у своїй структурі залишок 4-фосфорильованого імідазолу, мають антигіпертензивний ефект, завдяки антагонізму до ангіотензину II [31]. Сполуки (6) є модуляторами MDM2 та MDM4, завдяки чому є корисними для лікування онкопатологій, опосередкованих цими модуляторами. [41]. Фосфорильовані імідазохіноксаліни (7) інгібують тирозинкіназу, завдяки чому лікують імунологічні хвороби, які опосередковані її діяльністю [36].

Конденсовані похідні фосфорильованого імідазобензодіазепіну (8) інгібують АМРА-рецептор, завдяки чому їх потенційно можна використовувати в якості лікарських засобів для лікування Альцгеймеру та інших нейродегенеративних процесів таких як хвороба Паркінсона, латеральний склероз [37].

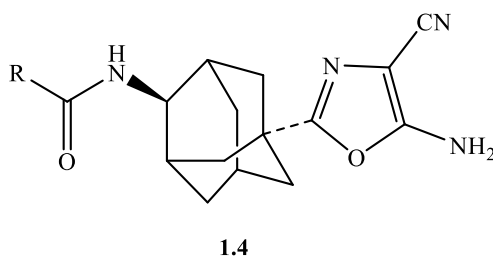
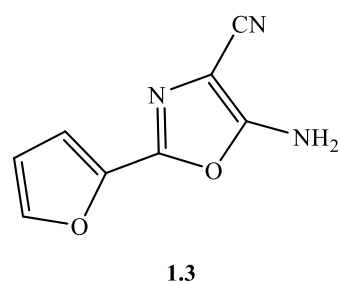
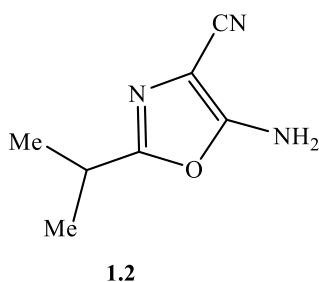
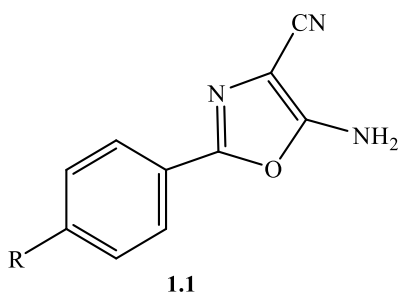
Сполуки (9), з фрагментом імідазол-4-ілфосфонової кислоти, діють подібно сполукам (8), виступаючи антагоністами АМРА-рецептора, крім того є також неконкурентоспроможними антагоністами рецептора (NMDAR)[34,35,1].

Сполуки (10) – азоли з фрагментом 4(5)-дифенілфосфорилімідазолу - можуть використовуватися для лікування тривожних станів організму, покращення настрою, нормалізації сну та інших нервових порушень [50].

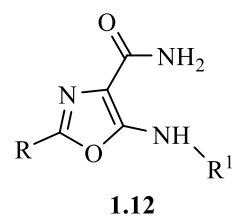
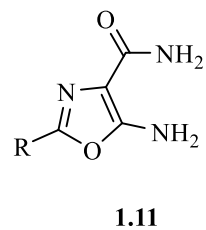
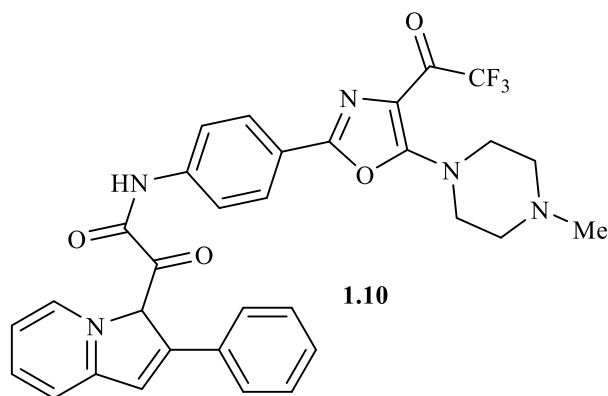
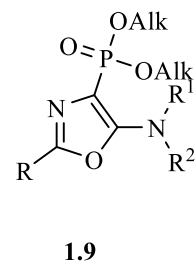
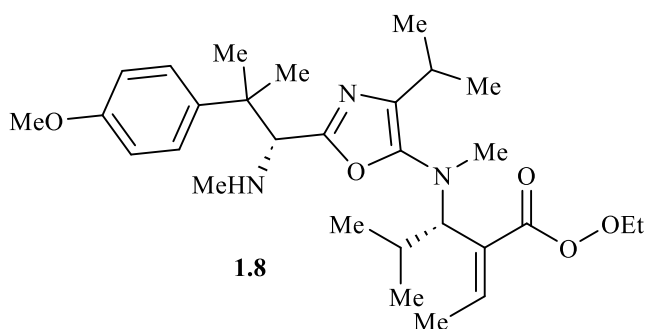
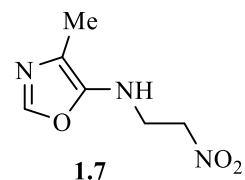
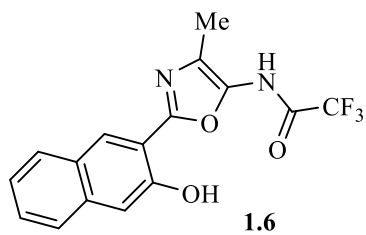
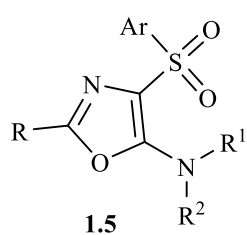
Представлені пептидоміметики, які мають зв'язок С-Р замість О-Р, є структурно подібними до фосфатних ефірів і ангідридів. Оскільки фосфорильна група має тетрагональну конфігурацію атома Фосфору і є ізостерною до карбоксильної групи у стані пептидного гідролізу, такі речовини можуть діяти як інгібітори пептидаз або естераз. У більшості полярних фосфонових кислот та їх похідних обмежена проникність через стінку клітини, що призводить до інтенсивних пошуків нових біологічно активних синтетичних аналогів цих речовин.

1.3. Біологічна активність 5-аміно-, 5-меркапто- і 5-сульфонільних похідних 1,3 оксазолів

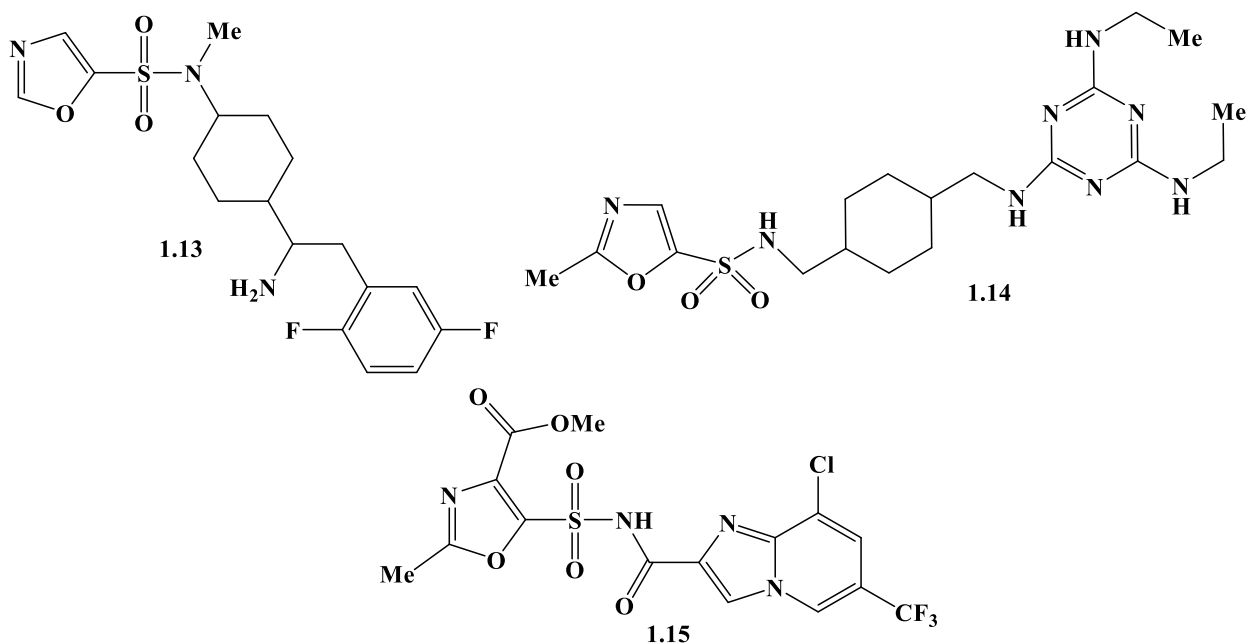
Перші синтезовані 1,3-оксазоли з вираженою біологічною активністю належать до амінів та естерів, тобто містять у своїй структурі аміно- або естерну групу. Так, наприклад, 5-аміно-1,3 оксазоли, які мають в четвертому положенні оксазольного циклу карбонітрильну групу (1.1-1.4) є селективними інгібіторами багатьох ензимів та рецепторів, і, на разі, є перспективними субстратами для розробки потенційних лікарських засобів, які використовуються для лікування деяких захворювань нервової системи.



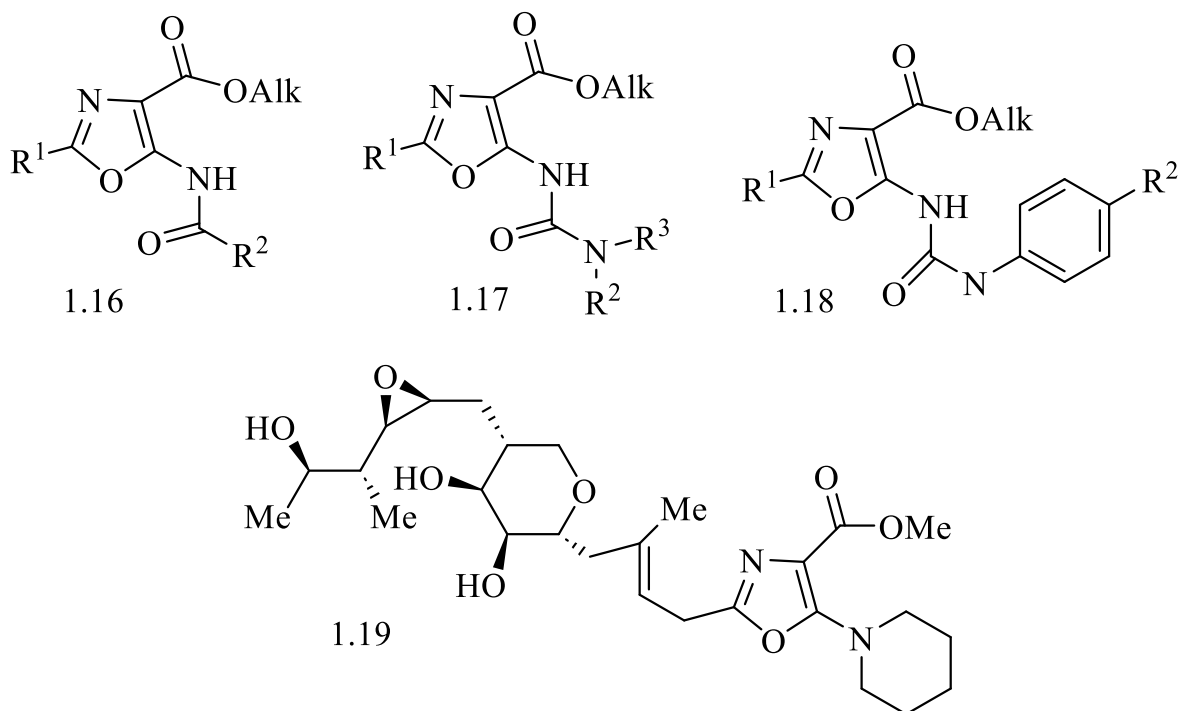
Похідні 5-амінооксазолів-4-карбонових кислот є нейролептиками, антиревматиками [10], антисептиками [44], цитостатиками [19] та інсектицидами [54], протигрибковими засобами, антагоністами рецепторів 5-HT₆ [15] інгібіторами кіназ [30,38,22]. Наразі ця група оксазолів є найбільш дослідженою.



На сьогодні нагальним є синтез нових речовин з протимікробною активністю. Сульфаніламідні препарати, які містять в своїй структурі 1,3-оксазол, є інгібіторами дипептилпептидази IV (1.13) [4], крім того такі препарати проявили ефективність при лікуванні паразитичних захворювань та розладів ЦНС (1.14, 1.15)

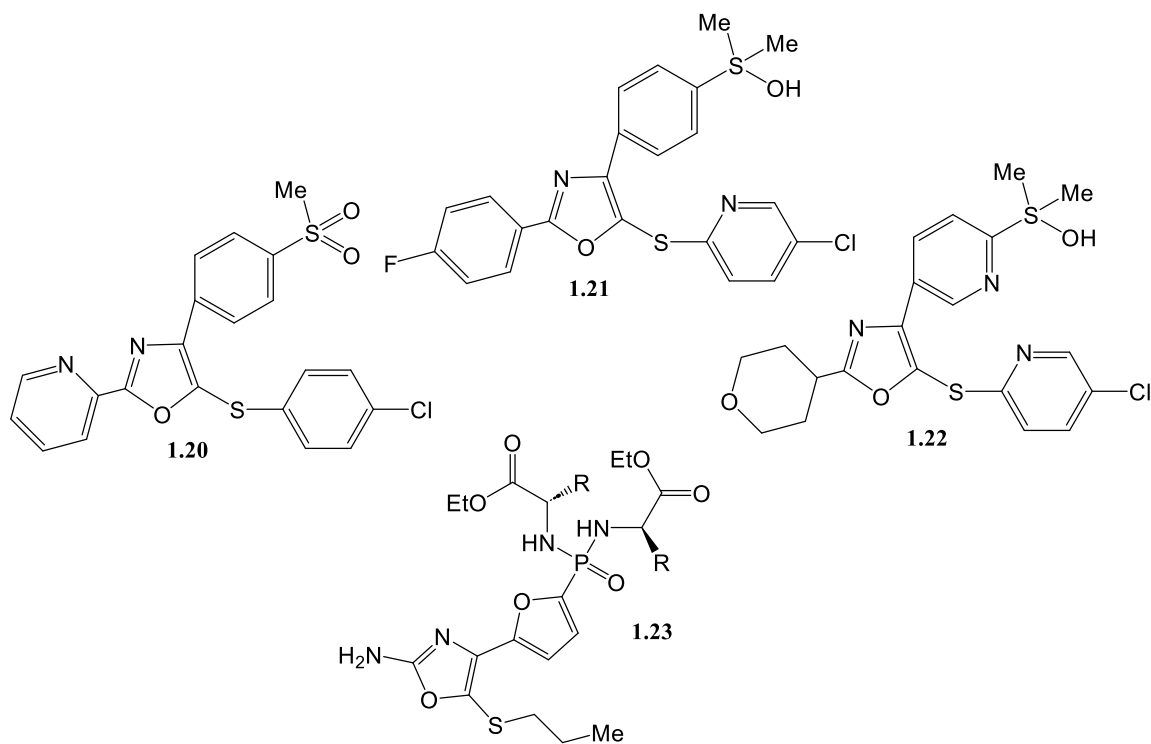


Похідні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонових (1.16–1.19) кислот є модуляторами рецепторів гамма-аміномасляної кислоти, проявляють антимікробну та протипухлинну активність, змінюють параметри активності рецепторів Ca^{2+} .

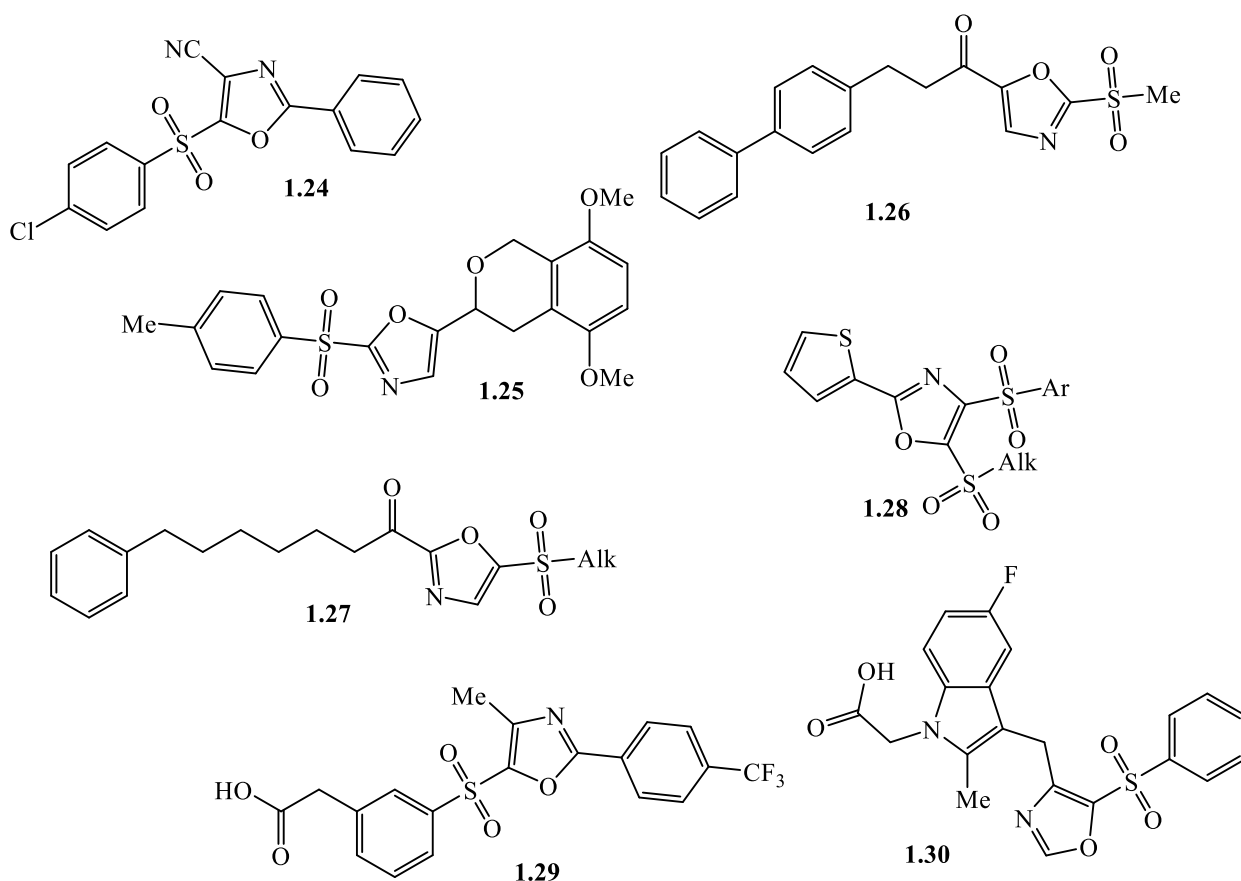


Біологічна активність 5-меркапто-1,3-оксазолів з поміж інших оксазолів досліджена найменше у зв'язку з тим, що кількість методів їх синтезу є значно меншою.

Вже серед синтезованих речовин знайдені такі, які є інгібіторами гідролази амідів жирних кислот (Fatty acid amide hydrolase FAAH) (1.20-1.22). Завдяки таким властивостям вони широко використовуються при лікуванні патологій ЦНС та серцево-судинних захворювань [28, 29], знайдені також речовини з протидіабетичною активністю, механізм яких наразі до кінця не вивчений(1.23) [5].



Серед 1,3-оксазол-5-сульфоніл похідних знайдено важливі біологічно активні речовини: протимікробні агенти [6], ті що проявляють активність проти туберкульозу (1.24 і 1.28) [8], протизапальні (1.24) [6, 8] та (1.30) [40], та протиракові (1.25 і 1.27) [33, 32], інгібітори гідролази амідів жирних кислот (1.26, 1.27) [23, 45], модулятори (PPAR α , PPAR β або PPAR γ) (1.29 та 1.30) [26].



Загалом 5-амідо-, 5-сульфонілзаміщені 5-аміно, 5-меркапто- 1,3-оксазоли мають біологічну активність, яка є різноманітною і вираженою, що пов'язано, переважно, із пригніченням активності ферментних систем, Пригнічення відбувається завдяки тому, що більшість біологічно активних похідних 1,3-оксазолу є малими за розміром молекулами, які утворюють нековалентні зв'язки із ферментом-мішенню.

Біологічну активність малих молекул, зокрема похідних 1,3-оксазолу, можна передбачити шляхом порівняння даних для аналогічних 5-аміно-, 5-меркапто- та 5-сульфонілзаміщених похідних 1,3-оксазолу. Це є актуальним завданням сучасної фармацевтичної хімії, а тому важливим є синтез нових представників таких сполук.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дана кваліфікаційна робота має дослідницьке спрямування і включає детальне вивчення методів синтезу, фізико-хімічних методів аналізу, проведення скринінгових досліджень цитотоксичних та протимікробних властивостей нових синтезованих сполук - похідних естерів 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти.

У процесі підготовки кваліфікаційної роботи літературно-пошукове дослідження було проведено з використанням науково-метричних баз даних, таких як Web of Science, PubMed/MEDLINE, бібліотеку Cochrane та Scopus.

Ці методи були використані для створення об'єктивного та науково обґрунтованого підходу до інформаційно-пошукового аспекту даної кваліфікаційної роботи.

Похідні естерів 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти були синтезовані у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ (керівник відділу д.х.н., проф. В.С. Броварець) Інституту Біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України.

Усі реагенти та розчинники, які використовувалися в синтезах, були придбані в Aldrich і використані в тому вигляді, в якому вони були отримані. Перебіг реакції контролювали методом ТШХ на силікагелі 60 F254 Merck. $T_{пл}$ визначали на апараті Fisher-Johns. ІЧ-спектри записувалися на спектрометрі Vertex-70 з таблеток KBr. Спектри ЯМР 1H ^{13}C зроблені за допомогою спектрометра Bruker Avance DRX 500 (1H при 500 МГц ^{13}C при 125 МГц) або на приладі Varian Mercury 400 (1H при 400 МГц ^{13}C при 100 МГц) в DMSO- d_6 або CDCL₃, беручи за стандарт сигнал залишкового розчинника. Хромато-мас-спектри записані з використанням рідинного хромато-мас-спектрометра Agilent 1200 Series із мас-селективним детектором G6130A (іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску).

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Синтез та підтвердження будови похідних 5-меркапто-1,3-оксазолів

Одним з основних підходів до синтезу похідних 5-меркапто-1,3-оксазолів є взаємодія доступних диетилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот з тіолами в присутності триетиламіну, з наступною обробкою отриманих продуктів заміщення, надлишком Ag_2CO_3 [57].

Для отримання диетилових естерів 1-бензоїл(4-метилбензоїл)аміно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот нами був використаний зручний підхід, представлений на *схемі 1*.

Вихідним реагентом для синтезу похідних 5-меркапто-1,3-оксазолів слугував бензоїлхлорид, котрий при взаємодії з 25%-им водним розчином амоніаку утворював бензамід (2). Сполука (2) реагує з хлоральгідратом (3) при 120-140 °C та приводить до хлоральаміду (4). Хлоральамід (4) - це безбарвна кристалічна речовина, яка погано розчинна в більшості органічних розчинників.

Заміна гідроксильної групи у молекулі хлоральаміду (4) відбувається за допомогою тіонілхлориду в середовищі бензену. Під час взаємодії спостерігається розчинення сполуки (4), а припинення виділення газоподібних продуктів реакції (HCl та SO_2) свідчить про завершення реакції.

N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)бензамід викристалізовується з реакційної суміші при охолодженні до 20 – 25 °C. N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)бензамід (5) є безбарвною кристалічною речовиною, яка не розчинна в гексані, але добре розчиняється в хлороформі, дихлорометані та ацетонітрилі.

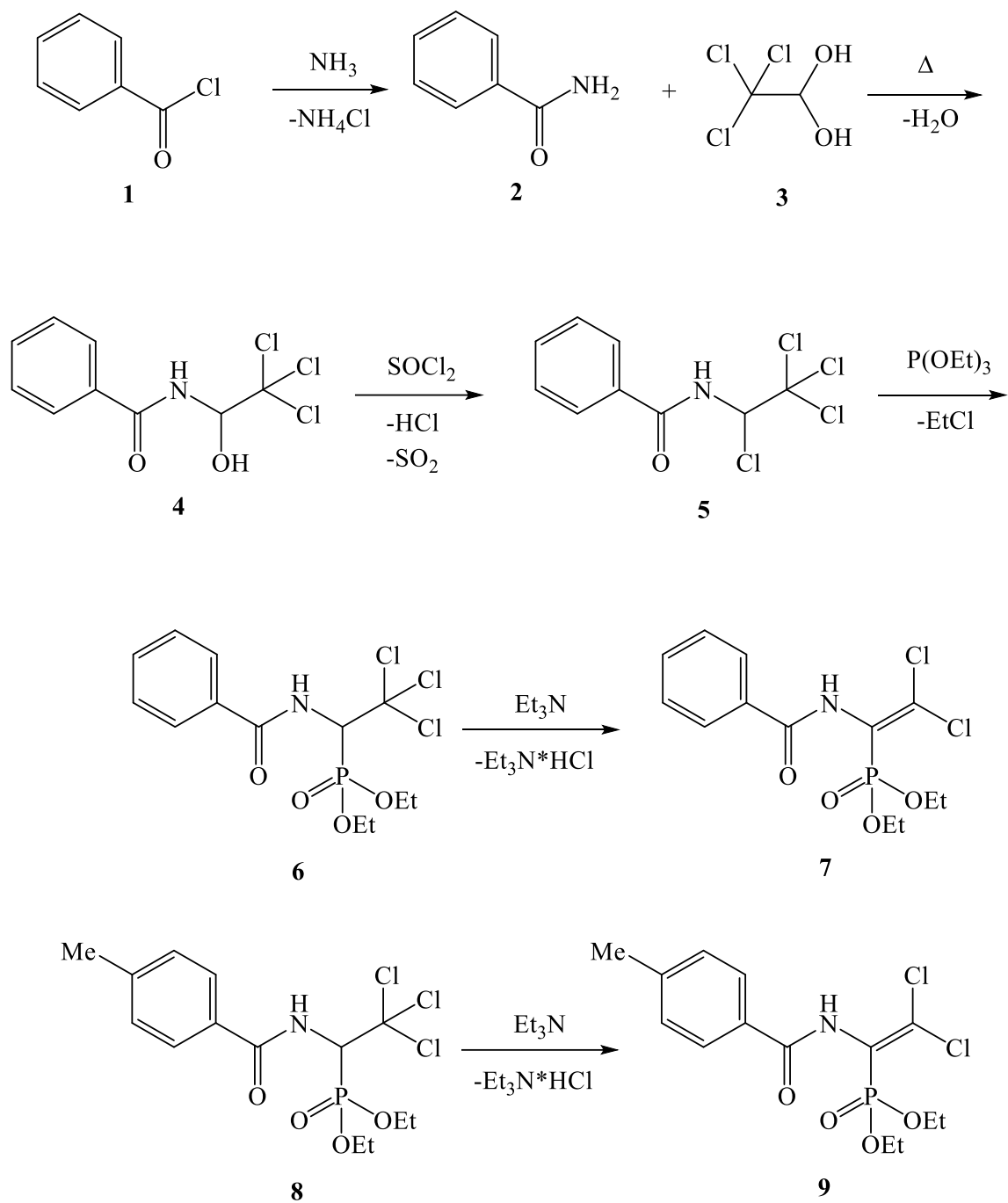
Через наявність в молекулі рухливого атома Хлору сполука (5) легко реагує з нуклефільними реагентами, такими як вода, спирти та ін., тому в наступному перетворенні використовувалися осушені над P_2O_5 розчинники.

На наступній стадії відбувається введення в молекулу фосфоровмісного замісника шляхом нагрівання тетрахлоороаміду (5) з еквівалентом триетилфосфіту в безводному бензені. В результаті утворюється продукт перегрупування Арбузова - диетиловий естер 1-бензоїламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонової кислоти (6). Це безбарвна кристалічна речовина не розчинна в гексані чи петролейному етері та добре розчинна в більшості органічних розчинників.

Речовина (6) перетворюється у енамід (7) у присутності надлишку триетиламіну в тетрагідрофурані при 20 – 25°C.

Аналогічним чином був синтезований диетиловий естер 1-толуїламіно-2,2-дихлороетилфосфонової кислоти (9), виходячи з диетилового естеру 1-толуїламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонової кислоти (8).

Схема 1.



3.1.1. Загальна методика синтезу похідних 5-меркапто-1,3-оксазолів

Бензамід (сполука 2).

До 25% розчину NH_3 (5 екв.) при 0-10 °C повільно прикапали розчин хлористого бензоїлу **1** (2,1 екв.) у безводному діоксані. Суміш перемішували при цій температурі 1 годину. Осад відфільтрували, промили невеликою кількістю води. Висушили.

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 91%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6), δ : 8.00 (с, 1H, NH), 7.87 (д, $J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 2H, CH аром.), 7.54 – 7.50 (м, 1H, CH аром.), 7.47 – 7.43 (м, 2H, CH аром.), 7.37 (с, 1H, NH) м.ч.

N-(1-гідрокси-2,2,2-трихлороетил)бензамід (сполука 4).

Суміш бензаміду **2** (1 екв.) та хлоральгідрату **3** (1,5 екв.) нагрівали при 120 – 130 °C до утворення твердого аддукту (15-20 хвилин). Охолодили до 40-50 °C, обробили водою, відфільтрували, промили водою. Висушили.

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 96%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6), 9.08 (д, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, NH), 7.90 (д, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, CH аром.) 7.83 (д, $J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, OH) 7.59– 7.55 (м, 1H, CH аром.), 7.50 – 7.46 (м, 2H, CH аром.), 6.04 (дд, $J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц 1H, CH) м.ч.

N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)бензамід (сполука 5).

До розчину сполуки **4** (1 екв.) у бензені 435 мл додали хлористий тіоніл 250 мл, суміш нагрівали при 80 °C до припинення виділення газу. Охолодили до 20-25 °C і залишили на 12 год при цій температурі для кристалізації продукту. Кристали відфільтрували, промили гексаном та висушили у вакуумі. Маточний розчин розбавили гексаном і залишили на 12 годин на 15-20 °C.

Кристалічну речовину відфільтрували, промили гексаном, висушили у вакуумі. Кристалічні продукти об'єднали.

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 96%

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3), 7.84 (д, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, CH аром.),) 7.64– 7.60 (м, 1H, CH аром.), 7.54 – 7.50 (м, 2H, CH аром.), 7.06 (д, $J_{\text{HH}} = 9.8$ Гц, NH) 6.80 (д, $J_{\text{HH}} = 9.8$ Гц, CH) м.ч.

Діетиловий естер 1-(бензоїламіно)-2,2,2-трихлороетилфосфонової кислоти (сполука 6).

До розчину N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)бензаміду 5 (1 екв.) у бензені 200 мл додали триетилфосфіт (1,1 екв.), суміш нагрівали при 80 °С, до припинення виділення газоподібних продуктів. Суміш охолодили до 20-25 °С, додали гексан, залишили на 13 годин при цій температурі, твердий продукт відфільтрували, промили гексаном. Висушили.

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 96%,

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3), 7.82 (д, $J_{\text{HH}} = 8,0$ Гц, CH аром.),) 7.59– 7.54 (м, 1H, CH аром.), 7.49 – 7.45 (м, 2H, CH аром.), 6.99 (д, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, NH) 5.54 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, $J_{\text{HP}} = 18$ Гц, CH), 4.33 – 4.08 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.37 – 1.23 (м, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч. аром.

Діетиловий естер 1-(бензоїламіно)-2,2-дихлороетенілфосфонової кислоти (сполука 7).

До розчину сполуки 6 у тетрагідрофурані додали триетиламін (5 екв.), розчин перемішували при 20-25 °С 48 годин. Кристалічний продукт (хлоргідрат триетиламін) відфільтрували, фільтрат упарили, оливоподібний залишок обробили водою. Утворилася тверда маса яку відфільтрували, промили водою. Висушили.

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 96%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6), 10.06 (с, 1H, NH), 7.91 (д, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.) 7.63– 7.59 (м, 1H, CH аром.), 7.54 – 7.51 (м, 2H, CH аром.), 4.16 – 4.07 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.24 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч. аром.

Діетиловий естер 1-(4-метилфеніламіно)-2,2-дихлороетенілфосфонової кислоти (сполука 9).

До розчину сполуки 8 у тетрагідрофурані додали триетеламін (5 екв.), розчин перемішували при 20-25 °С 48 годин. Кристалічний продукт (хлоргідрат триетиламін) відфільтрували, фільтрат упарили, оливоподібний залишок обробили водою. Утворилася тверда маса яку відфільтрували, промили водою. Висушили.

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 96%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6), 9.97 (с, 1H, NH), 7.82 (д, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.34 (д, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.) 4.15 – 4.07 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.38 (с, 3H, CH_3), 1.24 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч. аром.

3.2. Синтез та підтвердження будови похідних 5-сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти

Метод з використанням Ag_2CO_3 дозволяє синтезувати похідні 5-сульфаніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (**11 a-f**). Однак, одним з недоліків цього методу є досить складна взаємодія сполук (**9 a-b**) з тіофенолами в основному середовищі. Разом з 2,2-дитіоенамідами (**10 a-f**) виділяється значна кількість диарилдисульфідів. Нам вдалось уникнути такий небажаний процес шляхом проведення реакції в інертному середовищі.

Так, нагрівання енамідів (**9 a-b**) з тіофенолами у присутності триетиламіну в ацетонітрилі, в атмосфері аргону приводить до утворення сполук (**10 a-f**) з виходами 82-89% . Сполуки (**10 a-f**) - це білі високоплавкі кристалічні речовини, які зберігаються тривалий час без змін. В їх спектрах ЯМР ^1H спостерігається нееквівалентність фрагментів тіолу, оскільки їх сигнали реєструються різними блоками.

Сигнали протонів NH групи проявляються в області 9.92–10.07 м.ч. у вигляді синглету. У спектрах ЯМР ^{13}C , сигнали ядер Карбону карбонільної групи знаходяться при 165.2 – 165.3 м.ч., сигнали ядер Карбону угруповання $\text{C}(\text{SAr})_2$ проявляються у вигляді дублетів в області 145.8 – 148.0 м.ч. та мають константу спин-спінової взаємодії з ядром атома Фосфору 27.0–27.8 Гц., а сигнали ядер α – Карбону проявляються у вигляді дублетів в області 132.5 – 133.6 м.ч. та мають КССВ з ядром атома Фосфору 213.0–215.0 Гц. В спектрах ЯМР ^{31}P сполук (**10 a-f**) сигнали ядер фосфору знаходяться в області 9.3 – 9.9 м.ч.

При кип'ятінні сполук (**10 a-f**), в безводному діоксані з надлишком карбонату срібла з високим виходами, утворюються похідні 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (**11 a-f**).

Цей процес добре відстежується спектрально. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C сполук (**11 a-f**), на відміну від своїх попередників (**10 a-f**), не містять сигнали

ядер Карбону карбонільних груп, натомість з'являються сигнали ядер Карбону оксазольного циклу, котрі проявляються у вигляді дублетів, а саме: С-2 знаходяться в області 163.3–163.8 м.ч. з КССВ з ядром атома Фосфору 21.4–23.0 Гц. С-5 при 148.3 — 149.9 м.ч. з КССВ 35.1 – 36.8 Гц. та С-4 при 133.7–135.4 м.ч з КССВ 236.7–238.2 Гц.

В ЯМР ^1H спектрах реєструються сигнали аліфатичних та ароматичних протонів з відповідними співвідношеннями інтегральних інтенсивностей. В спектрах ЯМР ^{31}P сигнали ядер фосфору сполук (**11 a-f**) знаходяться в області 6.1 – 6.6 м.ч.. Похідні 5-арилмеркапто-1,3-оксазол-4-ілфософонові кислоти - це безбарвні кристалічні або маслянисті речовини, стійкі при кімнатній температурі.

З метою розширення пошуку спектру біологічно активних речовин нами було вивчено процес окиснення атома Сірки в положенні 5 оксазольного циклу. При дії на оксазоли (**11**) мета-хлорнадбензойної кислоти при кімнатній температурі в середовищі дихлорометану дає сульфінільні похідні (**12 a-d**) з середніми виходами.

Будова сполук (**12 a-d**) добре узгоджується з даними ЯМР спектрів. В спектрах ЯМР ^1H сполук (**12 a-d**) спостерігається нееквівалентність етоксигруп диетоксифосфорильного фрагменту, оскільки їх сигнали реєструються у вигляді кількох мультиплетів, всі інші сигнали ароматичних протонів відповідають їх інтегральним інтенсивностям.

В спектрах ЯМР ^{13}C сполук (**12 a-d**) сигнали ядер Карбону оксазольного циклу проявляються у вигляді дублетів. С-2 знаходяться в області 163.7–164.6 м.ч. з КССВ з ядром атома Фосфору 20.9–21.9 Гц. С-5 при 156.5 — 157.2 м.ч. з КССВ 36.0 – 37.1 Гц. та С-4 при 134.1–135.0 м.ч з КССВ 233.3–234.0 Гц.

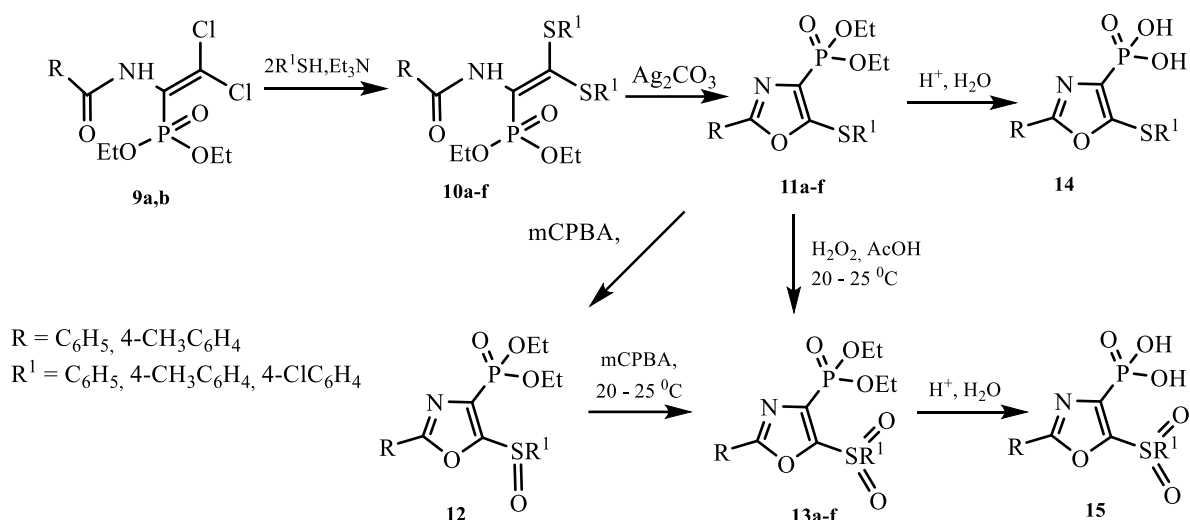
Слід відмітити, що сигнали ядер Карбону, які знаходяться у 5 положенні оксазольного кільця та безпосередньо зв'язані з сірковмісним замісником у сульфінільних похідних, зміщуються в слабку область спектру на 7 – 8 м.ч.,

порівняно із 5-арилсульфа похідними (**11 a-f**). В спектрах ЯМР ^{31}P сигнали ядер Фосфору сполук (**12 a-d**) знаходяться в області 4.3 – 4.4 м.ч..

Похідні 5-арилсульфініл-1,3-оксазол-4-ілфософонові кислоти - це безбарвні кристалічні або маслянисті речовини, стійкі при кімнатній температурі.

Окисненням атома Сірки 30%-им перекисом водню в льодяній оцтовій кислоті при 20-25 °С, з високими виходами отримано 5-арилсульфонільні похідні диетилових естерів 1,3-оксазол-4-ілфософонові кислоти (**13 a- e**) В спектрах ЯМР ^{13}C сполук (**13 a-e**) сигнали ядер Карбону оксазольного циклу проявляються у вигляді дублетів за рахунок взаємодії з ядрами Фосфору. Так, сигнали ядер Карбону у положенні С-2 оксазольного циклу знаходяться в області 162.7–163.2 м.ч. з КССВ з ядром атома Фосфору 21.0–22.6 Гц. В положенні С-5 при 151.0 — 151.6 м.ч. з КССВ 33.5 – 33.7 Гц. та С-4 при 135.6–136.3 м.ч з КССВ 232.3–235.5 Гц. Примітно, що сигнали ядер Карбону які знаходяться у 5 положенні оксазольного кільця та безпосередньо зв'язані з сірковмісним замісником у сульфонільних похідних зміщуються в слабку область спектру на 2 м.ч., порівняно із 5-арилсульфа похідними (**11 a-f**). В спектрах ЯМР ^{31}P сигнали ядер Фосфору сполук (**13 a-e**) знаходяться в області 2.8 – 3.1 м.ч.. Похідні 5-арилсульфоніль-1,3-оксазол-4-ілфософонові кислоти, це безбарвні кристалічні або маслянисті речовини, стійкі при кімнатній температурі.

Схема 2.



3.2.1. Загальна методика синтезу діетилових естерів [1-(ациламіно)-2,2біс(арилтію)вініл]-фосфонових кислот.

До розчину сполуки **9** (0,01 моль) у ацетонітрилі (100 мл) додали тіофенол (0,021 моль) та триетиламін (0,03 моль), суміш кип'ятили з перемішуванням 2 години в інертній атмосфері, охолодили до 20-25 °С, додали воду 200 мл. Кристалічний продукт відфільтрували, промили водою, перекристалізували з ацетонітрилу.

Діетиловий естер [1-(бензоїламіно)-2,2-біс(фенілтію)вініл]фосфонові кислоти (сполука **10a**).

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 85%,

1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 10,07 (с, 1H, NH), 7.95 (д, 2H, $J_{HH} = 7.5$ Гц, CH аром.), 7.60 – 7.49 (м, 3H, CH аром.), 7.32 – 7.16 (м, 6H, CH аром.), 7.11 – 7.10 (м, 2H, CH аром.) 7.02 (д, 2H, $J_{HH} = 7.5$ Гц, CH аром.) 4.12 – 4.0 (м, 4H, $P(OCH_2CH_3)_2$), 1.14 (т, 6H, $J_{HH} = 7.0$ Гц $P(OCH_2CH_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 165.3, 147.3 (д, $J_{CP} = 27.8$ Гц,) 133.8. 133.3, 133.1, 132.5 (д, $J_{CP} = 214.0$ Гц.), 131.8, 130.5, 129.5, 128.7, 128.6, 128.4, 127.7, 127.1, 62.2 (д, $J_{CP} = 6.0$ Гц.), 16.1 (д, $J_{CP} = 7.5$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 9.7 м.ч.

LCMS m/z: 500.0 $[M+H]^+$, 100%, Mr: 499.6.

Діетиловий естер {1-(бензоїламіно)-2,2-біс[(4-метилфеніл)тіо]вініл}фосфонової кислоти (сполука 10в).

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 89%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 10.0 (с, 1H, NH), 7.93 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, CH аром.), 7.60 – 7.57 (м, 1H, CH аром.), 7.53 – 7.49 (м, 2H, CH аром.), 7.02 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, CH аром.), 7.53 – 7.49 (м, 4H, CH аром.), 6.92 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, CH аром.), 4.12 – 4.01 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.30 (с, 3H, CH_3) 2.26 (с, 3H, CH_3) 1.15 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 165.2, 148.0 (д, $J_{\text{CP}} = 27.0$ Гц,) 138.4 136.8, 133.9, 133.4 (д, $J_{\text{CP}} = 215.0$ Гц.), 131.8, 129.9, 129.6, 129.3, 129.2, 128.4, 127.6, 127.2, 62.1 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.), 20.6, 16.1, (д, $J_{\text{CP}} = 6.5$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 9.9 м.ч.

LCMS m/z: 528.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 527.6.

Діетиловий естер {1-(бензоїламіно)-2,2-біс[(4-хлорофеніл)тіо]вініл}фосфонової кислоти (сполука 10с)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 87%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 10.1 (с, 1H, NH), 7.95 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, CH аром.), 7.62 – 7.58 (м, 1H, CH аром.), 7.54 – 7.51 (м, 2H, CH аром.), 7.38 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, CH аром.), 7.31 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, CH аром.) 7.17 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, CH аром.) 7.08 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, CH аром.), 4.12 – 4.03 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.16 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 165.3 (д, $J_{\text{CP}} = 2.0$ Гц.), 145.8 (д, $J_{\text{CP}} = 27.0$ Гц,) 135.4 133.8, 133.6 (д, $J_{\text{CP}} = 213.0$ Гц.), 133.1, 132.1, 131.0, 131.1, 129.4, 128.7, 128.4, 127.6, 62.3 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.), 16.1, (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 9.3 м.ч.

LCMS m/z: 568.0, 569.0, 570.0, 571.0 $[\text{M}]^+$, 100%, Mr: 568.5.

Діетиловий естер {1-[(4-метилбензоїл)аміно]-2,2-біс(фенілтіо)вініл}фосфонової кислоти (сполука 10d)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 9.98 (с, 1H, NH), 7.88 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, CH аром.), 7.33 – 7.20 (м, 8H, CH аром.), 7.12 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, CH аром.), 7.02 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, CH аром.), 4.09 – 4.04 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.37 (с, 3H, CH_3), 1.13 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 6.6$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 165.2 (д, $J_{\text{CP}} = 2.0$ Гц.), 146.8 (д, $J_{\text{CP}} = 27.3$ Гц.), 141.9 133.8, 133.1, 132.8 (д, $J_{\text{CP}} = 214.0$ Гц.), 130.6, 129.5, 128.9, 128.6, 127.7, 127.1, 62.2 (д, $J_{\text{CP}} = 6.5$ Гц.), 21.0, 16.1 (д, $J_{\text{CP}} = 7.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 9.7 м.ч.

LCMS m/z: 514.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 513.6

Діетиловий естер {1-[(4-метилбензоїл)аміно]-2,2-біс(4-метилфенілтіо)вініл}фосфонової кислоти (сполука 10e).

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 82%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 9.92 (с, 1H, NH), 7.85 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.33 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.10 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, CH аром.) 7.06 – 7.01 (м, 6H, CH аром.), 6.92 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.) 4.12 – 4.01 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.30 (с, 3H, CH_3) 2.27 (с, 3H, CH_3) 1.14 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 9.9 м.ч.

Діетиловий естер {1-[(4-метилбензоїл)аміно]-2,2-біс(4-хлорофенілтіо)вініл}фосфонової кислоти (сполука 10f)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 82%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 10.02 (с, 1H, NH), 7.84 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, CH аром.), 7.38 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, CH аром.), 7.31 (д, 4H, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, CH аром.), 7.16 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, CH аром.), 7.07 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, CH аром.), 4.11 – 4.01 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.37 (с, 3H, CH_3), 1.14 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 9.4 м.ч.

LCMS m/z: 582.0, 583.0, 584.0, 586.0 $[\text{M}]^+$, 100%, Mr: 582.5

Діетиловий естер [2-феніл-5-(фенілтіо)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти (сполука 11a)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%, $T_{\text{пл}} = 168$ °C

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.91 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, CH аром.), 7.57 – 7.33 (м, 8H, CH аром.), 4.15– 4.12 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.26 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.6 (д, $J_{\text{CP}} = 23.0$ Гц), 149.1 (д, $J_{\text{CP}} = 36.7$ Гц), 135.0 (д, $J_{\text{CP}} = 238.2$ Гц), 131.7 131.6, 129.8, 129.7, 129.3, 128.1, 126.4 125.5, 62.7 (д, $J_{\text{CP}} = 5.9$ Гц.), , 16.0 (д, $J_{\text{CP}} = 6.3$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 6.3 м.ч.

LCMS m/z: 390.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 389.4

Діетиловий естер {5-[(4-метилфеніл)тіо]-2-феніл-1,3-оксазол-4-іл}фосфонової кислоти (сполука 11b).

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 86%, $T_{\text{пл}} = 150$ °C

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.89 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, CH аром.), 7.57 – 7.51 (м, 3H, CH аром.), 7.39 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, CH аром.) 7.24 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, CH аром.), 4.15– 4.12 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.28 (с, 3H, CH_3) 1.27 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.3 (д, $J_{\text{CP}} = 22.2$ Гц), 149.9 (д, $J_{\text{CP}} = 35.6$ Гц), 138.22, 133.7 (д, $J_{\text{CP}} = 237.8$ Гц), 131.7 130.6, 130.3, 129.3, 127.7, 126.3, 125.5, 62.7 (д, $J_{\text{CP}} = 5.5$ Гц.), 20.6, 16.0 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 6.5 м.ч.

LCMS m/z: 404.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 403.4

Діетиловий естер {2-феніл-5-[(4-хлорофеніл)тіо]-1,3-оксазол-4-іл} фосфонової кислоти (сполука 11с)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 84%, $T_{\text{пл}} = 182$ °C

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.93 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH аром.), 7.58 – 7.54 (м, 3H, CH аром.), 7.47 (с, 4H, CH аром.), 4.13– 4.11 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.26 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.8 (д, $J_{\text{CP}} = 21.4$ Гц), 148.5 (д, $J_{\text{CP}} = 36.8$ Гц), 133.7 (д, $J_{\text{CP}} = 237.2$ Гц), 132.9 131.8, 131.4, 130.9, 129.6, 129.3, 126.4, 125.5, 62.7 (д, $J_{\text{CP}} = 5.5$ Гц.), 16.0 (д, $J_{\text{CP}} = 6.5$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 6.1 м.ч.

LCMS m/z: 424.0, 425.0, 426.0, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 423.9

Діетиловий естер [2-(4-метилфеніл)-5-фенілтіо-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти (сполука 11d)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 84%, $T_{\text{пл}} = 145$ °C

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.80 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, CH аром.), 7.46 – 7.34 (м, 7H, CH аром.), 4.14– 4.11 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.36 (с, 3H, CH_3) 1.25 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.7 (д, $J_{\text{CP}} = 21.8$ Гц.), 148.6 (д, $J_{\text{CP}} = 35.1$ Гц.), 141.9, 135.0 (д, $J_{\text{CP}} = 236.7$ Гц.), 131.8 129.8, 129.7, 129.6, 128.1, 126.4, 122.8, 62.7 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.), 21.1, 16.1 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 6.4 м.ч.

LCMS m/z: 404.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 403.4

Діетиловий естер {2-(4-метилфеніл)-5-[(4-метилфеніл)тіо]-1,3-оксазол-4-іл}фосфонової кислоти (сполука 11e)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 82%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.78 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, CH аром.), 7.37 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, CH аром.), 7.34 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, CH аром.), 7.23 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, CH аром.), 4.15– 4.11 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.35 (с, 3H, CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3), 1.26 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.4 (д, $J_{\text{CP}} = 22.1$ Гц.), 149.7 (д, $J_{\text{CP}} = 35.8$ Гц.), 141.9, 138.2, 134.1 (д, $J_{\text{CP}} = 238.0$ Гц.), 130.5 130.3, 129.8, 127.8, 126.3, 122.8, 62.7 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.), 21.0, 20.6 16.0 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 6.6 м.ч.

LCMS m/z: 418.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 417.5

Діетиловий естер {2-(4-метилфеніл)-5-[(4-хлорофеніл)тіо]-1,3-оксазол-4-іл}фосфонової кислоти (сполука 11f)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 86%, $T_{\text{пл}} = 174$ °C

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.81 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, CH аром.), 7.46 (с, 4H, CH_3), 7.34 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, CH аром.), 4.14– 4.11 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.35 (с, 3H, CH_3), 1.25 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.8 (д, $J_{\text{CP}} = 22.3$ Гц.), 148.3 (д, $J_{\text{CP}} = 35.6$ Гц.), 142.0, 135.4 (д, $J_{\text{CP}} = 237.5$ Гц.), 132.9 131.3, 131.0, 129.8, 129.6, 126.4, 122.8 62.7 (д, $J_{\text{CP}} = 5.7$ Гц.), 21.0, 16.0 (д, $J_{\text{CP}} = 6.3$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 6.2 м.ч.

LCMS m/z: 438.0, 439.0, 440.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 437.9

Діетиловий естер [2-феніл-5-(фенілсульфініл)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти (сполука 12a)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.88 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.85 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.66 – 7.54 (м, 6H, CH аром.), 4.29– 4.13 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.35– 1.27 (м, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.7 (д, $J_{\text{CP}} = 21.2$ Гц.), 157.2 (д, $J_{\text{CP}} = 36.1$ Гц.), 141.0, 134.1 (д, $J_{\text{CP}} = 233.9$ Гц.) 132.5 132.0, 129.8, 129.5, 126.8, 124.7, 124.6, 63.4 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.), 63.3 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.), 16.1 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) 16.0 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 4.36 м.ч.

LCMS m/z: 406.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Mr: 405.4

Діетиловий естер {2-феніл-5-[(4-хлорофеніл)сульфініл]-1,3-оксазол-4-іл} фосфонової кислоти (сполука 12b)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%, $T_{\text{пл}} = 105$ °C

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.90 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, CH аром.), 7.86 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.74 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.64 – 7.60 (м, 1H, CH аром.), 7.58 – 7.54 (м, 2H, CH аром.), 4.26 – 4.15 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.34 – 1.27 (м, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.9 (д, $J_{\text{CP}} = 20.9$ Гц.), 156.5 (д, $J_{\text{CP}} = 37.1$ Гц.), 140.0, 136.8, 134.4 (д, $J_{\text{CP}} = 233.3$ Гц.) 132.6, 129.9, 129.4, 126.9, 126.6, 124.7, 126.4, 125.5, 63.4 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.), 63.3 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.) 16.1 (д, $J_{\text{CP}} = 6.5$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 4.3 м.ч.

LCMS m/z: 440.0, 441.0, 442.0, $[\text{M}]^+$, 100%, Mr: 439.9

Діетиловий естер [2-(4-метилфеніл)-5-(фенілсульфініл)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти (сполука 12c)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.83 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, CH аром.), 7.77 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, CH аром.) 7.67 – 7.62 (м, 3H, CH аром.), 7.35 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, CH аром.) 4.27– 4.12 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.36 (с, 3H, CH_3) 1.34–1.27 (м, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.9 (д, $J_{\text{CP}} = 21.5$ Гц.), 156.5 (д, $J_{\text{CP}} = 36.6$ Гц.), 142.9, 141.1, 134.2 (д, $J_{\text{CP}} = 234.0$ Гц.) 132.0, 130.0, 129.8, 126.8, 124.5, 122.0, 63.4 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.) 63.3 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц.), 21.1, 16.1 (д, $J_{\text{CP}} = 5.5$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 4.43 м.ч.

LCMS m/z: 420.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Мг: 419.4

Діетиловий естер {2-(4-метилфеніл)-5-[(4-хлорофеніл)сульфініл]-1,3-оксазол-4-іл}фосфонової кислоти (сполука 12d)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 7.85 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, СН аром.), 7.78 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, СН аром.) 7.74 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, СН аром.) 7.4 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, СН аром.) 4.26–4.10 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.36 (с, 3H, CH_3), 1.33 – 1.25 (м, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.5

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 164.6 (д, $J_{\text{CP}} = 21.9$ Гц.), 156.6 (д, $J_{\text{CP}} = 36.0$ Гц.), 143.3, 140.5, 137.2, 135.0 (д, $J_{\text{CP}} = 233.4$ Гц.) 130.5 130.4, 127.3, 127.0, 122.5, 63.9 (д, $J_{\text{CP}} = 3.0$ Гц.), 63.8 (д, $J_{\text{CP}} = 3.0$ Гц.), 21.6, 16.6 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.), 16.5 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 4.4 м.ч.

LCMS m/z: 454.0, 455.0, 456.0 $[\text{M}]^+$, 100%, Мг: 453.9

Діетиловий естер [2-феніл-5-(фенісульфоніл)-1,3-оксазол-4-іл]фосфонової кислоти (сполука 13a)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%, $T_{\text{пл}} = 116$ °C

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 8.2 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц, СН аром.), 8.0 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, СН аром.) 7.84 – 7.80 (м, 1H, СН аром.), 7.74 – 7.70 (м, 2H, СН аром.), 7.67 – 7.64 (м, 1H, СН аром.), 7.61 – 7.57 (м, 2H, СН аром.), 4.25–4.16 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.30 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 162.8 (д, $J_{\text{CP}} = 22.0$ Гц.), 151.3 (д, $J_{\text{CP}} = 33.6$ Гц.) 138.6, 136.0 (д, $J_{\text{CP}} = 232.5$ Гц.) 135.2, 132.7, 129.9, 129.4, 128.1, 127.2, 124.5, 63.5 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) , 16.1 (д, $J_{\text{CP}} = 6.5$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 2.9 м.ч.

LCMS m/z: 422.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Мг: 421,4

Діетиловий естер {5-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-2-феніл-1,3-оксазол-4-іл}фосфонової кислоти (сполука 13b)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%, $T_{пл} = 99\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 8.05 (д, 2H, $J_{HH} = 7.5$ Гц, СН аром.), 8.0 (д, 2H, $J_{HH} = 7.0$ Гц, СН аром.) 7.72 – 7.58 (м, 3H, СН аром.), 7.53 (д, 2H, $J_{HH} = 7.0$ Гц, СН аром.), 4.24– 4.20 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.41 (с, 3H, CH_3) 1.32 (т, 6H, $J_{HH} = 6.5$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 162.7 (д, $J_{CP} = 22.1$ Гц.), 151.6 (д, $J_{CP} = 33.7$ Гц.), 146.2, 135.7 (д, $J_{CP} = 233.0$ Гц.) 135.6, 133.4, 129.4, 128.2, 127.2, 124.5, 63.5 (д, $J_{CP} = 5.5$ Гц.), 21.2, 16.0 (д, $J_{CP} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 3.0 м.ч.

LCMS m/z: 436.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%, Мг: 435.4

Діетиловий естер {2-феніл-5-[(4-хлорофеніл)]-1,3-оксазол-4-іл}фосфонової кислоти (сполука 13c)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%, $T_{пл} = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 8.18 (д, 2H, $J_{HH} = 8.2$ Гц, СН аром.), 8.00 (д, 2H, $J_{HH} = 7.5$ Гц, СН аром.) 7.81 (д, 2H, $J_{HH} = 8.2$ Гц, СН аром.) 7.68 – 7.64 (м, 1H, СН аром.), 7.61 – 7.58 (м, 2H, СН аром.), 4.22– 4.19 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.30 (т, 6H, $J_{HH} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.0 (д, $J_{CP} = 21.0$ Гц.), 151.0 (д, $J_{CP} = 33.5$ Гц.), 140.3, 137.4, 136.3 (д, $J_{CP} = 232.3$ Гц.) 132.8 130.2, 130.0, 129.4, 127.3, 124.5, 63.5 (д, $J_{CP} = 5.5$ Гц.), 16.1 (д, $J_{CP} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 2.8 м.ч.

LCMS m/z: 456.0, 457.0, 458.0 $[\text{M}]^+$, 100%, Мг: 455.9

Діетиловий естер [2-(4-метилфеніл)-5-(фенілсульфоніл)-1,3-оксазол-4-іл]фосфонової кислоти (сполука 13d)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%, $T_{пл} = 93\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 8.18 (д, 2H, $J_{HH} = 7.8$ Гц, СН аром.), 7.8 (д, 2H, $J_{HH} = 8.0$ Гц, СН аром.) 7.82 – 7.79 (м, 1H, СН аром.), 7.73 – 7.69 (м, 2H, СН аром.), 7.39 (д, 2H, $J_{HH} = 7.8$ Гц, СН аром.) 4.26– 4.18 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.38 (с, 3H, CH_3) 1.32 (т, 6H, $J_{HH} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 163.2 (д, $J_{\text{CP}} = 21.8$ Гц), 151.0 (д, $J_{\text{CP}} = 33.5$ Гц), 143.2, 138.6, 136.1 (д, $J_{\text{CP}} = 235.5$ Гц), 135.1 130.0, 129.9, 128.1, 127.1, 121.7, 63.5 (д, $J_{\text{CP}} = 5.5$ Гц), 21.1, 16.0 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 3.0 м.ч.

LCMS m/z: 436.2[M] $^+$, 100%, Mr: 435.4

Діетиловий естер {2-(4-метилфеніл)-5-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1,3-оксазол-4-іл}фосфонової кислоти (сполука 13e)

Безбарвна кристалічна речовина, Вихід 83%,

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), 8.05 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.88 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.53 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 7.41 (д, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH аром.), 4.24–4.16 (м, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.40 (с, 3H, CH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 1.31 (т, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6): 162.9 (д, $J_{\text{CP}} = 22.6$ Гц), 151.3 (д, $J_{\text{CP}} = 33.7$ Гц), 146.2, 143.1, 135.7, 135.6 (д, $J_{\text{CP}} = 233.1$ Гц), 130.4, 130.0, 128.2, 127.1, 121.7, 63.5 (д, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц), 21.2, 16.0 (д, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц.) м.ч.

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): 3.1 м.ч.

LCMS m/z: 450.0 [M+H] $^+$, 100%, Mr: 449.5

3.3. Протипухлинна активність *in vitro* 4-фосфорильованих похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу

Одним із важливих етапів створення нових ефективних протиракових препаратів є первинний скринінг на наявність протиракової активності синтезованих сполук, аналіз одержаних результатів первинного скринінгу, спрямована хімічна модифікація одержаних сполук та глибокі дослідження протиракової дії.

Дослідження цитотоксичних властивостей похідних естерів 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти проводили в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США — DTP Національного інституту раку (США).

Скринінгові дослідження проводилися *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини на лініях ракових клітин – недрібноклітинного раку легень (лінії NCI-H322M A549/ATCC, EKVX, NCI-H522, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, HOP-62, NCI-H460,), меланоми (лінії MALME-3M, M14, LOX IMVI MDA-MB-435, SK-MEL-28, , UACC-257, SK-MEL-5, SK-MEL-2, UACC-62), раку ЦНС (лінії, SF-268, SNB-75, SNB-19, U251, SF-539), раку яєчників (лінії SK-OV-3, OVCAR-3, OVCAR-4, IGROV1, NCI/ADR-RES OVCAR-5, OVCAR-8, SF-295), лейкемії (лінії RPMI-8226, CCRF-CEM, , K-562, MOLT-4, SR, HL-60 (TB)), нирок, (лінії A498, 786-0, ACHN, , RXF 393, UO-31, CAKI-1 SN12C, TK-10,) раку простати (лінії DU-145, C-3), раку молочної залози (лінії, BT-549, MDA-MB-231/ATCC, T-47D, HS 578T, MDA-MB-468 MCF7).

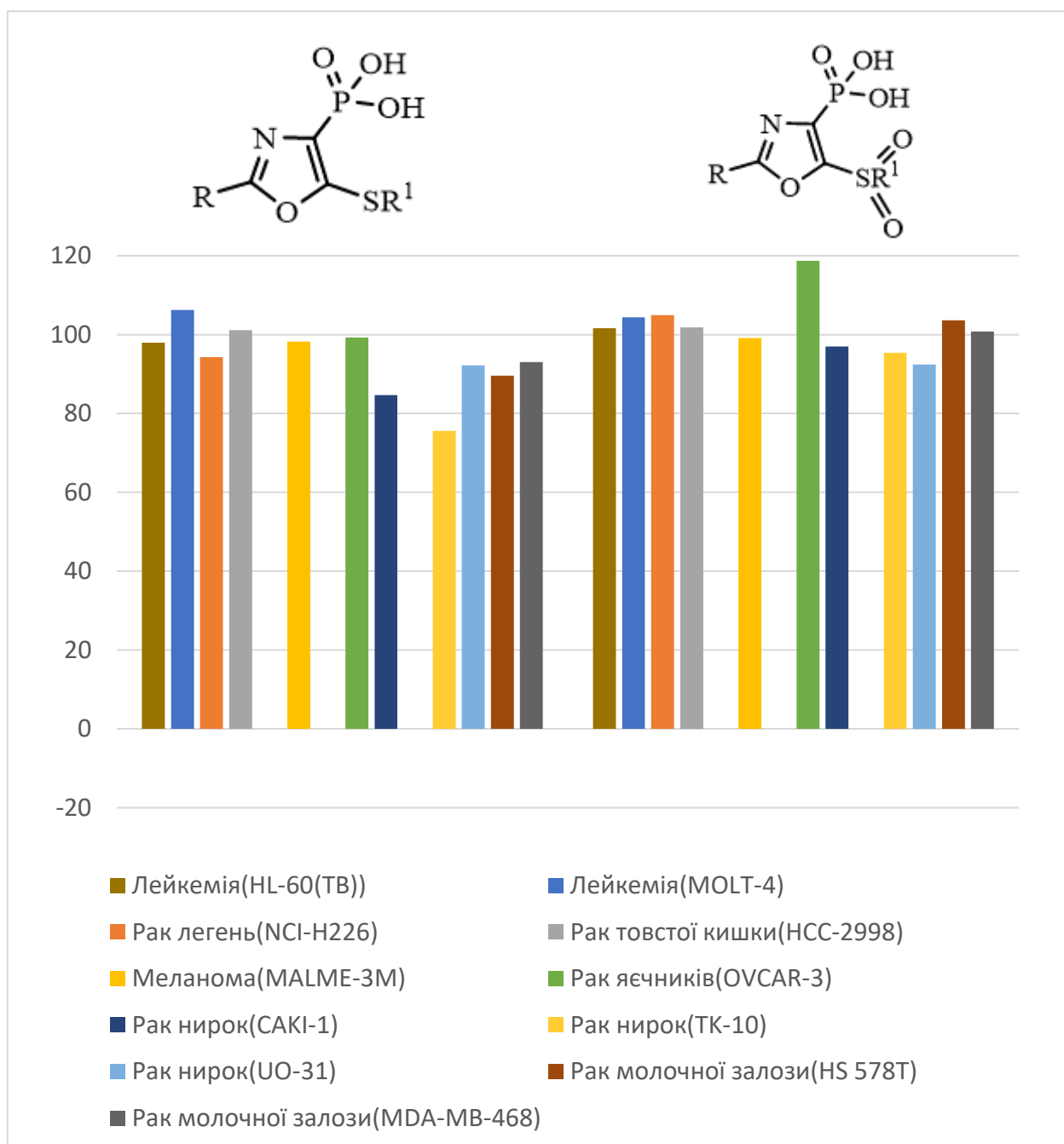
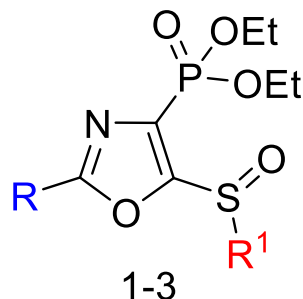


Рис. 2. Мітотична активність *in vitro* 4-фосфорильованих похідних-5 меркато-1,3-оксазолів

В результаті дослідження NCI-60, виявлено, що 4-фосфорильовані похідні-5 меркато-1,3-оксазолів проявляють широку інгібуючу дію на ріст ракових клітин.

3.4. Дослідження антимікробної активності 5-меркапто-1,3-оксазолів

Антимікробну активність синтезованих сполук 1-3



A: R=Ph, R1=4-ClC₆H₄;

B: R=4-MeC₆H₄, R1=4-ClC₆H₄;

C: R=4-MeC₆H₄, R1=Ph.

визначали *in vitro* диско-дифузійним методом за використання твердого поживного середовища Мюллера-Хінтона та Сабуро відповідно проти ряду грамнегативних та грампозитивних стандартних (ATCC, American Type Culture Collection) та антибіотикорезистентних бактеріальних штамів-ізолятів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, та грибів роду *Candida*, в тому числі антибіотикорезистентних штамів.

Кінцева концентрація інокуляту становила $1 \cdot 10^5$ колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл і контролювалася за допомогою стандарту мутності 0,5 за МакФарландом. Досліджені сполуки (10% розчини у ДМСО) наносили на стандартні паперові диски (з діаметром 6 мм) в об'ємі 0,02 мл.

Досліджувані бактеріальні та грибові культури були не чутливі до розчинника ДМСО, який використовувався як негативний контроль в експерименті. Чашки Петрі з інкубаційним середовищем і досліджуваними сполуками культивували протягом 24 годин при 37°C. Активність досліджуваних сполук визначали шляхом вимірювання діаметрів зон затримки мікробного росту як показника ступеню чутливості або

резистентності досліджуваних штамів до тестових сполук. Випробування повторювали тричі.

Отримані результати антибактеріальної активності досліджених сполук представлено в таблиці 1 та візуалізовано на рис. 1-3.

Таблиця 1. *In vitro* антибактеріальна активність досліджених сполук.

Сполука	Діаметри зон затримки росту бактеріальних штамів (мм)					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> ізолят	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> ізолят	<i>A. baumannii</i> 871 ізолят	<i>P. aeruginosa</i> ізолят
1 (R=Ph, R1=4-ClC ₆ H ₄)	15	НА	10	НА	8	НА
2 (R=4-MeC ₆ H ₄ , R1=4-ClC ₆ H ₄)	10	НА	10	8	НА	НА
3 R=4-MeC ₆ H ₄ , R1=Ph	19	22	11	12	8	НА
Оксацилін	НА	НА	НА	НА	НА	НА
Цефтазидим	13	НА	НА	НА	НА	НА
Колістин	НА	НА	НА	НА	НА	12
ДМСО	НА	НА	НА	НА	НА	НА

Примітка: *НА – сполука неактивна, зона затримки росту < 10 мм.

Результати, представлені в таблиці 1, засвідчили наявність найвищого бактеріостатичного потенціалу у сполуки **3** у діапазоні 11-22 мм за діаметрами зон затримки росту проти *E. coli* та *S. aureus* відповідно.

Сполуки **1** та **2** проявили антибактеріальну активність лише проти стандартних (АТСС) штамів у діапазоні 10-15 мм. При цьому, до використаних

антибіотиків (позитивний контроль) всі бактеріальні штами були практично резистентні.

Рис. 2. *In vitro* активність сполук 1-4 проти штамів *E. coli* ATCC 25922 та *E. coli* ізоляту.



Рис. 3. *In vitro* активність сполук 1-4 проти штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *S. aureus* ізоляту.

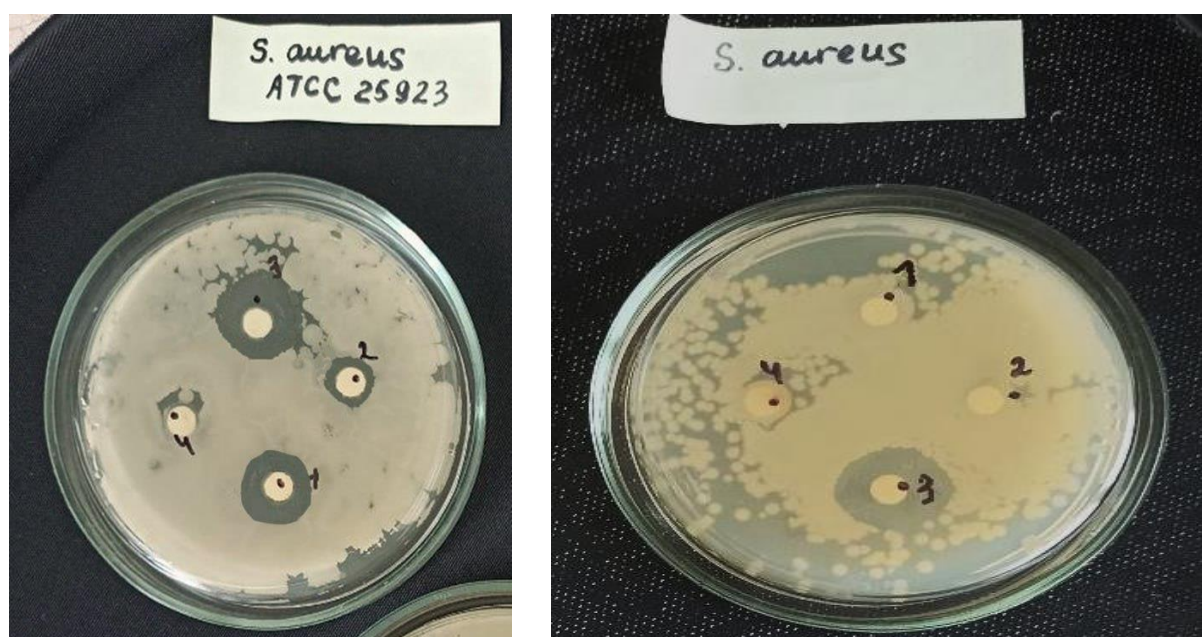
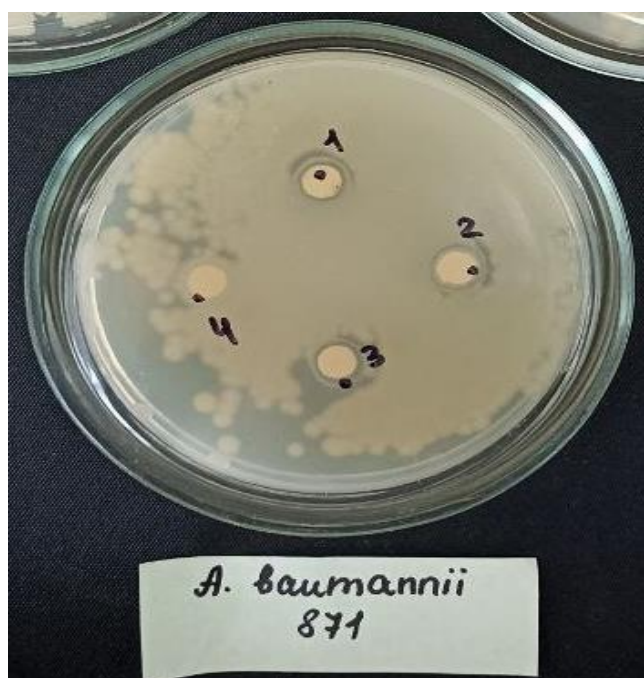


Рис. 4. *In vitro* активність сполук 1-4 проти штамів ізолятів *A. Baumannii*.



3.5. Дослідження протигрибкової активності 5-меркапто-1,3-оксазолів

Результати протигрибкової активності досліджених сполук представлено в таблиці 2 та частково візуалізовано на рис. 4-6.

Таблиця 2. *In vitro* протигрибкова активність досліджених сполук.

Сполука	Діаметри зон затримки росту грибкових штамів (мм)					
	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. albicans</i> ізолят	<i>C. albicans</i> ізолят 1708	<i>C. albicans</i> ізолят 675	<i>C. glabrata</i> ізолят	<i>C. krusei</i> ізолят
1	18	НА	10	14	НА	НА
2	15	НА	НА	10	НА	НА
3	21	17	14	20	16	НА
Флуконазол	21	НА	НА	26	НА	НА
Метронідазол	НА	НА	НА	НА	НА	НА
ДМСО	НА	НА	НА	НА	НА	НА

Примітка: *НА – сполука неактивна, зона затримки росту < 10 мм.

Результати, представлені в таблиці 2, засвідчили наявність найвищого потенціалу протигрибкової активності у сполуки **3** у діапазоні 14-21 мм за діаметрами зон затримки росту проти всіх штамів *C. albicans* (ATCC та ізолятів) та ізоляту *C. glabrata* у порівнянні з використаними протигрибковими засобами.

Сполуки **1** та **2** проявили протигрибкову активність лише проти стандартного (ATCC) штаму *C. albicans* у діапазоні 15-18 мм та проти ізолятів *C. albicans* 1708 та *C. albicans* 675 у діапазоні 10-14 мм за діаметрами зон затримки росту. При цьому досліджені грибкові штами були частково чутливі до флуконазолу та резистентні до метронідазолу.

Рис. 5. *In vitro* активність сполук 1-3 проти штамів *C. albicans* ATCC 10231 та ізоляту *C. albicans*.

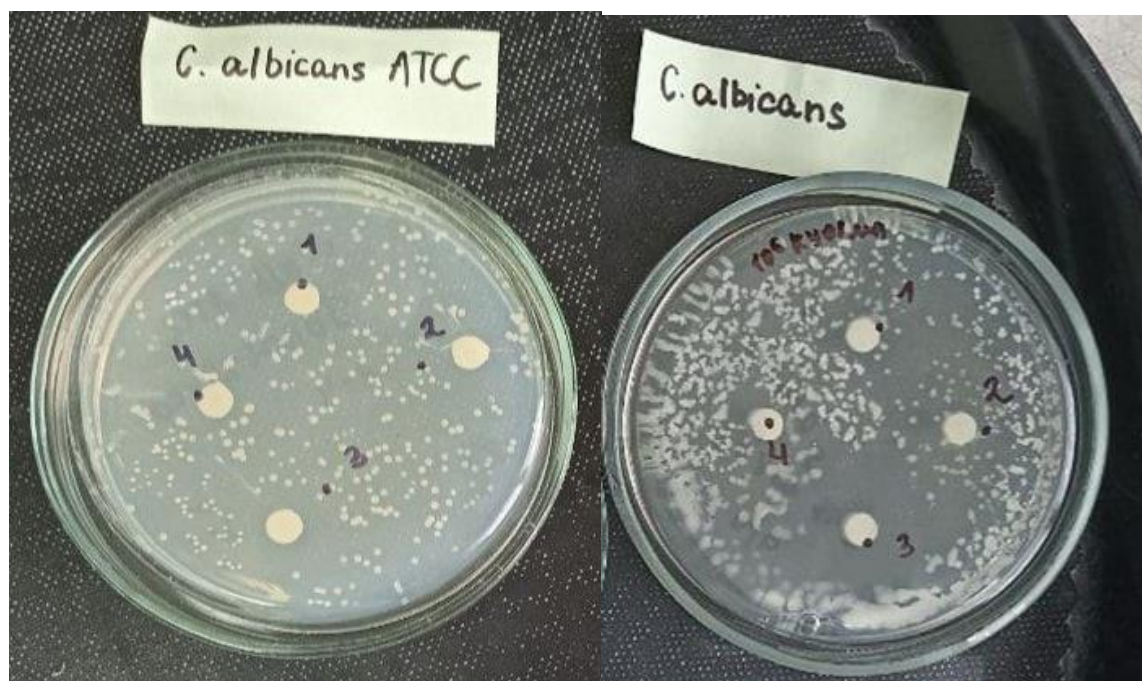


Рис. 6. *In vitro* активність сполук 1-3 проти штамів-ізолятів *C. albicans* 1708 та *C. albicans* 675.

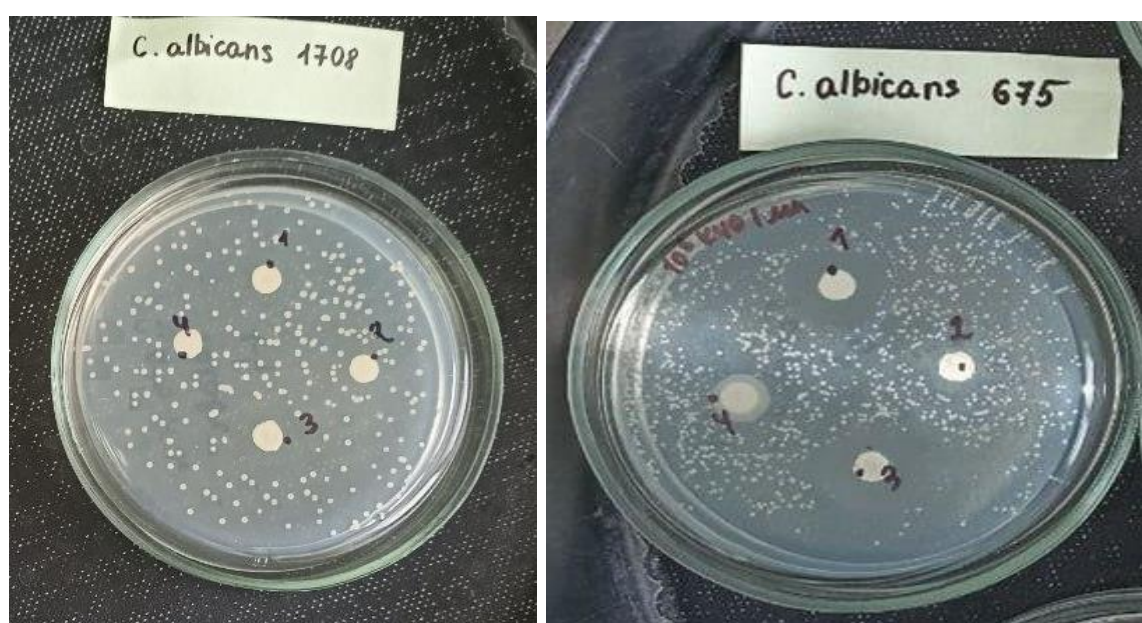
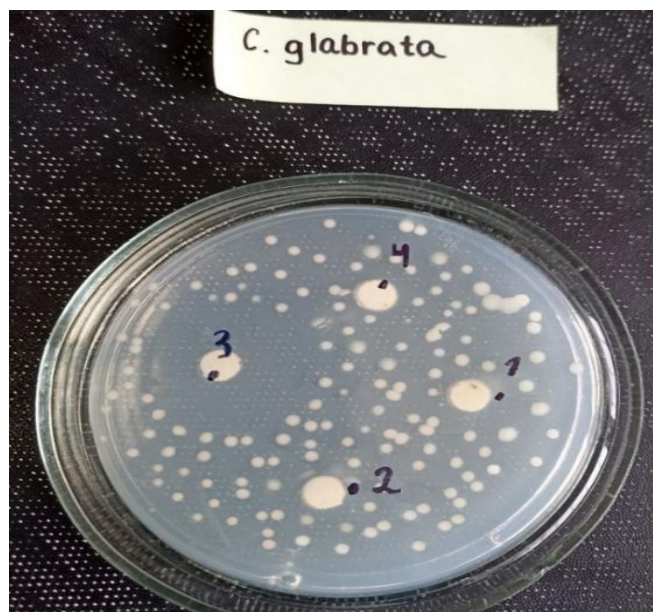


Рис. 7. *In vitro* активність сполук 1-3 проти штаму-ізоляту *C. glabrata*.



Висновки

1. В результаті роботи отримано нові похідні естери 5-арилтіо-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти.
2. За допомогою методів ЯМР ^1H , ^{13}C та ^{31}P -спектроскопії доведено будову нових синтезованих сполук.
3. Проведено первинний скринінг протипухлинної активності похідних 4 фосфорильованих 5-меркапто-1,3-оксазолів та доведено, що одержані сполуки можуть бути перспективними субстратами для створення нових ефективних препаратів для лікування онкологічних захворювань.
4. Проведено дослідження протимікробної активності похідних 4 фосфорильованих 5-меркапто-1,3-оксазолів та встановлено, що дані сполуки є потенційними біоцидними агентами.

Список використаної літератури

1. 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. Bouquerel et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – Vol. 11, Issue 2. – P. 127–132. doi: 10.1016/s0960-894x(00)00592-8
2. Bruno G. Synthesis and Aldose Reductase Inhibitory Activity of 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones / G. Bruno, L. Costantino, C. Curinga, R. Maccari, F. Monforte, F. Nicolo, R. Ottana, M.G. Vigorita // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – 10, № 4. – P. 1077-1084.
3. Carmeli S. Tantazoles: unusual cytotoxic alkaloids from the blue-green alga *Scytonema mirabile* / S. Carmeli, R. E. Moore, G. M. L. Patterson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – 112, №22. – P. 8195-8197.
4. Chen P. Synthesis and evaluation of [(1R)-1-amino-2-(2,5-difluorophenyl)ethyl]cyclohexanes and 4-[(1R)-1-amino-2-(2,5-difluorophenyl)-ethyl]piperidines as DPP-4 Inhibitors / P. Chen, C. G. Caldwell, W. Ashton [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – 21, №6. – P. 1880-1886.
5. Dang Q. Oxazole phosphonic acids as fructose 1,6-bisphosphatase inhibitors with potent glucose-lowering activity / Q. Dang, S. R. Kasibhatla, T. Jiang [et al.] // *Med. Chem. Commun.* – 2011. – 2. – P. 287-290.
6. Duffy S. Screening the MMV pathogen box across multiple pathogens reclassifies starting points for open source drug discovery / S. Duffy, M. L. Sykes, A. J. Jones, T. B. Shelper // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2017. – 61, № 9. – P. 1-56.
7. Elmegeed G. A. Synthesis and antidepressant evaluation of five novel heterocyclic tryptophan-hybrid derivatives / G. A. Elmegeed, A. R. Baiuomy, M. M. Abdelhalim, H. Y. Hana // *Arch. Pharm.* – 2010. – 343. – P. 261-267.

8. Esposito M. A phenotypic based target screening approach delivers new antitubercular CTP synthetase inhibitors / M. Esposito, S. Szadocka, G. Degiacomi [et al.] // *ACS Infect. Dis.* – 2017. – 3, № 6. – P. 428-437.
9. Eswaran S. New 1,3-oxazolo[4,5-c]quinoline derivatives: Synthesis and evaluation of antibacterial and antituberculosis properties / S. Eswaran, A. V. Adhikari, R. A. Kumar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – 45. – P. 957-966.
10. Fraley M. E. Discovery and evaluation of 3-(5-thien-3-ylpyridin-3-yl)-1Hindoles as a novel class of KDR kinase inhibitors / M. E. Fraley, K. L. Arrington, S. R. Hambaugh [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – 13, № 18. – P. 2973-2976.
11. Gajdos P. New conjugated benzothiazole-N-oxides: synthesis and biological activity / P. Gajdos, P. Magdolen, P. Zahradnik, P. Foltinova // *Molecules.* – 2009. – 14, № 12. – P. 5382-5388.
12. Havrylyuk D. Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, W. D. Craig, D. F. Smee, P. Grellier, O. Lesyk // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – 66. – P. 228-237.
13. Hu Y. Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling of 1,3,4-oxadiazoline analogs of combretastatin-A4 as novel antitubulin agents / Y. Hu, X. Lu, K. Chen, R. Yan, Q.S. Li, H.L. Zhu // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – 20. – P. 903-90
14. Huryn D. M. Chapter 26 the molecular libraries screening center network (mlscn): identifying chemical probes of biological systems / D. M. Huryn, N. D. P. Cosford // *Annu. Rep. Med. Chem.* / J. E. Macor. – Academic Press, 2007. – P. 401-416.
15. Ivachtchenko A. V. 5-HT₆ Receptor antagonists. V. Structure – activity relationship of (4-phenylsulfonyloxazol-5-yl)amines / A. V. Ivachtchenko, E. S. Golovina, M. G. Kadieva [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 2013. – 46, № 11. – P. 639-646.

16. Kaspady M. Synthesis, antibacterial activity of 2,4-disubstituted oxazoles and thiazoles as bioisosteres / M. Kaspady, V. K. Narayanaswamy, M. Raju, G. K. Rao // *Lett. Drug Des. Disc.* – 2009. – 6. – P. 21-28.
17. Khan K. M. Oxazolones: new tyrosinase inhibitors; synthesis and their structure–activity relationship / K. M. Khan, U. R. Mughal, M. T. H. Khan, Z. Ullah, S. Perveen, M. I. Choudhary // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – 14. – P. 6027-6033.
18. Kunes J. Synthesis and antifungal activity evaluation of 3-hetaryl-2,5-dihydrofuran-2-ones. An unusual fragmentation of the oxazole ring via 2,3-selenoxide shift / J. Kunes, V. Balsanek, M. Pour, V. Buchta // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2001. – 66, №12. – P. 1809-1830.
19. Lesma G. Complementary isonitrile-based multicomponent reactions for the synthesis of diversified cytotoxic hemiasterlin analogues / G. Lesma, I. Bassanini, R. Bortolozzi [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – 13, № 48. – P. 11633-11644. 189
20. Maekawa T. Synthesis and biological activity of novel 5 (w aryloxyalkyl)- oxazole derivatives as brain-derived neurotrophic factor inducers / T. Maekawa, N. Sakai, H. Tawada, K. Murase, M. Hazama, Y. Sugiyama, Y. Momose // *Chem. Pharm. Bull.* – 2003. – 51, №5. – P. 565-573.
21. Mesaik M. A. Synthesis and immunomodulatory properties of selected oxazolone derivatives / M. A. Mesaik, S. Rahat, M. K. Khan, Z. M. Choudhary, S. Murad, Z. Ismail, A. Rahman // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – 12. – P. 2049- 2057.
22. Morwick T. Evolution of the thienopyridine class of inhibitors of IKB 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. 61. Katritch V. Structure-based discovery of novel chemotypes for adenosine A2A receptor antagonists / V. Katritch, V.-P. Jaakola, J. R. Lane [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – 53, № 4. – P. 1799-1809.
23. Nandhikonda P. Discovery of the first irreversible small molecule inhibitors of the interaction between the vitamin D receptor and coactivators / P.

Nandhikonda, W. Z. Lynt, M. M. McCallum [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – 55, № 10. – P. 4640-4651.

24. Pat. EP2275414A1. Cyclopentylacrylic acid amide derivative / Fukuda Y., Asahina Y., Takadoi M., Yamamoto M. – declared 27.04.2009 ; published 05.11.2009

25. Pat. JP341441. New oxazole derivatives are interleukin-6 antagonist – 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.]; заявл. 27.11.1995; опубли. 10.07.1997.

26. Pat. US0249137 (A1) PPAR active compounds / J. Lin, P. Womack, B. Lee [et al.]; assigned 10.09.08.

27. Pat. US20080009465A1. Novel glucokinase activators and methods of using same / Ryono D. E., Cheng P. T. W., Bolton. S. A. – declared 28.06.2007; published 10.01.2008.

28. Pat. US201121531 (A1) Oxazole derivatives useful as inhibitors of FAAH / H. Chobaman, L. S. Lin, P. Liu [et al.]; assigned 27.07.09.

29. Pat. US20119193697 (B2) Oxazole derivatives useful as modulators of FAAH / Z.-Q. Vang, P. G. Nanlermet, C. Krvatsoulas [et al.]; assigned 4.04.2011.

30. Pat. US2012208826 (A1) Heterocyclic amide compounds as protein kinase inhibitors / P. A. P. Reddy, M. A. Siddiqui, T. T. Wong, P. P. A. Reddy; assigned 16.08.12.

31. Pat. US5208235. Indole– and benzimidazole–substituted imidazole derivatives / Poos M. A. – declared 10.03.1992; published 04.05.1993.

32. Pat. US5606037 Processes antineoplastic heteronaphthoquinones / G. Attardo, T. Breining, M. Courchesne [et al.]; assigned 25.02.97.

33. Pat. US5736523 Antineoplastic heteronaphthoquinones / G. Attardo, T. Breining; assigned 7.04.98.

34. Pat. US5902803A. 5H,10H-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. – declared 02.04.1996 ; published 11.05.1999.
35. Pat. US5990108A. 5H,10H-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. – declared 06.01.1997 ; published 23.11.1999.
36. Pat. US6235740B1. Imidazoquinoxaline protein tyrosine kinase inhibitors / Barrish J. C., Chen P., Das J. et al.; declared 15.06.1998; published 22.05.2001.
37. Pat. US6600036B2. Condensed 2,3-benzodiazepine derivatives and their use as AMPA-receptor inhibitors / Csuzdi E., Hamori T., Abraham G. et al. – declared 27.11.2001; published 29.06.2003.
38. Pat. WO2008139161 (A1) Oxazole tyrosine kinase inhibitors / J. Reader, J. Ellard, H. Boffey [et al.]; assigned 20.11.08.
39. Pat. WO2010/017079A1. Oxazole derivatives useful as inhibitors FAAH / Chobanian H., Lin L.S., Liu P. [et al.]; заявл. 30.07.2009; опубл. 11.02.2010.
40. Pat. WO2010/142934 (A1) Indole derivatives as ligands of CRTH2 receptors / G. Hynd, J. G. Montana, H. Finch, R. Arienzo, S. Ahmed; assigned 16.12.2010
41. Pat. WO2011/023677A1. Tetra-substituted heteroaryl compounds and their use as MDM2 and/or MDM4 modulators / Bold G., Furet P., Gessier F. et al. – declared 24.08.2010; published 03.03.2011
42. Phatangare K. R. Synthesis, photophysical property study of novel fluorescent 4-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-phenylnaphtho[1,2-d][1,3]oxazole derivatives and their antimicrobial activity / K. R. Phatangare, B. N. Borse, V. S. Padalkar, V. S. Patil, V. D. Gupta, P. G. Umapé, N. Sekar // J. Chem. Sci. – 2013. – 125, №1. – P. 141-151.

43. Pinto V. Trypanocidal activity of synthetic heterocyclic derivatives of active quinones from *Tabebuia* sp. / V. Pinto, C. N. Pinto, M. C. Pinto, R. S. Rita, C. A. Pezzella, S. L. de Castro // *Arzneimittelforschung*. – 1997. – 47, №1. – P. 74-79.
44. Rahman N.N. Bioactive component from *ficus glomerata* / N. N. Rahman, M. M. Khan, R. Hasan // *Pure & Appl. Chem.* – 1994. – 66. – P. 2287-2290.
45. Romero F. A. Delineation of a fundamental α -ketoheterocycle substituent effect for use in the design of enzyme inhibitors / F. A. Romero, I. Hwang, D. L. Boger // *J. Am. Chem.* – 2006. – 9, № 128. – P. 14004-14005.
46. Semenyuta I. 1,3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: Computer modeling and experimental study / I. Semenyuta, V. Kovalishyn, V. Tanchuk [et al.] // *Comput. Biol. Chem.* – 2016. – 65. – P. 8-15.
47. Smolii, O. B., Gorodetckova, N. R., Brovaretc, V. S. (1989). *Khimiko–farmatsevticheskii zhurnal*, 23 (11), 1329–1331
48. Takahashi K. Structure of neooxazolomycin, an antitumor antibiotic / K. Takahashi, M. Kawabata, D. Uemura // *Tet. Let.* – 1985. – 26, №8. – P. 1077-1078.
49. Uckun F.M. Rationally designed anti-mitotic agents with pro-apoptotic activity / F. M. Uckun // *Curr. Pharm. Des.* – 2017. – 16. – P. 1627-1639.
50. WO2011137220A1 (USA) small molecule neuropeptide antagonists for the treatment of addictive disorders, mood, anxiety and sleep disorders / Marugan J. J., Patnaik S., Heilig M. A. et al. – declared 28.04.2011 ; published 03.11.2011.
51. Yeh V. S. C. Synthesis and biological evaluation of heterocycle containing adamantane 11 β -HSD1 inhibitors / V. S. C. Yeh, J. R. Patel, H. Yong [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – 16, № 20. – P. 5414-5419.
52. Броварец В. Химия и биологическая активность азолов / В. Броварец, В. Зябрев. — Saarbrücken, Deutschland: LAP Lambert Academic Publishing, 2014. — 456 с.

53. Корнієнко А.М. Синтез і властивості нових 1,3-азолсульфоніламідів: дис. ... кандидата хім. наук: 02.00.10 / Корнієнко Андрій Миколайович. – К., 2015. – 138с.
54. Пат. МКІС 07 D 263/30; A61 K31/42 4. Диалкоксифосфорил-5-диметиламіно-2-фенілоксазоли, що проявляють антибластичну активність / Броварець В. С., Шарикіна Н. І., Кудрявцева І. І.; заявл. 31.10.97.
55. 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.
56. Синтез та властивості нових біоактивних похідних 1,3-оксазолу: автореф. дис. ... к. х. н. Біоорганічна хімія / М. В. Качаєва; Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України. — 2019 — укр.
57. 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.

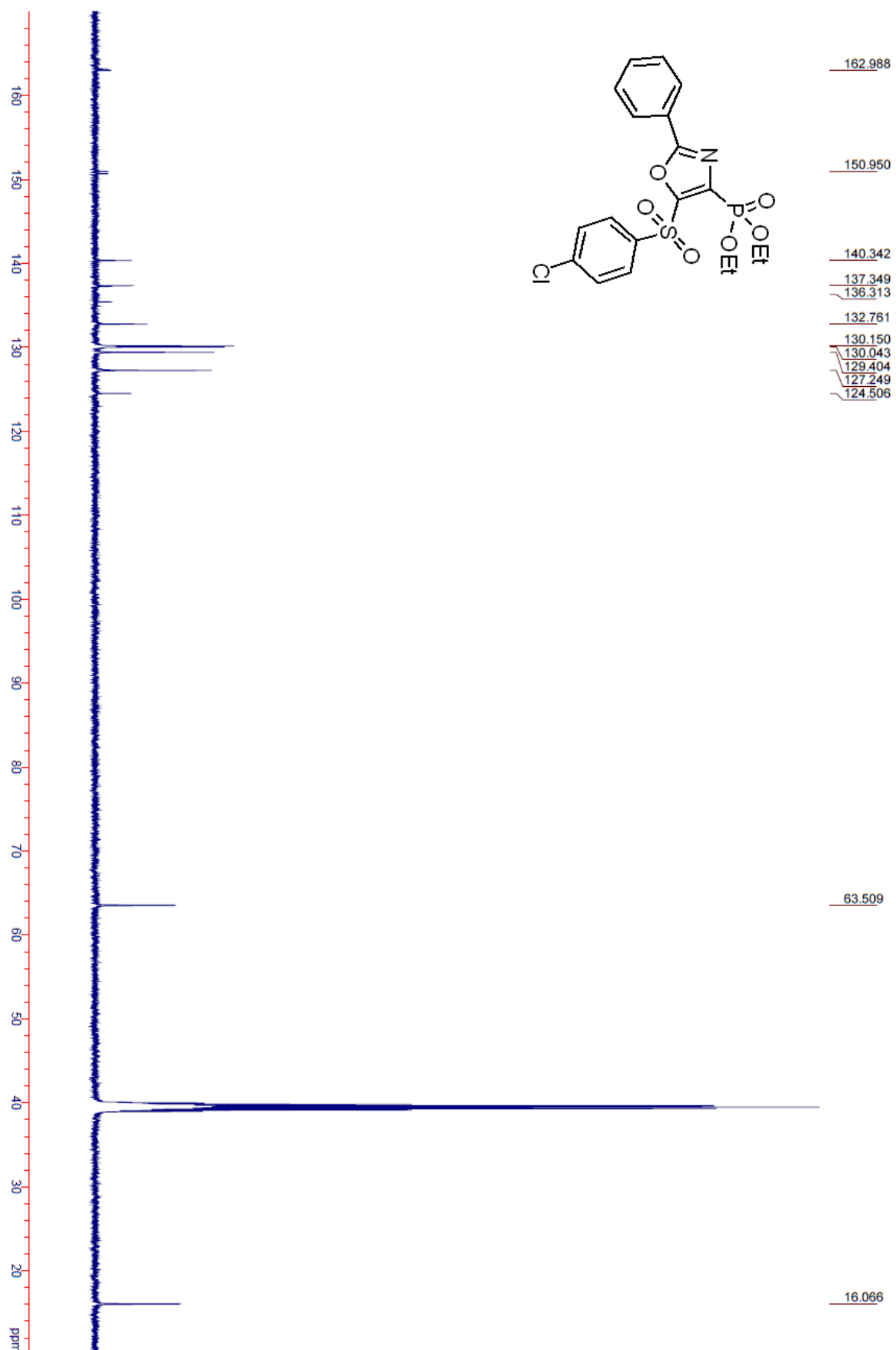
ДОДАТОК 1

^1H ЯМР спектр. Діетиловий естер {2-феніл-5-[(4-хлорофеніл)]-1,3-оксазол-4-іл} фосфонової кислоти



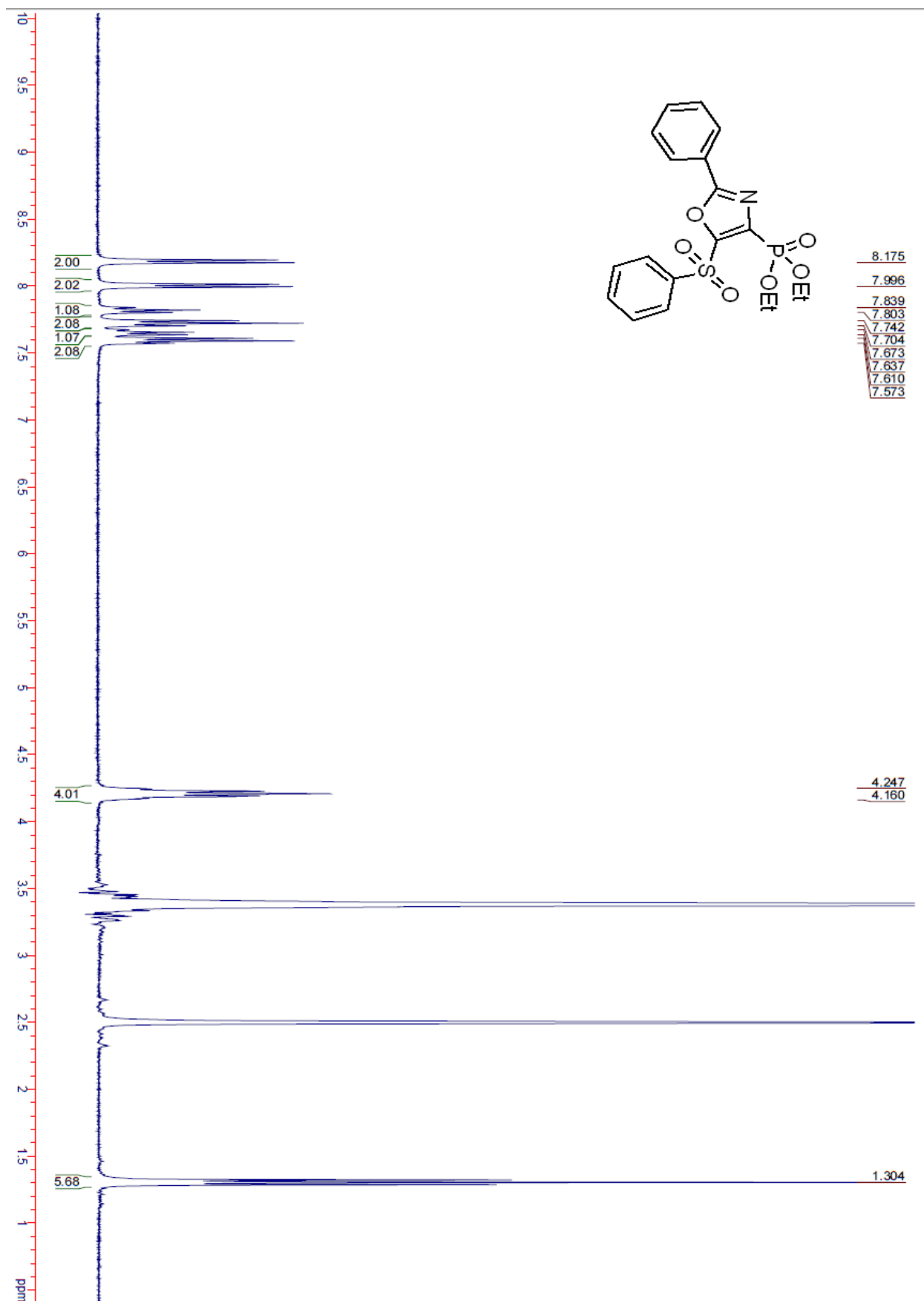
ДОДАТОК 2

^{13}C ЯМР спектр. Діетиловий естер {2-феніл-5-[(4-хлорофеніл)]-1,3-оксазол-4-іл} фосфонової кислоти



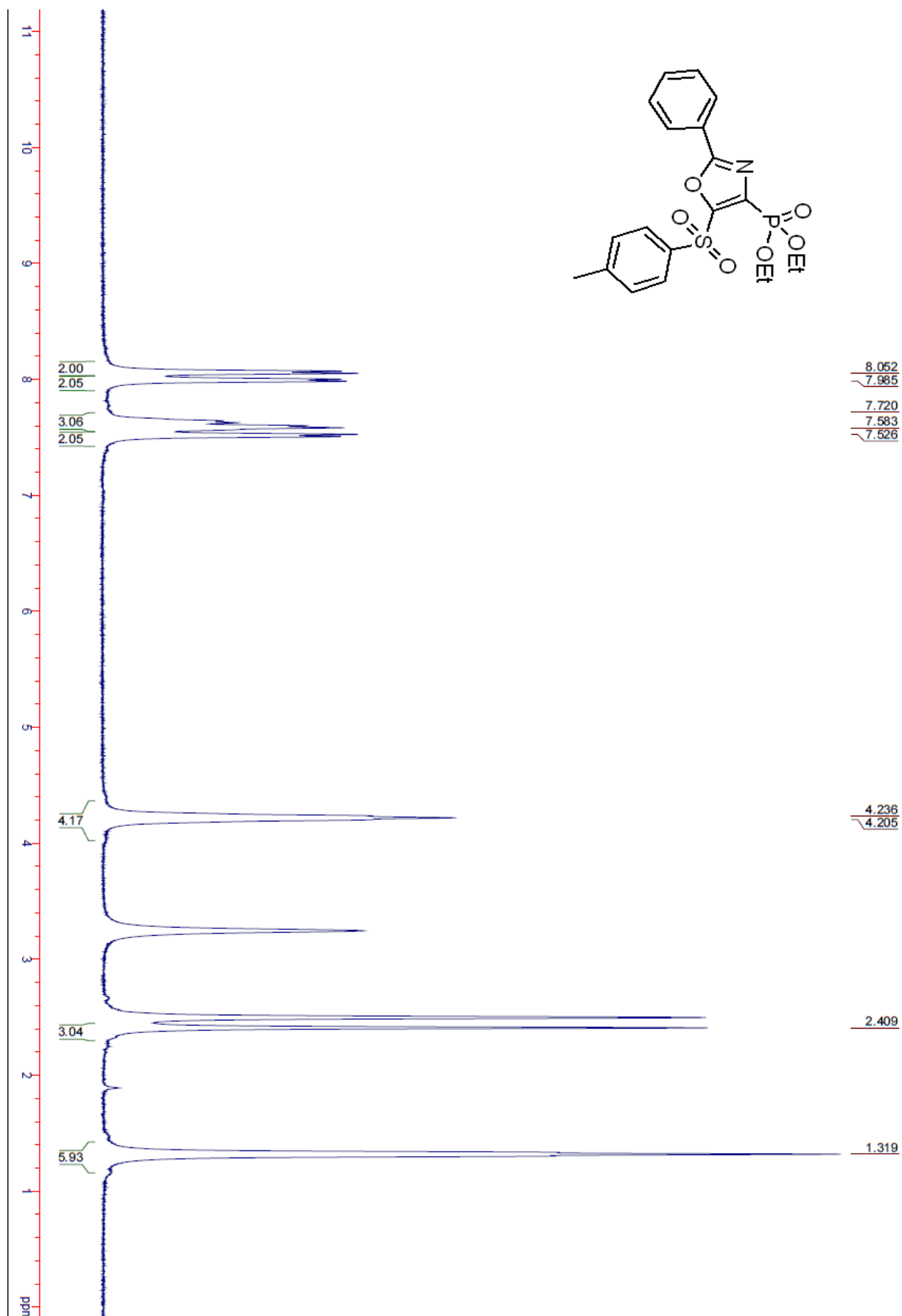
ДОДАТОК 3

^1H ЯМР спектр. Діетиловий естер [2-феніл-5-(фенісульфоніл)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти



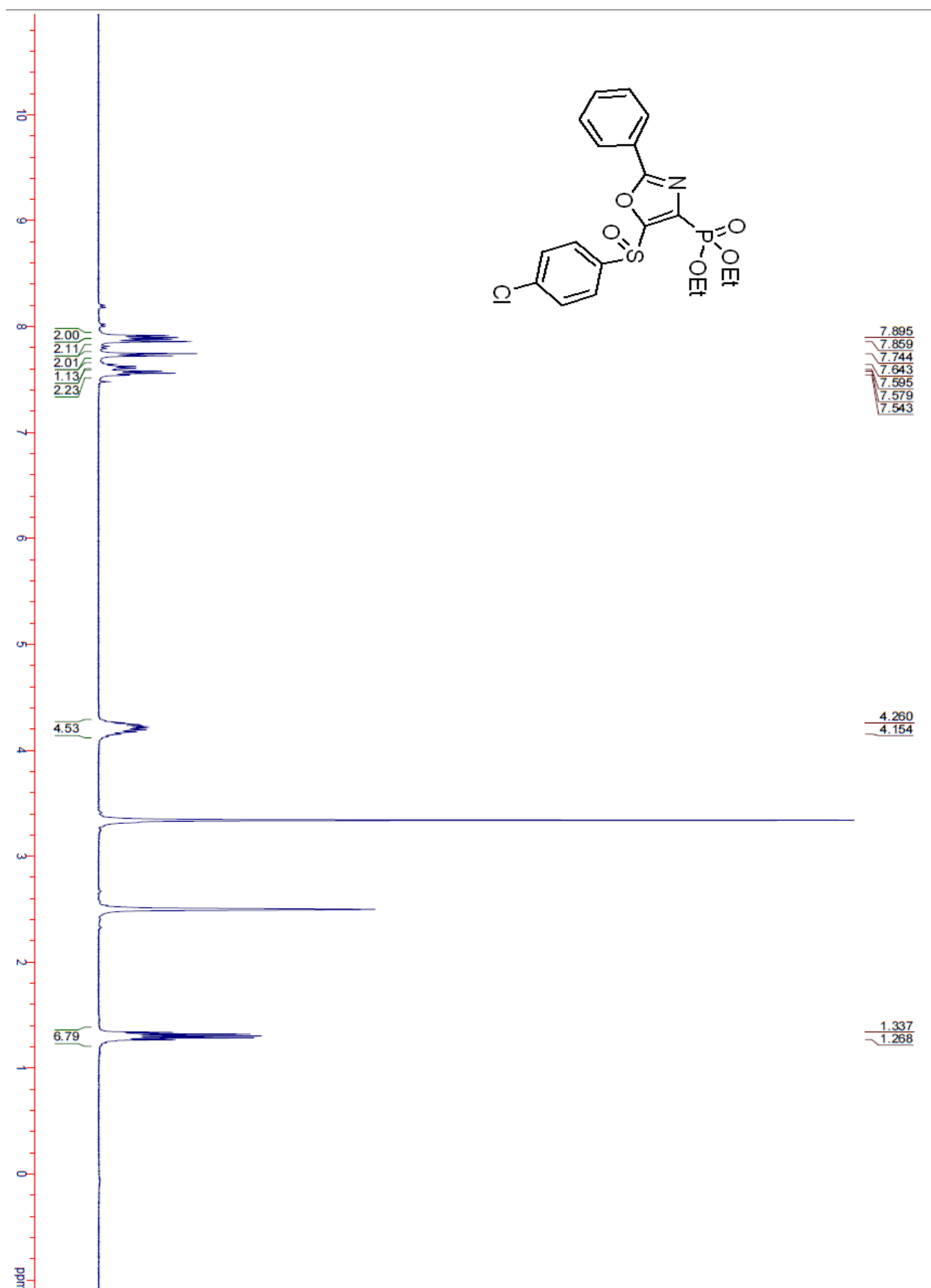
ДОДАТОК 4

^1H ЯМР спектр. Діетиловий естер {5-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-2-феніл-1,3-оксазол-4-іл} фосфонової кислоти



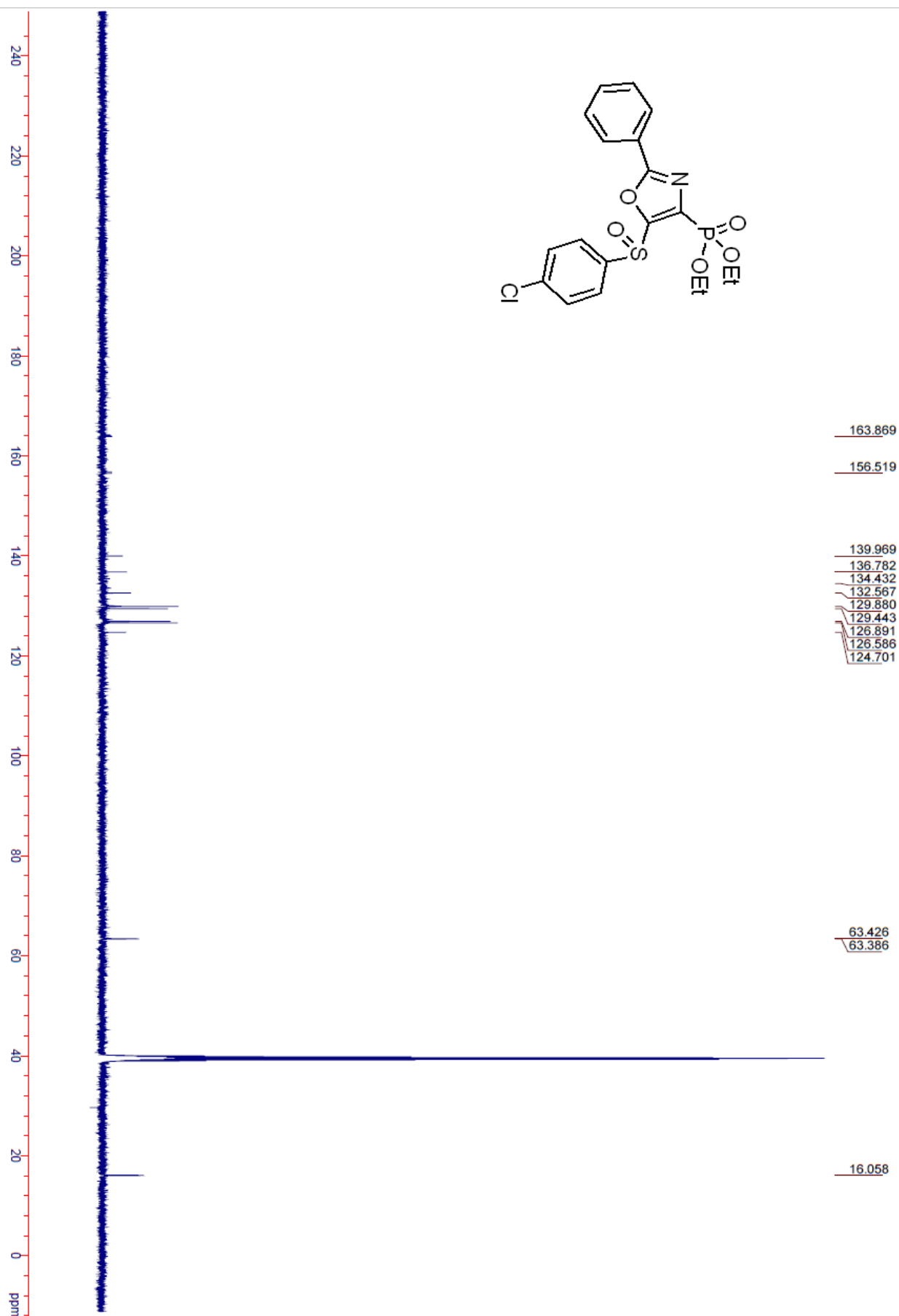
ДОДАТОК 5

^1H ЯМР спектр. Діетиловий естер {2-феніл-5-[(4-хлорофеніл)сульфініл]-1,3-оксазол-4-іл} фосфонової кислоти



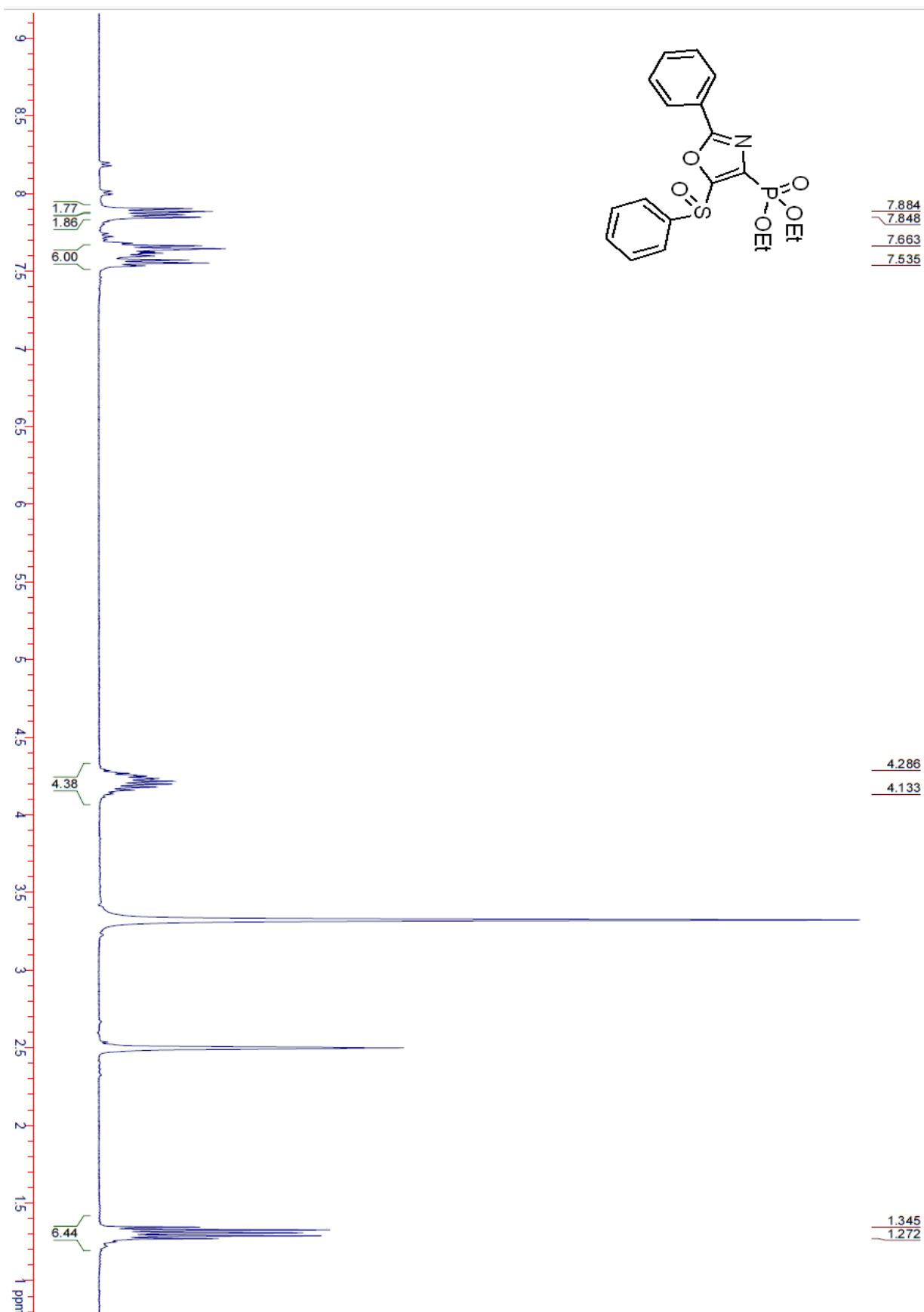
ДОДАТОК 6

^{13}C ЯМР спектр. Діетиловий естер {2-феніл-5-[(4-хлорофеніл)сульфініл]-1,3-оксазол-4-іл} фосфонової кислоти



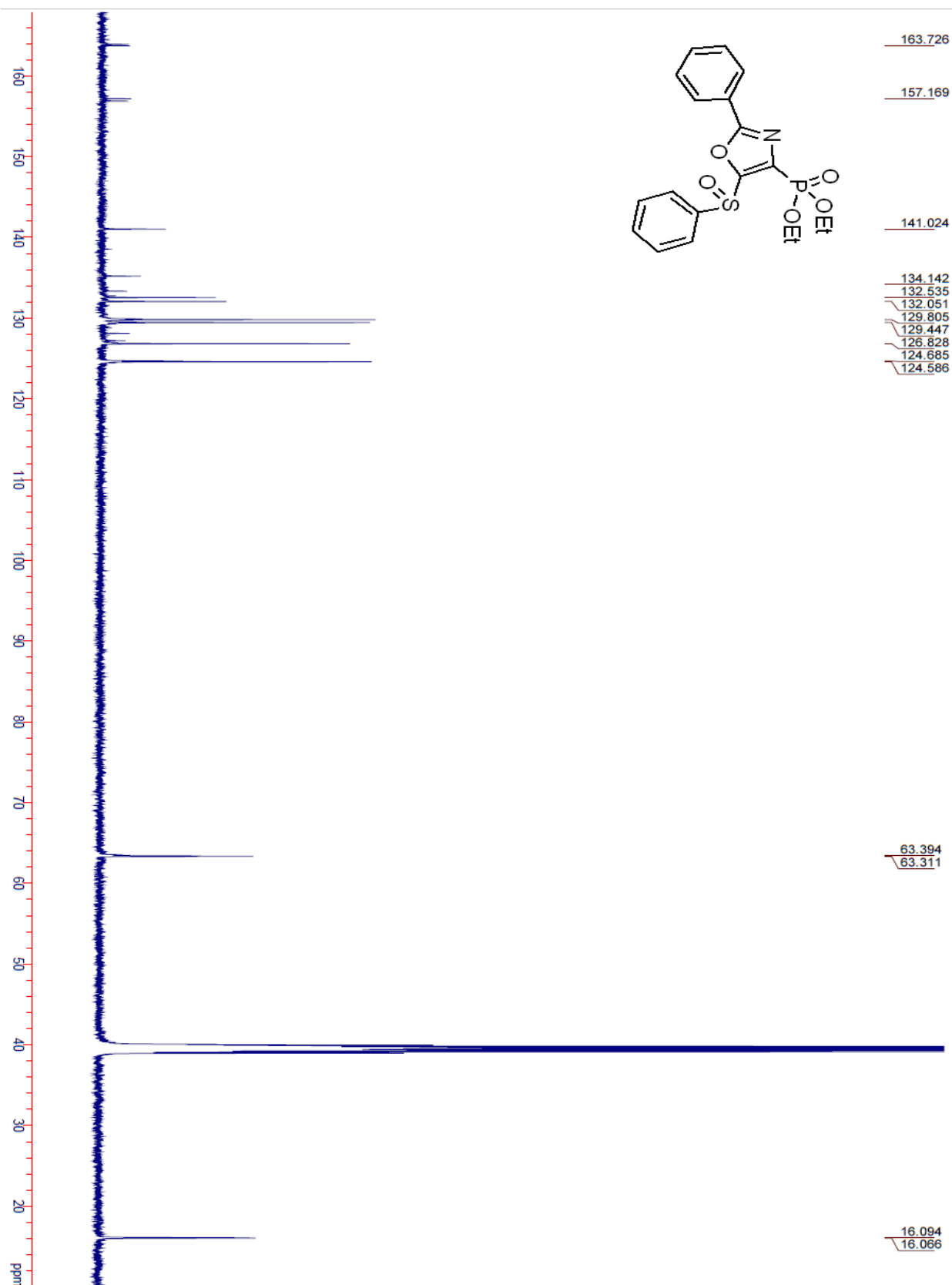
ДОДАТОК 7

^1H ЯМР спектр. Діетиловий естер [2-феніл-5-(фенілсульфініл)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти



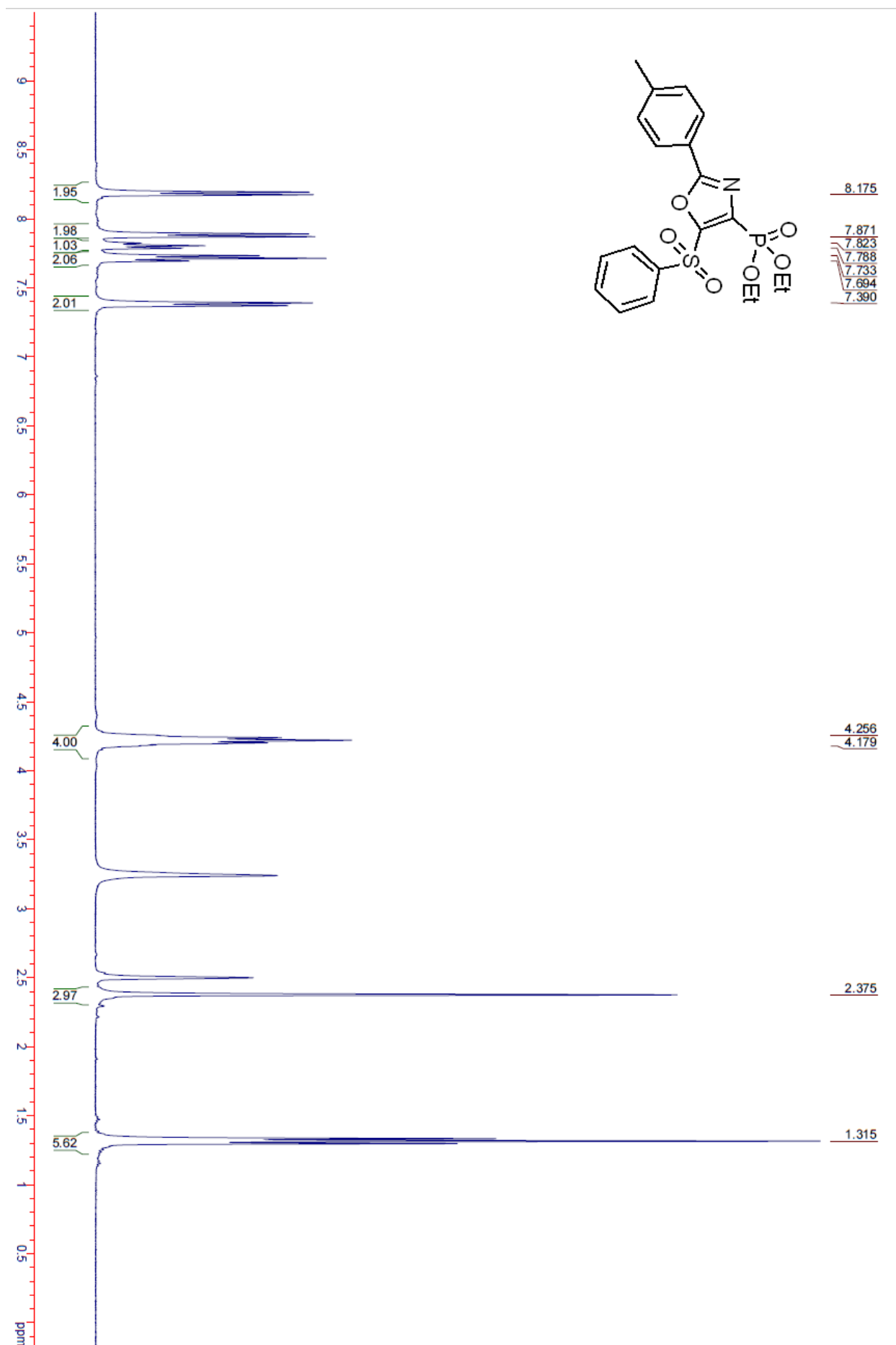
ДОДАТОК 8

^{13}C ЯМР спектр. Діетиловий естер [2-феніл-5-(фенілсульфініл)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти



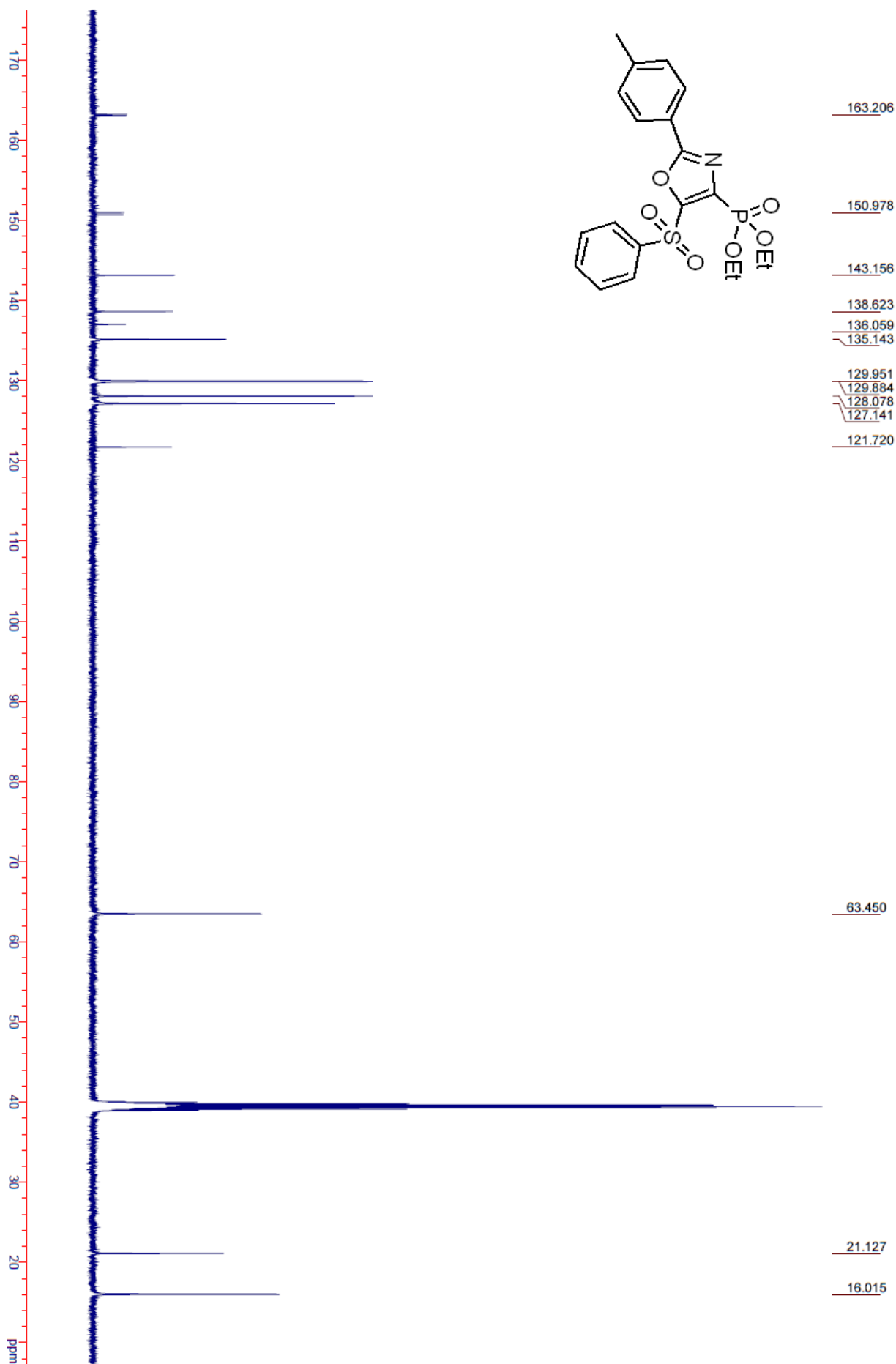
ДОДАТОК 9

^1H ЯМР спектр. Діетиловий естер [2-(4-метилфеніл)-5-(фенілсульфоніл)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти



ДОДАТОК 10

^{13}C ЯМР спектр. Діетиловий естер [2-(4-метилфеніл)-5-(фенілсульфоніл)-1,3-оксазол-4-іл] фосфонової кислоти



SUMMARY

Mykhailenko Oleksandr

Synthesis and screening of the antineoplastic activity of 5-arylthio-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid ester derivatives

Department of the medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: Holovchenko Oksana Ivanivna

Keywords: screening, biological activity, cytotoxicity, antimicrobial activity, antineoplastic activity oxazoles, 5-arylthio-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid.

Introduction. Oncological diseases are one of the most common diseases in the world, ranking second after diseases of the cardiovascular system. Pathologies associated with malignant formations can affect most human organs and, as a result, lead to death. Despite the available arsenal of anticancer drugs, most of them are not selective or have significant side effects. With this in mind, the pharmaceutical industry is constantly searching for new types of anticancer agents with specific effects. Among the 5-mercapto-1,3-oxazole derivatives, compounds with pronounced antitumor activity have already been identified. Therefore, further modification of such compounds with various pharmacophores, in particular, a phosphoryl group, is an urgent task.

The purpose of the work: synthesis and screening studies of the antitumor activity of 5-arylthio-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid ester derivatives.

Materials and methods. Modern methods of synthesis and confirmation of the structure of 5-arylthio-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid ester derivatives using the methods of ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectroscopy.

Results. To study the activity of heterocyclic compounds, many molecular characteristics were considered: the role of hydrophobic and hydrogen bonds, lipophilicity, the type of substituents in the aromatic rings and their position, the type of substituent in the 4th and 5th position of the oxazole ring. The study of heterocyclic compounds and the understanding of their biological activity is based on the correlation: "structure-activity". After collecting statistical data, it is possible to clearly find the relationship between the structure of oxazole and the spectrum of its pharmacological activity.

Conclusions. As a result of the work, new derivatives of 5-arylthio-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid esters were obtained. Using the methods of ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectroscopy, the structure of the new synthesized compounds was proved.

Primary screening of the antitumor activity of derivatives of 4 phosphorylated 5-mercapto-1,3-oxazoles was carried out and it was proved that the obtained compounds can be promising substrates for the creation of new effective drugs for the treatment of oncological diseases.

A study of the antimicrobial activity of derivatives of 4 phosphorylated 5-mercapto-1,3-oxazoles was conducted and it was established that these compounds are potential biocidal agents.