

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

**КОНДРАТЮК**

**Костянтин Михайлович**

УДК 547.1`1+547.77+547.78+547.79

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ  
НОВИХ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ  
1,3-ОКСАЗОЛ-4-ІЛФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата хімічних наук**

**Київ – 2013**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**Броварець Володимир Сергійович,**  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних  
гетероциклічних основ,  
заступник директора з наукової роботи

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук,  
старший науковий співробітник  
**БАЛЬОН Ярослав Григорович,**  
Інститут ендокринології та обміну речовин  
імені В.П. Комісаренка АМН України, м. Київ,  
завідувач лабораторії органічного синтезу

доктор хімічних наук,  
старший науковий співробітник  
**ОНИСЬКО Петро Петрович,**  
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,  
провідний науковий співробітник відділу  
хімії елементоорганічних сполук

Захист дисертації відбудеться «22» листопада 2013 р. о 10 -й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Автореферат розісланий «15» жовтня 2013 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

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

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

- дослідити взаємодію N-1,2,2,2-тетрахлороетиламідів з O,O-діетиламідифосфітами та отримати на їх основі нові 5-аміно-1,3-оксазоли;
- вивчити взаємодію діетилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетилфосфонових кислот з естерами амінокислот та дослідити можливість їх подальшої модифікації;
- на основі діетилового естеру 5-гідразино-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти та ацилізотіоціанатів синтезувати відповідні тіосемікарбазиди з метою їх подальшої модифікації;
- розробити методи синтезу похідних 2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти, використати їх для одержання фосфорильованих пептидоміметиків;
- синтезувати нові похідні 5-сульфаніл- та 5-сульфоніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот, порівняти їх хімічні властивості з 4-фосфорильованими 5-аміно-1,3-оксазолами в умовах кислотного та лужного гідролізу;

- довести будову отриманих сполук сучасними фізико-хімічними методами дослідження;
- отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей синтезованих речовин, проаналізувати залежності «структура-дія».

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

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

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

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

Вперше досліджено взаємодію доступних діетилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетилфосфонової кислот з естерами амінокислот ( $\beta$ -аланіну,  $\gamma$ -аміномасляної кислоти, проліну, ніпекотинової та ізоніпекотинової кислот), що призводить до утворення з хорошими виходами N-заміщених похідних 5-аміно-4-діетоксифосфорил-1,3-оксазолу. Вивчено їх поведінку в кислому та лужному середовищі на прикладі метилових естерів N-(4-діетоксифосфорил-2-R-1,3-оксазол-5-іл)піперидин-4-карбонової кислоти. Показано можливість регіоселективного розщеплення оксазольного кільця в м'яких умовах під дією кислотних реагентів з утворенням пептидоміметиків, що містять залишок фосфорильованого гліцину.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

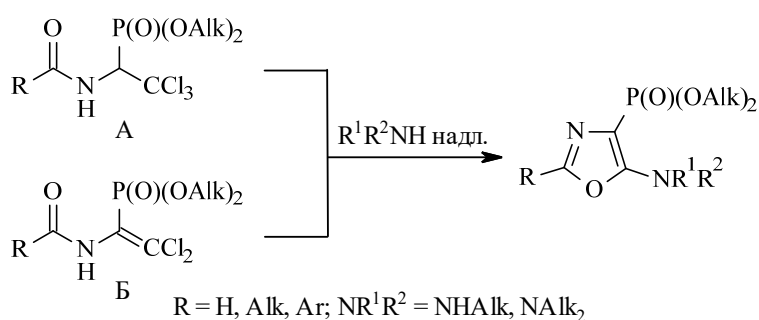
У першому розділі зроблено огляд літератури щодо синтезів і перетворень 4-фосфорильованих похідних 1,3-азолів, а також розглянуті відомі біологічно активні сполуки на їх основі. У наступних двох розділах наведені власні експериментальні дослідження. В четвертому розділі подані дані щодо біологічних досліджень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

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

## ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

Одним із основних методів отримання похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти є циклізація продуктів (А) або (Б) під дією амінів (схема 1) (Драч Б.С. і др. – ЖОХ. – 1973. – 44, №8. – С. 1712) і представлена лише одиничними прикладами без систематичного вивчення їх властивостей. Суть нашої роботи полягає у значному розширенні сфери застосування даної реакції та розробці препаративних методів синтезу нових похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти шляхом введення фармакофорних замісників в положення 2 і 5 оксазольного циклу та фосфорильного залишку, а також дослідженні реакційної здатності отриманих сполук та пошуку серед них біорегуляторів різної дії.

Схема 1



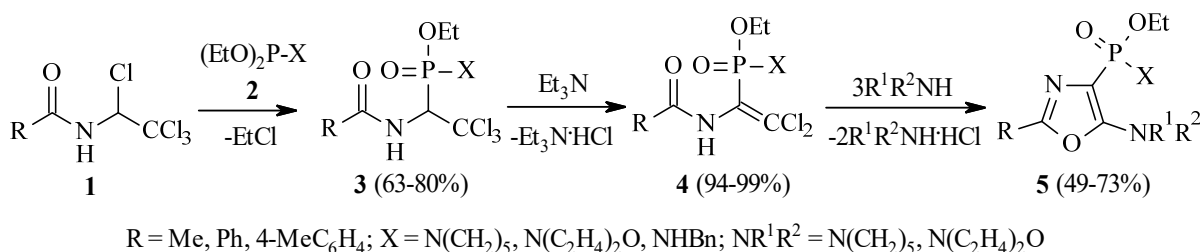
Будова усіх отриманих сполук була доведена за допомогою ІЧ спектрів, спектрів ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та <sup>31</sup>P, а також хромато-мас-спектрів та даних елементного аналізу. Для окремих представників додатково було проведено рентгеноструктурне дослідження або комплексний ЯМР аналіз (NOESY, COSY, HMQC, HMBC), а для оптично активних речовин – аналіз за допомогою ВЕРХ на колонці з оптично активним носієм.

### 1. Синтез та хімічні властивості 5-N-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти

**1.1 Модифікація фосфорильного залишку.** З метою модифікації фосфорильного залишку похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти нами вперше введено в реакцію з 1,2,2,2-тетрахлороетиламидами (1) амідфосфіти (2) (схема 2). Реакція протікає за загальною схемою перегрупування Арбузова, продукти реакції (3) виділяються із середніми виходами, оскільки вона ускладнюється побічними процесами, про що свідчить утворення невеликої кількості осаду гідрохлориду аміну, який входить до складу амідфосфіту. Згідно спектрів ЯМР <sup>31</sup>P сполуки (3) отримані у вигляді суміші стереоізомерів, співвідношення яких не змінюється при перекристалізації. Амідфосфонати (3) є стійкими речовинами та зберігаються при

кімнатній температурі протягом тривалого часу, однак при обробці їх надлишком триетиламіну в тетрагідрофурані вони відщеплюють хлороводень та перетворюються з майже кількісними виходами у N-заміщені амідні етилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот (**4**). При дії на останні надлишку піперидину або морфоліну в абсолютному метанолі відбувається циклізація та утворюються N-заміщені амідні етилових естерів [2-арил(метил)-5-морфоліно(піперидино)-1,3-оксазол-4-іл]фосфонових кислот (**5**).

Схема 2

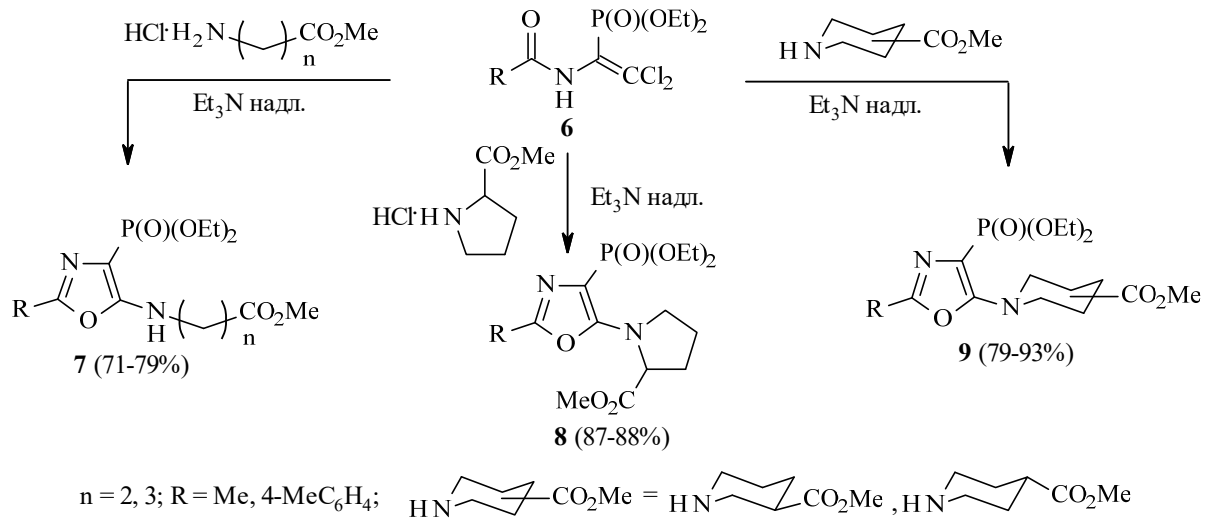


Взаємодія сполук (**4**) з первинними амінами (метиламіном, бензиламіном) протікає складно, оксазоли типу (**5**) утворюються з низькими виходами (~10-20% згідно спектрів ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>31</sup>P реакційної суміші) та виділити їх в чистому вигляді перекристалізацією не вдається. Основними продуктами реакції, які були виділені та охарактеризовані, є амідні відповідних карбонових кислот. Таку різницю в дії високоосновних первинних та вторинних амінів можна пояснити стеричними ефектами.

**1.2 Модифікація положення 5 похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфорової кислоти амінокислотними залишками.** При використанні більш доступних та реакційноздатніших, на відміну від сполук (**4**), діетоксифосфорильних субстратів (**6**) нами було розширено межі застосування оксазольної циклізації, вперше досліджено у якості амінофункції деякі амінокислоти (гліцин, β-аланін, γ-аміномасляна кислота, пролін, ніпекотинова та ізоніпекотинова кислоти), а також їх естери (схема 3). Виявилось, що використання в цій реакції амінокислот в якості амінів викликає певні труднощі. Так, при взаємодії реагентів (**6**) з гліцином, β-аланіном, γ-аміномасляною кислотою у присутності основ при 20-25°C у середовищі полярних протонних і апротонних розчинників (вода, метанол, етанол, 2-пропанол, ацетонітрил, ацетон) оксазоли не утворюються в такій кількості, щоб їх можна було виділити та ідентифікувати. Аналіз результатів тонкошарової хроматографії та хромато-мас-спектрів реакційної суміші свідчить про складний процес перебігу реакції. Аналогічні результати отримані при дії на сполуки (**6**) метилового естеру гліцину у присутності карбонату калію або триетиламіну. Використання естерів вказаних кислот в оксазольній циклізації дало найкращі результати, похідні 5-аміно-4-діетоксифосфорил-1,3-оксазолу (**7**)-(9) утворюються з високими

виходами. Нагрівання реакційної суміші значно прискорює процес утворення оксазольного кільця без суттєвого зниження виходу продуктів реакції. Сполуки **(7)**-**(9)** є стійкими оливами, деякі з них кристалізуються впродовж кількох місяців зберігання, вони є розчинними практично у всіх органічних розчинниках та частково розчинні у воді.

Схема 3

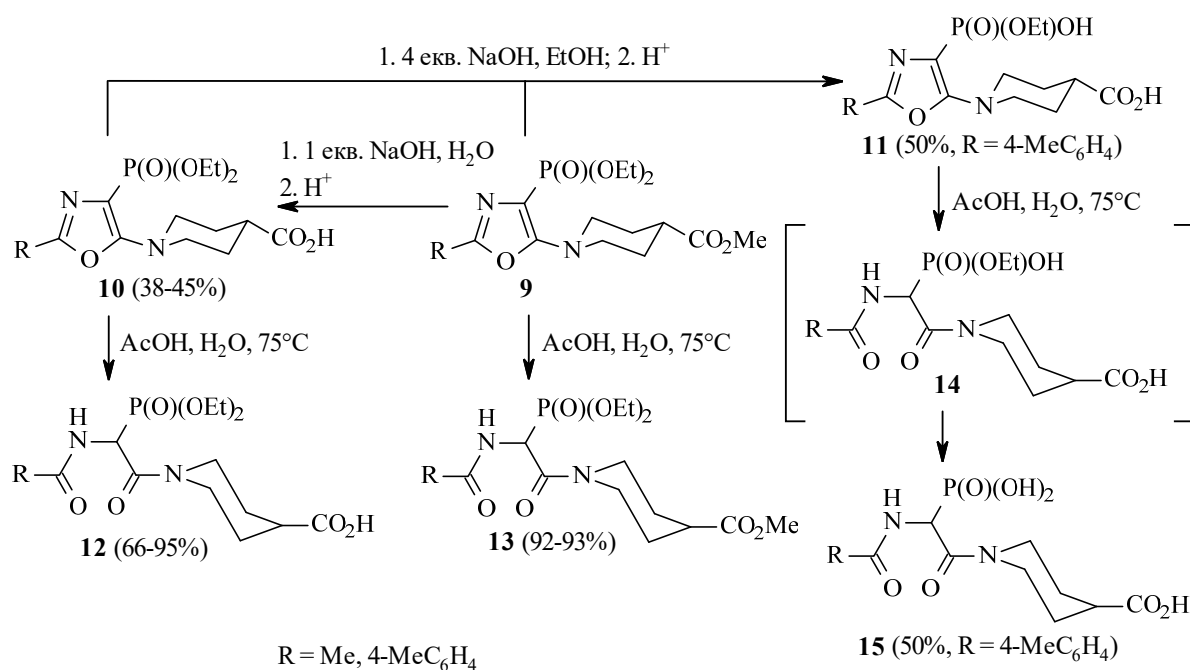


Подальші перетворення отриманих заміщених 1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот вивчені на прикладі сполук **(9)** із залишком ізоніпекотинової кислоти (схема 4). Завдяки стійкості оксазольного кільця в лужному середовищі, проведено ступінчатий гідроліз метоксикарбонільної та діетоксифосфорильної груп при дії гідроксиду натрію. Так, при дії 1 екв. лугу з наступним підкисленням оцтовою кислотою відбувається гідроліз лише метоксикарбонільної групи з утворенням кислот **(10)**, що добре прослідковується за даними спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{31}\text{P}$ . В той же час обробка сполуки **(9)** чотирикратним надлишком спиртового розчину гідроксиду натрію при 20-25°C призводить до більш глибокого омилення з утворенням натрієвих солей кислот **(11)**. Виділити у вільному стані вдається тільки кислоту **(11)** з ароматичним замісником в положенні 2 оксазольного ядра.

Зовсім інші процеси відбуваються при дії на сполуки **(9)** та **(10)** оцтової кислоти. Їх нагрівання у водній оцтовій кислоті веде до розщеплення оксазольного кільця і утворюються фосфорильовані псевдопептиди **(12)** та **(13)** з високими виходами.

Більш складна картина спостерігається при дії оцтової кислоти на оксазоли **(11)**. Так, при проведенні реакції в аналогічних умовах відбувається не тільки розкриття оксазольного циклу, але і гідроліз етоксифосфорильної групи з утворенням суміші фосфонових кислот **(14)** та **(15)**, що було доведено за допомогою спектрів ЯМР  $^{31}\text{P}$  та хромато-мас-спектрів. Спроби ізолювати сполуку **(14)** в індивідуальному стані завершилися невдачею, однак після тривалого нагрівання реакційної суміші (30 год) виділено лише кислоту **(15)**.





Легкість розкриття оксазольного циклу та гідроліз етоксифосфорильного фрагменту сполук (**11**) свідчить про вплив на даний процес групи P(OH) (в H<sub>2</sub>O pK<sub>a</sub> ~1.67). Так, в розчині ДМСО при 75°C навіть без додавання оцтової кислоти трансформація оксазольного кільця сполук (**11**) завершується за ~1.5 год. В цих же умовах сполуки (**9**), (**10**), (**12**) та (**13**) є стабільними.

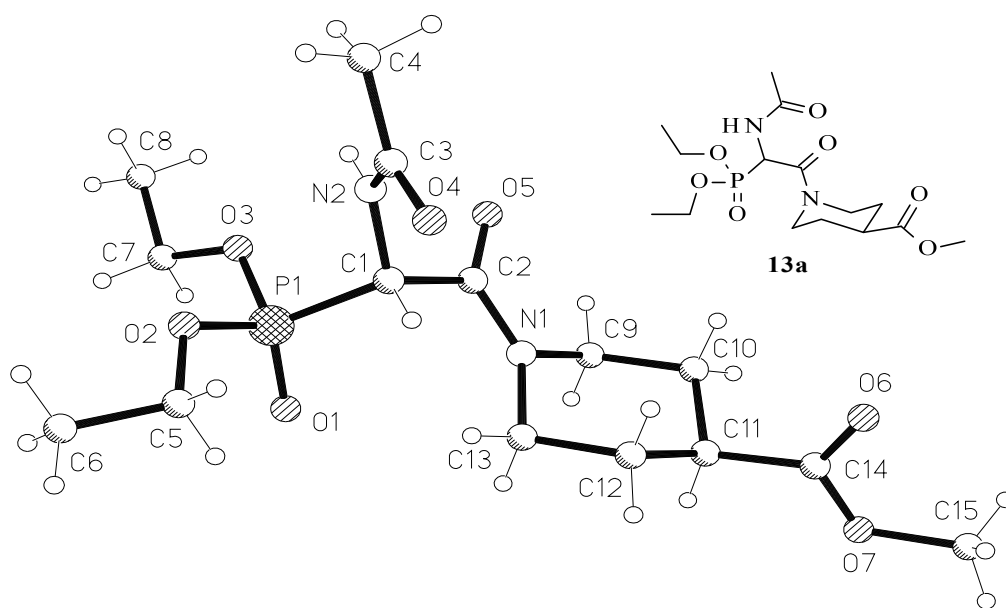
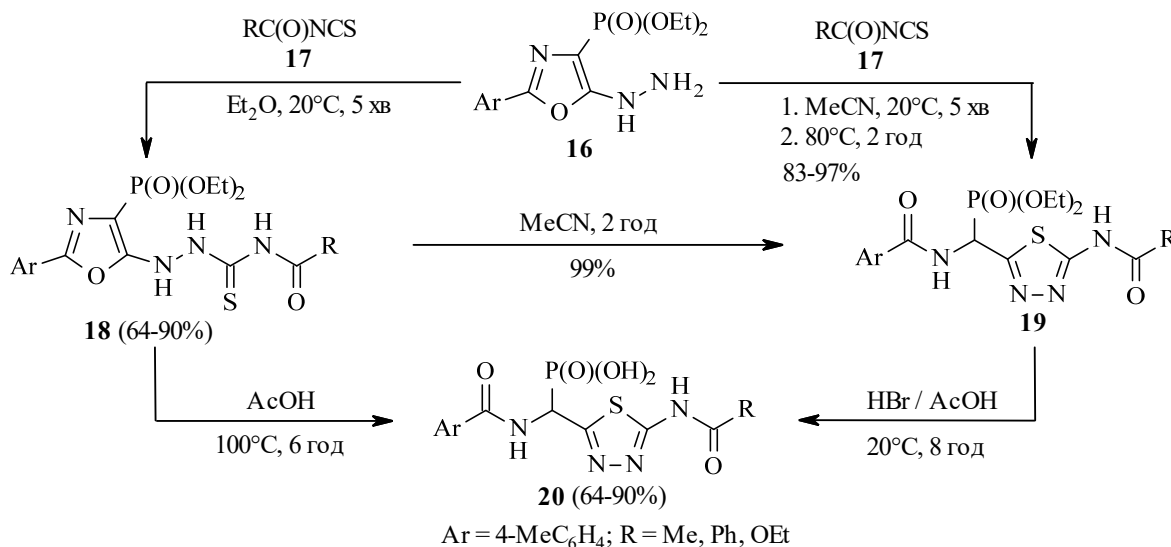


Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполуки (**13a**, R = Me) за даними РСД

Будова усіх синтезованих сполук **(9)-(15)** була доведена за допомогою ІЧ спектрів, спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  та  $^{13}\text{C}$ , а також хромато-мас-спектрів. Однак, надійне підтвердження структури отриманих речовин на прикладі однієї з них (**13a**, R=Me) було проведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 1).

**1.3 Синтез та гідроліз похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти з фрагментом тіосемікарбазиду у положенні 5 оксазольного ядра.** Подібні перетворення, що наведені вище, відбуваються при дії оцтової кислоти на інші похідні оксазол-4-ілфосфонової кислоти. Так, тіосемікарбазиди **(18)** (схема 5), які нами вперше отримані із доступних гідразинооксазолів **(16)** (Головченко А.В. *и др.* – *ЖОХ.* – 2010. – 80, №4. – С. 563) та ацилізотіоціанатів **(17)**, при дії оцтової кислоти вступають в ряд складних перетворень. При цьому відбувається не лише розщеплення оксазолу та гідроліз фосфорильної групи, але і утворення 1,3,4-тіадіазольного кільця з одержанням похідних гетерилфосфогліцину **(20)**. Тіосемікарбазиди **(18)** є нестійкими і поступово рециклізуються у похідні діетилових естерів 1,3,4-тіадіазол-2-ілметилфосфонових кислот **(19)**.

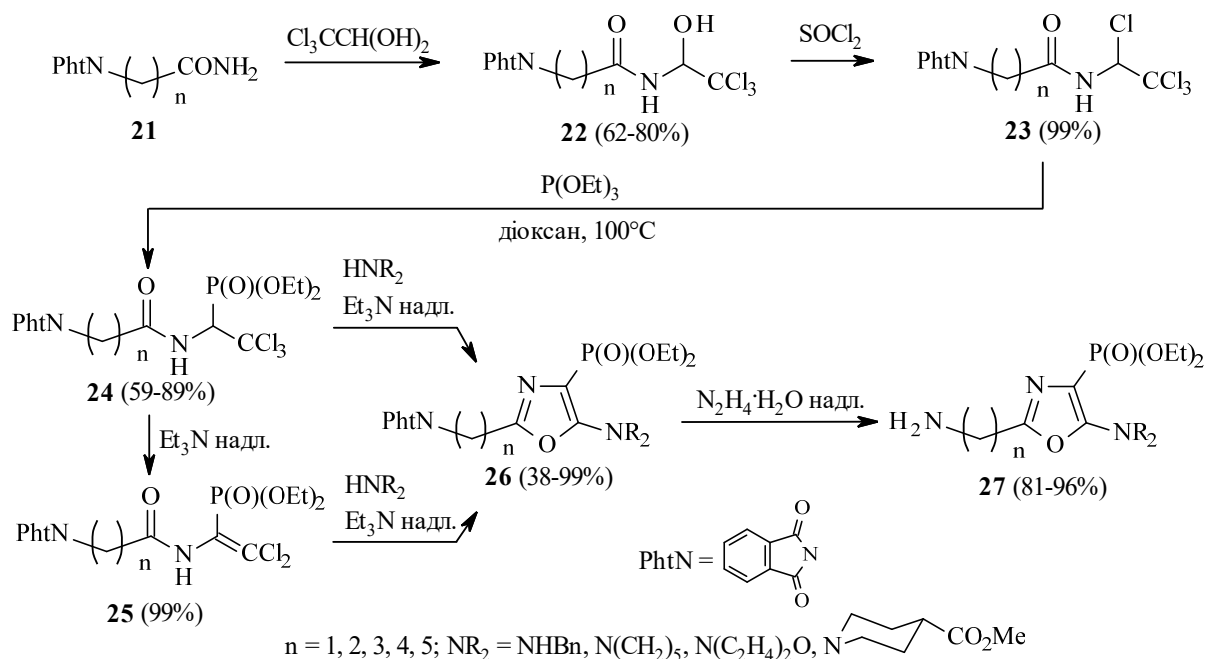
Схема 5



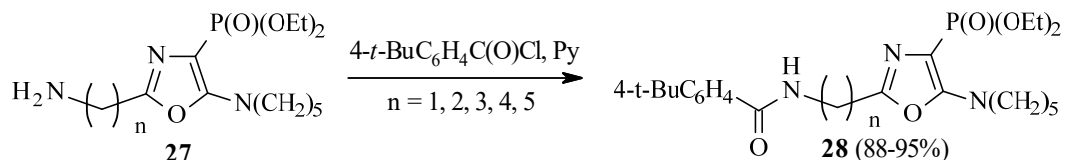
Перетворення **(18)→(19)** прискорюється нагріванням реакційної суміші у полярних розчинниках і повністю проходить за дві години кип'ятіння у ацетонітрилі. Це можна пояснити як нестабільністю 1,3-оксазольного циклу в кислому середовищі, яке створює досить кислий протон у молекулі тіосемікарбазиду, так і можливістю прототропії з утворенням нестійкої оксазолінової структури. Естери **(19)** отримані також одноколбовим синтезом з гідразинооксазолу **(16)** без виділення проміжних продуктів. Регіоселективний кислотний гідроліз діетоксифосфорильної групи сполук **(19)** до фосфонових кислот **(20)** був проведений у оцтовій кислоті, насиченій бромоводнем.

**1.4 Модифікація положення 2 похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти аміноалкільними замісниками.** Для синтезу похідних 5-аміно-2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот нами використано ланцюг перетворень **(21)**→→**(27)** (схема 6), який передбачає початкову конденсацію ряду фталімідозахищених амідів амінокислот **(21)** з хлоральгідратом. Стадії **(21)**→**(22)**→**(23)** на прикладі похідних β-аланіну та γ-аміномасляної кислоти досліджені раніше (*Chumachenko S.A. et. al. – Chem. Heterocycl. Compd. (N.Y.) – 2011. – 47. – P. 1020*), однак похідні гліцину, δ-аміновалеріанової та ε-амінокапронової кислот в конденсацію з хлоральгідратом введені нами вперше. При обробці сполук **(22)** тіонілхлоридом утворюються високореакційноздатні тетрахлороетиламиди **(23)**, які з триетилфосфітом дають невідомі раніше продукти перегрупування Арбузова **(24)**. Останні легко відщеплюють HCl при дії триетиламіну з утворенням дихлороетенільних похідних **(25)**. Нагрівання сполук **(24)** та **(25)** з бензиламіном або вторинними амінами у присутності надлишку триетиламіну дає ряд нових похідних діетилових естерів 5-аміно-2-фталімідоалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот **(26)**, гідразіноліз яких в м'яких умовах (водний тетрагідрофуран, 20-25°C) призводить до невідомих раніше фосфорильованих 2-аміноалкілоксазолів **(27)**.

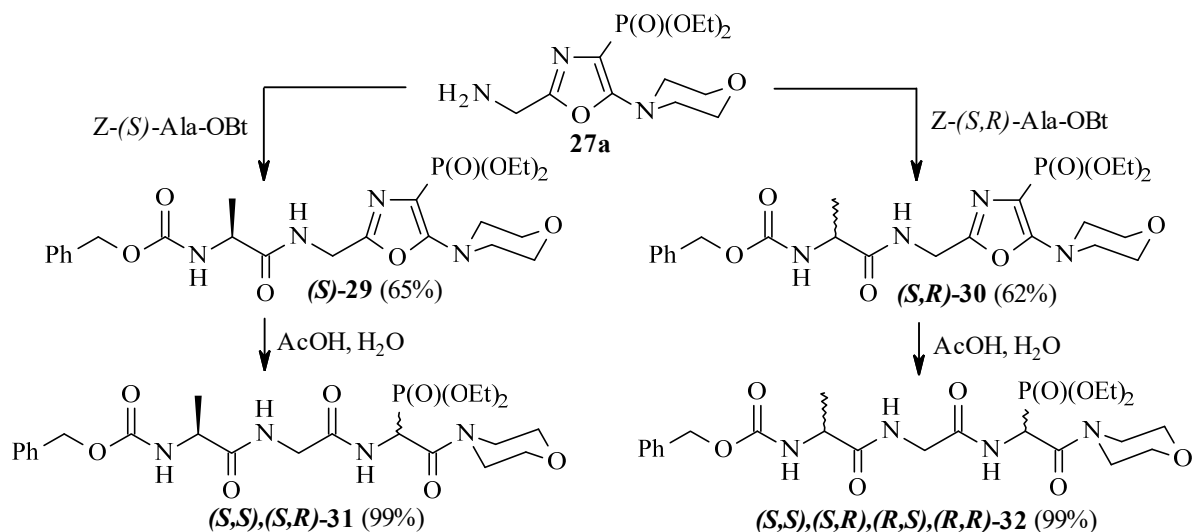
Схема 6



Первинна аміногрупа у сполуках **(27)** легко ацилюється хлорангідрідами карбонових кислот, що було продемонстровано на прикладі взаємодії оксазолів [27, n = 1-5, NR<sub>2</sub> = N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>] з 4-трет-бутилбензоїлхлоридом з утворенням амідів **(28)** (схема 7).



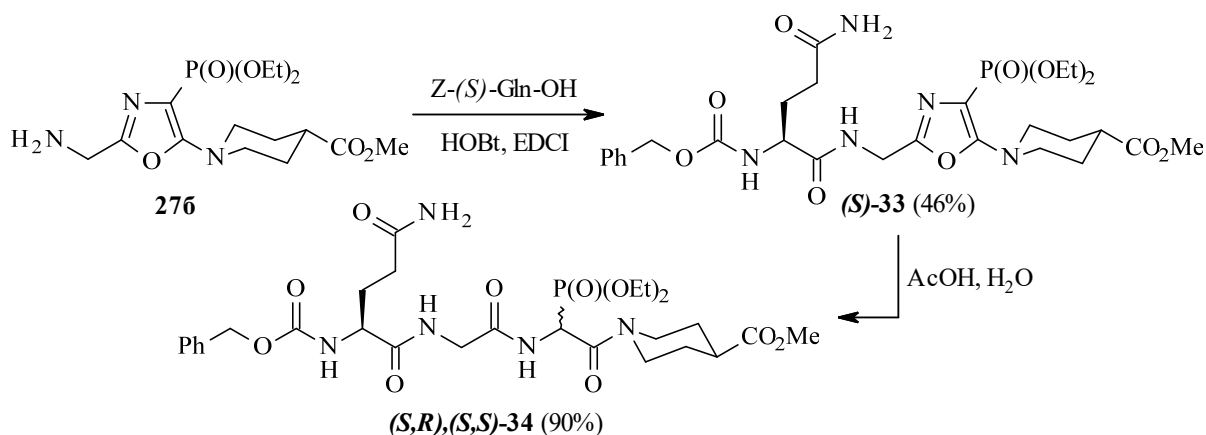
Ацилювання оксазолу [27a,  $n = 1$ ,  $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{O}$ ] в стандартних умовах пептидного синтезу [*Z*-(*S*)-Ala-OBt, 1-гідроксибензотриазол (HOBT), 1-етил-3(3-диметиламінопропіл)карбодімід (EDCI), тетрагідрофуран] також проходить з утворенням лише амідів [(*S*)-29] (схема 8). На прикладі сполуки [(*S*)-29] ми вивчили можливість рацемізації хірального центру в процесі розкриття оксазольного циклу при дії водної оцтової кислоти. Для цього нами отриманий рацемічний амід [(*R,S*)-30]. Сполуки [(*S*)-29] та [(*R,S*)-30] проаналізовано за допомогою ВЕРХ на колонці з хіральним носієм. Аналогічний аналіз проведено для продуктів гідролізу (31) та (32). Результати експерименту показали, що сполука (31) являє собою суміш двох діастереомерів у співвідношенні 1:1, а сполука (32) – суміш чотирьох діастереомерів у співвідношенні 1:1:1:1. Таким чином, нами доведено, що в умовах пептидного синтезу та розкриття оксазольного циклу рацемізація хірального центру не відбувається.



За описаною вище схемою оксазол [276,  $n = 1$ ,  $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ ] використаний нами в синтезі фосфорильованого пептидоміметика більш складної будови. Так, при взаємодії 2-амінометильного похідного оксазолу (276) із захищеним оптично активним (*S*)-глутаміном отримано амід [(*S*)-33] (схема 9), розщеплення оксазольного циклу якого призводить до утворення пептидоміметика [(*S,R*),(*S,S*)-34] олігопептидної природи, що містить у своєму складі залишки чотирьох амінокислот: глутаміну, гліцину, фосфорильованого гліцину та

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

Схема 9

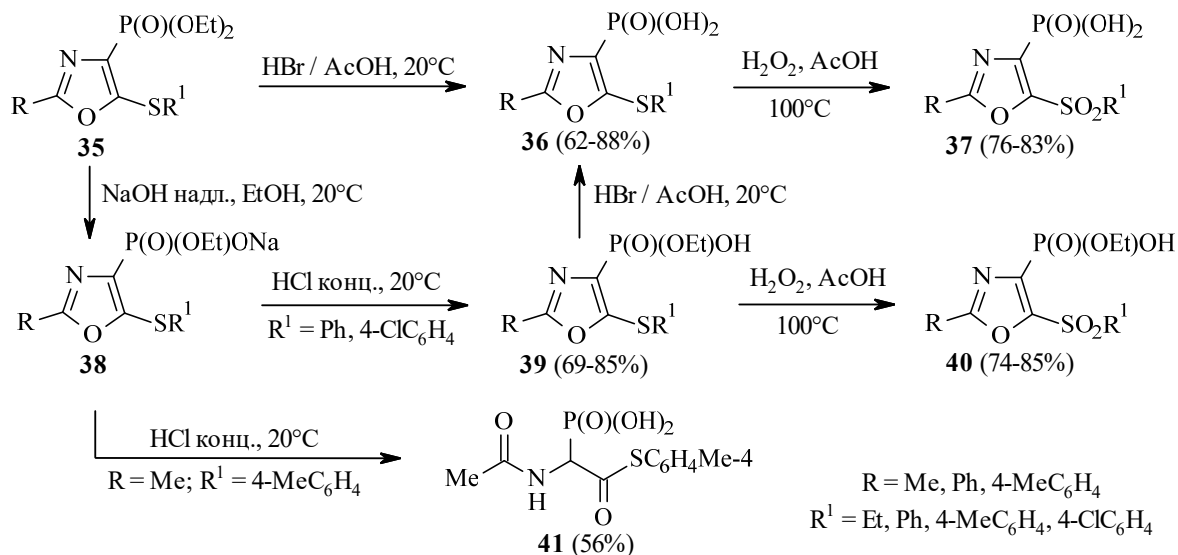


## 2. Синтез та хімічні властивості 5-S-заміщених похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти

Для порівняння властивостей похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, а саме відносної стійкості до кислотного та лужного гідролізу, нами синтезовано ряд нових 5-сульфанільних похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (**35**) за відомими методами (Пильо С.Г. и др. – *ЖОХ.* – 2002. – 72, №11. – С. 1818). Нами знайдено, що при обробці 5-алкіл-(арил)сульфанілоксазолів (**35**) надлишком гідроксиду натрію в етанолі при 20-25°C відбувається омилення лише однієї етоксигрупи з утворенням натрієвих солей фосфонової кислоти (**38**) (схема 10), які були виділені та ідентифіковані за допомогою спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{31}\text{P}$ , а також ІЧ спектрів і являють собою білі гігроскопічні кристалічні речовини. При підкисленні їх водних розчинів конц.  $\text{HCl}$  отримано монозаміщені фосфонової кислоти (**39**), подібно до 5-амінооксазолів (**11**). Виявилося, що 5-сульфанілоксазоли (**35**) та (**39**) є суттєво стабільнішими порівняно з 5-аміноаналогами. Оксазольний цикл зберігається при гідролізі сполук (**35**) та (**39**) до кислот (**36**) при дії насиченого в оцтовій кислоті бромоводню при 20-25°C. Сполуки (**36**) та (**39**) були окиснені пероксидом водню в оцтовій кислоті при 100°C до сульфонільних похідних (**37**) та (**40**) відповідно, також зі збереженням оксазольного циклу. Слід відмітити, що фосфонової дикислоти типу (**36**) з 5-амінооксазольним фрагментом отримати не вдалось через легкість розщеплення оксазольного кільця. Подібно до 5-аміноаналогів, 5-сульфанілоксазоли (**38**) також розкривають оксазольне ядро, але лише у присутності конц.  $\text{HCl}$  і при наявності донорного метильного замісника у другому положенні кільця. При цьому відбувається повний

гідроліз етоксифосфорильної групи з утворенням фосфонової кислоти (41), яка є першим представником фосфорильованого похідного тіогліцину. Подібне нефосфорильоване угруповання міститься у багатьох біологічно активних сполуках.

## Схема 10



Для однозначного доказу структури сполуки (41) проведено комплексне ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C дослідження за допомогою гомоядерних (COSY, NOESY) та гетероядерних (HMQC, HMBC) експериментів (рис. 2).

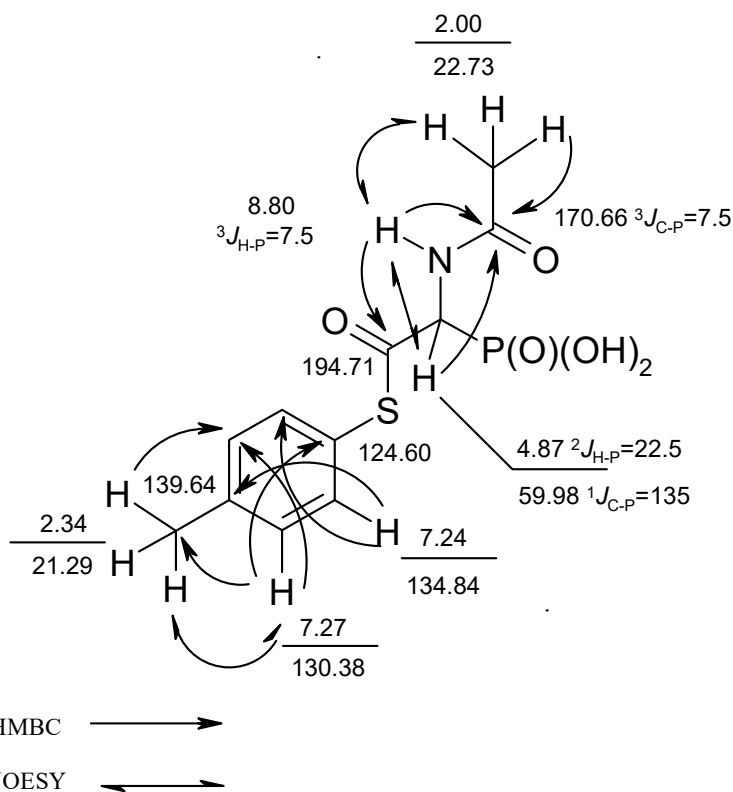


Рис. 2. Основні кореляції (показані стрілками) і віднесення сигналів з хімічним зсувом (м.ч.) у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C сполуки (41)

### 3. Вивчення біологічної активності синтезованих речовин

Деякі з отриманих нами речовин протестовано в якості інгібіторів ферментів, таких як фурин, FGFR, ASK1 та CK2. Вивчено антирадикальні, імуномодулюючі, антимікробні властивості та проведено токсикологічні дослідження.

**3.1 Ферментінгібуюча активність.** Для пошуку інгібіторів FGFR, ASK1 та CK2 ми використали фосфонові кислоти (**15**, R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), (**20**, R = Me, Ph), котрі при концентрації 33 мкмоль/л не виявили вираженого інгібуючого ефекту. Ряд N-заміщених амідів етилових естерів 1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**5**) при концентрації 667 мкмоль/л інгібують фурин в межах 44.3-64.1%.

**3.2 Антирадикальна активність.** Попередні дослідження антирадикальної активності фосфонатів (**9**) показали, що вони помітно впливають на швидкість реакції автоокиснення адреналіну.

**3.3 Імунотропна активність.** Вивчення впливу синтезованих похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти на первинну реакційність імунної системи було досліджено на моделях *in vivo*, що характеризують первинні реакції основних ланок імунітету, функціонування яких забезпечує подальший розвиток імунної реакційності організму тварин. Так, сполуки [**5a**, R = Me, X = N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>O; **5b**, R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>O, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; **5в**, R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = NHCH<sub>2</sub>Ph, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>] та [**11a**, R = Ph, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>] при внутрішньочеревному введенні нелінійним мишам-самкам із розрахунку 2·10<sup>-4</sup> моль/кг не спричинили пригнічуючого ефекту у всі терміни дослідження (через 1 та 7 діб). Навпаки, через 1 добу після введення тваринам фосфорильованих оксазолів (**5a-в**) достовірно підвищувалась вага (на 29-48%) та клітинність тимусу (28-58%) – головної лімфоїдної залози організму, а через 7 діб після введення сполук (**5в**) та (**11a**) достовірно підвищувались показники стану селезінки (маса на 28% та 24% і клітинність на 26% відповідно) та процесу антитілогенезу у сироватці крові тварин. Зареєстроване в експерименті збільшення кількості клітин селезінки корегувало із процесами диференціації цих клітин у антитілосинтезуючі ефекторні В-клітини – синтез специфічних до еритроцитів барана антитіл зріс у порівнянні із контролем майже у 8 разів. Навіть сполуки (**5a,б**), які достовірно не впливали на клітинність та масу селезінки, ефективно стимулювали антитілосинтезуючу функцію клітин селезінки.

Враховуючи позитивні результати, отримані при вивченні імунотропних властивостей похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти на первинні реакції імунної системи здорових тварин, для найбільш активних сполук (**5в**) та (**11a**) було вивчено імунокорегуючу здатність за умов короткочасного (1-2 доби) та довготривалого (7 діб) супресивного ефекту циклофосфану.

Дослідження показали, що ці сполуки виявили позитивні відновлюючі властивості, що різняться за ступенем виразності та термінами прояву.

**3.4 Бактеріостатична активність** вивчалась для ряду водорозчинних похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти та продуктів їх перетворень **9a** (R = Me), **10a** (R = Me), **10b** (R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Na-сіль), **11b** (R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2Na-сіль), **12a** (R = Me), **15** (R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), **20a** (R = OEt), **36a** (R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2Na-сіль), **37a** (R = R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2Na-сіль), **40a** (R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Na-сіль), **41**] *in vitro* диско-дифузійним методом у порівнянні зі стандартними референс-препаратами *офлоксацином* та *цефтриаксоном* за зонами затримки росту проти різних штамів грамнегативних культур бактерій. Результати показали, що активність досліджуваних сполук дещо поступалася ефективності референс-препаратів. Найактивнішими речовинами проти *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 виявились сполуки **(9a)**, **(10a,б)** та **(40a)**. Слід відмітити, що оксазоли **(9a)**, **(10a,б)** відносяться до одного структурного ряду – похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти із залишком ізоніпекотинової кислоти. Також сполука **(40a)** проявила, хоча і незначну, активність проти культури *Escherichia coli* ATCC 25922. Дослідження структурних особливостей «речовин-лідерів» можуть бути перспективними для подальшого синтезу нових аналогів з більшою активністю.

**3.5 Фунгістатична активність** вивчалась для сполук, наведених в п. 3.4, аналогічним методом у порівнянні зі стандартними референс-препаратами 3 покоління *флуконазолом* та *ністатином* за зонами затримки росту проти культури *Candida albicans* M 885 ATCC 10231. В ході досліджень виявилось, що сполуки **(10b)**, **(37a)**, **(40a)**, **(41)** при мікробному навантаженні  $1 \cdot 10^5$ - $1 \cdot 10^7$  КУО (колонієутворюючі одиниці) в 1 мл посівного матеріалу проявили фунгістатичний ефект, що у 4.3 рази перевищував активність ністатину. При цьому зареєстровано рівний ефект сполук і антибіотику із вмістом на диску  $2 \cdot 10^{-8}$  моль та  $8.6 \cdot 10^{-8}$  моль відповідно. Подібний до ністатину антигрибковий ефект речовини проявляли у кількості  $20.0 \cdot 10^{-8}$  моль на диску, тоді як стандартна кількість референс-антибіотику була у 2.3 рази меншою ( $8.6 \cdot 10^{-8}$  моль). Активність оксазолів **(10b)** та **(36a)** у кількості  $20.0 \cdot 10^{-8}$  моль на диску при концентрації КУО  $1 \cdot 10^5$ - $1 \cdot 10^7$  в 1 мл посівного матеріалу практично не відрізнялась від активності флуконазолу ( $13.8 \cdot 10^{-8}$  моль). При зростанні мікробного навантаження до  $1 \cdot 10^8$ - $1 \cdot 10^9$  КУО фунгістатичний ефект у 2 рази поступався референс-препарату. Найбільшу активність проявили похідні 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти зі значною ліпофільністю та полярними центрами.

**3.6 Дослідження токсичності.** При перевірці на гостру токсичність сполук **(5b)**, **(9a)** та **(11a)** виявлено, що при дозі 1260 мг/кг маси тіла мишей при внутрішньочеревному введенні не було зафіксовано загибелі тварин, тому вони відносяться до не токсичних речовин.



При цьому зберігалася рефлекторна активність тварин протягом всього терміну дослідження. Були відсутні як запалення слизових оболонок, так і коливання маси тіла, зміни внутрішніх органів мишей у порівнянні з контрольною групою тварин.

Ряд синтезованих сполук було протестовано на токсичність на моделі *Paramecium caudatum* у концентраціях  $1 \cdot 10^{-2}$ - $1 \cdot 10^{-8}$  моль/л. За критерій токсичності брали кількість парамецій (%), які вижили впродовж експозиційного часу контакту з відповідною сполукою. У наших експериментах цей показник знаходився в межах 85-100%, тобто перевірені речовини не є токсичними.

## ВИСНОВКИ

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

1. Показано, що взаємодія N-1,2,2,2-тетрахлороетиламідів з O,O-діетиламідфосфітами проходить за схемою перегрупування Арбузова з утворенням амідів етилових естерів 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот, які були використані для отримання амідів етилових естерів 5-аміно-2-алкіл(арил)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот.
2. Знайдено, що діалкілові естери 1-ациламіно-2,2-дихлороетилфосфонових кислот взаємодіють з естерами аміноалкілкарбонових кислот з утворенням нових похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот. Останні при регіоселективному кислотному розщепленні оксазольного кільця дають ациклічні похідні фосфорильованого гліцину.
3. На основі фталімідозахищених амідів аміноалкілкарбонових кислот розроблено зручні методи синтезу діетилових естерів 5-аміно-2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот. Показано можливість їх використання у пептидному синтезі та доведено відсутність рацемізації введеного оптично активного амінокислотного залишку при отриманні фосфонопептидоміметиків.
4. Синтезовано нові похідні 5-сульфаніл- та 5-сульфоніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот. Встановлено, що вони проявляють аналогічні властивості до похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот в умовах лужного гідролізу, але є більш стійкішими в умовах кислотного гідролізу.
5. Показано, що похідні 5-гідразино-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти регіоселективно взаємодіють з ацилізотіоціанатами і дають заміщені тіосемікарбази, котрі рециклізуються в нові заміщені 1,3,4-тіадіазоли з фрагментом фосфоногліцину.

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

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Метелиця Л.О. Дослідження імунокорегуючих властивостей 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу за умов коротко- та довготривалого супресивного ефекту циклофосфану / Л.О. Метелиця, І.М. Коперник, К.М. Кондратюк, О.В. Головченко, С.В. Попільніченко, В.В. Прокопенко, В.Є. Попов, В.С. Броварець // Ukr. Bioorg. Acta. – 2010. – №2. – С. 47-51.
2. Кондратюк К.М. Синтез новых 4-фосфорилированных производных 5-амино-1,3-оксазола / К.М. Кондратюк, А.В. Головченко, Т.В. Осадчук, В.С. Броварець // Журн. общ. хим. – 2011. – Т.81, №7. – С. 1121-1128.
3. Коперник І.М. Дослідження *in vitro* антимікробної активності нових похідних оксазолу та продуктів його перетворень / І.М. Коперник, В.М. Благодатний, О.В. Петренко, Л.Є. Калашнікова, В.В. Прокопенко, К.М. Кондратюк, О.І. Лукашук, О.В. Головченко, С.А. Чумаченко, О.В. Шабликін, Л.О. Метелиця, В.С. Броварець // Ukr. Bioorg. Acta. – 2011. – №2. – С. 57-68.
4. Кондратюк К.М. Взаимодействие диэтиловых эфиров 1-ациламино-2,2-дихлорэтиленфосфоновых кислот с эфирами аминокислот / К.М. Кондратюк, Е.И. Лукашук, А.В. Головченко, Э.Б. Русанов, В.С. Броварець // Журн. общ. хим. – 2012. – Т.82, №4. – С. 556-565.
5. Метелиця Л.О. Вплив 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу на первинні реакції імунної системи здорових тварин / Л.О. Метелиця, К.М. Кондратюк, О.В. Головченко, С.В. Попільніченко, В.В. Прокопенко, В.С. Броварець // Журн. орган. та фарм. хім. – 2012. – Т.10, №2(38). – С. 64-69.
6. Кондратюк К.М. Взаимодействие диэтилового эфира 5-гидразино-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-илфосфоновой кислоты с ацилизотиоцианатами / К.М. Кондратюк, Е.И. Лукашук, А.В. Головченко, В.С. Броварець // Журн. общ. хим. – 2012. – Т.82, №11. – С. 1189-1195.
7. Кондратюк К.М. Синтез и некоторые свойства 4-фосфорилированных производных 5-меркапто-1,3-оксазолов / К.М. Кондратюк, Е.И. Лукашук, А.В. Головченко, А.Н. Василенко, В.С. Броварець // Журн. общ. хим. – 2013. – Т.83, №1. – С. 51-59.
8. Kondratyuk K.M. Synthesis of 5-amino-2-aminoalkyl-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in the preparation of phosphorylated peptidomimetics /

- K.M. Kondratyuk, O.I. Lukashuk, A.V. Golovchenko, I.V. Komarov, V.S. Brovarets, V.P. Kukhar // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol.69, №30. – P. 6251-6261.
9. Кондратюк К.М. Синтез нових 4-фосфорильованих похідних 5-аміно-1,3-оксазолів / К.М. Кондратюк, О.В. Головченко, В.С. Броварець // IV Українська конференція «Домбровські хімічні читання 2010». – Львів. – 2010. – С. 82.
  10. Кондратюк К.М. Синтез новых производных 4-фосфорилированных 5-меркапто-1,3-оксазолов / К.М. Кондратюк, А.В. Головченко, В.С. Броварець // *International Symposium “Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC – Crimea 2010)”*. – Miskhor. – 2010. – С-103.
  11. Кондратюк К.М. Синтез N-(4-діетоксифосфорил-2-R-1,3-оксазол-5-іл)заміщених амінокислот / К.М. Кондратюк, О.В. Головченко, О.П. Мітюхін, В.С. Броварець // XXII Українська конференція з органічної хімії. – Ужгород. – 2010. – С. 199.
  12. Кондратюк К.М. Дослідження імунотропних властивостей 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу / К.М. Кондратюк, О.І. Лукашук, Л.О. Метелиця, О.В. Головченко, С.В. Попільніченко, В.М. Прокопенко, О.П. Мітюхін, В.С. Броварець // Науково-практична конференція «Биологические активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». – Новий Світ. – 2011. – С. 525.
  13. Кондратюк К.М. Синтез та властивості нових 4-фосфорильованих похідних 5-аміно(меркапто)-1,3-оксазолу / К.М. Кондратюк, О.В. Головченко, В.С. Броварець // 13 Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». – КНУ ім. Тараса Шевченка. – Київ. – 2012. – С. 57.
  14. Лукашук О.І. Новий підхід до синтезу фосфорильованих петидоміметиків / О.І. Лукашук, К.М. Кондратюк, О.І. Головченко, О.В. Головченко, В.С.Броварець // III Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». – Запорізький національний університет. – Запоріжжя. – 2012. – С. 324-325.
  15. Kondratyuk K.M. Synthesis and Properties of New Functional Derivatives of 1,3-Oxazol-4-phosphonic Acid / К.М. Kondratyuk, O.V. Golovchenko, V.S. Brovarets // *The 6<sup>th</sup> International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2012*. – Kharkiv. – Ukraine. – 2012. – O-22.
  16. Кондратюк К.М. Пошук нових біологічно активних сполук на основі похідних оксазол-4-фосфонові кислоти та продуктів її перетворень / К.М. Кондратюк, О.І. Лукашук, О.В. Головченко, В.С. Броварець // V Всеукраїнська наукова конференція «Домбровські хімічні читання - 2012». – Ніжин. – 2012. – С. 68-69.

## АНОТАЦІЯ

**Кондратюк К.М. Синтез та властивості нових функціоналізованих похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія. – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної Академії Наук України, Київ, 2013.

Дисертація присвячена розробці зручних методів синтезу нових похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, які містять у положенні 2 і 5 оксазольного ядра фармакофорні азото- та сірковмісні замісники. Вивчено реакційну здатність отриманих сполук, досліджено можливості їх подальшої модифікації. Вихідними речовинами для одержання більшості сполук є доступні діетилові естери 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот або діетилові естери 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот та в меншій мірі амід етилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілфосфонових кислот. Показано, що вони є зручними реагентами для отримання нових поліфункціональних похідних 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, 1,3,4-тіадіазол-2-ілметилфосфонової кислоти, а також фосфонопептидоміметиків (в тому числі оптично активних) з фрагментом фосфорильованого гліцину. В роботі зроблено порівняльну характеристику хімічних властивостей 4-фосфорильованих 5-аміно-, 5-сульфаніл- та 5-сульфоніл-1,3-оксазолів в умовах кислотного та лужного гідролізу.

Первинні біологічні дослідження дали можливість знайти серед синтезованих сполук речовини з імунотропною, антирадикальною, антимікробною активностями, що стимулює інтерес до більш глибокого вивчення таких сполук.

*Ключові слова:* похідні 1,3-оксазол-4-фосфонової кислоти, 1,3-оксазол, 1,3,4-тіадіазол, фосфорильований гліцин, пептидоміметики, інгібітори ферментів, імунотропна, антирадикальна, бактеріостатична та фунгістатична активності.

## АННОТАЦИЯ

**Кондратюк К.М. Синтез и свойства новых функционализированных производных 1,3-оксазол-4-илфосфоновой кислоты.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия. Институт биорганической химии и нефтехимии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2013.

Диссертация посвящена разработке удобных методов синтеза новых производных 1,3-оксазол-4-илфосфоновой кислоты, которые содержат в положении 2 и 5 оксазольного цикла фармакофорные азот- и серосодержащие заместители. Также в работе изучено реакционную способность полученных соединений, исследованы возможности их последующих модификаций и осуществлен поиск среди них биорегуляторов разного действия. Исходными веществами для получения большинства соединений являются диэтиловые эфиры 1-ациламино-2,2,2-трихлорэтилфосфоновых кислот или диэтиловые эфиры 1-ациламино-2,2-дихлорэтилфосфоновых кислот и в меньшей степени амиды этиловых эфиров 1-ациламино-2,2-дихлорэтилфосфоновых кислот. При выполнении этой работы были решены следующие задачи:

- исследовано взаимодействие N-1,2,2,2-тетрахлорэтиламидов с O,O-диэтиламидофосфитами, на основе полученных продуктов разработаны методы синтеза новых 5-амино-1,3-оксазолов;
- изучено взаимодействие диэтиловых эфиров 1-ациламино-2,2-дихлорэтилфосфоновых кислот с эфирами аминокислот, проведена модификация полученных продуктов в условиях кислотного и щелочного гидролиза;
- исследовано взаимодействие диэтилового эфира 5-гидразино-1,3-оксазол-4-илфосфоновой кислоты с ацилизотиоцианатами, изучены условия стабильности полученных тиосемикарбазидов, проведена их рециклизация, которая дала новые производные 1,3,4-тиадиазол-2-илметилфосфоновой кислоты;
- разработаны методы синтеза 4-фосфорилированных 2-аминоалкилоксазолов, показана возможность их использования в условиях пептидного синтеза, которая привела после региоселективного раскрытия оксазольного ядра к оптически активным фосфонопептидомиметикам, доказано отсутствие рацемизации введенного оптически активного аминокислотного остатка;
- получены новые производные 5-сульфанил- и 5-сульфонил-1,3-оксазол-4-илфосфоновой кислоты, проведена сравнительная характеристика химических свойств 4-фосфорилированных 5-амино-, 5-сульфанил- и 5-сульфонил-1,3-оксазолов в условиях кислотного и щелочного гидролиза;
- получено экспериментальное подтверждение биорегуляторных свойств синтезированных веществ, проанализирована зависимость «структура-действие».

*Ключевые слова:* производные 1,3-оксазол-4-илфосфоновой кислоты, 1,3-оксазол, 1,3,4-тиадиазол, фосфорилированный глицин, фосфонопептидомиметики, ингибиторы ферментов, иммунотропная, антирадикальная, бактериостатическая и фунгистатическая активности.

## ANNOTATION

**Kondratyuk K.M. *Synthesis and Properties of New Functionalized Derivatives of 1,3-Oxazol-4-ylphosphonic Acid.*** – A manuscript.

Dissertation for the Candidate of Chemical Science degree in speciality 02.00.10 – Bioorganic Chemistry. – Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 2013.

The thesis is devoted to development of convenient methods for synthesis of new derivatives of 1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid bearing pharmacophoric groups nitrogen and sulfur containing substituents at positions 2 and 5 of the oxazole ring. The reactivity of these compounds was studied with the aim of their further modification. As starting materials, available diethyl esters of 1-acylamino-2,2,2-trichloroethylphosphonic and 1-acylamino-2,2-dichloroethenylphosphonic acids as well as amides of ethyl 1-acylamino-2,2-dichloro-ethenylphosphonates were used. It was shown, that they are useful reagents for obtaining many new polyfunctional derivatives of 1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid, 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethylphosphonic acid, and phosphono peptidomimetics (including those are optically active) with a fragment of phosphorylated glycine. The comparative characteristic of the chemical properties of 4-phosphorylated 5-amino-, 5-sulfanyl- and 5-sulfonyl-1,3-oxazoles under basic and acid hydrolysis were discussed.

The result of biological studies indicate that some of the synthesized compounds show immunotropic, antiradical, and antimicrobial activity that stimulate interest in further study of these compounds.

*Keywords:* derivatives of 1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid, 1,3-oxazole, 1,3,4-thiadiazole, phosphorylated glycine, peptidomimetics, enzyme inhibitors, immunotropic, antiradical, bacteriostatic and fungistatic activity.