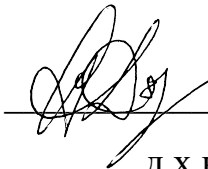


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

УДК 541.35

 До захисту допускаю
Завідувач кафедри
д.х.н., проф. А. О. Дорошенко
«__» _____ 2024 р.

**СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 2,3-ДИГІДРОПІРАЗОЛО[5,1-В]ОКСА-
ЗОЛІВ**

Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету
ПЛАХОТІ НАТАЛІЇ
ОЛЕКСАНДРІВНИ



Науковий керівник
д.х.н., професор

Колос Н.М.



ХАРКІВ 2024

РЕФЕРАТ

Об'єм роботи складає 44 сторінок. Робота має 2 розділи, 20 додатків, 15 літературних джерел.

Дана робота присвячена синтезу 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолів шляхом циклізації 3-заміщених похідних піразолін-5-ону (5-гідроксипіразолу), отриманих з β -дикарбонільних сполук, пропаргілових естерів та гідразину.

Методи дослідження включають літературний огляд стосовно синтезу похідних 5-гідроксипіразолу, детальне дослідження шляхів їх циклізації в 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазоли з метою оптимізації умов реакції та розширення хімічної різноманітності цього класу сполук. Адже ефективні методи їх синтезу та функціоналізації залишаються недостатньо вивченими

Включення двох або більше гетероциклічних фрагментів в одну молекулу часто посилює фармакологічні властивості за рахунок синергічного поєднання властивостей окремих компонентів. Тому поєднання піразольного та оксазольного фрагментів в одному каркасі дає чудову можливість дослідити нові сполуки з потенційно підвищеною біологічною активністю та сприяють глибшому розумінню хімії піразолооксазолів, пропонують нові похідні для потенційного застосування у фармацевтиці та інших перспективних галузях.

Вирішуючи синтетичні проблеми та розширюючи сферу функціоналізації, ця робота має на меті створити основу для майбутнього розвитку та застосування похідних дигідропіразоло[5,1-b]оксазолу. Актуальність цього дослідження полягає в його потенційному впливі як на академічну, так і на промислову сфери, зокрема у відкритті нових біологічно активних агентів.

Ключові слова: 2,3-ДИГІДРОПІРАЗОЛО[5,1-b]ОКСАЗОЛИ, ПІРАЗОЛІН-5-ОНИ, ЦИКЛІЗАЦІЯ ДИБРОМЕТАНОМ, ГЕТЕРОЦИКЛИ, ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ

ABSTRACT

The volume of the work is 44 pages. The work has 2 chapters, 20 appendices, 15 references.

In organic chemistry, the largest families of organic compounds are heterocyclic compounds. In our everyday life, heterocyclic compounds are very important. They have a wide range of applications in medicinal chemistry, agrochemistry, materials science and catalysis. Such compounds are used as corrosion inhibitors, disinfectants, copolymers, antioxidants, and dyes. Currently, a literature review shows that most new drugs contain heterocyclic fragments.

Among the heterocyclic compounds, nitrogen- and oxygen-containing heterocycles, such as oxazole derivatives, are of great interest due to their structural diversity and biologically active properties. The pyrazolone derivatives, zoc-rem, exhibit a variety of pharmacological activities, including anti-inflammatory, antibacterial, antifungal and herbicidal properties.

The inclusion of two or more heterocyclic fragments in a single molecule often enhances pharmacological properties by synergistically combining the properties of individual components. In this context, the combination of pyrazole and oxazole fragments in one scaffold provides an excellent opportunity to explore new compounds with potentially enhanced biological activity. Despite their potential, efficient and widely applicable methods for the synthesis and functionalisation of these compounds remain poorly understood.

The present work is devoted to the synthesis of 2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazoles by cyclisation of 3-substituted pyrazolin-5-one derivatives obtained from β -dicarbonyl compounds, propargyl esters and hydrazine. In addition, a detailed study of their cyclization pathways was carried out to optimize the reaction conditions and expand the chemical diversity of this framework. These results contribute to a deeper understanding of the chemistry of pyrazolooxazoles and offer new leads for potential use in pharmaceuticals and other promising fields.

By solving synthetic problems and expanding the scope of functionalisation, this work aims to provide a basis for the future development and application of dihydropyrazolo[5,1-b]oxazole derivatives. The relevance of this study lies in its potential impact on both academic and industrial fields, in particular in the discovery of new biologically active agents.

Keywords: 2,3-DIHYDROPYRAZOLO[5,1-B]OXAZOLES, PYRAZO-LIN-5-ONES, DIBROMOMETHANE CYCLISATION, HETEROCYCLES, FUNCTIONALISATION

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....	6
ВСТУП	7
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	10
1.1 Значення гетероциклічних сполук у сучасній хімії.....	10
1.2 Основні методи отримання піразольного ядра	11
1.2.1 Циклоконденсація гідразину та його похідних з 1,3-дифункціональних системами.....	11
1.3 Обмеженість досліджень синтезу піразолооксазолів.....	12
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	15
2.1 Синтез 3-заміщених похідних піразолін-5-ону.....	17
2.1.1 Синтез 5-гідроксипіразолу	17
2.1.2 Синтез 3-метил-піразолін-5-ону	18
2.1.3 Синтез метил 5-гідрокси-піразол-3-карбоксилату	19
2.1.4 Синтез етил 5-гідрокси-піразол-3-карбоксилату	19
2.2 Циклізація в 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазоли.....	20
2.2 Йодування 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолів.....	22
2.3 Отримання борних естерів 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолів.....	23
2.4 Одержання (2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазол-6-іл)метилолу	25
2.5 Одержання 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазол-6-карбальдегід	26
2.6 Одержання (2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазол-6-іл)метанаміну за Міцунобу.....	27
2.7 Одержання 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазол-6-аміну за Курціусом	29
ВИСНОВКИ РОБОТИ	32
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	33
ДОДАТКИ.....	35

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

ДМФ	диметилформамід
MeOH	Метанол
EtOH	Етанол
PG	Захисна група
DMAD	Диметилацетилендикарбоксилат
EAA	Етилацетоацетат
MTBE	Метил-трет-бутиловий ефір
ACN	Ацетонітрил
NIS	Йодосукцинімід
n-BuLi	н-бутиллітій
THF	Тетрагідрофуран
DEAD	Діетилазодикарбоксилат
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
DPPA	Дифенілфосфорилазид
RT	Кімнатна температура

ВСТУП

Гетероциклічні сполуки - найпоширеніша група органічних сполук. Вони входять до складу багатьох речовин природного походження, таких як нуклеїнові кислоти, хлорофіл, алкалоїди, пеніциліни, багато вітамінів. Гетероциклічні сполуки відіграють важливу роль у процесах метаболізму, мають високу біологічну активність. Значна частина сучасних лікарських речовин містить у своїй структурі гетероцикли [1].

Останніми роками нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки перебувають у центрі уваги як хіміків, так і біохіміків завдяки їх широкому спектру біологічних та фармацевтичних властивостей [2]. Серед них особливо виділяються похідні піразолу завдяки своїми різноманітними фармакологічними властивостями. Доведено, що вони мають антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову, протиракову, протизапальну, антидепресивну, жарознижувальну та протисудомну активність [3].

Гетероциклічні сполуки широко використовуються з терапевтичною метою, в наукових дослідженнях та промисловості. Гетероцикли, що містять атоми нітрогену та кисню, є важливими класами сполук в медичній хімії. Інтерес до біології та хімії таких молекул спостерігається у дослідників протягом останніх десятиліть, а похідні оксазолу набули популярності в останні кілька років з огляду на їх зростаючу актуальність в галузі медичної хімії [4].

Похідні оксазолу відомі своїми протигрибковими, протизапальними, протимікробними та протираковими ефектами. Включення двох або більше гетероциклічних фрагментів в одну молекулу часто посилює фармакологічний профіль за рахунок синергічного поєднання властивостей окремих компонентів [5-7].

У цьому контексті поєднання піразольних та оксазольних фрагментів в одному каркасі дає чудову можливість дослідити нові сполуки з потенційно підвищеною біологічною активністю. У той час як синтез, властивості та терапевтичний потенціал піразолооксазинів інтенсивно вивчаються [8], піразолооксазолам приділяється менше уваги. Ця прогалина в літературі є помітною, оскільки як

піразольне, так і оксазольне ядра незалежно один від одного демонструють значну фармацевтичну цінність.

Незважаючи на значну фармакологічну важливість вказаних гетероциклічних фрагментів, синтез, реакційна здатність та функціоналізація піразоло[5,1-b]оксазолів залишаються недостатньо вивченими. Нещодавні дослідження, що висвітлюють терапевтичний потенціал піразолооксазинів, дозволяють припустити, що подібний інтерес до піразолооксазолів може дати не менш багатообіцяючі результати. Натхненні зростаючим обсягом робіт з піразолооксазинів та їх різноманітним застосуванням, ми припускаємо, що піразолооксазоли можуть також слугувати цінними каркасами для розробки нових біологічно активних сполук.

Похідні 3-заміщених піразолін-5-ону (5-гідроксипіразолу) - важливі проміжні продукти в синтезі піразоло[5,1-b]оксазолів, самі по собі є класом біологічно активних сполук. Ці похідні відомі своєю протизапальною, фунгіцидною та бактерицидною активністю і широко використовуються як ключові вихідні матеріали для синтезу арилазопіразолонових основ. Їх таутомерна природа, зокрема кето-енольна або лактам-лактамна рівновага, додатково впливає на їх реакційну здатність та потенційні шляхи функціоналізації, що робить їх цікавими мішенями для хіміків-синтетиків.

Ця робота має на меті заповнити існуючу прогалину в літературі шляхом розробки ефективних методів синтезу 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолів та вивчення їх функціоналізації для створення різноманітної бібліотеки похідних цього класу сполук. Використовуючи біологічний потенціал, притаманний піразолу та оксазолу, це дослідження робить внесок у поглиблення розуміння хімії піразоло[5,1-b]оксазолів та їх потенційного застосування у фармацевтиці та інших галузях.

Методології, описані в даній роботі, пропонують прості, відтворювані та масштабовані шляхи доступу до 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолів та їх похід-

них. Ретельна оптимізація умов реакції продемонструвала можливість підвищувати виходи продуктів реакції. Крім того, стратегії функціоналізації забезпечують платформу для дослідження різноманітних похідних з потенційними застосуваннями у створенні ліків та новітніх матеріалів.

Результати цієї роботи свідчать про те, що 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазоли є перспективними об'єктами для подальших досліджень. Майбутня робота може включати випробування біологічної активності для оцінки фармакологічного потенціалу, вивчення електронних та структурних властивостей цих сполук для застосування в матеріалознавстві.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Значення гетероциклічних сполук у сучасній хімії

Гетероциклічні сполуки, що характеризуються циклічними органічними структурами, які містять принаймні один гетероатом (зазвичай нітроген, оксиген або сульфур), є одним з найважливіших класів органічних молекул. У той час як карбоциклічні сполуки складаються виключно з атомів карбону в кільцевих структурах, включення гетероатомів в цикли надає їм унікальних електронних і структурних властивостей, які значно підвищують їх практичне значення. Гетероциклічні каркаси є невід'ємною частиною багатьох біологічних молекул, включаючи ДНК, РНК, хлорофіл, гемоглобін і вітаміни, що підкреслює їхню важливу роль у життєвих процесах. Крім того, різні гетероциклічні похідні демонструють терапевтичний потенціал; наприклад, похідні тріазину використовуються як антимікробні засоби, гербіциди, уроантисептики та протизапальні сполуки, тоді як похідні бензімідазолу проявляють антибактеріальну, протигрибкову, противірусну та антигельмінтну активності [9].

Медицина хімія виникла як ключова міждисциплінарна галузь, що об'єднує хімію і медицину для вирішення проблем і боротьби з поширеними захворюваннями. Її витоки сягають виділення та очищення біологічно активних сполук з природних джерел, таких як рослинна та тваринна сировина, а також продукти мікробної ферментації. Ця галузь інтегрує принципи органічної хімії, біології і навіть фізики для розробки інноваційних рішень для медичних проблем. В медичній хімії гетероциклічні сполуки займають важливе місце завдяки їх поширеності в біологічно активних молекулах та широкому застосуванню в терапевтичних розробках. Зокрема, вивчення похідних піразолооксазолу набуло популярності завдяки їх фармакологічному потенціалу як протигрибкових, антибактеріальних

та протизапальних засобів, що робить їх життєво важливим напрямком досліджень у сучасній медичній хімії. [10]

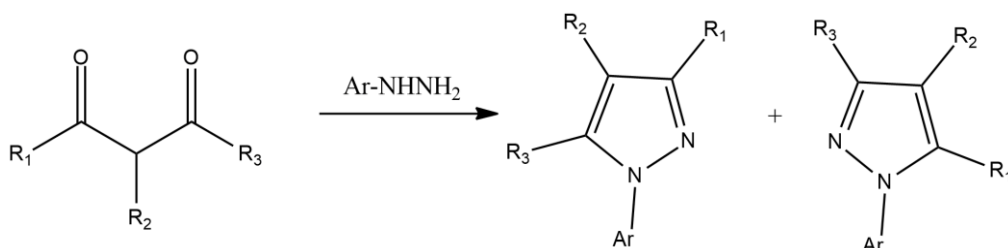
1.2 Основні методи отримання піразольного ядра

Піразоли, різноманітно заміщені ароматичними та гетероароматичними групами, мають численні біологічні активності, що робить їх особливо цікавими. Різні шляхи доступу до ядра піразолу зазнали численних модифікацій з часу перших синтезів, описаних Кнорром. У цьому розділі ми розглянемо методи, які зазвичай використовують для доступу до заміщених піразолів, а саме синтезу піразолін-5-ону.

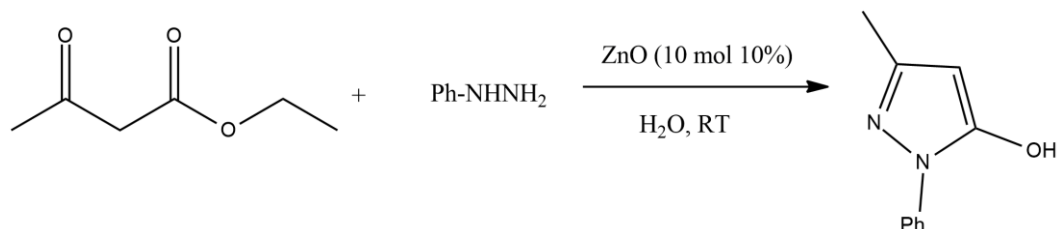
1.2.1 Циклоконденсація гідразину та його похідних з 1,3-дифункціональними системами

Провідним методом отримання заміщених піразолів є реакція циклоконденсації між відповідним гідразином, що діє як бідентатний нуклеофіл та карбоною одиницею, наприклад, 1,3-дикарбонільними сполуками, їх похідними або α,β -ненасиченими кетонами.

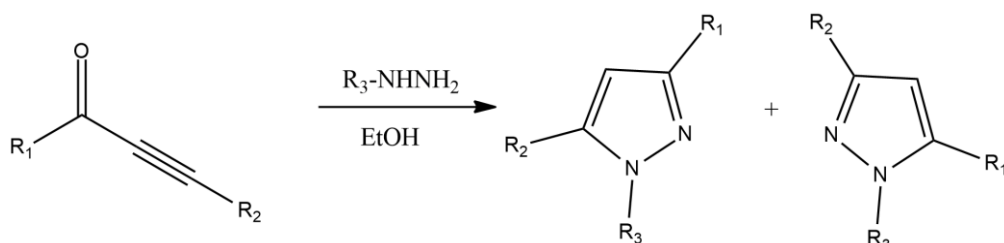
Циклоконденсація 1,3-дикарбонільних сполук з похідними гідразину є простим і швидким підходом до отримання полізаміщених піразолів. Перший синтез заміщених піразолів був здійснений у 1883 р. Кнорром та ін. [11], в якому реагували β -дикетони з похідними гідразину з утворенням двох регіоізомерів.



Гіріш та ін. [12] описали ефективний зелений протокол синтезу похідних 1,3,5-заміщених піразолів шляхом конденсації фенілгідразину з етилацетоацетатом, каталізований нано-цинк оксидом. Основною перевагою цього методу є відмінний вихід (95%), короткий час реакції та легкість у виконанні роботи.



Реакція циклоконденсації похідних гідразину з ацетиленовими кетонами з утворенням піразолів відома вже понад 100 років. Однак в результаті реакції знову утворюється суміш двох регіоізомерів. [13]



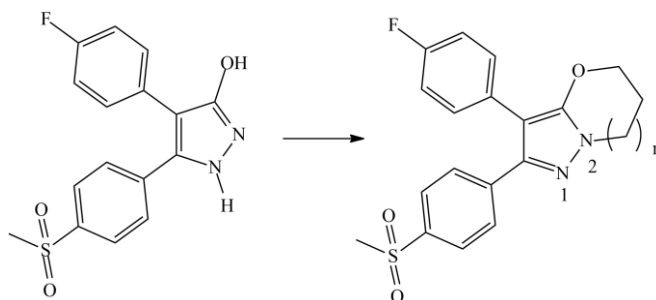
1.3 Обмеженість досліджень синтезу піразолооксазолів

Піразоло[5,1-*b*]оксазоли є відносно недослідженим класом гетероциклів, проте їх унікальна структура - об'єднана система піразолу та оксазолу - відкриває інтригуючі можливості для синтезу та застосування. Ці сполуки поєднують електронну стабільність піразолів з реакційною здатністю оксазолів, що уможливорює цілий ряд функціоналізацій.

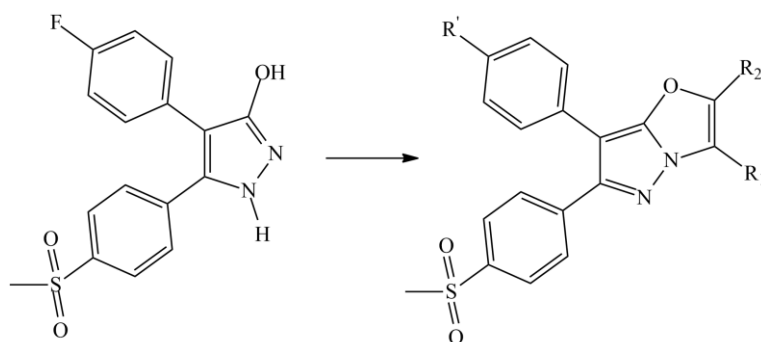
Наразі кількість досліджень та статей, що описують синтез похідних піразолооксазолів та 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолів, залишається обмеженою. Однак така нестача інформації може вказувати на перспективний напрямок майбутніх досліджень. Ці сполуки можуть проявляти корисні властивості, які ще належить вивчити.

Гетероцикли, зокрема піразоли та оксазоли, є невід'ємною частиною розробки ліків через їх поширеність у біологічно активних молекулах. Піразоло[5,1-b]оксазоли, завдяки своїй системі злитого кільця, пропонують посилені зв'язуючі взаємодії в біологічних системах, що робить їх перспективними кандидатами для терапевтичного застосування.

Одним з помітних внесків у цю область є робота Міни В. Патель [14] та співавторів, які успішно синтезували серію сполук на основі 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)-1H-піразол-3-ону. Їхній підхід включав алкілювання дибромоалкільними реагентами, де О-алкілований продукт піддавався внутрішньомолекулярній циклізації. Алкілювання селективно відбувалося по азоту в положенні 2, а не по азоту в положенні 1, що сприяло бажаним перетворенням.



В іншому прикладі використання R-галокетонів як алкілюючих агентів призвело до внутрішньомолекулярної циклізації О-алкілованих кетосполук у кислих умовах (схема 6). О-алкіловані похідні були синтезовані взаємодією 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)-1H-піразол-3-ону з R-галогенокетонами. Подальша циклізація цих інтермедіатів у присутності моногідрату п-толуолсульфонової кислоти в толуолі та оцтовій кислоті дала похідні піразоло[5,1-b]оксазолу.



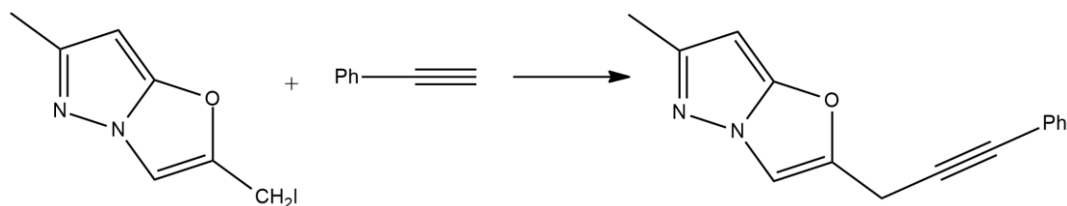
$R_1 = \text{H}; 4\text{-F-Ph}, \text{C}(\text{CH}_3), \text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_{12}), \text{CH}_3$

$R_2 = \text{H}, \text{CH}_3, 4\text{-F-Ph}, \text{COOEt}, \text{CN}$

Важливим внеском у синтез 2-заміщених піразоло[5,1-*b*]оксазолів є робота Бахерада М. та його колег [15]. Вони продемонстрували ефективний метод приєднання Соногашири без використання міді для синтезу нових 2-заміщених піразоло[5,1-*b*][1,3]оксазолів. У цьому методі використовували C(sp)-C(sp³) зв'язок у воді, починаючи з 2-йодметил-6-метилпіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазолу та термінальних алкінів.

Синтетичний шлях розпочався з обробки піразолу пропаргілбромідом у ДМФ з подальшою циклізацією в присутності йоду в етанолі з утворенням 2-йодметил-6-метилпіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазолу. Для оптимізації параметрів реакції, включаючи вибір основи, температури реакції та каталізатора, було проведено широкі дослідження.

Одним з ключових результатів стало те, що реакція 2-йодметил-6-метилпіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазолу з фенілацетиленом у присутності паладій ацетату (Pd(OAc)₂) та калій карбонату у воді за температури 70 °C призводить до отримання бажаного продукту з високим виходом. Це дослідження підкреслює корисність та універсальність сполуки Соногашіра для доступу до функціоналізованих похідних піразолооксазолу в м'яких та екологічно чистих умовах.

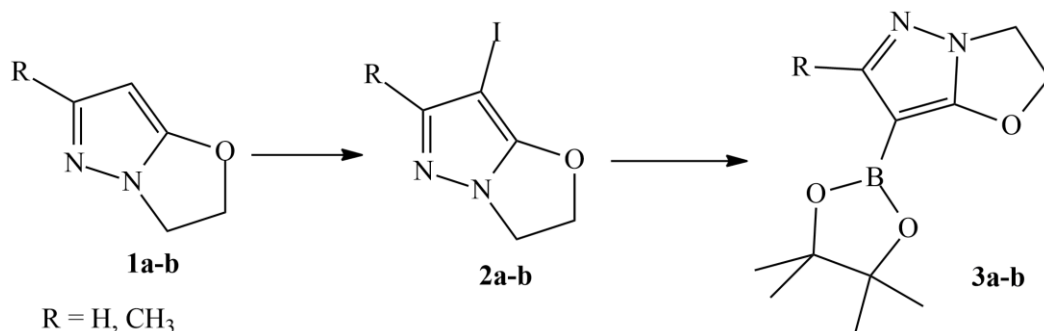


2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

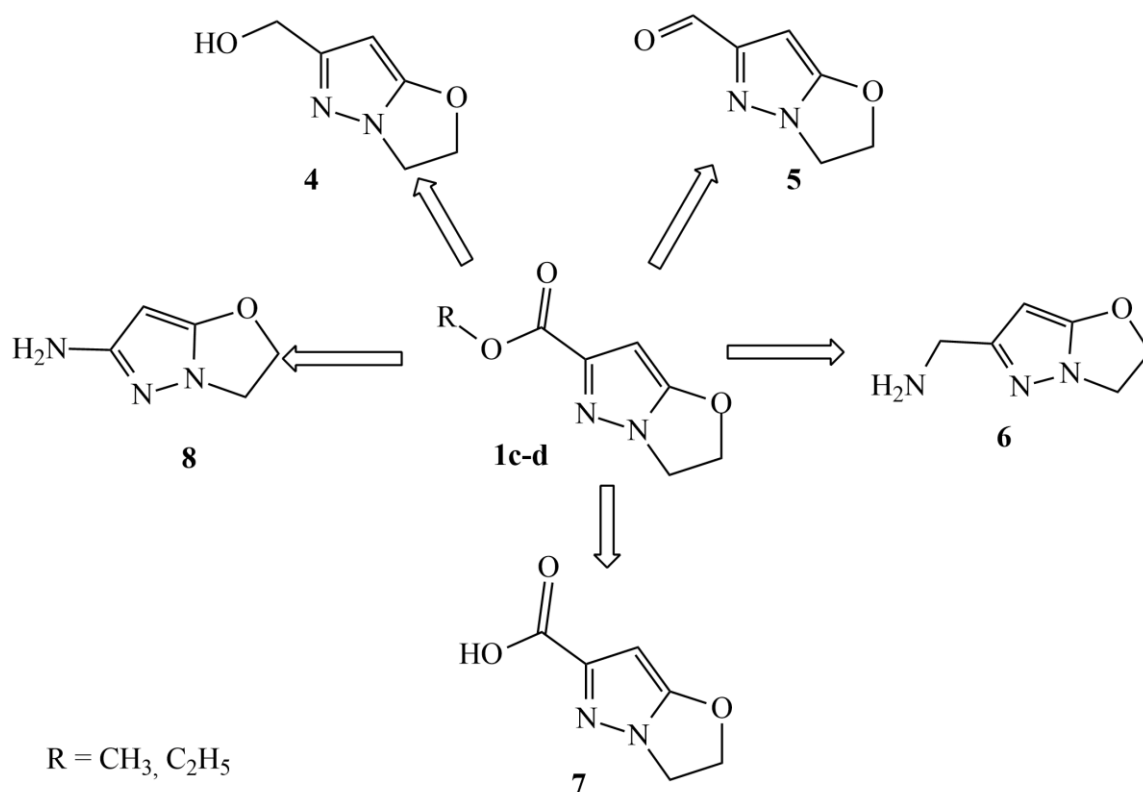
Експериментальна частина була виконана на основі НВП «Укроргсинтез», м. Київ, яке надало усі необхідні реактиви та обладнання для роботи.

Метою практичної частини роботи є синтез 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолів, функціоналізованих різними замісниками. Ключові проміжні продукти, 3-заміщені похідні піразолін-5-ону (1a-d), були отримані в результаті реакції між β -дикарбонільними сполуками, пропаргіловими естерами та гідразин гідратом. Подальші реакції циклізації досліджували за різних умов для оптимізації синтезу цільових сполук. Цей підхід пропонує переваги легкодоступних вихідних матеріалів, простих методик проведення реакцій та ефективного виділення продуктів з високими виходами.

Стратегія синтезу включає в себе синтез 3-заміщених похідних піразолін-5-ону з використанням більш доступних β -дикарбонільних сполук, пропаргілових естерів та гідразин гідрату як вихідних матеріалів. Потім ці проміжні продукти циклізували дибромоетаном з утворенням 6-заміщених похідних 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолу. Крім того, 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол та його алкільоване похідне в шостому положенні були отримані шляхом введення похідних йоду в сьоме положення біциклічної структури (2a-b) за допомогою йодосукциніміду. Це допомогло отримати за допомогою заміщення борні естери 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолів (3a-b).



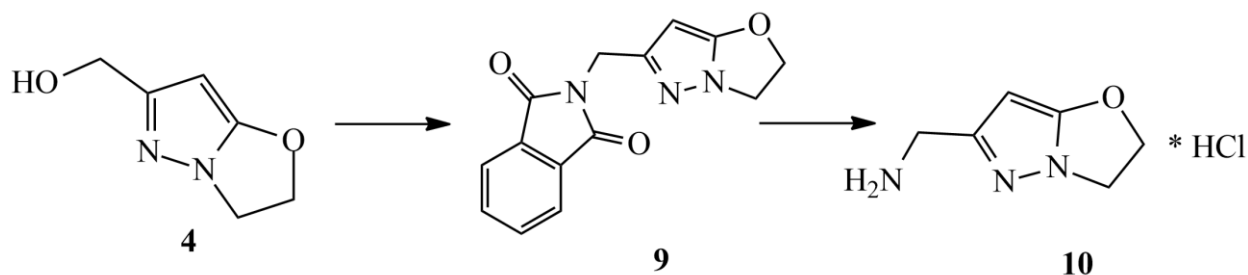
Подальша функціоналізація естерних 6-заміщених похідних 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолу була проведена наступним чином:



Таким чином, першим етапом має бути відновлення естерної групи (1c-d) до спиртової (4). Цього досягали за допомогою відновлення з боргідридом натрію та метанолу.

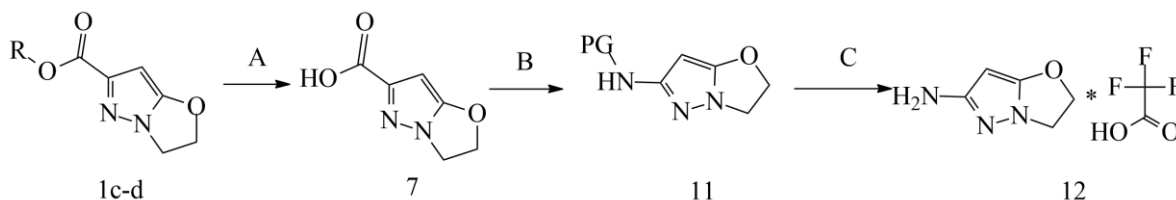
Спиртову групу можна легко окиснити до альдегідної групи (5) за допомогою оксиду мангану (IV).

Похідне 6-метилового спирту (5) перетворювали на 6-метиламін-2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазол (10) за допомогою реакції Міцунобу. Дана схема включає в себе отримання із спиртової групи (4) N-фталімід-захисний 6-метиламін (9), з якого легко можна зняти фталімідний захист та отримати гідрохлорид 6-метиламін 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолу (10).



Також виникла ідея провести лужний гідроліз естерного 6-заміщеного похідного 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолу (1c-d), щоб отримати кислоту (7), з

якої за допомогою перегрупування Курціуса отримати N-захиснений амін (11). Потім захисну групу було видалено за допомогою трифтороцтової кислоти з утворенням 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазол-6-аміну у вигляді трифторацетатної солі (12).



2.1 Синтез 3-заміщених похідних піразолін-5-ону

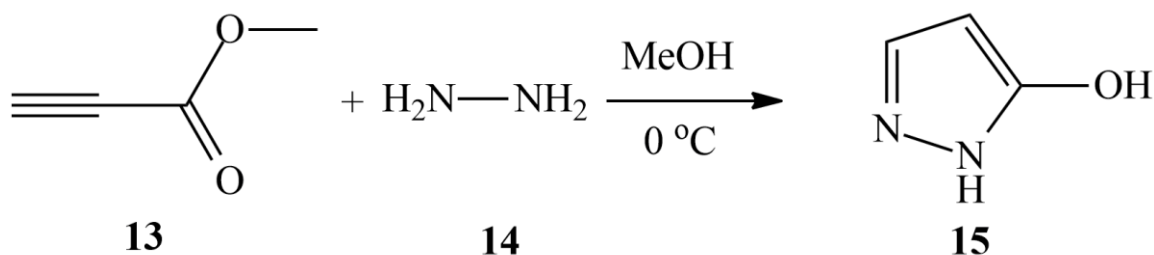
Синтез 3-заміщених похідних піразолін-5-ону було здійснено з використанням β -дикарбонільних сполук, пропаргілових естерів та гідразин гідрату як вихідних матеріалів. Ця стадія є важливою проміжною стадією для одержання 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолів. В якості розчинників використовували спирти – метанол та етанол.

2.1.1 Синтез 5-гідроксипіразолу

Для синтезу піразолін-5-ону використовували метиловий естер пропаргілової кислоти (13) та гідразин гідрат (14). Реакцію проводили в метанолі при охолодженні.

Методика синтезу: метиловий естер пропаргілової кислоти (13) (1.189 моль) розчиняли в метанолі (1100 мл), охолоджували льодом. Гідразин гідрат (14) (1.894 моль) розчинили в метанолі (50 мл) і повільно додавали до охолодженого розчину. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Після завершення реакції розчинник випарювали, а осад, що утворився, промивали розбавленим розчином соляної кислоти (75 мл).

Промитий осад відфільтровували і сушили на мембранному роторі при 80 °С протягом однієї години. Вихід сполуки (15) становить (88 %).



Піразолін-5-он – порошок світло-жовтого кольору.

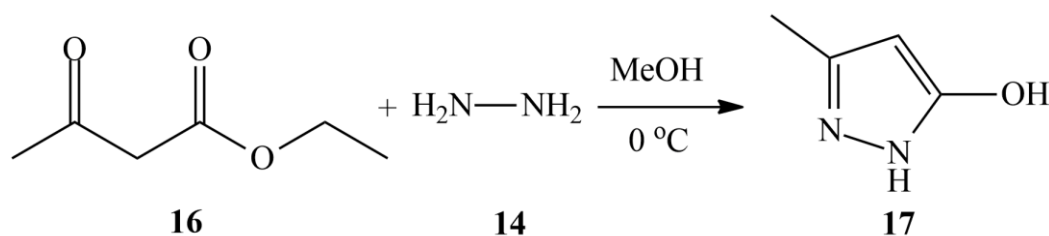
Будова отриманих сполук була підтверджена ^1H NMR (додаток 1).

15 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 10.50 (s, 2H, NH + OH), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH), 5.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, CH).

2.1.2 Синтез 3-метил-піразолін-5-ону

Для синтезу 3-метил-піразолін-5-ону використовували етилацетоацетат (ЕАА) (16) та гідразин гідрат (14). Реакцію проводили в метанолі при охолодженні.

Методика синтезу: ЕАА (16) (1.153 моль) розчиняли в метанолі (1000 мл), охолодили льодом. Гідразин гідрат (14) (1.568 моль) розчинили в метанолі (50 мл) і повільно прикапали при охолодженні. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Осад фільтрували, промивали МТВЕ (100 мл), фільтрат концентрували і знову фільтрували осад, промивали мінімальним об'ємом етанолу, доки не отримували білу речовину. Осади об'єднували і сушили на роторі. Вихід сполуки (17) становить (78 %).



3-метил-піразолін-5-он (17) – білий порошок.

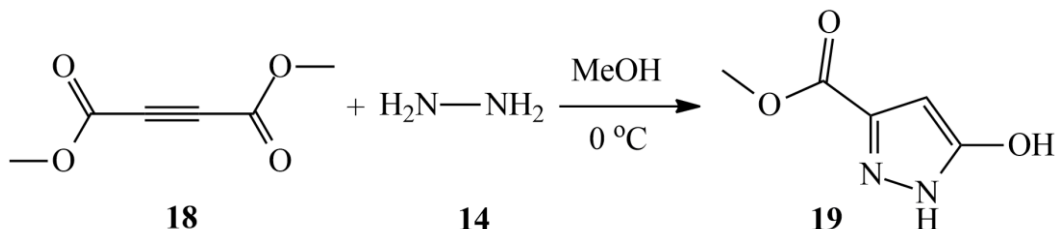
Будова отриманих сполук була підтверджена ^1H NMR (додаток 2).

17 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 10.30 (s, 2H, NH+OH), 5.21 (s, 1H, CH), 2.08 (s, 3H, CH_3).

2.1.3 Синтез метил 5-гідрокси-піразол-3-карбоксилату

Для синтезу метил 5-гідроксипіразол-3-карбоксилату використовували диметилацетилендикарбоксилат (DMAD) (18) та гідразин гідрат (14). Реакцію проводили в метанолі при охолодженні.

Методика синтезу: DMAD (18) (1.055 моль) розчиняли в метанолі (1500 мл), охолодили льодом. Гідразин гідрат (14) (1.592 моль) розчинили в метанолі (50 мл) і повільно додавали до охолодженого розчину. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш упарили, осад промили слабко кислим розчином хлоридної кислоти (75 мл), відфільтрували. Осад сушили на мембранному роторі при 80 °C протягом години. Вихід сполуки (19) становить (82 %).



Метил 5-гідроксипіразол-3-карбоксилат – порошок світло-жовтого кольору.

Будова отриманих сполук була підтверджена ¹H NMR (додаток 3).

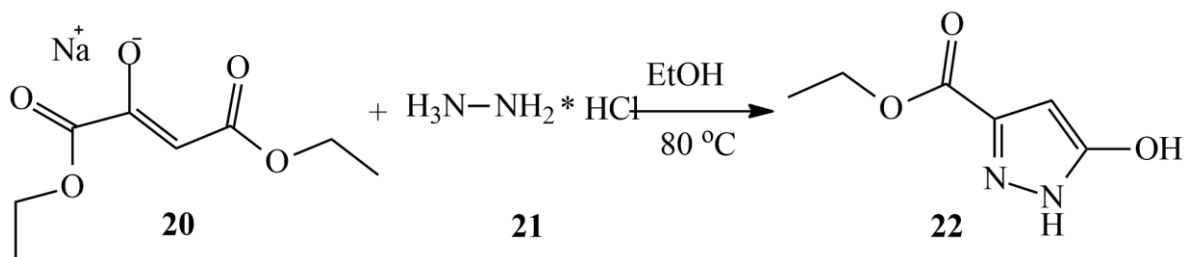
19 ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 12.71 (s, 1H, OH), 9.83 (s, 1H, NH), 5.96 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, CH₃).

2.1.4 Синтез етил 5-гідрокси-піразол-3-карбоксилату

Для синтезу етил 5-гідрокси-піразол-3-карбоксилату використовували діетил 2-оксосукцинат натрієву сіль (20) та гідразин гідрохлорид (21). Реакцію проводили в етанолі при нагріванні.

Методика синтезу: діетил 2-оксосукцинат натрієву сіль (20) (1.132 моль) розчиняли в етанолі (3000 мл), додавали гідразин гідрохлорид (21) (1.246 моль) перемішували пів години за кімнатної температури і потім кип'ятили протягом

4 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували осад, фільтрат упарювали і промивали водою (100 мл), відфільтровували. Осад сушили на мембранному роторі при 80 °C протягом години. Вихід сполуки (22) становить (65 %).

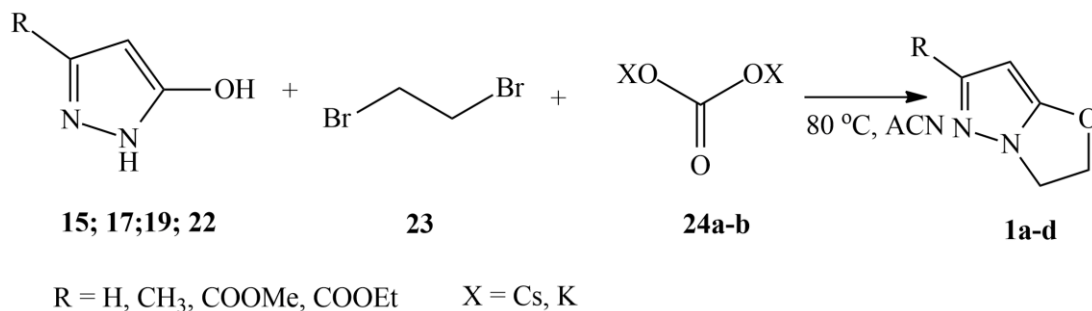


Етил 5-гідрокси-піразол-3-карбоксилат— порошок світло-жовтого кольору. Будова отриманих сполук була підтверджена ^1H NMR (додаток 4).

22 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 12.75 (s, 1H, OH), 9.92 (s, 1H, NH), 5.94 (s, 1H, CH), 4.23 (d, 2H, $J = 8.0$, CH_2), 1.26 (t, 3H, $J = 8.0$, CH_3).

2.2 Циклізація в 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазоли

Циклізацію 3-заміщених похідних піразолін-5-ону проводили в ацетонітрилі (ACN) з використанням дибромометану (23) як реагенту в присутності основи (24а-б). Спочатку основою слугував цезій карбонат (24а), що дозволило успішно синтезувати 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол (1а). Однак використання цезій карбонату (24а) для циклізації в етил-2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-карбоксилат (1d) дало низький вихід реакції (45%). Для підвищення виходу було досліджено взаємодію в присутності карбонату калію (24б), який є дещо слабшою основою. Ця модифікація значно підвищила вихід реакції до 65%, демонструючи важливість вибору основи для оптимізації процесу циклізації.



Методика синтезу 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолу (1a): піразолін-5-он (15) (1.045 моль) розчиняли в ACN (2200 мл), при перемішуванні порціями додавали карбонат цезію (24a) (2.090 моль), диброметан (23) (1.568 моль), гріли протягом 8 год при 80 °C. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад, що утворився, відфільтровували і ретельно промивали ацетонітрилом. Об'єднані фільтрати випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий продукт не піддавали подальшому очищенню і використовували безпосередньо на наступній стадії.

Сполука 1a є жовтим порошком. Вихід продукту становить 63 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 5).

1a ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 7.26 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, CH), 5.36 (s, $J = 2.0$ Hz, H, CH), 5.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH $_2$), 4.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH $_2$).

Методика синтезу 6-заміщених 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолів (13b-d): 3-заміщені похідні піразолін-5-ону (17; 19; 22) (0.654 моль) розчиняли в ACN (2500 мл), при перемішуванні порціями додавали карбонат калію (24b) (1.301 моль), дибромометан (23) (0.982 моль), гріли протягом 8 год при 80 °C. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад, що утворився, відфільтровували і ретельно промивали ацетонітрилом. Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску, розбавляли етилацетатом (700 мл), промивали насиченим сольовим розчином (300 мл), сушили над сульфатом натрію і упарювали. Отриманий продукт промивали мінімальним об'ємом МТВЕ на фільтрі, добре промивали гексаном. Досушували на роторі від розчинників.

Сполука 1b є світлим порошком. Вихід продукту становить 58 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 6).

1b ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 5.24 (s, 1H, CH), 4.20 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 3.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2.02 (s, 3H, CH_3).

Сполука 1c є бежевим порошком. Вихід продукту становить 61 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 7).

1c ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 5.88 (s, 1H, CH), 5.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 4.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 3.75 (s, 3H, CH_3).

Сполука 1d є рожевим порошком. Вихід продукту становить 63 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 8).

1d ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 5.86 (s, 1H, CH), 5.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 4.34 (t, J = 8.1 Hz, 2H, CH_2), 4.22 (q, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3).

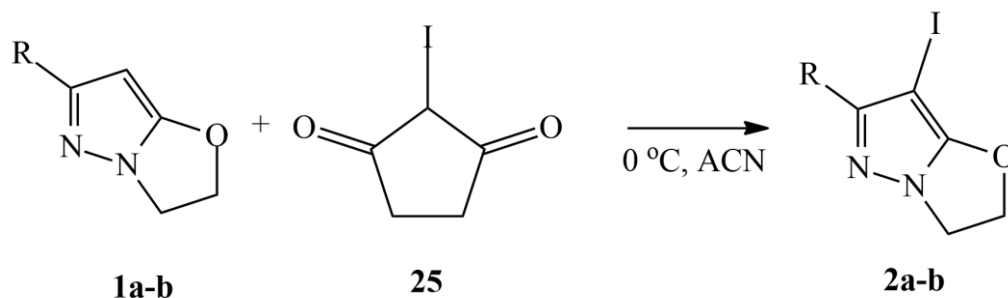
2.2 Йодування 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолів

2,3-Дигідропіразоло[5,1-b]оксазоли (1a-b) (0.490 моль) розчиняли в ацетонітрилі (1200 мл) та охолоджували на бані з льодом. До перемішуваного розчину порціями додавали йодосукцинімід (NIS) (25), слідкуючи за температурою, оскільки реакція може бути екзотермічною. Після завершення реакції суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли етилацетатом.

Далі органічний шар послідовно промивали водним розчином гідросульфіту натрію для видалення залишків йоду, поки органічний шар не ставав світло-жовтим, потім розчином гідрокарбонату натрію та насиченим сольовим розчином. Потім органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали до отримання темно-коричневого осаду.

Для подальшого очищення продукту осад промивали розчином соди з додаванням гідросульфіту натрію. Осад став світло-жовтого кольору, тож його ретельно промивали водою для видалення сукциніміду.

Очищену речовину розчиняли в дихлорметані, сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали з отриманням йодованих похідних 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолу (22a-b) у вигляді світло-жовтого продукту.



R = H, CH₃

Сполука 2a є світло-жовтим порошком. Вихід продукту становить 37 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ¹H NMR (додаток 9).

2a ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 7.30 (s, 1H, CH), 5.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂), 4.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂).

Сполука 2b є світло-жовтим порошком. Вихід продукту становить 47 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ¹H NMR (додаток 10).

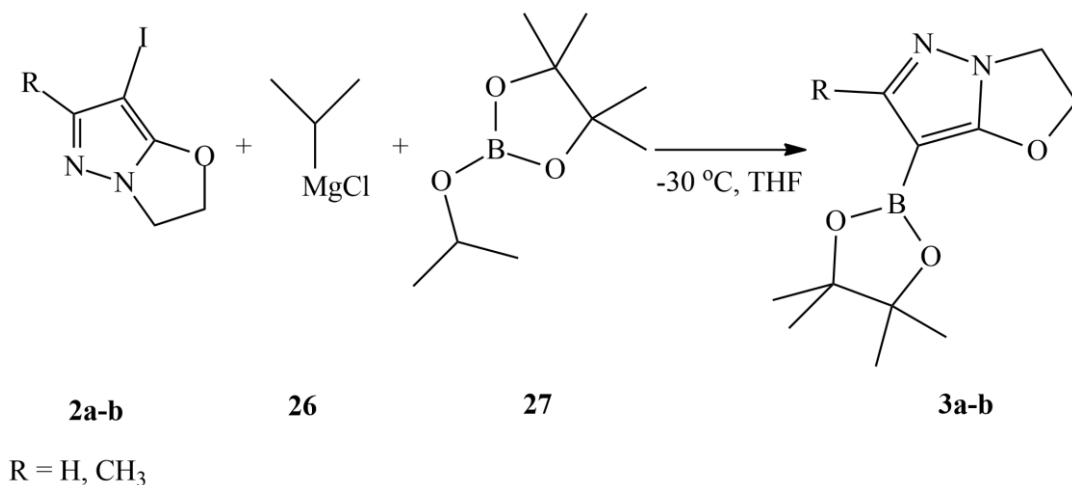
2b ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 5.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂), 4.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂), 2.10 (s, 3H, CH₃).

2.3 Отримання борних естерів 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолів

Реакцію проводили в атмосфері інертного аргону. Йодований 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол розчиняли в тетрагідрофурані (THF) і охолоджували до -78 °C. До цього розчину по краплях додавали *n*-бутиллітій (*n*-BuLi), і суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали ізопропілпінаколілборат, яку нагрівали до кімнатної температури і перемішували ще одну годину.

Для моніторингу перетворення йодованої сполуки у відповідне літієве похідне відбирали аліквоту після перемішування з $n\text{-BuLi}$ протягом 1 години. Аліквоту розбавляли етилацетатом, промивали розчином хлориду амонію та аналізували. Однак за цих умов ступінь перетворення йоду в літій становив лише 70%.

Для підвищення ефективності реакції замість $n\text{-BuLi}$ було випробувано ізопропілмагній хлорид. Ця модифікація успішно забезпечила повне перетворення йодованої сполуки на похідну магнію, вирішивши проблему неповної конверсії.



Методика синтезу: йодоване похідне 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолу (2a-b) (0.189 моль) розчиняли у тетрагідрофурані (THF) (1200 мл) в атмосфері інертного аргону. Розчин охолоджували до -30 °C і додавали ізопропілмагній хлорид (26) (0.226 моль) по краплях при перемішуванні. Реакційну суміш витримували при -30 °C протягом 1 години. Потім додавали ізопропілпінаколілборат (27) (0.226 моль) і давали суміші нагрітися до кімнатної температури. Перемішування продовжували протягом години.

Для виділення продукту реакційну суміш розбавляли насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при

зниженому тиску, а залишок обробляли мінімальною кількістю метил-трет-бутилового ефіру (МТБЕ). Осад, що утворився, відфільтровували і сушили на роторному випаровувачі з отриманням чистого ефіру бору у вигляді твердої речовини.

Сполука **3a** є світло-жовтим порошком. Вихід продукту становить 56 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 11).

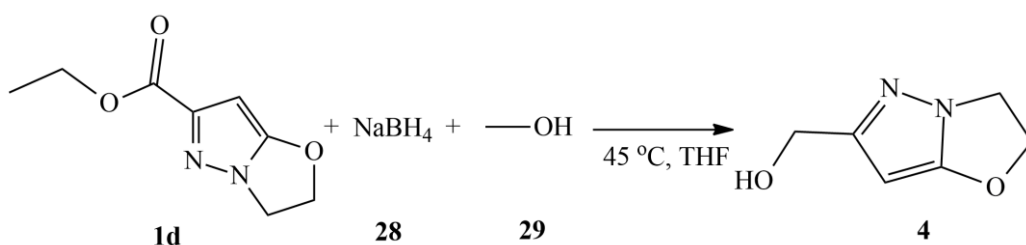
3a ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 7.37 (s, 1H, CH), 5.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.21 (s, 12H, CH_3).

Сполука **3b** є світло-жовтим порошком. Вихід продукту становить 48 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 12).

3b ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 4.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.10 (s, 3H, CH_3), 1.17 (s, 12H, CH_3).

2.4 Одержання (2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазол-6-іл)метилолу



Методика синтезу: Етиловий естер 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]оксазолу (**1d**) (0.221 моль) розчиняли в тетрагідрофурані (THF, 800 мл), і до розчину додавали воду (1,6 мл). Потім поступово додавали борогідрид натрію (0.332 моль) (**28**) при кімнатній температурі, слідкуючи, щоб реакційна суміш мінімально пінилася. Далі нагрівали до 45 °C і по краплях додавали метанол (**29**), підтримуючи температуру не вище 50 °C. Суміш перемішували при цій температурі протягом 6 годин.

Після завершення реакції реакційну суміш виливали в охолоджений на льодяній бані розчин хлоридної кислоти (готували з 180 г льоду, 30 мл кислоти

та 50 мл води). Ретельно контролювали рН розчину, щоб переконатися, що він залишався кислим протягом цієї процедури.

До реакційної суміші додали етилацетат (200 мл) і карбонат калію, до утворення слабо лужного середовища. Водний шар екстрагували етилацетатом ще двічі, а об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і одразу випарювали при зниженому тиску.

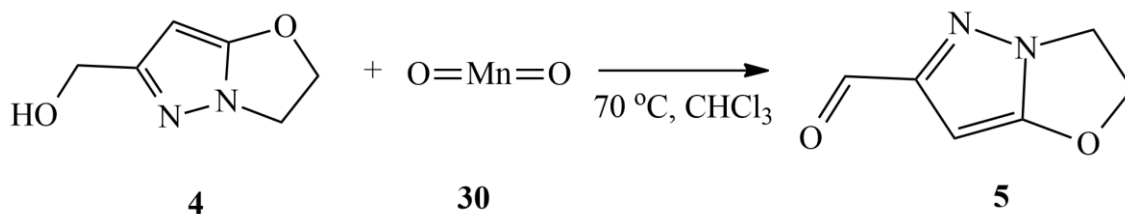
Для ретельного видалення залишкової води залишок розчиняли в дихлорметані, сушили над безводним сульфатом натрію та випарювали з отриманням (2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-іл)метилолу (4) як кінцевого продукту. Додатково очищували за допомогою флеш-хроматографії, в системі хлороформ-тетрагідрофуран.

Сполука 4 є білим порошком. Вихід продукту становить 54 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 13).

4 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 5.32 (s, 1H, CH), 4.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 4.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_2).

2.5 Одержання 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-карбальдегід



Методика синтезу: (2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-іл)метилолу (4) (0.273 моль) розчиняли в хлороформі (800 мл), додали оксид мангану (IV) (2.183 моль) (30). Залишили кип'ятитися протягом 6 годин.

Після завершення реакції реакційну суміш відфільтровували через невеликий шар силікагелю. Ретельно промивали осад дихлорометаном. Фільтрат сушили сульфатом натрію і упарювали.

Сполука 5 є світло-жовтим порошком. Вихід продукту становить 83 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 14).

5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 9.66 (s, 1H, CHO), 5.89 (s, 1H, CH), 5.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2).

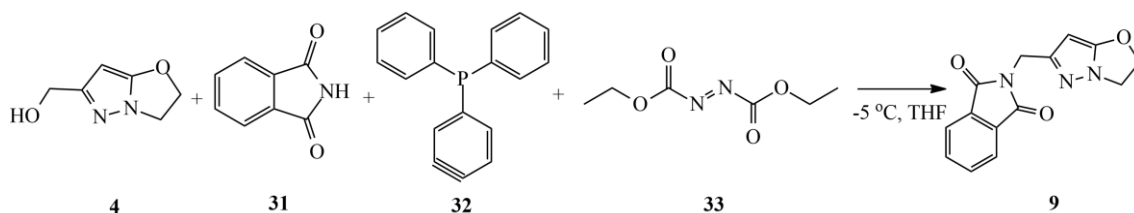
2.6 Одержання (2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-іл)метанаміну за Міцунобу

Стадія 1: Перетворення спирту в захищений амін

(2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-іл)-метилолу (4) (0.103 моль) розчиняли в тетрагідрофурані, додавали фталімід (31) (0.124 моль) та трифенілфосфін (32) (0.119 моль), і реакційну суміш охолоджували до -10°C на льодяній бані в атмосфері аргону.

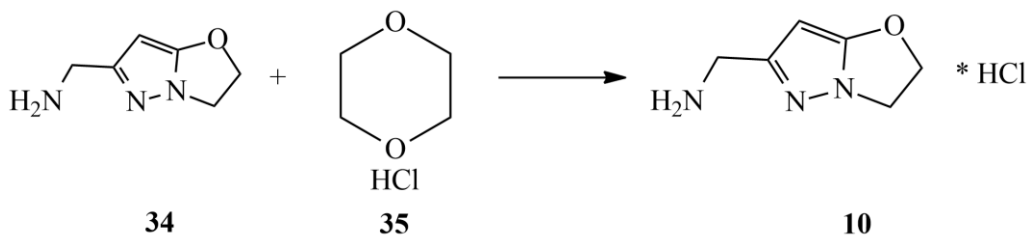
Розчин діетилазодикарбонату (DEAD) (33) (0.123 моль) у THF (40 мл) додавали по краплях, підтримуючи температуру нижче 0°C . Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин.

Після завершення до реакційної суміші додавали 20 мл метанолу, і розчинник відганяли при зниженому тиску. Одержаний залишок промили мінімальною кількістю етилацетату на фільтрі, потім MTBE. Одержували білий порошок. Залишкові похідні DEAD були виявлені за допомогою ^1H NMR спектру, але ці домішки не заважали на наступних стадіях.



Сполука 9 є білим порошком. Вихід продукту становить 97 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 15).



Сполука 10 є світлим порошком. Вихід продукту становить 91 %.

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 17).

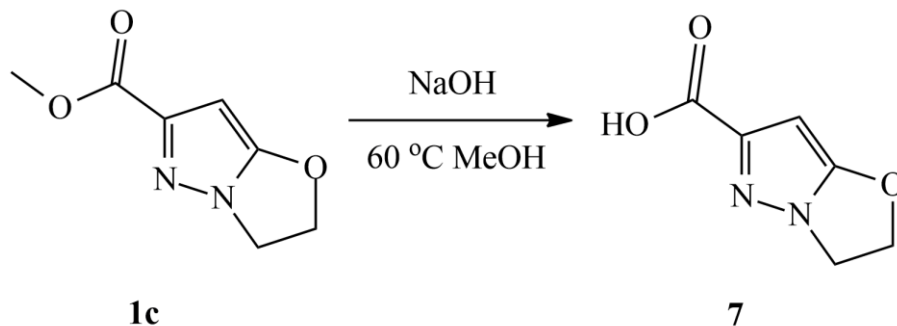
10 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 8.30 (s, 2H, NH), 5.55 (s, 1H, CH), 5.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 4.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 3.85 (s, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2).

2.7 Одержання 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-аміну за Курціусом

Стадія 1: Отримання кислоти з метилового ефіру

Метилловий естер (0.321 моль) (1c) розчиняли в метанолі (250 мл) і нагрівали до 60 °С. До реакційної суміші додавали 3 М водний розчин гідроксиду натрію, яку перемішували ще 5 хвилин. Потім реакційну суміш випарювали досуха при зниженому тиску.

Залишок розчиняли в 60 мл води та промивали етилацетатом (60 мл). Водну фазу випарювали для видалення залишків етилацетату, охолоджували на льодяній бані та підкислювали розбавленою хлоридною кислотою до кислого рН розчину. Кислоту (7), що випала в осад, відфільтровували, промивали водою і сушили в сушильній шафі при 80 °С. Вихід кислоти становить 55 %



Будова отриманої сполуки 7 була підтверджена ^1H NMR (додаток 18).

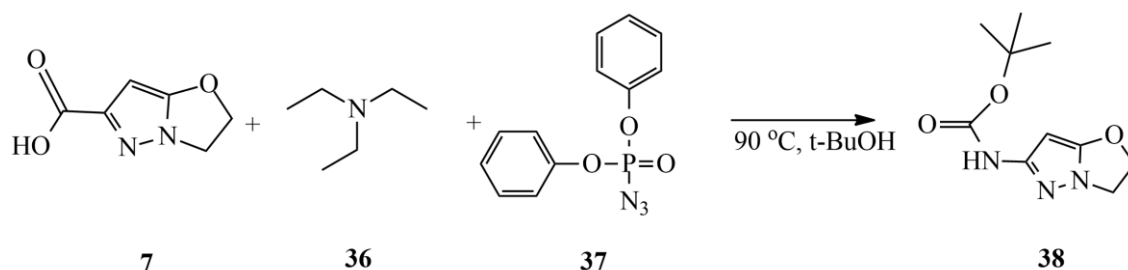
7 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 12.65 (s, 1H, COOH), 5.82 (s, 1H, CH), 5.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 4.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2).

Стадія 2: Перегрупування Курціуса для отримання N-захищеного аміну

Кислоту (0.138 моль) (7) розчиняли в трет-бутанолі (600 мл) і додавали триетиламін (0.103 моль) (36). Потім до суміші додавали дифенілфосфорилазид (DPPA, 0.138 моль) (37).

Реакційну суміш послідовно нагрівали до 50 °C, 70 °C і, нарешті, до 90 °C, де її перемішували протягом 16 годин. Після завершення реакції реакційну масу концентрували до половини об'єму при зниженому тиску і виливали в насичений розчин соди. Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розчином карбонату натрію (5 × 200 мл) для видалення домішок, а потім промивали насиченим розчином солі. Етилацетат сушили над сульфатом натрію та випарювали.

Отриманий продукт очищали флеш-хроматографією з використанням градієнта хлороформ-тетрагідрофуран як елюента.



Продукт 38 у вигляді білої твердої речовини. Вихід 32 %

Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 19).

38 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 9.47 (s, 1H, NH), 5.45 (s, 1H, CH), 4.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH₂), 4.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH₂), 1.40 (s, 9H, CH₃).

Оптимізація перегрупування Курціуса

Для оптимізації виходу N-захищеного аміну було протестовано різні умови реакції:

Реакція в трет-бутанолі з триетиламіном і DPPA:

Кислота повністю не прореагувала. Вихід: 32 %.

Реакція в діоксані з трет-бутанолом, DIPEA і DPPA:

Реакція протікала повністю, але з меншим виходом. Вихід: 27 %.

Реакція в діоксані з DIPEA, п-метоксибензиловим спиртом і DPPA:

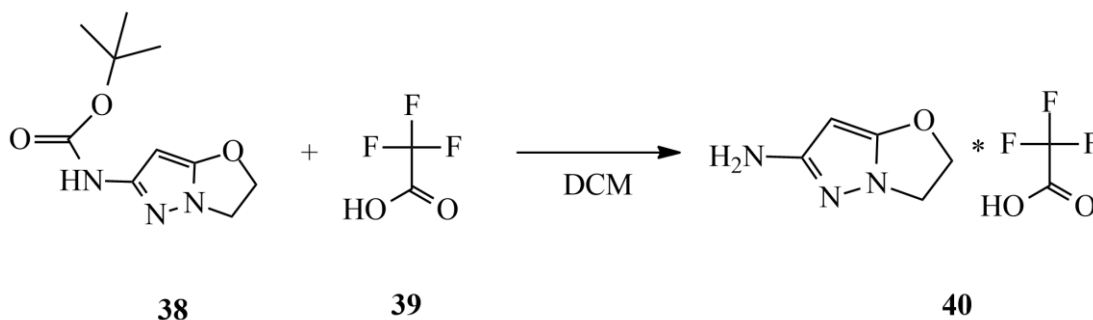
Вихід: 48 %. Однак після видалення захисної групи РМВ вихід становив лише 5 %.

Видалення захисної трет-бутоксикарбонільної групи (Вос) із виходом 57 %.

Ці експерименти демонструють важливість оптимізації реагентів і умов для ефективного перегрупування Курціуса і подальших етапів зняття захисних груп.

Стадія 3: зняття захисної групи

Захисну групу знімають в суміші трифтороцтова кислота (30 мл) (39) дихлорметан (60 мл). Перемішували протягом 8 годин. Потім розчинник повністю випаровували на роторі, розчиняли в мінімальній кількості МТВЕ і висолювали гексаном, доки не випадав білий осад. Сушили на роторі не вище 25 °С, оскільки при перегріванні може руйнуватися оксазольний цикл. Отримали 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-амін трифторацетат (40) у вигляді білого порошку. Вихід – 57 %.



Будова отриманої сполуки була підтверджена ^1H NMR (додаток 20).

40 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 8.57 (s, 2H, NH_2), 5.13 (s, 1H, CH), 5.01 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2), 3.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2).

ВИСНОВКИ РОБОТИ

Дана робота присвячена синтезу та функціоналізації 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолів - класу сполук, що мають значний потенціал в медичній хімії та хімії функціональних матеріалів. В ході дослідження було отримано наступні ключові результати та висновки:

1. Вдосконалено методологію синтезу 3-заміщених похідних піразолін-5-ону з використанням β -дикарбонільних сполук, пропаргілових естерів та гідрозин гідрату.

2. Досліджено циклізацію 3-заміщених 5-гідроксипіразолів в похідні 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолу. Оптимізовано умови реакцій, включаючи вибір реагентів та основ, що дозволило значно підвищити виходи та ефективність процесів.

3. Проведено функціоналізацію похідних 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолів шляхом йодування та введення естерів бору. Порівняльне дослідження *n*-бутилїтію та ізопропілмагній хлориду продемонструвало перевагу останнього в реакціях заміщення галогену, що забезпечує повну конверсію та підвищує загальну ефективність.

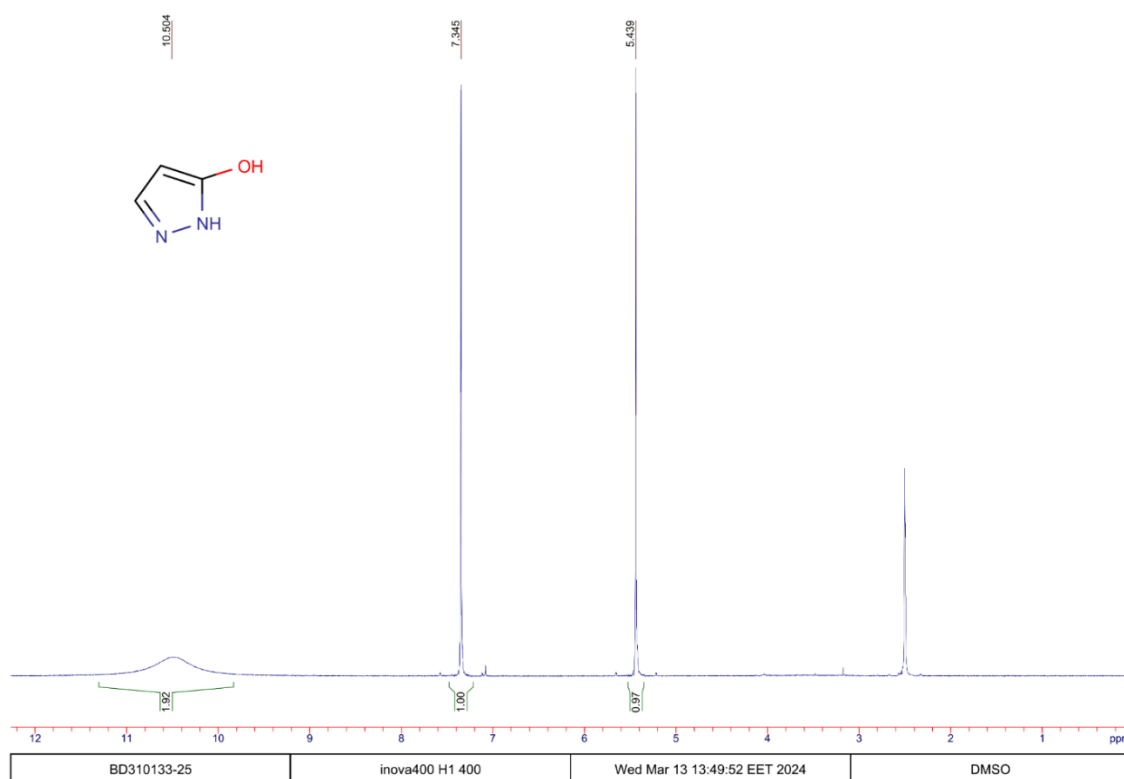
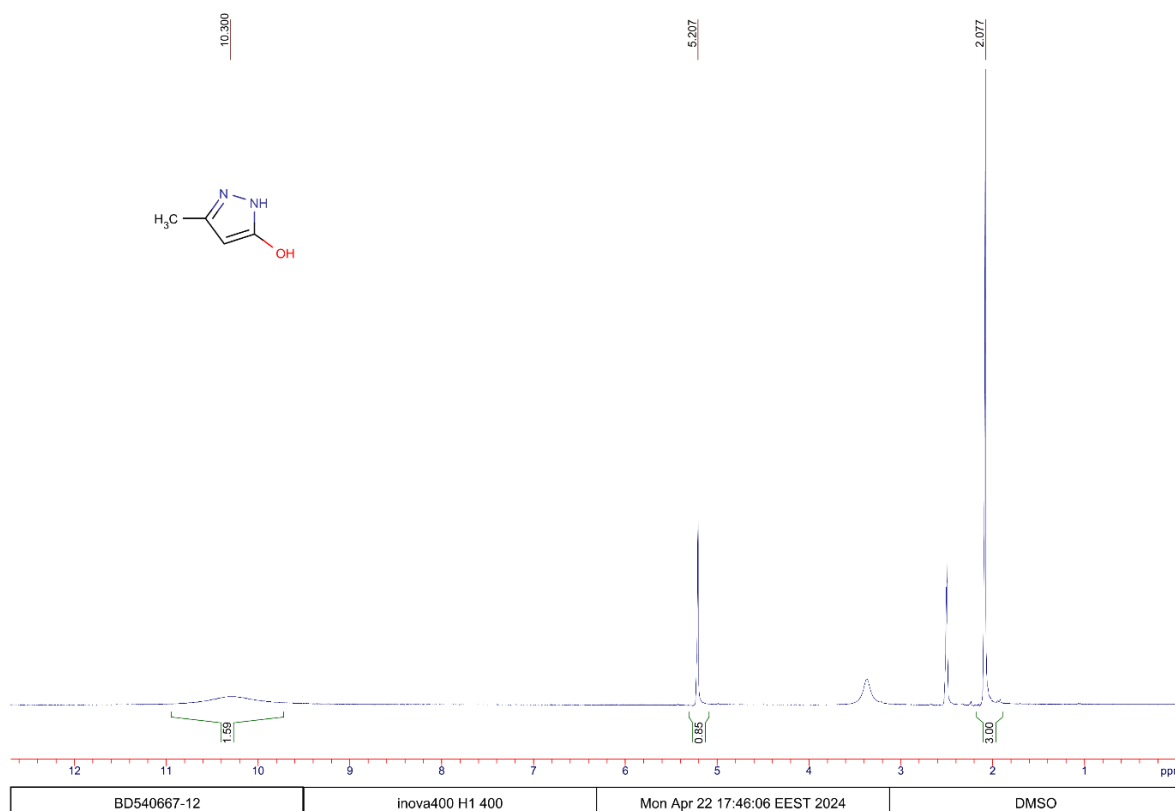
4. Здійснено відновлення етилового естеру 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазолу до спирту та проведено перетворення спирту в захищений амін. Протестовані експериментальні умови для ефективного проходження перегрупування Курціуса для вказаного аміну.

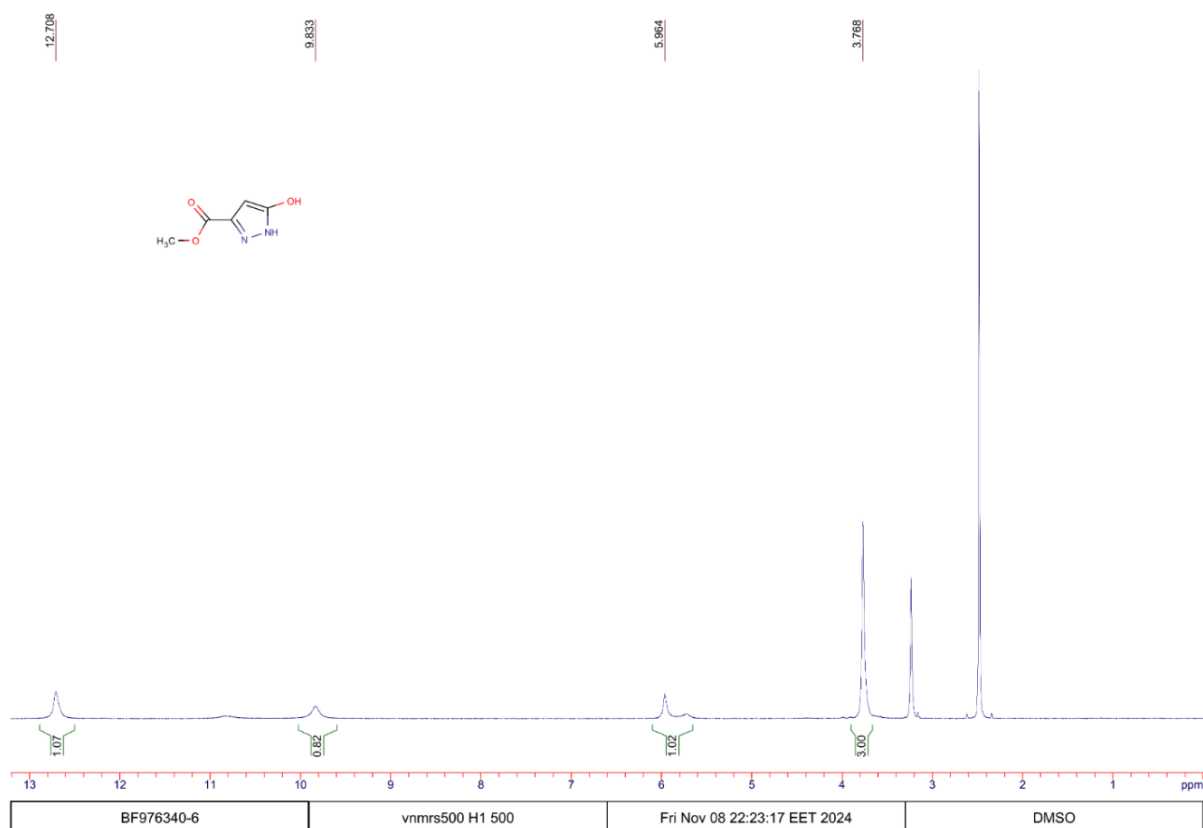
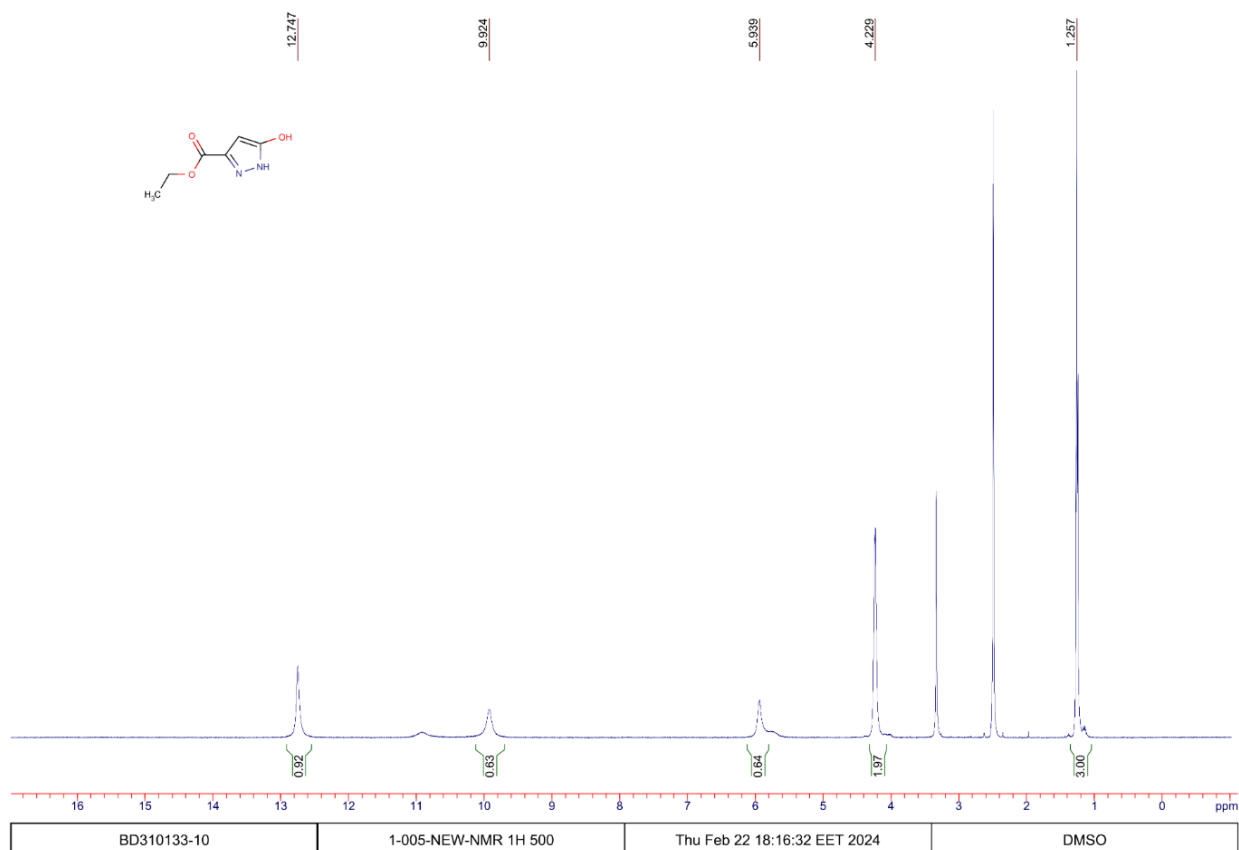
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

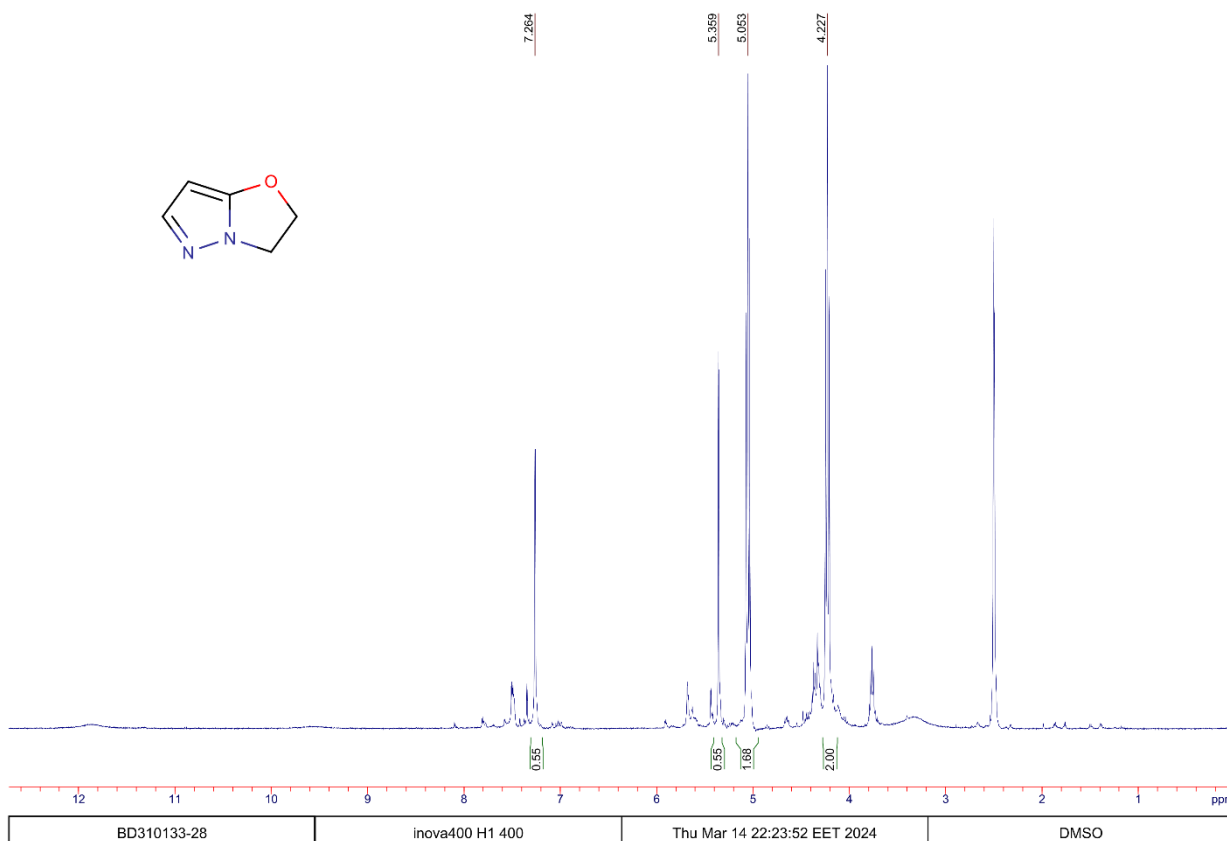
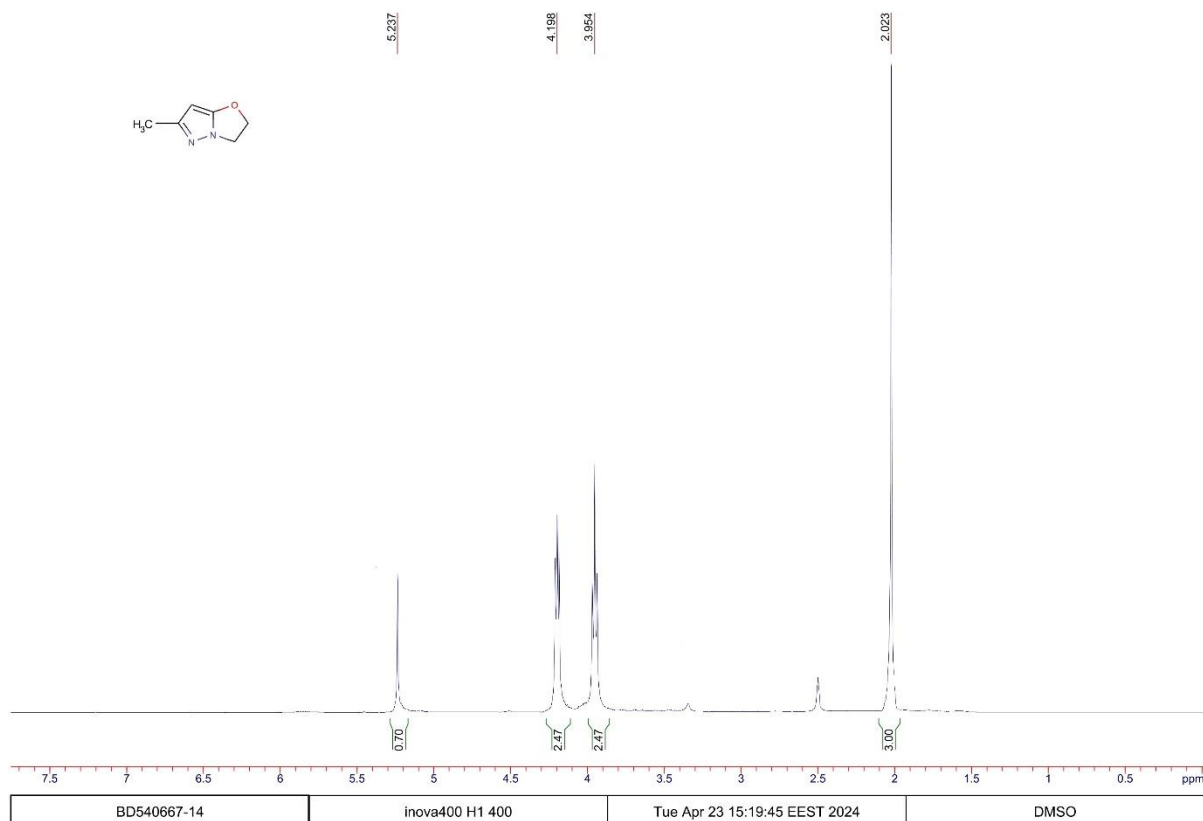
- [1] Heterocyclic chemistry / John A. Joule, Keith Mills. – 5th ed
- [2] Khalafy J., Badparvar F., Poursattar Marjani A., Synthesis of 1-Aryl-6,6-dimethyl-2-phenyl-6,7-dihydro-1H-indol-4(5H)-ones by Two Steps, in a Three-component Reaction, *J. Chil. Chem. Soc.*, **2016**, 61 (3): 3112-3115.
- [3] Tao, T., Zhao, X.-L., Wang, Y.-Y., Qian, H.-F., & Huang, W. 5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid based heterocyclic dyes. *Dyes and Pigments*, Elsevier: **2019**; pp. 226 – 232.
- [4] Shriram P, Kumar D, Sudhir I, et al. Study on Synthesis and Different Biological Activities of Oxazole Based Derivatives. *Unique Res. J. Chem.*, **2013**, 1, 16–29.
- [5] Zhang HZ, Zhao ZL, Zhou CH. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 20, (144), 444–492.
- [6] Joshi S, Bisht AS, Juyal D. Systematic scientific study of 1, 3-oxazole derivatives as a useful lead for pharmaceuticals: a review. *Pharm. Innov.* **2017**, 6 (1, Part B), 109-118.
- [7] Dabholkar VV, Syed SA. Synthesis of novel oxazoles and their hydrazones. *Rasayan J. Chem.* **2010**, 3 (4), 761–765.
- [8] Bethel, P. A., Campbell, A. D., Goldberg, F. W., Kemmitt, P. D., Lamont, G. M., & Suleman, A. Optimized scale up of 3-pyrimidinylpyrazolo[1,5-a]pyridine via Suzuki coupling; a general method of accessing a range of 3-(hetero)arylpyrazolo[1,5-a]pyridines. *Tetrahedron*, **2012**, 68 (27-28), 5434–5444.
- [9] M. Gupta, *Int. J. Physical, Chem. Mat. Sci.*, **2015**, 4 (1), 21-24.
- [10] M.S. Saini, A. Kumar, J. Dwivedi, R. Singh. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2013**, 4 (3), 66-77.
- [11] Knorr, L. Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1883**, 16, 2597–2599.
- [12] Girish, Y.R.; Kumar, K.S.S.; Manasa, H.S.; Shashikanth, S. ZnO: An Ecofriendly, Green Nano-catalyst for the Synthesis of Pyrazole Derivatives under Aqueous Media. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, 61, 1175–1179.

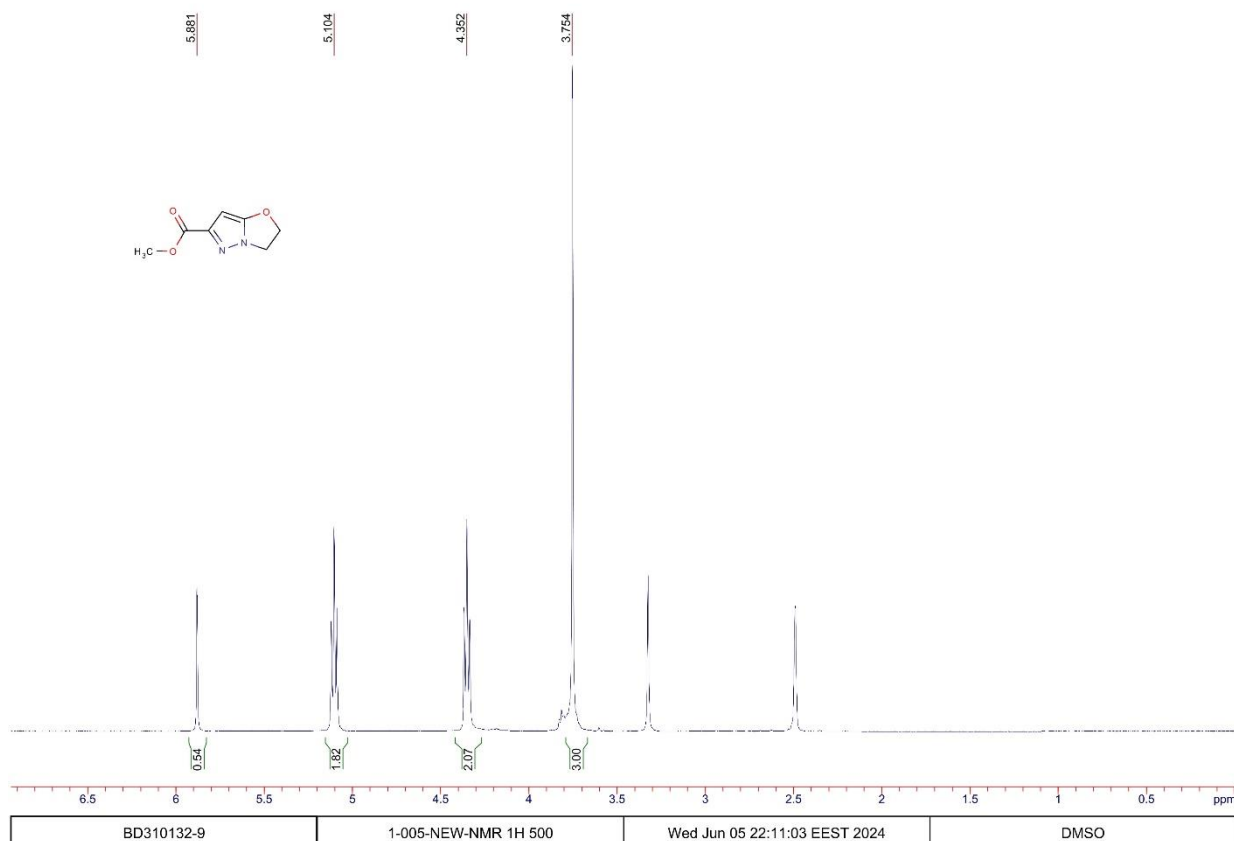
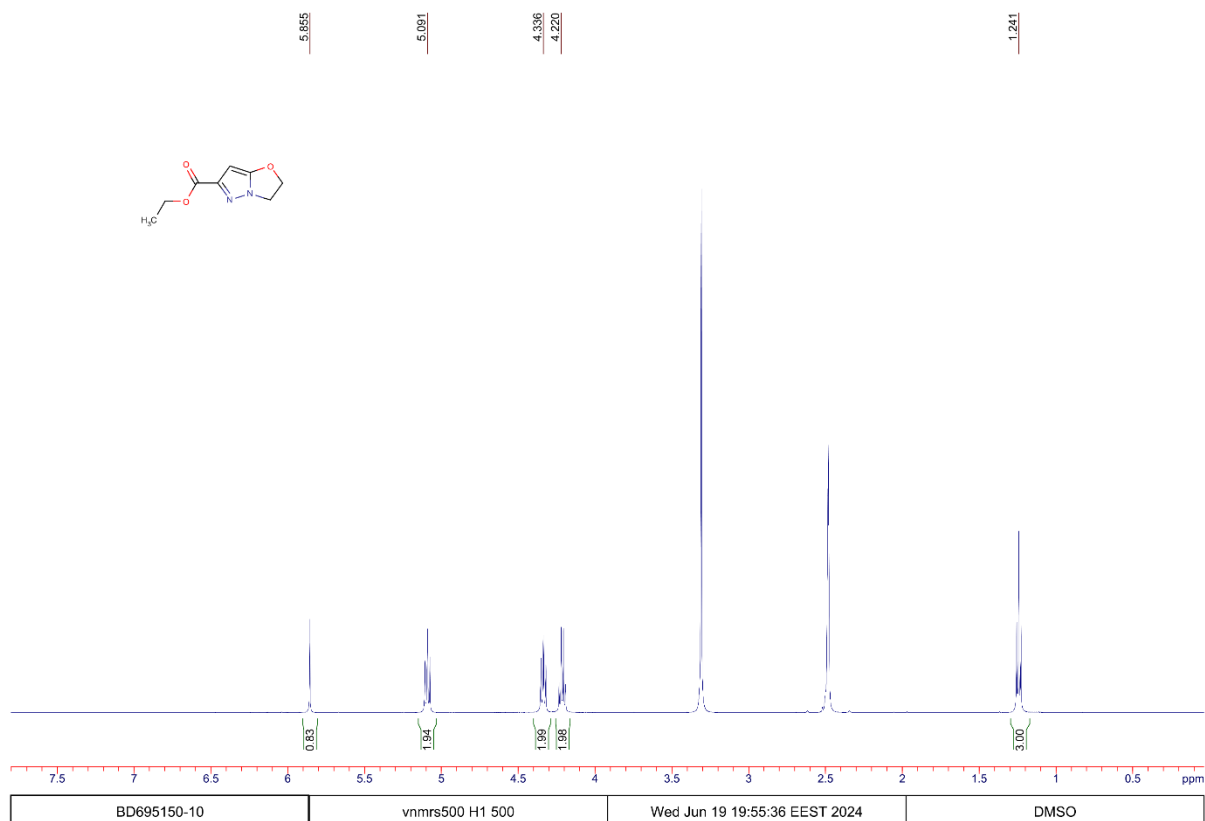
- [13] Moureu, C.; Delange, R. Over some Acetylenketone and over a new method to the synthesis of β -Diketones. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1901**, 25, 302–313.
- [14] Patel, M. V., Bell, R., Majest, S., Henry, R., & Kolasa, T. Synthesis of 4,5-Diaryl-1H-pyrazole-3-ol Derivatives as Potential COX-2 Inhibitors. *The Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 69(21), 7058–7065.
- [15] Bakherad, M., Doosti, R., Mirzaee, M., & Jadidi, K. Synthesis of new 2-substituted pyrazolo[5,1- b][1,3]oxazoles via Sonogashira coupling reactions in water. *Tetrahedron*, **2017**, 73(23), 3281–3287.

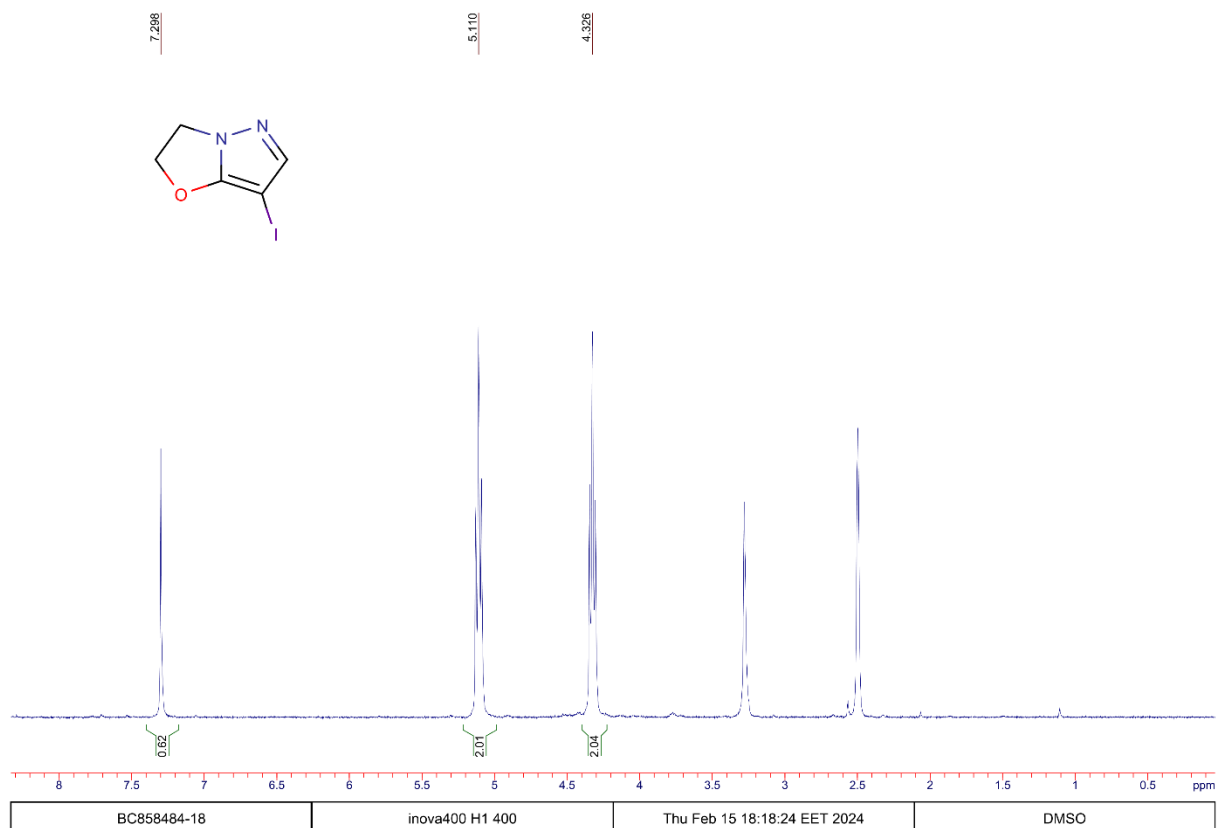
ДОДАТКИ

Додаток 1. ^1H NMR спектр сполуки **15**Додаток 2. ^1H NMR спектр сполуки **17**

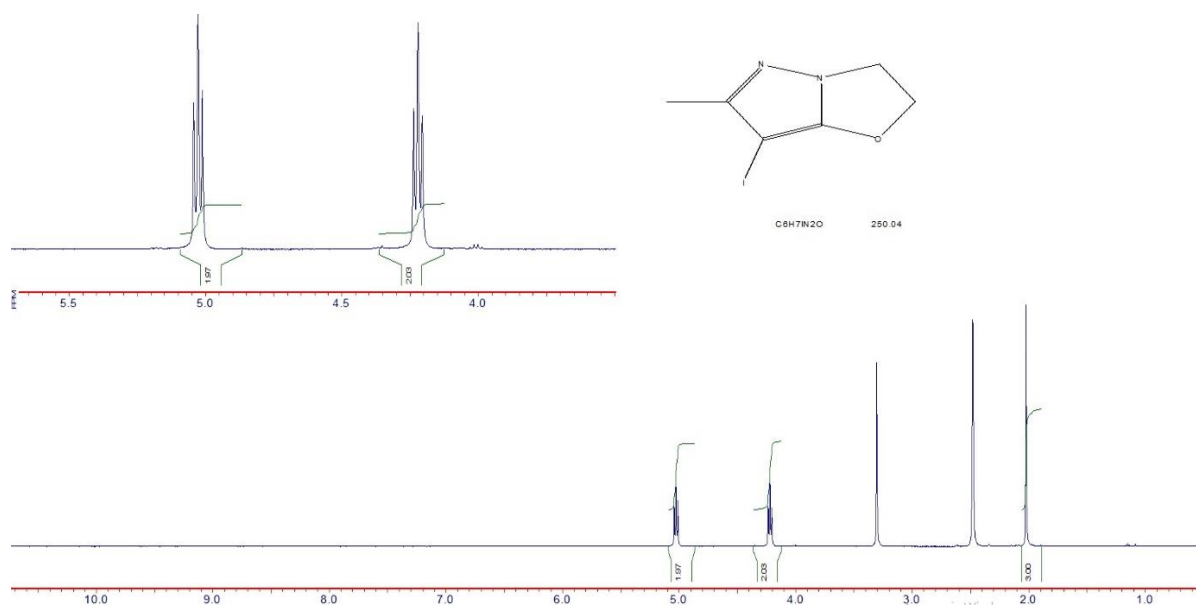
Додаток 3. ¹H NMR спектр сполуки **19**Додаток 4. ¹H NMR спектр сполуки **22**

Додаток 5. ¹H NMR спектр сполуки **1a**Додаток 6. ¹H NMR спектр сполуки **1b**

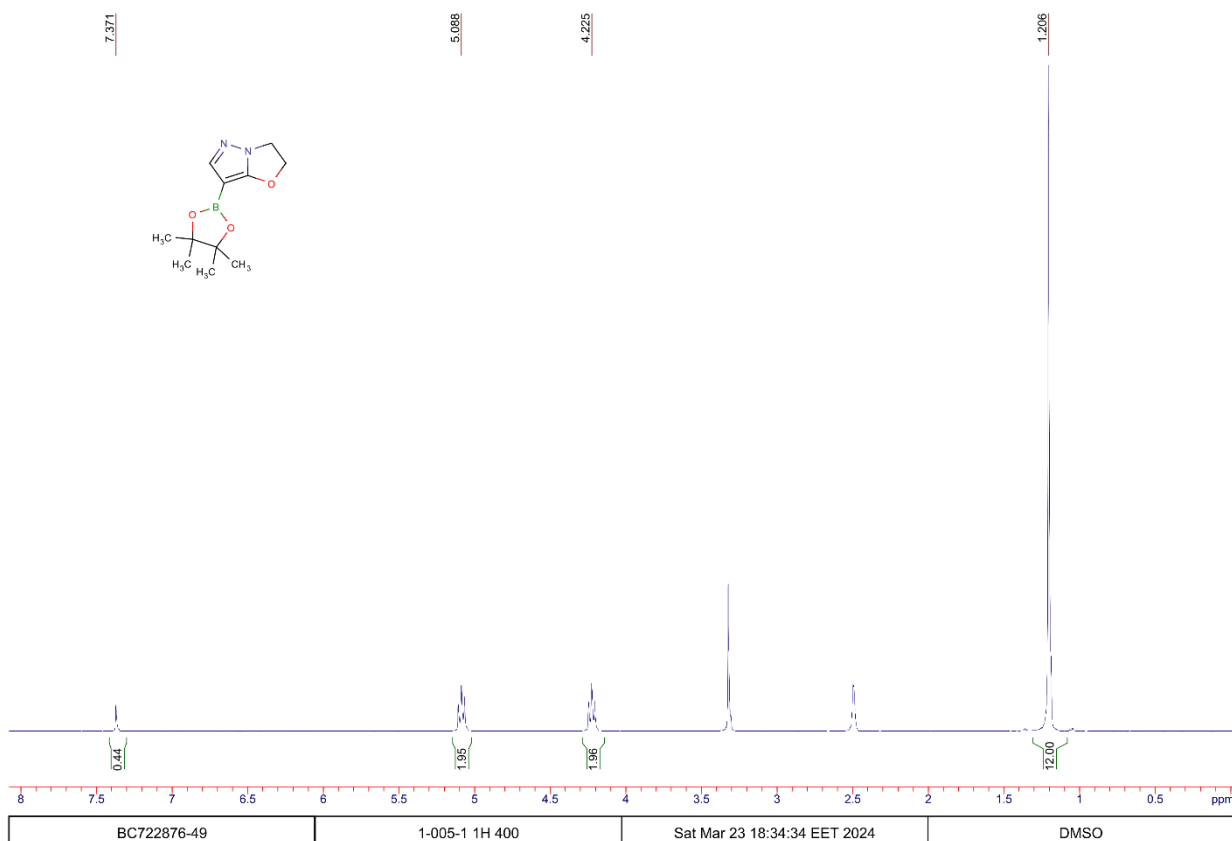
Додаток 7. ¹H NMR спектр сполуки **1c**Додаток 8. ¹H NMR спектр сполуки **1d**



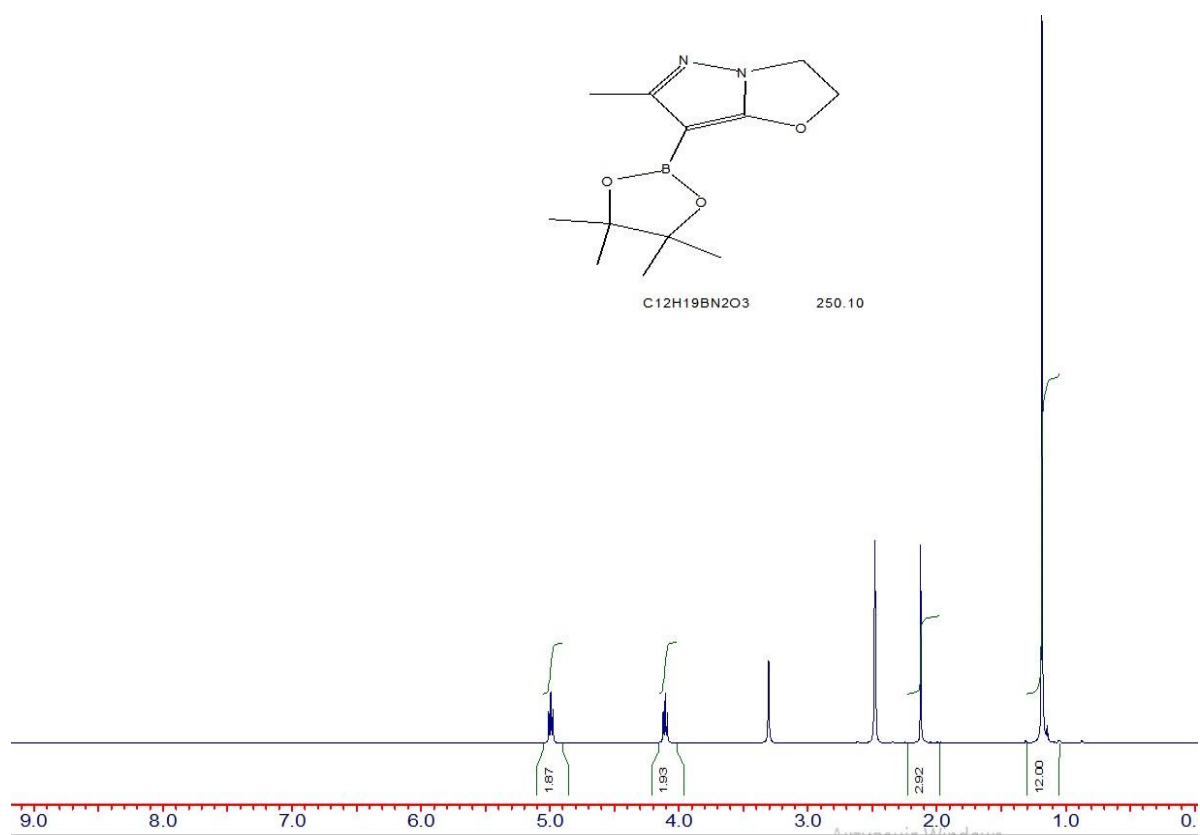
Додаток 9. ¹H NMR спектр сполуки **2a**



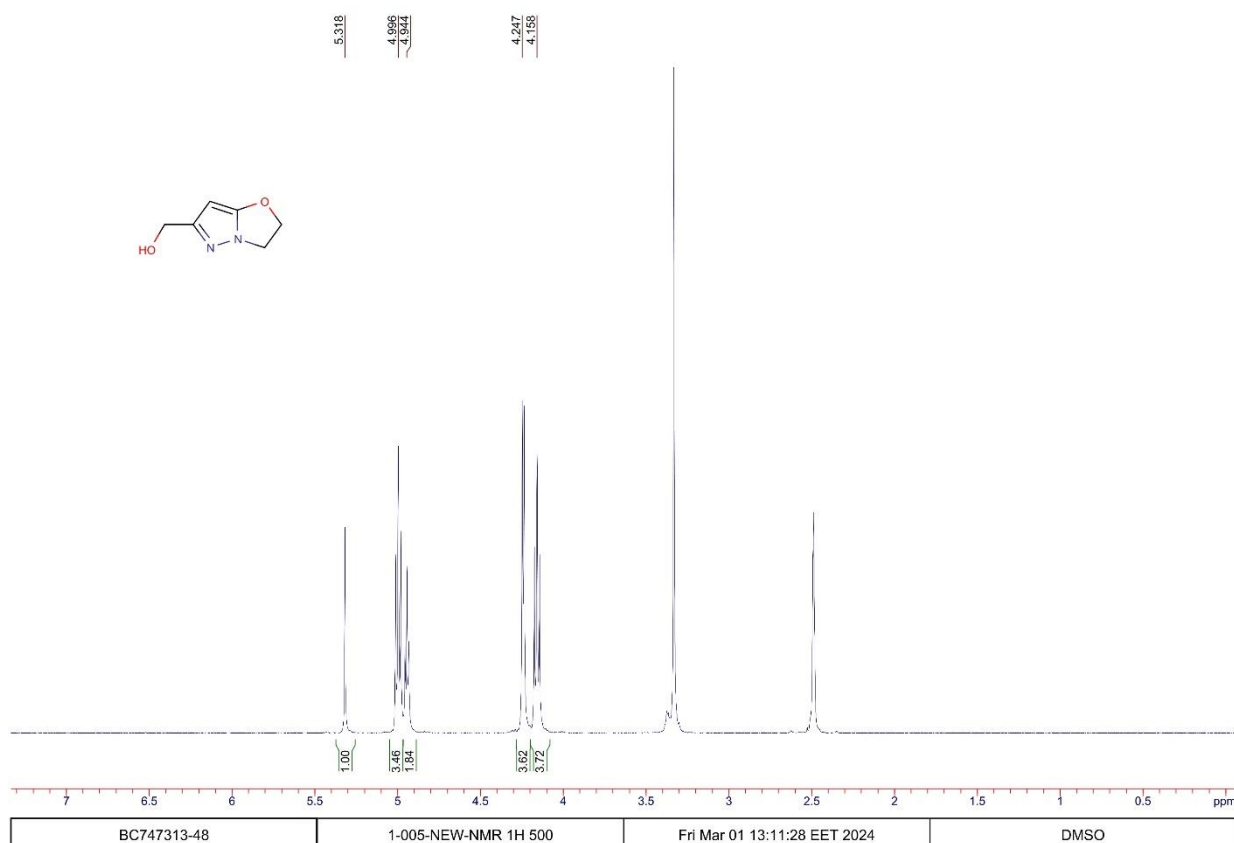
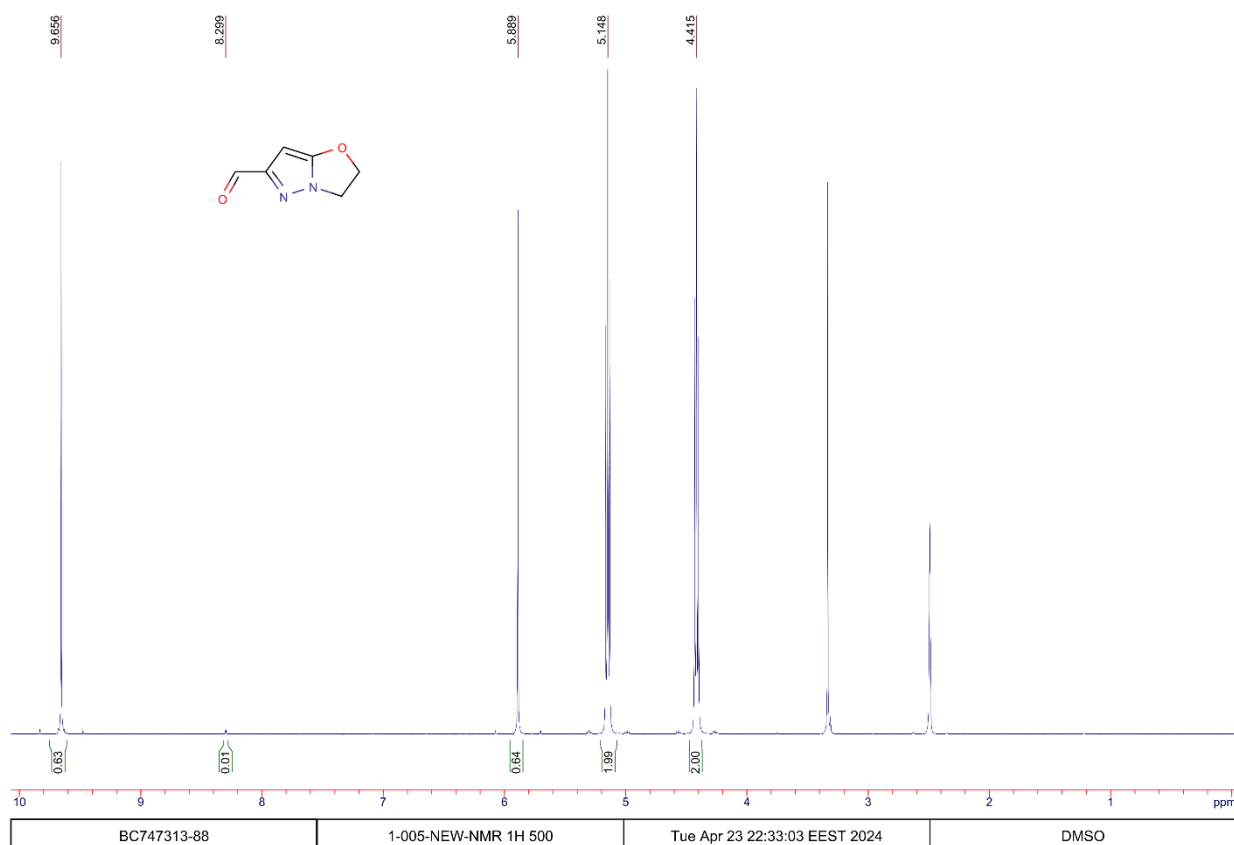
Додаток 10. ¹H NMR спектр сполуки **2b**

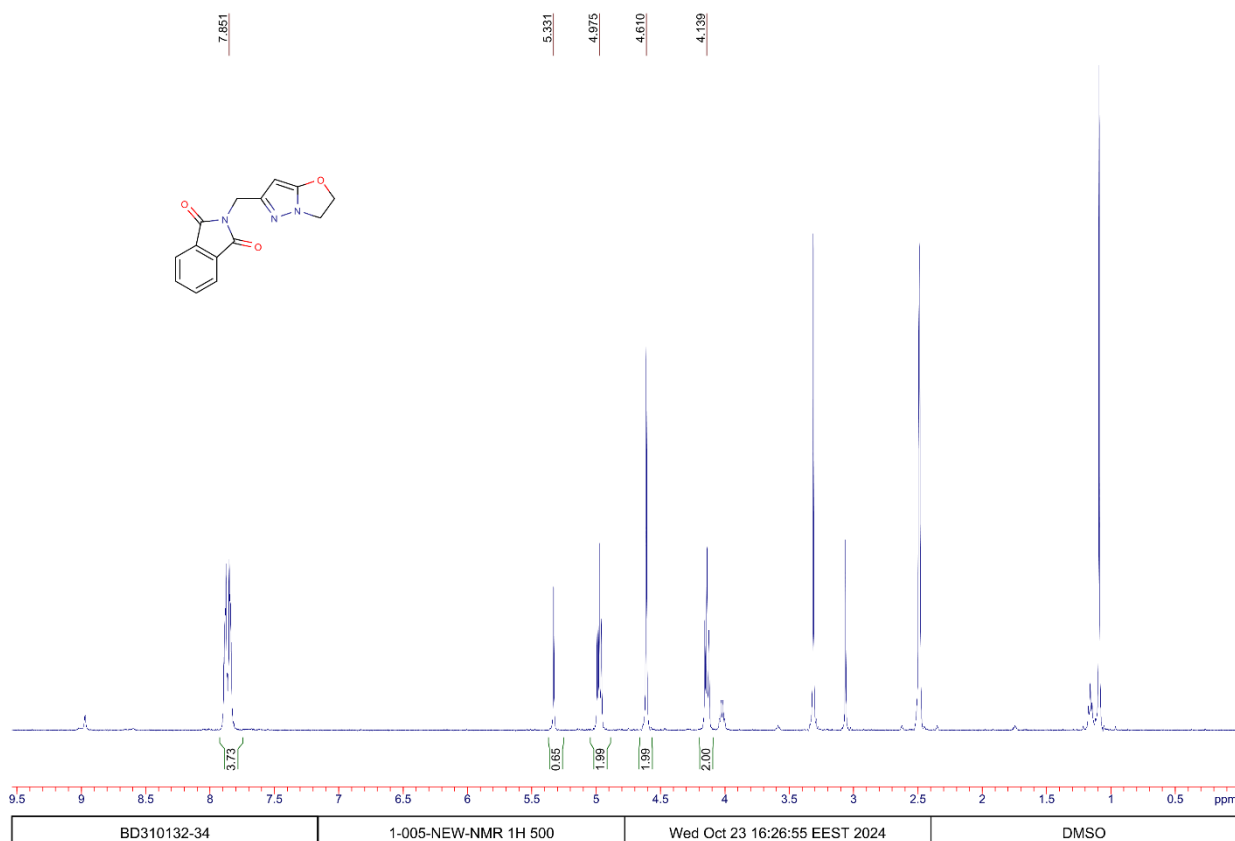
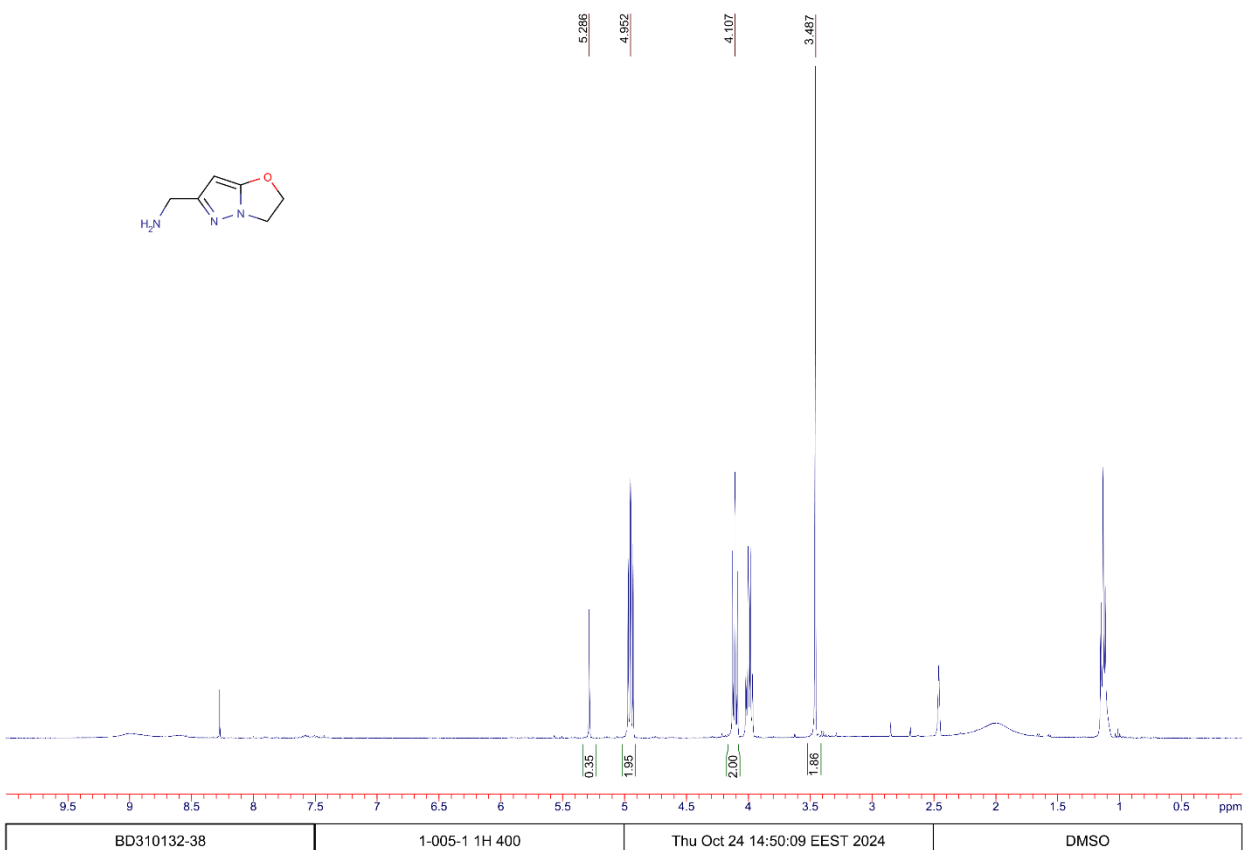


Додаток 11. ^1H NMR спектр сполуки **3a**

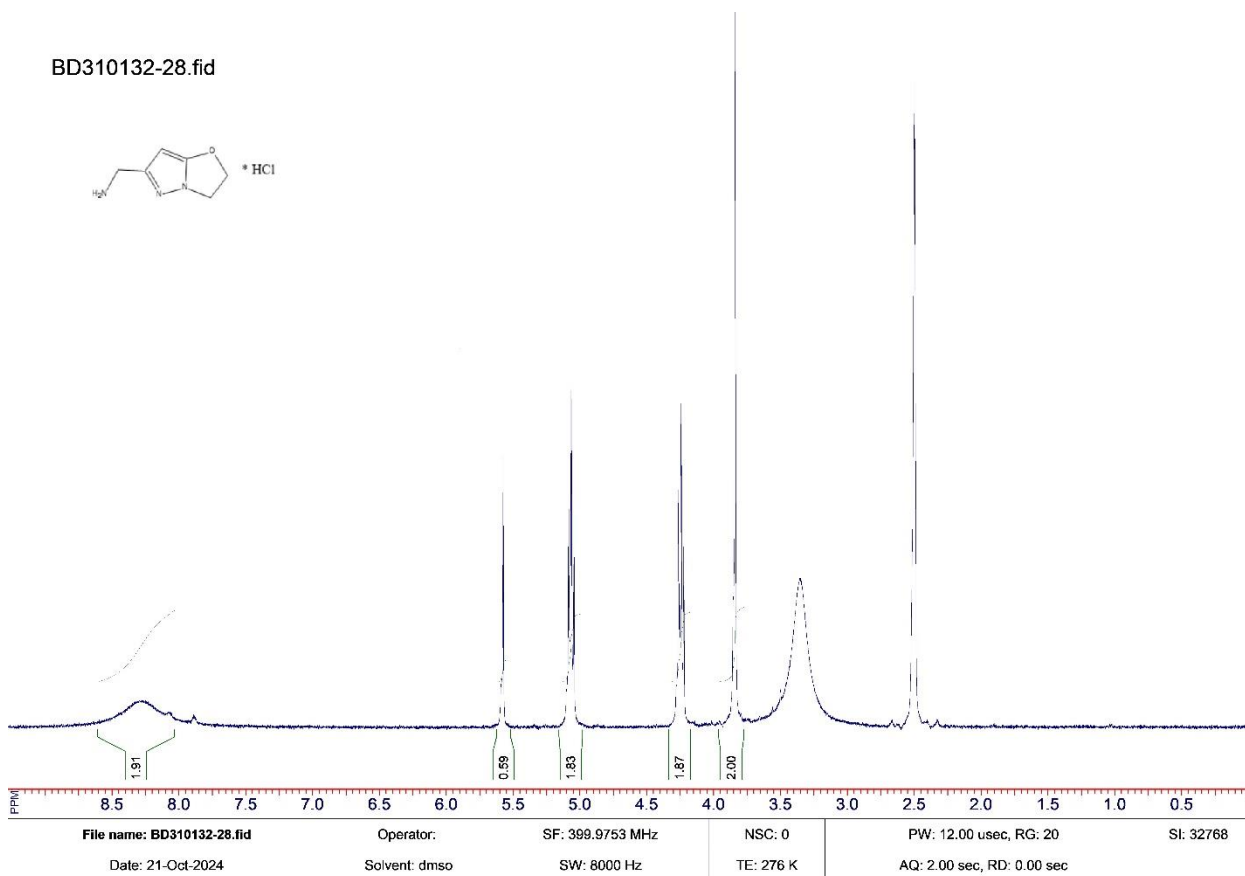
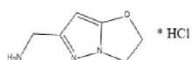
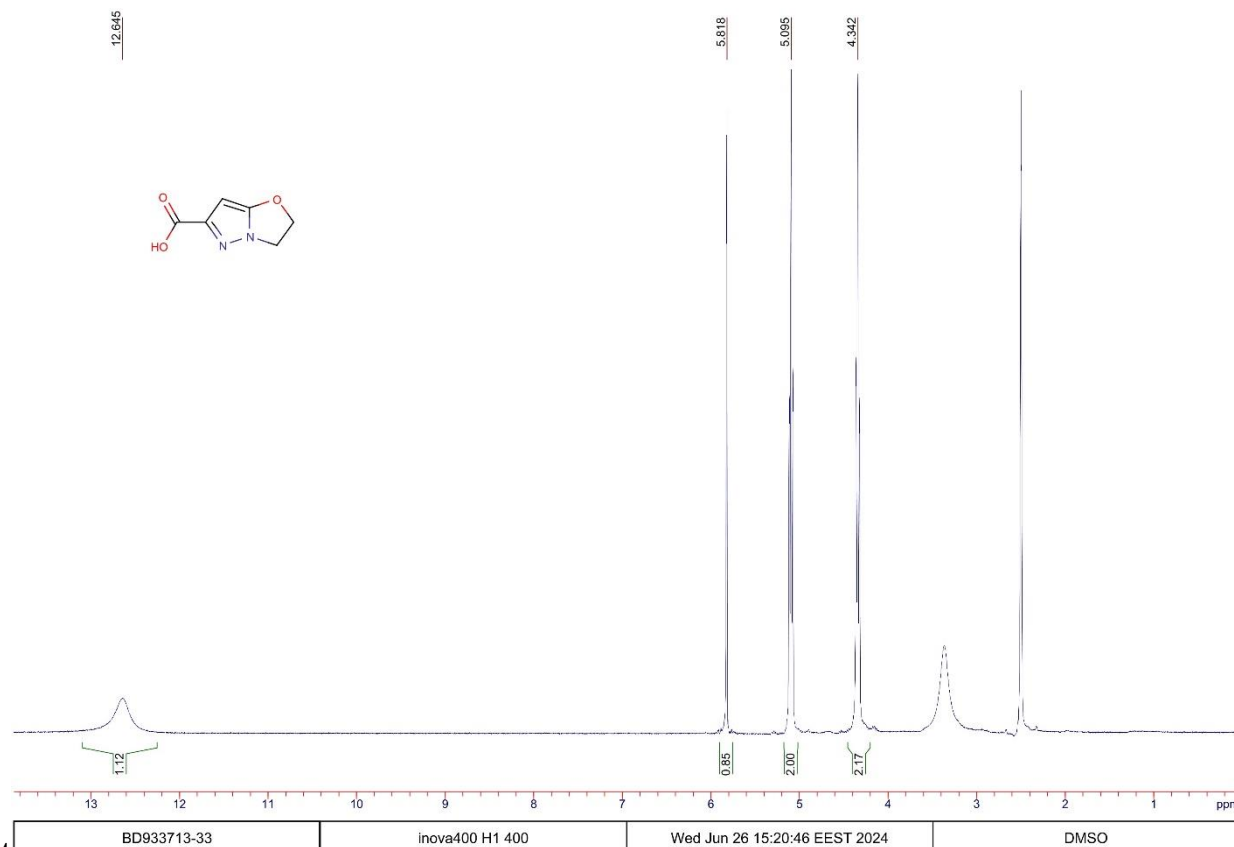


Додаток 12. ^1H NMR спектр сполуки **3b**

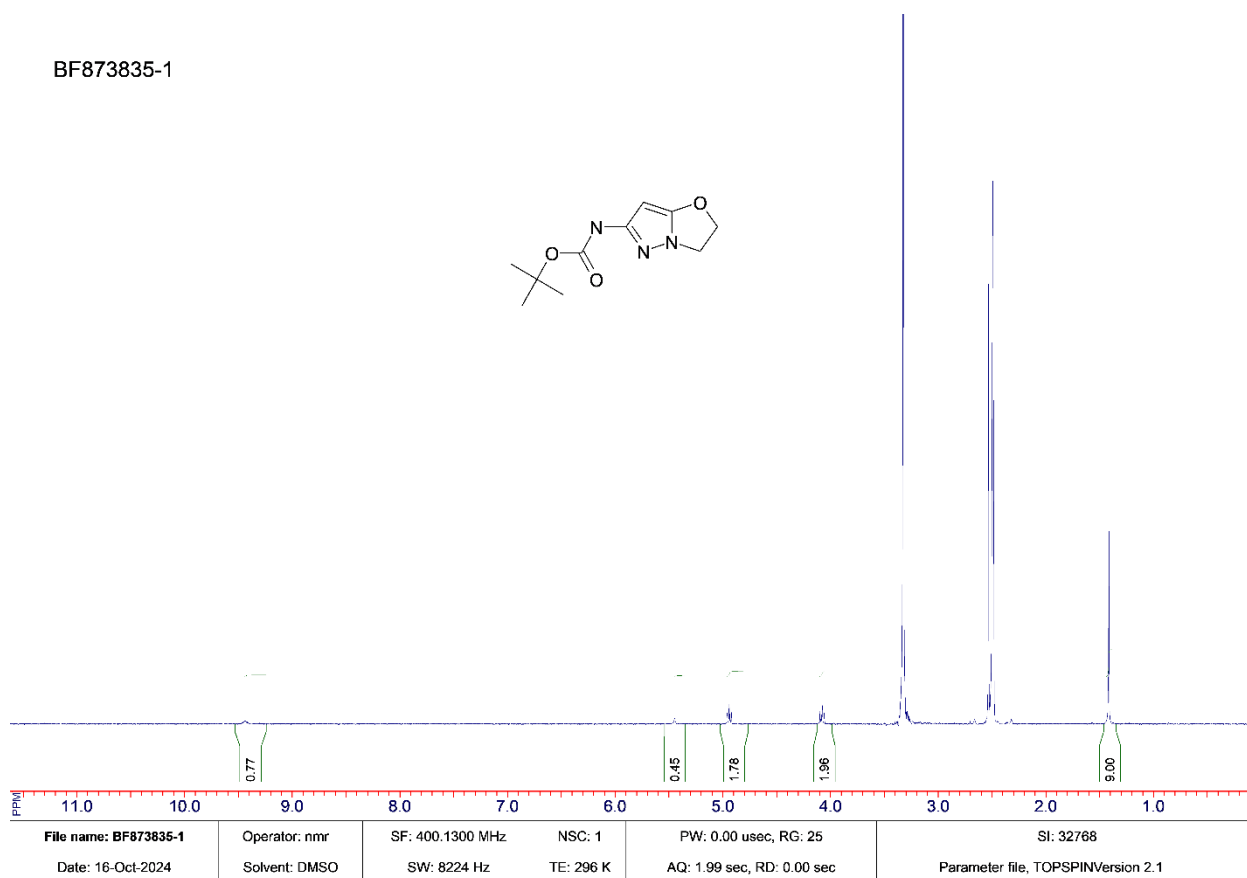
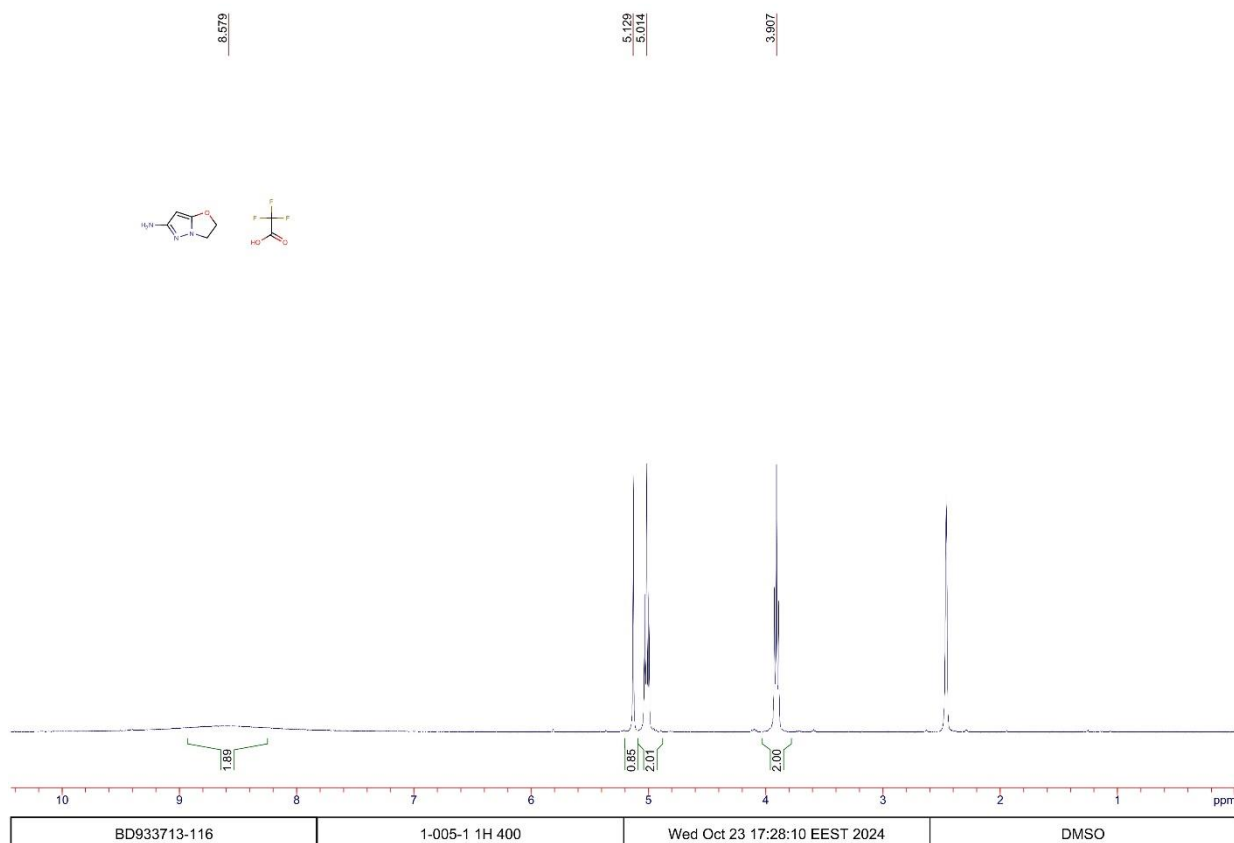
Додаток 13. ^1H NMR спектр сполуки 4Додаток 14. ^1H NMR спектр сполуки 5

Додаток 15. ^1H NMR спектр сполуки **9**Додаток 16. ^1H NMR спектр сполуки **34**

BD310132-28.fid

Додаток 17. ^1H NMR спектр сполуки 10Додаток 18. ^1H NMR спектр сполуки 7

BF873835-1

Додаток 19. ¹H NMR спектр сполуки 38Додаток 20. ¹H NMR спектр сполуки 40