

УДК 547.77 + 547.787 + 547.853

**СИНТЕЗИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ЗАМІЩЕНИХ
5-АМІНО- І 5-ГІДРАЗИНО-1,3-ОКСАЗОЛІВ**О.В.Шабликін, О.П.Козаченко, В.С.Броварець, **Б.С.Драч**Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua*Ключові слова: заміщені 5-аміно- та 5-гідразинооксазоли; гетероциклізації;
конденсовані гетероциклічні сполуки***В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані, які стосуються способів синтезу та перетворень 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів.****SYNTHESES AND TRANSFORMATIONS OF SUBSTITUTED 5-AMINO- AND 5-HYDRAZINO-1,3-OXAZOLES****O.V.Shablykin, O.P.Kozachenko, V.S.Brovarets, **B.S.Drach******The literature data concerning the methods of syntheses and transformations of 5-amino- and 5-hydrazino-1,3-oxazoles have been generalized and systematized in the review.****СИНТЕЗИ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНО- И 5-ГИДРАЗИНО-1,3-ОКСАЗОЛОВ****О.В.Шаблыкнн, А.П.Козаченко, В.С.Броварець, **Б.С.Драч******В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные, касающиеся способов синтеза и превращений 5-амино- и 5-гидразино-1,3-оксазолов.**

За останні 30 років хімія функціональних похідних оксазолу розвивалась особливо інтенсивно, що обумовлено успішними пошуками серед них біорегуляторів різної дії, а також значним інтересом до їх перетворень на такі гетероциклічні системи, які вже давно вважаються біоформними.

На жаль, спеціального огляду, присвяченого хімії 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, не існує. Лише деякі відомості про ці сполуки можна знайти в загальних оглядах, присвячених всім типам заміщених 1,3-оксазолів [1-9]. Більшість цих оглядів вже застаріла. Так, у фундаментальній монографії І.Терчі [7] цитується література лише до середини 1980-х років, а інтенсивний розвиток хімії 5-аміно-1,3-оксазолів припадає саме на останнє 20-річчя. В недавніх оглядах [10, 11] хоча і наведені нові відомості про синтези функціоналізованих оксазолів, але вони зроблені лише на основі специфічних фосфонієвих реагентів.

Таким чином, значна частина відомостей про 5-аміно-1,3-оксазоли все ще розпорошена серед численних журнальних публікацій і недавніх дисертаційних робіт [12, 13]. Тому систематичний розгляд досліджень хімії 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів є доцільним.

1.1. Способи одержання 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів та їх похідних

Для введення залишків первинних і вторинних амінів у положення 5-оксазольного кільця нерідко

застосовувалась дегідратація заміщених амідів гіпурової кислоти та її аналогів з характерним фрагментом (А), який перетворювався на структуру (Б) (схема 1).

Перетворення (А)→(Б) — частковий випадок загального синтезу оксазолів за Робінсоном-Габрієлем [3]. Конкретні приклади таких циклоконденсацій, які відбуваються при дії пентаоксиду фосфору, хлороксиду фосфору, естерів поліфосфорної кислоти, ангідриду трифтороцтової кислоти, трифенілфосфордиброміду та інших дегідратуючих агентів, наведені на схемі 2. Цікаво, що при застосуванні ангідриду трифтороцтової кислоти, крім замикання оксазольного кільця, відбуваються нерідко процеси ацилювання (циклізації 1-4, 1-5).

Зауважимо, що перетворення (А)→(Б) лише зрідка застосовувалось для введення первинної аміногрупи в положення 5-оксазольного кільця (реакція 1-2). У більшості інших випадків до центру С⁵ вводились алкіл-, арил- та гетерил-аміногрупи, а також залишки диметиламіну, піролідину, піперидину та морфоліну. Необхідні для цих синтезів заміщені амідні N-ацильованих α-амінокислот нерідко одержувались розщепленням насиче-

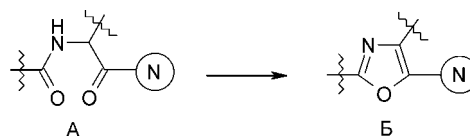


Схема 1

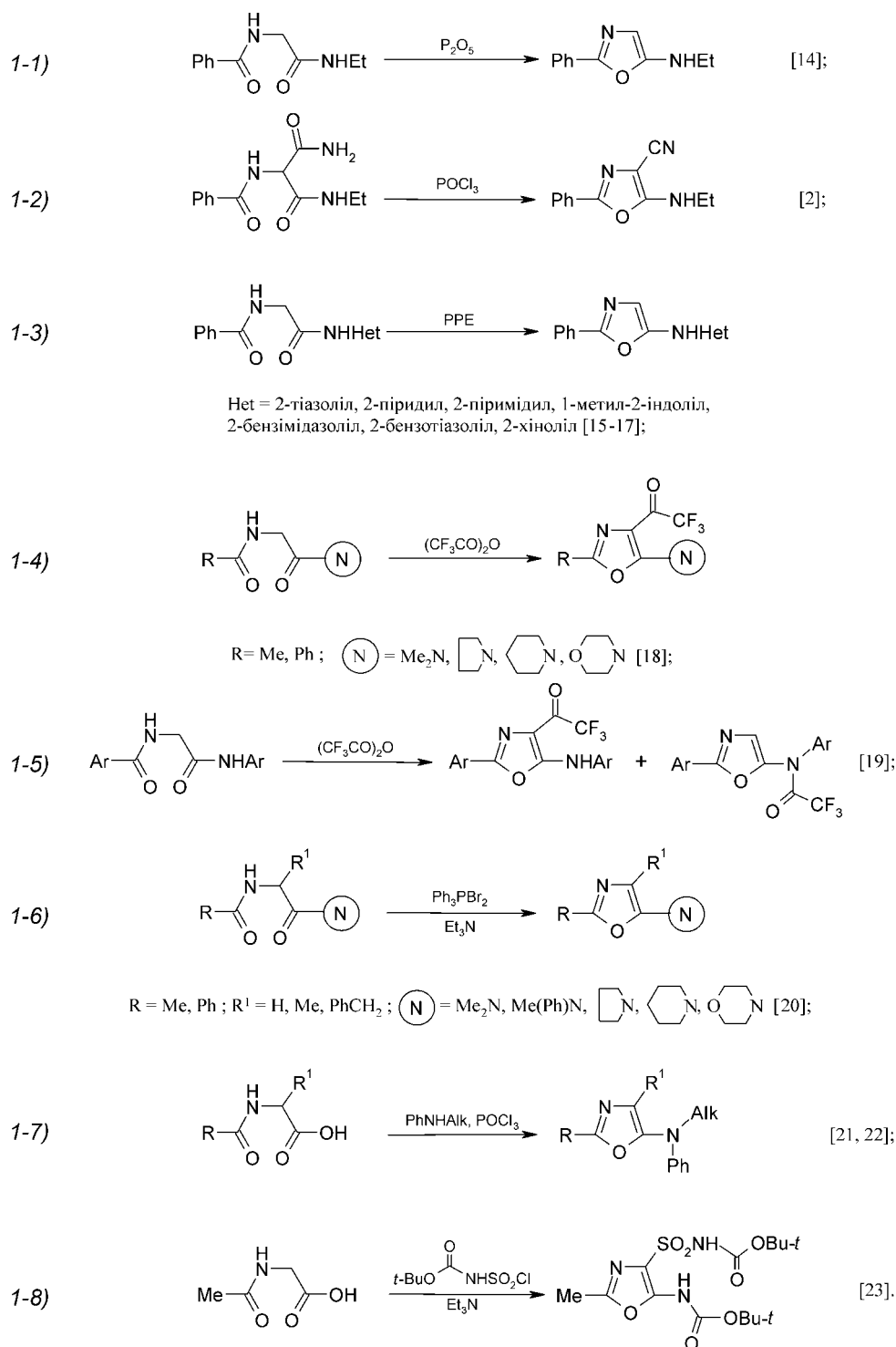


Схема 2

них азлактонів відповідними азотистими основами. Інколи в конденсацію вводились не азлактони, а їх попередники — N-ацильовані похідні відповідних α-амінокислот, які нагрівали з вторинними амінами в присутності хлориду фосфору (конденсація 1-7) (схема 2).

Крім нескладних вихідних сполук, придатних для одержання заміщених 5-аміно-1,3-оксазолів, застосовувались і значно складніші модифіковані пептидні системи [24-27]. З іншого боку, для

одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, що не містять замісників у положенні 2, часто використовувались N-формільні похідні амідів α-амінокислот. У цьому випадку проміжними продуктами конденсації є відповідні ізонітрили [28] (схема 3).

Проміжні ізонітрили циклізувались, як показано на схемі 4, не тільки за допомогою основ, але й при дії алкіл- та ацилізоціанатів (приклади 2-1÷2-3), а також N-тозилімінів ароматичних альдегідів (приклад 2-4). Важливими виявились і цик-

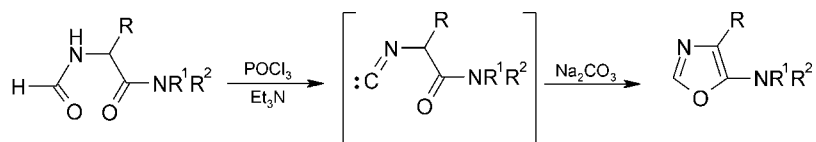


Схема 3

локонденсації ізонітрилів з різноманітними карбонільними сполуками, які проводять у присутності броміду літію (приклад 2-5) та азотистих основ (див. перетворення 2-6 та подібні процеси, які описані в статтях [29-33]). Зрідка для одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазолу використовувались не тільки аміді α -ізоціанокарбонових кислот, але й інші ізонітрильні реагенти [34, 35].

Крім цілого ряду ізонітрильних реагентів, для одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазолу широко застосовувались, як видно зі схеми 5, α -аміно-

нітрили. Останні циклізуються при їх обробці ангідридами та хлорангідридами карбонових кислот (перетворення 3-2, 3-3, 3-4). Інколи подібним чином діють навіть карбонові кислоти, але в присутності дициклогексилкарбодііміду (конденсація 3-5). Деякі α -амінонітрили циклізуються також при послідовній обробці фенолізоціанатом і гідроксидом натрію (процес 3-6).

Для циклізації α -ациламініонітрилів, як показано на схемі 6, широко застосовувався безводний хлороводень (реакції 4-1÷4-4), трифтороцтова кис-

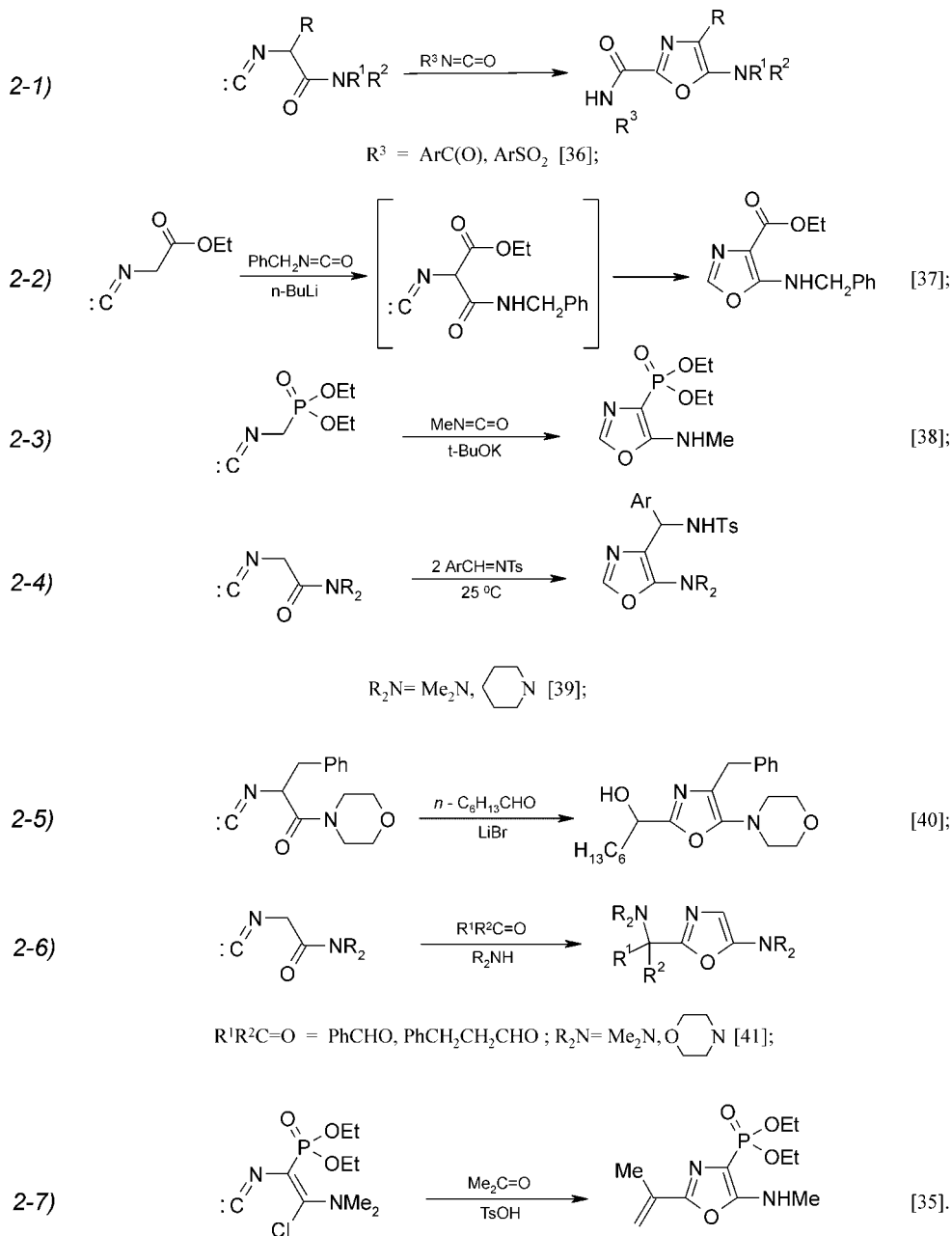


Схема 4

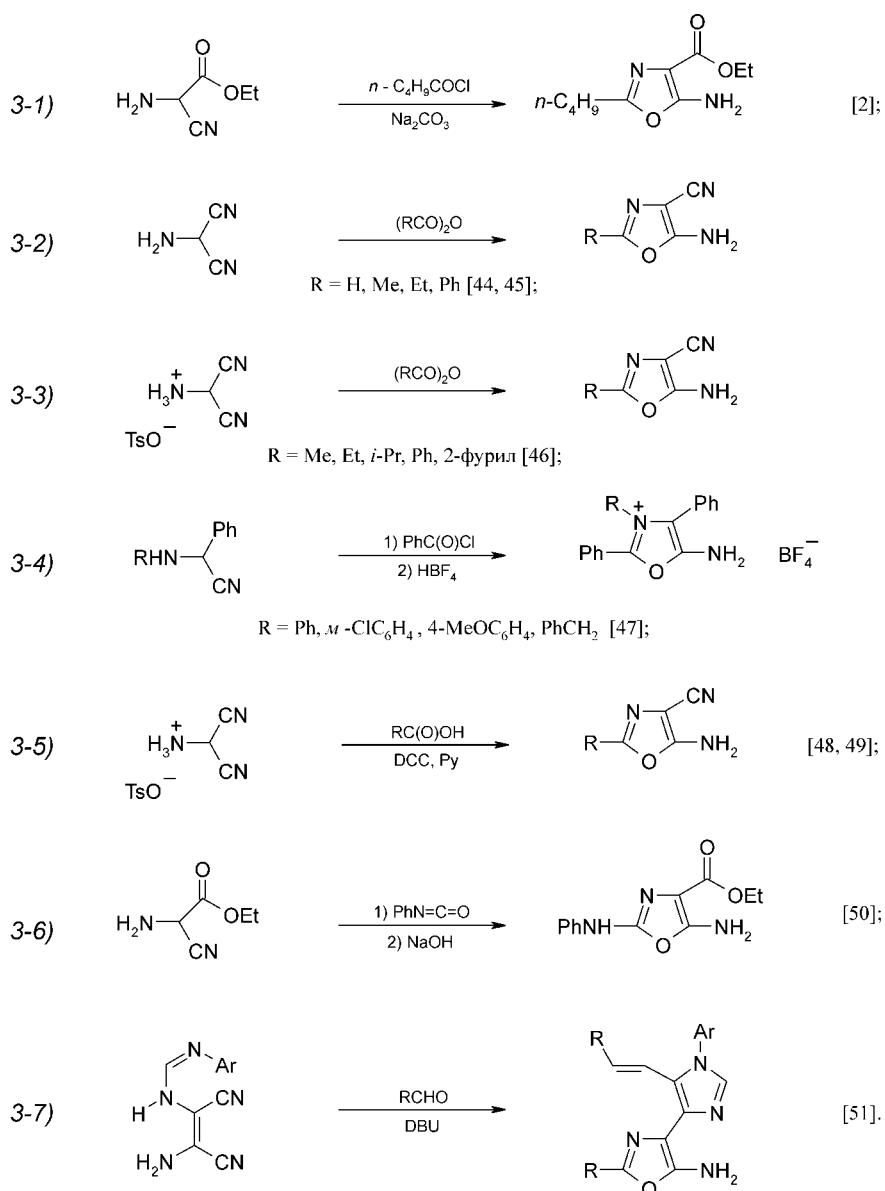


Схема 5

лота (перетворення 4-5), ангідрид трифтороцтової кислоти (процеси 4-6, 4-7), галогенангідриди карбонових кислот (перетворення 4-8, 4-9) та інші конденсуючі агенти [42, 43].

Особливий інтерес має введення в таку циклізацію деяких амінокислот: гліцину, β-аланіну, γ-аміномасляної кислоти та орнітину (схема 7) [89].

На відміну від перетворень на схемах 2 та 4 циклізації, представлені на схемах 5 та 6, часто приводять до введення первинної аміногрупи в положення 5 оксазольного кільця. Проте, коли циклізацію здійснюють за допомогою галогенангідридів кислот, нерідко ця первинна аміногрупа ацилюється (процеси 4-7, 4-8, 4-9).

Крім α-аміно- та α-ациламінітрилів, у синтезах похідних 5-аміно-1,3-оксазолу застосовувались і інші нітрильні реагенти [59, 62-66]. Для прикладу вкажемо на доступний диціан, на основі якого вдалося

розробити досить загальний підхід до похідних 5-аміно-4-меркапто-1,3-оксазолу (схема 8).

Ще одним важливим підходом до синтезу заміщених 5-аміно-1,3-оксазолів є циклоконденсації дихлоровмісних енамідів з первинними і вторинними амінами (схема 9).

Сфера застосування цієї циклоконденсації, яка була докладно вивчена протягом останніх 30 років українськими та японськими дослідниками, виявилась надзвичайно широкою. Це дозволяє синтезувати різноманітні похідні 5-аміно-1,3-оксазолів, що містять у положенні 4 електрооакцепторні залишки: CN, C(O)Oalk, C(O)NH₂, SO₂Alk, SO₂Ar, P(O)(Oalk)₂, P(O)Ph₂, P⁺Ph₃An⁻ та ін. З аміаком така взаємодія проходить складно, але з гідразин-гідратом, метилгідрaziном і N,N-диметилгідрaziном, фенілгідрaziном вдається отримати з високими виходами відповідні похідні 5-гід-

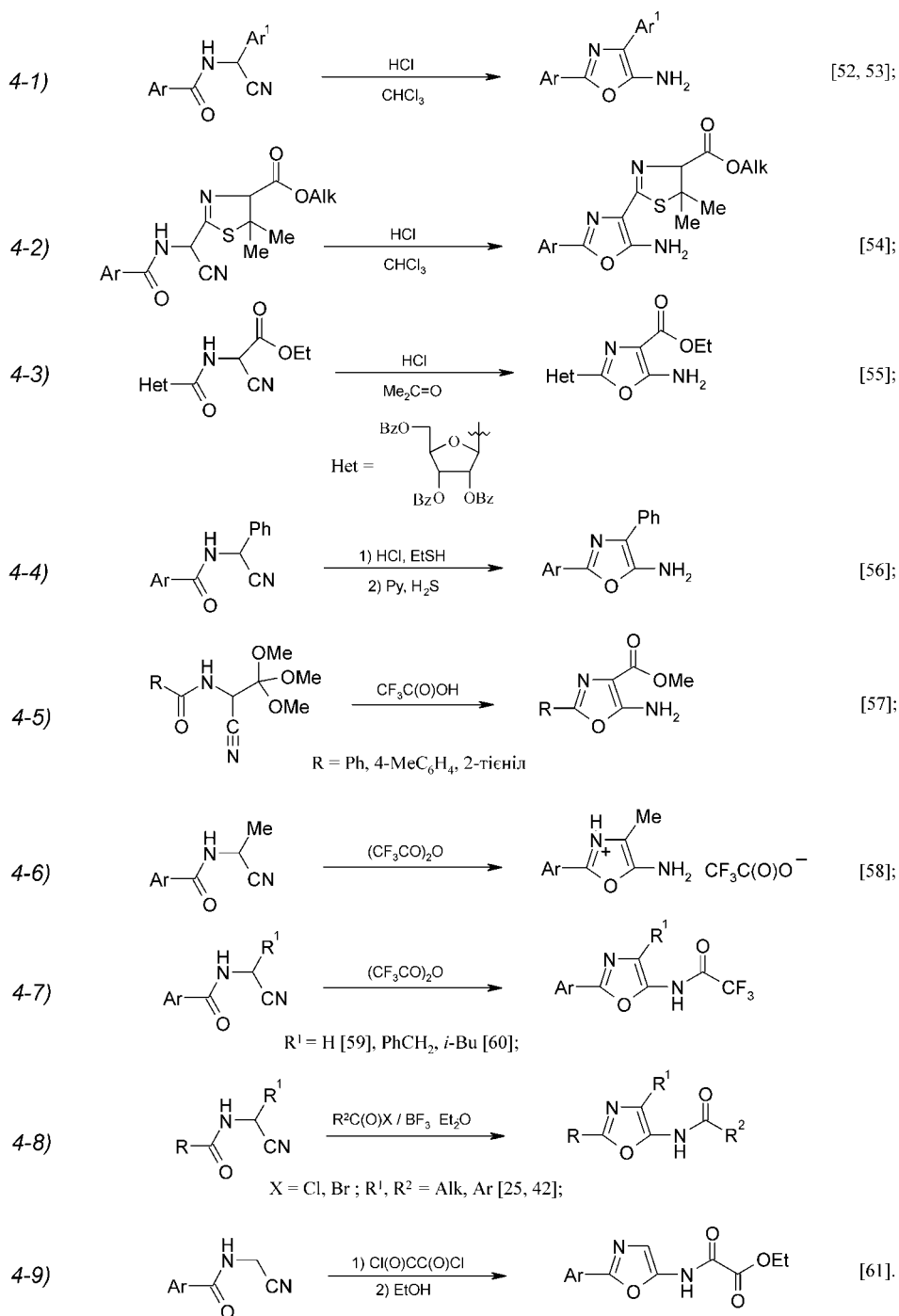


Схема 6

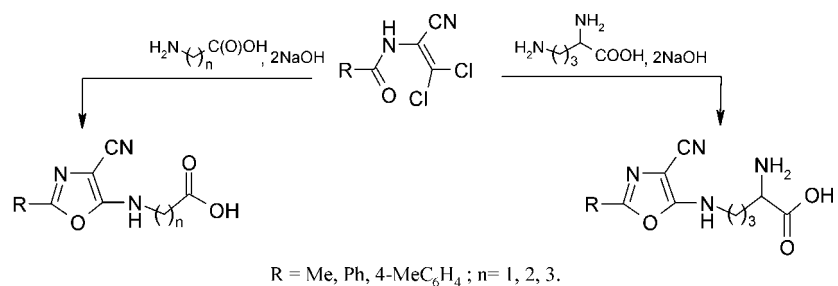


Схема 7

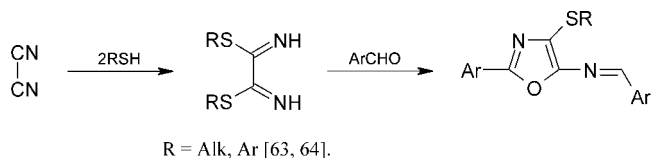


Схема 8

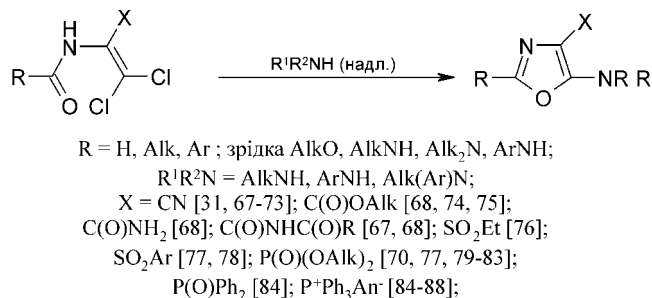


Схема 9

разино-1,3-оксазолу, які не вдавалося синтезувати іншими способами (схема 10).

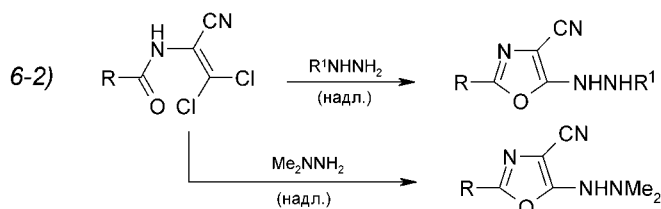
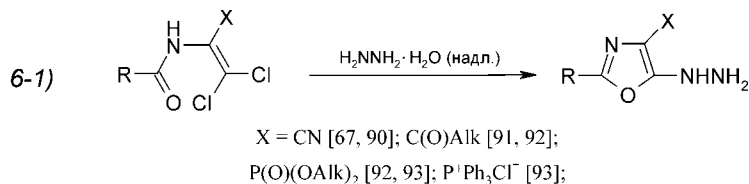
Таким чином, при взаємодії дихлоровмісних енамідів з різноманітними азотистими основами, що містять принаймні один рухливий атом водню, як правило, генерується оксазолне кільце, але зрідка все ж таки утворюються ациклічні продукти, наприклад, схема 11.

Разом з цим при застосуванні енамідів з ацильними залишками дихлороцтової та трихлороцто-

вої кислот оксазолна циклізація ускладнюється іншими процесами (схема 12). Цей підхід дає можливість синтезувати такі похідні 5-аміно-1,3-оксазолу, які додатково містять функціональні групи в положенні 2 і 4 оксазолного кільця. Найцікавішими з них є нові альдегіди оксазолного ряду (ланцюг перетворень 7-1).

Інші підходи для одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазолу узагальнені на схемі 13. З них звернемо увагу на перегрупування Корнфорта (приклади 8-1, 8-2 та 8-3), що приводять інколи до таких похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, які можна синтезувати з дихлоровмісних енамідів. Крім цього, деяке препаративне значення мають реакції нуклеофільного заміщення біля центру C^5 оксазолного кільця (реакції 8-4, 8-5) та складні перетворення одних функціонально-заміщених оксазолів в інші, які описані в ряді статей [60, 102-107]. Згадаємо нарешті і трансформації різних гетероциклічних систем у похідні 5-аміно-1,3-оксазолу, які можна проілюструвати непростими перетвореннями 8-6÷8-9 та багатьма подібними прикладами, які знайдені нами в літературі [108-117].

На перший погляд здається, що препаративна цінність усіх цих складних трансформацій невелика, але все залежить від доступності вихідних гетероциклічних реагентів. Так, останній процес схеми 13 виявився явно препаративним, оскільки ґрунту-



$R = \text{Alk, Ar}$; $R^1 = \text{Me, Ph}$ [73, 95, 96].

Схема 10

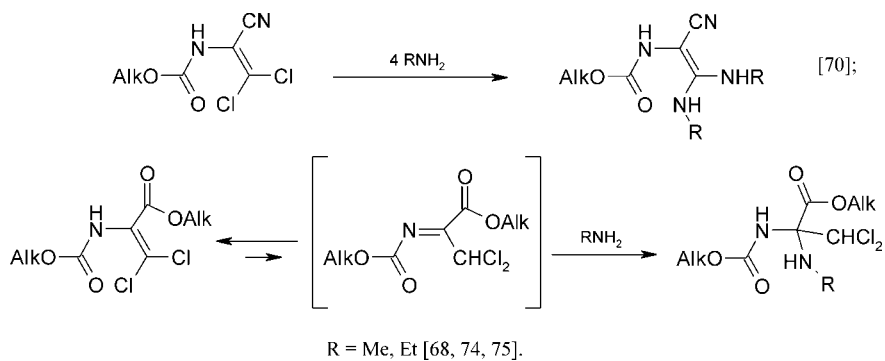


Схема 11

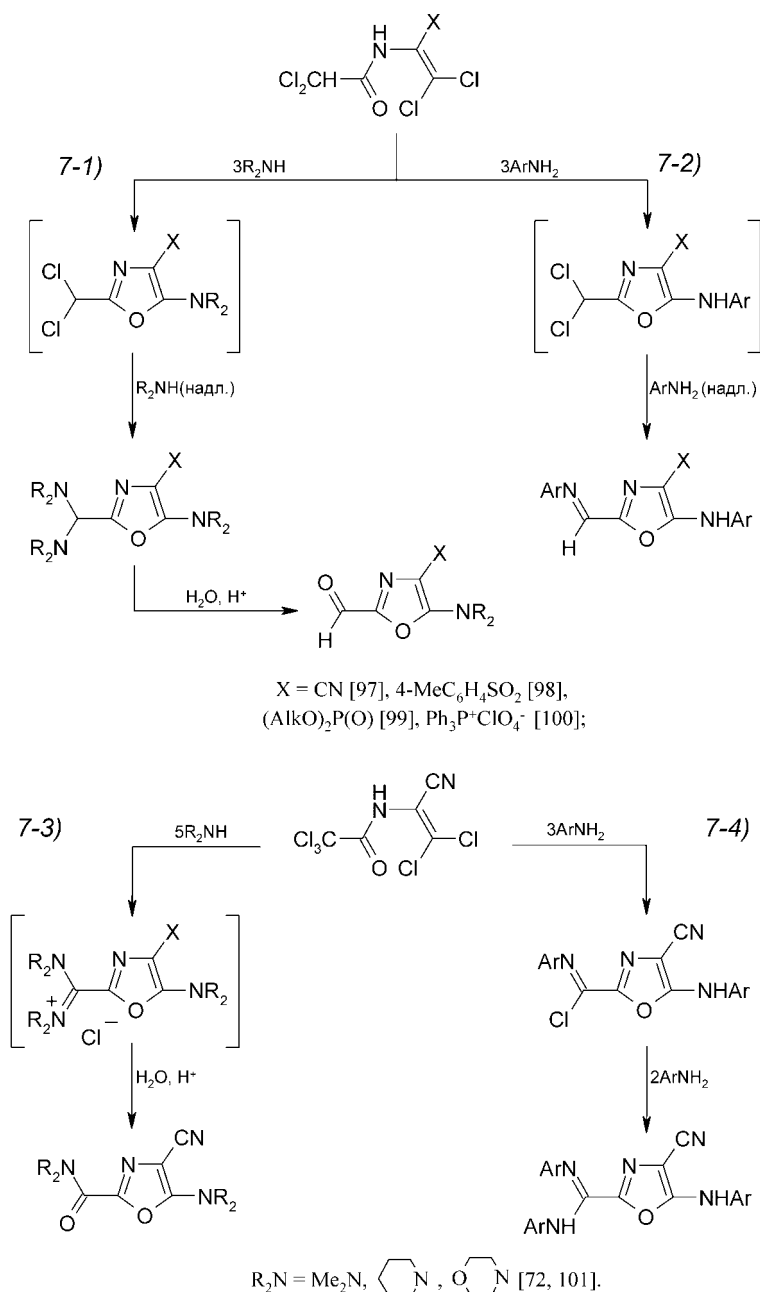


Схема 12

ється на доступному “тримері бензоїзонітрилу” [118]. Разом з цим синтезовані недавно нескладні похідні азолопіримідинів виявились зручними вихідними сполуками для препаративного одержання нових 4-азоліл-5-аміно-1,3-оксазолів [112, 113].

1.2. Реакційна здатність заміщених 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів

5-Аміно-1,3-оксазоли, які не мають сильних електроноакцепторних замісників у положенні 4, досить легко ацилюються навіть без додавання основи, що видно з розгляду першого перетворення схеми 15. Разом з цим алкілювання та ацилювання 5-ациламіно-1,3-оксазолів проводять у присутності поташу або гідриду натрію (приклади 9-3÷9-6). Зрідка 5-аміно-1,3-оксазоли використо-

увались для синтезу відповідних основ Шифа (конденсація 9-7), а також для одержання 5-бромо-4-ціано-1,3-оксазолів за Зандмейером (перетворення 9-8). Нарешті, для деяких 5-аміно-4-етоксикарбоніл-1,3-оксазолів вдалося здійснити їх дезамінування (приклад 9-9).

Порівняння усіх цих даних з відомими властивостями 5-гідразино-1,3-оксазолів показує, що реакційна здатність останніх вивчена ще мало, бо лише недавно вдалося синтезувати перші представники цих сполук на основі дихлоровмісних енамідів (схема 10). Цікаво, що напрямок ацилювання 5-гідразино-1,3-оксазолів в одних і тих же умовах суттєво залежить від природи електроноакцепторних груп біля центру C^4 оксазольного кільця, наприклад, схема 14.

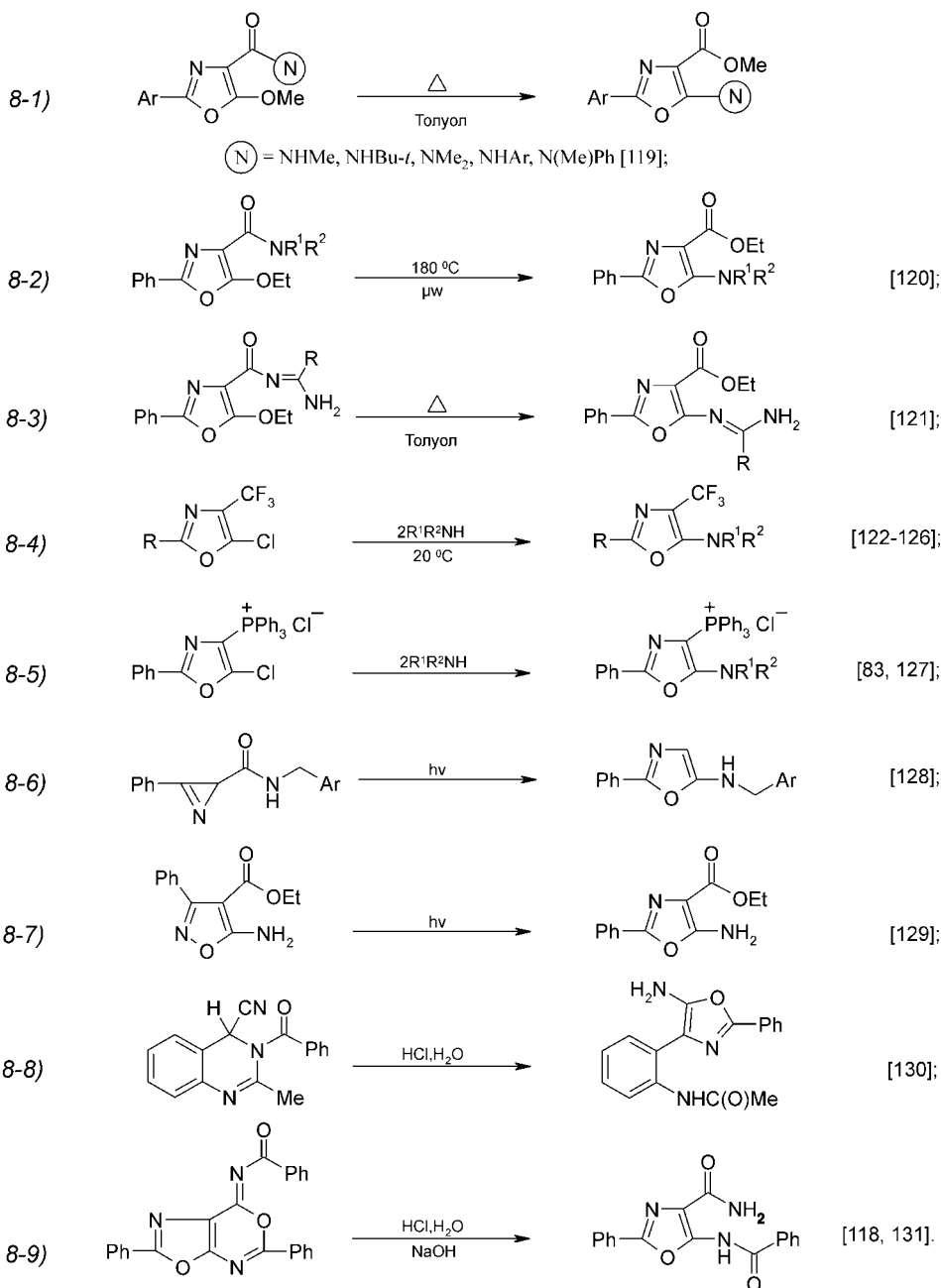


Схема 13

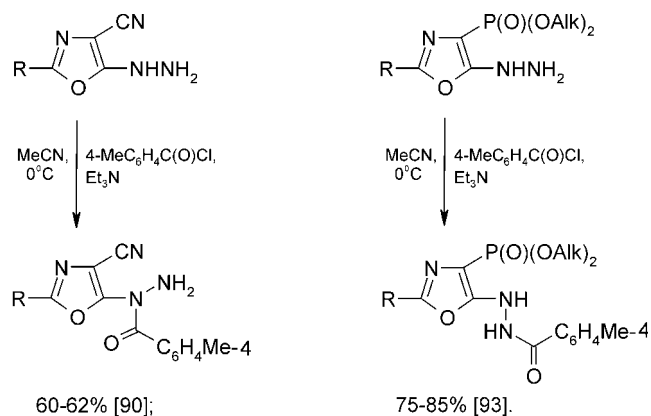


Схема 14

Крім хлорангідридів карбонових кислот, для подібних реакцій використовувались також алкіл- та арилізотіоціанати [93] (схема 16).

Для деяких 5-гідразино-1,3-оксазолів одержані також їх гідрозони [90] (схема 17).

Цікаво, що 5-фенілгідразино-4-ціано-1,3-оксазоли виявились дуже нестійкими при зберіганні, так як швидко окиснюються навіть киснем повітря [96] (схема 18).

Нещодавно було показано [73, 134, 135], що після обробки 5-гідразино-1,3-оксазолів ацетил-ацетоном, β-кетонітрилами та їх аналогами гідразиногрупа перетворюється на заміщені піразол-1-ільні фрагменти (схема 19).

Закінчуючи розгляд реакцій 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів, які відбуваються за участю

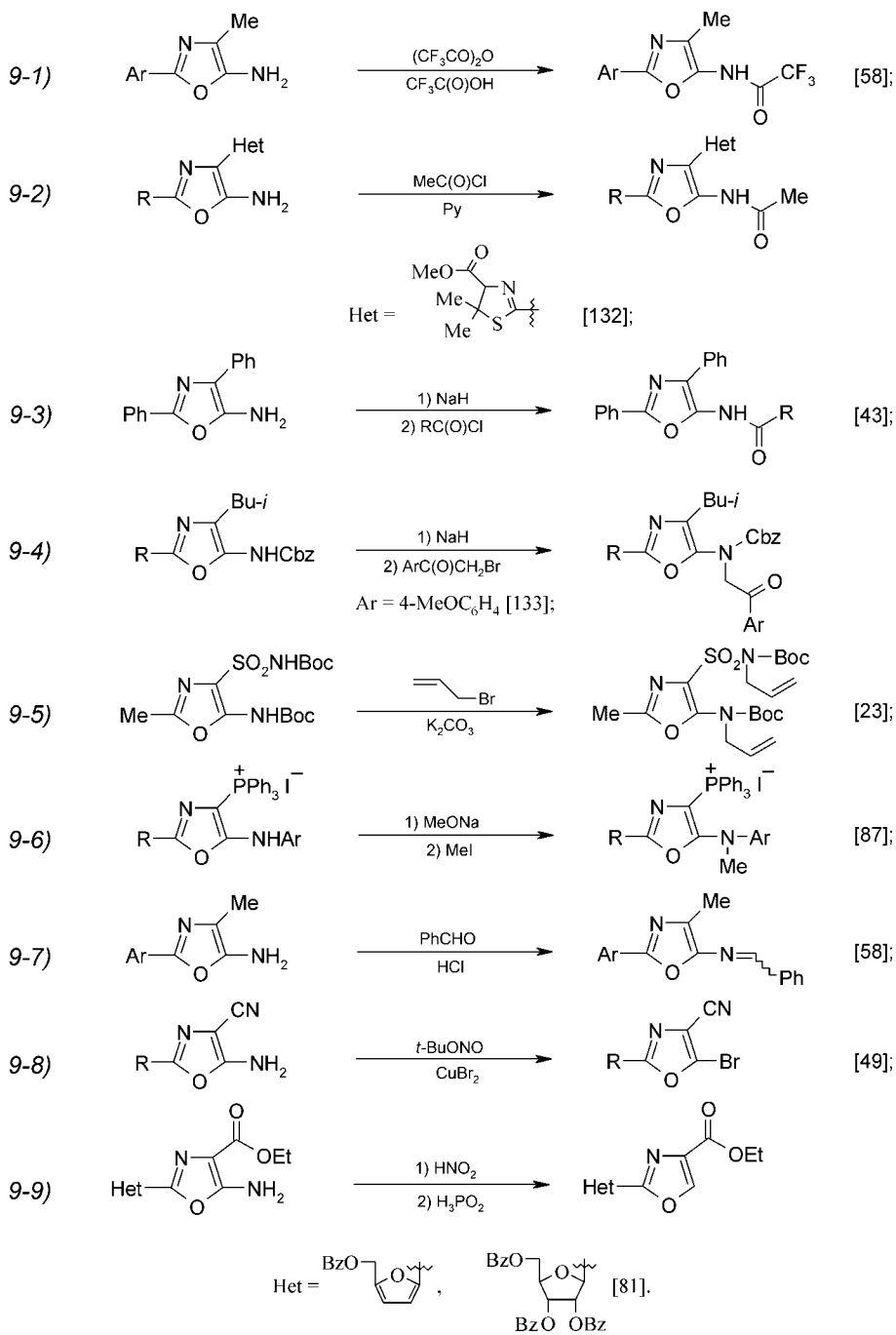


Схема 15

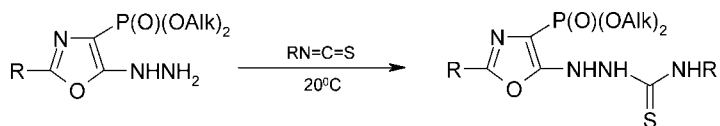


Схема 16

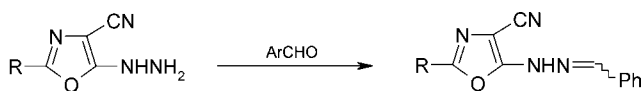


Схема 17

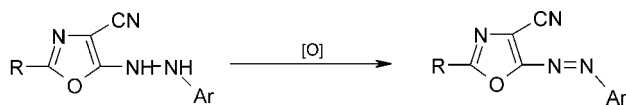


Схема 18

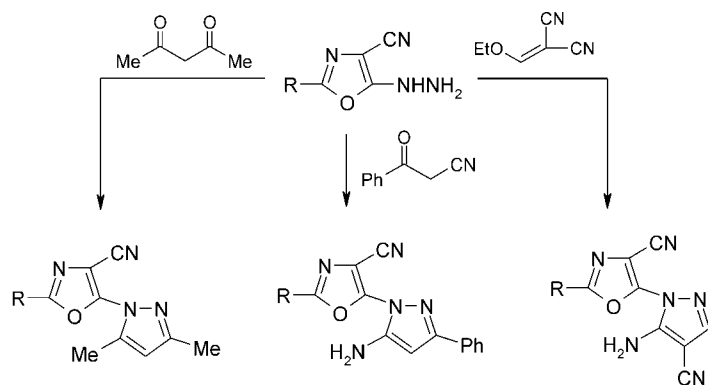


Схема 19

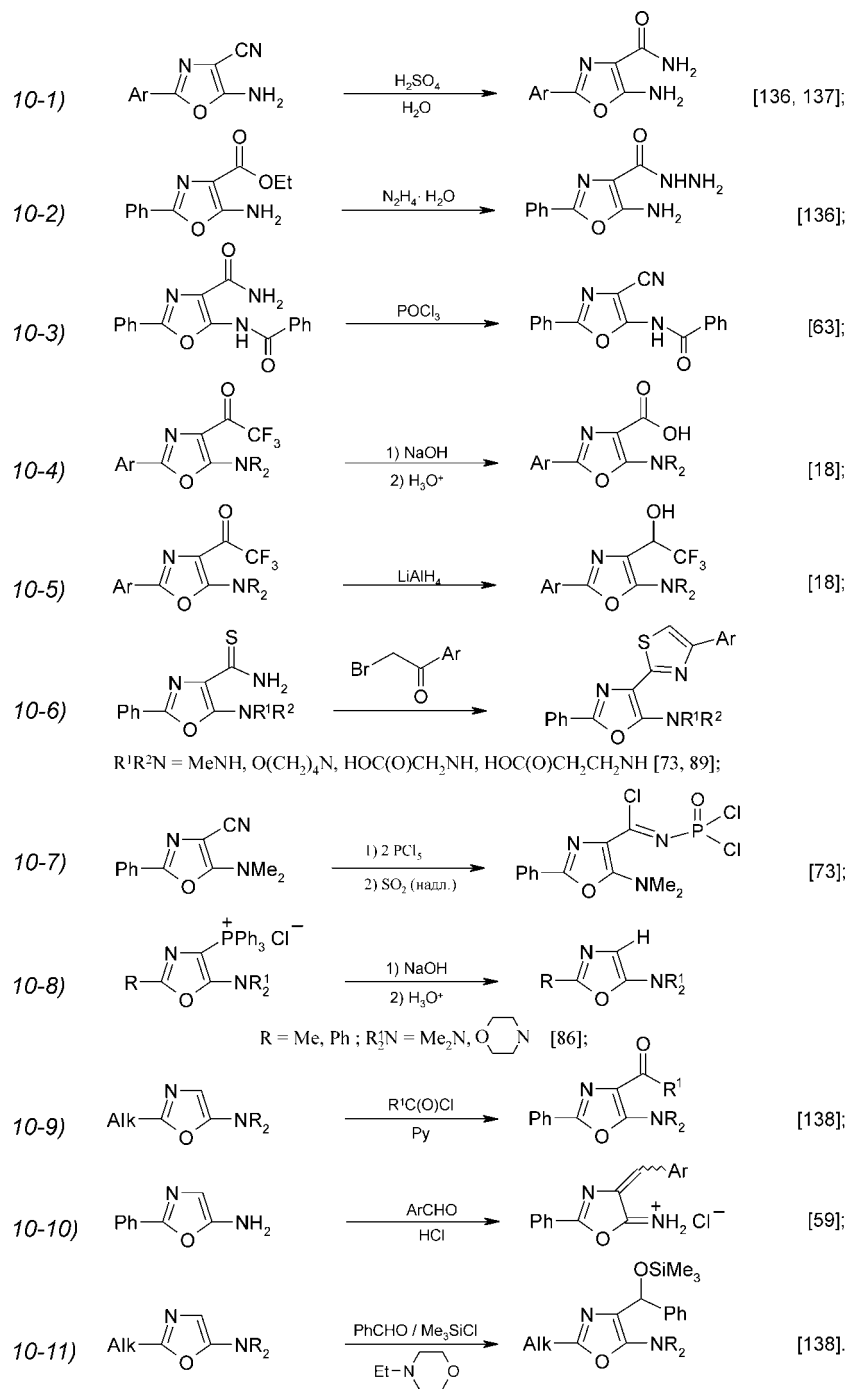


Схема 20

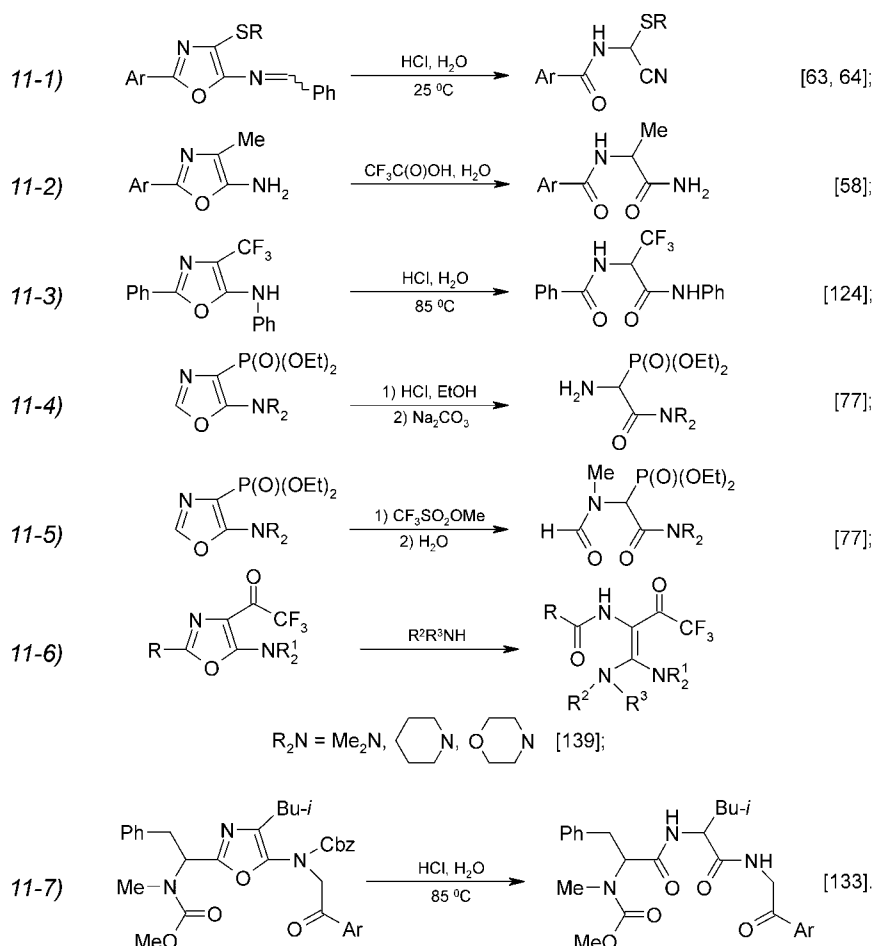


Схема 21

азотовмісної групи біля центру C^5 , слід зауважити, що вони нерідко ускладнюються розщепленням оксазольного кільця та подальшими перетвореннями, що буде розглянуто далі. А зараз зупинимось на розгляді модифікацій замісників у положенні 4 оксазольного кільця, які представлені на схемі 20.

При цьому зауважимо, що реакції 10-1÷10-8 хоча і пов'язані з тривіальними перетвореннями електроноакцепторних замісників у положенні C^4 оксазольного кільця при дії нуклеофільних та електрофільних агентів, все ж таки представляють значний препаративний інтерес. Разом з цим 5-аміно-1,3-оксазоли, що не містять замісників у положенні 4 і мають деякий надлишок електронної густини на центрі C^4 , у зв'язку з впливом сусідньої аміногрупи в положенні 5 здатні взаємодіяти з ацилюючими агентами та ароматичними альдегідами за напрямками 10-9÷10-11.

Електронодонорний вплив азотовмісних груп у положенні C^5 оксазольного кільця може сприяти також легкому розщепленню оксазольного кільця при дії кислот (схема 21). Особливо легко розщеплюються кислотами ті заміщені 5-аміно-1,3-оксазоли, які не містять сильних електроноакцепторних замісників біля центру C^4 (перетворення 11-1, 11-2). Разом з цим введення електроноакцептор-

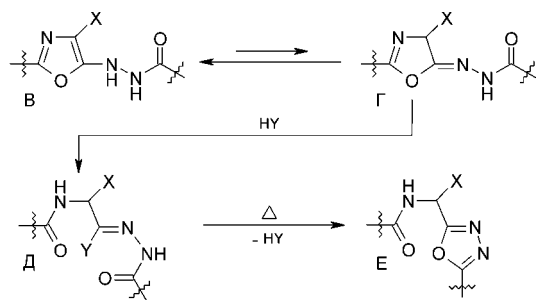
ної трифторацетильної групи в положення 4 сприяє легкому розщепленню оксазольного кільця первинними і вторинними високоосновними амінами (процес 11-6).

Деякі з розглянутих перетворень мають препаративне значення, так як приводять до цікавих похідних α -амінокислот (приклади 11-3÷11-5). До того ж нижче буде показано, що подібне розщеплення оксазольного кільця відіграє важливу роль у рециклізаціях.

Оскільки в положення чотири 5-амінооксазольного фрагменту вдалося ввести нітрильну та алкоксикарбонільну групи, стало можливим анелювати оксазольне кільце до азинових систем. Препаративне значення перетворень 12-1÷12-10 не викликає сумніву.

Особливо цікавою виявилася взаємодія 5-алкіламіно-2-феніл-4-ціано-1,3-оксазолів з пентахлоридом фосфору, що привела до одержання перших представників двоядерної фосфоромісної системи, яка включає оксазольне кільце, анельоване до 1,2-дигідро-1,3,2-діазафосфінового угруповання (перетворення 12-11).

Проте слід зауважити, що всі ці перетворення є частковими випадками, тому що нерідко застосовувались для енамінітрильних та енамінокарбонільних субстратів не тільки гетероциклічного,



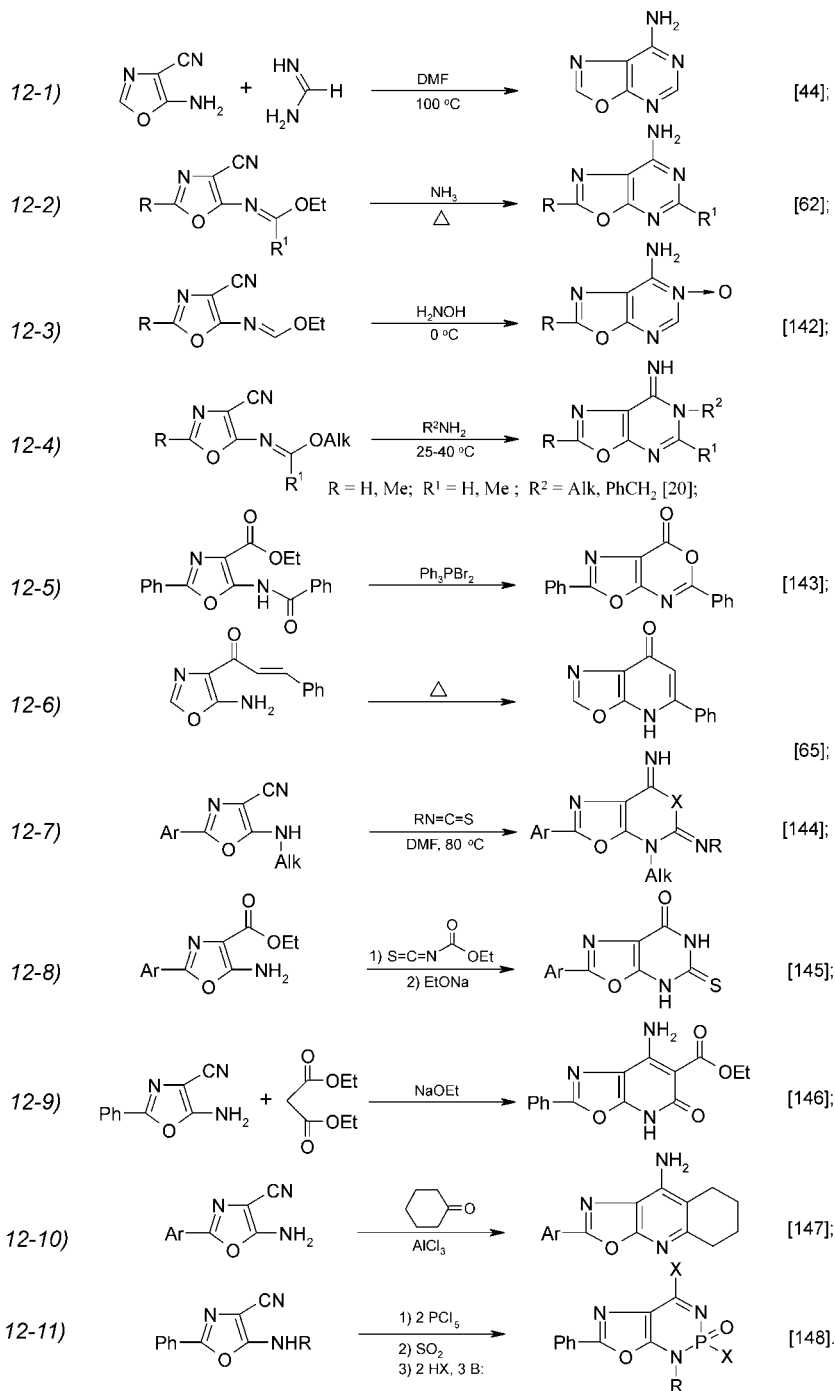
X = CN, C(O)OAlk, P(O)(OAlk)₂; Y = Hlg, OAlk.

Схема 22

але й ацикличного та карбоцикличного рядів (монографія [140]).

Значно специфічнішими перетвореннями є рециклізації похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, які представлені на схемі 24. В результаті цих перетворень оксазолне кільце зникає, а генерується ізоксазолне, 1,3,4-оксадіазолне, 1,3,4-тіадіазолне або піридинове ядро. В складних процесах 13-14-13-5 розщеплення оксазолного кільця пов'язано, можливо, з прототропією [90, 92, 141].

Спочатку ароматична структура (В) в результаті прототропії перетворюється на неароматичну



R = Me, PhCH₂; X = MeNH, PhCH₂NH, O(CH₂)₄N, (CH₂)₄N, PhCH₂S, 4-MeC₆H₄S

Схема 23

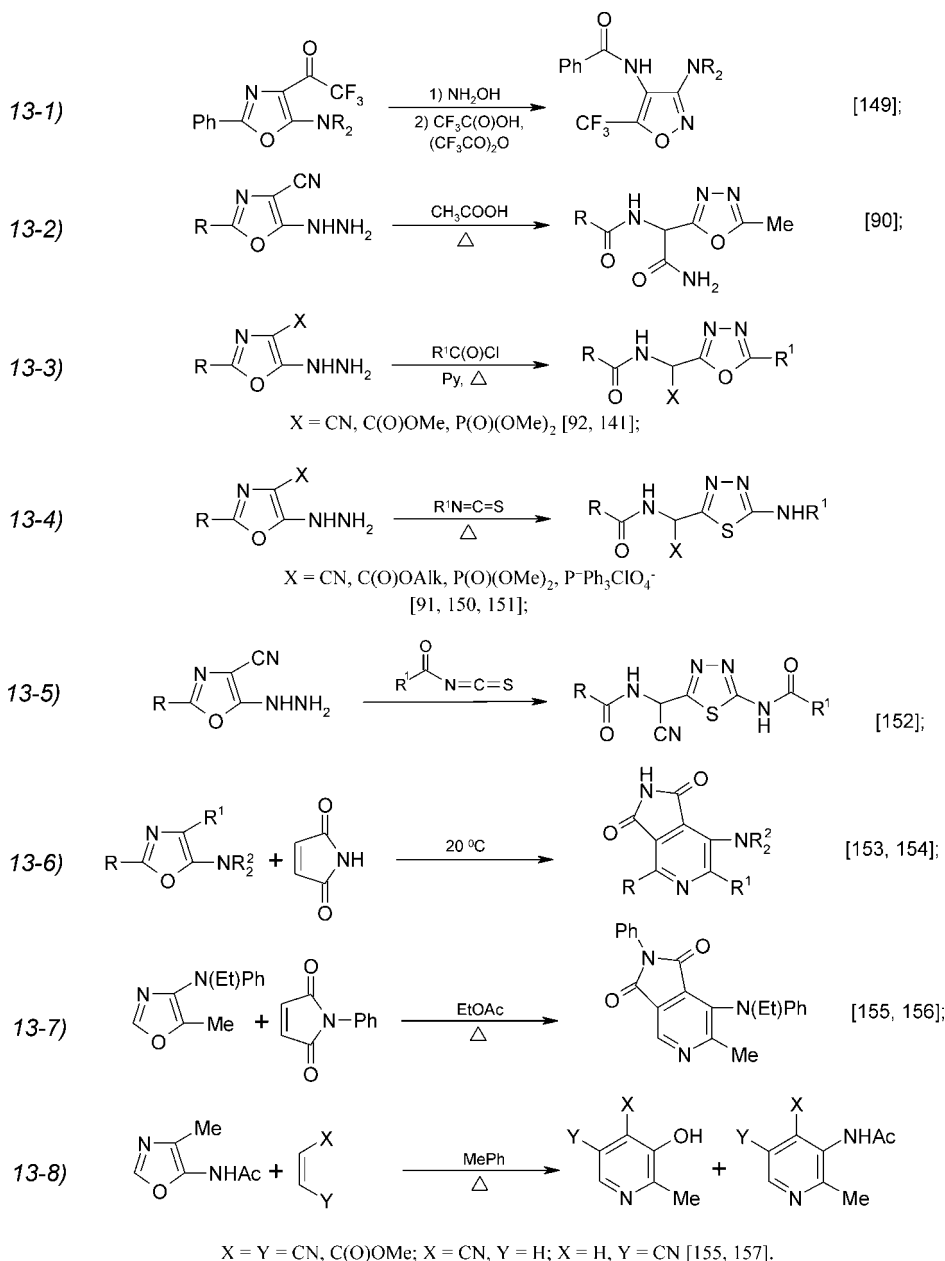


Схема 24

структуру (Г), здатну розщеплюватись сполуками з рухливим атомом водню і в подальшому знову циклізуватись (схема 22).

Разом з тим механізм рециклізації 13-6-13-8 зовсім інший. Перша стадія — циклоприєднання

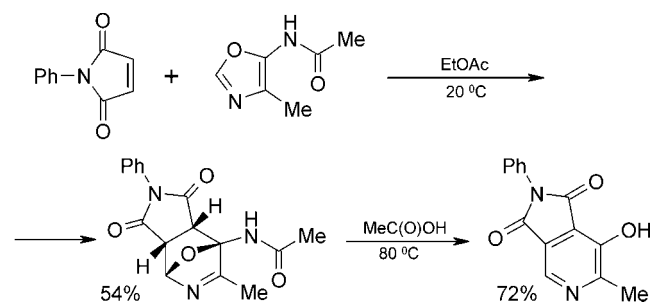


Схема 25

дієнофілів до похідних 5-аміно-1,3-оксазолу за Дільсом-Альдером, а потім подальше перетворення [4+2]-циклоадуктів з відщепленням води або інших сполук, що приводить до заміщених піридинів. Зауважимо, що всі ці дослідження почалися в кінці 1950-х років після того, як Г.Кондратьєва показала [158], що азадієнова система оксазолів, активована електродонорними замісниками в положенні С⁵, легко взаємодіє з дієнофілами з утворенням циклоадуктів. Протягом 1960-1990 рр. у літературі з'явилося більше 100 публікацій з цього приводу, які добре узагальнені в ряді оглядів [5, 6]. Тому немає сенсу розглядати давні роботи, а звернемо увагу на відносно нові статті японських дослідників 1983-1987 рр. [155, 156]. Так, при взаємодії 5-ацетиламіно-4-метил-1,3-оксазолу з N-фенілмалеїнамідом при 20 °С вдалося виділити

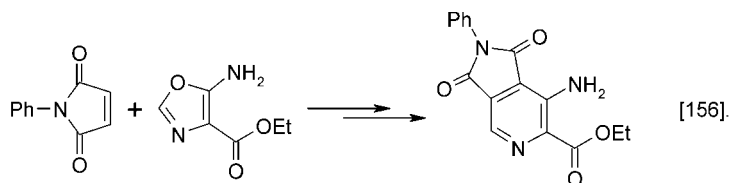


Схема 26

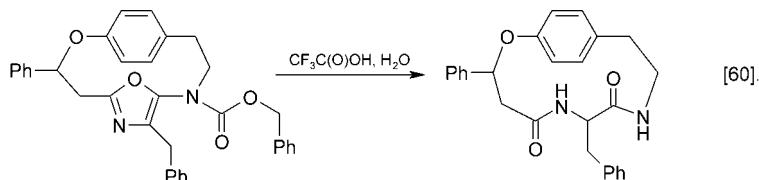


Схема 27

ендо-циклоадукт [155], який при нагріванні в оцтовій кислоті відщеплює ацетамід і перетворюється на відповідну похідну 3-гідроксипіридину за схемою 25.

Недавно вдалося встановити також, що в реакцію Дільса-Альдера вступають деякі 5-аміно-1,3-оксазоли з сильними електроноакцепторними замісниками в положенні С⁴, наприклад, схема 26.

Знайдені також випадки внутрішньомолекулярної реакції Дільса-Альдера за участю своєрідних похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, які містять відповідні ненасичені фрагменти в ациламіних залишках [156]. Зауважимо нарешті, що здатність 5-аміно-1,3-оксазольного фрагменту до легкого розщеплення в кислотному середовищі була використана для модифікації деяких макроциклів, наприклад, схема 27.

Таким чином, сфера застосування похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів у синтезах різноманітних гетероциклічних структур, що вже не містять оксазольного кільця, вже зараз не є вузькою і до того ж її вдасться розширити, очевидно, вже в недалекому майбутньому.

1.3. Біоактивність похідних 5-аміно-1,3-оксазолу

Ще на початку 1950-х років Дж. Корнфорт — один із найвідоміших дослідників хімії оксазолу — звернув увагу на те, що похідні оксазолу лише зрідка зустрічаються в природних об'єктах і тому не є, на його думку, перспективними для пошуку біоактивних препаратів [3]. Проте новітні дослідження, виконані головним чином за останні 30 років, показали, що різноманітні бактерії та морські організми продукують чимало антибіотиків окса-

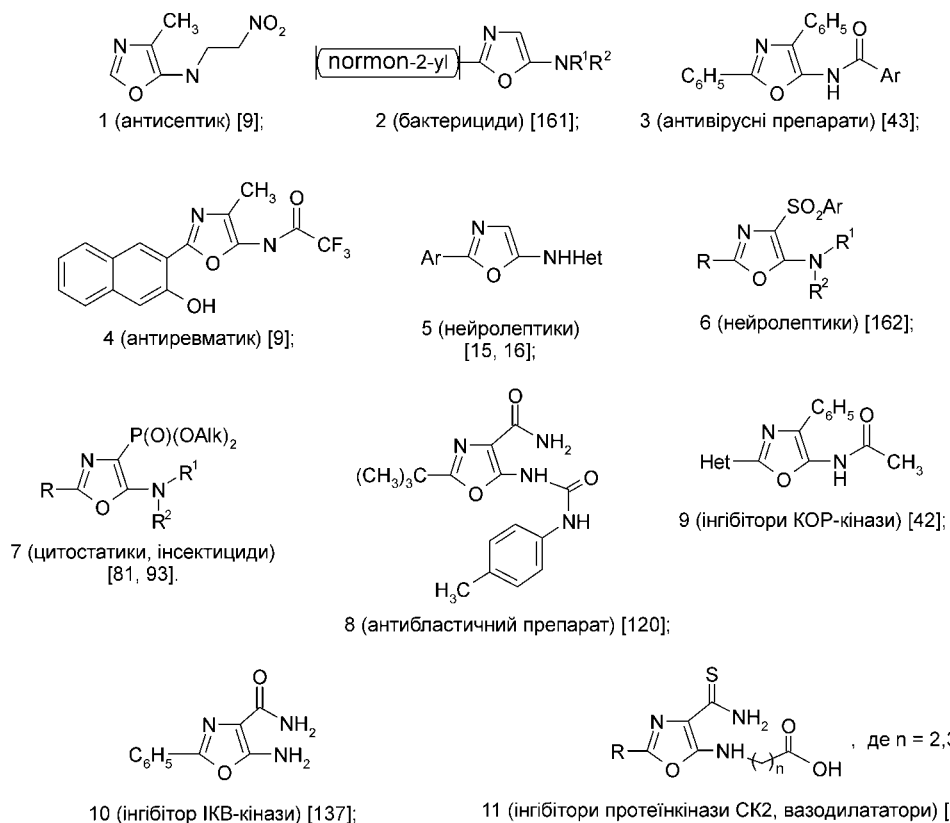


Схема 28

зольної природи. Крім цього вже зараз відомі численні синтетичні біорегулятори оксазольного ряду, які проявляють високу антимікробну, цитостатичну, імуностимулюючу, нейролептичну, протизапальну, анальгетичну та антидіабетичну активність (огляди [5, 7-9, 159]), та дисертаційна робота [160].

Детальний розгляд біологічних властивостей широкого кола заміщених оксазолів виходить за рамки цього огляду. Лише коротко вкажемо на біоактивність невеликої групи синтетичних оксазолів, представлених на схемі 28.

Як видно зі схеми, навіть нескладні за будовою похідні 5-аміно-1,3-оксазолу проявляють бактеріцидну (сполуки **1,2**), антивірусну (препарат **3**) або антиревматичну (сполука **4**) активність. До того ж препаратам (**5,6**) притаманна виражена седативна дія на центральну нервову систему. Разом з цим деякі фосфорорвмісні 5-аміно-1,3-оксазоли (**7**) є інсектицидами. Для них характерна також висока антибластична активність, так як вони пригнічують розвиток лімфосаркоми Пліса та карциноми Герена значно активніше, ніж 6-меркаптопурин, який широко застосовується в онкологічній практиці [93].

Серед інших похідних 5-аміно-1,3-оксазолу вдалося знайти інгібітори КОР-кінази (сполука **9**), ІКВ-кінази (сполука **10**) та протеїнкінази СК2 людини (сполука **11**). До того ж остання з них проявила значний вплив на тонус ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів.

Таким чином, протягом останнього 20-ліття стало очевидним, що серед похідних оксазолу, які ще не так давно вважалися неперспективними для пошуку різних біорегуляторів, насправді знаходиться значна кількість ефективних медпрепаратів та пестицидів. Для їх виявлення, на наш погляд, варто, насамперед, розвивати синтези та біологічні випробування 5-функціональних похідних 1,3-оксазолу, які досліджені значно менше, ніж 2- та 4-заміщені аналоги.

Все це свідчить про те, що заміщені 5-аміно- і 5-гідразіно-1,3-оксазоли є перспективними об'єктами органічної та біоорганічної хімії і заслуговують на подальше комплексне дослідження як хіміками, так і біологами.

Висновки

Зроблений детальний огляд літератури стосовно способів одержання та перетворень 5-аміно- і 5-гідразіно-1,3-оксазолів.

Література

1. Willey R.H. // *Chem. Rev.* — 1945. — Vol. 37. — P. 401-442.
2. Cornforth J.W. *Oxazoles and Oxazolones*. In: *The Chemistry of Penicillin* / Ed. H.T. Clazke. — N.J.: Princeton University Press, 1949. — P. 688-848.
3. Корнфорт Дж. Оксазол и его производные. В кн.: *Гетероциклические соединения* / Под ред. Р.Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1961. — Т. 5. — С. 242-339.
4. Lakhan R., Ternai B. *Advances in Oxazole Chemist*. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry* / Ed. A.R.Katritzky, A.J.Boulton. — N.Y.: Academic Press, 1974. — Vol. 17. — P. 99-211.
5. Turchi I.J., Dewar M.J.S. // *Chem. Rev.* — 1971. — Vol. 75, №4. — P. 389-433.
6. Boyd G.V. *Oxazoles and their Benzoderivatives*. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Ed. A.R.Katritzky. — N.Y.: Pergamon Press, 1984. — Vol. 6, Part 4B. — P. 177-234.
7. Turchi I.J. *Oxazoles*. In: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* / Ed. I.J.Turchi. — N.Y.: John Wiley, 1986. — Vol. 45. — 1064 p.
8. Драч Б.С. // *ХГС.* — 1989. — №6. — С. 723-735.
9. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б., Зябров В.С. *Новые достижения в химии функциональных производных оксазола* // Тр. Второй Междунар. конф. "Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов". — М., 2003. — Т. 1. — С. 58-73.
10. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. *Фосфониевые реагенты для синтеза производных азотистых гетероциклов* // Матер. Первой Междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов". — М., 2001. — Т. 1. — С. 69-78.
11. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. // *ЖОХ.* — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1764-1790.
12. Пільо С.Г. *Синтези нових похідних азолів на основі 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та їх аналогів: Дис. ... канд. хім. наук.* — К., 2002. — 137 с.
13. Головченко О.В. *Синтези нових біорегуляторів азольного ряду на основі 4,5-ди-функціональнозаміщених оксазолів: Дис. ... канд. хім. наук.* — К., 2004. — 145 с.
14. Granacher Ch. // *Helv. Chim. Acta.* — 1925. — Bd. 8 — S. 865-875.
15. Pat. United States 3,717,642 C 07 D 85/44. *N-Quinoline-5-aminooxazoles-4-Claims* / Von Strandtmann M. Filed June 9, 1971. Patented Feb. 20, 1973.
16. Pat. United States 3,624,097 C 07 D 31/42. *N-Pyridine-5-aminooxazoles-4-Claims* / Von Strandtmann M. Filed July 22, 1969. Patented Nov. 30, 1971.
17. Glennon R.A. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1975. — Vol. 12, №1. — P. 135-138. — *РЖ Химия.* — 1975. — Т. 24. — 24Ж301.
18. Clerin D., Fleury J.-P. // *Bull. de la Soc. Chim. de France.* — 1973. — №11. — P. 3134-3142.
19. Clerin D., Fleury J.-P. // *Bull. de la Soc. Chim. de France.* — 1973. — №11. — P. 3127-3134.

20. Ohtsuka Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. — 1973. — Vol. 46. — P. 506-509.
21. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С. и др. // *Изв. АН СССР, сер. Химия*. — 1978. — №4. — С. 894-898.
22. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С. и др. // *Изв. АН СССР, сер. Химия*. — 1978. — №5. — С. 1111-1118.
23. Dewynter G., Hajri A.H., Toupet L. et al. // *Synthesis Commun.* — 2000. — Vol. 30, №14. — P. 2541-2548.
24. Bienert M., Koller G., Wohlfeil R. et al. // *J. prakt. Chemie*. — 1979. — Vol. 321, №5. — S. 721-740.
25. Lipshutz B.H., Hungate R.W., McCarthy K.E. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1983. — Vol. 105, №26. — P. 7703-7713.
26. Fu J.-M., Castelhana A.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1998. — Vol. 8. — P. 2813-2816.
27. Falorni M., Giacomelli G., Porcheddu A. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2000. — P. 3217-3222.
28. Chupp J.P., Leschinsky K.L. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 705-709.
29. Zhao G., Sun X., Bienayme H. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, №27. — P. 6700-6701.
30. Bughin C., Masson G., Jieping Z. // *J. Org. Chem.* — 2007. — Vol. 72, №5. — P. 1826-1829.
31. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *J. of The Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1972. — №12. — P. 705-706.
32. Piralì T., Tron G.C., Zhu J. // *Organ. Lett.* — 2006. — Vol. 8, №18. — P. 4145-4148.
33. Lobregat V., Alcaraz G., Bienayme H. et al. // *Chem. Commun.* — 2001. — P. 817-818.
34. Deyrup J.A., Killion K.K. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1972. — Vol. 9, №5. — P. 1045-1048.
35. Schnell M., Ramm M., Koeckritz A. // *J. Prakt. Chem. Chem.-Ztg.* — 1994. — Vol. 336, №1. — P. 29-37.
36. Chupp J.P., Leschinsky K.L. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 711-715.
37. Solomon D.M., Razia K., Kaminski J.I. // *Heterocycles*. — 1987. — Vol. 26, №3. — P. 651-674. — *РЖ Химия*. — 1988. — №5. — 5Ж319.
38. Rachon J., Schollkopf U. // *J. Liebigs Ann. Chem.* — 1981. — P. 1693-1698.
39. Zhou X.-T., Lin Y.-R., Dai L.-X. et al. // *Tetrahedron*. — 1998. — Vol. 54. — P. 12445-12456.
40. Cuny G., Gamez-Montano R., Zhu J. // *Tetrahedron*. — 2004. — Vol. 60. — P. 4879-4885.
41. Wang Q., Xia Q., Ganem B. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44. — P. 6825-6827.
42. Fraley M.E., Arrington K.L., Hambaugh S.R. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13. — P. 2973-2976.
43. Heal W., Thompson M.J., Mutter R. et al. // *J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 50, №6. — P. 1347-1353.
44. Ferris J.P., Orgel L.E. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1966. — Vol. 88, №16. — P. 3829-3832.
45. Pat. United States 3,670,007 C 07 C 121/20. Aminomalonitrile and method of preparation thereof / Ferris J.P. Filed Nov. 21, 1967. Patented June 13, 1972.
46. Freeman F., Kim D.S.H.L. // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — Vol. 30, №20. — P. 2631-2632.
47. McEwen W.E., Grossi A.V., MacDonald R.J. et al. // *J. Org. Chem.* — 1980. — Vol. 45, №7. — P. 1301-1308.
48. Freeman F., Chen T., van der Linden J.B. // *Synthesis*. — 1997. — P. 861-862.
49. Jeong S., Chen X., Harran G. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №24. — P. 8640-8641.
50. Cook A.H., Hunter G.D. // *J. Chem. Soc.* — 1952. — P. 3789-3796.
51. Alves M.J., Al-Duaij O.Kh., Booth B. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. — 1994. — №24. — P. 3571-3577.
52. Lichtenberger J., Fleury J.-P. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1956. — №11. — P. 1184-1192.
53. Kille G., Fleury J.-P. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1967. — №12. — P. 4619-4624.
54. Cook A.H., Harris G., Levy A.L. // *J. Chem. Soc.* — 1949. — P. 3227-3235.
55. Franchetti P., Cristalli G., Grifantini M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33. — P. 2849-2852.
56. Poupaert J., Bruylants A., Crooy P. // *Synthesis*. — 1972. — №11. — P. 622-624.
57. Шаблыкин О.В., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 77, №7. — С. 1226-1227.
58. Fleury J.-P., Baysang A., Clerin D. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1969. — №11. — P. 4108-4111.
59. Fleury J.-P., Baysang A. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1969. — №11. — P. 4102-4108.
60. Lipshutz B.H., Huff B.E., McCarthy K.E. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112, №19. — P. 7032-7041.
61. Verschave P., Vekemans J., Hoornaert G. // *Tetrahedron*. — 1984. — Vol. 40, №12. — P. 2395-2404.
62. Ohtsuka Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. — 1970. — Vol. 43. — P. 187-191.
63. Martin A.R., Ketcham R. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31. — P. 3612-3615.
64. Shah V.P., Lam G., Ketcham R. // *J. Med. Chem.* — 1971. — Vol. 14, №5. — P. 456-458.
65. Swellem R.H., Allam Y.A., Nawwar G.A.M. // *Z. Naturforsch. B*. — 1999. — Vol. 54, №9. — P. 1197-1201.
66. Кислый В.П., Данилова Е.Б., Семенов В.В. и др. // *Изв. Акад. наук, сер. хим.* — 2006. — №10 — С. 1773-1780.
67. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 924-940.
68. Matsumura K., Shimadzu H., Miyashita O. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 941-947.
69. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кисиленко А.А. и др. // *ЖОрХ*. — 1973. — Т. 9, №9. — С. 1818-1824.
70. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Лавренюк Т.Я. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №6. — С. 1271-1274.
71. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1977. — Т. 13, №7. — С. 1398-1404.
72. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №3. — С. 501-507.
73. Шаблыкін О.В. Синтези похідних 5-аміно- та 5-гідразіно-1,3-оксазолів з потенційними біорегуляторними властивостями: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 2008. — 145 с.

74. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №11. — С. 2315-2319.
75. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Мартынюк А.П. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №3. — С. 508-513.
76. Сеферов С.О., Харченко А.В., Драч Б.С. // *Докл. АН УССР, Сер. Б.* — 1990. — №7. — С. 59-61.
77. Rohr G., Schnell M., Kockritz A. // *Synthesis*. — 1992. — №8. — P. 1031-1034.
78. Червоний В.А., Харченко А.В., Драч Б.С. // *ЖОрХ*. — 1988. — Т. 24, №2. — С. 453-454.
79. Драч Б.С., Свиридов Э.П. // *ЖОХ*. — Т. 43, №7. — С. 1648-1649.
80. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Шатурский Я.П. // *ЖОХ*. — 1975. — Т. 44, №8. — С. 1712-1715.
81. А.с. 488527 СССР, А 01 №9/36. Инсектоакарицид / Г.В.Протопопова, А.Д.Дзюбан, Н.И.Нестеренко и др. / Заявл.: 27.03.74. Оpubл.: 23.06.1975.
82. Scheidecker S., Kockritz A., Schnell M. // *J. prakt. Chemie*. — 1990. — Vol. 332, №6. — S. 968-976.
83. Rohr G., Kockritz A., Schnell M. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. — 1992. — Vol. 71. — P. 157-163.
84. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кирсанов А.В. // *ЖОХ*. — 1975. — Т. 45, №1. — С. 12-16.
85. Мартынюк А.П., Броварец В.С., Лобанов О.П. и др. // *ЖОХ*. — 1983. — Т. 54, №10. — С. 2186-2199.
86. Броварец В.С., Лобанов О.П., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1983. — Т. 53, №9. — С. 2015-2020.
87. Лобанов О.П., Мартынюк А.П., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1980. — Т. 50, №10. — С. 2248-2257.
88. Iyata T., Yamashita T., Kashiuchi M. et al. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. — 1984. — Vol. 57, №9. — P. 2450-2455.
89. Шабликін О.В., Кухаренко О.П., Яковенко І.Н. та ін. // *Ukr. Bioorg. Acta*. — 2008. — Т. 6, №1. — С. 28-36.
90. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, №2. — С. 310-315.
91. Golovchenko A.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Synthesis*. — 2003. — №18. — P. 2851-2857.
92. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 75, №3. — С. 461-467.
93. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Пильо С.Г. и др. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, №11. — С. 1822-1824.
94. Kockritz A., Schnell M. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. — 1993. — Vol. 83. — P. 125-133.
95. Броварец В.С., Пильо С.Г., Романенко Е.А. и др. // *ЖОХ*. — 1998. — Т. 68, №2. — С. 347-248.
96. Броварец В.С., Пильо С.Г., Чернега А.Н. и др. // *ЖОХ*. — 1999. — Т. 69, №10. — С. 1646-1651.
97. Alves M.J., Al-Duaij O.Kh., Booth B. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. — 1994. — №24. — P. 3571-3577.
98. Выджак Р.Н., Данилова А.А., Киселев В.В. и др. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 75, №6. — С. 1002-1006.
99. Выджак Р.Н., Броварец В.С., Пильо С.Г. и др. // *ЖОХ*. — 2002. — Т. 72, №2. — С. 226-230.
100. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ*. — 1994. — Т. 64, №6. — С. 1048.
101. Броварец В.С. // *ЖОХ*. — 1998. — Т. 68, №1. — С. 167-168.
102. Clerici F., Destro R., Erba E. et al. // *Heterocycles*. — 1988. — Vol. 27, №6. — P. 1411-1419.
103. Bansal R.K., Karaghiosoff K., Schmidpeter A. // *Chem. Ber.* — 1988. — Bd. 121. — S. 2067-2069.
104. Pat. United States Office 3,290,326. Esters of 4-lower alkyl-5-oxazole-carbamic acid and intermediates therefor / M.Hoffer Filed Aug. 17, 1964, Ser. №389,829. (Cl. 260-307). Pat. Dec. 6, 1966.
105. Lichtenberger J., Fleury J.-P. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1955. — №11. — P. 1320-1326.
106. Hujundzic N., Kobrehel G., Banic Z. et al. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1995. — Vol. 30, №6. — P. 455-469.
107. Burger K., Geith K., Hob E. // *Synthesis*. — 1990. — P. 352-356.
108. Von Jackson B., Gakis N., Marky M. et al. // *Helv. Chim. Acta*. — 1972. — Vol. 55, Fasc. 3, №94. — P. 916-918.
109. Person H., Tonnard F., Foucaud A. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1973. — №27. — P. 2495-2498.
110. Person H., Luanglath K., Baudru M. et al. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1976. — №11-12. — P. 1989-1992.
111. Dietliker K., Stegmann W., Heimgartner H. // *Heterocycles*. — 1980. — Vol. 14, №7. — P. 929-934. — *РЖ Химия*. — 1981. — №11. — 11Ж44.
112. Higashino T., Sato S., Suge H. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1987. — Vol. 35, №12. — P. 4803-4812.
113. Tanji K.-I., Sato S., Kanamaru Y. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1992. — Vol. 40, №2. — P. 513-517.
114. Katrizky A.R., Wu H., Xie L. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1995. — Vol. 32. — P. 1651-1652.
115. Spry D.O., Snyder N.J., Bhala A.R. // *Heterocycles*. — 1987. — Vol. 26, №11. — P. 2911-2920.
116. Miyashita A., Sato S., Taido N. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — Vol. 38, №1. — P. 230-233.
117. Hirobe M., Sato R., Okamoto T. // *Yakugaku Zasshi*. — 1971. — Vol. 91, №8. — P. 834-840. — *С.А.* — 1971. — 75. — 129699n.
118. Dounchis H. // *J. Org. Chem.* — 1972. — Vol. 37, №16. — P. 2583-2587.
119. Dewar M.J.S., Turchi I.J. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1974. — Vol. 96, №19. — P. 6148-6152.
120. Nolt M.B., Smiley M.A., Varga S.L. et al. // *Tetrahedron*. — 2006. — Vol. 62. — P. 4698-4704.
121. Turchi I.J., Maryanoff C.A. // *Synthesis Commun.* — 1983. — P. 837-839.
122. Ottlinger R., Burger K., Goth H. // *Tetrahedron Lett.* — 1978. — №50. — P. 5003-5006.
123. Burger K., Hubl D., Geith K. // *Synthesis*. — 1988. — P. 194-198.
124. Burger K., Hob E., Gaa K. et al. // *Z. Naturforsch.* — 1991. — Vol. 46, №3. — P. 361-384.
125. Burger K., Ottlinger R., Goth H. et al. // *Chem. Ber.* — 1982. — Bd. 115. — S. 2494-2507.
126. Кошелев В.М., Трусканова Т.Д., Черстков В.Ф. и др. // *Изв. Акад. наук, сер. Химия*. — 2005. — №7. — С. 1626-1629.

127. Броварец В.С., Лобанов О.П., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1982. — Т. 52, №6. — С. 1438-1439.
128. Nishivaki T., Fujiyama F. // *J. Chem. Soc., Perkin I*. — 1972. — P. 1456-1459.
129. Wamhoff H. // *Chem. Ber.* — 1972. — Bd. 105. — S. 748-752.
130. Higashino T., Sato S., Suge H. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1988. — Vol. 36, №3. — P. 930-939.
131. Hofle G. // *Tetrahedron Lett.* — 1974. — №4. — P. 347-350.
132. Cook A.H., Harris G. // *J. Chem. Soc.* — 1949. — P. 3236-3241.
133. Lipshutz V.H., Hungate R.W., McCarthy K.E. // *Tetrahedron Lett.* — 1983. — Vol. 24, №47. — P. 5155-5158.
134. Шаблыкин О.В., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 77, №5. — С. 842-845.
135. Шаблыкин О.В., Броварец В.С. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 77, №8. — С. 1403-1404.
136. Jansen A.B.A., Szelke M. // *J. Chem. Soc.* — 1961. — P. 405-411.
137. Morwick T., Berry A., Brickwood J. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №10. — P. 2898-2908.
138. Wang Q., Ganem B. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — №44. — P. 6829-6832.
139. Clerin D., Meyer B., Fleury J.-P. // *Bull. Soc. Chim. France.* — 1976. — №11-12. — P. 2053-2058.
140. Бабичев Ф.С., Шарянин Ю.А., Промоненков В.К. и др. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп.* — К.: Наукова думка, 1987. — 236 с.
141. Броварец В.С., Пильо С.Г., Попович Т.П. и др. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, №11. — С. 1930-1931.
142. Ohtsuka Y., Sugimoto K. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1970. — Vol. 43. — P. 3305-3306.
143. Ming Y.-f., Horlemann N., Wamhoff H. // *Chem. Ber.* — 1987. — Bd. 120. — S. 1427-1431.
144. Головченко О.В., Броварец В.С., Пильо С.Г. та ін. // *Доп. Нац. акад. України.* — 2003. — №9. — С. 141-143.
145. Cabon G., Gaucher B., Gegout A. et al. // *Chimia Inter. J. of Chem.* — 2003. — Vol. 57, №5. — P. 248-554.
146. Cacciari B., Spalluto G. // *Synthesis Commun.* — 2006. — Vol. 36, №9. — P. 1177-1183.
147. Marko J.L., de los Rios C., Garcia A.G. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12. — P. 2199-2218.
148. Shablykin O.V., Gakh A.A., Brovarets V.S. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2008. — Vol. 19, №5. — P. 506-511.
149. Clerin D., Fleury J.-P., Fritz H. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1976. — Vol. 13, №4. — P. 825-828. — *РЖ Химия*. — 1977. — 13. — 13Ж296.
150. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОХ*. — 2003. — Т. 73, №11. — С. 1933-1934.
151. Golovchenko A.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2004. — Vol. 15, №6. — P. 454-458.
152. Шаблыкин О.В., Головченко А.В., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 77, №5. — С. 837-841.
153. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С. // *Изв. АН СССР, сер. Химия.* — 1976. — №9. — С. 2146-2147.
154. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С. и др. // *Изв. АН СССР, сер. Химия.* — 1979. — №6. — С. 1313-1322.
155. Shimada S. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 1237-1241.
156. Shimada S., Tojo T. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1983. — Vol. 31, №2. — P. 4247-4258. — *РЖ Химия*. — 1984. — 14. — 14Ж295.
157. Пучнова В.Л., Лукьянец Е.А. // *ХГС*. — 1970. — №2. — С. 327-329. — *РЖ Химия*. — 1971. — 7Ж409.
158. Кондратьева Г.Я. // *Изв. АН СССР, ОХН*. — 1959. — №3. — С. 484-490.
159. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey), 7-th revised and enlarged edition.* — Berlin: Acad. Verl., 1994. — Vol. 1-4. — 4284 p.
160. Броварец В.С. *Синтези біорегуляторів гетероциклічної природи на основі ациламінозаміщених вінілфосфонієвих солей та їх аналогів: Дис. ... докт. хім. наук.* — К., 1999. — 378 с.
161. Brown P., Davies D.T., O'Hanlon P.J. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39, №2. — P. 446-457.
162. Ger Appl. DE — 858593. *New sulfonyloxazolamine derivatives are 5-HT6 ligands — useful for the treatment of e.g. psychoses, schizophrenia, manic depression, Parkinson's disease, ALS, Alzheimer's disease, Huntington's disease, bulimia, anorexia nervosa and premenstrual syndrome / H.Greiner, G.Bartoszyk, H.Boettcher, G.Barnickel, B.Cezanne.* — Заявл.: 18.11.1998. Оубл.: 21.06.2000. — *Derwent World Drug Index*, 1996. — №WD-2000-009822.

Надійшла до редакції 04.06.2009 р.