

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

Інститут високих технологій
Кафедра супрамолекулярної хімії

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров
Протокол №____ засідання кафедри
Від «__» _____ 2021 року

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА БАКАЛАВРА

на тему:

**СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 4,5-ЗАМІЩЕНИХ-2-
ТРИФЛУОРАЦЕТИЛОКСАЗОЛІВ**

студента напряму підготовки 102 «Хімія»

Савченка Владислава Сергійовича

Науковий керівник:

професор, д.х.н. **Рябухін Сергій Вікторович**

Оцінка захисту роботи

Київ - 2021

Анотація

В даній роботі описано метод синтезу 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазолів та їх похідних. Знайдені оптимальні умови реакції ацилювання прямого ацилювання 2-Н-оксазолу ангідридом трифлуороцтової кислоти, якими виявилися додавання ангідриду при -20°C протягом 30 хвилин до розчину вихідного гетероциклу в дихлорметані з подальшим витримання реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 12 годин з попереднім додаванням триетиламіну (у якості основи). В ході роботи дана методика проведення реакції була застосована до ряду 4,5-заміщених оксазолів, що дозволило дослідити межі застосування процедури та намітити подальші перспективи її розширення. На прикладі отриманих кетонів показана толерантність оксазольного фрагменту до ряду стандартних перетворень функціональних груп. Отриманні кетони вводили в реакції відновлення воднем, реакцію Генрі та конденсації із малоновою та 2-ціанооцтовою кислотами, продукти яких були перетворені на відповідні аміноспирти та гідрокси кислоти. Усі методики було відмасштабовано до ~ 100 грамових кількостей цільової речовини з одного синтетичного підходу.

This paper describes a method for the synthesis of 4,5-substituted-2-trifluoroacetyloxazoles and their derivatives. The optimal conditions for the acylation reaction of direct acylation of 2-H-oxazole with trifluoroacetic anhydride were found, which were the addition of anhydride at -20°C for 30 minutes to a solution of the original heterocycle in dichloromethane followed by keeping the reaction mixture at room temperature for 12 hours. quality of the basis). In the course of the work, this reaction technique was applied to a number of 4,5-substituted oxazoles, which allowed to investigate the limits of application of the procedure and to outline further prospects for its expansion. The example of the obtained ketones shows the tolerance of the oxazole fragment to a number of standard transformations of functional groups. The resulting ketones were introduced into the hydrogen reduction reaction, the Henry reaction and the condensation with malonic and 2-cyanoacetic acids, the products of which were converted to the corresponding amino alcohols and hydroxy acids. All techniques were scaled to ~ 100 grams of the target substance from one synthetic approach.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
1. ВСТУП	5
2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	7
2.1. Огляд методів ацилювання азолів у друге положення	7
2.2. Трифлуорацетилювання ряду азолів за допомогою ангідриду трифлуороцтової кислоти у присутності триетиламіну	11
2.3 реакції 2-трифлуороацетил-1,3-азолів з аліфатичними С-нуклеофілами	12
3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ	13
3.1. Синтез 4,5-заміщених-2-трифлуорацетиллоксазолів	14
4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	19
5. ВИСНОВКИ	30
6. ДОДАТКИ.....	31
7. Список посилань	47

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

d	дублет
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМСО-D ₆	дейтерований диметилсульфоксид
кв	квартет
КССВ	константа спін-спінової взаємодії
m	мультиплет
м.ч.	мільйонна частка
розч.	розчинник
s	синглет
t	триплет
TMS	тетраметилсилан
уш. с	уширений синглет
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
<i>J</i>	константа спін-спінової взаємодії, Гц
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)

1. ВСТУП

Актуальність теми. Органічні сполуки, що мають в своєму складі трифлуорометильну групу, завдяки унікальним структурним, хімічним, спектральним та фармакохімічним властивостям мають важливе значення у прикладних та фундаментальних дослідженнях. Трифлуорометильні похідні застосовуються в різноманітних спектральних дослідженнях, металокомплексному каталізі, координаційній хімії, фармакохімії. Одна з вагомих проблем сучасного органічного синтезу є пошук зручних та дієвих методів введення трифлуорометильної групи до складу органічних молекул. Одна із успішних стратегій - застосування CF_3 -заміщених карбонільних сполук та їх похідних, в яких трифлуорометильна група безпосередньо зв'язана з електронодефіцитним атомом вуглецю. Окреме місце серед них займають CF_3 -кетони з іншим електроноакцепторним замісником таким, як - CF_3 та $-\text{CO}_2\text{R}$, у карбонільній групі. Гексафлуорацетон та естери трифлуоропіруватної кислоти є яскравими прикладами таких сполук. Присутність двох сильних електроноакцепторних замісників при карбонільній групі робить електрофільні властивості цих кетонів надзвичайно вираженими порівняно зі звичайними карбонільними сполуками, що містять менш електроноакцепторні замісники. Такі сполуки мають особливо високу реакційну здатність по відношенню до великого ряду N-, O-, S-, P-, а також C-нуклеофілів (металорганічні сполуки не беруться до уваги). Реакції з C-нуклеофілами, як і інші процеси, що приводять до утворення C-C зв'язку, мають відіграти особливу роль в органічному синтезі. Завдяки легкості протікання реакції електрофільних кетонів у випадку C-гідроксиалкілювання деяких π -надлишкових ароматичних та гетероароматичних сполук, можна проводити реакції з відмінними виходами в м'яких умовах без використання каталізаторів.

Хімія високоелектрофільних гексафлуорацетону та етил/метил трифлуоропіруватів добре вивчена та поширена в науковій літературі, в той же час, інформація про трифлуорометилвмісні кетони з іншими акцепторними

замісниками, зокрема гетероциклічними, уривчасті та обмежені лише синтезом цих сполук без дослідження можливостей подальшого використання у синтезі складніших поліфункціональних CF₃-вмісних гетероциклічних речовин. Адже легкі методи введення фармакологічно цінних CF₃-групи та одночасно гетероциклічних фрагментів є перспективними в синтезі нових біологічно активних сполук.

Мета дослідження. Синтезувати 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазоли та дослідити їхні властивості шляхом отримання функціоналізованих трифлуороксазолілетанолів.

Об'єкт дослідження – 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазоли та їхні функціоналізовані похідні.

Предмет дослідження – методи синтезу 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазолів та їхня функціоналізація.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, препаративна хроматографія.

Особистий внесок здобувача. Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення та оформлення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником, д. х. н., професором Рябухіним С.В.

Структура та обсяг роботи. Дипломна робота викладена на 48 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, додатків переліку використаних джерел (17 найменувань). Перший розділ присвячений літературному огляду методів ацилювання азолів у друге положення. У другому розділі розглядається синтез 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазолів. Третій розділ є описом експериментальної частини дипломної роботи.

Ключові слова: 4,5-заміщені-2-трифлуорацетилоксазолі, органічний синтез, спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, препаративна хроматографія.

2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

2.1. Огляд методів ацилювання азолів у друге положення 2-трифлуорацетил-1,3-азоли як об'єкту дослідження були вибрані через дві обставини. По-перше, порівнюючи певні електронні константи 1,3-азол-2-іл замісників, які характеризують електроноакцепторні властивості замісників, з константами стандартних акцепторів – $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, а також піридилів і фенілу – бачимо, що ряд 1,3-азол-2-іл-замісників за акцепторними властивостями розміщується від фенілу до трифлуорометилу, а у випадку 1,3,4-оксадіазолу за деякими параметрами навіть перевищує останній (Табл. 2.1) [1].

Таблиця 2.1. Порівняння електронних констант деяких замісників

Замісник	σ^{ind}	σ^{res}	σ^*
1 метил	-0,01	-0,16	0,00
2 феніл	0,12	-0,11	0,60
3 піридин-2-іл	0,25	-0,10	-
4 піридин-3-іл	0,22	0,03	-
5 піридин-4-іл	0,25	0,18	-
6 1-метил-1 <i>H</i> -імідазол-2-іл	0,26	-0,01	1,04
7 1-метил-1 <i>H</i> -бензоімідазол-2-іл	0,20	0,01	1,10
8 1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл	0,28	0,11	1,53
9 1,3-тіазол-2-іл	0,34	0,14	1,69
10 1,3-оксазол-2-іл	0,38	0,18	1,87
11 1,3-бензтіазол-2-іл	0,37	-0,10	-
12 1,3-бензооксазол-2-іл	0,41	-0,10	-
13 метоксикарбоніл	0,32	0,11	2,00

14	1,3,4-тіадіазол-2-іл	0,38	0,26	2,19
15	1,3,4-оксадіазол-2-іл	0,41	0,30	2,37
16	трифлуорометил	0,40	0,11	2,61

Таким чином, від 2-трифлуорацетил-1,3-азолів можна очікувати ряд електрофільних властивостей в залежності від характеру гетероциклу. По-друге, на прикладі 1-метил-1*H*-імідазолу (**1a**) відомо, що 1,3-азоли дією хлорангідридів ароматичних карбонових кислот в присутності триетиламіну в якості основи можна успішно проацильовати в друге положення за так званим методом Регеля – Бюхеля (Regel - Büchel)[2]. Не дивлячись на те, що ця реакція описана достатньо давно, серед 2-трифлуорацетил-1,3-азолів за допомогою цієї реакції було одержано лише 1-(1-метил-1*H*-імідазол-2-іл)-2,2,2-трифлуороетанон (**2a**) в результаті взаємодії **1a** з трифлуорацетилхлоридом і триетиламіном в ацетонітрилі (Схема 2.1) [2].

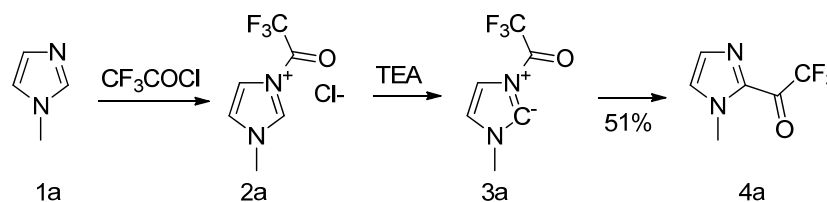


Схема 2.1. Реагенти та умови: і) CF_3COCl , ацетонітрил, 20°C ; іі) TEA, ацетонітрил, 20°C 15 год.

Звичайно, ця реакція може бути використана як для інших 1,3-азолів (тіазоли, оксазоли) так і для інших електрофільних реагентів, наприклад реакції фосфорилування [3,4,5,6] та силілювання [7] (Схема 2.2).

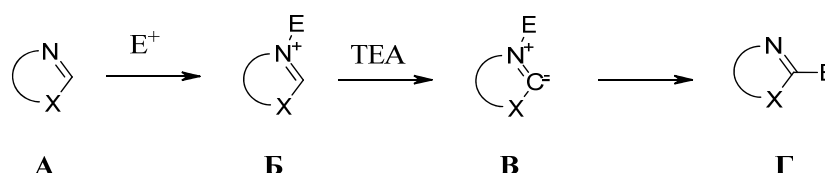


Схема 2.2. Заміщення 1,3-азолів під дією електрофільних реагентів в присутності триетиламіну.

Відповідно запропонованого механізму [2] на першій етапі азол **A** реагує з ацилхлоридом з утворенням *N*-ацильного продукту **B**, який під дією триетиламіну перетворюється на ілід **C**, який завдяки ацильному переносу

утворює продукт 2-заміщення Г. В літературі, нажаль, приділено зовсім мало уваги детальному вивченню механізму цієї реакції, наприклад не пояснюється, як протікає процес переносу ацилу – внутрішньомолекулярно або міжмолекулярно. Аналізуючи дані реакцій інших електрофілів з імідазольними ілідами можна припустити, що перенос ацилу відбувається у міжмолекулярний спосіб. Так ілід **5**, котрий утворюється при реакції N-бензилімідазолу (**1д**) з діізопропілкарбамоїл хлоридом в присутності діізопропілетиламіну, при наявності в реакційній суміші альдегідів або кетонів таких, що є слабкими електрофілами, утворює тільки продукт приєднання карбонільних сполук **7**, продукт перегрупування **8** при цьому не спостерігається [8] (Схема 2.3). В якості електрофілів в цій реакції можуть бути альдегіди, кетони, естери, ізоціанати, виходи **7** складають 64-89%.

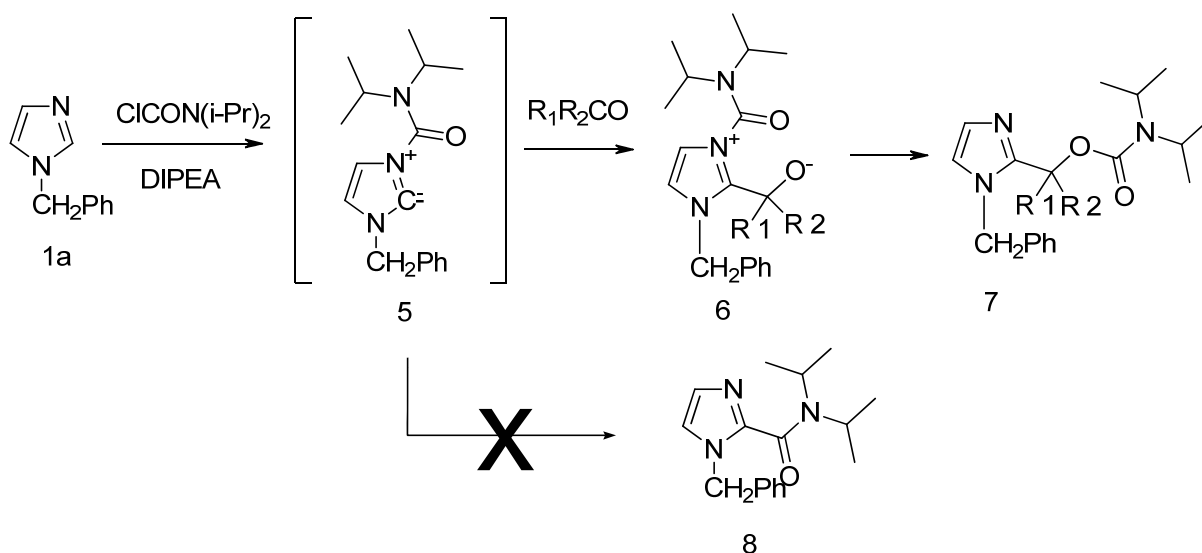


Схема 2.3.

Характерна відмінність цієї реакції – формально електрофільне заміщення виключно в найбільш електронозбіднене положення азольного ядра, азольний замісник є більш електроноакцепторним саме в такому випадку.

Альтернативний метод заміщення 1,3-азолів у друге положення є металювання та обробка металорганічного інтермедіату відповідним електрофільним реагентом. Такий підхід застосовували в синтезі 2-

трифлуорацетил-бензоксазолу (**2m**), виходячи з бензоксазолу (**1m**) і етил трифлуорацетату з невисоким виходом (Схема 2.4) [9].

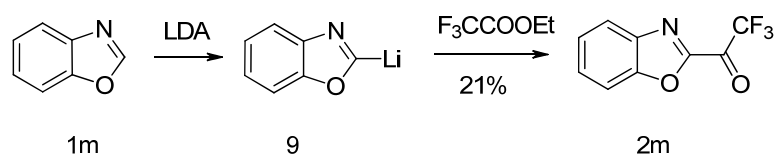


Схема 2.4.

В літературі можна знайти ще один спосіб синтезу похідних 2-трифлуорацетилімідазолу (**13**), який полягає у лужному гідролізі пентафлуороетильної групи до трифлуорацетильної у похідних гістаміну і гістидину (Схема 2.5) [10].

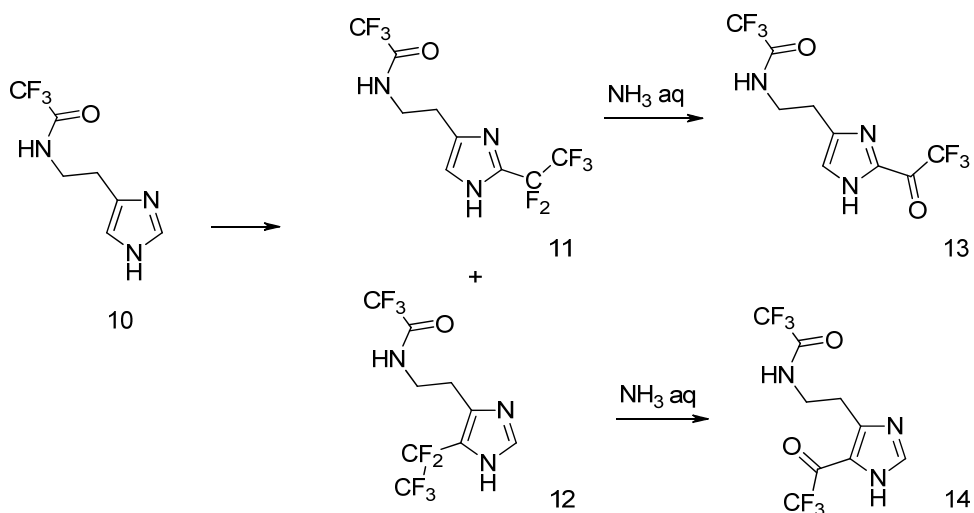


Схема 2.5.

Треба відмітити, що цей метод не універсальний по відношенню до інших 1,3-азолів, ще й ускладнений на першій стадії введення пентафлуороетильної групи малим виходом необхідного ізомеру (19% для **11** проти 27% для **12**).

Існує ще спосіб отримання 2-трифлуорацетил-імідазолу окисненням 1-(1*H*-імідазол-2-іл)-2,2,2-трифлуоретанолу, синтезували в результаті термічної реакції гідроксиалкілювання імідазолу гемікеталем трифлуорацетальдегіду [11]. Через малі виходи продуктів цей метод також не можна вважати прийнятним.

Хоча 2-трифлуорацетил-1,3-азоли порівняно давно відомі, але вони не використовуються в повній мірі в якості електрофільних реагентів.

2.2. Трифлуорацетилювання ряду азолів за допомогою ангідриду трифлуороцтової кислоти у присутності триетиламіну

Замість трифлуорацетилхлориду, для трифлуорацетилювання 1,3-азолів за методом Регеля – Бюхеля[1], можна використовувати трифлуороцтовий ангідрид, який препаративно зручніше та доступніше використовувати. Такі приклади зустрічаються в літературі, наприклад трифлуорацетилювання певних заміщених імідазолів[13]. Контроль реакції здійснювали за допомогою ЯМР спектри реакційних сумішей на ядрах ^1H та ^{19}F . В типовому ^{19}F ЯМР спектрі реакційної суші присутні два основні сигнали, котрі відповідають трифлуорацетату ($\delta \sim -74,8$ м.ч.) та продукту ($\delta \sim -71 - -72$ м.ч.).

Таблиця 2.2.

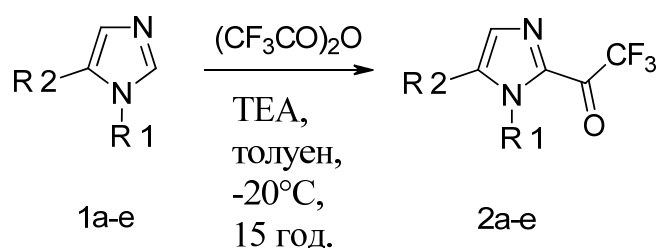


Схема 2.6.

Продукт	R ₁	R ₂	Вихід, %	
			в	ізол.
			р/с	
2a	Me	H	98	82
2б	Allyl	H	92	85
2в	n-Bu	H	85	77
2г	Vinyl	H	95	75
2д	Bn	H	98	83
2e	Me	Cl	90	83

Використовували такі розчинники як ацетонітрил, ТГФ, ДХМ, толуен, хлороформ, піридин. Судячи з даних ^{19}F ЯМР спектрів реакція протікала за 5 годин більше ніж 92%. Через це далі використовували більш доступні толуен та ДХМ.

При температурах $-20-0^\circ\text{C}$ суттєвої різниці між виходами не виявлено, однак за нижчих температур реакційна суміш менше темніла. Якщо проводити реакцію за температури $20-25^\circ\text{C}$ процедура прикапування ангідриду дуже сильно ускладнена, також відбувається смолоутворення і вихід реакції знижується. Послідовність змішування триетиламіну і ангідриду у випадку ацилювання імідазолів суттєво не впливає на вихід.

Сполуки **1б-е** були отримані аналогічно до **1а**. Очистку одержаних кетонів проводили за допомогою вакуумної перегонки, лише **1д** очищували хроматографічно. Виходи продуктів в реакційній суміші та в ізольованому стані наведено в таблиці 2.2.

З таблиці 2.2. можна побачити, що алкільний (алкенільний) замісник в першому положенні імідазольного ядра майже не впливає на утворення трифлуорацетильної проміжної сполуки. Навпаки, в випадку 1-феніл-1*H*-імідазолу за цих умов вихід продукта малий менше 20%. Спроби проацильовати незаміщений імідазол трифлуороцтовим ангідридом по аналогії з бензоїлюванням дією бензоїлхлориду в піридині також виявились невдалими [14].

2.3 реакції 2-трифлуороацетил-1,3-азолів з аліфатичними С-нуклеофілами

Трифлуорацетилгетероциклічні сполуки незалежно від природи гетероциклічного замісника вступають в нітроальдольну реакцію (реакцію Генрі) з аліфатичними нітросполуками. При розчиненні кетона в нітрометані з додаванням еквімолярної кількості K_2CO_3 відбувається екзотермічна реакція. Після обробки водою і нейтралізації виділяють відповідні нітроальдоли з високими виходами (Схема 2.7)[15].

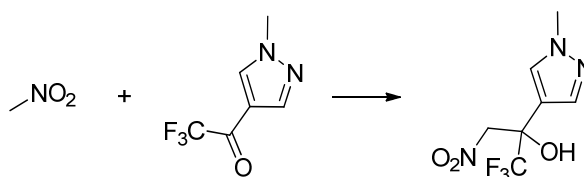


Схема 2.7

Малонова кислота легко реагує з трифлуор-активованими кетонами в піридині з утворенням продуктів альдольного типу, при цьому реакція супроводжується декарбоксилюванням. Приклад такої реакції зображено на схемі 2.8 [16].

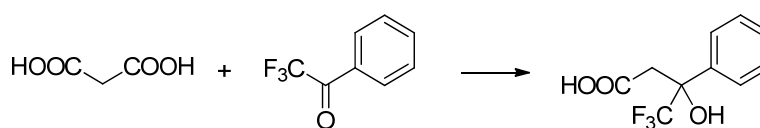


Схема 2.8

Ціаноцтова аналогічно малоновій реагує з трифлуор-активованими кетонами в піридині з утворенням продуктів альдольного типу, при цьому реакція також супроводжується декарбосилуванням. Приклад такої реакції зображено на схемі 2.9 [17].

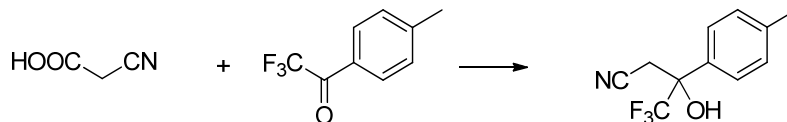


Схема 2.9

3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ

Дана наукова робота присвячена отриманню та функціоналізації 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазолів шляхом трифлуорацетилювання 4,5-заміщених оксазолів (Схема 3.1).

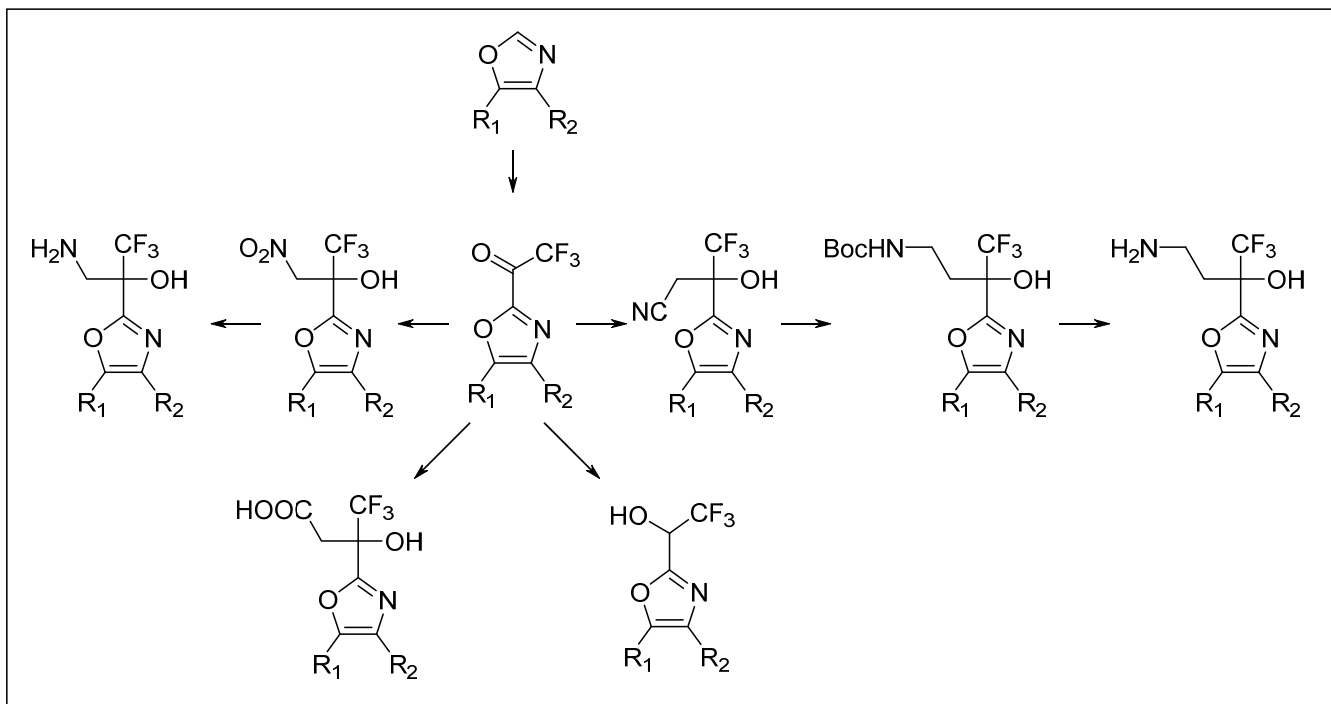


Схема 3.1

3.1. Синтез 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазолів

Для досягнення мети цієї роботи було оптимізовано раніше описаний метод отримання 2-трифлуорацетилазолів. В рамках даної роботи були отриманні 4,5-заміщені-2-трифлуорацетилоксазоли обробкою 4,5-заміщених оксазолів ангідридом трифлуороцтової кислоти в дихлорметані у присутності триетиламіну (Схема 3.2). Спочатку оксазол взаємодіє з ангідридом трифлуороцтової кислоти при температурі -20°C утворюючи відповідну N-трифлуорацильовану сполуку. Реакційна суміш вимішується протягом півгодини при -20°C і додається триетиламін за цією ж температурою і залишається на ніч з вигріванням до кімнатної температури. Виділення і очистка ускладнюється леткістю, тому

розчинник

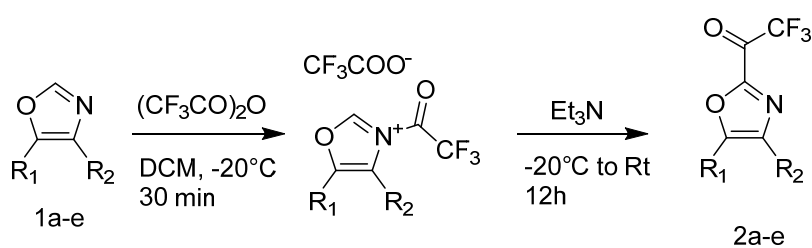


Схема 3.2

R1	R2	Product	Yield
H	H	2a	56%
Me	H	2b	44%
Me	Me	2c	27%*
Et	H	2d	31%
c-Pr	H	2e	37%
H	Me	2f	42%

видаляється обережно під зниженим тиском за температури не вище 20°C . Потім проводиться очистка за допомогою фракційної перегонки під зниженим тиском (**2a-d, 2f**) або колонкової хроматографії (**2e**). Якщо екстрагувати реакційну суміш водою, утворюються суміш кетона та гідрата. Перегонка такої суміші ускладнюється через те, що гідрат випаровується та кристалізується в перегонному мості закупорюючи собою холодильник перегонної установки. Ми вирішили перевірити чи можна суміш гідрату та кетону використовувати в подальших реакціях. Для цього ми вводили суміш гідрату і кетону в реакцію конденсації з малоновою кислотою з отриманням 4a та 4b. Виявилось, що гідрат також чудово реагує. Таким чином, ми підтвердили, що якщо через якісь причини неможливо виділити кетон, то можна використовувати його суміш з гідратом, або навіть чистий гідрат. На

даних субстратах препаративно зручніше було отримувати кетони, шляхом перегонки, не екстрагуючи реакційну суміш водою.

*В випадку речовини **2c** була виділена лише вихідна речовина, продукта реакції на спектрах ^1H ЯМР та GCMS виявлено не було. Ймовірно це обумовлено складністю протікання даної реакції через стеричні фактори та підвищену електронну густину в гетероциклі, які обумовлені наявністю двох метильних замісників. Тому для даного субстрата ми вирішили спробувати змінити умови проведення реакції, а саме підняти температуру проведення реакції. Для цього ми замінили дихлорметан на ацетонітрил, який має значно вищу температуру кипіння і на етапі вимішування реакційної суміші протягом 12 годин температура була 80°C . Таким чином вдалося успішно проацільовати даний субстрат (Схема 3.3).

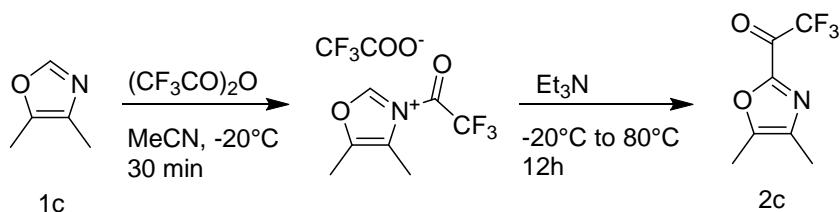


Схема 3.3

3.2 Функціоналізація 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазолів

- Дані кетони дуже реакційноздатні і їх можна вводити в самі різноманітні реакцію отримуючи широкий спектр сполук. Наприклад, сполуки **2a** та **2b** були введені в реакцію гідрогенування воднем в присутності каталізатора (паладій нанесений на дрібнодисперсний вугіль) з утворенням відповідних спиртів **3a** та **3b** (Схема 3.4). Ці реакції добре пройшли, без утворення побічних продуктів, з кількісними виходами.

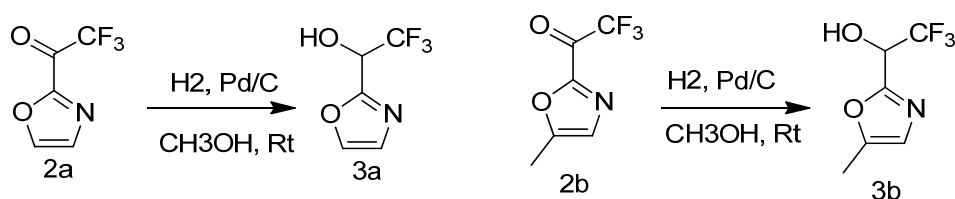


Схема 3.4

- Потім ми планували отримати аміни, шляхом реакції кетонів із гідроксиламін гідрохлоридом та подальшого відновлення оксимів. Спроба отримати оксими з сполук **2a** та **2b** реакцією із гідроксиламин гідрохлоридом у присутності лугу в метанолі виявилися невдалими – були виділені вихідні речовини й продукту за допомогою ¹H ЯМР та LCMS виявлено не було.
- Успішно були синтезовані кислоти з подовженням вуглецевого ланцюгу на одну метиленову групу. Для цього кетон **2a** був введений в конденсацію із малоновою кислотою з подальшим декарбосилуванням у піридині, який виступав одночасно в якості основи та розчинника, за температури реакції 90°C. Реакція призвела до бажаного результату – кислота була отримана. Проте ми вирішили оптимізувати умови проведення реакції, замінивши токсичний піридин на тетрагідрофуран і триетиламін, в якості основи, та провести реакцію за кімнатної температури. За цих умов також утворився потрібний продукт. Далі ми використовували саме ці оптимізовані умови задля отримання відповідних кислот **4a-с**. Цей приклад також показує, що кетони мають високу реакційну здатність (Схема 3.5).

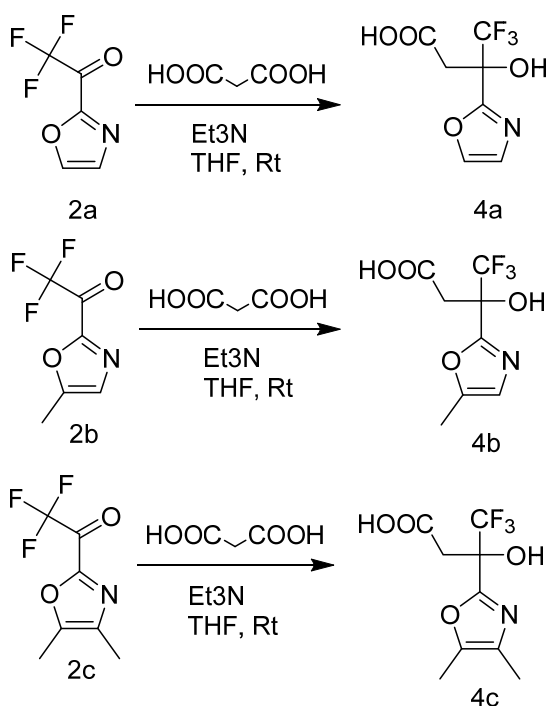
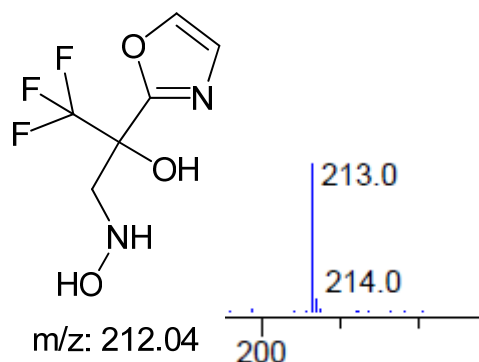


Схема 3.5

- Для того щоб отримати аналогічні аміни з подовженим вуглецевим ланцюгом сполуки **2a** та **2b** ввели в реакцію Генрі з нітрометаном під дією натрій карбонату, використовуючи нітрометан в якості розчинника. Даний метод дуже зручний, тому що натрій карбонат слабка основа і це дозволяє ставити реакцію за кімнатної температури без охолодження, реакція екзотермічна, проте температура реакційної суміші не перевищувала 45°C. Виділити продукт виявилось легко – достатньо відфільтрувати реакційну суміш і випарувати надлишок нітрометану під зниженим тиском, кількісно отримуючи відповідні нітросполуки **5a** та **5b**. Далі була спроба відновити нітросполуки воднем в присутності Pd/C. Спочатку під тиском 20 атм та за кімнатної температури, нажаль це призвело лише до утворення проміжних продуктів відновлення, які були ідентифіковані за допомогою LCMS аналізу:



Тоді ми підвищили тиск до 50 атм та температуру до 50°C, за таких умов реакція пройшла повністю, утворилися відповідні аміни **6a** та **6b**. Але не обійшлося і без побічних реакцій, на 1H ЯМР спектрах були присутні домішки невизначеного складу, довелось очищати сполуки за допомогою колонкової хроматографії, через ці фактори виходи реакцій виявились не дуже високими – 33% та 36% відповідно для **6a** та **6b** (Схема 3.6).

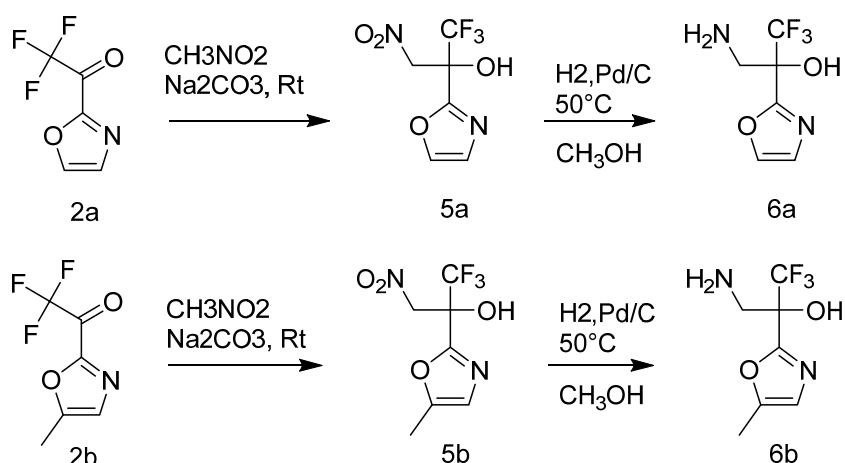
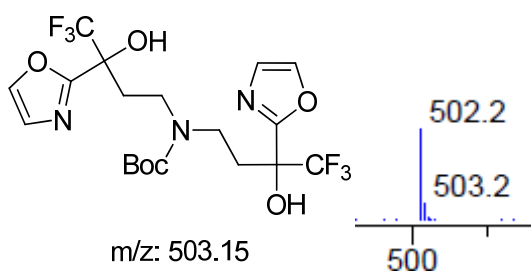


Схема 3.6

- Замінивши малонову кислоту на 2-ціанооцтовою та провівши аналогічну конденсацію з подальшим декарбоксілюванням в уже оптимізованих умовах - в тетрагідрофурані у присутності триетиламіну, були отримані відповідні нітрили **7a** та **7b** з високими виходами – 90% та 92% відповідно. Спроби відновити ці нітрили використовуючи Pd/C та водень призводили до утворення суміші продукту та зведеного похідного:



Додавання Woc_2O не сильно змінило ситуацію. Найкращі результати були досягненні при використанні нікеля ренія у присутності Woc_2O , зведений продукт також був зафіксований по LCMS аналізу, але його було значно менше - до 15%. З отриманих бокованих амінів знімали захист без проміжної очистки, обробляючи їх насиченим розчином хлороводню в диоксані з отриманням відповідних амінів **8a** та **8b**. Перекристалізацією із метанолу та етанолу не вдалося провести очистку, тому ми були вимушені знов застосувати колонкову хроматографію (Схема 3.7).

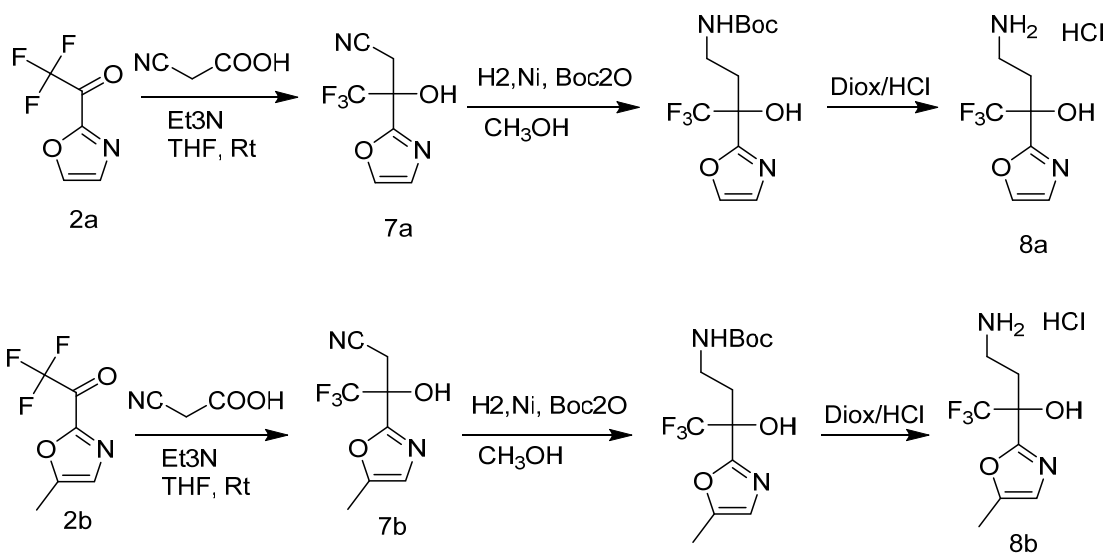


Схема 3.7

4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Загальна частина

Очищення розчинників проводили за стандартними процедурами.

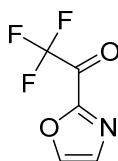
Спектри ЯМР записано на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (400.4 МГц для ^1H ; 100.7 МГц для ^{13}C та 376.7 МГц для ^{19}F) та Bruker Avance 500 (499.9 МГц для ^1H ; 470.3 МГц для ^{19}F ; 124.9 МГц для ^{13}C). Хімічні зсуви наведені в м. ч. відносно ТМС (^1H , ^{13}C) та C_6F_6 (^{19}F) як внутрішніх стандартів.

Мас-спектри зареєстровано на спектрометрі Agilent 1100 LCMSD SL методом хімічної іонізації (CI, LCMS) або на приладі GCMS іонізацією методом електронного удару (EI).

Аналітична тонкошарова хроматографія здійснена на пластинках Polychrom SI F₂₅₄.

Колонкова хроматографія проведена з використанням Kieselgel Merck 60 (230–400 меш) як стаціонарної фази.

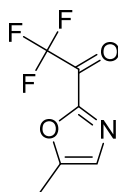
2,2,2-трифлуор-1-(оксазол-2-іл)етанон (2a)



В 1 л дихлорметану розчиняли 50 г (0.724 моль) оксазолу. До отриманого розчину повільно прикапували 183 г (0.871 моль) ангідрид трифлуороцтової кислоти при температурі -20°C. Реакційну суміш перемішували 30 хвилин за тією ж температури. Потім по краплям добавляли 88 г (0.87 моль) триетиламіну контролюючи, щоб температура не підіймалась вище -20°C. Реакційну суміш залишали перемішуватись на ніч за кімнатної температури. Після чого основну частину розчинника випарювали *in vacuo* при 20°C. Очистку проводили шляхом перегонки при пониженому тиску (Т. кип.=52°C при P=28 мм. рт. ст.). Вихід 67.4 г (0.408 моль, 56%). Світло-жовта рідина. Т. кип. 52°C (28 мм. рт. ст.).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.99 (s, 1H), 7.54 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 166.97 (q, J = 38.1 Hz), 153.68, 145.78, 131.16, 115.93 (q, J = 289.0 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73.56 – -73.67. GC/MS (EI): m/z = 165 [M]⁺

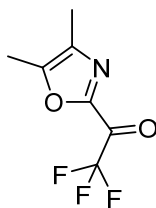
2,2,2-трифлуор-1-(5-метилоксазол-2-іл)етанон (2b)



Сполука була отримана за аналогічної до **2a** процедури виходячи з 5-метилоксазолу (75 г, 0.903 моль), ангідриду трифлуороцтової кислоти (258 г, 1.23 моль) та триетиламіну (140 г, 1.38 моль) в 1 л дихлорметану. Очистку проводили шляхом перегонки при пониженому тиску (Т. кип.=77°C при P=37 мм. рт. ст.). Вихід 71.1 г (0.397 моль, 44%). Світло-жовта рідина. Т. кип. 77°C (37 мм. рт. ст.).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.21 (s, 1H), 2.50 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 167.12 (q, J = 39.2 Hz), 155.93, 152.72, 127.66, 115.72 (q, J = 289.1 Hz), 11.33. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -74.49. GC/MS (EI): m/z = 179 [M]⁺

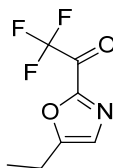
1-(4,5-диметилоксазол-2-іл)-2,2,2-трифлуоретан-1-он (2c)



Сполука була отримана за аналогічної до **2a** процедури, але з деякими змінами – використовувався 1 л ацетонітрил замість дихлорметану й реакційну суміш залишали перемішуватись на ніч за температури 80°C. Для реакції використовували 4,5-диметілоксазол (59 г, 0.608 моль), ангідрид трифлуороцтової кислоти (153 г, 0.729 моль) та триетиламін (73.8 г, 0.729 моль), а також N,N-диметилпіридин-4-амін (22.3 г, 0.183 моль). Очистку проводили шляхом перегонки при пониженому тиску (Т. кип.=69°C при P=28 мм. рт. ст.). Вихід 31.7 г (0.164 моль, 27%). Безбарвна рідина. Т. кип. 69°C (28 мм. рт. ст.).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 168.19 – 165.06 (m), 151.39, 149.11, 136.63, 115.79 (q, J = 289.0 Hz), 11.19, 10.50. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -74.29. GC/MS (EI): m/z = 193 [M]⁺

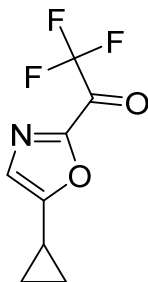
2,2,2-трифлуор-1-(5-етілоксазол-2-іл)етанон (2d)



Сполука була отримана за аналогічної до **2a** процедури виходячи з 5-етілоксазолу (10 г, 0.103 моль), ангідриду трифлуороцтової кислоти (26 г, 0.124 моль) та триетиламіну (12.5 г, 0.123 моль) в 150 мл дихлорметану. Очистку проводили шляхом перегонки при пониженому тиску (Т. кип.=75°C при P=19 мм. рт. ст.). Вихід 6.2 г (0.397 моль, 31%). Світло-жовта рідина. Т. кип. 75°C (19 мм. рт. ст.).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.17 (s, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

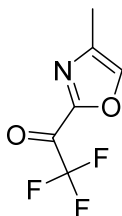
1-(5-циклопропілоксазол-2-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (2e)



Сполука була отримана за аналогічної до **2a** процедури виходячи з 5-циклопропілоксазолу (10 г, 0.092 моль), ангідриду трифлуороцтової кислоти (23.1 г, 0.11 моль) та триетиламіну (11.1 г, 0.11 моль) в 300 мл дихлорметану. Очистку проводили шляхом колонкової хроматографії. Вихід 7.0 г (0.034 моль, 37%). Жовтий порошок.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.13 (s, 1H), 2.05 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.19 – 1.10 (m, 2H), 1.08 – 0.99 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 157.75 – 153.63 (m), 150.86, 123.95, 121.66, 89.92 (q, J = 33.0 Hz), 50.70, 7.08, 6.45. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -83.05. GC/MS (EI): m/z = 205 [M]⁺

2,2,2-трифлуор-1-(4-метилоксазол-2-іл)етанон (2f)

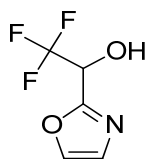


Сполука була отримана за аналогічної до **2a** процедури виходячи з 4-метилоксазолу (1 г, 0.012 моль), ангідриду трифлуороцтової кислоти (3.8 г, 0.018 моль) та триетиламіну (1.83 г, 0.018 моль) в 50 мл дихлорметану. Очистку проводили шляхом перегонки при пониженому тиску (Т. кип.=64°C при P=28 мм. рт. ст.). Вихід 0.91 г (0.005 моль, 42%). Безбарвна рідина. Т. кип. 64°C (28 мм. рт. ст.).

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.73 (s, 1H), 2.33 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 162.13 (q, J = 34.9 Hz), 152.75, 140.17, 136.09, 117.07 –

112.15 (m), 11.49. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -76.23. GC/MS (EI): $m/z = 179$ $[\text{M}]^+$

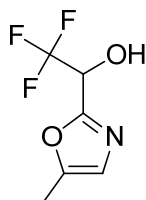
2,2,2-трифлуор-1-(оксазол-2-іл)етанол (3a)



В розчин 1 г 2,2,2-трифлуор-1-(оксазол-2-іл)етанон (**2a**) в 30 мл метанолу добавляли 0.1 Pd/C (10%) та завантажували в автоклав. Задували 30 атмосфер водню та перемішували ніч при кімнатній температурі. Розчин фільтрували та випарювали *in vacuo* при 30°C. Вихід 1.0 г (0.006 моль, 99%). Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 59^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.43 – 5.02 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 158.35, 140.59, 126.96, 122.83 (q, $J = 283.0$ Hz), 66.98 (q, $J = 34.7$ Hz). ^{19}F NMR (470 MHz, Chloroform-d) δ -77.56 (d, $J = 6.5$ Hz). GC/MS (EI): $m/z = 167$ $[\text{M}]^+$

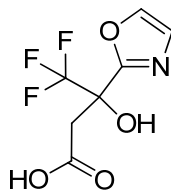
2,2,2-трифлуор-1-(5-метилоксазол-2-іл)етанол (3b)



Сполука була отримана за аналогічної до **3a** процедури виходячи з 2,2,2-трифлуор-1-(5-метилоксазол-2-іл)етанон (**2b**) (1 г, 0.006 моль). Вихід 1.0 г (0.006 моль, 99%). Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 68^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.97 (dd, $J = 6.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 1H), 4.97 (qt, $J = 7.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.24 – 2.19 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 156.73, 150.72, 125.18, 123.60, 66.04 (q, $J = 33.1$ Hz), 10.91. ^{19}F NMR (470 MHz, Chloroform-d) δ -76. GC/MS (EI): $m/z = 181$ $[\text{M}]^+$

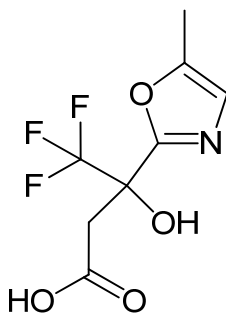
4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-(оксазол-2-іл)бутанова кислота (**4a**)



В розчин 60 г 2,2,2-трифлуор-1-(оксазол-2-іл)етанон (**2a**) і 75 г (0.721 моль) маленової кислоти в 1 л THF прикапували триетиламін при 20°C. Реакційну суміш залишали перемішуватись на ніч за кімнатної температури. Розчинник випарювали *in vacuo* при 45°C. Залишок заливали 1 л МТВЕ та двічі промивали насиченим розчином гидросульфата натрію по 250 мл. Органічний екстракт сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, отриманий розчин упарили *in vacuo* при 45°C. Вихід 54.4 г (0.242 моль, 67%). Бежевий порошок. T_{пл.} = 107°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 16.0, 3.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 173.02, 159.40, 140.94, 127.20, 121.50, 73.17 (d, J = 31.9 Hz), 36.88. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -80.86. LC/MS (CI): m/z = 225 [M+H]⁺.

4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-(5-метилоксазол-2-іл) бутанова кислота (**4b**)

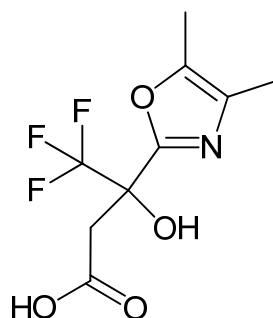


Сполука була отримана за аналогічної до **4a** процедури виходячи з 2,2,2-трифлуор-1-(5-метилоксазол-2-іл)етанон (**2b**) (10 г, 0.056 моль). Вихід 9.35 г (0.039 моль, 70%). Білий порошок. T_{пл.} = 142°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.18 (dd, J = 16.0, 2.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 3.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 169.47, 158.04, 150.35, 125.86, 123.74, 72.97 (q, $J = 29.3$ Hz), 38.72, 10.96. LC/MS (CI): $m/z = 240$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

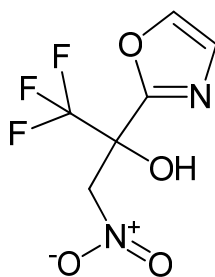
3- (4,5-диметилноксазол-2-іл) -4,4,4-трифлуор-3-гідроксибутанова кислота
(4c)



Сполука була отримана за аналогічної до **4a** процедури виходячи з 1-(4,5-диметилноксазол-2-іл)-2,2,2-трифлуоретан-1-он (**2c**) (30 г, 0.155 моль). Вихід 31.4 г (0.124 моль, 80%). Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 140^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.14 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 169.43, 156.58, 144.80, 131.11, 128.90 – 123.18 (m), 72.89 (q, $J = 29.4$ Hz), 38.69, 11.24, 10.08. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -79.6. LC/MS (CI): $m/z = 254$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,1,1-трифлуор-3-нітро-2-(ноксазол-2-іл)пропан-2-ол (5a)

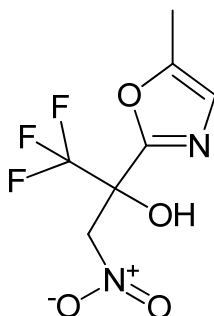


К суміші нітрометану 79 г (1.295 моль) та натрій карбонат 27.6 г (0.260 моль) повільно капали 43 г (0.260 моль) 2,2,2-трифлуор-1-(ноксазол-2-іл)етанон (**2a**) контролюючи, щоб температура не підіймалась вище 30°C . Реакційну суміш залишали перемішуватись на ніч за кімнатної температури. Розчин

фільтрували та випарювали *in vacuo* при 45°C. Вихід 56 г (0.248 моль, 95%). Жовтий порошок.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.84 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.25 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 157.18, 142.34, 128.39, 123.37 (q, J = 288.3 Hz), 77.39, 73.62 (q, J = 30.3 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -77.76. LC/MS (CI): m/z = 227 [M+H]⁺.

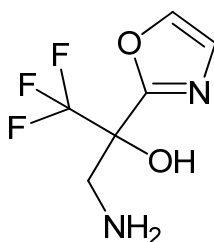
1,1,1-трифлуор-2-(5-метилоксазол-2-іл)-3-нітропропан-2-ол (5b)



Сполука була отримана за аналогічної до **5a** процедури виходячи з 2,2,2-трифлуор-1-(5-метилоксазол-2-іл)етанон (**2b**) (57.5 г, 0.321 моль). Вихід 72 г (0.3 моль, 94%). Жовтий порошок.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.42 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 155.75, 151.50, 124.11, 77.26, 73.50 (q, J = 30.4 Hz), 63.72, 10.92. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -77.79. LC/MS (CI): m/z = 240 [M+H]⁺.

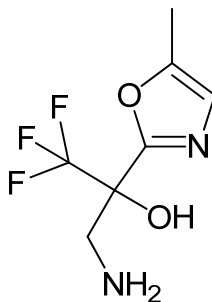
3-аміно-1,1,1-трифлуор-2-(оксазол-2-іл)пропан-2-ол (6a)



56 г (0.248 моль) 1,1,1-трифлуор-3-нітро-2-(оксазол-2-іл)пропан-2-ол (**5a**) розчиняли в 1 л метанолу, додавали 5г Pd/C (10%) та завантажували в автоклав. Задували 50 атмосфер водню та перемішували ніч при 50 °C. Розчин фільтрували та випарювали *in vacuo* при 30°C. Очистку проводили шляхом колонкової хроматографії. Вихід 16.4 г (0.084 моль, 33%). Жовтий порошок.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.99 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.13 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 159.64, 141.60, 127.82, 124.81 (q, J = 287.3 Hz), 75.09, 45.24. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -77.34 (d, J = 3.9 Hz). LC/MS (CI): m/z = 197 [M+H]⁺.

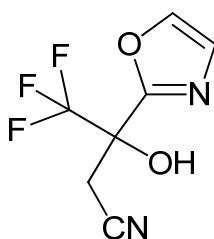
3-аміно-1,1,1-трифлуор-2-(5-метилоксазол-2-іл) пропан-2-ол (6b)



Сполука була отримана за аналогічної до **5a** процедури виходячи з 1,1,1-трифлуор-2-(5-метилоксазол-2-іл)-3-нітропропан-2-ол (**5b**) (72 г, 0.3 моль). Вихід 23 г (0.11 моль, 36%). Жовтий порошок.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.91 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.26 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 158.26, 150.66, 124.86 (q, J = 287.3 Hz), 123.59, 75.22 (q, J = 27.3 Hz), 45.13, 10.97. ¹⁹F NMR (470 MHz, Chloroform-d) δ -78.63. LC/MS (CI): m/z = 210 [M+H]⁺.

4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-(оксазол-2-іл)бутаннітрил (7a)

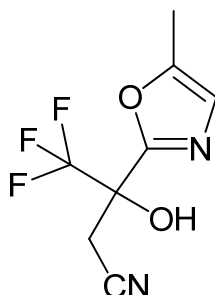


Сполука була отримана за аналогічної до **4a** процедури виходячи з 2,2,2-трифлуор-1-(оксазол-2-іл)етанон (**2a**) 67.4 г (0.408 моль), 52 г (0.611 моль) цианооцтової кислоти та 62 г (0.611 моль) триетиламіну. Вихід 75 г (0.437 моль, 90%). Жовтий порошок.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 157.94, 142.55, 128.15, 123.83 (q, J = 287.8 Hz), 116.16, 72.33 (q, J = 30.6 Hz),

24.87. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- d_6) δ -78.20. LC/MS (CI): m/z = 207
[M+H] $^+$.

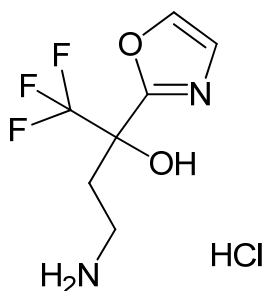
4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-(5-метилоксазол-2-іл)бутаннітрил (7b)



Сполука була отримана за аналогічної до **4a** процедури виходячи 2,2,2-трифлуор-1-(5-метилоксазол-2-іл)етанон (**2b**) 55 г (0.308 моль), 39 г (0.459 моль) цианооцтової кислоти та 46 г (0.459 моль) триетиламіну. Вихід 62 г (0.282 моль, 92%). Жовтий порошок.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.51 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). LC/MS (CI): m/z = 220 [M+H] $^+$.

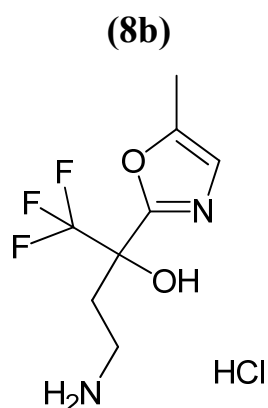
4-аміно-1,1,1-трифлуор-2-(оксазол-2-іл)бутан-2-ол гідрохлорид (8a)



75 г 4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-(оксазол-2-іл)бутаннітрил (**7a**) розчиняли в 1 л метанолу, додавали 40 г нікеля ренея, 83.4 г (0.382 моль) Woc_2O та завантажували в автоклав. Задували 50 атмосфер водню та перемішували ніч при 50 °C. Розчин фільтрували та випарювали *in vacuo* при 30°C. Отриману суміш розчиняли в 500 мл діоксану, добавляли 1 л насиченого розчину хлороводню в діоксані та перемішували ніч при кімнатній температурі. Утворений осад фільтрували, промивали 200 мл діоксана та очищали шляхом колонкової хроматографії. Вихід 18 г (0.086 моль, 24%). Світло-коричневий порошок.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.85 (dt, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 13.1, 9.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.22 (dt, $J = 14.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 14.3, 9.4, 5.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158.93, 142.14, 127.98, 127.70 – 120.97 (m), 73.50 (q, $J = 29.7$ Hz), 34.34, 31.42. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- d_6) δ -78.90. LC/MS (CI): $m/z = 211$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-аміно-1,1,1-трифлуор-2-(5-метилоксазол-2-іл)бутан-2-ол гідрохлорид



Сполука була отримана за аналогічної до **8a** процедури виходячи з 4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-(5-метилоксазол-2-іл)бутаннітрил (**7b**) 62 г (0.282 моль). Очистку проводили шляхом колонкової хроматографії. Вихід 28 г (0.106 моль, 38%). Білий порошок.

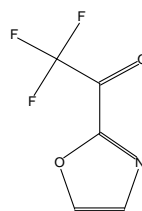
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 3H), 7.65 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.93 (dt, $J = 11.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 11.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.32 (t, $J = 3.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 157.54, 151.24, 124.63 (q, $J = 287.4$ Hz), 123.75, 73.38 (q, $J = 29.7$ Hz), 34.36, 31.30, 11.03. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- d_6) δ -79.80. LC/MS (CI): $m/z = 225$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5. ВИСНОВКИ

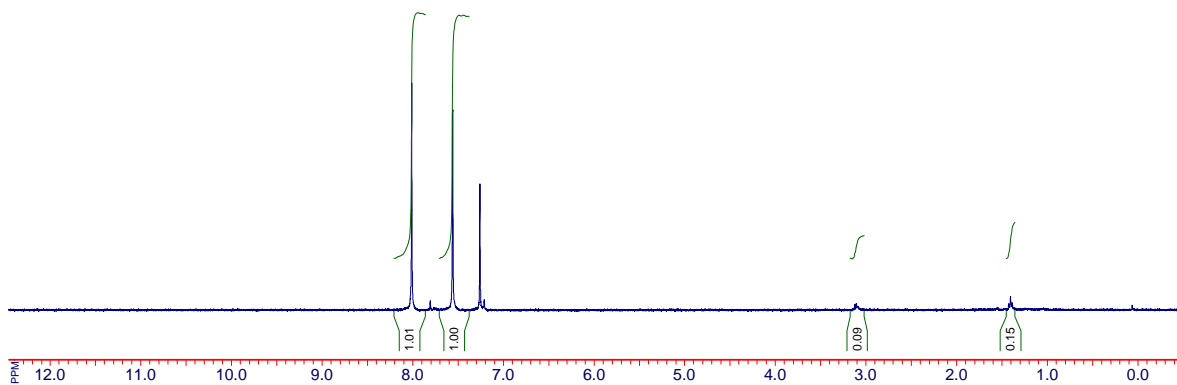
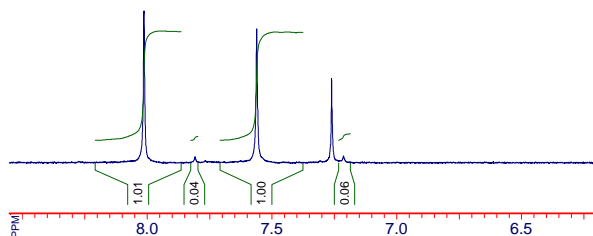
- Розроблено метод синтезу 4,5-заміщених-2-трифлуорацетилоксазолів на основі прямого ацилювання гетероциклу трифлуороцтовим ангідридом.
- Продемонстрована толерантність оксазольного циклу до стандартних перетворень функціональних груп.
- Винайдені процедури відмасштабовано до ~100 грамових кількостей, що робить їх придатними для синтезу будівельних блоків для потреб медичної хімії.

6. ДОДАТКИ

R1083384

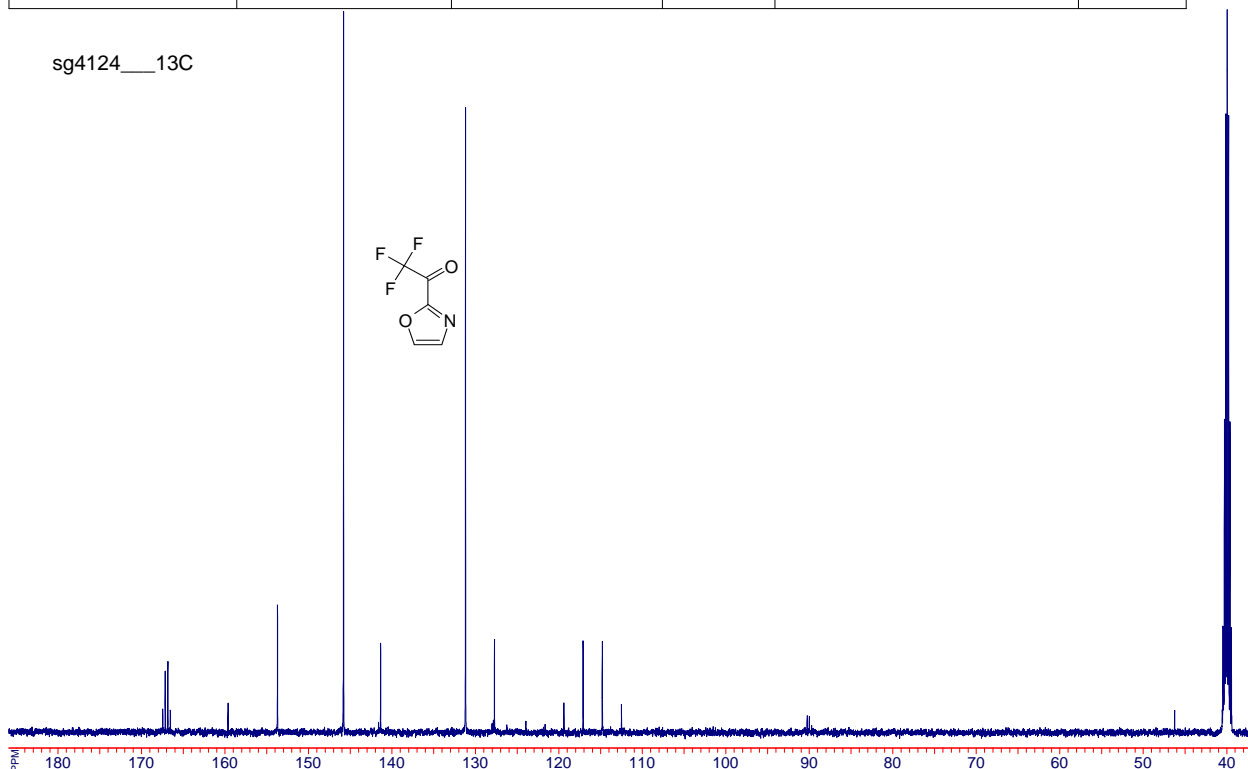
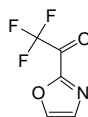


R1083384 C₅H₂F₃NO₂ 165.07

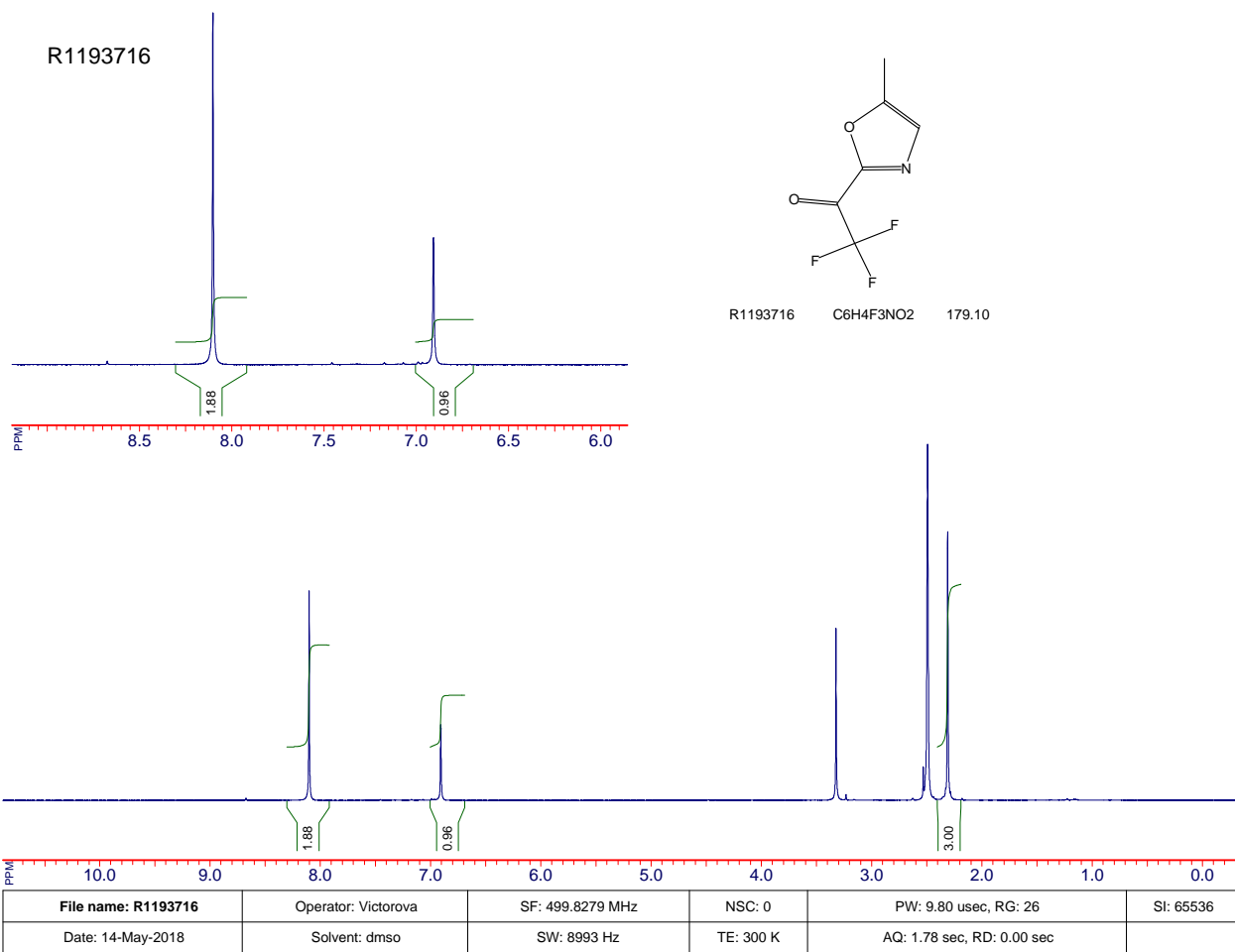
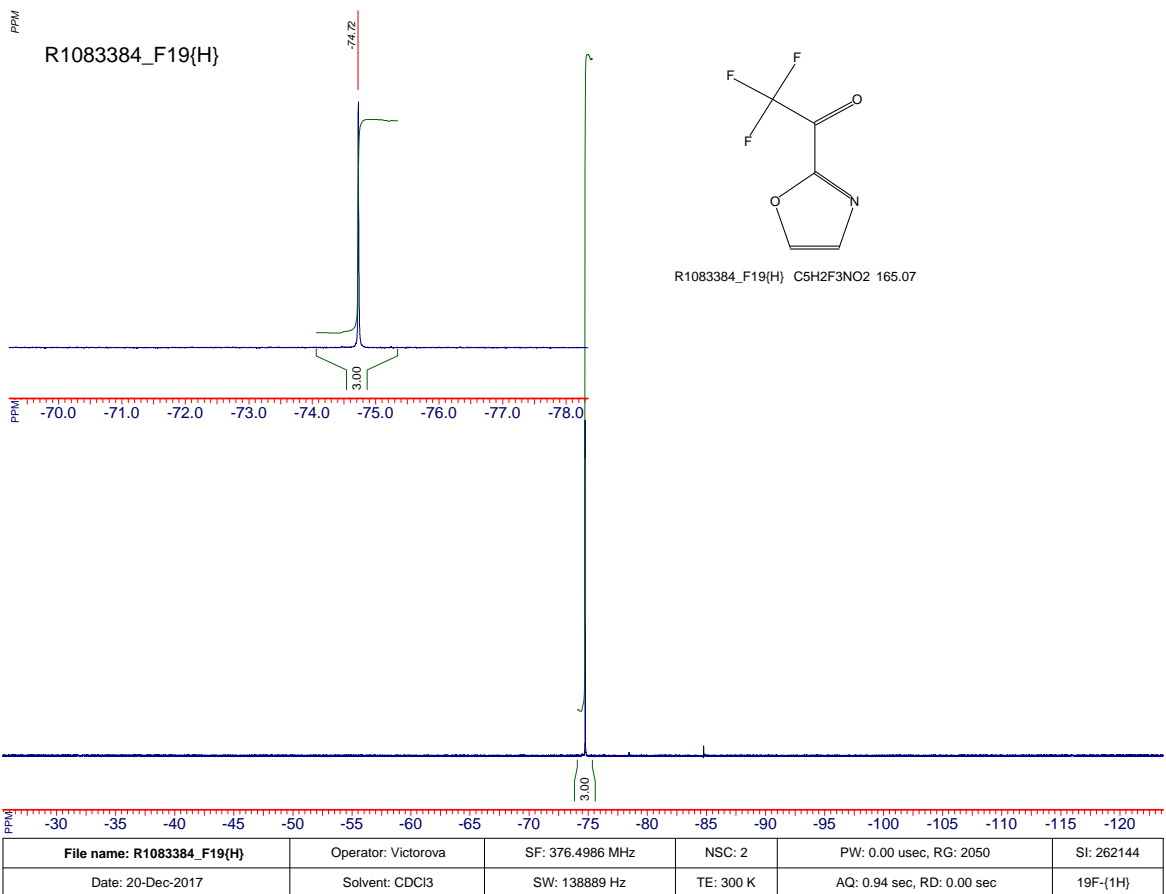


File name: R1083384	Operator: Victorova	SF: 399.9811 MHz	NSC: 0	PW: 7.50 usec, RG: 38	SI: 65536
Date: 20-Dec-2017	Solvent: cdcl3	SW: 7489 Hz	TE: 293 K	AQ: 1.20 sec, RD: 0.00 sec	

sg4124__13C

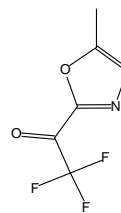


File name: sg4124__13C	Operator: root	SF: 125.6934 MHz	NSC: 212	PW: 0.00 usec, RG: 51200	SI: 65536
Date: 10-May-2018	Solvent: DMSO	SW: 32680 Hz	TE: 683 K	AQ: 1.57 sec, RD: 0.00 sec	

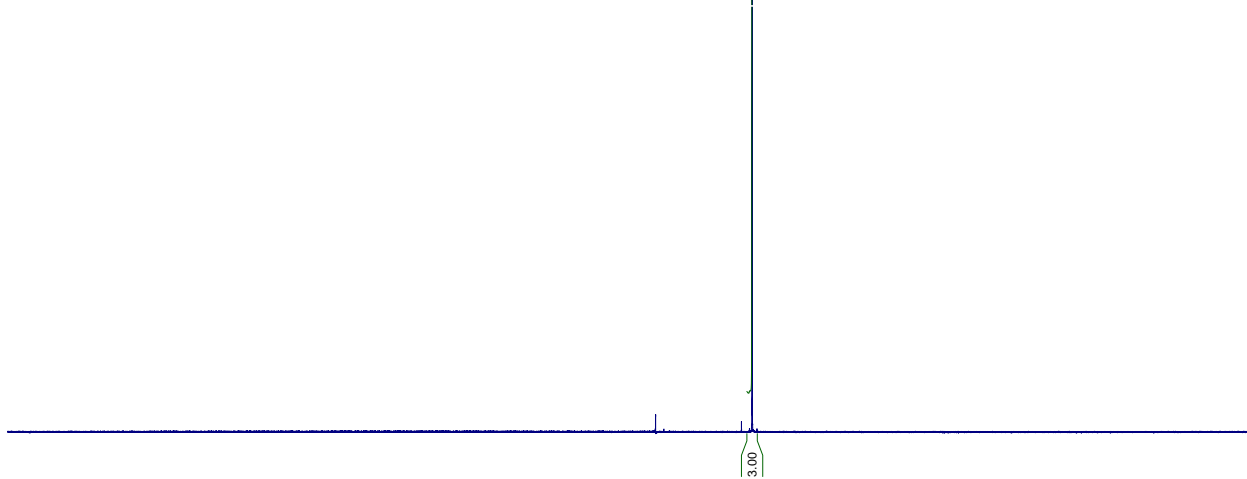


PPM

R1193716_F19{H}

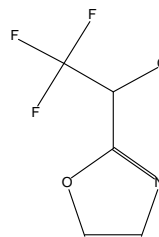


R1193716_F19{H} C6H4F3NO2 179.10

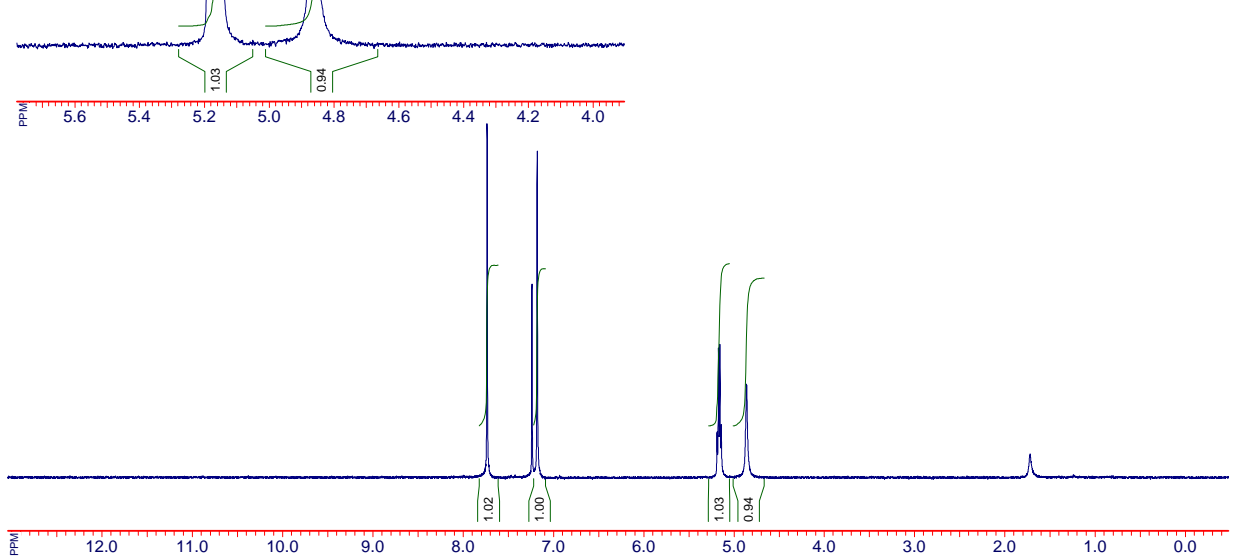


File name: R1193716_F19{H}	Operator: Zhelezniak Angelika	SF: 376.4986 MHz	NSC: 4	PW: 0.00 usec, RG: 2050	SI: 262144
Date: 14-May-2018	Solvent: DMSO	SW: 138889 Hz	TE: 298 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	

R1219838

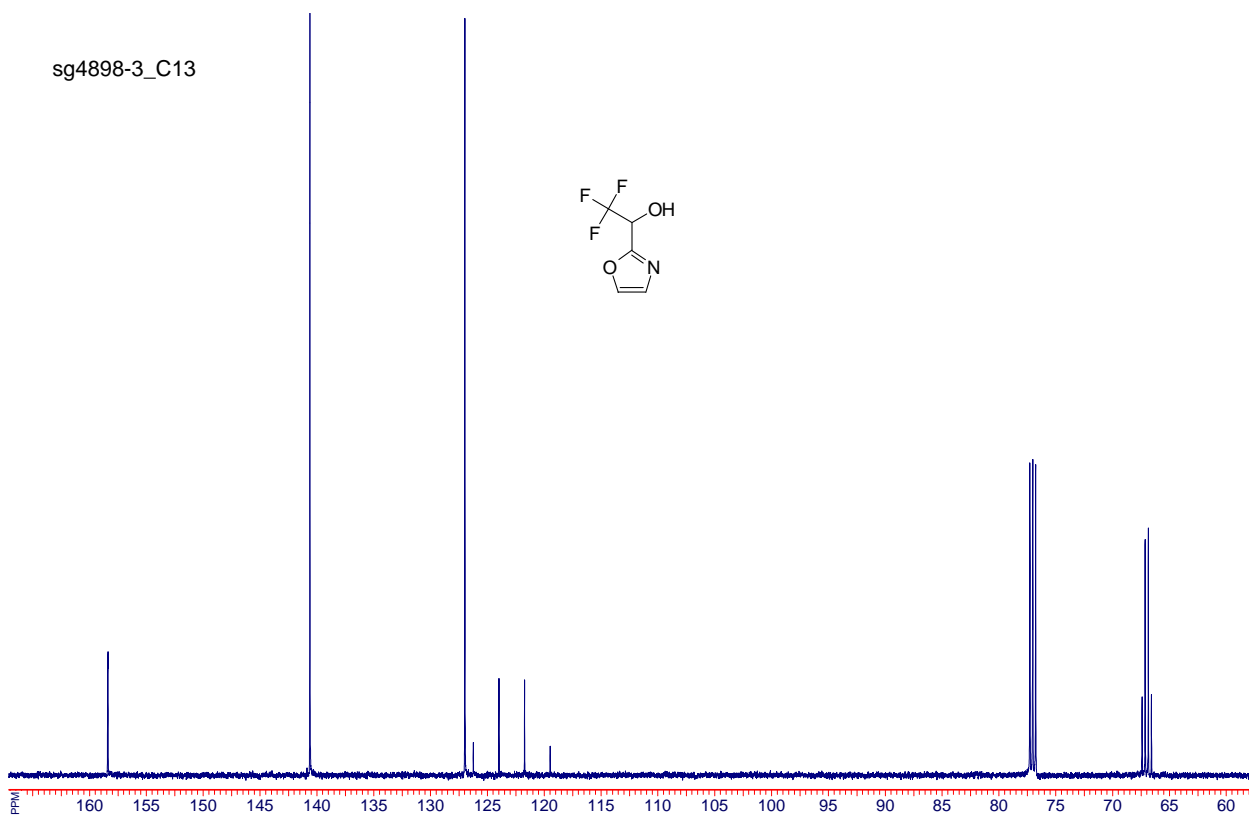
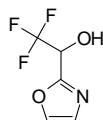


R1219838 C5H4F3NO2 167.09

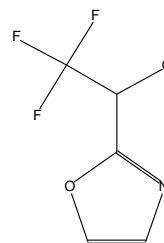
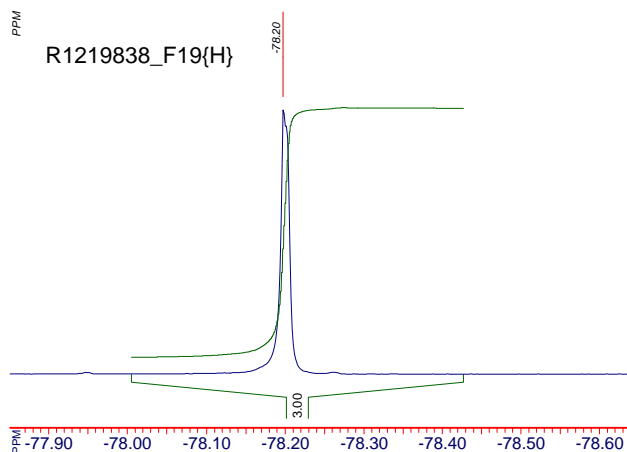


File name: R1219838	Operator: Victorova	SF: 399.9783 MHz	NSC: 0	PW: 7.10 usec, RG: 40	SI: 32768
Date: 18-Jun-2018	Solvent: cdcl3	SW: 8003 Hz	TE: 298 K	AQ: 1.00 sec, RD: 0.00 sec	STANDARD PROTON PARAMETERS

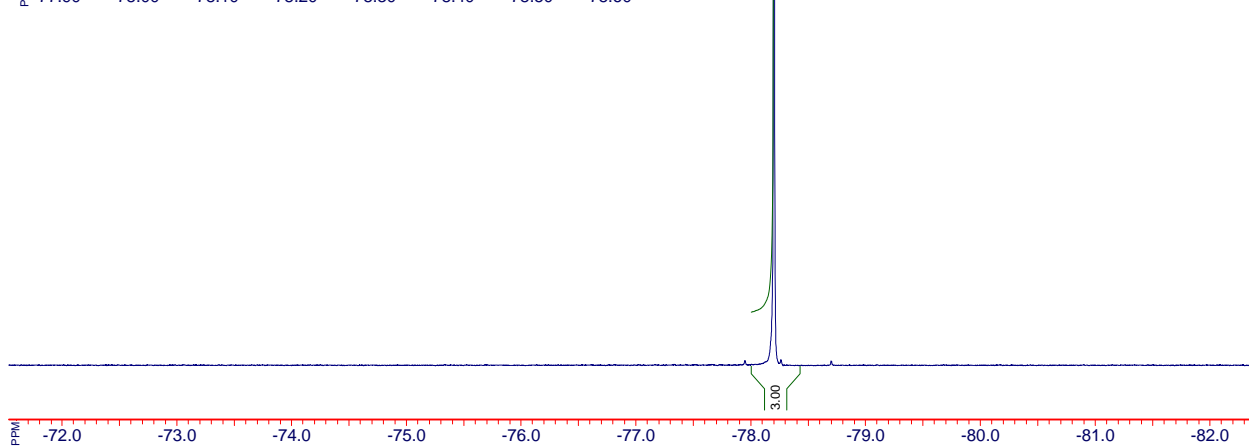
sg4898-3_C13



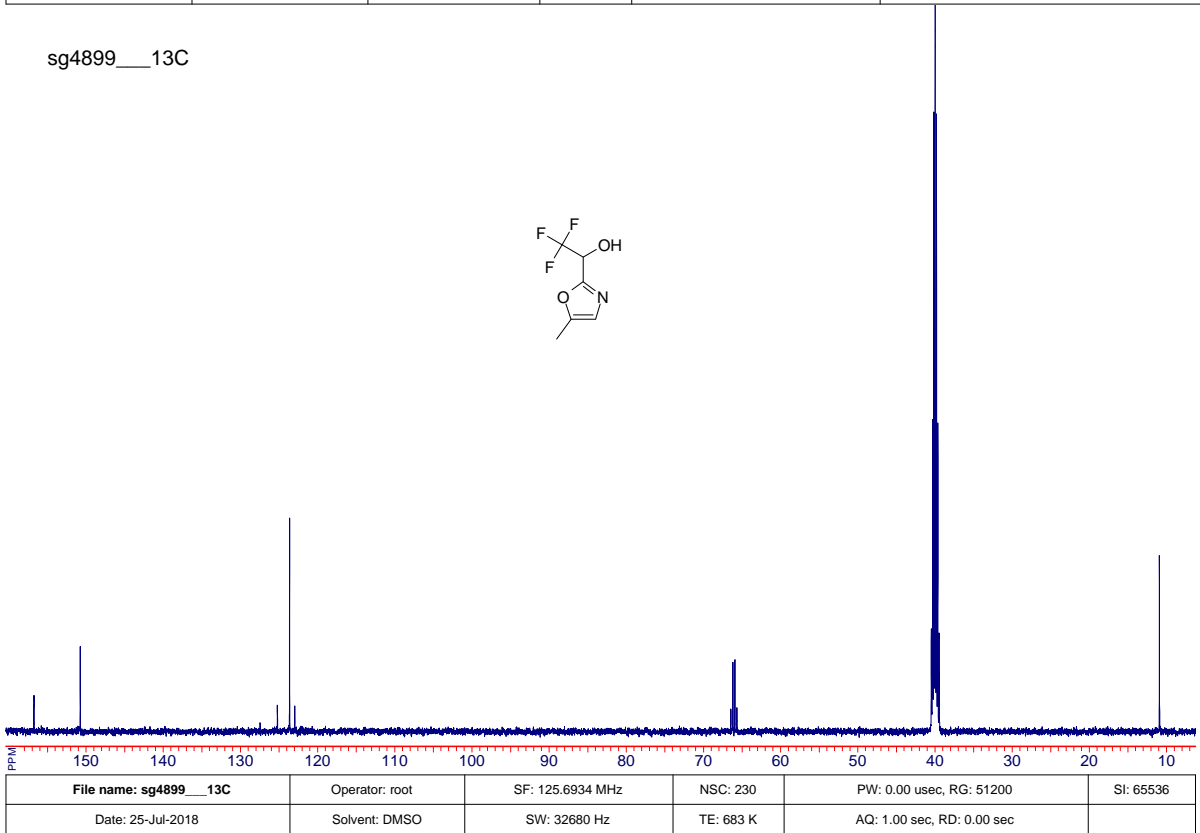
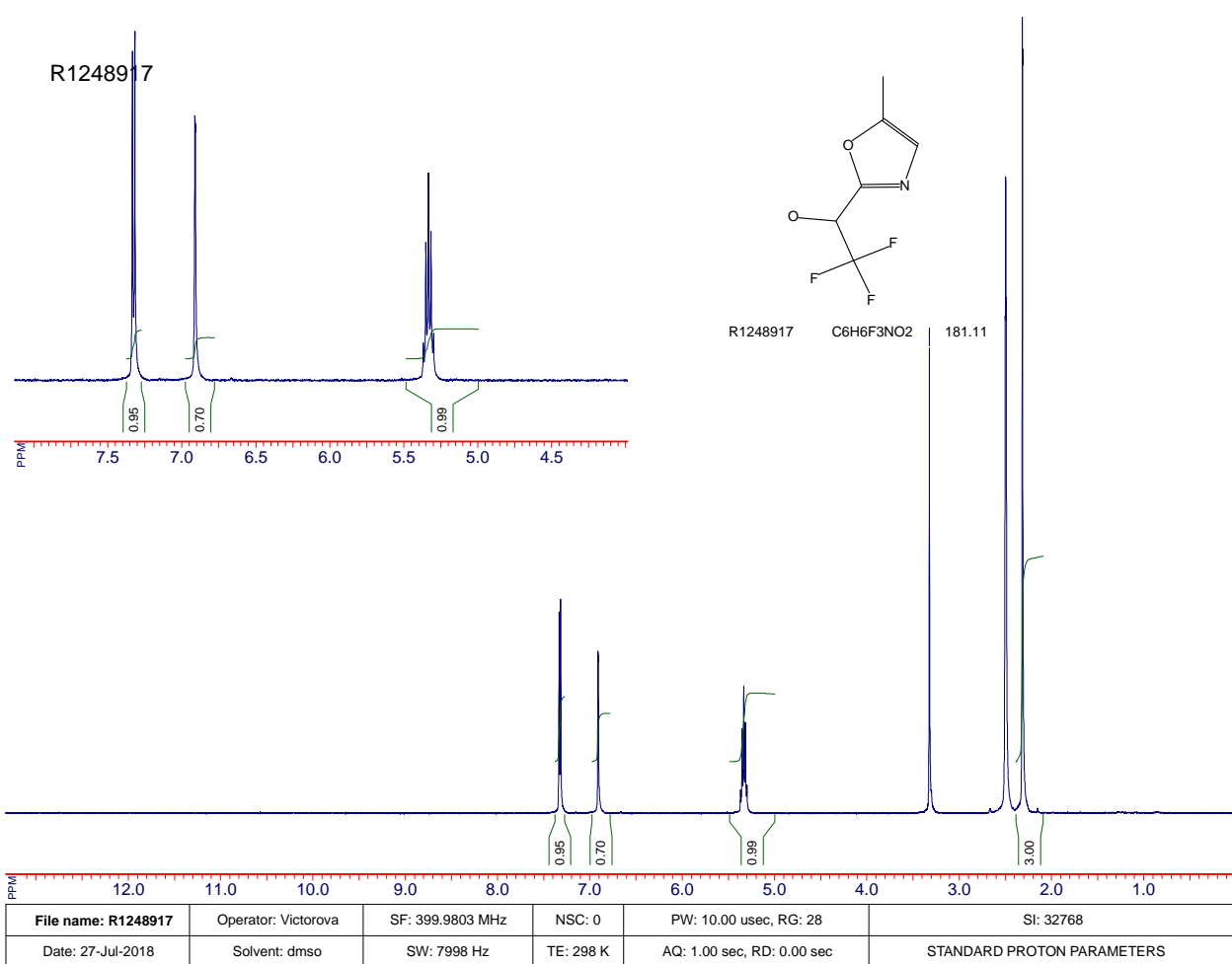
File name: sg4898-3_C13	Operator: root	SF: 125.6934 MHz	NSC: 350	PW: 0.00 usec, RG: 51200	SI: 65536
Date: 15-Jun-2018	Solvent: CDCl3	SW: 32680 Hz	TE: 683 K	AQ: 1.57 sec, RD: 0.00 sec	

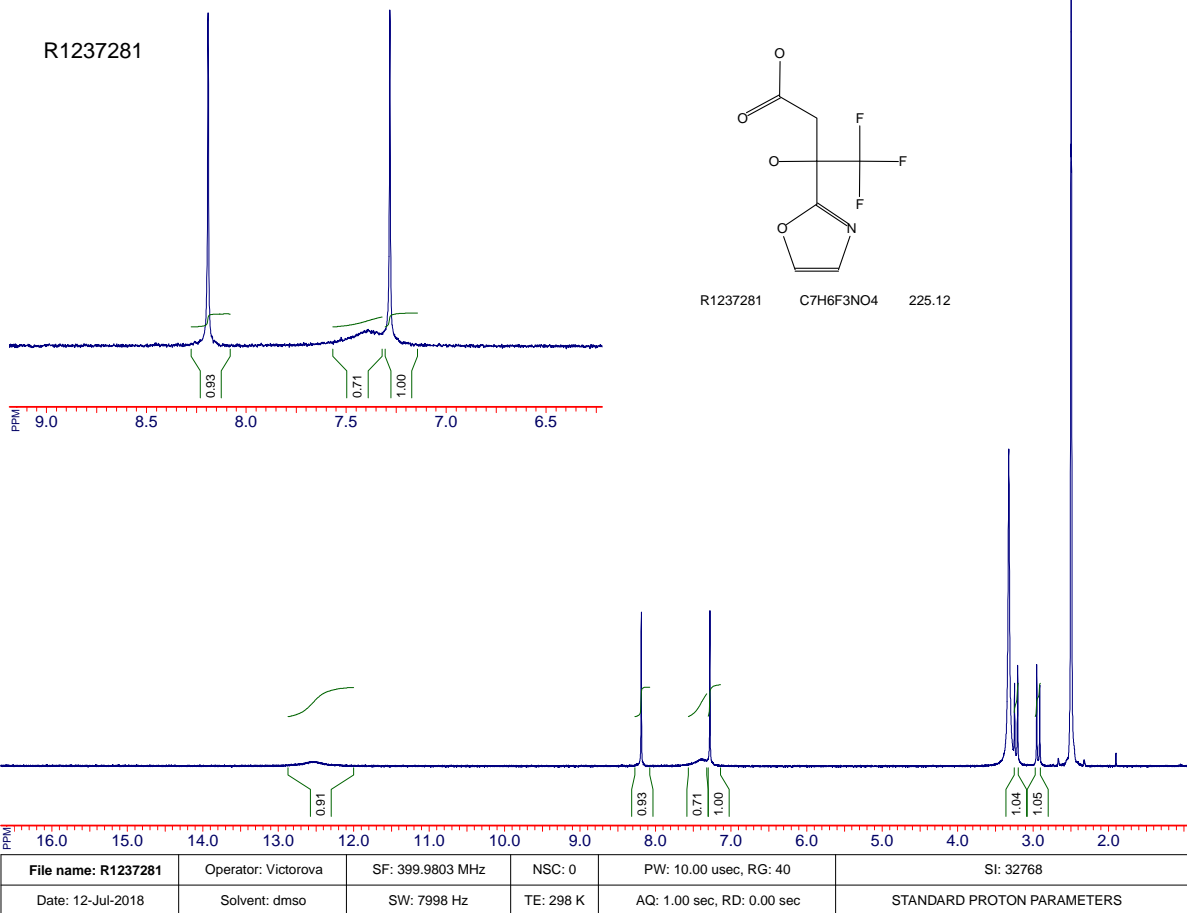
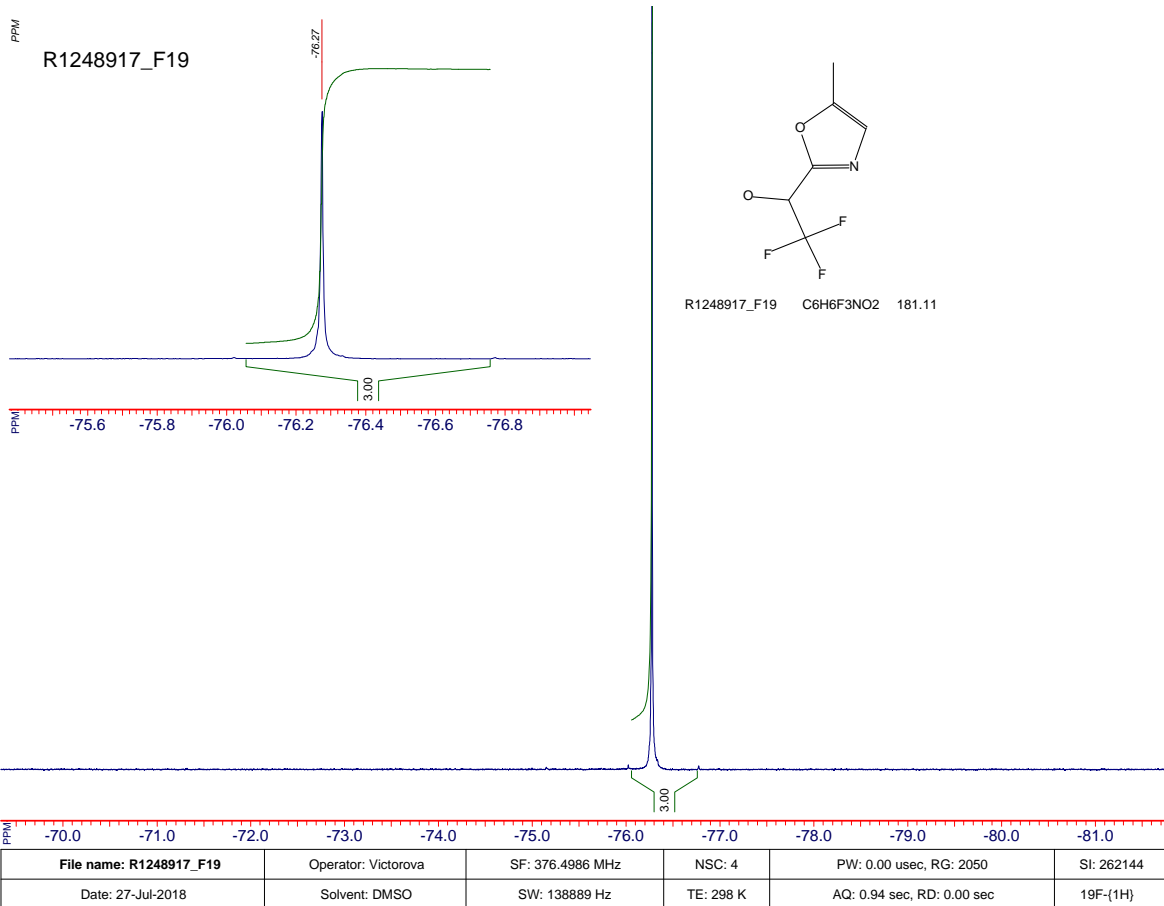


R1219838_F19{H} C5H4F3NO2 167.09

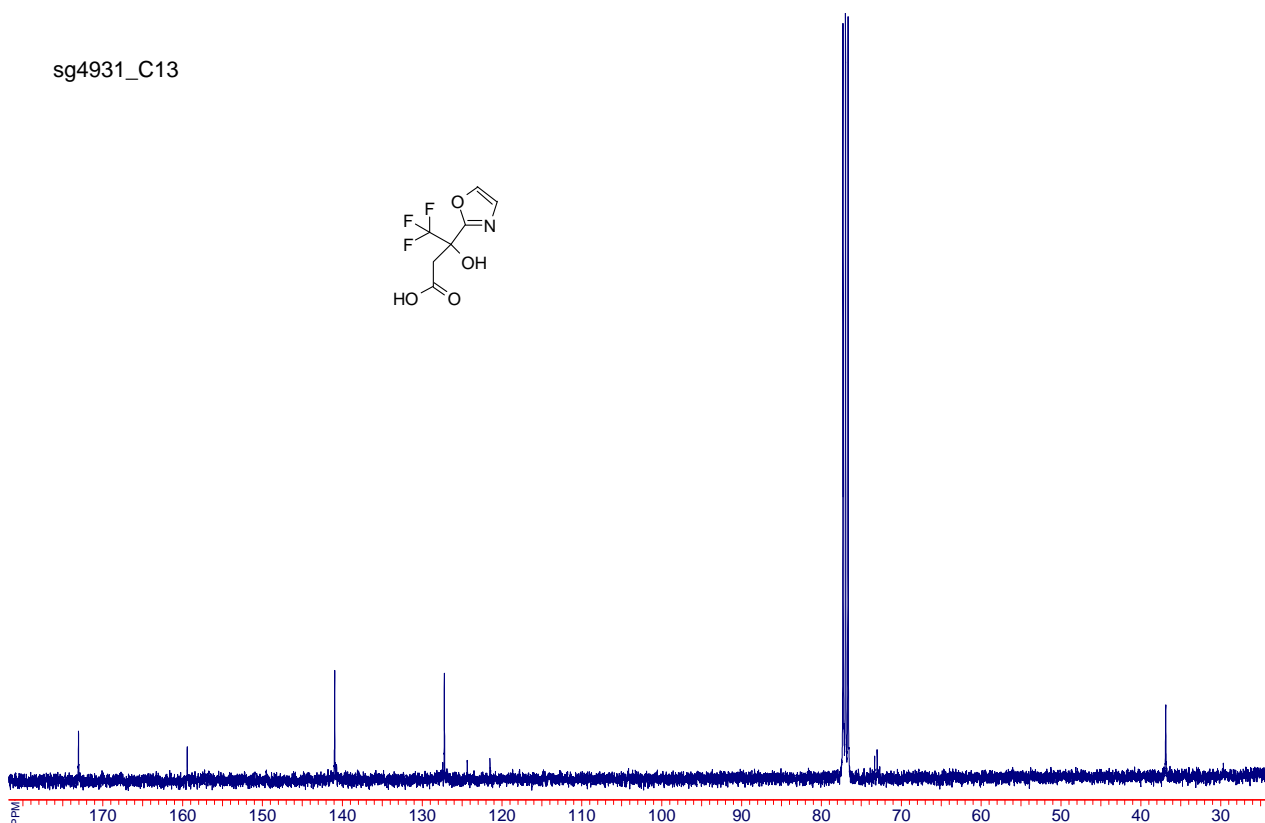
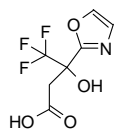


File name: R1219838_F19{H}	Operator: Victorova	SF: 376.4986 MHz	NSC: 4	PW: 0.00 usec, RG: 2050	SI: 262144
Date: 18-Jun-2018	Solvent: CDCl3	SW: 138889 Hz	TE: 299 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	19F{1H}

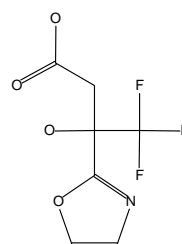
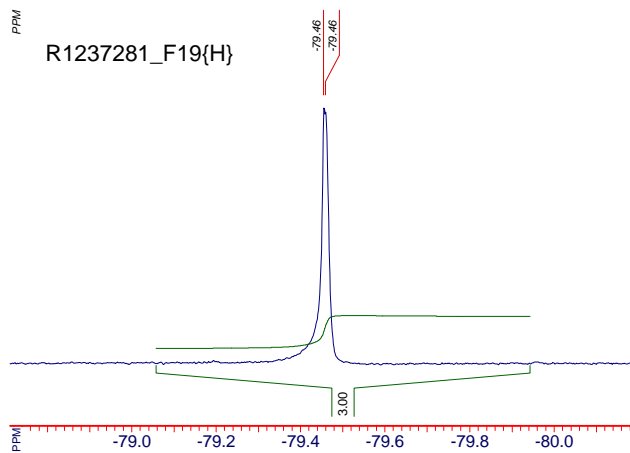




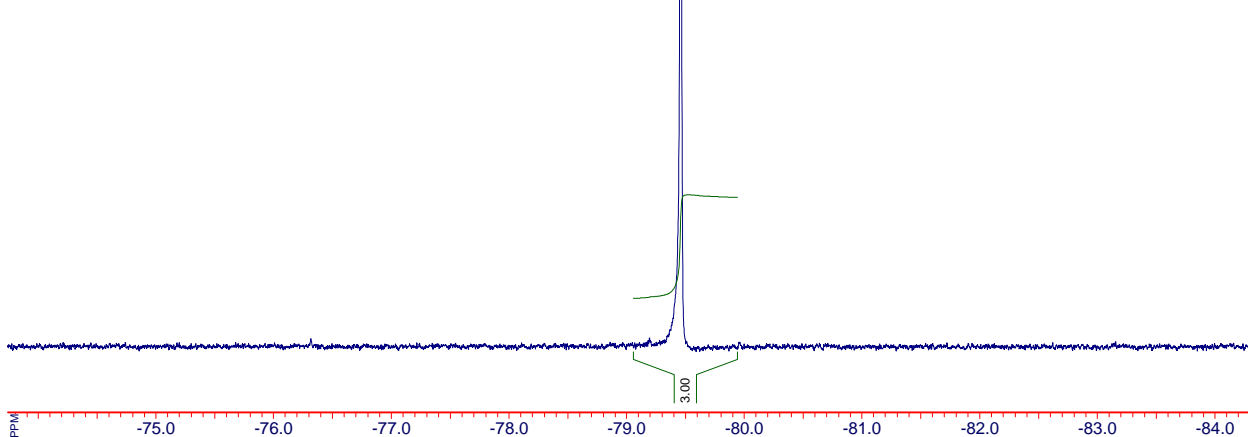
sg4931_C13



File name: sg4931_C13	Operator: USER 1	SF: 100.6128 MHz	NSC: 1458	PW: 0.00 usec, RG: 1820	SI: 65536
Date: 04-Jul-2018	Solvent: CDCl3	SW: 24038 Hz	TE: 300 K	AQ: 1.36 sec, RD: 0.00 sec	Parameter file, TOPSPINVersion 2.1

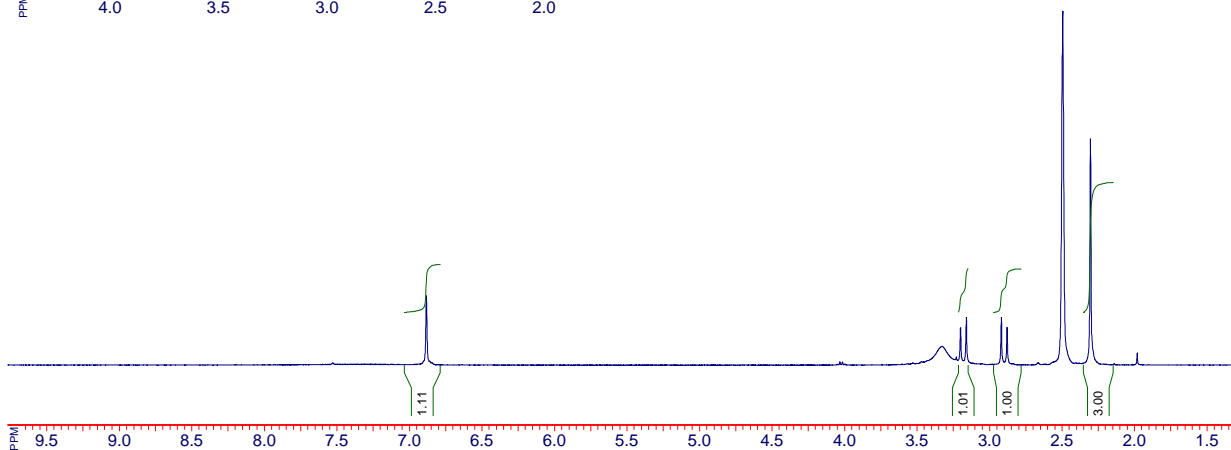
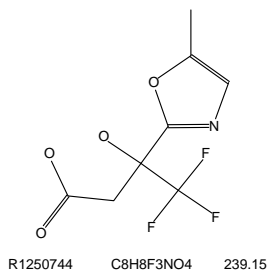
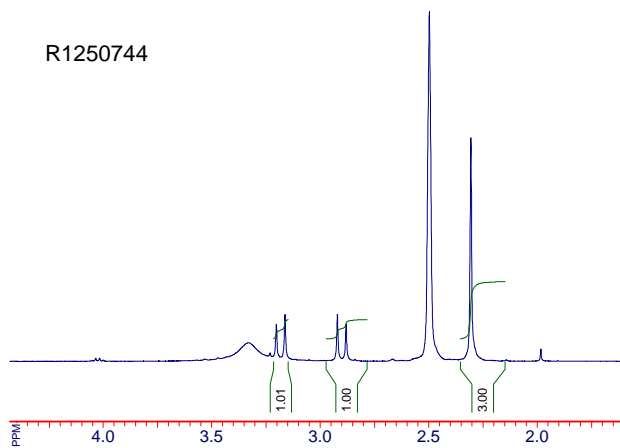


R1237281_F19{H} C7H6F3NO4 225.12



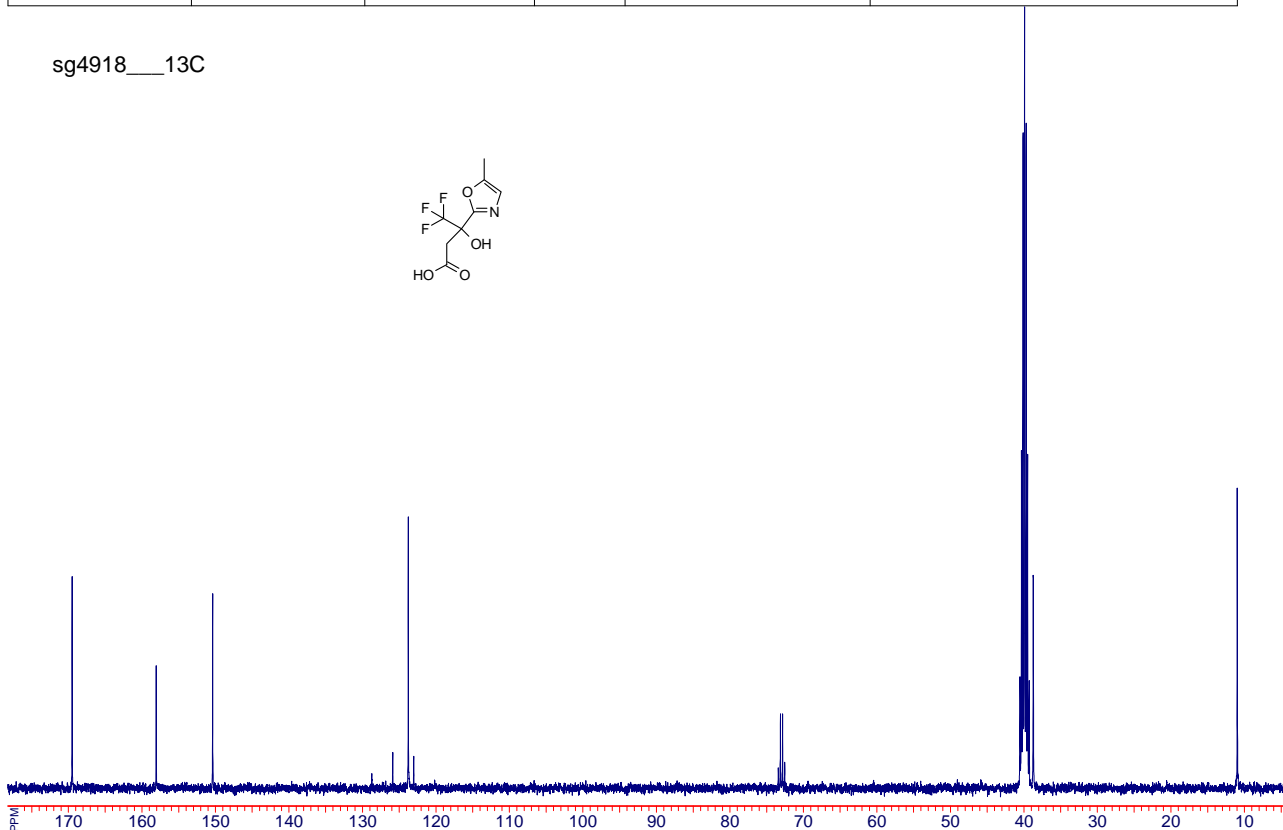
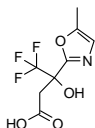
File name: R1237281_F19{H}	Operator: Victorova	SF: 376.4986 MHz	NSC: 4	PW: 0.00 usec, RG: 2050	SI: 262144
Date: 12-Jul-2018	Solvent: DMSO	SW: 138889 Hz	TE: 300 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	

R1250744

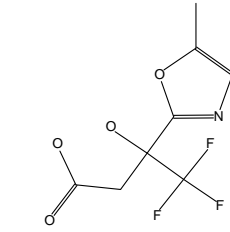
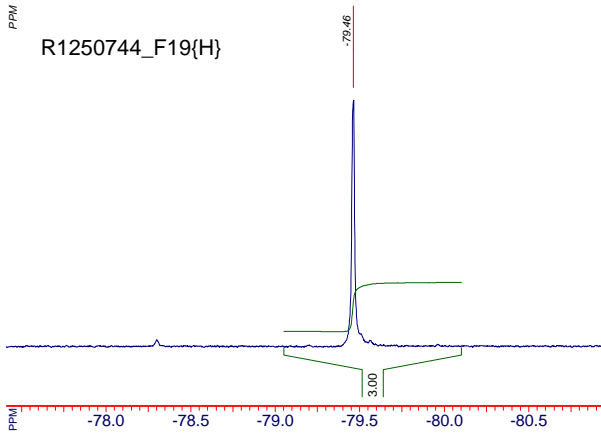


File name: R1250744	Operator: Victorova	SF: 399.9803 MHz	NSC: 0	PW: 10.00 usec, RG: 36	SI: 32768
Date: 31-Jul-2018	Solvent: dms0	SW: 7998 Hz	TE: 298 K	AQ: 1.00 sec, RD: 0.00 sec	STANDARD PROTON PARAMETERS

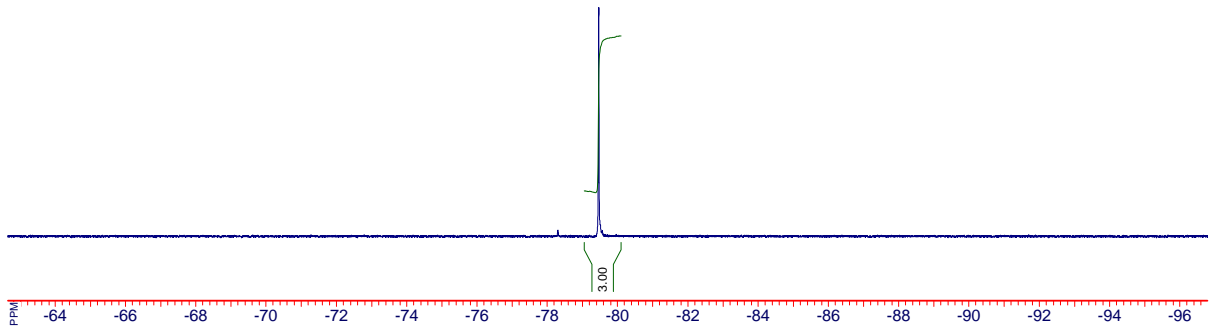
sg4918__13C



File name: sg4918__13C	Operator: USER 1	SF: 100.6128 MHz	NSC: 346	PW: 0.00 usec, RG: 2050	SI: 32768
Date: 12-Jul-2018	Solvent: DMSO	SW: 24038 Hz	TE: 300 K	AQ: 1.06 sec, RD: 0.00 sec	

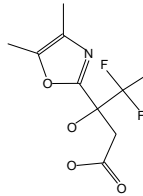


R1250744_F19{H} C8H8F3NO4 239.15

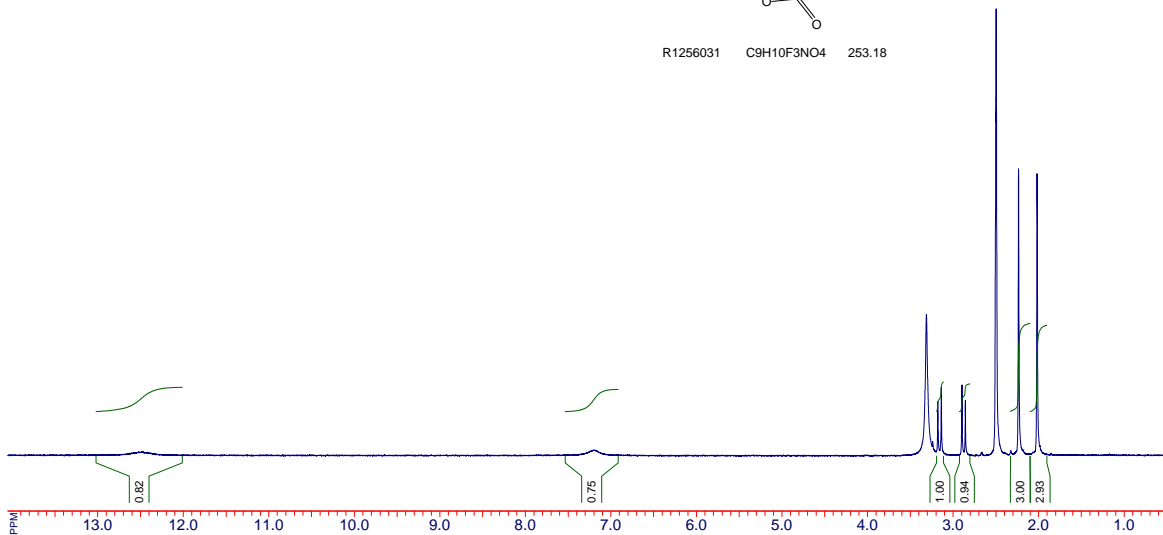



File name: R1250744_F19{H}	Operator: Victorova	SF: 376.4986 MHz	NSC: 4	PW: 0.00 usec, RG: 2050	SI: 262144
Date: 31-Jul-2018	Solvent: DMSO	SW: 138889 Hz	TE: 300 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	19F-{1H}

R1256031

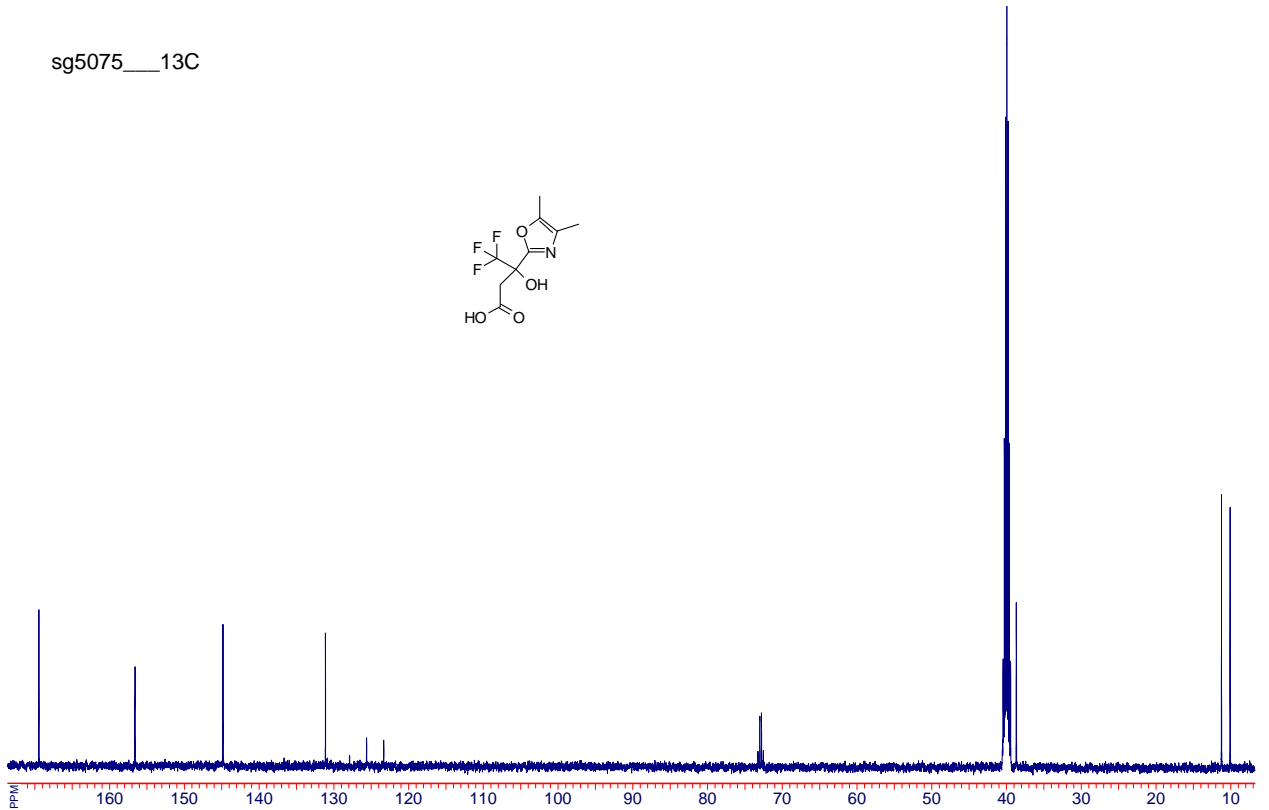
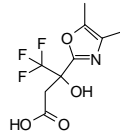


R1256031 C9H10F3NO4 253.18



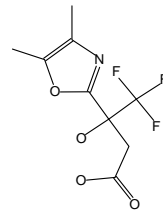
File name: R1256031	Operator: Zhelezniak Angelika	SF: 399.9803 MHz	NSC: 0	PW: 10.00 usec, RG: 40	SI: 32768
Date: 07-Aug-2018	Solvent: dmsO	SW: 7998 Hz	TE: 298 K	AQ: 1.00 sec, RD: 0.00 sec	

sg5075__13C

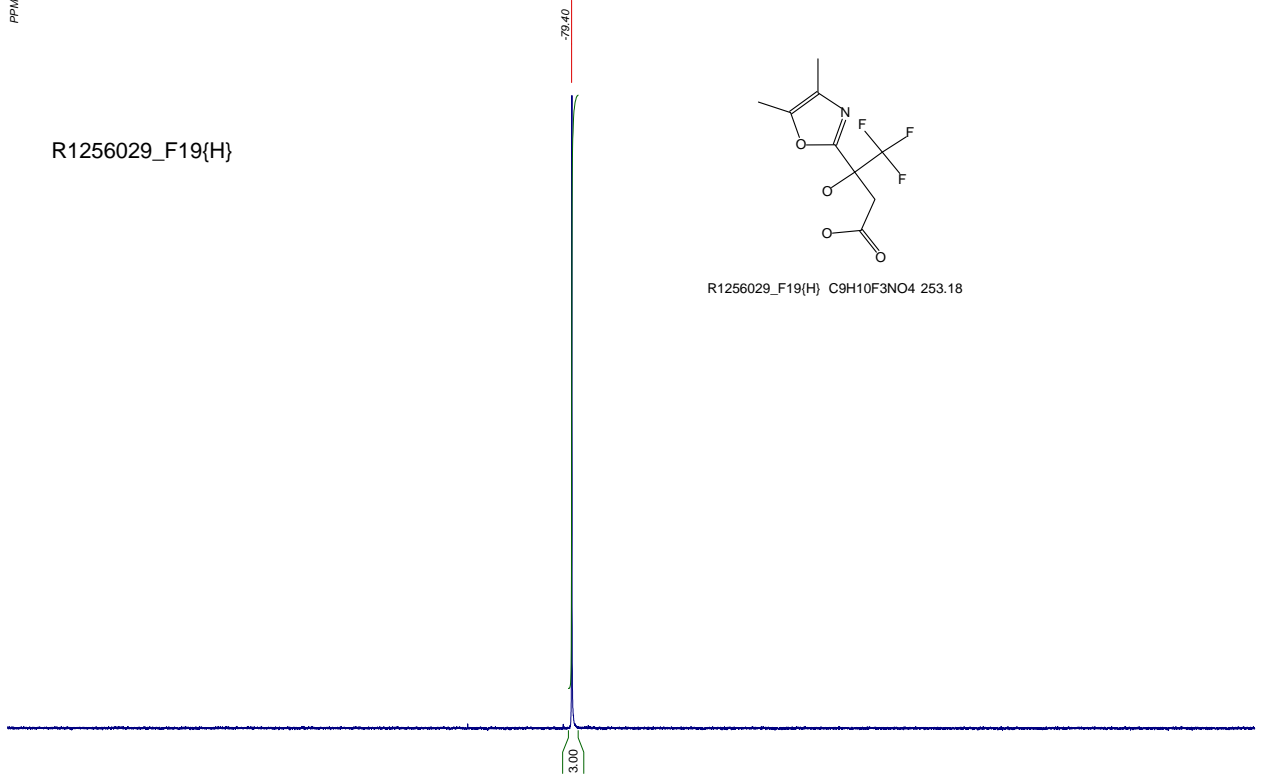



File name: sg5075__13C	Operator: root	SF: 125.6934 MHz	NSC: 170	PW: 0.00 usec, RG: 51200	SI: 65536
Date: 01-Aug-2018	Solvent: DMSO	SW: 32680 Hz	TE: 683 K	AQ: 1.00 sec, RD: 0.00 sec	

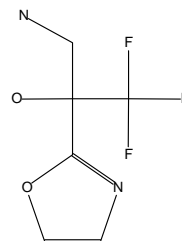
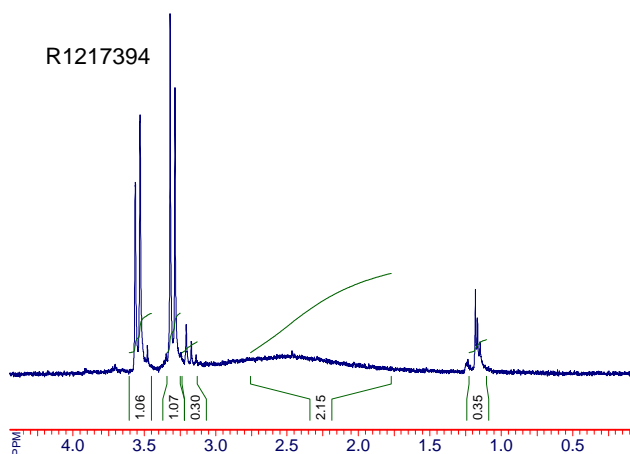
R1256029_F19{H}



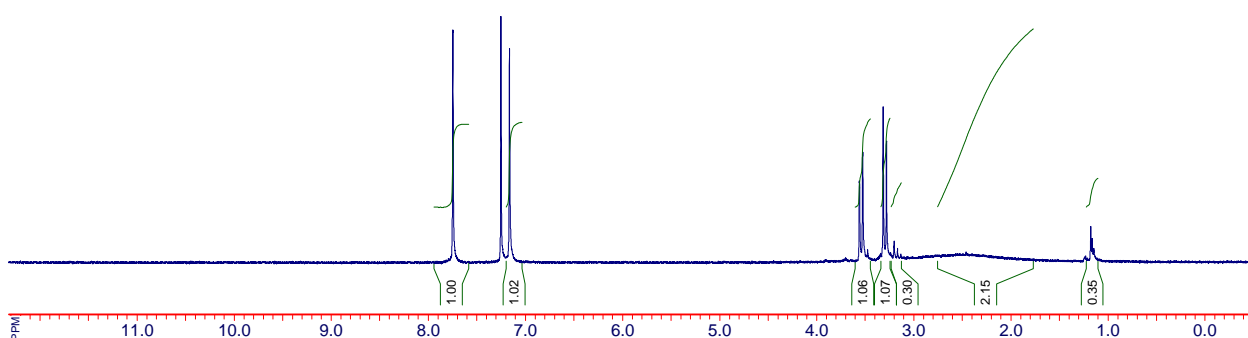
R1256029_F19{H} C9H10F3NO4 253.18



File name: R1256029_F19{H}	Operator: Zhelezniak Angelika	SF: 376.4986 MHz	NSC: 4	PW: 0.00 usec, RG: 2050	SI: 262144
Date: 07-Aug-2018	Solvent: DMSO	SW: 138889 Hz	TE: 298 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	

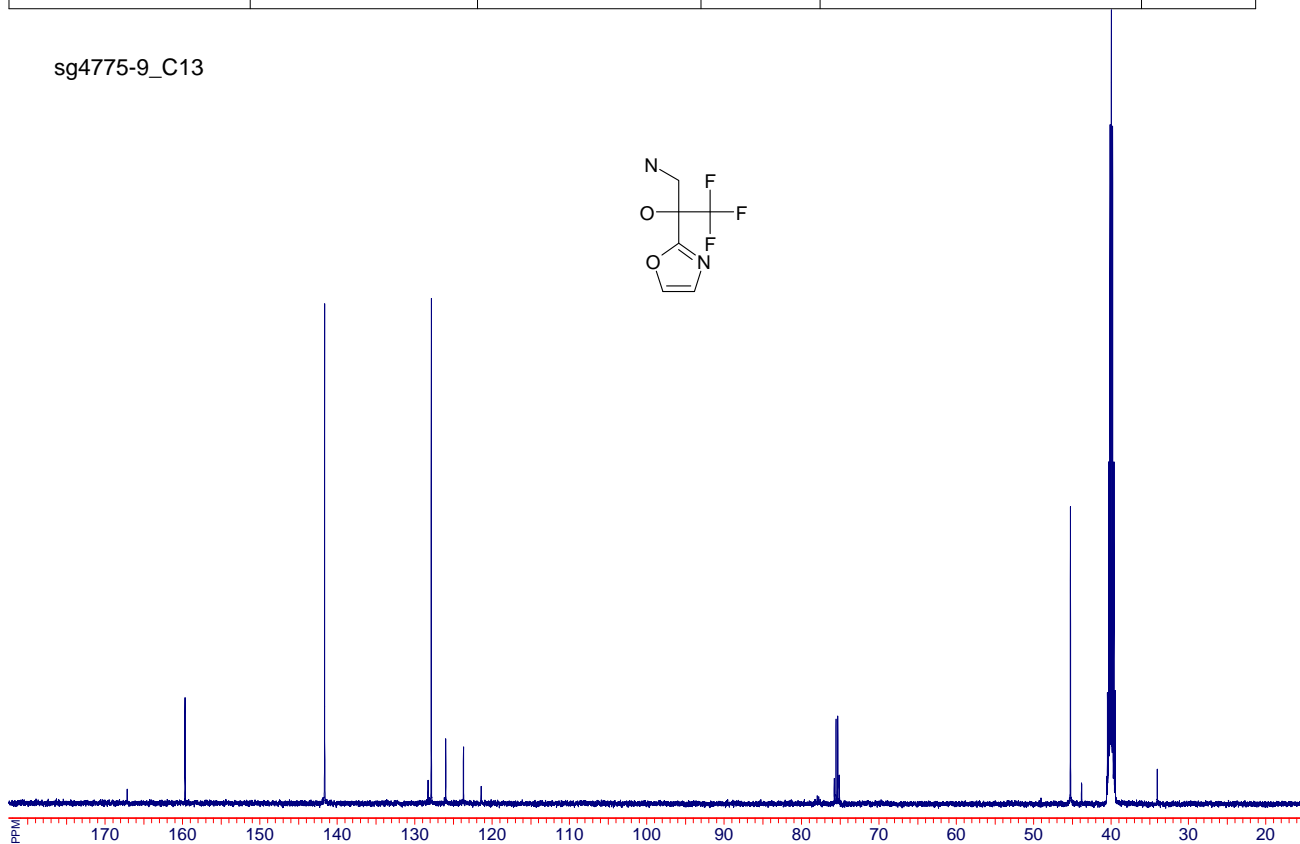
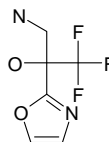


R1217394 C6H7F3N2O2 196.13

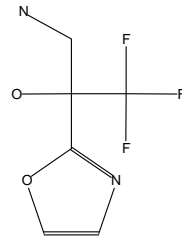
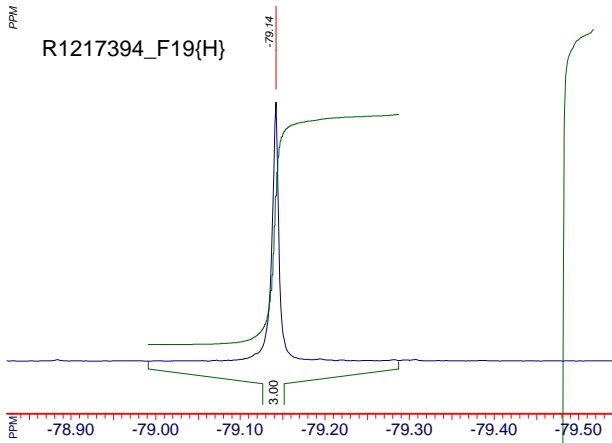


File name: R1217394	Operator: Victorova	SF: 399.9811 MHz	NSC: 0	PW: 7.50 usec, RG: 28	SI: 65536
Date: 14-Jun-2018	Solvent: cdcl3	SW: 7489 Hz	TE: 293 K	AQ: 1.20 sec, RD: 0.00 sec	

sg4775-9_C13

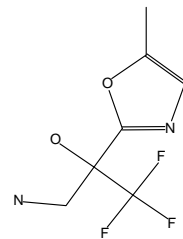
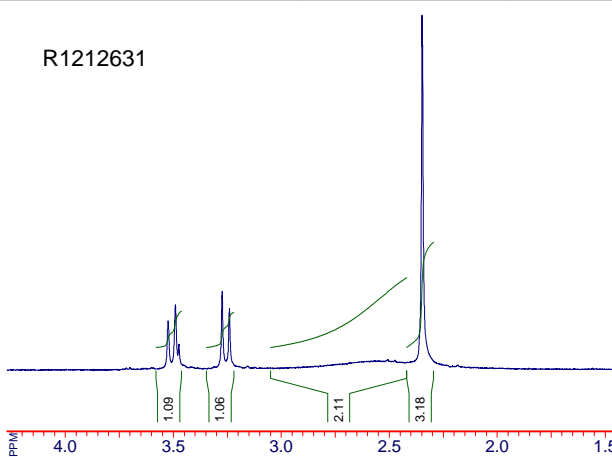


File name: sg4775-9_C13	Operator: root	SF: 125.6934 MHz	NSC: 941	PW: 0.00 usec, RG: 51200	SI: 65536
Date: 11-Jun-2018	Solvent: DMSO	SW: 32680 Hz	TE: 683 K	AQ: 1.25 sec, RD: 0.00 sec	

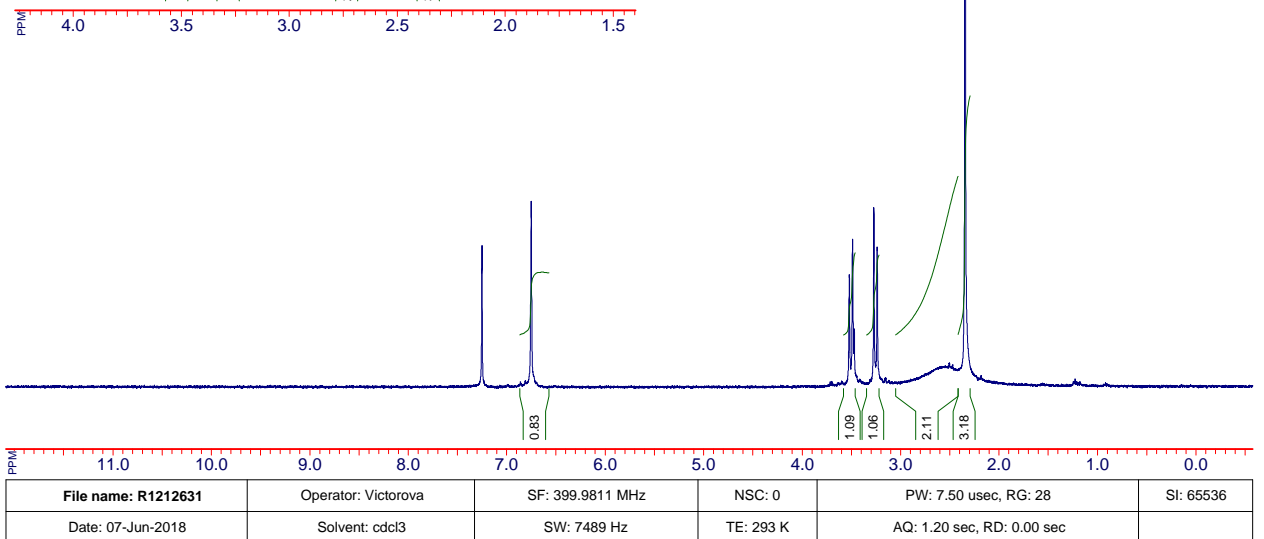


R1217394_F19(H) C6H7F3N2O2 196.13

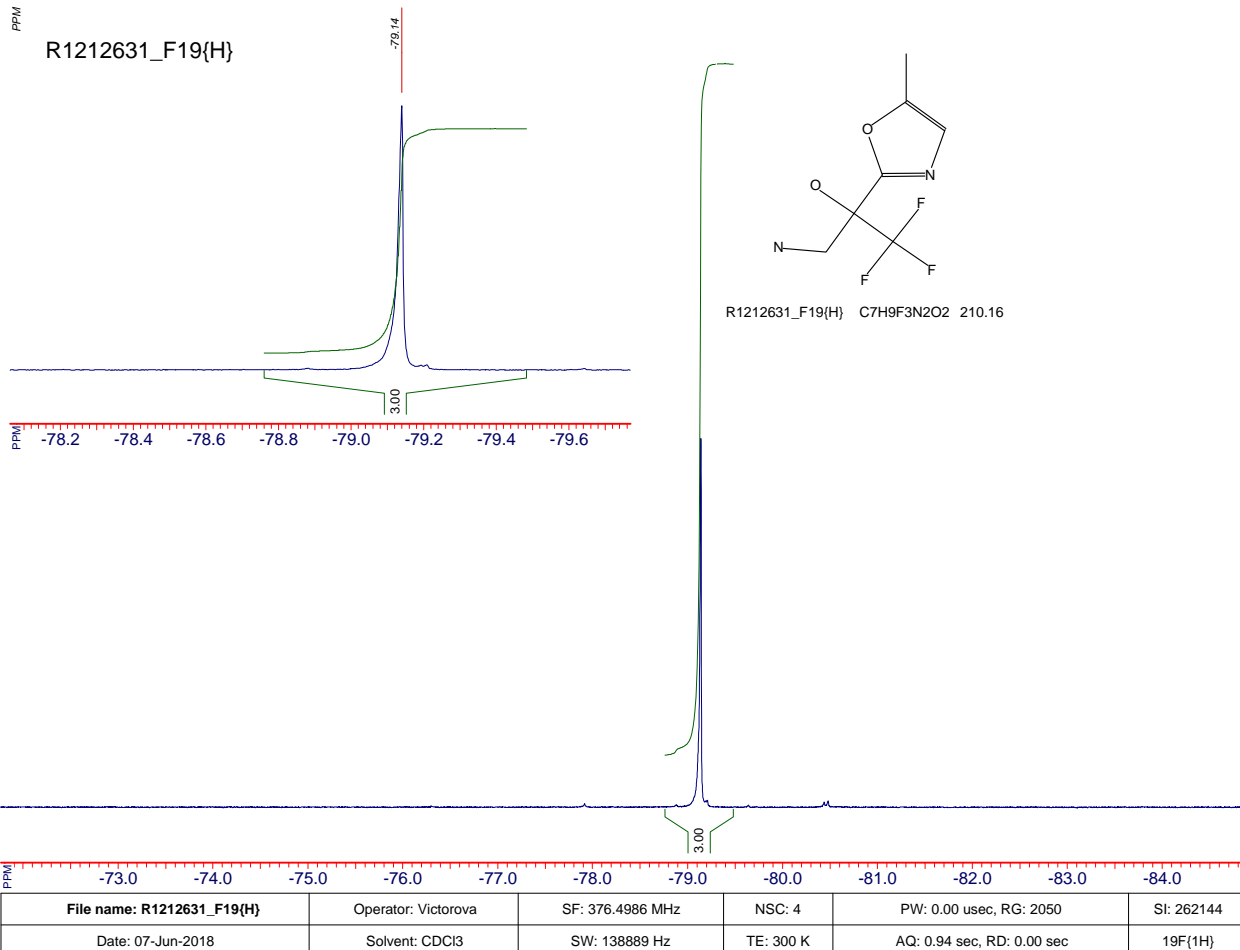
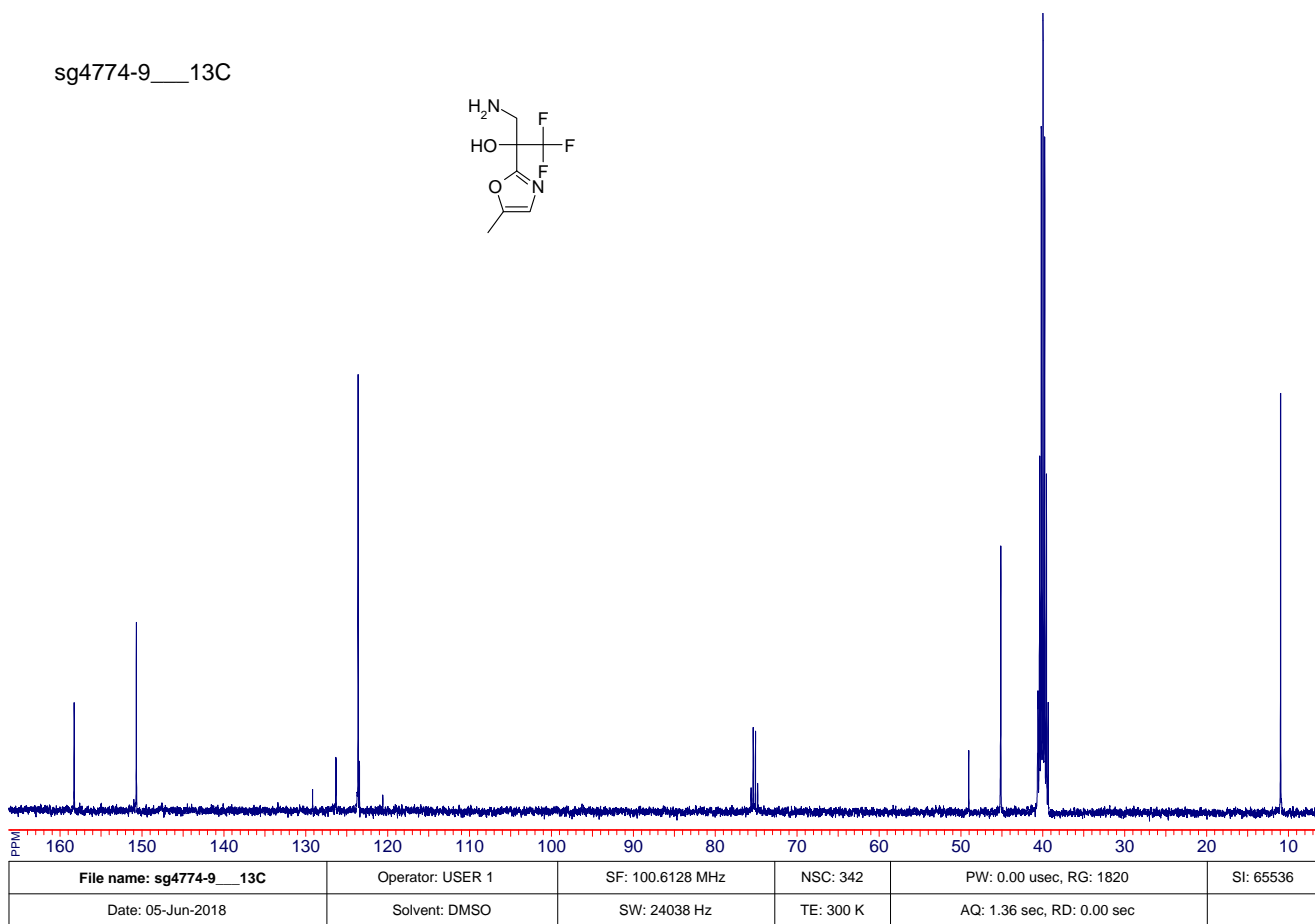
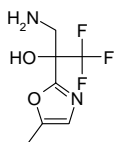
File name: R1217394_F19(H)	Operator: Victorova	SF: 376.4986 MHz	NSC: 4	PW: 0.00 usec, RG: 2050	SI: 262144
Date: 14-Jun-2018	Solvent: CDCl3	SW: 138889 Hz	TE: 299 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	19F(1H)



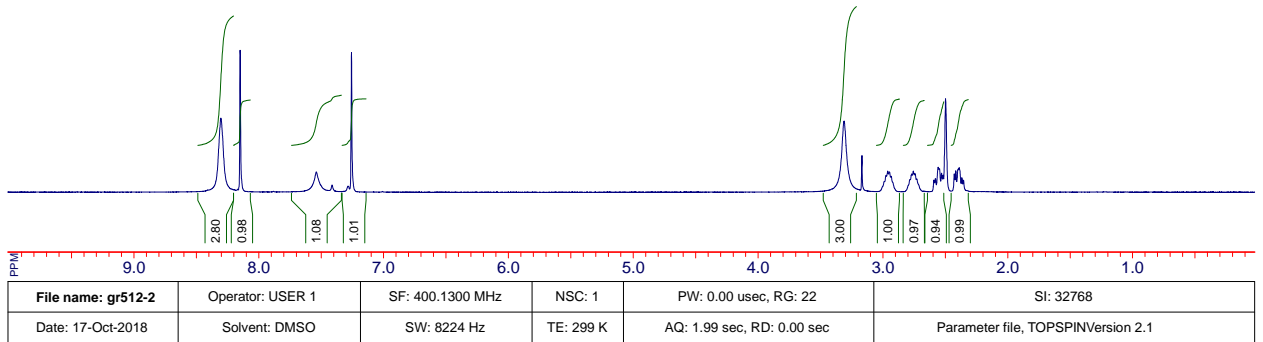
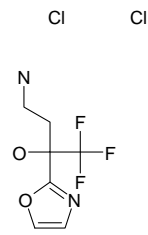
R1212631 C7H9F3N2O2 210.16



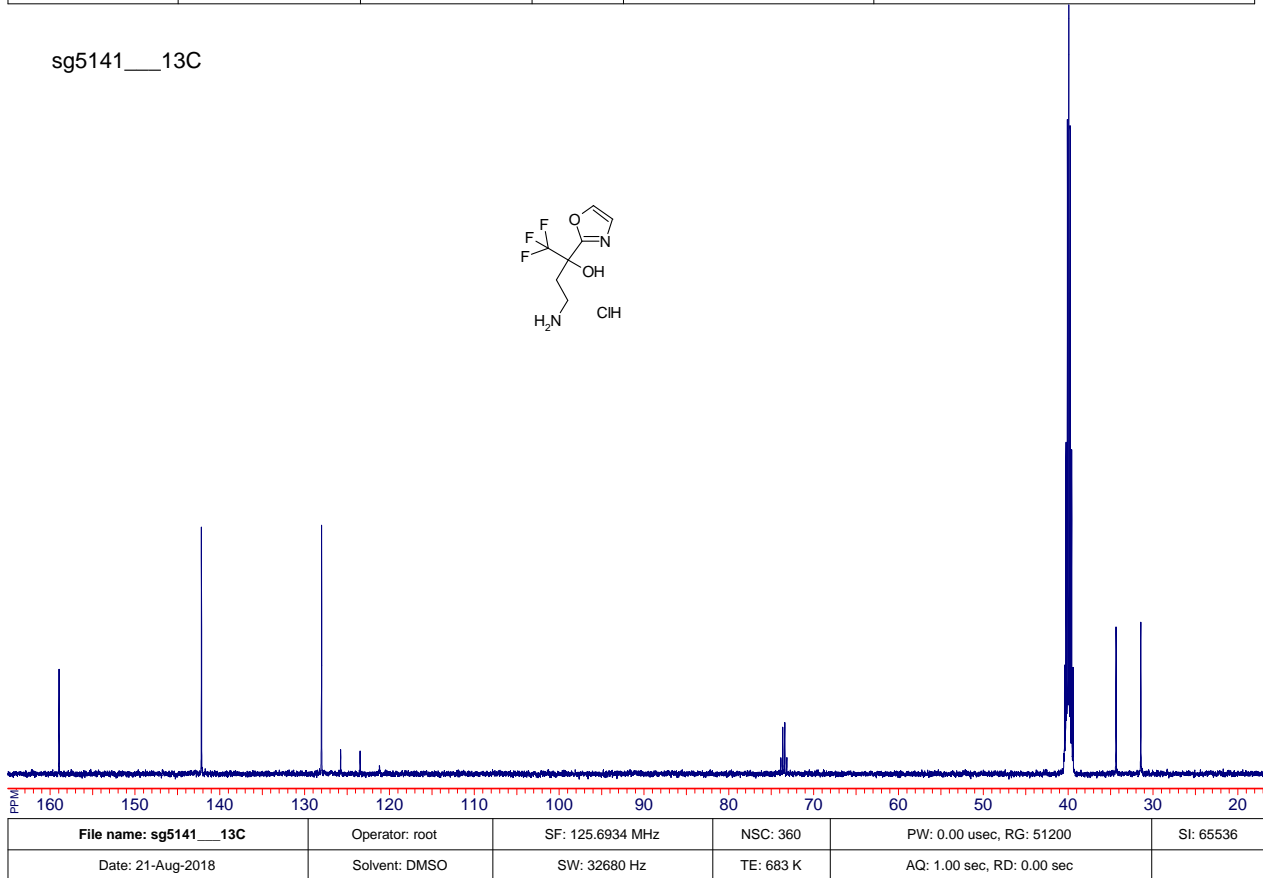
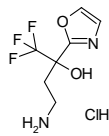
sg4774-9__13C

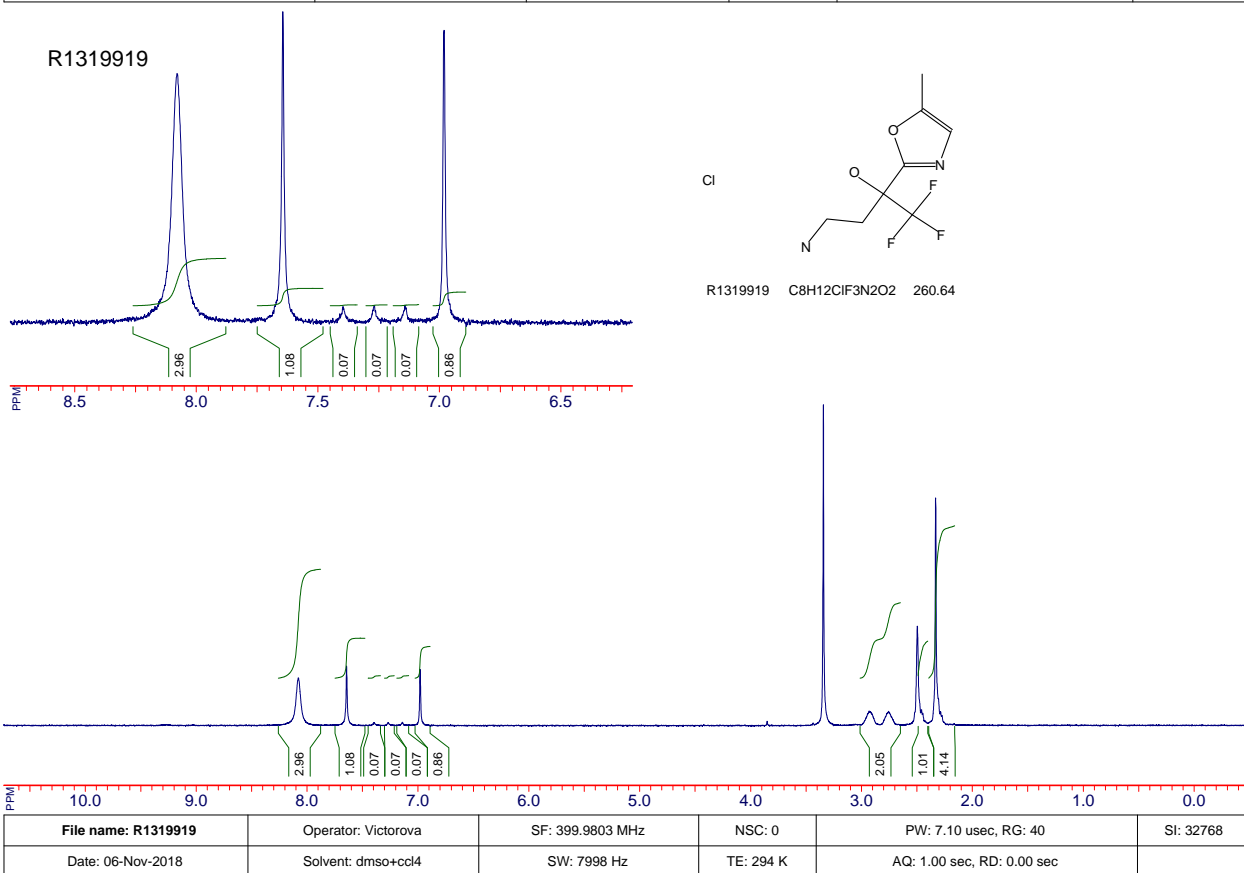
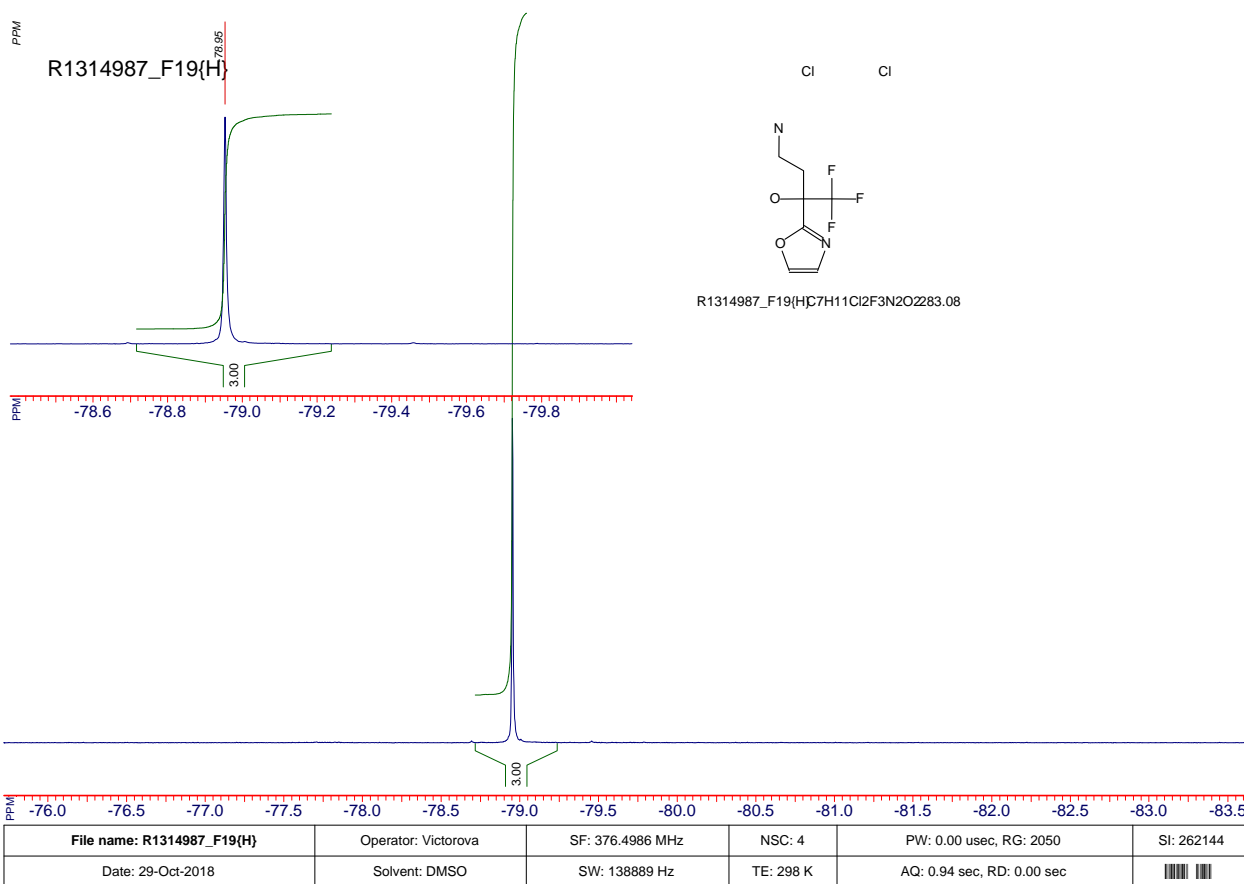


gr512-2

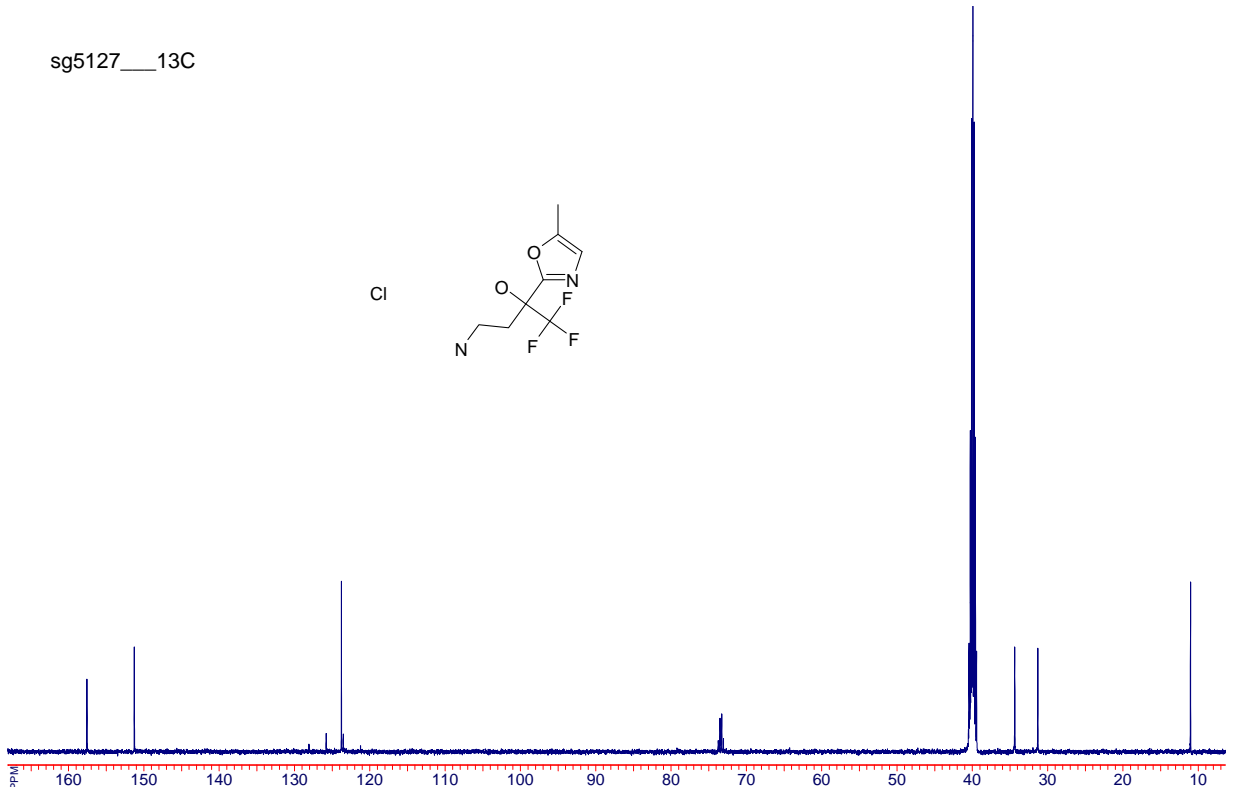
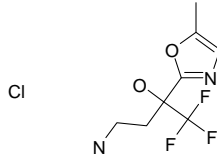


sg5141__13C

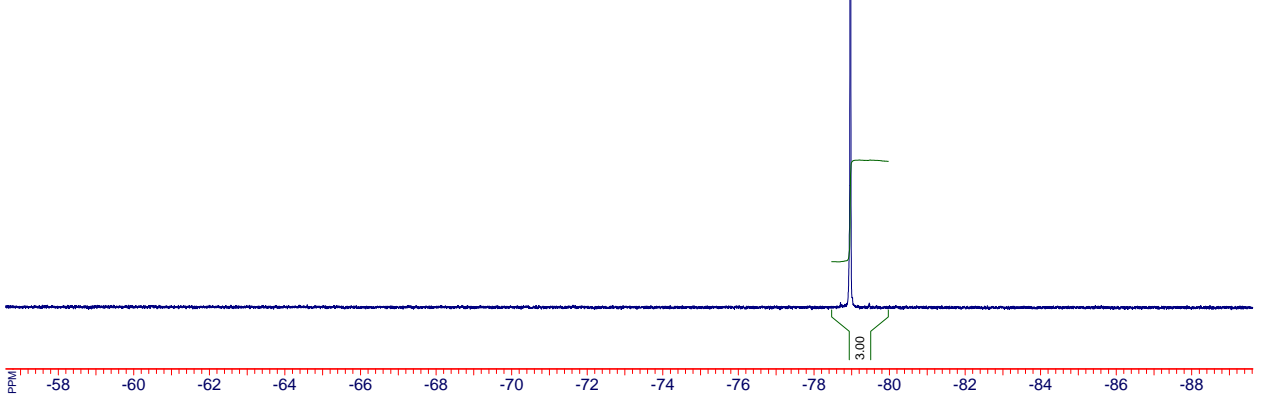
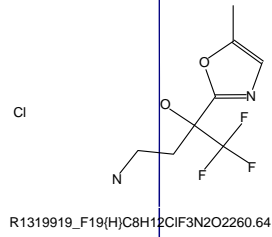
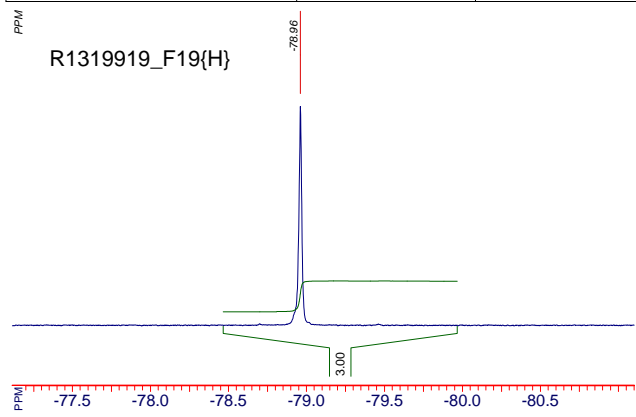




sg5127__13C



File name: sg5127__13C	Operator: root	SF: 125.6934 MHz	NSC: 572	PW: 0.00 usec, RG: 51200	SI: 65536
Date: 21-Aug-2018	Solvent: DMSO	SW: 32680 Hz	TE: 683 K	AQ: 1.00 sec, RD: 0.00 sec	



File name: R1319919_F19(H)	Operator: Victorova	SF: 376.4986 MHz	NSC: 4	PW: 0.00 usec, RG: 2050	SI: 262144
Date: 06-Nov-2018	Solvent: DMSO	SW: 138889 Hz	TE: 299 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	

7. Список посилань

- [1]. Hansch, C. Exploring QSAR: Volume 2: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants / C. Hansch, A. Leo, D. Hoekman – ACS: Washington, DC. – 1995. – 368 p.
- [2]. Regel, E. Acylierung an C-2 von Imidazolen und Benzimidazolen / E. Regel, K. H. Büchel // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1977. – P. 145-158.
- [3]. Tolmachev A. A. Phosphorylation of 1-alkylimidazoles and 1-alkylbenzimidazoles with phosphorus(III) halides in the presence of bases / A. A. Tolmachev, A. A. Yurchenko, A. S. Merkulov, M. G. Semenova, E. V. Zarudnitskii, V. V. Ivanov, A. M. Pinchuk // Heteroat. Chem. – 1999. – Vol. 10, №7. – P. 585-597.
- [4]. Komarov I. V. Direct Phosphorylation of Benzothiazoles and 4-Methylthiazole / I. V. Komarov, A. V. Strizhak, M. Y. Kornilov, E. V. Zarudnitskiy, A. A. Tolmachev // Synth. Commun. – 2000. – Vol. 30, №2. – P. 243-252.
- [5]. Zarudnitskii E. V. C-phosphorylation of 1,2,4-triazoles with phosphorus(III) halides. Synthesis of 4,5-dihydrobenzo[e][1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4,2]diazaphosphinine derivatives / E. V. Zarudnitskii, V. V. Ivanov, A. A. Yurchenko, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev // Heteroat. Chem. – 2002. – Vol. 13, №2. – P. 146-152.
- [6]. Ivanov, V. V. Synthesis and properties of 4,5-dihydrobenzo[e]imidazo[2,1-c][1,4,2]diazaphosphinine derivatives / V. V. Ivanov, A. A. Yurchenko, A. N. Chernega, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev // Heteroat. Chem. – 2002. – Vol. 13, №1. – P. 84-92.
- [7]. Zarudnitskii, E. V. A Novel Approach to C-Trimethylsilyl-1,3-azoles / E. V. Zarudnitskii, I. I. Pervak, A. S. Merkulov, A. A. Yurchenko, A. A. Tolmachev, A. M. Pinchuk // Synthesis – 2006. – №8. – P. 1279-1282.
- [8]. Hlasta, D. J. Novel Use of Imidazolium Ylides in an Efficient Synthesis of 2-Substituted Imidazoles / D. J. Hlasta // Org. Lett. – 2001. – Vol. 3, №2. – P. 157-159.

- [9]. Kawase M. α -Trifluoromethylated acylolins induce apoptosis in human oral tumor cell lines / M. Kawase, H. Sakagami, K. Kusama, N. Motohashi, S. Saito, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 9, №21. – P. 3113 – 3118.
- [10]. Fujii, S. Synthesis and alkaline hydrolysis of (pentafluoroethyl)imidazoles / S. Fujii, Y. Maki, H. Kimoto, L. A. Cohen // *J. Fluorine Chem.* – 1987. – Vol. 35, №3 – P. 437-454.
- [11]. Fujii, S. Thermal condensation of imidazole with trifluoroacetaldehyde / S. Fujii, Y. Maki, H. Kimoto, L. A. Cohen // *J. Fluorine Chem.* – 1986. – Vol. 30, №4 – P. 415-428.
- [12]. Kawase M. In vitro Susceptibility of Helicobacter Pylori to Trifluoromethyl Ketones / M. Kawase, H. Harada, S. Saito, J. Cui, S. Tani // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 9. – P. 193-194.
- [13]. Khodakovskiy, P. V.; Volochnyuk, D. M.; Panov, D. M.; Pervak, I. I.; Zarudnitskii, E. V.; Shishkin, O. V.; Yurchenko, A. A.; Shivanyuk, A.; Tolmachev, A. A. 2-(Trifluoroacetyl)Imidazoles, 2-Trifluoroacetyl-1,3-Thiazoles, and 2-Trifluoroacetyl-1,3-Oxazoles. *Synthesis (Stuttg)*. 2008, 2008 (6), 948–956.
- [14]. Bastiaansen L. A. M. 2-Aroylimidazoles: A Simple One-Step Synthesis / L. A. M. Bastiaansen, E. F. Godefroi // *Synthesis* – 1978. – P. 675-676.
- [15]. Yarmoliuk, Dmytro V.; Arkhipov, Viatcheslav V.; Stambirskyi, Maksym V.; Dmytriv, Yurii V.; Shishkin, Oleg V.; Tolmachev, Andrei A.; Mykhailiuk, Pavel K.; *Synthesis*; vol. 46; nb. 9; (2014); p. 1254 - 1260; Art.No: SS-2014-M0047-OP
- [16]. McBee, E. T. et al.; *Journal of the American Chemical Society*; vol. 84; (1962); p. 3154 – 3157
- [17]. Balaraman, Kaluvu; Moskowitz, Max; Wolf, Christian; *Advanced Synthesis and Catalysis*; vol. 360; nb. 24; (2018); p. 4705 - 4709