



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112885** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C07C 51/00

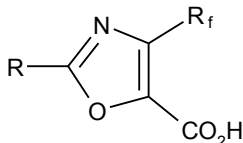
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 11153	(72) Винахідник(и): Толмачов Андрій Олексійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.11.2016	(73) Власник(и): Толмачов Андрій Олексійович, вул. Остапа Вишні, 5, кв. 22, м. Київ, 01103 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2016	(74) Представник: Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр. №359
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4-ФТОРАЛКІЛОКСАЗОЛ-5-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

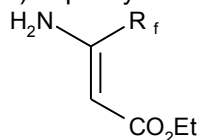
(57) Реферат:

Спосіб одержання 4-фторалкілоксазол-5-карбонової кислоти формули (I):



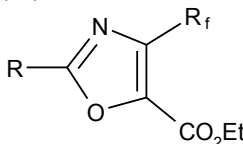
включає наступні стадії:

а) обробку енаміну формули (II):



хлорангідридом кислоти RCOCl,

б) обробку одержаного N-ацильованого продукту формули (III) діацетатом фенілійодонію (PhI(CH₃CO₂)₂-PIDA) або бістрифторацетатом фенілійодонію (PhI(CF₃CO₂)₂-PIFA), або дитрифлатом фенілійодонію (PhI(CF₃SO₂O)₂-PIDT) з одержанням естеру оксазолілу формули (IV):

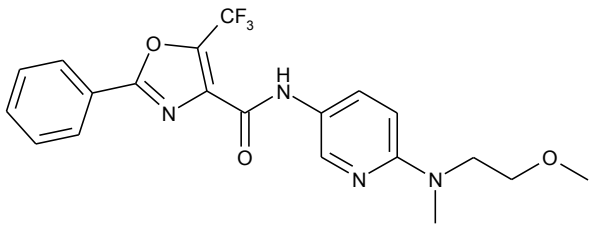
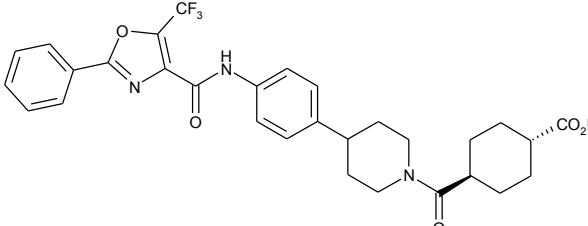
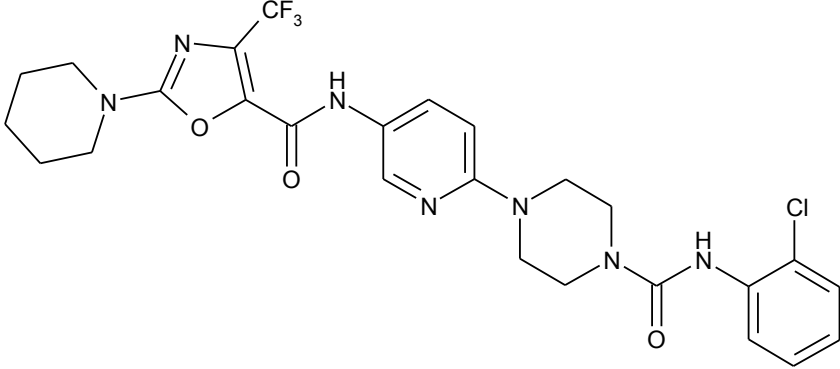


в) гідроліз одержаного естеру оксазолілу формули (IV) з використанням основи з одержанням 4-фторалкілоксазол-5-карбонової кислоти формули (I).

UA 112885 U

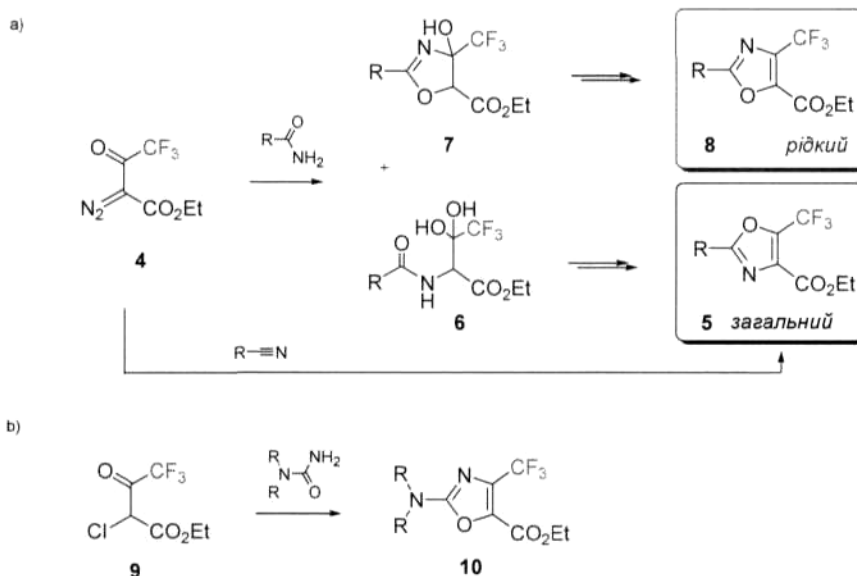
Корисна модель стосується галузі органічної хімії, а саме способу одержання фторованих оксазолів, що знайдуть застосування як цінні вихідні сполуки для синтезу різноманітних фторованих біологічно активних сполук.

Ядро оксазолілу широко зустрічається в природних сполуках і лікарських засобах [1], отже, його синтез та модифікація грають важливу роль в промисловості та науці [2]. В той же час, введення фторалкільних груп у відомі гетероциклічні системи, в тому числі оксазол, стало перспективною і широко поширеною тенденцією в сучасній медичній хімії та агрохімії [3, 4]. Наприклад, діацилгліцерол ацилтрансферазні (DGAT-1) інгібітори 1 і 2 були виявлені Hoffmann-La Roche у 2011 році [5]. Два роки потому, Merck Laboratories представили сполуку 3 з аналогічною активністю і біологічним профілем [6]. Сполуки 1 та 3 позиціонуються як ліки від ожиріння, сполука 2 - для лікування діабету. Цей приклад показує зростаюче значення фторалкілованого оксазолілу для медичної хімії та високий рівень конкуренції в цій галузі.

	
<p>1 (DGAT-1 інгібітор, IC₅₀=38 нМ) Hoffmann-La Roche</p>	<p>2 (DGAT-1 інгібітор, IC₅₀=57 нМ) Hoffmann-La Roche</p>
	
<p>3 (DGAT-1 інгібітор, IC₅₀=41 нМ) Merck Laboratories</p>	

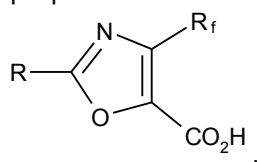
Сполуки 1, 2 та 3 є похідними двох ізомерних CF₃-оксазолкарбоксилових кислот. 5-CF₃-оксазоли 5 легко синтезуються з хорошими виходами з діазоестерів 4 і різноманітних нітрилів [7]; 4-CF₃-оксазоли отримують за реакцією між 4 та амідами, яка є дуже трудомісткий бо потребує розділення суміші 6 та 7 (Схема 1, а) [8]. Інший шлях до отримання 4-CF₃-оксазол-5-карбоксилового ядра базується на реакції естеру 9 з сечовиною (Схема 1, b) [6,9]. Однак, метод був сильно обмежений одержанням 2-амінопохідних 10, оскільки при використанні карбоксамідів утворювалась складна суміш.

Отже, 4-CF₃-оксазол-5-карбонові кислоти майже недоступні, хоча і мають важливе значення для медичної хімії. Тому розробка легкого загального підходу до синтезу є актуальним завданням. Крім того, можливість ввести інші фтороалкільні групи (наприклад, CHF₂) була б великою перевагою методу. Слід зауважити, лише кілька 4-CHF₂-оксазолілів згадувалися в літературі отриманням через фторування відповідних альдегідів з R₂N-SF₃ [10]. Схема 1



Тому задачею даної корисної моделі була розробка нового загального підходу до синтезу 4-фторалкілоксазол-5-карбонової кислоти.

Поставлена задача була вирішена за рахунок розробки способу одержання 4-фторалкілоксазол-5-карбонової кислоти формули (I):



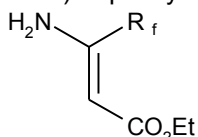
де

R_f являє собою CF₃ або CHF₂;

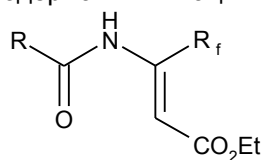
R являє собою C₁-C₆ алкіл, C₃-C₁₀ циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або C₂-C₉ гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂, -NHC₁-C₆алкілу, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -CONHC₁-C₆алкілу, -COC₁-C₆алкілу, -COOC₁-C₆алкілу, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу або -SO₂C₁-C₆алкілу,

що включає наступні стадії:

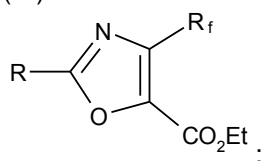
а) обробку енаміну формули (II):



хлорангідридом кислоти RCOC₁, де R має визначене вище значення, в присутності основи з одержанням N-ацильованого продукту формули (III):



б) обробку одержаного N-ацильованого продукту формули (III) діацетатом фенілідонію (PhI(CH₃CO₂)₂-PIDA) або бістрифторацетатом фенілідонію (PhI(CF₃CO₂)₂-PIFA), або дитрифлатом фенілідонію (PhI(CF₃SO₂O)₂-PIDT) з одержанням естеру оксазолілу формули (IV):



в) гідроліз одержаного естеру оксазолілу формули (IV) з використанням основи з одержанням 4-фторалкілоксазол-5-карбонової кислоти формули (I).

На стадії а) як основа може бути використана органічна основа, така як піридин.

На стадії в) як основа може бути використана неорганічна основа, така як гідроксид літію.

5 Як зазначається вище, термін "галоген" означає хлор, бром, йод та фтор.

Термін "C₁-C₆алкіл" стосується алкільного радикала, що має від одного до шести атомів вуглецю, і має нерозгалужену або розгалужену будову. Прикладами алкільних груп є, але не обмежується, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил, (R)-2-метилбутил, (S)-2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,3-диметилпропіл, 2,3-диметилбутил, гексил і т.і.

Термін "C₁-C₆алкокси", стосується алкокси радикалу, що має від одного до шести атомів вуглецю, що мають нерозгалужену або розгалужену будову. Алкокси групами є, але не обмежується, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, гексилокси і т.і.

15 Термін "C₃-C₁₀ циклоалкіл", як тут використовується, стосується моно, конденсованих або місткових біциклічних або трициклічних карбоциклічних кілець, що містять, в деяких втіленнях, від трьох до десяти атомів вуглецю. Як тут використовується, циклоалкільні кільця можуть необов'язково містити один або два подвійні зв'язки.

Термін "циклоалкіл" також включає спіроциклоалкільні групи, включаючи поліциклічні системи, зв'язані через один атом. Циклоалкільними групами є, але не обмежується, 20 циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2,2,1]гептаніл, біцикло[3,2,1]октаніл, біцикло[5,2,0]нонаніл, адамантил і т.і.

Термін "C₆-C₁₀арил", як тут використовується, стосується групи, що походить від ароматичного вуглеводню, що містить від шести до десяти атомів вуглецю. Прикладами таких 25 груп є, але не обмежується, феніл і нафтил. Термін "арил" також включає конденсовані поліциклічні ароматичні системи, в яких ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше кілець. Прикладами є, але не обмежується, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Також включеними в межі рамок терміну "арил", як тут використовується, є група, в якій ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше неароматичних кілець, таким як 30 інданіл, фенантридиніл або тетрагідронафтил, де радикал або точка приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

Термін "C₂-C₉ гетероарил, як тут використовується, стосується ароматичної моноциклічної або біциклічної гетероциклічної групи, що має загалом від 5 до 9 атомів в кільці, і що містить від 2 до 9 атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, 35 кисню і сірки, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні атоми кисню або два сусідні атоми сірки. Гетероарильні групи є бензоконденсованими циклічними системами. Прикладами гетероарильних груп є, але не обмежується, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тριαзоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, тіадіазоліл, тіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідил, піридазиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, 40 індолізиніл, бензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, фуоро[3,2-6]піридиніл, бензотіазоліл, бензофуразаніл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, цинолініл, фталазиніл, піридо[3,4-d]піримідил, птеридиніл і т.і.

Синтез CHF₂-похідних проводили першим.

Обробка сполуки 11 хлорангідридами кислот / піридином забезпечила одержання N-ацил- 45 продуктів 12a-f (Схема 2). Можливе С-ацилювання не спостерігалось, що повністю узгоджується з літературними даними. Обробка енамідів 12a-e діацетатом фенілійодонію (PhI(CH₃CO₂)₂-PIDA) забезпечувало необхідний оксазоліл 13a-e з виходом 50-80 %. І, нарешті, проводили стандартний гідроліз естерної групи за допомогою LiOH з одержанням цільової кислоти 14a-f.

Далі проводили синтез CF₃-оксазолілу.

50 Ацилювання енамідів 15 забезпечувало енамід 16a-h з помірними виходами. Всі спроби, проте, виконати окиснювальну циклізацію з 16a-h з використанням PIDA забезпечували низьке перетворення і побічні продукти. Після цього був застосований більш активний бістрифторацетат фенілійодоній (PhI(CF₃CO₂)₂-PIFA). Його легко одержати *in situ* з PIDA, а також з трифтороцтової кислоти або її ангідриду. Насправді, реакція легко протікала з отриманням 55 CF₃-оксазолу 17(a-c, g,h) з 50-80 % виходом. Проте, ароматичні енаміди 16d-16f ніяк не прореагували. Використання ще більш потужного окиснювача - дитрифлату фенілійодонію (PhI(CF₃SO₂O)₂-PIDT) дозволило синтезувати оксазол 17d з виходом 52 %. У всіх випадках спостерігалось формування оксазинів 19. При синтезі 17d обидві реакції відбувалися паралельно, в той час як переважало формування енамідів оксазинів 16e/16f.

Обережний основний гідроліз естерної групи в 17(a-d) забезпечував одержання кислоти 18(a-d).

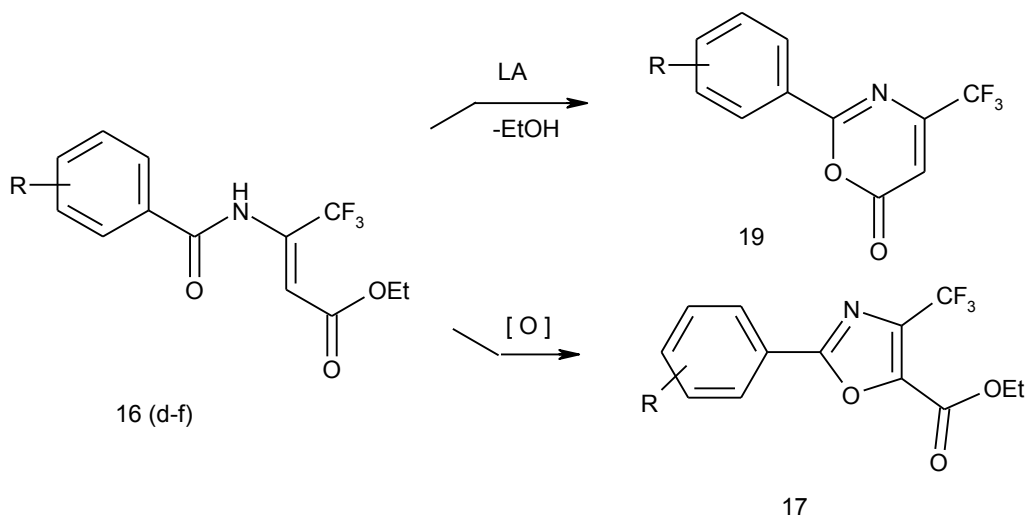
Схема 2

11 (CHF ₂)		12a-h (61-92 %)		13a-h (54-79 %)	14a-f (93-98 %)
15(CF ₃)		16a-h (42-83 %)		17a-d, g,h (52-84 %)	18a-d (90-97 %)
13a	13b	13c	13d		
13e	13f	13g	13h		
17a	17b	17c	17d		
		17g	17h		

5

Окислення 16(d-f) з PhI(CF₃SO₂O)₂ (PIDT).

Схема 3



Дана корисна модель привела до розробки нового простого і зручного підходу до 4-CF₃ і 4-CHF₂-оксазол-5-карбонових кислот. Синтез оснований на добре відомих і легкодоступних вихідних матеріалах і включає в себе послідовність 3-х стадій. Ключовими перетвореннями є замикання кільця окисненого оксазолу, індуковане реагентами йоду (III), в той час як дві інші

стадії є звичайними і рутинними. Щодо обох (CF₂H та CF₃) серій були розроблені належні

методи утворення цільових кислот з хорошими виходами у промисловому масштабуванні.

Наявність отриманих будівельних блоків має високий потенціал для фармацевтичної хімії.

Експериментальна частина

Загальна інформація

Енаміни 11 та 15 були підготовлені належним чином. Хлорангідриди також були доступними і синтезованими з відповідних кислот стандартними методами. Інші реагенти і розчинники були комерційно доступними. Точки плавлення визначали у відкритих капілярних трубках в апараті Thiele і не корегували. ¹H, ¹³C, та ¹⁹F ЯМР спектри були отримані на Bruker Avance 500 (500 МГц для ¹H, 125 МГц для ¹³C) та Mercury Varian 400 (400 МГц для ¹H, 100 МГц для ¹³C та 376 МГц для ¹⁹F) спектрометрах в CDCl₃ чи DMSO[d₆] розчинах. Хімічні зсуви (5) подані в м.ч. на відміну від внутрішніх Me₄Si (для ¹H та ¹³C) чи CFC₂ (для ¹⁹F). Елементний аналіз проводили у відділі Інституту органічної хімії НАН, Київ, Україна. Чистота всіх приготованих сполук перевірялася на PX-MC на інструменті Agilent 1100.

Енаміди 12a-f та 16a-f. Основна методика.

Хлорангідрид карбонової кислоти (66,7 ммоль) додавали однією порцією до розчину відповідного енаміну 11, 15 (60,6 ммоль) в 1,2-дихлоретані (200 мл) при кімнатній температурі. До нього ж також однією порцією додавали піридин (8,6 мл, 106 ммоль) і

розчин перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 год. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок розподіляли між водою (200 мл) і етилацетатом (200 мл). Органічний шар відокремлювали і промивали послідовно водою (2 × 150 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (100 мл) і сольовим розчином (100 мл) і сушили (MgSO₄). Після випарювання екстракту в вакуумі отримували очищені сполуки 12a-f, 16a-f у вигляді олій, які використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Аналітичні зразки матеріалів очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, як елюент використовували суміш етилацетат-гексан (1:3, об/об).

Етил 3-ацетиламіно-4,4-дифторобут-2-еноат (12a)

Жовтувата олія (11,4 г, 91 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=1,23 (т, J=7,3 Гц, 3 Н, CH₂CH₃), 2,10 (с, 3 Н, Me), 4,15 (к, J=7,3 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 5,57 (с, 1 Н, CH), 7,20 (т, ²J_{H-F}=54,2 Гц, 1 Н, CHF₂), 10,67 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ=14,0 (CH₂CH₃), 24,2 (Me), 60,9 (CH₂CH₃), 96,9 (т, ³J_{C-F}=10,0 Гц, CH), 108,5 (т, ¹J_{C-F}=242,0 Гц, CHF₂), 146,7 (т, ²J_{C-F}=23,5 Гц, C-CHF₂), 168,3, 168,4 м.ч.

¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 376 МГц,): δ= - 122,84 (д, ²J_{H-F}=54,0 Гц, CHF₂) м.ч.

МС: m/z=208 [M + H]⁺.

Елементний аналіз для C₈H₁₁F₂NO₃: С, 46,38; Н, 5,35; N, 6,76. Визначено: С, 46,44; Н, 5,30; N, 6,81.

Етил 3-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-4,4-дифторобут-2-еноат (12b)

Жовтувата олія (13,8 г, 89 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=0,89-0,94 (м, 2 Н, CH₂), 1,04-1,08 (м, 2 Н, CH₂), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3 Н, CH₂CH₃), 1,57-1,63 (м, 1 Н, CH), 4,23 (к, J=7,0 Гц, 2 Н, CH₂CH₃), 5,64 (с, 1 Н, CH), 7,27 (т, ²J_{H-F}=54,0 Гц, 1 Н, CHF₂), 10,99 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ=9,1 (2×CH₂), 14,0 (CH₂CH₃), 15,8 (CH), 60,9 (CH₂CH₃), 96,3 (т, ³J_{C-F}=9,5 Гц, CH), 108,5 (т, ¹J_{C-F}=242,0 Гц, CHF₂), 146,9 (т, ²J_{C-F}=23,5 Гц, C-CHF₂), 168,6 (CO₂Et), 172,1 (CO) м.ч.

¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 376 МГц,): δ= - 122,51 (д, ²J_{H-F}=54,0 Гц, CHF₂) м.ч.

МС: m/z=234 [M + H]⁺.

Елементний аналіз для C₁₀H₁₃F₂NO₃: С, 51,50; Н, 5,62; N, 6,01. Визначено: С, 51,41; Н, 5,59; N, 5,89.

Етил 3-[(2,2-диметилпропанол)аміно]-4,4-дифторобут-2-еноат (12c)

Жовтувата олія (11,1 г, 75 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=1,27 (с, 9 Н, C(CH₃)₃), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3Н, CH₂CH₃), 4,22 (к, J=7,0 Гц, 2 Н, CH₂CH₃), 5,66 (с, 1Н, CH), 7,29 (т, ²J_{H-F}=54,2 Гц, 1 Н, CHF₂), 11,07(ш с, 1 Н, NH) м.ч.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ=14,0 (CH₂CH₃), 27,2 (C(CH₃)₃), 40,0 (C(CH₃)₃), 60,9 (CH₂CH₃), 97,0 (т, ³J_{C-F}=9,5 Гц, CH), 108,7 (т, ¹J_{C-F}=241,4 Гц, CHF₂), 147,3 (т, ²J_{C-F}=23,5 Гц, C-CHF₂), 168,7 (CO₂Et), 177,2 (CO) мл.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -122,74$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=54,0$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $w/z=250[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 53,01; Н, 6,87; N, 5,62. Визначено: С, 52,93; Н, 6,92; N, 5,69.

5 Етил 3-бензоїламіно-4,4-дифторобут-2-еноат (12d)

Біла тверда речовина (13,5 г, 82 %) Тпл. 65 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,36$ (т, $J=6,8$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 4,30 (к, $J=6,8$ Гц, 2 H, CH_2CH_3), 5,82 (с, 1H, CH), 7,51 (т, $^2J_{\text{H-F}}=53,7$ Гц, 1 H, CHF_2), 7,53 (т, $J=7,8$ Гц, 2 H, $2\times\text{H}_{\text{Ph}}$), 7,61 (т, $J=7,8$ Гц, 1 H, H_{Ph}), 7,99 (д, $J=7,8$ Гц, 2 H, $2\times\text{H}_{\text{Ph}}$), 11,83 (ш с, 1 H, NH) м.ч.

10 ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=14,1$ (CH_2CH_3), 61,1 (CH_2CH_3), 97,7 (т, $^3J_{\text{C-F}}=10,3$ Гц, CH), 108,8 (т, $^1J_{\text{C-F}}=242,1$ Гц, CHF_2), 127,8 ($2\times\text{CH}_{\text{Ph}}$), 129,0 ($2\times\text{CH}_{\text{Ph}}$), 132,5 (C_{Ph}), 133,0 (CH_{Ph}), 147,3 (т, $^2J_{\text{C-F}}=23,5$ Гц, C- CHF_2), 164,7, 169,0 м.ч.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -122,39$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=54,0$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $w/z=270[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 57,99; Н, 4,87; N, 5,20. Визначено: С, 58,04; Н, 4,91; N, 5,18.

Етил 4,4-дифторо-3-[(4-метоксибензоїл)аміно]бут-2-еноат (12e)

Біла тверда речовина (12,1 г, 67 %) Тпл. 63 °С.

20 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,36$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 H, CH_2CH_3), 3,89 (с, 3 H, OMe), 4,29 (к, $J=7,0$ Гц, 2 H, CH_2CH_3), 5,78 (с, 1 H, CH), 7,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$), 7,51 (т, $^2J_{\text{H-F}}=54,2$ Гц, 1 H, CHF_2), 7,96 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$), 11,76 (ш с, 1 H, NH) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=14,2$ (CH_2CH_3), 55,5 (OMe), 61,0 (CH_2CH_3), 97,0 (т, $^3J_{\text{C-F}}=9,5$ Гц, CH), 108,8 (т, $^1J_{\text{C-F}}=242,1$ Гц, CHF_2), 114,2 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 124,8 (C_{Ar}), 129,9 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 147,6 (т, $^2J_{\text{C-F}}=23,5$ Гц, C- CHF_2), 163,4, 164,2, 169,1 м.ч.

25 ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -122,31$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=54,0$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $m/z=300 [\text{M} + \text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_4$: С, 56,19; Н, 5,05; N, 4,68. Визначено: С, 56,09; Н, 4,97; N, 4,75.

Етил 4,4-дифторо-3-[(4-нітробензоїл)аміно]бут-2-еноат (12/)

30 Жовта тверда речовина (11,6 г, 61 %) Тпл. 78 °С.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$, 500 МГц): $\delta=1,23$ (т, $J=7,1$ Гц, 3 H, CH_2CH_3), 4,20 (к, $J=7,1$ Гц, 2 H, CH_2CH_3), 5,88 (с, 1 H, CH), 7,29 (т, $^2J_{\text{H-F}}=54,1$ Гц, 1 H, CHF_2), 8,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$), 8,41 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$), 11,34 (с, 1 H, NH) м.ч.

35 ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$, 125 МГц): $\delta=14,0$ (CH_2CH_3), 61,0 (CH_2CH_3), 103,0 (т, $^3J_{\text{C-F}}=9,0$ Гц, CH), 109,8 (т, $^1J_{\text{C-F}}=240,8$ Гц, CHF_2), 124,2 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 129,2 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 138,0 (C_{Ar}), 144,2 (т, $^2J_{\text{C-F}}=23,4$ Гц, C- CHF_2), 150,0 (C- NO_2), 162,9, 166,8 м.ч.

^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$, 376 МГц,): $\delta = -121,22$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $w/z=315[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: С, 49,69; Н, 3,85; N, 8,91. Визначено: С, 49,78; Н, 3,77; N, 9,02.

Етил 3-ацетиламіно-4,4,4-трифторобут-2-еноат (16a)

Жовтувата олія (11,3 г, 83 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,26$ (т, $J=7,3$ Гц, 3 H, CH_2CH_3), 2,13 (с, 3 H, Me), 4,19 (к, $J=7,3$ Гц, 2 H, CH_2CH_3), 5,77 (с, 1 H, CH), 10,17 (ш с, 1 H, NH) м.ч.

45 ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=13,8$ (CH_2CH_3), 24,1 (Me), 61,3 (CH_2CH_3), 103,5 (к, $^3J_{\text{C-F}}=5,9$ Гц, CH), 119,7 (к, $^1J_{\text{C-F}}=275,1$ Гц, CF_3), 139,4 (к, $^2J_{\text{C-F}}=35,9$ Гц, C- CF_3), 166,6, 167,0 м.ч.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -66,32$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=226[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$: С, 42,67; Н, 4,48; N, 6,22. Визначено: С, 42,74; Н, 4,39; N, 6,11.

Етил 3-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-4,4,4-трифторобут-2-еноат (16b)

Жовтувата олія (11,7 г, 77 %).

55 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): $\delta=0,87-0,89$ (ш м, 2 H, CH_2), 1,05 (ш с, 2 H, CH_2), 1,29 (т, $J=7,0$ Гц, 3 H, CH_2CH_3), 1,58-1,60 (ш м, 1 H, CH), 4,22 (ш к, $J=7,0$ Гц, 2 H, CH_2CH_3), 5,74 (с, 1 H, CH), 10,61 (ш с, 1 H, NH) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): $\delta=9,2$ ($2\times\text{CH}_2$), 14,1 (CH_2CH_3), 16,0 (CH), 61,5 (CH_2CH_3), 101,8 (к, $^3J_{\text{C-F}}=6,0$ Гц, CH), 119,8 (к, $^1J_{\text{C-F}}=275,3$ Гц, CF_3), 140,4 (к, $^2J_{\text{C-F}}=35,9$ Гц, C- CF_3), 167,7, 170,5 м.ч.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -65,66$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=252[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $C_{10}H_{12}F_3NO_3$: С, 47,81; Н, 4,81; N, 5,58. Визначено: С, 47,93; Н, 4,89; N, 5,65.

Етил 3-[(2,2-диметилпропанол)аміно]-4,4,4-трифторобут-2-еноат (16с)

Жовтувата олія (9,5 г, 59 %).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): $\delta=1,27-1,30$ (м, 12 Н, $C(CH_3)_3 + CH_2CH_3$), 4,23 (к, $J=7,1$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 5,76 (с, 1 Н, CH), 10,72 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 125 МГц): $\delta=14,1$ (CH_2CH_3), 27,3 ($C(CH_3)_3$), 40,3 ($C(CH_3)_3$), 61,5 (CH_2CH_3), 102,0 (к, $^3J_{C-F}=6,0$ Гц, CH), 119,9 (к, $^1J_{C-F}=274,8$ Гц, CF_3), 141,6 (к, $^2J_{C-F}=35,4$ Гц, C- CF_3), 167,9, 175,5 м.ч.

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376 МГц,): $\delta = -65,34$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=268$ $[M + H]^+$.

Елементний аналіз для $C_{11}H_{16}F_3NO_3$: С, 49,44; Н, 6,03; N, 5,24. Визначено: С, 49,54; Н, 5,97; N, 5,29.

Етил 3-бензоіламіно-4,4,4-трифторобут-2-еноат (16d)

Біла тверда речовина (11,6 г, 58 %) Тпл. 89 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): $\delta=1,36$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 4,31 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 5,92 (с, 1 Н, CH), 7,53 (т, $J=7,5$ Гц, 2 Н, $2 \times H_{Ph}$), 7,61 (т, $J=7,5$ Гц, 1 Н, H_{Ph}), 8,01 (д, $J=7,5$ Гц, 2 Н, $2 \times H_{Ph}$), 11,53 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100 МГц): $\delta=14,1$ (CH_2CH_3), 61,6 (CH_2CH_3), 102,2 (к, $^3J_{C-F}=5,9$ Гц, CH), 119,8 (к, $^3J_{C-F}=275,1$ Гц, CF_3), 127,9 ($2 \times CH_{Ph}$), 129,0 ($2 \times CH_{Ph}$), 132,7 (C_{Ph}), 132,9 (CH_{Ph}), 141,5 (к, $^2J_{C-F}=35,9$ Гц, C- CF_3), 163,0, 168,1 м.ч.

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376 МГц,): $\delta = -64,96$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=288$ $[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_{13}H_{12}F_3NO_3$: С, 54,36; Н, 4,21; N, 4,88. Визначено: С, 54,42; Н, 4,17; N, 4,91.

Етил 4,4,4-трифторо-3-[(4-метоксибензоїл)аміно]бут-2-еноат (16е)

Біла тверда речовина (9,4 г, 49 %) Тпл. 84 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): $\delta=1,31$ (т, $J=7,3$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 3,84 (с, 3 Н, OMe), 4,25 (к, $J=7,3$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 5,83 (с, 1 Н, CH), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 2 Н, $2 \times H_{Ar}$), 7,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2 Н, $2 \times H_{Ar}$), П, 45 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100 МГц): $\delta=14,1$ (CH_2CH_3), 55,5 (OMe), 61,5 (CH_2CH_3), 101,4 (к, $^3J_{C-F}=6,6$ Гц, CH), 114,2 ($2 \times CH_{Ar}$), 119,8 (к, $^2J_{C-F}=275,1$ Гц, CF_3), 125,0 (C_{Ar}), 130,0 ($2 \times CH_{Ar}$), 141,8 (к, $^2J_{C-F}=35,9$ Гц, C- CF_3), 162,5, 163,4, 168,3 мл.

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376 МГц,): $\delta = -64,84$ (с, CF_3) мл.

МС: $w/r=318$ $[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_{14}H_{14}F_3NO_4$: С, 53,00; Н, 4,45; N, 4,41. Визначено: С, 52,94; Н, 4,41; N, 4,36.

Етил 4,4,4-трифторо-3-[(4-нітробензоїл)аміно]бут-2-еноат (16f)

Жовта тверда речовина (8,5 г, 42 %) Тпл. 93 °С.

1H ЯМР ($DMSO[D_6]$, 400 МГц): $\delta=1,33$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 4,28 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 5,94 (с, 1 Н, CH), 8,13 (д, $J=8,5$ Гц, 2 Н, $2 \times H_{Ar}$), 8,33 (д, $J=8,5$ Гц, 2 Н, $2 \times H_{Ar}$), 11,70 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

^{13}C ЯМР ($DMSO[D_6]$, 100 МГц): $\delta=14,0$ (CH_2CH_3), 62,0 (CH_2CH_3), 103,4 (к, $^3J_{C-F}=5,9$ Гц, CH), 119,6 (к, $^1J_{C-F}=275,1$ Гц, CF_3), 124,2 ($2 \times CH_{Ar}$), 129,1 ($2 \times CH_{Ar}$), 138,1 (C_{Ar}), 140,9 (к, $^2J_{C-F}=36,7$ Гц, C- CF_3), 150,3 (C- NO_2), 161,0, 168,2 м.ч.

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376 МГц,): $\delta = -65,21$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=333$ $[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_{13}H_{11}F_3N_2O_5$: С, 47,00; Н, 3,34; N, 8,43. Визначено: С, 47,08; Н, 3,36; N, 8,40.

Енаміди 12 g, h та 16 g, h. Основна методика.

Хлорацетил або 2-хлорпропіонілхлорид (106 ммоль) додавали одну порцію до розчину відповідного енаміну 11, 15 (60,6 ммоль) в безводному діоксані (100 мл) при кімнатній температурі; одержану суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розподіляли між водою (150 мл) і етилацетатом (150 мл). Органічний шар відокремлювали і промивали послідовно водою (100 мл), насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (2×100 мл) і сольовим розчином (100 мл) і сушили ($MgSO_4$). Випаровування екстракту в вакуумі забезпечувало одержання неочищеної сполуки 12g, h, 16g, h у вигляді олії, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Аналітичні зразки матеріалів очищали за допомогою

колонкової хроматографії на силікагелі, як елюент використовували суміш етилацетат - гексан (1:3, об./об.).

Етил 3-[(хлорацетил)аміно]-4,4-дифторобут-2-еноат (12g)

Жовтувата олія (14,1 г, 92 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ=1,25 (т, J=7,1 Гц, 3 Н, CH₂CH₃), 4,09 (с, 2 Н, CH₂Cl), 4,19 (к, J=7,1 Гц, 2 Н, CЯ₂CH₃), 5,70 (с, 1 Н, CH), 7,18 (т, ²J_{H-F}=54,1 Гц, 1 Н, CHF₂), 11,52 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ=13,5 (CH₂CH₃), 42,0 (CH₂Cl), 60,8 (CH₂CH₃), 99,1 (т, ³J_{C-F}=9,5 Гц, CH), 108,0 (т, ¹J_{C-F}=241,8 Гц, CHF₂), 144,9 (т, ²J_{C-F}=23,4 Гц, C-CHF₂), 164,4, 167,4 мл.

¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 376 МГц,): δ= - 122,90 (д, ²J_{H-F}=53,5 Гц, CHF₂) м.ч.

МС:m/z=242[M+H]⁺.

Елементний аналіз для C₈H₁₀ClF₂NO₃: С, 39,77; Н, 4,17; N, 5,80. Визначено: С, 39,88; Н, 4,25; N, 5,76.

Етил 3-[(2-хлоропропаноїл)аміно]-4,4-дифторобут-2-еноат (12h)

Жовтувата олія (14,2 г, 92 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ3=1.29 (т, J=7,0 Гц, 3 Н, CH₂CH₃), 1,73 (д, J=7,0 Гц, 3 Н, CH(CH₃)Cl), 4,23 (к, J=7,1 Гц, 2 Н, CH₂CH₃), 4,45 (к, J=7,0 Гц, 1 Н, CH(CH₃)Cl), 5,74 (с, 1 Н, CH), 7,22 (т, ²J_{H-F}=54,2 Гц, 1 Н, CHF₂), 11,53 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ=14,0 (CH₂CH₃), 21,9 (CH(CH₃)Cl), 54,9 (CH(CH₃)Cl), 61.1 (CH₂CH₃), 99,4 (т, ³J_{C-F}=9,5 Гц, CH), 108,4 (т, ¹J_{C-F}=242,1 Гц, CHF₂), 145,6 (т, ²J_{C-F}=24,2 Гц, C-CHF₂), 167,9, 168,2 м.ч.

¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 376 МГц,): δ= - 122,91 і - 122,46 (2хд, ²J_{H-F}=53,5 Гц і ²J_{H-F}=54,0 Гц, CHF₂) м.ч.

МС: m/z=256 [M + H]⁺.

Елементний аналіз для C₉H₁₂ClF₂NO₃: С, 42,28; Н, 4,73; N, 5,48. Визначено: С, 42,14; Н, 4,79; N, 5,39.

Етил 3-[(хлороацетил)аміно]-4,4,4-трифторобут-2-еноат (16g)

Жовтувата олія (12,2 г, 78 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=1,35 (т, J=7,3 Гц, 3 Н, CH₂CH₃), 4,18 (с, 2 Н, CH₂Cl), 4,30 (к, J=7,3 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 5,95 (с, 1 Н, CH), 11,19 (ш с, 1 Н, NH)м.ч.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ=14,0 (CH₂CH₃), 42,7 (CH₂Cl), 61,7 (CH₂CH₃), 105,0 (к, ³J_{C-F}=5,9 Гц, CH), 119,6 (к, ¹J_{C-F}=275,1 Гц, CF₃), 139,0 (к, ²J_{C-F}=35,9 Гц, C-CF₃), 162,9, 168,8 м.ч.

¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 376 МГц,): δ= - 65,65 (с, CF₃) м.ч.

МС: m/z=260 [M + H]⁺.

Елементний аналіз для C₈H₉ClF₃NO₃: С, 37,01; Н, 3,49; N, 5,40. Визначено: С, 37,10; Н, 3,46; N, 5,37.

Етил 3-[(2-хлоропропаноїл)аміно]-4,4,4-трифторобут-2-еноат (16h)

Жовтувата олія (12,1 г, 73 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=1,32 (т, J=7,3 Гц, 3 Н, CH₂CH₃), 1,77 (д, J=6,8 Гц, 3 Н, CH(CH₃)Cl), 4,28 (к, J=7,3 Гц, 2 Н, ОДCH₃), 4,49 (к, J=6,8 Гц, 1 Н, CЯ(CH₃)C1), 5,92 (с, 1 Н, CH), 11,09 (ш с, 1 Н, NH) м.ч.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ=14,0 (CH₂CH₃), 22,0 (CH(CH₃)Cl), 55,1 (CH(CH₃)Cl), 61,6 (CH₂CH₃), 104,8 (к, ³J_{C-F}=5,9 Гц, CH), 119,6 (к, ¹J_{C-F}=275,1 Гц, CF₃), 139,3 (к, ²J_{C-F}=35,9 Гц, C-CF₃), 166,4, 166,8 м.ч.

¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 376 МГц,): δ= - 65,72 (с, CF₃) м.ч.

МС:m/z=274[M+H]⁺.

Елементний аналіз для C₉H₁₁ClF₃NO₃: С, 39,50; Н, 4,05; N, 5,12. Визначено: С, 39,59; Н, 3,99; N, 5,11.

Етил 4-дифторометилноксазол-5-карбоксилати 13a-h. Основна методика.

PIDA (10.2 г, 56 ммоль) обережно додавали невеликими порціями до перемішаного розчину відповідного енамиду 12a-h (40 ммоль) і комплексу Et₂O-BF₃ (16,8 мл, 80 ммоль) в 1,2-дихлоретані (200 мл). Додавання займає ~ 30 хв. Після того як стадія була завершена отриману суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між водою (300 мл) і етилацетатом (200 мл). Органічний шар відокремлювали і промивали послідовно водою (200 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (200 мл) і сольовим розчином (200 мл) і сушили (MgSO₄). Розчинник випарювали у вакуумі, а залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, використовуючи як елюент суміш етилацетат-гексан (3:10, об./об.) з отриманням сполук 13a-h у формі олій, деякі з яких тверднуть при стоянні.

Етил 4-дифторометил-2-метилноксазол-5-карбоксилат (13a)

Жовтувата олія (6,4 г, 79 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,35$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 2,53 (с, 3 Н, Me), 4,37 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 7,04 (т, $^2J_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, 1 Н, CHF_2) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=14,1$ (Me), 14,2 (Me), 62,3 (CH_2CH_3), 107,6 (т, $^1J_{\text{C-F}}=235,5$ Гц, CHF_2), 139,7 (т, $^2J_{\text{C-F}}=25,7$ Гц, C- CHF_2), 140,1 (т, $^3J_{\text{C-F}}=8,1$ Гц, C- CO_2Et), 156,8, 164,5 м.ч.

5 ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -118,00$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $m/z=206$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 46,83; Н, 4,42; N, 6,83. Визначено: С, 46,91; Н, 4,45; N, 6,80.

Етил 2-циклопропіл-4-(дифторометил)оксазол-5-карбоксилат (13b)

10 Жовтувата олія (6,3 г, 68 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,13$ -1,22 (м, 4 Н, $2\times\text{CH}_2$), 1,37 (т, $J=7,3$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 2,10-2,17 (м, 1 Н, CH), 4,38 (к, $J=7,3$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 7,04 (т, $^2J_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, 1 Н, CHF_2) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=9,2$ (CH), 9,7 ($2\times\text{CH}_2$), 14,1 (CH_2CH_3), 62,1 (CH_2CH_3), 107,7 (т, $^1J_{\text{C-F}}=236,2$ Гц, CHF_2), 139,2 (т, $^3J_{\text{C-F}}=8,1$ Гц, C- CO_2Et), 140,0 (т, $^2J_{\text{C-F}}=26,4$ Гц, C- CHF_2), 156,8, 169,5 м.ч.

15 ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -118,06$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=53,0$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $m/z=232$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 51,95; Н, 4,80; N, 6,06. Визначено: С, 52,04; Н, 4,85; N, 5,99.

Етил 2-(терт-бутил)-4-(дифторометил)оксазол-5-карбоксилат (13с)

20 Жовтувата олія (6,2 г, 63 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,39$ -1,44 (м, 12 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4,42 (к, $J=7,1$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 7,10 (т, $^2J_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, 1 Н, CHF_2) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=14,2$ (CH_2CH_3), 28,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62,2 (CH_2CH_3), 107,9 (т, $^1J_{\text{C-F}}=236,2$ Гц, CHF_2), 139,7 (т, $^2J_{\text{C-F}}=25,7$ Гц, C- CHF_2), 139,2 (т, $^3J_{\text{C-F}}=8,1$ Гц, C- CO_2Et), 157,1, 174,2 м.ч.

25 ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -117,67$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $m/z=248$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 53,44; Н, 6,12; N, 5,67. Визначено: С, 53,49; Н, 6,07; N, 5,70.

Етил 4-дифторометил-2-фенілоксазол-5-карбоксилат (13d)

Біла тверда речовина (7,8 г, 73 %) Тпл. 81 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,47$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 4,50 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 7,22 (т, $^2J_{\text{H-F}}=53,2$ Гц, 1 Н, CHF_2), 7,50-7,60 (м, 3 Н, $3\times\text{H}_{\text{Ph}}$), 8,20 (д, $J=7,0$ Гц, 2 Н, $2\times\text{H}_{\text{Ph}}$) м.ч.

35 ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=14,2$ (CH_2CH_3), 62,3 (CH_2CH_3), 107,9 (т, $^1J_{\text{C-F}}=236,2$ Гц, CHF_2), 125,6 (C_{Ph}), 127,6 ($2\times\text{CH}_{\text{Ph}}$), 129,0 ($2\times\text{CH}_{\text{Ph}}$), 132,3 (CH_{Ph}), 139,8 (т, $^3J_{\text{C-F}}=8,1$ Гц, C- CO_2Et), 144,0 (т, $^2J_{\text{C-F}}=25,7$ Гц, C- CHF_2), 157,0, 163,7 м.ч.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -118,01$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $m/z=268$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40 Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 58,43; Н, 4,15; N, 5,24. Визначено: С, 58,38; Н, 4,11; N, 5,31.

Етил 4-дифторометил-2-(4-метоксифеніл)оксазол-5-карбоксилат (13е)

Біла тверда речовина (7,9 г, 67 %) Тпл. 85 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,44$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 3,87 (с, 3 Н, OMe), 4,46 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 6,98 (д, $J=9,0$ Гц, 2 Н, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$), 7,18 (т, $^2J_{\text{H-F}}=53,2$ Гц, 1 Н, CHF_2), 8,10 (д, $J=9,0$ Гц, 2 Н, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$) м.ч.

45 ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=14,2$ (CH_2CH_3), 55,4 (OMe), 62,2 (CH_2CH_3), 107,9 (т, $^1J_{\text{C-F}}=235,5$ Гц, CHF_2), 114,4 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 118,1 (Cд,), 129,5 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 139,3 (т, $^3J_{\text{C-F}}=8,1$ Гц, C- CO_2Et), 141,0 (т, $^2J_{\text{C-F}}=25,7$ Гц, C- CHF_2), 157,1 (C-OMe), 162,8, 163,9 м.ч.

50 ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -118,07$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $m/z=298$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_4$: С, 56,57; Н, 4,41; N, 4,71. Визначено: С, 56,64; Н, 4,38; N, 4,66.

Етил 4-дифторометил-2-(4-нітрофеніл)оксазол-5-карбоксилат (13f)

55 Жовта тверда речовина (7,0 г, 54 %) Тпл. 89 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): $\delta=1,46$ (т, $J=7,1$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 4,50 (к, $J=7,1$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 7,20 (т, $^2J_{\text{H-F}}=53,2$ Гц, 1 Н, CHF_2), 8,37 (с, 4 Н, $4\times\text{H}_{\text{Ar}}$) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): $\delta=14,3$ (CH_2CH_3), 62,9 (CH_2CH_3), 107,7 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=236,9$ Гц, CHF_2), 124,2 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 128,6 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 131,0 (C_{Ar}), 141,0 (т, $^3\text{J}_{\text{C-F}}=7,5$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{Et}$), 141,3 (т, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=25,9$ Гц, C-CHF_2), 150,0 (C-NO_2), 156,7, 161,4 м.ч.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -118,04$ (д, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=53,5$ Гц, CHF_2) м.ч.

5 МС: $m/z=3/3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: С, 50,01; Н, 3,23; N, 8,97. Визначено: С, 49,91; Н, 3,16; N, 9,02.

Етил 2-хлорометил-4-(дифторометил)оксазол-5-карбоксилат (13g)

Жовтувата олія (6,6 г, 69 %).

10 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,34$ (т, $\text{J}=7,3$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 4,37 (к, $\text{J}=7,3$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 4,61 (с, 2 Н, CH_2Cl), 7,03 (т, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=53,0$ Гц, 1 Н, CHF_2) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=14,0$ (CH_2CH_3), 35,0 (CH_2Cl), 62,7 (CH_2CH_3), 107,4 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=236,2$ Гц, CHF_2), 139,7 (т, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=25,7$ Гц, C-CHF_2), 141,2 (т, $^3\text{J}_{\text{C-F}}=7,3$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{Et}$), 156,3, 161,4 м.ч.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -118,13$ (д, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=53,0$ Гц, CHF_2) м.ч.

15 МС: $m/z=240$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}_3$: С, 40,10; Н, 3,37; N, 5,85. Визначено: С, 40,04; Н, 3,41; N, 5,92.

Етил 2-(1-хлороетил)-4-(дифторометил)оксазол-5-карбоксилат (13h)

Жовтувата олія (7,5 г, 74 %).

20 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,33$ (т, $\text{J}=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 1,88 (д, $\text{J}=7,0$ Гц, 3 Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$), 4,36 (к, $\text{J}=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 5,08 (к, $\text{J}=7,0$ Гц, 1 Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$), 7,03 (т, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=53,0$ Гц, 1 Н, CHF_2) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=14,0$ (CH_2CH_3), 22,0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$), 47,4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$), 62,6 (CH_2CH_3), 107,5 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=236,2$ Гц, CHF_2), 139,5 (т, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=25,7$ Гц, C-CHF_2), 140,7 (т, $^3\text{J}_{\text{C-F}}=7,3$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{Et}$), 156,4, 164,7 м.ч.

25 ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -118,14$ і $-118,15$ ($2\times$ д, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=53,5$ Гц і $^2\text{J}_{\text{H-F}}=53,0$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $m/z=254$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NO}_3$: С, 42,62; Н, 3,97; N, 5,52. Визначено: С, 42,69; Н, 4,02; N, 5,55.

30 Етил 4-трифторометилноксазол-5-карбоксилати 17a-с, g,h. Основна методика.

РІФА (12,8 г, 56 ммоль) обережно додавали малими порціями до перемішаного розчину відповідного енамиду 16a-с, g,h (40 ммоль) та $\text{Et}_2\text{O-BF}_3$ комплексу (16,8 мл, 80 ммоль) в 1,2-дихлоретані (200 мл). Додавання зайняло ~ 30 хв. Після того, як стадія була завершена, отриману суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між водою (300 мл) і етилацетатом (200 мл). Органічний шар відокремлювали і промивали послідовно водою (200 мл), насиченим водним розчином NaHCO_3 (200 мл) і сольовим розчином (200 мл) і сушили (MgSO_4). Розчинник випарювали у вакуумі, а залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, користуючись як елюентом сумішшю етилацетат-гексан (3:10, об/об) з отриманням сполук 17a-с, g,h у формі олій.

Етил 2-метил-4-(трифторометил)оксазол-5-карбоксилат (17a)

Жовтувата олія (7,5 г, 84 %).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$, 500 МГц): $\delta=1,30$ (т, $\text{J}=7,1$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 2,57 (с, 3 Н, Me), 4,35 (к, $\text{J}=7,1$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3) м.ч.

45 ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$, 125 МГц): $\delta=13,6$ (Me), 13,7 (Me), 62,1 (CH_2CH_3), 119,8 (к, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=268,8$ Гц, CF_3), 134,3 (к, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=40,4$ Гц, C-CF_3), 139,9 (к, $^3\text{J}_{\text{C-F}}=3,0$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{Et}$), 155,3 (C-Me), 164,2 (CO_2Et) м.ч.

^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$, 376 МГц,): $\delta = -61,65$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=224$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

50 Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3$: С, 43,06; Н, 3,61; N, 6,28. Визначено: С, 43,12; Н, 3,60; N, 6,24.

Етил 2-циклопропіл-4-(трифторометил)оксазол-5-карбоксилат (17b)

Жовтувата олія (6,6 г, 67 %).

55 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=1,15$ -1,25 (м, 4 Н, $2\times\text{CH}_2$), 1,37 (т, $\text{J}=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 2,12-2,19 (м, 1 Н, CH), 4,39 (к, $\text{J}=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3) м.ч.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta=9,0$ (CH), 9,7 ($2\times\text{CH}_2$), 13,9 (CH_2CH_3), 62,2 (CH_2CH_3), 119,7 (к, $^1\text{J}_{\text{H-F}}=270,0$ Гц, CF_3), 135,6 (к, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=41,0$ Гц, C-CF_3), 139,3 (к, $^3\text{J}_{\text{C-F}}=2,9$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{Et}$), 155,9, 168,4 (CO_2Et) м.ч.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц,): $\delta = -62,51$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=250[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_{10}H_{10}F_3NO_3$: С, 48,20; Н, 4,04; N, 5,62. Визначено: С, 48,12; Н, 4,01; N, 5,55.

Етил 2-(трет-бутил)-4-(трифторометил)оксазол-5-карбоксилат (17с)

Жовтувата олія (5,8 г, 55 %).

1H ЯМР ($DMSO[D_6]$, 500 МГц): $\delta=1,30$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 1,37 (с, 9 Н, $C(CH_3)_3$), 4,37 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3) м.ч.

^{13}C ЯМР ($DMSO[D_6]$, 100 МГц): $\delta=14,2$ (CH_2CH_3), 28,3 ($C(CH_3)_3$), 34,4 ($C(CH_3)_3$), 62,6 (CH_2CH_3), 120,3 (к, $^1J_{C-F}=269,2$ Гц, CF_3), 133,9 (к, $^2J_{C-F}=38,9$ Гц, $C-CF_3$), 140,3 (к, $^3J_{C-F}=3,7$ Гц, $C-CO_2Et$), 155,9 ($C-tBu$), 173,2 (CO_2Et) м.ч.

^{19}F ЯМР ($DMSO[D_6]$, 376 МГц,): $\delta = -61,07$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=266[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_{11}H_{14}F_3NO_3$: С, 49,81; Н, 5,32; N, 5,28. Визначено: С, 49,90; Н, 5,26; N, 5,26.

Етил 2-хлорометил-4-(трифторометил)оксазол-5-карбоксилат (17g)

Жовтувата олія (7,6 г, 74 %).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): $\delta=1,35$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 4,40 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 4,62 (с, 2 Н, CH_2Cl) м.ч.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100 МГц): $\delta=13,8$ (CH_2CH_3), 34,8 (CH_2Cl), 62,8 (CH_2CH_3), 119,3 (к, $^1J_{C-F}=270,0$ Гц, CF_3), 135,5 (к, $^2J_{C-F}=41,8$ Гц, $C-CF_3$), 141,5 (к, $^3J_{C-F}=2,9$ Гц, $C-CO_2Et$), 155,4 ($C-CH_2Cl$), 160,5 (CO_2Et) м.ч.

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376 МГц,): $\delta = -62,43$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=258[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_8H_7ClF_3NO_3$: С, 37,30; Н, 2,74; N, 5,44. Визначено: С, 37,23; Н, 2,76; N, 5,35.

Етил 2-(1-хлороетил)-4-(трифторометил)оксазол-5-карбоксилат (17h)

Жовтувата олія (7,4 г, 68 %).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): $\delta=1,36$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 1,93 (д, $J=6,8$ Гц, 3 Н, $CH(CH_3)Cl$), 4,40 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 5,10 (к, $J=6,8$ Гц, 1 Н, $CH(CH_3)Cl$) м.ч.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100 МГц): $\delta=13,8$ (CH_2CH_3), 22,1 ($CH(CH_3)Cl$), 47,1 ($CH(CH_3)Cl$), 62,8 (CH_2CH_3), 119,4 (к, $^1J_{C-F}=270,0$ Гц, CF_3), 135,3 (к, $^2J_{C-F}=41,1$ Гц, $C-CF_3$), 140,9 (к, $^3J_{C-F}=2,9$ Гц, $C-CO_2Et$), 155,5 ($C-CH(CH_3)Cl$), 163,8 (CO_2Et) м.ч.

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376 МГц,): $\delta = -62,35$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=272[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_9H_9ClF_3NO_3$: С, 39,80; Н, 3,34; N, 5,16. Визначено: С, 39,89; Н, 3,24; N, 5,07.

Етил 2-Феніл-4-(трифторометил)оксазол-5-карбоксилат (17d)

PIDA (10,2 г, 56 ммоль) обережно додавали невеликими порціями до перемішаного та прокип'яченого розчину сполуки 16d (11,5 г, 40 ммоль) і $Me_3SiOSO_2CF_3$ (10,2 мл, 80 ммоль) в 1,2-дихлоретані (200 мл). Додавання займає ~ 30 хв. Після того, як стадія була завершена, отриману суміш перемішували при кип'ятінні протягом ночі. Після охолодження розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між водою (300 мл) і етилацетатом (200 мл). Органічний шар відокремлювали і промивали послідовно водою (200 мл), насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (200 мл) і сольовим розчином (200 мл) і сушили ($MgSO_4$). Розчинник випарювали у вакуумі, а залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, використовуючи як елюент суміш етилацетат-гексан (1:5, об/об) з отриманням сполуки 23d у вигляді білої твердої речовини (5,9 г, 52 %) т.пл. 90 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): $\delta=1,46$ (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н, CH_2CH_3), 4,49 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 7,52-7,61 (м, 3 Н, $3 \times H_{Ph}$), 8,18 (д, $J=7,0$ Гц, 2 Н, $2 \times H_{Ph}$) м.ч.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100 МГц): $\delta=14,0$ (CH_2CH_3), 62,5 (CH_2CH_3), 119,8 (к, $^1J_{C-F}=268,5$ Гц, CF_3), 123,8 (C_{Ph}), 127,5 ($2 \times CH_{Ph}$), 129,1 ($2 \times CH_{Ph}$), 132,4 (CH_{Ph}), 136,6 (к, $^2J_{C-F}=41,1$ Гц, $C-CF_3$), 139,9 (к, $^1J_{C-F}=2,9$ Гц, $C-CO_2Et$), 156,1 ($C-Ph$), 162,7 (CO_2Et) м.ч.

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376 МГц,): $\delta = -62,31$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=286[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_{13}H_{10}F_3NO_3$: С, 54,74; Н, 3,53; N, 4,91. Визначено: С, 54,69; Н, 3,49; N, 4,96.

Оксазол-5-карбонові кислоти 14a-f, 18a-d. Основна методика.

$LiOH \cdot H_2O$ (2,0 г, 48 ммоль) додавали однією порцією до розчину відповідного естеру 13a-f, 23a-d (20 ммоль) в THF - вода (100 мл, 10: 1 об/об), і утворену суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 2-х днів. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок розчинили у воді (100 мл). Водний розчин промивали етилацетатом (100 мл), потім підкисляли соляною кислотою до pH 4 і екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Екстракт сушили (MgSO₄) і випарювали у вакуумі, отримуючи чисті кислоти 14a-f, 18a-d у вигляді твердих речовин.

5 Аналітичні зразки додатково перекристалізували з відповідного розчинника.

4-дифторометил-2-метилоксазол-5-карбонова кислота (14a)

Білий порошок (3,4 г, 96 %); Тпл. 178 °C.

¹H ЯМР (DMSO[D₆], 400 МГц): δ=2,52 (с, 3 H, Me), 7,23 (т, ²J_{H-F}=53,0 Гц, 1 H, CHF₂), 14,37 (ш с, 1 H, CO₂H) м.ч.

10 ¹³C ЯМР (DMSO[D₆], 100 МГц): δ=14,3 (Me), 108,7 (т, ¹J_{C-F}=234,0 Гц, CHF₂), 138,6 (т, ²J_{C-F}=24,9 Гц, C-CHF₂), 141,4 (т, ³J_{C-F}=8,8 Гц, C-CO₂H), 158,2, 164,8 м.ч.

¹⁹F ЯМР (DMSO[D₆], 376 МГц,): δ = - 116,74 (д, ²J_{H-F}=53,0 Гц, CHF₂) м.ч.

МС: m/z=178[M+H]⁺.

15 Елементний аналіз для C₆H₅F₂NO₃: C, 40,69; H, 2,85; N, 7,91. Визначено: C, 40,76; H, 2,80; N, 7,84.

2-циклопротил-4-(дифторометил)оксазол-5-карбонова кислота (14b)

Білий порошок (3,9 г, 97 %); Тпл. 163 °C.

¹H ЯМР (DMSO[D₆], 500 МГц): δ=1,03-1,15 (м, 4 H, 2×CH₂), 2,19-2,24 (м, 1 H, CH), 7,18 (т, ²J_{H-F}=53,2 Гц, 1 H, CHF₂), 13,84 (ш с, 1 H, CO₂H) м.ч.

20 ¹³C ЯМР (DMSO[D₆], 125 МГц): δ=8,6 (CH), 9,1 (2×CH₂), 108,2 (т, ¹J_{C-F}=233,4 Гц, CHF₂), 138,3 (т, ²J_{C-F}=24,9 Гц, C-CHF₂), 140,3 (т, ³J_{C-F}=8,0 Гц, C-CO₂H), 157,7, 168,5 м.ч.

¹⁹F ЯМР (DMSO[D₆], 376 МГц,): δ = - 117,09 (д, ²J_{H-F}=53,5 Гц, CHF₂) м.ч.

МС: m/z=204 [M + H]⁺.

25 Елементний аналіз для C₈H₇F₂NO₃: C, 47,30; H, 3,47; N, 6,89. Визначено: C, 47,39; H, 3,51; N, 6,82.

2-(трет-бутил)-4-(дифторометил)оксазол-5-карбонова кислота (14c)

Жовтувата олія (4,1 г, 95 %).

¹H ЯМР (DMSO[D₆], 500 МГц): δ=1,35 (с, 9 H, C(CH₃)₃), 7,23 (т, ²J_{H-F}=53,2 Гц, 1 H, CHF₂) м.ч.

30 ¹³C ЯМР (DMSO[D₆], 125 МГц): δ=27,9 (C(CH₃)₃), 34,0 (C(CH₃)₃), 108,3 (т, ¹J_{C-F}=233,4 Гц, CHF₂), 137,8 (т, ²J_{C-F}=25,4 Гц, C-CHF₂), 140,9 (т, ³J_{C-F}=7,5 Гц, C-CO₂H), 157,9, 173,0 м.ч.

¹⁹F ЯМР (DMSO[D₆], 376 МГц,): δ = - 116,70 (д, ²J_{H-F}=53,5 Гц, CHF₂) м.ч.

МС: m/z=220 [M + H]⁺.

Елементний аналіз для C₉H₁₁F₂NO₃: C, 49,32; H, 5,06; N, 6,39. Визначено: C, 49,41; H, 5,15; N, 6,37.

35 4-дифторометил-2-фенілоксазол-5-карбонова кислота (14d)

Білий порошок (4,7 г, 98 %); Тпл. 175 °C.

¹H ЯМР (DMSO[D₆], 500 МГц): δ=7,35 (т, ²J_{H-F}=53,0 Гц, 1 H, CHF₂), 7,57-7,65 (м, 3 H, 3×H_{Ph}), 8,05 (д, J=7,1 Гц, 2 H, 2×H_{Ph}), 14,43 (ш с, 1 H, CO₂H) м.ч.

40 ¹³C ЯМР (DMSO[D₆], 125 МГц): δ=108,4 (т, ¹J_{C-F}=233,9 Гц, CHF₂), 125,3 (C_{Ph}), 127,0 (2×CH_{Ph}), 129,5 (2×CH_{Ph}), 132,4 (CH_{Ph}), 139,3 (т, ²J_{C-F}=24,9 Гц, C-CHF₂), 141,2 (т, ³J_{C-F}=8,0 Гц, C-CO₂H), 157,9, 162,4 м.ч.

¹⁹F ЯМР (DMSO[D₆], 376 МГц,): δ = - 116,98 (д, ²J_{H-F}=53,0 Гц, CHF₂) м.ч.

МС: m/z=240 [M + H]⁺.

45 Елементний аналіз для C₁₁H₇F₂NO₃: C, 55,24; H, 2,95; N, 5,86. Визначено: C, 55,26; H, 3,01; N, 5,90.

4-дифторометил-2-(4-метоксифеніл)оксазол-5-карбонова кислота (14e)

Білий порошок (5,0 г, 94 %); Тпл. 158 °C.

¹H ЯМР (DMSO[D₆], 500 МГц): δ=3,83 (с, 3 H, OMe), 7,10 (д, J=8,8 Гц, 2 H, 2×H_{Ar}), 7,32 (т, ²J_{H-F}=52,7 Гц, 1 H, CHF₂), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2 H, 2×H_{Ar}), 14,16 (ш с, 1 H, CO₂H) м.ч.

50 ¹³C ЯМР (DMSO[D₆], 125 МГц): δ=55,6 (OMe), 108,4 (т, ¹J_{C-F}=233,9 Гц, CHF₂), 114,9 (2×CH_{Ar}), 117,7 (C_{Ar}), 129,0 (2×CH_{Ar}), 139,3 (т, ²J_{C-F}=24,5 Гц, C-CHF₂), 140,6 (т, ³J_{C-F}=9,0 Гц, C-CO₂H), 158,0 (C-OMe), 162,5, 162,6 м.ч.

¹⁹F ЯМР (DMSO[D₆], 376 МГц,): δ = - 116,99 (д, ²J_{H-F}=53,5 Гц, CHF₂) м.ч.

МС: m/z=270 [M + H]⁺.

55 Елементний аналіз для C₁₂H₉F₂NO₄: C, 53,54; H, 3,37; N, 5,20. Визначено: C, 53,49; H, 3,31; N, 5,23.

4-дифторометил-2-(4-нітрофеніл) оксазол-5'-карбонова кислота (14f)

Білий порошок (5,3 г, 93 %); Тпл. 165 °C.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): $\delta=7,35$ (т, $^2J_{\text{H-F}}=53,0$ Гц, 1 Н, CHF_2), 8,27 (д, $J=8,5$ Гц, 2 Н, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$), 8,37 (д, $J=8,5$ Гц, 2 Н, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$) м.ч.

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц): $\delta=108,2$ (т, $^1J_{\text{C-F}}=234,4$ Гц, CHF_2), 124,6 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 128,4 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 130,7 (C_{Ar}), 139,4 (т, $^2J_{\text{C-F}}=24,9$ Гц, C-CHF_2), 142,2 (т, $^3J_{\text{C-F}}=8,5$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{H}$), 149,3 (C-NO_2), 157,7, 160,4 м.ч.

^{19}F ЯМР (DMSO- d_6 , 376 МГц,): $\delta = -117,05$ (д, $^2J_{\text{H-F}}=53,0$ Гц, CHF_2) м.ч.

МС: $m/z=285[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: С, 46,49; Н, 2,13; N, 9,86. Визначено: С, 46,58; Н, 2,21; N, 9,90.

10 2-метил-4-(трифторометил)оксазол-5-карбонова кислота (18a)

Білий порошок (3,8 г, 97 %); Тпл. 198 °С.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): $\delta=2,54$ (с, 3 Н, Me) м.ч.

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц): $\delta=13,8$ (Me), 120,0 (к, $^1J_{\text{C-F}}=268,8$ Гц, CF_3), 133,3 (к, $^2J_{\text{C-F}}=39,4$ Гц, C-CF_3), 141,2 (к, $^3J_{\text{C-F}}=3,0$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{H}$), 156,8 (C-Me), 163,8 (CO_2H) м.ч.

15 ^{19}F ЯМР (DMSO- d_6 , 376 МГц,): $\delta = -60,96$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=196[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_3$: С, 36,94; Н, 2,07; N, 7,18. Визначено: С, 37,02; Н, 2,11; N, 7,22.

2-Циклопропіл-4-(трифторометил)оксазол-5-карбонова кислота (18b)

20 Білий порошок (4,1 г, 93 %); Тпл. 182 °С.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): $\delta=1,04$ -1,18 (м, 4 Н, $2\times\text{CH}_2$), 2,21-2,28 (ш м, 1 Н, CH) м.ч.

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 100 МГц): $\delta=8,9$ (CH), 9,7 ($2\times\text{CH}_2$), 120,3 (к, $^1J_{\text{C-F}}=268,5$ Гц, CF_3), 133,9 (к, $^2J_{\text{C-F}}=40,3$ Гц, C-CF_3), 140,8 (к, $^3J_{\text{C-F}}=2,9$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{H}$), 157,1, 168,2 (CO_2H) м.ч.

^{19}F ЯМР (DMSO- d_6 , 376 МГц,): $\delta = -61,10$ (с, CF_3) м.ч.

25 МС: $m/z=222[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3$: С, 43,45; Н, 2,73; N, 6,33. Визначено: С, 43,40; Н, 2,80; N, 6,28.

2-(трет-бутил)-4-(трифторометил)оксазол-5-карбонова кислота (18с)

30 Білий порошок (4,2 г, 90 %); Тпл. 107 °С.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): $\delta=1,35$ (с, 9 Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) мл.

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 100 МГц): $\delta=28,3$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 120,4 (к, $^1J_{\text{C-F}}=267,8$ Гц, CF_3), 133,3 (к, $^2J_{\text{C-F}}=40,3$ Гц, C-CF_3), 141,5 (к, $^3J_{\text{C-F}}=2,9$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{H}$), 157,3 (C-tBu), 172,7 (CO_2H) м.ч.

^{19}F ЯМР (DMSO- d_6 , 376 МГц,): $\delta = -60,82$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=238[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Елементний аналіз для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$: С, 45,58; Н, 4,25; N, 5,91. Визначено: С, 45,66; Н, 4,19; N, 5,87.

2-феніл-4-(трифторометил)оксазол-5-карбонова кислота (18d)

Білий порошок (4,9 г, 95 %); Тпл. 183 °С.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): $\delta=7,56$ -7,65 (м, 3 Н, $3\times\text{H}_{\text{Ph}}$), 8,02 (д, $J=7,8$ Гц, 2 Н, $2\times\text{H}_{\text{Ph}}$) м.ч.

40 ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц): $\delta=120,0$ (к, $^1J_{\text{C-F}}=268,8$ Гц, CF_3), 124,9 (C_{Ph}), 127,0 ($2\times\text{CH}_{\text{Ph}}$), 129,5 ($2\times\text{CH}_{\text{Ph}}$), 132,6 (CH_{Ph}), 134,5 (к, $^2J_{\text{C-F}}=39,9$ Гц, C-CF_3), 141,3 (к, $^3J_{\text{C-F}}=2,9$ Гц, $\text{C-CO}_2\text{H}$), 156,9 (C-Ph), 161,6 (CO_2H) м.ч.

^{19}F ЯМР (DMSO- d_6 , 376 МГц,): $\delta = -61,07$ (с, CF_3) м.ч.

МС: $m/z=258[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3$: С, 51,37; Н, 2,35; N, 5,45. Визначено: С, 51,29; Н, 2,39; N, 5,48.

Посилання

[1] M. Inoue, Mini-Rev. Org. Chem. 5 (2008) 77-84;

50 [2] D. C. Palmer, E. C Taylor, Oxazoles: Synthesis, Reactions and Spectroscopy, Parts A & B, Chemistry of Heterocyclic Compounds; John Wiley & Sons: New York, vol. 60 (2004);

[3] K. Muller, C Faeh, F. Diederich, Science 317 (2007) 1881-1886;

[4] J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, C del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, Chem. Rev. 114 (2014) 2432-2506;

55 [5] W. Yun, M. Ahmad, Y. Chen, P. Gillespie, K. Conde-Knape, S. Kazmer, S. Li, Y. Qian, R. Taub, S. J. Wertheimer, T. Whittard, D. Bolin, Bioorg. Med. Chem. Lett. 21 (2011) 7205-7209;

[6] H. M. Kim, M. D. Smith, J.-H. Kim, M. A. Caplen, T. Y. Chan, B. A. McKittrick, J. A. Cook, M. van Heek, J. Lachowicz, Bioorg. Med. Chem. Lett. 23 (2013) 6410-6414;

[7] Y. Wang, S. Zhu, J. Fluorine Chem. 103 (2000) 139-144;

[8] M. A. Honey, R. Pasceri, W. Lewis, C J. Moody, J. Org. Chem. 77 (2012) 1396-1405;

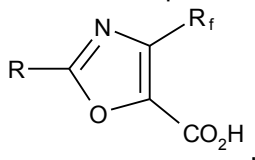
[9] P. Ting, R. G. Aslaninan, M. A. Caplen, J. Cao, D. W-S. Kim, H. Kim, R. Kuang, J. F. Lee, J. H. Schwerdt, H. Wu, G. Zhou, N. Zorn, PCT Int. Appl. WO 2010059606 (2010);

[10] M. A. Brodney, C R. Butler, E. M. Beck, J. E. Davoren, E. A. LaChapelle, B. T. O'Neill, US Patent, 228356 (2014).

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб одержання 4-фторалкілоксазол-5-карбонової кислоти формули (I):



10

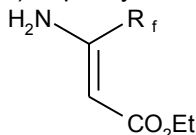
де

R_f являє собою CF_3 або CHF_2 ;

R являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або C_2 - C_9 гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{10} циклоалкілу, C_6 - C_{10} арилу, C_2 - C_9 гетероарилу, галогену, -CN, NO_2 , -NHC(C_1 - C_6 алкіл), -N(C_1 - C_6 алкіл) $_2$, -CONHC(C_1 - C_6 алкіл), -COC(C_1 - C_6 алкіл), -COOC(C_1 - C_6 алкіл), -SC(C_1 - C_6 алкіл), -SOC(C_1 - C_6 алкіл) або -SO $_2$ C(C_1 - C_6 алкіл), що включає наступні стадії:

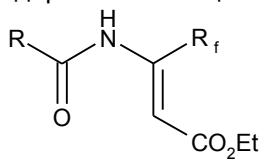
15

а) обробку енаміну формули (II):



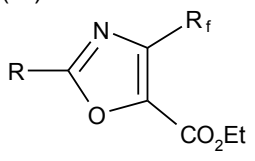
20

хлорангідридом кислоти RCOCl, де R має визначене вище значення, в присутності основи з одержанням N-ацильованого продукту формули (III):



25

б) обробку одержаного N-ацильованого продукту формули (III) діацетатом фенілійодонію (PhI(CH $_3$ CO $_2$) $_2$ -PIDA), або бістрифторацетатом фенілійодонію (PhI(CF $_3$ CO $_2$) $_2$ -PIFA), або дитрифлатом фенілійодонію (PhI(CF $_3$ SO $_2$ O) $_2$ -PIDT) з одержанням естеру оксазолілу формули (IV):



30

в) гідроліз одержаного естеру оксазолілу формули (IV) з використанням основи з одержанням 4-фторалкілоксазол-5-карбонової кислоти формули (I).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що на стадії а) як основа може бути використана органічна основа, така як піридин.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що на стадії в) як основа може бути використана неорганічна основа, така як гідроксид літію.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601