

УДК 547.787+547.79

ПРИМЕНЕНИЕ АЗЛАКТОНОВ 2-АЦИЛАМИНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ СИНТЕЗА ФТОРОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ (1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛ)ГЛИЦИНА

В.М.Прокопенко, С.Г.Пильо, А.А.Гак*, В.С.Броварец, **Б.С.Драч**

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02660, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua
*Oak Ridge National Laboratory Washington, Oak Ridge, USA

Ключевые слова: азлактоны 2-ациламино-3,3-дихлороакриловых кислот; алкиловые эфиры 2-арил-5-гидразино-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот; фторосодержащие производные (1,3,4-оксадиазол-2-ил)глицина

На основе доступных полицентровых азлактонов 2-ациламино-3,3-дихлороакриловых кислот удалось осуществить направленную цепь превращений, включающую рециклизацию, которая привела к фторосодержащим производным (1,3,4-оксадиазол-2-ил)глицина — новым потенциальным биорегуляторам.

APPLICATION OF AZLACTONES OF 2-ACYLAMINO-3,3-DICHLOROACRYLIC ACIDS FOR THE SYNTHESIS OF FLUORO-CONTAINING (1,3,4-OXADIAZOL-2-YL) GLYCINE DERIVATIVES

V.M.Prokopenko, S.G.Pilyo, A.A.Gakh, V.S.Brovarets, **B.S.Drach**

On the basis of available polycentric azlactones of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylic acids the directed chain of transformations, including recyclization, which resulted in fluoro-containing (1,3,4-oxadiazol-2-yl)glycine derivatives — new potential bioregulators, has been successfully carried out.

ЗАСТОСУВАННЯ АЗЛАКТОНІВ 2-АЦИЛАМІНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОВИХ КИСЛОТ ДЛЯ СИНТЕЗУ ФТОРОВМІСНИХ ПОХІДНИХ (1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ)ГЛІЦИНУ

В.М.Прокопенко, С.Г.Пильо, А.А.Гак, В.С.Броварец, **Б.С.Драч**

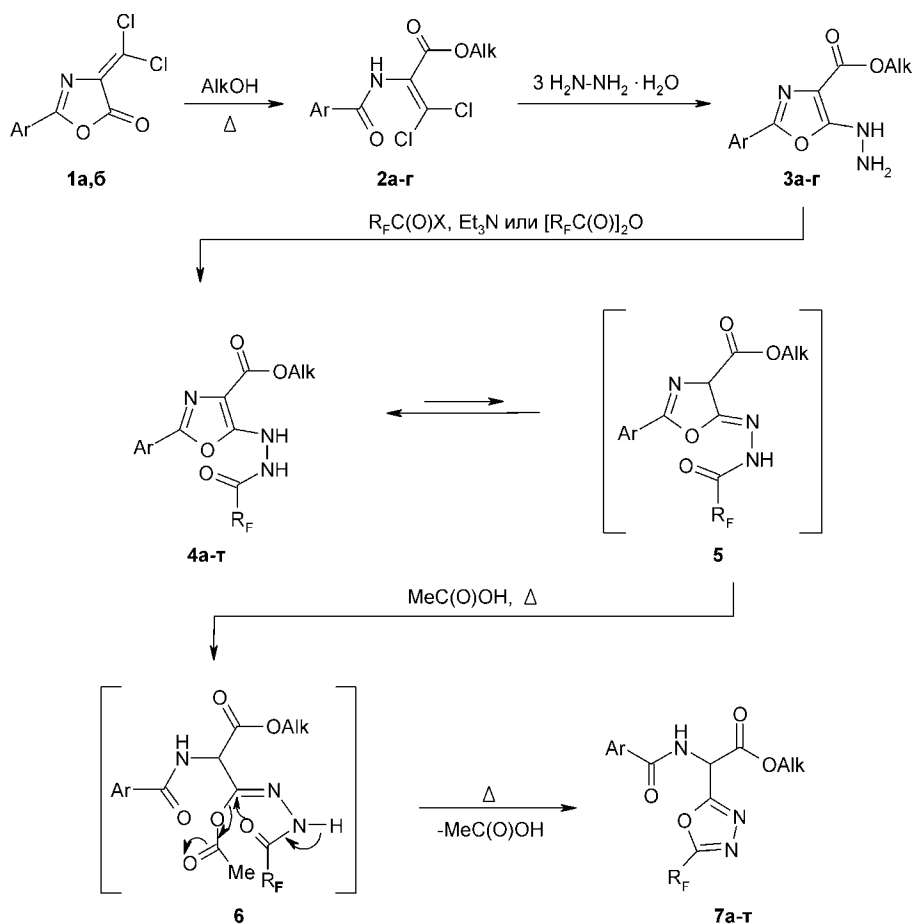
На основі доступних поліцентрових азлактонів 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилових кислот вдалося здійснити спрямований ланцюг перетворень, який включає рециклізацію, що привело до фторовмісних похідних (1,3,4-оксадіазол-2-іл)гліцину — нових потенційних біорегуляторів.

Хлоросодержащие ненасыщенные азлактоны (1), синтезированные более 30 лет тому назад [1, 2], уже нашли применение в синтезах функциональных производных 1,3-оксазола [1, 3-5], 1,3-тиазола [6], 1,3,4-оксадиазола [7], 1,3,4-тиадиазола [8], оксазоло-[4,5-*d*]пиримидина [9] и других гетероциклических систем [10].

В настоящей работе на основе реагентов (1) удалось осуществить многостадийную, но вполне направленную цепь превращений, которая привела к неизвестным ранее фторосодержащим производным (1,3,4-оксадиазол-2-ил)глицина (схема 1 и табл. 1). Первые две стадии этого процесса (1)→(2)→(3) уже описаны ранее [1, 3, 7], а взаимодействие замещённых 5-гидразино-1,3-оксазолов с различными фторосодержащими ацилирующими агентами исследовано впервые. Оказалось, что широкий круг хлорангидридов и ангидридов

моно-, ди- и трифторозамещённых карбоновых кислот региоселективно атакует тот атом азота гидразиногруппы соединений (3), который более удалён от оксазольного кольца. Строение продуктов ацилирования (4) подтверждено при помощи ЯМР ¹H спектров, содержащих два синглетных сигнала группировки —NH—NH—C(O)— (табл. 2).

Для соединений (4) возможна прототропия, которая приводит к образованию таутомеров (5), содержащих вместо ароматического оксазольного цикла неароматическое оксазолиновое кольцо, способное, очевидно, при нагревании расщепляться уксусной кислотой с образованием промежуточных продуктов (6). Последние могут претерпевать такое смещение электронной плотности, которое приводит к рециклизации с отщеплением уксусной кислоты и генерации ароматического 1,3,4-оксадиазольного цикла. При этом образуется так-



(1): Ar = C₆H₅ (а), 4-CH₃C₆H₄ (б); (2,3): Ar = C₆H₅, Alk = CH₃ (а), C₂H₅ (в); Ar = 4-CH₃C₆H₄, Alk = CH₃ (б), C₂H₅ (г); (4,7): Ar = C₆H₅, Alk = CH₃, R_f = FCH₂ (а), F₂CH (в), F₃C (д), C₆H₅CF₂ (з), 2-FC₆H₄ (и), 4-FC₆H₄ (п); Ar = 4-CH₃C₆H₄, Alk = CH₃, R_f = FCH₂ (а), F₂CH (г), F₃C (е), C₆H₅CF₂ (и), 2-FC₆H₄ (м), 4-FC₆H₄ (р); Ar = C₆H₅, Alk = C₂H₅, R_f = F₃C (ж), C₆H₅CF₂ (й), 2-FC₆H₄ (н), 4-FC₆H₄ (с); Ar = 4-CH₃C₆H₄, Alk = C₂H₅, R_f = C₆H₅CF₂ (к), 2-FC₆H₄ (о), 4-FC₆H₄ (т)

Схема 1

же боковой фрагмент $\text{---} \text{C}(\text{O})\text{---} \text{C}(\text{H})\text{---} \text{N}(\text{H})\text{---} \text{C}(\text{O})\text{---}$,

что подтверждено при помощи ИК- и ЯМР ¹H спектров (табл. 2).

Заметим также, что сложное превращение (4)→→(7) — частный случай ряда родственных рециклизаций [7, 8, 11, 12], которые в общем виде представлены на схеме 2.

Строение некоторых конечных продуктов таких рециклизаций надёжно установлено при помощи рентгеноструктурных исследований [8, 11, 12], что косвенно подтверждает и структуру (7). Вместе с тем для однозначного доказательства

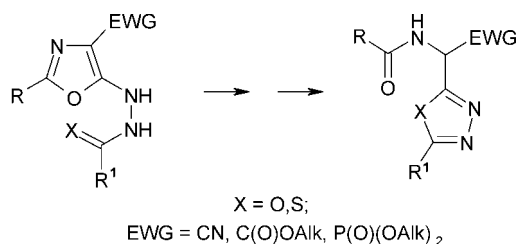


Схема 2

структуры (7) был проведен комплексный анализ одного из соединений (7e) методами двумерной ЯМР спектроскопии, который включал гомоядерные эксперименты COSY и NOESY, а также гетероядерные HMBC и HMQC. Важнейшие из найденных корреляций приведены на рис. и представлены в табл. 3.

Рассмотрение потенциальных биорегуляторных свойств соединений (7), которые содержат не только биоформное 1,3,4-оксадиазольное кольцо, но и модифицированный фрагмент глицина, а также фторосодержащие заместители, и сравнение их с биорегуляторами сходного строения [13, 14] позволяют прогнозировать наличие среди соединений (7) бактерицидов, фунгицидов, а также иммуномодуляторов, что будет более подробно рассмотрено в дальнейшем.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F новых соединений записывали на спектрометре Varian VXR-300 в растворе ДМСО-d₆, рабочая частота 299,95 МГц и 188,14 МГц соответственно. Химические сдвиги

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Ar	Alk	R _F	Выход, %	Т.пл., °С (растворитель для перекристаллизации)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
						F	N		F	N
4а	C ₆ H ₅	CH ₃	FCH ₂	60	178-180 (этанол)	6.38	14.27	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O ₄	6.48	14.33
4б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	FCH ₂	64	178-180 (этанол)	6.08	13.52	C ₁₄ H ₁₄ FN ₃ O ₄	6.18	13.67
4в	C ₆ H ₅	CH ₃	F ₂ CH	70	176-178 (толуол)	12.11	13.39	C ₁₃ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₄	12.21	13.50
4г	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	F ₂ CH	72	204-206 (этанол)	11.80	12.75	C ₁₄ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₄	11.68	12.92
4д	C ₆ H ₅	CH ₃	F ₃ C	74	193-195 (толуол)	17.15	12.60	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₄	17.31	12.76
4е	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	F ₃ C	80	198-200 (этанол)	16.35	12.30	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄	16.60	12.24
4ж	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	F ₃ C	75	152-154 (толуол)	16.40	12.14	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄	16.60	12.24
4з	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅ CF ₂	78	180-182 (этанол)	9.73	10.72	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄	9.81	10.85
4и	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅ CF ₂	80	187-189 (этанол)	9.28	10.34	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₄	9.47	10.47
4й	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CF ₂	74	175-177 (этанол)	9.30	10.22	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₄	9.47	10.47
4к	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CF ₂	75	170-172 (этанол)	9.08	10.20	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₄	9.15	10.12
4л	C ₆ H ₅	CH ₃	2-FC ₆ H ₄	83	198-200 (ацетонитрил)	5.18	11.55	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ O ₄	5.35	11.83
4м	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	2-FC ₆ H ₄	85	186-188 (ацетонитрил)	5.05	11.20	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	5.14	11.38
4н	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	2-FC ₆ H ₄	86	196-198 (ацетонитрил)	5.08	11.16	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	5.14	11.38
4о	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	2-FC ₆ H ₄	80	177-179 (ацетонитрил)	4.83	10.80	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄	4.96	10.96
4п	C ₆ H ₅	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	84	176-178 (ацетонитрил)	5.20	11.90	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ O ₄	5.35	11.83
4р	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	85	188-190 (ацетонитрил)	5.10	11.45	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	5.14	11.38
4с	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	4-FC ₆ H ₄	80	196-198 (этанол)	5.08	11.15	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	5.14	11.38
4т	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	4-FC ₆ H ₄	78	160-162 (этанол)	4.82	10.76	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄	4.96	10.96
7а	C ₆ H ₅	CH ₃	FCH ₂	52	80-82 (гексан)	6.28	14.22	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O ₄	6.48	14.33
7б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	FCH ₂	50	120-122 (этанол)	6.10	13.50	C ₁₄ H ₁₄ FN ₃ O ₄	6.18	13.67
7в	C ₆ H ₅	CH ₃	F ₂ CH	62	90-92 (циклогексан)	12.05	13.35	C ₁₃ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₄	12.21	13.50
7г	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	F ₂ CH	64	120-122 (этанол)	11.80	12.59	C ₁₄ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₄	11.68	12.92
7д	C ₆ H ₅	CH ₃	F ₃ C	67	85-87 (циклогексан)	17.18	12.70	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₄	17.31	12.76
7е	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	F ₃ C	65	122-124 (циклогексан)	16.45	12.30	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄	16.60	12.24
7ж	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	F ₃ C	58	75-77 (гексан)	16.30	12.15	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄	16.60	12.24
7з	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅ CF ₂	64	86-88 (этанол)	9.63	10.65	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄	9.81	10.85
7и	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅ CF ₂	60	97-99 (циклогексан)	9.38	10.56	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₄	9.47	10.47
7й	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CF ₂	55	106-108 (циклогексан)	9.38	10.40	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₄	9.47	10.47
7к	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CF ₂	58	87-89 (циклогексан)	9.06	10.22	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₄	9.15	10.12
7л	C ₆ H ₅	CH ₃	2-FC ₆ H ₄	72	156-158 (этанол)	5.25	11.65	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ O ₄	5.35	11.83
7м	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	2-FC ₆ H ₄	75	152-154 (этанол)	5.03	11.18	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	5.14	11.38
7н	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	2-FC ₆ H ₄	70	112-114 (этанол)	5.10	11.48	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	5.14	11.38
7о	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	2-FC ₆ H ₄	64	107-109 (циклогексан)	4.83	10.65	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄	4.96	10.96
7п	C ₆ H ₅	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	52	121-123 (этанол)	5.23	11.65	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ O ₄	5.35	11.83
7р	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	74	142-144 (этанол)	5.06	11.48	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	5.14	11.38
7с	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	4-FC ₆ H ₄	70	130-132 (этанол)	5.10	11.23	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	5.14	11.38
7т	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	4-FC ₆ H ₄	72	138-140 (этанол)	4.75	10.72	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄	4.96	10.96

приведены в м.д. относительно ТМС и CCl₃F. ИК-спектры записывали на спектрометре Vertex 70 в таблетках с KBr.

Алкиловые эстеры 2-арил-5-(2-ацилгидразино)-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот (4а-г, з-т). К раствору 0,005 Моль одного из соединений (3а-г) [7] в

20 мл безводного ацетонитрила добавляли 0,005 Моль триэтиламина и 0,005 Моль хлорангидрида соответствующей карбоновой кислоты, смесь выдерживали 24 ч при t 20-25°C, добавляли 50 мл воды, осадок отфильтровывали, высушивали, и соединения (4а-г, з-т) очищали перекристаллизацией.

Таблица 2

Спектральные данные синтезированных соединений

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMCO-d ₆)	Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (DMCO-d ₆)
1	2	3
4а	3.79 с (3H, OCH ₃), 5.02 д (2H, CH ₂ F, $^2J_{\text{HF}}$ 46.49 Гц), 7.50-7.80 м (5H аром.), 9.24 ш.с (1H, NH), 10.63 ш.с (1H, NH)	-229.60 т (CH ₂ F, $^2J_{\text{HF}}$ 46.49 Гц)
4б	2.35 с (3H, CH ₃), 3.77 с (3H, OCH ₃), 5.07 д (2H, CH ₂ F, $^2J_{\text{HF}}$ 46.19 Гц), 7.32-7.69 м (4H аром.), 9.27 ш.с (1H, NH), 10.67 ш.с (1H, NH)	-229.50 т (CH ₂ F, $^2J_{\text{HF}}$ 46.19 Гц)
4в	3.80 с (3H, OCH ₃), 6.40 т (1H, CHF ₂ , $^2J_{\text{HF}}$ 52.79 Гц), 7.45-7.82 м (5H аром.), 9.40 ш.с (1H, NH), 11.23 ш.с (1H, NH)	-127.05 д (CHF ₂ , $^2J_{\text{HF}}$ 52.79 Гц)
4г	2.53 с (3H, CH ₃), 3.79 с (3H, OCH ₃), 6.53 т (1H, CHF ₂ , $^2J_{\text{HF}}$ 52.86 Гц), 7.32-7.70 м (4H аром.), 9.52 ш.с (1H, NH), 11.33 ш.с (1H, NH)	-127.19 д (CHF ₂ , $^2J_{\text{HF}}$ 52.86 Гц)
4д	3.81 с (3H, OCH ₃), 7.50-7.80 м (5H аром.), 9.60 ш.с (1H, NH), 11.90 ш.с (1H, NH)	-73.50 с (CF ₃)
4е	2.37 с (3H, CH ₃), 3.80 с (3H, OCH ₃), 7.30-7.65 м (4H аром.), 9.55 ш.с (1H, NH), 11.88 ш.с (1H, NH)	-73.60 с (CF ₃)
4ж	1.35 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 4.31 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 7.50-7.80 м (5H аром.), 9.52 ш.с (1H, NH), 11.88 ш.с (1H, NH)	-73.60 с (CF ₃)
4з	3.79 с (3H, OCH ₃), 7.43-7.80 м (10H аром.), 9.46 ш.с (1H, NH), 11.42 ш.с (1H, NH)	-103.30 с (CF ₂)
4и	2.36 с (3H, CH ₃), 3.78 с (3H, OCH ₃), 7.27-7.75 м (9H аром.), 9.43 ш.с (1H, NH), 11.43 ш.с (1H, NH)	-102.60 с (CF ₂)
4й	1.33 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 4.29 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 7.43-7.76 м (10H аром.), 9.39 ш.с (1H, NH), 11.41 ш.с (1H, NH)	-102.60 с (CF ₂)
4к	1.33 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 2.36 с (3H, CH ₃), 4.26 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 7.23-7.77 м (9H аром.), 9.36 ш.с (1H, NH), 11.42 ш.с (1H, NH)	-102.70 с (CF ₂)
4л	3.80 с (3H, OCH ₃), 7.43-8.07 м (9H аром.), 9.51 ш.с (1H, NH), 10.81 ш.с (1H, NH)	-
4м	2.35 с (3H, CH ₃), 3.79 с (3H, OCH ₃), 7.42-7.78 м (8H аром.), 9.46 ш.с (1H, NH), 10.78 ш.с (1H, NH)	-
4н	1.32 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 4.29 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 7.45-8.05 м (9H аром.), 9.42 ш.с (1H, NH), 10.76 ш.с (1H, NH)	-
4о	1.32 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 2.35 с (3H, CH ₃), 4.28 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 7.37-7.75 м (8H аром.), 9.33 ш.с (1H, NH), 10.74 ш.с (1H, NH)	-
4п	3.80 с (3H, OCH ₃), 7.42-8.05 м (9H аром.), 9.38 ш.с (1H, NH), 10.98 ш.с (1H, NH)	-
4р	2.32 с (3H, CH ₃), 3.79 с (3H, OCH ₃), 7.38-8.03 м (8H аром.), 9.33 ш.с (1H, NH), 10.94 ш.с (1H, NH)	-
4с	1.32 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 4.29 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 7.37-8.07 м (9H аром.), 9.31 ш.с (1H, NH), 10.96 ш.с (1H, NH)	-
4т	1.31 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 2.32 с (3H, CH ₃), 4.28 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 7.32-8.05 м (8H аром.), 9.27 с (1H, NH), 10.94 с (1H, NH)	-
7б*	2.39 с (3H, CH ₃), 3.78 с (3H, OCH ₃), 5.67 д (2H, CH ₂ F, $^2J_{\text{HF}}$ 46.49 Гц), 6.18 д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.28-7.79 м (4H аром.), 9.55 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц)	-221.40 т (CH ₂ F, $^2J_{\text{HF}}$ 46.49 Гц)
7в	3.80 с (3H, OCH ₃), 6.27 д (1H, CH ₃ , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.48 т (1H, CHF ₂ , $^2J_{\text{HF}}$ 51.29 Гц), 7.43-7.90 м (5H аром.), 9.69 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц)	-121.03 д (CHF ₂ , $^2J_{\text{HF}}$ 51.29 Гц)
7г	2.39 с (3H, CH ₃), 3.79 с (3H, OCH ₃), 6.24 д (1H, CH ₃ , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.46 т (1H, CHF ₂ , $^2J_{\text{HF}}$ 51.29 Гц), 7.26-7.79 м (4H аром.), 9.59 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц)	-120.54 д (CHF ₂ , $^2J_{\text{HF}}$ 51.29 Гц)
7д	3.81 с (3H, OCH ₃), 6.23 д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.48-7.93 м (5H аром.), 9.66 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц)	-64.10 с (CF ₃)
7е**	2.39 с (3H, CH ₃), 3.80 с (3H, OCH ₃), 6.28 д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.30-7.78 м (4H аром.), 9.56 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц)	-64.10 с (CF ₃)
7ж	1.27 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 4.29 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.20 д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.43-7.87 м (5H аром.), 9.65 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц)	-64.20 с (CF ₃)
7з	3.77 с (3H, OCH ₃), 6.32 д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.50-7.96 м (10H аром.), 9.76 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц)	-91.80 с (CF ₂)
7и	2.37 с (3H, CH ₃), 3.76 с (3H, OCH ₃), 6.30 д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.37-7.85 м (9H аром.), 9.65 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц)	-91.30 с (CF ₂)

1	2	3
7й***	1.17 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 4.23 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.23 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.50-7.92 м (10H аром.), 9.72 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-104.40 с (CF ₂)
7к	1.22 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 2.3 с (3H, CH ₃), 4.24 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.17 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.42-7.78 м (9H аром.), 9.54 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-91.80 с (CF ₂)
7л	3.80 с (3H, OCH ₃), 6.32 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.48-8.06 м (9H аром.), 9.73 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-
7м	2.37 с (3H, CH ₃), 3.79 с (3H, OCH ₃), 6.21 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.43-8.07 м (8H аром.), 9.61 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-
7н	1.24 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 4.28 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.23 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.47-8.07 м (9H аром.), 9.71 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-
7о	1.23 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 2.37 с (3H, CH ₃), 4.28 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.21 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.38-8.07 м (8H аром.), 9.59 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-
7п	3.80 с (3H, OCH ₃), 6.23 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.47-8.08 м (9H аром.), 9.69 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-
7р****	2.37 с (3H, CH ₃), 3.79 с (3H, OCH ₃), 6.20 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.38-8.12 м (8H аром.), 9.61 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-
7с	1.23 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 4.28 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.20 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.47-8.12 м (9H аром.), 9.71 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-
7т	1.23 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 2.37 с (3H, CH ₃), 4.25 кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.17 д (1H, CH, ³ J _{HH} 7.5 Гц), 7.36-8.07 м (8H аром.), 9.60 д (1H, NH, ³ J _{HH} 7.5 Гц)	-

* - ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1639 (NC=O), 1753 (OC=O), 3297 (NH ассоц.);
 ** - ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1640 (NC=O), 1767 (OC=O), 3310 (NH ассоц.);
 *** - ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1645 (NC=O), 1753 (OC=O), 3315 (NH ассоц.);
 **** - ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1644 (NC=O), 1749 (OC=O), 3235 (NH ассоц.).

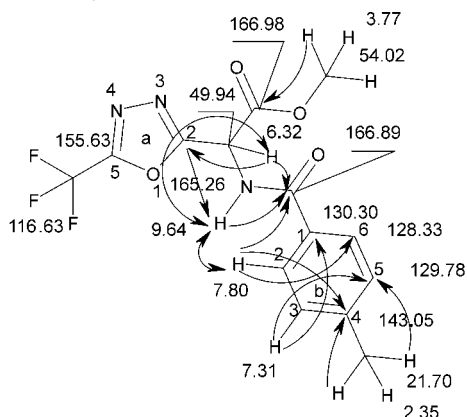


Рис. Основные корреляции, показанные стрелками, и отнесение сигналов (δ_H, δ_C, м.д.) в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C для соединения (7е).

Алкиловые эстеры 2-арил-5-(2-трифтороацетил-гидразино)-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот (4д-ж). К раствору 0,005 Моль одного из соединений (3а-в) в 20 мл безводного ацетонитрила добавляли 0,0055 Моль ангидрида трифтороуксусной кислоты, смесь выдерживали 12 ч при 20-25°C, добавляли 50 мл воды, осадок отфильтровывали, а соединения (4д-ж) очищали кристаллизацией из этанола.

Алкиловые эстеры 5-алкил(арил)-1,3,4-оксидиазол-2-ил(ациламино)уксусных кислот (7а-т). Раствор 0,005 Моль одного из соединений (4а-т) в 20 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 8 ч, оставляли на 12 ч при 20-25°C, растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали, высушивали, соединения (7а-т) очищали перекристаллизацией.

Таблица 3

Перечень корреляций в спектрах COSY, NOESY, HMQC и HMBC, найденных для соединения (7е)*

¹ H, δ	¹ H, δ		¹³ C, δ	
	COSY	NOESY	HMQC	HMBC
2.35 (CH ₃)	-	7.31	21.70(CH ₃)	143.05(C ^{4b}), 129.78(C ^{3b,5b})
7.31 (C ^{3b,5b} H)	7.80	2.35, 7.80	129.78(C ^{3b,5b})	129.78(C ^{3b,5b}), 130.30(C ^{1b}), 21.70(CH ₃)
7.80 (C ^{2b,6b} H)	7.31	7.31, 9.64	128.33(C ^{2b,6b})	128.33(C ^{2b,6b}), 166.89(CONH), 143.05(C ^{4b})
9.64 (CONH)	6.32	7.80, 6.32	-	165.26(C ^{2a}), 166.89(CONH)
6.32 (CH)	9.64	9.64	49.94(CH)	166.98(COOCH ₃), 165.26(C ^{2a}), 166.89(CONH)
3.77 (CH ₃ O)	-	-	54.02(CH ₃ O)	166.98(COOCH ₃)

* Отнесение сигналов в структуре (7е) см. на рис.

Работа выполнена благодаря финансовой поддержке Украинского научно-технологического центра (проект Р-199b).

Выводы

1. При взаимодействии азлактонов 2-ациламино-3,3-дихлороакриловых кислот с хлорангидридами и ангидридами моно-, ди- и трифторозаме-

щенных карбоновых кислот протекает рециклизация, в результате которой образуются неизвестные ранее фторосодержащие производные (1,3,4-оксадиазол-2-ил)глицина.

2. Сравнение структур известных биорегуляторов с указанными выше соединениями позволяет прогнозировать их высокую и разнообразную биологическую активность.

Литература

1. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №11. — С. 2315-2319.
2. Драч Б.С., Мартынюк А.П., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1976. — Т. 12, №10. — С. 2238-2244.
3. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Мартынюк А.П. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №3. — С. 508-513.
4. Виноградова Т.К., Кисиленко А.А., Драч Б.С. // *ЖОрХ*. — 1982. — Т. 18, №9. — С. 1864-1869.
5. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ*. — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1818-1827.
6. Броварец В.С., Зюзь К.В., Романенко Е.А., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1995. — Т. 65, №12. — С. 1972-1978.
7. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 75, №3. — С. 461-467.
8. Golovchenko A.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Synthesis*. — 2003. — №18. — P. 2851-2857.
9. Sviripa V.M., Gakh A.A., Brovarets V.S. et al. // *Synthesis*. — 2006. — №20. — P. 3462-3466.
10. Свиріпа В.М. Нові перетворення 2-арил-4-дихлорометилен-5(4H)-оксазолонів та їх аналогів: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — К., 2007. — 20 с.
11. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, №2. — С. 310-315.
12. Golovchenko A.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2004. — Vol. 15, №6. — P. 454-458.
13. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms, 7-th revised and enlarged edition.* — Berlin: Acad. Verl., 1994. — Vol. 1. — P. 213, P. 283, P. 284, P. 595.
14. Метелиця Л.О., Чарочкіна Л.Л., Могилевич С.Є. та ін. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т. 4, №3. — С. 73-77.

Надійшла до редакції 06.11.2008 р.