

СИНТЕЗ 5(4Н)-ОКСАЗОЛОНОВ И 3-АЦИЛАМИНОКУММАРИНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИЭТИЛПИРОКАРБОНАТА

В. О. ТОПУЗЯН и Г. Ю. ХАЧВАНКЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Милджояна
НАН Республики Армения, Ереван

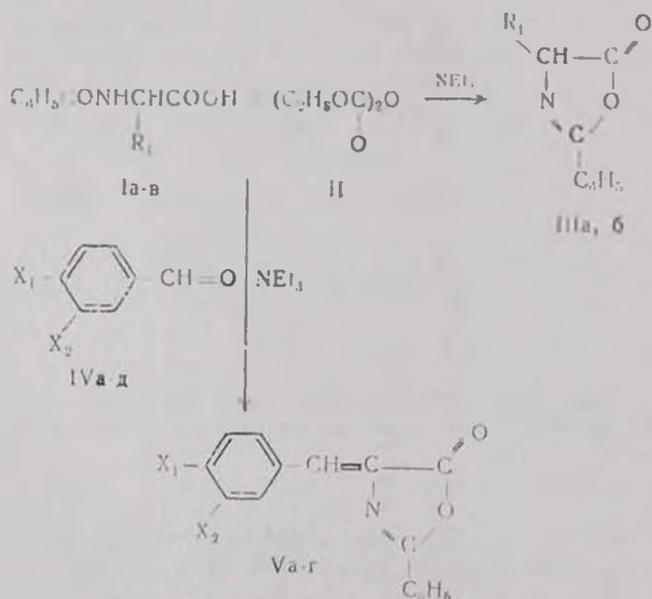
Поступило 5 IX 1994

5-Оксо-4,5-дигидро-1,3-оксазолы (5(4Н)-оксазолон) представляют большой интерес как в качестве исходных соединений для органического синтеза [1], так и в качестве биологически активных соединений [2—5].

Настоящая работа посвящена исследованию возможности применения диэтилпирокарбоната II для синтеза как насыщенных III, так и ненасыщенных V 5(4Н)-оксазолон.

Циклизация N-ацил- α -аминокислот (I) реагентом II осуществлена в присутствии триэтиламина, в среде бензола при комнатной температуре. Полученные насыщенные оксазолон III выделены с хорошими выходами.

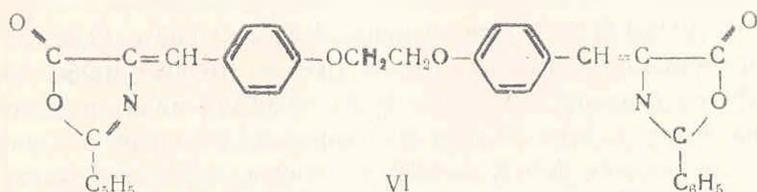
Для синтеза ненасыщенных оксазолон V циклизацию глипуровой кислоты Iв проводили в присутствии альдегида IV, кипячением реакционной смеси на водяной бане. При этом применялось два эквивалента триэтиламина. Замена триэтиламина на пиридин приводит к значительному уменьшению выхода целевого оксазолон. В случае п-оксибензальдегида (Vд) из реакционной среды был выделен 2-фенил-4-(п-этоксенкарбонил)оксипензаль)-5-оксазолон (Vг) с 20% выходом.



Ia, IIIa, R₁=CH(CH₃)₂; Iб, IIIб, R₁=CH₂C₆H₅; Iв, R₁=H; IVa, Va, X₁=H₂=H;
 IVa, IVб, X₁=H, X₂=NO₂; IVв, Vв, X₁ и X₂=OCH₂O;
 IVг, Vг, X₁=OCOOC₂H₅, X₂=H; IVд, X₁=OH, X₂=H.

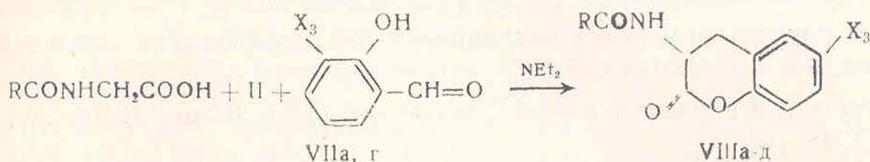
В случае применения двух эквивалентов реагента II выход оксазолон VI увеличивается до 38%, тогда как при введении в реакцию *n*-этоксикарбонилоксибензальдегида (IVг) оксазолон VI получен с 52% выходом.

Взаимодействием двух эквивалентов гипхуровой кислоты и реагента II с α,β-бис(4-формилфенокси)этана (IV x₁=4—O=CHC₆H₄OCH₂CH₂O, x₂=H) в присутствии триэтиламина был синтезирован 4,4-бис-оксазолон VI.



В ПМР спектрах ненасыщенных оксазолонов Va-г синглетный сигнал 4—C=CH протона обнаруживается при 7,10—7,42 м. д., что, по данным [6], свидетельствует об *z*-конфигурации этих соединений.

В случае взаимодействия эквимольных количеств *N*-ацилглицина, реагента II и салицилового альдегида (VIIa) в присутствии 2,5 эквивалента триэтиламина продуктом реакции является 3-ацламинокумарин VIIa, б.



VIIa, VIIIa, R=C₆H₅, X₃=H; VIIIб, R=C₆H₅, X₃=H; VIIIв, R=C₆H₅, X₃=H;
 VIIг, VIIIг, R=C₆H₅, X₃=Br; VIIIд, R=C₆H₅CH₂, X₃=Br.

Аналогичным образом из 5-бромсалицилового альдегида (VIIг), были получены 3-ацламино-6-бромкумарины VIII г, д.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20», ПМР спектры (в δ шкале) — на „Varian-60“. Бензойл- и фенацетиламиноокислоты синтезированы методом Шоттена—Баумана [7]. Диэтилпирокарбонат фирмы „Fluka Chem AG“. α,β-Бис(4-формилфенокси)этан синтезирован по методу [8]. *n*-Этоксикарбонилоксибензальдегид получен взаимодействием реагента II и *n*-оксибензальдегида в присутствии триэтиламина. Выход 84,3%, т. пл. 118—120° (из эфир/гексана). ПМР спектр (CDCl₃), δ, м. д.: 1,36 Т (3H, CH₃); 4,34 к (2H, CH₂O); 7,10—8,10 (4H, C₆H₄); 9,83 с (1H, CH=O). Найдено, %: С 61,57; Н 5,26. C₁₀H₁₀O₄. Вычислено, %: С 61,85; Н 5,19.

2-Фенил-4-(изо-пропил)-5-оксазолон (IIIa). К суспензии 1,0 г (0,0045 моля) *N*-бензил-DL-валина и 0,63 мл (0,0045 моля) триэтиламина в 20 мл бензола добавляют 0,73 г (0,0045 моля) реагента II. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч, оставляют на ночь, промывают водой (2×10 мл) и сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют под пониженным давлением и остаток протирают гексаном до кристаллизации. Переосаждение проводят добавлением на хлороформный раствор оксазолона гексана. Выход 0,58 г (63,5%), т. пл. 47—49° [9].

Аналогично был получен *2-фенил-4-бензил-5-оксазолон (IIIb)*. Выход 68,7%. Т. пл. 68—70° [10].

*2-Фенил-4-(*n*-этоксикарбонилоксибензаль)-5-оксазолон (Vc)*. К смеси 0,76 г (0,00425 моля) глупуровой кислоты, 0,82 г (0,00425 моля) *n*-этоксикарбонилоксибензальдегида и 1,18 мл (0,0085 моля) триэтиламина в 20 мл бензола добавляют 0,68 г (0,00425 моля) реагента II и кипятят на водяной бане 30 мин. Растворитель отгоняют на роторном испарителе, к остатку добавляют 10 мл спирта, отфильтровывают и сушат на воздухе. Перекристаллизовывают из абс. этанола. Выход 0,6 г (42,1%), т. пл. 176—177°. Найдено, %: С 67,59; Н 4,31; N 4,28. $C_{19}H_{15}NO_5$. Вычислено, %: С 67,65; Н 4,48; N 4,15. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1655 (C=C); 1750, 1770, 1790 (C=O эфиры). ПМР спектр ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1,36 т (3H, CH_3); 4,26 к (2H, CH_2O); 7,1—8,18 м (10H из них 9H—ароматические протоны и 1 H $CH=C$).

Аналогично были получены:

2-Фенил-4-бензаль-5-оксазолон (Va). Выход 65,4%; т. пл. 165—166°. [6]. В случае применения пиридина вместо триэтиламина выход вещества Va составляет 22,9%.

*2-Фенил-4-(*m*-нитробензаль)-5-оксазолон (Vb)*. Выход 48,6%; т. пл. 172—174° [6].

2-Фенил-4-(3,4-диоксиметиленбензаль)-5-оксазолон (Vn). Выход 61,0%; т. пл. 196—197° [11].

Бис-4,4 [(α,β -этилендиокси)бензильден]-ди[2-фенил-5-оксазолон] (VI). Смесь 2,0 г (0,0116 моля) глупуровой кислоты, 3 мл (0,0167 моля) триэтиламина, 1,87 г (0,0116 моля) реагента II и 1,51 г (0,00558 моля) α,β -бис(4-формилфенокси)этана в 60 мл бензола кипятят на водяной бане 0,5 ч. Образовавшийся при этом желтый осадок отфильтровывают, промывают 20 мл этанола и сушат на воздухе. Выход 2,0 г (64,4%), т. пл. 161—163° (из этанола). Найдено, %: С 73,12; Н 4,48; N 5,29. $C_{24}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: С 73,37; Н 4,34; N 5,03. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (C=C); 1775, 1790 (C=O эфиры).

3-Фенацетиламинокумарин (VIIa). Смесь 0,82 г (0,00425 моля) *N*-фенацетилглицина, 1,48 г (0,0106 моля) триэтиламина и 0,68 г (0,00425 моля) реагента II в 20 мл бензола перемешивают при комнатной температуре до полной гомогенизации (15 мин). Добавляют 0,52 г (0,00425 моля) салицилового альдегида и кипятят на водяной бане 2 ч.

Растворитель удаляют, к остатку добавляют 10 мл 50% спирта и отфильтровывают. Перекристаллизацию проводят из смеси хлороформ-гексан 1:1. Выход 0,49 г (42,2%), т. пл. 162—164°. Найдено, %: С 72,86 Н 4,77; N 5,26, $C_{17}H_{13}NO_3$. Вычислено, %: С 73,10; Н 4,69; N 5,01. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (C=C); 1660 (C=O амидн.); 1700 (C=O цикл.); 3330 (NH), ПМР спектр ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3,70 с (2H, CH_2); 7,23 с (1H, $CH=C$); 7,28 с (9H, ароматические протоны); 8,50 с (1H NH).

Аналогично были получены:

3-Ацетиламинокумарин (VIIIa), Выход 10,8%; т. пл. 205—207° [12].

3-Бензоиламинокумарин (VIIIб). Выход 54,5%; т. пл. 171—173° [12].

3-Бензоиламино-6-бромкумарин (VIIIг). Выход 41,2%; т. пл. 186—188°. Найдено, %: N 4,40, $C_{16}H_{10}BrNO_3$. Вычислено, %: N 4,07, ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1625 (C=C); 1655 (C=O амидн.); 1705 (C=O цикл.); 3335 (NH). ПМР спектр ($CDCl_3$), δ , м. д.: 7,13—8,00 м (1H, $CH=C$ и 8H ароматические протоны); 8,78 с (1H, NH).

3-Фенацетиламино-6-бромкумарин (VIIIд). Выход, 51,8%; т. пл. 219—220°. Найдено, %: N 4,09, $C_{17}H_{12}BrNO_3$. Вычислено, %: N 3,91. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630 (C=C); 1680 (C=O амидн.); 1715 (C=O цикл.); 3370 (NH). ПМР спектр ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3,96 с (1H, CH_2); 6,95—7,93 (1H, $CH=C$ и 8H ароматические протоны); 10,1 с (1H, NH).

ЛИТЕРАТУРА

1. Mukerjee A. K., Kumar P. — *Heterocycles*, 1981, v. 16, № 11, p. 1995.
2. Пат. 125097г (1971), Великобритания/Jowal G., Mauri F., Riva G. — С. А., 1972, v. 76, 3836.
3. Пат. 81816 (1959), Великобритания/Shell Reserch Btd. — С. А., 1960, v. 51, 9193.
4. Пат. 2659543 (1978), ФРГ/Voltze K. H., Etschelderg E., Opitz W., Raddatz S., Vollbrecht D. — С. А. 1978, v. 89, 179979.
5. Otaza E., Pustovarov V. — *Sobre-Dejiv. Cana. Azucar*, 1976, v. 10, p. 20.
6. Kumar P., Mishra H. D., Mukerjee A. K. — *Synthesis*, 1980, № 10, p. 836.
7. Гринштейн Дж., Виниц М. — *Химия аминокислот и пептидов*. М., Мир, 1965, с. 724.
8. Neisch W. P. — *Rec. trav. chim.*, 1917, v. 66, p. 433.
9. Chemiakine M. M., Tchaman E. S., Denisova L. I., Ravdel G. A., Rodiorov W. J. — *Bull. Soc. Chim. France*, 1959, № 3, p. 380.
10. Barnes D. K., Campaigne E., Shriner R. L. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, v. 70, № 5, p. 1769.
11. Galat A. — *J. Am. Chem. Soc.* 1950, v. 72, № 10, p. 4436.
12. Tripathy P. K., Mukerjee A. K. — *Indian J. Chem., Sect. B*, 1987, v. 26B, № 1, p. 61.