

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի րիմիալիան հանդես 53, №1-2, 2000 Химический журнал Армении

УДК 547.787

СИНТЕЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ АЗЛАКТОНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ
3-АЛКОКСИКАРБОНИЛБЕНЗОТРИАЗОЛ-1-ОКСИДОВ

В. О. ТОПУЗЯН и Г. Ю. ХАЧВАНКЯН

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

Поступило 2 IX 1998

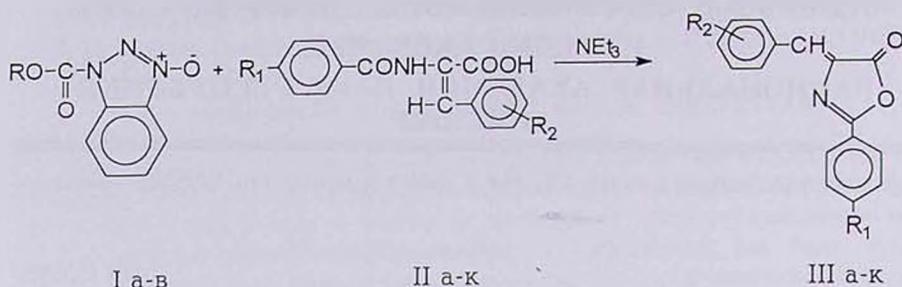
Взаимодействием N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот и 3-алкоксикарбонилбензотриазол-1-оксидов (этил, изобутил, бензил, трет-бутил) в присутствии триэтиламина синтезированы ненасыщенные азлактоны. Исследованы различные условия синтеза 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолон взаимодействием гиппуровой кислоты, бензальдегида и 3-этоксикарбонилбензотриазол-1-оксида в присутствии третичных аминов.

Табл. 2, библи. ссылок 14.

2,4-Дизамещенные 4,5-дигидро-5-оксо-1,3-оксазолы (азлактоны) представляют значительный интерес [1]. Некоторые ненасыщенные азлактоны интересны в качестве физиологически активных веществ [2-5].

Настоящая работа посвящена исследованию возможности применения 3-алкоксикарбонилбензотриазол-1-оксидов I для синтеза ненасыщенных азлактонов. С этой целью применялись 3-этоксикарбонилбензотриазол (Ia), 3-изо-бутоксикарбонилбензотриазол (Iб), 3-бензилоксикарбонилбензотриазол (Iв) и 3-трет-бутилоксикарбонилбензотриазол-1-оксиды (Iг).

Установлено, что реакция N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот II с реагентами Ia-в в присутствии триэтиламина приводит к ненасыщенным азлактонам III. При взаимодействии реагента Ia с кислотами II при комнатной температуре, в среде ацетонитрила (способ А) процесс образования азлактонов III завершается в течение 24 ч, в то время как при кипячении реакционной смеси (способ Б) — в течение 2 ч. Во всех случаях выходы азлактонов III высокие (табл.1).



Ia R = C₂H₅; Ib R = i-C₄H₉; Iv R = C₆H₅CH₂; IIa, IIIa R₁ = R₂ = H;
 IIб, IIIб R₁ = H R₂ = CH₃O-4; IIв, IIIв R₁ = H, R₂ = i-C₃H₇O-4;
 IIг, IIIг, R₁ = C₄H₉O, R₂ = H; IIд, IIIд R₁ = C₄H₉O, R₂ = i-C₃H₇O-4;
 IIе, IIIе R₁ = H, R₂ = NO₂-4; IIж, IIIж R₁ = H, R₂ = Cl-4;
 IIз, IIIз R₁ = H, R₂ = Br-4; IIк, IIIк R₁ = H, R₂ = F-2.

По данным табл.1, использование реагентов Ia,б приводит к лучшим результатам, чем Iv.

Таблица 1

Данные выходов, т.пл. и ИК спектров 2,4-дизамещенных оксазолонов
 IIIа-к, синтезированных взаимодействием N-замещенных
 α,β-дегидроаминокислот II с реагентами Ia-в

№	Выход, %		Т. пл., °С	Т. пл., °С в литературе	R ₁ (A)	Данные ИК спектра, см ⁻¹		
	Метод					ν _{C=O}	ν _{C=N}	ν _{C=C}
	А	Б						
IIIа	81,7	87,8	165-166	165 [6]	0,66	1786	1760	1640
IIIа*	85,8	—	166-167	— " —	0,66	1785	1760	1640
IIIа**	48,5	—	165-166	— " —	0,66	1785	1760	1645
IIIб	84,2	81,0	152-154	159-161 [8]	0,71	1780	1767	1647
IIIв	89,5	—	150-153	—	0,64	1773	1760	1640
IIIг	—	87,7	108-110	—	0,78	1760	1733	1620
IIIд	—	98,2	138-140	—	0,65	1773	1760	1633
IIIе	93,6	89,4	239-240	240-242 [9]	0,79	1793	1760	1653
IIIж	93,6	—	190-191	194 [10]	0,80	1780	1753	1637
IIIз	94,7	—	175-176	172 [11]	0,74	1780	1760	1652
IIIк	85,1	—	162-164	—	0,75	1787	1770	1646

* Синтез осуществлен с помощью реагента Ib.

** Синтез осуществлен с помощью реагента Iv.

Таблица 2

Условия синтеза, выходы и значения т. пл.
 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолон (IIIa) при взаимодействии
 3-этоксикарбонилбензотриазол-1-оксида (Ia), гиппуровой кислоты
 (IV) и бензальдегида (Va) в присутствии триэтиламина (NEt₃)

№ опыта	Соотношение реагентов				Способ синтеза	Последовательность смешивания реагентов и условия их взаимодействия	Выход, %	Т. пл., °С
	Ia	IV	Va	NEt ₃				
1*	1	1	1	1	В	Ia + IV + NEt ₃ (1 ч т. комн.) + Va 10 мин вод. баня	9,43	166-167
2	1	1	1	1,5	В	— " —	15,28	165-167
3	1	1	1	1,5	В	Ia + IV + NEt ₃ (1 ч т. комн.) + Va 0,5 ч вод. баня	19,81	165-166
4	1	1	1	1,5	Г	Ia + IV + NEt ₃ + Va 0,5 ч вод. баня	23,58	165-166
5**	1	1	1	2	Г	— " —	32,07	164-166
6	1	1	1,5	2	Г	— " —	26,41	165-166
7	1	1	1	2	Г	Ia + IV + NEt ₃ + Va (0,5 ч вод. баня)	30,40	164-166
8	1	1	1	1,5	Г	Ia + IV + NEt ₃ + Va (0,5 ч вод. баня)	35,59	164-166

* в случае использования реагента Ib выход азлактона IIIa составляет 14,15%; т. пл. 165-166°C.

** в случае использования реагента Ib выход азлактона IIIa составляет 34,3%; т.пл. 164-166°C, а при Ig - 45,4%; т. пл. 164-166.

Экспериментальная часть

Химическую чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках "Силуфол UV-254" в системах эфир-бензол, 1:1 (А); обнаружение проводили УФ спектром и парами йода. ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20", спектры ПМР — на приборе "Varian T-60", УФ спектры — на спектрофотометре "Specord UV-VIS". Синтез соединений Ia,б описан в работе [12], Ib,г — в [13].

2-Фенил-4-бензаль-5-оксазолон (IIIa). Из *N*-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (IIa): А) К раствору 1,0 г (3,74 ммоль) кислоты IIa [6] и 0,52 мл (3,74 ммоль) триэтиламина в 10 мл ацетонитрила добавляют 0,77 г (3,74 ммоль) 3-этоксикарбонилбензотриазол-1-оксида (Ia) и реакционную смесь оставляют при комнатной температуре. Через 1 ч наблюдается образование желтого кристаллического осадка, количество которого со временем увеличивается. Через 24 ч растворитель отгоняют, к остатку добавляют абс. этанол (10 мл), кристаллическое вещество

отфильтровывают, промывают этанолом (20 мл) и сушат на воздухе. Выход 0,76 г (81,65%).

Аналогичные опыты, проведенные с применением реагентов Ю.в. приводят к образованию азлактона IIIа с 85,86 и 48,60% выходами, соответственно.

Б) К раствору 1,0 г (3,74 ммоль) кислоты IIа и 0,52 мл (3,74 ммоль) триэтиламина в 10 мл ацетонитрила добавляют 0,77 г (3,74 ммоль) реагента Ia и реакционную смесь кипятят на водяной бане 2 ч. После охлаждения реакционной смеси наблюдается образование желтого кристаллического осадка. Обработку проводят аналогично способу А. Выход 0,88 г (94,50%).

Азлактоны IIIб,в,е-к получены по способу А, IIIб,г-е — аналогично способу Б. Выходы, т.пл. и данные ИК спектров соединений IIIа-к приведены в табл. 1.

Из гиппуровой кислоты (IV): В) К суспензии 0,76 г (4,25 ммоль) кислоты IV в 20 мл абс. бензола добавляют 0,59 мл (4,25 ммоль) триэтиламина, 0,88 г (4,25 ммоль) реагента Ia и смесь перемешивают при комнатной температуре до полной гомогенизации (45-60 мин). После этого добавляют 0,43 мл (4,25 ммоль) свежеперегнанного бензальдегида и смесь кипятят на водяной бане 10 мин. Растворитель удаляют, к остатку добавляют 10 мл абс. этанола, выпавший осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Выход желтого кристаллического вещества 0,1 г (9,43%).

Данные аналогичных опытов, проведенных с изменением условий, приведены в таблице 2 (оп. 2,3).

Г) Смесь по 4,25 ммоль реагента Ia, кислоты IV, альдегида V и 6,37 ммоль триэтил-амина в 20 мл абс. бензола кипятят на водяной бане 0.5 ч. Обработку опыта проводят аналогично способу В. Выход соединения IIIа — 23,58%. Данные аналогичных опытов, проведенных с изменением условий, приведены в табл. 2 (оп. 5-8).

Использование 3-третбутилоксикарбонилбензотриазол-1-оксида (Iг), в условиях опыта 5, приводит к 45,34% выходу целевого продукта IIIа.

Азлактон IIIа, полученный всеми описанными методами, имеет R_f 0,8 (А). ИК спектр ν , cm^{-1} : 1790, 1770, 1650 (C=O, C=C). ПМР спектр (CDCl₃), δ , м.д.: 7,25 с (1H CH); 7,40-8,10 м (10 аром. протоны). УФ спектр (в этаноле), λ , нм (lg ϵ): 262 (6,12); 366 (6,52).

2-п-Метоксифенил-4-бензаль-5-оксазолон (IIIе). Смесь 0,89 г (4,25 ммоль) N-п-метоксибензоилглицина, 1,18 мл (8,5 ммоль) триэтиламина, 0,88 г (4,25 ммоль) реагента Ia, и 0,43 мл (4,25 ммоль) альдегида V в 20 мл абс. бензола кипятят на водяной бане 0,5 ч. Обработку проводят аналогично способу В. Выход 0,25 г (21,39%). Т. пл. 219-220°C; по данным [14], т.пл. 217°C. R_f 0,81 (А). ИК спектр ν , cm^{-1} : 1790, 1765, 1645 (C=O, C=C). УФ спектр (в этаноле), λ , нм (lg ϵ): 280 (6,22); 375 (6,26).

ՉՀԱԳԵՑԱԾ ԱՋԼԱԿՏՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ 1-(ԱԼԿՈՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼՕՔՍԻ)
ԲԵՆԶՈՏՐԻԱԶՈՆԼԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՄԲ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ և Գ. ՅՈՒ. ԽԱՉՎԱՆԻԿՅԱՆ

Տրիէթիլամինի ներկայության մեջ, N-բենզոյլ- α,β -դեհիդրոֆենիլալանինի և 1-(ալկոքսիկարբոնիլօքսի)բենզոտրիազոլի փոխազդեցության մեջ սինթեզված է 2-ֆենիլ-4-բենզոլ-5-օքսազոլոնը: Հետազոտված են նույն ազլակտոնի ստացման տարբեր պայմանները, տրիէթիլամինի ներկայության մեջ հիպուրաթթվի, բենզալդեհիդի և 1-(էթիլօքսիկարբոնիլօքսի)-բենզոտրիազոլի փոխազդեցության մեջ:

SYNTHESIS OF UNSATURATED AZLACTONES BY THE
3-ALKOXYCARBONYLBENZOTRIAZOL-1-OXIDES

V. O. TOPUZYAN and G. Yu. KHACHVANKYAN

The paper is studies dehydration properties of 3-alkoxycarbonylbenzotriazole-1-oxides. The possibility of using of the ethoxy-, iso-butoxy-, benzyloxy- or tert-butylloxycarbonylbenzotriazole-1-oxides for the preparation of unsaturated 5(4H)-oxazolones was discussed. 2,4-Disubstituted 5(4H)-oxazolones has been synthesized by the two ways: 1) by interaction of the N-benzoyl- α,β -dehydroamino acids and 3-alkoxycarbonylbenzotriazol-1-oxides in the presence of triethylamine and 2) by reaction of the hippuric acid, benzaldehyde and 3-ethyloxy-carbonylbenzotriazol-1-oxide in the presence of triethylamine. Conditions for the last synthesize method of 2-phenyl-4-benzal-5-oxazolone have been investigated. On the basis of obtained results a conclusion was made that cyclization of α,β -dehydroamino acids gave comparatively best results.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Mukerjee A.K., Kumar P. // Heterocycles, 1981, v.16, №11, p.1995.
- [2] Jommi G., Mauri F., Riva G. // GB 1250973 (1971); C.A. v.76, 3836 (1972).
- [3] Shell Research Ltd. // GB 818186 (1959); C.A. v.54, 9193 (1960).
- [4] Otazo E., Cordova L., Pustovarov V. // Sobre-Deriv.Cana. Azucar, 1976, v.10, p.20; C.A. v.87, 68208 (1977).
- [5] Boltze K.H., Etschenberg E., Opitz W., Raddatz S., Vollandrecht D. // Ger. Offen, 265943 (1976); C.A. v.89, 179979 (1978).
- [6] Rao Y.S. // J. Org. Chem., 1976, v.41, p.722.
- [7] Rao Y.S., Filler R. // Synthesis, 1975, p.749.
- [8] Красовицкий Б.М., Лысова И.В., Афанасиади Л.Ш. // ХГС, №7, с.909.
- [9] Pedrazzole A. // Helv.Chim.Acta, 1957, v.40, p.80.
- [10] Behringer H., Taul H. // Chem.Ber., 1957, Bd.90, s.1398.
- [11] Pflieger R., Straudtmann M.V. // Chem.Ber., 1957, Bd.90, s.1455.
- [12] Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю., Карапетян А.А., Терзян С.С., Куртикян Т.С. // ЖОрХ, 1997, т.33, вып.10, с.1537.
- [13] Singh J., Fox R., Wong M., Kissic T.R., Moniot J.L., Gougoutas J.Z., Malley M.F., Kosy O. // J. Org. Chem., 1988, v.53, №1, p.205.
- [14] Brid C.W., Twibell J.D. // J.Chem. Soc. (C), 1971, №19, p.3155.