

Л. Д. Паценкер, А. И. Локшин, Т. Г. Друшляк,
В. Н. Баумер

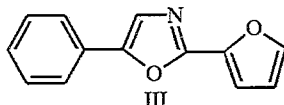
АЦИЛИРОВАНИЕ 5-ФЕНИЛ-2-(ФУР-2-ИЛ)ОКСАЗОЛА

Обсуждается способность 5-фенил-2-(фур-2-ил)оксазола к ацетилованию и формилированию. С применением рентгеноструктурного анализа установлено, что электрофильное замещение протекает в положении 5 фуранового кольца. Направленность реакций анализируется с позиций энергетической предпочтительности переходных состояний.

Производные 2,5-дизамещенных оксазола с ароматическими и гетероароматическими радикалами представляют большой интерес как органические люминофоры и биологически активные вещества [1]. Одним из возможных путей получения соединений с новыми свойствами является модификация их строения путем введения и преобразования функциональных групп. Весьма перспективными для этого представляются реакции ацетилования и формилирования.

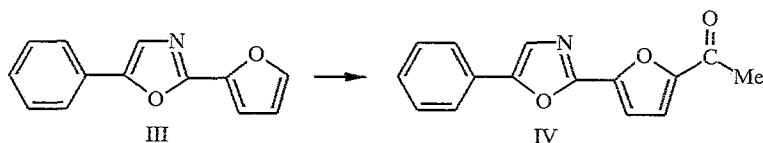
Как известно, 2,5-дифенилоксазол (I) в реакцию Вильсмейера—Хаака не вступает, а ацилирование хлористым ацетилом по Фриделю—Крафтсу протекает в *para*-положении 5-фенильного радикала, но только в жестких условиях: с шестикратным избытком $AlCl_3$ при 7-часовом кипячении в сероуглероде [2] или в расплаве с трехкратным избытком $AlCl_3$ при 110...120 °С (3 ч), выход 30% [3]. Такая низкая реакционная способность соединения I связана с электроноакцепторным влиянием оксазольного цикла, дезактивирующее действие которого значительно усиливается при комплексообразовании атома азота оксазольного цикла с катализатором. 5-Фенил-2-(тиен-2-ил)оксазол (II), в отличие от 2,5-дифенилоксазола, удается проформилировать с хорошим выходом (60%) в жестких условиях (II— $POCl_3$ —ДМФА, 1 : 6 : 12, 100...105 °С, 50 ч) [4]. Ацетилование соединения II также протекает в расплаве (II— $AcCl$ — $AlCl_3$, 1 : 1,1 : 3, 100...110 °С, 20 мин) с выходом 74% [4]. Электрофильный реагент направляется в положение 5 тиофенового ядра.

В продолжение этих исследований мы изучали способность к ацетилованию и формилированию 5-фенил-2-(фур-2-ил)оксазола (III).



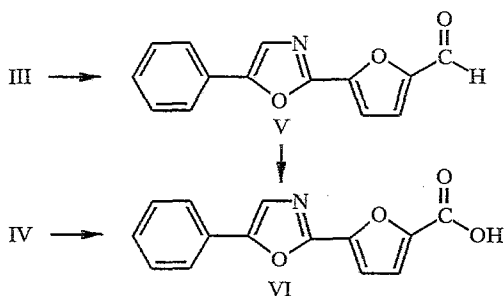
Известно, что фуран легче вступает в реакции электрофильного замещения, чем тиофен [4]. Поэтому и в случае его фенилоксазольного производного III ожидалась более высокая реакционная способность по сравнению с тиофеносодержащим аналогом II. Однако ацилирование хлористым ацетилом в трихлорэтилене, гексане или нитробензоле с $AlCl_3$ или $SnCl_4$ в качестве катализатора приводит к образованию лишь незначительных количеств ацетильного производного. В случае трихлорэтилена и гексана температуру варьировали вплоть до кипения растворителей, а для нитробензола — до 120 °С (сильное осмоление). При проведении реакции в условиях, аналогичных ацетилованию соединений I и II (III— $AcCl$ — $AlCl_3$, 1 : 1,4 : 3, расплав, 100...110 °С, 15 мин), выход целевого соединения IV составил 16%. При этом в реакционной смеси

соотношение ацелированного IV и исходного III соединений составляет 0,55 : 1. Увеличение продолжительности реакции до 30 мин и температуры до 125 °С повышает соотношение IV—III до 7 : 1. Дальнейшее нагревание приводит к значительному осмолению.

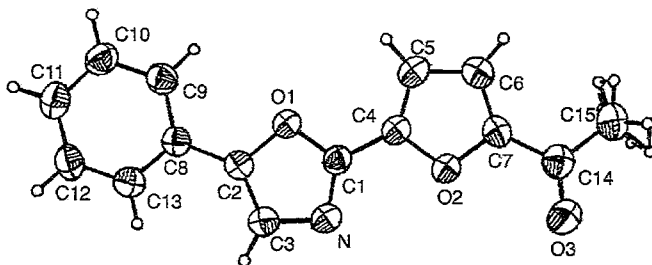


Следовательно, соединение III в примененных условиях реакции Фриделя—Крафтса оказалось менее реакционноспособным, чем II. Причиной этого, по-видимому, является лучшая проводимость электронных эффектов фурановым циклом по сравнению с тиофеновым [5, с. 120], в результате чего электроноакцепторное влияние фенилоксазольного остатка, значительно усиленное комплексобразованием с катализатором, оказывает в фурановом производном большее дезактивирующее действие. Если следовать такому предположению, то реакцию надо проводить в условиях, максимально снижающих вероятность комплексобразования. Действительно, при кипячении соединения III в уксусном ангидриде с каталитическим количеством перхлората магния в течение 3,5 ч ацетильное производное IV образуется с выходом 60%. При этом с выходом 21% выделено исходное соединение, однако увеличение продолжительности реакции приводит лишь к сильному осмолению реакционной смеси. Интересно отметить, что тиофенсодержащий аналог II в указанных условиях не реагирует. Замещение, независимо от метода ацелирования, протекает в положении 5 фуранового кольца, что подтверждено рентгеноструктурным анализом соединения IV (рис., табл. 1).

Формилирование соединения III проходит значительно быстрее, чем II (за 3 ч вместо 50) и с лучшим выходом (88% против 60%). Реакция имеет такую же направленность, что и в случае ацелирования, поскольку из формильного производного V и кетона IV получена одна и та же карбоновая кислота VI.



Таким образом, в условиях, снижающих вероятность комплексобразования по атому азота оксазольного цикла, фурансодержащее производное III более реакционноспособно, чем тиофеновый аналог. Более высокую реакционную способность (и более высокую позиционную селективность) фуранового цикла по сравнению с тиофеновым связывают [5, с. 201] с возможностью протекания реакции по механизму 2,5-присоединения. Однако влияние условий ацилирования соединений II и III на их относительную реакционную способность свидетельствует, что в данном случае такая схема вряд ли реализуется, а, скорее всего, имеет место классический S_E2Ar механизм, проходящий через стадию образования σ -комплекса [5, с. 164].



Строение и нумерация атомов молекулы III

Таблица 1

Координаты атомов ($\times 10^4$) и тепловые поправки (эквивалентные для неводородных и изотропные для водородных атомов) в молекуле III

Атом	x	y	z	$U, \text{\AA}^2 \times 10^3$
O(1)	4597(1)	2195(2)	6431(1)	44(1)
O(2)	4552(1)	2059(2)	8823(1)	46(1)
O(3)	4215(2)	1841(2)	10566(1)	68(1)
N	3273(2)	850(2)	7142(1)	50(1)
C(1)	4249(2)	1783(3)	7228(1)	42(1)
C(2)	3742(2)	1413(3)	5781(1)	39(1)
C(3)	2951(2)	619(3)	6218(1)	48(1)
C(4)	4991(2)	2353(3)	8051(1)	45(1)
C(5)	6083(2)	3095(3)	8242(2)	60(1)
C(6)	6364(2)	3231(3)	9188(2)	57(1)
C(7)	5417(2)	2604(3)	9526(1)	46(1)
C(8)	3846(2)	1585(3)	4837(1)	39(1)
C(9)	4730(2)	2620(3)	4550(2)	47(1)
C(10)	4776(2)	2770(3)	3638(2)	54(1)
C(11)	3960(2)	1898(3)	3002(2)	55(1)
C(12)	3093(2)	848(3)	3279(2)	55(1)
C(13)	3034(2)	694(3)	4185(2)	49(1)
C(14)	5170(2)	2405(3)	10434(1)	52(1)
C(15)	6134(3)	2891(5)	11195(2)	69(1)
H(3)	2232(17)	-46(28)	5983(13)	54(6)
H(5)	6532(20)	3411(29)	7794(14)	63(6)
H(6)	7072(19)	3713(28)	9525(14)	60(6)
H(9)	5318(18)	3194(27)	4976(14)	56(6)
H(10)	5397(20)	3512(30)	3449(14)	65(7)
H(11)	3979(18)	2017(27)	2373(16)	61(6)
H(12)	2520(20)	233(31)	2836(15)	72(7)
H(13)	2444(18)	-23(31)	4358(13)	62(7)
H(15A)	5755(45)	2726(94)	11757(36)	72(15)
H(15B)	6530(46)	4149(69)	11073(29)	57(14)
H(15C)	6762(51)	1998(80)	11189(37)	70(17)
H(15D)	6838(47)	3176(96)	10986(31)	58(15)
H(15E)	6253(49)	1783(71)	11636(38)	69(15)
H(15F)	5848(46)	3954(78)	11563(36)	74(16)

Расчитанные теплоты образования ($\Delta H_{обр}$) молекул I и III, протонированных по различным положениям 2-фенильного (2-Ph) или 2-(фур-2-ильного) (2-Fu), 5-фенильного (5-Ph) и оксазольного (Ox) циклов

Соединение	$\Delta H_{обр}$, ккал/моль (с. %)				
	2-Ph (2-Fu)				(1-)
	n- (5-)	m- (4-)	o- (3-)		
I	-3145,54	-3137,64	-3143,89		—
III	-2801,22	-2786,40	-2799,06		-2771,97

Соединение	5-Ph			Ox	
	n-	m-	o-	4-	N
I	-3151,33	-3136,38	-3149,90	-3152,78	-3170,83
III	-2795,51	-2781,02	-2794,05	-2795,76	-2815,34

Представлялось интересным проанализировать наблюдаемую направленность реакций электрофильного замещения, так как вопрос о причинах позиционной селективности в фурановом цикле окончательно не решен [5, с. 203]. Различные квантово-химические методы расчета указывают на то, что электронная плотность в α -положениях гетероцикла ниже, чем в β -положениях [5, с. 62; 6]. Это же подтверждают экспериментальные данные ЯМР ^{13}C [5, с. 61—62]. Тем не менее электрофильное замещение в фурановом ядре с очень высокой селективностью проходит именно в α -положении, что, по-видимому, можно объяснить большей термодинамической стабильностью промежуточного σ -комплекса, образованного по α -положению (благодаря его большей резонансной стабилизации), по сравнению с β -изомером [7, с. 109—110; 8]. Проведенные нами энергетические расчеты по методу MNDO показали, что теплоты образования модельных протонированных по положениям 1, 2 и 3 форм фурана составляют соответственно 193,45, 169,84 и 175,34 ккал/моль. Такой разницы в энергиях достаточно, чтобы практически образовывался исключительно только α -изомер. Электроноакцепторный заместитель (каковым в случае соединения III является фенилоксазольный остаток или его комплекс с катализатором) в положении 2 фуранового цикла обычно не влияет на ориентацию замещения, которое направляется в свободное положение 5 [7, с. 118]. Исключения составляют лишь некоторые особые случаи, например, 2-карбонилсодержащие производные фурана, которые в условиях комплексообразования с катализатором (AlCl_3) могут наряду с 5-замещенным давать 4-изомер [8]. Поэтому для соединения III предпочтительность замещения в положении 5 фуранового кольца (по сравнению с положениями 3 и 4) кажется вполне обоснованной.

Однако ацилирование могло бы направляться и не в фурановый цикл. Так, например, при формилировании, бромировании и нитровании 2-(фур-2-ил)оксазола в условиях, исключающих протонирование или комплексообразование, наряду с замещением в положении 5 фуранового кольца наблюдается атака и в свободное положение 5 оксазольного цикла [9]. Кроме того, в 2,5-дифенилоксазоле I замещение протекает в пара-положении наиболее удаленного от атома азота 5-фенильного радикала. Такая направленность реакции согласуется с рассчитанными энергиями для различных протонированных форм соединения I (табл. 2): если исключить из рассмотрения нереакционноспособное переходное

состояние, образованное с участием атома азота, то минимальной энергией обладает изомер, протонированный по *пара*-положению 5 фенильного кольца и положению 4 оксазольного цикла, причем последний оказывается даже более выгодным. Тем не менее в условиях реакции ацетилирования замещение в оксазольном цикле не происходит по стерическим условиям, так как фактически представляет собой аналог *орто*-положения фенила, и единственным продуктом реакции является 5-(4-ацетилфенильное) производное. Принимая во внимание эти данные, а также высокую проводимость фурановым циклом электронных влияний, в соединении III можно было предположить конкурирующее замещение и в 5-фенильном фрагменте. Однако проведенные квантово-химические расчеты (табл. 2) свидетельствуют об энергетической предпочтительности переходного состояния именно с участием свободного α -положения фуранового цикла.

Таким образом, наблюдаемая экспериментально направленность электрофильного замещения в соединении III хорошо согласуется с рассчитанными методом MNDO энергиями модельных переходных состояний.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры измерены на спектрометре Spexord IR-75 в таблетках КВг. Полуэмпирические квантово-химические расчеты выполнены методом MNDO [10] с полной оптимизацией геометрии.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы соединения IV для рентгенографирования были получены кристаллизацией из толуола и имели игольчатый габитус. Основные кристаллографические данные: $C_{15}H_{11}NO_3$, $M_r = 253,25$, моноклинный, пр. гр. $P2_1/a$, $a = 11,553(2)$, $b = 7,2416(14)$, $c = 15,075(3)$ Å, $\beta = 100,10(2)^\circ$; $V = 1241,7(4)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1,55$ г/см³, $F_{000} = 528$. Рентгенографирование выполнено на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC в молибденовом излучении с графитовым монохроматором в интервале углов $5^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$. Методом $2\theta/\theta$ -сканирования измерено 1192 отражения, из которых 1115 независимых, использованных для расшифровки и уточнения структуры. При уточнении структуры введена поправка на экстинкцию. Структура решена прямым методом и уточнена по F_{hk}^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном для водородных. Разупорядоченные атомы водорода метильной группы найдены из разностного синтеза и уточнены в изотропном приближении без наложения геометрических ограничений. Окончательные показатели достоверности структуры: $R_1 = 0,0282$, $\omega R_2 = 0,0721$ по наблюдаемым ($I > 2\sigma$) отражениям (соответственно 0,0296 и 0,0758 по всему массиву отражений), $S = 1,028$, $N/M = 1110/229$, $(\Delta\rho)_{\text{min}}$ и $(\Delta\rho)_{\text{max}}$ -0,124 и 0,092 е/Å³. Уточнение структуры выполнено по программе SHELXL, расшифровка структуры и оформление результатов — по программному комплексу SHELXTL PLUS [12].

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли при помощи ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент $CHCl_3$ —EtOH, 15 : 1, а также на хроматографе Милхром-2 (Научприбор, Орел, Россия; колонка КАХ-3 2 × 64 мм, сорбент силасорб 600 Lachema 5,0 мкм, элюент CCl_4 — $CHCl_3$, 2 : 3). Управление прибором и обработку хроматограмм проводили на РС с помощью оригинальной программы МС-4, которую можно получить у авторов статьи.

5-Фенил-2-(фур-2-ил)оксазол (III) синтезирован по методике [11].

5-Фенил-2-(5-ацетилфур-2-ил)оксазол (IV). А. Смесь 2,10 г (10 ммоль) 5-фенил-2-(фур-2-ил)оксазола III, 4,50 г (34 ммоль) безводного $AlCl_3$ нагревают до плавления и при 125 °С добавляют по каплям 1,2 мл (15 ммоль) хлористого ацетила. Реакционную массу перемешивают при этой температуре 30 мин и горячий расплав выливают в 100 мл воды, подкисленной HCl. Осадок отфильтровывают, хроматографируют на колонке непрерывного действия (адсорбент силихром марки С-120, элюент гексан) и перекристаллизовывают из гептана. Выход 1,3 г (51%). $T_{\text{пл}} 137...138,5$ °С. Найдено, %: N 6,06. $C_{15}H_{11}NO_3$. Вычислено, %: N 5,53.

Б. Смесь 10,55 г (50 ммоль) 5-фенил-2-(фур-2-ил)оксазола III, 0,65 г (2,9 ммоль) безводного перхлората магния и 75 мл уксусного ангидрида кипятят 3,5 ч, охлаждают до 20 °С, выливают в 0,5 л холодной воды и нейтрализуют насыщенным раствором Na_2CO_3 . Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, хроматографируют на колонке непрерывного дейст-

вия (адсорбент Al_2O_3 второй степени активности, элюент гексан) и после перекристаллизации из гексана выделяют 2,2 г (21%) исходного соединения III. Затем элюент заменяют на бензол и выделяют ацетильное производное IV, которое перекристаллизовывают из гептана. Выход 7,6 г (60%). $T_{\text{пл}}$ 137...138,5 °С. ИК спектр (КВг): 1675⁻¹ (C=O). Пробы смешения образцов кетонов IV, полученных разными методами, не дают депрессии температуры плавления, а их ИК спектры идентичны.

5-Фенил-2-(5-формилфур-2-ил)оксазол (V). Раствор 10,55 г (50 ммоль) соединения I в 40 мл ДМФА охлаждают до 10 °С и при перемешивании за 25 мин добавляют по каплям 15 мл POCl_3 , поддерживая температуру не выше 20 °С. Смесь перемешивают 1 ч при 20 °С и 3 ч при 100 °С, охлаждают и медленно выливают на 300 г льда, поддерживая pH 6...7 добавлением насыщенного раствора Na_2CO_3 . Образовавшийся осадок отфильтровывают, высушивают и очищают на хроматографической колонке непрерывного действия (адсорбент силиохром марки С-120, элюент гексан). Выход 10,1 г (84%). Для исследований продукт перекристаллизовывают из этанола и смеси гептан—бензол, 1 : 1. $T_{\text{пл}}$ 115,5...117 °С. ИК спектр (КВг): 1678 cm^{-1} (C=O). Найдено, %: N 5,84. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3$. Вычислено, %: N 5,86.

5-(5-Фенилоксазол-2-ил)фуран-2-карбоновая кислота (VI). А. К раствору 12 г (0,3 моль) NaOH в 45 мл воды при 0...5 °С добавляют по каплям 14,4 г (0,09 моль) брома. Затем при интенсивном перемешивании порциями добавляют суспензию 3,8 г (15 ммоль) кетона III в 15 мл диоксана, поддерживая температуру не выше 12 °С. Реакционную массу перемешивают при этой температуре 1 ч, добавляют 0,5 г пиросульфата натрия и подкисляют 10% соляной кислотой до pH 2...3. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Соединение переосаждают из 10% водного NaOH, хроматографируют на колонке непрерывного действия (адсорбент силиохром С-120, элюент трихлорэтилен) и перекристаллизовывают из *para*-ксилола. Выход 1,9 г (50%). $T_{\text{пл}}$ 220,5...222 °С. Найдено, %: N 5,47. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_4$. Вычислено, %: N 5,49.

Б. К раствору 3,2 г (57 ммоль) КОН в 55 мл этанола добавляют 2,4 г (10 ммоль) соединения V, смесь доводят до кипения, выдерживают 1...2 мин и выливают в 500 мл 4% водного раствора KOH. Образовавшийся осадок 2-фенил-5-(5-гидроксиметилфур-2-ил)оксазола отделяют фильтрованием. Выход 0,85 г (71%). $T_{\text{пл}}$ 104...105 °С (из бензола). $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3$. ИК спектр (КВг): 3300 (ОН); 2928, 2852 cm^{-1} (С_{алифатич}). Щелочной фильтрат подкисляют 10% соляной кислотой до pH 2...3 и осадок отфильтровывают. Полученную карбоновую кислоту VI очищают аналогично методу А. Выход 1,1 г (79%). $T_{\text{пл}}$ 220,5...222 °С. Пробы смешения образцов кислот VI, полученных разными методами, не дают депрессии температуры плавления, а их ИК спектры идентичны. ИК спектр (КВг): 1625, 1675 cm^{-1} (C=O).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Красовицкий Б. М., Болотин Б. М. Органические люминофоры. — Москва: Химия, 1984. — 336 с.
2. Katritzky A. R., Schwarz O. A., Rahman A. E. A., Leahy D. E. // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21. — P. 1673.
3. Шершук В. М., Волков В. Л., Паценкер Л. Д. // Укр. респ. конф. по орган. химии: Тез. докл. — Ужгород, 1986. — С. 357.
4. Шершук В. М., Паценкер Л. Д., Пивненко Н. С. // ХГС. — 1989. — № 6. — С. 839.
5. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. — Москва: Химия, 1985. — 280 с.
6. Абронин И. А., Жидомиров Г. М. // ХГС. — 1977. — № 1. — С. 3.
7. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — Москва: Мир, 1971. — 352 с.
8. Бельский Л. И. // ХГС. — 1980. — № 12. — С. 1587.
9. Belen'kii L. I., Grotova G. P., Cheskis M. A., Gol'dfarb Ya. L. // Chem. Scr. — 1985. — Vol. 25. — P. 295.
10. Dewar M. J. S., Thiel W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 4899.
11. Шкумат А. П., Паценкер Л. Д., Адонина Н. В., Лаврушин В. Ф. // Укр. хим. журн. — 1987. — Т. 53. — С. 529.
12. Sheldrick G. M. SHELXTL PLUS. PC version. Siemens Analytical X-Ray Instruments. — Inc., Madison, Wisconsin, 1989. — 366 p.