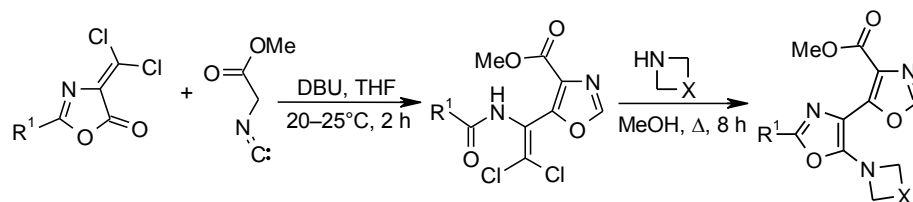


Взаимодействие 2-арил-4-(дихлорметилиден)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов с метил-2-изоцианоацетатом

Олег В. Шаблыкин¹, Владимир М. Прокопенко¹, Владимир С. Броварец^{1*}

¹ Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02660, Украина; e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило 14.03.2016
Принято после доработки 17.06.2016



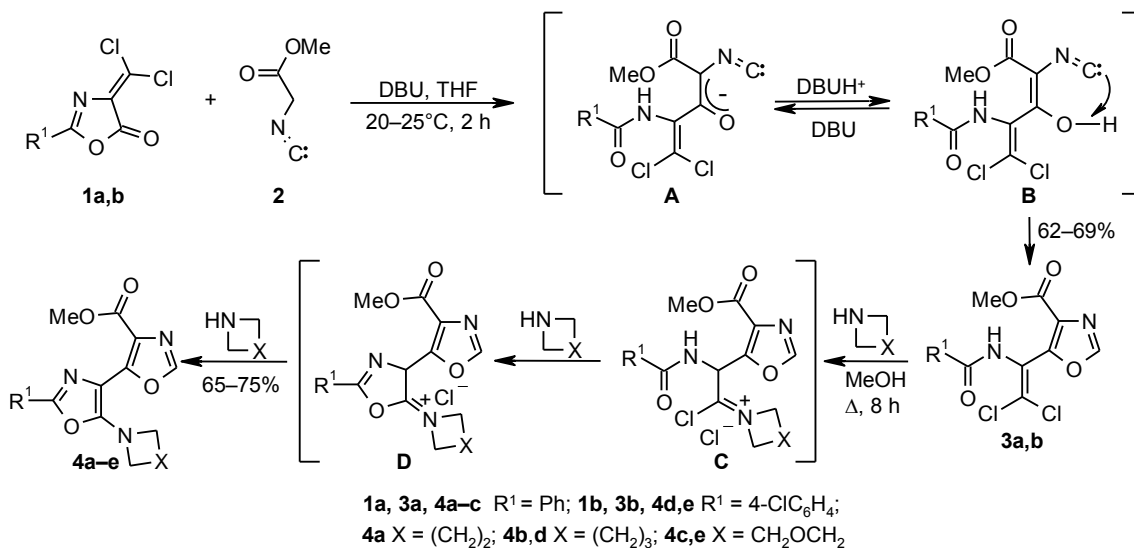
Последовательное взаимодействие 2-арил-4-(дихлорметилиден)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов с метил-2-изоцианоацетатом, а затем с пирролидином, пиперидином или морфолином приводит к неизвестным ранее производным метил-5-амино-4,5'-би-1,3-оксазол-4'-карбоксилата.

Ключевые слова: 2-арил-4-(дихлорметилиден)-1,3-оксазол-5(4*H*)-оны, метил-2-изоцианоацетат, 1,3-оксазол, рециклизация.

Систематическое исследование реакционной способности 2-арил-4-(дихлорметилиден)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов **1**^{1,2} при взаимодействии с N-, O- и S-нуклеофилами позволило получить разнообразные ациклические^{3,4} и гетероциклические соединения.^{2,5-9} Цель настоящей работы – изучение взаимодействия соединений **1** с C-нуклеофилами, так как такие реакции ранее не исследовались.

Нами показано, что соединения **1** взаимодействуют с метил-2-изоцианоацетатом (**2**) в присутствии 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ, DBU), что приводит к рециклизации и образованию неизвестных ранее 1,3-оксазолов **3** (схема 1). По нашему мнению, вначале происходит отщепление протона от метиленовой группы реагента **2**, последующая атака образующимся карбанионом по атому C-5 оксазолонового цикла

Схема 1



сопровождается его раскрытием, что дает ациклические интермедиаты **A** и **B**. Последний претерпевает гетероциклизацию за счет внедрения атома углерода изонитрильной группы в связь O–H (см. аналогию в работе¹⁰). Соединения **3a,b** были выделены в индивидуальном состоянии. При нагревании 1,3-оксазолов **3a,b** в метаноле с избытком пирролидина, пиперидина или морфолина получены неизвестные ранее 4,5'-би-1,3-оксазолы **4a–e** со средними выходами. В данной реакции сначала, вероятно, образуются иминиевые соли **C**, содержащие реакционноспособный фрагмент N⁺=C, атом углерода которого атакует карбоксильную группу, что приводит к промежуточным 5-имино-2-оксазолинам **D**. Интермедиаты **D** под действием амина превращаются в 4,5'-би-1,3-оксазолы **4a–e**. Подобный механизм оксазольной циклизации детально рассмотрен в работе.¹¹ Следует отметить, что соединения **3a,b** с первичными аминами и гидразингидратом при 20–25 °C не реагируют, а нагревание приводит к смеси неидентифицированных продуктов.

Состав и строение полученных соединений **3a,b**, **4a–e** подтверждено ИК спектроскопией, спектроскопией ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрией и элементным анализом. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **3a,b** и **4a–e** присутствует характерный сигнал протона в положении 2 оксазольного цикла при 8.48–8.65 м. д.

Таким образом, последовательное взаимодействие 2-арил-4-(дихлорметилиден)-1,3-оксазол-5(4H)-онов с метил-2-изоцианоацетатом и пирролидином, пиперидином или морфолином приводит к неизвестным ранее производным 1,3-оксазола. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований реакций 4-(дихлорметилиден)-1,3-оксазол-5(4H)-онов с другими типами C-нуклеофилов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex-70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Varian Mercury (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащенный диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL (метод ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении). Элементный анализ выполнен в лаборатории аналитической химии Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, азота – газометрическим микрометодом Дюма, а хлора – меркуриметрическим методом.¹² Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Grade 9385, 60 Å, 230–400 меш. В работе использованы коммерчески доступные реактивы и растворители, 2-арил-4-(дихлорметилиден)-1,3-оксазол-5(4H)-оны **1a,b** синтезированы по известной методике.^{1,2}

Синтез соединений 3a,b (общая методика). К смеси 0.80 г (8 ммоль) метил-2-изоцианоацетата (**2**) и 2.45 г (16 ммоль) ДБУ в 20 мл THF при 20–25 °C и перемешивании добавляют по каплям раствор 8 ммоль 2-арил-4-(дихлорметилиден)-1,3-оксазол-5(4H)-она **1a,b** в 5 мл THF. Смесь перемешивают в течение 2 ч, затем добавляют 0.97 г (16 ммоль) уксусной кислоты, растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса при 20–25 °C, к остатку добавляют 10 мл (0.17 ммоль) 6% соляной кислоты и экстрагируют *трет*-бутилметиловым эфиром (3 × 30 мл). Экстракт сушат над сульфатом натрия, *трет*-бутилметиловый эфир отгоняют, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂).

Метил-5-[1-(бензоламино)-2,2-дихлорвинил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат (3a). Выход 1.69 г (62%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 147–148 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1052, 1094, 1157, 1198, 1274, 1304, 1374, 1474, 1500, 1652, 1740, 3313. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.78 (3H, с, OCH₃); 7.48–7.61 (3H, м, H Ar); 7.86–7.90 (2H, м, H Ar); 8.65 (1H, с, H-2); 10.47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 52.7 (OCH₃); 122.6; 123.5; 128.4; 129.0; 130.3; 132.8; 133.2; 148.7; 152.7; 161.1; 165.4. Масс-спектр, m/z : 341 [M(³⁵Cl)+H]⁺. Найдено, %: C 49.17; H 2.65; Cl 21.01; N 8.05. C₁₄H₁₀Cl₂N₂O₄. Вычислено, %: C 49.29; H 2.95; Cl 20.78; N 8.21.

Метил-5-[1-(4-хлорбензил)амино]-2,2-дихлорвинил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат (3b). Выход 2.07 г (69%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 146–149 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1058, 1098, 1301, 1479, 1509, 1593, 1678, 1720, 3229. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.78 (3H, с, OCH₃); 7.59 (2H, д, ³*J* = 8.5, H Ar); 7.90 (2H, д, ³*J* = 8.5, H Ar); 8.65 (1H, с, H-2.); 10.56 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 52.7 (OCH₃); 122.9; 123.3; 129.2; 130.3; 131.6; 131.9; 137.7; 148.5; 152.8; 161.0; 164.4. Масс-спектр, m/z : 375 [M(³⁵Cl)+H]⁺. Найдено, %: C 44.82; H 2.35; Cl 28.51; N 7.49. C₁₄H₉Cl₃N₂O₄. Вычислено, %: C 44.77; H 2.42; Cl 28.32; N 7.46.

Синтез соединений 4a–e (общая методика). К раствору 1.0 г (3 ммоль) метил-5-[1-(ароиламино)-2,2-дихлорвинил]-1,3-оксазол-4-карбоксилата **3a,b** в 10 мл метанола добавляют 12 ммоль пирролидина, пиперидина или морфолина, смесь кипятят в течение 8 ч. Метанол удаляют в вакууме водоструйного насоса при 20–25 °C, к остатку добавляют 10 мл воды и экстрагируют *трет*-бутилметиловым эфиром (3 × 30 мл). Экстракт сушат над сульфатом натрия, *трет*-бутилметиловый эфир отгоняют, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂).

Метил-5-(пирролидин-1-ил)-2-фенил-4,5'-би-1,3-оксазол-4'-карбоксилат (4a). Выход 0.73 г (72%), желтоватые кристаллы, т. пл. 103–105 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1022, 1063, 1095, 1157, 1198, 1313, 1350, 1455, 1618, 1708. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.85–2.00 (4H, м, 2CH₂); 3.40–3.45 (4H, м, 2CH₂); 3.73 (3H, с, OCH₃); 7.41–7.50 (3H, м, H Ar); 7.83–7.86 (2H, м, H Ar); 8.48 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.5 (CH₂); 48.6 (CH₂); 52.0 (OCH₃); 99.4; 125.4; 127.2; 129.5 (2C); 129.8; 149.6; 150.4; 151.6; 154.1; 161.9. Масс-спектр, m/z : 340 [M+H]⁺.

Найдено, %: С 63.47; Н 5.01; N 12.16. C₁₈H₁₇N₃O₄. Вычислено, %: С 63.71; Н 5.05; N 12.38.

Метил-5-(пиперидин-1-ил)-2-фенил-4,5'-би-1,3-оксазол-4'-карбоксилат (4b). Выход 0.69 (65%), желтоватые кристаллы, т. пл. 98–100 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1023, 1061, 1156, 1196, 1280, 1445, 1586, 1628, 1721. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.54 (6H, с, 3CH₂); 3.16 (4H, с, 2CH₂); 3.77 (3H, с, OCH₃); 7.42–7.51 (3H, м, H Ar); 7.86–7.88 (2H, м, H Ar); 8.53 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.7 (CH₂); 25.2 (CH₂); 47.9 (CH₂); 52.3 (OCH₃); 102.1; 125.4; 127.0; 129.6; 130.2; 149.3; 151.4; 152.1; 155.5; 161.7. Масс-спектр, m/z : 354 [M+H]⁺. Найдено, %: С 64.55; Н 5.40; N 11.99. C₁₉H₁₉N₃O₄. Вычислено, %: С 64.58; Н 5.42; N 11.89.

Метил-5-(морфолин-4-ил)-2-фенил-4,5'-би-1,3-оксазол-4'-карбоксилат (4c). Выход 0.74 г (72%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 95–97 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1005, 1065, 1093, 1113, 1171, 1210, 1269, 1308, 1340, 1446, 1485, 1516, 1593, 1643, 1732. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.12–3.25 (4H, м, 2CH₂); 3.55–3.65 (4H, м, 2CH₂); 3.80 (3H, с, OCH₃); 7.40–7.51 (3H, м, H Ar); 7.86–7.95 (2H, м, H Ar); 8.55 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 47.1 (CH₂); 52.4 (OCH₃); 65.9 (CH₂); 102.9; 125.5; 126.9; 128.5; 129.6; 130.4; 148.8; 151.9; 152.3; 155.0; 161.7. Масс-спектр, m/z : 356 [M+H]⁺. Найдено, %: С 60.67; Н 4.69; N 11.77. C₁₈H₁₇N₃O₄. Вычислено, %: С 60.84; Н 4.82; N 11.83.

Метил-5-(пиперидин-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-4,5'-би-1,3-оксазол-4'-карбоксилат (4d). Выход 0.81 г (70%), желтоватые кристаллы, т. пл. 145–147 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1071, 1097, 1194, 1280, 1308, 1448, 1592, 1628, 1716. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.54 (6H, с, 3CH₂); 3.17 (4H, с, 2CH₂); 3.77 (3H, с, OCH₃); 7.54 (2H, д, ³J = 8.5, H Ar); 7.87 (2H, д, ³J = 8.5, H Ar); 8.55 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.6 (CH₂); 25.2 (CH₂); 47.9 (CH₂); 52.3 (OCH₃); 102.2; 125.8; 127.1; 129.6; 134.7; 149.1; 150.4; 152.1; 155.6; 161.6. Масс-спектр, m/z : 388 [M(³⁵Cl)+H]⁺. Найдено, %: С 58.88; Н 4.60; Cl 9.27; N 10.71. C₁₉H₁₈ClN₃O₄. Вычислено, %: С 58.84; Н 4.68; Cl 9.14; N 10.83.

Метил-5-(морфолин-4-ил)-2-(4-хлорфенил)-4,5'-би-1,3-оксазол-4'-карбоксилат (4e). Выход 0.88 г (75%),

светло-коричневые кристаллы, т. пл. 143–145 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1004, 1072, 1096, 1116, 1198, 1274, 1308, 1454, 1479, 1593, 1629, 1717. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.19 (4H, с, 2CH₂); 3.65 (4H, с, 2CH₂); 3.78 (3H, с, OCH₃); 7.55 (2H, д, ³J = 8.5, H Ar); 7.88 (2H, д, ³J = 8.5, H Ar); 8.56 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 47.0 (CH₂); 52.4 (OCH₃); 65.9 (CH₂); 102.9; 125.7; 127.2; 129.7; 135.0; 148.7; 150.9; 152.3; 155.1; 161.6. Масс-спектр, m/z : 390 [M(³⁵Cl)+H]⁺. Найдено, %: С 55.51; Н 4.10; Cl 9.00; N 10.87. C₁₈H₁₆ClN₃O₅. Вычислено, %: С 55.46; Н 4.14; Cl 9.10; N 10.78.

Список литературы

1. Drach, B. S.; Martynyuk, A. P.; Mis'kevich, G. N. *J. Org. Chem. USSR* **1976**, *12*, 2170. [*Журн. орган. химии* **1976**, *2238*.]
2. Vinogradova, T. K.; Mis'kevich, G. N.; Drach, B. S. *J. Org. Chem. USSR* **1980**, *16*, 1587. [*Журн. орган. химии* **1980**, *1869*.]
3. Brovarets, V. S.; Golovchenko, A. V.; Sviripa, V. N.; Zyuz', K. B.; Chernega, A. N.; Drach, B. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 1328. [*Журн. общ. химии* **2004**, *1434*.]
4. Prokopenko, V. M.; Sviripa, V. N.; Brovarets, V. S.; Rusanov, E. B.; Drach, B. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 649. [*Журн. общ. химии* **2008**, *668*.]
5. Vinogradova, T. K.; Mis'kevich, G. N.; Drach, B. S. *J. Org. Chem. USSR* **1980**, *16*, 1587. [*Журн. орган. химии* **1980**, *1869*.]
6. Sviripa, V. M.; Gakh, A. A.; Brovarets, V. S.; Gutov, A. V.; Drach, B. S. *Synthesis* **2006**, 3462.
7. Sviripa, V. N.; Brovarets, V. S.; Drach, B. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 333. [*Журн. общ. химии* **2006**, *349*.]
8. Prokopenko, V. M.; Pil'o, S. G.; Brovarets, V. S.; Vasilenko, A. N.; Drach, B. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 121. [*Журн. общ. химии* **2010**, *127*.]
9. Lukashuk, E. I.; Kondratyuk, K. M.; Prokopenko, V. M.; Golovchenko, A. V.; Brovarets, V. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 1180. [*Журн. общ. химии* **2010**, *1050*.]
10. Yugandar, S.; Acharya, A.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3948.
11. Черноус, С. Ю.; Харченко, О. В.; Кисельов, В. В. *Вопр. химии и хим. технол.* **2006**, (5), 86.
12. Климова, В. А. *Основные микрометоды анализа органических соединений*; Химия: Москва, 1975.