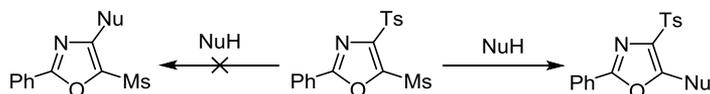


Взаимодействие 5-метил-4-тозил-2-фенилоксазола с N-, C- и S-нуклеофилами

Владимир С. Зябрев^{1*}, Сергей Б. Бабий¹

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

Поступило 5.07.2017
Принято после доработки 16.01.2018



Взаимодействие 5-метил-4-тозил-2-фенилоксазола с N-, C- и S-нуклеофилами приводит к продуктам замещения метильной группы в положении C-5, тозилная группа в положении C-4 при этом не затрагивается.

Ключевые слова: амины, оксазолы, основание Фишера, тиолы, нуклеофильное замещение.

Известно, что сульфинат-анион RSO_2 является легко уходящей группой, и это используется в реакциях нуклеофильного замещения в оксазолах для синтеза фармацевтически перспективных соединений,^{1,2} регуляторов роста растений^{3,4} и природных веществ.⁵ Несмотря на то, что такое использование сульфониальной группы не согласуется с принципом экономии атомов, оно оправдано в тех случаях, когда соответствующие галогеноксазолы труднодоступны.⁶

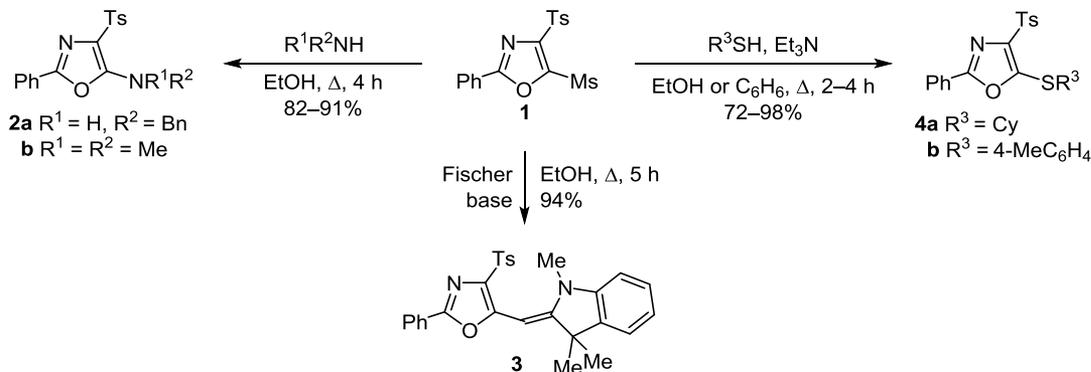
Ранее в реакции нуклеофильного замещения вовлекались оксазолы с одной сульфониальной группой, связанной либо с атомом C-2,^{1-5,7,8} либо с атомом C-5.^{6,9,10} В 2001 г. мы сообщили о получении оксазолов, содержащих две сульфониальные группы: одну у атома C-4, а другую у атома C-5.¹¹ Каждая из таких групп, с одной стороны, активирует соответствующий β -атом углерода в оксазольном цикле, делая этот цикл высоко-

электрондефицитным, а с другой стороны – может выступать в качестве уходящей группы.

В настоящей работе изучены реакции 5-метил-4-тозил-2-фенилоксазола (**1**) с аминами, тиолами и основанием Фишера. Все они протекают в относительно мягких условиях с отщеплением метильной группы и дают продукты замещения **2–4** с высокими выходами (схема 1).

Следует отметить, что превращение **1**→**2** имеет больше теоретическое, чем препаративное значение: соединения **2** удобнее получать циклоконденсацией *N*-(1-тозил-2,2-дихлорэтирил)бензамида с аминами.¹² Взаимодействие оксазола **1** с основанием Фишера приводит к продукту **3**, который согласно спектрам ЯМР существует в виде только одного из двух возможных геометрических изомеров. Более важны реакции с тиолами. Они приводят к оксазолам **4a,b**,

Схема 1



содержащим в положении 4 тозилную, а в положении 5 – циклогексил- или *para*-толилсульфанильную группу. Такие соединения проблематично получить, используя известные методы синтеза производных 4,5-димеркаптооксазола.¹¹

Направленность найденных превращений согласуется с известными экспериментальными данными. Так, в работе японских исследователей⁷ изучалась реакционная способность изомерных галогендифенилоксазолов по отношению к карбаниону, генерированному из фенилацетонитрила, и показано, в частности, что 5-бром- и 5-хлор-2,4-дифенилоксазолы дают продукты замещения с гораздо более высокими выходами по сравнению с соответствующими 4-галогеноксидами. На этом основании авторы сделали вывод, что атом С-5 оксазольного цикла более предпочтителен для нуклеофильной атаки по сравнению с атомом С-4.

Таким образом, реакции 5-мезил-4-тозил-2-фенилоксазола с N-, C- и S-нуклеофилами протекают без участия тозилной группы и представляют новый региоселективный метод функционализации 4-арилсульфонилзамещенного оксазольного цикла.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах Bruker Avance DRX 500 (500 и 126 МГц соответственно) и Varian Unity Plus 400 (400 и 101 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, стандарт – остаточный сигнал растворителя. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 1200 с масс-спектрометром G6130A, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении, напряжение на капилляре 4000 В. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, азота – газометрическим методом Дюма, а серы – титриметрическим методом Шёнигера. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns.

5-Мезил-4-тозил-2-фенилоксазол (**1**) получен ранее описанным методом.¹¹

N-Бензил-4-[(4-метилфенил)сульфонил]-2-фенил-1,3-оксазол-5-амин (**2a**). К суспензии 0.33 г (0.87 ммоль) оксазола **1** в 5 мл EtOH добавляют 0.40 мл (3.66 ммоль) бензиламина, реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 4 ч. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок соединения **2a** отфильтровывают. Выход 0.32 г (91%), бесцветные кристаллы, т. пл. 185–186 °С (т. пл. 186–188 °С¹²). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.35 (3H, с, CH₃); 4.58 (2H, д, *J* = 6.2, CH₂); 7.25 (1H, т, *J* = 7.3, H Ph); 7.30–7.52 (9H, м, H Ar и H Ph); 7.66–7.75 (2H, м, H Ph); 7.79 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 8.19 (1H, т, *J* = 6.2, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ, м. д.: 21.0; 46.3; 108.8; 124.9; 125.7; 126.2; 127.2; 127.4; 128.4; 129.0; 129.8; 130.1; 139.0; 139.5; 143.5; 149.4; 156.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 405 [M+H]⁺ (50), 403 [M–H][–] (100). Найдено, %: С 68.07; Н 5.36; N 6.82. C₂₃H₂₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 68.30; Н 4.98; N 6.93.

N,N-Диметил-[(4-метилфенил)сульфонил]-2-фенил-1,3-оксазол-5-амин (**2b**) получают аналогично соеди-

нению **2a** из 0.38 г (1.0 ммоль) соединения **1** и 1.0 мл 7.8 М водного раствора диметиламина. Выход 0.28 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–161 °С (EtOH) (т. пл. 174–176 °С (EtOH)¹²). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, с, CH₃); 3.18 (6H, с, N(CH₃)₂); 7.36–7.55 (5H, м, H Ph); 7.80 (4H, д, *J* = 6.9, H Ar). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 343 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 63.00; Н 5.44; N 8.26. C₁₈H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30; N 8.18.

4-[(4-Метилфенил)сульфонил]-5-[(1,3,3-триметил-индолин-2-илиден)метил]-2-фенил-1,3-оксазол (3**)**. К суспензии 0.38 г (1.0 ммоль) соединения **1** в 5 мл EtOH добавляют 0.39 мл (2.0 ммоль) 1,3,3-триметил-2-метилениндолина (основания Фишера), реакционную смесь кипятят в течение 5 ч. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок соединения **3** отфильтровывают. Выход 0.44 г (94%), желтые кристаллы, т. пл. 188–191 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.69 (6H, с, CH₃); 2.37 (3H, с, CH₃); 3.31 (3H, с, CH₃); 6.14 (1H, с, CH); 6.90–7.04 (2H, м, H Ar); 7.22 (1H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.33 (1H, д, *J* = 7.2, H Ar); 7.44 (2H, д, *J* = 7.9, H Ar); 7.49–7.62 (3H, м, H Ar); 7.84–7.97 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц), δ, м. д.: 21.3; 24.7; 29.7; 46.4; 78.4; 107.9; 121.4; 122.0; 125.8; 125.9; 127.1; 128.1; 129.0; 129.6; 130.3; 131.2; 138.6; 139.1; 143.7; 144.4; 152.8; 156.6; 162.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 471 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 71.14; Н 5.85; N 5.87. C₂₈H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 71.47; Н 5.57; N 5.95.

4-[(4-Метилфенил)сульфонил]-2-фенил-5-циклогексилсульфанил-1,3-оксазол (4a**)**. К смеси 0.30 г (0.8 ммоль) соединения **1** и 0.12 мл (1.0 ммоль) циклогексантиола в 4 мл EtOH добавляют 0.13 мл (1.0 ммоль) NEt₃, реакционную смесь кипятят в течение 4 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении, к маслообразному остатку добавляют EtOH и после окончания кристаллизации соединения **4a** отфильтровывают. Выход 0.24 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 94–95 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.16–1.61 (6H, м, C₆H₁₁); 1.70 (2H, д, *J* = 9.1, C₆H₁₁); 1.94 (2H, д, *J* = 9.6, C₆H₁₁); 2.39 (3H, с, CH₃); 3.59 (1H, т, *J* = 9.9, C₆H₁₁); 7.41–7.64 (5H, м, H Ph); 7.81–7.99 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц), δ, м. д.: 21.1; 24.8; 25.2; 33.0; 47.2; 125.2; 126.3; 127.4; 129.3; 130.1; 131.8; 137.1; 140.0; 145.1; 149.4; 161.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 414 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 63.92; Н 5.22; N 3.16. C₂₂H₂₃N₂O₃S₂. Вычислено, %: С 63.90; Н 5.61; N 3.39.

5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилфенил)сульфонил]-2-фенил-1,3-оксазол (4b**)**. К смеси 0.46 г (1.2 ммоль) соединения **1** и 0.15 г (1.2 ммоль) *para*-тиокрезола в 4 мл EtOH добавляют 0.17 мл (1.2 ммоль) NEt₃, реакционную смесь кипятят в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок соединения **4b** отфильтровывают. Выход 0.50 г (98%), бесцветные кристаллы, т. пл. 116–117 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.32 (3H, с, CH₃); 2.39 (3H, с, CH₃); 7.25 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.34–7.61 (7H, м, H Ar и H Ph);

7.77 (2H, д, $J = 7.1$, H Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 20.7; 21.1; 124.9; 125.5; 126.3; 127.6; 129.3; 130.2; 130.4; 132.0; 136.6; 139.2; 140.3; 145.3; 147.8; 161.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 65.68; Н 4.78; S 15.31. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 65.54; Н 4.54; S 15.21.

Список литературы

1. Harrison, R. G. US Patent 4143047.
2. Yamamoto, H.; Ohkawa, T.; Nakamura, K.; Imamura, K.; Sawada, Yu.; Ishida, J.; Tanabe, D.; Satoh, S. WO Patent 200465374.
3. Kehne, H.; Dietrich, H.; Feucht, D.; Schmutzler, D.; Hauser-Hahn, I.; Paulitz, C.; Dittgen, J.; Martelletti, A.; Rosinger, C. H. US Patent 201139696.
4. Rosinger, C. H.; Feucht, D.; Schmutzler, D.; Hauser-Hahn, I.; Dittgen, J.; Martelletti, A.; Dietrich, H. US Patent 2011190125.
5. Schäckermann, J.-N.; Lindel, T. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2306.
6. Golovchenko, A. V.; Brovarets, V. S.; Drach, B. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, 74, 1414. [*Журн. общ. химии* **2004**, 74, 1524.]
7. Yamanaka, H.; Ohba, S.; Sakamoto, T. *Heterocycles* **1990**, 31, 1115.
8. Williams, D. R.; Fu, L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 808.
9. Pil'o, S. G.; Brovarets, V. S.; Vinogradova, T. K.; Golovchenko, A. V.; Drach, B. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, 72, 1714. [*Журн. общ. химии* **2002**, 72, 1818.]
10. Misra, N. C.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5195.
11. Babii, S. B.; Zybrev, V. S.; Drach, B. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1149. [*Журн. орган. химии* **2001**, 37, 1208.]
12. Червоный, В. А.; Харченко, А. В.; Драч, Б. С. *Укр. хим. журн.* **1991**, 57, 415.