

Д. Шантаре, Э. Гудринице, М. Юре

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-ОКСООКСАЗОЛОПИРИДИНОВ

(ОБЗОР)

В предлагаемом обзоре обобщены литературные данные по синтезу и свойствам 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-*b*]-, 2(1Н)-оксооксазоло[5,4-*b*]- и 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-*c*]пиридинов по 1997 год.

Производные 2-оксооксазолопиридинов по сравнению с другими конденсированными системами пиридинового ряда мало изучены. Все больший интерес к упомянутым соединениям проявляется в последние годы, так как среди них найдены вещества, обладающие широким спектром биологической активности.

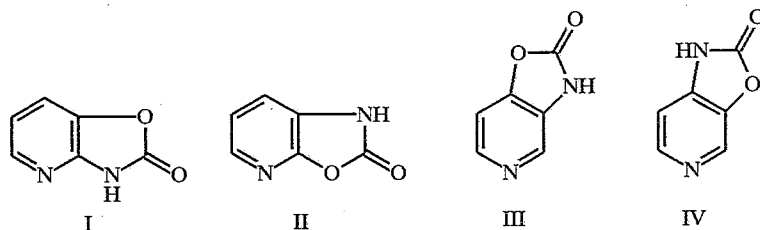
Среди производных 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов найдены вещества, проявляющие анальгетическое [1—10] и противовоспалительное [8, 9] действие. Некоторые производные являются депрессантами ЦНС [8]. Для тиофосфатов 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов характерна высокая инсектицидная, акарицидная и антигельминтная [10—24] активности.

Среди производных 2(1Н)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов отмечены соединения, проявляющие противовоспалительное [25] и анальгетическое [25—27] действие.

Материалы по синтезу и свойствам 2-оксооксазолопиридинов в литературе не обобщены. Мы поставили перед собой задачу систематизировать литературные данные в области этой весьма интересной группы веществ гетероциклического ряда.

1. СИНТЕЗЫ 2-ОКСООКСАЗОЛОПИРИДИНОВ

Для 2-оксооксазолопиридинов возможны изомерные формы I—IV:



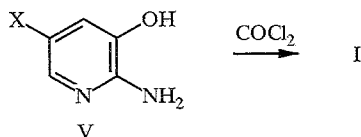
Наиболее широко изучены методы синтеза и свойства производных 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридина (I), менее исследованы производные 2(1Н)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридина (II) и 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-*c*]пиридина (III), а данные о 2(1Н)-оксооксазоло[5,4-*c*]пиридине (IV) в литературе отсутствуют.

1.1. Методы синтеза 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов

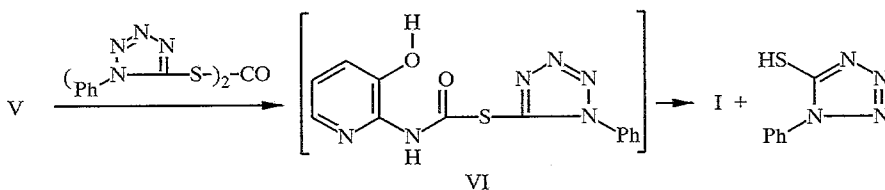
1.1.1. Реакции карбонилирования 2-амино-3-гидроксипиридинов

Для реакций карбонилирования предложено несколько реагентов: фосген [8, 11—14, 16, 23, 28—32], карбонилдиимдазол [2, 3, 7, 28, 29, 33], дисукцинимидокарбонат [34], S,S'-бис(1-фенил-(1H)-тетразол-5-ил)дитиокарбонат [35, 36], монооксид углерода в присутствии селена под давлением [37, 38] и мочевины [39].

При нагревании 2-амино-3-гидроксипиридина (V, X = H) с фосгеном в пиридине оксазолопиридин I образуется с выходом 95% [11, 28]. Аналогично реагирует соответствующий 6-метилпиридин [13]. С менее токсичным карбонилдиимдазолом в ТГФ соединение I получено с меньшим выходом (75...77%) [2].

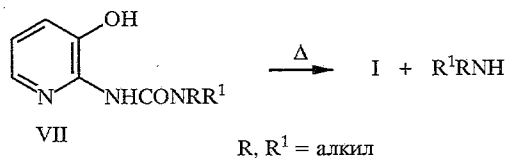


Действие S,S'-бис(1-фенил-(1H)-тетразол-5-ил)дитиокарбоната на пиридин V уже при комнатной температуре через промежуточное образование соединения VI приводит к получению желаемой конденсированной системы I [35].

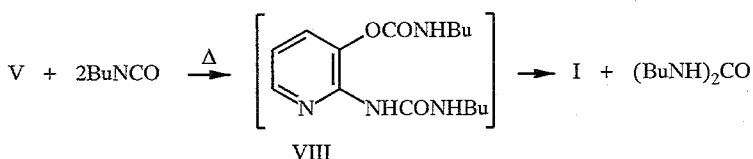


1.1.2. Внутримолекулярная циклизация 3-гидрокси-2-пиридилмочевин и уретанов

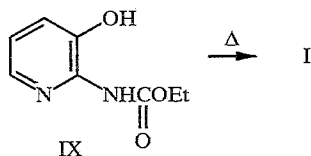
При нагревании N-(3-гидрокси-2-пиридил)мочевин VII в инертных растворителях происходит внутримолекулярная циклизация с отщеплением амина и образованием оксооксазолопиридина I [30].



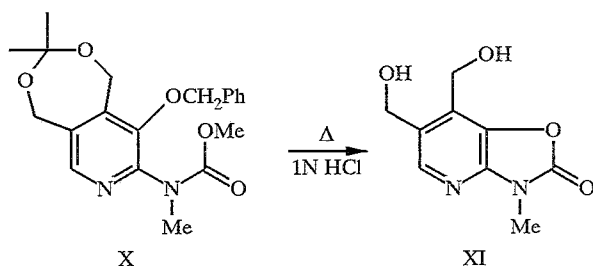
При кипячении соединения V с двухкратным избытком бутилизотиоцианата в толуоле без выделения образующейся мочевины VIII с выходом 62% образуется 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридин (I) [30].



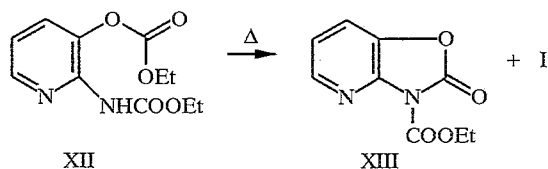
3-Гидрокси-2-этоксикарбониламинопиридин (IX) при нагревании в дифениловом эфире до 200 °С циклизуется в оксооксазолопиридин I [40].



Нагреванием метилкарбамата X в I н. соляной кислоте получено соединение XI с выходом 51% [41].

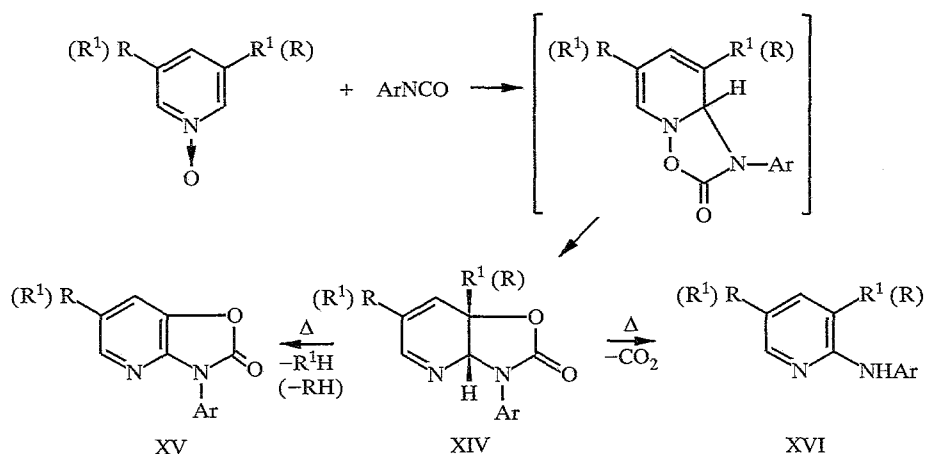


Карбамат XII при перегонке в вакууме дает смесь соединений XIII и I [40].



1.1.3. Реакции N-оксидов пиридинов с изоцианатами

1,3-Диполярное циклоприсоединение арилизоцианатов к N-оксидам пиридинов приводит к образованию 3-арил-3а,7а-дигидро-2-оксооксазо-ло[4,5-*b*]пиридинов XIV, 3-арил-2(3H)-оксооксазо-ло[4,5-*b*]пиридинов XV и 2-ариламинопиридинов XVI [42—51]. Полагают [42, 44, 46, 48, 49], что при этом сначала образуется первичный циклоаддукт, который далее претерпевает 1,5-сигматропную перегруппировку и дает соединение XIV. Реакционная способность N-оксидов в этой реакции зависит от заместителей в β -положении пиридинового кольца. При наличии сильных электроноакцепторных групп ($RR^1 =$ циано, нитро) реакции не протекают, что объясняется повышенной ароматичностью соответствующих пиридиноксидов [49]. Электронодонорные группы ($RR^1 =$ метил, этил, фенил), напротив, усиливают дипольный характер пиридиноксидов, способствуя циклоприсоединению. Образующиеся 3-арил-3а,7а-дигидро-2-оксооксазо-ло[4,5-*b*]пиридины XIV могут быть выделены, но при нагревании в ДМФА при 110 °С или кипячении в спиртовом растворе с гидроксидом калия они превращаются в 2-анилинопиридины XVI. Так же реагирует незамещенный пиридиноксид ($R = R^1 = H$) [42, 49].

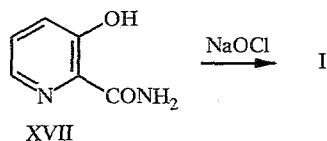


Если пиридиноксиды имеют в положении 3 метоксигруппу или галоген ($R = H, Cl, Br; R^1 = OCH_3, Cl, Br$), то при повышенной температуре (а также в присутствии триэтиламина) в основном происходит элиминирование молекулы метанола или галогеноводорода соответственно, что приводит к образованию 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов XV. Иногда при этом в небольшом количестве получают 2-анилинопиридины XVI [46].

Японские исследователи изучили влияние электронодонорных и электроноакцепторных групп в пиридиноксиде [46, 47, 50] и в арилизоцианатах [43, 50], влияние температуры, продолжительности реакции [42, 43] и растворителей на ход реакции [43, 44, 48]. Эти реакции объяснены с точки зрения теории фронтальных молекулярных орбиталей [45], вторичного орбитального взаимодействия [48], стерического и диполь-дипольного влияния, ароматичности [48, 49] и комплексов с переносом заряда [44, 49].

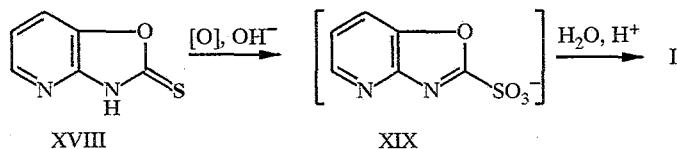
1.1.4. 2-Аминокарбонил-3-гидроксипиридины в реакции Гофмана

Известна лишь одна работа, в которой при обработке амида 3-гидроксипиколиновой кислоты (XVII) водным раствором гипохлорита натрия с выходом 74% получен 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридин (I) [11].

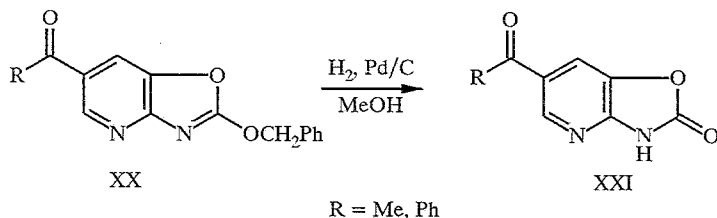


1.1.5. Превращения 2-замещенных оксазоло[4,5-*b*]пиридинов

Лишь в одной статье [52] рассмотрено окисление 2(3H)-тиоксооксазоло[4,5-*b*]пиридина (XVIII) перманганатом калия. Последующий кислотный гидролиз образовавшейся соли сульфоновой кислоты XIX дает оксооксазолопиридин I.



Восстановительное дебензилирование 2-бензилоксиоксазоло[4,5-*b*]пиридинов XX приводит к соответствующим 2-оксопроизводным XXI [5].



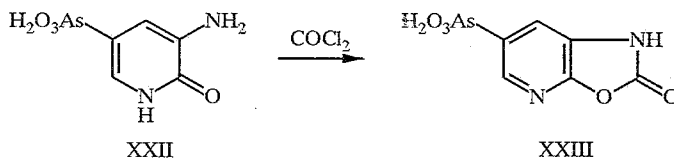
1.2. Методы синтеза 2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов

2(1H)-Оксооксазоло[5,4-*b*]пиридин (II) и его производные мало изучены. В связи с ярко выраженной биологической активностью соединений этого ряда исследования в области методов синтеза таких структур, особенно в последние годы, быстро развиваются.

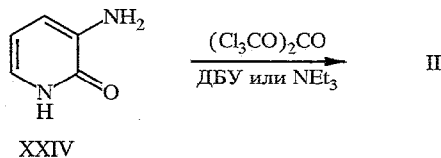
В основе методов синтеза производных оксооксазолопиридина II лежат те же самые принципы, которые были использованы для получения 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридина (I).

1.2.1. Карбонилирование 3-амино-2(1H)-пиридонов

Впервые карбонилирование фосгеном производного 3-амино-2-пиридона было описано на примере соответствующей 6-арсеновой кислоты XXII. Так, при действии 20% раствора фосгена в толуоле в присутствии карбоната натрия на соединение XXII с выходом 80% был получен соответствующий оксооксазоло[5,4-*b*]пиридин XXIII [53].



Позже фосген был заменен на более безопасный и удобный в синтезах бис(трихлорометил)карбонат («трифосген») [25, 26]. Из 3-амино-2(1H)-пиридона (XXIV) с трифосгеном в присутствии диазабициклоундецена (ДБУ) в смеси растворителей дихлорометан — ТГФ, 1 : 1, при -78°C оксооксазолопиридин II был получен с выходом 50% [26], в присутствии триэтиламина — с выходом 78% [25, 26].

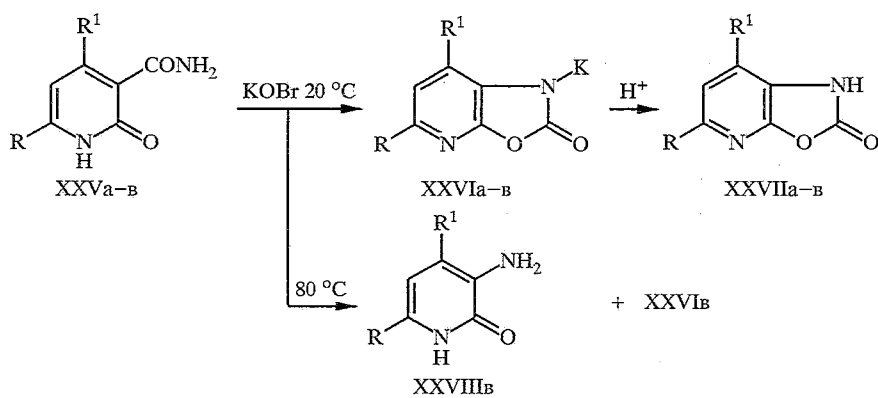


Для карбонилирования 3-амино-2(1H)пиридонов можно использовать также этиловый эфир хлороугольной кислоты [54] или карбонилдимидазол в присутствии диазабициклоундецена [26].

Для синтеза 1-замещенных оксооксазолопиридинов II были использованы 3-замещенные аминопиридоны и фосген [55].

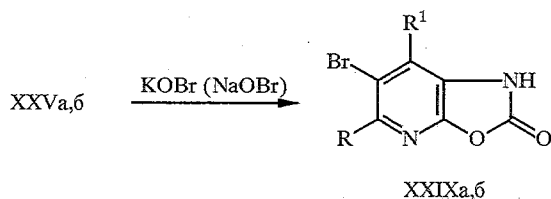
1.2.2. 3-Аминокарбонил-2(1H)-пиридоны в реакциях Гофмана

До наших работ применение реакции Гофмана для синтеза 2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов не было известно. Как сказано выше, единственный пример использования этой реакции описан только для синтеза 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов [11], хотя в реакции Курциуса оксооксазолопиридин II был получен [54]. Нам впервые удалось синтезировать 2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридины с высокими выходами, используя перегруппировку Гофмана [56—58]. Взаимодействие амидов XXVa—в с гипобромитом калия в водном растворе при комнатной температуре приводит к образованию солей XXVIa—в, подкислением которых получены 2-оксооксазолопиридины XXVIIa—в, но при более высоких температурах (80...85 °C) в случае соединения XXVв образуется смесь аминопиридона XXVIIIв и оксооксазолопиридина XXVIв в соотношении 3 : 1 [57, 58].



а R = R¹ = Me, б R = Ph, R¹ = Me, в R = Ph, R¹ = CF₃

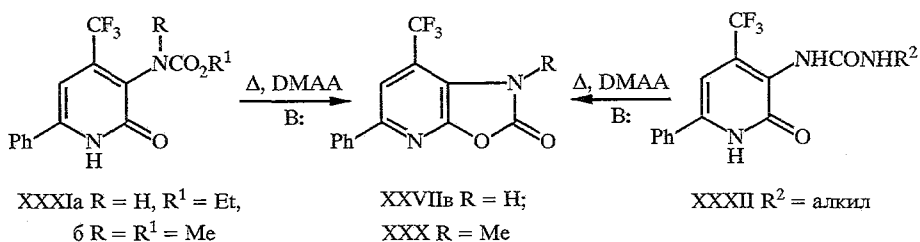
Взаимодействие трехкратного избытка гипобромитов натрия или калия с соединениями XXVa,б при комнатной температуре приводит к образованию бромпроизводных XXIXa,б [56, 58].



Разработанный нами [57, 58] метод синтеза 2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов позволяет, варьируя условия проведения реакции Гофмана, получить калиевые соли 2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов XXVIб,в, 2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридины XXVIIa—в, 6-бromo-2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридины XXIXa,б и 3-аминопиридон XXVIIIв.

1.2.3. Внутримолекулярная циклизация 2-оксо-3-пиридилуретанов и мочевины

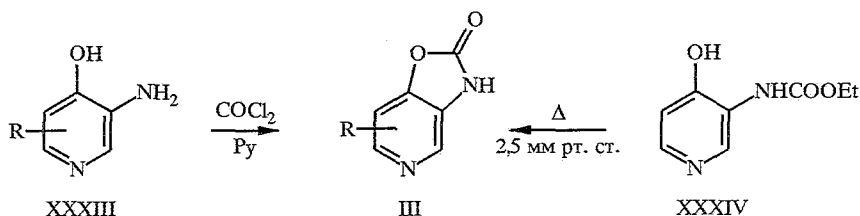
7-Трифторметил-5-фенил-2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридин (XXVIIв) и его 1-метилпроизводное XXX синтезированы кипячением соответствующих 2-оксо-3-пиридилкарбаматов XXXIa,б с диэтиламино, дифениламино или морфолином в N,N-диметилацетамиде (ДМАА). Оксооксазолопиридин XXVIIв получен также при кипячении мочевины XXXII с триэтиламино в диметилацетамиде [59].



Вакуумная перегонка этил-N-(2-оксо-3-пиридил)карбамата приводит к частичному превращению его в оксазолопиридин II [55].

1.3. Методы синтеза 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-с]пиридинов

По патентным данным [28, 29, 60—62] синтезирован ряд производных 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-с]пиридина III из соответствующих 3-амино-4-гидрокси-пиридинов XXXIII и фосгена. В реакциях использованы также 3-амино-4-гидроксихинолины и их производные. Полученные соединения далее применялись для синтеза различных мочевины, в том числе в ряду пенициллинов и цефалоспоринов (см. раздел 3.2.1).



Попытки синтезировать 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-с]пиридины из 3-амино-4-гидрокси-пиридинов XXXIII нагреванием их с мочевиной или обработкой с этилхлороформатом в присутствии основания не привели к успеху [40, 55]. Отрицательные результаты отмечены также при нагревании этил-N-(4-гидрокси-3-пиридил)карбамата (XXXIV) [40]. Однако вакуумная дистилляция соединения XXXIV (2,5 мм рт. ст., 180...210 °С) приводит к 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-с]пиридину (R = H) (III) с выходом 30% [63].

2. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-ОКСООКСАЗОЛОПИРИДИНОВ

В ИК спектрах 2(3Н)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов и 2(1Н)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов наблюдаются полосы валентных колебаний СО в области 1820...1755 и С—Н в области 3000...2700 [1, 2, 10, 11, 25—27, 37, 39, 46, 48, 50, 52, 56], ν_{N—H} в области 3220...3500 [25, 48, 56], δ_{C—N} и δ_{N—H} — 1680...1620 [10, 11, 52], δ_{C—H} пиридинового кольца в области 1620...1500 см⁻¹ [1, 2, 27, 29]. Спектр ПМР (ДМСО-D₆) соединения I содержит сигналы протонов при 7,13 (1H, д. д, J = 8,2 и 5,1 Гц, 6-H); 7,63 (1H, д. д, J = 8,2 и 1,0 Гц, 7-H); 8,05 (1H, д. д, J = 5,1 и 1,0 Гц, 5-H); 11,90 м. д. (1H, уш. с, NH) [2, 11, 37, 39]. Сигналы протонов оксооксазолопиридина II проявляются при 7,17 (1H, д. д, J = 8,0 и 5,0 Гц, 6-H); 7,46 (1H, д. д, J = 8,0 и 1,5 Гц, 7-H); 7,92 (1H, д. д, J = 5,0 и 1,5 Гц, 5-H); 11,80 м. д. (1H, уш. с, NH) [25, 26].

Диссоциативная ионизация соединений типа I и II протекает с расщеплением оксазолонового цикла — характерным пиком в масс-спектрах кроме линий молекулярного иона и полиизотопных ионов [1, 2, 48]

является $[M^+-CO_2]$ [39, 46, 47, 50], а в случае 6-бromo-3-фенил-2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридина — также $[M^+-CO_2-Br]$ [47]. Фрагментация N-замещенных оксазолопиридинов происходит с отщеплением заместителя [50].

Данные о спектральных характеристиках соединений III и IV в литературе не обнаружены.

3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-ОКСООКСАЗОЛОПИРИДИНОВ

2-Оксооксазолопиридины — реакционноспособные вещества. Превращения с ними протекают как с раскрытием, так и с сохранением оксазолонового цикла. Наиболее широко изучены химические свойства 2(1H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов.

3.1. Реакции, протекающие с сохранением оксазолонового цикла

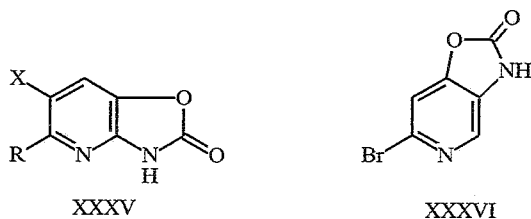
Реакции с сохранением оксазолонового цикла могут происходить по реакционным центрам как пиридинового, так и оксазолонового циклов.

3.1.1. Реакции в пиридиновом цикле

Подробнее исследованы реакции электрофильного замещения в пиридиновом кольце (галогенирование, нитрование), а также реакции алкилирования конденсированных гетероциклов.

При обработке растворов 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов I в ДМФА хлором, бромом [2, 4, 11—13, 28, 64], N-бромсукцинимидом [28, 29] или с избытком гипобромитов щелочных металлов [9] получены 6-галогенопроизводные XXXV.

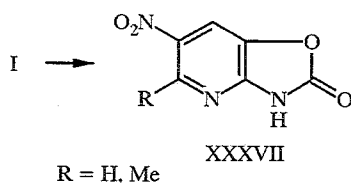
Галогенирование 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*c*]пиридина (III) бромсукцинимидом (NBS) или бромом дает 6-бромпроизводное XXXVI [28].



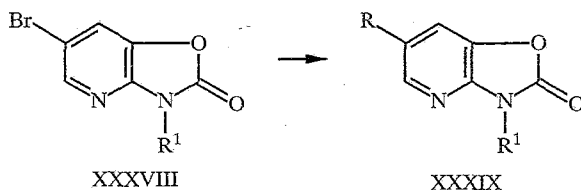
X = Cl, Br; R = H, Me

При хлорировании или бромировании оксооксазоло[5,4-*b*]пиридина XXVII в ДМФА выделены 6-хлоро- и 6-бромпроизводные XXIX (R = Ph, R¹ = CF₃, X = Cl, Br) [57, 58].

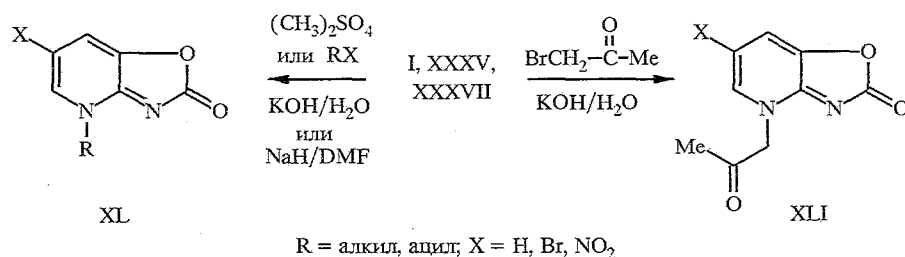
Нитрование соединения I нитрующей смесью [11—13] или дымящей азотной кислотой [9] приводит к 6-нитропроизводным XXXVII.



На основе 3-алкил-6-бromo-2(3H)-оксооксазола [4,5-*b*]пиридинов XXXVIII по методам Гека, Стилле и Сузуки получены их 6-алкил-, алкенил-, ацил- и арилпроизводные XXXIX [5, 6, 28, 29, 64]. Катализируемые Pd(0) реакции 6-бromoоксооксазола [4,5-*b*]пиридинов и 6-бromoоксооксазола [4,5-*c*]пиридинов с изопропенилацетатом дают соответствующие 6-(2-оксопропил)производные [28, 29]. Взаимодействием 6-бromo-2(3H)-оксооксазола [4,5-*b*]пиридина XXXVIII ($R^1 = \text{Me}$) с цинкорганическим соединением, полученным из бензилбромида, в присутствии $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ с выходом 91% было синтезировано бензилпроизводное XXXIX ($R = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^1 = \text{Me}$) [5].

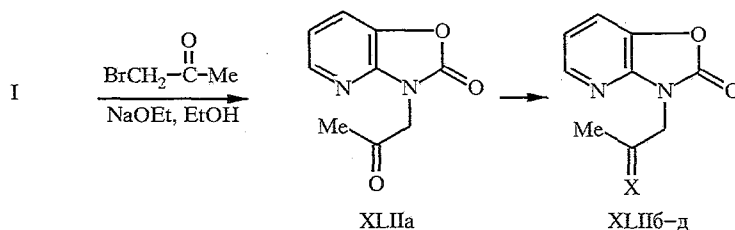


Алкилирование соединений I, XXXV, XXXVII диметилсульфатом и α -галогенкетонами в присутствии гидроксида калия в водном растворе или алкилгалогенидами в ДМФА приводит к 4-замещенным производным XL и XLI [9, 10]. При ацилировании 2-оксооксазола [4,5-*b*]пиридина I ацилгалогенидами в ДМФА в присутствии гидроксида натрия образуются производные XL. Отмечено, что в данных условиях алкилирования 3-алкилпроизводные не образуются, хотя выходы 4-алкилпроизводных XL не всегда указаны [9].



3.1.2. Реакции в оксазолиновом цикле

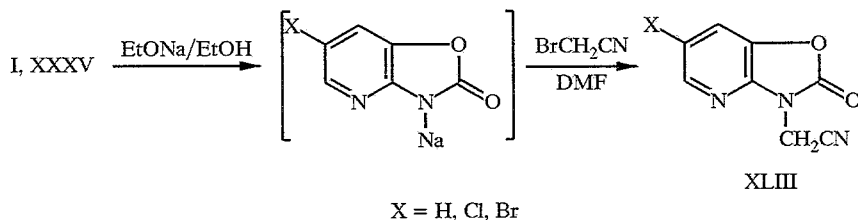
Алкилирование оксазолопиридина I бромоацетоном в абсолютном этаноле в присутствии этилата натрия при 0...5 °C приводит к 3-замещенному оксазолопиридину XLIIa [10]. Последний, как и оксазолопиридины XII, дает обычные производные карбонильных соединений XLIIб-д (гидразоны, оксимы и т. п.) [10, 52, 65].



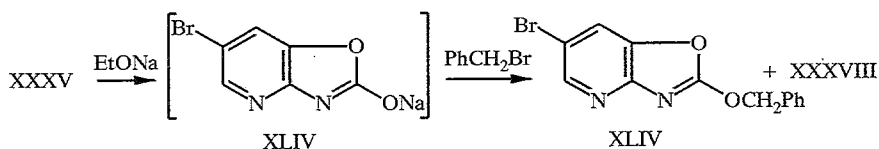
б X = NNH_2 , в X = NNHPh , г X = NNHCONH_2 , д X = NOH

С помощью спектроскопии ПМР установлено [66], что оксим XLIIд и фенилгидразон XLIIв независимо от полярности использованного растворителя существуют лишь в *E*-изомерной форме, а конфигурация гидразона XLIIб меняется в зависимости от растворителя. В менее полярных растворителях преобладает стабилизированный внутримолекулярной водородной связью *Z*-конформационный изомер соединения XLIIб. При увеличении полярности растворителя наблюдается *E* : *Z* конформационное равновесие 50 : 50(%). Применение сильнополярного растворителя способствует образованию межмолекулярных водородных связей и стабильной *E*-конформационной формы.

3-Цианометилпроизводные XLIII получены при обработке натриевой соли соединений I или XXXV бромоацетонитрилом в ДМФА [67].

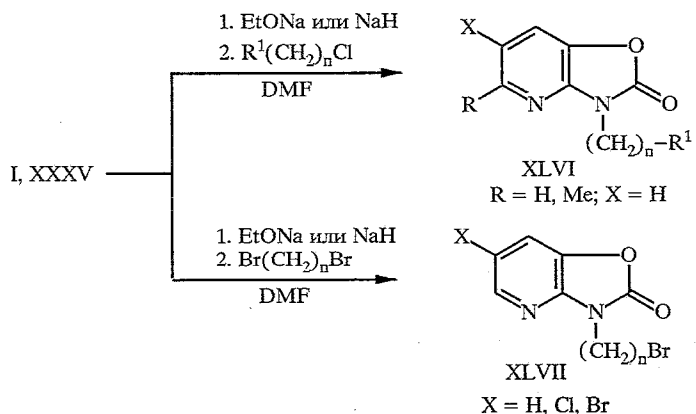


При бензилировании натриевой соли XLIV в ДМФА получена смесь *O*-бензилпроизводного (38%) XLV и 3-бензилоксоексазолопиридина (53%) XXXVIII ($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) [5].



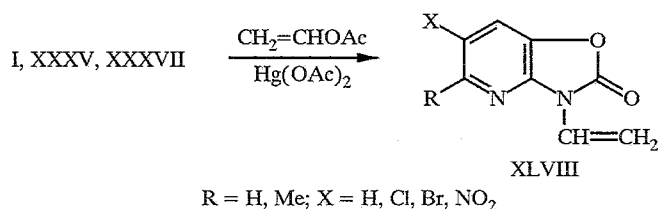
Алкилирование литиевой соли, полученной при обработке 6-бromo-2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридина (XXXV) $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ в ТГФ диметилсульфатом или бензилхлоридом приводит к соответствующим 3-алкилпроизводным XXXVIII ($R^1 = \text{Me}, \text{CH}_2\text{Ph}$) [28, 29].

Оксазоло[4,5-*b*]пиридин I, его 5-алкил- и 6-бромпроизводные XXXV в присутствии оснований вступают в реакции с моно- и диалогеналканами, образуя производные XLVI и XLVII соответственно [1, 2, 4, 7, 68, 69].



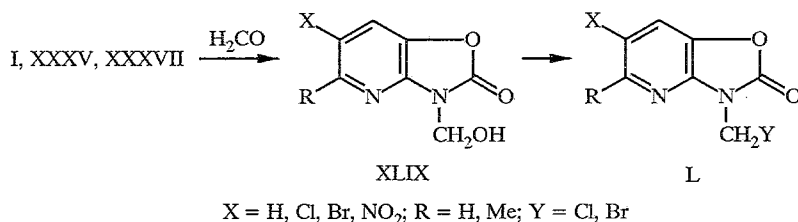
При кипячении 6-бromo-2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридина (XXXV) с алкил-, ацил-, арилсульфонилгалогенидами в ацетоне в присутствии триэтиламина получены 3-замещенные производные XXXIX ($R = \text{Br}$) [48].

Соединение I (R = H, Me), его 6-галогено- и 6-нитропроизводные XXXV, XXXVII реагируют с винилацетатом в присутствии солей ртути(II) с образованием 3-винилпроизводных XLVIII [11, 12, 14].

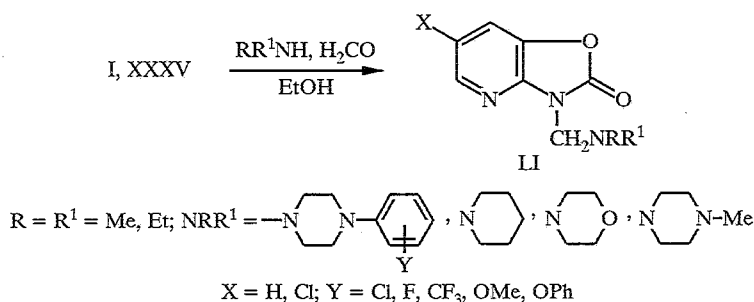


Алкилирование соединения XXXV (R = H, X = Br) алкенами осуществлено двухчасовым нагреванием реагентов без растворителя или в ДМФА в присутствии триэтиламина; при этом 3-замещенные-6-бромо-2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридины XLVI (n = 2, X = Br, R = H, R¹ = CO₂Me, CN, 2-пиридил, 4-пиридил) получены с выходами 52...87% [6].

В ряду производных 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридина I известны реакции гидрокси- и аминотимирования. При обработке соединения I или его производных XXXV и XXXVII 37% водным раствором формальдегида получены 3-гидроксиметилпроизводные XLIX, которые при нагревании до 60 °С с тионилгалогенидами или оксигалогенидами фосфора дают 3-галогенометил-2-оксооксазолопиридины L [11—16].

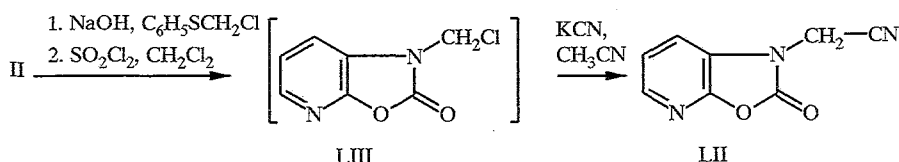


Реакцией Манниха из соединений I и XXXV (X = Cl, R = H) синтезированы 3-(N,N-дизамещенные аминотимил)-2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридины LI [2, 3, 7, 11].

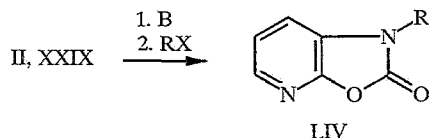


Соединения XLVIII—LI использованы как исходные для получения веществ с высокой биологической активностью — сложных эфиров тиофосфорной или тиофосфоновой кислот 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридина [11—16, 18—23, 32].

Алкилирование 2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов II протекает лишь по атому азота оксазолонового цикла. 1-Цианометил-2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пирин (LII) получен из соединения II трехстадийным процессом, через интермедиат — хлорометилноксооксазолопиридин LIII, при обработке последнего цианидом калия [1, 26].



В реакциях солей оксазолопиридинов II и XXIX ($R = R^1 = \text{H}$, $X = \text{Cl}$) с бензилгалогенидами, моногалогено- и дигалогеноалканами, полученных при действии гидрида или этилата натрия, а также $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ или диазабициклоундецена образуются 1-замещенные-2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]-пиридины LIV [1, 25—29].



$\text{B} = \text{NaN, EtONa, LiN}(\text{TMS})_2, \text{ДБУ}$

В качестве субстрата можно использовать и калиевую соль 2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридина XXVI_в для алкилирования алкилгалогенидами, бензилхлоридом или метиловым эфиром хлороуксусной кислоты, что приводит к 1-замещенным производным XXX ($R = \text{алкил, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$) [57, 58].

3.2. Реакции, протекающие с раскрытием оксазолонового цикла

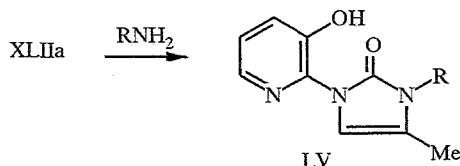
2-Оксооксазолопиридины I—IV можно рассматривать как циклические карбаматы с реакционноспособной функциональной группой $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$, особенно по отношению к нуклеофильным реагентам.

В литературе имеются данные о взаимодействии соединений I—III с N- и O-нуклеофилами.

3.2.1. Реакции с N-нуклеофилами

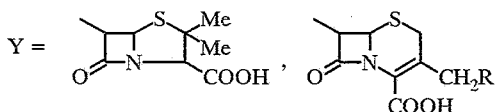
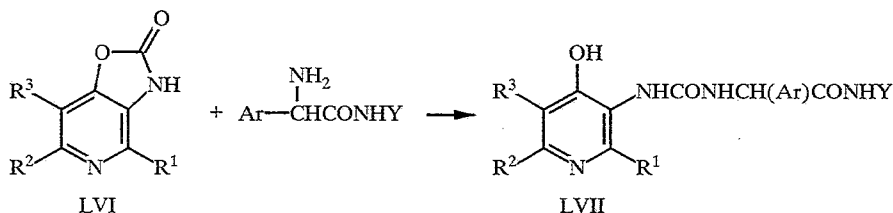
Из реакций 2-оксооксазолопиридинов с N-нуклеофилами в основном известно взаимодействие с первичными аминами. 2(3H)-Оксооксазоло[4,5-*b*]пиридин (I), реагируя с первичными алкил-, аралкил-, циклоалкиламинами, а также с морфолином и пиперидином, дает N-(3-гидрокси-2-пиридил)-N'-замещенные мочевины VII. Влияние растворителя и основности амина на скорость и выход реакций описано в работе [30]. Основываясь на данных ИК спектроскопии, авторы полагают, что интермедиатами этих реакций являются соответствующие алкиламмониевые соли 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридина.

Отмечено [52], что 3-замещенный оксазоло[4,5-*b*]пиридин XLII_а, реагируя с первичными аминами, дает соединения LV.

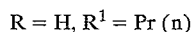
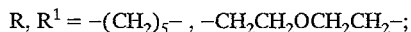
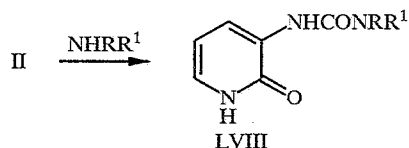


$R = \text{алкил, бензил, циклогексил}$

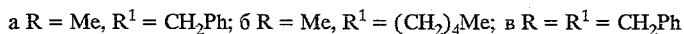
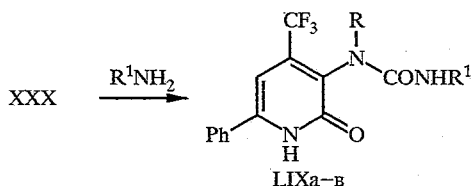
Оксазолоновый цикл соединений LVI с аминопроизводными пенициллинового или цефалоспоринового ряда в присутствии ДМФА и триэтиламина расщепляется при 20 °С в течение 1...2 ч с образованием 3-пиридилмочевин LVII [60—62].



2(1H)-Оксооксазоло[5,4-*b*]пиридин (II) реагирует с аминами, образуя N-(2-оксо-3-пиридил)мочевины LVIII [26].

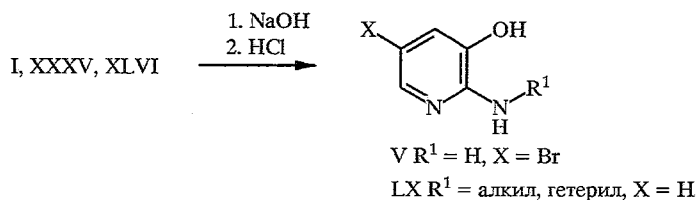


При проведении реакций 7-трифторметил-5-фенил-2(1H)-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридина (XXVIв) с первичными алкил-, ариламинами, аминок спиртами и соединениями, содержащими вторичную аминогруппу, установлено, что во всех случаях происходит раскрытие оксазолонового цикла с образованием соответствующих 2-оксо-3-пиридилмочевин XXXII [56, 58, 59, 70], причем с аминами, обладающими большей основностью (изобутил-, аллиламин), реакция протекает уже при комнатной температуре, а с аммиаком — при 150 °С и только под давлением. С аминами реагируют и 1-замещенные оксооксазолопиридины XXX с образованием N,N'-диалкил-N-(2-оксо-3-пиридил)мочевин LIXa—в [59].



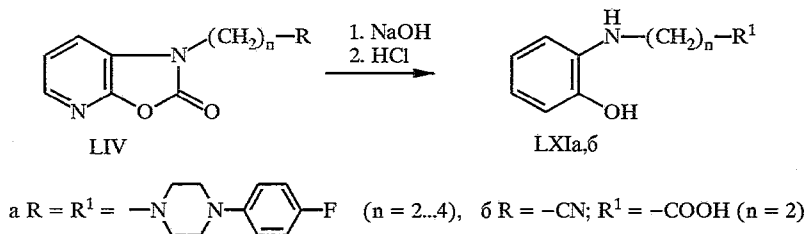
3.2.2. Реакции с O-нуклеофилами

Реакции 2-оксооксазолопиридинов с O-нуклеофилами мало изучены. В ряду 2(3H)-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов I, XXXV и 3-замещенных оксазоло[4,5-*b*]пиридинов XLVI известна реакция с 10% водным раствором гидроксида натрия, протекающая с образованием 2-амино-3-гидроксипиридинов V или LX соответственно [1, 64].



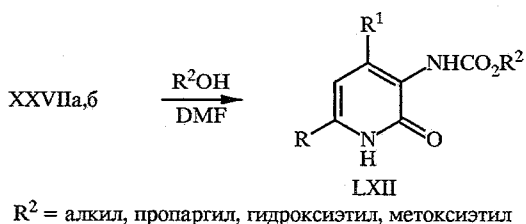
Проведенная *in vitro* метаболическая биотрансформация гидрогенхлорида 2-оксооксазола[4,5-*b*]пиридина XLVI (R = X = H; n = 2; R¹ = 4-фенилпиперазин-1-ил) также дает соединение типа LX [71].

Расщепление оксазолонового цикла 1-замещенных-2(1H)-оксооксазола[5,4-*b*]пиридинов LIV 10% водным раствором гидроксида натрия приводит с хорошими выходами к пиридинам LXIa,б. По утверждению авторов [1], соединения LXIa,б существуют именно в гидроксиформе, что доказано данными ИК и ПМР спектроскопии.



При длительном кипячении 2(1H)-оксооксазола[5,4-*b*]пиридина II [26] и его производного XXVIIб [70] с водой получены соответствующие 3-амино-2(1H)-пиридоны XXIV и XXVIIб. Отмечена также относительная нестабильность 2-оксооксазола[4,5-*b*]пиридинов [2, 27] и 2-оксооксазола[5,4-*b*]пиридинов [70] в кислой среде, приводящая к раскрытию оксазолонового цикла.

При кипячении оксооксазола[5,4-*b*]пиридинов XXVIIa—в в смеси ДМФА и спирта происходит расщепление оксазолонового цикла с образованием соответствующих карбаматов LXII [57, 58, 70].



Аналогично из 1-замещенных 2-оксооксазола[5,4-*b*]пиридинов XXX в присутствии гидроксида калия были получены карбаматы XXXI [59].

Из литературного обзора следует, что 2-оксооксазолпиридины сравнительно мало изучены, но они открывают широкие возможности синтеза самых разнообразных азотистых структур: 3-амино-2(1H)-пиридонов, соответствующих тризамещенных карбаматов и N,N,N'-тризамещенных мочевины — до сих пор мало известных веществ. Перспективность этого ряда соединений определяется также высокой биологической активностью производных 2-оксооксазолпиридинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Viaud M. C., Jamoneau P., Bizot-Espiard J. G., Pfeiffer B., Renard P., Caignard D. H., Adam G., Guillaumet G.* // Bioorg. Med. Chem. — 1995. — Vol. 3. — P. 929.
2. *Flouzat Ch., Bresson Yv., Mattio A., Bonnet F., Guillaumet G.* // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36. — P. 497.
3. Pat. 412899 A2 EP / *G. Guillaumet, Ch. Flouzat, J. Bonnet* // C. A. — 1991. — Vol. 115. — 8828.
4. Pat. 0691339 EP / *M. C. Viaud, L. Savelon, P. Pavli, P. Renard, B. Pfeiffer, D. H. Caignard, J. G. Bizot-Espiard, G. Adam* // C. A. — 1996. — Vol. 124. — 261019.
5. *Viaud M. C., Jamoneau P., Baudin M. L., Savelon L., Guillaumet G.* // Tetrahedron. — 1997. — Vol. 53. — P. 5159.
6. *Viaud M. C., Jamoneau P., Savelon L., Guillaumet G.* // Tetrah. Lett. — 1996. — Vol. 37. — P. 2409.
7. Pat. 0463970 EP / *G. Guillaumet, Ch. Flouzat, D. H. Caignard, P. Renard, M. Devissaguet, B. Guardiola* // C. A. — 1992. — Vol. 116. — 151747.
8. Pat. 77144692 Jpn / *N. Kanji, N. Akira, H. Munehiko, I. Hiroyuki* // C. A. — 1978. — Vol. 88. — 136604.
9. Pat. 461489 CH / *E. Renk, Fr. Ostermayer, R. Denss* // C. A. — 1969. — Vol. 70. — 68344.
10. *Пеушакова Л., Калчева В.* // Българска АН Изв. Хим. — 1991. — Т. 24. — С. 63.
11. *Rüfenacht K., Kristinsson H., Mattern G.* // Helv. chim. acta. — 1976. — Vol. 59. — P. 1593.
12. Pat. 2131734 Ger. Offen / *H. Kristinsson, K. Rüfenacht* // C. A. — 1972. — Vol. 76. — 113200.
13. Pat. 579875 Swiss / *K. Rüfenacht* // C. A. — 1968. — Vol. 69. — 2897.
14. Pat. 2439661 Ger. Offen / *K. Rüfenacht* // C. A. — 1975. — Vol. 83. — 73520.
15. Pat. 7104183 S. African / *H. Kristinsson, K. Ruefenacht* // C. A. — 1972. — Vol. 77. — 114384.
16. Pat. 2620587 Ger. Offen / *G. Mattern* // C. A. — 1977. — Vol. 86. — 106400.
17. *Anliker R., Ramchle A., Hefti H.* // Protection against moths and beetles from today's viewpoint: Proc. — Int. Wolltextil-Forschungskonf. 5th, 1976. — Vol. 5. — P. 161; C. A. — 1977. — Vol. 87. — 69642.
18. Pat. 2401975 Ger. Offen / *K. Ruefenacht* // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 120785.
19. Pat. 2349746 Ger. Offen / *K. Ruefenacht* // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 13487.
20. Pat. 2401957 Ger. Offen / *K. Ruefenacht* // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 120790.
21. Pat. 2401935 Ger. Offen / *K. Ruefenacht* // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 136295.
22. Pat. 2401941 Ger. Offen / *K. Ruefenacht* // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 31394.
23. *Мельников Н. Н.* // ЖВХО им. Д. И. Менделеева. — 1973. — Т. 18. — С. 824.
24. *Roth M., Richards R. H., Dobson D. P., Rae G.* // Aquaculture. — 1996. — Vol. 140. — P. 217.
25. Pat. 0487408 EP / *G. Guillaumet, Ch. Flouzat, M. Devissaguet, P. Renard, D. H. Caignard, G. Adam* // C. A. — 1992. — Vol. 117. — 111592.
26. *Flouzat Ch., Blanchet M., Guillaumet G.* // Tetrah. Lett. — 1992. — Vol. 33. — P. 4571.
27. *Viaud M. C., Jamoneau P., Flouzat Ch., Bizot-Espiard J. G., Pfeiffer B., Renard P., Caignard D. H., Adam G., Guillaumet G.* // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — P. 1278.
28. Pat. 4866074 USA / *A. P. Spada, W. L. Studt, H. F. Campbell, D. E. Kuhla, T. Tucker* // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 152440.
29. Pat. 88/08705 WO / *A. P. Spada, W. L. Studt, H. F. Campbell, D. E. Kuhla* // C. A. — 1989. — Vol. 111. — 7034.
30. *Peshakova L. S., Kalcheva V. B.* // Compt. rend. Acad. bulg. Sci. — 1988. — Vol. 41. — P. 39.
31. *Alt K. O., Christen E., Weis C. D.* // J. Heterocycl. Chem. — 1975. — Vol. 12. — P. 775.
32. *Mutterer F., Weis C. D.* // J. Heterocycl. Chem. — 1976. — Vol. 13. — P. 1103.
33. *Singh B., Bacon E. R., Robinson Sh., Fritz R. K., Leshner G. Y., Kumar V., Dority J. A., Reuman M., Kuo G. H., Eissenstat M. A., Pagani E. D., Bode D. C., Bentley R. G., Connell M. J., Hamel L. T., Silver P. J.* // J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 37. — P. 248.
34. *Takeda K., Ogura H.* // Synth. Commun. — 1982. — Vol. 12. — P. 213.
35. *Takeda K., Tsuboyama K., Takayanagi H., Shirokami R., Takeura M., Ogura H.* // Chem. Pharm. Bull. — 1989. — Vol. 37. — P. 2334.
36. Pat. 0126570 Jpn / *H. Okura, K. Tsuboyama, M. Takeura, R. Shirogami, H. Takayanagi, K. Takeda* // C. A. — 1989. — Vol. 111. — 115186.
37. *Yoshida T., Kambe N., Murai Sh., Sonoda N.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1987. — Vol. 60. — P. 1793.
38. *Yoshida T., Kambe N., Ogawa A., Sonoda N.* // Phosphorus and Sulfur. — 1988. — Vol. 38. — P. 137.
39. *Алиев Н. А., Тауходжаев Б., Левкович М. Г., Абдуллаев Н. Д., Карцев В. Г.* // ХГС. — 1997. — № 11. — С. 1545.
40. *Fraser J., Tittensor E.* // J. Chem. Soc. — 1957. — N 11. — P. 4625.
41. *Korytnyk W., Angelino N.* // J. Med. Chem. — 1977. — Vol. 20. — P. 745.
42. *Hisano T., Matsuoka T., Ichikawa M., Hamana M.* // Heterocycles. — 1980. — Vol. 14. — P. 19.
43. *Hisano T., Matsuoka T., Tsutsumi K., Muraoka K., Ichikawa M.* // Chem. Pharm. Bull. — 1981. — Vol. 29. — P. 3706.

44. Harano K., Suematsu F., Matsuoka T., Hisano T. // Chem. Pharm. Bull. — 1984. — Vol. 38. — P. 543.
45. Matsuoka T., Harano K., Kubo H., Hisano T. // Chem. Pharm. Bull. — 1986. — Vol. 34. — P. 572.
46. Hisano T., Matsuoka T., Ichikawa M. // Org. Prep. and Proc. Int. — 1974. — Vol. 6. — P. 243.
47. Hisano T., Matsuoka T., Ichikawa M. // Heterocycles. — 1974. — Vol. 2. — P. 163.
48. Hisano T., Harano K., Fukuoka R., Matsuoka T., Muraoka K., Shinohara I. // Chem. Pharm. Bull. — 1986. — Vol. 34. — P. 1485.
49. Matsuoka T., Shinada M., Suematsu F., Harano K., Hisano T. // Chem. Pharm. Bull. — 1984. — Vol. 32. — P. 2077.
50. Hisano T., Ichikawa M., Matsuoka T., Hagiwara H., Muraoka K., Komori T., Harano K., Ida Y., Christensen A. T. // Chem. Pharm. Bull. — 1979. — Vol. 27. — P. 2261.
51. Abramovič R. A., Shinkai I., Van Dahm R. // J. Heterocycl. Chem. — 1976. — Vol. 13. — P. 171.
52. Kalcheva V., Peshakova L. // J. prakt. Chem. — 1989. — Bd 331. — S. 167.
53. Binz A., Rāth C., Urbschat E. // Lieb. Ann. Chem. — 1929. — Bd 475. — S. 136.
54. Dornow A., Nahmann O. // Arch. Pharm. — 1957. — Bd 290. — S. 61.
55. Koshiro A. // Chem. Pharm. Bull. — 1959. — Vol. 7. — P. 725.
56. Гудришице Э., Юре М., Пасторс П., Карклиня А., Палитис Э. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 271.
57. Юре М. В., Шантаре Д. В., Гудришице Э. Ю. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 542; Chem. Heterocycl. Comp. — 1996. — Vol. 32. — P. 473.
58. Гудришице Э., Шантаре Д., Юре М., Пасторс П., Палитис Э., Малиновская Т. // Тез. докл. «Таргтауитнес конференцијос пранеšиму меdžiага Organine Chemija». — Каунас, 1996. — С. 108.
59. Шантаре Д., Юре М., Гудришице Э., Малиновская Т. // ХГС. — 1998. — № 3. — С. 385.
60. Pat. 2450668 Ger. Offen / R. Gottschlich, W. Rogalski, R. Bergmann, R. Steinigeweg, H. Wahlig // C. A. — 1976. — Vol. 85. — 46658.
61. Pat. 2710979 Ger. Offen / R. Gottschlich, R. Gericke, H. Juraszyk, W. Strehlow, J. Seubert, R. Bergmann, E. Dingeldein, V. Rudolph, H. Wahlig // C. A. — 1979. — Vol. 90. — 87784.
62. Pat. 2650826 Ger. Offen / R. Gottschlich, R. Gericke, H. Juraszyk, W. Strehlow, J. Seubert, R. Bergmann, E. Dingeldein, V. Rudolph, H. Wahlig // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 59894.
63. Takahashi T., Koshiro A. // Yakugaku Zasshi. — 1959. — Vol. 79. — P. 1123; C. A. — 1960. — Vol. 53. — 3418.
64. Viaud M. C., Jamoneua P., Savelon L., Guillaumet G. // Heterocycles. — 1995. — Vol. 41. — P. 2799.
65. Peshakova L., Kalcheva V. // J. prakt. Chem. — 1991. — Bd 333. — S. 183.
66. Колева В., Пешакова Л., Калчева В. // Българска АН Изв. Хим. — 1988. — Т. 21. — С. 512.
67. Venarab A., Boué S., Savelon L., Guillaumet G. // Tetrah. Lett. — 1993. — Vol. 34. — P. 7567.
68. Podona T., Guardiola-Lemaitre B., Caignard D. H., Adam G., Pfeiffer B., Renard P., Guillaumet G. // J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 37. — P. 1779.
69. Pat. 0564358 EP // G. Guillaumet, T. Podona, G. Adam, B. Guardiola, P. Renard // C. A. — 1994. — Vol. 120. — 164006.
70. Шантаре Д., Юре М., Беляков С. В., Петрова М. В., Гудришице Э. // ХГС. — 1997. — № 2. — С. 241; Chem. Heterocycl. Comp. — 1997. — Vol. 33. — P. 208.
71. Brownsill R., Combal J. P., Taylor A., Bertrand M., Luijten W., Walther B. // Rapid Comm. Mass Spectr. — 1994. — Vol. 8. — P. 361.