

Світлій пам'яті професора Б.С.Драча

УДК 547.787: 547.78 + 547.82 + 547.83 + 547.85

СИНТЕЗИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ НЕНАСИЧЕНИХ АЗЛАКТОНІВ З ЛЕГКОВІДХІДНИМИ АТОМАМИ АБО ГРУПАМИ В МЕТИЛЕННОВОМУ ЗАЛИШКУ

В.М.Свиріпа, В.М.Прокопенко, С.Г.Пільо, В.С.Броварець, **Б.С.Драч**

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Ключові слова: ненасичені азлактони; гетероциклізації; азоли; азини;
конденсовані гетероциклічні сполуки

Систематизовані та узагальнені дані по методах синтезу та перетворень ненасичених азлактонів з легковідхідними атомами або групами в метиленовому залишку.

SYNTHESSES AND TRANSFORMATIONS OF UNSATURATED AZLACTONES WITH EASILY REMOVABLE ATOMS OR GROUPS IN THE METHYLENE RESIDUE

V.M.Sviripa, V.M.Prokopenko, S.G.Pilko, V.S.Brovarets, B.S.Drach

The data about the methods of synthesis and transformations of unsaturated azlactones with easily removable atoms or groups in the methylene residue have been systematized and generalized.

СИНТЕЗЫ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ АЗЛАКТОНОВ С ЛЕГКОУХОДЯЩИМИ АТОМАМИ ИЛИ ГРУППАМИ В МЕТИЛЕННОВОМ ОСТАТКЕ

В.Н.Свиріпа, В.М.Прокопенко, С.Г.Пільо, В.С.Броварець, Б.С.Драч

Систематизированы и обобщены данные по методам синтеза и превращений ненасыщенных азлактонов с легкоуходящими атомами или группами в метиленовом остатке.

Минуло вже більше 120 років з того часу, як Й.Пльохль синтезував внутрішньомолекулярний ангідрид α -бензоїламінокоричної кислоти [1], будову якого встановив пізніше Е.Ерленмейєр [2], котрий відніс його до так званих ненасичених азлактонів з характерним угрупованням (А). Відповідно до насичених азлактонів відносяться сполуки типу (Б) (схема 1).

Тривіальні назви таких похідних 5(4*H*)-оксазолону, запропоновані Е.Ерленмейєром, виявились досить зручними і до теперішнього часу застосовуються в хімічній лексиці. Значний інтерес до хімії азлактонів протягом останнього століття пов'язаний з тим, що вони виявилися досить реакційноздатними поліцентровими агентами, які знайшли широке застосування в синтезах похідних α -амінокислот, а також різноманітних гетероциклічних сполук [3-17].

Суттєвий прогрес хімії азлактонів у 1940-1960 рр. обумовлений частково тим, що спочатку структу-

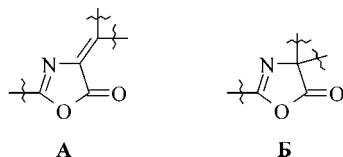


Схема 1

ру природного пеніциліну пов'язували з наявністю в ній тіазолідиноксазолонової системи. У зв'язку з цим було синтезовано значну кількість ненасичених азлактонів і вивчено їх конденсації з різноманітними N- та S-нуклеофілами (див. розділ, присвячений оксазолонам, у фундаментальній монографії "Хімія пеніциліну" [4]). Проте навіть після того, як було однозначно встановлено, що в пеніциліні є β -лактамне, а не азлактонне кільце, розвиток хімії похідних 5(4*H*)-оксазолону зовсім не припинився, а навпаки продовжував суттєво зростати, тому що знайшлися нові напрямки застосування цих реагентів в органічному синтезі. Так, за останні 20 років особлива увага приділялась вивченю перетворень функціоналізованих ненасичених азлактонів, які містять характерне угруповання (В) з легковідхідними атомами або групами в 4-метиленовому залишку (схема 2).

Спеціального узагальнення хімії цих сполук не існує, але в тих оглядах, які цитувалися вище,

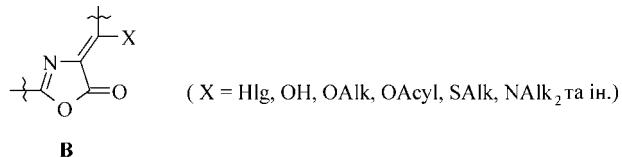


Схема 2

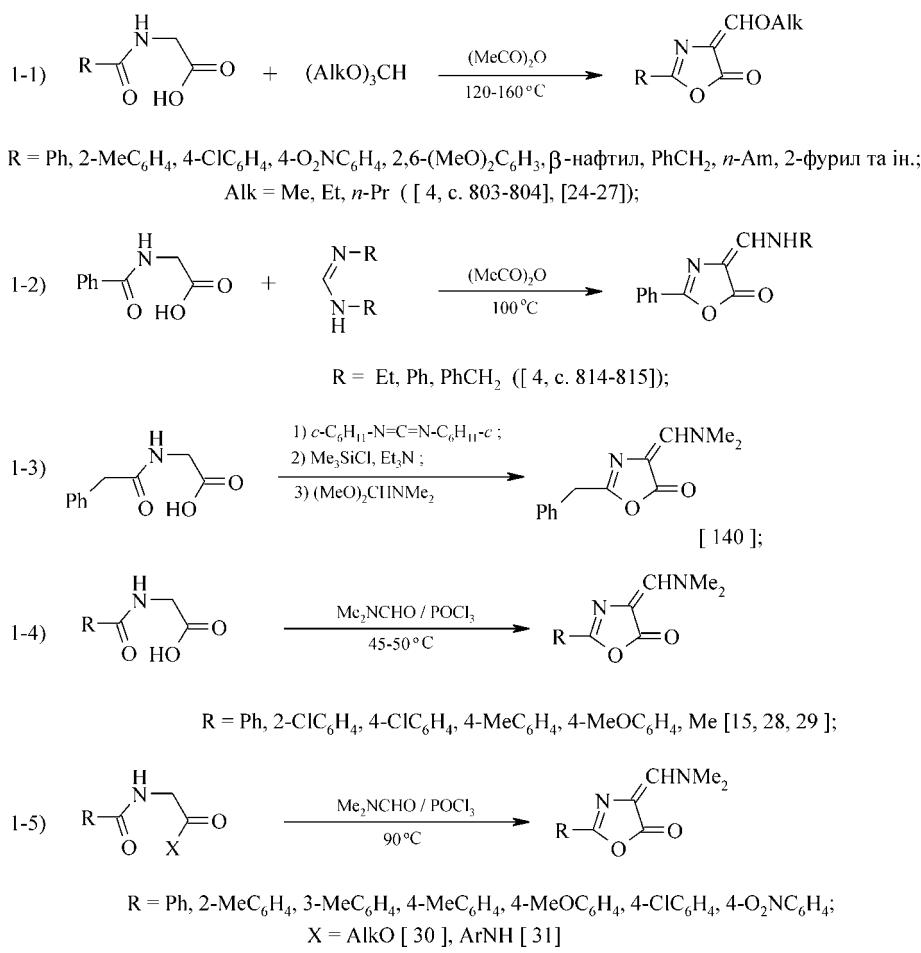


Схема 3

коротко згадані способи одержання та перетворення 4-хлорометилен-, 4-етоксиметилен- та 4-диметиламінометилен-5(4*H*)-оксазолонів. Разом з цим хімія ненасичених азлактонів з 4-дихлорометиленовою групою почала розвиватися недавно і лише частково розглянута в монографії [18]. Проте значна частина відомостей про ненасичені азлактони, які містять біля центру C⁴ так звані “гетерометиленові” групи, розпорощена серед численних журналних публікацій та дисертаційних робіт [19-23]. Тому систематичний розгляд хімії таких ненасичених азлактонів є доцільним.

1.1. Способи одержання 4-(алкоксиметилен)-5(4*H*)-оксазолонів та їх аналогів

Відомо, що найважливішим способом синтезу звичайних ненасичених азлактонів є конденсація Пльохля-Ерленмейєра, яка легко відбувається при нагріванні N-ацильованих α-амінокислот з різними альдегідами в присутності оцтового ангідриду. Якщо замість альдегідів у цих синтезах використовувати алкілові естери ортомурашіної кислоти, то утворюються відповідні 4-(алкоксиметилен)-5(4*H*)-оксазолони згідно з реакцією 1-1, яка представлена на схемі 3. Ця конденсація, котра суттєво розширила сферу застосування синтезів Пльохля-Ерленмейєра, була знайдена в процесі вивчення хімії пеніциліну [4]. Лише недавно по-

казано, що регіоселективність перетворення 1-1 суттєво зростає в присутності 4-диметиламінопіridину, який навіть у каталітических кількостях підвищує вихід ключового 4-етоксиметилен-2-феніл-5(4*H*)-оксазолону з 34 до 88% [24].

Подальше розширення сфери застосування синтезів Пльохля-Ерленмейєра пов’язане з введенням в конденсації з N-ацильованими похідними гліцину N,N'-дизаміщених формамідинів, диметилацеталю диметилформаміду і самого диметилформаміду в присутності хлороксиду фосфору (перетворення 1-2, 1-3, 1-4). Особливий інтерес представляє останнє з них, яке часто використовується для препаративного одержання 2-арил-4-(диметиламінометилен)-5(4*H*)-оксазолонів з високими виходами. Разом з цим їх утворення при взаємодії естерів або анілідів N-ацилгліцинів з реагентом Вільсмайєра має, головним чином, наукове, а не препаративне значення (див. цикло-конденсацію 1-5).

Крім гіпурової кислоти та її аналогів, для одержання функціоналізованих ненасичених азлактонів використовувались β,β-діалкокси-α-ациламінопропіонові кислоти та ряд заміщених α-ациламіноакрилових кислот, які представлені на схемі 4.

При цьому перетворення 2-2 особливого значення не має, бо 4-етоксиметилен-2-феніл-5(4*H*)-оксазолон зручніше синтезувати за допомогою

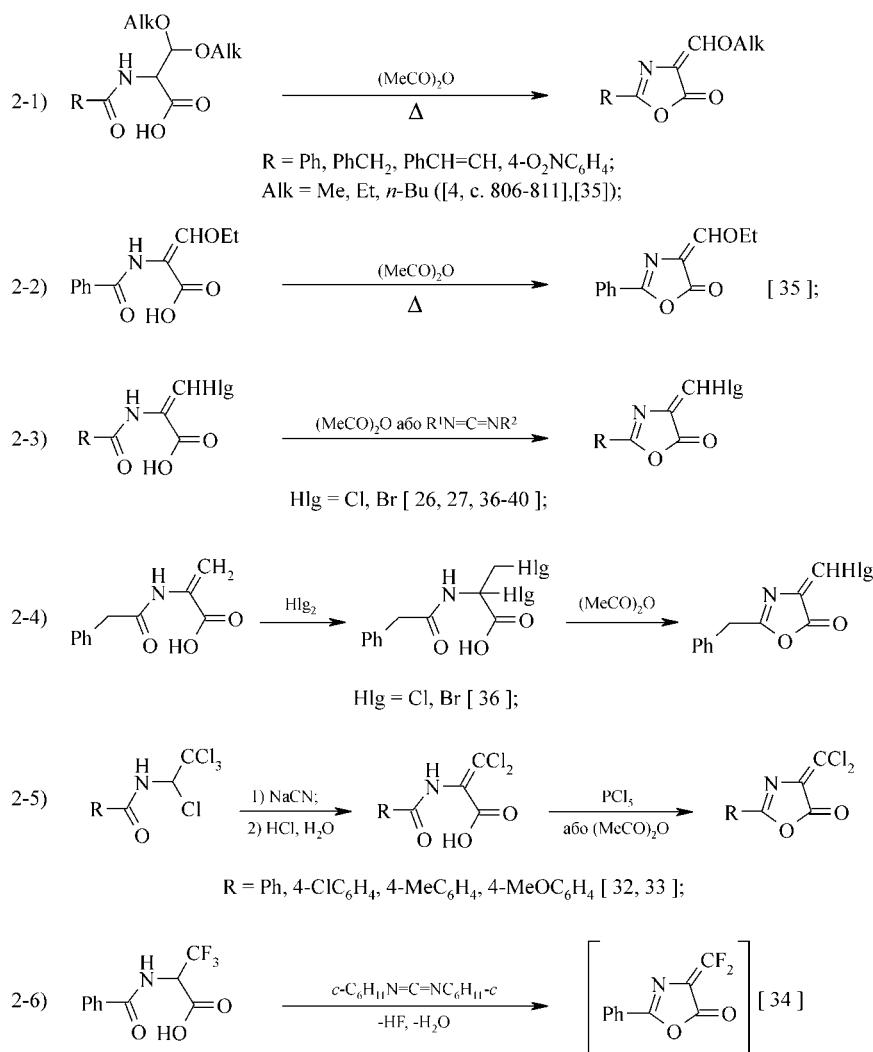


Схема 4

способу 1-1. Проте у тих випадках, коли заміщені α -ациламіноакрилові кислоти одержують не з відповідних азлактонів, а іншими способами, їх внутрішньомолекулярна дегідратація може бути важливою. Це відноситься насамперед до перетворення 2-5, яке виявилось поки що єдиним зручним підходом до одержання 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонів. Необхідні для цих синтезів α -ациламіно- β,β -дихлороакрилові кислоти одержують з доступних N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)амідів карбонових кислот [32, 33]. Подібний підхід спробували використати Ф. Вейганд зі співробітниками для отримання 4-дифторометилен-2-феніл-5(4*H*)-оксазолону, але виділити останній в індивідуальному стані в результаті перетворення 2-6 не вдалося, хоча наявність його в реакційній суміші підтверджена конденсацією з циклогексиламіном [34].

На відміну від схеми 4, на якій представлені гетероциклізації насичених і ненасичених α -ациламінокарбонових кислот, на схемі 5 узагальнені модифікації метиленової групи в насичених азлактонах. Найпростіші з них — реакції 2-феніл-5(4*H*)-оксазолону та його аналогів з ацилюючими агентами (див. перетворення 3-1, 3-2). Значний

інтерес представляє також конденсація вказаного вище насиченого азлактону з N,N-диметил-N'-гетериламінами, яку дослідили Б. Становник зі співробітниками в кінці 1980-х років (перетворення 3-4).

Крім модифікації насичених азлактонів, широко застосовувались перетворення їх ненасичених аналогів. Так, при галогенуванні доступного 4-бензиліден-2-феніл-5(4*H*)-оксазолону в присутності карбонату кальцію вдалося замінити рухливий атом водню в бензиліденовому залишку на атом хлору або брому [47]. Хоча таке заміщення проходить з невисоким виходом і супроводжується побічними реакціями [48, 49], воно все ж таки має у ряді випадків препаративне значення, враховуючи доступність азлактонів Ерленмейера (схема 6).

Проте, ще зручнішим виявилось галогенування метилових естерів α -ациламінокоричних кислот, а потім їх перетворення на галогеновмісні ненасичені азлактони [48, 50], наприклад, (схема 7).

Крім цього, досить важливим підходом до одержання 4-галогенометилензаміщених азлактонів є послідовні перетворення 4-1→4-7, представлені на схемі 8. З неї видно, що доступні 4-етоксиме-

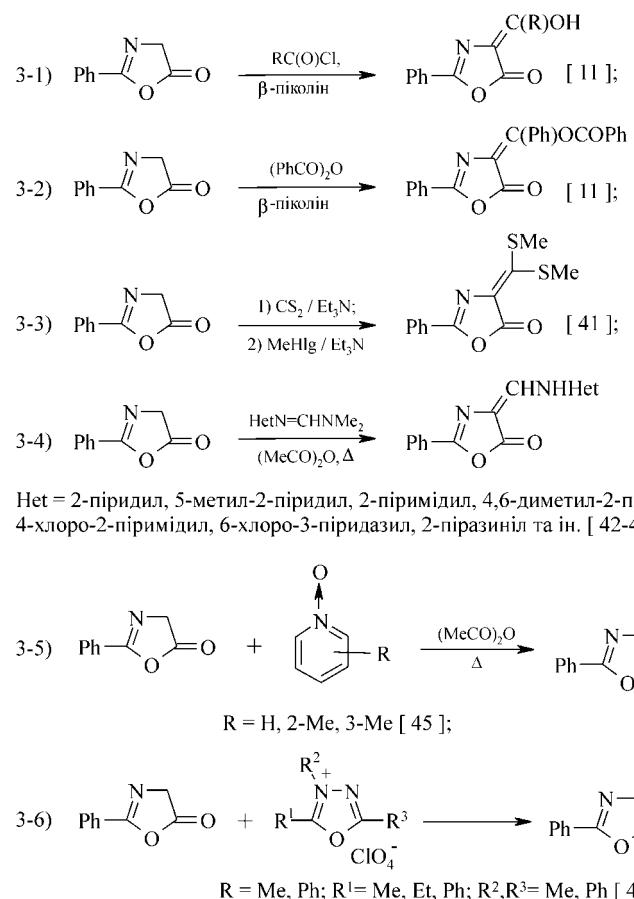


Схема 5

тилен-5(4*H*)-оксазолони взаємодіють з різноманітними нуклеофільними агентами, як правило, без розщеплення азлактонного кільця, але при цьому проходить заміщення етоксизалишку на інші функціональні групи: OH, SH, SALk, SAR, NHAlk, NAlk₂, NAr, N=C(NH₂)Me і т.п. Для заміни гідроксильної групи в 4-гідроксиметилен-5(4*H*)-оксазолонах на атом галогену використовують тіонілхлорид, оксалілхлорид та оксалілбромід. У результаті реакції **4-7** утворюються відповідні 4-(галогенометилен)заміщені азлактони, які ще енергійніше взаємодіють з нуклеофілами, ніж їх етоксиметиленові аналоги. Вони виявилися придатними не тільки для введення різних сірко- та азотовмісних груп в метиленовий залишок азлактонів, але й можуть бути використані для синтезу їх фосфорильованих аналогів (перетворення **4-11** і **4-12**).

Детальний розгляд усіх напрямків застосування етоксиметилен- і хлорометилензаміщених 5(4*H*)-

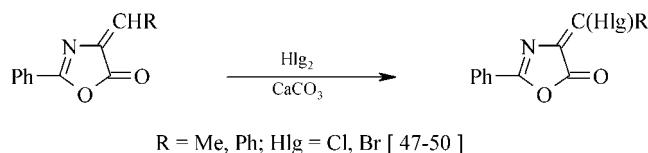


Схема 6

оксазолонів для одержання інших функціоналізованих азлактонів навряд чи є доречним, так як найважливіші дані з цього приводу вже узагальнені в оглядах [4, 9, 11, 12, 16]. Зауважимо лише, що в цих оглядах відсутні відомості про модифікацію 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонів, хімія яких почала розвиватися недавно.

На схемі 9 узагальнені конденсації дихлорзаміщених азлактонів з тіофенолами, цикламінами, ароматичними амінами і трифенілфосфіном, які проходять без розщеплення азлактонного кільця.

Цікаво, що перетворення **5-5** відбувається не тільки регіо-, але й стереоселективно, так як приводить головним чином до Z-ізомерів фосфоромісних азлактонів. Стосовно стереохімічних особливостей утворення інших функціоналізованих азлактонів зауважимо, що синтези 4-етоксиметилен- і 4-диметиламінометилензаміщених 5(4*H*)-оксазолонів способами **1-1** та **1-5** приводять, головним чином, до відповідних Z-ізомерів [9, 14, 15, 81, 82]. Проте взаємодія 4-етоксиметиленоксазолонів з амінами нерідко дає суміш Z- і E-ізомерів відповідних продуктів заміщення [9, 24, 83]. Слід зауважити, що ізомеризація таких просторових

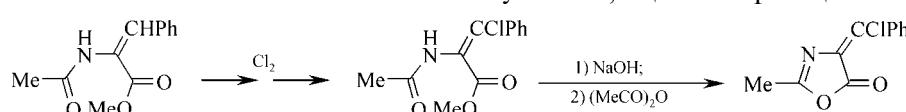
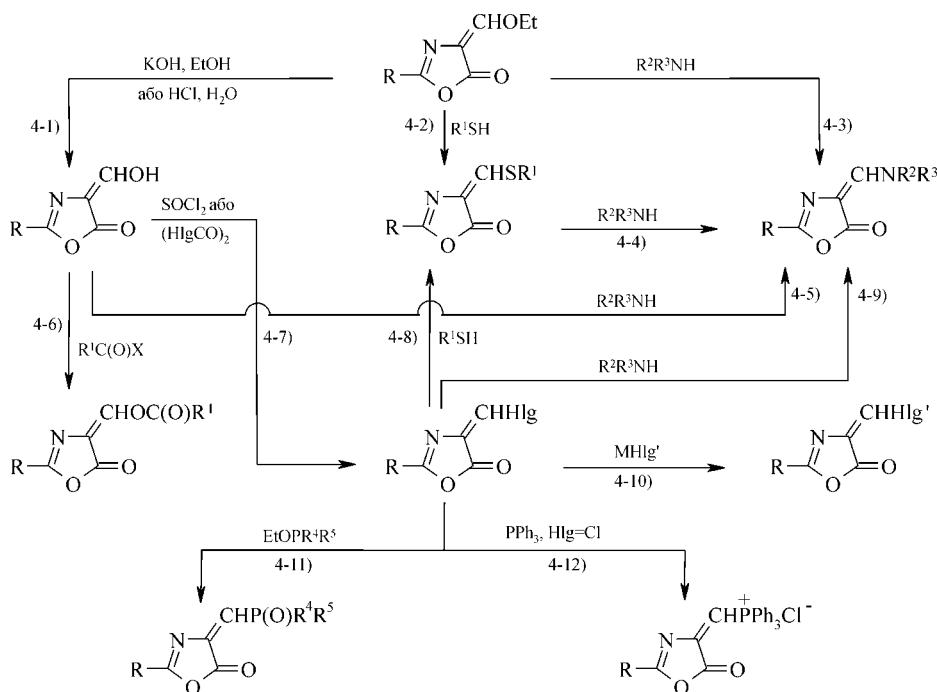


Схема 7



R = Ar, PhCH₂ та ін.; Hlg = Cl, Br; Hlg' = F, I; M = Na, K

Тип перетворення	Посилання на літературу
4-1	[4, с. 751, с. 819], [26, 51, 52]
4-2	[4, с. 751, с. 819], [53-55]
4-3	[4, с. 749, с. 817, с. 828], [24, 25, 52, 56-69]
4-4	[4, с. 751, с. 754]
4-5	[4, с. 751, с. 819]
4-6	[4, с. 754], [70-71]
4-7	[4, с. 754, с. 823], [26, 27, 70, 72]
4-8	[11, с. 382], [73]
4-9	[74]
4-10	[70, 75]
4-11	[21, 76]
4-12	[21, 77, 78]

Схема 8

ізомерів ненасичених азлактонів може досить легко відбуватись при нагріванні, УФ-освітленні та в присутності кислот [9, 81, 82, 84, 85]. Енергетичний бар’єр Z→E ізомеризації ряду 2-арил-4-диметиламінометилен-5(4H)-оксазолонів знаходитьться в інтервалі 18.3-20.0 ккал/моль [82], що обумовлено, очевидно, значним вкладом біполярних структур (Γ , Δ), представлених на схемі 10.

Закінчуячи розгляд підходів, які використовувались для одержання функціоналізованих ненасичених азлактонів зауважимо, що крім реакцій, узагальнених на схемах 3, 4, 5, 8, 9, слід згадати ще ацилювання 4-меркаптометилен- і 4-амінометилен-2-феніл-5(4H)-оксазолонів [86-88], циклізацію етилового естера α -бензоїламіно- β -диметиламінопропіонової кислоти в поліфосфорній кислоті [89], ацилювання 2-арил-4-трифенілфосфор-

аніліден-5(4H)-оксазолонів [84] та складне перетворення деяких похідних α -ізоціаноакрилової кислоти [90], представлене на схемі 11.

1.2. Перетворення функціоналізованих ненасичених азлактонів на інші гетероциклічні сполуки

Ненасичені азлактони типу (В) — двоцентрові електрофільні реагенти, які взаємодіють з нуклеофілами за участю заміщеної метиленової групи та центру C⁵ оксазолонового кільця, як показано нижче (схема 12).

При цьому нерідко вдається здійснити атаку лише на один електрофільний центр, що приводить відповідно до модифікованих ненасичених азлактонів або до похідних α -ациламіноакрилових кислот типу XCH=C(NHCOR)C(O)Nu. У процесі перетворення ненасичених азлактонів (В) на похідні ін-

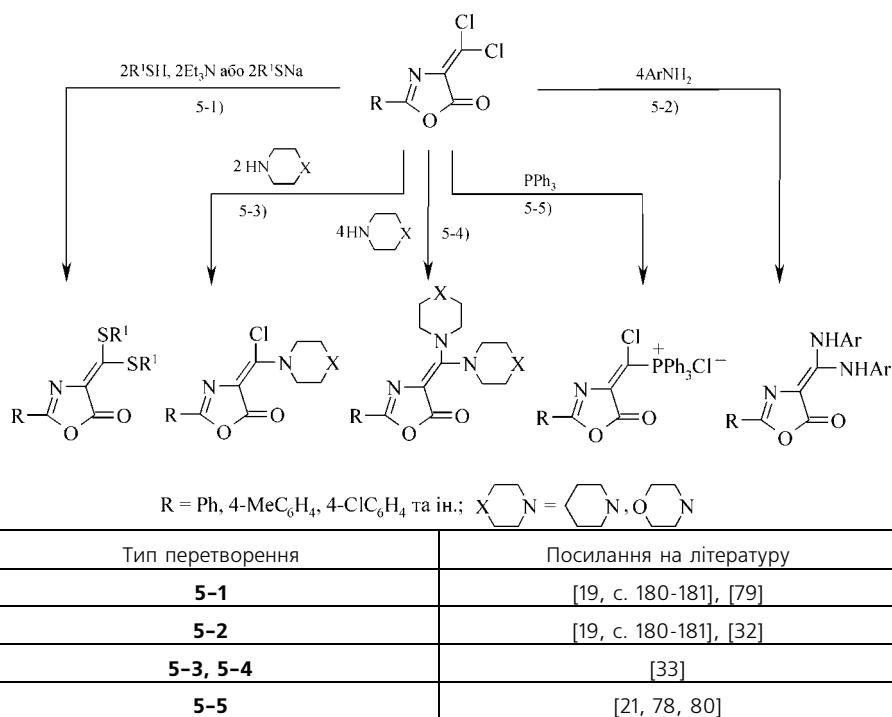


Схема 9

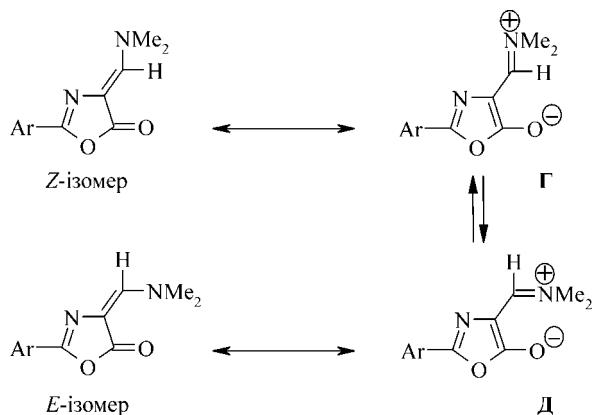


Схема 10

ших гетероцикліческих систем, як правило, беруть участь обидва електрофільні центри ненасичених азлактонів. Нижче при розгляді таких послідовних процесів вказуються тільки ті проміжні сполуки, які були безпосередньо виділені, або їх утворення беззаперечно доведено. Зауважимо, що в ненасичених азлактонах (B), що містять сильні електронодонорні замісники в метиленовому залишку, оксазолонове кільце досить дезактивоване по відношенню до S-, N- і C-нуклеофілів, що обумов-

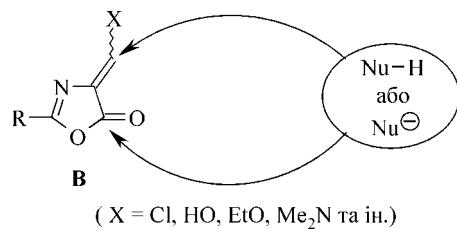


Схема 12

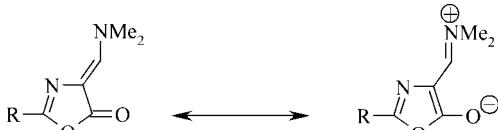
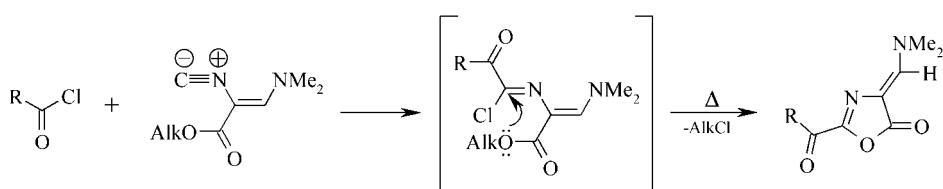


Схема 13

лено, очевидно, значним вкладом біполярних гравіческих структур, наприклад, (схема 13).

Тому перша стадія конденсації таких азлактонів з нуклеофілами полягає у заміщенні легковідхищих груп у метиленовому залишку за механізмом “приєднання-відщеплення”. Разом з цим розщеплення азлактонів (B) спиртами в присутності лугів або алкоголятів натрію нерідко приводить до відповідних естерів β -функціонально заміщених α -ациламіноакрилових кислот загальної



$R = \text{Me, Ph}; \text{Alk} = \text{Me, Et}$

Схема 11

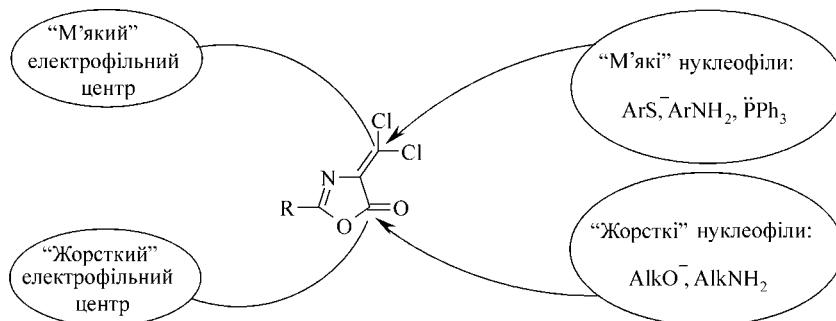


Схема 14

формули $\text{XCH}=\text{C}(\text{NHCOR})\text{C}(\text{O})\text{OAlk}$, які часто застосовуються для подальших гетероциклізацій замість ненасичених азлактонів (огляди [4, 13–15]). Цікаво, що електрофільні центри $\text{C}=\text{C}$ і $\text{C}=\text{O}$ зв’язків у 4-дихлорометилен-5(4H)-оксазолонах проявляють особливо виражену спорідненість по відношенню до “м’яких” та “жорстких” нуклеофілів [18, 19] (схема 14).

У результаті взаємодії таких азлактонів з “м’якими” нуклеофілами відбувається елімінування одного або двох аніонів хлору і оксазолонове кільце не розщеплюється. Навпаки, при дії “жорст-

ких” нуклеофілів азлактонне кільце розщеплюється, а дихлорометиленова група участі в конденсації не бере. Зауважимо, що обидва типи продуктів взаємодії 4-дихлорометилен-5(4H)-оксазолонів з “м’якими” і “жорсткими” нуклеофілами, як показано далі, можуть бути використані для синтезу інших гетероциклічних сполук, що вже не містять азлактонного кільця.

1.2.1. Синтези функціональнозаміщених азолів

На схемі 15 узагальнені перетворення ненасичених азлактонів на похідні 4-оксазолкарбонової кислоти. Так, при нагріванні 4-гідроксиметилен-

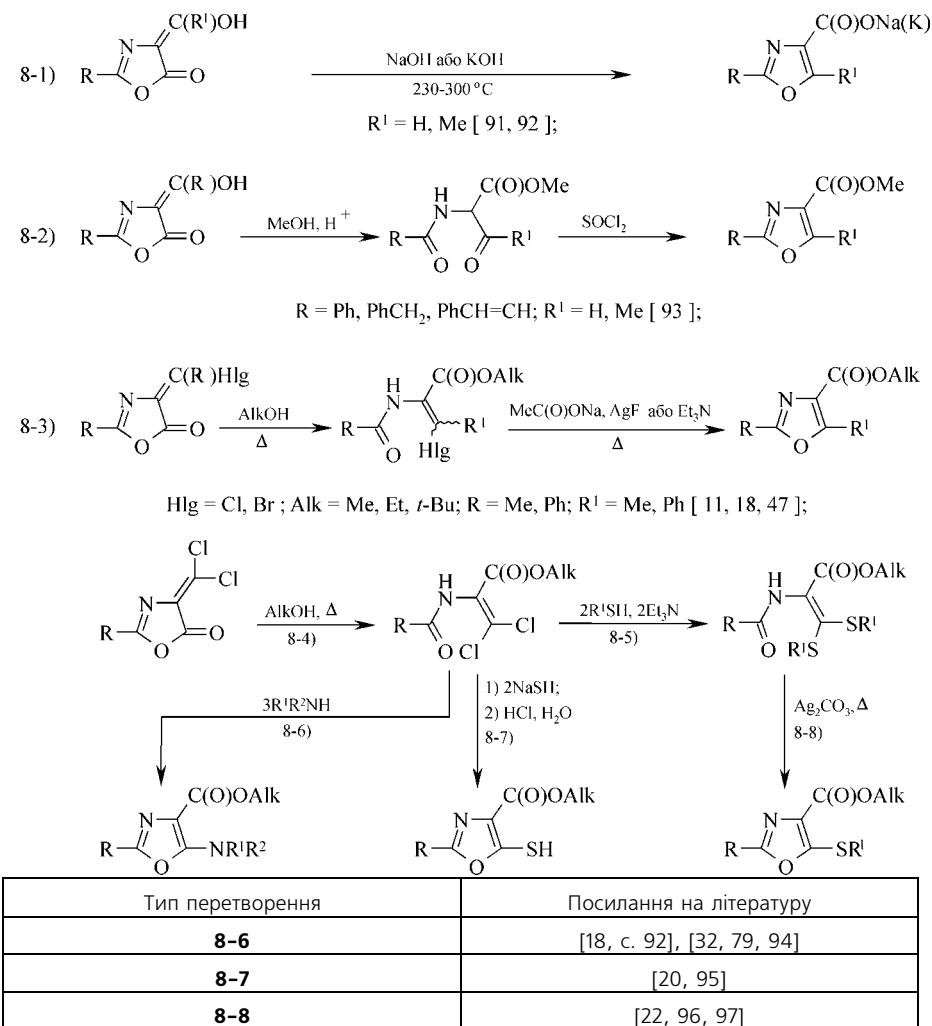


Схема 15

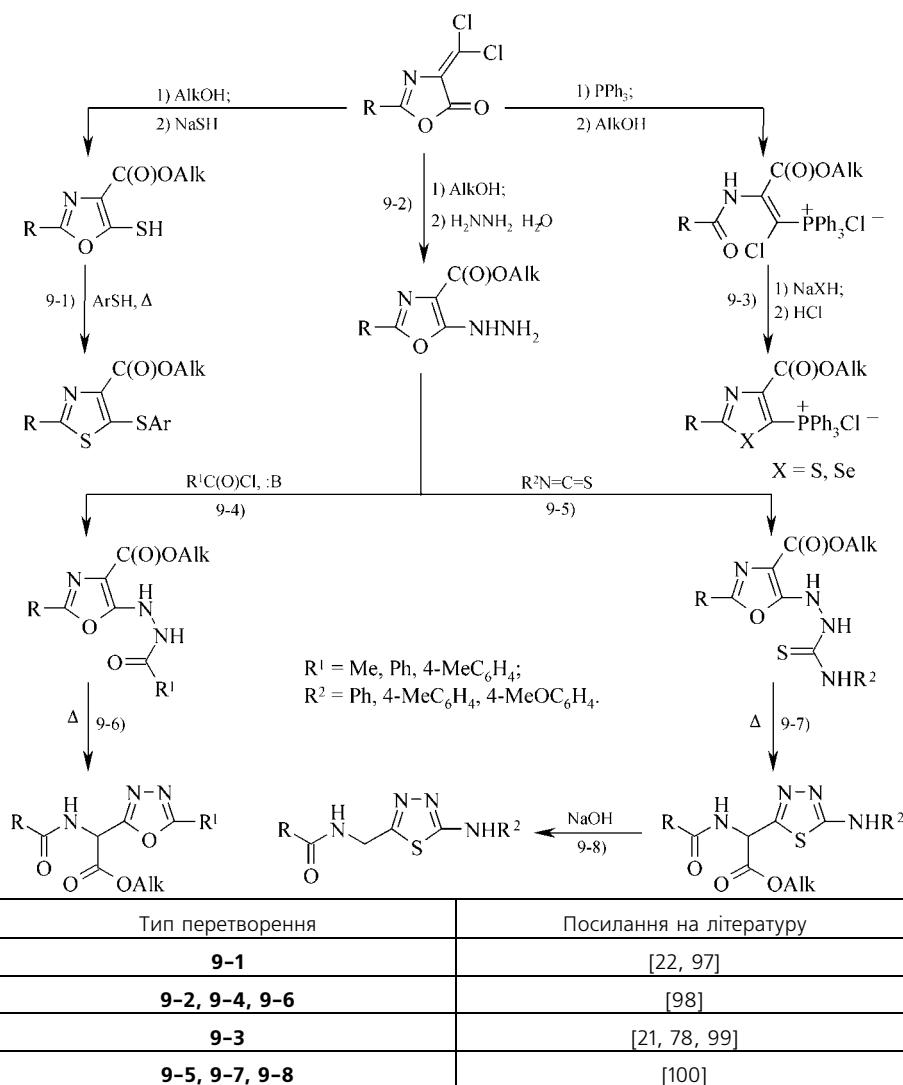


Схема 16

5(*4H*)-оксазолонів з лугами відбувається перегрупування Корнфорта і утворюються солі заміщених 4-оксазолкарбонових кислот, які не містять функціональних замісників у положенні 5 (перетворення **8-1**). Зовсім інакше генерується оксазольне кільце в підході **8-3**, який пов’язаний з модифікацією моногалогенозаміщених азлактонів: спочатку їх розщеплюють спиртами, а потім циклізують за допомогою ацетату натрію, фториду срібла або триетиламіну. При цьому виходи естерів заміщених 4-оксазолкарбонових кислот, як правило, невисокі. Значно більший препаративний інтерес мають послідовні перетворення **8-4→8-6**, **8-4→8-7**, **8-4→8-5→8-8**, представлені на схемі 15. Спочатку дихлорозаміщені азлактони розщеплюють спиртами, а потім вводять у конденсації з азото- або сірковмісними нуклеофілами.

Перші приклади циклізації **8-6** описані в 1974 р. [32], а потім ця циклоконденсація вивчалась японськими дослідниками [94]. Сфера застосування підходу **8-6** обмежується реакціями з високоосновними вторинними амінами, так як первинні аліфатичні аміні нерідко дають з естерами

α-ациламіно-β,β-дихлороакрилових кислот ациклічні продукти приєднання типу
 $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$
 $\text{ArCONH}-\text{CHCl}_2,$
 NHALk

які не перетворюються на похідні 5-аміно-4-оксазолкарбонової кислоти [79]. Разом з цим для введення меркаптогрупи в положення 5 оксазольного кільця зручно використовувати циклізацію **8-7** [95]. Естери 2-арил-5-меркапто-4-оксазолкарбонових кислот легко алкілюються, окиснюються та рециклізуються, що дає можливість для введення ряду важливих сірковмісних груп у положення 5 оксазольного кільця. Разом з цим підхід **8-5→8-8**, який запропонували К.Матсумура зі співробітниками [96], виявився досить зручним для препаративного одержання цілого ряду похідних 5-алкілтіо- та 5-арилтіозаміщених 4-оксазолкарбонових кислот [97]. Інші способи перетворення 4-дихлорометилен-5(*4H*)-оксазолонів на похідні ряду 1,3-азолів представлені на схемі 16.

Особливо важливими є два ланцюги реакцій: **9-2→9-4→9-6** і **9-3→9-5→9-7**, які приводять до цікавих похідних 1,3,4-оксадіазолу і 1,3,4-тіадіазо-

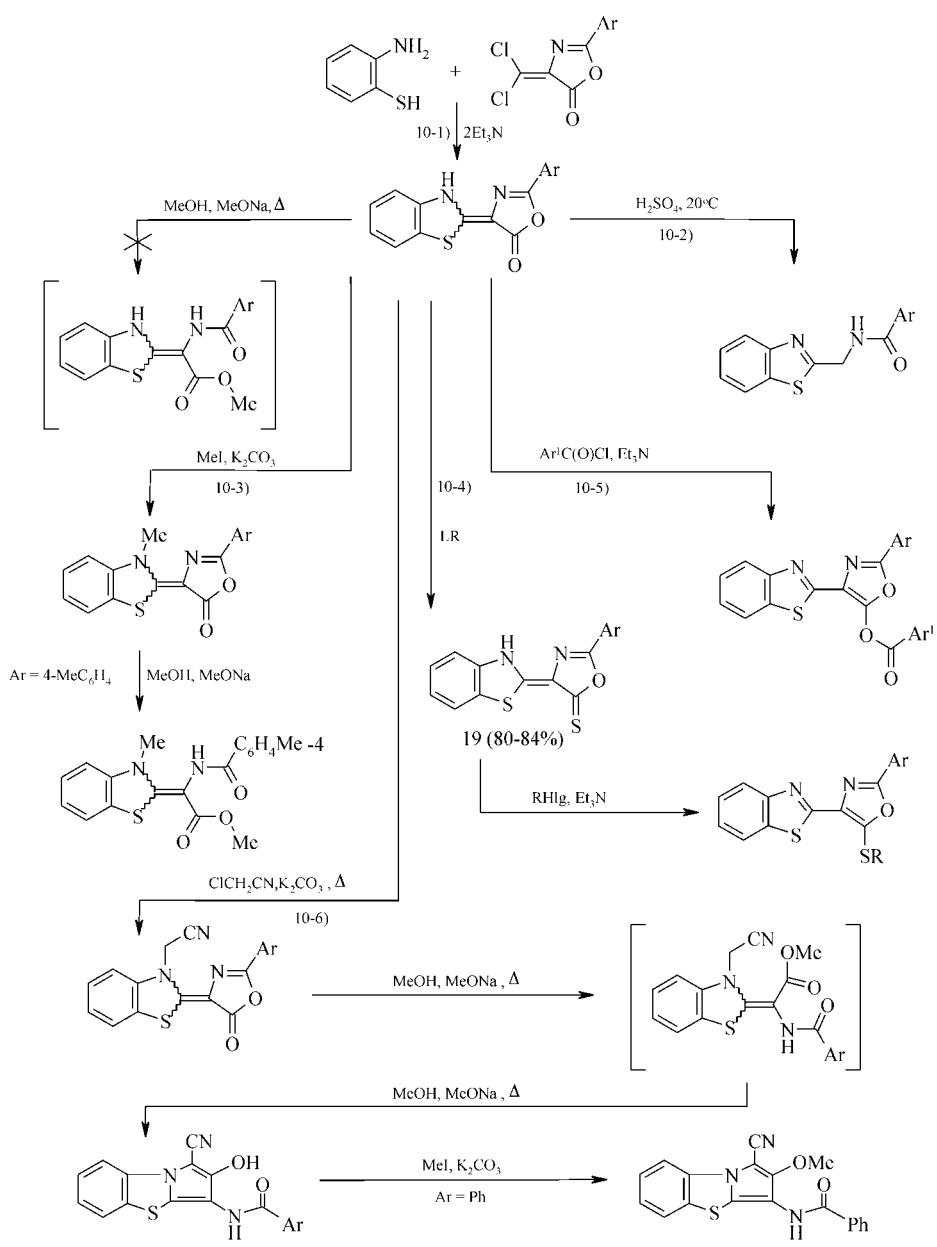


Схема 17 [101, 102]

лу. При цьому стадії **9-6** і **9-7** супроводжуються рециклізаціями. Кінцеві продукти цих рециклізацій можна розглядати не тільки як відповідні заміщені азоли, але й як похідні гліцину, що важливо для прогнозування їх біоактивності.

Не менш важливими виявились і перетворення продуктів взаємодії хлоровмісних азлактонів з *o*-амінотіофенолом (схема 17). Оскільки обидва нуклеофільні центри в *o*-амінотіофенолі є “м’якими”, легко відбувається циклоконденсація **10-1**, яка виявилась ключовою для здійснення перетворень: **10-2**, **10-3**, **10-4**, **10-5**, **10-6**.

Систематичне дослідження взаємодії дихлорозаміщених азлактонів з гідрохлоридом бензамі-

дину, ізотіуронієвими солями та гідрохлоридом гуанідину в присутності триетиламіну показало, що в цих м’яких умовах атоми хлору азлактонів участі в реакції не беруть, а проходить розщеплення азлактонного кільця, і утворюються, очевидно, проміжні енаміди, які можуть бути в рівновазі з прототропними таутомерами. Останні з них мають реакційноздатну N-ацилімінну групу, що забезпечує внутрішньомолекулярну циклізацію (приклади **11-1**, **11-2**, **11-3** на схемі 18). У результаті одержують адукти дихлороазлактонів з бензамідином та його аналогами у співвідношенні 1:1.

Крім різноманітних 1,3-азолів на основі ненасичених азлактонів, як видно зі схеми 19, вдалося

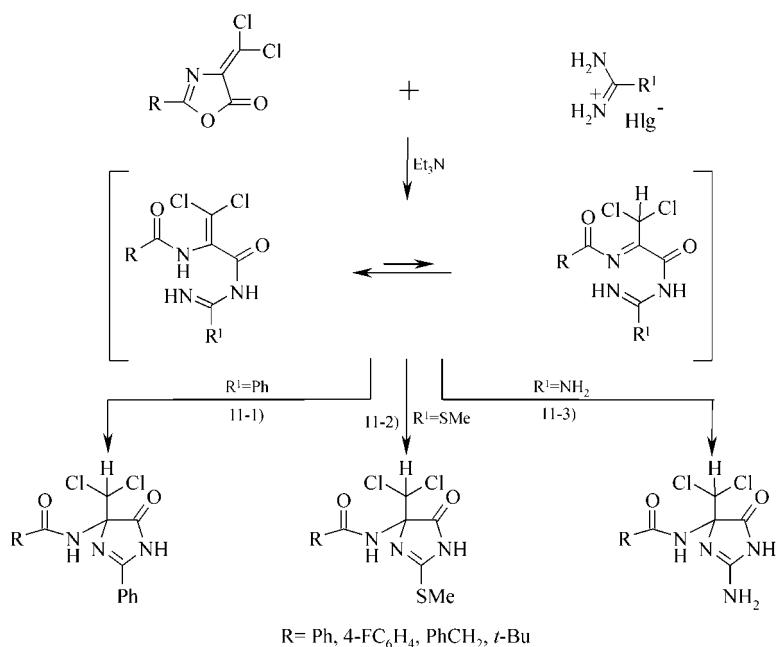


Схема 18 [103]

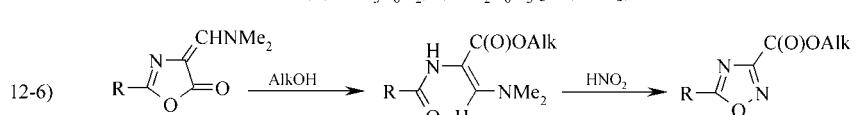
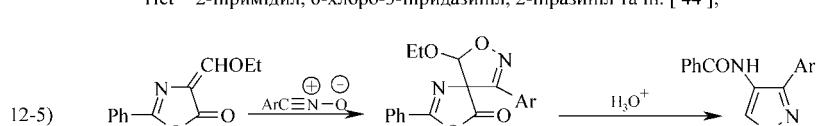
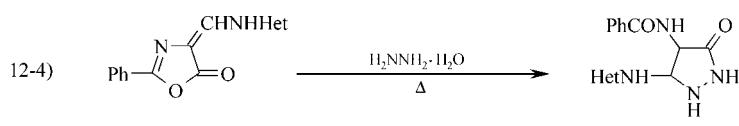
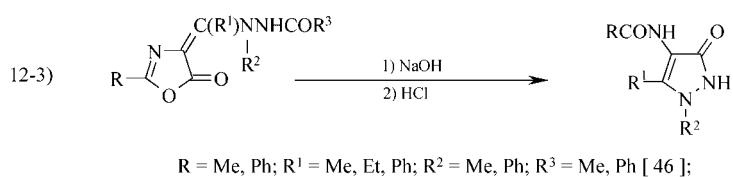
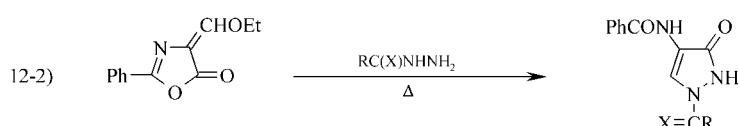
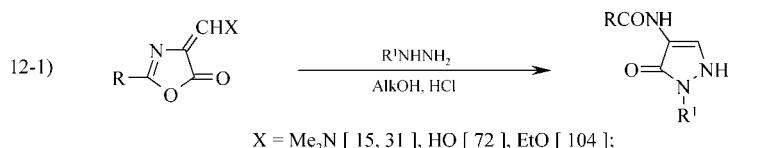


Схема 19

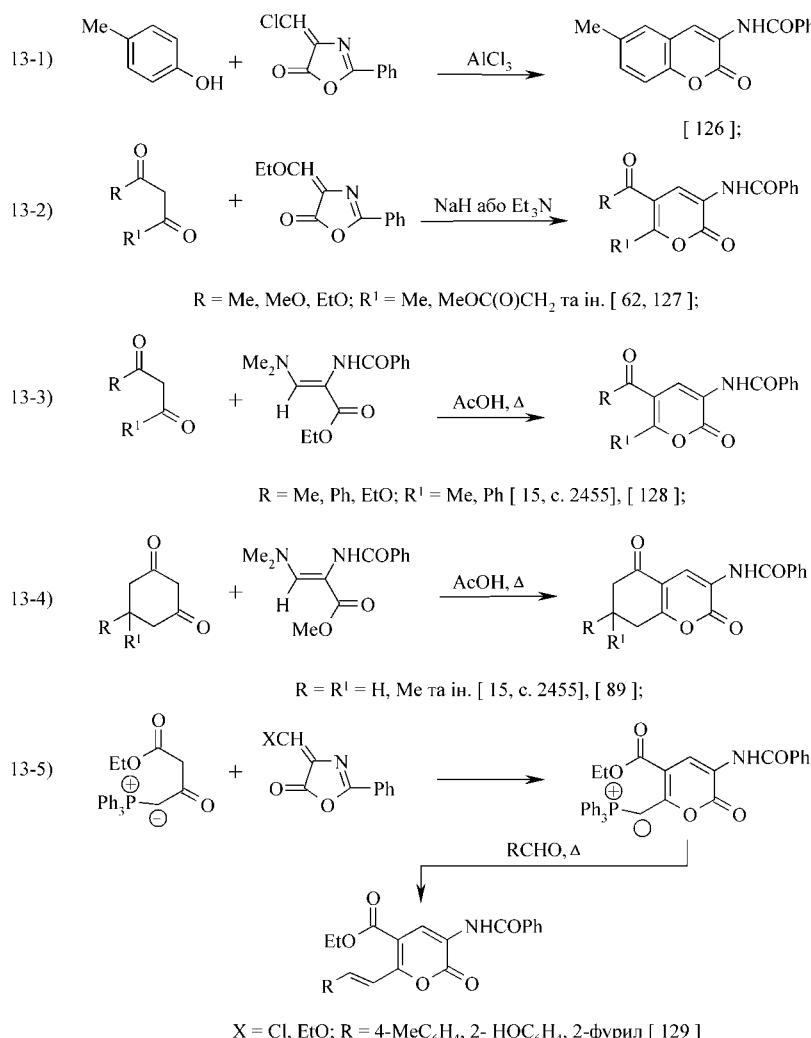


Схема 20

одержати і похідні 1,2-азолів: піразолу, ізоксазолу та 1,2,4-оксадіазолу. Перші з них утворюються при обробці ненасичених азлактонів гідразином, а також арил- або ацилгідразинами. У більшості випадків у конденсації бере участь як функціональний замісник у метиленовому залишку, так і азлактонне кільце (перетворення **12-1**, **12-2**, **12-3**). Лише деякі гетериламінометилензаміщені азлактони взаємодіють з гідразин-гідратом без елімінування групи HetNH (приклад **12-4**). Цікаво, що 4-етоксиметилен-5(*4H*)-оксазолони взаємодіють з нітрилоксидами по типу [2+3]-циклоприєднання, що використано для одержання 4-ациламіноізоксазолів (перетворення **12-5**). Зауважимо, нарешті, що 4-диметиламінометилен-5(*4H*)-оксазолони при послідовній обробці спиртами і азотистою кислотою дають з високими виходами естери 2-арил-1,2,4-оксадіазол-4-карбонових кислот (підхід **12-6**).

1.2.2. Синтез похідних шестичленних гетероциклів

Ненасичені азлактони, які містять у метиленовому залишку атом хлору або етокси- чи диметиламіногрупу, виявились придатними для одержання ряду заміщених 2-піронів та кумаринів (схема

20). У всіх випадках С-нуклеофіли взаємодіють із заміщеною метиленовою групою азлактонів з утворенням нового зв'язку С-С, а потім відбувається трансформація оксазолонового кільця в систему 2-пірону.

Слід зауважити, що конденсації ненасичених азлактонів з різноманітними реагентами з активною метиленовою або метильною групою зовсім не вичерпуються п'ятьма прикладами перетворень, які представлені на схемі 20. Подібні конденсації досить широко використовувались для одержання ціанінових барвників [55, 107-112], але оскільки вони, як правило, не супроводжуються новими гетероциклізаціями, то розгляд їх виходить за рамки цього огляду. З іншого боку, взаємодії функціоналізованих ненасичених азлактонів з металоорганічними реагентами [110, 113-116], 1,3-дієнами [71, 85, 117-122], діазометаном [26, 27, 70, 73] та деякими С-нуклеофілами [123-125] застосовувались, головним чином, для синтезу модифікованих α -амінокислот і тому нами також детально не розглядаються.

Проте циклоконденсації азлактонів з енамінами, гетероциклічними сполуками типу HetCH₂X

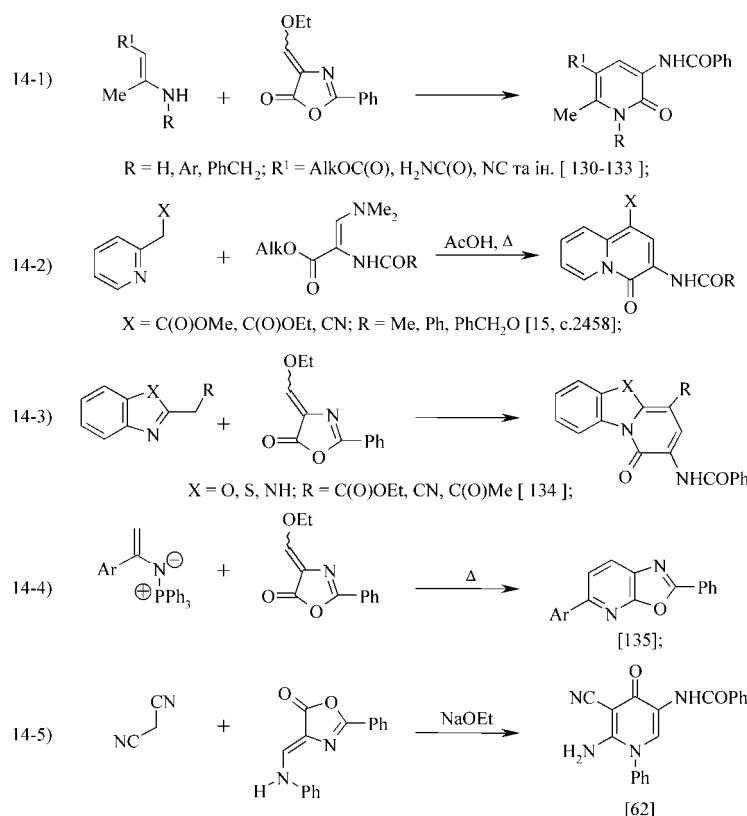


Схема 21

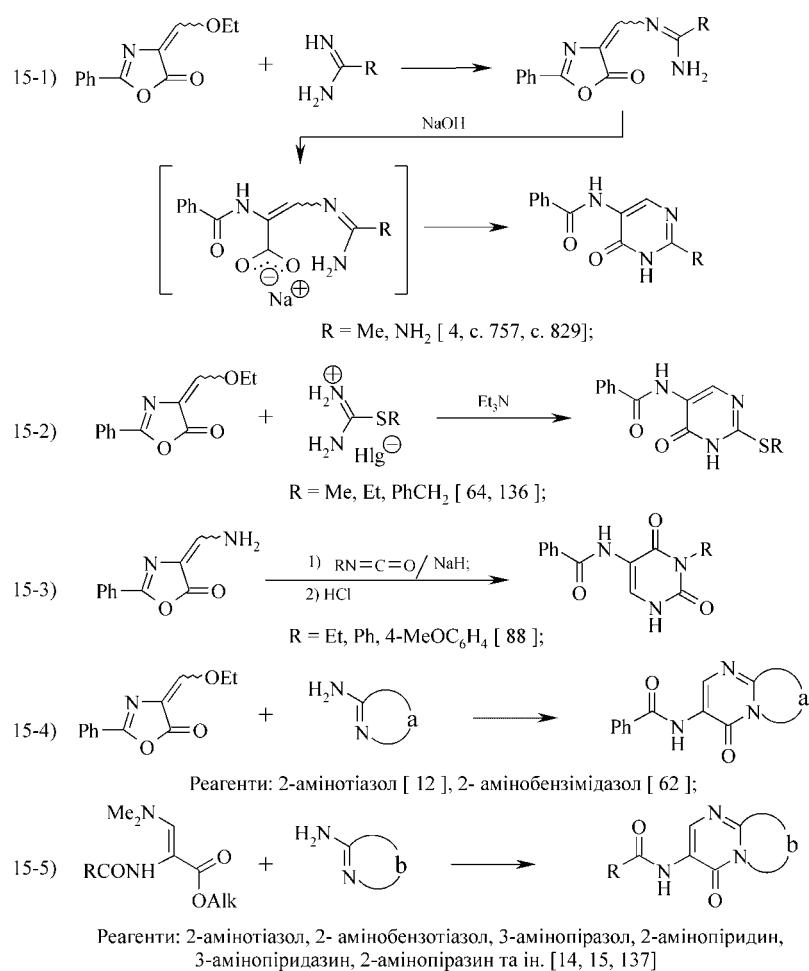


Схема 22

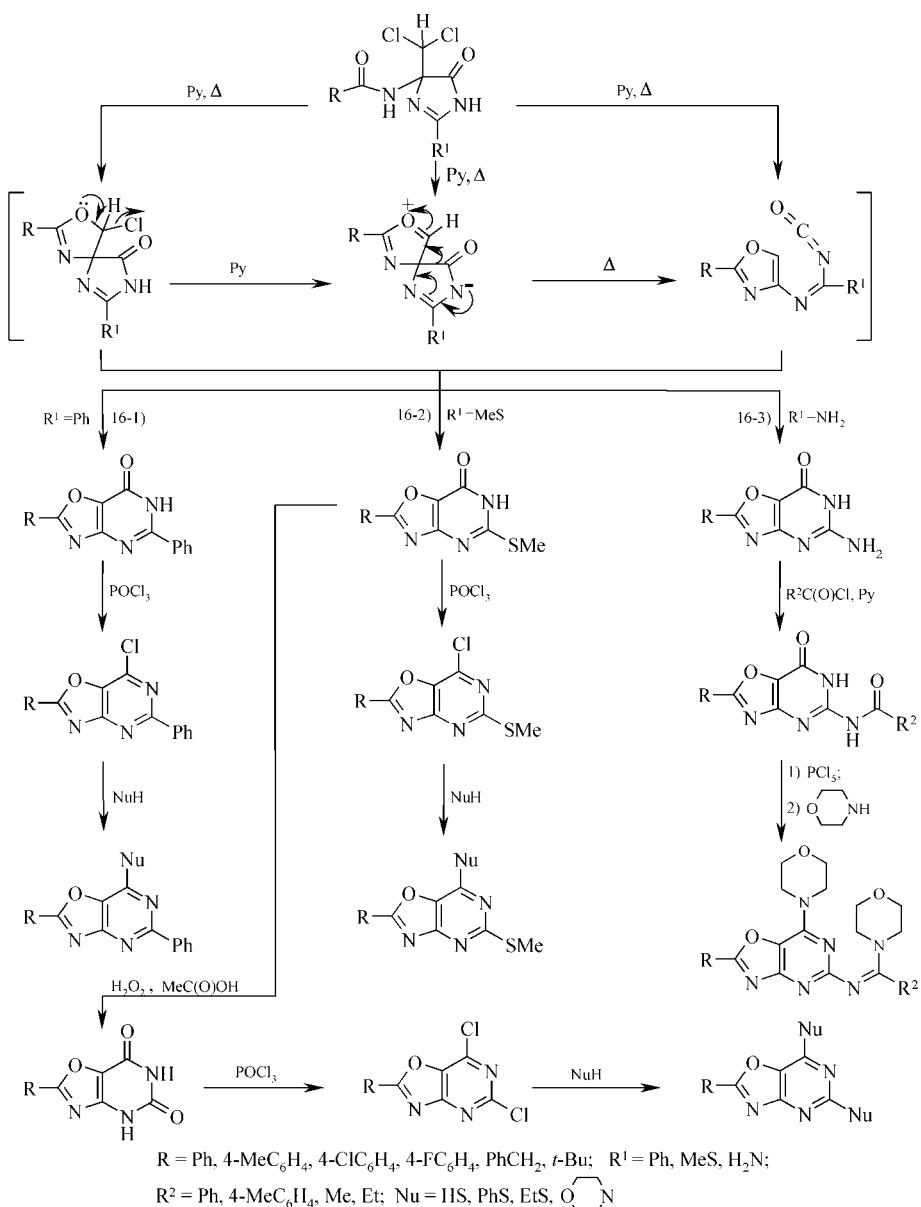


Схема 23

та іншими С-нуклеофілами, які приводять до похідних піридину та споріднених конденсованих систем, представлені на схемі 21.

Особливо важливою виявилась взаємодія 4-етоксиметилен-5(4*H*)-оксазолонів з амінокротоновим естером та його аналогами, що приводить до заміщених 3-ациламіно-2-піридонів з високими виходами (перетворення 14-1). Зрідка ненасичені азлактони використовувались також для синтезу похідних 4-піридину (циклізацію 14-5). Разом з цим для одержання заміщених 4-піримідонів ненасичені азлактони застосовувались значно частіше. Зі схеми 22 видно, що для цієї мети в конденсацію з азлактонами вводились амідини, гуанідин, ізотіуронієві солі, а також різноманітні гетериламіни з амідиновим фрагментом. У всіх випадках конденсація супроводжується елімінуванням легковідхидаючої групи в метиленовому залишку і перетворенням азлактонного кільця на 4-пі-

римідоновий фрагмент. Замість ненасичених азлактонів інколи використовують продукти їх розщеплення спиртами (перетворення 15-5).

Цікаво, що 4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолони, як було показано на схемі 21, зовсім інакше взаємодіють з бензамідином та його аналогами. При цьому утворюються заміщені імідазолін-5(4)-они, які мають біля центру C⁴⁽⁵⁾ два азотисті угруповання, що зближує їх з амінаями, які є нестійкими і при нагріванні їх у піридині спочатку, ймовірно, утворюються проміжні спіросполуки, які безпосередньо або через імідоїлізоціанат перетворюються на моно- та дифункціонально-заміщені оксазоло[4,5-*d*]піримідини, представлені на схемі 23 (перетворення 16-1, 16-2, 16-3). Детальний аналіз усіх перетворень цієї схеми на вряд чи є доречним, так як подібні реакції широко застосовуються, наприклад, у хімії 4-гідроксипіримідину.

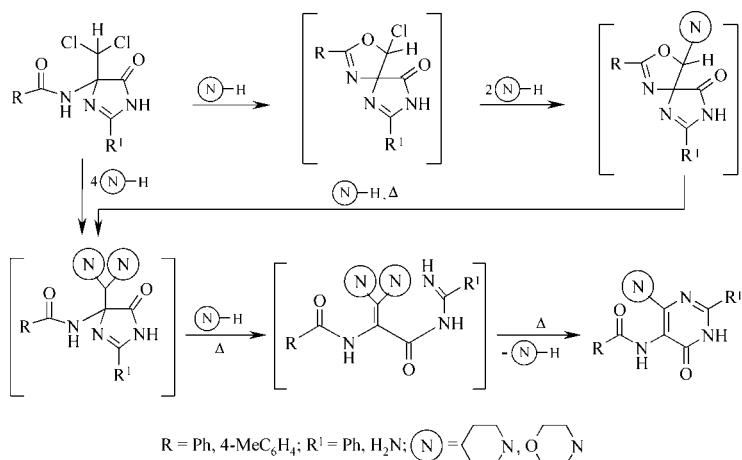


Схема 24

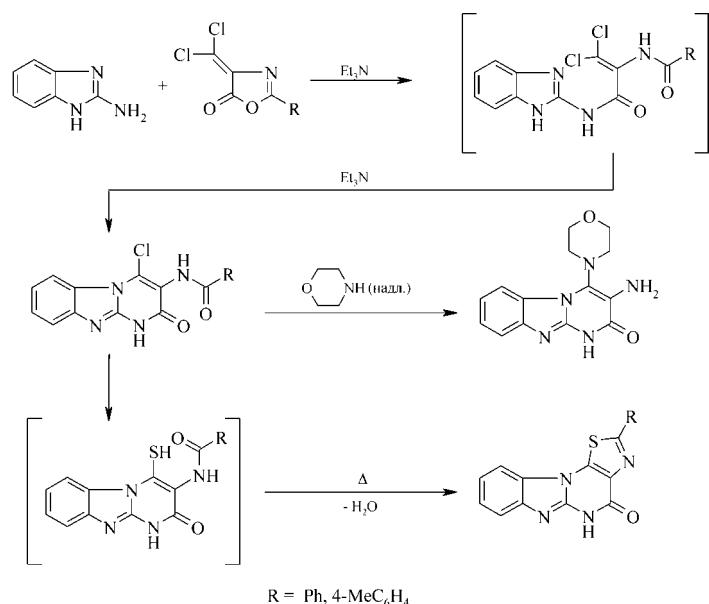


Схема 25

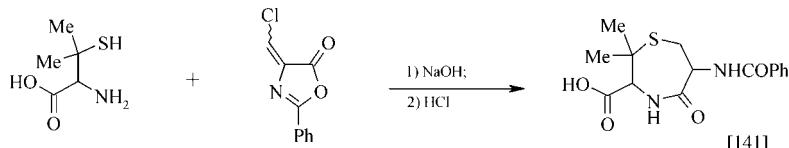


Схема 26

Проте слід зауважити, що майже всі типи функціональних похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину, які одержані такими нескладними способами, виявились новими. Це обумовлено тим, що на відміну від добре вивчених похідних оксазоло[5,4-*d*]піримідину їх ізомери, що містять систему оксазоло[4,5-*d*]піримідину, раніше були дослідженні ще зовсім мало. Деякі з них одержані з 4-аміно-5-гідроксипіримідину та його похідних конденсацією з ортоестерами та ангідридами бензойних кислот, але ці способи непридатні, очевидно, для введення функціональних замісників у положення 7 оксазоло[4,5-*d*]піримідинової системи.

Було також показано, що продукти приєднання бензамідину до хлоровмісних азлактонів можна модифікувати не тільки при нагріванні в піридині, але й при обробці їх морфоліном чи піперидином.

У цьому випадку заміщені імідазоліони трансформуються в трифункціональнозаміщенні піримідини. Характерною особливістю останніх є наявність ациламіногрупи в положенні 5 піримідинового кільця (схема 24).

Хлоровмісні азлактони, як показано на схемі 25, спрямовано взаємодіють у присутності триетиламіну з 2-амінобензімідазолом, що використано для отримання нових похідних піримідо[1,2-*d*]бензімідазолу.

Таким чином, значення функціональнозаміщених азлактонів для препаративних синтезів ряду похідних оксазолу, ізоксазолу, тіазолу, 1,3,4-оксадіазолу, 1,3,4-тіадіазолу, пірану, піридину, піримідину та споріднених конденсованих систем важко переоцінити (схеми 15-25 та додаткові статті [59, 120, 129, 139, 140]). Зрідка, крім генерації

похідних п'яти- та шестичленних гетероциклів, вдавалося синтезувати і семичленні гетероциклічні сполуки, наприклад, схема 26.

Проте ця циклоконденсація не була однозначно доведена, як зрештою і деякі інші циклізації за участю ненасичених азлактонів [140, 142, 143].

Висновки

Зроблений детальний огляд літератури стосовно способів одержання та перетворень ненасичених азлактонів з функціональними замісниками в метиленовій групі.

Література

1. Plochl J. // *Chem. Ber.* — 1883. — Bd. 16. — S. 2815-2825.
2. Erlenmeyer E. // *Chem. Ber.* — 1900. — Bd. 33. — S. 2036-2041.
3. Carter H.E. *Azlacones*. In: *Organic reactions / Ed. R.Adams*. — N.Y.: *J. Wiley and Sons*, 1947. — Vol. 3. — P. 198-239.
4. Cornforth J.W. *Oxazoles and Oxazolones*. In: *The Chemistry of Penicillin / Ed. H.T.Clarke*. — N.J.: *Princeton University Press*, 1949. — P. 688-848.
5. Корнфорт Дж. *Оксазол и его производные*. В кн.: *Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда*. — М.: ИЛ, 1961. — Vol. 5. — С. 242-339.
6. Лурье С.И., Чаман Е.С. *Оксазолоны (Азлактоны)*. В кн.: *Реакции и методы исследования органических соединений / Под ред. В.М.Радионова, Б.А.Казанского, И.Л.Кнуянца и др.* — М.: Хим. литература, 1959. — Vol. 9. — С. 155-286.
7. Filler R. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. — 1965. — Vol. 4. — P. 75-106.
8. Steglich W. // *Fortschr. Chem. Forsch.* — 1969. — Bd. 12. — S. 77-118.
9. Rao Y.S., Filler R. // *Synthesis*. — 1975. — №12. — P. 749-764.
10. Filler R., Rao Y.S. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. — 1977. — Vol. 21. — P. 175-206.
11. Rao Y.S., Filler R. *Oxazolones*. In: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds / Ed. I.J.Turchi*. — N.Y.: *J. Wiley and Sons*, 1986. — Vol. 45. — P. 361-729.
12. Mukherjee A.K. // *Heterocycles*. — 1987. — Vol. 26, №4. — P. 1077-1097.
13. Schmidt U., Lieberknecht A., Wild J. // *Synthesis*. — 1988. — №3. — P. 159-172.
14. Stanovnik B., Svete J. // *Synlett*. — 2000. — №8. — P. 1077-1091.
15. Stanovnik B., Svete J. // *Chem. Rev.* — 2004. — Vol. 104, №5. — P. 2433-2480.
16. Boyd G.V. *Oxazoles and their Benzo Derivatives*. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Ed. A.R.Katritzky, C.W.Rees*. — N. Y.: *Pergamon Press*, 1984. — Vol. 6, part 4B. — P. 177-234.
17. Hartner F.W. *Oxazoles*. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry 2 / Ed. A.R.Katritzky, C.W.Rees, E.F.V.Scriven*. — N.J.: *Elsevier*, 1996. — Vol. 3. — P. 261-318.
18. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. *Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов*. — К.: Наукова думка, 1992. — 174 с.
19. Драч Б.С. *N-α-Хлоралкимиди и их производные*: Дис. ... докт. хим. наук. — К., 1978. — 470 с.
20. Виноградова Т.К. *Получение функциональнозамещенных азолов и азолинов на основе N-2,2-дихлорвиниламидов и их аналогов*: Дис. ... канд. хим. наук. — К., 1991. — 143 с.
21. Зюзь К.В. *Фосфорильовані енаміди та споріднені реагенти на основі ненасичених азлактонів*: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 1997. — 143 с.
22. Пільо С.Г. *Синтези нових похідних азолів на основі 2-ациламіно- 3,3-дихлороакрилонітрилів та їх аналогів*: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 2002. — 135 с.
23. Головченко О.В. *Синтези нових біорегуляторів азольного ряду на основі 4,5-дифункціональнозаміщених оксазолів*: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 2004. — 145 с.
24. Norton Matos M.R.P., Gois P.M.P., Mata M.L.E.N. et al. // *Synth. Commun.* — 2003. — Vol. 33, №8. — P. 1285-1299.
25. Dudley K.H., Bius D.L., Johnson D. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1973. — Vol. 10. — P. 935-941.
26. Bland J.M., Stammer C.H. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49, №9. — P. 1634-1636.
27. Bland J.M., Shah A., Bortolussi A., Stammer C.H. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №5. — P. 992-995.
28. Квітко І.Я., Смирнова В.А., Ельцов А.В. // *ХПС*. — 1980. — №1. — С. 36-39.
29. Kmetic M., Stanovnik B. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1995. — Vol. 32, №5. — P. 1563-1565.
30. Singh K.K., Singh R.M. // *Ind. J. Chem.* — 1994. — Vol. 33B, №3. — P. 232-235.
31. Singh K.K., Singh M.K., Singh R.M. // *Ind. J. Chem.* — 1994. — Vol. 33B, №12. — P. 1119-1122.
32. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №11. — С. 2315-2319.
33. Драч Б.С., Мартынюк А.П., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1976. — Т. 12, №10. — С. 2238-2244.
34. Weygand F., Steglich W., Oettmeier W. // *Chem. Ber.* — 1970. — Bd. 103, №6. — S. 1655-1663.
35. Еліна А.С., Магідсон О.Ю. // *ЖОХ*. — 1952. — Т. 22, №5. — С. 875-879.
36. Кильдишева О.В., Растворене Л.П., Кнуянц И.Л. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1955. — №2. — С. 260-270.
37. Кильдишева О.В., Линькова М.Г., Кнуянц И.Л. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1955. — №2. — С. 282-288.
38. Кильдишева О.В., Линькова М.Г., Кнуянц И.Л. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1955. — №2. — С. 271-281.
39. Кильдишева О.В., Линькова М.Г., Кнуянц И.Л. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1957. — №6. — С. 719-729.

40. Струков И.Т. // ЖОХ. — 1959. — Т. 29, №7. — С. 2359-2362.
41. Ashare R., Roy J., Mukerjee A.K. // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24, №5. — P. 1325-1329.
42. Stanovnik B., Svete J., Tisler M. // J. Heterocyclic Chem. — 1987. — Vol. 24, №16. — P. 1809-1810.
43. Stanovnik B., Svete J., Tisler M. et al. // Heterocycles. — 1988. — Vol. 27, №4. — P. 903-909.
44. Svete J., Stanovnik B., Tisler M. et al. // J. Heterocyclic Chem. — 1989. — Vol. 26, №1. — P. 145-153.
45. Stanovnik B., Drofenik I., Tisler M. // Heterocycles. — 1987. — Vol. 26, №7. — P. 1805-1811.
46. Boyd G.V., Dando S.R. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. — 1972. — №6. — S. 777-779.
47. Pfleger R., Strandtmann M. // Chem. Ber. — 1957. — Bd. 90, №8. — S. 1455-1467.
48. Pfleger R., Suater A. // Chem. Ber. — 1957. — Bd. 90, №8. — S. 1475-1481.
49. Pfleger R., Markert G. // Chem. Ber. — 1957. — Bd. 90, №8. — S. 1482-1488.
50. Pfleger R., Vogt H. // Chem. Ber. — 1957. — Bd. 90, №8. — S. 1467-1475.
51. Еліна А.С., Магідсон О.Ю. // ЖОХ. — 1951. — Т. 21, №3. — С. 559-564.
52. Baker W. // J. Chem. Soc. — 1949. — №1-3. — P. 176-178.
53. Берлин А.Я., Маймінд В.І., Шейнкер Ю.М. // Докл. АН ССРР. — 1950. — Т. 72, №5. — С. 877-880.
54. Струков И.Т. // ЖОХ. — 1952. — Т. 22, №12. — С. 2193-2200.
55. Just G., Chung B.Y., Kim S. et al. // Can. J. Chem. — 1976. — Vol. 54. — P. 76-77.
56. Лурье С.И., Маміофе С.М., Равикович Х.М. // ЖОХ. — 1951. — Т. 21, №7. — С. 1308-1316.
57. Singh M.K., Singh K.K., Singh R.S., Singh R.M. // Ind. J. Chem. — 1997. — Vol. 36B, №2. — P. 137-141.
58. Koczan G., Csik G., Csapai A. et al. // Tetrahedron. — 2001. — Vol. 57. — P. 4589-4598.
59. Pozgan F., Polanc S., Kocevar M. // Heterocycles. — 2001. — Vol. 54, №2. — P. 1011-1019.
60. Tikdari A.M., Mukerjee A.K. // Ind. J. Chem. — 1987. — Vol. 26B, №1. — P. 73-74.
61. Tandon M., Coffen D.L., Gallant P. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14, №8. — P. 1909-1911.
62. Anwar H.F., Metwally N.H., Gaber H., Elnagdi M.H. // J. Chem. Res. — 2005. — №1. — P. 29-31.
63. Gilbert A.M., Kirisits M., Toy P. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14. — P. 37-41.
64. Tehovnik M.D., Vercek B. // Synth. Commun. — 1996. — Vol. 26, №23. — P. 4487-4494.
65. Маслова Г.А., Струков И.Т. // ЖОрХ. — 1965. — Т. 1, №2. — С. 348-352.
66. Kolar P., Tisler M. // J. Heterocyclic Chem. — 1993. — Vol. 30, №5. — P. 1253-1260.
67. Walker G.N. // J. Org. Chem. — 1962. — Vol. 27. — P. 4227-4231.
68. Srinivasan K., Narasimhan K., Narayanan K.V. et al. // Ind. J. Chem. — 1976. — Vol. 14B, №12. — P. 991-993.
69. Струков И.Т. // ЖОХ. — 1952. — Т. 22, №10. — С. 1869-1871.
70. Wick L., Tamm C., Neuburger M. et al. // Tetrahedron. — 1995. — Vol. 51, №37. — P. 10219-10230.
71. Clerici F., Gelmi M.L., Gambini A. // J. Org. Chem. — 2000. — Vol. 65, №19. — P. 6138-6141.
72. Singh K.K., Singh R.S., Singh R.M. // Ind. J. Chem. — 1998. — Vol. 37B. — P. 120-126.
73. Clerici F., Gelmi M.L., Polar D. // J. Org. Chem. — 1999. — Vol. 64, №3. — P. 726-730.
74. Bish C.J., Jones J.H. // Tetrahedron Lett. — 1984. — Vol. 25, №6. — P. 679-680.
75. Yuan C.Y., Chang C.N., Yeh I.F. // Pao Y.H.H. — 1959. — Vol. 7. — P. 237-44. — C.A. — 1960. — Vol. 54. — 12096.
76. Броварец В.С. // ЖОХ. — 1997. — Т. 67, №10. — С. 1755-1756.
77. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Зюзь К.В. и др. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, №4. — С. 602-605.
78. Броварец В.С., Зюзь К.В., Выджак Р.Н. и др. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, №10. — С. 1642-1651.
79. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Мартынюк А.П. // ЖОХ. — 1978. — Т. 14, №3. — С. 508-513.
80. Броварец В.С., Зюзь К.В., Выджак Р.Н. и др. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, №10. — С. 1747-1748.
81. Maquestiau A., Haverbeke Y., Vanovervelt J.C., Postiaux R. // Bull. Soc. Chim. Belg. — 1976. — Vol. 85, №9. — P. 697-705.
82. Singh K.K., Singh M.K., Singh R.M. // Ind. J. Chem. — 1996. — Vol. 35B, №9. — P. 920-922.
83. Haverbeke Y., Maquestiau A., Muller R.N., Vanden Eynde J.J. // Bull. Soc. Chim. Belg. — 1975. — Vol. 84, №8-9. — P. 845-854.
84. Mazurkiewicz R., Grymel M. // Polish J. Chem. — 1998. — Vol. 72. — P. 537-547.
85. Clerici F., Gelmi M.L., Gambini A. // J. Org. Chem. — 1999. — Vol. 64, №16. — P. 5764-5767.
86. Струков И.Т. // ЖОХ. — 1953. — Т. 23, №4. — С. 690-696.
87. Струков И.Т., Жданович Ю.В. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33, №3. — С. 910-917.
88. Thondorf I., Strube M., Augustin M. // Synthesis. — 1990. — №12. — P. 1169-1172.
89. Ornik B., Cadez Z., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocyclic Chem. — 1990. — Vol. 27, №4. — P. 1021-1024.
90. Bossio R., Marcaccini S., Pepino R. // J. Heterocyclic Chem. — 1993. — Vol. 30, №2. — P. 575-577.
91. Cornforth J.W., Cookson M.E. // J. Chem. Soc. — 1952. — Part I. — P. 1085-1088.
92. Stuckwisch C.G., Powers D.D. // J. Org. Chem. — 1960. — Vol. 25, №7. — P. 1819-1820.
93. Korte F., Storiko K. // Chem. Ber. — 1960. — Bd. 93. — S. 1033-1042.
94. Matsumura K., Shimadzu H., Miyashita O., Hashimoto N. // Chem. Pharm. Bull. — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 941-947.
95. Виноградова Т.К., Кисиленко А.А., Драч Б.С. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18, №9. — С. 1864-1869.

96. Matsumura K., Miyashita O., Shimadzu H., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 948-959.
97. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ*. — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1818-1827.
98. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 75, №3. — С. 461-467.
99. Броварец В.С., Зюзь К.В., Романенко Е.А., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1995. — Т. 65, №12. — С. 1972-1978.
100. Golovchenko A.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Synthesis*. — 2003. — №18. — P. 2851-2857.
101. Свиріна В.Н., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2004. — Т. 74, №4. — С. 699-700.
102. Свиріна В.Н., Броварец В.С., Чернега А.Н., Драч Б.С. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5, №1. — С. 27-31.
103. Sviripa V.M., Gakh A.A., Brovarets V.S. et al. // *Synthesis*. — 2006. — №20. — P. 3462-3466.
104. Tripathy P.K., Mukerjee A.K. // *Ind. J. Chem.* — 1986. — Bd. 25B, №10. — P. 1059-1060.
105. Kepe V., Pozgan F., Golobic A. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1998. — №17. — S. 2813-2816.
106. Coutouli-Argyropoulou E., Thessalonikeos E. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1992. — Vol. 29, №1. — P. 251-253.
107. Cook A.H., Harris G., Shaw G. // *J. Chem. Soc.* — 1949. — P. 1435-1437.
108. Knott E.B. // *J. Chem. Soc.* — 1952. — P. 2399-2401.
109. Knott E.B. // *J. Chem. Soc.* — 1963. — Vol. 1. — P. 402-410.
110. Behringer H., Taul H. // *Chem. Ber.* — 1957. — Bd. 90, №8. — S. 1398-1410.
111. Duffin G.F., Kendall J.D. // *J. Chem. Soc.* — 1959. — №12. — P. 3789-3799.
112. Jena E., Tripathy P.K. // *Ind. J. Chem.* — 1970. — Vol. 47, №3. — P. 251-254.
113. Morgenstern A.P., Schuijt C., Nauta W.Th. // *J. Chem. Soc.(C)*. — 1971. — Vol. 22. — P. 3706-3712.
114. Зав'ялов С.І., Мустафаєва І.Ф., Аронова Н.І., Махова І.І. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1973. — №11. — С. 2572-2577.
115. Filler R., Ayyangar N.R., Gustowski W., Kang H.H. // *J. Org. Chem.* — 1969. — Vol. 34, №3. — P. 534-538.
116. Beccalli E.M., Clerici F., Gelmi M.L. // *Tetrahedron*. — 1999. — Vol. 55. — P. 781-786.
117. Kraus G., Yu F.X. // *Synth. Commun.* — 1989. — Vol. 19, №13. — 14. — P. 2401-2407.
118. Clerici F., Gelmi M.L., Gambini A. // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66, №14. — P. 4941-4944.
119. Abbiati G., Clerici F., Gelmi M.L. et al. // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66, №19. — P. 6299-6304.
120. Clerici F., Gelmi M.L., Gambini A., Nava D. // *Tetrahedron*. — 2001. — Vol. 57. — P. 6429-6438.
121. Clerici F., Gelmi M.L., Pellegrino S., Pilati T. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №13. — P. 5286-5291.
122. Avenoza A., Barriobero J.I., Cativiela C. et al. // *Tetrahedron*. — 2001. — Vol. 57. — P. 2745-2755.
123. Jukic L., Copar A., Malesic M. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1999. — Vol. 36, №5. — P. 1147-1150.
124. Behringer H., Duesberg P. // *Chem. Ber.* — 1963. — Bd. 96, №2. — S. 381-384.
125. Behringer H., Duesberg P. // *Chem. Ber.* — 1963. — Bd. 96, №2. — S. 377-380.
126. Behringer H., Falkenberg K. // *Chem. Ber.* — 1963. — Bd. 96, №5. — S. 1428-1435.
127. Kepe V., Kocevar M., Petric A. et al. // *Heterocycles*. — 2001. — Vol. 54, №2. — P. 1011-1019.
128. Svetec J., Cadez Z., Stanovnik B., Tisler M. // *Synthesis*. — 1990. — №1. — P. 70-72.
129. Gelmi M.L., Pocar D. // *Synthesis*. — 1992. — №5. — P. 453-455.
130. Chiba T., Takahashi T. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, №7. — P. 2731-2734.
131. Eynde J.J.V., Labuche N., Haverbeke Y.V. // *Synth. Commun.* — 1997. — Vol. 27, №21. — P. 3683-3690.
132. Benovsky P., Stilles J.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 38, №49. — P. 8475-8478.
133. Beholz L.G., Benovsky P., Ward D.L. et al. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №4. — P. 1033-1042.
134. Chiba T., Takahashi T., Kaneko C. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, №9. — P. 4002-4004.
135. Gelmi M.L., Pocar D., Viziano M. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1992. — №6. — P. 701-705.
136. Tirkdari A.M., Tripathy P.K., Mukerjee A.K. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1988. — №7. — P. 1659-1662.
137. Recnik S., Toplak R., Szete J. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 2000. — Vol. 37, №4. — P. 783-790.
138. Свиріна В.Н. Нові перетворення 2-арил-4-дихлорометилен-5(4Н)-оксазолонів та їх аналогів: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 2007. — 129 с.
139. Ticek T., Meden A., Vercek B. // *Synlett*. — 2000. — №10. — P. 1458-1460.
140. Jansen A.B.A., Robinson R. // *Mh. Chem.* — 1967. — Vol. 98, №3. — P. 1017-1026.
141. Струков И.Т. // *ЖОХ*. — 1957. — Т. 27, №2. — С. 432-440.
142. Струков И.Т. // *ЖОХ*. — 1956. — Т. 26, №12. — С. 3422-3426.
143. Roue N., Bergmann J. // *Tetrahedron*. — 1999. — Vol. 55, №51. — P. 14729-14738.

Надійшла до редакції 05.11.2009 р.