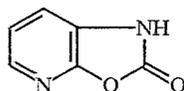


М. В. Юре, Д. В. Шантаре, Э. Ю. Гудринице

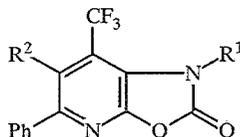
7-ТРИФТОРМЕТИЛ-5-ФЕНИЛ-2-ОКСО-(1H)-ОКСАЗОЛО-
[5,4-*b*]ПИРИДИН И НЕКОТОРЫЕ ЕГО СВОЙСТВА

Калиевая соль 7-трифторметил-5-фенил-2-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридина (IV) получена в реакции Гофмана из 3-аминокарбонил-4-трифторметил-6-фенил-2(1H)-пиридона и без выделения превращена в 3-амино-4-трифторметил-6-фенил-2(1H)-пиридон. При алкилировании соли IV образуются 1-замещенные-7-трифторметил-5-фенил-2-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридины. Получены 6-галогено-7-трифторметил-5-фенил-2-оксо-(1H)-оксазоло[5,4-*b*]пиридины.

В отличие от 2-оксооксазоло[4,5-*b*]пиридинов синтез, свойства и биологическая активность 2-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов мало изучены [1—4]. Первой из производных 2-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридина — его 6-арсеновая кислота — получена ацилированием 3-амино-2(1H)-пиридон-5-арсеновой кислоты фосгеном [1]; в дальнейшем фосген был заменен бис(трихлорметил)карбонатом [5]. Одностадийный метод синтеза самого 2-оксо-(1H)-оксазоло[5,4-*b*]пиридина (I) осуществлен ацилированием 3-амино-2(1H)-пиридона бис(трихлорметил)карбонатом («трифосгеном»), а также карбонилдимидазолом в присутствии основания при -78 °C [2, 3].



I



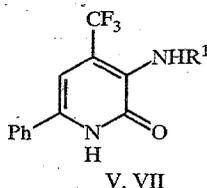
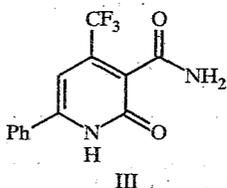
II, IV, VIa, б, VIIa-и

II $R^1 = R^2 = H$; IV $R^1 = K$, $R^2 = H$; VIa $R^1 = H$, $R^2 = Cl$, б $R^1 = H$, $R^2 = Br$; VII a $R^2 = H$, $R^1 = CH_3$, б $R^1 = C_2H_5$, в $R^1 = n-C_3H_7$, г $R^1 = n-C_4H_9$, д $R^1 = n-C_5H_{11}$, е $R^1 = i-C_5H_{11}$, ж $R^1 = CH_2CH=CH_2$, з $R^1 = CH_2Ph$, и $R^1 = CH_2CO_2Me$

Ранее мы сообщали, что 5,7-дизамещенные 2-оксо-(1H)-оксазоло[5,4-*b*]пиридины с высокими выходами получены в реакции Гофмана из соответствующих 3-аминокарбонил-2(1H)-пиридонов [4]. Продолжая эти исследования, мы провели более подробное изучение поведения 3-аминокарбонил-4-трифторметил-6-фенил-2(1H)-пиридона (III) в реакции Гофмана, изучили свойства полученного 2-оксооксазолопиридина II и его калиевой соли IV.

В противоположность утверждению авторов работы [6], по нашим данным, аминокарбонилпиридон III в реакции Гофмана при комнатной температуре за 1 ч дает калиевую соль 2-оксооксазолопиридина IV в виде кристаллогидрата. Кристаллизационная вода удаляется при нагревании кристаллогидрата IV до 105 °C. При нагревании этой реакционной смеси до 80...90 °C без выделения интермедиата IV получена легко разделяемая смесь амина V и соли IV (~3,5 : 1).

Подкислением водного раствора калиевой соли IV выделен 7-трифторметил-5-фенил-2-оксо-(1H)-оксазоло[5,4-*b*]пиридин (II), идентичный полученному в работе [4]. При галогенировании оксооксазола II образуются 6-хлоро- и 6-бромпроизводные VIa и VIб соответственно.



Кипячением оксооксазола II в смеси этанола и ДМФА выделен 3-этоксикарбониламинопиридон VII. Исследования по раскрытию оксазолонного цикла продолжаются.

N-Замещенные 2-оксооксазола[5,4-*b*]пиридины, полученные алкилированием оксазолопиридина I алкилгалогенидами в растворе ДМФА в присутствии основания [2, 3], обладают свойствами анальгетиков, не проявляющих при этом побочного антиноцицептивного действия [3].

Для получения N-замещенных 2-оксооксазола[5,4-*b*]пиридинов VIII мы использовали гидрат калиевой соли IV. При нагревании последней в растворе ДМФА с алкилгалогенидами, бензилхлоридом и метиловым эфиром влорукусной кислоты выделены N-замещенные оксооксазолопиридины VIIIа—и с хорошими выходами. Оказалось, что алкилирование можно проводить также в растворе этанола, однако выходы N-алкильных производных несколько ниже (например, N-аллильное производное VIIIж получено с выходом 74%). Выходы соединений VIIIа, VIIIе повышаются до 93 и 79% соответственно при алкилировании безводной калиевой соли IV в абсолютном ДМФА.

Таким образом, на примере 3-аминокарбонил-4-трифторметил-6-фенил-2(1H)-пиридола показана возможность синтеза 2-оксооксазола[5,4-*b*]пиридинов по реакции Гофмана. Алкилирование калиевой соли 7-трифторметил-6-фенил-2-оксо-(1H)-оксазола[5,4-*b*]пиридина является удобным препаративным методом получения его 1-замещенных производных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР в CDCl₃ и ДМСО-*d*₆ записаны на спектрометре Bruker WH-90-DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Spacor 71A в парафиновом масле (область 1800...1500 см⁻¹) и гексахлорбутадиене (область 3600...2000 см⁻¹). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений проводился ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Данные элементного анализа на С, Н, N и галоген соответствуют расчетным.

Характеристики соединений IV—VIII представлены в таблице.

Гидрат калиевой соли 7-трифторметил-5-фенил-2-оксо-(1H)-оксазола[5,4-*b*]пиридина (IV, C₁₃H₆F₃KN₂O₂ · 2H₂O). К раствору гипобромита калия, приготовленного из 6,7 г (120 ммоль) KOH и 1,2 мл (24 ммоль) Br₂ в 40 мл воды, при постоянном перемешивании и охлаждении льдом медленно добавляют нагретый до 70...75 °С раствор 5,6 г (20 ммоль) 3-аминокарбонил-4-трифторметил-7-фенил-2(1H)-пиридола (III) в 100 мл 10% KOH. Перемешивание продолжают 1 ч при комнатной температуре. Осадок перекристаллизовывают из этанола.

Подкислением водного раствора калиевой соли IV выделяют оксооксазолопиридин II, идентичный полученному в работе [4].

3-Амино-4-трифторметил-6-фенил-2(1H)-пиридон (V, C₁₂H₉F₃N₂O). Реакцию проводят аналогично предыдущей, однако после перемешивания 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь нагревают еще 1 ч до 80...90 °С. После охлаждения выпадает 1,57 г (22,3%) безводной калиевой соли IV. Осадок отфильтровывают и к фильтрату добавляют соляную кислоту до pH 7. Светло-желтый осадок амина V перекристаллизовывают из этанола.

7-Трифторметил-5-фенил-6-хлор-2-оксо-(1H)-оксазола[5,4-*b*]пиридин (VIa, C₁₃H₆ClF₃N₂O₂). Растворы из 1 г (3,6 ммоль) оксооксазолопиридина II в 15 мл ДМФА и 0,4 г

Характеристики соединений IV—VIII—и

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Спектр ПМР*, δ , м. д.	ИК спектр, cm^{-1}	Выход, %
IV Гидрат	$C_{13}H_6F_3KN_2O_2 \cdot 2H_2O$	> 255 (разл.)	3,33 (H_2O), 7,13...7,60 (4H, м, Ph, CH), 7,91 (2H, м, Ph)	3434, 1722, 1650, 1625, 1594	65,2
IV	$C_{13}H_6F_3KN_2O_2$	> 255 (разл.)	7,22...7,56 (4H, м, Ph, 6-H), 7,13...8,00 (2H, м, Ph)	1768, 1626, 1594	
V	$C_{12}H_9F_3N_2O$	198...200 (разл.)	5,98 (2H, с, NH_2), 6,42 (1H, с, 5-H), 7,40 (3H, м, Ph), 7,62 (2H, м, Ph), 12,02 (1H, NH)	3499, 3395, 1646, 1632, 1594	69,2
VIa	$C_{13}H_6ClF_3N_2O_2$	204...206	7,35 (5H, м, Ph), 12,44 (1H, NH)	3200...3060, 1798, 1634	64,3
VIб	$C_{13}H_6BrF_3N_2O_2$	187...190	7,55 (5H, м, Ph), 9,31 (1H, NH)	3210...3135, 1800, 1628	65,6
VII	$C_{15}H_{12}F_3N_2O_3$	208...210	1,19 (3H, т, CH_3), 4,05 (2H, к, CH_2), 6,68 (1H, с, 5-H), 7,49 (3H, м, Ph), 7,82 (2H, м, Ph), 8,64 (1H, с, NH), 12,42 (1H, NH)	3235, 2999, 1706, 1672, 1634	69,0
VIIIa	$C_{14}H_9F_3N_2O_2$	154...155	3,53 (3H, CH_3), 7,40 (3H, м, Ph), 7,71 (1H, с, 6-H), 7,89 (2H, м, Ph)	1788, 1634, 1616	85,7
VIIIб	$C_{15}H_{11}F_3N_2O_2$	104...106	1,40 (3H, т, CH_3), 4,06 (2H, к, CH_2), 7,48 (3H, м, Ph), 7,77 (1H, с, 6-H), 7,97 (2H, м, Ph)	1814, 1634, 1614	74,4
VIIIв	$C_{16}H_{13}F_3N_2O_2$	116...118	1,02 (3H, т, CH_3), 1,80 (2H, м, CH_2), 3,91 (2H, т, CH_2), 7,44 (3H, м, Ph), 7,75 (1H, с, 6-H), 7,93 (2H, м, Ph)	1800, 1634, 1616	80,0
VIIIг	$C_{17}H_{15}F_3N_2O_2$	95...97	0,97 (3H, т, CH_3), 1,11...2,00 (4H, м, $(CH_2)_2$), 3,93 (2H, т, CH_2), 7,46 (3H, м, Ph), 7,75 (1H, с, 6-H), 7,93 (2H, м, Ph)	1786, 1630, 1616	72,3
VIIIд	$C_{18}H_{17}F_3N_2O_2$	92...94	0,93 (3H, т, CH_3), 1,11...2,00 (6H, м, $(CH_2)_3$), 3,94 (2H, т, CH_2), 7,46 (3H, м, Ph), 7,77 (1H, с, 6-H), 7,95 (2H, м, Ph)	1782, 1632, 1614	69,4
VIIIе	$C_{18}H_{17}F_3N_2O_2$	108...110	0,97 (6H, д, $2CH_3$), 1,65 (3H, м, CH_2 , CH), 3,93 (2H, м, CH_2), 7,44 (3H, м, Ph), 7,75 (1H, с, 6-H), 7,93 (2H, м, Ph)	1784, 1628, 1614	69,4
VIIIж	$C_{16}H_{11}F_3N_2O_2$	126...128	4,62 (2H, д, CH_2), 4,93...5,44 (2H, м, CH_2), 5,69...6,20 (1H, м, CH), 7,49 (3H, м, Ph), 7,77 (1H, с, 6-H), 8,00 (2H, м, Ph)	1794, 1670, 1654, 1630, 1610	80,0
VIIIз	$C_{20}H_{13}F_3N_2O_2$	137...139	5,24 (2H, с, CH_2), 7,24 (5H, м, Ph), 7,44 (3H, м, Ph), 7,75 (1H, с, 6-H), 7,97 (2H, м, Ph)	1790, 1632, 1612	57,7
VIIIи	$C_{16}H_{11}F_3N_2O_2$	140...142	3,76 (3H, с, CH_3), 4,71 (2H, с, CH_2), 7,40 (3H, м, Ph), 7,70 (1H, с, 6-H), 7,91 (2H, м, Ph)	1786, 1760, 1634, 1622	77,6

* Спектры соединений IVa, V, VIa, VII записаны в ДМСО- D_6 , IVб — в CD_3OD , VIб и VIIIa—и — в $CDCl_3$.

(5,4 ммоль) Cl_2 в 5 мл ДМФА объединяют и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Затем разбавляют водой и осадок перекристаллизовывают из этанола.

6-Бром-7-трифторметил-5-фенил-2-оксо-(1H)-оксазоло[5,4-b]пиридин (VIб, $C_{13}H_6BrF_3N_2O_2$). К раствору из 0,5 г (1,8 ммоль) оксооксазола II в 5 мл ДМФА при перемешивании добавляют 0,14 мл (2,7 ммоль) Br_2 и нагревают 5 ч при 60 °C. Охлаждают и разбавляют водой. Осадок перекристаллизовывают из этанола.

4-Трифторометил-6-фенил-3-этоксикарбониламино-2-(1H)-пиридон (VII, $C_{15}H_{12}F_3N_2O_3$). Раствор из 0,5 г (1,8 ммоль) оксооксазола II, 2,5 мл этанола и 2,5 мл ДМФА кипятят 2 ч, охлаждают. Осадок перекристаллизовывают из разбавленного этанола (4 : 1).

Общая методика получения N-замещенных 7-трифторметил-5-фенил-2-оксооксазола[5,4-b]пиридинов (VIIIa—и). К раствору 0,5 г (1,41 ммоль) гидрата калиевой соли IV в 10 мл ДМФА по каплям при перемешивании добавляют 3,1 ммоль соответствующего органического галогенида и нагревают на водяной бане 1 ч. Смесь охлаждают, выливают в воду и добавляют разбавленную соляную кислоту до pH 6...7. Соединение VIIIa перекристаллизовывают из разбавленного диоксиана (4 : 1), VIIIб—и — из разбавленного этанола (4 : 1).

1-Аллил-7-трифторометил-5-фенил-2-оксооксазола[5,4-b]пиридин (VIIIж, $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2$) получен также из 0,3 г (0,84 ммоль) гидрата калиевой соли оксооксазола IV в 10 мл этанола и 0,16 мл (1,9 ммоль) аллилбромида в 5 мл этанола, нагреванием на водяной бане 1 ч. Выход 0,2 г (74,1%). Не дает депрессии температуры плавления с заведомым VIIIж, полученным в ДМФА по общей методике.

1-Метил- (VIIIа) и 1-изоамил-7-трифторметил-5-фенил-2-оксооксазола[5,4-b]пиридин (VIIIе) получены аналогично из безводной калиевой соли IV в растворе сухого ДМФА с выходами 92,8 и 78,8% соответственно. В растворе абсолютного этанола выход соединения VIIIа составляет 71,4%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Binz A., Rath C., Mibkhat E. // Ann. — 1929. — Bd 475. — S. 139.
2. Flouzat Ch., Blanchet M., Guillaumet G. // Tetrah. Lett. — 1992. — Vol. 33. — P. 4571.
3. Viaud M. C., Jamoneau P., Flouzat Ch., Bizot-Espiard J.-G., Pfeiffer B., Renard P., Saignard D. H., Adam G., Guillaumet G. // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — P. 1278.
4. Гудринице Э., Юре М., Пасторс П., Карклина А., Палитис Э. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 271.
5. Daly W. H., Poche D. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — P. 5859.
6. Rufenacht K., Kristinsson H., Mattern G. // Helv. Chim. Acta. — 1976. — Vol. 59. — Fasc. 5. — P. 1593.