

Синтез производных пирроло[2,1-*b*]оксазола (микрообзор)

Елена И. Линькова¹, Вячеслав С. Гринёв^{1,2*}, Алевтина Ю. Егорова¹

¹ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, ул. Астраханская, 83, Саратов 410012, Россия; e-mail: alenaji2006@rambler.ru

² Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, пр. Энтузиастов, 13, Саратов 410049, Россия; e-mail: grinev@ibppm.ru

Поступило 25.09.2018

Принято 10.11.2018



В обзоре обобщены литературные данные, опубликованные главным образом за последние 10 лет, по синтезу замещенных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, включая производные, аннелированные с другими циклами. Рассмотрены основные методы синтеза указанных соединений: двойная гетероциклизация с использованием 2-аминоэтанола, использование катализаторов, α-С–Н-функционализация, а также микроволновая активация.

Введение

Соединения, содержащие пирроло[2,1-*b*]оксазольный цикл, обладают выраженной биологической активностью и большим синтетическим потенциалом, в связи с чем построение данной гетероциклической системы является важной задачей.^{1a} Помимо этого, энантиомеры пирроло[2,1-*b*]оксазолов являются недорогими и доступными модельными соединениями для

разработки новых эффективных компонентов неподвижных фаз, предназначенных для хроматографического разделения рацемических смесей.^{1b,c} За последние 15 лет были предложены эффективные способы синтеза замещенных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, обеспечивающие хорошую регио- и/или стереоселективность.



Линькова Елена Ивановна – аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского (научный руководитель проф. Егорова А. Ю.). Область научных интересов: синтез и свойства (бензо)пирролооксазолонов и (бензо)пирроло-тиазолонов.



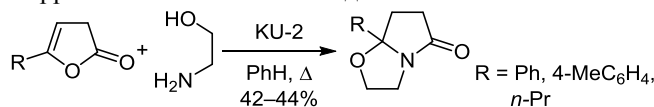
Гринёв Вячеслав Сергеевич защитил кандидатскую диссертацию в 2012 г. В настоящее время доцент кафедры Органической и биоорганической химии Института химии Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского. Область научных интересов включает синтез, свойства и структурные особенности полигетероциклических и природных соединений.



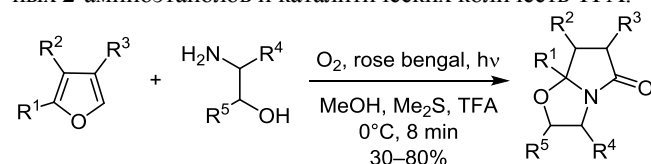
Егорова Алевтина Юрьевна защитила кандидатскую диссертацию в 1992 г., докторскую – в 2001 г. В настоящее время профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского. Круг научных интересов: синтез и свойства полигетероциклических соединений на основе замещенных 3*H*-фуранонов.

Синтезы с использованием 2-аминоэтанола

Синтезы с применением различных субстратов и замещенных 2-аминоэтанола позволяют переходить к производным пирроло[2,1-*b*]оксазола в различных условиях. Схемы данных превращений сводятся к двойной гетероциклизации. На основе 3*H*-фуран-2-онов и 2-аминоэтан-1-ола с применением катионита КУ-2 в среде PhH образуются 7*a*-алкил- или 7*a*-арилзамещенные пирролобензоксазолы с выходами 42–44%.^{2a}



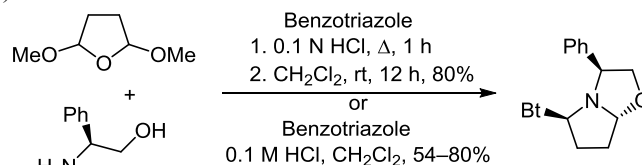
Каскадом реакций с выходами 30–80% был получен ряд бициклических лактамов Мейерса.^{2b} На первой стадии происходит окисление замещенных фуранов синглетным кислородом в MeOH с бенгальским розовым в качестве фотосенсибилизатора и переносчика электрона, далее следует *in situ* восстановление полученной гидроперекиси Me₂S с добавлением замещенных 2-аминоэтанола и каталитических количеств TFA.



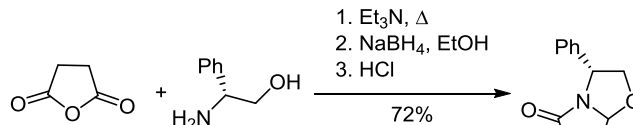
R¹ = Me, CH₂Ph, *n*-C₆H₁₁; R² = H, Me; R³ = H, Me; R⁴ = H, (S)-CO₂Et, (R)-Ph, (S)-Me; R⁵ = H, (S)-Me

Синтезы с использованием 2-аминоэтанолов (окончание)

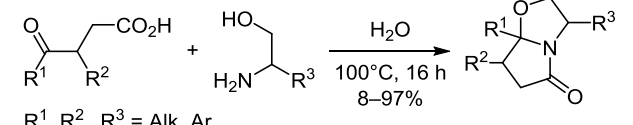
Конденсацией Робинсона–Шёпфа (*S*)-2-фенил-2-аминоэтан-1-ола и 2,5-диметокситетрагидрофурана в присутствии бензотриазола стереоселективно с выходами 54–80% немного различными методиками получен 1-[(3*S*,5*R*,7*aR*)-3-фенилгексагидропирроло[2,1-*b*][1,3]-оксазол-5-ил]-1*H*-бензотриазол.^{2с-f}



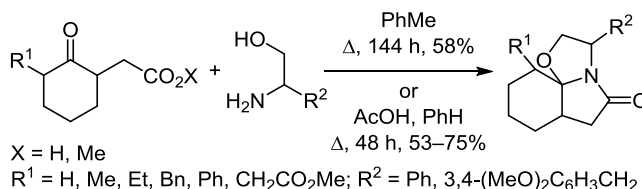
(3*R*)-3-Фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*][1,3]оксазол-5(6*H*)-он был получен с выходом 72% конденсацией янтарного ангидрида с (*R*)-(-)-2-фенил-2-аминоэтан-1-олом в присутствии Et₃N с азеотропным удалением воды и обработкой этанольным раствором NaBH₄ с последующим подкислением HCl.^{2g}



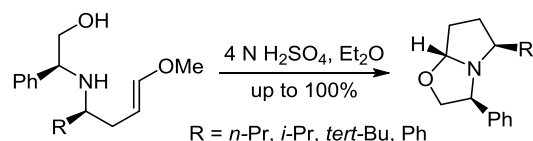
Используя в качестве растворителя H₂O, нагреванием при 100 °C в течение 16 ч до полного испарения воды из оксокислот циклического, алифатического, ароматического рядов и замещенных 2-аминоэтанолов синтезирована библиотека бициклических лактамов.^{2h}



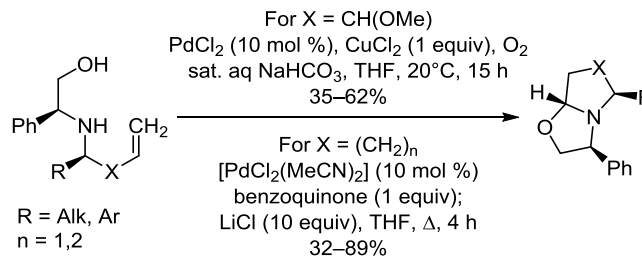
Взаимодействие алициклических 4-оксокислот или их метиловых эфиров с 2-замещенными 2-аминоэтанолами при нагревании в PhMe или PhH в присутствии AcOH приводит к стереоселективному образованию аннелированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов с выходами 53–75%.^{2i,j}

**Синтезы в присутствии катализаторов**

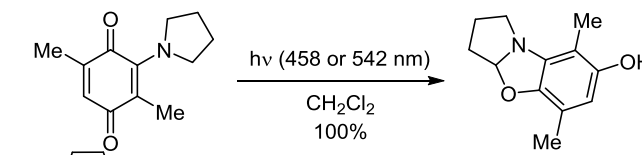
Обработка 4 н. H₂SO₄ (2*S*)-2-[(4-метоксибут-3-ен-1-ил)амино]-2-фенилэтанолов позволяет количественно и диастереоселективно получить (3*S*,7*aR*)-3-фенилгексагидропирроло[2,1-*b*][1,3]оксазолы.^{3a}



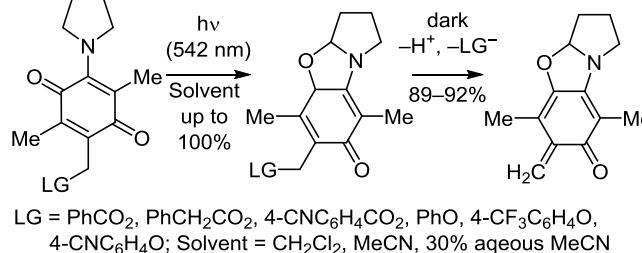
При использовании более сложной каталитической системы, включающей 10 моль. % PdCl₂, 1 экв. CuCl₂ в присутствии O₂, а также насыщенного раствора NaHCO₃ в качестве основания в ТГФ в течение 15 ч при 20 °C (2*S*)-2-[(2-метоксибут-3-ен-1-ил)амино]-2-фенилэтанолы стереоселективно превращаются в (3*S*,7*aR*)-6-метокси-3-фенилгексагидропирроло[2,1-*b*][1,3]оксазолы с выходами 35–62%. При действии системы, включающей 10 моль. % [PdCl₂(MeCN)₂], 1 экв. бензохинона и 10 экв. LiCl в качестве слабой кислоты Льюиса в кипящем ТГФ (2*S*)-2-(бут-3-ен-1-иламино)-2-фенилэтанолы в течение 4 ч стереоселективно превращаются в (3*S*,7*aR*)-3-фенилгексагидропирроло[2,1-*b*][1,3]оксазолы с выходами 32–89%.^{3b}

**α-C–H-функционализация**

Фотоциклизация 2,5-диметил-3-(пирролидин-1-ил)циклогекса-2,5-диен-1,4-диона в CH₂Cl₂ при 458 или 542 нм приводит к 5,8-диметил-1,2,3,3а-тетрагидропирроло[2,1-*b*][1,3]бензоксазол-7-олу с количественным выходом.^{4a}

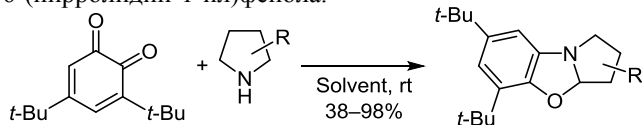


Под воздействием видимого света с длиной волны 542 нм 5-ацилоксиметил- и 5-феноксиметил-2-пирролидино-1,4-бензохиноны подвергаются фотоизомеризации в неустойчивые оксазолидины, которые претерпевают элиминирование карбоксилата или фенолята в качестве уходящей группы, что приводит с выходами 89–92% к высокореакционноспособным *o*-хинонметидам, способным к дальнейшим превращениям.^{4a-d}



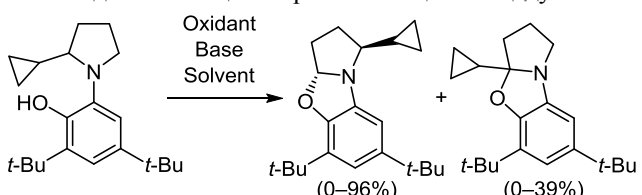
α -С-Н-функционализация (окончание)

α -С-Н-функционализация пирролидина замещенным *o*-бензохиноном в среде различных растворителей при комнатной температуре приводит с выходами 38–98% к 5,7-ди-*tert*-бутил-1,2,3,3а-тетрагидропирроло[2,1-*b*]-[1,3]бензоксазолам с незначительным содержанием (0–9%) побочного продукта реакции – 2,4-ди-*tert*-бутил-6-(пирролидин-1-ил)фенола.^{4с-*f*}



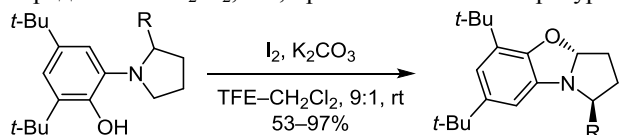
R = H, OH, CH=CH₂, NMe₂, NHMe
Solvent = PhMe, CH₂Cl₂, DCE, MeOH, TFE

Замещенные 6-(пирролидин-1-ил)фенолы способны претерпевать окислительную α -С-Н-функционализацию в основной среде, при этом образуются изомерные бензо[*d*]-пирроло[2,1-*b*]оксазолы с выходами до 96 и 39% соответственно для 1- и 3а-циклопропилзамещенных аддуктов.^{4g}



Oxidant = Cu(OAc)₂, CuCl₂, PIDA, PIFA, I₂; Base = none, K₂CO₃
Solvent = *m*-xylene, TFE, TFE–DCM, 6:1 (9:1)

Регioseлективности удалось добиться при использовании I₂ в качестве окислителя и K₂CO₃ в качестве основания в среде TFE–CH₂Cl₂, 9:1, при комнатной температуре.^{4g}



R = Me, *cyclo*-Pr, *n*-C₄H₉, *i*-C₄H₉, *n*-C₇H₁₅, *n*-C₉H₁₉, *cyclo*-C₅H₉, CH=CH₂, 4-MeOC₆H₄CH₂, PhCH₂, 4-FC₆H₄CH₂, CH₂CH=CH₂, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄; TFE = 2,2,2-trifluoroethanol

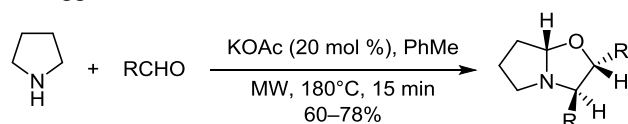
Исследование выполнено при поддержке РФФИ (проект № 16-03-00530).

Список литературы

- (a) Ibrar, A.; Khan, I.; Abbas, N.; Farooq U.; Khan, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93016. (b) Lepri, L.; Cincinelli, A.; Checchini, L.; Del Bubba, M. *Chromatographia* **2010**, *71*, 685. (c) Del Bubba, M.; Cincinelli, A.; Checchini, L.; Lepri, L. *J. Chromatogr. A* **2011**, *1218*, 2737.
- (a) Amal'chieva, O. A.; Egorova, A. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1340. [*Журн. орган. химии* **2006**, *42*, 1358.] (b) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868. (c) Tao, Q.; Tang, G.; Lin, K.; Zhao, Y.-F. *Chirality* **2008**, *20*, 833. (d) Diner, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091. (e) Chen, G.; Wang, Z.; Ding, K. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 163. (f) Ordenez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369. (g) Sen, S.; Potti, V. R.; Surakanti, R.; Murthy, Y. L. N.; Pallepogu, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 358. (h) Malaquin, S.; Jida, M.; Courtin, J.; Laconde, G.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 562. (i) Allin, S. M.; James, S. L.; Elsegood, M. R. J.; Martin, W. P. *J. Org. Chem.*

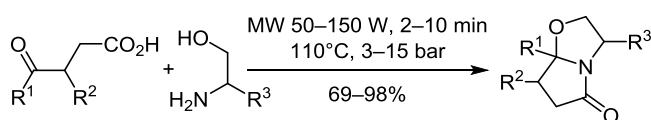
Микроволновая активация

Ряд замещенных гексагидропирроло[2,1-*b*]оксазолов с выходами 60–78% получен редокс-нейтральной домино-реакцией в условиях микроволновой активации из пирролидина и замещенных бензальдегидов.^{5а}



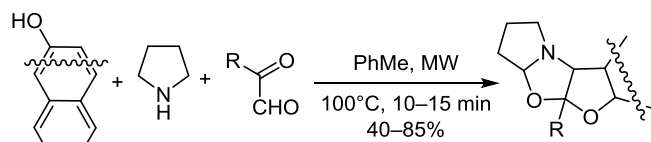
R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, 4-HalC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 2-thienyl

На основе различных кетокислот и замещенных 2-аминоэтанола микроволновой активацией мощностью 50–150 Вт в течение 2–10 мин в отсутствие растворителя был получен широкий ряд би- и трициклических лактамов, содержащих пирроло[2,1-*b*]оксазолный фрагмент, с выходами 69–98%.^{5b}



R¹ = Me, Ph; R² = H
or R¹ + R² = (CH₂)₃, CH₂CH(Me)CH(CH₂NO₂), (CH₂)₄
R³ = (*R*)-Ph, (*S*)-Ph, (*R*)-CH₂Ph, (*R*)-CO₂Me, (*S*)-CO₂Me

Конденсация 2-оксоальдегидов с β -нафтолом и пирролидином в PhMe под действием микроволнового излучения приводит с хорошими выходами (до 85%) к 1,2,3,3а,4а,11b-гексагидронафто[2',3':4,5]фууро[3,2-*d*]-пирроло[2,1-*b*]оксазолам.^{5с}



R = Me, *i*-Pr, Ph, 4-CF₃C₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 2-CF₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃, 3,4-Me₂C₆H₃, 2-naphthyl

- 2002**, *67*, 9464. (j) Ghirardi, E.; Griera, R.; Picciche, M.; Molins, E.; Fernandez, I.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5836.
- (a) Alladoum, J.; Roland, S.; Vrancken, E.; Mangeney, P.; Kadouri-Puchot, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9771. (b) Alladoum, J.; Vrancken, E.; Mangeney, P.; Roland, S.; Kadouri-Puchot, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3746.
- (a) Chen, Y.; Steinmetz, M. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3729. (b) Chen, Y.; Steinmetz, M. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6053. (c) Carling, C.-J.; Olejniczak, J.; Foucault-Collet, A.; Collet, G.; Viger, M. L.; Nguyen Huu, V. A.; Duggan, B. M.; Almutairi, A. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2392. (d) Wang, X.; Kalow, J. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1716. (e) Rong, H.-J.; Cheng, Y.-F.; Liu, F.-F.; Ren, S.-J.; Qu, J. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 532. (f) Cheng, Y.-F.; Rong, H.-J.; Yi, C.-B.; Yao, J.-J.; Qu, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4758. (g) Rong, H.-J.; Yao, J.-J.; Li, J.-K.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5557.
- (a) Rahman, M.; Bagdi, A. K.; Mishra, S.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2951. (b) Jida, M.; Deprez-Poulain, R.; Malaquin, S.; Roussel, P.; Agbossou-Niedercorn, F.; Deprez, B.; Laconde, G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 961. (c) Battini, N.; Battula, S.; Kumar, R. R.; Ahmed, Q. N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2992.