



УДК 547.787.1

К.Н. Неженцев, В.П. Перевалов, И.И. Ткач

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

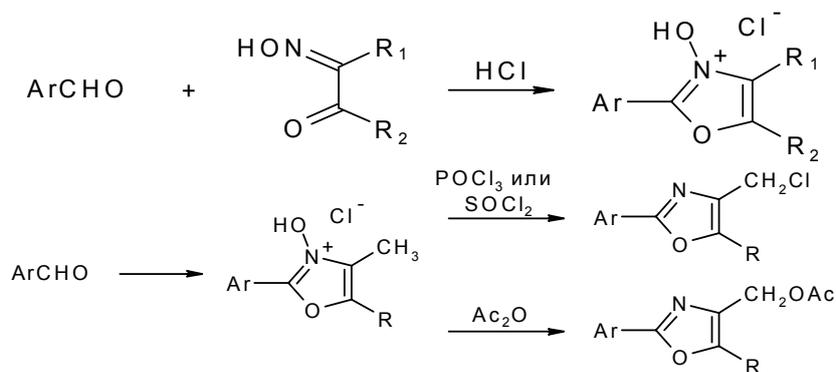
## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА N-ОКСИДОВ ОКСАЗОЛОВ

Procedures of syntheses of 2-aryl-4-benzyl-5-methyl- and 2-aryl-4-ethyl-5-methyloxazole N-oxides have been studied. A number of novel compounds has been prepared. In the reaction with phosphorus oxychloride, 4-benzyl substituted oxazole-N-oxides have been proven to undergo - similarly to known case of 4,5-dimethyl substituted N-oxides - a transformation of the methylene moiety in the 4th position of the oxazole ring. On the contrary, 2-aryl-4-ethyl-5-methyloxazole N-oxides react with  $\text{POCl}_3$  to give, when reactions are successful, 2-aryl-4-ethyl-5-chloromethyloxazoles as the only product.

В работе исследованы методы получения N-оксидов 2-арил-4-бензил-5-метил- и 2-арил-4-этил-5-метилоксазолов; получен ряд не описанных ранее соединений. Показано, что N-оксиды 4-бензилоксазолов под действием хлорокиси фосфора - как и в известном случае N-оксидов 4,5-диметилоксазолов - претерпевают трансформацию заместителя в 4-м положении оксазольного цикла. Напротив, взаимодействие N-оксидов 2-арил-4-этил-5-метилоксазолов с хлорокисью фосфора приводит к 2-арил-4-этил-5-хлорметилоксазолам.

N-оксиды оксазолов впервые были получены в 1915 году [1] конденсацией ароматических альдегидов с монооксимами  $\alpha$ -дикетон в условиях кислотного катализа (в присутствии газообразного хлористого водорода). Для успешного проведения синтеза с алифатическими альдегидами, такими как фенилуксусный альдегид, необходим арильный фрагмент в монооксиме  $\alpha$ -дикетона ( $\text{R}^1$  или  $\text{R}^2$ ).

Незамещённый и монозамещённые оксазол-N-оксиды до настоящего времени не получены.



где  $\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$ .

Свойства и синтетические возможности этого класса соединений до настоящего времени изучены недостаточно. Среди публикаций, упоминающих дальнейшие химические превращения N-оксидов оксазолов, могут быть выделены две основные группы. Первая группа - публикации, посвящённые восстановлению N-оксидов до оксазолов под действием ряда восстановителей [2 - 4]. Вторая - публикации, посвящённые реакциям N-оксидов 4-метилоксазолов (в виде гидрохлорида или основания), под действием хлорокиси фосфора, хлористого тионила

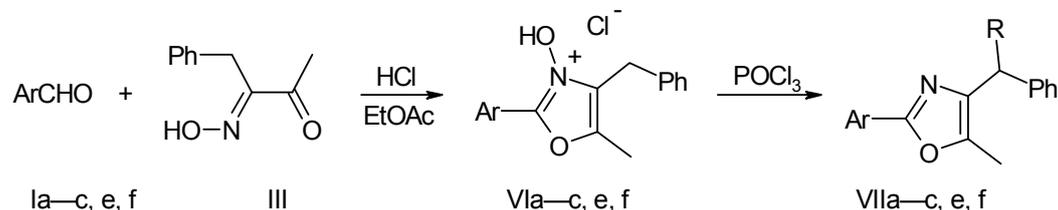
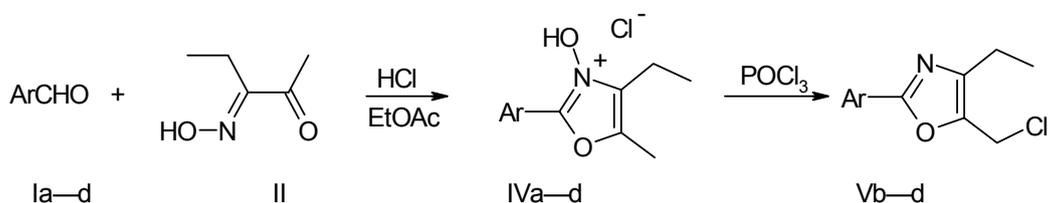


или уксусного ангидрида, превращающихся в 4-хлорметил- или 4-ацетоксиметилноксазолы соответственно [1, 3 - 8].

В работе [8] предполагается, что при взаимодействии N-оксида 2-арил-4,5-диметилноксазола с хлорокисью фосфора (далее, для краткости, «перегруппировке») образуется в качестве примеси 2-арил-4-метил-5-хлорметилноксазол, то есть постулируется возможность альтернативного пути реакции, однако указанный 5-хлорметилноксазол не выделен и не охарактеризован.

В литературе нет примеров перегруппировки N-оксидов оксазолов, содержащих в положении 4 оксазольного кольца заместители, отличающиеся от метильной группы. Адекватный механизм протекания указанной перегруппировки до настоящего времени в литературе также не предложен.

В данной работе был синтезирован ряд не описанных ранее N-оксидов 2-арил-4-этил-5-метил- и 2-арил-4-бензил-5-метилноксазолов и было исследовано их взаимодействие с хлорокисью фосфора.



где R = OH; Ar = Ph (a), 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c\*), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (d), 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 3-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f).

\* — гидрохлориды N-оксидов нитрофенилноксазолов неустойчивы, и в дальнейшую реакцию вводились основания N-оксидов IVc и VIc.

Оксимы (II) и (III) были получены омылением и нитрозированием алкилированных ацетоуксусных эфиров и вводились в реакцию конденсации с альдегидами I в этилацетате в присутствии сухого хлористого водорода, сильного ток которого барботировали через реакционную массу. Выходы N-оксидов оксазолов (IV) и (VI) после выделения и очистки находятся в пределах 25—85 % в зависимости от заместителей.

Перегруппировку N-оксидов 4-метилноксазолов под действием хлорокиси фосфора проводили кипячением смеси реагентов в хлороформе [1, 5—8]. Однако, для N-оксидов 4-этилноксазолов (IV) в указанных условиях реакция протекает не селективно; продукты выделены с низким выходом. В случае N-оксидов 4-бензилноксазолов (VI) соединения (VII) не образуются. Зна-



чительно успешнее реакция протекает при использовании в качестве растворителя ацетонитрила при комнатной или пониженной температурах.

В работе было показано, что направление перегруппировки N-оксидов 4-бензил-5-метилоксазолов (VIa—с, е, f) совпадает с направлением перегруппировки N-оксидов 4,5-диметилоксазолов: трансформации подвергается заместитель в 4-м положении оксазольного цикла. Выходы оксазолов (VIIa—с, е, f) составили от 50 до 88 %. В результате перегруппировки образуется замещённая гидроксиметиленовая группа (VII, R = OH), а не замещённая хлорметиленовая группа (VII, R = Cl), как можно было ожидать. Это, возможно, объясняется гидролизом хлорметиленовой группы при выделении продуктов. Косвенным подтверждением этого является образование смеси гидрокси- и хлорпроизводных при осторожной обработке реакционной смеси в случае перегруппировки соединения (VIa); при стандартных условиях выделения образуется только соединение (VIIa, R = OH) с выходом 77 %.

Направление перегруппировки N-оксидов 4-этил-5-метилоксазолов (IV) не совпадает с направлением перегруппировки N-оксидов 4,5-диметилоксазолов и N-оксидов 4-бензил-5-метилоксазолов (VI): трансформации подвергается заместитель в 5-м положении оксазольного цикла. Это, возможно, связано с увеличением электронной плотности на метиленовом фрагменте заместителя в 4-м положении, которое затрудняет отрыв протона. По-видимому, перегруппировка в таком случае протекает по межмолекулярному механизму. Выходы 5-хлорметилоксазолов составили 85 % (Vb), 30 % (Vc) и 82 % (Vd). Соединение (Va) получить не удалось; перегруппировка N-оксида (IVa) протекает крайне не селективно.

Из результатов данной работы следует, что перегруппировка N-оксидов оксазолов под действием хлорокиси фосфора характерна не только для 4,5-диметилпроизводных, но имеет, в значительной мере, общий характер. При этом направление перегруппировки зависит от характера заместителей в указанных положениях.

Полученные в работе оксазолы (Vb—d) и (VIIa—с, е, f) могут использоваться в качестве промежуточных продуктов в синтезе биологически активных препаратов [5, 6, 9].

#### Библиографические ссылки

1. Goto Y. Studies on azole compounds. III. Reactions of oxazole N-oxides with phosphoryl chloride and acetic anhydride/ Goto Y., Yamazaki M., Hamana M. // Chem. Pharm. Bull., 1971. V. 19 (10). P. 2050—2057.
2. Jacobsen N. W. The unambiguous syntheses of 2,5-diphenyl oxazole metabolites / Jacobsen N. W. // Aust. J. Chem., 1985. V. 38 (9). P. 1335—1338.;
3. Allan A. W. The synthesis of some substituted 4-acetyloxazoles and the corresponding acids/ Allan A. W., Walter B. H. // J. Chem. Soc. Sec. C., 1968. (12). P. 1397—1399.;
4. Goddard C. J. 5-Heteroaryl-2-thiophenecarboxylic acids: oxazoles and oxadiazoles / Goddard C. J. // J. Heterocycl. Chem., 1991. V. 28 (1). P. 17—28.



5. Hulin B. Novel thiazolidine-2,4-diones as potent euglycemic agents/ Hulin B., Clark D. A., Goldstein S. W. etc. // J. Med. Chem., 1991. V. 35 (10). P. 1853—1864.
6. Пат. 2006069956 Япония, МПК<sup>7</sup> С 07 D 263/32; С 07 В 61/00. Method for producing 2-(5-methyl-2-phenyloxazole-4-yl)acetic acid ester / Yoshino H., Matsumoto Y. — опубл. 16.03.2006 — С. А. 144:292743.;
7. Пат. 5296607 Соединённые Штаты Америки, МПК<sup>7</sup> G 03 C 1/73, С 07 D 409/06. Photochromic compound / Tomoda A., Suzuki H., Kaneko A., Tsuboi H. — опубл. 22.03.1994 — С. А. 122:92438.
8. Brooks D. A., Design and synthesis of 2-methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-aryloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionic acids: a new class of dual-PPAR $\alpha$ / $\gamma$  agonists / Brooks D. A., Etgen G. J., Rito C. J. etc. // J. Med. Chem., 2001. V. 44 (13). P. 2061—2064.;
9. Пат. 428312 (A2) Европа, МПК<sup>7</sup> С 07 D 277/24; А 61 К 31/42. Preparation of oxazolidinediones as hypoglycemic agents / Clark D. A., Hulin B., Dow R. L. — опубл. 22.05.1991 — С. А. 115:136086.;
10. Пат. 87639 (A2) Европа, МПК<sup>7</sup> С 09 К 11/06; С 07 D 263/32. Water soluble fluors / Lee D. H., Feierberg S., O'Brien R. E. — опубл. 07.09.1983 — С. А. 100:188437.
11. Lee G. T. A highly regioselective preparation of 4-chloromethyl-5methyl-2-aryl-1,3-oxazoles / Lee G. T., Jiang X, Vedananda T. R., Prasad K, Repič O. // Adv. Synth. Catal., 2004. V. 346 (12). P. 1461—1464.
12. Chakraborti A. K. Computer-aided design of selective COX-2 inhibitors: molecular docking of structurally diverse cyclooxygenase-2 inhibitors using FlexX/ Chakraborti A. K., Thilagavathi R. // Internet Electron. J. Mol. Des., 2004. V. 3 (11). P. 704—719.

УДК 547.781.1

П.А. Никитина, В.П. Перевалов, И.И. Ткач

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН-3-ИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛ-4(5)-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-ИНТЕГРАЗЫ

Ethyl 1-hydroxy-4-methyl-2-(6-R-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-1H-imidazole-5-carboxylates and corresponding hydroxamic acids have been synthesized. The substances obtained are thought to be perspective in the developing of new HIV integrase inhibitors. The proposed method can be useful in further synthesis of similar hydroxamic acids with more complicated substituents in chromenyl ring system.

В качестве потенциальных ингибиторов ВИЧ-интегразы синтезированы этиловые эфиры 1-гидрокси-4-метил-2-(6-R-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1Н-имидазол-5-карбоновых кислот и гидроксамовые кислоты на их основе. Предложенная схема синтеза может приме-