

Д. Шантаре, М. Юре, Э. Гудринице, Т. Малиновская

2-ОКСООКСАЗОЛОПИРИДИНЫ

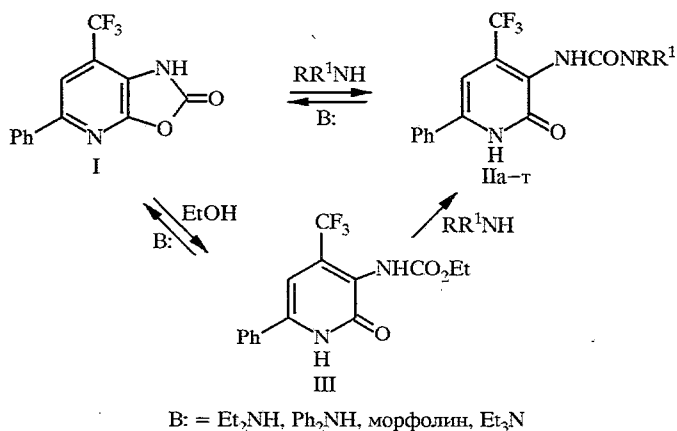
2*. СИНТЕЗ N'-АЛКИЛ-N-(2-ОКСО-3-ПИРИДИЛ)МОЧЕВИН

2-Оксо-7-трифторометил-5-фенил-(1H)-оксазоло[5,4-*b*]пиридины и алкил-N-(2-оксо-3-пиридил)карбаматы в реакциях с аминами превращаются в соответствующие N'-алкил- и N,N'-диалкил-N-(2-оксо-3-пиридил)мочевины.

N'-Алкил-N-(2-оксо-3-пиридил)мочевины, их свойства и биологическая активность мало изучены [2—4]. 3-Пиридилмочевины получены в реакциях пиридилизоцианатов [2, 5, 6], пиридилазидов [7], пиридилгидроксамовых кислот [8], 2-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридинов [1, 9, 10] с аминами.

Нам казалось целесообразным более подробно изучить возможности синтеза 3-пиридилмочевин, содержащих в молекуле группу CF₃, ибо она способствует расширению спектра биологической активности производных пиридина [11, 12]. Продолжая исследования [1], мы осуществили реакции 2-оксо-(1H)-оксазоло[5,4-*b*]пиридина I с аммиаком, первичными алкил-, ариламинами, аминокислотами и соединениями, содержащими вторичную аминогруппу. Все аминокислоты в этих реакциях раскрывают оксазолоновый цикл с образованием соответствующих 2-оксо-3-пиридилмочевин IIa—т. При этом с аминами, обладающими большей основностью (изобутил-, аллиламин и др.), реакция протекает уже при комнатной температуре, но выходы соответствующих мочевины не превышают 36%. При нагревании выходы мочевины удалось повысить до 93%. С более слабыми основаниями, такими, как *п*- или *м*-нитроанилины и 2,5-диаминопиридин, получить соответствующие мочевины не удалось, а с аммиаком реакция протекает только под давлением.

3-Пиридилмочевины IIг—ж,и,л—о получены также при нагревании 3-пиридилкарбамата III [13] с соответствующими аминами.



* Сообщение 1 см. [1].

Таблица 1

Характеристика соединений Па—т

Соединение	R	R ¹	Брутто-формула	Растворитель для перекристаллизации	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Спектр ПМР, δ , м. д., DMSO-D ₆	ИК спектр, см ⁻¹	Выход, % (метод)
					C	H	N				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Па	H	H	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂ · H ₂ O	Этанол	<u>49,66</u> 49,53	<u>3,81</u> 3,80	<u>13,20</u> 13,33	228...230	6,19 (2H, с, NH ₂); 6,67 (1H, с, 5-H); 7,49 (3H, м, Ph); 7,64...7,96 (3H, м, Ph, NH); 12,42 (1H, NH)	3460, 3348, 3260, 2904, 1654, 1630, 1598, 1524	75,2
Пб	CH ₃	H	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂	ДМФА—этанол (3 : 10)	<u>54,02</u> 53,78	<u>3,89</u> 3,82	<u>12,92</u> 12,70	263...264	2,61 (3H, д, CH ₃); 6,58 (2H, м, NH, 5-H); 7,47 (3H, м, Ph); 7,61...7,92 (3H, м, Ph, NH); 12,42 (1H, NH)	3324, 3280, 3200...2850, 1653, 1625, 1585	86,5 (А)
Пв	CH(CH ₃) ₂	H	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂	ДМФА	<u>56,78</u> 56,64	4,79 4,75	<u>12,53</u> 12,38	258...260	1,11 (6H, д, CH ₃); 3,74 (1H, м, CH); 6,61 (2H, м, NH, 5-H); 7,51 (3H, м, Ph); 7,76 (3H, м, Ph, NH); 11,84 (1H, NH)	3298, 3200...2800, 1660, 1642, 1580	86,6 (А)
Пг	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	Этанол	<u>57,66</u> 57,79	<u>5,10</u> 5,13	<u>11,51</u> 11,89	254...255	0,89 (6H, д, CH ₃); 1,69 (1H, м, CH); 2,92 (2H, т, CH ₂); 6,67...6,75 (2H, м, NH, 5-H); 7,50 (3H, м, Ph); 7,64...7,94 (3H, м, Ph, NH); 12,39 (NH)	3310, 3000...2800, 1660, 1634, 1578	36,0 (А*), 83,3 (Б)
Пд	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	ДМФА—этанол (3 : 10)	<u>57,57</u> 57,79	<u>4,87</u> 5,13	<u>11,64</u> 11,89	264...265	0,89 (3H, м, CH ₃); 1,39 (4H, м, 2CH ₂); 3,08 (2H, м, CH ₂); 6,50...6,89 (2H, м, NH, 5-H); 7,50 (3H, м, Ph); 7,64...7,94 (3H, м, Ph, NH); 12,40 (1H, NH)	3312, 3100...2860, 1642, 1630, 1578	59,3 (А), 81,3 (Б)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Пе	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$	ДМФА	$\frac{56,87}{56,97}$	$\frac{4,16}{4,18}$	$\frac{12,43}{12,46}$	240...242	3,75 (2H, м, CH_2); 4,94...5,39 (2H, м, CH_2); 5,58...6,06 (1H, м, CH); 6,64 (1H, c, 5-H); 6,83 (1H, т, NH); 7,50 (3H, м, Ph); 7,64...8,01 (3H, м, Ph, NH); 11,68 (1H, NH)	3300, 3180...2860, 1661, 1653, 1579	93,3 (A), 34,0 (A*), 84,7 (B)
Пж	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$	ДМФА	$\frac{58,54}{58,85}$	$\frac{5,41}{5,49}$	$\frac{11,24}{11,44}$	246...247	0,61...1,64 (9H, т, CH_3 , м, $(\text{CH}_2)_3$); 2,97 (2H, м, CH_2); 6,50...6,89 (2H, м, NH, 5-H); 7,50 (3H, м, Ph); 7,64...7,94 (3H, м, Ph, NH); 12,44 (1H, NH)	3308, 2960, 2920, 1659, 1641, 1579	78,3 (B)
Пз	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	ДМФА	$\frac{52,48}{52,79}$	$\frac{4,06}{4,13}$	$\frac{12,23}{12,31}$	243...244	3,17 (2H, м, CH_2); 3,42 (2H, м, CH_2); 4,71 (1H, т, OH); 6,69 (1H, c, 5-H); 6,83 (1H, т, NH); 7,54 (3H, м, Ph); 7,81 (2H, м, Ph); 7,99 (1H, c, NH); 12,43 (1H, NH)	3302, 3180...2840, 1660, 1642, 1584	80,9 (A)
Пи	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	Этанол	$\frac{53,89}{54,09}$	$\frac{4,58}{4,54}$	$\frac{11,67}{11,83}$	235...236	1,06 (3H, д, CH_3); 3,03 (2H, м, CH_2); 3,67 (1H, м, CH); 4,69 (1H, д, OH); 6,50...6,97 (2H, м, NH, 5-H); 7,50 (3H, м, Ph); 7,78 (2H, м, Ph); 7,99 (1H, c, NH); 12,20 (1H, NH)	3312, 3180...2840, 1660, 1645, 1579	56,3 (A), 82,4 (B)
Пк	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	Диоксан	$\frac{55,25}{55,28}$	$\frac{5,24}{4,91}$	$\frac{11,45}{11,38}$	237...238	1,18 (6H, c, 2CH_3); 3,55 (2H, c, CH_2); 4,84 (1H, OH); 6,68 (2H, 5-H, NH); 7,47 (3H, м, Ph); 7,76 (2H, м, Ph); 7,93 (1H, c, NH); 11,91 (1H, NH)	3326, 3274, 3026...2860, 1686, 1650, 1546	72,2 (A)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Пл	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	Этанол	$\frac{55,01}{55,28}$	$\frac{4,91}{4,91}$	$\frac{11,16}{11,38}$	227...229	1,08 (3H, д, CH_3); 1,50 (2H, к, CH_2); 3,14 (2H, к, CH_2); 3,69 (1H, м, CH); 4,47 (1H, д, OH); 6,53...6,86 (2H, м, NH, 5-H); 7,50 (3H, м, Ph); 7,64...8,11 (3H, м, Ph, NH); 12,47 (1H, NH)	3462, 3306, 3180...2800, 1657, 1643, 1678	74,8 (А), 80,9 (Б)
Пм	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$	H	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	Диоксан	$\frac{60,02}{60,43}$	$\frac{4,38}{4,35}$	$\frac{9,80}{10,07}$	260...262	3,28 (2H, м, CH_2); 4,67 (1H, м, CH); 5,43 (1H, м, OH); 6,67 (1H, с, 5-H); 6,90 (1H, м, NH); 7,08...7,64 (5H, Ph; 3H, Ph); 7,78 (2H, Ph); 8,10 (1H, с, NH); 12,42 (1H, NH)	3552, 3304, 3100...2862, 1657, 1645, 1577	67,1 (А), 79,1 (Б)
Пн	CH_2Ph	H	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$	ДМФА	$\frac{61,69}{62,01}$	$\frac{4,03}{4,16}$	$\frac{10,60}{10,85}$	255...257	4,31 (2H, д, CH_2); 6,67 (1H, с, 5-H); 7,06...7,64 (м, 1H, NH; 5H, Ph; 3H, Ph); 7,78 (2H, м, Ph); 7,92 (1H, с, NH); 12,17 (1H, NH)	3300, 3100...2800, 1655, 1641, 1557	74,3 (А), 62,5 (Б)
По	Ph	H	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$	ДМФА	$\frac{60,87}{61,13}$	$\frac{3,69}{3,78}$	$\frac{11,05}{11,26}$	280...282	6,69 (1H, с, 5-H); 6,86...7,64 (м, 5H, Ph; 3H, Ph); 7,79 (2H, м, Ph); 8,01 (1H, с, NH); 9,14 (1H, с, NH); 12,58 (1H, NH)	3276, 3100...2960, 1667, 1643, 1622, 1557	64,3 (А), 90,38 (Б)
Пп	1-Нафтил	H	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$	ДМАА	$\frac{64,92}{65,25}$	$\frac{3,93}{3,81}$	$\frac{9,59}{9,92}$	290...291	6,78 (1H, с, 5-H); 7,14...8,36 (12H, м, Ph, нафтил); 8,56 (1H, с, NH); 9,25 (1H, с, NH); 12,61 (1H, NH)	3270, 2926, 1668, 1642, 1560	45,4 (А)

Пр	2-Нафтил	H	C ₂₃ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂	ДМАА	<u>65,02</u> 65,25	<u>3,98</u> 3,81	<u>9,64</u> 9,92	288...289	6,72 (1H, c, 5-H); 7,22...7,94 (11H, м, Ph, нафтил, NH); 8,06 (2H, м, Ph); 9,33 (1H, c, NH); 12,56 (1H, NH)	3266, 2906, 1646, 1566	3074, 1660, 1630,	54,5 (А)
Пс	Et	Et	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	Этанол	<u>57,53</u> 57,79	<u>5,29</u> 5,13	<u>11,67</u> 11,89	170...172	1,08 (6H, т, 2CH ₃); 3,31 (4H, к, 2CH ₂); 6,71 (1H, c, 5-H); 7,50 (4H, м, Ph, NH); 7,78 (2H, м, Ph); 12,00 (1H, NH)	3362, 3200...2800, 1692, 1630, 1580	3282, 1678,	75,4 (А)
Пт	(CH ₂ CH ₂) ₂ O		C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃	Этанол	<u>55,56</u> 55,87	<u>4,25</u> 4,39	<u>11,21</u> 11,44	209...211	3,00...4,83 (8H, м, 4CH ₂); 6,76 (1H, c, 5-H); 7,53 (3H, м, Ph); 7,87 (2H, м, Ph); 8,01 (1H, c, NH); 12,47 (1H, NH)	3186, 1674, 1578	2926, 1614,	90,2 (А)

* Реакция проводилась при -20 °С в течение 5 ч.

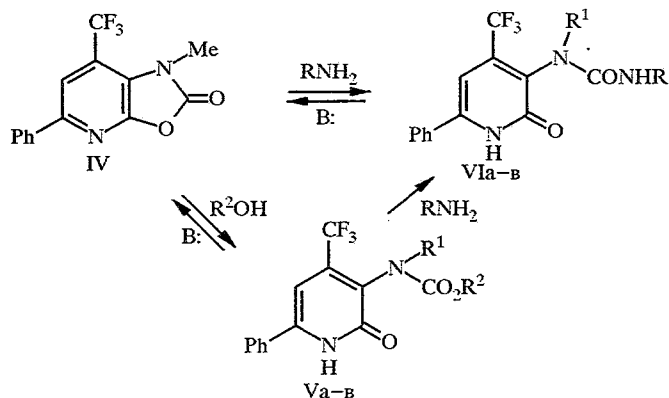
Т а б л и ц а 2

Характеристика соединений VIa—в

Соеди- нение	R ¹	R	Брутто- формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл} , °С	Спектр ПМР, δ, м. д., CDCl ₃	ИК спектр, см ⁻¹	Выход, %
				С	Н	Н				
VIa*	CH ₃	CH ₂ Ph	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	<u>62,63</u> 62,84	<u>4,55</u> 4,52	<u>10,45</u> 10,47	230...232	*3,00 (3H, c, CH ₃); 4,22 (2H, д, CH ₂); 6,85 (2H, 5-H, NH); 7,25 (5H, c, Ph); 7,53 (3H, м, Ph); 7,83 (2H, м, Ph); 12,55 (1H, NH)	3306, 3130...2800, 1646, 1618, 1532	64,7
VIб	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂	<u>59,65</u> 59,84	<u>5,73</u> 5,81	<u>11,10</u> 11,02	205...207	0,64...1,78 (9H, т, CH ₃ ; м, (CH ₂) ₃); 2,92...3,28 (5H, м, CH ₂ , CH ₃); 4,31 (1H, NH); 6,78 (1H, c, 5-H); 7,44 (3H, м, Ph); 8,03 (2H, м, Ph); 13,14 (1H, NH)	3332, 3100...2800, 1662, 1646, 1534	80,4
VIв	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	C ₂₇ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂	<u>67,94</u> 67,92	<u>4,71</u> 4,64	<u>8,60</u> 8,80	130...132	4,20...4,69 (4H, м, 2CH ₂); 5,78 (1H, NH); 6,62 (1H, c, 5-H); 7,04...7,49 (м, 10H, 2Ph; 3H, Ph); 7,64 (2H, м, Ph); 12,16 (1H, NH)	3328, 3090...2840, 1632, 1564, 1530	81,8

* Спектр ПМР соединения VIa снят в ДМСО-D₆.

Подобно оксооксазолу I и карбамату III с аминами реагируют 1-метил-2-оксооксазоло[5,4-*b*]пиридин (IV) [13] и карбаматы Va—в [1]. Так, при нагревании оксооксазола IV и 3-пиридилкарбамата Va [1] с бензиламином получена одна и та же тризамещенная мочевина VIa.



Va R¹ = Me, R² = Me, б R¹ = Me, R² = (CH₂)₂CHMe₂, в R¹ = CH₂Ph, R² = Et;
VIa R¹ = Me, R = CH₂Ph, б R¹ = Me, R = (CH₂)₄Me, в R¹ = CH₂Ph, R = CH₂Ph

Реакции мочевины II, VI и карбаматов III, V с аминами являются обратимыми. Например, при нагревании 3-пиридилкарбаматов III [13] и Va [1] с диэтиламином, дифениламином или морфолином получены оксооксазолы I, IV соответственно. Оксооксазол I получен также при нагревании мочевины IIб с триэтиламином в диметилацетамиде (ДМАА).

Таким образом, на основе 2-оксооксазолопиридинов I, IV и карбаматов III, V удалось получить различные мочевины — производные 4-трифторметил-6-фенил-2(1H)-пиридоны (табл. 1, 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃ записаны на спектрометре Bruker WH-90-DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на приборе Spesord 71A в парафиновом масле (область 1800...1500 см⁻¹) и гексахлорбутadiене (область 3600...2000 см⁻¹). Индивидуальность соединений проверялась ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Выходы, *T*_{пл}, растворители для перекристаллизации, данные элементного анализа, ПМР, ИК спектров соединений Па—т и VIa—в представлены в табл. 1, 2.

2-Оксо-4-трифторметил-(6-фенил-3-пиридил)мочевина (Па, C₁₃H₁₀F₃N₃O₂ • H₂O). Смесь из 0,14 г (0,50 ммоль) оксооксазола I и 0,08 г (1,00 ммоль) карбоната аммония нагревают в автоклаве при 150 °С 2 ч. Охлаждают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,10 г (75,2%) бесцветных кристаллов соединения Па.

N'-Замещенные N-(2-оксо-4-трифторметил-6-фенил-3-пиридил)мочевины (Пб—т). А. Раствор из 0,20 г (0,72 ммоль) оксооксазола I и 0,94 ммоль соответствующего амина в 20 мл диоксана нагревают при 95...100 °С в течение 1,5 (Пб—д,з,м,п,р), 2 (Пе,и,н), 3 (Пл,о,т), 4 (Пк), 6 ч (Пс). Получают мочевины Пб—т. Мочевины Пг,е с выходом 36 и 34% соответственно получают также выдерживанием исходных соединений при комнатной температуре в течение 5 ч в этаноле.

Б. Пиридилмочевины Пг—ж,н получают при кипячении 0,12 г (0,37 ммоль) карбамата III и 5 мл соответствующего амина (в случае Пе,и добавляют 3 мл ДМАА) в течение 1 (Пн), 2 (Пж) и 3 ч (Пг—е). Избыток амина отгоняют. Осадок перекристаллизовывают. Мочевины Пи—м,о получают и при нагревании раствора карбамата III и 0,74 ммоль соответствующего амина в 5 мл диоксана при 95...100 °С в течение 1,5 (По), 3 (Пи,л,м) и 5 ч (Пк).

Соединения, полученные по методам А и Б, не дают депрессии температуры плавления.

N'-Бензил-N-метил-N-(2-оксо-4-трифторметил-6-фенил-3-пиридил)мочевина (VIa). Нагревают раствор 0,10 г (0,30 ммоль) оксооксазолопиридина IV и 0,05 мл (0,40 ммоль) бензиламина в 10 мл диоксана 6 ч при 95...100 °С. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,09 г (64,7%) бесцветных кристаллов соединения VIa.

N,N'-Диалкил-N-(2-оксо-4-трифторметил-6-фенил-3-пиридил)мочевины (VIa—в). Кипятят раствор из 0,20 г карбаматов Va—в и 1 мл соответствующего амина в 3 мл ДМАА. Охлаждают, разбавляют водой, добавляют соляную кислоту до pH 6...7. Осадок перекристаллизовывают из этанола.

Взаимодействие карбаматов III, Va и мочевины IIб с основаниями. Раствор из 0,61 ммоль карбамата III или Va, 0,72 ммоль триэтиламина (диэтиламина, дифениламина, морфолина) в 5 мл ДМАА кипятят 1 ч. Охлаждают и добавляют разбавленную соляную кислоту. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход оксооксазолов I 82,4...94,1 и IV 79,1...87,8%. Соединение I получают также при нагревании карбамата III и 0,72 ммоль диэтиламина в 5 мл диоксана при 95...100 °C 2 ч. Выход 87,4%. Раствор из 0,64 ммоль мочевины IIб, 0,77 ммоль триэтиламина в 5 мл ДМАА кипятят 3 ч. Охлаждают и добавляют разбавленную соляную кислоту. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход оксооксазола I 91,5%. Полученные соединения I и IV не дают депрессии температуры плавления с известными [9, 13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шантаре Д., Юре М., Беляков С., Петрова М., Гудринице Э. // ХГС. — 1997. — № 2. — С. 241.
2. Vassilev G. N., Nicolov N. N. // Dokl. Bolg. Akad. Nauk. — 1980. — Т. 33. — Р. 1127.
3. Forbes I. T., Ham P., Booth D. H., Martin R. T., Thompson M., Baxter G. T., Blackburn T. P., Glen A., Kennett G. A., Wood M. D. // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — Р. 2524.
4. Audia J. E., Evrard D. A., Murdoch G. R., Droste J. J., Nissen J. S., Schenck K. W., Fludzinski P., Lucaites V. L., Nelson D. L., Cohen M. L. // J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 39. — Р. 2773.
5. Sudha L. V., Sathyanarayana D. N. // J. Mol. Struct. — 1985. — N 131. — Р. 141.
6. Peshakova L. S., Kalcheva V. B. // Dokl. Bolg. Akad. Nauk. — 1988. — Т. 41. — Р. 39.
7. Stanovnik B., Tišler M., Golob V., Hvala I., Nikolič O. // J. Heterocycl. Chem. — 1980. — Vol. 17. — Р. 733.
8. Eckstein Z., Lipezynska-Kochany E., Krzeminski J. // Heterocycles. — 1993. — Vol. 20. — N 10. — Р. 1899.
9. Гудринице Э., Юре М., Пасторс П., Карклиня А., Палитис Э. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 271.
10. Flouzat Ch., Blanchet M., Guillaumet G. // Tetrah. Lett. — 1992. — Vol. 33. — Р. 4571.
11. Fillar R. // Organofluorine Chemicals and their industrial applications / Ed. R.E. Bank. — London: Ellis Horwood, 1979. — Р. 123.
12. Burger K., Hubl D., Geth K. // Synthesis. — 1988. — Р. 194.
13. Юре М. В., Шантаре Д. В., Гудринице Э. Ю. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 542.