

В. И. Келарев, В. Н. Кошелев

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА

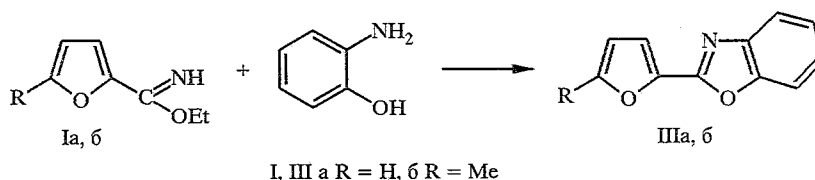
5*. СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОКСАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФУРАНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Конденсацией иминоэфиров и гидрохлоридов иминоэфиров кислот фуранового ряда с *o*-аминофенолами синтезированы фурилсодержащие 2-замещенные бензоксазолы. Соединения этого типа образуются также при взаимодействии кислот фуранового ряда с *o*-аминофенолом в присутствии борной кислоты.

В продолжение наших исследований по синтезу фурилсодержащих азолов [2—4] и 1,3,4-оксадиазолов [1] в настоящей работе сообщается о получении 2-замещенных бензоксазолов, включающих 2-фурильные или β -фурилвинильные фрагменты.

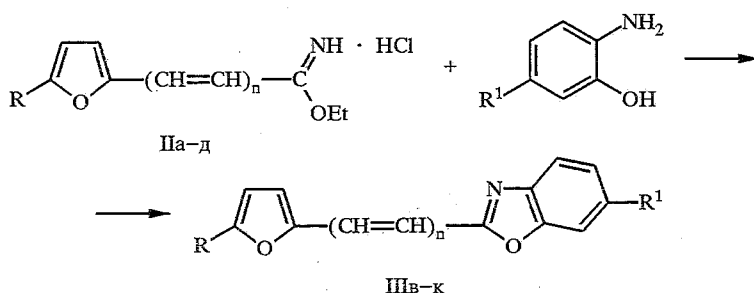
В литературе имеются ограниченные сведения о получении и свойствах бензоксазолов такого типа [5—7]; в то же время эти соединения могут представить интерес как биологически активные вещества, а также как удобные объекты для изучения реакционной способности бисгетероароматических систем, в которых бензольные и π -избыточные кольца связаны друг с другом или разделены винильной группировкой [8, 9].

Известно [10—12], что удобными синтонами в синтезе 2-замещенных бензоксазолов могут служить иминоэфиры и соли иминоэфиров карбоновых кислот. В данной работе в качестве исходных соединений были использованы этиловые иминоэфиры фуран-2- (Ia) и 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (Iб), а также гидрохлориды этиловых иминоэфиров 5-бром- (IIa), 5-нитрофуран-2-карбоновой (IIб) и (*E*)- β -(5-*R*-фурил-2)акриловых кислот (IIв—д). В результате конденсации иминоэфиров Ia,б с *o*-аминофенолом образуются 2-(фурил-2)- (IIIa) и 2-(5-метилфурил-2)бензоксазол (IIIб) соответственно. Лучший выход (63...67%) продуктов IIIa,б достигается при кипячении эквимолекулярных количеств реагентов в диоксане (5...6 ч) в присутствии 0,15...0,20 моль уксусной кислоты.



Показано также [10—12], что соли иминоэфиров в реакциях с нуклеофильными реагентами являются более реакционноспособными, чем иминоэфиры. В соответствии с этим конденсацию гидрохлоридов иминоэфиров IIa—д с *o*-аминофенолом и 2-амино-5-нитрофенолом проводили в более мягких условиях — при кипячении эквимолекулярных количеств реагентов в метаноле (1...2 ч). При этом целевые 2-(5-*R*-фурил-2)- (IIIв—д) и *R*-[(*E*)- β -(5-*R*-фурил-2)винил]-6-*R*¹-бензоксазолы (IIIе—к) образуются с выходом 78...90% (табл. 1).

* Сообщение 4 см. [1].



IIa,г, IIIв,з R = Br; IIб,д, IIIг,д,и,к R = NO₂; IIв, IIIе,ж R = H; IIIв,г,е,з,и R¹ = H;
 IIд,ж,к R¹ = NO₂; IIa,б, IIIв—д n = 0; IIв—д, IIIе—к n = 1

Соединения IIIa,е,и были получены нами также с выходом 50...56% известным методом синтеза бензоксазолов [6] — нагреванием (24 ч) эквимолекулярных количеств соответствующей кислоты фуранового ряда, о-аминофенола и борной кислоты в ксилоле.

Состав и строение синтезированных 2-замещенных бензоксазолов (IIIa—к) хорошо согласуются с данными элементного анализа, ПМР и ИК спектров (табл. 1, 2). Так, в ИК спектрах этих соединений наблюдаются интенсивные максимумы поглощения в области 1630...1610 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям группы C=N в 2-замещенных бензоксазолах [13]. В спектрах присутствуют характерные для бензоксазольного цикла интенсивные полосы поглощения при 1590...1580 и около 935, а также максимумы поглощения при 1250 и 1020...1010 см⁻¹, относящиеся к асимметричным и симметричным валентным колебаниям фрагмента =C—O—C= бензоксазола [11]. Кроме того, для всех соединений наблюдаются полосы поглощения, характерные для колебаний 2-замещенного или 2,5-дизамещенного фуранового фрагментов [13]: 3175...3160 (ν CH), 1595...1560, 1515...1505, 1390...1375 (ν кольца), 1145...1130 (β CH), 1005...995 (дышащие колебания кольца), 995...950 (γ CH), 890...875 и 785...770 см⁻¹ (β кольца).

В спектрах ПМР фурилсодержащих бензоксазолов IIIa,е,ж сигналы протонов фурановых циклов имеют вид трех дублетов при 6,20...6,28 (3-Н, J₃₅ = 0,8...0,9 Гц), 6,52...6,58 (4-Н, J₃₄ = 3,2...3,4 Гц) и 7,12...7,28 м. д. (5-Н, J₄₅ = 1,8...1,9 Гц), что характерно для 2-замещенных фуранов [13, 14]. В спектрах бензоксазолов IIIб—д,з—к, содержащих 2,5-дизамещенные фурановые фрагменты, дублетные сигналы протонов 3-Н и 4-Н наблюдаются в области 6,34...6,50 и 6,63...6,78 м. д. соответственно (КССВ J₃₄ = 3,2...3,7 Гц). Дублеты протонов винильной группировки соединений IIIе—к находятся в интервалах 6,53...6,82 (α-Н) и 7,33...7,71 м. д. (β-Н). Величина КССВ J_{αβ} = 13,5...15,0 Гц свидетельствует об их транс-расположении. Отнесение сигналов в более слабом поле к резонансу протонов в β-положении по отношению к фурановому циклу сделано на основании данных работ [14—16] о протонных спектрах α,β-дизамещенных винилфуранов.

Для протонов бензольных ядер в спектрах бензоксазолов IIIa—г,е,з,и характерны сложные мультиплетные сигналы интенсивностью в четыре протонных единицы в области 7,33...7,90 м. д. В спектрах 6-нитробензоксазолов IIIд,ж,к протоны в положениях 4 и 5 бензольных ядер дают две группы резонансных сигналов в виде дублета дублетов при 7,18...7,30 и 7,74...7,82 м. д. (КССВ J₄₅ = 8,4...9,0 Гц и ⁴J₅₇ = 1,8...2,2 Гц). Сигнал 7-Н смещен в более слабое поле (7,94...8,03 м. д.) и имеет вид квартета с КССВ ⁴J₅₇ = 1,8...2,2 Гц.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			T _{пл} , °C*	R _f	Выход, %
	С	Н	N		С	Н	N			
IIIa	71,2	3,6	7,8	C ₁₁ H ₇ NO ₂	71,3	3,8	7,6	88...89,5* ²	0,75	67
IIIб	72,5	4,6	6,9	C ₁₂ H ₉ NO ₂	72,4	4,5	7,0	97...98	0,67	63
IIIв	49,9	2,4	5,5	C ₁₁ H ₆ BrNO ₂	50,0	2,3	5,3	113...114,5	0,58	85
IIIг	57,5	2,3	12,0	C ₁₁ H ₆ N ₂ O ₄	57,4	2,6	12,2	229...230	0,50	78
IIIд	47,8	2,0	15,4	C ₁₁ H ₅ N ₃ O ₆	48,0	1,8	15,3	242...243	0,60	90
IIIе	74,1	4,1	6,8	C ₁₃ H ₉ NO ₂	73,9	4,6	6,6	77...78,5	0,70	87
IIIж	60,7	3,0	11,1	C ₁₃ I ₈ N ₂ O ₄	60,9	3,1	10,9	139...140,5	0,68	80
IIIз	53,9	2,9	4,7	C ₁₃ H ₈ BrNO ₂	53,8	2,8	4,8	151...152	0,62	82
IIIи	61,1	3,2	10,8	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₄	60,9	3,1	10,9	168...169	0,42	84
IIIк	51,6	2,4	14,1	C ₁₃ H ₇ N ₃ O ₆	51,8	2,3	13,9	182...183	0,53	88

* Соединения перекристаллизованы из гексана (IIIa,з), петролейного эфира (IIIб), водного этанола (IIIв,з,к), водного ДМФА (IIIг,д,ж,и).

*² Лит. T_{пл} 86,5...87,5 °C [6].

Параметры спектров ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д., КССВ (J), Гц						
	протоны фуранового цикла						протоны бензоксазольного цикла
	3-Н(1Н)	4-Н(1Н)	5-Н(1Н)	J_{35}	J_{34}	J_{45}	
IIIa	6,28 д. д	6,52 д. д	7,12 д. д	0,9	3,2	1,8	7,35...7,62 (4Н, м)
IIIб	6,34 д	6,63 д	—	—	3,3	—	7,42...7,90 (4Н, м)
IIIв	6,50 д	6,74 д	—	—	3,5	—	7,53...7,83 (4Н, м)
IIIг	6,42 д	6,75 д	—	—	3,7	—	7,37...7,72 (4Н, м)
IIIд	6,38 д	6,70 д	—	—	3,6	—	7,18 (1Н, д. д, 4-Н), $J_{45} = 9,0$, $^4J_{57} = 1,8$, 7,74 (1Н, д. д, 5-Н), 8,03 (1Н, к, 7-Н)
IIIе	6,24 д. д	6,58 д. д	7,28 д. д	0,8	3,4	1,9	7,48...7,81 (4Н, м)
IIIж	6,20 д. д	6,55 д. д	7,20 д. д	0,8	3,3	1,9	7,30 (1Н, д. д, 4-Н, $J_{45} = 8,4$, $^4J_{57} = 2,2$), 7,82 (1Н, д. д, 5-Н), 7,94 (1Н, к, 7-Н)
IIIз	6,38 д	6,78 д	—	—	3,2	—	7,56...7,87 (4Н, м)
IIIи	6,48 д	6,73 д	—	—	3,3	—	7,33...7,59 (4Н, м)
IIIк	6,45 д	6,68 д	—	—	3,5	—	7,24 (1Н, д. д, 4-Н, $J_{45} = 8,7$, $^4J_{57} = 2,0$), 7,80 (1Н, д. д, 5-Н), 7,98 (1Н, к, 7-Н)
							2,18 (3Н, с, 5-Me)
							6,74 (1Н, д, α -CH=, $J_{\alpha\beta} = 15,0$), 7,40 (1Н, д, β -CH=)
							6,76 (1Н, д, α -CH=, $J_{\alpha\beta} = 14,6$), 7,55 (1Н, д, β -CH=)
							6,53 (1Н, д, α -CH=, $J_{\alpha\beta} = 14,0$), 7,33 (1Н, д, β -CH=)
							6,82 (1Н, д, α -CH=, $J_{\alpha\beta} = 13,5$), 7,71 (1Н, д, β -CH=)
							6,80 (1Н, д, α -CH=, $J_{\alpha\beta} = 13,8$), 7,64 (1Н, д, β -CH=)

* Спектры соединений IIIa,в,е,з записаны в CD3OD; IIIг,д,ж,к — в DMSO-D6.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Bruker IFS-48 в таблетках KBr. Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WR-100 SY (100 Гц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на Al_2O_3 (III степени активности по Брокману) в системе бензол—метанол, 10 : 1; проявление парами йода.

Исходные этиловые иминоэфиры Ia [16] и Ib [16], а также гидрохлориды этиловых иминоэфиров Pb [16], Pв [16] и Pd [17] получены по указанным методикам.

Гидрохлорид этилового иминоэфира 5-бромфуран-2-карбоновой кислоты (IIa). В перемешиваемую смесь 8,6 г (50 ммоль) 5-бром-2-фуронитрила и 2,76 г (60 ммоль) абсолютного этанола в 150 мл безводного эфира при 0°C в течение 2 ч пропускают сухой HCl. Реакционную смесь выдерживают далее при 0...5 °C 24 ч, выпавший осадок продукта отфильтровывают, промывают на фильтре безводным эфиром до нейтральной реакции и сушат в вакууме над KOH. Получают 10,9 г (86%) соединения IIa. $T_{\text{разл}}$ 158...159 °C (из смеси безводный эфир—ледяная $AsOH$). Найдено, %: C 33,2, H 3,4, N 5,6. $C_7H_8BrNO_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 33,0, H 3,5, N 5,5.

Гидрохлорид этилового иминоэфира (E)- β -(5-бромфурил-2)акриловой кислоты (IIIг) получают аналогично из (E)- β -(5-бромфурил-2)акрилонитрила. Выход 78%. $T_{\text{разл}}$ 154...156 °C (из смеси безводный эфир—ледяная $AsOH$). Найдено, %: C 38,4, H 4,1, N 5,1. $C_9H_{10}BrNO_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 38,5, H 3,9, N 5,0.

2-(Фурил-2)бензоксазол (IIIa). Смесь 2,08 г (15 ммоль) этилового иминоэфира Ia, 1,64 г (15 ммоль) *o*-аминофенола и 0,18 г (3 ммоль) уксусной кислоты в 50 мл диоксана кипятят при перемешивании 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до 20 °C, выливают в 200 мл холодной воды и нейтрализуют до pH 7,0...7,5 водным раствором аммиака. Выделившийся осадок продукта IIIa отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат.

Аналогично из иминоэфира Ib синтезируют 2-(5-метилфурил-2)бензоксазол IIIб.

2-(2-Бромфурил-2)бензоксазол (IIIв). Смесь 3,05 г (12 ммоль) гидрохлорида иминоэфира IIa и 1,31 г (12 ммоль) *o*-аминофенола в 50 мл абсолютного метанола кипятят при перемешивании 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 20 °C и выливают в 150 мл холодной воды. Выделившийся осадок продукта IIIв отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат.

Аналогично из гидрохлоридов иминоэфиров Pb—д и *o*-аминофенола или 2-амино-5-нитрофенола синтезируют соответствующие бензоксазолы IIIг—к.

2-[(E)- β -(Фурил-2)винил]бензоксазол (IIIе). Смесь 1,4 г (30 ммоль) (E)- β -(фурил-2)акриловой кислоты, 3,27 г (30 ммоль) *o*-аминофенола и 1,8 г (30 ммоль) борной кислоты в 100 мл ксилола кипятят при перемешивании 24 ч в приборе, снабженном ловушкой Дина—Старка. Реакционную смесь охлаждают до 20 °C, фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из гексана и получают 3,55 г (56%) бензоксазола IIIе.

По описанной выше методике из фуран-2-карбоновой кислоты синтезируют бензоксазол IIIа с выходом 50%, а из (E)- β -(5-нитрофурил-2)акриловой кислоты — 2-[(E)- β -(5-нитрофурил-2)винил]бензоксазол IIIи с выходом 53%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караханов Р. А., Келарев В. И., Кошелев В. Н., Морозова Г. В., Аммар Дибби // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 238.
2. Караханов Р. А., Богачева Е. С., Ромеро Н., Келарев В. И. // ХГС. — 1991. — № 4. — С. 449.
3. Караханов Р. А., Келарев В. И., Ремизов Р. А., Поливин Ю. Н., Ойетайо Д. // ХГС. — 1992. — № 10. — С. 1312.
4. Келарев В. И., Куатбекова К. П., Ремизов А. С., Караханов Р. А., Гасанов С. Ш., Поливин Ю. Н., Панина М. Е. // VI Совещание по хим. реактивам: Тез. докл. — Уфа; Баку, 1993. — С. 37.
5. Pat. 679955 Japan / Sugihara A., Ito M. // С. А. — 1967. — Vol. 67. — 73516.
6. Terachima M., Ichi M., Kanaoka Y. // Synthesis. — 1982. — N 7. — P. 484.
7. Goldstein S. W., Dambeck P. J. // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27. — P. 335.
8. Ельчанинов М. М., Симонов А. М., Олейникова Л. Я. // ХГС. — 1983. — № 10. — С. 1311.
9. Стоянов В. М., Ельчанинов М. М., Симонов А. М., Пожарский А. Ф. // ХГС. — 1989. — № 10. — С. 1396.
10. The Chemistry of amidines and imidates / Ed. S. Patai. — London; New York: John Wiley and Sons, 1975. — 628 p.
11. Браз Г. И., Яснникова Г. В., Якубович А. Я., Базов В. П., Кардаш И. Е., Праведников А. И. // ХГС. — 1967. — № 2. — С. 215.

12. Келарев В. И., Кошелев В. Н. // Успехи химии. — 1995. — Т. 64. — С. 339.
13. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. А. Р. Катрицкого. — М.: Л.: Мир, 1966. — С. 463.
14. Успехи химии фурана / Под ред. Э. Я. Лукевича. — Рига: Зинатне, 1978. — С. 19.
15. Gracza T., Arnold Z., Kovac J. // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1986. — Vol. 51. — P. 879.
16. Караханов Р. А., Келарев В. И., Кокосова А. С., Малышев В. А., Завьялов В. И. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 1750.
17. Фельдман И. Х., Воликова Н. Г., Александрова Л. А. // ХГС. — 1970. — Сб. 2. — С. 125.

Государственная академия нефти и газа
им. И. М. Губкина, Москва 117917

Поступило в редакцию 16.04.96