

СИНТЕЗ 2-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКСАЗОЛ-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И 2-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКСАЗОЛ-7-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Толкунов С.В., Толкунов А.С., Смирнова О.В., Ефимова И.В.,
Толкунов В.С.**

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, отдел химии гетероциклических соединений, г. Киев, Украина, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

Производные бензоксазолов синтетически доступные соединения, которые активно изучаются в связи с разнообразной биологической активностью. Среди них, найдены соединения с антибактериальным, цитотоксическим, противогрибковым действиями, противоопухолевой активностью. В статье обсуждаются проблемы синтеза 2-аминопроизводных бензоксазол-4-карбоновой кислоты и бензоксазол-7-карбоновой кислоты. Выбранная стратегия основана на нуклеофильном замещении хлора в соответствующих эфирах бензоксазолкарбоновых кислот. Для синтеза исходных 2-хлорбензоксазолкарбоновых эфиров разработана удобная методика их получения действием хлора на соответствующие 2-меркаптопроизводные. В качестве аминов использовались: метиламин, диметиламин, пирролидин, пиперазин. Гидролизом эфиров 2-аминопроизводных получены соответствующие кислоты. Структуры полученных соединений доказаны с помощью ЯМР ¹H, масс-спектров.

Ключевые слова: 2-аминобензоксазол-4-карбоновые кислоты, 2-аминобензоксазол-7-карбоновые кислоты, пиперазин, диметиламин, пирролидин.

СИНТЕЗ 2-АМІНОПОХІДНИХ БЕНЗОКСАЗОЛ-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ І 2-АМІНОПОХІДНИХ БЕНЗОКСАЗОЛ-7-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

**Толкунов С.В., Толкунов А.С., Смирнова О.В., Єфімова І.В.,
Толкунов В.С.**

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ хімії гетероциклічних сполук, м Київ, Україна, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

Похідні бензоксазолів - синтетично доступні сполуки, які активно вивчаються в зв'язку з різноманітною біологічною активністю. Серед них, знайдено сполуки з антибактеріальною, цитотоксичною, протигрибковою діями та протипухлинною активністю. В статті обговорюються проблеми синтезу 2-амінопохідних бензоксазол-4-карбонової кислоти і бензоксазол-7-карбонової кислот. Обрана стратегія заснована на нуклеофільному заміщенні хлору у відповідних естерах бензоксазолкарбонових кислот. Для синтезу вихідних 2-хлорбензоксазолкарбонових естерів розроблена зручна методика їх отримання дією хлору на відповідні 2-меркаптопохідні. В якості амінів використовувались: метиламін, диметиламін, піролідін, піперазин. Гідролізом естерів 2-амінопохідних отримані відповідні кислоти. Структури отриманих сполук доведені за допомогою ЯМР ^1H , мас-спектрів.

Ключові слова: 2-амінобензоксазол-4-карбонової кислоти, 2-аміно-бензоксазол-7-карбонової кислоти, піперазин, диметиламін, піролідін.

SYNTHESIS OF 2-AMINODERIVATIVES OF BENZOXASOL-4-CARBOXYLIC ACIDS AND 2-AMINODERIVATIVES OF BENZOXASOL-7-CARBOXYLIC ACIDS

Tolkunov S.V., Tolkunov A.S., Smirnova O.V., Efimova I.V., Tolkunov V.S.

L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Department of Chemistry Heterocyclic Compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

The benzoxazole derivatives are attractive due to their availability and diverse range of biological activity. Among them, substances with antibacterial, cytotoxic, antitumor, antifungal activity were found. The article discusses the problems of the synthesis of isomeric 2-aminoderivatives benzoxazole-4-carboxylic acid and benzoxazole-7-carboxylic acid. The chosen strategy is based on nucleophilic substitution of chlorine in the corresponding esters of benzoxazole carboxylic acids. For the synthesis of the starting 2-chlorobenzoxazole carboxylic esters, a convenient procedure has been developed for their preparation by the action of chlorine on the corresponding 2-mercapto derivatives. As amines used: methylamine, dimethylamine, pyrrolidine, piperazine. By hydrolysis of the esters of 2-amino derivatives, the corresponding acids are obtained. The structure of the compounds are proved using ^1H NMR, mass spectra.

Keywords: 2-aminobenzoxazole-4-carboxylic acid, 2-aminobenzoxazole-7-carboxylic acid, piperazine, dimethylamine, pyrrolidine.

Замещенные бензоксазолы обладают высокой биологической активностью. Среди их производных найдены соединения, обладающие

антибактериальным, противогрибковым действиями, противораковые препараты [1]. Известно, что бензоксазол вырабатывается растениями для защиты от болезней и вредителей. Бензоксазолный цикл входит в структуры цитотоксических природных продуктов, таких как UK-1 и AJ 19561 (рис. 1).

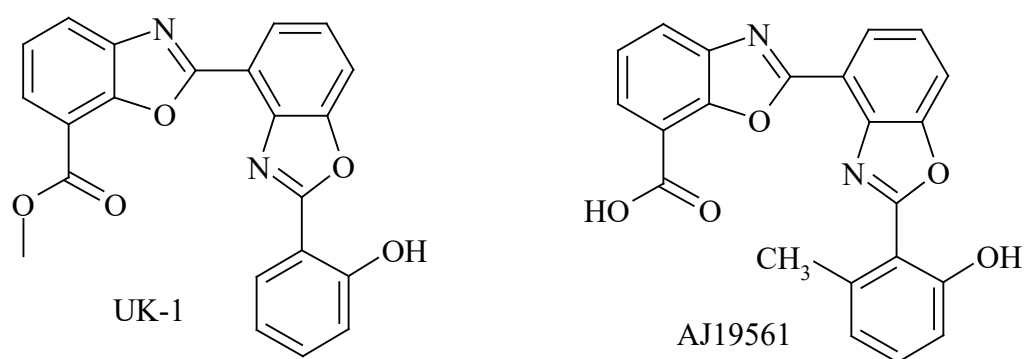


Рисунок 1. Структуры цитотоксических природных продуктов UK-1 и AJ 19561.

В связи с этим бензоксазолы активно изучаются в медицинской химии как перспективные соединения для поиска новых лекарств. Особено интересно создание молекул с несколькими реакционными центрами. Наш интерес связан с получением изомерных эфиров 2-хлорбензоксазолкарбоновых кислот (3,6) и на их основе 2-аминобензоксазолкарбоновых кислот (11,12) для их дальнейшей модификации [2-5].

Цель исследования: синтез новых 2-аминопроизводных бензоксазол-4-карбоновых кислот и 2-аминопроизводных бензоксазол-7-карбоновых кислот.

Материалы и методы исследования.

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker Avance II 400 (400 МГц для спектров ^1H ЯМР и 100 МГц для спектров ^{13}C ЯМР), внутренний стандарт ТМС. Растворитель – DMSO-D_6 . Чистота соединений контролировалась с помощью ЖХ/МС, записанных на системе, включающей жидкостной

хроматограф Agilent 1100 Series и масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (электрораспыление), ELSD Sedex 75. Реактивы и растворители получены от компании «УкрОргСинтез».

Общая методика получения метил 2-хлор-1,3-бензоксазол-карбоксилатов (3,6). 10 г соответствующего метил 2-меркапто-1,3-бензоксазолкарбоксилата суспендируют в 100мл 36% соляной кислоты и 100 мл хлороформа и насыщают хлором в течение 1 ч при $t=0-10^{\circ}\text{C}$. Хлороформ отделяют, последовательно промывают водой, 10% раствором NaHCO_3 . Хлороформ удаляют при пониженном давлении. Продукт очищают кристаллизацией из гексана.

Метил 2-хлор-1,3-бензоксазол-4-карбоксилат (3). Выход 67 %. Т.пл. 103°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 4,00 (OCH_3 , с, 3H), 7,41 (H-6, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67 (H-5, д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,00 (H-7, д, $J=8,0$ Гц, 1H). LCMS $M=212$ [M+1].

Метил 2-хлор-1,3-бензоксазол-7-карбоксилат (6). Выход 69 %. Т.пл. 93°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 4,02 (OCH_3 , с, 3H), 7,44 (H-5, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 (H-6, д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,01 (H-4, д, $J=8,0$ Гц, 1H). LCMS $M=212$ [M+1].

Общая методика получения 2-аминопроизводных метил 1,3-бензоксазол-карбоксилатов (9,10). К раствору 1 эквивалента, соответствующего метил 2-хлор-1,3-бензоксазолкарбоксилата в тетрагидрофуране прибавляют 1,1 эквивалента амина и 1,1 эквивалента триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 10 ч при $t=30^{\circ}\text{C}$. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают. Кристаллизуют осадок из водного диметилформамида.

Метил 2-диметиламино-1,3-бензоксазол-4-карбоксилат (9a). Выход 74%. Т.пл. 182°C . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3,16 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$, с, 6H), 3,84 (OCH_3 , с, 3H), 7,03 (H-6, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59 (H-5, д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (H-7, д, $J=8,0$ Гц, 1H). LCMS $M=221$ [M+1].

Метил 2-метиламино-1,3-бензоксазол-4-карбоксилат (9б). Выход 69%. Т.пл. 142°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,95 (NCH₃, с, 3H), 3,83 (OCH₃, с, 3H), 7,00 (H-6, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (H-5, д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60 (H-7, д, $J=8,0$ Гц, 1H). LCMS M=207 [M+1].

Метил 2-диметиламино-1,3-бензоксазол-7-карбоксилат (10а).

Выход 72%. Т.пл. 189°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,10 (N(CH₃)₂, с, 6H), 3,86 (OCH₃, с, 3H), 7,18 (H-5, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41-7,45 (H-4,6, м, 2H). LCMS M=221 [M+1].

Метил 2-метиламино-1,3-бензоксазол-7-карбоксилат (10б).

Выход 70%. Т.пл. 167°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,95 (NCH₃, с, 3H), 3,86 (OCH₃, с, 3H), 7,19 (H-5, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41-7,45 (H-4,6, м, 2H). LCMS M=207 [M+1].

2-Диметиламино-1,3-бензоксазол-7-карбоновая кислота (11а).

Выход 92%. Т.пл. 247°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,13 (N(CH₃)₂, с, 6H), 7,21 (H-5, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,47 (H-4,6, м, 2H). LCMS M=207 [M+1].

2-Диметиламино-1,3-бензоксазол-4-карбоновая кислота (12а).

Выход 89%. Т.пл. 220°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,16 (N(CH₃)₂, с, 6H), 7,04 (H-6, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58 (H-5, д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (H-7, д, $J=8,0$ Гц, 1H). LCMS M=207 [M+1].

Метил 2-[4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-1,3-бензоксазол-4-карбоксилат (13).

Выход 86%. Т.пл. 239°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,46 (C(CH₃)₃, с, 9H), 3,55 (N(CH₂)₂, с, 4H), 3,66 (N(CH₂)₂, с, 4H), 3,83 (OCH₃, с, 3H), 7,22 (H-5, т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51-7,55 (H-4,6, м, 2H). LCMS M=362 [M+1].

Метил 2-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-1,3-бензоксазол-7-карбоксилат (14).

Выход 81%. Т.пл. 203°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1,42 (C(CH₃)₃, с, 9H), 3,50 (N(CH₂)₂, с, 4H), 3,62 (N(CH₂)₂, с, 4H), 3,89 (OCH₃, с, 3H), 7,26 (H-5, т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,55 (H-4,6, м, 2H). LCMS M=362 [M+1].

2-[4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-1,3-бензоксазол-4-карбоновая кислота (15).

Выход 84%. Т.пл.>300°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1,46 (C(CH₃)₃, с, 9H), 3,50 (N(CH₂)₂, с, 4H), 3,60 (N(CH₂)₂, с, 4H), 7,21 (H-5, т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,40-7,50 (H-4,6, м, 2H).). LCMS M=348 [M+1].

2-[4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-1,3-бензоксазол-7-карбоновая кислота (16).

Выход 92%. Т.пл.>300°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1,42 (C(CH₃)₃, с, 9H), 3,49 (N(CH₂)₂, с, 4H), 3,61 (N(CH₂)₂, с, 4H), 7,23 (H-5, т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,52 (H-4,6, м, 2H).). LCMS M=348 [M+1].

2-[4-Пиперазин-1-ил]-1,3-бензоксазол-7- карбоновая кислота (17).

Выход 91%. Т.пл.>300°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3,10 (N(CH₂)₂, с, 4H), 3,70 (N(CH₂)₂, с, 4H), 4,40 (NH, с, 1H), 7,12 (H-5, т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,31 (H-6, д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,40 (H-4, д, *J*=8,0 Гц, 1H). LCMS M=248 [M+1].

2-[4-Пиперазин-1-ил]-1,3-бензоксазол-7- карбоновая кислота (18).

Выход 90%. Т.пл. 300°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3,00 (N(CH₂)₂, с, 4H), 3,62 (N(CH₂)₂, с, 4H), 4,37 (NH, с, 1H), 7,16 (H-5, т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,39 (H-6, д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,46 (H-4, д, *J*=8,0 Гц, 1H). LCMS M=248 [M+1].

Результаты исследования.

Стратегия синтеза 2-аминопроизводных бензоксазол-4-карбоновых кислот и 2-аминопроизводных бензоксазол-7-карбоновых кислот основывалась на

реакции нуклеофильного замещения хлора в эфирах 2-хлорбензоксазол-4-карбоновой кислоты и 2-хлорбензоксазол-7-карбоновой кислоты.

В данной работе предложен удобный способ получения изомерных эфиров 2-хлорбензоксазол-4-карбоновой кислоты (3) и 2-хлорбензоксазол-7-карбоновой кислоты (6). Гетероциклизацией метил 2-амино-3-гидроксибензоата (1) и 3-амино-2-гидроксибензоата (4) сероуглеродом в присутствии триэтиламина получены 2-меркаптопроизводные (2,5). Дальнейшее превращение в 2-хлорбензоксазолы (3,6) проводили действием хлора на меркаптопроизводные (2,5) в двухфазной системе хлороформ-соляная кислота (рис. 2).

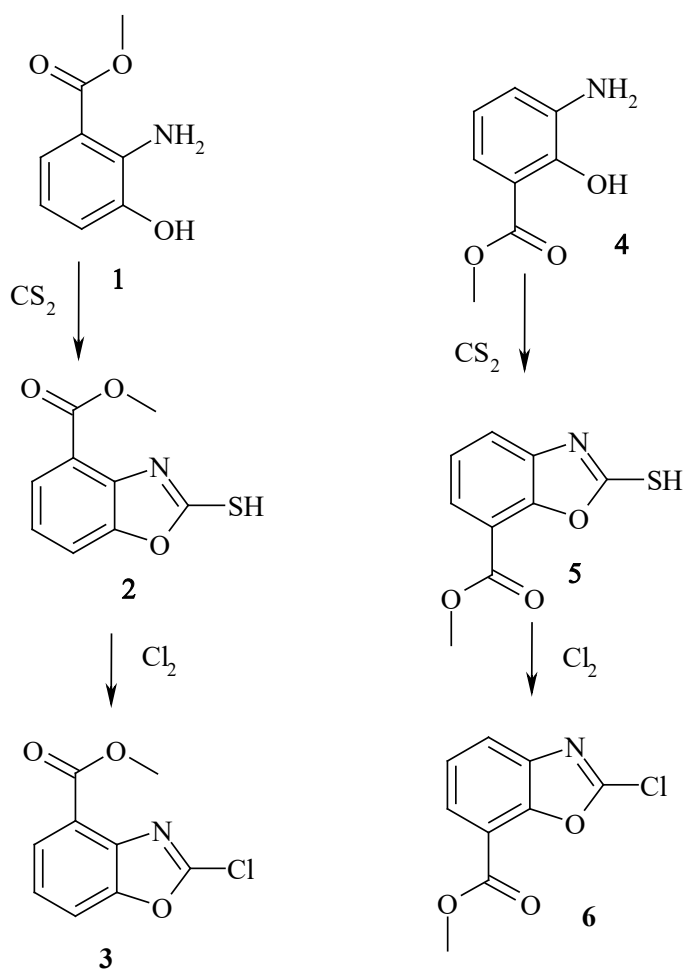


Рисунок 2. Получение эфиров 2-хлорбензоксазол-4-карбоновой кислоты (3) и 2-хлорбензоксазол-7-карбоновой кислоты (6).

Существует несколько способов получения хлорпроизводных бензоксазола (3,6), например, действием тионилхлорида или сульфурилхлорида на меркаптобензоксазолы (2,5).

Однако, было обнаружено, что при использовании этих реагентов наряду с целевыми хлорбензоксазолами в значимых количествах образуются соответствующие 2-гидроксibenзоксазолы (7,8) (рис. 3).

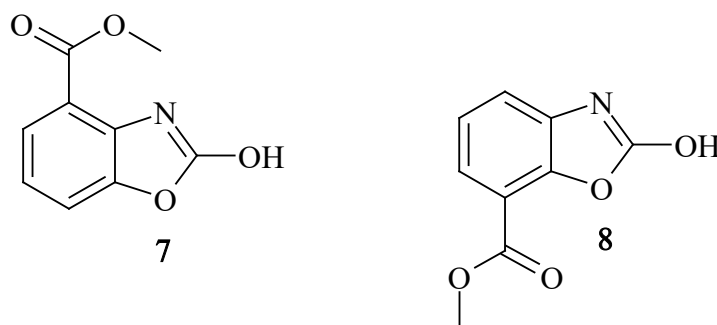


Рисунок 3. Метилловые эфиры 2-гидроксibenзоксазол-4-карбоновой кислоты (7) и 2-гидроксibenзоксазол-7-карбоновой кислоты (8).

Их образование – следствие гидролиза хлорбензоксазолов (3,6). Использование хлора позволяет свести к минимуму образование побочных продуктов (7,8). Реакционная способность хлора в молекуле бензоксазолов (3,6) очень высока. Так, взаимодействие хлорпроизводных (3,6) с первичными (метиламин) и вторичными аминами (диметиламин, морфолин, пирролидин) протекает на холоде с высокими выходами (рис. 4).

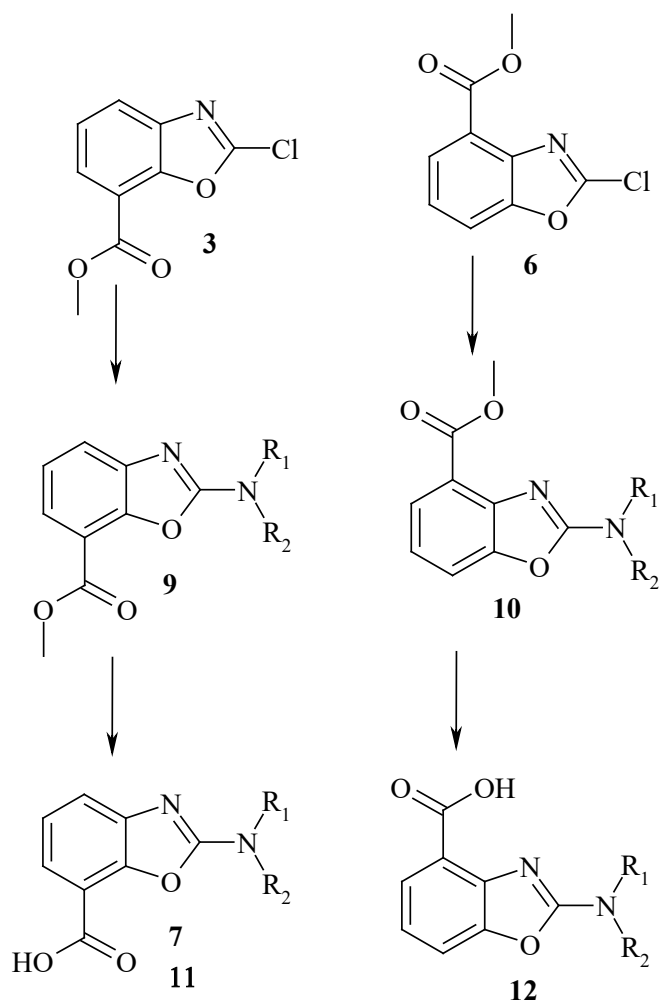


Рисунок 4. Синтез 2-аминопроизводных бензоксазол-4- и бензоксазол-7-карбоновых кислот.

Последующий гидролиз эфиров (9, 10) ведет к соответствующим карбоновым кислотам (11,12). Пиперазин – бинуклеофил и может реагировать с хлорпроизводными с образованием как моно- так и дизамещенного продукта. Чтобы избежать образование побочных продуктов использовался трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (рис. 5).

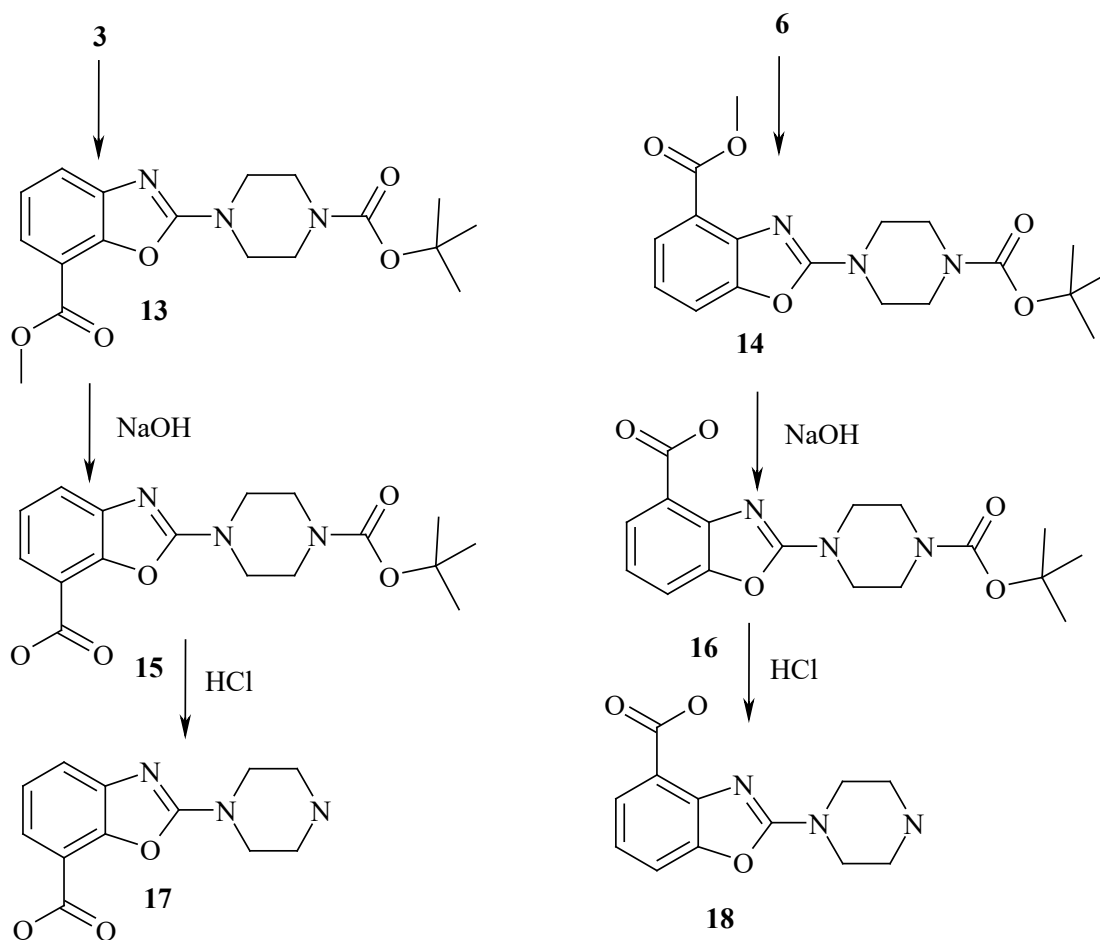


Рисунок 5. Получение пиперазиновых производных бензоксазол-4- и бензоксазол-7- карбоновых кислот.

Выводы.

Нуклеофильное замещение хлора в метил 2-хлорбензоксазол-4- и метил 2-хлорбензоксазол-7-карбоксилатах вторичными и первичными аминами удобный путь к разнообразным 2-аминопроизводным бензоксазолкарбоновым кислотам.

Список литературы.

1. Ramineni S., Efficient one-pot synthesis of benzoxazole derivatives catalyzed by Zinc triflate. / S. Ramineni, R.K. Kannasani, V.S. Peruri. // Green Chem. Lett. & Rev. – 2014. - Vol. 7. - № 1. – P.85–89.

2. Yang Z. Discovery of 2-substituted benzoxazole carboxamides as 5-HT₃ receptor antagonists. / Z. Yang, D.J. Fairfax et.al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2010. - Vol. 20, - №22. - P. 6538 – 6541.
3. Yang, Z. P., Zheng, C., Huang, L., Qian, C., & You, S. L. (2017). Iridium-Catalyzed Intramolecular Asymmetric Allylic Dearomatization Reaction of Benzoxazoles, Benzothiazoles, and Benzimidazoles. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 56(6), 1530–1534. <https://doi.org/10.1002/anie.201611056>
4. Xie, K., Yang, Z., Zhou, X., Li, X., Wang, S., Tan, Z., An, X., & Guo, C. C. (2010). Pd-catalyzed decarboxylative arylation of thiazole, benzoxazole, and polyfluorobenzene with substituted benzoic acids. *Organic letters*, 12(7), 1564–1567. <https://doi.org/10.1021/ol100296b>
5. Li, H., Qin, J., Yang, Z., Guan, X., Zhang, L., Liao, P., & Li, X. (2015). DAST-promoted Beckmann rearrangement/intramolecular cyclization of acyclic ketoximes: access to 2-oxazolines, benzimidazoles and benzoxazoles. *Chemical communications (Cambridge, England)*, 51(41), 8637–8639. <https://doi.org/10.1039/c5cc02155c>