

Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского  
Серия «Биология, химия». Том 23 (62). 2010. № 4. С. 253-259.

УДК 615.281 + 547.787.1

## КОНДЕНСАЦИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ ОКСАЗОЛ-5-ОНОВ С БИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АМИНАМИ

*Баевский А.М., Цикалов В.В., Баевский М.Ю.*

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина  
E-mail: b\_m\_y@mail.ru*

Изучена реакция производных оксазол-5-она с 1,2-замещенными бифункциональными аминами. Показано, что в зависимости от природы амина и выбранных условий реакция раскрытия оксазольного цикла протекает по разному, в ряде случаев останавливаясь на стадии образования амида. Синтезирован ряд новых производных бензимидазола и бензоксазола. Строение синтезированных соединений подтверждено методами ПМР-спектроскопии.

**Ключевые слова:** оксазол-5-он, альдегид, фенилендиамин, метаборная кислота, конденсация, алкилирование, бензимидазол.

### ВВЕДЕНИЕ

Ненасыщенные оксазол-5-оны представляют интерес главным образом как промежуточные продукты при синтезе различных соединений. Особое внимание изучению оксазол-5-онов уделяется в связи с широким развитием химии антибиотиков. Это связано с тем, что многие производные оксазол-5-онов обладают биологической активностью и используются в синтезе антибиотиков. Производные азлактонов является одним из исходных веществ при синтезе пенициллина, папаверина и родственных ему соединений. Они являются высоко реакционно-способными веществами, в реакциях ведут себя как ангидриды кислот и взаимодействуют с различными соединениями, содержащими подвижные атомы водорода. Мало изученными и редко встречающимися в литературе являются реакции взаимодействия оксазол-5-онов с бифункциональными соединениями, например, с 1,2-диаминами ароматического ряда, аминофенолами и прочими бифункциональными аминами. Целью нашей работы является изучение реакций взаимодействия ненасыщенных оксазол-5-онов с N-, и O-ортозамещенными анилинами, выделение продуктов конденсации и изучение их свойств.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП. Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР получены на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт - Me<sub>4</sub>Si. Приведены химические сдвиги (δ-шкала)

Колоночную хроматографию (КХ) проводили на силикагеле Merck 230-400 меш, колонка 15 x 1,8 см, элюент: бензол-гексан, 50:1.

**2-Фенил-4-бензилиденоксазол-5-он (1)** К 25,4 г (0,25 моль) бензальдегида, 22,5 г (0,13 моль) гиппуровой кислоты и 40 мл пропионового ангидрида присыпают 8,4 г (0,06 моль) прокаленного карбоната калия. На следующий день закристаллизовавшуюся массу разбавляют 50 мл горячей воды и отфильтровывают. Осадок дважды промывают 15%-ной уксусной кислотой, а затем водой. Выход - 26,03 г (75%). Т. пл. 164-166 °С.

По аналогичной методике из анисового альдегида синтезируют 2-фенил-4-п-метокибензилиденоксазолон-5. Выход - 12,7 г (70%). Т. пл. 154-156 °С.

**2-(1-Бензамидо-2-фенилвинил)-1H-бензимидазол (2)** К 1,08 г (0,01 моль) 1,2-фенилендиамина, растворенного в 30 мл бензола, добавляют 2,5 г (0,01 моль) 2-фенил-4-бензилиденоксазол-5-она и 0,22 г (0,005 моль) метаборной кислоты. Реакционную смесь нагревают на масляной бане в течение 5 часов (контроль ТСХ в системе бензол – пропанол-2, 20:1). После окончания реакции образовавшийся осадок отфильтровывают, приливают к осадку 20 мл бензола и доводят до кипения. Осадок отфильтровывают. Выход бензимидазола (2) – 1,19 г (70%). Т. пл. 238-240 °С.

ПМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 6,37м, 8,08м (13H, CH<sub>аром</sub>, 1H, C=CH), 10,25с (1H, NHCO).

**N-[1-(2-амино-4-метилфенилкарбамоил)-2-фенилвинил]-бензамид (3)** К 1,83 г (0,015 моль) 4-метил-1,2-фенилендиамина, растворенного в 30 мл бензола, добавляют 3,74 г (0,015 моль) 2-фенил-4-бензилиденоксазолон-5 и 0,33 г (0,0075 моль) метаборной кислоты. Реакционную смесь нагревают на масляной бане в течение 7 часов (контроль ТСХ в системе бензол – пропанол-2, 20:1). После окончания реакции образовавшийся осадок отфильтровывают, приливают к осадку 20 мл пропанола-2 и доводят до кипения. Осадок отфильтровывают, выход - 2,12 г (40%). Т. пл. 198-200 °С.

ПМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,19с (3H, CH<sub>3</sub>), 4,94с (2H, NH<sub>2</sub>), 6,37м, 8,08м (13H, CH<sub>аром</sub>, 1H, C=CH), 9,48с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHCO), 10,23с (1H, NHCO).

**2-(1-Бензамидо-2-фенилвинил)-5-метил-1H-бензимидазол (4)** Реакционную смесь, состоящую из 0,3 г (0,0008 моль) N-[1-(2-амино-4-метилфенилкарбамоил)-2-фенилвинил]-бензамида (3) и 10 мл ксилола нагревают на масляной бане в течение 1 дня (контроль ТСХ в системе бензол – пропанол-2, 10:1). После окончания реакции осадок отфильтровывают. Выход продукта (4) – 0,27 г (90%). Т.пл. 253-255 °С.

ПМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,35с (3H, CH<sub>3</sub>), 6,9м, 8,15м (13H, CH<sub>аром</sub>, 1H, C=CH), 10,26с (1H, NHCO), 12,45с (1H, NH<sub>гет</sub>).

Аналогичный синтез проводят, используя в качестве растворителя толуол. Выход – 0,20 г (67%).

**N-[1-(2-гидроксифенилкарбамоил)-2-фенилвинил]-бензамид (5)** Реакционную массу, состоящую из 0,87 г (0,008 моль) 2-аминофенола, 2 г (0,008 моль) 2-фенил-4-бензилиденоксазолон-5 и 25 мл бензола, нагревают на песчаной бане в течение 24

часов (контроль ТСХ в системе бензол – пропанол-2, 20:1). После окончания реакции осадок отфильтровывают, к осадку приливают 10 мл пропанола-2 и доводят до кипения. После охлаждения смеси осадок отфильтровывают. Выход – 1,72 г (60%). Т.пл. 135-137 °С.

ПМР (DMSO- $d_6$ ): 6,83м, 8,15м (14Н,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ , 1Н,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 9,11с (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$ ), 10,04с (1Н,  $\text{NHCO}$ ), 10,39с (1Н,  $\text{OH}$ ).

***N*-(1-бензооксазол-2-ил-2-фенилвинил)-бензамид (6)** Реакционную массу, состоящую из 0,9 г (0,0025 моль) *N*-[1-(2-гидрокси-фенилкарбамоил)-2-фенилвинил]-бензамида (5) и 15 мл ксилола нагревают на песчаной бане в течение 48 часов (контроль ТСХ в системе бензол – пропанол-2, 10:1). После окончания реакции осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход – 0,4 г (47%). Т.пл. 109 - 111 °С.

ПМР (DMSO- $d_6$ ): 6,91м, 8,38м (14Н,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ , 1Н,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 9,99с (1Н,  $\text{NHCO}$ ).

***N*-[1-(2-аминоэтилкарбамоил)-2-(*n*-метоксифенил)-винил]-бензамид (7)**

Реакционную массу, состоящую из 1,34 г (0,005 моль) 2-фенил-4-*n*-метоксибензилиденоксазолон-5, 0,33 мл (0,005 моль) этилендиамина и 20 мл бензола, нагревают на песчаной бане в течение 4 часов (контроль ТСХ в системе бензол – пропанол-2, 10:1). После окончания реакции осадок отфильтровывают. К осадку приливают 20 мл пропанола-2 и доводят смесь до кипения. Смесь отфильтровывают, фильтрат охлаждают. Выпавший из охлажденного фильтрата осадок отфильтровывают. Выход – 0,59 г (35%). Т.пл. 220-222 °С.

ПМР (DMSO- $d_6$ ): 3,28с (2Н,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3,35с (3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 3,74с (2Н,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 6,89м, 8,22м (9Н,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ , 1Н,  $\text{NHCOC}_6\text{H}_5$ ), 9,88с (1Н,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ).

***N*-[1-(2-гидроксиэтилкарбамоил)-2-(*n*-метоксифенил)-винил]-бензамид (8)**

Реакционную массу, состоящую из 1,34 г (0,005 моль) 2-фенил-4-*n*-метоксибензилиденоксазолон-5, 0,3 мл (0,005 моль) 2-аминоэтанола и 20 мл бензола, нагревают на песчаной бане в течение 24 часов (контроль ТСХ в системе бензол – пропанол-2, 20:1). После окончания реакции осадок отфильтровывают. Выход – 0,85 г (50%). Т.пл. 175-177 °С.

ПМР (DMSO- $d_6$ ): 3,25к (2Н,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,43т (2Н,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3,73с (3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 4,67с (1Н,  $\text{OH}$ ), 6,89м, 8,03м (9Н,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ , 1Н,  $\text{NHCOC}_6\text{H}_5$ ), 9,88с (1Н,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ).

***1*-бензил-2-фенилацетил-1Н-бензимидазол (9)**

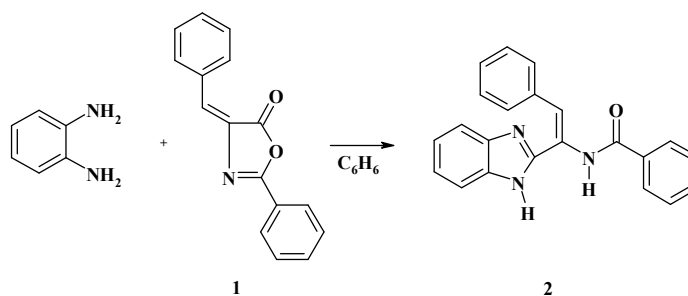
1,7 г (0,005 моль) 2-(1-Бензамидо-2-фенилвинил)-1Н-бензимидазола растворяют в 20 мл пропанола 2 содержащего 0.56 г гидроксида калия. Добавляют в течении 5 минут по каплям при комнатной температуре 0,5 мл (0,005 моль) бензилхлорида. После чего реакционную массу нагревают до кипения и выдерживают при кипении в течение 1 часа. После охлаждения к реакционной массе приливают 100 мл воды и экстрагируют органический слой бензолом. Экстракт упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент: гексан - бензол - гексан, 1:1). Выход – 0,9 г (70 %). Т.пл. 85-87 °С.

ПМР (DMSO- $d_6$ ): 4,62с (2Н,  $\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,86с (2Н,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,07м, 7,94м (14Н,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция конденсации 2-фенил-4-бензилиденоксазол-5-она с производными 1,2-фенилендиамина была изучена в различных растворителях на примере 1,2-фенилендиамин и 4-метил-1,2-фенилендиамин. В качестве растворителей использовались бензол и пропанол-2. Реакция проводилась при температуре кипения растворителей. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ. В результате исследований было установлено, что в случае реакции производных 1,2-фенилендиамин и 2-фенил-4-бензилиденоксазол-5-она с использованием в качестве растворителя пропанола-2 продукты реакции образуются в незначительных количествах, а реакционная смесь в основном содержит не прореагировавшие исходные вещества.

При использовании в качестве растворителя бензола в зависимости от заместителя в ароматическом кольце 1,2-фенилендиамин наблюдались различные результаты.



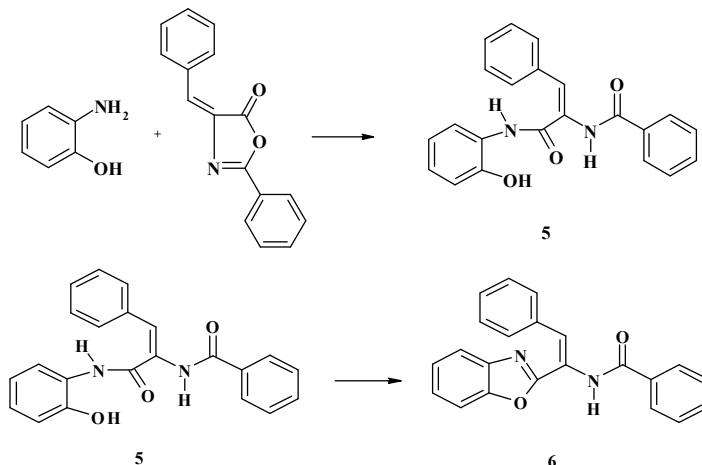
При кипячении 1,2-фенилендиамин с соответствующим оксазол-5-оном (1) из реакционной массы был выделен продукт, идентифицированный по данным ПМР спектроскопии как производное бензимидазола (2). Об образовании бензимидазольной структуры говорит наличие на спектре широкого однопротонного сигнала с ХС 12,5 м.д., соответствующего NH-группе гетероциклической природы. О сохранении амидной связи в боковой цепи свидетельствует однопротонный сигнал с ХС 10,25 м.д.

В случае реакции эквимольных количеств 4-метил-1,2-фенилендиамин и 2-фенил-4-бензилиденоксазол-5-она оказалось, что при кипячении в бензоле в течение 5 часов образования бензимидазольного цикла не наблюдается, реакция останавливается на стадии образования моноамидного производного (3), что подтверждается данными ПМР спектроскопии. В частности, дупротонный синглет с ХС 4,94 м.д. свидетельствует о наличии в соединении свободной аминогруппы, амидные группы характеризуются однопротонными синглетами с ХС 9,48 м.д. и 10,23 м.д.

С целью получения соответствующего бензимидазольного производного моноамидное производное подвергли нагреванию в более высококипящих растворителях, чем бензол. В качестве таких растворителей использовались толуол и ксилол. Продуктом реакции в обоих случаях стал 2-(1-бензамидо-2-фенилвинил)-5-метил-1H-бензимидазол (4), структуру которого подтвердили данные ПМР-спектроскопии. Так, отсутствие сигнала – дупротонного синглета с ХС 4,94 м.д.,

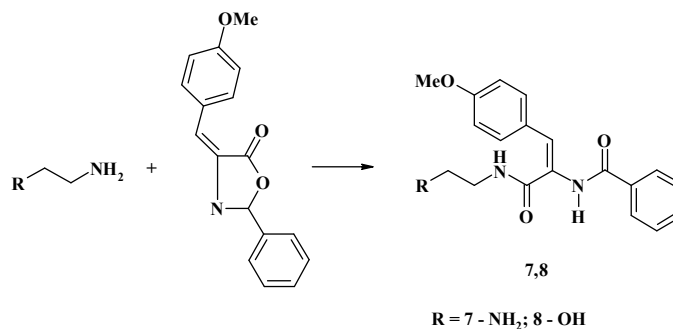
характеризующего свободную аминогруппу, и наличие на спектре сигнала – однопротонного синглета, характеризующего NH-группу гетероциклической природы, свидетельствуют об образовании бензимидазольной структуры. В случае использования в качестве растворителя ксилола или толуола в реакции конденсации оксазол-5-она с 4-метил-1,2-фенилендиамином оказалось, что продуктом реакции является смесь моноамидного и бензимидазольного производных и проведение процесса постадийно значительно увеличивает выход целевого продукта - 2-(1-бензамидо-2-фенилвинил)-5-метил-1H-бензимидазола (5).

При изучении реакции оксазол-5-онов с о-аминофенолами в кипящем бензоле было установлено, что реакции протекает аналогично процессу конденсации азлактона с 4-метил-1,2-фенилендиамином и целевым продуктом реакции в конечном итоге является соответствующее бензооксазольное производное. Проходя через стадию образования на стадии образования амидного производного (5), что было подтверждено данными ПМР-спектроскопии. Свободная гидроксильная группа которого характеризуется однопротонным синглетом с ХС 10,39 м.д., а амидной группе на спектре соответствует однопротонный синглет с ХС 9,11 м.д. Соединение (5) в результате дальнейшего нагревания в ксилоле, как и в случае с производным 4-метил-1,2-фенилендиамина (3), претерпевает внутримолекулярную конденсацию и образует 2-(1-бензамидо-2-фенилвинил)бензоксазола (6). В спектре соединения (6) отсутствует однопротонный синглет с ХС 10,39 м.д., характеризующий гидроксильную группу, также сигнал с ХС 9,11 м.д., что подтверждает образование бензооксазольного производного из амидного. Так же, как и в случае реакции конденсации азлактона с 4-метил-1,2-фенилендиамином, постадийный процесс получения гетероциклического соединения – бензоксазола – дает большие выходы целевого продукта по сравнению с одностадийным процессом конденсации оксазол-5-она с 2-аминофенолом в среде ксилола, продуктом реакции которого является смесь амидного и бензоксазольного производных.



С целью более полного изучения реакции взаимодействия ненасыщенных оксазол-5-онов с бифункциональными соединениями была произведена попытка конденсации оксазол-5-она с алифатическими веществами. В качестве

алифатических бифункциональных соединений использовались этилендиамин и 2-аминоэтанол. Реакция проводилась в среде бензола при температуре кипения растворителя. В обоих случаях продуктами реакции стали амидные производные: *N*-(2-аминоэтил)-2-бензамидо-3-*n*-метоксифенилакриламид (7) в случае конденсации 2-фенил-4-*n*-метоксибензилиденоксазол-5-она с этилендиамином и 2-бензамидо-*N*-(2-гидрокси-этил)-3-*n*-метоксифенилакриламид (8) в случае конденсации оксазол-5-она с 2-аминоэтанолом.



Изменение условий процесса конденсации (использование в качестве растворителя ксилола, толуола) или дальнейшее нагревание в ксилоле выделенных амидов, как в случае с 4-метил-1,2-фенилендиамином и 2-аминофенолом, не привело к изменению результатов: гетероциклические соединения не образуются, а единственным продуктом конденсации оксазол-5-она с алифатическими соединениями является соответствующий амид.

### ВЫВОДЫ

1. Изучена реакция конденсации 2-фенил-4-бензилиденоксазол-5-она с производными 1,2-фенилендиамина в различных растворителях. Установлено, что в реакции 1,2-фенилендиамина с 2-фенил-4-бензилиденоксазол-5-оном, проведенной в среде бензола, основным продуктом является соответствующее производное бензимидазола. А в случае 4-метил-1,2-фенилендиамина реакция останавливается на стадии образования соответствующего амида. При нагревании выделенного амида в ксилоле или толуоле образуется соответствующее бензимидазольное производное.
2. Установлено, что в случае реакции 2-фенил-4-бензилиденоксазол-5-она с 2-аминофенолом в среде бензола продуктом конденсации является соответствующий амид. При проведении реакции конденсации в среде ксилола образуется смесь амида и бензооксазола. Постадийный процесс получения и выделения амида с последующим нагреванием его в ксилоле увеличивает выход целевого продукта – бензооксазола.
3. Показано, что в реакции конденсации 2-фенил-4-*n*-метоксибензилиденоксазол-5-она с алифатическими бифункциональными соединениями: этилендиамином и 2-аминоэтанолом продуктами реакции в независимости от выбранных условий являются соответствующие амидные производные.

Список литературы

1. Лурье С.И. Азлактоны. Реакции и методы исследования органических соединений / С.И. Лурье, Е.С. Чаман – М. ГХИ, 1959. – С.159–169.
2. Tripathy P.K. A fast synthesis of 2-acylamino-2-alkenoic acids / P.K. Tripathy, A.K. Mukerjee // Synthesis. – 1984. – №5. – P. 418–422.
3. Lott R.S. Azlactone oxidation / R.S. Lott, E.G. Breitholle, C.H. Stammer // J. Org. Chem. – 1980. – Vol.45, №6. – P. 1151–1153.
4. Картер Г.Е. Азлактоны. Органические реакции / Г.Е. Картер – Т.3; пер. с англ. К.А. Кочешкова. – М. : Изд-во иностранной литературы, 1951. – С.191–199.
5. Synthesis of some  $\beta$ -(1-benzimidazolyl)- and  $\beta$ -(1-benzotriazolyl)- $\alpha$ -amino acid derivatives / M. Dobnikar, M. Kocevar, S. Polanc [et al.] // Heterocycles. – 1989. – Vol.29, №2. – P. 281–286.
6. Behavior of o-phenylenediamine and o-aminothiophenol with aziactones. A new synthesis of some benzimidazole and benzothiazole derivatives / A.A. Harb, S.E. Zayed, A.M. El-Maghraby [et al.] // Heterocycles. – 1986. – Vol.24, №7. – P. 1873–1881

**Баєвський О.М. Конденсація ненасичених оксазол-5-онів з біфункціональними амінами / О.М. Баєвський, В.В. Цикалов, М.Ю. Баєвський // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2010. – Т. 23 (62), № 4. – С. 253-259.**

Вивчена реакція похідних оксазол-5-она з 1,2-заміщеними біфункціональними амінами. Показано, що залежно від природи аміну і вибраних умов реакція розкриття оксазольного циклу протікає по різному, у ряді випадків зупиняючись на стадії утворення аміда. Синтезований ряд нових похідних бензімідазолу і бензоксазола. Будова синтезованих з'єднань підтверджена методами ПМР-спектроскопії.

**Ключові слова:** оксазол-5-он, альдегід, фенілендіамін, метаборна кислота, конденсація, бензімідазол.

**Baevsky A.M. Condensation of unsaturated oxazol-5-one with bifunctional amines / A.M. Baevsky, V.V. Tsykalov, M.Y. Baevsky // Scientific Notes of Taurida V. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2010. – Vol. 23 (62), No. 4. – P. 253-259.**

The reaction of derivatives of oxazol-5-one is studied with 1,2-deputized to the difunctional amines. It is shown that depending on nature of amine and chosen terms the reaction of opening of oxazolic cycle flows on different, in a number of cases stopped on the stage of formation of amide. The row of new derivatives of benzimidazole and benzoxazole is synthesized. The structure of the synthesized connections is confirmed by the methods of HMR-spectroscopy.

**Keywords:** oxazol-5-one, aldehyde, phenylenediamine, metaboric acid, condensation, benzimidazole.

*Поступила в редакцію 17.11.2010 г.*