

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ 3-R-ІЗОКСАЗОЛ-5-АМІНІВ З ДІЕТИЛ-2-ОКСОСУКЦИНАТОМ. СИНТЕЗ ЕТИЛ 6-ГІДРОКСИ-3-R-[1,2]ОКСАЗОЛО[5,4-b]ПІРИДИН-4-КАРБОКСИЛАТІВ.

Толкунов С.В., Толкунов А.С., Смирнова О.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

Доступність ізоксазол[5,4-*b*]піридинів, які легко одержуються з 5-аміноізоксазолів реакціями Комба і Дебнера, а також їх різноманітна біоактивність робить цей клас сполук привабливим для медичної хімії і стимулює розвиток хімії цих сполук. Анельованні похідні ізоксазол[5,4-*b*]піридинів проявляють протигрибкові і протимікробні властивості, показують протипухлинну активність. У статті обговорюються проблеми синтезу 6-гідрокси-3-R-[1,2]оксазол[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилатів. Показано, що конденсація 5-аміноізоксазолів з діетил-2-оксосукцинатом в трифтороцтовій кислоті протікає з утворенням двох ізомерних естерів: діетил (2*E*)-2-(5-аміно-3-метилізоксазол-4-іл)-бут-2-ендіоату і діетил (2*Z*)-2-(5-аміно-3-метилізоксазол-4-іл)-бут-2-ендіоату. Встановлена здатність (2*E*)-ізомеру давати циклічне похідне - 6-гідрокси-3-метил-[1,2]оксазол[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилат. Для синтезу 6-гідрокси-3-R-[1,2]оксазол[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилатів розроблена зручна методика їх отримання дією етилату натрію на відповідні діетил (2*Z*)-2-(5-аміно-3-R-ізоксазол-4-іл)-бут-2-ендіоати. Гідролізом естерів отримані відповідні кислоти. Структури отриманих сполук доведені за допомогою ЯМР ¹H, мас-спектрів.

Ключові слова: ізоксазол[5,4-*b*]піридини, 5-аміноізоксазоли, діетил-2-оксосукцинат, трифтороцтова кислота, циклізація.

SPECIFICS OF INTERACTION OF 3-R-ISOXAZOLE-5-AMINES WITH DIETHYL-2-OXOSUCCINATE. SYNTHESIS OF ETHYL 6-HYDROXY-3-R- [1,2]OXAZOLO [5,4-b]PYRIDINE-4-CARBOXYLATES.

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

L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Department of chemistry heterocyclic compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

The availability of isoxazolo[5,4-*b*]pyridines, which are readily obtained from 5-aminoisoxazoles by the Combes and Doebner reactions, as well as their varied bioactivity, makes this class of compounds attractive for medicinal chemistry and stimulates the development of the chemistry of these compounds. Annelated derivatives of isoxazolo[5,4-*b*]pyridines show antifungal and antimicrobial properties and show antitumor activity. The article discusses the problems of synthesis of 6-hydroxy-3-*R*-[1,2]oxazolo[5,4-*b*]pyridine-4-carboxylates. It was shown that the condensation of 5-aminoisoxazoles with diethyl-2-oxosuccinate in trifluoroacetic acid proceeds with the formation of two isomeric esters diethyl (2*E*)-2-(5-amino-3-methylisoxazol-4-yl) but-2-enedioate and diethyl (2*Z*)-2-(5-amino-3-methylisoxazol-4-yl) but-2-enedioate. The ability of the (2*E*)-isomer to give a cyclic derivative, 6-hydroxy-3-methyl-[1,2]oxazolo[5,4-*b*]pyridine-4-carboxylate, was established. For the synthesis of 6-hydroxy-3-*R*-[1,2]oxazolo[5,4-*b*]pyridine-4-carboxylates, a convenient procedure has been developed by the action of sodium ethylate on the corresponding diethyl (2*Z*)-2-(5-amino-3-methylisoxazol-4-yl) but-2-enedioates. By hydrolysis of the esters of 6-hydroxy-3-*R*-[1,2]oxazolo[5,4-*b*]pyridine-4-carboxylate derivatives, the corresponding acids are obtained. The structure of the compounds are proved using ¹H NMR, mass spectra.

Keywords: isoxazolo[5,4-*b*]pyridines, 5-aminoisoxazoles, diethyl-2-oxosuccinate, trifluoroacetic acid, cyclization.

Доступність ізоксазоло[5,4-*b*]піридинів, які легко отримуються з 5-аміноізоксазолів за реакціями Комба [1-4] і Дебнера [5-7], а також їх висока біоактивність, робить цей клас сполук привабливим для медичної хімії і стимулює розвиток хімії цих сполук. Натепер отримані великі масиви ізоксазоло[5,4-*b*]піридинів [2].

Реакція 3-*R*-ізоксазол-5-амінів з діетил-2-оксосукцинатом не досліджена. У літературі описаний один приклад реакції 3-метил-5-аміноізоксазолу з натрієвою сіллю діетил 2-оксосукцинату в оцтовій кислоті, в результаті чого отримано етил 6-гідрокси-3-метил[1,2]оксазоло[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилат з виходом менше 9% [7].

Мета дослідження: вивчення особливостей взаємодії 3-*R*-ізоксазол-5-амінів з натрієвою сіллю діетил 2-оксосукцинату в різних експериментальних умовах і оптимізація процесу одержання етил 6-гідрокси-3-*R*-[1,2]оксазоло[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилатів.

Матеріали і методи дослідження.

Спектри ЯМР зареєстровані на приладі Bruker Avance II 400 (400 МГц для спектрів ^1H ЯМР і 100 МГц для спектрів ^{13}C ЯМР), внутрішній стандарт ТМС. Розчинник – DMSO- D_6 . Чистота сполук контролювалася за допомогою РХ/МС, записаних на системі, що включає рідинний хроматограф Agilent 1100 Series і мас-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (електророзпилення), ELSD Sedex 75. Реактиви та розчинники отримані від компанії «УкрОргСинтез».

Загальна методика отримання діетил (2Z)-2-(5-аміно-3-R-ізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоатів (4a-c). Суміш 0,1 моль 3-R-ізоксазол-5-аміну (**1a-c**), 0,1 моль натрієвої солі діетил 2-оксосукцинату (**2**) в 80 мл трифтороцтової кислоти (ТФО) кип'яють 8 годин. ТФО упарюють у вакуумі, залишок розбавляють водою і нейтралізують суміш додаванням Na_2CO_3 . Осад, що випав, фільтрують, промивають водою, сушать. Кристалізують з ефіру.

(2Z)-2-(5-Аміно-3-метилізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоат (4a). Вихід 8 г, 30 %. Т.т. 121 °С. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,17 (3H, т, $J=7,2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,22 (3H, т, $J=7,2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,92 (3H, с, 3- CH_3), 4,06 (2H, кв, $J=7,2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,20 (2H, кв, $J=7,2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5,87 (1H, с, 3-H), 7,48 (2H, с, NH_2). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 11,2, 14,0, 14,6, 60,4, 61,8, 87,6, 112,8, 140,0, 158,3, 165,7, 167,5, 168,7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 269 (M+H)⁺ (100).

(2Z)-2-(5-Аміно-3-етилізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоат (4b). Вихід 8 г, 30 %. Т.т. 98 °С. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,05 (3H, т, $J=7,2$ Hz, 3- CH_2CH_3), 1,17 (3H, т, $J=7,2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,21 (3H, т, $J=7,2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2,32 (2H, кв, $J=7,2$ Hz, 3- CH_2CH_3), 4,07 (2H, кв, $J=7,2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,19 (2H, кв, $J=7,2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5,87 (1H, с, 3-H), 7,37 (2H, с, NH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 12,0, 14,0, 14,5, 19,2, 60,5, 61,8, 86,9, 114,4, 139,7, 162,9, 165,7, 167,6, 168,8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 283 (M+H)⁺ (100).

(2Z)-2-(5-Аміно-3-фенілізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоат (4c). Вихід 8 г, 30 %. Т.т. 105 °С. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0,87 (3H, т, $J=6,8$ Hz, 3- CH_2CH_3),

1,15 (3H, т, J=6,8 Hz, COOCH₂CH₃), 3,44 (2H, кв, J=6,8 Hz, COOCH₂CH₃), 4,04 (2H, кв, J=6,8 Hz, COOCH₂CH₃), 5,99 (1H, с, 3-H), 7,29-7,54 (7H, м, H-аром, NH₂).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 13,6, 14,5, 60,6, 61,2, 87,8, 118,3, 128,7 (2C), 128,9 (2C), 129,1, 130,0, 138,0, 162,5, 165,6, 166,3, 169,1. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 331 (M+H)⁺ (100).

Етил 3-метил-6-оксо-6,7-дигідроізоксазол[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилат (5a). Суміш 0,1 моль 3-метилізоксазол-5-аміну (**1a**), 0,1 моль натрієвої солі діетил 2-оксосукцинату (**2**) в 80 мл трифтороцтової кислоти (ТФО) кип'ятять 24 години. ТФО упарюють у вакуумі, залишок розбавляють водою і нейтралізують суміш додаванням Na₂CO₃. Осад, що випав, фільтрують, промивають водою, сушать. Для очищення кип'ятять у метил-трет-бутиловому ефірі, охолоджують, осад відфільтровують. Вихід 2,7 г 12 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,30 (3H, т, J=6,8 Hz, COOCH₂CH₃), 2,31 (3H, с, 3-CH₃), 3,39 (ОН в обміне), 4,30 (2H, кв, J=6,8 Hz, COOCH₂CH₃), 6,35 (1H, с, 5-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 14,0, 14,5, 61,4, 93,6, 116,0, 133,4, 154,3, 166,1, 172,9, 174,4. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 223 (M+H)⁺ (100).

Етил 6-гідрокси-3-етилізоксазол[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилат (6). Вихід 86%, Т.т. 198°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,21 (3H, т, J=7,2 Hz, 3-CH₂CH₃), 1,35 (3H, т, J=6,8 Hz, COOCH₂CH₃), 2,98 (3H, т, J=7,2 Hz, CH₂CH₃), 4,38 (2H, кв, J=6,8 Hz, COOCH₂CH₃), 7,03 (1H, с, 5-H), 12,55 (1H, с, NH). ¹³C NMR (125Hz, DMSO-d₆): 12,4, 14,2, 21,3, 62,6, 101,8, 109,5, 137,8, 160,0, 164,0, 165,9, 170,3.

Результати дослідження.

Реакцію 3-*R*-ізоксазол-5-амінів з натрієвою сіллю діетил 2-оксосукцинату проводили в трифтороцтовій кислоті (ТФО) (схема 1). При нагріванні еквімолекулярної суміші 3-метилізоксазол-5-аміну (**1a**) і натрієвої солі (**2**) в ТФО протягом 24 годин виділено два продукти реакції – етил 6-гідрокси-3-метил[1,2]оксазол[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилат (**5**) (12%) і діетил (**2Z**)-2-(5-аміно-3-метилізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоат (**4a**)

(32%). Тривалість нагрівання не приводить до збільшення виходу ефіру (5). При нетривалому кип'ятінні (4-5 годин) виділено переважно продукт приєднання-дегідратації (4a) і лише слідові кількості ефіру (5). Очевидно, електрофільна атака положення-4 5-аміноізоксазолу супроводжується утворенням двох ізомерних ефірів: діетил (2E)-2-(5-аміно-3-метилізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоату (3) і діетил (2Z)-2-(5-аміно-3-метилізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоату (4a). У процесі реакції відбувається циклізація (2E)-ізомера (3) в етил 6-гідрокси-3-метил[1,2]оксазоло[5,4-b]піридин-4-карбоксилат (5), тоді як конфігурація подвійного зв'язку в (2Z)-ізомері не сприяє циклізації.

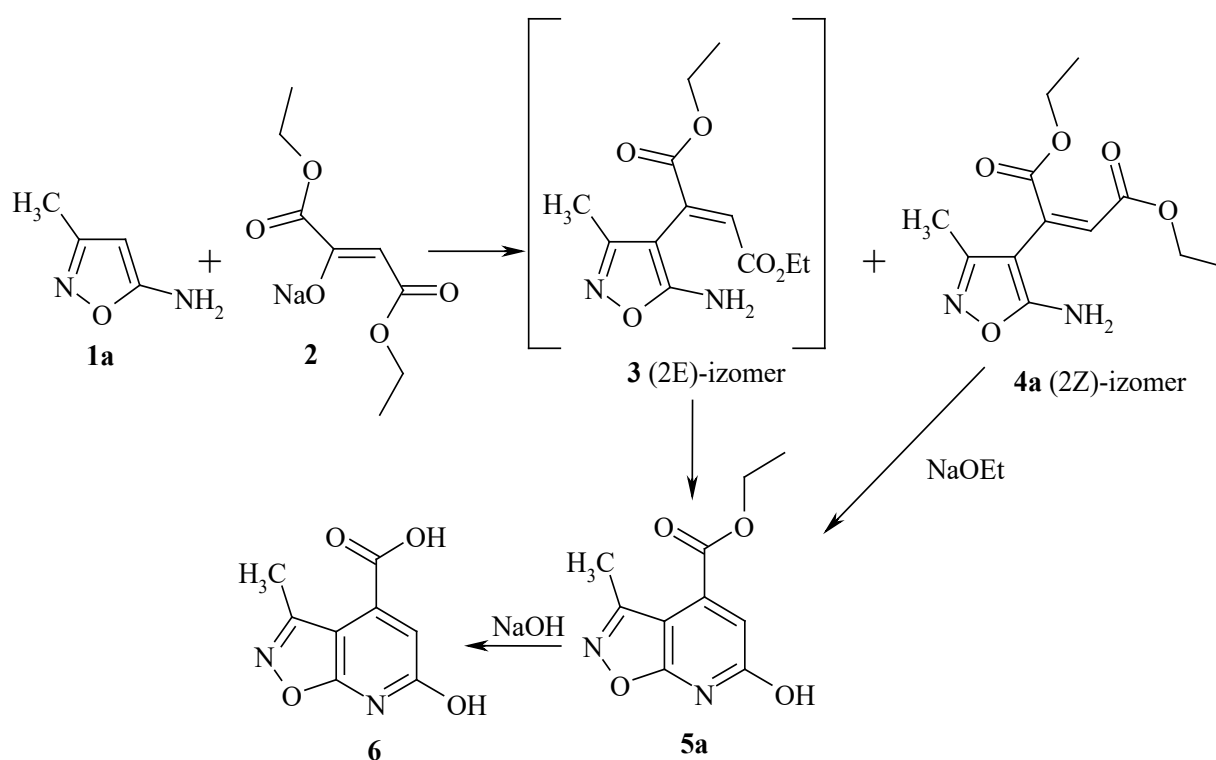
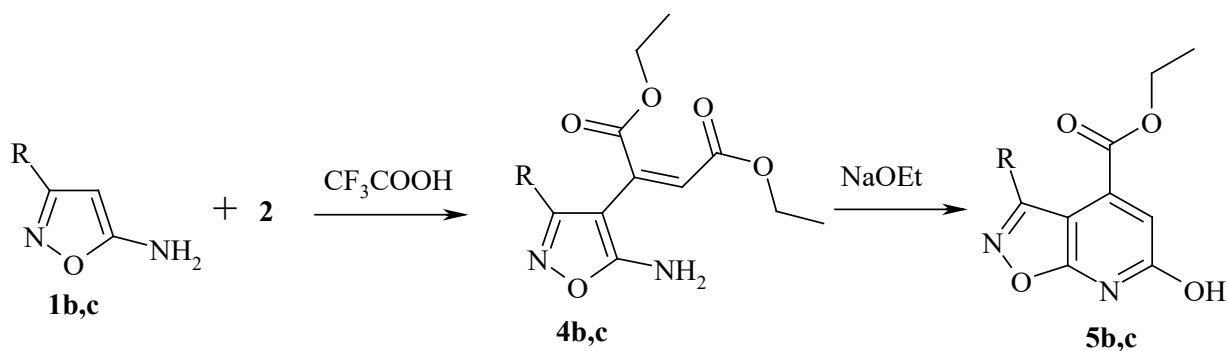


Схема 1. Реакція 3-метилізоксазол-5-аміну з натрієвою сіллю діетил 2-оксосукцинату в трифтороцтовій кислоті.

В аналогічних умовах з 3-етилізоксазол-5-аміну (1b) і 3-фенілізоксазол-5-аміну (1c) отримані тільки діетил (2Z)-2-(5-аміно-3-етилізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоат (4b) і діетил (2Z)-2-(5-аміно-3-фенілізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоат (4c), продукти циклізації не виділені (схема 2).



R=Et, Ph

Схема 2. Циклізація діетил (**2Z**)-2-(5-аміно-3-R-ізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоатів

Утворення сполук (**4a-c**) добре узгоджується з запропонованим раніше механізмом взаємодії аміноізоксазолів з карбонільними сполуками [8]. Нами виявлено, що обробка естерів (**4a-c**) двома еквівалентами етилату натрію в спирті приводить з високими виходами до етил 6-гідрокси-3-метил[1,2]оксазоло[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилатів (**5**). У цих умовах, ймовірно, відбувається перетворення (**2Z**)-ізомера в (**2E**)-ізомер і подальша гетероциклізація.

Висновки.

1. Взаємодія 3-R-ізоксазол-5-амінів з натрієвої сіллю діетил 2-оксосукцинату в трифтороцтовій кислоті протікає з утворенням діетил (**2Z**)-2-(5-аміно-3-R-ізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоатів.

2. Циклізація діетил (**2Z**)-2-(5-аміно-3-R-ізоксазол-4-іл)бут-2-ендіоатів етилатом натрію в етанолі приводить до етил 6-гідрокси-3-R-[1,2]оксазоло[5,4-*b*]піридин-4-карбоксилатів.

Список літератури.

1. Ryabukhin, S.V. Chlorotrimethylsilane-Mediated Synthesis of Functionalized Fused Pyridines: Reaction of 3-Formylchromones with Electron-Rich Aminoheterocycles / A.S. Plaskon, et.al. // *Synthesis* - 2007.- №12, -P.1861-1871.
2. Volochnyuk, D.M. Approach to the Library of Fused Pyridine-4-carboxylic Acids by Combes-Type Reaction of Acyl Pyruvates and Electron-Rich Amino Heterocycles / S.V. Ryabukhin, et.al. // *J. Comb. Chem.* -2010.- Vol.12,- №4.- P.510-517.
3. Stepaniuk, O.O. Reactions of cyclic β -alkoxyvinyl α -keto esters with heteroaromatic NCC-binucleophiles / B.V. Vashchenko, et.al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* -2020, Vol.56, -№ 3.- P.377-385.
4. Stepaniuk, O.O. Synthesis of Fused Pyridine Carboxylates by Reaction of β -Alkoxyvinyl Glyoxylates with Amino Heterocycles / T.V. Rudenko, et.al. // *Synthesis* -2020.- Vol.52, -№13.- P.1915-1926.
5. Yamamori, T. Studies on dihydropyridine derivatives. 4,7-Dihydroisoxazolo[5,4-b]pyridines / Y. Hiramatu et.al. // *Tetrahedron* - 1985.-Vol.41,- No.5. P.913-917.
6. Morozova, A. D. Heterocyclization Reactions of 3-methylisoxazol-5-amine with Pyruvic Acid Derivatives Using Classical and Non-classical Methods of Activation / E. A. Muravyova et.al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* -2016.-Vol.52, P.934-942.
7. Ткаченко, В.В. Реакции 3(5)-аминоизоксазолов с применением классических методов активации, микроволнового и ультразвукового излучения // В.А. Чебанов // *ХГС.* - 2016.-Т.52, -№11.- P.866-886.
8. Winters, G. Reaction of Cyclic Ketones with 5-Aminopyrazoles and 5-Aminoisoxazoles / A. Sala, A. Paoli // *Synthesis* -1984.-№12.- P.1050-1052.