

Реакции 4,5-дигидро-5-оксо-1,3-оксазолов с кислородсодержащими нуклеофилами

В.О.Топузян, Н.С.Несунц

Институт тонкой органической химии АН Республики Армения,
375014, Ереван, просп. Азатутян, 26

Обобщены литературные данные по взаимодействию 4,5-дигидро-5-оксо-1,3-оксазолов с алкиловыми и ариловыми спиртами, а также аминокспиртами. Рассмотрены внутримолекулярные превращения этих оксазолов, содержащих гидроксильную группу. Библиография – 143 ссылки.

Оглавление

I. Введение	55
II. Реакции со спиртами и фенолами	55
III. Восстановительный алкоголиз ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов	61
IV. Окислительный алкоголиз 5(4Н)-оксазолонов	62
V. Реакции с производными гидроксиламина и аминокспиртами	63
VI. Внутримолекулярные превращения 5(4Н)-оксазолонов, содержащих гидроксильную группу	65

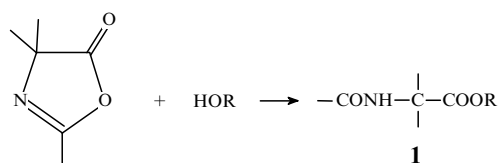
I. Введение

Начиная с 1946 г., опубликовано несколько литературных обзоров по синтезу и химическим свойствам 4,5-дигидро-5-оксо-1,3-оксазолов (5(4Н)-оксазолонов).^{1–5} Однако во всех этих работах реакциям 5(4Н)-оксазолонов с кислородсодержащими нуклеофилами уделено недостаточно внимания. Между тем, в результате этих реакций получают различные соединения, имеющие как теоретический, так и практический интерес.

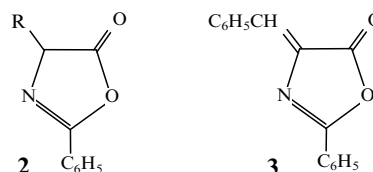
В настоящее время в литературе накопилось большое число работ, посвященных взаимодействию 5(4Н)-оксазолонов с кислородсодержащими нуклеофилами. Целью настоящего обзора является обобщение литературных данных по взаимодействию как насыщенных, так и ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов со спиртами, фенолами, аминокспиртами и производными гидроксиламина. В работе обсуждаются также реакции внутримолекулярного превращения оксазолонов, содержащих гидроксильную группу.

II. Реакции со спиртами и фенолами

Реакции 5(4Н)-оксазолонов с алкиловыми и ароматическими спиртами в основном протекают с расщеплением 1,5-связи гетероцикла, при этом образуются соответствующие эфиры N-замещенных аминокислот **1**:



В этом процессе насыщенные и ненасыщенные 5(4Н)-оксазолы ведут себя по-разному. Как правило, насыщенные 5(4Н)-оксазолы более реакционноспособны, чем их ненасыщенные аналоги. 2-Фенил-4-бензил-5-оксазолон (**2**), R = C₆H₅CH₂, при комнатной температуре гладко реагирует с метанолом, образуя метиловый эфир N-бензоилфениланилина, тогда как 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолон (**3**) в аналогичных условиях остается неизменным.²



Об инертности ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов по отношению к спиртам говорит факт их перекристаллизации из этанола, описанный в большинстве работ, посвященных синтезу этих соединений.

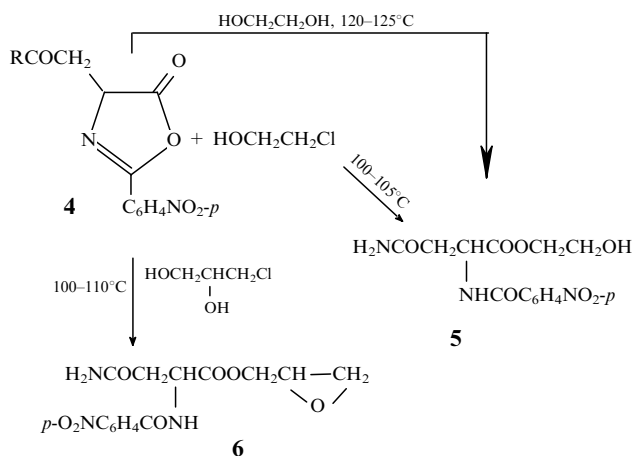
На скорость алкоголиза влияет также характер заместителя в положении 4 насыщенных 5(4Н)-оксазолонов. В работе² отмечается, что оксазолон **2**, (R = C₆H₅CH₂), реагирует со спиртами быстрее, чем 2-фенил-5-оксазолон (**2**), R = H, а 2-фенил-4-метил-5-оксазолон (**2**), R = CH₃, медленнее, чем последний.

Процесс алкоголиза зависит также от характера спирта. Некоторые оксазолы, взаимодействующие с метанолом, инертны по отношению к этанолу.⁶ Вторичные спирты с трудом реагируют с 5(4Н)-оксазонами, а третичные – практически не реагируют.⁴

2-(*n*-Нитрофенил)-4-карбоксиметил-5-оксазолон (**4**), R = OH, реагирует с этиленхлоргидрином при высоких температурах (110–120°C) с образованием α-2-хлорэтилового эфира N-нитробензоил-DL-аспарагина.^{7, 8} Интересно, что 2-(*n*-нитрофенил)-4-амидометил-5-оксазолон (**4**), R = NH₂, в аналогичных условиях образует 2-гидроксиэтиловый эфир соответствующей кислоты **5**. Последнее соединение получено также взаимодействием оксазона **4**, R = NH₂, с 1,2-этиленгликолем.⁷

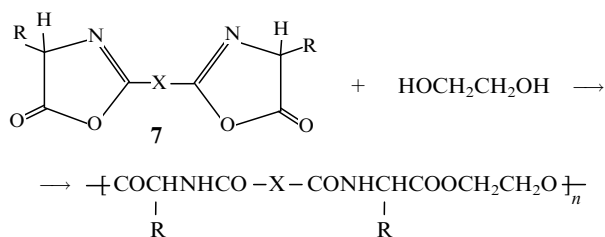
В.О.Топузян. Кандидат хим. наук, старший научный сотрудник
Н.С.Несунц. Младший научный сотрудник лаборатории синтеза биологически активных производных аминокислот и пептидов ИТОХ. Т. (8852) 28-83-29

Дата поступления 22 июля 1992 г.

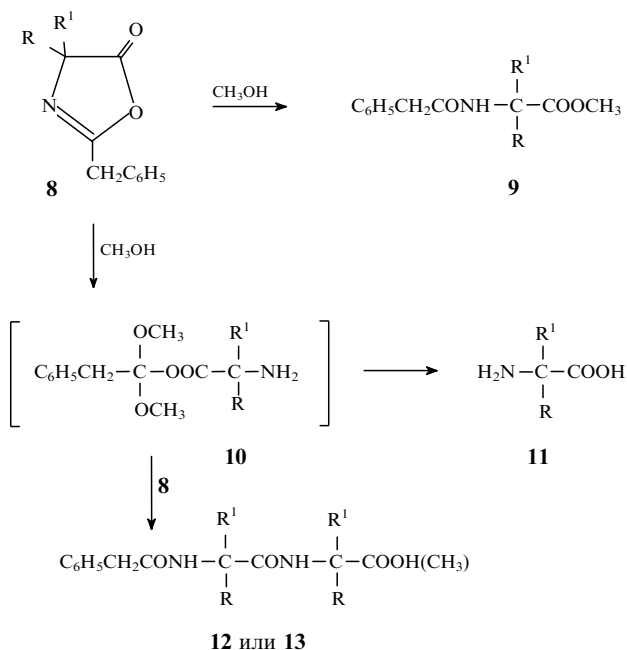


При соотношении оксазолонa **4** и этиленгликоля 2:1 при $85-95^\circ\text{C}$ в среде диоксана продуктом реакции является бис-О-ацелированный гликоль.⁷ В той же работе отмечается, что оксазолон **4**, $R = \text{NH}_2$, реагируя с глицерин- α -хлоргидрином, при высоких температурах образует 2,3-эпоксипропиловый эфир **6**.

В результате взаимодействия 2,2-бис-оксазолонов (**7**) с этиленгликолем при температуре, не превышающей 60°C , в течение 146 ч образуются полимеры⁹

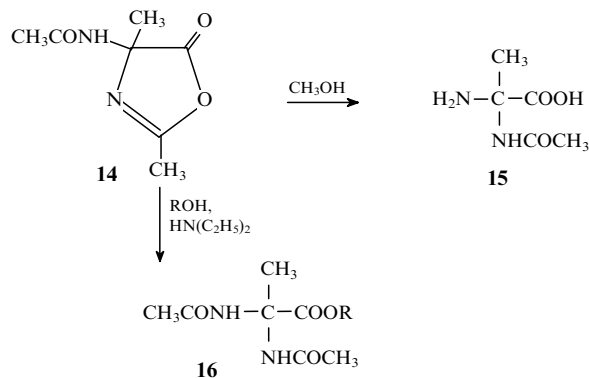


Реакция ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с этиленгликолем протекает при более высокой температуре (150°C).¹⁰ Нагревание до 200°C глицерина, содержащего 1–2% ненасыщенного 5(4Н)-оксазолонa, приводит к образованию моноглицеринового эфира N-замещенной аминокислоты.^{11, 12}

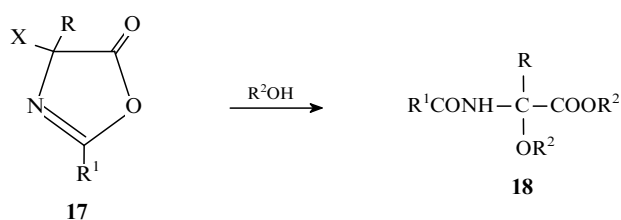


При алкоголизе нестандартно ведут себя насыщенные 5(4Н)-оксазолонa, имеющие бензильный заместитель в положении 2 гетероцикла. Действие абсолютного спирта на 2-бензил-4-метил-5-оксазолон (**8**), $R = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}_3$, или на 2-бензил-4,4-диметил-5-оксазолон (**8**), $R = R^1 = \text{CH}_3$, не приводит к образованию ожидаемого эфира **9**. В аналогичных условиях 2-бензил-4-(*n*-метоксибензил)-5-оксазолон (**8**), $R = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}p$, и 2-бензил-4-изобутил-5-оксазолон (**8**), $R = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, расщепляются по 1,5-связи с образованием ожидаемых эфиров **9**, и реагируют как аминокислоты, образуя промежуточный продукт **10**. Последний может либо разлагаться до аминокислоты **11**, либо, взаимодействуя с оксазолоном **8**, привести к N-замещенному дипептиду **12** или его эфиру **13**.²

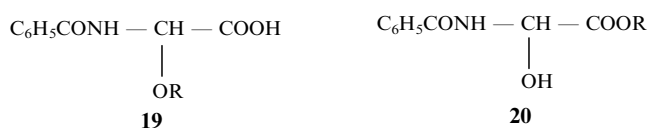
Синтез α -ацетидаоаланина (**15**) при метанолизе 2,4-диметил-4-ацетидао-5-оксазолонa (**14**)¹³ также протекает через промежуточное образование аналогичного **10** продукта. По данным¹⁴ алкоголиз (метанолиз, этанолиз) оксазолонa **14** в присутствии диэтиламина протекает нормально с образованием эфира (**16**).



4-Галогензамещенные оксазолонa **17** гладко реагируют с различными спиртами.^{15–20} При избытке спирта образуются эфиры α -алкокси-N-замещенных аминокислот **18**. Процесс протекает в одинаковых условиях с участием как первичных, так и вторичных алкиловых, арилалкиловых и алициклических спиртов.¹⁷



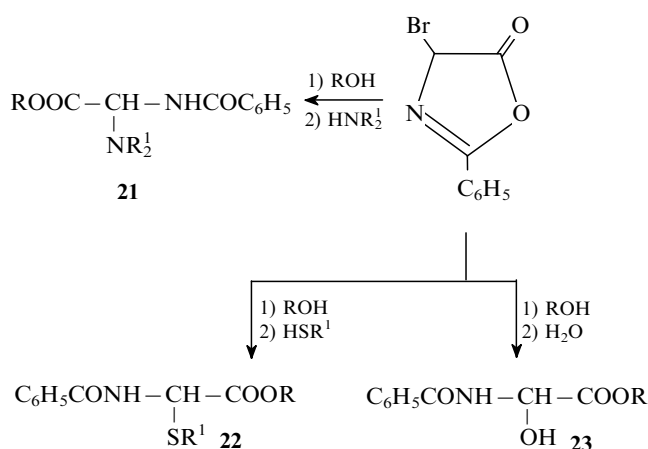
При взаимодействии *трет*-бутилового спирта и 2-фенил-4-бром-5-оксазолонa (**17**), $X = \text{Br}$, $R = \text{H}$, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, наряду с *трет*-бутиловым эфиром α -*трет*-бутокс-N-бензоилглицина (**18**), $R = \text{H}$, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, были получены также α -*трет*-бутокс-N-бензоилглицин (**19**), $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, и *трет*-бутиловый эфир α -окси-N-бензоилглицина (**20**) $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$.



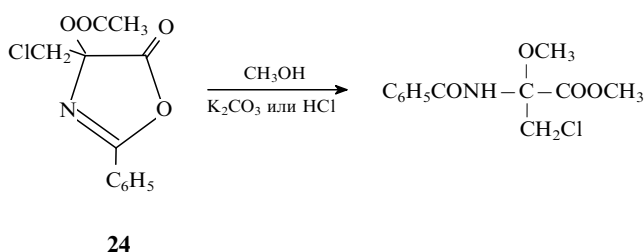
Аналогичная реакция **17** с фенолом приводит к образованию фенолового эфира аминокислоты **20**, $R = \text{C}_6\text{H}_5$.¹⁷ По данным работ^{15, 17}, процесс с участием алколюатов алкиловых спиртов протекает труднее, чем со спиртами.

При изучении реакции 4-галогензамещенных 5(4Н)-окса-

золонов со спиртами установлено,^{16, 17} что размыкание оксазолонового цикла протекает быстрее, чем замещение атома галогена на алкоксильную группу. Такое различие в реакционной способности использовано для синтеза эфиров α -замещенных N-бензоилглицинов **21–23** (см.^{17–20}):

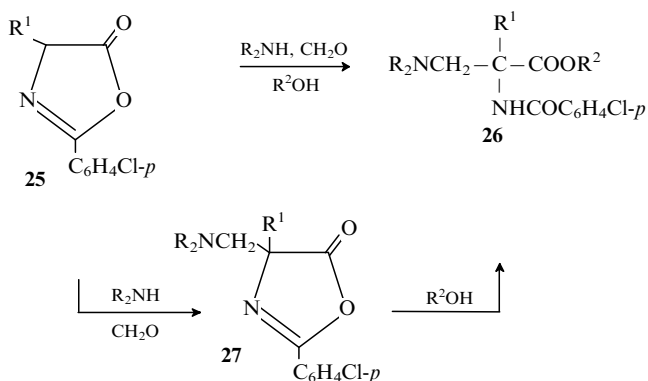


Эфир α -алкоксиаминокислоты получается также при взаимодействии 2-фенил-4-ацетокси-4-хлорметил-5-оксазолона (**24**) с метанолом.¹⁶



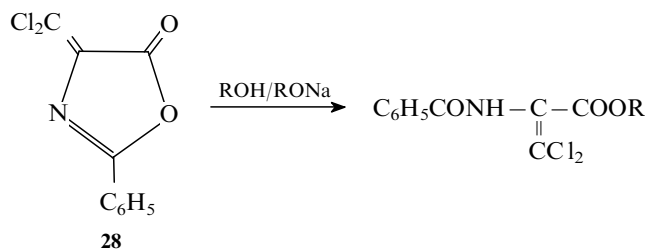
В случае метанолиза оксазолона **24** в присутствии 10%-ного карбоната калия выход эфира составляет 70%, тогда как в присутствии хлористого водорода метанолиз протекает с 50%-ным выходом. В последнем случае из реакционной смеси была выделена также соответствующая α -метоксикислота с 15%-ным выходом.

Диалкиламинотетильная группа в положении 4 насыщенного 5(4Н)-оксазолона способствует протеканию реакции алкохолиза. В условиях реакции Манниха,^{21, 22} проводимой в метаноле или этаноле, оксазолон **25** превращается в соответствующий эфир 2-N-ацетиламино-3-диалкиламинопропионовой кислоты (**26**).



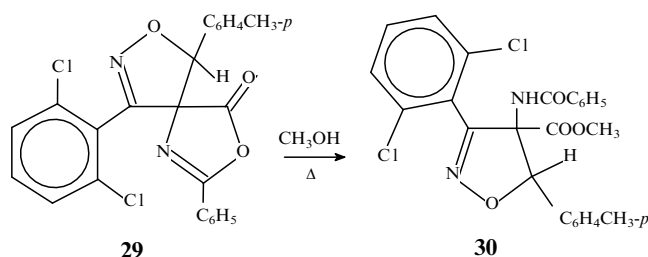
При этом установлено,²² что раскрытие цикла происходит в продукте реакции Манниха – оксазолоне **27**, тогда как по данным²¹ 2-*n*-хлорфенил-5-оксазоны (**25**) инертны по отношению к этанолу.

Алкохолиз 2-фенил-4-дихлорметил-5-оксазолона (**28**) алифатическими спиртами (метанол, этанол, *изо*-пропанол) протекает при кипячении в течение 30 ч.²³ Процесс ускоряется в присутствии алкохолятов натрия²⁴, однако при этом не наблюдается замещение атомов галогена.



Это явление можно объяснить с помощью принципа ЖМКО Пирсона. Очевидно, что в оксазолоне **28** электрофильные центры – атом углерода дихлорметиленовой группы и атом углерода карбонильной группы – явно отличаются по «жесткости». В связи с этим жесткий нуклеофил – алкоксильный анион – предпочитает взаимодействовать с жестким электрофильным центром, расположенным на карбонильной группе.²⁴

2-Фенил-4-гидроксиметил-5-оксазолон легко подвергается алкохолизу *n*-метоксibenзиловым и 2,2,2-трихлорэтиловым спиртами, реакцию проводят при кипячении в бензоле.²⁵ *спиро*-Оксазолон **29** тоже проявляет характерные для 5(4Н)-оксазолонов свойства, при кипячении он реагирует с метанолом,²⁶ образуя соответствующий эфир **30**.

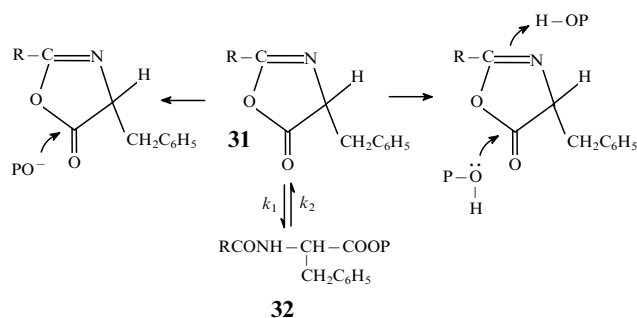


Из ароматических спиртов с 5(4Н)-оксазолонами легко взаимодействуют фенол и β -нафтол.²⁷

Взаимодействие насыщенных 5(4Н)-оксазолонов с фенолами, особенно с *n*-нитрофенолом, имеет важное теоретическое значение при исследовании стерической направленности пептидного синтеза методом активированных эфиров. Одним из путей рацемизации N-ацетиламино кислот при создании пептидной связи является промежуточное образование 5(4Н)-оксазолонов.²⁸ В связи с этим большое значение приобретает как вопрос образования 5(4Н)-оксазолонов, так и раскрытие оксазолонового цикла при действии фенолов в условиях синтеза пептидов. Этим вопросам посвящен ряд работ.^{29–31}

В работах^{29, 30} исследована относительная реакционная способность 2-бензилоксикарбониламинотетил-4-бензил-5-оксазолона (**31**), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2$, в реакциях с *n*-нитро-, динитро- и пентахлорфенолами. По данным³⁰ указанные фенолы по скорости раскрытия цикла в оксазолоне **31** составляют ряд: динитро > пентахлор > *n*-нитрофенол. Во всех случаях наблюдается зависимость скорости реакции от концентрации фенола. В присутствии триэтиламина этот ряд имеет следующий вид: *n*-нитро- > пентахлор- > динитрофенол. Если в отсутствие третичного амина реакционная способность фенолов возрастает с усилением их кислотных свойств, то в присутствии триэтиламина наблюдается обратная картина. На основании этого можно сделать вывод, что механизмы раскрытия 5-членного цикла оксазолона **31** фенолами или фенолят-анионами раз-

личаются^{29, 30}:



Таким образом кислотность фенолов влияет как на скорость, так и на ход реакции алкоголиза 5(4Н)-оксазолон. Сравнительно менее кислотный *n*-нитрофенол медленнее реагирует с оксазолоном **31**, вследствие чего образуется рацемический эфир.³⁰

Аналогичные результаты были получены при алкоголизе 2-фенил-4-бензил-5-оксазолон (**31**), $R = C_6H_5$, *n*-нитрофенолом в присутствии трибутиламина.³¹ Определение констант скорости прямой k_1 и обратной k_2 реакций ($P = p\text{-NO}_2C_6H_4$) при соотношении оксазolon : фенол : амин = 1:10:10, указывает на то, что равновесие смещено в сторону образования эфира.³¹

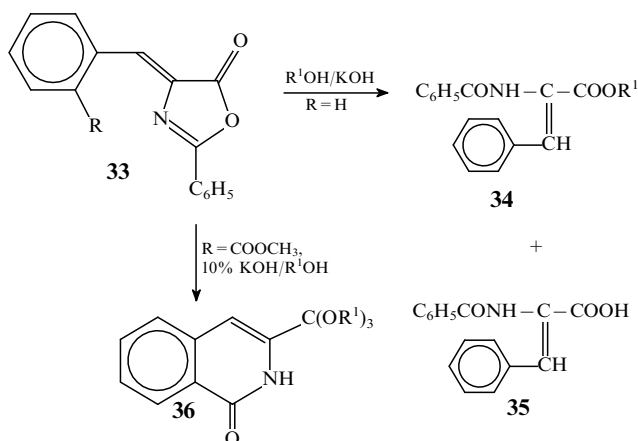
В работе³² исследована кинетика реакции 2-фенил-5-оксазолон с замещенными фенолят-анионами.

n-Нитрофениловый эфир *N*-бензоиламиноизомасляной кислоты получен взаимодействием 2-фенил-4,4-диметил-5-оксазолон с *n*-нитрофенолом в присутствии триэтиламина.³³ По данным работы³⁴ фенол при pH 7 гладко реагирует с ненасыщенными 5(4Н)-оксазолонами.

Взаимодействие оксазолонов со спиртами и фенолами катализируется как основаниями, так и кислотами.

Для катализа алкоголиза ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов использовались гидроксиды калия^{10, 35–38} или натрия.^{10, 39–44} Известны также работы, где для этой цели применялись соли щелочных металлов: карбонаты калия⁴⁵ и натрия^{42, 46–48}, а также ацетат^{49, 50} или боргидрид натрия.⁵¹ Очевидно, что во всех случаях реакция ускоряется за счет генерированного алкоксильного аниона, который и приводит к расщеплению 1,5-связи оксазолонового цикла. По свидетельству авторов работы³⁶ в случае ненасыщенных 5(4Н)-азлактонов не наблюдается присоединение этого аниона к экзотическому двойной связи.

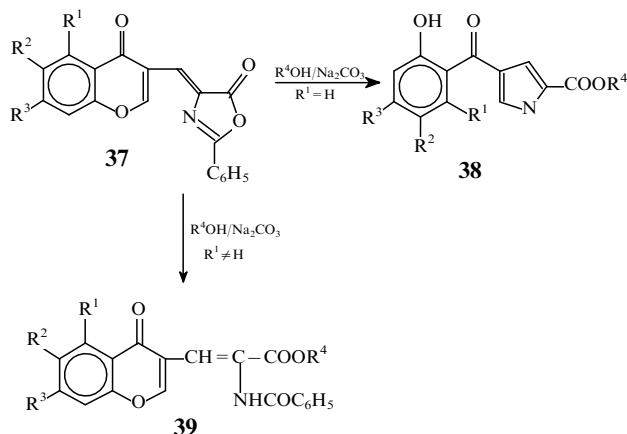
Анализ литературных данных показывает, что количество применяемой щелочи может влиять на характер конечных продуктов. Реакция 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолон (**33**), $R = H$, с этанолом в присутствии каталитических количеств гидроксида калия приводит к образованию этилового эфира *N*-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**34**),



$R^1 = C_2H_5$, с высоким выходом. При применении эквивалентных по отношению к оксазолону количеств щелочи³⁶ наряду с продуктом алкоголиза наблюдается также продукт гидролиза **35**.

По данным работы³⁵ при взаимодействии того же оксазолон **33**, $R = H$, с 10%-ным спиртовым раствором гидроксида калия наблюдается образование только кислоты **35**. Очевидно, что увеличение количества гидроксида калия приводит к возрастанию концентрации гидроксильных анионов, и тем самым увеличивается возможность протекания конкурентной реакции – гидролиза оксазолон. Образование эфира **34**, $R = CH_3$, (выход 37%) и кислоты **35** (53%) наблюдается также при метанолизе оксазолон **33**, $R = H$, в смеси метанол – 1*N* раствор гидроксида натрия при комнатной температуре.⁴³

Интересно отметить, что в присутствии 10%-ного гидроксида калия в метаноле или этаноле 2-фенил-4-(*o*-карбметоксибензаль)-5-оксазolon (**33**), $R = COOCH_3$, превращается в ортоформиат **36**, $R^1 = CH_3$ или C_2H_5 .³⁵ Влияние характера заместителя в положении 4 на продукт алкоголиза 5(4Н)-оксазолон наблюдается также в случае взаимодействия ненасыщенных оксазолонов **37** со спиртами (метанол, этанол) в присутствии карбоната натрия.⁴⁶ В зависимости от природы R^1 в бензольном кольце хромонового остатка оксазолон **37** продуктом реакции может быть либо пиррол **38**, либо эфир соответствующей кислоты **39**



Отмечается⁴⁶, что как оксазolon **37**, так и эфир **39** независимо от природы R^1 превращаются в пиррол **38** при кипячении в присутствии метилата натрия.

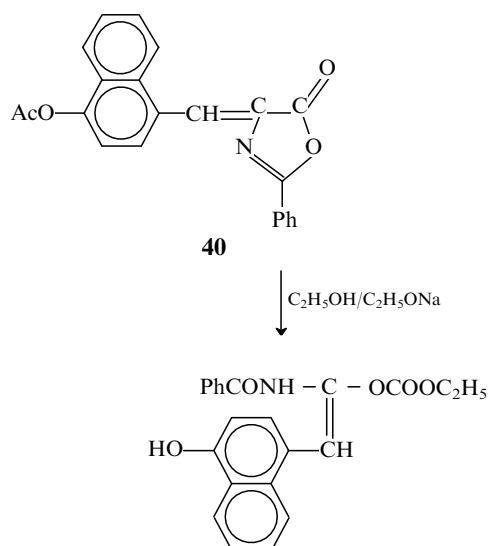
В работе¹⁰ приводятся результаты исследования, осуществленного с целью определения оптимальных условий проведения алкоголиза ряда ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов в присутствии этиленхлоргидрина и этиленгликоля. При этом установлено, что в случае этиленхлоргидрина необходимо избегать высокой концентрации гидроксильного аниона (наиболее оптимальным является 5%-ный КОН), а в случае этиленгликоля основной катализ может быть заменен обычной термической реакцией.

Исследовано влияние электронных эффектов заместителя в положении 4 ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов на скорость реакции алкоголиза, катализируемой основанием.³⁹

Одними из наиболее распространенных катализаторов реакций ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с алифатическими спиртами являются алкоголяты тех же спиртов. В основном реакция протекает с образованием алкиловых эфиров *N*-замещенных α,β -дегидроаминокислот с хорошими результатами.^{2, 24, 42, 46, 52–74}

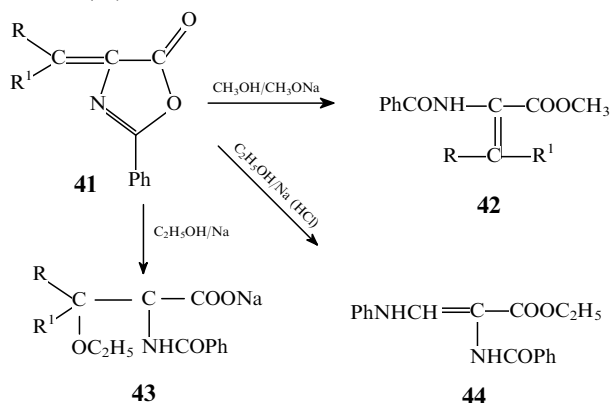
Этанолиз 2-фенил-4-[(4-ацетокси-1-нафтил)метил]-5-оксазолон (**40**) в присутствии этилата натрия протекает с одновременным деацилированием.⁷²

Установлено,⁵⁶ что реакция 2-фенил-4-изопропилиден-5-оксазолон (**41**), $R = R^1 = CH_3$, с метанолом в присутствии метилата натрия при pH 8.5 и комнатной температуре



количественно завершается через 4 ч, тогда как при 80°C через 0.5 ч, при этом образуется метиловый эфир **42**, $R = R' = \text{CH}_3$, с 60%-ным выходом. По данным работы⁵⁷ метанолиз того же оксазолона при комнатной температуре в присутствии сравнительно малых количеств алкоголята натрия приводит к 60%-ному выходу ожидаемого эфира **42**, только по истечении 20–25 ч.

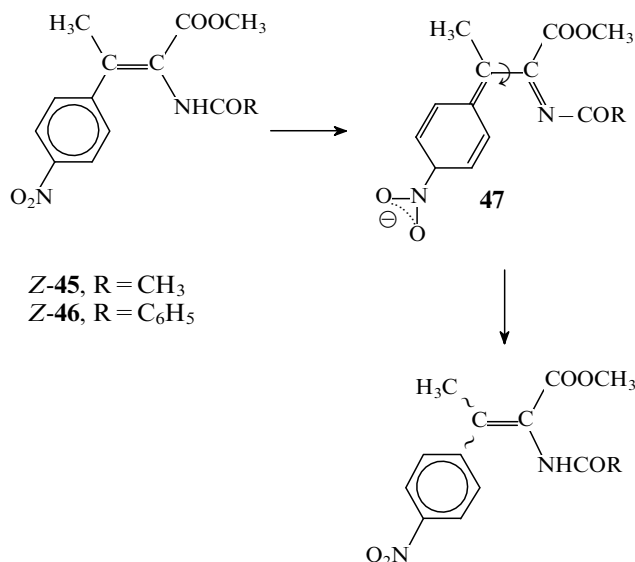
Известны случаи, когда в присутствии алкоголята натрия спирт не только расщепляет связь 1,5 в ненасыщенном 5(4Н)-оксазолоне, но и присоединяется к экзоциклической двойной связи гетероцикла.^{2, 4} 2-Фенил-4-этилиден-5-оксазolon (**41**), $R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_3$, устойчив в кипящем этиловом спирте в течение 88 ч. Однако в присутствии этилата натрия был получен² этиловый эфир α -бензоиламино- β -этоксимасляной кислоты (**43**), $R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_3$.



Алксогруппа в положении 4 увеличивает устойчивость оксазолонового цикла по отношению к спиртам.⁴ Однако по данным работы² 2-фенил-4-фениламинометилден (**41**), $R = \text{H}$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$, в присутствии этилата натрия легко реагирует с этанолом, образуя этиловый эфир α -бензоиламино- β -фениламиноакриловой кислоты (**44**).⁵⁵

При изучении алкоголиза ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов, одним из важных вопросов является конфигурация двойной связи в продуктах реакции. Установлено,⁶² что при взаимодействии *Z*- или *E*-2-фенил-4-(арилэтилиден)-5-оксазолонов (**41**), $R = \text{Ar}$, $R' = \text{CH}_3$, с метилатом натрия в метаноле происходит стереоспецифическое раскрытие оксазолонового цикла с образованием метиловых эфиров соответствующих *Z*- или *E*-кислот. Тот же эффект наблюдается в случае 2-фенил-4-изобутилен-5-оксазолона (**41**), $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $R' = \text{CH}_3$,^{56, 57} или 2-метил(фенил)-4-тиенилметилден-5-оксазолона (**41**), $R = \text{тиенил}$, $R' = \text{H}$.^{58, 68} Однако при метанолизе

Z-2-фенил-4-[α -(*n*-нитрофенил)этилиден]-5-оксазолона (**41**), $R = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $R' = \text{CH}_3$, образуется смесь *Z*- и *E*-изомеров ожидаемого эфира с преобладанием *E*-изомера.⁶² Изомеризацию эфиров **45** и **46** объясняют образованием в щелочных условиях реакции хиноидного соединения **47**, в котором становится возможным вращение вокруг связи C–C.

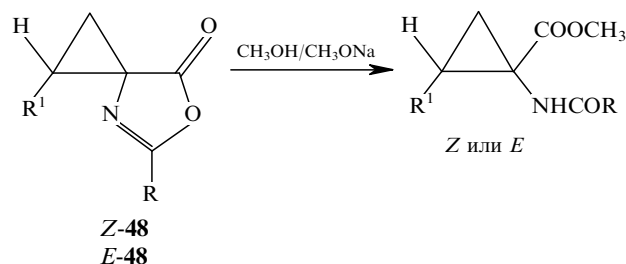


Сделанный вывод подтверждается тем, что алкоголиз *Z*-**46** в присутствии каталитических количеств серной кислоты протекает без изомеризации.⁶²

Интересно отметить, что *Z*-2-фенил(метил)-4-бензаль-5-оксазolon (**41**), $R = \text{H}$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5$, в присутствии алкоголята натрия подвергается алкоголизу без изменения конформации двойной связи, в то время как алкоголиз *E*-изомера при тех же условиях завершается образованием смеси *Z*- и *E*-алкиловых эфиров *N*-замещенных α,β -дегидрофенилаланина (**42**), $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R' = \text{H}$, с преобладанием *Z*-изомера.^{53, 62}

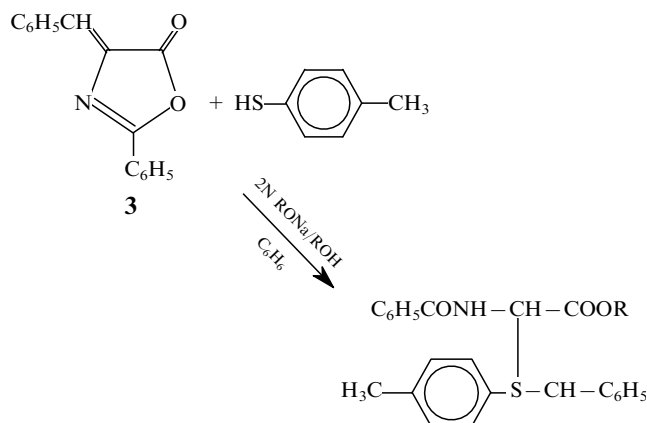
Следует отметить, что щелочной алкоголиз 2-фенил-4-(*n*-диметиламинобензаль)-5-оксазолона (**41**), $R = \text{H}$, $R' = 4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$, протекает стереоселективно, тогда как кислотный алкоголиз приводит к образованию смеси двух геометрических изомеров ненасыщенного эфира **42** ($R = \text{H}$, $R' = 4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$).⁴⁴

E- и *Z*-спиро-Оксазолоны **48** легко реагируют с абсолютным метанолом в присутствии каталитических количеств метилата натрия, образуя соответствующие *E*- и *Z*-эфиры.^{66, 67}

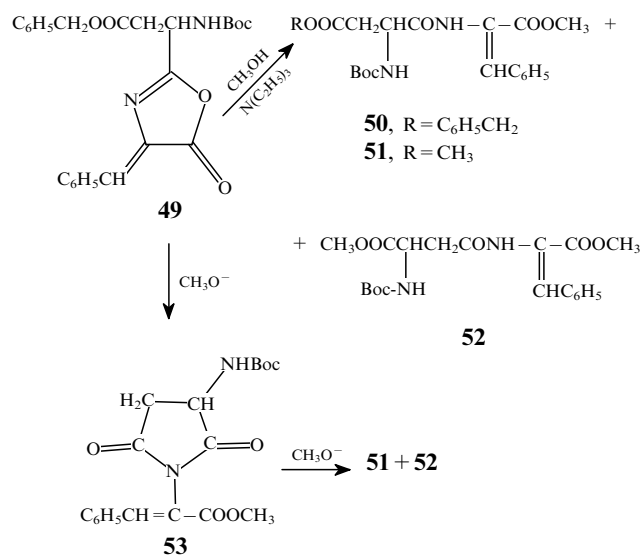


По данным работ^{2, 53} реакция оксазолона **3** с толилмеркаптаном в присутствии этилата натрия протекает с образованием соответствующего эфира α -бензоиламино- β -*n*-толилмеркапто- β -фенилпропионовой кислоты.

Алкоголиз 5(4Н)-оксазолонов осуществляется также в присутствии органических оснований – аминов. С этой целью применялись как вторичные¹³, так и третичные^{75–78} амины.

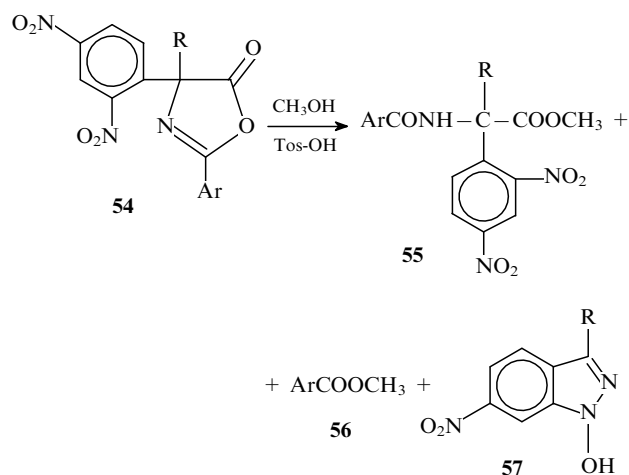


Метанолиз оксазолонa **49** в присутствии триэтиламина протекает неоднозначно.⁷⁶ При этом образуется смесь трех эфиров – бензилового **50** и двух метиловых **51** и **52**:



Очевидно при раскрытии оксазолонового цикла по 1,5-связи под воздействием нуклеофила образуется сукцинимид **53**, который и приводит к образованию неожиданных метиловых эфиров **51**, **52**.

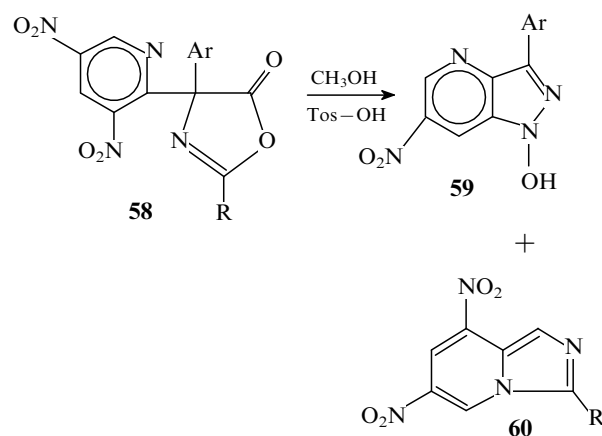
Отмечается,⁷⁶ что метанолиз оксазолонa **49** в присутствии эквимольных количеств 4-(диметиламино)пиридина однозначно приводит к желаемому эфиру **50** без побочных продуктов.



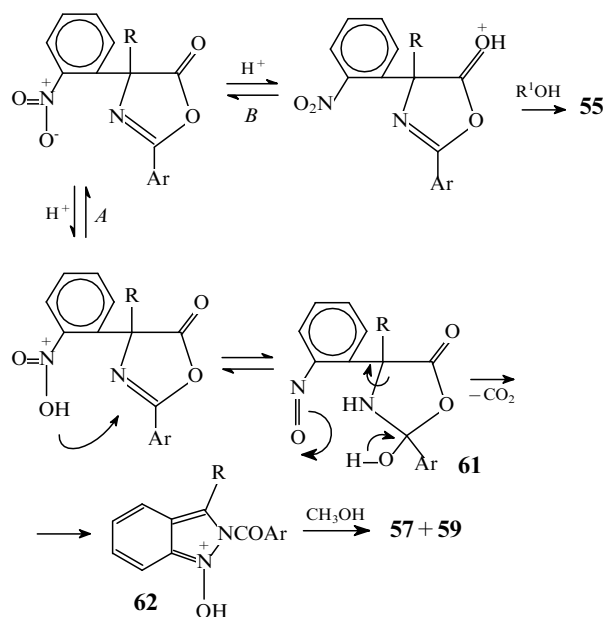
Раскрытие оксазолонового цикла спиртами катализируется также кислотами. Были применены серная,^{79, 80} соляная кислоты^{75, 81, 82} и *n*-толуолсульфокислота.⁸³ Во всех случаях основным продуктом реакции является алкиловый эфир *N*-замещенной аминокислоты.

По данным работы⁸³ 2-арил-4-(*o*-нитрофенил)-5-оксазолонa (**54**) при кипячении в метаноле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты образуют смеси метилового эфира бензойной кислоты **56** и производных 1-окси-1H-индазола **57**. Эта реакция протекает аналогично в этаноле и 1,2-этиленгликоле. Однако в 2-пропанолe или *tert*-бутанолe основным продуктом реакции является соединение **57**. Интересно отметить, что оксазолон **54**, R = *i*-C₃H₇, как в присутствии, так и в отсутствие *n*-толуолсульфокислоты в метаноле образует метиловый эфир соответствующей кислоты **55**, R = *i*-C₃H₇.

В работе⁸³ исследована также реакция 4-(β-нитропиридин)замещенных оксазолонов **58** с метанолем в присутствии *n*-толуолсульфокислоты. При этом установлено, что основными продуктами реакции являются индазол **59** и имидазо[1,5-*a*]пиридин (**60**).



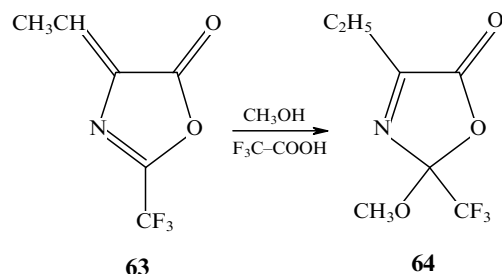
В этом случае образование эфира, аналогичного **55**, наблюдается в малых количествах.



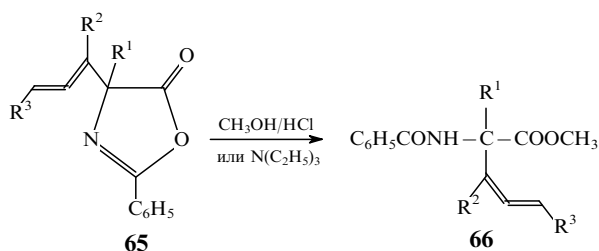
Образование соединений **57** и **59** объясняется нуклеофильной атакой оксазолонового атома азота на протонированную нитрогруппу (путь A) с последующей миграцией гидроксильной группы на C(2)-атом углерода оксазолонa. Образовавшийся при этом промежуточный продукт **61** после

выделения диоксида углерода превращается в **62**, в котором под действием спирта происходит диацилирование с образованием **57** или **59**. Одновременно протекает конкурентная реакция – каталитическое раскрытие оксазолонового цикла с образованием эфира аминокислоты **55** (путь *B*).

В присутствии трифторуксусной кислоты смесь *Z*- и *E*-изомеров 2-трифторметил-4-этилиден-5-оксазолона (**63**) с метанолом образует продукт 1,4-присоединения **64** (см. ⁸⁴):



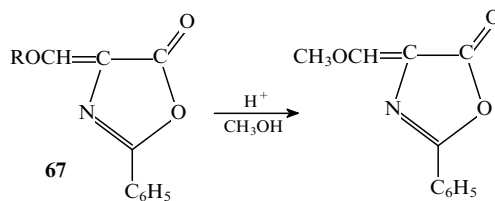
Метанолиз оксазолона **65** в присутствии хлористого водорода при комнатной температуре приводит к образованию соответствующего эфира **66** с количественным выходом в течение 15 мин. Аналогичный результат получен при проведении процесса алкоголиза в присутствии триэтиламина.⁷⁵



При калитических количествах кислоты в среде метанола алкоксигруппа алкоксиметиленоксазолона **67** замещается на метоксигруппу.²

Переалкилирование алкоксигруппы в **67** протекает также в присутствии платинового катализатора при нагревании с различными спиртами.^{85, 86}

Реакция 5(4H)-оксазолонов с эпоксидными смолами протекает с размыканием цикла.⁸⁷ При этом основными про-



дуктами являются амидоэфиры, содержащие фрагмент $-\text{OOC}-\text{C}-\text{N}-\text{CO}-$. Реакцию в отсутствие катализатора

проводят при 190°C. Использование же обычных для эпоксидных композиций катализаторов позволяет снизить температуру взаимодействия до 140–150°C. Как в случае спиртов, так и в случае эпоксидных смол, химическая активность 5(4H)-оксазолонов зависит от полярности заместителей в положениях 2 и 4. Насыщенные 5(4H)-оксазоланы сравнительно легко вступают в реакцию, в то время как для их ненасыщенных аналогов требуются жесткие условия.⁸⁷

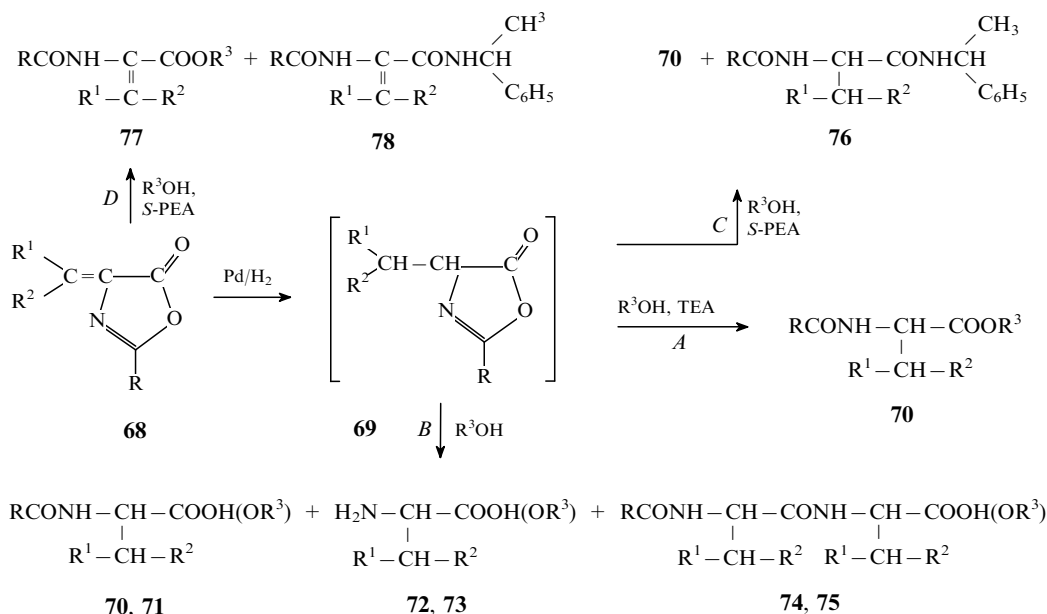
По данным ^{88, 89} взаимодействие насыщенных 5(4H)-оксазолонов с гидроксилсодержащими полимерами катализируется кислотами.

III. Восстановительный алкоголиз ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов

Группой авторов ^{90–97} детально изучено каталитическое гидрирование ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов в спиртах. При этом катализатором является Pd, получаемый восстановлением PdCl_2 *in situ*. Гидрирование проводят в присутствии триэтиламина (TEA),⁹¹ *S*-(–)- α -фенилэтиламина (*S*-PEA)^{90–96} и *S*-(–)-*N,N*-диметил- α -фенилэтиламина (*S*-MPA).⁹⁴ По данным работы ⁹¹ восстановительный алкоголиз ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов может протекать по схеме 1.

В процессе гидрирования получается ненасыщенный оксазолон **69**, который в отсутствие основания (путь *B*) приводит к смеси продуктов **70–75**. Образование диацилированных аминокислот **72**, **73** и продуктов их конденсации **74**, **75** объясняется взаимодействием спирта с C(2)-атомом оксазолона **69** (аналогичный процесс с 5(4H)-оксазолонами описан выше). С уменьшением кислотности спирта

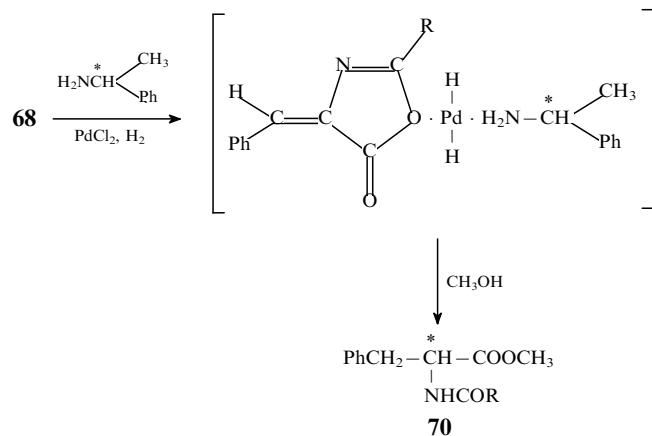
Схема 1



($\text{CH}_3\text{OH} > \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} > i\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH}$) увеличивается вероятность расщепления 1,5-связи оксазолонa **69**, приводящего к образованию сложных эфиров аминокислот **70**. В присутствии третичных аминов (TEA, *S*-MPA) алкоголиз с образованием эфиров **70** становится основным направлением реакции (путь А).

В присутствии *S*-PEA раскрытие насыщенного **69** и ненасыщенного **68** оксазолонов может протекать под действием как первичного амина, так и растворителя (пути С и D). При этом в метаноле в основном получается эфир ациламинокислоты **70** (путь С).^{91, 93–95, 97} При переходе к спиртам, имеющим большую молекулярную массу и большую разветвленность молекулы ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$, $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$, *sec*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$, $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}$), увеличивается содержание амида **76** (см.^{93, 94}). Кроме того, в связи со снижением скорости гидрирования ненасыщенного оксазолонa **68** в присутствии *S*-PEA, в катализате обнаруживаются ненасыщенные продукты реакции – эфир **77** и амид **78** (путь D).⁹¹

Восстановительный алкоголиз в присутствии хирального амина *S*-PEA приводит к *R*-конфигурации эфира **70** в случае 2-алкил(арил)-4-бензаль-5-оксазолонa (**68**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ⁹⁰ и *S*-энантиомера – в случае 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолонa (**68**), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$.⁹⁷ Образование оптически активных метиловых эфиров **70** при восстановительном метанолизе указывает на то, что в спиртах возможно взаимодействие оксазолонa **68** с водородом на поверхности Pd-катализатора, модифицированного хиральным амином *S*-PEA, без выхода реакции в объем.^{90, 91} Предполагается,⁹³ что при энантиоселективном восстановительном метанолизе ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов первоначально происходит определенная ориентация оксазолонa **68** по отношению к гидрирующему центру под стерическим контролем хирального *S*-PEA, координированного с каталитическим комплексом Pd. Затем образуется координационная связь Pd с **68** и далее происходит насыщение двойной связи и размыкание оксазолонового цикла, которое протекает внутри сферы комплекса без элиминирования промежуточно образующихся соединений.



По данным работы⁹⁴ реакция восстановительного метанолиза *Z*- и *E*-изомеров 4-втор-бутилиден-5-оксазолонов (**68**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, приводит к эфирам аминокислот **70** одного и того же диастереомерного состав. Из этого следует, что в данном процессе имеет место *Z* - *E*-изомеризация оксазолонa **68** и восстановлению подвергается идентичная смесь изомеров. Доказательством этого является тот факт, что в *tert*-бутиловом спирте в отсутствие основания не происходит восстановление 4-втор-бутилиден-5-оксазолонa, а протекает изомеризация *Z*- и *E*-ненасыщенных оксазолонов независимо от природы исходного **68**. В этом случае образование эфиров N-замещенных аминокислот протекает с более низкой энантиоселективностью, чем в случае 2-метил-4-бензаль-5-оксазолонa (**68**), $\text{R} = \text{CH}_3$,

$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$.⁹¹ Восстановление как *Z*-, так и *E*-изомеров 4-втор-бутилиден-5-оксазолонa в присутствии *S*-MPA приводит к оптически активному метиловому эфиру **70** с соотношением диастереомеров *трео*:*эритро*, равным 63:37 (см.⁹⁴).

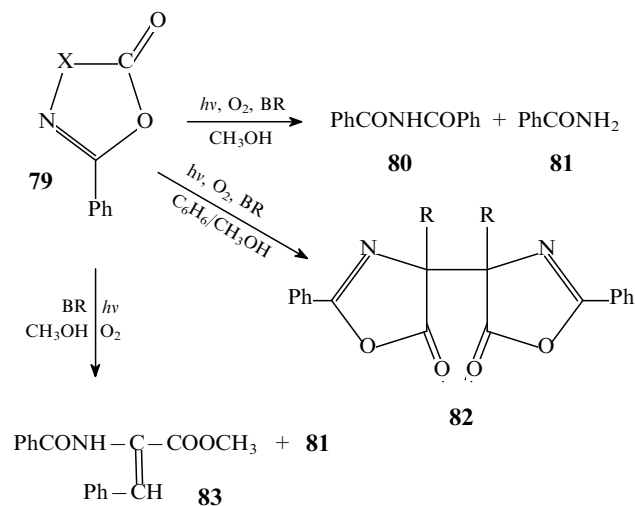
При применении в качестве катализатора хиральных фосфоновых комплексов палладия в начале гидрируется двойная связь оксазолонa **68**, а затем протекает алкоголиз насыщенного оксазолонa **69** (см.⁹⁷).

Восстановительный алкоголиз ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов проходит также в среде метанола в присутствии магния⁹⁸ или никеля Реня и метилата натрия⁹⁹ и приводит к рацемическим метиловым эфирам N-замещенных аминокислот.

IV. Окислительный алкоголиз 5(4H)-оксазолонов

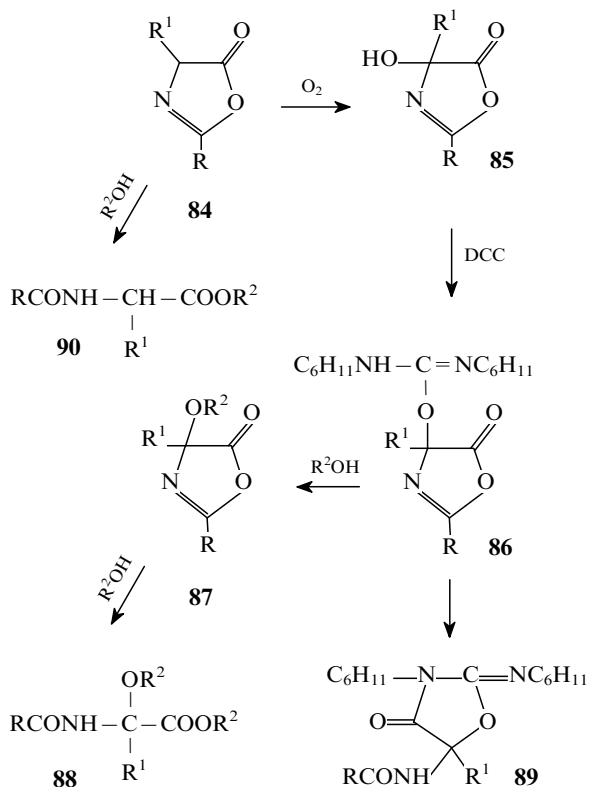
Насыщенные и ненасыщенные 5(4H)-оксазолонa в присутствии кислорода по-разному реагируют со спиртами.

Сенсибилизированное фотоокисление 2,4-фенил-5-оксазолонa (**79**), $\text{X} = \text{CHC}_6\text{H}_5$, в среде метанола и в присутствии бенгальской розы (BR) в течение 0.5 ч приводит к образованию 40% дибензамида **80**, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, и 49% бензамида **81**:



В смеси бензол–метанол¹⁰⁰ фотоокисление в течение 0.25 ч приводит в основном к образованию димера **82**. Аналогичные результаты были получены¹⁰⁰ также для 2-фенил-4-бензил-5-оксазолонa (**79**), $\text{X} = \text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, тогда как фотоокисление в течение 0.25 ч его ненасыщенного аналога **79**, $\text{X} = \text{C} = \text{CHC}_6\text{H}_5$, приводит к образованию смеси, состоящей из 53% метилового эфира **83** и 29% бензамида **81**. При более длительном фотоокислении ненасыщенного оксазолонa **79** (0.75 ч), единственным продуктом, выделенным из реакционной смеси, является бензойная кислота (выход 45%).

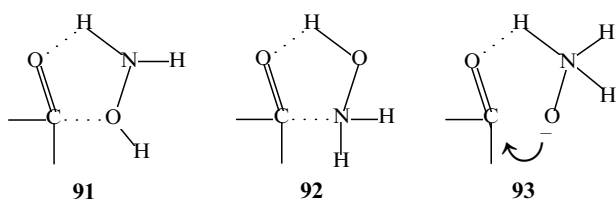
Взаимодействие насыщенных оксазолонов **84** с N,N-дициклогексилкарбодиимидом (DCC) в среде метанола или этанола и в атмосфере кислорода также приводит к образованию смеси продуктов.^{101, 102} В случае 2-бензил-4-фенил-5-оксазолонa (**84**), $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, из реакционной смеси были выделены алкиловый эфир α -алкокси-N-фенацетилфенилглицина (**88**), $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ или C_2H_5 (37 и 27% соответственно), алкиловый эфир N-фенацетилглицина (**90**), $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (7%), и оксазолон **89**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (10% в метаноле и 32% в этаноле).¹⁰² Предполагается что реакция протекает через окисление оксазолонa **84** в 4-оксиоксазолон **85**, который, взаимодействуя с DCC, приводит к образованию про-



межучного продукта **86**. Последний, взаимодействуя со спиртом, дает **87**, который затем превращается в эфир **88** или подвергается внутримолекулярной перегруппировке, давая **89**. Проведение этой реакции в среде 2,2,2-трихлорэтанола приводит только к соответствующему эфиру **90**, $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CCl}_3$. В случае 2-бензил-4-метил-5-оксазолона (**84**), $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = \text{CH}_3$, продукт окислительного алкоксилирования **88** не наблюдается, тогда как в случае 2-фенил-4-метил-5-оксазолона (**84**), $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = \text{CH}_3$, из реакционной смеси были выделены и **88**, и **90**, $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, с выходами 9 и 44% соответственно.¹⁰²

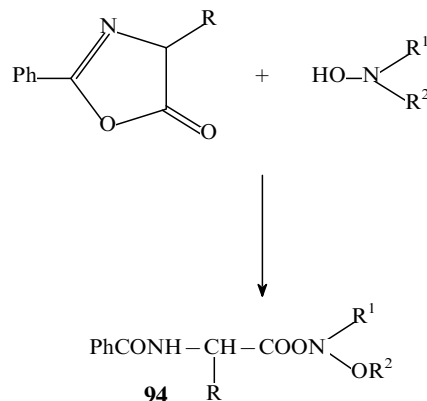
V. Реакции с производными гидроксиламина и аминспиртами

В литературе особое место занимают работы по взаимодействию 5(4H)-оксазолонов с гидроксиламином и его производными. На состав продуктов реакции влияет не только характер оксазолона, но и температура и растворитель. Ненасыщенные 5(4H)-оксазолоны реагируют с гидроксиламином, образуя два продукта.¹⁰³ Очевидно, что при этом имеет место N- и O-ацилирование гидроксиламина. При избытке последнего, один продукт O-ацилирования исчезает. Согласно¹⁰³ атака гидроксиламином карбонильной группы 5(4H)-оксазолона может осуществляться по одному из двух путей с образованием продуктов **91** и **92**. Кроме того, гидроксилмин при атаке 5(4H)-оксазолона может выступать в качестве цвиттер-иона **93**.



При взаимодействии насыщенных 5(4H)-оксазолонов с N,N-

дизамещенными производными гидроксиламина продуктом реакции является эфир N-замещенной аминокислоты **94** (см. ^{103–105}):



В последнем случае по мнению авторов¹⁰³ имеет место цвиттер-ионный механизм протекания реакции. Очевидно, благодаря бифункциональной атаке гидроксиламина и его производных становится возможным раскрытие оксазолонового цикла без рацемизации. Особенно это относится к таким сильным нуклеофилам, как N-оксисукцинимид или 1-оксисбензотриазол, обладающим свойством слабых оснований.^{103–105}

Взаимодействие гидроксиламина с ненасыщенными 5(4H)-оксазолонами приводит к различным продуктам. Эта реакция детально исследована в работе.¹⁰⁶ При этом в зависимости от pH среды, соотношения реагентов, природы растворителя и температуры получаются различные продукты.

Гидроксамовые кислоты **96** (26%) и **97** (51%) получают (см. схему 2) при взаимодействии **95**, $R = \text{C}_6\text{H}_5$, с гидроксиламином при комнатной температуре. При избытке гидроксиламина в присутствии метилата натрия образуются дибензамидокоричноилгидроксамовая кислота (**101**) (20%), β-гидроксиламино-2-фенил-4-бензил-5-оксазолон (**99**) (28%), β-гидроксиламино-N-гидрокси-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**104**) (35%) и N-гидрокси-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**98**) (15%). Выход продукта **98** резко увеличивается (до 58%) при применении пиридина вместо метанола. При нагревании хлоргидрата гидроксиламина с оксазолоном **95**, $R = \text{C}_6\text{H}_5$, в уксусной кислоте получается **102** с 77%-ным выходом,¹⁰⁶ тогда как в присутствии гидропероксида натрия образуется **100** с 66%-ным выходом.¹⁰⁷ 5-Фенил-4,5-дегидро-4-бензоиламино-5-изооксазолон **100** образуется под воздействием света с высоким выходом (76%).¹⁰⁶

Взаимодействие гидроксиламина с 4-алкилиден-5-оксазолонами (**105**)¹⁰⁷ в отличие от 4-арилиден-5-оксазолонов³⁸ проходит с образованием 3-алкил-4-бензиламино-5-оксазалидонов (**107**); эта реакция протекает¹⁰⁷ через присоединение в слабощелочной или нейтральной среде, молекулы гидроксиламина к экзоциклической двойной связи оксазолона,

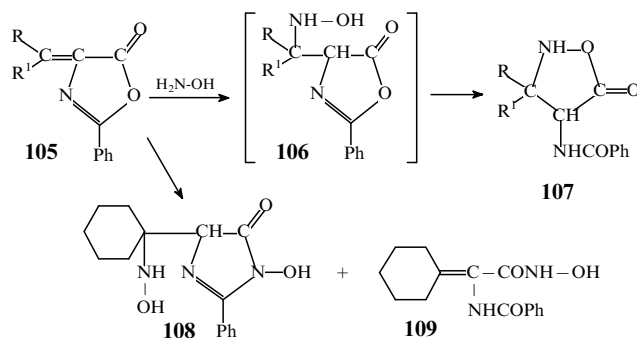
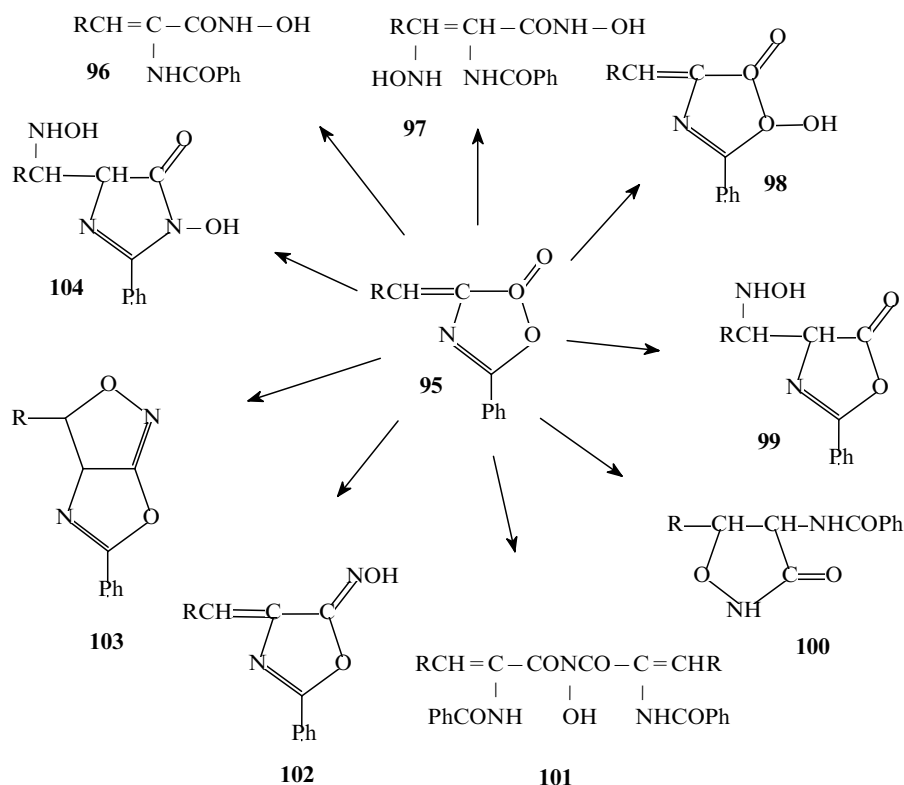


Схема 2



после чего происходит внутримолекулярное раскрытие оксазолонового цикла в **106** с образованием изоксалидонового соединения.

В случае 2-фенил-4-циклогексилен-5-оксазолона (**105**), $R = R^1 = C_5H_{10}$, в присутствии метилата натрия в метаноле образуется смесь продуктов **108** и **109** с выходами 40 и 29% соответственно.¹⁰⁶

В литературе нет работ по взаимодействию ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с N,N-дизамещенными производными гидроксиламина. Однако имеются сообщения, посвященные исследованию реакций этих оксазолонов с этаноламином¹⁰⁸ и его производными.^{109–121}

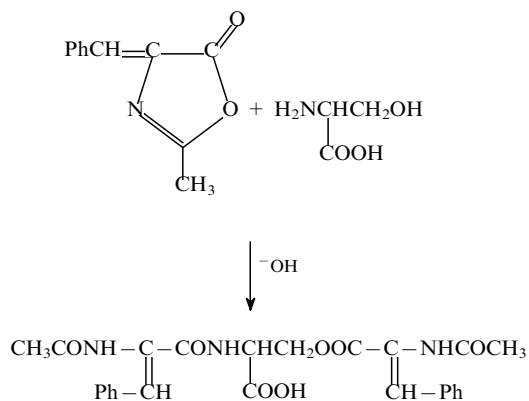
По данным¹⁰⁸ при взаимодействии моноэтаноламина и ненасыщенного 5(4H)-оксазолона, взятых в соотношении 1:1, вследствие сравнительно высокой нуклеофильности аминогруппы образуется 2-оксиэтиламин **110**. При соотношении оксазolon : аминспирт, равном 2:1, в присутствии 1-2% основания (NaOH) получен N,O-диацилированный аминэтанол **111**. В работе¹⁰⁸ осуществлено раскрытие оксазолонового цикла 2-оксиэтиламинами **110** до **111**.

Продукты N,O-диацилирования образуются также при взаимодействии 2-метил-4-бензаль-5-оксазолона с серином в присутствии щелочи.^{110, 111}

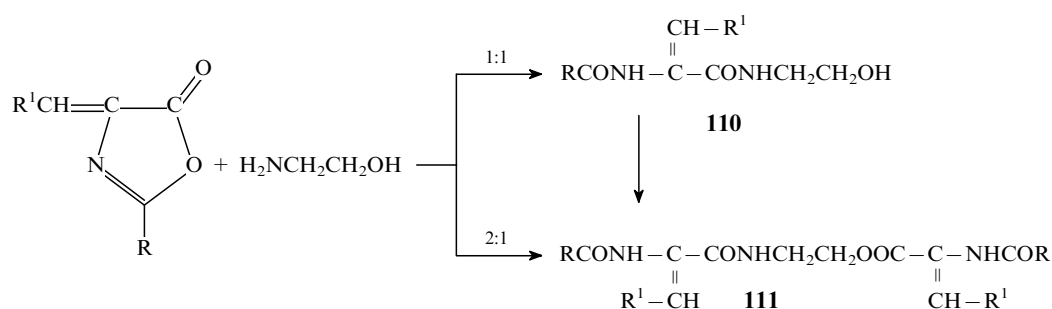
По данным работы¹¹⁰ насыщенные 5(4H)-оксазолоны взаимодействуют с N-бензоилсерином или этиловым

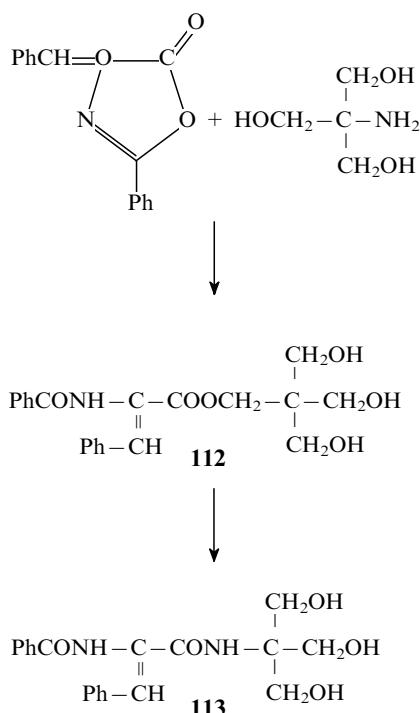
эфиром N-бензоилсерины без раскрытия гетероцикла.

При взаимодействии насыщенных 2,2-бис-5(4H)-оксазолонов с этаноламином получены полимеры с регулярной структурой.⁹



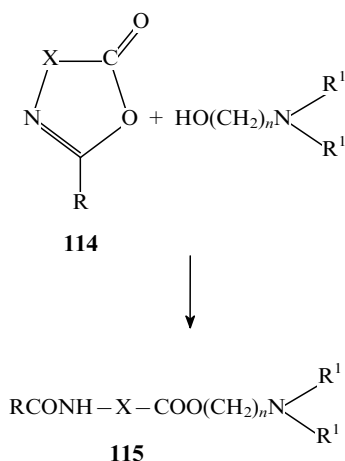
Авторам^{112, 113} удалось выделить эфир α,β -дегидроаминокислоты **112** при взаимодействии Z-изомера 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолона с *трис*-(оксиметил)аминометаном в ацетонитриле.





Отмечается, что эфир **112** неустойчив, особенно в щелочных растворах, и может вследствие внутримолекулярной перегруппировки и межмолекулярного взаимодействия превращаться в соответствующий амид **113**. Образование эфира объясняется пространственными затруднениями, создающимися оксиметильными группами, с одной стороны, и образованием внутримолекулярной водородной связи между amino- и гидроксильной группами, повышающей нуклеофильность гидроксильной группы, с другой стороны.

Взаимодействие диалкиламиноалкиловых спиртов как с насыщенными,^{114, 115} так и с ненасыщенными^{115–118} 5(4H)-оксазолонами приводит к образованию соответствующих эфиров N-замещенных аминокислот **115**.



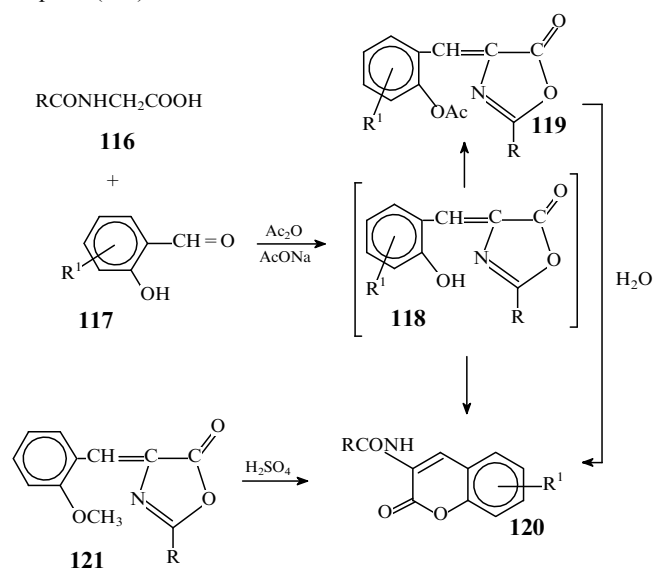
По данным работы¹¹⁵ реакция насыщенного оксазолона **114**, X = CHCH₂C₆H₅, с 2-(диметиламино)-1-этанолом протекает в более мягких условиях, чем ненасыщенного аналога **114**, X = C=CHC₆H₅. В случае Z-ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов раскрытие гетероцикла под действием этого аминокислота проходит стереоселективно.¹¹⁹

Установлено, что взаимодействие 2-(диметиламино)-1-этанола с 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолоном протекает в условиях общего основного катализа.¹²⁰ Исследовано влияние растворителя¹²⁰ и некоторых добавок (1-оксипентри-

зола, N-оксисукцинимид, имидазола, *n*-нитрофенола)¹²¹ на протекание этой реакции. По данным работы¹¹⁸ процесс раскрытия ненасыщенного оксазолонового цикла диалкиламиноалкиловыми спиртами ускоряется в присутствии алко-голятов тех же аминокислот.

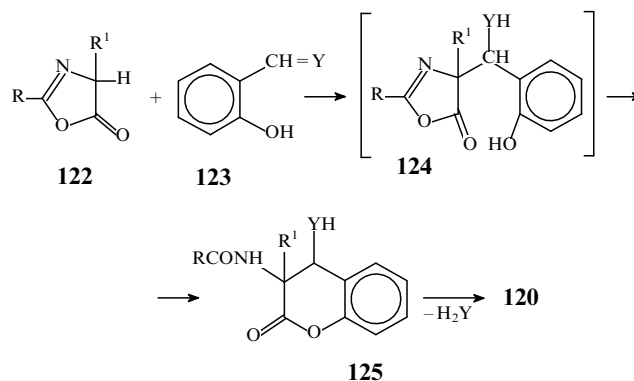
VI. Внутримолекулярные превращения 5(4H)-оксазолонов, содержащих гидроксильную группу

При синтезе ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов из N-ацилглицина (**116**) и производных салицилового альдегида **117** в условиях реакции Эленмейера образуется смесь продуктов, состоящая из целевого оксазолона **119** и 3-Т-ацилкумарина (**120**).^{122–124}



Очевидно, при этом имеет место промежуточное образование 2-арил(алкил)-4-(2-оксипентиль)-5-оксазолона **118**. Внутримолекулярная гидрофильная атака гидроксильной группы последнего на углеродный атом карбонильной группы приводит к кумарину **120**. Такое предположение подтверждается также образованием 3-бензоиламинокумарина (**120**), R = C₆H₅, R¹ = H, из 2-фенил-4-(2-ацетоксипентиль)-5-оксазолона (**119**), R = C₆H₅, R¹ = H,¹²⁵ или 2-фенил-4-(2-метоксипентиль)-5-оксазолона **121**¹²⁶ в условиях, когда удалены группы, защищающие атом О в этих соединениях.

Образование 3-ациламинокумаринов **120** наблюдается также при взаимодействии насыщенных оксазолонов **122** с салициловым альдегидом или его производным **123**.^{127–129}

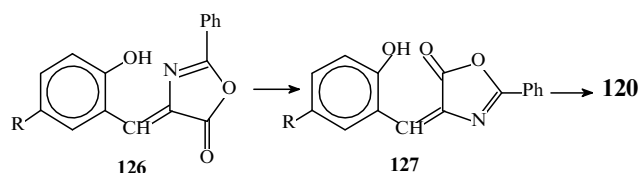


На ход этой реакции ощутимо влияет природа как заместителя в положении 2 гетероцикла оксазолона **122**, так и

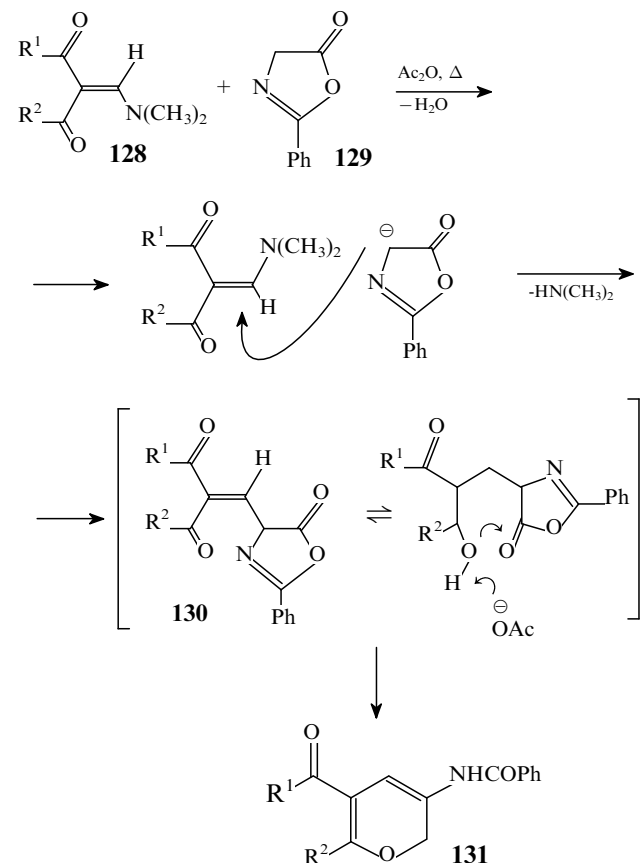
заместителя R, находящегося во втором компоненте – **123**. По данным работы ¹²⁷ применение салицилиденанилина ($Y = NC_6H_5$), вместо салицилового альдегида ($Y = O$) снижает выход ациламинокумаринов **120**. В случае оксазолона **122**, $R = H$, соответствующий кумарин **120**, $R = R^1 = H$, получается только при применении салицилового альдегида. Выход кумарина **120** возрастает в ряду $R: H < CH_3 < C_6H_5 < C_6H_5CH=CH$.

Исследование механизма образования ациламинокумаринов **120** показало, ¹²⁸ что процесс протекает через образование дигидрокумарина **125**. В случае **122**, $R = H$, промежуточный продукт **125** подвергается β-элиминированию, приводящему к кумарину **120**. При взаимодействии 2,4-диметил-5-оксазолона (**122**), $R = R^1 = CH_3$, с салицилальдегидом (**123**), $Y = O$, или салицилиденанилином (**123**), $Y = NC_6H_5$, был выделен соответствующий гидрокумарин **125**, $Y = O$ или NC_6H_5 , так как в этом случае β-элиминирования YH_2 -группы не происходит.

Синтез ацилкумаринов **120** был осуществлен также в условиях фотохимического ¹³⁰ или электрохимического ¹³¹ превращения Z-оксазолона **126** в E-изомер **127**:



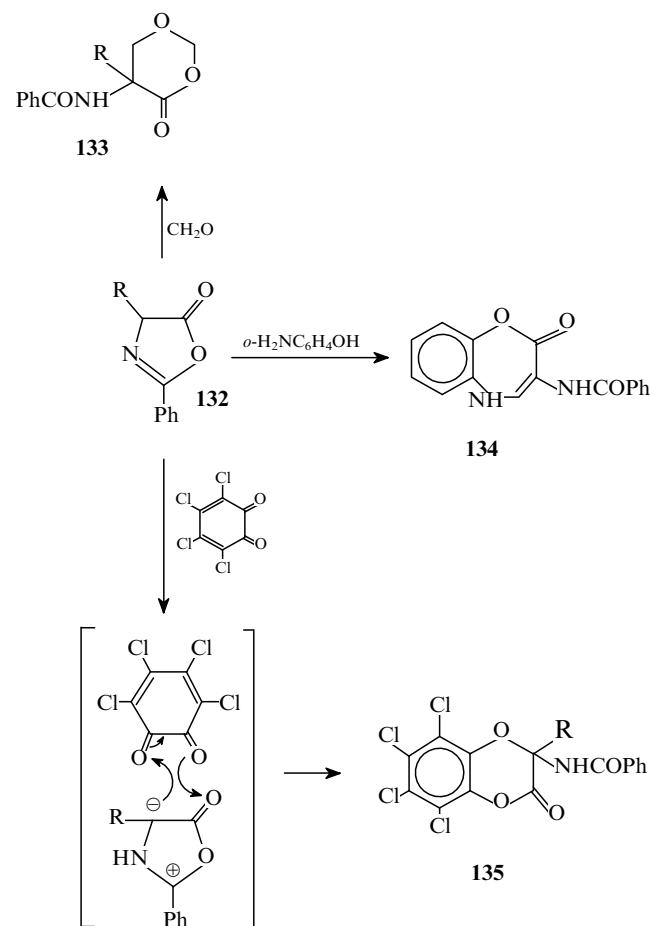
В работе ¹³² описан синтез 3-бензоиламино-2H-пиранонов (**131**) взаимодействием эфиров 2-ацил-3-диметиламиноакриловых кислот (**128**), $R^1 = C_2H_5O$, $R^2 = CH_3$, C_6H_5 , или 2-(диметиламино)метил-1,3-дикетонов (**128**), $R^1 = R^2 = CH_3$, C_6H_5 , с 2-фенил-5-оксазоном (**129**):



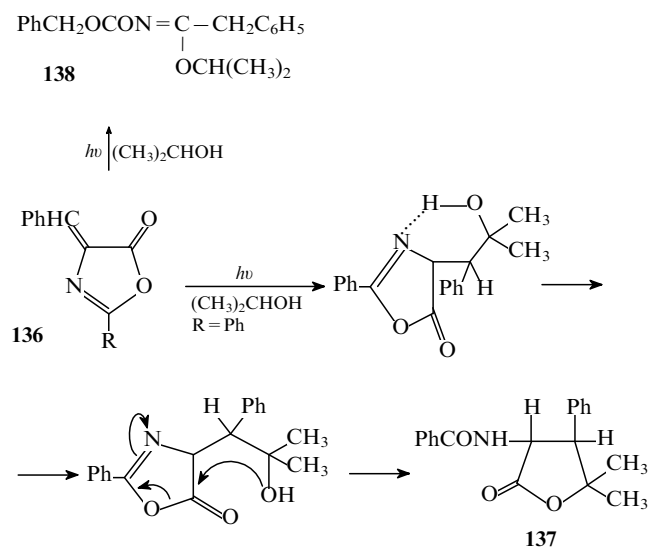
В результате реакции происходит нуклеофильное замещение протонированной диметиламиногруппы соединения **128** и

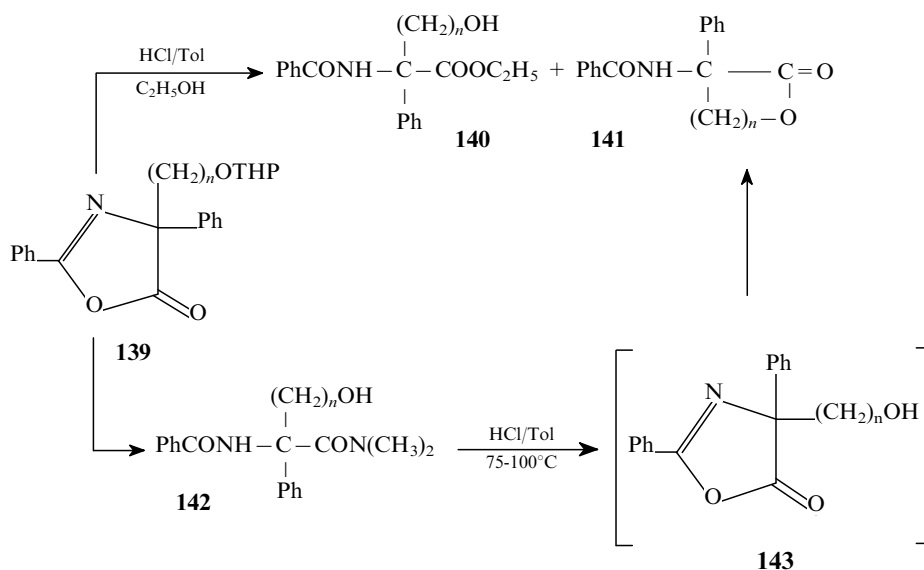
последующая внутримолекулярная атака карбонильной группы оксазолона **130** спиртовой группой бокового заместителя, которая завершается образованием пирана **131**.

Внутримолекулярное раскрытие гетероцикла насыщенного оксазолона **132**, $R = H$, Alk, в присутствии спиртов наблюдается также при гидроксиметилировании ^{133–135}. При этом продуктом реакции являются 1,3-диоксан-4-оны (**133**).



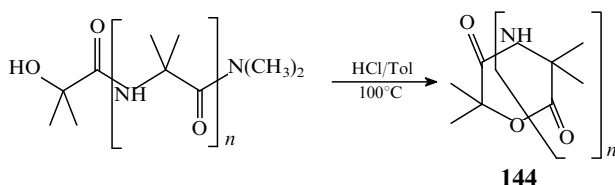
Найдено, что взаимодействие 2-фенил-4-этоксикарбонил-5-оксазолона (**132**), $R = COOC_2H_5$, с o-аминофенолом приводит ¹³⁶ к образованию бензоксазеина **134**, а оксазолона **132**, $R = H$, Alk, Ar, с хлоранилом – к образованию бензодиоксанов **135**. ¹³⁷





Ненасыщенный оксазолон **136**, R = Ph, при фотооблучении в среде 2-пропанола образует лактон **137** с выходом 17%,^{138, 139} тогда как 2-бензилокси-4-бензаль-5-оксазолон (**136**), R = C₆H₅CH₂O, в аналогичных условиях дает продукт **138** с 92%-ным выходом.¹⁴⁰

В условиях удаления защитной группы¹⁴¹ у атома О из насыщенного оксазолон **139** в присутствии этанола получена смесь этилового эфира N-бензоиламинокислоты **140** и лактона **141**. Там же отмечается, что лактонизация может протекать при нагревании диметиламида N-замещенной аминокислоты **142** в присутствии хлористого водорода в толуоле. Эта реакция идет через промежуточные образования оксазолон **143**. Аналогично^{142, 143} протекает образование морфолиндианов и более объемных циклических соединений **144** (n = 1–4):



Таким образом, исследование процесса взаимодействия 5(4H)-оксазолонов с кислородсодержащими нуклеофилами является важным, как для изучения химических свойств этих гетероциклических систем, так и для синтеза разнообразных классов органических соединений.

Литература

- Г. Е. Картер. В кн. *Органические реакции*. Т. 3. Изд-во иностр. лит., Москва, 1951. С. 190
- J.W.Confort. In *The Chemistry of Penicillin*. Princeton, New Jersey, 1949. P. 688
- Y.S.Rao, R.Filler. *Synthesis*, (12), 749 (1975)
- С.И.Лурье, Е.С.Чаман. В кн. *Реакции и методы исследования органических соединений*. Изд-во, хим. лит., Москва. 1959. С. 155
- A.K.Mukerjee, P.Kumar. *Heterocycles*, **16** (11), 1995 (1981)
- F.Bettzieche, R.Z.Menger. *Physiol. Chem.*, **172**, 56, (1927)
- C.H.Budeanu, V.Sunel. *An. Stiint. Univ. "Al. I. Cuza Iasi." Sect. 1c.*, **18** (2), 169 (1972)
- C.H.Budeanu, V.Sunel, I.Iancu et al. *Rev. Med.-Chir. (Romania)*, **77** (4), 817 (1973)
- Т.М.Фрунзе, В.В.Коршак, Л.В.Козлов. *Изв. АН СССР. ОХН*, (3), 535 (1959)
- I.Lupsa. *Rev. Chim. (Bucharest)*, **25** (7), 525 (1974)
- Пат. 63640 Румыния. *Chem. Abs.*, **92**, 768575 (1980)
- Пат. 72088 Румыния. *Chem. Abs.*, **97**, 182865 (1982)
- M.Bergmann, K.Z.Grafe. *Z. Physiol. Chem.*, **187**, 183 (1930)
- B.H.Nicolet. *J. Biol. Chem.*, **100** (1), 287 (1933)
- Е.С.Чаман, М.М.Шемякин. *Журн. общ. химии*, **25** (7), 1360 (1955)
- О.В.Кильдишева, М.Г.Линькова, И.Л.Кнунянц. *Изв. АН СССР. ОХН*, (2), 271 (1955)
- М.М.Шемякин, Е.С.Чаман, Л.И.Денисова. *Докл. АН СССР*, **106** (4), 675 (1956)
- М.М.Шемякин, Г.А.Равдель, Е.С.Чаман. *Докл. АН СССР*, **107** (5), 706 (1956)
- М.М.Шемякин, Л.И.Денисова, Е.С.Чаман. *Изв. АН СССР. ОХН*, (4), 690 (1959)
- М.М.Шемякин, Е.С.Чаман, Л.И.Денисова et al. *Bull. Soc. chim. France*, (3), 530 (1959)
- H.J.Petersen. *Tetrahedron Lett.*, (20), 1557 (1969)
- H.J.Petersen. *Acta chem. Scan.*, **25** (4), 1502 (1971)
- Б.С.Драч, Г.Н.Миськевич, А.П.Мартынюк. *Журн. орган. химии*, **10** (11), 2315 (1974)
- Б.С.Драч, Г.Н.Миськевич, А.П.Мартынюк. *Журн. орган. химии*, **14** (3), 508 (1978)
- G.Just, B.Y.Chung, K.Crozingier. *Can. J. Chem.*, **55** (2), 274 (1977)
- N.G.Agroopoulos, E.Coutouli-Argropoulos. *J. Heterocycl. Chem.*, **21** (5), 1397 (1984)
- H.Lettre, M.E. Fernholz. *Z. Physiol. Chem.*, **266**, 37 (1940)
- Э.Гросс, М.Мейнхофер. В кн. *Пептиды. Основные методы образования пептидных связей*. Мир, Москва. 1983. С. 347
- J.Kovacs, L.Kisfaludy, M.Q.Ceprini. *Peptides. Proc. Eur. Peptide Symp.*, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1967, p. 23; *Chem. Abs.*, **68**, 87544 (1968)
- J.Kovacs, L.Kisfaludy, M.Q.Ceprini et al. *Tetrahedron Lett.*, **25** (12), 2555 (1969)
- M.Goodman, L.Levine. *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (14), 2918 (1964)
- T.C.Curran, C.R.Furrar, O.Niazi et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (22), 6828 (1980)
- Y.Jersey, P.Willadsen, B.Zerner. *Biochemistry*, **8** (5), 1959 (1969)
- J.Suh, S.S.Yoon, E.Or et al. *Bioorgan. Chem.*, **16** (3), 245 (1988)
- E.T.Stiller. *J. Chem. Soc.*, 473 (1937)
- P.K.Tripathy, A.K.Mikerjee. *Syntheses*, (5), 418 (1984)
- P.K.Tripathy, A.K.Mikerjee. *Indian J. Chem. Sect. B.*, **25** (10), 1059 (1986)
- P.K.Tripathy, J.Roy, A.K.Mikerjee. *Indian J. Chem. Sect. B.*, **25** (12), 1275 (1986)
- V.Farcasan, I.Oprean, C.Bodea. *Rev. Roum. Chim.*, **13** (5), 647 (1968)
- Н.К.Кочетков, Э.И.Будовский, Р.И.Хомутов и др. *Журн. общ. химии*, **29**, 68 (1959)
- J.M.Brown, P.A. Chaloner. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (6), 711 (1982)

42. А.с. 529154 СССР. *Б.И.*, (35), (1976)
43. J.M.Brown, P.A.Chaloner. *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (9), 3040 (1980)
44. Б.Л.Молдавер, З.В.Пушкарева. *Журн. общ. химии*, **31**, 1560 (1961)
45. Пат. 7558063 Япония. *Chem. Abs.*, **83**, 193075 (1975)
46. A.O.Fitton, J.R.Frost, H.Suschitzky et al. *Synthesis*, (2), 133 (1977)
47. A.K.Saxena, P.C.Jain, N.Anand. *Indian J. Chem.*, **13**, 230 (1975)
48. N.J.O'Reilly, W.S.Derwin, H.C.Lin. *Synthesis*, (7), 550 (1990)
49. K.B.Niewiadomsky, H.Suschitzky. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (7), 1679 (1975)
50. Y.Omote, Y.Fijinuma, N.Sugiuama et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (4), 1679 (1968)
51. J.Roy. *Indian J. Chem. Sect. B.*, **30** (4), 433 (1991)
52. B.H.Nicolet. *J. Biol. Chem.*, **95** (1), 389 (1932)
53. H.E.Carter, W.C.Risser. *J. Biol. Chem.*, **139** (1), 255 (1941)
54. B.F.Crowe, F.F.Nord. *J. Org. Chem.*, **15** (6), 1177 (1950)
55. С.И.Лурье, С.М.Мамофе, Х.М.Равикович. *Журн. общ. химии*, **21**, 1308 (1951)
56. С.И.Лурье, Р.Г.Вдовина. *Журн. общ. химии*, **22**, 1883 (1952)
57. Н.Д.Зубарева, И.Э.Хацкевич, Т.Н.Кузнецова и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (4), 477 (1983)
58. C.Cativiela, M.D.D. De Willagas, J.A.Majoral et al. *Synthesis*, (11), 899 (1983)
59. А.с. 487877 СССР. *Б.И.*, (38), 57 (1975)
60. А.с. 475361 СССР. *Б.И.*, (24), 55 (1975)
61. С.В.Кривун. *Химия гетероцикл. соединений*, (6), 757 (1976)
62. C.Cativiela, M.D.Diaz De Willagas, E.Melendes. *Tetrahedron*, **42** (2), 583 (1986)
63. S.Solyom, K.Szilagui, L.Toldy. *Lieb Ann. Chem.*, (2), 153 (1987)
64. B.Stanovnik, J.Svete, M.Tisler. *J. Heterocycl. Chem.*, **24** (6), 1809 (1987)
65. B.Stanovnik, J.Svete, M.Tisler et al. *Heterocycles*, **27** (4), 903 (1988)
66. E.M.Kandel, A.H.Ald el Rahman, M.N.Khadeir. *Pol. J. Chem.*, **62** (7--12), 787 (1988)
67. F.Lopes-Arbeloa, K.Goedeweck, F.Ruttens et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **109** (10), 3068 (1987)
68. C.Cativiela, M.D.D. De Willagas, J.A.Majoral et al. *J. Heterocycl. Chem.*, **25** (3), 851 (1988)
69. I.Arenal, M.Bernabe, E.Fernandes-Avares et al. *J. Heterocycl. Chem.*, **20** (3), 607 (1983)
70. I.Arenal, M.Bernabe, E.Fernandes-Avares et al. *Synthesis*, (8), 773 (1985)
71. H.E.Carter, P.Handler, D.B.Melville. *J. Biol. Chem.*, **128**, 359 (1939)
72. M.A.Vela, F.R.Frontzek, G.W.Horn et al. *J. Org. Chem.*, **55** (9), 2913 (1990)
73. A.M.Islam, A.M.S.El-Charief, I.M.Ismail et al. *Egypt. J. Chem.*, **26** (3), 221 (1983)
74. E.S.Nicholas, D.J.Phelps. *J. Chem. Eng. Data*, **25** (1), 89 (1980)
75. A.S.Castelhano, S.Horne, G.J.Taylor et al. *Tetrahedron*, **44** (17), 5451 (1988)
76. S.W.King, C.H.Stammer. *J. Org. Chem.*, **46** (23), 4780 (1981)
77. S.W.King, J.M.Riordan, E.M.Holt et al. *J. Org. Chem.*, **47** (17), 3270 (1982)
78. W.Steglich, H.Wegmann. *Synthesis*, (6), 481 (1980)
79. Yuan Yunchen, Yang Conggui. *Dalian Gongxueyuan Xuebao*, **23** (3), 135 (1984); *Chem. Abs.*, **102**, 46234 (1985)
80. Ren Youda, Yuan Yuncheng, Yang Conggui et al. *Coadeng Xuexiao Huahue Xuebao*, **6** (6), 518 (1985); *Chem. Abs.*, **103**, 215753 (1985)
81. D.Obrecht, H.Heimgartner. *Helv. chim. acta*, **64** (2), 482 (1981)
82. D.Obrecht, H.Heimgartner. *Helv. chim. acta*, **70** (1), 102 (1987)
83. M.D'Anello, E.Erba, M.L.Gelmi et al. *Chem. Ber.*, **121** (1), 67 (1988)
84. V.Austel, V.Steglich. *Chem. Ber.*, **108** (7), 2361 (1975)
85. Пат. 180063 Япония. *Chem. Abs.*, **46**, 4029 (1952)
86. S.Tatsuoka, M.Miyamoto, R.Shui et al. *J. Penicillin (Japan)*, **1**, 382 (1947); *Chem. Abs.*, **43**, 2618 (1949)
87. З.М.Доброхотов, Н.Р.Макаров, Р.Ф.Самойловских. *Пласт. массы*, (9), 71 (1976)
88. Пат. 2522192 США. *Chem. Abs.*, **86**, 18524 (1977)
89. Пат. 4777217 США. *Chem. Abs.*, **110**, 96052 (1989)
90. Е.С.Неупокоева, Е.И.Карпейская, Л.Ф.Годунова и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (1), 139 (1979)
91. Е.С.Неупокоева, Е.И.Карпейская, Л.Ф.Годунова и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (1), 146 (1979)
92. Л.Ф.Годунова, Е.С.Левитина, Е.И.Карпейская и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (4), 815 (1981)
93. Г.В.Чельцова, Е.И.Карпейская, Л.Н.Кайгородова и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (1), 65 (1983)
94. И.Э.Хацкевич, И.К.Калнинь, Е.И.Карпейская и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (2), 359 (1983)
95. Е.И.Карпейская, М.Р.Луценко, А.И.Луценко и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (10), 2286 (1987)
96. Е.И.Карпейская, Г.В.Чельцова, Е.И.Клабуновский и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (5), 1082 (1980)
97. В.А.Павлов, Е.Н.Росоцкина, Е.И.Карпейская и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (5), 1087 (1980)
98. In Kwon Youn, Gyu Hwan Yon, Chwang Siek Pak. *Tetrahedron Lett.*, **27** (21), 2409 (1986)
99. J.M.Roper, D.P.Bauer. *Synthesis*, (12), 1041 (1983)
100. V.M.Dixit, V.Bhat, A.M.Trozzolo et al. *J. Org. Chem.*, **44** (23), 4169 (1979)
101. Пат. 7753832 Япония. *Chem. Abs.*, **87**, 117674 (1977)
102. Tajima Kiyohiko. *Chem. Lett.*, (3), 279 (1977)
103. M.Goodman, C.B.Glaser. *J. Org. Chem.*, **35** (6), 1954 (1970)
104. P.Kumar, A.K.Mukerjee. *Synthesis*, (9), 726 (1979)
105. Л.Н.Кайгородова, Е.С.Левитина, Е.И.Карпейская и др. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (4), 813 (1984)
106. R.M.Ali, N.H.Khan. *Synth. Commun.*, **8** (7), 497 (1978)
107. Н.К.Кочетков, Р.М.Хомутов, Э.И.Будовский и др. *Журн. общ. химии*, **29** (10), 4069 (1959)
108. I.Lupsa. *Rev. Chim. (Bucharest)*, **26** (1), 6 (1975)
109. M.Bergmann, A.Mickeley. *Lieb. Ann. Chem.*, **458**, 40 (1927)
110. М.М.Ботвинник, С.М.Аваева, Э.А.Мистрюков. *Журн. общ. химии*, **23** (4), 971 (1953)
111. M.Bergmann, A.Mickeley. *Lieb. Ann. Chem.*, **458**, 44 (1927)
112. J.De Jersey, B.Zerner. *Biochemistry*, **8** (5), 1975 (1969)
113. J.De Jersey, A.K.Fihelly, B.Zerner. *Bioorgan. Chem.*, **9** (2), 153 (1980)
114. В.О.Топузян, Г.П.Алебян, О.Л.Мнджоян. *Журн. орган. химии*, **19** (4), 827 (1983)
115. В.О.Топузян, Дж.А.Герасимян, А.С.Эдилян и др. *Хим. - фарм. журн.*, **20** (6), 675 (1986)
116. Р.Г.Пароникян, Н.С.Несунц, В.О.Топузян и др. *Тез. докл. VIII Молодежной конференции по синтетическим и природным физиологически активным соединениям*. Ереван. 1986. С.42
117. Н.С.Несунц, В.О.Топузян. В кн. *Тез. докл. X Молодежной конференции по синтетическим и природным физиологически активным соединениям*. Ереван, 1990. С. 22
118. А.с. 1699996 СССР. *Б.И.*, (47), (1991)
119. М.С.Алексанян, А.А.Карапетян, Ю.Т.Стручков и др. *Арм. хим. журн.*, **45** (3, 4), 249 (1992)
120. Н.С.Несунц, В.О.Топузян. *Арм. хим. журн.*, **44** (7, 8), 454 (1991)
121. Н.С.Несунц, В.О.Топузян. *Арм. хим. журн.*, **45** (3, 4), 156 (1992)
122. K.N.F.Shaw, A.McMillan, M.D.Armstrong. *J. Org. Chem.*, **21** (1), 601 (1956)
123. W.Ried, H.G.Gebhardtshauer. *Chem. Ber.*, **89** (12), 2933 (1956)
124. J.P.Lambooy. *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1), 133 (1954)
125. J.P.Lambooy. *J. Am. Chem. Soc.*, **71** (10), 3758 (1949)
126. D.H.Mariann, P.B.Russel, A.R.Todd. *Biochem. J.*, **45**, 544 (1949)
127. P.Kumar, A.K.Mukerjee. *Indian J. Chem. Sect. B.*, **19** (8), 704 (1980)
128. P.Kumar, A.K.Mukerjee. *Indian J. Chem. Sect. B.*, **20** (5), 418 (1981)
129. P.K.Tripathy, A.K.Mukerjee. *Indian J. Chem. Sect. B.*, **26** (1), 61 (1987)
130. R.Walter, T.C.Purcell, H.Zimmer. *J. Heterocycl. Chem.*, **3** (4), 235 (1966)
131. Пат. 3689391 США. *Chem. Abs.*, **78**, 3585 (1973)
132. J.Svete, Z.Cadez, B.Stanovnik et al. *Synthesis*, (1), 70 (1990)
133. Пат. 86403 ПНР. *Chem. Abs.*, **91**, 21107 (1979)
134. M.Bukowska-Stizyewska, W.Weieczorek, Z.J.Kaminski et al. *Proc. Eur. Pept. Symp. XVIII* (1984), 607; *Chem. Abs.*, **103**, 88186 (1985)
135. M.T.Leplawy, A.Olwa. *Pol. J. Chem.*, **53** (1), 353 (1979)
136. Пат. 117678 ФРГ. *Chem. Abs.*, **85**, 177510 (1976)
137. J.M.Riordan, C.H.Stammer. *Tetrahedron Lett.*, (16), 1247 (1976)

138. N.Baumann, M.-T.Sung, E.F.Ullman. *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (15), 4157 (1968)
139. E.F.Ullman, N.Baumann. *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (2), 5892 (1970)
140. J.H.Jones, M.J.Witty. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 858 (1980)
141. D.Obrecht, H.Heimgartner. *Tetrahedron Lett.*, **25** (16), 1717 (1984)
142. D.Obrecht, H.Heimgartner. *Tetrahedron Lett.*, **24** (17), 1921 (1983)
143. D.Obrecht, H.Heimgartner. *Helv. chim. acta*, **70** (2), 329 (1987)

REACTIONS OF 4,5-DIHYDRO-5-OXO-1,3-OXAZOLES WITH OXYGEN-CONTAINING NUCLEOPHILES

V.O.Topuzyan, N.S.Nesunts

Literature data on the interaction of 4,5-dihydro-5-oxo-1,3-oxazoles with alkyl-, aryl- and aminoalcohols are correlated. The intramolecular transformations of these oxazoles containing hydroxy groups are also discussed.

The bibliography – 143 references.