

R. Shemehen, PhD stud.
ruslana_shemegen@ukr.net,
O. Khilya, PhD,
Yu. Volovenko, Dr. Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

REACTION OF 2-HETARYL-2-(DIHYDROFURAN-2(3H)-YLIDEN)ACETONITRILES WITH AROMATIC AMINES

This article reports on the reaction of 2-hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles with aromatic amines as N-nucleophiles. 2-Hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles represent versatile building blocks in syntheses of ω -(N-aryl)alkyl substituted heterocycles due to the presence of 1,3-bielectrophilic acrylonitrile fragment functionalized with unsaturated heterocyclic ring and nucleophilic azaheterocyclic moiety. The carbonyl group masked within the N-arylpiprolidinylidene fragment which undergoes a ring opening through the reaction with nucleophiles.

So, a method for the synthesis of 2-hetaryl-6-hydroxy-3-(arylamino)hex-2-enenitriles and 2-hetaryl-2-(N-arylpiprolidin-2-ylidene)acetonitriles has been developed by us. The proposed scheme is based on the available reagents using. As a result of Michael addition, the aromatic amines to 2-hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles followed by ring transformations has formed two types of products, depending on the reaction conditions. The reaction of substituted furanylylideneacetonitriles with aromatic amines proceeds in good to high yields affording the corresponding 3-(arylamino)hex-2-enenitriles and 2-(N-arylpiprolidin-2-ylidene)acetonitriles derivatives. The stereochemistry of the ring-opening reaction follows the rules of a classical S_N2 mechanism.

The resulting linear products can be cyclized to 2-hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles in high yields by treatment with the catalytic amount of acid or the equimolar amount of aromatic amines. Under these conditions 2-hetaryl-6-hydroxy-3-(arylamino)hex-2-enenitriles arising from reaction gives the ring closure.

Since both ring-opening and cyclisation occur with fixed stereochemistry the reaction appears a valuable modification to the preparation of acetonitriles derivatives.

Keywords: 2-hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles, 2-hetaryl-2-(N-arylpiprolidin-2-ylidene)acetonitriles, 2-hetaryl-6-hydroxy-3-(arylamino)hex-2-enenitriles, aromatic amines.

Р. Шемеген, асп.
ruslana_shemegen@ukr.net,
О. Хилія, канд. хім. наук,
Ю. Воловенко, д-р хім. наук,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

РЕАКЦИИ 2-ГЕТАРИЛ-2-(ДИГИДРОФУРАН-2(3H)-ИЛИДЕН)АЦЕТОНИТРИЛОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

Исследованы реакции 2-гетарил-2-(дигидрофуран-2(3H)-илиден)ацетонитрилов с ароматическими аминами. Получены продукты раскрытия фуранового фрагмента – 2-(2-гетарил)-6-гидрокси-3-ариламино-2-гексеннитрилы и рециклизации – 2-гетарил-2-(1-арилпирролидин-2-илиден)ацетонитрилы.

Ключевые слова: 2-гетарил-2-(дигидрофуран-2(3H)-илиден)ацетонитрилы, 2-гетарил-2-(N-арилпирролидин-2-илиден)ацетонитрилы, 2-(2-гетарил)-6-гидрокси-3-ариламино-2-гексеннитрилы, ароматические амины, аминирование.

УДК 547.581.2:547.71.8:54.057

DOI: [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1\(57\).13](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1(57).13)

В. Ткачук, асп.,
vlad-tkachuk@ukr.net,
Т. Любчук, пров. інж.,
Т. Ткачук, канд. хім. наук,
О. Гордієнко, канд. хім. наук
ov_hordiyenko@chem.knu.ua,

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

РОЗРОБКА ЕФЕКТИВНОГО МЕТОДУ СИНТЕЗУ 2-(5-ОКСО-4,5-ДИГИДРО-1,2,4-ОКСАДІАЗОЛ-3-ІЛ)БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

2-(5-Оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойна кислота була синтезована за допомогою нового ефективного методу – термічної гетероциклізації 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-ону, що відбувається внаслідок його взаємодії з 1,1'-карбонілдіімідазолом (CDI), і подальшого розкриття циклу отриманої проміжної сполуки 3H,5H-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-а]ізоіндол-3,5-діону у присутності основи. Спроби зупинити процес на стадії утворення інтермедіату [3,4-а]ізоіндол-3,5-діону шляхом проведення реакції за відсутності основи поки що не дали результату, оскільки його частковий гідроліз під час реакції та при спробі подальшого виділення призводить до утворення суміші оксадіазоло[3,4-а]ізоіндол-3,5-діону й кінцевої кислоти у приблизному співвідношенні 2:3. Розроблений метод дозволяє використовувати 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-он як зручні вихідні речовини для одержання віц-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)ароматичних кислот і їхніх похідних, зокрема ізомерних віц-карбамімідоїл(гетеро)ароматичних карбонових кислот, які неможливо отримати іншими відомими на цей час способами. Отримані внаслідок дослідження сполуки були вивчені за допомогою методу ЯМР-спектроскопії.

Ключові слова: 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-он, 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойні кислоти, 3H,5H-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-а]ізоіндол-3,5-діон, гетероциклізація.

Оксадіазолоновий фрагмент, подібно до амідоксимної групи, є попередником для синтезу амідинів, зокрема і в біологічних системах. Він, зокрема, присутній у молекулі такого лікарського засобу як Азилсартан (Azilsartan), що застосовується для лікування гіпертонії [1, 2] (рис. 1), і в безлічі інших сполук, що виявляють різноманітну фізіологічну активність [3–11]. Два жирноароматичні аміді 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти фігурували серед речовин, для яких проводився скринінг як агентів для лікування депресивних станів [12].

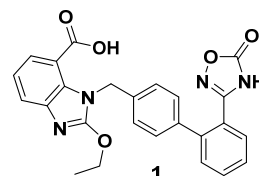


Рис. 1. Лікарський засіб Азилсартан (Azilsartan)

Останні дослідження показали, що арилоксадіазолони під впливом різних каталізаторів можуть прямо трансформуватися в ряд похідних імідазолу [13, 14],

© Ткачук В., Любчук Т., Ткачук Т., Гордієнко О., 2020

пиримідину [15] та анелюваних гетероциклічних систем, що містять ядра хіноліну [16] та ізохіноліну [16, 17].

Найчастіше арилоксадіазолони синтезують із відповідних амідоксимів взаємодією останніх із донорами карбоксигрупи, наприклад, такими як алкілхлороформіати [3–5], феніл хлороформіат [6, 7], діалкілкарбонати [1, 8], трифосген [9] і 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI) [10, 12, 18] та іншими методами [19]. Проте на цей час з'явилися лише кілька повідомлень про одержання арилоксадіазолонів із *орто*-замісником, що є похідними карбонової кислоти [12, 20]. Новизна деяких наведених джерел свідчить про те, що інтерес до цього ряду сполук досі залишається актуальним.

Предмет нашого дослідження, а саме 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойна кислота **3**, уперше була одержана 1975 р. [20]. Її синтезували шляхом окиснення 6-хлоро-3*H*-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-*a*]ізохінолін-3-ону **2** перманганатом калію з виходом усього лише 16 % (рис. 2).

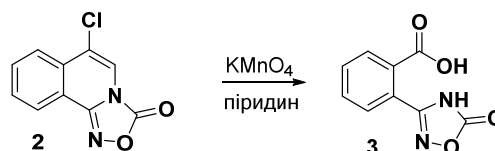


Рис. 2. Схема синтезу 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти

Однак спектральних характеристик для неї наведено не було. Мала кількість інформації щодо функціональних похідних цієї кислоти могла пов'язуватися з тим, що класичний шлях для одержання подібних сполук, а саме послідовність нітрил-амідоксим-оксадіазолон, у випадку з амідами або естерами 2-ціанобензойної кислоти вів до внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-ону **5** (рис. 3). Саме це ми спостерігали під час попереднього дослідження [21].

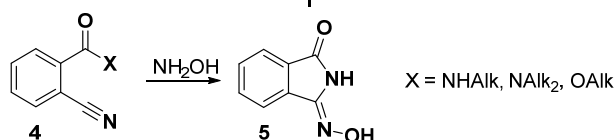


Рис. 3. Внутрішньомолекулярна циклізація амідів та естерів 2-ціанобензойної кислоти

Спираючись на ці дані, вихідною речовиною для синтезу 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти **3** ми вибрали саме сполуку **5**. Остання під

час дії CDI й основи без виділення проміжного 3*H*,5*H*-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-*a*]ізоіндол-3,5-діону **6** давала бажану кислоту **3** із високим виходом (рис. 4).

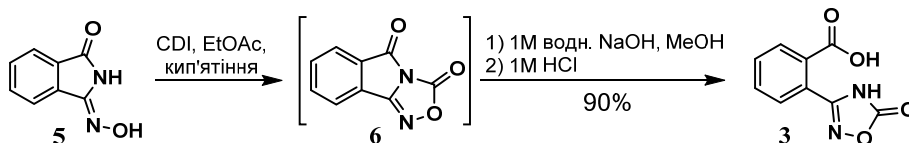


Рис. 4. Запропонований шлях синтезу кислоти **3**

У цій статті описано спроби синтезу кислоти **3** кількома способами та спектральні характеристики виділених під час дослідження речовин.

Результати й обговорення. Вихідний 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-он **5** було синтезовано з метилового естеру 2-ціанобензойної кислоти згідно з описаною раніше методикою [21] із виходом 77 %. Прямая циклізація одержаної сполуки шляхом взаємодії з діетилкарбонатом у присутності натрій етилату в етанолі за кімнатної температури та під час нагрівання не вдалася. Такий самий результат очікував на нас під час використання трифосгену під впливом триетиламіну (TEA) у дихлорометані. Тому подальшим кроком циклічний амідоксим **5** було спершу

проацильовано метилхлороформіатом і таким чином одержано 3-(((метоксикарбоніл)окси)-іміно)ізоіндолін-1-он **7**. Із літератури відомо, що феноксикарбонілпохідні амідоксимів здатні циклізуватися під час нагрівання у висококиплячому розчиннику [2, 11]. Спираючись на ці дані, ми здійснили спроби перетворення похідної **7** на 3*H*,5*H*-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-*a*]ізоіндол-3,5-діон **6** шляхом кип'ятіння в толуені та *o*-ксилені з використанням насадки Діна-Старка впродовж 24 год (рис. 5). Однак сполука **7** виявилася термічно стійкою, і це не дало бажаного результату. Спроба подіяти метилатом натрію на сполуку **7** не лише не сприяла її гетероциклізації в бажану похідну **6**, а й узагалі вела до розщеплення молекули й кількісного утворення вихідного 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-ону **5**.

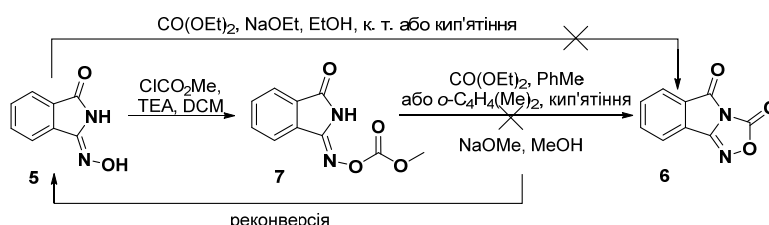


Рис. 5. Спроби отримання сполуки **6**

Зрештою мети було досягнуто, коли як джерело карбоксигрупи використали 1,1'-карбонілдіімідазол, кип'ятіння надлишку якого з амідоксимом **5** у безводному етилацетаті та подальший лужний гідроліз дозволили отримати кислоту **3** із загальним виходом 90 %. Щоб зупинити процес на стадії утворення проміжного 3*H*,5*H*-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-*a*]ізоіндол-3,5-діону **6** з метою проведення

фізико-хімічних досліджень останнього, реакцію було вирішено проводити за відсутності будь-якої основи. Однак, незважаючи на це, виділити сполуку **6** у чистому вигляді поки що не вдалося. Судячи з даних LC/MS і ¹H ЯМР-спектрів, уже під час реакції, а надто на стадії виділення, відбувався її частковий гідроліз і на виході ми

отримували суміш 3*H*,5*H*-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-*a*]ізоіндол-3,5-діону **6** і 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти **3** у співвідношенні приблизно 2:3. Отримана речовина після перемішування з водно-метанольним розчином NaOH і подальшого підкислення 1*M* HCl кількісно перетворювалася на чисту кислоту **3**.

Розроблена методика дозволяє просто й ефективно синтезувати 2-заміщені похідні бензойної кислоти, що містять 5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-ільний фрагмент і ряд інших аналогів бензойної кислоти, зокрема гетероциклічної будови.

Експериментальна частина. Температури плавлення визначали на нагрівальному столику з мікроскопом апарата Boetius. Елементний аналіз проведено на приладі Vario Micro Cube. ¹H і ¹³C ЯМР-спектри реєстрували за допомогою Bruker Avance 500 (500 МГц для ¹H та 125 МГц для ¹³C) із TMS як внутрішнім стандартом. Мас-спектри отримували на приладі Agilent 1100 LC/MSD SL.

3-(((метоксикарбоніл)окси)-іміно)ізоіндолін-1-он **7**. До суспензії 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-ону **5** (3 г, 18.52 ммоль) у 70 мл безводного дихлорметану під час охолодження льодом додали по краплинах метилхлороформіат (2.63 г, 27.78 ммоль, 1.5 екв.). Далі також під час охолодження льодом до утвореної суміші краплинами додали TEA (3.85 мл, 27.78 ммоль, 1.5 екв.). Реакційну суміш підігріли до кімнатної температури та перемішували впродовж 8 год. Після цього утворений прозорий розчин промили водою (5×50 мл). Органічний шар висушили над безводним MgSO₄ і випарували за зниженого тиску до об'єму приблизно 10 мл. Дрібні голчасті кристали, що випали, відфільтрували, промили 10 мл петролейного ефіру. Фільтрат випарували за зниженого тиску, залишок перенесли на фільтр і знову промили 10 мл петролейного ефіру. Обидві порції продукту висушили на повітрі.

Безбарвні дрібні голки. Вихід: 3.40 г (83 %). Т. пл. 178–180°C. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, м. ч.): δ = 3.87 (с, 3*H*, Me), 7.73–7.80 (м, 2*H*, 2*H*_{Ar}), 7.83–7.87 (м, 2*H*, 2*H*_{Ar}), 11.77 (с, 1*H*, NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆, м. ч.): δ = 56.0; 122.2; 124.2; 130.8; 133.1; 133.2; 134.3; 151.1; 153.7; 167.8. LC/MS: *m/z* = 219 [M-H]⁺. Брутто-формула C₁₀H₈N₂O₄, 220.18. Обчислено, %: C 54.55; H 3.66; N 12.72. Знайдено, %: C 54.14; H 3.68; N 12.89.

2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойна кислота **3**. До суспензії 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-ону **5** (1 г, 6.17 ммоль) у 30 мл безводного етилацетату додали 1,1-карбонілдіімідазол (1.5 г, 9.26 ммоль, 1.5 екв.). Утворену суспензію нагріли і кип'ятили впродовж 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розвели 1*M* HCl. Органічну фазу відділили, а водну проекстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднані органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄ та випарували за зниженого тиску. Одержаний білий твердий залишок продукту реакції без подальшого очищення розчинили у 30 мл метанолу, додали 10 мл 1*M* NaOH і перемішували впродовж 12 год. Реакційну суміш випарували до третини об'єму, підкислили 1*M* HCl до рН 4 і проекстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄, випарували за зниженого тиску та висушили у вакуумі масляного насоса.

Безбарвний дрібнокристалічний порошок. Вихід: 1.15 г (90 %). Т. пл. 243–245°C. (Літ. 240–244°C [20]). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, м. ч.): δ = 7.67 (д, *J* = 7.5 Гц, *H*_{Ar}), 7.74–7.78 (м, 2*H*, 2*H*_{Ar}), 8.04 (д, *J* = 7.5 Гц, *H*_{Ar}), 12.60 (розшир. с, 1*H*, CONH), 13.74 (розшир. с, 1*H*, COOH). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 124.7; 134.1; 131.4; 131.9; 13.5; 133.0; 159.3; 160.2; 167.0. LC/MS: *m/z* = 205 [M-H]⁺. Брутто-формула C₁₀H₈N₂O₄, 206.15. Обчислено, %: C 52.43; H 2.93; N 13.59. Знайдено, %: C 52.19; H 2.95; N 13.83.

Список використаної літератури

1. Improved Process for Azilsartan Medoxomil: A New Angiotensin Receptor Blocker / S. Rádl, J. Černý, J. Stach, Z. Gablíková // Org. Process Res. Dev. – 2013. – Vol. 17. – № 1. – P. 77–86.
2. Synthesis of Azilsartan and Its Selected Potential Impurities / S. Rádl, J. Černý, J. Stach, J. Holec, O. Piša, Z. Gablíková // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – Vol. 50. – № 4. – P. 929–936.
3. Further optimization of sulfonamide analogs as EP1 receptor antagonists: Synthesis and evaluation of bioisosteres for the carboxylic acid group / A. Naganawa, T. Matsui, M. Ima, T. Saito, M. Murota, Y. Aratani, H. Kijima, H. Yamamoto, T. Maruyama, S. Ohuchida, H. Nakai, M. Toda // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – № 21. – P. 7127–7137.
4. Toward a Novel Class of Antithrombotic Compounds with Dual Function. Discovery of 1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-one Derivatives Possessing Thrombin Inhibitory and Fibrinogen Receptor Antagonistic Activities / P. S. Anderluh, M. Anderluh, J. Ilas, J. Mravljak, M. S. Dolenc, M. Stegnar, D. Kikelj // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – № 9. – P. 3110–3113.
5. Fragment based drug design and diversity-oriented synthesis of carboxylic acid isosteres / M. Ferri, M. Alunno, F. A. Greco, A. Mammoli, G. Saluti, A. Carotti, R. Sardella, A. Macchiarulo, E. Camaioni, P. Liscio // Bioorg. Med. Chem. – 2020. – Vol. 28. – № 21. – P. 115731.
6. Design of new potent and selective secretory phospholipase A₂ inhibitors. 6-Synthesis, structure–activity relationships and molecular modelling of 1-substituted-4-[4,5-dihydro-1,2,4-(4*H*)-oxadiazol-5-one-3-yl(methyl)]-functionalized aryl piperazin/one/dione derivatives / N. Meddad-Belhabich, D. Aoun, A. Djimé, C. Redeuilh, G. Dive, F. Massicot, F. Chau, F. Heymans, A. Lamouri // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. – № 10. – P. 3588–3600.
7. Inhibition of Secreted Phospholipase A₂. 4-Glycerol Derivatives of 4,5-Dihydro-3-(4-tetradecyloxybenzyl)-1,2,4-4*H*-oxadiazol-5-one with Broad Activities / M. Touaibia, A. Djimé, F. Cao, E. Boilard, S. Bezzine, G. Lambeau, C. Redeuilh, A. Lamouri, F. Massicot, F. Chau, C.-Z. Dong, F. Heymans // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50. – № 7. – P. 1618–1626.
8. Bioisosteric Modifications of 2-Arylureidobenzoic Acids: Selective Noncompetitive Antagonists for the Homomeric Kainate Receptor Subtype GluR5 / J. Valgeirsson, E. Nielsen, D. Peters, C. Mathiesen, A. S. Kristensen, U. Madsen // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – № 27. – P. 6948–6957.
9. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationship Studies of a Potent PACE4 Inhibitor / A. Kwiatkowska, F. Couture, C. Levesque, K. Ly, R. Desjardins, S. Beauchemin, A. Prah, B. Lammek, W. Neugebauer, Y. L. Dory, R. Day // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57. – № 1. – P. 98–109.
10. Design, synthesis and biological evaluation of 1-alkyl-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1*H*-indole-3-carbonitriles as novel xanthine oxidase inhibitors / J. Gao, X. Liu, B. Zhang, Q. Mao, Z. Zhang, Q. Zou, X. Dai, S. Wang // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 190. – P. 112077.
11. Trstenjak U. Low molecular weight dual inhibitors of factor Xa and fibrinogen binding to GPIIb/IIIa with highly overlapped pharmacophores / U. Trstenjak, J. Ilaš, D. Kikelj // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 64. – P. 302–313.
12. Heterocyclic compounds : US Patent US20120088748A1 : Appl. No 13/253,293 / Y. Ishichi, M. Yamada, T. Kamei, I. Fujimori, Y. Nakada, T. Yukawa, N. Sakauchi, Y. Ohba, T. Tsukamoto – Pub. Date: 12.04.2012.
13. Tf₂NH-catalyzed formal [3 + 2] cycloaddition of oxadiazolones with ynamides: a simple access to aminoimidazoles / Y. Zhao, Y. Hu, X. Li, B. Wan // Org. Biomol. Chem. – 2017. – Vol. 15. – P. 3413–3417.
14. Rh(II)-Catalyzed Transannulation of 1,2,4-Oxadiazole Derivatives with 1-Sulfonyl-1,2,3-triazoles: Regioselective Synthesis of 5-Sulfonamidoimidazoles / J. O. Strelnikova, N. V. Rostovskii, G. L. Starova, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov // J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 83. – № 18. – P. 11232–11244.
15. Shimabayashi N. Synthesis of Imidazoles and Pyrimidines Using Palladium-Catalyzed Decarboxylative Intramolecular Condensation of 1,2,4-Oxadiazol-5(4*H*)-ones / N. Shimabayashi, K. Okamoto, K. Ohe // Synlett. – 2014. – Vol. 25. – № 13. – P. 1916–1920.
16. Zhang W. Cobalt-Catalyzed Temperature-Dependent Annulation of 3-Aryl-1,2,4-oxadiazolones with 1,3-Diynes: An Approach to π-Conjugated Molecules / W. Zhang, H. Li, L. Wang // Adv. Synth. Catal. – 2019. – Vol. 361. – № 12. – P. 2885–2896.
17. Oxadiazolone-Enabled Synthesis of Primary Azaaromatic Amines / Xiaolong Yu, Kehao Chen, Fan Yang, Shanke Zha, Jin Zhu // Organic Letters. – 2016. – Vol. 18. – № 20. – P. 5412–5415.
18. A convenient one-pot synthesis of *N*-substituted amidoximes and their application toward 1,2,4-oxadiazol-5-ones / W. Phakhodee, C. Duangkamol, N. Wirya, M. Pattarawarapan // RSC Adv. – 2018. – Vol. 8. – P. 38281–38288.
19. Unexpected C–C Bond Cleavage: Synthesis of 1,2,4-Oxadiazol-5-ones from Amidoximes with Pentafluorophenyl or Trifluoromethyl Anion Acting as Leaving Group / T. Gerfaud, H.-L. Wei, L. Neuville, J. Zhu // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13. – № 23. – P. 6172–6175.
20. Kondensierte Isochinoline, XV. Weitere Oxidationen kondensierter Isochinoline, Synthese o-Carboxyphenyl-substituierter Heterocyclen / H. Reimlinger, F. Billiau, W. R. F. Lingier, M. A. Peiren // Chem. Ber. – 1975. – Vol. 108. – № 12. – P. 3799–3806.
21. Methyl esters of 2-(*N*-hydroxycarbamidoyl)benzoyl-substituted α-amino acids as promising building blocks in peptidomimetic synthesis: a comparative study / V. A. Tkachuk, O. V. Hordiyenko, I. V. Omelchenko, V. Miedvedev, A. Arrault // Monatsh. Chem. – 2018. – Vol. 149. – P. 2293–2309.

References

1. Rádl S., Černý J., Stach J., Gablíková Z. *Org. Process Res. Dev.*, 2013, 17, 77–86.
2. Radl S., Cerný J., Stach J., Holec J., Piša O., Gablíková Z. *J. Heterocycl. Chem.*, 2013, 50, 929–936.
3. Naganawa A., Matsui T., Ima M., Saito T., Murota M., Aratani Y., Kijima H., Yamamoto H., Maruyama T., Ohuchida S., Nakai H., Toda M. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14, 7121–7137.
4. Anderluh P.S., Anderluh M., Ilas J., Mravljak J., Dolenc M.S., Stegnar M., Kikelj D. *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 3110–3113.
5. Ferri M., Alunno M., Greco F.A., Mammoli A., Saluti G., Carotti A., Sardella R., Macchiarulo A., Camaioni E., Liscio P. *Bioorg. Med. Chem.*, 2020, 28, 115731.
6. Meddad-Belhabich N., Aoun D., Djimé A., Redeuilh C., Dive G., Massicot F., Chau F., Heymans F., Lamouri A. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, 18, 3588–3600.
7. Touaibia M., Djimé A., Cao F., Boilard E., Bezzine S., Lambeau G., Redeuilh C., Lamouri A., Massicot F., Chau F., Dong C.-Z., Heymans F. *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 1618–1626.
8. Valgeirsson J., Nielsen E., Peters D., Mathiesen C., Kristensen A.S., Madsen U. *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6948–6957.
9. Kwiatkowska A., Couture F., Levesque C., Ly K., Desjardins R., Beauchemin S., Prah A., Lammek B., Neugebauer W., Dory Y.L., Day R. *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 98–109.
10. Gao J., Liu X., Zhang B., Mao Q., Zhang Z., Zou Q., Dai X., Wang S. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, 190, 112077.
11. Trstenjak U., Ilaš J., Kikelj D. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 64, 302–313.
12. Ishichi Y., Yamada M., Kamei T., Fujimori I., Nakada Y., Yukawa T., Sakauchi N., Ohba Y., Tsukamoto T., U.S. Patent, Appl. No.: 13/253,293, Pub. No.: US2012088748A1, Pub. Date: 12.04.2012.
13. Zhao Y., Hu Y., Li X., Wan B. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 3413–3417.
14. Strelnikova J.O., Rostovskii N.V., Starova G.L., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *J. Org. Chem.*, 2018, 83, 11232–11244.
15. Shimbayashi N., Okamoto K., Ohe K. *Synlett*, 2014, 25, 1916–1920.
16. Zhang W., Li H., Wang L. *Adv. Synth. Catal.*, 2019, 361, 2885–2896.
17. Xiaolong Yu, Kehao Chen, Fan Yang, Shanke Zha, Jin Zhu, *Org. Lett.*, 2016, 18, 5412–5415.
18. Phakhodee W., Duangkamol C., Wiriyi N., Pattarawarapan M. *RSC Adv.*, 2018, 8, 38281–38288.
19. Gerfaud T., Wei H.-L., Neuville L., Zhu J. *Org. Lett.*, 2011, 13, 6172–6175.
20. Reimlinger H., Billiau F., Lingier W.R.F., Peiren M.A. *Chem. Ber.*, 1975, 108, 3799–3806.
21. Tkachuk V.A., Hordiyenko O.V., Omelchenko I.V., Miedviedev V., Arrault A. *Monatsh. Chem.*, 2018, 149, 2293–2309.

Надійшла до редакції 11.11.2020

V. Tkachuk, PhD-Student

vlad-tkachuk@ukr.net,

T. Lyubchuk, eng.,

T. Tkachuk, PhD,

O. Hordiyenko, PhD

ov_hordiyenko@chem.knu.ua,

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

A DEVELOPMENT OF AN EFFECTIVE METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 2-(5-OXO-4,5-DIHYDRO-1,2,4-OXADIAZOL-3-YL)BENZOIC ACID

2-(5-Oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid was synthesized using a new effective method – thermal heterocyclization of 3-(hydroxyimino)isoindolin-1-one, which occurs as a result of its interaction with 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) and subsequent base-promoted cyclization of the obtained intermediate 3H,5H-[1,2,4]oxadiazolo[3,4-a]isoindole-3,5-dione.

Direct cyclization of 3-(hydroxyimino)isoindolin-1-one by the reaction with diethyl carbonate in the presence of sodium ethylate in ethanol at room temperature and under heating was unsuccessful. The same result was observed when using triphosgene in the presence of triethylamine in dichloromethane. Treating 3-(hydroxyimino)isoindolin-1-one with methyl chloroformate gave 3-(((methoxycarbonyl)oxy)-imino)isoindolin-1-one which was thermally stable and was not cyclized into the desired acid by boiling in toluene and o-xylene for 24 hours.

The reflux of the excess of CDI with 3-(hydroxyimino)isoindolin-1-one in anhydrous ethyl acetate and subsequent alkaline hydrolysis gave the desired 2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid in a total yield of 90%. An attempt to stop the process at the stage of formation of the intermediate 3H,5H-[1,2,4]oxadiazolo[3,4-a]isoindole-3,5-dione by carrying out the reaction in the absence of a base failed. Its partial hydrolysis took place during the reaction, and especially at the stage of isolation, and as a result a mixture of 3H,5H-[1,2,4]oxadiazolo[3,4-a]isoindole-3,5-dione and 2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid was formed in a ratio of about 2:3. The obtained substance after mixing with aqueous-methanolic NaOH solution and subsequent acidification with 1M HCl was quantitatively converted into the pure desired acid.

The developed method allows the use of 3-(hydroxyimino)isoindolin-1-ones as convenient starting materials for the preparation of vic-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)aromatic acids and subsequently related compounds, in particular isomeric vic-carbamimidoyl(hetero)aromatic carboxylic acids, which cannot be obtained by other currently known methods. All the compounds obtained during the development of the method were studied by means of NMR spectroscopy.

Keywords: 3-(hydroxyimino)isoindolin-1-ones, 2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acids, 3H,5H-[1,2,4]oxadiazolo[3,4-a]isoindole-3,5-dione, heterocyclization.

В. Ткачук, асп.

vlad-tkachuk@ukr.net,

Т. Любчук, вед. инж.,

Т. Ткачук, канд. хим. наук,

О. Гордиенко, канд. хим. наук

ov_hordiyenko@chem.knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНОГО МЕТОДА СИНТЕЗА 2-(5-ОКСО-4,5-ДИГИДРО-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

2-(5-Оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота была синтезирована с помощью нового эффективного метода – термической гетероциклизации 3-(гидроксимино)изоиндолин-1-она, которая происходит в результате его взаимодействия с 1,1'-карбонилдимидазолом (CDI), и последующего раскрытия цикла полученного промежуточного соединения 3H,5H-[1,2,4]оксадиазол[3,4-a]изоиндол-3,5-диона в присутствии основания. Попытки остановить процесс на стадии образования интермедиата [3,4-a]изоиндол-3,5-диона путем проведения реакции в отсутствие основания пока что не дали результата, поскольку его частичный гидролиз во время реакции и при попытке дальнейшего выделения приводит к образованию смеси оксадиазол[3,4-a]изоиндол-3,5-диона и конечной кислоты в приблизительном соотношении 2:3. Разработанный метод позволяет использовать 3-(гидроксимино)изоиндолин-1-оны в качестве удобных исходных веществ для получения виц-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)ароматических кислот и их производных, в частности изомерных виц-карбамимидойл(гетеро)ароматических карбоновых кислот, которые невозможно получить другими известными на данный момент способами. Полученные в результате исследования соединения были изучены с помощью средств ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: 3-(гидроксимино)изоиндолин-1-оны, 2-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойные кислоты, 3H,5H-[1,2,4]оксадиазол[3,4-a]изоиндол-3,5-дион, гетероциклизация.