

УДК 547.78

ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОДУКТОВ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 2-АРИЛ-4-ДИХЛОРОМЕТИЛЕН-1,3-ОКСАЗОЛ-5(4Н)-ОНОВ С *o*-АМИНОТИОФЕНОЛОМ

В.Н.Свирипа, В.С.Броварец, А.Н.Чернега*, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

* Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: ненасыщенные азлактоны с дихлорометиленовой группой; *o*-аминотиофенол; реагент Лоуссона; производные 4-бензотиазол-2-ил-5-меркапто-1,3-оксазола

Продукты региоселективной циклоконденсации 2-арил-4-дихлорометилен-1,3-оксазол-5(4Н)-онов с *o*-аминотиофенолом при помощи несложных способов превращаются в новые производные 5-гидрокси- или 5-меркапто-1,3-оксазола, содержащие в положении 4 остаток бензотиазола.

TRANSFORMATIONS OF THE CYCLOCONDENSATION PRODUCTS OF 2-ARYL-4-DICHLOROMETHYLENE-1,3-OXAZOL-5(4H)-ONES WITH *o*-AMINOTHIOPHENOL

V.N.Sviripa, V.S.Brovarets, A.N.Chernega, B.S.Drach

The products of the regioselective cyclocondensation of 2-aryl-4-dichloromethylen-1,3-oxazol-5(4H)-ones with *o*-aminothiophenol are easily transformed into the new derivatives of 5-hydroxy- or 5-mercapto-1,3-oxazole containing the benzothiazole residue at position 4.

ПЕРЕТВОРЕННЯ ПРОДУКТІВ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ 2-АРИЛ-4-ДИХЛОРОМЕТИЛЕН-1,3-ОКСАЗОЛ-5(4Н)-ОНІВ З *o*-АМІНОТІОФЕНОЛОМ

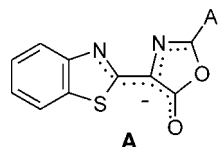
В.М.Свирипа, В.С.Броварець, О.М.Чернега, Б.С.Драч

Продукти регіоселективної циклоконденсації 2-арил-4-дихлорометилен-1,3-оксазол-5(4Н)-онів з *o*-амінотіофенолом за допомогою нескладних способів перетворюються на нові похідні 5-гідрокси- або 5-меркапто-1,3-оксазолу, що містять у положенні 4 залишок бензотіазолу.

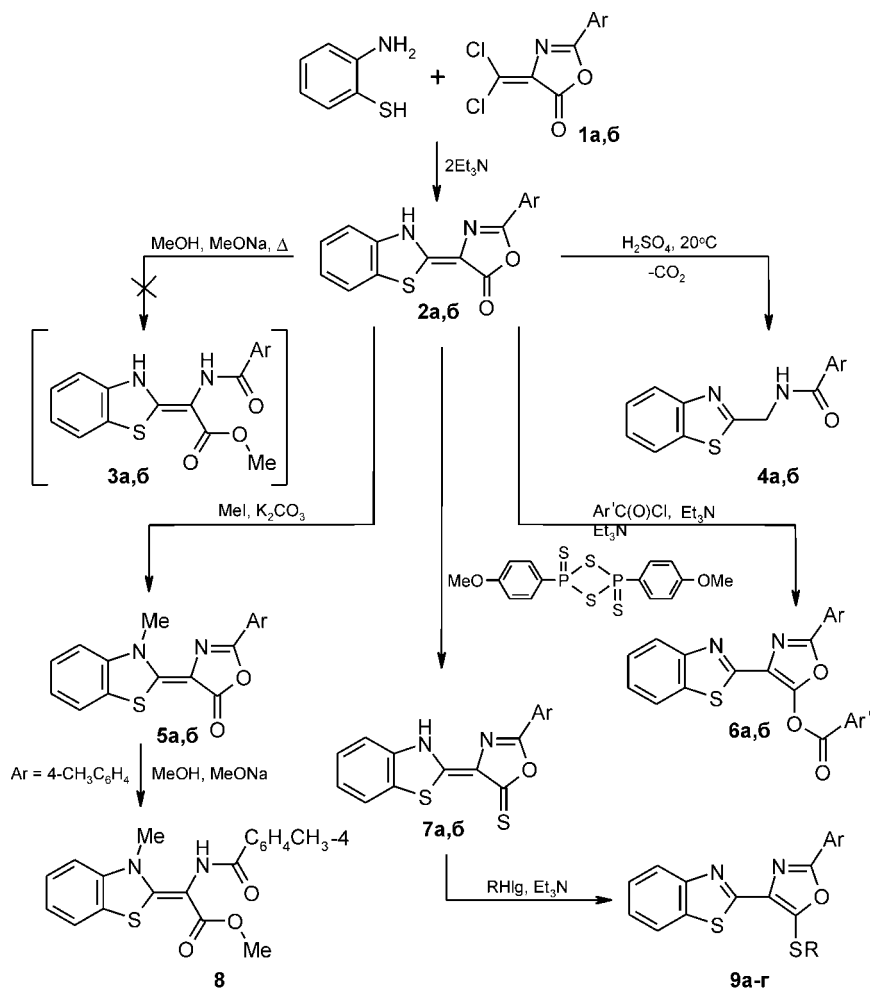
В процессе систематического исследования превращений хлоросодержащих ненасыщенных азлактонов общей формулы 1 ранее установлено, что “мягкие” нуклеофилы обычно вытесняют анионы хлора из дихлорометиленовой группы этих полицентровых электрофильных соединений, а “жесткие” нуклеофилы расщепляют в них азлактонное кольцо [1-3]. В настоящей работе показано, что азлактоны 1 вполне региоселективно взаимодействуют с *o*-аминотиофенолом в присутствии триэтиламина и дают производные 2-арил-5(4Н)-оксазолонов (2), содержащих в положении 4 2,3-дигидробензотиазолиденовый остаток. Строение их подтверждено комплексным спектральным и химическим исследованием. Так, в ИК-спектрах этих продуктов циклоконденсации найдены две интенсивные полосы поглощения в области $1715-1720\text{ см}^{-1}$ и $1630-1640\text{ см}^{-1}$, которые можно отнести к валентным колебаниям связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$ азлактонного кольца. Последнее не расщепляется при действии в мягких условиях щелочей или алкоголятов натрия, поэтому осуществить, например, превращение (2)→(3) не

удается. Однако в присутствии серной кислоты уже при 20°C протекает не только размыкание оксазолонового фрагмента, но и последующее декарбоксилирование, что приводит к 2-(ациламинометил)бензотиазолам (4), которые были получены ранее другим способом [4].

Различное отношение соединений 2 к сильным основаниям и кислотам обусловлено, очевидно, тем, что в первом случае образуются мезомерные анионы А, в которых электрофильность азлактонного кольца существенно понижается вследствие эффективной делокализации анионного заряда.



Интересно, что такие мезомерные анионы алкилируются и ацилируются по разным центрам [см. превращения (2)→(5) и (2)→(6) на схеме 1]. Так, при обработке соединений 2 “мягким” электрофильным агентом — метилйодидом образуются



Ar = C₆H₅(a), 4-CH₃C₆H₄(б,в,г); Ar' = C₆H₅(a), 4-CH₃C₆H₄(б);

R = CH₃(a,б), C₂H₅(в), 4-CH₃OC₆H₄NHCOCH₂(г).

Схема 1

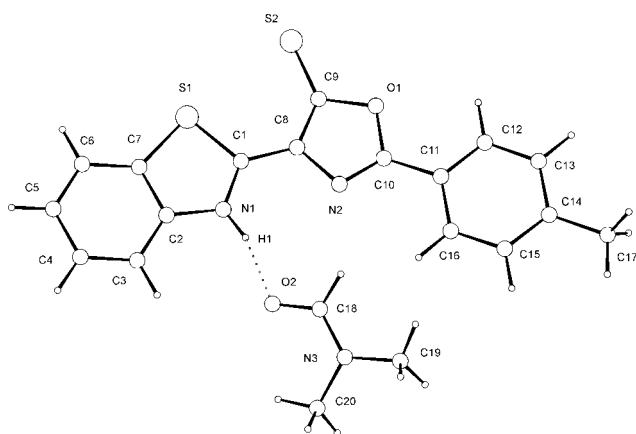


Рис. Общий вид молекулы соединения 7б (солюват с диметилформамидом) за данными РСИ.

продукты N-метилирования, а “жёсткие” ацилирующие средства направляются к O-нуклеофильному центру. Рассмотрение ИК-спектров соединений 5 и 6 показывает, что в продуктах метилирования действительно сохраняется азлактонное кольцо (см. табл. 2), которое удалось расщепить

действием метилата натрия в метаноле. Различное отношение родственных субстратов 2 и 5 к метилату натрия обусловлено тем, что только в первых соединениях имеется подвижный атом водорода и поэтому сохраняется способность превращаться в мезомерные анионы А, рассмотренные выше.

На основе доступных продуктов 2 удалось получить не только неизвестные ранее производные 5-гидрокси-1,3-оксазола 6, но и подобные производные 5-меркапто-1,3-оксазола, которые синтезированы при помощи цепи превращений (2)→(7)→(9). Строение соединения 7б — продукта взаимодействия азлактона 2б с реагентом Лоуссона однозначно подтверждено при помощи рентгеноструктурного исследования.

Общий вид молекулы соединения 7б, а также основные длины связей и валентные углы приведены на рис.

Основные длины связей (Å) и валентные углы (град.): S¹-C¹ 1,729(3), S¹-C¹ 1,750(4), S²-C⁹ 1,662(4), O¹-C⁹ 1,399(4), O¹-C¹⁰ 1,378(4), N¹-C¹ 1,327(5), N¹-C¹ 1,387(4), N²-C⁸ 1,402(4), N²-C¹⁰ 1,281(5),

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений (2, 4-9)

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °С (растворитель)	Найдено, %		Вычислено, %	
				N	S	N	S
2a	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	78	270-272 (ДМФА)	9,45	10,85	9,51	10,89
2б	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	87	253-255 (ДМФА)	8,98	10,32	9,08	10,40
4a	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	78	136-138 (C ₂ H ₅ OH)	10,37	11,89	10,44	11,95
4б	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	83	166-168 (C ₂ H ₅ OH)	9,86	11,32	9,92	11,36
5a	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	91	241-243 (диоксан)	8,96	10,31	9,08	10,40
5б	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	85	253-254 (ДМФА)	9,57	9,90	8,69	9,95
6a	C ₂₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	83	173-175 (циклогексан)	6,96	8,00	7,03	8,05
6б	C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	98	196-197 (циклогексан)	6,49	7,58	6,57	7,52
7a	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ OS ₂	80	244-246 (ДМФА)	8,91	20,60	9,03	20,66
7б	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ OS ₂	84	261-262 (ДМФА)	8,52	19,60	8,63	19,77
8	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	76	236-237 (CH ₃ CN:ДМФА 2:1)	7,84	7,84	9,00	7,90
9a	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ OS ₂	63	165-167 (CH ₃ CN)	8,55	19,68	8,63	19,77
9б	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ OS ₂	70	169-170 (CH ₃ CN)	8,19	18,80	8,28	18,95
9в	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ OS ₂	73	144-145 (CH ₃ CN)	7,89	18,17	7,95	18,19
9г	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂	80	246-248 (CH ₃ CN)	8,55	13,20	8,62	13,15

C¹-C⁸ 1,410(5), C⁸-C⁹ 1,379(5), C¹S¹C⁷ 90,7(2), C⁹O¹C¹⁰ 105,9(3), C¹N¹C² 115,4(3), C⁸N²C¹⁰ 104,4(3), S¹C¹N¹ 112,1(3), N¹C²C⁷ 111,6(3), S¹C⁷C² 110,3(3), N²C⁸C⁹ 111,3(2), O¹C⁹C 104,5(3). Параметры прочной водородной связи в сольвате с диметилформамидом: N¹-H¹...O² (N¹...O² 2,682(4), H¹...O² 1,80(4), N¹-H¹ 0,91(4) Å, N³H³O¹ 164(2)°).

Молекула соединения 7б практически плоская: группировка S¹S²O¹N¹N²C¹⁻¹⁰ планарна в пределах 0,036 Å, бензольное кольцо C¹¹⁻¹⁶ развернуто относительно этой плоскости всего лишь на 5,4°. Распределение длин связей в данной молекуле (в частности, удлинение связи C¹=C⁸ до 1,410(5) Å и укорочение связи C⁸-C⁹ до 1,379(5) Å, а также укорочение связей N¹-C¹ 1,327(5) Å, N¹-C² 1,387(4) Å, и N²-C⁸ 1,402(4) Å по сравнению с интервалом 1,43-1,45 Å, характерным для чисто ординарной связи N(sp²)-C(sp²) [5], свидетельствует о существенной делокализации электронной плотности. Таким образом, кроме неполярной структуры 7, представленной на схеме, следует принимать во внимание и граничную полярную структуру Б, представленную ниже:

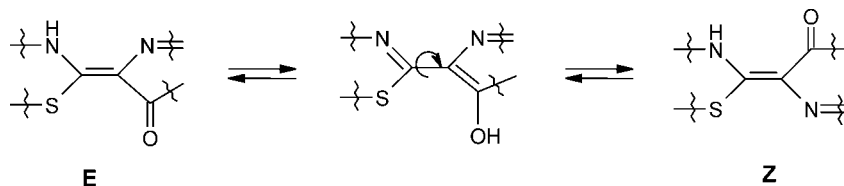
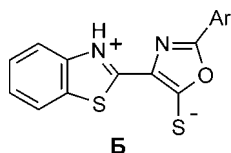


Схема 2

В отличие от азлактонов 2, которые метилируются по N-центру, их тиоаналоги 7 алкилируются по атому серы, что является ключевой стадией в препаративном синтезе первых представителей своеобразных производных 5-меркапто-1,3-оксазола (9), содержащих в положении 4 остаток бензотиазола. Отнесение указанных выше продуктов метилирования к N- и S-замещённым производным однозначно следует из данных спектров ЯМР ¹H, поскольку соответствующие химсдвиги сигнала метильной группы различаются более чем на 1 м.д. (см. табл. 1).

В заключение укажем на сложность идентификации пространственного строения продуктов циклоконденсации 2 и родственных соединений 5, 8. Несмотря на строгое доказательство E-конфигурации соединения 7б, полученное рентгеноструктурным методом, подобное строение для родственных соединений 2, 5, 8 хотя и кажется вероятным, но всё же однозначно не установлено, поскольку для ключевых азлактонов 2 вполне можно представить пространственную изомеризацию в очень мягких условиях вследствие прототропии (схема 2).

В этом случае конечный стереохимический результат определяется не столько механизмом самой циклоконденсации (1)→(2), сколько термодинамической устойчивостью соответствующих E- и Z-изомеров.

Таблица 2

Спектральные данные для соединений (2, 4-9)

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1} (KBr)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMCO- d_6)
2a	1715 (C=O), 3100-3280 (NH ассоц.)	7,21-7,92 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 13,31 ш.с (1H, NH)
2б	1723 (C=O), 3100-3280 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 7,22-7,84 м (8H, 2C ₆ H ₄)*
4a	1640 (NC=O), 3200-3350 (NH ассоц.)	4,87 д (2H, CH ₂), 7,34-7,97 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,38 т (1H, NH)
4б	1640 (NC=O), 3200-3375 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 4,85 д (2H, CH ₂), 7,27-8,00 м (8H, 2C ₆ H ₄) 9,38 т (1H, NH)
5a	1720 (C=O), 3100-3600 (полосы отсутствуют)	4,30 с (3H, NCH ₃), 7,30-7,90 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
5б	1720 (C=O), 3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,35 с (3H, CH ₃), 4,30 с (3H, NCH ₃), 7,23-7,83 м (8H, 2C ₆ H ₄)
6a	1730 (OC=O), 3100-3600 (полосы отсутствуют)	7,29-7,80 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
6б	1715 (OC=O), 3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,34 с (3H, CH ₃), 2,36 с (3H, CH ₃), 7,19-8,03 м (12H, 3C ₆ H ₄)
7a	1620-1800 (полосы отсутствуют), 3200-3600 (NH ассоц.)	7,42-8,15 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)*
7б	1620-1800 (полосы отсутствуют), 3200-3600 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 7,37-8,15 м (8H, 2C ₆ H ₄)*
8	1660 (NC=O), 1680 (OC=O), 3380 (NH)	2,40 с (3H, CH ₃), 3,60 с, 3,62 с (6H, NCH ₃ , OCH ₃), 7,09-7,87 м (8H, 2C ₆ H ₄), 9,24 с (1H, NH)
9a	1620-1800, 3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,78 с (3H, CH ₃), 7,43-8,10 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
9б	1620-1800, 3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,41 с (3H, CH ₃), 2,76 с (3H, CH ₃), 7,33-8,08 м (8H, 2C ₆ H ₄)
9в	1620-1800, 3100-3600 (полосы отсутствуют)	1,41 т (3H, CH ₃), 2,41 с (3H, CH ₃), 3,25 кв (2H, CH ₂), 7,34-8,09 м (8H, 2C ₆ H ₄)
9г	1665 (NC=O), 3270 (NH)	2,41 с (3H, CH ₃), 3,72 с (3H, OCH ₃), 4,09 с (2H, CH ₂), 6,79-8,11 м (12H, 3C ₆ H ₄), 10,13 с (1H, NH)

* Сигнал протона связи N-H не обнаружен.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений записывали на спектрометре Specord M-80 в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H получали на приборе Varian VXR-300 для растворов веществ в DMCO- d_6 , внутренний стандарт — TMS.

2-Арил-4-(2,3-дигидробензо[1,3]тиазол-2-иден)-1,3-оксазол-5(4H)-оны (2a,б, табл. 1). К суспензии 0,04 Моль азлактона 1a или 1б в 100 мл тетрагидрофурана при охлаждении ледяной водой и перемешивании добавляли 8,6 г (0,085 Моль) триэтиламина и раствор 5 г (0,04 Моль) о-аминотиофенола в 50 мл тетрагидрофурана в течение 1 ч. Смесь перемешивали 4 ч, оставляли на 24 ч при 20-25°C, осадок отфильтровывали и объединяли с продуктом, выделенным из филтраты после упаривания растворителя. Объединенный продукт промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и перекристаллизовывали.

2-Ациламинометилбензо[1,3]тиазолы (4a,б, табл. 1). Раствор 0,004 Моль одного из азлактонов (2a,б) в 10 мл конц. H₂SO₄ оставляли на 48 ч при 20-25°C. Смесь выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и очищали перекристаллизацией.

2-Арил-4-(3-метил-2,3-дигидробензо[1,3]тиазол-2-иден)-1,3-оксазол-5(4H)-оны (5a,б, табл. 1). Смесь 0,01 Моль азлактона 2a или 2б, 4,15 г (0,03 Моль) карбоната калия, 4,26 г (0,03 Моль) метилйодида и 40 мл ДМФА при перемешивании нагревали 5 ч

при 100°C, охлаждали, добавляли 100 мл ледяной воды, осадок отфильтровывали, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и очищали перекристаллизацией.

2-Арил-5-ацилокси-4-бензо[1,3]тиазол-2-ил)-1,3-оксазолы (6a,б, табл. 1). К суспензии 0,003 Моль азлактона 2a или 2б в 20 мл абсолютного диоксана добавляли 0,36 г (0,003 Моль) триэтиламина и 0,003 Моль хлорангидрида соответствующей кислоты. Смесь кипятили 30 мин, отфильтровывали гидрохлорид триэтиламина, растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и перекристаллизовывали.

2-Арил-4-(2,3-дигидробензо[1,3]тиазол-2-иден)-1,3-оксазол-5(4H)-тионы (7a,б, табл. 1). Смесь 0,017 Моль азлактона 2a или 2б, 6,9 г (0,017 Моль) реагента Лоуссона в 35 мл диоксана кипятили 24 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали, обрабатывали 40 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия в течение 2-3 ч, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и очищали перекристаллизацией.

Метилловый эстер 2-толуиламино-2-(3-метил-2,3-дигидробензо[1,3]тиазол-2-иден) уксусной кислоты (8, табл. 1). К суспензии 0,003 Моль азлактона 5б в 20 мл абсолютного метанола добавляли раствор 0,5 г (0,009 Моль) метилата натрия в 3 мл метанола. Смесь кипятили 30 ч, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и перекристаллизовывали.

5-Алкилтио-2-арил-4-(бензо[1,3]тиазол-2-ил)-1,3-оксазолы (9а-г, табл. 1). К суспензии 0,003 Моль одного из соединений 7а или 7б в 20 мл этанола добавляли 0,4 г (0,004 Моль) триэтиламина и 0,004 Моль соответствующего алкилгалогенида. Смесь кипятили 3 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

Рентгеноструктурное исследование

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 7б с линейными размерами 0,12 x 0,13 x 0,37 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (CuK α — излучение, λ 1,54178 Å, отношение скоростей сканирования $2\theta/\omega$ 1,2, $\theta_{\text{макс}}$ 70°, сегмент сферы $0 \leq h \leq 9$, $-14 \leq k \leq 12$, $-14 \leq l \leq 14$). Всего было собрано 3383 отражений. Кристаллы соединения 7б триклинные, а 7,558(3), b 11,783(4), c 12,343(4) Å, α 117,00(3), β 91,41(3), γ 98,67(3)°, V 962,8(7) Å³, M 397,5, Z 2, $d_{\text{выч}}$ = 1,38 г/см³, μ = 26,38 см⁻¹, F(000) 418,3, пространственная группа P 1 (N 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [7]. В уточнении использовано 2161 отражение с $I > 3\sigma$ (I) (248 уточняемых параметров, число отражений на параметр — 8,7). Все атомы водорода были выяв-

лены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (лишь атом Н¹, участвующий в образовании водородной связи, был уточнен изотропно). При уточнении была использована весовая схема Чебышева [8] с тремя параметрами: 2,16, 1,89 и 1,53. Окончательные значения факторов расходимости R 0,053 и R_w — 0,060, GOF 1,074. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0,27 и -0,30 е/Å³. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [9]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 7б задепонирован в Кэمبرиджском банке структурных данных (N 279433).

Выводы

1. Показано, что доступные продукты циклоконденсации 2-арил-4-дихлорометилен-1,3-оксазол-5(4Н)-онов с о-аминотиофенолом метилируются по атому азота тиазолинового фрагмента, а ацилируются по экзоциклическому атому кислорода азлактонного кольца.

2. Найдено, что указанные выше продукты циклоконденсации при последовательной обработке реагентом Лоуссона и алкилирующими средствами превращаются в новые производные 4-бензотиазол-2-ил-5-меркапто-1,3-оксазола.

Литература

1. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №11. — С. 2315-2319.
2. Драч Б.С., Мартынюк А.П., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1976. — Т. 12, №10. — С. 2238-2244.
3. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Мартынюк А.П. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №3. — С. 508-513.
4. Киприанов А.И., Смазня-Ильина Е.Д., Дядюша Г.Г. // *Укр. хим. журн.* — 1955. — Т. 21, №6. — С. 726-731.
5. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. — 1987. — №12. — P. S1-S19.
6. Burke-Laing M., Laing M. // *Acta Crystallogr. (B)*. — 1976. — Vol. 32, №12. — P. 3216-3224.
7. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. *CRYSTALS, Issue 10. — Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford, 1996.*
7. Carruthers J.R., Watkin D.J. // *Acta Cryst. (A)*. — 1979. — Vol. 35, №3. — P. 698-699.
8. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // *Acta Cryst. (A)*. — 1968. — Vol. 24, №2. — P. 351-359.

Надійшла до редакції 21.03.2006 р.