

Н. А. Алиев, Б. Ташходжаев, М. Г. Левкович,
Н. Д. Абдуллаев, В. Г. Карцев

ХИМИЯ АЗОБЕНАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

1. СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ОКСАЗОЛО[4,5-*b*]ПИРИДИН-2(3Н)-ТИОНА И ЕГО КИСЛОРОДНОГО АНАЛОГА

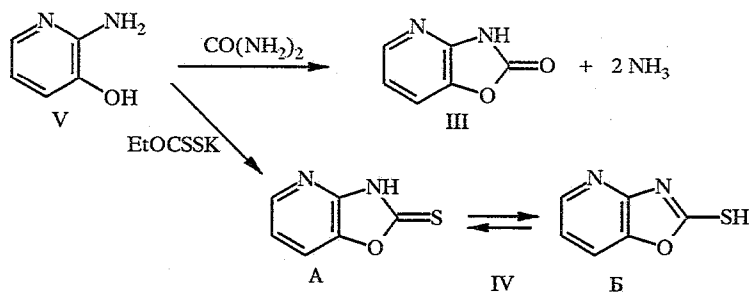
Реакцией 2-гидрокси-3-аминопиридина с этилксантогенатом калия синтезирован оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-тион, строение которого подтверждено данными ПМР, ИК и масс-спектров, тионная форма установлена с помощью рентгеноструктурного анализа и спектроскопии ПМР.

Интересную группу физиологически активных веществ представляют бензоксазолинон (I) и родственные ему соединения. Сам бензоксазолинон и его моно- и диметоксипроизводные являются веществами растительного происхождения, содержание которых в проростках ржи и кукурузы обуславливает устойчивость этих растений к ряду заболеваний [1]. По данным работы [2], 6-метоксибензоксазолинон был выделен из сухого порошка корня *Scoparia diltcus*. Это растение издавна применялось при лечении диабета (в Индии) и гипертонической болезни (на Тайване).

В настоящее время на основе соединений указанной группы созданы препараты, обладающие жаропонижающим, противосудорожным, туберкулостатическим действием. Найдены также анальгетики, спазмолитики. Некоторые галоген- и метоксизамещенные запатентованы в качестве гипотензивных препаратов [3].

Сернистый аналог бензоксазолинона — бензоксазолинтион (II) — также обладает разнообразной биологической активностью, например, проявляет свойства регулятора роста растений [4], а ряд его производных предложен в качестве инсектицидов [5].

В развитие наших исследований химических и биологических свойств производных соединений I и II [6, 7] в настоящей работе получены их азааналоги — оксазолопиридинон (III) и оксазолопиридинтион (IV) соответственно, представляющие интерес для направленного синтеза соединений с потенциальным биологическим эффектом, а последний — также как новая амбидентная система для теоретических исследований. Соединения III и IV синтезированы взаимодействием 2-амино-3-гидроксипиридина (V) с мочевиной или этилксантогенатом калия соответственно.



Соединения III и IV получены с невысоким выходом, однако при использовании свежеприготовленного ксантогената выход тиона IV удалось повысить до 40%. Ранее соединение III было получено с хорошим выходом из амингидроксипиридина V и 1,1'-карбонилдиимдазола [8]. Строение синтезированных соединений подтверждено спектральными данными. Так, в ИК спектре оксазолопиридинона III имеются полосы поглощения в области 3000...2900 и 1750, а также полосы поглощения неплоских деформационных колебаний групп СН пиридинового кольца в области 1500 и 1610 см^{-1} . Масс-спектр соединения III характеризуется максимальным пиком иона M^+ , фрагментация которого протекает в основном по типу распада бензоксазолинона [9]. В масс-спектре тион IV имеет интенсивный пик иона M^+ , распад которого протекает с выбросом фрагментов оксазольного цикла — осколков COS и SCN (ионы с m/z 93 и 94). Помимо этого происходит выброс фрагментов HC=O, C=O, HCN, H₂CN, вследствие чего в спектре наблюдаются интенсивные пики ионов с m/z 125, 124, 123.

В спектрах ПМР соединений III и IV (табл. 1) имеется три сигнала протонов пиридинового цикла в виде дублетов и широкий однопротонный синглет при 3,08 м. д. Последний в случае соединения IV отнесен нами к протону группы NH тионной таутомерной формы А, поскольку при образовании тиольной формы Б сигнал группы SH должен проявляться в более сильном поле. В снятом нами спектре известного бензоаналога соединения IVб подобный сигнал резонирует при 1,55 м. д.

Т а б л и ц а 1

Данные спектров ПМР соединений III и IV, δ , м. д. (КССВ, Гц)

Соединение	Пиридиновый цикл			NH ш. с
	α -Н, д д	β -Н д д	γ -Н д д	
III	8,05 (5,1; 1,0)	7,13 (8,2; 5,1)	7,63 (8,2; 1,0)	11,90
IV*	8,18 (5,2; 1,4)	7,12 (8,2; 5,2)	7,51 (8,2; 1,4)	3,08

* Растворитель CDCl_3 с небольшой добавкой CD_3OD .

Для решения вопроса о тиол-тионной таутомерии проведены квантово-химические расчеты таутомерных форм IVA и IVБ, а также рентгеноструктурный анализ соединения IV. Заряды на атомах и длины связей для таутомерных форм IVA и IVБ приведены в табл. 2. Расчеты проведены методом РМЗ в программе АМПАК. Согласно данным, приведенным в табл. 2 и 3, в молекуле IV конденсированная бициклическая система имеет плоское строение. Сравнительный анализ расстояний $\text{S}(8)-\text{C}(2)$ (1,708 Å), $\text{C}(2)-\text{N}(3)$ (1,383 Å), $\text{C}(2)-\text{O}(1)$ (1,380 Å) и наблюдаемых в родственных соединениях [9, 10] свидетельствует в пользу тионной таутомерной формы А. Отличия расчетных данных от параметров РСА (например, для связей $\text{C}(7a)-\text{O}(1)$ и $\text{C}(2)-\text{S}(8)$), по-видимому, связаны с несколько неадекватным учетом делокализации двойных связей в полуэмпирическом методе РМЗ. Расчетные данные для тионной связи $\text{C}(2)-\text{S}(8)$ показывают порядок связи 1,530, причем на π -связь приходится 0,615. В кристаллической форме порядок этой связи, по-видимому, еще ниже. Ошибка расчетной длины связи $\text{C}(2)-\text{N}(3)$ в обратную сторону подтверждает это предположение.

Т а б л и ц а 2

Заряды (ед. электрона) и длины связей (Å) таутомерных форм А и Б соединения IV

Связь <i>j-k</i>	Форма А		Форма Б		Данные РСА, Å
	заряд <i>j</i>	связь <i>j-k</i>	заряд <i>j</i>	связь <i>j-k</i>	
1—2	-0,056	1,400	-0,061	1,402	1,380(7)
2—3	-0,077	1,412	-0,022	1,331	1,38(1)
3—3а	-0,101	1,423	0,204	1,426	1,423(9)
3а—4	-0,066	1,354	-0,145	1,358	1,37(1)
4—5	0,013	1,356	-0,029	1,349	1,352(9)
5—6	-0,079	1,404	-0,057	1,410	1,38(1)
6—7	-0,134	1,396	-0,140	1,390	1,45(1)
7—7а	-0,042	1,388	-0,026	1,392	1,37(1)
7а—1	-0,056	1,389	-0,039	1,386	1,448(9)
3а—7а	—	1,411	—	1,410	1,39(1)
8—2	0,196	1,615	-0,188	1,755	1,708(7)

Т а б л и ц а 3

Координаты ($\times 10^4$) неводородных атомов и температурные факторы ($\text{Å}^2 \times 10^3$) молекулы IVA

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{экв}}$
O(1)	10924(4)	9851(3)	3415(5)	56(2)
C(2)	10852(13)	9354(5)	2105(8)	69(3)
N(3)	12644(10)	9685(4)	1273(6)	60(2)
C(3а)	13991(13)	10398(5)	2024(8)	61(3)
N(4)	15885(11)	10893(4)	1558(7)	65(2)
C(5)	16726(16)	11544(5)	2533(9)	76(3)
C(6)	15753(16)	11693(9)	3880(9)	80(3)
C(7)	13733(16)	11165(5)	4334(8)	84(3)
C(7а)	12868(14)	10502(5)	3345(7)	68(3)
S(8)	8756(4)	8513(1)	1749(2)	53(1)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Масс-спектры получены на приборе MS25-RF (Kratos) с прямым вводом образца в источник ионов, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионного источника 250 °С, температура системы ввода пробы 150 °С. Спектры ПМР сняты на приборе Tesla-567A в CDCl₃, рабочая частота 100 МГц, внутренний стандарт ГМДС.

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол—этанол, 21 : 2, проявитель 1 г KMnO₄ + 4 мл H₂SO₄ + 96 мл H₂O.

Рентгеноструктурный анализ соединения IV. Параметры элементарных ячеек и пространственные группы определены и уточнены на дифрактометре Syntex-P2₁: $a = 5,515(3)$, $b = 14,827(3)$, $c = 8,932(4)$ Å, $\beta = 95,60(2)^\circ$, $d_{\text{выч}} = 1,463$ г/см³, пространственная группа P2₁/c, $Z = 4$.

Трехмерный набор интенсивностей получен на том же дифрактометре: $\theta/2\theta$ метод сканирования с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения (графитовый монохроматор), $\sin\theta/\lambda < 0,29$, скорость сканирования 10 град/мин, число независимых и ненулевых отражений с $I > 2\sigma(I)$ 1445.

Структуры определены в прямом методе по программе SHELXS-93 [12] (PC DOS версия), где в автоматическом режиме удалось найти модель молекулы. Последующие синтезы Фурье позволили локализовать все неводородные атомы. Структура уточнена методом наименьших квадратов (МНК) в последовательно изотропно-анизотропном приближении по программе SHELX-76 [13]. Координаты атомов H, связанных с углеродными атомами, вычислены геометрически и уточнены изотропно. Окончательное значение фактора расхожимости $R = 0,046$. Координаты неводородных атомов из последнего этапа МНК приведены в табл. 3.

Оксазол[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-он (III). Смесь 4,4 г (0,04 моль) 3-гидрокси-2-аминопиридина и 4,8 г (0,08 моль) мочевины выдерживают при температуре 135...140 °C в токе азота в течение 4 ч. Полученную реакционную массу выливают в 5% раствор HCl, выдерживают ~16 ч, далее подщелачивают до pH 5...6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 1,2 г (22%) продукта III с $T_{\text{пл}}$ 203 °C. После перекристаллизации $T_{\text{пл}}$ 210 °C. Лит. $T_{\text{пл}}$ 211...212 °C [8].

Оксазол[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-тион (IV). Смесь 11,0 г (0,1 моль) 3-гидрокси-2-аминопиридина и 15,95 г (0,11 моль) свежеприготовленного этилксантогената калия растворяют в 100 мл 95% этилового спирта и 20 мл воды. Реакционную массу кипятят 3 ч на водяной бане, добавляют к ней 2,0 г активированного угля, нагревают 10 мин и уголь отфильтровывают. Фильтрат нагревают до 60...70 °C, добавляют к нему теплой (60...70 °C) воды, а затем при энергичном перемешивании приливают 12 мл уксусной кислоты в 20 мл воды. Полученный раствор охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, высушивают и получают 6,1 г (40%) продукта IVa. $T_{\text{пл}}$ 235...237 °C. После перекристаллизации из спирта $T_{\text{пл}}$ 240 °C. R_f 0,32. Найдено, %: N 18,39; S 21,32. $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 18,42; S 21,05.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: ИИЛ, 1961. — Т. 5. — С. 340.
2. *Chyi-Ming Chen, Mind-Tuan Chen* // Photochemistry. — 1976. — Vol. 15. — P. 1997.
3. Пат. США. кл. 260-307, № 3268546 от 23.08.1966.
4. *Kleingensmith M.* // Amer. J. Botany. — 1961. — Vol. 48. — P. 40.
5. Пат. 32157 США / РЖХ. — 1967. — 9Н538.
6. *Алиев Н. А., Афлятунова Р. Г., Гиясов К.* // Фунгициды. — Ташкент: Фан, 1980. — С. 46.
7. *Алиев Н. А., Гиясов К.* // Регуляторы роста растений и гербициды. — Ташкент: Фан, 1978. — С. 141.
8. *Flourat Ch., Blanchet M., Guillaument G.* // Tetrah. Lett. — 1992. — N 33. — P. 4571.
9. *Алиев Н. А., Абдуллаев Н. Д., Разаков Р., Кадыров Ч. Ш.* // ХГС. — 1974. — № 8. — С. 1044.
10. *Allman R.* // Acta crystallogr. — 1967. — Vol. 22. — P. 246.
11. *Wheatley P. J.* // J. Chem. Soc. — 1961. — N 10. — P. 4379.
12. *Sheldrick G. M.* // Acta crystallogr. — 1990. — Vol. A46. — P. 467.
13. *Sheldrick G. M.* SHELX-76 program for Crystal Structure determination. — Cambridge, England.

Институт химии растительных веществ
АН Республики Узбекистан, Ташкент 700170

Поступило в редакцию 28.02.97
После переработки 02.07.97

АОЗТ «Интербиоскрин», Москва, а/я 218,
121019