

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)»
Институт естественных и точных наук
Факультет «Химический»
Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»

РАБОТА ПРОВЕРЕНА

Рецензент, к.т.н., доцент

_____ О. И. Кропачева

«__» _____ 20__ г.

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ

Заведующий кафедрой, д.х.н., проф.

_____ О.К. Шарутина

«__» _____ 20__ г.

Синтез конденсированных систем 1,3-оксазолов

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ЮУрГУ – 04.03.01. 2018. 13-432-1413. ВКР

Руководитель, к.х.н., доцент

_____ Н.М. Тарасова

«__» _____ 20__ г.

Автор

студент группы ЕТ-431

_____ К.К. Бакина

«__» _____ 20__ г.

Нормоконтролер, к.х.н., доцент

_____ Н.М. Тарасова

«__» _____ 20__ г.

Челябинск 2018

РЕФЕРАТ

Бакина К.К. Синтез конденсированных систем 1,3-оксазолов – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ-431, 2018. – 61 с., 42 схемы, 27 рис., 8 табл., библиогр. список – 25 наим., 2 прил.

1,3,4-Оксадиазол-2-тион, бензоксазол-2-тион, гетероциклизация, перегруппировка Кляйзена, системы [1,3,4]оксадиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния, бензоксазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния.

Объектом исследования являются 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тион и бензоксазол-2-тион.

Цель работы – изучение направлений гетероциклизации алкенилсульфанилпроизводных 1,3,4-оксадиазола и бензоксазола под действием галогенов.

Для достижения цели НИР решены следующие задачи:

- проведен литературный обзор по теме исследования;
- осуществлен синтез алкенилсульфанилпроизводных 1,3,4-оксадиазола и бензоксазола;
- исследованы направления взаимодействия алкенилсульфанилпроизводных 1,3-оксазолов с иодом и бромом;
- изучено строение синтезированных соединений методами хромато-масс-спектрометрии, ЯМР ^1H и рентгеноструктурного анализа.

Область применения – синтезированные соединения имеют потенциальные биологически активные свойства.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1 Синтез системы 5-фенил-1,3,4-оксадиазола.....	9
1.2 Синтез производных 1,3-бензоксазола.....	11
1.3 Тион-тиольная таутомерия.....	13
1.3.1 Тион-тиольная таутомерия 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона.....	13
1.3.2 Тион-тиольная таутомерия бензоксазол-2-тиона.....	13
1.4 Синтез конденсированных систем на основе 1,3-оксазола.....	14
1.4.1 Синтез системы [1,3,4]оксадиазоло[2,3- <i>b</i>][1,3]тиазиния.....	14
1.4.2 Синтез системы бензоксазоло[2,3- <i>b</i>][1,3]тиазиния.....	14
1.5 Алкилирование производных 1,3-оксазол-2-тиона.....	14
1.5.1 Алкилирование 5-замещённых-1,3,4-оксадиазол-2-тионов и перегруппировка Кляйзена.....	14
1.5.2 Алкилирование бензоксазол-2-тиона.....	18
1.6 Гетероциклизация под действием галогенов.....	22
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	23
2.1 Физико-химические методы, используемые в работе.....	23
2.2 Алкилирование 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона.....	23
2.3 Алкилирование бензоксазол-2-тиона.....	24
2.3 Перегруппировка Кляйзена.....	25
2.4 Гетероциклизация под действием иода.....	25
2.5 Гетероциклизация под действием брома.....	26
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	28
3.1 Алкилирование производных 1,3-оксазол-2-тионов.....	28
3.1.1 Алкилирование 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона.....	28
3.1.2 Перегруппировка Кляйзена 2-(аллилсульфанил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола.....	31
3.1.3 Алкилирование бензоксазол-2-тиона.....	32
3.2 Гетероциклизация под действием галогенов.....	39
3.2.1 Гетероциклизация S-алкенилпроизводных 1,3,4-оксадиазола.....	39
3.2.2 Гетероциклизация N-алкенилпроизводных 1,3,4-оксадиазола.....	41
3.2.3 Гетероциклизация производных бензоксазола.....	43
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	54
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	55
АВСТРАКТ.....	57
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	58

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость патогенных микроорганизмов к антибиотикам становится серьезной проблемой современного мира. Более того, с каждым годом появляются ранее неизвестные инфекционные заболевания. В связи с этим синтез новых эффективных препаратов для борьбы с бактериальными и грибковыми инфекциями не теряет своей актуальности.

Известно, что органические гетероциклические соединения, содержащие N, S и O, обладают выраженными биологически активными свойствами, в том числе бактерицидными, фунгицидными, гербицидными и инсектицидными.

1,3-Оксазолы являются важным классом гетероциклических соединений благодаря их биологическим показателям. В последние годы большое внимание уделяется 1,3,4-оксадиазол-2-тионам и их производным в связи с их широким спектром фармакологической активности. Многие производные 1,3,4-оксадиазол-2-тиона обладают антимикробными, противотуберкулезными, противомаларийными, противовоспалительными, противосудорожными, анельгезирующими, гипогликемическими свойствами, а также являются ингибиторами перекисного окисления липидов.

Кроме того, 1,3,4-оксадиазол-2-тионы и их производные являются важными промежуточными продуктами в органическом синтезе, поскольку атомы азота и экзоциклической серы являются нуклеофильными центрами и легко подвергаются воздействию электрофильных агентов [1,2].

Недавние исследования показали, что замещенные бензоксазолы сочетают низкую токсичность и высокую антибактериальную активность [3]. Также они являются перспективным терапевтическим средством для лечения рака и нескольких воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний, включая легочную артериальную гипертензию [4].

Научная новизна и практическая значимость. Впервые получена новая гетероциклическая система [1,3,4]оксадиазоло[2,3-b][1,3]тиазиния, получен ряд новых производных 1,3-оксазола, обладающих потенциальными биологически активными свойствами.

Целью данной дипломной работы является изучение направлений гетероциклизации алкенилсульфанилпроизводных 1,3,4-оксадиазола и бензоксазола под действием галогенов.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

- 1) провести литературный обзор по теме исследования;
- 2) осуществить синтез алкенилсульфанилпроизводных 1,3,4-оксадиазола и бензоксазола;
- 3) исследовать направления взаимодействия алкенилсульфанилпроизводных 1,3-оксазолов с иодом и бромом;
- 4) изучить строение синтезированных соединений методами хромато-масс-спектрометрии, ЯМР ^1H и рентгеноструктурного анализа.

Объем и структура работы. Дипломная работа изложена на 61 странице, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и библиографического списка. Библиографический список включает 25 ссылок отечественных и зарубежных авторов.

Литературный обзор посвящен рассмотрению методов получения производных 1,3,4-оксадиазолов и 1,3-оксазолов, синтеза системы бензоксазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния.

В экспериментальной части описаны методики синтеза производных 1,3,4-оксадиазола и 1,3-оксазола, а также предоставлено краткое описание физико-химических методов, используемых в исследовании.

В главе обсуждения представлены результаты, полученные по итогам выполненной работы, приведены доказательства строения полученных систем.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Синтез системы 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона

Наиболее удобным методом получения 1,3,4-оксадиазолов является циклизация производных гидразинов с отщеплением молекулы воды, спирта, H_2S и т.д. в присутствии дегидратирующих агентов.

Таким образом, при взаимодействии диацилированного гидразина (**1.1**) с POCl_3 или SOCl_2 при сильном нагреве образуется 1,3,4-оксадиазольное кольцо (**1.2**) (схема 1.1):

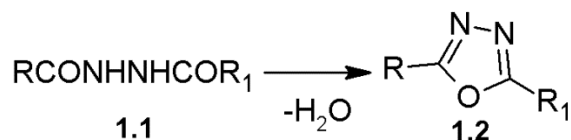


Схема 1.1 – Синтез 2,5-замещённых-1,3,4-оксадиазолов

В одну стадию при нагревании карбоновых кислот (**1.3**) и солянокислого гидразина (**1.4**) в среде кипящей хлорокиси фосфора и последующей фракционной перегонке смеси получают труднодоступные 2,5-диалкил-1,3,4-оксадиазолы (**1.2**) (схема 1.2):

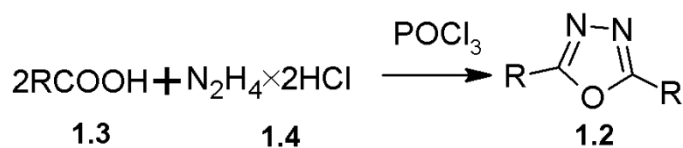


Схема 1.2 – Синтез 2,5-диалкил-1,3,4-оксадиазолов

Процесс протекает через стадию образования хлорангидрида карбоновой кислоты, который ацилирует солянокислый гидразин (**1.4**) до диацилгидразина. Диацилгидразин под действием POCl_3 циклизуется с отщеплением молекулы воды и образованием диалкил-1,3,4-оксадиазола **1.2** [5].

Еще одним методом получения 2,5-замещённых-1,3,4-оксадиазолов **1.2** является окисление перманганатом марганца 1-ароил-2-арилиденгидразина (**1.7**) на поверхности силикагеля, либо в смеси ацетона и воды под воздействием микроволнового излучения (схема 1.3) [6].

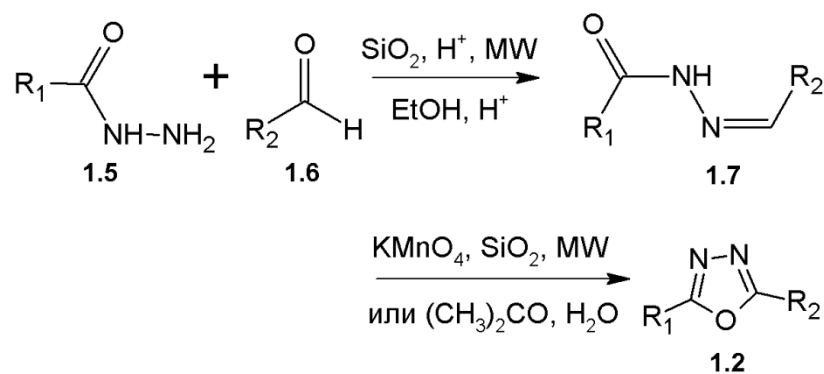


Схема 1.3 – Получение 2,5-замещенных-1,3,4-оксадиазолов

В работе [7] представлен синтез некоторых производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1.10 а-е** и **1.11 а-d**) (схема 1.4) [7].

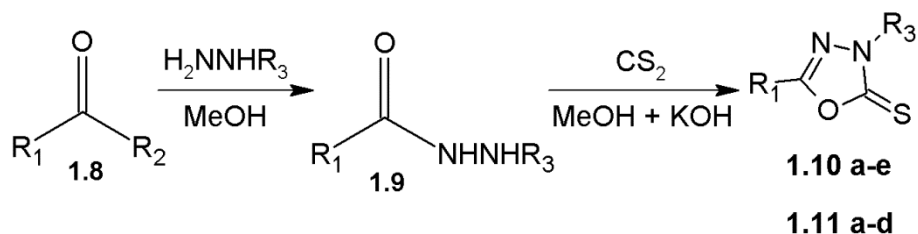


Схема 1.4 – Получение производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиона

Таблица 1.1 - Заместители в соединениях 1.8–1.11

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃
1.10a	OCH ₃	Cl	H
1.10b	OC ₂ H ₅	Cl	H
1.10c	CH ₂ COCH ₃	OC ₂ H ₅	H
1.10d	CH ₂ COC ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	H
1.10e	COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
1.11a	CH ₂ Cl	OC ₂ H ₅	
1.11b	OCH ₃	Cl	
1.11c	CH ₂ COCH ₃	OC ₂ H ₅	
1.11d	C ₆ H ₅	OCH ₃	

Исследуемый нами 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тион получают прибавлением по каплям сероуглерода к раствору бензойной кислоты в EtOH – CHCl₃ и Et₃N. После перемешивания реакционной смеси в течение 3 ч раствор фильтруют и подкисляют уксусной кислотой. После испарения растворителя полученное твердое вещество промывают дважды, используя смесь этанол-вода (4:1), фильтруют и перекристаллизовывают из смеси EtOH – CHCl₃. Выход вещества составляет 86 % [8].

В оксадиазолах имеется π-сопряженная система, аналогичная ароматической системе бензола. Но прямые реакции электрофильного замещения по атомам углерода для 1,3,4-оксадиазолов неизвестны вследствие протонирования последнего в кислой среде и последующего раскрытия кольца [5].

Действие нуклеофильных реагентов на 1,3,4-оксадиазолы обычно приводит либо к полному расщеплению кольца, либо к рециклизации с образованием другого гетероцикла. Например, 2,5-диметил-1,3,4-оксадиазол (**1.12**) при нагревании с первичными аминами превращается в 4-замещенные 1,2,4-триазолы (**1.14**) (схема 1.5) [9].

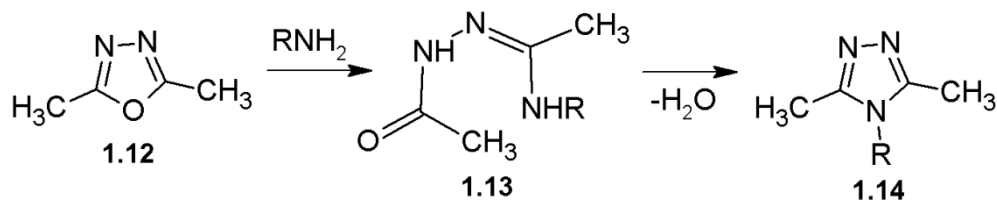


Схема 1.5 – Рециклизация 1,3,4-оксадиазолов с образованием другого гетероцикла

1.2 Синтез производных 1,3-бензоксазола

1,3-Бензоксазол (**1.15**) представляет собой гетероциклическое соединение, в котором оксазольное ядро конденсировано с бензольным (схема 1.6).

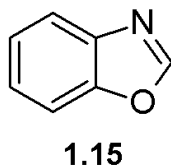


Схема 1.6 – Бензоксазол

В 1876 году Ладенбургом был получен 2-метилбензоксазол (**1.19**) в реакции *o*-аминофенола (**1.16**) с уксусным ангидридом. С тех пор этот способ получения бензоксазолов считается наиболее удобным. Механизм образования *o*-аминофенола по амино- и гидроксильной группам с образованием диацетильного производного (**1.17**) и замыкание в оксазольный цикл (**1.18**) путем

нуклеофильной атаки амидного азота на карбонильный углерод сложноэфирной группы (схема 1.7):

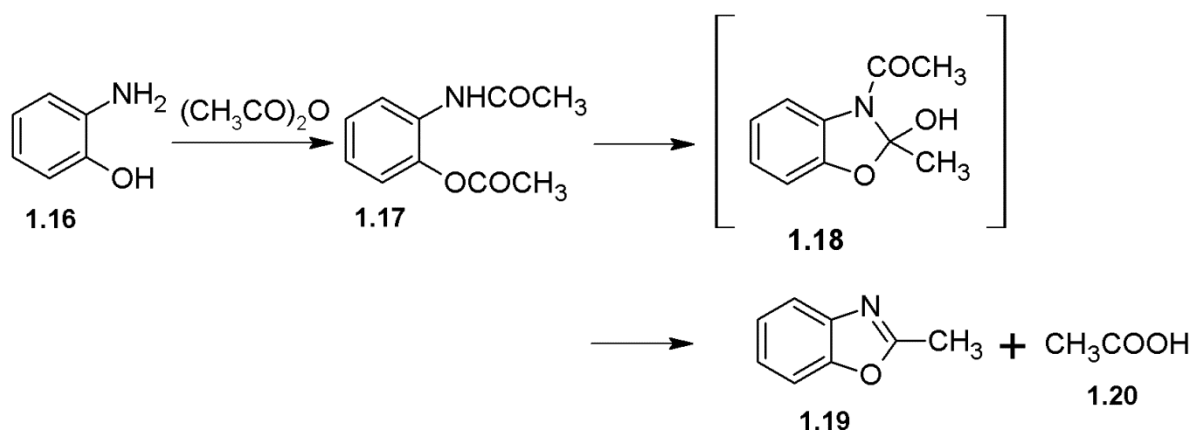


Схема 1.7 – Синтез 2-метилбензоксазола

Сам бензоксазол **1.15** был получен при перегонке *o*-формаидфенола.

В бензоксазоле **1.15** электроноакцепторные свойства бензольного кольца проявляются весьма слабо. Вероятно, это зависит от наличия в оксазольном кольце двух электроноотрицательных атомов азота и кислорода, которые по своей природе сами являются электроноакцепторами. Бензоксазолы являются слабыми основаниями. При метилировании иодистыми алкилами они дают четвертичные соли, легко гидролизуются кислотами, но устойчивы к щелочам. Электрофильное замещение происходит исключительно в бензольном кольце. [5]

Исследуемый нами 2-меркаптобензоксазол (**1.21**) получают взаимодействием 2-аминофенола **1.16** с сероуглеродом в присутствии гидроксида калия (схема 1.8) [10]:

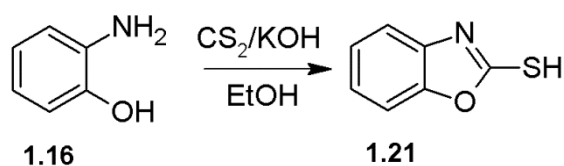


Схема 1.8 – Получение 2-меркаптобензоксазола

В статье [11] описано получение бензоксазол-2-тиона (**1.24**), используя бензоксазол-2-он (**1.22**). При нагревании его в сухом толуоле с реагентом Лавессона (**1.23**) с обратным холодильником в течение 5 часов образуется смесь, состоящая из бензоксазол-2-тиона **1.24** и бензоксазол-2-илтритио-4-метоксифенилфосфоната (**1.25**). Авторы предположили, что последний продукт **1.25** образуется в результате взаимодействия бензоксазол-2-тиона **1.24** и реагента Лавессона **1.23** (схема 1.9) [11].

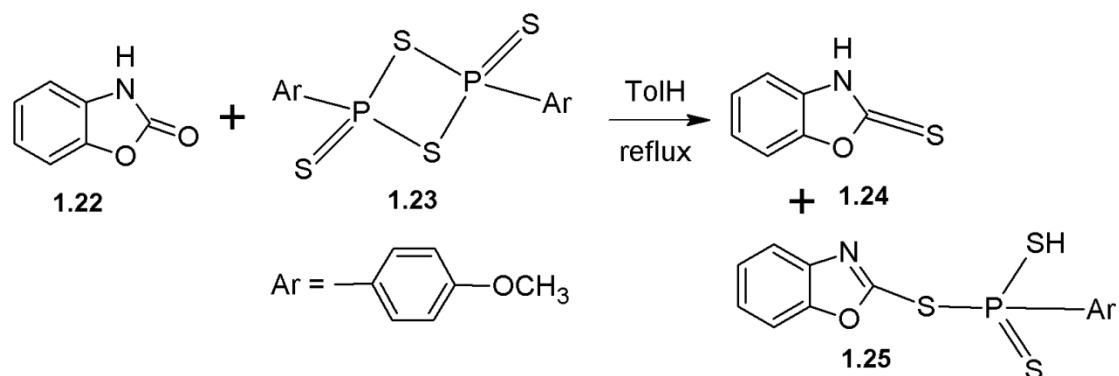


Схема 1.9 – Синтез бензоксазол-2-тиона

1.3 Тион-тиольная таутомерия

1.3.1 Тион-тиольная таутомерия 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона

Благодаря наличию группы $\text{NHC}=\text{S}$, 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тион может проявлять тион-тиольную таутомерию. Согласно данным исследований, равновесие сильно смещено в сторону тионовой формы (**1.26**), что подтверждено методом ИК спектроскопии (отсутствует полоса поглощения SH -группы) (схема 1.10) [12].

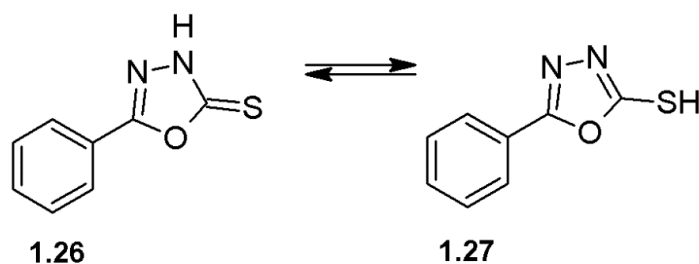


Схема 1.10 – Тион-тиольная таутомерия 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона

Молекула соединения почти плоская, так как двугранный угол между двумя кольцами равен $6,93^\circ$. Сравнение длин связей $\text{C}=\text{S}$ и $\text{C}=\text{N}$ подтверждает высокую степень делокализации в 1,3,4-оксадиазол-2-тионном кольце. Планарность, делокализация π -электронов и некоторые межмолекулярные взаимодействия способствуют стабилизации структуры [13].

1.3.2 Тион-тиольная таутомерия бензоксазол-2-тиона

Бензоксазол-2-тион также подвергается тион-тиольным превращениям, что позволяет получать как *N*-, так и *S*-производные. Согласно опубликованным данным, 2-меркаптобензоксазол как в растворе, так и в расплаве находится в тионной форме. Спектр ЯМР ^{13}C содержит сигнал группы $\text{C}=\text{S}$ (181 м.д.) и не содержит сигнала $=\text{C}-\text{S}$ (167 м.д) (схема 1.11) [14].

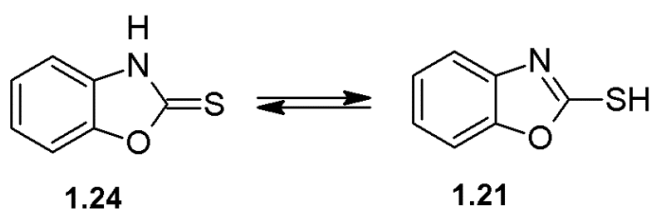


Схема 1.11 – Тион-тиольная таутомерия бензоксазол-2-тиона

1.4 Синтез конденсированных систем на основе 1,3-оксазола

1.4.1 Синтез системы [1,3,4]оксадиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

Анализ научных публикаций за последние 60 лет показал отсутствие литературных данных о синтезе и исследовании [1,3,4]оксадиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиниевых систем.

1.4.2 Синтез системы бензоксазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

Известна реакция внутримолекулярной гетероциклизации диазокетонов (**1.28**), содержащих бензоксазолный фрагмент, под действием кислот с образованием ониевых соединений. (**1.29a,b**) Стабильность аммониевых солей, по-видимому, обусловлена возможностью делокализации положительного заряда в трех точках (N, O и S) из-за участия в конъюгации *d*-электронов серы и *p*-электронов кислорода (схема 1.12) [15].

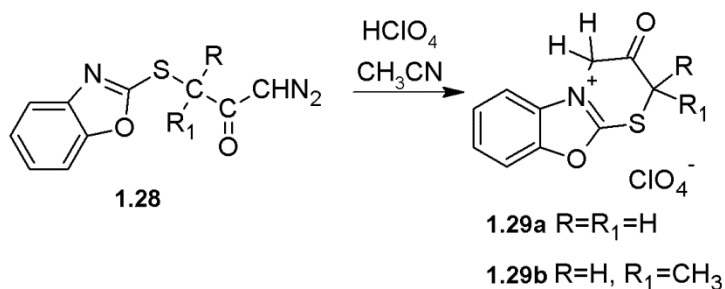


Схема 1.12 – Синтез системы бензоксазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

1.5 Алкилирование производных 1,3-оксазол-2-тиона

1.5.1 Алкилирование 5-замещённых-1,3,4-оксадиазол-2-тионов и перегруппировка Кляйзена

5-замещенные-1,3,4-оксадиазол-2-тионы имеют три нуклеофильных центра: экзоциклическую серу и два атома азота в оксадиазоле, которые могут быть

атакованы электрофилами. Поэтому предсказание положения алкилирования является достаточно сложной задачей.

Реакция 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов (**1.30**) с алкилгалогенидами и K_2CO_3 в сухом ацетоне при перемешивании в течение 12-14 часов дает соответствующие новые алкилпроизводные (**1.31**), замещенные по экзоциклическому атому серы. Сера является лучшим нуклеофилом, чем азот, вследствие более низкой электроотрицательности и больших размеров, поэтому выход алкилирования по сере выше, чем у азота. Роль K_2CO_3 в том, что он сначала атакует алкилгалогенид с образованием KCO_3^- , блокирующего протон 1,3,4-оксадиазол-2-тиона. При этом освобождается анион, который будет атаковать алкил-карбокатион.

Также алкилирование проводят в присутствии Et_3N , при этом региоселективно образуется S-алкилированный продукт (**1.32**). Триэтиламин захватывает протон неподеленной парой азота, а затем отрицательно заряженный ион оксадиазола атакует алкилгалогенид (схема 1.13).

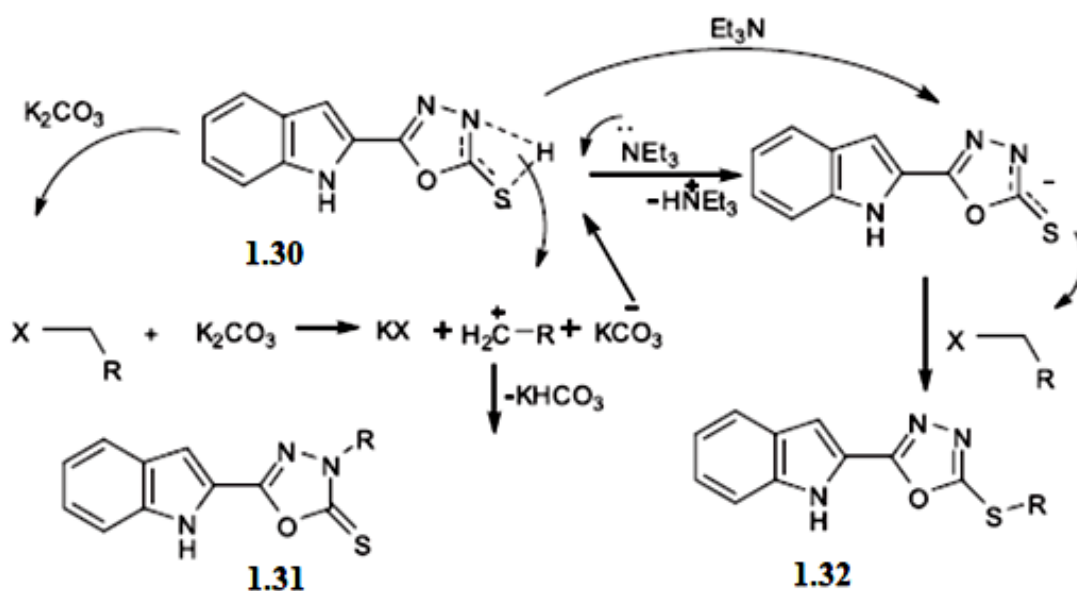


Схема 1.13 – Механизм алкилирования 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов

На схеме представлены реакции алкилирования 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов (**1.30**) 1,3-дибромпропаном (схема 1.14) [16].

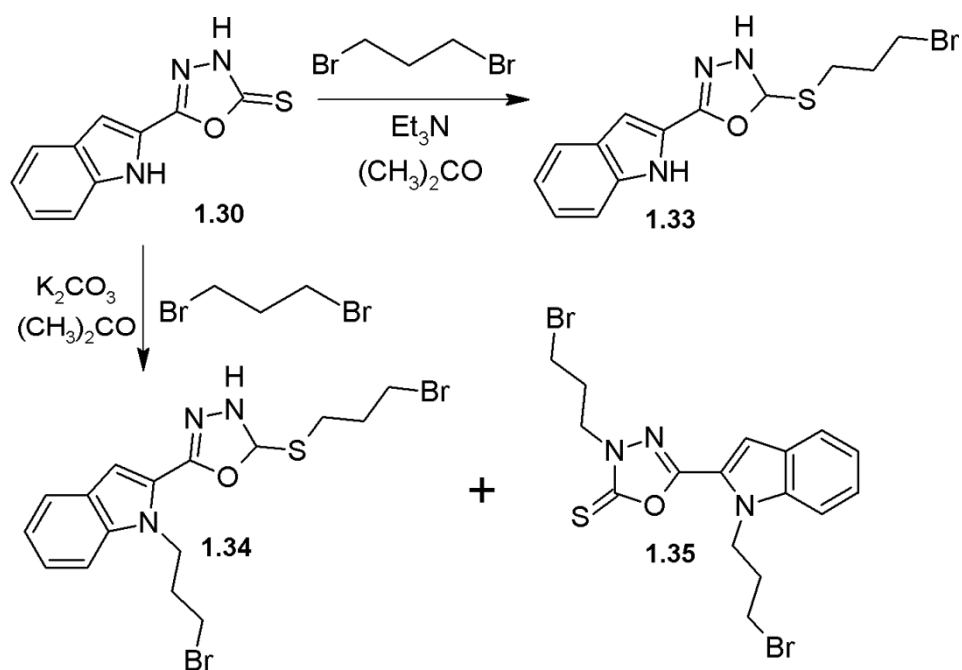


Схема 1.14 – Алкилирование 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов 1,3-дибромпропаном

В том случае, если алкильная группа является аллильной, возможна перегруппировка Кляйзена с серы на азот для получения *N*-аллилпроизводных 1,3,4-оксадиазолов. Кипячение при высоких температурах ($265\text{ }^\circ\text{C}$) *S*-аллилпроизводных 1,3,4-оксадиазолов (**1.36**) в нуклеофильном растворителе или в присутствии солей $\text{Pd}(\text{II})$ в качестве катализатора даёт соответствующие *N*-аллилы (**1.38**) (схема 1.15) [17].

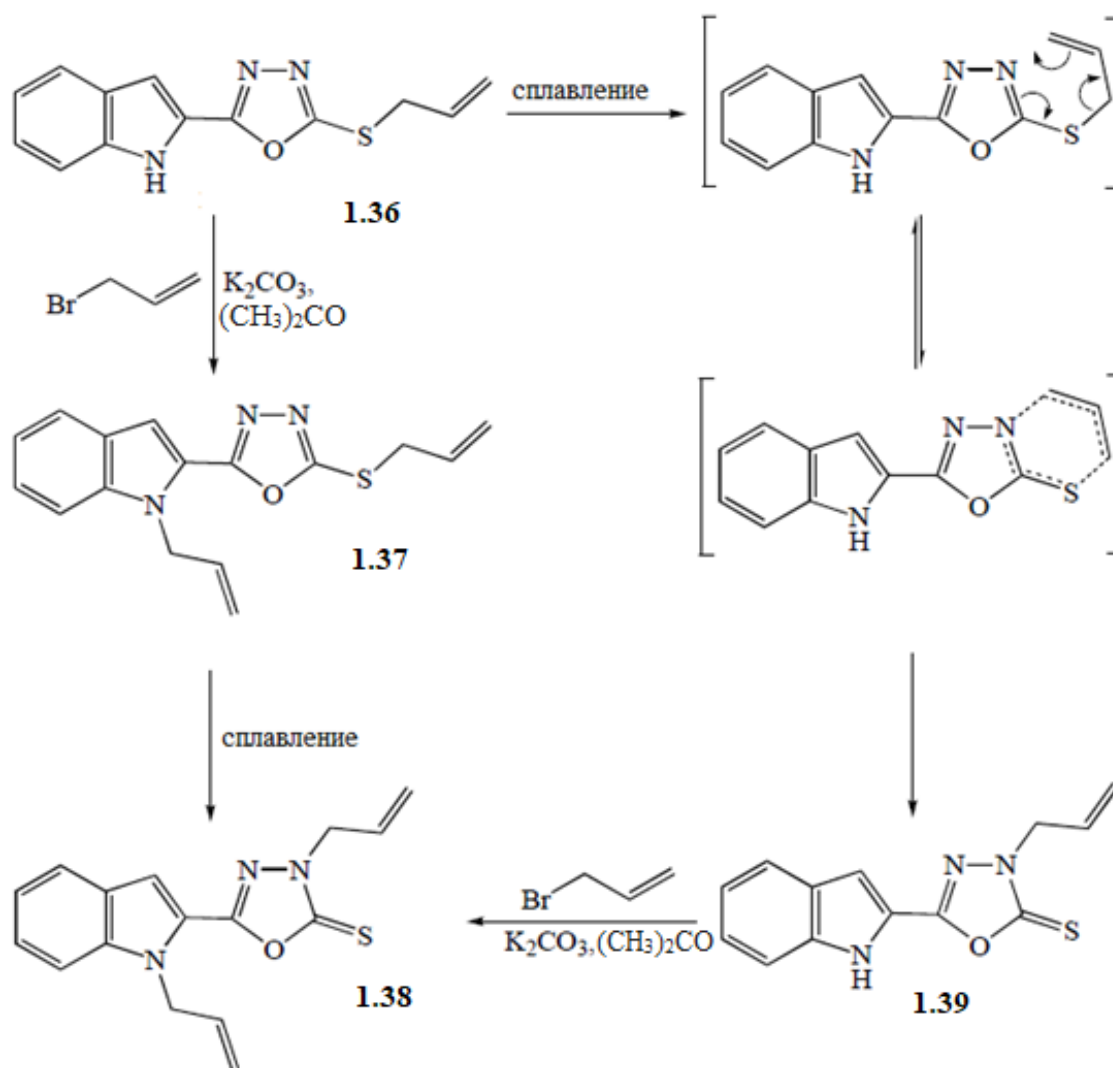


Схема 1.15 – Перегруппировка Кляйзена

Также в статье [18] авторы установили, что взаимодействие 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тионов (**1.40a-c**) с хлорметилалкиловыми эфирами (**1.41**) в полярных растворителях приводит к *N*-замещенным оксадиазолинтионам (**1.42–1.45a-c**). Это связано с тем, что под влиянием алкоксигруппы происходит сильная поляризация связи C—Cl в молекуле α-галогенэфира, что приводит к увеличению положительного заряда на атоме углерода и уменьшению его поляризуемости. Такой атом углерода, согласно принципу Пирсона, становится более жестким электрофилом. Увеличение жесткости электрофильного центра алкилирующего агента способствует протеканию реакции по атому амбидентного аниона, который обладает наибольшей электронной плотностью. В амбифункциональной группировке NH—C=S молекулы 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тиона таким центром является атом азота (схема 1.16) [18].

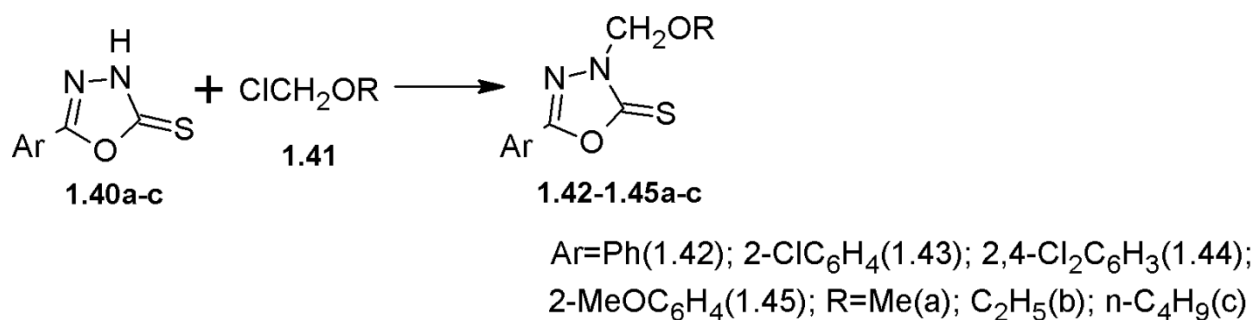


Схема 1.16 – Получение *N*-замещенных оксадiazолинттионов

1.5.2 Алкилирование бензоксазол-2-тиона

Алкилирование бензоксазол-2-тиона **1.24** различными алкилбромидами (**1.46a-e**) в присутствии хлорида бензилтриэтиламмония и водного раствора бикарбоната натрия при температуре около 0 °С приводит к *S*-алкилированным продуктам (**1.47a-d**) (схема 1.17).

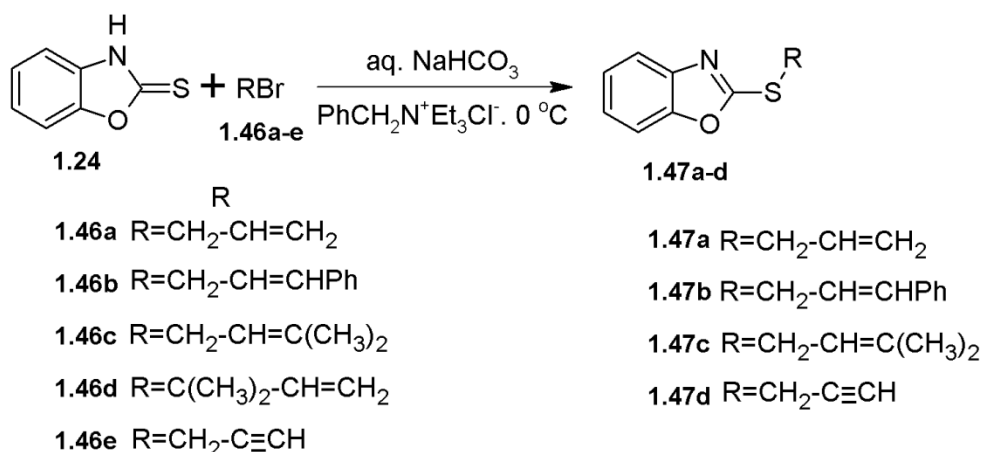
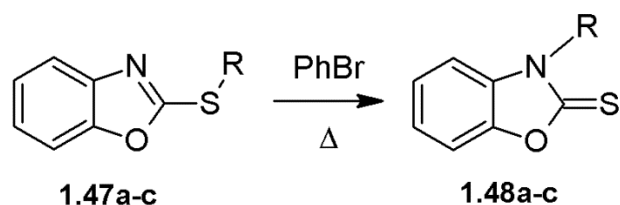


Схема 1.17 – Получение *S*-производных бензоксазол-2-тиона

Известно, что при нагревании данных соединений **1.47a-c** в бромбензоле в автоклаве образуются *N*-производные (**1.48a-c**) с достаточно низкими выходами (схема 1.18).



1.47a R=CH₂-CH=CH₂

1.47b R=CH₂-CH=CHPh

1.47c R=CH₂-CH=C(CH₃)₂

Схема 1.18 – Получение *N*-производных бензоксазол-2-тиона при нагревании

Авторы установили, что при кипячении 2-(3-метилбут-2-енилсульфанил)-бензоксазола **1.47c** в бромбензоле с использованием азобисизобутиронитрила в качестве катализатора происходит перегруппировка с серы на азот. При этом миграция проходит радикальным путем. Механизм отрыва аллильного радикала от субстрата представлен на схеме (схема 1.19) [11].

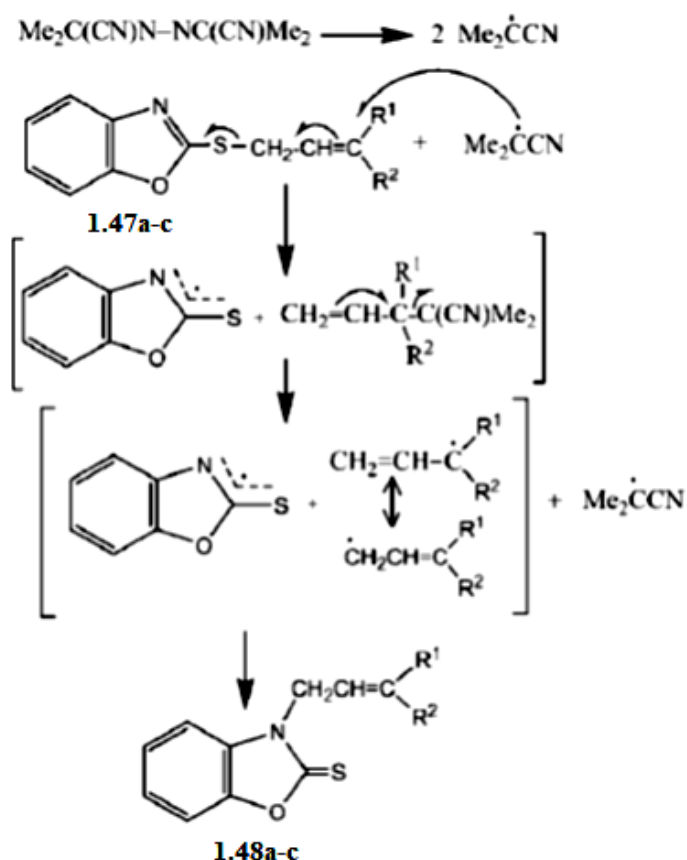


Схема 1.19 – Механизм перегруппировки с использованием катализатора

Алкилированием 2-меркаптобензоксазола **1.21** тетрахлорпентаном (**1.49**) в щелочной среде получают хлорид (**1.50**) в форме низкоплавкого кристаллического вещества, далее его гидролизуют до карбоновой кислоты (**1.51**) (схема 1.20) [19].

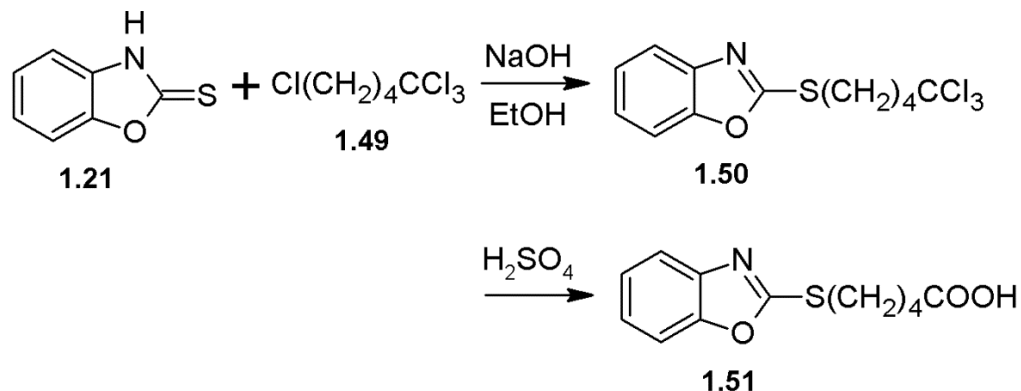


Схема 1.20 – Алкилирование 2-меркаптобензоксазола тетрахлорпентаном

Также известна реакция винилирования бензоксазол-2-тиона **1.21** с образованием 2-бензоксазолилвинилсульфида (**1.53**). Данный синтез проводят в диоксане с использованием KOH в качестве основания во вращающемся автоклаве при нагревании до 170–175 °С в течение 5 ч, смесь насыщают ацетиленом (**1.52**). После удаления диоксана образовавшийся осадок растворяют в эфире, промывают водой и сушат над Na₂SO₄ (схема 1.21) [20].

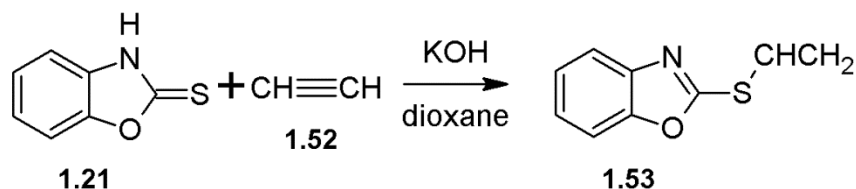


Схема 1.21 – Винилирование бензоксазол-2-тиона

Кроме того, возможно взаимодействие 2-меркаптобензоксазола с замещенными ацетиленами (схема 1.22) [21].

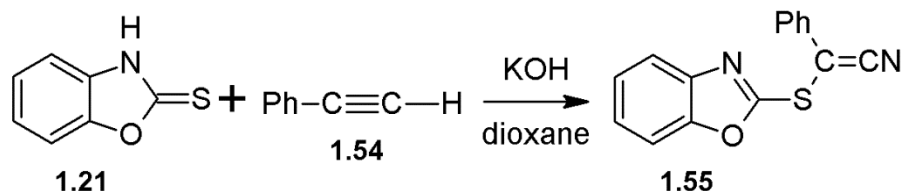


Схема 1.22 – Взаимодействие 2-меркаптобензоксазола с замещенными ацетиленами

Также имеется работа, описывающая получение труднодоступных диазочарбонильных производных меркаптобензоксазола (**1.57a-c**). В качестве

алкилирующих агентов в данном синтезе выступают 1-диазо-3-бромпропаноны (**1.56a-c**). Реакция проводится в метаноле в присутствии эквивалентного количества метилата натрия (схема 1.23) [22].

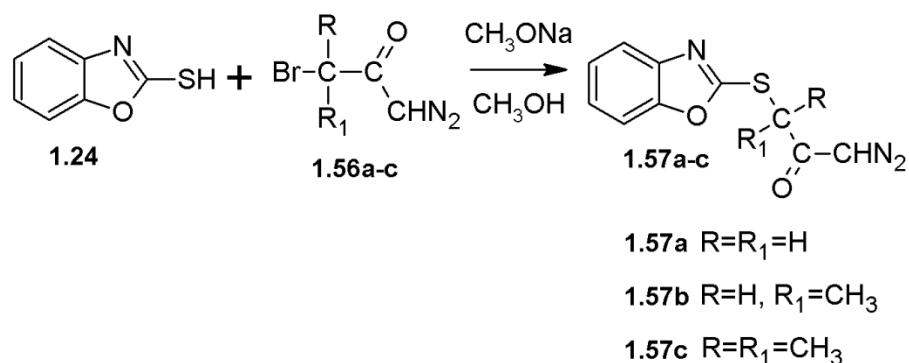


Схема 1.23 – Получение диазочарбонильных производных меркаптобензоксазола

Интересным методом синтеза производных бензоксазол-2-тиона является алкилирование ферроцениловыми карбинолами (**1.58a-f**), при этом региоселективно образуется *N*-продукт (**1.59a-f**) (схема 1.24) [23].

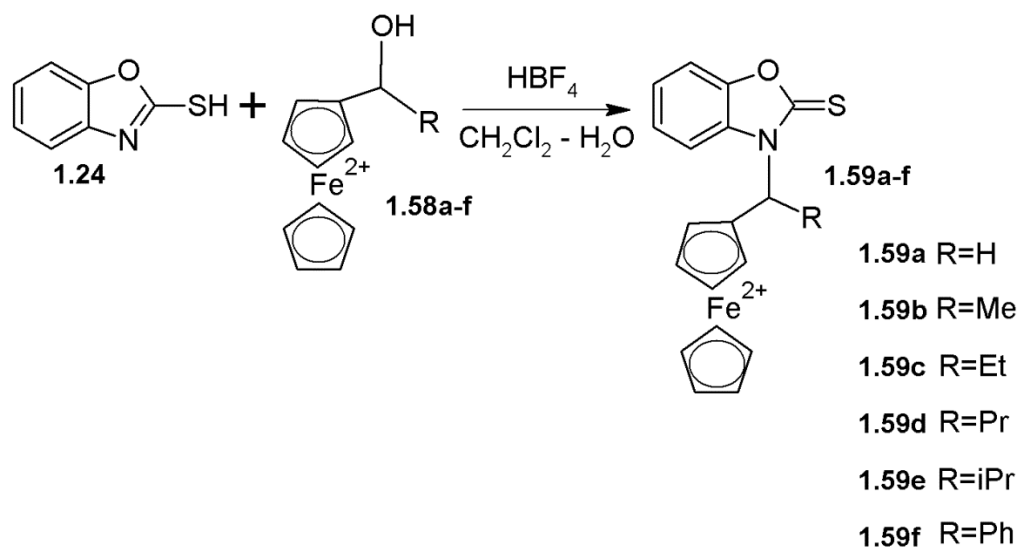


Схема 1.24 – Алкилирование бензоксазол-2-тиона ферроцениловыми карбинолами

В статье [14] показано, что взаимодействие 2-меркаптобензоксазола **1.21** с бензилацетатом в смеси ацетона с муравьиной кислотой при нагревании, либо в присутствии основания при комнатной температуре приводит к образованию *N*-производного (**1.61**) (схема 1.25) [14].

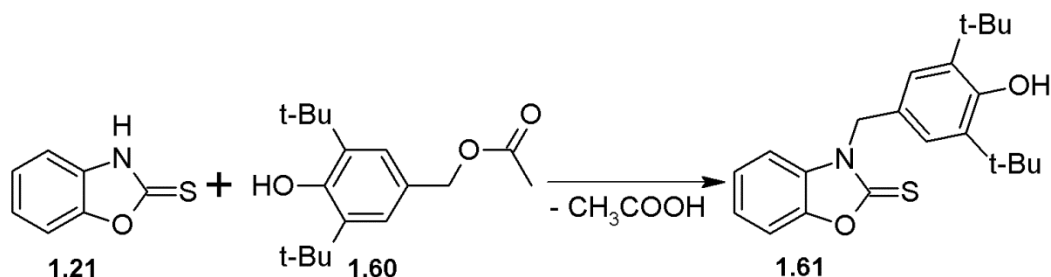


Схема 1.25 – Взаимодействие 2-меркаптобензоксазола с бензилацетатом

1.6 Гетероциклизация под действием галогенов

Для синтеза разнообразных гетероциклов используют реакции, где присоединение электрофильного агента к ненасыщенной молекуле, содержащей функциональную электронодонорную группу, сопровождается замыканием кольца. Ненасыщенные соединения должны иметь молекулы, в которых двойная углерод-углеродная связь включена в циклическую систему. Электрофильными агентами могут служить Hal_2 , Hal^+ , HalCN , $(\text{CN})_2$, ArSHal , RCO_3 и SO_3 .

Прежде полагали, что образование цикла происходит в две стадии: сначала возникает продукт прямого присоединения электрофила по кратной углерод-углеродной связи, потом замыкается цикл в результате обменной реакции присоединившегося атома с донорным концом молекулы. Однако позднее выяснили, что наиболее вероятен механизм синхронного присоединения и замыкания цикла.

В результате гетероциклизации аллилсульфидов под действием электрофильных реагентов могут образовываться триазоловые (пятичленные) или тиазиновые (шестичленные) циклы. Направление реакции зависит от природы заместителей, от строения функциональной группы ненасыщенной молекулы, а также от условий проведения реакции [24].

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Физико-химические методы, используемые в работе

Спектры ЯМР ^1H растворов алкенил- и пропаргилсульфидов и продуктов циклизации сняты в ДМСО-*d*₆ и в CDCl_3 , на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 МГц) и Bruker Avance-500 (500 МГц), ЯМР-Фурье спектрометре Bruker AVANCE II (400 МГц) внутренний стандарт ТМС.

Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) сняты на хромато-масс-спектрометре фирмы SHIMADZU GCMS QP-2010 Ultra.

Рентгеноструктурный анализ (РСА) кристаллов **2.23** и **2.30** проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST фирмы Bruker (Mo Ka-излучение, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены с помощью программ SMART и SAINT-Plus [Bruker (1998). SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с помощью программ SHELXL/PC [Bruker (1998). SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures From Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.]. Структуры определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Температуры плавления определяли на приборе для определения температуры плавления ПТП (М).

Растворители предварительно очищались перегонкой. Этанол просушивался при кипячении с безводным оксидом бария в течение 5 ч, с последующей перегонкой с хлоркальциевой трубкой. Диоксан очищался от перекисей КОН, просушивался при кипячении с металлическим натрием в течение 5 ч и перегонялся над натрием с хлоркальциевой трубкой.

2.2 Алкилирование 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона

2-(Аллилсульфанил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (2.1). К раствору 3.00 г (16.8 ммоль) 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона в сухом ацетоне добавляют 2.32 г карбоната калия и 1.42 мл (16.8 ммоль) аллилбромид. Полученную смесь перемешивают в течение 14 ч. Далее раствор отфильтровывают, осадок промывают 10.00 мл ацетона, отгоняют растворитель из фильтрата. Выход 2.38 г (65 %). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 218 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (<5%), 203 [$\text{M}-\text{CH}_3$]⁺ (<5%), 145 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{S}$]⁺ (23.1), 135 (<5%), 117 [$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$]⁺ (6.00), 115 [$\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{N}$]⁺ (50.9), 105 [$\text{M}-$

$C_4H_5N_2S]^+$ (82.6), 103 $[C_7H_5N]^+$ (16.3), 82 $[C_3H_2N_2O]^+$ (31.1), 77 $[C_6H_5]^+$ (100), 59 (13.9), 51 (17.1), 41 $[C_3H_5]^+$ (29.8), 39 (26.4). Спектр ЯМР 1H , δ м.д. (J, Гц): 8.01-7.96 (2H, м, $CH_{аром.}$); 7.70-7.56 (3H, м, $CH_{аром.}$); 6.09-5.95 (1H, м, =CH-); 5.42-5.32 (1H, м, =CH₂); 5.19 (1H, д, $J=10.0$, =CH₂); 3.90 (2H, д, $J=7.0$, SCH₂).

2-(Металлилсульфанил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (2.2). К раствору 0.50 г (2.8 ммоль) 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона в сухом ацетоне добавляют 0.40 г карбоната калия и 0.27 мл (2.8 ммоль) 2-метил-3-хлор-1-пропена. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 14 ч. Далее раствор отфильтровывают, отгоняют растворитель из фильтрата, остаток экстрагируют три раза диэтиловым эфиром порциями по 5 мл, после испарения эфира получают масло светло-желтого цвета. Выход 0.44 г (67 %). Спектр ЯМР 1H , δ м.д. (J, Гц): 8.04-7.96 (1H, м, $CH_{аром.}$); 7.57-7.44 (3H, м, $CH_{аром.}$); 5.11-5.08 (1H, м, =CH₂); 4.97-4.94 (1H, м, =CH₂); 3.93 (2H, д, $J=0.8$, SCH₂); 1.90 (3H, с, CH₃)

2.3 Алкилирование бензоксазол-2-тиона

2-(Аллилсульфанил)бензоксазол (2.5). Растворяют при нагревании 0.30 г Na в 30 мл *i*-PrOH, добавляют 2.00 г (13.2 ммоль) бензоксазол-2-тиона **1.21** и 1.12 мл (13.2 ммоль) аллилбромиды и перемешивают в течение 15 ч. Фильтруют, отгоняют растворитель, остаток экстрагируют три раза диэтиловым эфиром порциями по 5 мл, после испарения эфира получают коричневую жидкость. Выход 1.10 г (43 %).

2-(Металлилсульфанил)бензоксазол (2.6). Растворяют 0.74 г KOH в 20 мл C₂H₅OH, добавляют 2.00 г (13.2 ммоль) соединения **1.21** и 1.26 мл (13.2 ммоль) 2-метил-3-хлор-1-пропена и перемешивают в течение 15 ч. Фильтруют, отгоняют растворитель, остаток экстрагируют три раза диэтиловым эфиром порциями по 5 мл, после испарения эфира получают вязкую коричневую жидкость. Выход 1.91 г (70 %).

2-(2-Бромаллилсульфанил)бензоксазол (2.7). Растворяют 0.57 г KOH в 20 мл CH₃OH, добавляют 1.55 г (10.2 ммоль) бензоксазол-2-тиона **1.21** и 1.00 мл (10.2 ммоль) 2,3-дибромпропена и перемешивают в течение 15 ч. Фильтруют, отгоняют растворитель, остаток экстрагируют три раза диэтиловым эфиром порциями по 5 мл, после испарения эфира получают масло коричневого цвета. Выход 2.29 г (83 %).

2-(3-Метилбут-2-енилсульфанил)бензоксазол (2.8). Растворяют 0.75 г KOH в 20 мл CH₃OH, добавляют 2.03 г (13.4 ммоль) бензоксазол-2-тиона **1.21** и 1.56 мл (13.4 ммоль) 1-бром-3-метилбутена и перемешивают в течение 15 ч. Фильтруют, отгоняют растворитель, остаток экстрагируют три раза хлористым метиленом порциями по 5 мл, после испарения эфира получают кристаллы коричневого цвета. Выход 1.77 г (60 %).

2-(3-Фенил-проп-2-енилсульфанил)бензоксазол (2.9). Растворяют 0.37 г KOH в 20 мл CH₃OH, добавляют 0.99 г (6.55 ммоль) соединения **1.21** и 0.91 мл (6.55 ммоль) циннамилхлорида и перемешивают в течение 15 ч. Фильтруют, отгоняют растворитель, остаток экстрагируют три раза хлористым метиленом

порциями по 5 мл, после испарения эфира получают вязкую коричневую жидкость. Выход 1.22 г (70 %).

2-(Пропаргилсульфанил)бензоксазол (2.11). Растворяют 1.11 г КОН в 20 мл CH_3OH , добавляют 3.00 г (19.8 ммоль) соединения **1.21** и 2.21 мл (13.2 ммоль) 3-бромпропина **2.10** в метаноле и перемешивают 15 ч. Фильтруют, отгоняют растворитель, остаток экстрагируют три раза диэтиловым эфиром порциями по 5 мл, после испарения эфира получают масло коричневого цвета. Выход 2.02 г (54 %).

2-(Бут-3-енилсульфанил)бензоксазол (2.13). Растворяют 0.74 г КОН в 20 мл CH_3OH , добавляют 2.00 г (13.2 ммоль) бензоксазол-2-тиона **1.21** и 1.34 мл (13.2 ммоль) 4-бромбутена **2.12** и перемешивают в течение 15 ч. Фильтруют, отгоняют растворитель, остаток экстрагируют три раза диэтиловым эфиром порциями по 5 мл, после испарения эфира получают вязкую коричневую жидкость. Выход 1.69 г (62 %).

2.4 Перегруппировка Кляйзена

3-Аллил-5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (2.4). 1.02 г (4.67 ммоль) соединения **2.1** растворяют в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь кипятят в течение 8 часов. Раствор отфильтровывают, после испарения растворителя из фильтрата получают игольчатые кристаллы светло-желтого цвета. Выход 0.95 г (93 %).

Т. пл. 57–59 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 218 $[\text{M}]^+$ (94.7), 203 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (<5%), 145 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{S}]^+$ (<5%), 128 (6.4), 115 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{N}]^+$ (69.8), 104 (51.7), 82 $[\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_2\text{O}]^+$ (100), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (67.5), 54 (26.8), 51 (17.6), 41 $[\text{C}_3\text{H}_5]^+$ (20.2), 39 (22.0). Спектр ЯМР ^1H , δ м.д. (J, Гц): 7.97-7.91 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.59-7.47 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 6.08-5.93 (1H, м, =CH-); 5.47-5.35 (2H, м, =CH₂); 4.77-4.73 (2H, м, NCH_2).

2.5 Гетероциклизация под действием иода

Смесь триодидов **6-иод-2-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,3,4]оксадиазоло[2,3b][1,3]тиазиния (2.14)** и **5-(иодметил)-2-фенил-5,6-дигидротиазоло[2,3-b][1,3,4]оксадиазолия (2.15)**. К раствору 0.20 г (0.92 ммоль) соединения **2.1** в 5 мл обезвоженного диоксана добавляют 6.29 мл (1.83 ммоль) насыщенного раствора I_2 в диоксане с концентрацией 73.9 мг/мл, через 72 ч отфильтровывают выпавшие кристаллы темно-зеленого цвета. Выход 0.29 г (44 %). Т. пл. 101–103 °С.

Смесь триодидов **6-(иодметил)-2-фенил-5,6-дигидротиазоло[2,3-b][1,3,4]оксадиазолия (2.18a)**, **6-иод-2-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,3,4]оксадиазоло-[2,3-b][1,3]тиазиния (2.19a)**, **5-(иодметил)-2-фенил-5,6-дигидротиазоло[2,3-b][1,3,4]оксадиазолия (2.20a)**. К раствору 0.20 г (0.92 ммоль) соединения **2.4** в 0.5 мл обезвоженного диоксана добавляют 6.29 мл (1.84 ммоль) насыщенного раствора I_2 в диоксане с концентрацией 73.9 мг/мл, через 72 ч отфильтровывают выпавшие кристаллы темно-коричневого цвета. Общий выход 0.48 г (72 %).

Триодид 3-иод-3,4-дигидро-2*H*-бензоксазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния (2.23) К раствору 0.20 г (1.05 ммоль) соединения **2.5** в 1 мл CH_2Cl_2 добавляют 9.63 мл (2.10 ммоль) насыщенного раствора I_2 в CH_2Cl_2 с концентрацией 55.3 мг/мл, через 72 ч отфильтровывают выпавшие кристаллы темно-зеленого цвета. Выход 0.35 г (48 %).

Смесь иодидов 2-иод-3,4-дигидро-2*H*-бензоксазоло [2,3-*b*][1,3]тиазиния (2.24) и 2-(иодметил)-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*] бензоксазолия (2.25). 0.15 г соединения **2.23** растворяют в ацетоне, добавляют несколько кристаллов NaI. Образовавшийся осадок желтого цвета отфильтровывают и высушивают. Общий выход 0.06 г.

Смесь иодидов 3-(иодметил)-3-метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*] бензоксазолия (2.26) и 3-иод-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-бензоксазоло[2,3-*b*][1,3] тиазиния (2.27). 0.50 г (2.44 ммоль) 2-(металлилсульфанил)бензоксазола **2.6** растворяют в 1 мл CH_2Cl_2 , добавляют 11.20 мл (2.44 ммоль) насыщенного раствора I_2 в CH_2Cl_2 с концентрацией 55.3 мг/мл. Перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 72ч. Испаряют растворитель, масло обрабатывают раствором NaI в ацетоне. Отфильтровывают и высушивают выпавший осадок желтого цвета. Общий выход 0.07 г (0.06 %).

Триодид 3-иод-4,4-диметил-3,4-дигидро-2*H*-бензоксазоло[2,3-*b*][1,3] тиазиния (2.28). 0.20 г (0.91 ммоль) соединения **2.8** растворяют в 0.5 мл CH_2Cl_2 , добавляют 8.37 мл (1.82 ммоль) насыщенного раствора I_2 в CH_2Cl_2 с концентрацией 55.3 мг/мл. Перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 72ч. Отфильтровывают выпавшие кристаллы темно-зеленого цвета. Выход 0.15г (23 %).

Триодид 4-(иодметил)-3,4-дигидро-2*H*-бензоксазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния (2.30). 0.20 г (0.97 ммоль) 2-(бут-3-енилсульфанил)бензоксазола растворяют в 0.5 мл CH_2Cl_2 , добавляют 9.74 мл (1.94 ммоль) насыщенного раствора I_2 в CH_2Cl_2 с концентрацией 50.5 мг/мл. Перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 72ч. Отфильтровывают выпавшие кристаллы темно-коричневого цвета. Общий выход 0.32 г (46 %).

2.6 Гетероциклизация под действием брома

Смесь бромидов 6-(бромметил)-2-фенил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]оксадиазолия (2.18b), 6-бром-2-фенил-6,7-дигидро-5*H*-[1,3,4]-оксадиазоло-[2,3-*b*][1,3]тиазиния (2.19b), 5-(бромметил)-2-фенил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]оксадиазолия (2.20b). К раствору 0.20 г (0.92 ммоль) соединения **2.4** в 5 мл CH_2Cl_2 в течение 30 мин при перемешивании и охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0.074 мл Br_2 (1.38 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 . Через 72 ч растворитель отгоняют, остаток растворяют в 10 мл ацетона, выпавший осадок бежевого цвета отфильтровывают и высушивают. Общий выход 0.18 г (51 %).

Смесь бромидов 6-бром-2-фенил-6,7-дигидро-5*H*-[1,3,4]оксадиазоло[2,3-*b*][1,3] тиазиния (2.16) и 5-(бромметил)-2-фенил-5,6-дигидротиазоло[2,3-

***b*[[1,3,4]оксадиазолия (2.17).** К раствору 0.20 г (0.92 ммоль) соединения **2.1** в 7.5 мл CH_2Cl_2 в течение 30 мин при перемешивании и охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0.073 мл Br_2 (1.37 ммоль) в 7.5 мл CH_2Cl_2 . Через 72 ч растворитель отгоняют, остаток растворяют в 10 мл ацетона, выпавший жёлтый осадок отфильтровывают и высушивают. Общий выход 0.21 г (43 %).

Бромид 3-бром-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-бензоксазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния (2.29) К раствору 0.20 г (0.75 ммоль) соединения **2.9** в 5 мл CH_2Cl_2 в течение 30 мин при перемешивании и охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0.060 мл Br_2 (1.12 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 . Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывают и высушивают. Выход 0.12 г (37 %). Т. пл. 107–109 °С.

Смесь бромидов 4-(бромметил)-3,4-дигидро-2*H*-бензоксазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния (2.32) и 5-(бромметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,3,4]бензоксазоло [2,3-*b*][1,3]тиазепиния (2.33). К раствору 0.20 г (0.97 ммоль) соединения **2.13** в 5 мл CH_2Cl_2 в течение 30 мин при перемешивании и охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0.078 мл Br_2 (1.46 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 . Выпавший осадок желтого цвета обрабатывают 5 мл ацетона, отфильтровывают и высушивают. Общий выход 0.17 г (49 %).