

М. Э. Каримова,^а Д. А. Душамов,^{а,б} Р. Ш. Курязов,^в
Н. С. Мухамедов^{в*}

БЕНЗАЗОЛЫ

4.* СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 6-ХЛОРСУЛЬФОНИЛБЕНЗОКСАЗОЛИН-2-ОНОВ

Из бензоксазолин-2-она и его 3-метилзамещённого обработкой хлорсульфоновой кислотой синтезированы соответствующие 6-хлорсульфонилпроизводные. Воздействием на полученные соединения воды и других нуклеофильных агентов (алифатических и гетероциклических аминов) получены 2-оксобензоксазолин-6-сульфонокислоты и ряд их амидов, а восстановлением с помощью $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 6-меркаптобензоксазолин-2-оны.

Ключевые слова: амиды 2-оксобензоксазолин-6-сульфонокислот, 6-меркаптобенз-оксазолин-2-оны, 2-оксобензоксазолин-6-сульфонокислоты, 6-хлорсульфонилбенз-оксазолин-2-оны, восстановление, нуклеофильное замещение, электрофильное замещение.

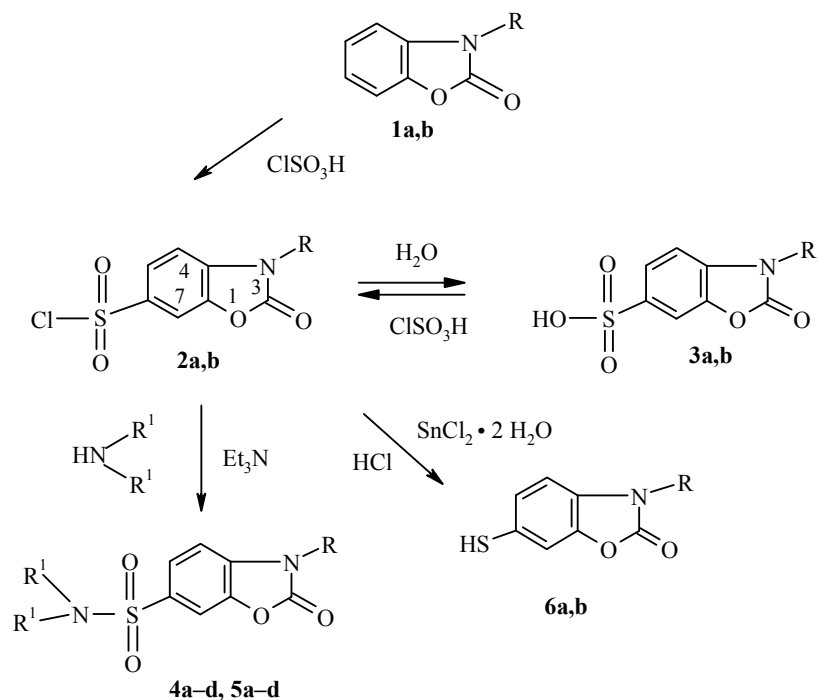
Большой интерес к производным бензоксазолин-2-она обусловлен широким спектром их биологической активности [2–6]. От содержания некоторых соединений указанной группы в ряде культур зависит устойчивость последних к грибковым заболеваниям [2–4]. Бензоксазолин-2-он был выделен из проростков ржи [5], а 6-метокси- и 6,7-диметоксибензоксазолин-2-оны – из корней *Coix Lacryma jobi* [4] и *Scaporia dulcus* [6].

В продолжение исследований по электрофильному замещению в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений [7–10], в настоящей работе изучены хлорсульфонилирование бензоксазолин-2-она (**1a**) и его 3-метилзамещённого **1b**, а также некоторые химические превращения полученных продуктов, позволившие синтезировать ряд новых производных соединений **1a,b**.

При взаимодействии бензоксазолин-2-онов **1a,b** с хлорсульфоново́й кислотой вне зависимости от соотношения реагентов образуются соответствующие 6-хлорсульфонилбензоксазолин-2-оны **2a,b**. Однако промежуточно образующиеся сульфокислоты **3a,b** выделить не удаётся, вероятно, из-за лёгкости нуклеофильного замещения гидроксильной группы на атом хлора, связанной с повышенным положительным зарядом атома серы сульфогруппы. Наиболее высокие выходы продуктов **2a,b** (75, 78% соответственно) были достигнуты при использовании пятикратного избытка хлорсульфоново́й кислоты.

* Сообщение 3 см. [1].

Сульфокислоты **3a,b** получены с высокими выходами (табл. 1) гидролизом соединений **2a,b** соответственно. В свою очередь сульфокислоты **3a,b** при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой гладко превращаются с почти количественными выходами в их хлорсульфонилпроизводные **2a,b**.



1–3, **6 a** R = H, **b** R = Me; **4, 5 a, b** R = H, **c, d** R = Me; **4 a, c** R¹ = Et, **b, d** R¹ = *n*-Bu;
5 a, c R¹+R¹ = (CH₂)₅, **b, d** R¹+R¹ = (CH₂)₂O(CH₂)₂

Реакции сульфохлоридов **2a,b** с алифатическими и гетероциклическими аминами легко протекают при комнатной температуре в ацетоне в присутствии Et₃N и приводят к соответствующим амидам **4a–d**, **5a–d** сульфокислот **3a,b**. Так, с алифатическими аминами осуществлён синтез диалкиламинов **4a–d**, а с гетероциклическими аминами – пиперидином и морфолином – получены 6-пиперидиносульфонил- (**5a,c**) и 6-морфолиносульфонилзамещённые **5b,d** бензоксазолин-2-онов **1a,b**.

Восстановление соединений **2a,b** с помощью SnCl₂·2H₂O в соляной кислоте привело к соответствующим 6-меркаптобензоксазолин-2-онам **6a,b**.

Состав и строение синтезированных соединений **2–6** подтверждены результатами элементного анализа, а также данными ИК, ЯМР ¹H спектров и масс-спектров.

Для ИК спектров соединений **2–5** характерными являются полосы поглощения валентных асимметрических и симметрических колебаний групп SO_2 в области $1100\text{--}1400\text{ см}^{-1}$. В случае сульфокислот **3a,b** имеются также полосы поглощения валентных колебаний групп S–O ($600\text{--}700\text{ см}^{-1}$) (табл. 2). В спектрах тиолов **6a,b** вместо указанных выше полос наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний групп SH ($2500\text{--}2600\text{ см}^{-1}$). Для спектров соединений **2–6** характерно также поглощение в областях $805\text{--}825$ и $870\text{--}880\text{ см}^{-1}$ (неплоские деформационные колебания групп CH 1,2,4-тризамещённого бензольного кольца).

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений **2–6**

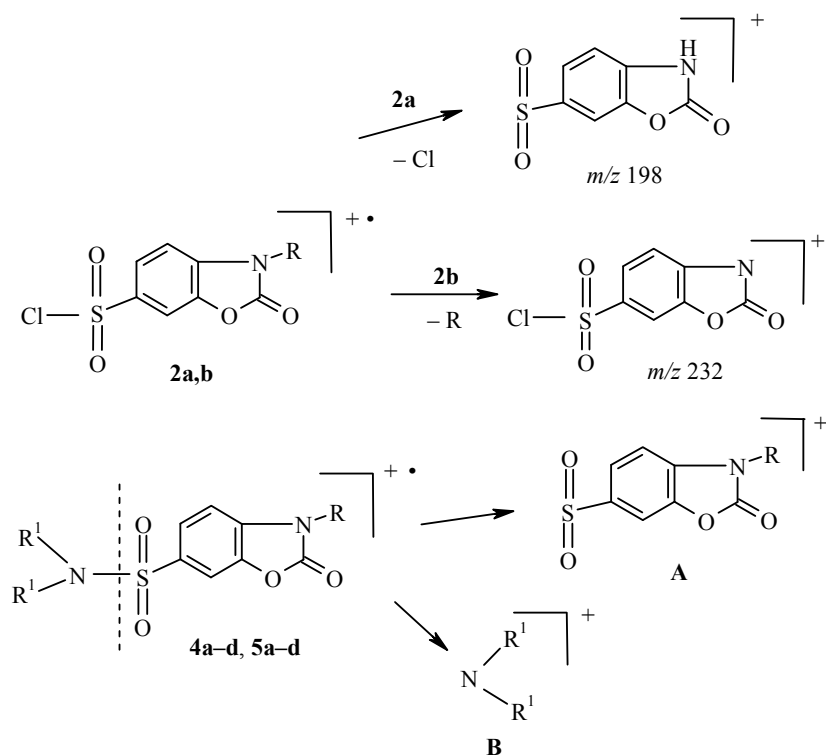
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %, N	Т. пл., °С*	Выход, %
2a	$\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_4\text{S}$	–	180–182**	75***
2b	$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_4\text{S}$	<u>5.83</u> 5.65	128–130	78***
3a	$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_5\text{S}$	<u>6.34</u> 6.51	175–177	90
3b	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_5\text{S}$	<u>5.83</u> 6.11	150–152	87
4a	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>10.62</u> 10.37	161–163	63
4b	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>8.69</u> 8.58	105–107	64
4c	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>10.03</u> 9.85	148–150	84
4d	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>8.04</u> 8.23	103–105	65
5a	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>9.61</u> 9.92	225–227	67
5b	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	<u>10.13</u> 9.85	226–228	65
5c	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>9.14</u> 9.45	210–212	61
5d	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	<u>9.33</u> 9.43	238–240	52
6a	$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$	<u>8.64</u> 8.38	278–280	51
6b	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$	<u>7.56</u> 7.73	200–202	63

* Растворитель для перекристаллизации: гептан (соединение **2b**), вода (соединения **3a,b**), этанол (соединения **4a,b**, **5a,b**), водный этанол (соединения **4c,d**, **5c,d**), уксусная кислота (соединения **6a,b**).

** Т. пл. 180–182 °С [11].

*** Выход по методике А.

В масс-спектрах соединений **2–6** имеются пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. В сульфохлориде **2a** в первую очередь происходит разрыв связи S–Cl с образованием фрагмента с m/z 198, а в случае метильного производного **2b** отщепляется метильная группа с возникновением фрагмента с m/z 232.



Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики синтезированных соединений **2–6**

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}				Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
	$\text{SO}_2(\text{as})$	$\text{SO}_2(\text{s})$	C–S	S–O, S–H	
2b	1365	1170	720	–	249 $[\text{M}]^+$ (73) (для ^{35}Cl)
3a	1275	1075	749	655	215 $[\text{M}]^+$ (38)
3b	1250	1030	743	665	229 $[\text{M}]^+$ (44)
4a	1367	1176	744	–	270 $[\text{M}]^+$ (27)
4b	1358	1162	748	–	326 $[\text{M}]^+$ (19)
4c	1343	1166	752	–	284 $[\text{M}]^+$ (39)
4d	1346	1160	748	–	340 $[\text{M}]^+$ (28)
5a	1342	1167	749	–	282 $[\text{M}]^+$ (100)
5b	1342	1168	748	–	284 $[\text{M}]^+$ (44)
5c	1344	1154	743	–	296 $[\text{M}]^+$ (100)
5d	1348	1154	743	–	298 $[\text{M}]^+$ (47)
6a			752	2500	167 $[\text{M}]^+$ (39)
6b			749	2510	181 $[\text{M}]^+$ (44)

Масс-спектры сульфамидов **4**, **5**, независимо от природы заместителя R и характера замещения аминогруппы, показывают однотипную фрагментацию с разрывом связи SO₂-N(R¹)₂ и образованием фрагментов **A** [M⁺-N(R¹)₂] и **B** [N(R¹)₂]. В случае соединений **5a,c** максимальной интенсивностью обладают пики молекулярных ионов M⁺, а в соединениях **4a-d** и **5b,d** – пики фрагментов **A**.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ¹H соединений 2–6

Соединение	Химические сдвиги, ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)
2b	7.81 (1H, д, J _{7,5} = 1.6, H-7); 7.69 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.6, J _{5,4} = 8.6, H-5); 7.05 (1H, д, J _{4,5} = 8.6, H-4); 3.39 (3H, с, 3-CH ₃)
3a	9.15 (1H, с, NH); 7.83 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.72 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.7, H-5); 7.01 (1H, д, J _{4,5} = 8.7, H-4)
3b	7.80 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.71 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.7, H-5); 7.02 (1H, д, J _{4,5} = 8.7, H-4); 3.38 (3H, с, 3-CH ₃)
4a	9.16 (1H, с, NH); 7.82 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.69 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.6, H-5); 7.01 (1H, д, J _{4,5} = 8.6, H-4); 2.48 (4H, к, J = 7.2, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1.01 (6H, т, J = 7.2, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
4b	9.15 (1H, с, NH); 7.83 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.68 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.7, H-5); 7.02 (1H, д, J _{4,5} = 8.7, H-4); 3.02 (4H, м, N(CH ₂ C ₃ H ₇) ₂); 1.34–1.43 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅) ₂); 0.96–1.23 (4H, м, N(C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃) ₂); 0.79–0.85 (6H, м, N(C ₃ H ₆ CH ₃) ₂)
4c	7.82 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.67 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.6, H-5); 7.00 (1H, д, J _{4,5} = 8.6, H-4); 3.38 (3H, с, 3-CH ₃); 2.49 (4H, к, J = 7.2, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1.02 (6H, т, J = 7.2, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
4d	7.83 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.67 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.7, H-5); 7.01 (1H, д, J _{4,5} = 8.7, H-4); 3.38 (3H, с, 3-CH ₃); 3.03–3.21 (4H, м, N(CH ₂ C ₃ H ₇) ₂); 1.51–1.64 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅) ₂); 1.33–1.43 (4H, м, N(C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃) ₂); 0.72–0.81 (6H, м, N(C ₃ H ₆ CH ₃) ₂)
5a	9.16 (1H, с, NH); 7.76 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.66 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.8, H-5); 7.00 (1H, д, J _{4,5} = 8.8, H-4); 3.58 (4H, к, J = 6.9, N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂); 2.85 (4H, к, J = 6.9, N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂); 2.47 (2H, м, N(C ₂ H ₄) ₂ CH ₂)
5b	9.14 (1H, с, NH); 7.78 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.67 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.8, H-5); 7.04 (1H, д, J _{4,5} = 8.8, H-4); 3.59 (4H, т, J = 8.0, N(CH ₂) ₂); 2.84 (4H, т, J = 8.0, O(CH ₂) ₂)
5c	7.77 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.68 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.7, H-5); 7.03 (1H, д, J _{4,5} = 8.7, H-4); 3.59 (4H, т, J = 6.9, N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂); 3.38 (3H, с, 3-CH ₃); 2.82 (4H, т, J = 6.9, N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂); 2.44 (2H, м, N(C ₂ H ₄) ₂ CH ₂)
5d	7.78 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.66 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.7, H-5); 7.03 (1H, д, J _{4,5} = 8.7, H-4); 3.58 (4H, т, J = 8.0, N(CH ₂) ₂); 3.38 (3H, с, 3-CH ₃); 2.85 (4H, т, J = 8.0, O(CH ₂) ₂)
6a	9.17 (1H, с, NH); 7.77 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.65 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.8, H-5); 7.01 (1H, д, J _{4,5} = 8.8, H-4)
6b	7.78 (1H, д, J _{7,5} = 1.8, H-7); 7.67 (1H, д, д, J _{5,7} = 1.8, J _{5,4} = 8.8, H-5); 7.02 (1H, д, J _{4,5} = 8.8, H-4); 3.38 (3H, с, 3-CH ₃)

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2–6** (табл. 3) имеются характерные сигналы протонов бензоксазолинового фрагмента: дублет протона Н-4 в области 7.00–7.05 ($J_{4,5} = 8.6–8.8$), дублет дублетов протона Н-5 при 7.65–7.72 ($J_{5,4} = 8.6–8.8$ и $J_{5,7} = 1.6–1.9$), а также дублет протона Н-7 при 7.76–7.83 м. д. ($J_{7,5} = 1.6–1.8$ Гц). Сигналы групп NH проявляются в слабом поле (9.15–9.17), а сигналы алкильных групп амидной части – в сильном поле (0.72–3.59 м. д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре фирмы Perkin–Elmer модели 2000 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе UNITY 400⁺ (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Kratos MS-30 с непосредственным вводом образца в источник ионов (энергия ионизации 70 эВ). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–ацетон, 10:1, проявитель – 1 г KMnO_4 в 4 мл H_2SO_4 и 96 мл H_2O .

Бензоксазолин-2-он (1a) получен циклизацией *o*-аминофенола с мочевиной [12], а **3-метилбензоксазолин-2-он (1b)** – метилированием соединения **1a** диметилсульфатом в условиях межфазного катализа [13].

6-Хлорсульфонилбензоксазолин-2-он (2a) и 3-метил-6-хлорсульфонилбензоксазолин-2-он (2b). А. К 5.83 г (50 ммоль) хлорсульфоновой кислоты, охлажденной до 5–10 °С, при перемешивании порциями добавляют 10 ммоль соединения **1a** или **1b** с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 15 °С. Далее реакционную смесь нагревают до 50–60 °С, выдерживают при этой температуре в течение 2 ч и выливают на измельченный лёд. Полученный осадок продукта **2** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

Соединения 2a,b получают также из сульфокислот **3a,b** по методике Б (см. ниже).

2-Оксобензоксазолин-6-сульфокислота (3a) и 3-метил-2-оксобензоксазолин-6-сульфокислота (3b). Смесь 10 ммоль соединения **2a,b** и 20 мл воды кипятят 2 ч, растворитель частично отгоняют, осадок продукта **3a,b** отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды.

Обработкой сульфокислот **3a,b** хлорсульфоновой кислотой по методике Б и получают соединения **2a,b**.

Б. К 2.33 г (20 ммоль) хлорсульфоновой кислоты, охлажденной до 0 °С, порциями добавляют 10 ммоль сульфокислоты **3a,b** с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 10 °С. Смесь нагревают до 50–60 °С, выдерживают при этой температуре 1 ч и выливают на измельченный лёд. Полученный осадок продукта **2** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают. Образцы соединений **2a,b**, полученные по методикам А и Б идентичны (отсутствие депрессии температуры плавления смешанной пробы).

Диэтил- (4a) и дибутиламид 2-оксобензоксазолин-6-сульфокислоты (4b), диэтил- (4c) и дибутиламид 3-метил-2-оксобензоксазолин-6-сульфокислоты (4d). К раствору 10 ммоль соединения **2** в 20 мл ацетона добавляют по каплям 10 ммоль диэтил- или дибутиламина и 1.01 г (10 ммоль) триэтиламина в 10 мл ацетона. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем ацетон отгоняют, к остатку добавляют 100 мл воды. Полученный осадок продукта **4** отфильтровывают и перекристаллизовывают.

6-Пиперидиносульфонил- (5a) и 6-морфолиносульфонилбензоксазолин-2-он (5b), 3-метил-6-пиперидиносульфонил- (5c) и 3-метил-6-морфолиносульфонилбензоксазолин-2-он (5d) синтезируют аналогично диалкиламидам **4a–d**, используя вместо диалкиламина 10 ммоль пиперидина или морфолина.

6-Меркаптобензоксазолин-2-он (6a) и 6-меркапто-3-метилбензоксазолин-2-он (6b). К суспензии 10 ммоль соединения **2a,b** в 30 мл соляной кислоты добавляют порциями 9 г (40 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь нагревают до 50 °С и выдерживают при этой температуре в течение 4 ч при интенсивном перемешивании. Полученный осадок продукта **6** отфильтровывают и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. Б. Абдиреймов, Н. С. Мухамедов, М. Ж. Айымбетов, Х. М. Шахидиятов, *ХТС*, 1165 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 941 (2010)].
2. E. Honvanen, I. A. Virtanen, *Acta Chem. Scand.*, **16**, 221 (1961).
3. J. V. Bredenbery, E. Honkanen, A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.*, **16**, 135 (1962).
4. E. E. Smitsman, J. V. Lapidus, S. D. Beck, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4697 (1957).
5. C. S. Tang, S. H. Chang, D. Hoo, K. H. Yanagihara, *Phytochemistry*, **14**, 2077 (1975).
6. Ch.-M. Chen, M.-T. Chen, *Phytochemistry*, **15**, 1997 (1976).
7. Н. С. Мухамедов, Э. Л. Кристаллович, В. Н. Плугарь, К. Гиясов, Н. А. Алиев, Н. Д. Абдуллаев, *ХТС*, 1136 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 982 (1994)].
8. Д. А. Душамов, Н. С. Мухамедов, Х. М. Бобокулов, Н. А. Алиев, *Химия природ. соед.*, 83 (2001).
9. Н. С. Мухамедов, Д. А. Душамов, Н. А. Алиев, Х. М. Бобокулов, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев, *ХТС*, 380 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 344 (2002)].
10. Д. А. Душамов, Н. С. Мухамедов, Н. А. Алиев, Х. М. Бобокулов, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев, *ХТС*, 503 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 438 (2002)].
11. S. Toyoshima, N. Morishita, *Yakugoku Zasshi*, **86**, 203 (1966).
12. J. Scam, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1043 (1969).
13. Р. Ш. Курязов, Н. С. Мухамедов, Х. М. Шахидиятов, *Химия и химическая технология*, № 1, 50 (2008).

^a Хорезмская академия Мамуна,
Хорезм, Республика Узбекистан
e-mail: tatajon.k@mail.ru

Поступило 25.07.2010

^b Ургенчский государственный университет
им. Аль-Хорезми, Ургенч 220100,
Республика Узбекистан
e-mail: dilshod.d@rambler.ru

^b Институт химии растительных веществ
им. акад. С. Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан,
Ташкент 100170, ул. Улугбека, 77, Республика Узбекистан
e-mail: nasirxon@rambler.ru