

Р. Г. Афлятунова, Н. А. Алиев, М. Г. Левкович,
Н. Д. Абдуллаев, В. Г. Карцев^а

ХИМИЯ АЗОБЕНАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

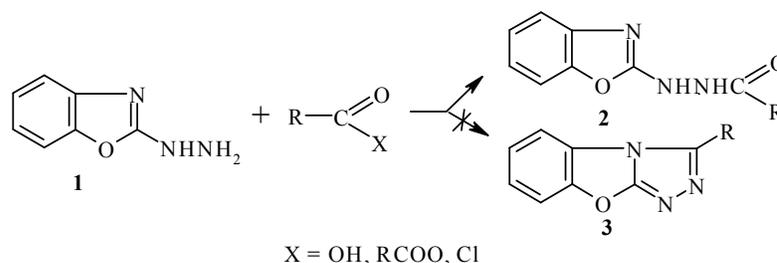
3*. РЕАКЦИИ 2-ГИДРАЗИНОБЕНЗОКСАЗОЛА С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Изучено взаимодействие 2-гидразинобензоксазола с различными карбонильными соединениями. Показано, что в случае ацилирующих агентов (ангидридов, хлорангидридов) получаются только соответствующие гидразиды, а образование продуктов с аннелированным триазольным циклом не имеет места. Из фурфурола и 2-карбокси-3,4-диметоксибензальдегида получены только соответствующие гидразоны.

Ключевые слова: 2-гидразинобензоксазол, реакции с ангидридами, хлорангидридами кислот и альдегидами.

В продолжение систематических исследований в ряду 2-замещенных бензазолов [2–4] в настоящей работе изучено взаимодействие 2-гидразинобензоксазола (**1**) с некоторыми карбоновыми кислотами, их ангидридами и хлорангидридами, а также с альдегидами. Реакции с ацилирующими реагентами могут приводить к гетерилгидразидам типа **2** или к конденсированным трициклическим продуктам типа **3** [5].

Схема 1



Гидразиды **2** интересны как потенциальные биологически активные вещества. Известна противотуберкулезная активность гидразида изоникотиновой кислоты и его производных [6].

Гидразинобензоксазол **1** не реагирует при кипячении с уксусной и пропионовой кислотами: из реакционной смеси были выделены только исходные соединения. Лишь с муравьиной кислотой нам удалось получить соответствующий гидразид **2a** (R = H) с выходом 26%.

* Сообщение 2 см. [1].

Образование последнего подтверждает наличие в ИК спектре полосы поглощения формильной группы (1687 см^{-1}), а в масс-спектре – молекулярного иона M^+ 177.

Реакция гидразинобензоксазола **1** с трехкратным избытком уксусного или пропионового ангидрида протекает при комнатной температуре уже при простом смешении реагентов. В результате с выходами 42 и 53% образуются гидразиды **2b** ($R = \text{Me}$) и **2c** ($R = \text{Et}$) соответственно; строение их подтверждают спектральные данные и результаты элементного анализа. Так, в спектре ЯМР ^1H продукта **2b**, снятом в дейтерометаноле, имеются сигналы четырех ароматических протонов бензоксазольного фрагмента в виде хорошо разрешенной системы в области 7.30–7.62, а также синглетный сигнал метильной группы при 2.50 м. д. (табл. 1). Точные значения химических сдвигов и КССВ установлены по итерационной программе расчетов спектров ЯМР ^1H . Рассчитанные химические сдвиги и КССВ хорошо согласуются с полученными экспериментально. Последовательность протонов *орто*-, *мета*-, *пара*-легко устанавливается по значениям КССВ. Отнесение сигналов 4-Н и 7-Н выполнено при исследовании соединения **7**. С предложенной структурой **2b** хорошо согласуются данные спектра ЯМР ^{13}C (см. экспериментальную часть). Отнесение сигналов сделано на основании двумерного гетерокорреляционного спектра по прямым и дальним КССВ.

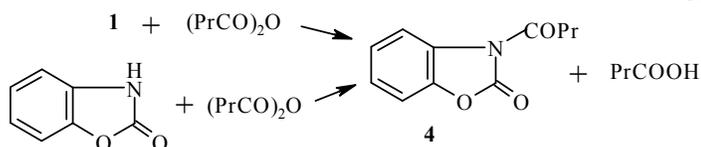
Таблица 1

Спектры ЯМР ^1H соединения **2b** в CD_3OD

Протон	4-Н, д	5-Н, т	6-Н, т	7-Н, д	CH_3 , с
Химический сдвиг, δ , м. д.	7.541	7.328	7.352	7.592	2.50
КССВ (J), Гц		$J_{45} = 7.82$; $J_{46} = 1.38$; $J_{47} = 0.85$; $J_{56} = 7.20$; $J_{57} = 1.35$; $J_{67} = 7.50$			—

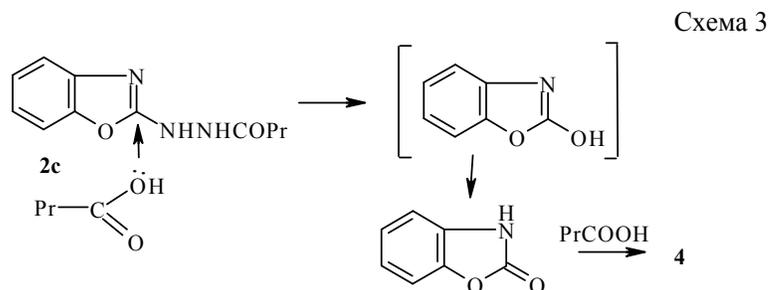
При проведении реакции соединения **1** с масляным ангидридом неожиданно вместо гидразида типа **2** ($R = \text{Pr}$) с выходом 63% был получен 3-(бутироил)бензоксазолинон **4** (схема 2).

Схема 2



Его строение подтверждается отсутствием в ИК спектре полосы поглощения первичной аминогруппы ($3265, 3170\text{ см}^{-1}$), наличием характерных полос для группы CO при $1793, 1728\text{ см}^{-1}$ и пика молекулярного иона с m/z 205 в масс-спектре. Образование в рассматриваемой реакции N-(3-бутироил)бензоксазолинона **4** доказано также его встречным синтезом из бензоксазолинона и масляного ангидрида. Смешанная проба образцов продукта **4**, полученных исходя из соединения **1** или бензоксазолинона, депрессии температуры плавления не дает. Повидимому, первоначально из гидразинобензоксазола и масляного

ангидрида образуется гидразид **2c**: реакционная смесь разогревается и при ее перегонке отгоняется масляная кислота. Далее соединение **2c** реагирует с выделяющейся масляной кислотой, что приводит через промежуточный бензоксазолинон к продукту **4** (схема 3).



Действительно, после двухчасового кипячения гидразинобензоксазола **1** с масляной кислотой в реакционной смеси с помощью ТСХ был обнаружен продукт **4** (R_f 0.30). Следует, однако, отметить, что при кипячении соединения **1** с уксусной кислотой образование соответствующего бензоксазолинона не наблюдалось. Возможно, это связано с длиной цепи исходной кислоты. Образование продуктов типа **4** отмечено ранее при взаимодействии бензоксазола **1** с 1,3-дикетонами [7].

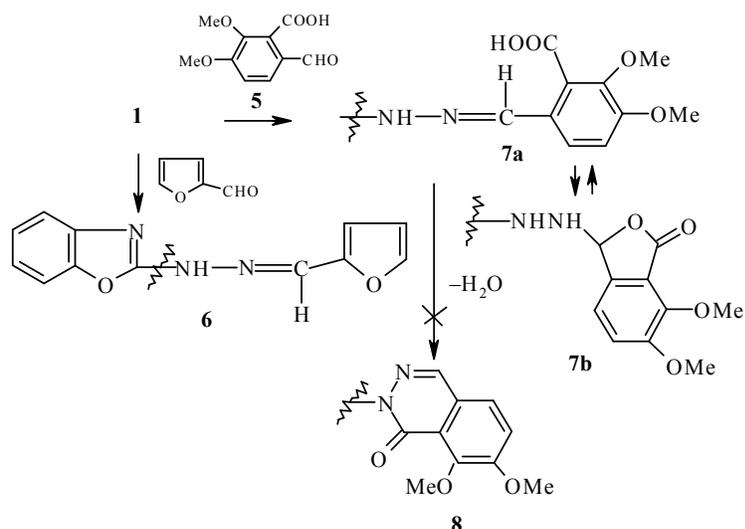
В результате ацилирования гидразинобензоксазола **1** хлорангидридами бензойной, *o*-толуиловой и β -(бензоксазолил-2)пропионовой кислот в присутствии триэтиламина получены только соответствующие гидразиды **2d** ($R = Ph$), **2e** ($R = o\text{-MeC}_6\text{H}_4$) и **2f** ($R = C_7H_4NO_2CH_2CH_2$) с умеренными выходами. Так, продукт **2d** образовался с выходом 17% при проведении реакции в водно-щелочной среде, а в ацетонитриле его удалось повысить до 29%. Синтез соединений **2e** (выход 35%) и **2f** (выход 41%) осуществлен кипячением реагентов в ацетоне.

Приведенные данные показывают, что при взаимодействии гидразинобензоксазола **1** с кислотами и их производными (ангидридами, хлорангидридами) образование продуктов типа **3** не имеет места.

Нам не удалось получить соответствующее соединение с триазольным циклом и по известной схеме синтеза аннелированных триазольных соединений [10] из 2-(бензоксазолил-2)гидразида уксусной кислоты **2b**. При попытке циклизации последнего под действием $POCl_3$ из реакционной смеси был выделен только бензоксазолинон. Возможно, это связано с особенностями гетероциклического фрагмента гидразида **2b**.

Взаимодействие 2-гидразинобензоксазола **1** с альдегидами изучено нами на примере фурфурола и 2-карбокси-3,4-диметоксибензальдегида (**5**). По литературным данным, соединение **1** легко образует гидразоны с анисовым альдегидом и бензальдегидом [8].

В результате кипячения (в случае фурфурола) или выдерживания при комнатной температуре (в случае альдегидокислоты **5**) эквимольных количеств указанных реагентов в спирте были получены соответствующие гидразоны **6** (выход 41%) и **7a** (выход 82%) (схема 4).



Образование соединений **6** и **7a** подтверждают результаты элементного анализа, данные масс-спектра (для продукта **6**), ИК спектра, спектров ЯМР ¹H и ¹³C (для продукта **7a**). В случае гидразона **7** возможно его существование в формах **7a** и **7b**, а также циклизация, приводящая к продукту **8**. Однако структуры **7b** и **8** не подтверждаются аналитическими данными. В спектре ЯМР ¹H соединения **7a**, снятом в дейтерометаноле, имеются три синглетных сигнала: однопротонной группировки –N=CH– при 8.13 и двух трехпротонных – сигналов групп 3'-ОМе и 4'-ОМе при 3.86 и 3.94 м. д. соответственно. Сигналы протонов бензоксазольного фрагмента, как и в случае соединения **4**, представлены характерной системой ABCD с *орто*- KCCB $J = 7.1$, а двух протонов арильного заместителя – системой AB с KCCB $J = 8.8$ Гц (табл. 2.). Отнесение сигналов проведено на основании данных методов двойного резонанса. В частности, для протонов 4-Н и 7-Н по результатам экспериментов с селективным подавлением отдельных линий мультиплетов (метод ИНДОР), а для арильных протонов – по эффекту Оверхаузера (13.5%) от 4'-ОМе на дублет 5'-Н. Заключение о положении сигналов атомов 4-Н и 7-Н сделано на основании сравнения спектров ЯМР ¹H соединения **7a**, снятых в дейтерометаноле и ДМСО-d₆. Координация ДМСО по атому 3-N должна сильнее сказаться на величине химического сдвига протона 4-Н

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H соединения **7a** KCCB (J), Гц*

Протон	4-Н, д	5-Н, т	6-Н, т	7-Н, д	5'-Н, д	6'-Н д	N=CH, с	3'- OCH ₃ , с	4'- OCH ₃ , с
ХС в CD ₃ OD	7.37	7.13	7.22	7.35	7.17	7.88	8.13	3.86	3.94
ХС в ДМСО-d ₆	7.52	7.12	7.23	7.40	7.24	7.78	8.15	3.86	3.94

* $J_{45} = J_{56} = J_{57} = 7.1$; $J_{5'6'} = 8.8$.

по сравнению с 7-Н. Из представленных в табл. 2 данных видно, что при замене растворителя наибольшему изменению (на 0.15 м. д.) подвергается химический сдвиг 7.37 (в CD₃OD). В спектре, снятом в ДМСО-d₆, сигналы протонов 4-, 5- и 7-Н уширены (ширина отдельных линий достигает 9.0 Гц), что не позволяет точно измерить КССВ ³J и ⁴J. Указанное уширение свидетельствует о влиянии растворителя и существенной заторможенности вращения арильного заместителя. Сигнал протона группировки –N=CH– в обоих спектрах имеет вид узкого синглета.

Наличие в ИК спектре соединения **7a** полосы поглощения группы C=O при 1651 см⁻¹ исключает образование продуктов **7b** и **8**.

При кипячении реагентов **1** и **5** в спирте или толуоле, даже в присутствии *p*-TsOH, также образуется только продукт **7a**. Наличие в его ИК спектре полос поглощения при 2940, 2845, 2482 см⁻¹ указывает на то, что молекула сильно ассоциирована, и что, возможно, является одной из причин, препятствующих циклизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20. Масс-спектры получены на приборе NS2SRF (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 ЯМР сняты на приборе Unity-400 производства Varian, с рабочей частотой 400 МГц (для спектров ЯМР ¹H) и 100 МГц (для спектров ЯМР ¹³C), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 1 : 2, проявитель – раствор 1 г KMnO₄ в 4 мл H₂SO₄ и 96 мл H₂O.

Хлорангидрид β-(бензоксазолоноил)пропионовой кислоты получают по методике [11].

N-Формил-N'-(бензоксазол-2)гидразин (2a). Раствор 0.5 г (0.03 моль) соединения **1** в 5 мл муравьиной кислоты кипятят 3 ч. Затем кислоту упаривают в вакууме. Остаток промывают водой и сушат на воздухе. Получают 0.06 г (26 %) продукта **2a**. *R_f* 0.13. Т. пл. 173–175 °С (бензол). ИК спектр, см⁻¹: 1687 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): M⁺ 177(90), 149 (100), 135 (80), 133 (45), 105 (55), 91 (35), 78 (70), 69 (50). Найдено, %: N 23.00. C₈H₇N₃O₂. Вычислено, %: N 23.59.

N-Ацетил-N'-(бензоксазол-2)гидразин (2b). Смесь 0.75 г (0.005 моль) соединения **1** и 3 мл уксусного ангидрида выдерживают 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают. Получают 0.7 г (72 %) продукта **2b**. *R_f* 0.27. Т. пл. 140–142 °С (бензол). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: (C₍₂₎) 163.62; (C₍₉₎) 147.58; (C₍₈₎) 125.88; (C₍₇₎) 132.08; (C₍₆₎) 131.66; (C₍₅₎) 117.27; (C₍₄₎) 156.10; C=O 176.81 и CH₃ 29.02. Найдено, %: N 21.59. C₉H₉N₃O₂. Вычислено, %: N 21.90.

N-Пропионил-N'-(бензоксазол-2)гидразин (2c). По описанной для соединения **2b** методике из 0.75 г (0.005 моль) соединения **1** и 3 мл пропионового ангидрида получают 0.7 г (53 %) продукта **2c**. Т. пл. 120–122 °С (бензол). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 205 (63), 149 (100). Найдено, %: N 24.32. C₁₀H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: N 24.71.

N-2-Метилбензоил-N'-(бензоксазол-2)гидразин (2e). Смесь 0.75 г (0.005 моль) соединения **1**, 0.5 г (0.005 моль) Et₃N и 0.77 г (0.005 моль) 2-метилбензоилхлорида в 15 мл ацетона кипятят 1 ч на водяной бане. Получают 0.45 г (35%) продукта **2e**. Т. пл. 210–212 °С (метанол). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 268 (10), 119 (100), 91 (39), 69 (17). Найдено, %: N 15.52. C₁₅H₁₀N₃O₂. Вычислено, %: N 15.73.

N-Бензоил-N'-(бензоксазол-2)гидразин (2d). А. Из 0.745 г соединения **1** и 0.2 г NaOH в 5 мл воды и 0.7 г (0.005 моль) бензоилхлорида получают 0.7 г (17%) продукта **2d**. *R_f* 0.76. Т. пл. 195–197 °С (метанол).

Б. К 0.75 г соединения **1** добавляют 0.505 г триэтиламина, 15 мл ацетонитрила и 0.7 г (0.005 моль) бензоилхлорида. Смесь кипятят на водяной бане 1 ч. Получают 1.2 г (29%) продукта **2d**. *R_f* 0.76. Т. пл. 196–197 °С (этанол). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 253 (M⁺). Найдено, %: N 17.25. C₁₄H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: N 17.00.

В. К 0.75 г (0.005 моль) соединения **1** и 0.2 г NaOH в 5 мл воды добавляют 0.7 г (0.005 моль) бензоилхлорида. Смесь выдерживают при перемешивании 1 ч при комнатной температуре. Получают 0.7 г (17%) продукта **2d**. R_f 0.76. Т. пл. 195–197 °С (метанол). Смешанная проба образцов соединения **2d**, синтезированных по методикам А, Б и В, не дает депрессии температуры плавления.

N-[3-(2-Оксобензоксазолил-2)пропионил]-N'-бензоксазолил-2-гидразин (2f). Из 0.75 г (0.005 моль) соединения **1** и 1.13 г (0.005 моль) хлорангидрида β -(бензоксазоноил)пропионовой кислоты в присутствии 0.5 г (0.005 моль) Et_3N в 15 мл ацетона по методике Б получают 0.7 г (41 %) продукта **2f**. Т. пл. 198–200 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 (79), 204 (35), 190 (80), 148 (100), 134 (75), 119 (25), 91 (43), 77 (75). Найдено, %: N 17.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: N 17.00.

N-(Бутироил)бензоксазолинон (4). А. К 0.75 г (0.005 моль) соединения **1** добавляют 3 мл свежеперегнанного масляного ангидрида. Реакционную массу перемешивают 1 ч при комнатной температуре, выдерживают 2 ч на кипящей водяной бане и отгоняют выделяющуюся кислоту при 140–160 °С. Получают 0.1 г (7.5%) продукта **4**. Т. пл. 78–80 °С (гексан). ИК спектр, cm^{-1} : 1793, 1728 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 (35), 135 (90), 91 (30), 79 (50), 71 (100). Найдено, %: N 6.95. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено, %: N 6.95.

Б. Смесь 1.35 г (0.01 моль) бензоксазолинона и 5 мл масляного ангидрида кипятят 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 1.3 г (63%) продукта **4**. R_f 0.9. Т. пл. 78–80 °С. Смешанная проба плавления образцов соединения **4**, синтезированных по методикам А и Б, не дает депрессии температуры плавления.

N-Фурфуриден-N'-(бензоксазолил-2)гидразин (6). Смесь 0.4 г (0.005 моль) соединения **1**, 0.33 мл (0.005 моль) фурфуrolа кипятят 2 ч. Осадок продукта отфильтровывают. Получают 0.27 г (49%) продукта **6**. R_f 0.37. Т. пл. 158–160 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 207 (100), 149 (60). Найдено, %: N 18.04. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: N 18.52.

N-(2-Карбокси-3,4-диметоксибензилиден-N'-бензоксазолил-2)гидразин (7). К 0.75 г (0.005 моль) соединения **1** в спирте добавляют 1.04 г (0.005 моль) альдегидокислоты **5**. Реакционную массу перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Получают 1.4 г (82%) продукта **7**. R_f 0.37. Т. пл. 202–204 °С (бутанол). ИК спектр: 1651 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 159.15 ($\text{C}_{(2)}$); 142.04 ($\text{C}_{(3a)}$); 109.26 ($\text{C}_{(4)}$); 121.31 ($\text{C}_{(5)}$); 124.09 ($\text{C}_{(6)}$); 116.38 ($\text{C}_{(7)}$); 147.89 ($\text{C}_{(7a)}$); 141.33 (N=CH); 123.13 ($\text{C}_{(1r)}$); 130.22 ($\text{C}_{(2r)}$); 144.54 ($\text{C}_{(3r)}$); 153.21 ($\text{C}_{(4r)}$); 113.78 ($\text{C}_{(5r)}$); 121.67 ($\text{C}_{(6r)}$); 167.45 (C=O); 60.90 (3'-OCH $_3$); 55.97 (4'-OCH $_3$). Найдено, %: N 12.73. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: N 12.31.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. А. Алиев, Б. Ташходжаев, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев, В. Г. Карцев, *ХТС*, 1545 (1997).
2. К. Гиясов, Н. А. Алиев, У. Абдуллаев, *Узб. хим. жс.*, № 1, 31 (1990).
3. Р. Г. Афлятунова, Н. А. Алиев, У. А. Абдуллаев, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев, *ХТС*, 403 (1995).
4. Н. А. Алиев, Р. Г. Афлятунова, А. Т. Аюпова, У. Абдуллаев, *Узб. хим. жс.*, № 5–6, 50 (1995).
5. Э. М. Гизатуллина, В. Г. Карцев, *ХТС*, 1587 (1993).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1993, **2**, 366.
7. S. P. Singh, D. Kumar, R. Karoor, *Indian J. Chem.*, **34B**, 682 (1995).
8. Т. П. Сычева, И. Д. Киселева, М. Н. Щукина, *ХТС*, 43 (1967).
9. G. A. Reynolds, J. A. Vanallan, *J. Org. Chem.*, **24**, 478 (1959).
10. В. А. Мамедов, В. Н. Валеева, Л. А. Антохина, *ХТС*, 406 (1995).
11. H. Zinner, T. Randow, H. Wigert, *J. prakt. Chem.*, **33**, 305 (1966).

Институт химии растительных
веществ АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170

Поступило в редакцию 14.10.98
После переработки 08.01.2000

^aАОЗТ, ИНТЕРБИОСКРИН,
Москва 121019, Россия