

М. М. Краюшкин, М. А. Калик, Л. Г. Воронцова*

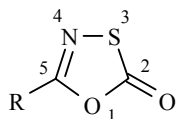
О ВЛИЯНИИ ХАРАКТЕРА ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ
НА СТРОЕНИЕ 1,3,4-ОКСАТИАЗОЛ-2-ОНОВОГО ЦИКЛА

Синтезирован ряд 5-арил(тиенил)замещенных 1,3,4-оксатиазол-2-онов. Методом РСА исследовано молекулярное строение 5-(4-нитрофенил)-, 5-(5-этилтиено[2,3-*b*]тиофен-2-ил)-, 5-(5-этил-2-этилсульфанилтиофен-3-ил)- и 5-(5-метилсульфонилтиофен-2-ил)-1,3,4-оксатиазол-2-она. Тиофеновые и оксатиазолоновые фрагменты копланарны. Обсуждаются геометрические параметры оксатиазолонового цикла. Наибольшее влияние на систему сопряжения в оксатиазолоновом цикле оказывают электроноакцепторные заместители в *para*-положении бензольного и положении 5 тиофенового цикла.

Ключевые слова: 5-арил(тиенил)-1,3,4-оксатиазол-2-оны, геометрия оксатиазол-2-онового цикла, РСА.

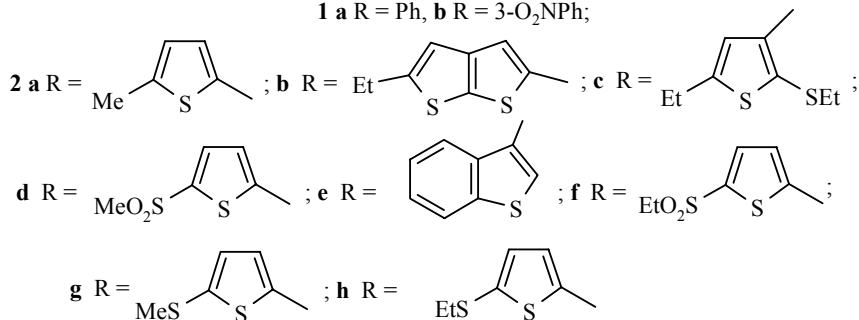
Производные 1,3,4-оксатиазол-2-она (ОТА) успешно используются в качестве физиологически активных веществ, например, фунгицидов [1, 2] и ингибиторов лиазы (PAL) [3], а также как исходные соединения в синтезе разнообразных пятичленных гетероциклов, включающих фрагмент C=N–S (изотиазолины, тиадиазолы) [4–7]. Процесс получения последних основан на термическом декарбоксилировании оксатиазолонового цикла с образованием нестабильных нитрилсульфидов, которые легко вступают *in situ* в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с соответствующими диполярфилами [4]. Поскольку ход реакции зависит, в частности, от стабильности π -электронной системы ОТА [4, 6], одной из актуальных задач является изучение строения и влияния природы заместителей в положении 5 на его стабилизацию. Это может быть достигнуто, как представляется, путем создания большей области делокализации электронной плотности в цикле ОТА, например, за счет введения ароматических заместителей, сопряженных с оксатиазолоновым циклом.

Ранее было описано строение только одного представителя ароматического ряда – 5-фенил-ОТА (**1a**) [8] и одного гетероциклического – 5-(2-метилсульфонил-5-метилтиофен-3-ил)-ОТА [9]. В настоящей работе на основании данных РСА рассмотрено влияние некоторых заместителей бензольного и тиофенового ряда на геометрию и смещение электронной плотности в оксатиазолоновом цикле. Нами синтезированы известный ранее 5-(4-нитрофенил)-ОТА (**1b**) по методу [2] и ряд новых 5-тиенилзамещенных ОТА **2a–h**: 5-(5-метилтиофен-2-ил)-ОТА **2a**, 5-(5-этилтиено[2,3-*b*]тиофен-2-ил)-ОТА (**2b**), 5-(5-этил-2-этилсульфанилтиофен-3-ил)-ОТА (**2c**), 5-(5-метилсульфонилтиофен-2-ил)-ОТА (**2d**), 5-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-ОТА (**2e**), 5-(2-этилсульфонилтиофен-3-ил)-ОТА (**2f**), 5-(5-метилсульфанилтиофен-2-ил)-ОТА (**2g**), 5-(2-этилсульфанилтиофен-3-ил)-ОТА (**2h**) по способу [5].



1a,b, 2a-h

1 a R = Ph, **b** R = 3-O₂NPh;



Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **2a-h**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	ИК спектр, (CHCl ₃), ν, см ⁻¹	Выход, %
		C	H	S			
2a	C ₇ H ₅ NO ₂ S ₂	<u>42.08</u>	<u>2.61</u>	<u>32.30</u>	97–98	1760 (C=O)	72
		42.19	2.52	32.71			
2b	C ₁₀ H ₇ NO ₂ S ₃	<u>44.72</u>	<u>2.81</u>	<u>35.60</u>	104–105	1748 (C=O)	60
		44.58	2.62	35.71			
2c	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ S ₃	<u>44.05</u>	<u>4.20</u>	<u>35.37</u>	59–61	1750–1775 (C=O)	67
		43.94	4.06	35.18			
2d	C ₇ H ₅ NO ₄ S ₃	<u>32.05</u>	<u>2.15</u>	<u>36.70</u>	167–170	1770 (C=O), 1155, 1335 (SO ₂)	79
		31.93	1.91	36.53			
2e	C ₁₀ H ₅ NO ₂ S ₂	<u>51.12</u>	<u>2.31</u>	<u>27.04</u>	133–134	1748–1770 (C=O)	61
		51.04	2.14	27.25			
2f	C ₈ H ₇ NO ₄ S ₃	<u>34.92</u>	<u>2.70</u>	<u>34.53</u>	98–99	1765–1785 (C=O) 1145–1330 (SO ₂)	84
		34.65	2.54	34.68			
2g	C ₇ H ₅ NO ₂ S ₃	<u>36.13</u>	<u>2.39</u>	<u>41.70</u>	72–73	1758–1770 (C=O)	75
		36.35	2.60	41.58			
2h	C ₈ H ₇ NO ₂ S ₃	<u>39.06</u>	<u>3.05</u>	<u>38.82</u>	103–105**	1750–1770 (C=O)	71
		39.17	2.88	39.21			

* Растворители: EtOH (соединения **2a–c, e,f**), CHCl₃ (соединение **2d**), MeOH (соединение **2g**).

** Колоночная хроматография на силикагеле L (100–160 меш), элюент CCl₄.

Спектральные характеристики соединений 2a–h

Соединение	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.	Масс-спектр, m/z , I (%)
2a	2.58 (3H, с, CH_3); 6.98, 7.50 (2H, два д, $J = 3.5$, H-4,3)	–	199 $[\text{M}]^+$ (100), 155 (60), 123 (30), 124 (30)
2b	1.39 (3H, т, $J = 7.25$, CH_3CH_2); 2.95 (2H, к, $J = 7.25$, CH_2CH_3); 6.97 (1H, с, H-4); 7.70 (1H, с, H-3)	–	269 $[\text{M}]^+$ (100), 225 (60), 193 (40)
2c	1.31 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 1.44 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$); 2.70 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.07 (2H, к, $J = 7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$); 7.08 (1H, с, H-4)	13.68 (к, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$); 15.23 (к, CH_3CH_2); 23.25 (т, SCH_2CH_3); 30.40 (т, CH_2CH_3); 122.27 (с, C-3); 123.64 (д, C-3); 142.36 (с, C-2); 145.70 (с, C-5); 153.93 (с, C=N); 173.52 (с, C=O)	273 $[\text{M}]^+$ (26), 212 (38), 201 (39), 200 (45), 199 (98)
2d	3.24 (3H, с, CH_3SO_2); 7.68, 7.72 (2H, два д, $J = 3.5$, H-3,4)	44.84 (к, CH_3SO_2); 128.60 (с, C-2); 131.47 (д, C-4); 133.71 (д, C-3); 146.30 (с, C-5); 51.39 (с, C=N); 172.84 (с, C=O)	263 $[\text{M}]^+$ (78), 219 (32), 205 (15), 191 (100), 190 (74)
2e	7.51 (2H, м, H-5,6); 7.92, 8.69 (2H, два д, $J = 8.2$, H-4',7'); 8.25 (1H, с, H-2)	–	235 $[\text{M}]^+$ (30), 191 (100), 159 (70), 133 (30)
2f	1.20 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 3.73 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 7.69, 8.20 (2H, два д, $J = 4.5$, H-4,5)	7.37 (к, CH_3CH_2); 50.17 (т, CH_2SO_2); 128.22 (с, C-2); 130.56 (д, C-4); 137.74 (д, C-5); 141.88 (с, C-3); 151.15 (с, C=N); 163.58 (с, C=O)	277 $[\text{M}]^+$ (34), 205 (13), 203 (100), 175 (78), 153 (8), 110 (31)
2g	2.60 (3H, с, SCH_3); 6.79, 7.54 (2H, два д, $J = 3.5$, H-3,4)	18.99 (к, CH_3S); 126.16 (с, C-2); 127.60 (д, C-4); 132.24 (д, C-3); 146.69 (с, C-5); 173.26 (с, C=N)	231 $[\text{M}]^+$ (66), 206 (39), 187 (45), 155 (42), 151 (99)
2h	1.45 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 3.11 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 7.22, 7.41 (2H, два д, $J = 4.5$, H-4,5)	13.80 (к, CH_3CH_2); 30.40 (т, CH_2S); 122.5 (с, C-2); 123.6 (д, C-4); 127.9 (д, C-5); 145.7 (с, C-3); 153.9 (с, C=N); 173.4 (с, C=O)	245 $[\text{M}]^+$ (33), 219 (101), 184 (21), 171 (83)

Полученные соединения охарактеризованы данными элементных анализов, ИК (табл. 1), масс-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров (табл. 2).

Для соединений **1b** и **2b-d** определено строение молекул методом РСА и проведен сравнительный анализ геометрических параметров (длин связей) тиазолоновых циклов.

В работах [10, 11] было установлено, что насыщенные углеводородные заместители не влияют на геометрические параметры цикла ОТА. Так, строение ОТА-цикла в 5-адамантил-ОТА в кристаллической фазе практически такое же, как в незамещенном ОТА или его метильном производном в газовой фазе [12, 13]. Поэтому геометрические параметры 5-адамантил-ОТА (**Ad-ОТА**) [10] были приняты за эталон для сравнения длин связей в соединениях **1a,b** и **2b-d**. Соответствующие данные для этих соединений приведены в табл. 3.

Как показано в работе [8], кристаллическая структура соединения **1a** состоит из двух кристаллографически независимых молекул, геометрические параметры которых совпадают в пределах ошибки эксперимента, поэтому в табл. 3 приведены их усредненные значения. Молекулы **1a** – плоские. Обращает на себя внимание выравнивание эндоциклических связей С–О в цикле ОТА по сравнению с аналогичными связями в молекуле **Ad-ОТА**. Укорочена также связь С(5)–R, что обусловлено изменением гибридизации атома углерода заместителя R с sp^3 на sp^2 . Остальные длины связей в цикле ОТА молекулы **1a** практически такие же как в молекуле **Ad-ОТА**.

Молекула **1b**, по данным РСА, также плоская (рисунок), но распределение электронной плотности в гетероцикле ОТА отличается от таковой в молекуле **1a**. Эндоциклические связи С–О асимметричны: различие в длинах связей (0.033 Å) даже больше, чем в молекуле **Ad-ОТА**. Связи С(5)=N(4), S(3)–N(4) и С(2)=O(2) заметно длиннее соответствующих связей в молекуле **1a**, напротив, связи S(3)–C(2), С(5)–C(R) – короче. Это указывает на образование в молекуле двух фрагментов с сопряженными связями:

Т а б л и ц а 3

Длины связей (r) в цикле ОТА в соединениях **Ad-ОТА**, **1a,b** и **2b-d**

Связь	$r, \text{Å}$					
	Ad-ОТА	1a	1b	2b	2c	2d
O(1)–C(2)	1.392	1.384	1.416	1.421	1.400	1.376
O(1)–C(5)	1.377	1.379	1.383	1.464	1.423	1.373
C(2)–S(3)	1.750	1.752	1.713	1.802	1.733	1.736
S(3)–N(4)	1.687	1.680	1.734	1.735	1.710	1.705
N(4)–C(5)	1.272	1.268	1.292	1.286	1.254	1.280
C(2)–O(2)	1.188	1.185	1.215	1.119	1.178	1.233
C(5)–C(R)	1.491	1.460	1.440	1.434	1.445	1.414

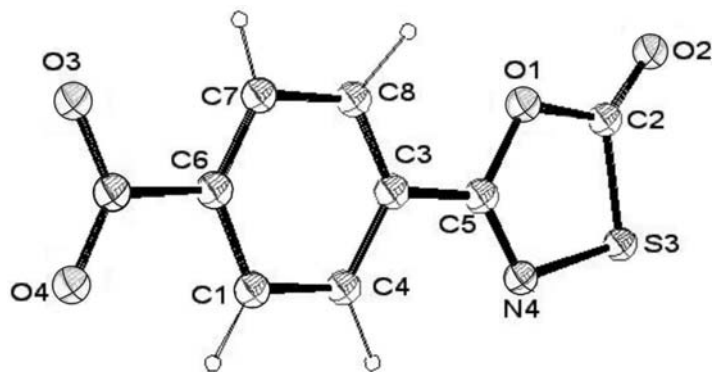


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **1b**

первый фрагмент R–C(5)=N(4)–, второй – –S(3)–C(2)=O(2). Аналогичный вывод о смещении электронной плотности в цикле ОТА под действием электроотрицательных групп был сделан в работе [14] на основании анализа химических сдвигов спектров ЯМР ^{15}N и ^{13}C ряда *para*-замещенных 5-фенил-1,3,4-оксазтиазол-2-онов.

Представляло интерес изучить в этом плане влияние тиофенового заместителя на геометрические параметры тиазолонового цикла. Наиболее простое метильное производное – 5-(5-метилтиофен-2-ил)-ОТА (**2a**) оказалось неустойчивым к рентгеновскому излучению.

В кристаллической структуре **2b**, как было выявлено в процессе РСА, тиенотиофеновая система статистически развернута относительно цикла ОТА на 180° , образуя *цис*- и *транс*-формы (рис. 2) с заселенностью позиций 2:1. Молекулы обеих форм плоские. Обращает на себя внимание значительное удлинение связей S(3)–C(2) и C(5)–O(1) (см. табл. 3) по сравнению с аналогичными связями в молекулах **Ad**-ОТА и **1a,b**, т. е. имеются признаки разделения фрагментов R–C(5)=N(4)–S(3)– и –O(1)–C(2)=O(2). По-видимому, в этом случае возможно протекание реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в более мягких условиях.

Молекула **2c** также плоская, включая атомы углерода этильных групп (рис. 3). Различие в длинах связей O(1)–C(2) и O(1)–C(5) сохраняется и составляет 0.023 Å. Связи O(1)–C(5), S(3)–N(4), S(3)–C(2) и связи N(4)=C(5), C(2)=O(2) четко локализованы как одинарные и двойные соответственно. Это свидетельствует о незначительной делокализации электронной плотности в цикле ОТА.

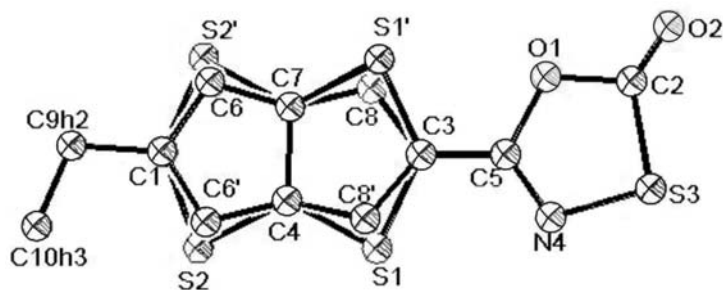


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **2b**

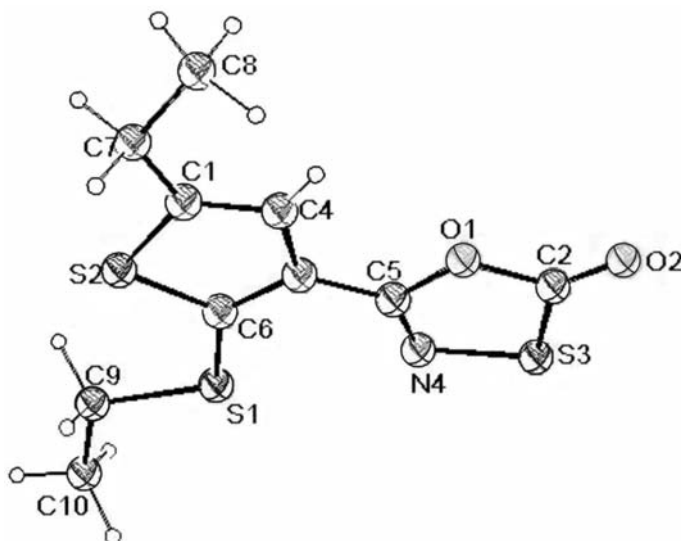


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **2c**

Молекула **2d** (рис. 4) – плоская, за исключением сульфонильной группы, которая ориентирована асимметрично относительно тиофенового цикла (**T**), образуя двугранный угол **T/C(6)S(1)C(7)** в 71.85° . Атомы O(3) и O(4) отклоняются от плоскости **T** на 0.089 и 0.887 Å соответственно. Заметим, что практически такая же ориентация сульфонильной группы относительно плоскости тиофенового цикла найдена ранее и в молекуле 5-(5-метил-2-метилсульфонилтиофен-3-ил)-ОТА [9]. Связи S(3)–N(4) и O(2)=C(2) удлинены, а связь S(3)–C(2) укорочена по сравнению с аналогичными связями в **Ad-ОТА** и **1a**. Эндоциклические связи C–O практически одинаковы, таким образом электронная плотность оказывается делокализованной по всему ОТА-циклу. Связь C(5)–C(R) заметно короче ординарной связи Csp_2-Csp_2 , что свидетельствует об образовании единой сопряженной системы оксатиазолонового и тиофенового циклов.

Проведенное исследование показало, что в кристалле молекулы 5-арил-(тиенил)замещенных 1,3,4-оксатиазол-2-онов имеют плоское строение, которое благоприятно для сопряжения. Существенное влияние на картину делокализации электронной плотности в оксатиазолоновом цикле оказывают заместители бензольного и тиофенового ряда, имеющие электроно-

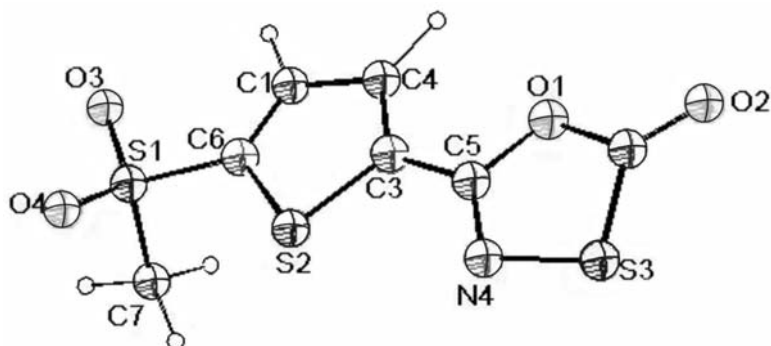


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **2d**

акцепторные группы NO₂ и SO₂R (соединения **1b** и **2d**), способствующие образованию большей области делокализации π-электронной системы, включающей арильные (тиенильные) заместители.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-275. Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Bruker WM-250 (250 МГц), спектры ЯМР ¹³C – на спектрометре Bruker AM-300 (75 МГц), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры сняты на спектрометре Varian MAT CN-6 и Varian MAT 311A при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом вещества в ионный источник. ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254 (элюент этилацетат–гексан), колоночная хроматография – на силикагеле L (100–160 меш.).

Рентгеноструктурное исследование соединений 1b, 2b–d. Параметры элементарных ячеек и наборы экспериментальных отражений с $I > 2\sigma(I)$ получены на четырехкружном дифрактометре РЭД-4 (λCuKα-излучение, графитовый монохроматор, θ/2θ-сканирование, θ < 60°) при 293 К. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Координаты атомов Н, в основном, найдены из разностных синтезов электронной плотности (недостающие атомы Н в метильных группах вычислены геометрически) и уточнены МНК изотропно. Все расчеты выполнены с использованием комплекса программ AREN на ПЭВМ IBM PC/AT [15]. Координаты атомов и геометрические параметры депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 736680 и 736683).

Кристаллы 1b в виде прозрачных бесцветных пластинок выращены из раствора в этилацетате, моноклинные. Параметры элементарной ячейки: $a = 7.814(1)$, $b = 16.307(1)$, $c = 7.504(8)$ Å, β = 67.72(50)°, $V = 884.93(6)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.692$ г/см³. Пространственная группа $P2_1/n$, $Z = 4$, в расчет включено 762 независимых отражения. Фактор расходимости $R = 0.065$.

Кристаллы 2b выращены из раствора в этиловом спирте в виде светло-желтых чешуек, ромбические. Параметры элементарной ячейки: $a = 8.704(1)$, $b = 18.810(1)$, $c = 6.891(3)$ Å, $V = 1128.30(2)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.595$ г/см³. Пространственная группа $Pna2_1$, $Z = 4$, в расчет включено 655 независимых отражений. Структуру удалось расшифровать только при варьировании сортов атомов и заселенности позиций. Окончательный фактор расходимости $R = 0.103$.

Кристаллы 2c – плоские светлые пластинки, выращены из раствора в этиловом спирте, моноклинные. Параметры элементарной ячейки: $a = 17.625(2)$, $b = 16.578(2)$, $c = 4.101(1)$ Å, β = 96.10(5)°, $V = 1191.46(4)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.533$ г/см³. Пространственная группа $P2_1/a$, $Z = 4$, в расчет включено 930 независимых отражений. Фактор расходимости $R = 0.072$.

Кристаллы 2d получены из раствора в хлороформе в виде бесцветных вытянутых призм, моноклинные. Параметры элементарной ячейки: $a = 15.423(2)$, $b = 11.375(2)$, $c = 5.751(1)$ Å, β = 89.89(3)°, $V = 1008.93(2)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.743$ г/см³. Пространственная группа $P2_1/n$, $Z = 4$, в расчет включено 951 независимое отражение. Фактор расходимости $R = 0.078$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. Kurzer, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **32**, 282 (1982).
2. E. Muhlbauer, W. Weiss, Brit. Pat. 1079348 (1967); *Chem. Abstr.*, **68**, 69000 (1968).

3. Naotaka, H. Soosung, *J. Fac. Agric. Kyushu Univ.*, **51**, 309 (2006).
4. R. M. Paton, *Chem. Soc. Rev.*, **18**, 33 (1989).
5. М. М. Краюшкин, М. А. Калик, А. Я. Кудрявцева, *Изв. АН СССР. Сер.хим.*, 1892 (1992).
6. G. McMillon, M. N. Tackett, A. Dawson, E. Fordyce, R. M. Paton, *Carbohydr. Res.*, **341**, 41 (2006).
7. A. Castro, T. Castano, A. Encinas, W. Porcal, C. Gil, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 1644 (2006).
8. M. J. Schriver, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Crystallogr.*, **25**, 25 (1995).
9. Л. Г. Воронцова, М. Г. Курелла, М. А. Калик, М. М. Краюшкин, *Кристаллография*, **41**, 382 (1996).
10. J. N. Bridson, S. B. Copp, M. J. Schriver, S. Zhu, *Can. J. Chem.*, **72**, 1143 (1994).
11. J. N. Bridson, M. J. Schriver, S. Zhu, *Can. J. Chem.*, **73**, 212 (1995).
12. B. Bak, O. Neilsen, H. Svanholt, A. Almenningen, O. Bastiansen, H. Braathen, L. Fernholt, G. Gundersen, C. J. Neilsen, B. N. Cyvin, S. J. Cyvin, *Acta Chem. Scand.*, **32A**, 1005 (1978).
13. B. Bak, O. Neilsen, H. Svanholt, A. Almenningen, O. Bastiansen, H. Braathen, L. Fernholt, G. Gundersen, C. J. Neilsen, B. N. Cyvin, S. J. Cyvin, *Acta Chem. Scand.*, **36**, 283 (1982).
14. H. Markgraf, L. Hong, D. P. Richardson, M. H. Schofield, *Magn. Reson. Chem.*, **45**, 985 (2007).
15. В. И. Андрианов, *Кристаллография*, **32**, 228 (1987).

*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Россия
Москва 119991, Россия
e-mail: mkray@ioc.ac.ru
e-mail: voron@ioc.ac.ru*

Поступило 24.06.2009