

Н. А. Алиев, М. Г. Левкович, Э. Л. Кристаллович,
Н. Д. Абдуллаев, В. Г. Карцев

ХИМИЯ АЗАБЕНАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

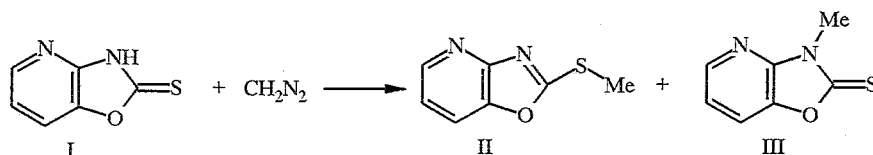
2*. МЕТИЛИРОВАНИЕ

2,3-ДИГИДРООКСАЗОЛО[4,5-*b*]ПИРИДИН-2-ТИОНА

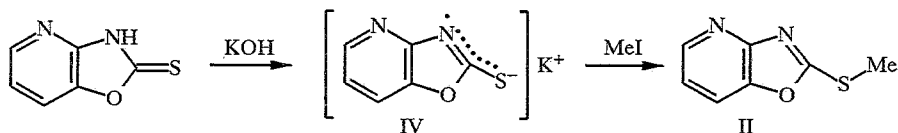
Исследовано взаимодействие 2,3-дигидрооксазола[4,5-*b*]пиридин-2-тиона и его калиевой и натриевой солей с различными метилирующими агентами в разных условиях.

В предыдущей работе [1] мы сообщали о синтезе и структуре 2,3-дигидрооксазола[4,5-*b*]пиридин-2-тиона (I). Данная статья посвящена изучению метилирования соединения I и его калиевой и натриевой солей диазометаном, иодистым метилом, диметилсульфатом и метилтозилатом. При этом представлялось интересным выяснить влияние природы алкилирующего агента и растворителя на направление реакции.

Установлено, что метилирование тиона I избытком эфирного раствора диазометана происходит почти количественно, однако при этом образуется смесь 2- (II) и 3-метилированных (III) продуктов в соотношении 2 : 1 (по данным ПМР).



В результате реакции тиона I с иодистым метилом в ацетоне при комнатной температуре с выходом 30% получается только продукт II. Такое избирательное метилирование удается также успешно осуществить обработкой иодистым метилом К-соли соединения I (IV) в метаноле: в этом случае продукт II образуется с выходом 66%. Полученные результаты можно объяснить «мягкостью» выбранного алкилирующего агента.



Иные результаты были достигнуты при использовании в качестве метилирующего агента диметилсульфата, обработка которым калиевой соли IV в тех же условиях, что и иодистым метилом, приводит к смеси продуктов II и III (2,5 : 1) с суммарным выходом 66%. В том же соотношении соединения II и III образуются при обработке соли IV диметилсульфатом в твердой фазе. Однако в этом случае их суммарный выход составляет только 36%.

* Сообщение 1 см. [1].

Метилирование метилтозилатом соли IV в ацетоне и соли V в гексаметилфосфортриамиде (ГМФТА) приводит преимущественно к продукту S-алкилирования II: его выходы составляют 73 и 66% соответственно. При этом в обоих случаях с выходами 2 и 7% образуется также продукт N-алкилирования III.

Таким образом, направление реакции алкилирования 2,3-дигидрооксазоло [4,5-*b*]пиридин-2-тиона I зависит от природы метилирующего агента и характера растворителя.

В опыте с ГМФТА в реакционной смеси наряду с исходным соединением I с помощью ТСХ был обнаружен 2,3-дигидрооксазоло [4,5-*b*]пиридин-2-он (VI) [1], являющийся, по-видимому, результатом гидролиза исходного тиона I. Отметим, что известны превращения бензтиазолинтионов путем гидролиза в щелочной среде в бензтиазолины [2], а также бензоксазолинтиона в бензоксазолинон [3].

Строение соединения II и III подтверждено данными ПМР, УФ спектров, а также результатами элементного анализа. Так, УФ спектр метилоксазоло-пиридинтиона III совпадает со спектром исходного тиона I: оба имеют максимум поглощения при 315 нм; в случае метилтиоксазолопиридина II максимум наблюдается при 290 нм. Спектры ПМР обоих соединений содержат сигналы протонов пиридинового цикла, конденсированного с оксазолом, в виде трех однопротонных дублетов в области 7,50...8,39 м. д. В каждом спектре имеется также трехпротонный синглет метильной группы при 2,74 или 3,70 м. д. (для соединений II и III соответственно). По соотношению интегральных интенсивностей указанных сигналов метильных групп оценивалось соотношение продуктов II и III в реакционных смесях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры сняты на спектрометре EPS-3T (Hitachi) в этаноле, спектры ПМР — Tesla BS-567 в дейтерометаноле. Рабочая частота 100 МГц, внутренний стандарт ГМДС.

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений, а также определения величины R_f осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол—метанол, 10 : 1, проявитель: 0,5 г $KMnO_4$ — 2 мл конц. H_2SO_4 —48 мл H_2O .

Метилирование 2,3-дигидрооксазоло [4,5-*b*]пиридин-2-тиона (I). Д и а з о м е т а н о м. При энергичном перемешивании к 0,2 г (1,3 ммоль) тиона I небольшими порциями добавляют эфирный раствор диазометана (до прекращения выделения азота). После исчезновения желтой окраски реакционную смесь обрабатывают 2% водным раствором NaOH, органический слой сушат над $CaCl_2$. Растворитель упаривают, получают 0,21 г (~100%) смеси продуктов II и III в соотношении 2 : 1 (данные ПМР).

Иодистым метилом. К раствору 0,152 г (1 ммоль) тиона I в 5 мл ацетона при энергичном перемешивании добавляют 0,2 г (1,4 ммоль) иодистого метила. Перемешивание при комнатной температуре продолжают 6 ч, затем растворитель упаривают, остаток обрабатывают 2% водным раствором NaOH. Полученную массу трижды экстрагируют бензолом, экстракт сушат $CaCl_2$. Остаток после упаривания бензола при стоянии кристаллизуется, его наносят на пористую пластинку. Получают 0,05 г (30%) 2-метилтиоксазоло [4,5-*b*]пиридина (II). R_f 0,50. $T_{пл}$ 56...58 °C. Найдено, %: N 17,05; S 19,60. $C_7H_6N_2OS$. Вычислено, %: N 16,76; S 19,16.

Метилирование К-соли тиона I (IV). Иодистым метилом. К калиевой соли IV, полученной из 0,76 г (5 ммоль) тиона I и 0,28 г (5 ммоль) KOH в 10 мл CH_3OH , при перемешивании добавляют 0,71 г (5 ммоль) иодистого метила. Реакционную смесь перемешивают 30 мин на кипящей водяной бане и 1 сут при комнатной температуре. Упаривают ~5 мл метанола, к остатку добавляют 7 мл H_2O и полученную массу обрабатывают, как описано выше. Получают 0,55 г (66%) продукта. $T_{пл}$ 57...58 °C. R_f 0,50.

Диметилсульфатом. К раствору К-соли, полученной из 0,76 г (5 ммоль) тиона I и 0,28 г (5 ммоль) KOH в 8 мл CH_3OH , при перемешивании добавляют 0,55 г (4,4 ммоль) диметилсульфата в 2 мл CH_3OH . Реакционную смесь выдерживают на кипящей водяной бане 2 ч, далее — 16 ч при комнатной температуре. Выпавший небольшой осадок отфильтровывают, фильтрат

обрабатывают 15 мл 2% водного раствора КОН и трижды экстрагируют бензолом. Экстракт сушат над CaCl_2 , бензол упаривают. Перегонкой остатка в вакууме выделяют 0,49 г (66%) смеси (2,5 : 1, данные ПМР) продуктов II и III.

М е т и л т о з и л а т о м. К раствору 10 ммоль К-соли IV, полученному обработкой 1,52 г (10 ммоль) соединения I 2% водным раствором КОН, добавляют раствор 1,72 г (9 ммоль) метилтозилата в 5 мл ацетона. Полученную массу выдерживают 4 ч на кипящей водяной бане, далее 16 ч — при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывают 2% водным раствором КОН, трижды экстрагируют бензолом, экстракт сушат над CaCl_2 . Затем удаляют растворитель, остаток перекристаллизовывают из гексана, получают 1,1 г (73%) продукта II. $T_{\text{пл}} 56...57^\circ\text{C}$, $R_f 0,50$. Маточный раствор после выделения соединения II упаривают, остаток обрабатывают небольшим количеством ацетона и отфильтровывают 0,03 г (2%) 3-метил-1,3-дигидрооксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиона (III). $T_{\text{пл}} 135...137^\circ\text{C}$, $R_f 0,78$. Найдено, %: N 17,11; S 19,66. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: N 16,76; S 19,16.

Д и м е т и л с у л ь ф а т о м в твердой фазе. Равномерно насыпанные на стеклянный фильтр 9,5 г (50 ммоль) сухой калиевой соли IV выдерживают 7 сут в вакуум-эксикаторе над 1,26 г (10 ммоль) диметилсульфата. Затем реакционную массу промывают 10 мл H_2O , экстрагируют бензолом, экстракт сушат над CaCl_2 . По данным ТСХ и спектра ПМР, остаток (0,3 г) после удаления бензола содержит продукты II ($R_f 0,50$) и III ($R_f 0,78$) в соотношении 2,5 : 1. Выход 36%. При подкислении водного раствора 15% HCl получают 0,3 г тиона I.

Метилирование Na-соли (V) тиона I. При метилировании 10 ммоль Na-соли V, полученной из 1,52 г (10 ммоль) соединения I и 0,24 г (10 ммоль) NaN действием 1,72 г (9 ммоль) метилтозилата в 10 мл ГМФТА по описанной выше для соли IV методике, получают 0,98 г (66%) продукта II и 0,1 г (7%) продукта III. Из водного слоя после подкисления 15% HCl экстракцией бензолом выделяют 0,2 г смеси двух веществ (ТСХ), идентифицированных с использованием заведомых образцов как исходное соединение I ($R_f 0,32$) и 1,3-дигидро[1,3]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-он (VI) ($R_f 0,21$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев Н. А., Таишходжаев Б., Левкович М. Г., Абдуллаев Н. Д., Карцев В. Г. // ХГС. — 1997. — № 11. — С. 1545.
2. Sahar P., Denny G. H., Bobson R. D. // J. Heterocycl. Chem. — 1969. — Vol. 6. — P. 163.
3. Афлятунова Р. Г., Алиев Н. А., Кадыров Ч. Ш., Разаков Р. // Узб. хим. журн. — 1975. — № 6. — С. 24.

Институт химии растительных веществ
АН Республики Узбекистан, Ташкент 700170

Поступило в редакцию 02.07.97
После переработки 03.07.98

АОЗТ, ИНТЕРБИОСКРИН, Москва, а/я 218,
Россия