

УДК 547.945:547.787.3:548.737

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА  
β-(N-БЕНЗОКСАЗОЛИН-2-ТИОН) ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ СОЛЕЙ****Ж.М. Ашуров<sup>1</sup>, Б. Ташходжаев<sup>2</sup>, Л.Ю. Изотова<sup>1</sup>, М.И. Олимова<sup>2</sup>, Б.Т. Ибрагимов<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. А.С. Садыкова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

E-mail: l\_izotova@mail.ru

<sup>2</sup>Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Статья поступила 19 мая 2016 г.

Изучена кристаллическая и молекулярная структура β-(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты, ее моноэтаноламмонийной (NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH) и этилендиаммонийной (NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) солей. В солях аминогруппа моноэтиленамина участвует в депротонировании одной молекулы β-(N-бензтиазолин-2-он)пропионовой кислоты, тогда как аминогруппы в молекуле этилендиамина депротонируют сразу две молекул кислоты. Анализируются геометрия молекул и межмолекулярные водородные и донорно-акцепторные связи в кристаллах. В кристаллических структурах слабые взаимодействия образуют двумерный слой, толщина которого соответствует размерам элементарной ячейки.

DOI: 10.15372/JSC20170316

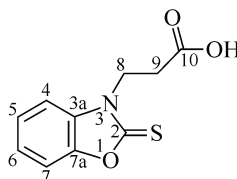
**Ключевые слова:** бензоксазолы, β-(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовая кислота, моноэтаноламмонийная соль, этилендиаммонийная соль, РСА.

Производные бензоксазолин-2-тиона обладают разнообразной биологической активностью. Среди них известны бактерициды [1–3], фунгициды [4–8], гербициды [9, 10], регуляторы роста растений [11] и инсектициды [12–14]. Следует отметить, что 2-алкилтио-6-нитробензоксазолины обладают выраженной противоопухолевой активностью *in vitro* [15]. Также среди них известны вещества с туберкулостатическим [16], парасимпатолитическим [17] и анестезирующим [18] действием.

Ранее нами была исследована кристаллическая структура гидрата, сольвата и солей α-(N-бензоксазолин-2-он)уксусной кислоты [19] и показано, что экзоциклические активные участки производных бензоксазолина склонны образовывать водородные связи внутри- и межмолекулярного характера в различных кристаллических формах [19]. В частности, в α-(N-бензоксазолин-2-он)уксусной кислоте подвижный протон карбоксильной группы легко депротонируется и участвует в образовании различных органических солей. Получаемые кристаллические формы зависят от природы субстрата, растворителя и реагирующей соли.

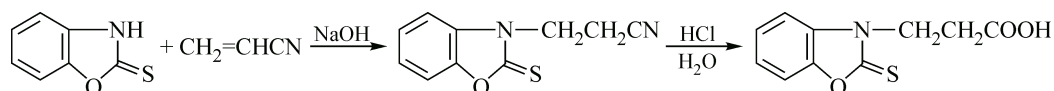
Продолжая исследования по синтезу и превращениям бензозалов [20–23], представлялось интересным осуществить синтез сернистого аналога α-(N-бензоксазолин-2-он)уксусной кислоты — β-(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты. Увеличение числа метиленовых групп (с уксусной на пропионовую кислоту) и природы активных экзо-участков (с 2-он на 2-тион) в бензоксазолине приводит к изменениям молекулярной структуры и межмолекулярных взаимодействий в кристалле. С целью изучения влияния этих факторов в настоящей работе рассматриваются кристаллические формы бензоксазолина — β-(N-бензоксазолин-2-тион)пропио-

новой кислоты (**1**), ее моноэтаноламмонийной ( $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ) (**2**) и этилендиаммонийной ( $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ) (**3**) солей методом PCA, анализируется их молекулярная и кристаллическая структура.



### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Синтез  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты.** Смесь 1,51 г (10 ммоль) бензоксазолин-2-тиона и 1,59 г (30 ммоль) акрилонитрила в 50 мл воды нагревали на водяной бане при 60—70 °С в течение 6 ч и оставляли на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, хорошо отжимали и переносили в круглодонную колбу, куда добавляли 50 мл концентрированной HCl. Смесь кипятили при 100 °С в течение 4 ч и оставляли на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и перекристаллизовывали из бензола. Выход составил 1,89 г (85 %) вещества с  $T_{\text{пл}}$  140—142 °С.



**Получение кристаллов.  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты.** Монокристаллы получены при медленном испарении раствора  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты (100 мг) в смеси этанол:вода (3:1) (4 мл) при температуре 25 °С. Бесцветные кристаллы призматической формы выросли в течение трех дней.

**Моноэтаноламмонийная соль  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты.** К раствору 0,1 г (0,52 ммоль)  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты в 4 мл этанола прибавляли 32 мкл моноэтаноламина. Смесь выдерживали в ультразвуковой ванне (30 кГц) при 25 °С в течение 5 мин. Раствор помещали в неплотно закрытый бюкс и выдерживали при 25 °С в течение 10 сут. Выпавшие призматические кристаллы были отобраны для PCA.

**Этилендиаммонийная соль  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты.** К раствору 0,1 г (0,52 ммоль)  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты в 4 мл этанола прибавляли 16 мкл этилендиамина. Смесь выдерживали в ультразвуковой ванне (30 кГц) при 25 °С в течение 5 мин. Раствор помещали в неплотно закрытый бюкс и выдерживали при 25 °С в течение 9 сут. Выпавшие призматические кристаллы были отобраны для PCA.

**Рентгеноструктурный анализ.** Эксперименты проводились на дифрактометре Xcalibur® Oxford Diffraction при комнатной температуре ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор). Сбор экспериментальных интенсивностей и других данных осуществляли с помощью программы CrysAlisPro [24]. Поправку на поглощение проводили методом multi-scan в пакете программ CrysAlisPro.

Структуры расшифрованы прямыми методами с помощью комплекса программ SHELXS-97 [25] и уточнялись полноматричным методом наименьших квадратов программой SHELXL-97 [26]. Визуализацию данных и построение молекулярной графики осуществляли программой XP в пакете программ SHELXTL-Plus [27]. В табл. 1 приведены основные параметры рентгеноструктурных экспериментов и расчетов уточнения структур кристаллов **1—3**.

Координаты атомов водорода (кроме NH-групп) в структуре **1** определены геометрически и уточнены с фиксированными параметрами изотропного смещения ( $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ , где  $n = 1,5$  для метиленовых групп и 1,2 для остальных, а  $U_{\text{eq}}$  — эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов). В аминных группах атомы Н найдены из разностного синтеза

Основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурного эксперимента для структур **1—3**

Параметр	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Молекулярная формула	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S · H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	2(C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S) · H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
M, г/мол	223,25	254,30	253,29
Простр. группа; Z	P2 <sub>1</sub> /c; 4	P2 <sub>1</sub> ; 2	P-1; 2
a, Å	17,030(5)	4,782(5)	4,738(5)
b, Å	4,725(5)	24,361(5)	5,834(5)
c, Å	12,591(5)	5,840(5)	21,481(5)
α, град.	90	90	94,297(5)
β, град.	96,862(5)	98,48(5)	91,975(5)
γ, град.	90	90	98,661(5)
V, Å <sup>3</sup>	1005,9(12)	672,9(9)	584,7(8)
d, г/см <sup>3</sup>	1,474	1,403	1,439
Размеры кристалла, мм	0,6×0,2×0,08	0,5×0,4×0,1	0,4×0,18×0,1
Сканирование θ, град.	5,23 ≤ θ ≤ 79,02	5,23 ≤ θ ≤ 79,02	4,13 ≤ θ ≤ 76,16
μ <sub>ср</sub> , см <sup>-1</sup>	2,768	2,265	2,472
Число отражений	1928	2390	2354
Число отражений с I > 2σ(I)	1175	2219	1347
R <sub>1</sub> (I > 2σ(I) и общее)	0,0701 (0,1197)	0,0430 (0,0469)	0,0594 (0,1151)
wR <sub>2</sub>	0,2317	0,1164	0,1440
GOOF	1,035	1,059	0,912
Разностные пики ЭП, е/Å <sup>3</sup>	0,41 и -0,37	0,35 и -0,21	0,28 и -0,28
CCDC	1470265	1470266	1470267

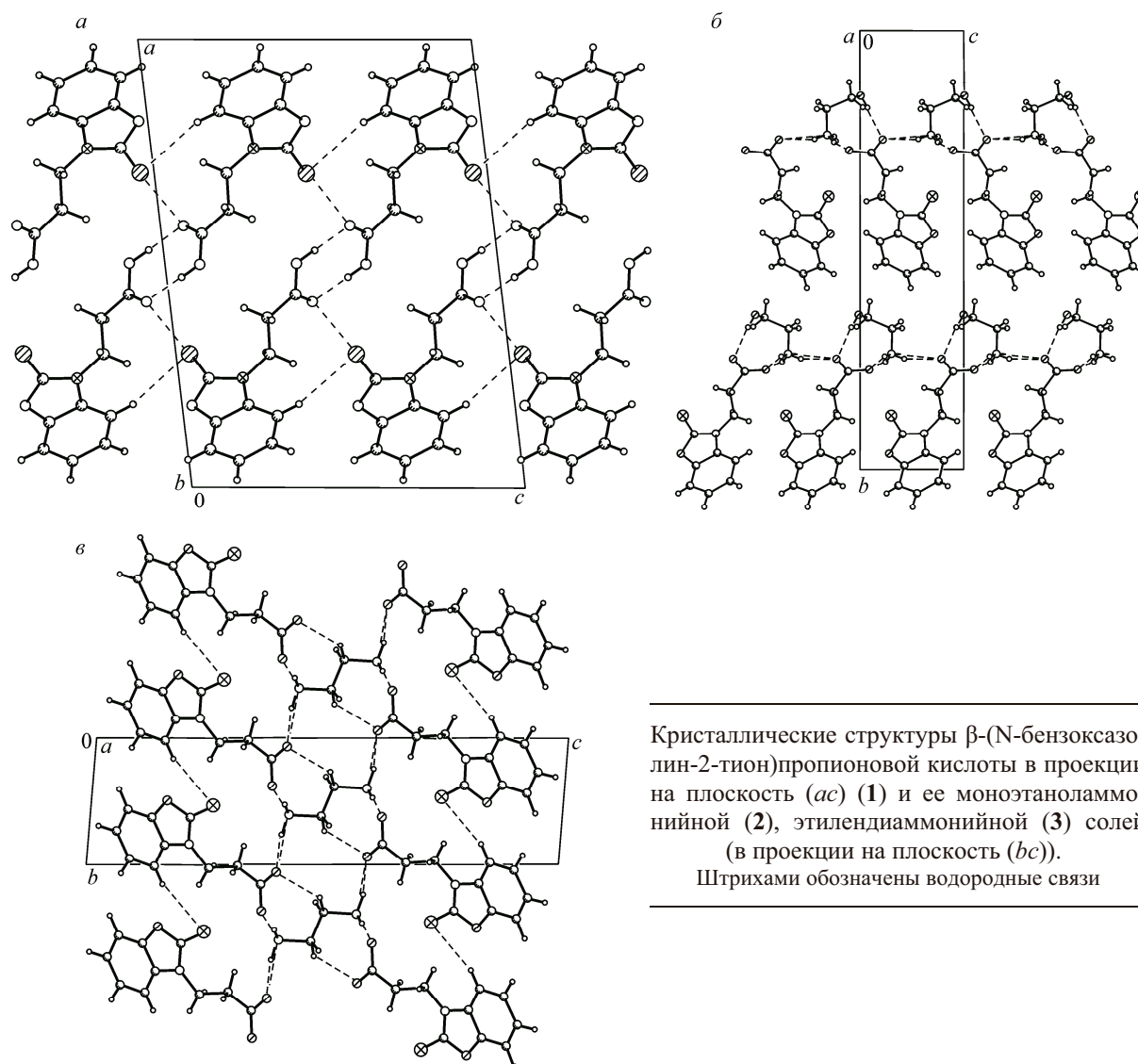
электронной плотности (ЭП) и уточнены изотропно. Все положения атомов водорода в структурах **2** и **3** установлены экспериментально из разностного синтеза ЭП и уточнены изотропно.

SIF-файлы, содержащие полную PCA информацию по исследованным структурам, депонированы в CCDC под номером, указанным в конце табл. 1 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/deposit>).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Молекулярная структура β-(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты, за исключением фрагмента пропионовой кислоты, плоская, т.е. бицикл с *экзо*-связями в вышеуказанных кристаллических формах совершенно плоский в пределах ±0,011 Å (см. рисунок). Примкнувший к атому N3 остаток пропионовой кислоты в зависимости от природы окружения и слабого взаимодействия может произвольно расположиться относительно бензоксазолин-2-тионового ядра в кристалле (имеется возможность свободного вращения вокруг связей N3—C8, C8—C9 и C9—C10). Однако в кристалле **1** эта группа практически плоская (с точностью ±0,031 Å), но в других структурах (**2**, **3**) действительно плоскостность строго не сохраняется (среднее отклонение от плоскости ±0,27 Å). Пропионовые участки имеют разные ориентации относительно плоскости бензоксазолин-2-тионового ядра (углы между плоскостями 93,4 (**1**), 19,6 (**2**) и 17,4° (**3**)).

Длины связей и валентные углы бензоксазолин-2-тионовой части в структурах **1—3** обычные и хорошо согласуются с таковыми в родственных 6-фенилзамещенных бензоксазолин-2-тионах [28, 29]. В плоском карбоксильном фрагменте структур **2** и **3** из-за депротонирования гидроксильного атома водорода углерод-кислородная связь усредняется и становится почти как двойная и составляет 1,252 Å (**2**) и 1,250 Å (**3**).



Кристаллические структуры  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты в проекции на плоскость  $ac$  (1) и ее моноэтаноламмонийной (2), этилендиаммонийной (3) солей (в проекции на плоскость  $bc$ ).

Штрихами обозначены водородные связи

В кристаллической структуре  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты (1) имеются Н-связи типа  $O-H \dots O$  и донорно-акцепторное взаимодействие  $O \dots S$ . Атом Н гидроксильной группы пропионовой кислоты (O4) направлен к неподеленной паре электронов кислорода карбонила (O3), преобразованной центром симметрии, в результате чего образуется спаренная Н-связь. Эти спаренные (встречные) Н-связи довольно сильные, о чем свидетельствуют параметры этой связи. Дополнительно имеет место и донорно-акцепторное взаимодействие  $S \dots O3$ . Параметры этих слабых взаимодействий приведены в табл. 2. Анализ межмолекулярных слабых взаимодействий, обнаруженных в кристалле 1, показывает, что в кристалле образуется слой толщиной параметра ячейки  $a$  и распространяющийся в плоскости кристаллографических осей  $bc$ .

Моноэтаноламмонийная соль  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты (2) образуется, как ожидалось, депротонированием карбоксильного участка пропионовой кислоты (анион) и протонированием атома азота в моноэтаноламине (катион), которые составляют асимметрическую часть элементарной ячейки. Несмотря на отсутствие асимметрического атома в молекулярной соли 2, они кристаллизуются в хиральной пространственной группе  $P2_1$ .

В упаковке кристаллической структуры 2 имеются межмолекулярные Н-связи с участием протонированной  $NH_3$ , депротонированной карбоксильной и гидроксильной групп моноэтано-

Межмолекулярные водородные связи в кристаллах 1—3

Структура	A...H—D	$d(D—H)$ , Å	$d(H...A)$ , Å	$d(D...A)$ , Å	$\angle(DHA)$ , град.	Симметрия
<b>1</b>	O3...H—O4	0,91(8)	1,83(7)	2,733(7)	175(8)	1-x, -y, 2-z
	S...O3			3,180		x, 1/2-y, 1/2+z
<b>2</b>	O3...H—N1	0,83(4)	2,02(4)	2,815(5)	162(4)	1-x, 1/2+y, -z
	O3...H—N1	0,83(5)	2,05(5)	2,859(5)	167(4)	2-x, 1/2+y, -z
	O4...H—N1	0,74(6)	2,05(6)	2,760(5)	161(4)	2-x, 1/2+y, 1-z
	O4...H—O5	0,79(3)	1,97(4)	2,756(5)	173(3)	2-x, 1/2+y, -z
<b>3</b>	O3...H—N1	0,96(5)	1,79(5)	2,735(6)	166(4)	x, y, z
	O4...H—N1	0,95(5)	1,86(5)	2,801(6)	173(4)	x, 1+y, z
	O4...H—N1	0,81(4)	2,02(4)	2,815(6)	170(4)	1+x, 1+y, z
	S...C4—H4	0,93(5)	2,85(5)	3,758(6)	166(4)	-1+x, -1+y, z

Примечание.  $d$  — расстояние, D — донор, A — акцептор.

амин. В табл. 2 приведены эти H-связи. В результате этих H-связей образуются слои в плоскости  $ac$ , и толщина этого слоя занимает половину параметра ячейки  $b$ . Часть упаковки молекул в кристалле **2** показана на рисунке.

**Этилендиаммонийная соль  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты (3)** образуется депротонированием карбоксильных участков двух молекул  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты (анионы) и протонированием двух атомов азота в этилендиамина (катион), т.е. молекулярное соотношение 2:1. Однако в асимметрической части кристаллической ячейки находятся депротонированная молекула  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты и половина протонированной молекулы этилендиамина (она находится в частной позиции: по середине молекулы проходит центр симметрии).

В кристалле имеются N—H...O типа межмолекулярные H-связи между атомами водорода  $NH_3$ -группы и атомами кислорода карбоксильной группы от преобразованных молекул, которые показаны в табл. 2. Анализируя межмолекулярные контакты, можно прийти к выводу, что благодаря трансляционным элементам симметрии (кристалл **3** в триклинной сингонии, в пространственной группе  $P-1$ ) в кристалле образуется слой, распространяющийся вдоль осей  $ab$ , толщина слоя соответствует большому параметру  $c$ .

#### ВЫВОДЫ

Изучена кристаллическая структура  $\beta$ -(N-бензоксазолин-2-тион)пропионовой кислоты и ее моноэтаноламмонийной ( $NH_2(CH_2)_2OH$ ), этилендиаммонийной ( $NH_2(CH_2)_2NH_2$ ) солей. В кристаллических структурах слабые взаимодействия образуют двумерные слои, и толщина слоя соответствует размерам элементарной ячейки.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных научных исследований АН Республики Узбекистан (грант ФА-Ф7-Т048).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент ЮАР, 6805344; С.А. — 1969. — **71**. — С. 124432.
2. Varma R., Nobles W.Z. // Can. J. Chem. — 1967. — **45**. — Р. 3012.
3. Varma R., Nobles W.Z. // J. Pharm. Sci. — 1972. — **61**. — Р. 112.
4. Патент США 3520976; С.А. — 1970. — **73**. — С. 87919.
5. Патент Швейцария 513898. РЖХим. — 1972. — С. 9Н570.
6. Badsher C.K., Zohr D.F. // J. Heterocycl. Chem. — 1967. — **4**. — Р. 75.
7. Патент Англия 1129575 (1968); С.А. — 1969. — **70**. — С. 47435.
8. Патент США 3215702 (1965); Р.Ж.Хим. — 1967. — С. 9Н538.

9. Патент США 2630381 (1953); С.А. – 1953. – **47**. – С. 5620.
10. Патент США 3261495 (1964); Р.Ж.Хим. – 1966. – С. 18Н543.
11. *Kleingensmith M.* // *Am. J. Botany.* – 1961. – **48**. – Р. 40.
12. Патент Япония 24376 (1964); Р.Ж.Хим. – 1967. – С. 9Н525.
13. Патент Англия 947485 (1963); С.А. – 1964. – **60**. – С. 14514.
14. Патент США 3287962 (1965); Р.Ж.Хим. – 1968. – С. 12Н631.
15. *Semonsky M., Bartosova J., Kinar J.* // *Ceska Slov. Farm.* – 1958. – **7**. – Р. 385; С.А. – 1959. – **53**. – Р. 10175.
16. *Сычева Т.П.* // *Хим. фарм. журн.* – 1969. – **3**. – С. 18.
17. *Katz L., Coher M.* // *J. Org. Chem.* – 1954. – **19**. – Р. 767.
18. Патент Япония 1205 (1969); РЭХим. – 1970. – С. 8Н435.
19. *Ашуров Ж.М., Мухамедов Н.С., Таиходжаев Б., Ибрагимов Б.Т.* // *Журн. структур. химии.* – 2015. – **56**, № 6. – С.1201.
20. *Мухамедов Н.С., Алиев Н.А.* // *Журн. РХО им. Д.И. Менделеева.* – 1987. – № 3. – С. 342.
21. *Каримова М.Э., Душамов Д.А., Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С.* // *Химия гетероцикл. соед.* – 2011. – № 1. – С. 117.
22. *Мухамедов Н.С., Душамов Д.А., Алиев Н.А., Бобакулов Х.М., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д.* // *Химия гетероцикл. соед.* – 2002. – № 3. – С. 380.
23. *Душамов Д.А., Мухамедов Н.С., Алиев Н.А., Бобакулов Х.М., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д.* // *Химия гетероцикл. соед.* – 2002. – № 4. – С. 503.
24. *CrysAlisPro. Version 1.171.33.40. Oxford Diffraction. UK, 2007.*
25. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr.* – 1990. – **A46**. – Р. 467 – 473.
26. *Sheldrick G.M. SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures.* – University of Göttingen. Germany, 1997.
27. *Siemens; XP. Molecular Graphics Program. Version 5.03. Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc.* – Madison. Wisconsin. USA, 1994.
28. *Aydin A., Akkurt M., Onkol T., Buyukgungor O.* // *Z. Kristallogr. - New Cryst. Struct.* – 2010. – **225**. – Р. 511.
29. *Aydin A., Onkol T., Arici C., Akkurt M., Sahin M.F., Ulku D.* // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online.* – 2003. – **59**. – Р. 0616.