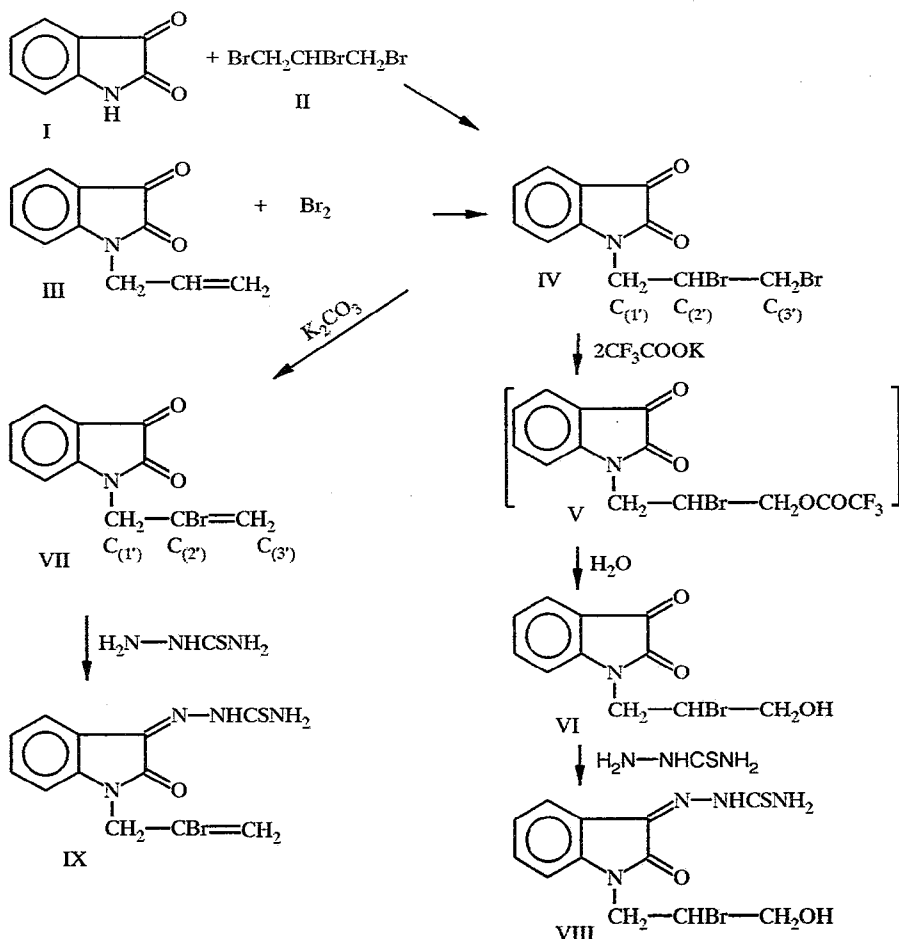


М. А. Рехтер, Б. А. Рехтер, И. Г. Язловецкий,  
А. А. Панасенко, Ф. З. Макаев

СИНТЕЗЫ 1-(2-БРОМ-3-ОКСИПРОПИЛ)-  
И 1-(2-БРОМПРОПЕН-2-ИЛ)ИЗАТИНОВ  
И ИХ  $\beta$ -ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ

В реакциях нуклеофильного замещения на трифторацетат-ион и элиминирования  $\text{HBr}$  в 1-(2,3-дибромпропил)изатине участвует только атом брома у первичного углеродного атома.

$\beta$ -Тиосемикарбазон 1-(2-оксиэтил)изатина проявляет противовирусную активность, сравнимую с активностью медицинского препарата метгисазона [1]. Можно было ожидать, что введение второй гидроксильной группы в радикал у атома азота приведет к возрастанию этой активности и улучшению растворимости препарата в полярных растворителях. С целью получения  $\beta$ -тиосемикарбазона 1-(2,3-диоксипропил)изатина мы использовали в качестве исходного вещества продукт *N*-алкилирования изатина I избытком 1,2,3-трибромпропана (II) при 20 °С или присоединения брома по двойной связи *N*-аллилизатина (III) — 1-(2,3-дибромпропил)изатин (IV) (схема). Ожидалось, что при его конденсации с безводным трифторацетатом калия в



абсолютном ДМСО оба атома брома удастся заместить на трифторацетатные группы, которые, как известно, легко омыляются в воде или лучше в 5% водном растворе  $\text{NaHCO}_3$ .

Однако в действительности было выделено соединение с брутто-формулой  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{NO}_2$ . В процессе установления его строения методом ЯМР  $^{13}\text{C}$  рассматривались две альтернативные структуры, отвечающие мультиплетности наблюдаемых сигналов  $^{13}\text{C}$ : 1-(2-бром-3-оксипропил)изатина VI и изомерного ему 1-(2-окси-3-бромпропил)изатина. Расчет химических сдвигов ядер углерода метиленовых групп для этих структур с использованием инкрементов брома, взятых из [2], и инкрементов изатина ( $C\alpha = 26,5$ ,  $C\beta = 5$  и  $C\gamma = -4,3$  м. д.), полученных сравнением химических сдвигов ядер углерода пропана с N-пропилизатином, спектр  $^{13}\text{C}$  которого приведен в [3], дает значения 68,0 и 38,0 м. д. соответственно. Экспериментальное значение единственной метиленовой группы в полученном нами соединении равно 67,2 м. д., что отвечает структуре VI.

При N-алкилировании изатина I 1,2,3-трибромпропаном при 50...90 °C вместо соединения IV образуется продукт его дегидробромирования. По данным ПМР и спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$ , это 1-(2-бромпропен-2-ил)изатин (VII). Этот результат является неожиданным, так как вторичный атом брома обычно элиминируется легче первичного.

Из описанных опытов с изатином IV следует, что в реакциях нуклеофильного замещения на трифторацетат-ион и элиминирования  $\text{HBr}$  участвует только атом брома у первичного углеродного атома. Вторичный атом брома, по-видимому, экранирован изатинил-1-метильным остатком и поэтому остается инертным к действию трифторацетата калия и  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Из соединений VI и VII были получены тиосемикарбазоны VIII и IX, об исследовании которых будет сообщено позднее. Отметим лишь, что среди испытанных  $\beta$ -тиосемикарбазонов изатинового ряда еще не было соединений с такими функциональными группами в алкильном радикале у атома азота, как в веществах VIII и IX.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Абсолютирование ДМСО проведено двухкратной перегонкой в вакууме над  $\text{CaH}_2$ . Трифторацетат калия длительное время сушили в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  до постоянного веса. 1,2,3-Трибромпропан II синтезировали из эквимолярных количеств свежеперегнанного аллилбромида и брома в бензоле при +5 °C. После стояния в течение ночи раствор промывали 5% раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , водой, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , бензол упаривали в вакууме и полученное вещество использовали без дальнейшей очистки. Индивидуальность полученных веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol (элюенты бензол и смесь бензол—ацетон, 4 : 1). Проявление в парах иода и водном растворе  $\text{KMnO}_4$ .  $T_{\text{пл}}$  определены на приборе Воеиуса и не исправлены.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре АС-80 (Bruker): 80 МГц для  $^1\text{H}$  и 20 МГц для  $^{13}\text{C}$ . Использованы 5- и 30% растворы в ДМСО- $D_6$  соответственно.

Спектры  $^{13}\text{C}$  записаны в режимах полного и частичного подавления ССВ с протонами. Химические сдвиги приведены в шкале  $\delta$  относительно ТМС, сигнал ДМСО- $D_6$  является внутренним стандартом (2,50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 39,5 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ).

1-(2,3-Дибромпропил)изатин (IV). А. В 100 мл ДМФА растворяют 14,7 г (0,1 моль) изатина I, добавляют 84,3 г (0,3 моль) 1,2,3-трибромпропана II и 20,7 г (0,15 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и перемешивают 6 ч при 20 °C. Реакционную массу выливают в 1 л воды, избыток 1,2,3-трибромпропана удаляют экстракцией гексаном 4 × 100 мл, водный слой подкисляют до pH 1, экстрагируют 4 × 100 мл бензола. Объединенный бензольный экстракт упаривают и хроматографируют на силикагеле L 160/100 мк (300 г) в системе бензол—ацетон, 4 : 1. Выход хроматографически чистого изатина IV 67%.  $T_{\text{пл}}$  132...137 °C. Найдено, %: С 38,44; Н 2,49; Br 45,47.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 38,07; Н 2,62; Br 46,05; N 4,04. Спектр ПМР (ДМСО- $D_6$ ): 4,12 (2H, д,  $^3J = 5,34$  Гц,  $\text{CH}_2\text{—N}$ ); 4,25 (2H, д,  $^3J = 6,9$  Гц,  $\text{CH}_2\text{—Br}$ ); 4,52...4,86 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 7,13...7,87 м. д. (4H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $D_6$ ):  $C_{(2)}$  158,23 (с);  $C_{(3)}$  182,47 (с);  $C_{(4)}$  138,06 (д);  $C_{(5)}$  123,39 (д);  $C_{(6)}$

124,45 (д); C<sub>(7)</sub> 110,92 (д); C<sub>(7a)</sub> 117,47 (с); C<sub>(3a)</sub> 150,09 (с); C<sub>(1')</sub> 44,96; C<sub>(2')</sub> 49,33 (д); C<sub>(3')</sub> 36,17 (г).

Б. В 100 мл сухого CCl<sub>4</sub> суспендируют 18,7 г (0,1 моль) N-аллилизатина III [4] и по каплям приливают при +5 °С 16 г (0,1 моль) брома. После стояния раствора в течение ночи его промывают 5% раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, водой и сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Бензол упаривают, остаток кристаллизуют из *i*-PrOH. Выход 82%.

**1-(2-Бром-3-оксипропил)изатин (VI).** В 50 мл абс. ДМСО растворяют 13,88 г (40 ммоль) 1-(2,3-дибромпропил)изатина IV, добавляют 12,1 г (80 ммоль) трифторацетата калия, тщательно высушенного над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, и реакционную смесь нагревают 4 ч при 120...130 °С. После охлаждения ее выливают в 500 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Через 2 ч экстрагируют хлороформом (10 × 100 мл). Объединенный экстракт промывают водой (2 × 50 мл), сушат безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают хлороформ. Получают 11,3 г вязкого сиропа интенсивно-красного цвета, состоящего в основном из продукта реакции и изатина IV. Хроматографией на силикагеле L 160/100 мк (300 г) чистым бензолом элюируют исходный изатин IV, смесью бензол—ацетон, 4 : 1, — продукт VI; R<sub>f</sub> 0,43 (бензол—ацетон, 5 : 1); 0,73 (хлороформ—ацетон, 5 : 1); 0,60 (этилацетат—гексан, 1 : 1). Найдено, %: С 46,32; Н 3,40; Br 28,50; N 4,81. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 46,50; Н 3,55; Br 28,12; N 4,93.

**1-(2-Бромпропен-2-ил)изатин (VII).** В 100 мл свежеперегнанного ДМФА растворяют 14,7 г (0,1 моль) изатина I, добавляют 84,3 г (0,3 моль) 1,2,3-трибромпропана (III), 27,6 г (0,2 моль) тонкоизмельченного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и реакционную смесь нагревают 4 ч при 60...70 °С. После охлаждения ее выливают в 1 л воды и экстракцией гексаном удаляют избыток 1,2,3-трибромпропана. Водный слой подкисляют конц. HCl до pH 1, осадок продукта VII отделяют, сушат на воздухе и затем над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, кристаллизуют из безводного бензола. Выход 70%. T<sub>пл</sub> 113...115 °С. Найдено, %: С 49,43; Н 2,91; Br 29,46; N 5,18. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 49,65; Н 3,03; Br 30,03; N 5,26. Спектр ПМР (ДМСО-D<sub>6</sub>): 0,21 (1H, д. т., <sup>2</sup>J = 2,66, <sup>4</sup>J = 1,5 Гц, =CH<sub>2</sub>); 4,61 (2H, д. д., <sup>4</sup>J = 1,51, <sup>4</sup>J = 1,16 Гц, CH<sub>2</sub>—N); 5,70 (1H, д. т., <sup>2</sup>J = 2,66, <sup>4</sup>J = 1,16 Гц, =CH<sub>2</sub>); 7,13...7,86 м. д. (4H, м, H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-D<sub>6</sub>): C<sub>(2)</sub> 157,63 (с); C<sub>(3)</sub> 182,38 (с); C<sub>(4)</sub> 138,10 (д); C<sub>(5)</sub> 123,52 (д); C<sub>(6)</sub> 124,46 (д); C<sub>(7)</sub> 111,04 (д); C<sub>(8)</sub> 117,39 (с); C<sub>(9)</sub> 149,72 (с); C<sub>(1')</sub> 46,97 (г); C<sub>(2')</sub> 125,48 (с); C<sub>(3')</sub> 120,14 (г).

**β-Тиосемикарбазон 1-(2-бромпропен-2-ил)изатина (IX).** Смесь 5,32 г (20 ммоль) изатина VII, 2 г (24,7 ммоль) тиосемикарбазида в 150 мл *i*-PrOH нагревают 4 ч при 50...60 °С и оставляют на ночь. Осадок отделяют и кристаллизуют из *i*-PrOH. Выход 5,56 г (82%). T<sub>пл</sub> 220...225 °С. Найдено, %: С 42,53; Н 3,30; N 16,42. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 42,49; Н 3,27; N 16,52.

**β-Тиосемикарбазон 1-(2-бром-3-оксипропил)изатина (VII)** получен из соединения VI по методике синтеза вещества IX. Выход 78%. T<sub>пл</sub> 188...189 °С (после двукратной кристаллизации из *i*-PrOH). Найдено, %: С 40,44; Н 4,16; N 15,21. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 40,34; Н 3,67; N 15,68.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жунгвету Г. И., Рехтер М. А. // Изатин и его производные. — Кишинев: Штиинца, 1977. — С. 132.
2. Pretsch E., Seibl J., Simon W., Clerc T. // Tables of Spectral Data for Determination of Organic Compounds <sup>13</sup>C-NMR, <sup>1</sup>H-NMR, mS, UV-vis. — Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1990. — 423 p.
3. Панасенко А. А., Капрош А. Ф., Радул О. М., Рехтер М. А. // Изв. АН. Сер. хим. — 1994. — № 1. — С. 66.
4. Радул О. М., Жунгвету Г. И., Рехтер М. А., Буханюк С. М. // ХГС. — 1983. — № 3. — С. 353.