Посвящается академику РАН Б. А. Трофимову в связи с его 70-летием

Е. В. Суслов*, Д. В. Корчагина, К. П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОСНОВНОГО ЦЕОЛИТА С\$В

Применение основного цеолита $Cs\beta$ в качестве катализатора взаимодействия метилвинилкетона (MBK) с 5-метоксибензимидазол-2-тиолом приводит к гетерореакции Михаэля исключительно по N-нуклеофильным центрам с образованием достаточно необычного продукта диприсоединения MBK к тиолу. Реакция 1,2,4-триазол-3-тиола с MBK в присутствии цеолита $Cs\beta$ протекает как по S-, так и по N-нуклеофильному центрам и приводит к образованию продуктов моно- и диприсоединения по Михаэлю, а также к продукту гетероциклизации. При взаимодействии кротонового альдегида с салициловым альдегидом в присутствии $Cs\beta$ образуется 2-метил-2H-хромен-3-карбальдегид.

Ключевые слова: метилвинилкетон, 5-метоксибензимидазол-2-тиол, 1,2,4-триазол-3-тиол, основный цеолит, гетерогенный катализ, присоединение по Михаэлю.

Ранее нами было показано, что основный цеолит Сs β , содержащий в своей структуре кластеры оксидов цезия, является достаточно эффективным гетерогенным катализатором реакций α,β -ненасыщенных карбонильных соединений терпеноидов с различными СH-кислотами [1, 2]. Использование цеолита Сs β позволило проводить реакции без растворителя и упростило обработку реакционных смесей, катализатор применялся в каталитических количествах и мог быть регенерирован прокаливанием на воздухе без потери каталитической активности. Применение нами цеолита Сs β в некоторых случаях приводило к необычным продуктам реакции, например, при взаимодействии кетона 1 с малононитрилом в присутствии цеолита Сs β (схема 1) образовался продукт реакции Кнёвенагеля 2 и достаточно сложное полифункциональное соединение 3.

Нужно отметить, что соединение **3** является перспективным для изучения его биологической активности, так как вещества, содержащие группу CN в β-положении к атому азота, могут проявлять противотуберкулезную [3] и противораковую [4] активность.

Продолжая расширять круг реакций, катализируемых осно́вным цеолитом $Cs\beta$, в настояшей работе мы изучили некоторые гетерореакции Михаэля, включающие взаимодействие с O-, N- и S-нуклеофилами. Как и в предыдущем случае, все реакции проводили без растворителя, при комнатной температуре, цеолит $Cs\beta$ использовали в каталитических количествах (12–20 массовых %).

Взаимодействие между салициловым и кротоновым альдегидами в присутствии цеолита $Cs\beta$ в течение 5 сут приводит к образованию производного 2H-хромена – соединения 4 с выходом 50% (схема 2).

Схема 2

Ранее данное соединение было получено в работе [5]. Для синтеза хроменов и их производных применяют различные катализаторы: комплексы палладия и рутения [6–8], вторичные амины [9], циклические диамины [10–12], цеолиты [13]. Известно, что взаимодействие производных салицилового альдегида с различными α,β-непредельными карбонильными соединениями в присутствии осно́вных катализаторов протекает как тандемная оксареакция Михаэля – альдольная конденсация [10, 14] (схе-ма 2). Скорее всего, образование соединения 4 протекает по аналогич-ному механизму. Нужно отметить, что соединения, содержащие 2H-хроменовый остов, обладают достаточно разнообразной биологической активностью [15, 16].

В настоящее время появляется все больше работ, посвященных использованию осно́вных цеолитов для катализа реакций присоединения различных тиолов к непредельным соединениям [17–19]. Нами впервые изучены реакции метилвинилкетона (МВК) с тиолами, содержащими одновременно S- и N-нуклеофильные центры, в присутствии осно́вного цеолита Сѕβ.

Для синтеза соединений, проявляющих противоязвенную активность, 712

во многих случаях используется 5-метоксибензимидазол-2-тиол (5) [20–22]. Известно, что азолтиолы могут существовать в виде двух таутомерных форм (схема 3) [23–26] и взаимодействовать с непредельными соединениями, в зависимости от условий, или по атому азота [27], или по атому серы [24, 25]. Обычно в присутствии основных катализаторов присоединение протекает вначале по атому серы, обладающему большей нуклеофильностью, чем атомы азота [24, 25].

Схема 3

Мы провели реакцию соединения **5** с МВК на основном цеолите Сѕβ (схема 4) в течение 60 ч. В качестве единственного продукта из реакционной смеси с выходом 50% на прореагировавший тиол **5** выделили соединение **6** (схема 4), в котором молекулы МВК присоединяются к бензимидазолтиолу **5** исключительно по атомам азота. Конверсия соединения **5** составила 43%. Структурный аналог соединения **6**, не содержащий метоксигруппы, был ранее получен в работе [28], в которой в качестве катализатора реакции авторы использовали метилат натрия.

Отсутствие в реакционной смеси продуктов присоединения МВК по атому серы может быть объяснено тем, что соединение 5 в присутствии осно́вного цеолита Сѕβ взаимодействует с МВК исключительно в виде тиона (схема 3). Интересно, что, несмотря на наличие в реакционной смеси непрореагировавшего исходного соединения 5, нами не обнаружено в реакционной смеси продуктов, соответствующих присоединению только одной молекулы МВК к бензимидазолтиолу 5.

Схема 4

Еще одним S,N-нуклеофилом, с которым мы провели реакцию метилвинилкетона в присутствии осно́вного цеолита Cs β , стал 1,2,4-триазол-3-

тиол (7). Соединение 7 используется для синтеза веществ, обладающих высокой фармакологической активностью [29]. Известно [23, 26, 30], что тиол 7 может находиться в трех таутомерных формах (схема 5).

Схема 5

Взаимодействие тиола 7 с МВК на цеолите Сѕβ в течение 60 ч, в отличие от соединения 5, приводит к образованию продуктов присоединения метилвинилкетона как по атому азота, так и по атому серы – соединений 8 и 9 с выходами 3 и 11%, соответственно, а также, в качестве основного продукта, бициклического соединения 10, с выходом 39% (схема 6). Образование соединения 8 достаточно необычно, так как из литературы известно, что осно́внокатализируемое нуклеофильное присоединение 1,2,4-триазол-3-тиола (7) и его производных к двойной связи углеродуглерод протекает по атому азота только при наличии у двойной связи сильного акцептора электронов, например, атома фтора [31], в остальных случаях присоединение протекает по атому серы [32].

Схема 6

Первой стадией образования гетероциклического соединения **10**, скорее всего, является гетерореакция Михаэля с участием атома серы соединения **7** по двойной связи МВК с последующей, достаточно необычной для таких систем, гетероциклизацией. Для 1,2,4-триазол-3-тиола или его производных подобных реакций в литературе нами не найдено. Скорее

всего, в присутствии цеолита $Cs\beta$ достаточно большая доля тиола 7 может находиться в таутомерной форме 7a, что и приводит к образованию

необычных продуктов 8 и 10.

Нами была предпринята попытка провести взаимодействие тиолов 5 и 7 в присутствии цеолита $Cs\beta$ с более сложным, чем MBK, α , β -непредельным соединением – распространенным монотерпеноидом (–)-карвоном. Однако даже проведение реакции при повышенной температуре (60 °C) не приводит к образованию каких-либо продуктов.

Отметим, что, хотя выдерживание МВК в присутствии цеолита Сѕβ приводит к образованию продукта реакции Дильса–Альдера – соединению **11** (схема 7) с небольшим выходом (17%), соединение **11** в реакционных смесях, образующихся при взаимодействии МВК с тиолами **5** и **7**, нами не обнаружено.

Схема 7

$$Me \longrightarrow O \longrightarrow Me \longrightarrow Me \longrightarrow Me$$
 $Me \longrightarrow O \longrightarrow Me$
 $Me \longrightarrow O \longrightarrow Me$
 $Me \longrightarrow O \longrightarrow Me$

Данных о получении соединений **6**, **8–10** нами в литературе не обнаружено, их строение установлено с помощью спектроскопии ЯМР 1 Н и 13 С и масс-спектрометрии высокого разрешения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1 Н и 13 С синтезированных соединений записывали на приборе Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно), растворитель ДМСО- d_6 или смесь CDCl₃–CCl₄ (~1 : 1 по объему), внутренний стандарт ДМСО ($\delta_{\rm H}$ 2.50, $\delta_{\rm C}$ 39.50 м. д.) или хлороформ ($\delta_{\rm H}$ 7.24, $\delta_{\rm C}$ 76.90 м. д.). Строение соединений устанавливали с помощью спектров ЯМР 1 Н, в том числе, на основании анализа КССВ протонов в спектрах двойного резонанса 1 Н– 1 Н, а также анализа спектров ЯМР 13 С, записанных в режиме J-модуляции и с внерезонансным подавлением протонов, а также двумерных спектров 13 С– 1 Н гетероядерной корреляции на прямых константах (COSY, $^{1}J_{\rm C,H}$ = 135 Гц). Элементный состав определяли по данным масс-спектров, зарегистрированных на DFS спектрометре Thermo Scientific в режиме полного сканирования в диапазоне 0–500 m/z, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. В экспериментах использовали коммерчески доступные препараты: метилвинилкетон фирмы Merck, 5-метоксибензимидазол-2-тиол (5) фирмы Alfa Aesar, 1,2,4-триазол-3-тиол (7) фирмы Merck, (R)-(–)-карвон фирмы Aldrich, салициловый и кротоновый альдегиды фирмы Aldrich.

В качестве катализатора использовали цеолит $Cs\beta$, получение и свойства которого описаны в работе [1].

Растворители сушили пропусканием через колонку с прокаленным оксидом алюминия. Разделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Merck $60\text{--}200~\mu$), элюент диэтиловый эфир в гексане, от 0 до 100%. Объединение фракций проводили на основании данных TCX (пластинки Sorbfil, фаза силикагель CTX-1BЭ, размер фазы 8–12 мкм, элюент смесь гексан–этилацетат, 3:1).

Взаимодействие салицилового и кротонового альдегидов в присутствии цеолита Сs β . К 0.1 г цеолита Сs β добавляют 0.259 г (2.12 ммоль) салицилового альдегида, затем к смеси прибавляют 0.152 г (2.17 ммоль) кротонового альдегида.

Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 5 сут, затем экстрагируют с катализатора диэтиловым эфиром (20 мл). Катализатор отфильтровывают. Растворитель отгоняют. После разделения методом колоночной хроматографии выделяют 0.006 г салицилового альдегида (конверсия 98%) и 0.182 г (выход 50%) 2-метил-2H-хромен-3-карбальдегида (4).

Взаимодействие 5-метоксибензимидазол-2-тиола (5) и метилвинилкетона в присутствии цеолита Сsβ. К 0.05 г основного цеолита Сsβ добавляют 0.309 г (1.72 ммоль) 5-метоксибензимидазол-2-тиола (5) в 10 мл метанола, растворитель отгоняют. Прибавляют к смеси 0.1 г (1.43 ммоль) метилвинилкетона. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 60 ч, затем экстрагируют с катализатора 25 мл этилацетата. Катализатор отфильтровывают. Растворитель отгоняют. Растворяют реакционную смесь в 20 мл хлороформа и оставляют на 1 сут при 0 °С. Из раствора выпадает 0.168 г кристаллического соединения 5. Кристаллы отфильтровывают. Из фильтрата отгоняют растворитель, твердый остаток (0.127 г) содержит смесь соединения 5 и 4-[5-метокси-3-(3-оксобутил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил]бутан-2-она (6) в соотношении 1 : 9.4. Конверсия исходного соединения 5 составляет 43%, выход тиона 6 на прореагировавший тиол 5 50%.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃–CCl₄), δ , м. д. (J, Γ u): 2.14 и 2.15 (6H, c, 13-CH₃, 17-CH₃); 3.03 и 3.07 (4H, т, J=6.7, $-C\underline{H}_2COCH_3$, H-11,15); 3.84 (3H, c, 18-CH₃); 4.43 и 4.44 (4H, т, J=6.7, $-C\underline{H}_2CH_2COCH_3$, H-10,14); 6.77 (1H, д. д, $J_{6,7}=8.8$, $J_{6,4}=2.3$, H-6); 6.88 (1H, д, $J_{4,6}=2.3$, H-4)); 7.20 (1H, д, $J_{7,6}=8.8$, H-7). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃–CCl₄), δ , м. д.: 168.52 (c, C-2); 94.92 (д, C-4); 156.85 (c, C-5); 110.31 (д, C-6); 109.97 (д, C-7); 126.07 (c, C-8); 132.62 (c, C-9); 39.09 и 39.22 (т, C-10,14); 41.16 и 41.24 (т, C-11,15); 205.43 и 205.53 (c, C-12,16); 30.12 (к, C-13,17); 55.84 (к, C-18). Найдено: m/z 320.1185 [M]⁺. $C_{16}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено: M=320.1189.

Взаимодействие метилвинилкетона с 1,2,4-триазол-3-тиолом (7) в присутствии цеолита Сsβ. К 0.05 г цеолита Сsβ добавляют 0.12 г (1.19 ммоль) соединения (7), приливают к смеси 20 мл диэтилового эфира, суспензию перемешивают в течение 30 мин. Растворитель отгоняют. К реакционной смеси добавляют 0.08 г (1.14 ммоль) метилвинилкетона. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 60 ч, экстрагируют с катализатора 20 мл этилацетата. Катализатор отфильтровывают. Растворитель отгоняют. После разделения методом колоночной хроматографии выделяют 0.08 г смеси, содержащей 0.004 г (конверсия 97%) исходного тиола 7 и 0.076 г (выход на прореагировавший метилвинилкетон 39%) 5-метил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]-[1,3]тиазин-5-ола (10), также 0.036 г смеси, содержащей 0.005 г (выход на прореагировавший метилвинилкетон 3%) 4-(3-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-бутан-2-она (8) и 0.031 г (выход на прореагировавший метилвинилкетон 11%) 4-(3-[(3-оксобутил)тио]-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бутан-2-она (9).

4-(3-Меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бутан-2-он (8). Спектр ЯМР 1 Н (CDCl₃-CCl₄), δ , м. д. (J, Γ ц): 2.13 (3H, c, 9-CH₃); 3.00 (2H, т, $J_{7,6}$ = 6.0, - С $\underline{\text{Н}}_{2}$ СОСН₃, H-7); 4.36 (2H, т, $J_{6,7}$ = 6.0, -С $\underline{\text{H}}_{2}$ СОСН₃, H-6); 8.06 (1H, c, H-3). Близость химических сдвигов сигнала протона H-6 в соединение **8** и сигналов

протонов H-10 и H-14 тиона **6** свидетельствует о присоединении MBK к атому азота, а не серы в тиоле **8**. Найдено: m/z 171.0462 [M]⁺. $C_6H_9N_3OS$. Вычислено: M = 171.0461.

4-(3-[(3-Оксобутил)тио]-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бутан-2-он (9). Спектр ЯМР 1 Н (CDCl₃–CCl₄), δ , м. д. (J, Гп): 2.14 и 2.15 (6H, c, 9-CH₃, 13-CH₃); 2.90 (2H, т, $J_{7,6}$ = 7.0, H-7); 2.99 (2H, т, $J_{11,10}$ = 6.0, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, H-11); 3.23 (2H, т, $J_{6,7}$ = 7.0, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$, H-6); 4.33 (2H, т, $J_{10,11}$ = 7.0, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$, H-10); 7.98 (1H, c, H-3). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃–CCl₄), δ , м. д.: 144.71 (д, C-3); 160.65 (с, C-5); 25.50 (т, C-6); 43.76 и 43.88 (т, C-7,11); 204.38 и 205.85 (с, C-8,12); 29.90 и 29.93 (к, C-9,13); 42.24 (т, C-10). Найдено: m/z 241.088 [М] $^+$. C_{10} Н $_{15}$ N $_{3}$ O $_{2}$ S. Вычислено: М = 241.088.

5-Метил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тиазин-5-ол (10). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н (Д, $^{$

1-(6-Метил-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)этанон (**11**). Добавляют к 0.047 г цеолита Сs β 0.219 г (3.13 ммоль) метилвинилкетона. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 20 ч, затем экстрагируют с катализатора 15 мл диэтилового эфира. Катализатор отфильтровывают. Растворитель отгоняют. Получают 0.073 г (17%) 1-(6-метил-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)этанона (**11**). Спектр ЯМР 1 H соединения **11** совпадает с описанным в работе [33].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- K. P. Volcho, S. Yu. Kurbakova, D. V. Korchagina, E. V. Suslov, N. F. Salakhutdinov, A. V. Toktarev, G. V. Echevskii, V. A. Barkhash, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 195, 263 (2003).
- 2. К. П. Волчо, Е. В. Суслов, С. Ю. Курбакова, Д. В. Корчагина, Н. Ф. Салахутдинов, В. А. Бархаш, *ЖОрХ*, **40**, 691 (2004).
- 3. R. R. Kumar, S. Perumal, P. Senthilkumar, P. Yogeeswari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 6459 (2007).
- 4. I. V. Magedov, M. Manpadi, N. M. Evdokimov, E. M. Elias, E. Rozhkova, M. A. Ogasawara, J. D. Bettale, N. M. Przheval'skii, S. Rogelj, A. Kornienko, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3872 (2007).
- 5. L. Rene, R. Royer, Eur. J. Med. Chem., 10, 72 (1975).
- 6. S. W. Youn, J. I. Eom, Org. Lett., 7, 3355 (2005).
- J. C. Hershberger, L. Zhang, G. Lu, H. C. Malinakova, J. Org. Chem., 71, 231 (2006).
- 8. S. Chang, R. H. Grubbs, J. Org. Chem., 63, 864 (1998).
- 9. Q. Wang, M. G. Finn, Org. Lett., 2, 4063 (2000).
- 10. C. F. Nising, S. Brase, Chem. Soc. Rev., 37, 1218 (2008).
- 11. P. T. Kaye, M. A. Musa, X. W. Nocanda, R. S. Robinson, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1133 (2003).
- 12. G. L. Zhao, Y. L. Shi, M. Shi, Org. Lett., 7, 4527 (2005).
- 13. F. Bigi, S. Carloni, R. Maggi, C. Muchetti, G. Sartori, *J. Org. Chem.*, **62**, 7024 (1997).
- 14. H. Li, J. Wang, T. E-Nunu, L. Zu, W. Jiang, S. Wei, W. Wang, Chem. Commun.,

- **5**, 507 (2007).
- A. Elomri, S. Mitaku, S. Michel, A.-L. Skaltsounis, F. Tillequin, M. Koch, A. Pierré, N. Guilbaud, S. Lénce, L. Kraus-Berthier, Y. Rolland, G. Atassi, *J. Med. Chem.*, 39, 4762 (1996).
- R. Mannhold, G. Cruciani, H. Weber, H. Lemoine, A. Derix, C. Weichel, M. Clementi, J. Med. Chem., 42, 981 (1999).
- 17. P. D. Shinde, V. A. Mahajan, H. B. Borate, V. H. Tillu, R. Bal, A. Chandwadkar, R. D. Wakharkar, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **216**, 115 (2004).
- 18. R. Sreekumar, P. Rugmini, R. Padmakumar, Tetrahedron Lett., 38, 6557 (1997).
- 19. M. Kumarraja, K. Pitchumani, J. Mol. Catal. A: Chem., 256, 138 (2006).
- 20. J. M. Shin, Y. M. Cho, G. Sachs, J. Am. Chem. Soc., 126, 7800 (2004).
- 21. M. Uchida, M. Chihiro, S. Morita, T. Kanbe, H. Yamashita, K. Yamasaki, Y. Yabuuchi, K. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2109 (1989).
- 22. D. J. K. Crawford, J. L. Maddocks, D. N. Jones, P. Szawlowski, *J. Med. Chem.*, **39**, 2690 (1996).
- 23. Л. В. Волков, К. А. Волкова, ЖОрХ, 42, 447 (2006).
- 24. Г. Г. Скворцова, Н. Д. Абрамова, Б. В. Тржцинская, *ХГС*, 1390 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **10**, 1217 (1974)].
- 25. Е. И. Гринблат, И. Я. Постовский, ЖОХ, 31, 394 (1961).
- 26. D. Moran, K. Sukcharoenphon, R. Puchta, H. F. Schaefer III, P. v. R. Schleyer, C. D. Hoff, *J. Org. Chem.*, **67**, 9061 (2002).
- 27. Г. Г. Скворцова, Н. Д. Абрамова, А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов, Б. В. Тржцинская, А. И. Албанов, *ХГС*, 963 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 736 (1982)].
- 28. H. Arai, S. Shima, N. Murata, Kogyo Kagaku Zasshi, 62, 82 (1959); Chem. Abstr., 57, 8555 (1962).
- 29. V. Bavetsias, J. H. Marriott, C. Melin, R. Kimbell, Z. S. Matusiak, F. T. Boyle, A. L. Jackman, *J. Med. Chem.*, 43, 1910 (2000).
- 30. А. А. Шкляренко, Д. Г. Наследов, В. В. Яковлев, ЖОрХ, 41, 636 (2005).
- 31. Г. Г. Фурин, Э. Л. Жужгов, ЖОрХ, 41, 441 (2005).
- 32. A. E. Farargy, F. Yassin, E. Abdel-Chani, N. El-Said, R. Saleh, *Heterocycles*, 34, 25 (1992).
- 33. S. Ramaswamy, A. C. Oehlschlager, Can. J. Chem., 67, 794 (1989).

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск 630090, Россия e-mail: redfox@nioch.nsc.ru Поступило 11.08.2008