

Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, А. С. Шашков^а, В. Г. Граник

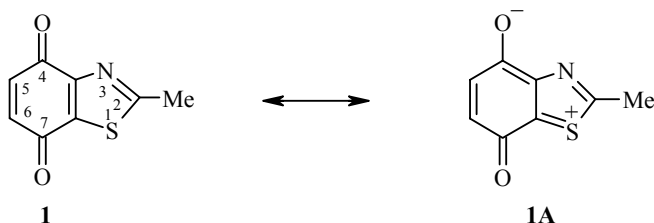
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ХИНОНЫ В РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКУ.
СИНТЕЗ ФУРО- И ПИРРОЛОБЕНЗОТИАЗОЛОВ
НА ОСНОВЕ 2-МЕТИЛ-4,7-ДИОКСОБЕНЗОТИАЗОЛА

Взаимодействием енаминов ацетилацетона и бензоилацетона с 2-метил-4,7-диоксобензотиазолом в условиях реакции Неницеску синтезированы производные фууро[2,3-*e*]бензотиазола (в уксусной кислоте) и производные пирроло[2,3-*e*]бензотиазола (в нитрометане). При использовании енаминов ацетоуксусного эфира образуются исключительно пирроло[2,3-*e*]бензотиазолы.

Ключевые слова: бензотиазол, енамины, пирроло[2,3-*e*]бензотиазол, фууро[2,3-*e*]бензотиазол, реакция Неницеску.

Настоящая работа посвящена дальнейшему исследованию реакции Неницеску, в котором используется новое направление развития этой реакции, основанное на введении во взаимодействие с енаминами гетероциклических хинонов [1, 2]. В данном исследовании в качестве такого хинона избран бензотиазолхинон – 2-метил-4,7-диоксобензотиазол (**1**) [3, 4]. Известно, что тиазольный цикл входит в качестве фрагмента в такие важные биологически активные соединения как тиамин (витамин В₁), фосфотиамин, кокарбоксилаза [5, 6]. В то же время тиазолсодержащие соединения никогда не вводились в реакцию Неницеску и синтез систем, содержащих тиазольный фрагмент, аннелированный с 5-гидроксибензофурановым или -индольным циклами, в литературе не описан.

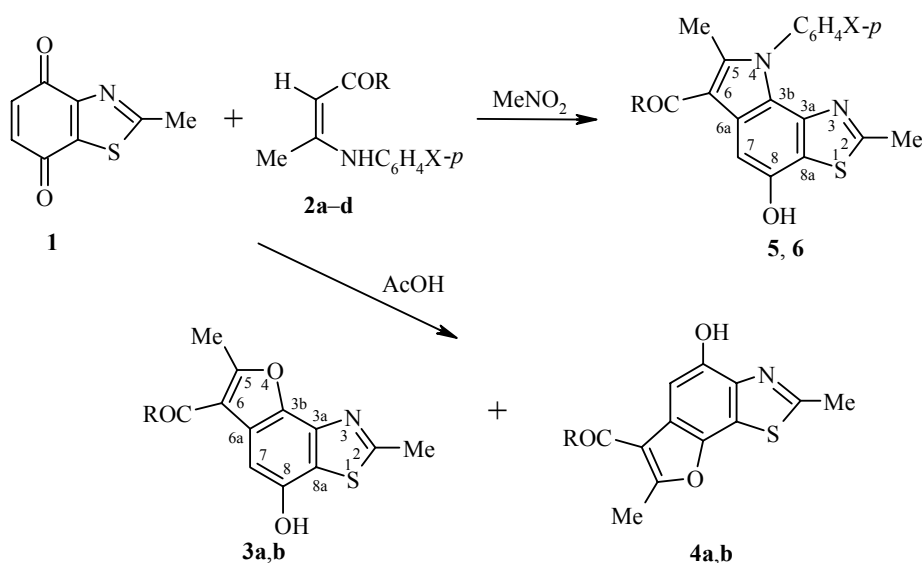
На первом этапе исследования необходимо рассмотреть структурные особенности избранного хинона, чтобы определить наиболее предпочтительные направления реакции Неницеску. Здесь следует отметить также, что теоретически возможно образование весьма сложных смесей при взаимодействии несимметрических хинонов с енаминами [1].



Как видно из структурной характеристики приведенного выше резонансного гибрида $1 \leftrightarrow 1A$, положительный мезомерный эффект эндоциклического атома серы приводит к определенному снижению электроноакцепторных свойств хинонного карбонила в положении 4. Отсюда следует, что нуклеофильная атака более предпочтительна по положению 5, чем по положению 6.

Реакция хинона **1** с енаминокетонами **2a–d** в уксусной кислоте приводит к производным новой гетероциклической системы – 6-ацил-8-гидрокси-2,5-диметилфуро[2,3-*e*]бензотиазолам **3a,b** (схема 1). Состав и строение полученных соединений доказано с помощью данных элементного анализа, спектров ЯМР ^1H и двумерных спектров НМВС (табл. 1, 2 и экспериментальная часть). Отсутствие корреляционных пиков (для соединения **3a**)

Схема 1



2 a–d R = Ph, **a** X = OMe, **c** X = Me; R = Me, **b** X = OMe, **d** X = Me; **3, 4 a** R = Ph, **b** R = Me;
5 a R = Ph, X = OMe; **b** R = X = Me

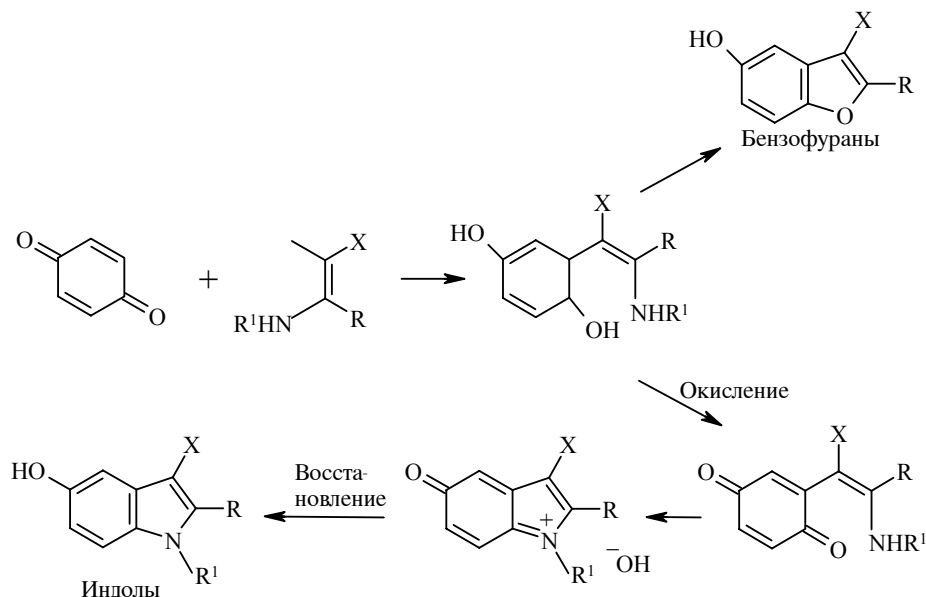
для сигнала 138.0 C_(3a)) и наличие корреляционных пиков 10.31/121.3 (8-OH/C_(8a)) и 6.93/121.3 м. д. (7-H/C_(8a)) свидетельствует о том, что аннелирование фуранового кольца действительно реализуется по грани *e* бензотиазольного цикла, т. е. реакция енамина протекает по положению 5 хинона, как это и следует из рассмотрения структурных особенностей молекулы бензотиазолхинона **1**. Следует отметить, что в неочищенных смесях, полученных после упаривания уксусной кислоты, помимо соединений **3a,b** присутствуют (по данным спектров ЯМР ^1H) минорные продукты реакции (<10%), для которых наблюдаются парные (по отношению к спектрам **3a,b**) сигналы ароматических протонов и заместителей, что позволяет с большой степенью вероятности отнести их к изомерным соединениям **4a,b**. Из-за образования этих соединений с весьма незначительным выходом выделить их в чистом виде и охарактеризовать не удалось.

Ранее было установлено, что направление реакции Неницеску существенно зависит от применяемого растворителя и при переходе от уксусной кислоты к нитрометану процесс сдвигается в сторону индолизации [7, 8]. Оказалось, что конденсация хинона **1** с енаминокетонами **2a,c** в нитрометане действительно приводят к смесям соединений **3a,b** и пирроло[2,3-*e*]бензотиазолов **5a*,b**, причем основными продуктами реакции являются индольные производные. В двумерных спектрах ЯМР (НМВС) соединения **5b**, также как и для соединений **3a,b**, наблюдаются корреляционные пики для сигналов Н-7 (7.75 м. д.) и 8-ОН (10.04 м. д.) с сигналом атома С_(8a) (120.3 м. д.) и отсутствуют корреляционные пики для сигнала атома С_(3a) (139.3 м. д.).

Как видно из предыдущего обсуждения, применение нитрометана в качестве растворителя привело к существенному изменению направления реакции хинона **1** с енаминокетонами в пользу образования конденсированных индолов. В работе [8] мы подробно обсуждали причины такого влияния нитрометана и пришли к выводу, что основным фактором здесь является облегчение окислительно-восстановительных процессов в парах хинон–гидрохинон, т. е. ускорение окисления промежуточного аддукта гидрохинона. Именно от этой стадии зависит направление (бензофурановое или индольное) реакции Неницеску.

Другая возможность направить процесс в сторону индолизации – уменьшить электроноакцепторный эффект заместителей в β-положении енаминов, т. е. получить более основные и, соответственно, более склонные к окислению аддукты гидрохинона. Ниже приведена общая (несколько сокращенная) схема этой реакции, показывающая, что именно способность интермедиатов к окислению – важнейшее условие индольного синтеза (схема 2).

Схема 2



* Соединение **5a** в аналитически чистом виде выделить не удалось.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С *4	Масс-спектр m/z (I _{отн.} , %)	Выход, %
		C	H	N	S			
3a	C ₁₈ H ₁₃ NSO ₃	<u>66.77</u> 66.86	<u>4.13</u> 4.05	<u>4.45</u> 4.33	<u>9.69</u> 9.92	215–217	323 [M] ⁺ (20); 246 [M-Ph] ⁺ (4); 218 [M-COPh] ⁺ (3)	54 (37)*
3b	C ₁₃ H ₁₁ NSO ₃	<u>59.50</u> 59.76	<u>4.17</u> 4.24	<u>5.14</u> 5.36	<u>11.99</u> 12.27	289–290	261 [M] ⁺ (83); 246 [M-Me] ⁺ (100); 218 [M-COMe] ⁺ (42)	50 (28)**
5b	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ SO ₂	<u>68.07</u> 68.55	<u>5.19</u> 5.18	<u>7.83</u> 7.99	<u>8.83</u> 9.15	277–279	350 [M] ⁺ (63); 335 [M-Me] ⁺ (100); 307 [M-COMe] ⁺ (10)	48
7a	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ SO ₃ ·H ₂ O	<u>63.62</u> 63.30	<u>5.40</u> 5.56	<u>6.99</u> 7.03	<u>7.70</u> 8.05	258–260	380 [M] ⁺ (98); 335 [M-OEt] ⁺ (20); 307 [M-COOEt] ⁺ (14)	23 (30)***
7b	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ SO ₂ ·H ₂ O	<u>61.26</u> 60.85	<u>4.88</u> 5.35	<u>6.70</u> 6.76	<u>7.95</u> 7.74	278–280	396 [M] ⁺ (100); 367 [M-Et] ⁺ (62); 351 [M-OEt] ⁺ (60); 324 [M-COOCH=CH ₂] ⁺ (50)	18 (39)***

* Выход при использовании енамина **2c**.** Выход при использовании енамина **2d**.

*** Выход в нитрометане.

*4 Все соединения перекристаллизованы из смеси диоксан–метанол, 1 : 2.

Таблица 2

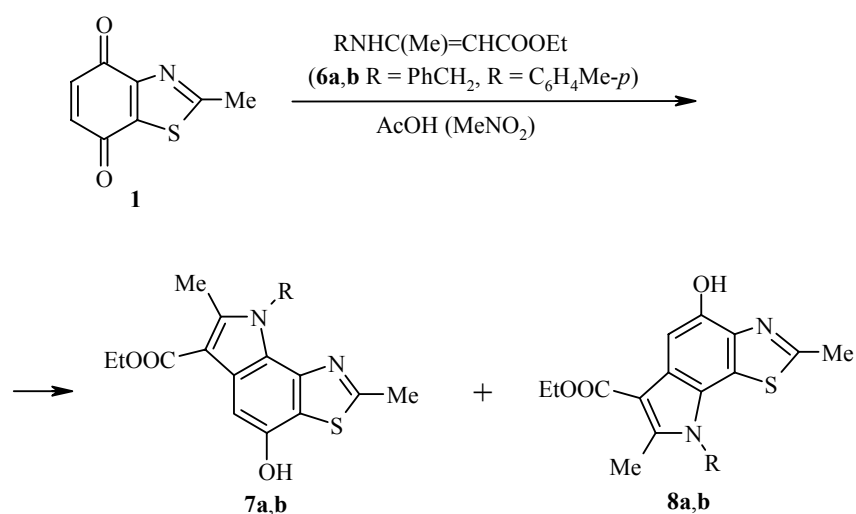
Химические сдвиги ЯМР ^{13}C полученных соединений и протон-углеродные корреляции в спектре НМВС ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ корреляция через 2 и 3 связи)

Атомы углерода	Соединение				
	Химические сдвиги (δ, м. д.)				
	3a	3b	5b	7a	7b
2	167.8 (2-Me)	168.1 (2-Me)	164.8 (2-Me)	165.7 (2-Me)	164.8 (2-Me)
3a	138 (НК*)	138 (НК)	139.3 (НК)	139.2 (НК)	139.4 (НК)
3b	139.3 (7-H)	139.0 (7-H)	123.7 (7-H)	122.8 (7-H, CH ₂)	124.0 (7-H)
5	160.2 (5-Me)	161.7 (5-Me)	142.9 (5-Me)	143.1 (5-Me)	143.8 (5-Me)
6	116.7 (7-H, 5-Me)	117.6 (7-H, 5-Me)	115.0 (7-H, 5-Me)	104.1 (7-H, 5-Me)	104.7 (7-H, 5-Me)
6a	125.3 (НК)	125.0 (НК)	125.7 (НК)	125.7 (НК)	125.8 (НК)
7	100.3 (ОН)	101.2	101.3	101.3 (ОН)	101.1 (ОН)
8	148.0 (7-H, ОН)	148.5	147.0 (7-H, ОН)	146.5 (7-H)	146.7 (7-H, ОН)
8a	121.3 (7-H, ОН)	121.0 (7-H)	120.3 (7-H, ОН)	120.0 (7-H, ОН)	120.3 (7-H, ОН)
Заместители	19.3 (2-Me), 14.1 (5-Me), 128.2; 128.3; 132.2; 138.8; 190.9 (COPh)	19.7 (2-Me), 15.4 (5-Me), 30.6; 193.7 (COMe)	20.0 (2-Me), 13.7 (5-Me), 30.1; 193.4 (COMe), 20.8; 128.5; 129.4; 135.0; 138.0 (C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>)	19.6 (2-Me), 11.5 (5-Me), 14.2; 58.7; 164.9 (COOC ₂ H ₅), 47.6; 126.1; 127.0; 128.6; 138.0; (CH ₂ C ₆ H ₅)	19.9 (2-Me), 12.7 (5-Me), 14.5; 59.0; 165.1 (COOC ₂ H ₅), 55.4; 114.0; 129.8; 130.1; 159.1 (C ₆ H ₄ OCH ₃ - <i>p</i>)

* НК – не коррелирует.

Очевидно, что, как в нашем случае, если вместо $X = COR$ в качестве заместителя будет значительно менее сильный электрооакцептор – группа $COOR$, то, это должно привести к увеличению вклада индолизации в процесс реакции енаминов и хинонов по Неницеску. Действительно, когда во взаимодействие с хиноном **1** вместо енаминокетонов были введены енаминоэфир **6a,b** в результате реакции были выделены только пирроло[2,3-*e*]бензотиазолы **7a,b** (схема 3) вне зависимости от применяемого растворителя (уксусная кислота или нитрометан). Следует отметить, что и в этом случае, судя по спектрам ЯМР 1H неочищенных реакционных смесей, побочно образуются пирроло[3,2-*g*]бензотиазолы **8a,b** – соединения, образующиеся за счет атаки β -положением енамина по положению б хинона. Структура **7a** и **7b** также подтверждена спектрами НМВС (табл. 2).

Схема 3



Таким образом, в настоящей работе изучена реакция гетероциклического хинона – бензотиазолхинона с енаминокетонами и енаминоэфирами (реакция Неницеску) и осуществлен синтез представителей новых гетероциклических систем – фууро[2,3-*e*]бензотиазола и пирроло[2,3-*e*]бензотиазола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H регистрировали на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС; двумерные спектры ЯМР НМВС – на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в $DMCO-d_6$ с использованием стандартных методик фирмы. Масс-спектры получали на спектрометре Finnigan SSG-700 с прямым вводом образца в ионный источник, энергия ионизирующих электронов – 70 эВ, температура ионизационной камеры – 150 °С. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в этилацетате (проявление в УФ свете). Физико-химические характеристики и выходы веществ представлены в табл. 1, 2.

6-Бензил-8-гидрокси-2,5-диметилфууро[2,3-*e*]бензотиазол (3a). А. Суспензию 0.27 г

(1.5 ммоль) хинона **1** и 0.4 г (1.5 ммоль) енамина **2a** в 4 мл ледяной CH_3COOH перемешивают 6 ч при 20 °С. На следующий день осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Получают 0.26 г бензотиазола **3a**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.43 (3H, с, 5-Me); 2.83 (3H, с, 2-Me); 6.93 (1H, с, H-7); 7.56–7.77 (5H, м, C_6H_5); 10.31 (1H, с, 8-OH).

Аналогично получают **6-ацетил-8-гидрокси-2,5-диметилфуро[2,3-*e*]бензотиазол (3b)** из хинона **1** и енаминов **2b** и **2d**. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 2.54 (3H, с, 6-COMe); 2.76 (3H, с, 5-Me); 2.80 (3H, с, 2-Me); 7.45 (1H, с, H-7); 10.30 (1H, с, 8-OH).

4-*n*-Анизидино-6-бензил-8-гидрокси-2,5-диметилпирроло[2,3-*e*]бензотиазол (5a). Из 0.36 г (2 ммоль) хинона **1** и 0.53 г (2 ммоль) енамина **2a** получают 0.25 г бензотиазола **5a**. Синтез осуществляют аналогично получению соединения **3a** с той разницей, что реакцию проводят в нитрометане. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.08 (3H, с, 5-Me); 2.58 (3H, с, 2-Me); 3.88 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$); 7.14 (1H, с, H-7); 7.20 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$); 7.48–7.90 (5H, м, C_6H_5); 9.92 (1H, уш. с, 8-OH).

Аналогично из хинона **1** и соответствующих енаминов получают:

6-Ацетил-8-гидрокси-2,5-диметил-4-*n*-толуидинопирроло[2,3-*e*]бензотиазол (5b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.43 (6H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ и 5-Me); 2.54 (3H, с, 2-Me); 2.57 (3H, с, 6-COMe); 7.31 (4H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$); 7.75 (1H, с, H-7); 10.04 (1H, с, 8-OH).

4-Бензил-8-гидрокси-2,5-диметил-6-этоксикарбонилпирроло[2,3-*e*]бензотиазол (7a). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7.5$, 6- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2.60 (3H, с, 5-Me); 2.77 (3H, с, 2-Me); 4.31 (2H, к, 6- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 6.11 (2H, с, 4- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.02–7.27 (5H, м, 4- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.61 (1H, с, H-7); 9.92 (1H, с, 8-OH).

4-*n*-Анизидино-8-гидрокси-2,5-диметил-6-этоксикарбонилпирроло[2,3-*e*]бензотиазол (7b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7.5$, 6- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2.42 (3H, с, 5-Me); 2.55 (3H, с, 2-Me); 3.85 (3H, с, 4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$); 4.32 (2H, к, 6- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 7.18 (4H, с, 4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$); 7.63 (1H, с, H-7); 10.05 (1H, с, 8-OH).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 02-03-32119).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, С. А. Савина, В. Г. Граник, *ХТС*, 1482 (2000).
2. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХТС*, 670 (2002).
3. А. И. Киприанов, А. В. Стеценко, *Укр. хим. журн.*, **19**, 508 (1953).
4. K. Fries, H. Reitz, *Ann.*, **527**, 53 (1936).
5. В. Г. Граник, *Лекарства*, Москва, Вузовская книга, с. 39 и с. 93 (2001).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва, Новая Волна, с. 73 и с. 74 (2002).
7. J. V. Patrick, E. K. Saunders, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4009 (1979).
8. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, Е. Ф. Кулешова, Ю. Н. Шейнкер, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 2, 60 (1993).

Федеральное унитарное предприятие,
Государственный научный центр
"НИОПИК",
Москва 123995, Россия
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 15.10.2002

^aИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913
e-mail: vador@sacr.ioc.ac.ru