

УДК 547.836'3

В. С. Толкунов, А. Б. Ересько, А. И. Хижан (ИнФОУ им. Л.М. Литвиненко НАН Украины)

НОВЫЙ ОДНОСТАДИЙНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 1-(2-КАРБОКСИФЕНИЛ)-БЕНЗОТИЕНО[2,3-С]ПИРИДИНОВ

Серия неизвестных ранее 1-(2-карбоксифенил)-бензотиено[2,3-с]-пиридинов синтезирована с использованием домино реакций, протекающих при циклизации 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндионов в полифосфорной кислоте.

Ключевые слова: 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндионы, 1-(2-карбоксифенил)-бензотиено[2,3-с]пиридины, домино реакции, циклизация, полифосфорная кислота.

Бензотиено[2,3-с]пиридины, являясь S-изостерами β-карболинов, также обладают высокой биологической активностью. Испытания бензотиофеновых аналогов гармина и гармалина в качестве ингибиторов MAO in vitro показали, что гармин и S-гармин подобны по силе, а S-гармалин в 50 раз превышает активность гармалина. Сернистые аналоги алкалоидов Harmala имеют повышенную липидную растворимость, более короткий биологический период полураспада и меньшую связь с тканями, чем азотный аналог [1].

Среди бензотиено[2,3-с]пиридинов найдены анальгетики, транквилизаторы и антидепрессанты, α₂-блокаторы, вещества подавляющие аппетит. Анализ патентных данных показывает, что для большинства производных бензотиено[2,3-с]пиридинов характерно выраженное психотропное действие [2].

Один из наиболее распространенных способов синтеза 1,2,3,4-тетрагидробензотиено[2,3-с]пиридинов основан на замыкании пиридинового кольца по реакции Пикте-Шпенглера и Бишлера-Напиральского [2-5].

Однако, получение 2-(бензо[b]тиенил-3)этиламина — это многостадийный процесс с низким конечным выходом целевого продукта.

В последнее время большое развитие получили домино процессы, которые совмещают нескольких последовательных реакций, и проводятся без выделения промежуточных продуктов. Цель настоящей работы заключалась в разработке одностадийных процессов приводящих к получению бензотиено[2,3-с]пиридинов.

Результаты и обсуждение

Поставленная цель может достигаться, если в качестве исходного соединения использовать 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндионы (**3a-c**), получаемые из тиофенолов (**2a-c**) и 2-(4-бром-3-оксобутил)-1,3-изоиндолиндиона (**1**) (схема 1). В соединениях (**3a-c**) присутствуют два реакционных центра, позволяющие последовательно конструировать и бензо[b]тиофеновый цикл и пиридиновый.

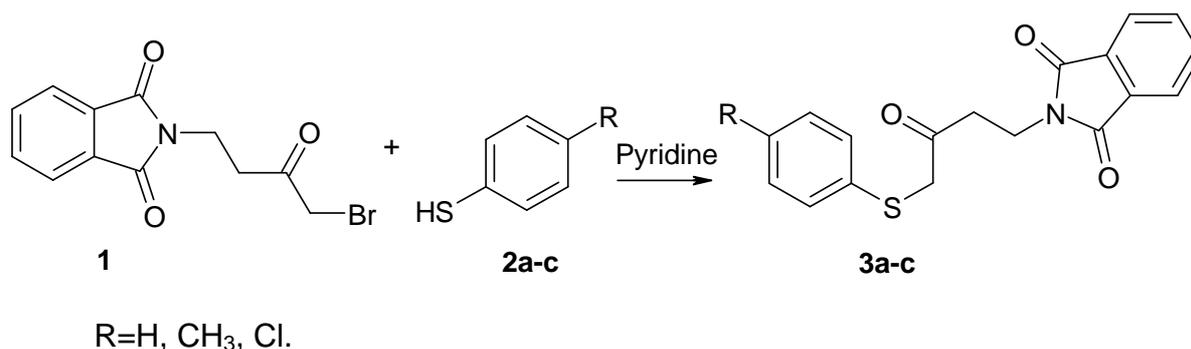


Схема 1

Циклизацию 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндионов (**3a-c**) проводили при нагревании до 100°C 4 часа в десятикратном количестве (по массе) полифосфорной кислоты. Было обнаружено, что протекают домино реакции. Вначале, происходит замыкание бензотиофенового цикла и промежуточное образование 2-(2-бензо[*b*]тиофен-3-этил)-1,3-изоиндолинилдионов (**4a-c**), которые в условиях реакции спонтанно циклизируются в 1-(2-карбоксофенил)бензотиено[2,3-*c*]пиридине (**5a-c**), как показано на схеме 2.

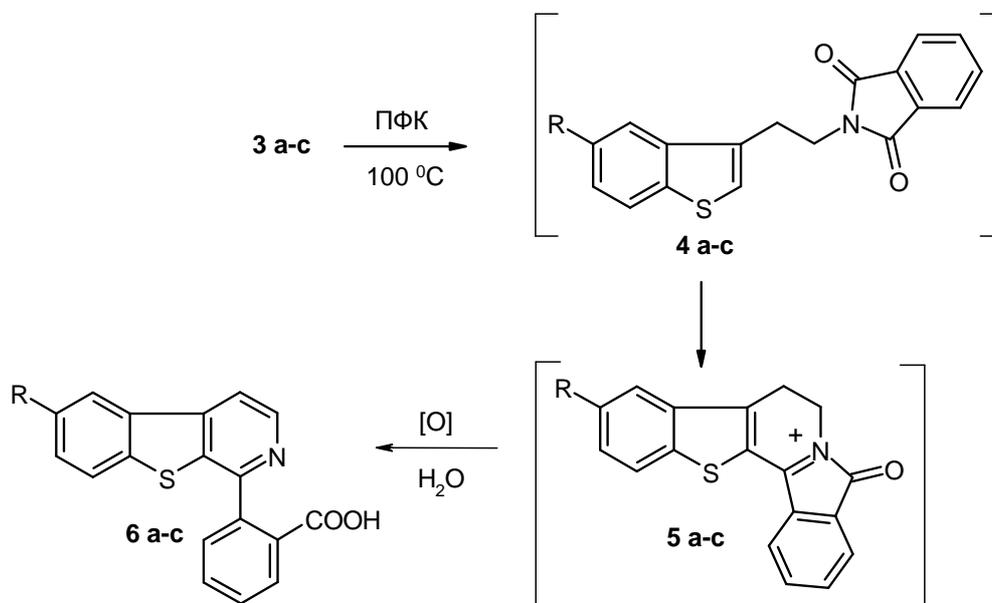


Схема 2

Процесс образования пиридинового цикла протекает по типу реакции Бишлера-Напиральского, однако, вместо ожидаемых 3,4-дигидробензотиенопиридинов (**5a-c**) были выделены соединения (**6a-c**), которые являются продуктами окисления 3,4-дигидробензотиенопиридинов (**5a-c**). В спектрах ЯМР ¹H 1-(2-карбоксофенил)-бензотиено[2,3-*c*]пиридинов (**6a-c**) отсутствуют протоны метиленовых групп, характерных для исходных соединений (**3a-c**), а лишь ароматические протоны. Сигналы протонов пиридинового кольца проявляются в виде дублетов в области 8.06 и 8.6 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J=4.8$ Гц.

При циклизации 2-(3-оксо-4-хлорфенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндиона (**3c**) наряду с 1-(2-карбоксофенил)-6-хлорбензотиено[2,3-*c*] пиридином (**6c**) нами был выделен промежуточный 2-(2-бензо[*b*]тиофен-3-этил)-1,3-изоиндолинилдион (**4c**), что связано с электроноакцепторным влиянием атома хлора [5]. Строение соединения (**4c**) подтверждено встречным синтезом из 2-(5-хлорбензо[*b*]тиенил-3)этиламина и фталевого ангидрида (схема 3).

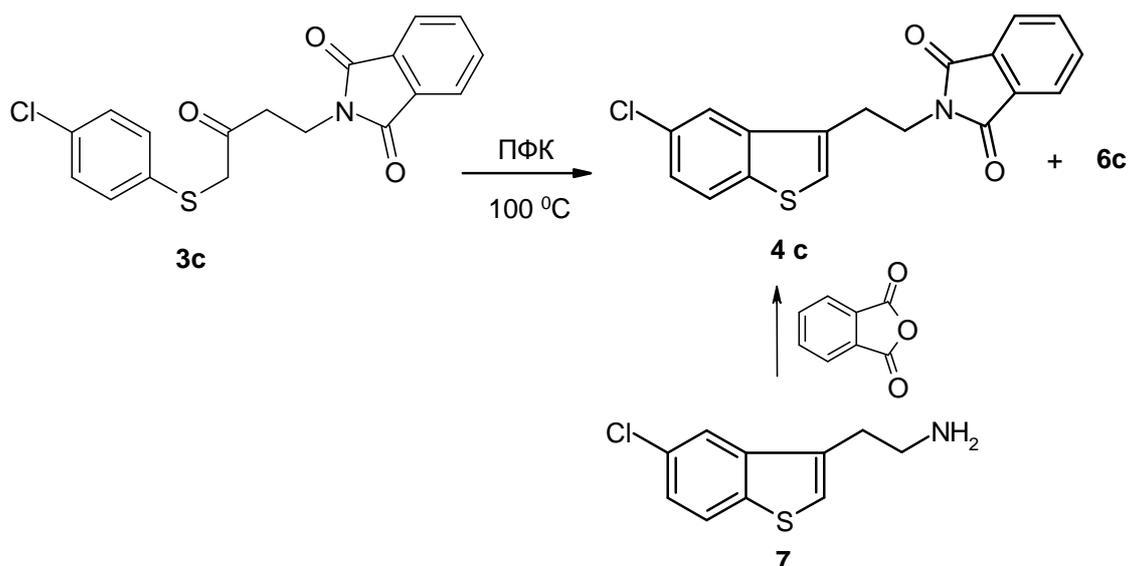


Схема 3

Экспериментальная часть

Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance II 400 (400 МГц) – растворитель DMSO- D_6 , внутренний стандарт - тетраметилсилан.

Общий метод получения 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндионов (**3a-c**).

К раствору 0.01 моль бромкетона (**1**) и 0.011 моль соответствующего тиофенола (**2a-c**) в 30 мл пропанола-2 прибавляют 1.5 мл пиридина и раствор кипятят 1 час. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и хорошо промывают водой и холодным пропанолом-2. Кристаллизуют из пропанола-2.

2-(3-Оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндион (**3a**). Выход: 98 %, т.пл. 94-95°C, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 3.02 (2H, т, $J=6,8$ Гц, CH_2), 3.82 (2H, т, $J=6,8$ Гц, CH_2), 3.86 (2H, с, CH_2), 7.14 (1H, т, $J=8,0$ Гц, H-4), 7.25 (4H, м, H-2,3,5,6), 7.80 (4H, м, фталимид). $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, вычислено (%): С 66.44, Н 4.65, N 4.30, S 9.85; найдено (%): С 67.02, Н 4.83, N 4.14, S 10.00.

2-(3-Оксо-4-(4'-метилфенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндион (**3b**). Выход:

96 %, т.пл. 97-98°C, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2.28 (3H, с, CH_3), 2.99 (2H, т, $J=6,8$ Гц, CH_2), 3.75 (2H, с, CH_2), 3.79 (2H, т, $J=6,8$ Гц, CH_2), 7.02 (2H, д, $J=8,0$ Гц, H-3,5), 7.15 (2H, д, $J=8,0$ Гц, H-2,6), 7.76 (4H, м, фталимид).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$, вычислено (%): С 67.24, Н 5.05, N 4.13, S 9.45; найдено (%): С 67.43, Н 5.19, N 4.18, S 9.28.

2-(3-Оксо-4-(4'-хлорфенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндион (**3c**). Выход: 90 %, т.пл. 96-97°C, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 3.00 (2H, т, $J=6,8$ Гц, CH_2), 3.81 (2H, т, $J=6,8$ Гц, CH_2), 3.85 (2H, с, CH_2CO), 7.19 (4H, м, H-2,3,5,6), 7.77 (4H, м, H-фталимид).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$, вычислено (%): С 60.08, Н 3.92, Cl 9.85, N 3.89, S 8.91; найдено (%): С 60.23, Н 3.76, Cl 9.67, N 3.74, S 9.13.

Общий метод получения 1-(2-карбокисфенил)бензотиено[2,3-с]пиридинов (**5a-c**).

К 20 гр полифосфорной кислоты прибавляют 2 гр соответствующего 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндиона (**3a-c**) и перемешивают 4 часа при 100 °C. Еще теплую смесь выливают в 100 воды и перемешивают 2 часа. Осадок отфильтровывают и промывают теплой водой. Кристаллизуют из ацетонитрила.

1-(2-Карбоксифенил)бензотиено[2,3-с]пиридин (**5a**). Виход: 48 %, т.пл. 273-274°C (разл.), ¹H ЯМР (δ, м.д.): 7.51-7.68 (5H, м, H-4',5',6',6',7), 7.92 (1H, д, J=8.0 Гц, H-3'), 8.00 (1H, д, J=8.0 Гц, H-8), 8.13 (1H, д, J=5.2 Гц, H-3), 8.38 (1H, д, H-5), 8.62 (1H, д, J=5.2 Гц, H-4), 12.36 (1H, уш.с. COOH).

C₁₈H₁₁NO₂S, вычислено (%): C 70.80, H 3.63, N 4.59, S 10.50; найдено (%): C 70.64, H 3.73, N 4.65, S 10.34.

1-(2-Карбоксифенил)-5-метилбензотиено[2,3-с]пиридин (**5b**). Выход: 46 %, т.пл. 271-272°C (разл.), ¹H ЯМР (δ, м.д.): 2.53 (3H, с, 6-CH₃), 7.39 (1H, д, J=8.0 Гц, H-7), 7.58 (1H, т, J=8.0 Гц, H-4'), 7.63 (2H, м, H-5', 6'), 7.77 (1H, д, J=8.0 Гц,

H-3'), 8.00 (1H, д, J=8.0 Гц, H-8), 8.07 (1H, д, J=4.8 Гц, H-4), 8.16 (1H, с, H-5), 8.60 (1H, д, J=4.8 Гц, H-3), 12.4 (1H, уш.с. COOH).

C₁₉H₁₃NO₂S, вычислено (%): C 71.45, H 4.10, N 4.39, S 10.04. найдено (%): C 71.66, H 4.19, N 4.26, S 10.21.

1-(2-Карбоксифенил)-5-хлорбензотиено[2,3-с]пиридин (**5c**). Выход: 42 %, т.пл. 266-267°C (разл.), ¹H ЯМР (δ, м.д.): 7.55 (1H, т, J=8.0 Гц, H-4'), 7.60 (1H, д, J=8.0 Гц, H-7), 7.63 (1H, д, J=8.0 Гц, H-6'), 7.93 (1H, д, J=8.0 Гц, H-3'), 8.01 (1H, д, J=8.0 Гц, H-8), 8.20 (1H, д, J=4.8 Гц, H-4), 8.49 (1H, д, J=2.0 Гц, H-5), 8.65 (1H, д, J=4.8 Гц, H-3), 12.4 (1H, уш.с. COOH).

C₁₈H₁₀ClNO₂S, вычислено (%): C 63.63, H 2.97, Cl 10.43, N 4.12, S 9.44; найдено (%): C 63.39, H 2.73, Cl 10.28, N 4.19, S 9.61.

2-(2-Бензо[*b*]тиофен-3-этил)-1,3-изоиндолиндион (**4c**). Выход: 28 %, т.пл. 189-191, ¹H ЯМР (δ, м.д.): 3.29 (2H, т, J=6.8 Гц, CH₂), 3.82 (2H, т, J=6.8 Гц, CH₂), 7.21 (1H, с, H-2), 7.34 (1H, д, J=8.0 Гц, H-7), 7.78 (4H, с, H-фталимид.), 7.80 (1H, д, J=8.0 Гц, H-8), 7.91 (1H, с, H-5).

C₁₈H₁₂ClNO₂S, вычислено (%): C 63.25, H 3.54, Cl 10.37, N 4.10, S 9.38; найдено (%): C 63.44, H 3.39, Cl 10.52, N 4.26, S 9.13.

Выводы

Таким образом, разработан новый, одностадийный метод получения замещенных 1-(2-карбоксифенил)-бензотиено[2,3-с]пиридинов (**4a-c**), основанный на домино реакциях протекающих при циклизации 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндиононов (**3a-c**) в полифосфорной кислоте.

Литература

1. Campaigne E. E. Biologically active benzo[*b*]thiophene derivatives / Campaigne E. E., Knapp D. R., Neiss E, Bosin T. R. // Adv. Drug Res. — 1970. — Vol. 5. — P. 1–54.
2. Толкунов С. В. Синтез, химические свойства и биологическая активность бензотиено[2,3-с]пиридинов и бензофуоро[2,3-с]пиридинов. в кн. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Толкунов С. В. // под ред. Карцева В.Г. — М.: IBS PRESS, 2003. — Т. 2. — 444 с.
3. Chapman N.B. Pharmacologically active benzo[*b*]thiophen derivatives / Chapman N.B., Hughes C.G., Scrowston R.M. // J.Chem.Soc. (C). — 1970. — № 11. — P. 2269–2274.
4. Wolf G. Zymalkowski F. Schwefelhaltige Heterocyklen aus Benzothiethylamin / Wolf G. // Arch. Farm. — 1976. — Vol. 309, № 4. — P. 279–288.
5. Kennis L. E. J., Bischoof F. P., Mertens C. J., Love C. J., Van den Keybus F. A. F., Pieters S. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000. — Vol. 10. — P. 71–74.

Работа выполнена при финансовой поддержке ДФФИ (грант Президента Украины).

© Толкунов В.С., Ересько А.Б., Хижан А.И., 2011

Надійшла до редколегії 10.01.2011 г.