

ХИМИЯ

УДК 547.788

А. В. КЛЕЦКОВ¹, Н. А. БУМАГИН², П. В. КУРМАН³, Р. М. ЗОЛОТАРЬ³,
О. П. ЧЕПИК³, член-корреспондент В. И. ПОТКИН¹

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ *n*-БИФЕНИЛ(1-НАФТИЛ)ИЗОТИАЗОЛ-3-ИЛКЕТОНОВ¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск²МГУ им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Москва³Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск

Поступило 23.03.2015

Интерес к производным изотиазола постоянно растет, что связано, прежде всего, с высокой биологической активностью этих соединений [1]. На основе изотиазолов получены эффективные антибактериальные агенты, иммунодепрессанты, ингибиторы киназ и другие лекарственные средства, синтезированы химические средства защиты растений широкого спектра действия [2–7]. В ходе предшествующих исследований нами было установлено, что 4,5-дихлоризотиазол-3-ил(*n*-толил)кетон является эффективным синергистом инсектицида циперметрина в отношении колорадского жука [8], а недавно мы впервые показали, что функционально замещенные изотиазолы могут быть использованы в качестве лигандов для комплексов палладия(II), проявляющих высокую каталитическую активность в процессах кросс-сочетания в водных средах [9]. Таким образом, синтез новых производных изотиазола, перспективных для исследования в качестве биологически активных агентов и потенциальных лигандов для металлокомплексных катализаторов, представляется актуальным.

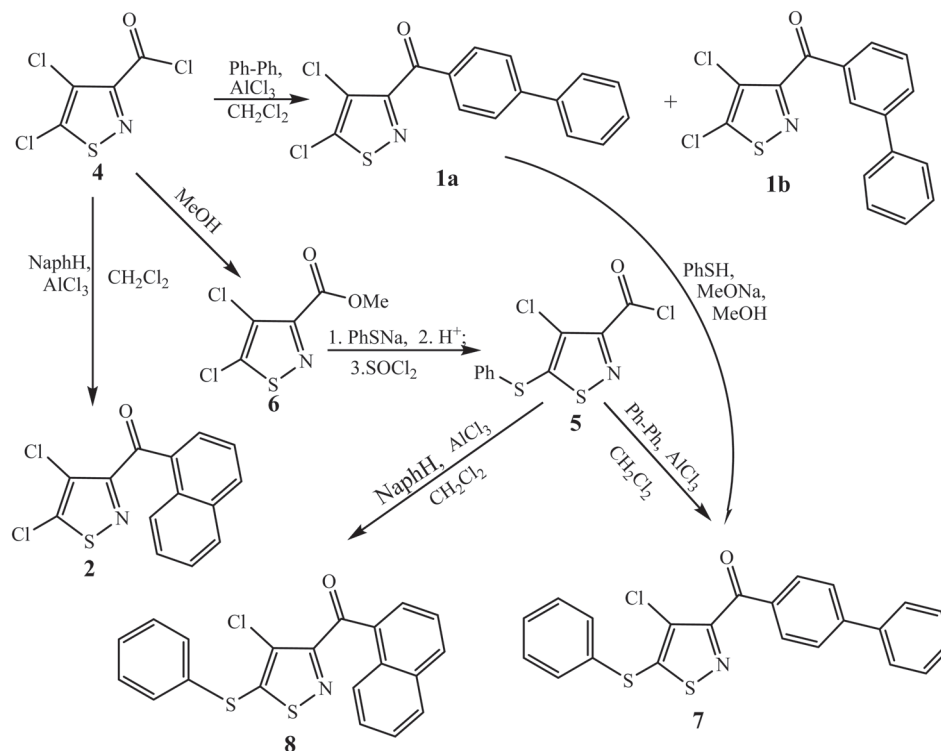
Цель нашей работы заключалась в получении замещенных арилизоиазол-3-илкетонов, содержащих бифенильный или нафтильный остатки, поскольку введение нескольких ароматических фрагментов в молекулы производных изотиазола, как правило, увеличивает их биологическое действие [8]. Наличие бифенильного или нафтильного остатка в изотиазольном лиганде способствует также комплексообразованию с палладием и открывает путь к созданию многоразовых гетерогенных катализаторов путем нанесения металлокомплексов на различные носители и их закрепления на поверхности за счет π – π стекинга [10]. Кроме того, с помощью реакций по кетогруппе можно получить конъюгаты изотиазольных лигандов с аминогруппами соответствующих реакционноспособных полимеров – основу катализаторов на полимерных носителях.

Целевые замещенные *n*-бифенил- и 1-нафтилизоиазолилкетоны **1,2** с атомами хлора в положениях **4,5** гетероцикла мы синтезировали ацилированием соответственно бифенила и нафталина 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбонилхлоридом **4** в условиях реакции Фриделя–Крафтса с использованием хлорида алюминия в качестве катализатора. Синтез хлорангидрида **4** путем последовательных превращений трихлорэтилена описан нами ранее [11] и недавно усовершенствован [12].

Мы обнаружили существенные отличия в процессах ацилирования бифенила и нафталина. Оказалось, что ацилирование бифенила в дихлорметане протекает неизбирательно, одновременно в *пара*- и *мета*-положения ароматического остатка, и по данным ЯМР спектроскопии, а также хромато-масс-спектрометрии приводит к смеси соответствующих региоизомерных кетонов **1a** и **1b** в равном соотношении с общим выходом 56 %. В результате варьирования условий был найден подход к селективному проведению реакции. Установлено, что осуществление процесса в среде нитробензола позволяет провести ацилирование исключительно в *пара*-положение с образованием *n*-бифенил-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетона **1a**, идентифицированного с использо-

ванием ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Реакция сопровождается значительным осмолением, и выход кетона **1a** не превышает 38 %.

Ацилирование нафталина в дихлорметане также сопровождалось осмолением смеси, но, в отличие от бифенила, приводило к одному региоизомеру – 4,5-дихлоризотиазол-3-ил-(нафт-1-ил)кетону **2**, который был выделен с выходом 30 %. Образование 1-ацилпроизводного нафталина однозначно следует из данных спектра ^1H ЯМР соединения **2**, в котором не наблюдается синглетного сигнала, характерного для 2-нафтилзамещенного региоизомера.



С целью увеличения количества ароматических заместителей в молекулах кетонов **1a,b** и введения дополнительных лигандных центров, способных координироваться по палладию, нами изучена возможность получения их производных, содержащих в положении 5 гетероцикла фенилтиогруппу. Первоначально мы осуществили ацилирование бифенила и нафталина 5-фенилтио-4-хлоризотиазол-3-илкарбонилхлоридом **5** в дихлорметане в присутствии AlCl_3 . Хлорангидрид **5** является доступным соединением и легко получается на основе метилового эфира 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **6** [13]. Оказалось, что реакция ацилирования хлорангидридом **5** сопровождается еще более значительным смолообразованием, чем хлорангидридом **4**. Выход *n*-бифенил-(5-фенилтио-4-хлоризотиазол-3-ил)кетона **7** составлял 22 %, а соответствующее нафтильное производное **8** было идентифицировано лишь хромато-масс-спектрометрически. Его содержание в реакционной смеси не превышало 15 %, и в связи со сложностью разделения и очистки в индивидуальном виде кетон **8** не выделяли.

Нами показано, что 5-фенилтио-4-хлоризотиазол-3-ил(*n*-бифенил)кетон **7** можно получить путем нуклеофильного замещения атома хлора в положении 5 гетероцикла кетона **1a** действием тиофенолята натрия. Реакция гладко протекала в растворе метанола и приводила к целевому кетону **7** с выходом 80 %.

Состав и структура полученных кетонов **1a, 2, 7** установлены на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК спектрах веществ присутствуют характерные полосы колебаний C=O связей кетогрупп в области $1663\text{--}1668\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы ароматических остатков, мультиплетность которых соответствует *пара*-замещенному бифенильному остатку в случае кетонов **1a, 7** и 1-нафтильному молекулярно-му фрагменту в случае продукта **2**. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода

ароматических фрагментов, причем некоторые пары сигналов обобщены в связи с одинаковыми химическими сдвигами, а также сигналы атомов углерода изотиазольного гетероцикла и С=О групп. В масс-спектрах зафиксированы пики молекулярных ионов и продуктов их фрагментации под действием электронного удара. Отношение интенсивностей изотопных составляющих в группах пиков молекулярных ионов (100 : 65 : 1,1 для **1**, **2** и 100 : 33 для **7**) указывает на содержание соответственно двух и одного атома хлора в молекуле [14; 15].

Синтезированные кетоны **1a**, **2**, **7** переданы для биотестирования и модифицирования полимерных носителей с целью последующей разработки металлокомплексных катализаторов процессов кросс-сочетания.

Экспериментальная часть. ИК спектры соединений записаны на фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 в CDCl_3 . Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов растворителя: CDCl_3 ($\delta = 7,26$ м. д. в спектрах ЯМР ^1H и $\delta = 77,2$ м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C). Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD / 6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м $\times$ 0,25 мм $\times$ 0,25 мкм); фаза – 5 % PhMe Silicone; температура испарителя 250 $^\circ\text{C}$.

Синтез *n*-бифенил-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)кетона **1a.** В 10 мл нитробензола растворяли 1,52 г (7 ммоль) 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбонилхлорида **4**, 1,08 г (7 ммоль) 1,1'-бифенила, 1,20 г (9 ммоль) безводного хлорида алюминия и перемешивали при 100 $^\circ\text{C}$ в течение 8 ч. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл 15 %-ной соляной кислоты, 5 мл хлороформа и перемешивали еще 1,5 ч. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором карбоната натрия, водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли в вакууме, продукт очищали хроматографией на силикагеле 100/160 μ , элюент гексан – этилацетат 1 : 1. Получили 0,89 г продукта **1a**. Выход 38 %, т. пл. 73–75 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, см^{-1} : 3065, 3056, 3035, 1668, 1603, 1480, 1465, 1455, 1405, 1384, 1346, 1232, 1200, 1099, 995, 897, 860, 845, 751, 736, 694. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,43 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}, ^3J 7,3$ Гц), 7,49 т ($2\text{H}_{\text{аром}}, ^3J 7,3$ Гц), 7,65 д ($2\text{H}_{\text{аром}}, ^3J 7,3$ Гц), 7,74 д ($2\text{H}_{\text{аром}}, ^3J 8,3$ Гц), 8,14 д ($2\text{H}_{\text{аром}}, ^3J 8,3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 127,36 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127,49 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128,64 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129,15 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131,47 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 125,07, 133,99, 139,77, 146,99, 150,04, 161,55 ($6\text{C}_{\text{четв}}$), 186,02 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 57,88, Н 3,05, Cl 21,11, N 4,23, S 9,49. $[\text{M}]^+$ 333. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NOS}$. Вычислено, %: С 57,50, Н 2,71, Cl 21,21, N 4,19, S 9,59. M 334,21.

4,5-Дихлоризотиазол-3-ил-(1-нафтил)кетон **2.** В 20 мл дихлорметана растворяли 1,52 г (7 ммоль) 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбонилхлорида **4**, 0,90 г (7 ммоль) нафталина, 1,20 г (9 ммоль) безводного хлорида алюминия и кипятили в течение 8 ч. Далее к остывшей реакционной смеси добавляли 10 мл 15 %-ной соляной кислоты, 5 мл хлороформа и перемешивали еще 1,5 ч. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором карбоната натрия, водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли в вакууме, продукт очищали хроматографией на силикагеле 100/160 μ , элюент гексан – этилацетат 1 : 1. Получили 0,65 г продукта **2**. Выход 30 %, масло. ИК спектр, см^{-1} : 3100, 3030, 1663, 1621, 1520, 1489, 1440, 1350, 1264, 1209, 1086, 974, 962, 847, 711, 693. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,27 т ($1\text{H}_{\text{аром}}, ^3J 7,7$ Гц), 7,35–7,42 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7,81 д ($1\text{H}_{\text{аром}}, ^3J 7,5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 120,97 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 125,32 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128,83 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130,09 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 121,47, 127,38, 129,65, 141,01, 147,48, 148,75 ($6\text{C}_{\text{четв}}$), 167,90 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 54,83, Н 2,45, Cl 23,11, N 4,67, S 10,57. $[\text{M}]^+$ 307. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NOS}$. Вычислено, %: С 54,56, Н 2,29, Cl 23,01, N 4,55, S 10,40. M 308,18.

***n*-Бифенил-(5-фенилтио-4-хлоризотиазол-3-ил)кетон **7**.** В 5 мл сухого метанола растворяли 0,070 г (3 ммоль) металлического натрия и приливали 0,36 г (3,3 ммоль) фенилмеркаптана, перемешивали 15 мин, добавляли 1,01 г (3 ммоль) кетона **1a** и перемешивали еще 12 ч. Далее к реакционной смеси приливали 2 мл концентрированной соляной кислоты, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Получили 0,98 г. Выход 80 %, масло. ИК спектр, см^{-1} : 3053, 3024, 1663, 1600, 1476, 1439, 1400, 1375, 1346, 1228, 1181, 1093, 1005, 892, 743, 690. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6,99–7,68 м ($12\text{H}_{\text{аром}}$), 7,69–8,22 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 127,13 ($3\text{CH}_{\text{аром}}$), 127,72 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129,42 ($4\text{CH}_{\text{аром}}$), 129,74 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130,43 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131,47 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133,81 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 120,44, 125,21, 141,38, 141,69, 146,51,

160,88, 161,88 ($7C_{\text{четв}}$), 186,73 ($C=O$). Найдено, %: C 64,92, H 3,68, Cl 8,76, N 3,54, S 15,87. $[M]^+$ 407. $C_{22}H_{14}ClNOS_2$. Вычислено, %: C 64,78, H 3,46, Cl 8,69, N 3,43, S 15,72. M 407,93.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 12-08-90025-Бел_а, 14-08-90012-Бел_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (гранты X12P-024, X14P-003).

Литература

1. Clerici F., Gelmi M. L., Pellegrino S., Pocar D. // Bioactive Heterocycles III / ed. M. Khan. Berlin-Heidelberg: Springer, 2007. P. 179–264.
2. Hara R., Nakai E., Hisamichi H., Nagano N. // J. Antibiot. 1994. Vol. 47, N 4. P. 477–486.
3. Lipnicka U., Machon Z. // Acta Pol. Pharm. 1997. Vol. 54, N 3. P. 207–213.
4. Beebe J. S., Jani J. P., Knauth E. et al. // Cancer Res. 2003. Vol. 63, N 21. P. 7301–7309.
5. Larson G., Yan Sh., Chen H. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17, N 1. P. 172–175.
6. Elgazwy H. A.-S. S. // Tetrahedron. 2003. Vol. 59, N 38. P. 7445–7463.
7. Кабердин Р. В., Поткин В. И. // Усп. хим. 2002. Т. 71, № 8. С. 764–786.
8. Бинарная инсектицидная композиция: пат. РБ № 11593 / В. И. Поткин, А. И. Быховец, Н. И. Нечай, Р. М. Золотарь, С. К. Петкевич, В. М. Гончарук. Опубл. 28.02.2009. // Офиц. бюл. 2009. № 3(68). С. 42.
9. Bumagin N. A., Petkevitch S. K., Kletskov A. V. et al. // Chem. Het. Comp. 2014. Vol. 49, N 10. P. 1515–1529.
10. Поткин В. И., Бумагин Н. А., Петкевич С. К. и др. // Докл. НАН Беларуси. 2013. Т. 57, № 1. С. 67–72.
11. Нечай Н. И., Дикусар Е. А., Поткин В. И., Кабердин Р. В. // ЖОрХ. 2004. Т. 40, вып. 7. С. 1050–1055.
12. Поткин В. И., Петкевич С. К., Клецков А. В. и др. // ЖОрХ. 2013. Т. 49, вып. 10. С. 1543–1553.
13. Поткин В. И., Клецков А. В., Зубенко Ю. С. и др. // Докл. НАН Беларуси. 2013. Т. 57, № 3. С. 76–83.
14. Тахистов В. В. Практическая масс-спектрометрия органических соединений. Л.: Изд-во ЛГУ, 1977. С. 265.
15. Тахистов В. В., Родин А. А., Максимова Б. Н. // Усп. хим. 1991. Т. 60, № 10. С. 2143–2166.

A. V. KLETSKOV, N. A. BUMAGIN, P. V. KURMAN, R. M. ZOLOTAR, O. P. CHEPIK, V. I. POTKIN

potkin@ifoch.bas-net.by, bna51@mail.ru

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED *P*-BIPHENYL(1-NAPHTYL)ISOTHIAZOL-3-YL KETONES

Summary

By acylation of biphenyl and naphthalene 4,5-dichloroisothiazol-3-carbonyl chloride under Friedel-Crafts reaction conditions *p*-biphenyl- and 1-naphthyl-(4,5-dichloroisothiazol-3-yl) ketones, respectively, were synthesized. It was found that acylation of biphenyl in the dichloromethane medium proceeds nonselectively and leads to a mixture of *para*- and *meta*-isomers but in the nitrobenzene solution only the *para*-isomer is formed. By the reaction of *p*-biphenyl-(4,5 dichlorisothiazol-3-yl) ketone with sodium phenolate *p*-biphenyl (5-phenylthio-4-chlorisothiazol-3-yl) ketone was obtained.