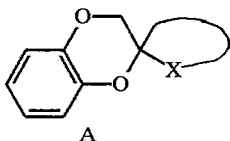


И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский

НОВАЯ БИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКАЯ СПИРОСИСТЕМА — СПИРО[1,4-БЕНЗОДИОКСИН-2(3Н),2'(3'Н)-БЕНЗОТИАЗОЛ]

Разработан препаративно удобный способ получения 3'-метилспиро[1,4-бензодиоксин-2(3Н),2'(3'Н)-бензотиазола] — первого представителя бигетероциклических спиранов нового типа.

Содержащие 1,4-бензодиоксиновый фрагмент бигетероциклические спираны общей формулы А малоизвестны. В описанных к настоящему времени их представителях узловой атом углерода включен в состав частично или полностью гидрированного фуранового [1], 1,4-оксаинового [2], пиранового [3—6], диоксоланового [7—10] или пиррольного [11] кольца. Эти спираны синтезируют циклоконденсациями 2-функционализированных производных 1,4-бензодиоксин-2(3Н)-олов [2, 8] либо циклоприсоединением *o*-хинонов к функционализированным ненасыщенным соединениям и их гетероаналогам [6, 11]; некоторые спиросоединения найдены в природных материалах [9, 10]. Среди рассматриваемых спиранов выявлены соединения, отличающиеся противоопухолевым и противовирусным действием, фунгициды, ингибиторы неоплазмы [4, 5, 7—10]. Исходя из изложенного представляются целесообразными дальнейшие модификации соединений структуры А.



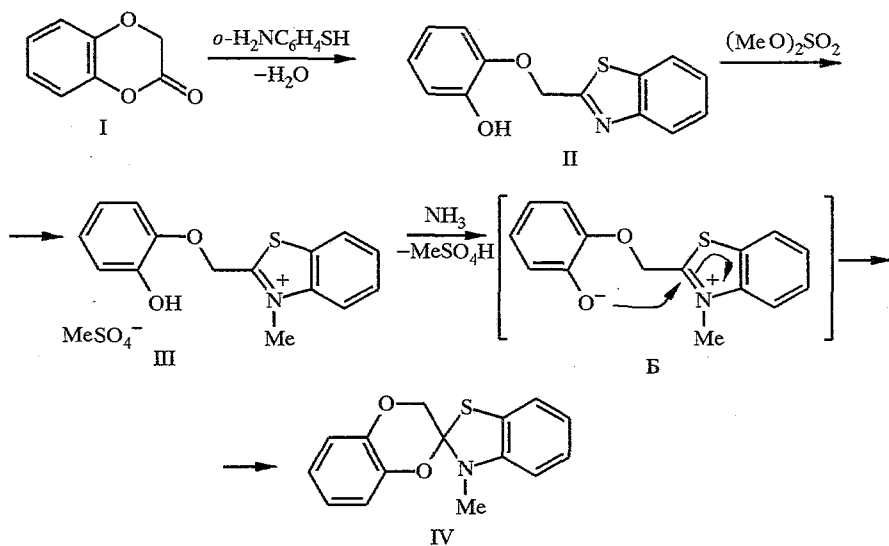
X = гетероатом

Нами разработан доступный способ получения новой 1,4-бензодиоксин-содержащей бигетероциклической спирановой системы, включающей в качестве второй гетеросоставляющей бензотиазолиновый цикл.

Синтез проводился в три стадии. Взаимодействием 1,4-бензодиоксин-2(3Н)-она I с *o*-аминотиофенолом был получен функционализированный по положению 2 бензотиазол II. Последующая кватернизация диметилсульфатом протекала селективно с образованием четвертичной соли III. Наконец, при обработке соли III водным раствором аммиака было получено целевое спиросоединение IV. Превращение, вероятно, протекало как депротонирование с промежуточным образованием неустойчивой цвиттер-ионной формы Б, внутримолекулярная самоциклизация которой с одновременной самонейтрализацией полярных центров дала конечный продукт.

Соединение IV — кристаллическое вещество бледно-желтого цвета, при хранении на свету при 20...25 °С темнеет и превращается в смолоподобную субстанцию не установленного состава. При хранении без доступа воздуха и света при 0 °С не изменяет своих свойств более полугода. Спиран IV хорошо растворим в хлороформе, бензоле, ацетоне, умеренно — в спирте, плохо — в гексане и воде, что согласуется с его малополярной природой.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ПМР спектроскопии (см. экспериментальную часть). Сравнение спектров



ПМР исходных соединений II, III и целевого продукта IV подтверждает спирановую структуру последнего. Отметим основные отличия спектра ПМР спиросоединения. Химическая неэквивалентность протонов метиленовой группы, расположенной у асимметрического атома углерода, подтверждается соответствующим сигналом в виде дублета дублетов. Относительно сильнополюное проявление сигнала группы CH_2 свидетельствует о ее смежности с sp^3 -гибридизованным атомом углерода. Относительно сильнополюное проявление сигнала N-метильной группы свидетельствует об отсутствии положительного заряда на атоме азота. Дополнительное подтверждение образования спиросистемы, причем без возможных молекулярных перегруппировок, — идентичность спектров спиросоединения IV и исходного соединения III (если не учитывать сигнал метилсульфат-аниона) в кислотном растворителе CF_3COOD . Последние данные свидетельствуют о размыкании спиросистемы в кислой среде, т. е. об обратимости процесса образования соединения IV.

Таким образом, разработан препаративно удобный способ синтеза 3'-метилспиро [2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2(3H),2'(3'H)-бензотиазола] и, тем самым, установлена принципиальная возможность существования спирановой системы данного типа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 с рабочей частотой 300 МГц, растворители CDCl_3 , CF_3COOD и $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол—этанол, 9 : 1 (проявление в УФ свете). Соединение I получено по методу, предложенному в работе [12].

2-(*o*-Гидроксифеноксиметил)бензотиазол (II). Смесь 49,5 г (0,33 моль) соединения I и 41,25 г (0,33 моль) *o*-аминотиофенола в 60 мл *o*-ксилола подогревают до начала экзотермической реакции. После ее затухания выделившуюся воду отделяют кипячением реакционной смеси с обратным холодильником, снабженным насадкой Дина—Старка. После остывания раствора выделившийся кристаллический осадок отфильтровывают и промывают гексаном. Выход 79,72 г (94%). $T_{\text{пл}} 99\text{--}101^\circ\text{C}$ (нитрометан). ИК спектр: 3360 (OH) cm^{-1} . Спектры ПМР (CDCl_3), δ , м. д.: 5,42 (2H, с, CH_2); 6,74...7,00 (4H, м, OC_6H_4); 7,16...8,07 (4H, м, SC_6H_4); (CF_3COOD): 5,48 (2H, с, CH_2); 6,62 (4H, м, OC_6H_4); 7,13...7,87 (4H, м, SC_6H_4). Найдено, %: C 65,0; H 4,4; N 5,3. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 65,4; H 4,3; N 5,4.

2-(*o*-Гидроксифеноксиметил)-3-метилбензотиазолийметилсульфат (III). Смесь 10,28 г (0,04 моль) соединения II, 5,67 г (0,045 моль) свежеперегнанного диметилсульфата и 20 мл пропанола-2 кипятят 1 ч с обратным холодильником. После остывания выделившийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 13,94 г (91%). $T_{пл}$ 136...139 °C (с разл.) (пропанол-1). ИК спектр: 3400...3525 (ОН) $см^{-1}$. Спектр ПМР (CF_3COOD), δ , м. д.: 2,97 (3H, с, ОСН₃); 3,44 (3H, с, NCH₃); 5,55 (2H, с, CH₂); 6,62 (4H, м, ОС₆H₄); 7,15...7,88 (4H, м, SC₆H₄). Найдено, %: С 50,4; Н 4,9; N 3,8. $C_{16}H_{17}NO_6S_2$. Вычислено, %: С 50,1; Н 4,5; N 3,6.

3'-Метилспиро[1,4-бензодиоксин-2(3H),2'(3'H)-бензотиазол] (IV). К раствору 15,32 г (0,04 моль) соединения III в 40 мл воды в атмосфере аргона при перемешивании в течение 3...5 мин добавляют по каплям 10 мл 25% водного раствора аммиака. Выделившийся продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе при 20...25 °C. Выход 10,30 г (95%): $T_{пл}$ 119...120,5 °C (пропанол-2). Спектр ПМР ($DMCO-D_6$), δ , м. д.: 3,02 (3H, с, NCH₃); 4,67...4,76 (2H, д, д, $J = 10$ Гц, CH₂); 6,63...7,24 (8H, м, 2C₆H₄); (CF_3COOD); 3,96 (3H, с, NCH₃); 5,54 (2H, с, CH₂); 6,60 (4H, м, ОС₆H₄); 7,14...7,90 (4H, м, SC₆H₄). Найдено, %: С 66,6; Н 4,7; N 5,2. $C_{15}H_{13}NO_2S$. Вычислено, %: С 66,4; Н 4,8; N 5,2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ohtani Y., Sumimoto M. // Acta chem. scand. Ser. B. — 1982. — Vol. B36. — P. 613; C. A. — 1983. — Vol. 98. — 55823.
2. Stillings M. R., Chapleo C. B., Butler R. C. M., Davis J. A., England C. D., Myers M., Myers P. L., Twedle N., Welbourn A. P., Doxey J. C., Smith C. F. C. // J. Med. Chem. — 1985. — Vol. 28. — P. 1054.
3. Meinke P. T., O'Connor S. P., Fischer M. H., Mrozik H. // Tetrah. Lett. — 1994. — Vol. 35. — P. 5343.
4. Kawashima I., Kotani M., Ozawa H., Suzuki M., Tai T. // Int. J. Cancer. — 1994. — Vol. 58. — P. 263; C. A. — 1994. — Vol. 121. — 202870.
5. Ding K., Rosen A., Ray A. K., Magnusson G. // Glycoconjugate J. — 1992. — Vol. 9. — P. 303; C. A. — 1993. — Vol. 119. — 93266.
6. Fridrichsen W., Schroer W. D., Schmidt R. // Ann. Chem. — 1976. — N 5. — S. 793; C. A. — 1975. — Vol. 85. — 94292.
7. Brandt U., Haase U., Schaeffer H., von Jagow W. // DECHEMA Monogr. — 1993. — Vol. 129. — S. 27; C. A. — 1993. — Vol. 119. — 67877.
8. Pat. 3905911 Ger. / Daum L., Keilhauer G., Sauter H., Reinhardt G., Anke T., Weber W., Steglich W. // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 81853.
9. Pat. 3815484 Ger. / Daum L., Keilhauer G., Anke T., Weber W., Steglich W., Steffan B., Scherer A., Ammermann E., Lorenz G. // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 189792.
10. Weber W., Anke T., Steffan B., Steglich W. // J. Antibiot. — 1990. — Vol. 43. — P. 207; C. A. — 1990. — Vol. 112. — 171880.
11. Von Dobeneck H., Sommer U., Brunner E., Lippacher E., Schnierle F. // Lieb. Ann. Chem. — 1973. — N 11. — S. 1934; C. A. — 1973. — Vol. 80. — 95649.
12. Moureu M. Ch. // Bull. Soc. chim. Fr. — 1899. — Vol. 21. — P. 107.

Институт органической химии НАН Украины,
Киев 253660
e-mail: iochkiev@sovam.com

Поступило в редакцию 13.07.98