

А. В. Великородов\*, А. К. Куанчалиева, В. А. Ионова

**СИНТЕЗ 1,3-БЕНЗОТИАЗОЛ-2(3*H*)-ОНОВ  
С КАРБАМАТНОЙ ФУНКЦИЕЙ ПРИ АТОМЕ С-6**

Разработан метода синтеза 1,3-бензотиазол-2(3*H*)-онов с карбаматной функцией на основе аддуктов 1,4-присоединения тиоуксусной кислоты к 2-*R,N,N'*-диметоксикарбонил-1,4-бензохинондииминам. Кипячением 2-тиоацетилзамещённых дикарбаматов в этаноле в присутствии соляной кислоты получены 1,3-бензотиазол-2(3*H*)-оны с метоксикарбониламиногруппой при атоме С-6. Осуществлены модификации полученных соединений.

**Ключевые слова:** 2-(3*H*)-бензотиазолон, *N,N'*-диметоксикарбонил-1,4-бензохинондиимин, тиоуксусная кислота, алкилирование, 1,4-присоединение, циклизация.

Известен ряд методов получения 1,3-бензотиазол-2(3*H*)-онов: 1) циклизация 2-аминотиофенолов фосгеном, хлоркарбонатами и мочевиной [1]; 2) восстановительное карбонилирование замещённых нитробензолов с использованием серы, монооксида углерода и воды в присутствии оснований [1]; 3) циклизация тиокарбаматов с последующим расщеплением образующихся 2-алкоксибензотиазолов [2]; 4) окисление 2-меркаптобензотиазолов или бензотиазолалкилтиоэфиров с получением 2-сульфонил- или 2-алкилсульфонилбензотиазолов и последующий их гидролиз; 5) реакция *o*-нитрохлорбензолов с тиогликолевой кислотой и последующая циклоконденсация *o*-нитрофенилтиоуксусной кислоты с уксусным ангидридом, а затем деацилирование [1]; 6) реакция 2-аминобензотиазолов с гидроксидами щелочных металлов в безводной среде и циклизация образующихся *o*-меркаптофенилмочевин [1, 3]; 7) реакция тиосалициловой кислоты с азидом аммония и тремя эквивалентами комплекса ДМФА- $\text{POCl}_3$  [4].

Ранее нами показано, что при нагревании бис(2,2'-диметоксикарбоксамидо)фенилдисульфида в ледяной уксусной кислоте в присутствии цинковой пыли образуется 1,3-бензотиазол-2(3*H*)-он [5].

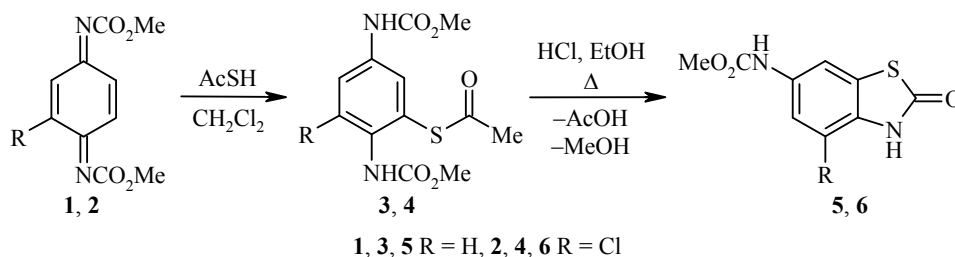
Разнообразные 2- и 3-замещённые производные 1,3-бензотиазол-2(3*H*)-онов обладают широким спектром биологической активности. Среди них найдены соединения с высокой гербицидной, антимикробной, анальгетической, антиоксидантной, антиконвульсивной, антифунгицидной и другими видами активности [1, 4, 6, 7]. Они также служат в качестве ценных прекурсоров в синтезе новых функционально замещённых соединений [8]. В этой связи получение новых производных 2(3*H*)-бензотиазолонов и их последующий скрининг представляют несомненный интерес.

Известно, что взаимодействие хинонов [9] и ароил(сульфонил)производных бензохинондииминов [10, 11] с меркаптанами протекает по-разному в зависимости от природы хиноидного соединения и меркаптана, условий проведения реакции. Продуктами этих реакций являются меркаптопроизводные диамидов ароматической структуры. Однако во многих случаях преобладающим направлением реакции является восстановление хинонимидов в соответствующие незамещённые в бензольном ядре диамида, а меркаптаны при этом окисляются в дисульфиды [10].

Отметим, что взаимодействие  $N,N'$ -диметоксикарбонил-1,4-бензохинондиимина (**1**) с тиоуксусной кислотой ранее не исследовалось.

Нами установлено, что взаимодействие  $N,N'$ -диметоксикарбонил-1,4-бензохинондиимина (**1**) и 2-хлор- $N,N'$ -диметоксикарбонил-1,4-бензохинондиимина (**2**) с тиоуксусной кислотой в метиленхлориде при комнатной температуре протекает как реакция 1,4-присоединения по системе сопряжённых связей  $N=C-C=C$  хинондиимина с образованием продуктов ароматической структуры **3, 4**, строение которых подтверждено ИК, ЯМР  $^1H$ , масс-спектрами.

Кипячение замещённых в ядре дикарбаматов **3, 4** в этаноле в присутствии концентрированной соляной кислоты в течение 5 ч сопровождается гетероциклизацией и образованием метил- $N$ -(4- $R$ -2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)карбаматов **5, 6**. Структура соединений **5, 6** подтверждена ИК, ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  спектрами, а соединения **5** – дополнительно масс-спектром.

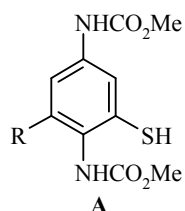


В случае несимметрично замещённого хинондиимина **2** реакция 1,4-присоединения по данным тонкослойной хроматографии протекает региоспецифично с образованием одного продукта, которому была приписана структура **4** на основании анализа спектров ЯМР  $^1H$ ,  $^1H$ - $^1H$  COSY и NOESY продукта его циклизации.

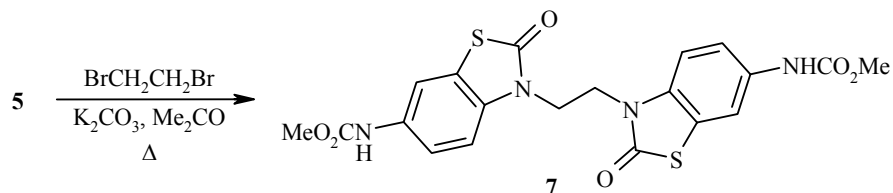
Так, в спектре  $^1H$ - $^1H$  COSY 4-хлорзамещённого 1,3-бензотиазол-2(3*H*)-она **6** присутствуют внедиагональные кросс-пики между протонами бензольного кольца ( $^4J = 3.0$  Гц), которые бы отсутствовали при образовании 5-хлорпроизводного. В то же время в спектре NOESY этого соединения имеются два кросс-пики между протонами, находящимися в *орто*-положении к карбаматной группе, и NH-протоном карбаматной группы. В случае образования альтернативной структуры также следовало бы ожидать два кросс-пики, но между протонами, находящимися в *орто*-положении к двум различным NH-группам.

Наблюдаемое направление присоединения нуклеофила к несимметрично замещённому хинондиимину **2** обусловлено, вероятно, способностью протонироваться в первую очередь атома азота с более выраженными основными свойствами [12], которые понижаются при наличии хлора в *орто*-положении к  $N$ -метоксикарбонилиминогруппе.

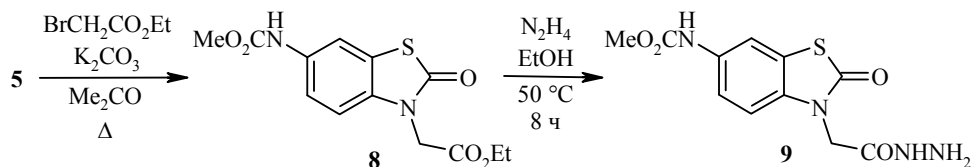
Вероятно гетероциклизация соединений **3, 4** протекает через образование промежуточного тиола **A**.



Алкилирование двух эквивалентов 1,3-бензотиазол-2(3*H*)-она **5** 1,2-дибромэтаном в ацетоне в присутствии карбоната калия приводит к образованию диметил-[этан-1,2-диилбис(2-оксо-1,3-бензотиазол-3,6(2*H*)-диил)]бискарбамата (**7**).



Алкилированием соединения **5** этилбромацетатом в аналогичных условиях получен этил-2-{6-[(метоксикарбонил)амино]-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2*H*)-ил}ацетат (**8**), который далее превращается в соответствующий гидразид **9**. Синтез соединения **9** осуществляли выдержкой эквимольных количеств реагентов в абсолютном этаноле при 50 °С в течение 8 ч.



Структура новых соединений **7–9** подтверждена ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектрами.

Таким образом, нами впервые изучено взаимодействие *N,N'*-диметоксикарбонил-1,4-бензохинондиимина с тиоуксусной кислотой и предложен новый метод синтеза 1,3-бензотиазол-2(3*H*)-онов с метоксикарбониламино-группой при атоме С-6 гетероциклизацией полученных аддуктов 1,4-присоединения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord M-80. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>1</sup>Н–<sup>1</sup>Н COSY, NOESY и <sup>13</sup>С зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц для ядер <sup>1</sup>Н, 126 МГц для ядер <sup>13</sup>С) в ДМСО, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр записан на квадрупольном масс-спектрометре Finnigan MAT INCOS 50 (энергия ионизации 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius. ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в системе диоксан–Et<sub>2</sub>O, 1:1.

**S**-{2,5-Бис[(метоксикарбонил)амино]фенил}этангиоат (**3**). К раствору 1.10 г (5 ммоль) *N,N'*-диметоксикарбонил-1,4-бензохинондиимина (**1**) [13] в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляют 0.36 мл (5 ммоль) тиоуксусной кислоты и выдерживают смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Выпавший кристаллический продукт отфильтровывают, промывают на фильтре 5 мл Et<sub>2</sub>O и перекристаллизовывают из CHCl<sub>3</sub>. Выход 1.39 г (94%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 189–190 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3340 (NH), 1725, 1710 (C=O), 1610, 1575, 1545 (C–C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 3.65 (3H, с, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.68 (3H, с, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.33 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 8.6, H Ar); 7.47 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 8.6, H Ar); 7.55 (1H, с, H Ar); 8.77 (1H, уш. с, NH); 9.74 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 300 [M+2H]<sup>+</sup> (1), 299 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 298 (17) [M]<sup>+</sup>, 256 (68), 238 (17), 224 (26), 197 (31), 192 (20), 180 (12), 165 (20), 137 (9), 121 (9), 109 (6), 93 (4), 79 (10), 59 (49), 52 (12). Найдено, %: С 48.12; Н 4.55; N 9.21. С<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 48.32; Н 4.73; N 9.39.

**S-{2,5-Бис[(метоксикарбонил)амино]-3-хлорфенил}этантоат (4)** получают аналогично из 1.30 г (5 ммоль) 2-хлор-*N,N'*-диметоксикарбонил-1,4-бензохинондиимина (2) [14] и 0.36 мл (5 ммоль) тиоуксусной кислоты. Выход 1.47 г (87%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 138–140 °С.  $R_f$  0.64. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3340 (NH), 1725, 1715 (C=O), 1610, 1580, 1555 (C–C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.24 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 3.65 (3H, с, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.73 (3H, с, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.75 (1H, с, H Ar); 7.90 (1H, с, H Ar); 8.75 (1H, уш. с, NH); 9.54 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 43.27; H 3.94; N 8.32. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 43.31; H 3.94; N 8.42.

**Метил-*N*-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)карбамат (5)**. Смесь 0.80 г (2.7 ммоль) соединения 3 и 1 мл конц. HCl в 10 мл EtOH кипятят в течение 5 ч, выливают в 50 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из диоксана. Выход 0.54 г (90%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 256–258 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300–3340 (NH), 1725, 1710 (C=O), 1615, 1565, 1535 (C–C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.68 (3H, с, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.03 (1H, д,  $^3J = 8.7$ , H Ar); 7.27 (1H, д,  $^3J = 8.7$ , H Ar); 7.68 (1H, с, H Ar); 9.65 (1H, уш. с, NHCO<sub>2</sub>Me); 11.73 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 52.3 (OCH<sub>3</sub>); 109.7 (C-7); 118.7 (C-4); 120.1 (C-5); 128.4 (C-8); 135.2 (C-6); 138.6 (C-9); 155.3 (NHCO<sub>2</sub>Me); 170.4 (2-C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 226 [M+2H]<sup>+</sup> (5), 225 [M+H]<sup>+</sup> (10), 224 [M]<sup>+</sup> (100), 192 (74), 164 (40), 137 (93), 125 (20), 119 (13), 110 (24), 93 (15), 83 (21), 79 (48), 69 (24), 59 (86), 52 (79). Найдено, %: C 47.98; H 3.55; N 12.28. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 48.21; H 3.60; N 12.49.

**Метил-*N*-(2-оксо-4-хлоро-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)карбамат (6)** получают аналогично циклизацией 0.90 г (2.7 ммоль) аддукта 4. Выход 0.60 г (87%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 242–245 °С (диоксан).  $R_f$  0.81. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3320–3340 (NH), 1720, 1710 (C=O), 1615, 1575, 1535 (C–C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.73 (3H, с, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.51 (1H, с, H Ar); 7.62 (1H, с, H Ar); 9.13 (1H, с, NHCO<sub>2</sub>Me); 12.01 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 52.3 (OCH<sub>3</sub>); 112.1 (C-7); 122.1 (C-5); 123.0 (C-4); 127.5 (C-8); 130.1 (C-9); 135.2 (C-6); 155.3 (NHCO<sub>2</sub>Me); 170.5 (2-C=O). Найдено, %: C 41.55; H 2.57; N 10.67. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 41.79; H 2.73; N 10.83.

**Диметил-[этан-1,2-дилбис(2-оксо-1,3-бензотиазол-3,6(2H)-дил)]бискарбамат (7)**. Смесь 1.12 г (5.0 ммоль) карбамата 5, 0.69 г (5.0 ммоль) безводного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 7 мл абс. ацетона кипятят 10 мин, добавляют 0.22 мл (2.5 ммоль) свежеперегнанного 1,2-дибромэтана и нагревают в течение 6 ч при 70 °С, охлаждают, выливают на лёд, выпавший кристаллический продукт отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из MeOH. Выход 0.85 г (72%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 284–286 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3335 (NH), 1710, 1680 (C=O), 1610, 1555, 1530 (C–C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.71 (6H, с, 2NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.50 (4H, с, 2CH<sub>2</sub>); 6.89 (2H, д,  $^3J = 8.7$ , H Ar); 7.02 (2H, д,  $^3J = 8.7$ , H Ar); 7.36 (2H, с, H Ar); 11.53 (2H, с, 2NH). Найдено, %: C 50.55; H 3.92; N 11.65. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 50.62; H 3.82; N 11.81.

**Этил-2-{6-[(метоксикарбонил)амино]-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил}ацетат (8)** получают аналогично, используя в качестве алкилирующего агента 0.57 мл (5.1 ммоль) этилбромацетата. Продукт перекристаллизовывают из CHCl<sub>3</sub>. Выход 1.24 г (80%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 276–278 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3340 (NH), 1715, 1670 (C=O), 1595, 1580, 1565 (C–C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.27 (3H, т,  $J = 6.8$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.20 (2H, к,  $J = 6.8$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.10 (2H, с, CH<sub>2</sub>COOEt); 6.95 (1H, д,  $^3J = 8.5$ , H Ar); 7.14 (1H, д,  $^3J = 8.5$ , H Ar); 7.45 (1H, с, H Ar); 11.62 (1H, с, NHCO<sub>2</sub>Me). Найдено, %: C 50.04; H 4.20; N 8.92. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 50.32; H 4.55; N 9.03.

**Метил-*N*-[3-(2-гидразино-2-оксоэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил]-карбамат (9)**. Смесь 0.78 г (2.5 ммоль) соединения 8 и 0.18 г (3.5 ммоль) 99% гидразингидрата в 7 мл EtOH выдерживают в течение 8 ч при 50 °С, охлаждают,

выпавший кристаллический продукт отфильтровывают, промывают на фильтре холодным EtOH, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из диоксана. Выход 0.70 г (94%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 260–262 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3400 (NH), 1715, 1680 (C=O), 1615, 1565, 1530 (C–C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 3.71 (3H, с, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.25 (2H, с, CH<sub>2</sub>CO); 6.95 (1H, д, <sup>3</sup>J = 8.5, H Ar); 7.25 (1H, д, <sup>3</sup>J = 8.5, H Ar); 7.48–7.52 (1H, м, NHNH<sub>2</sub>); 7.69 (1H, с, H Ar); 8.23–8.27 (2H, м, NHNH<sub>2</sub>); 11.54 (1H, с, NHCO<sub>2</sub>Me). Найдено, %: C 44.57; H 4.00; N 18.77. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 44.59; H 4.08; N 18.91.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Dündar, B. Çakir, E. Küpeli, M. F. Şahin, *Turk. J. Pharm. Sci.*, **3**, 51 (2006).
2. H. T. Fife, J. E. C. Hutchins, M. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5878 (1975).
3. R. Shridhar, P. T. Perumal, *Synth. Commun.*, **34**, 735 (2004).
4. S. Yous, V. Wallez, M. Belloir, D. H. Caignard, C. R. McCurdy, J. H. Poupaert, *Med. Chem. Res.*, **14**, 158 (2005).
5. А. В. Великородов, А. К. Куанчалиева, Е. А. Мелентьева, О. Л. Титова, *Журн. орган. химии*, **47**, 1353 (2011).
6. H. Aichaoui, F. Guenadil, C. N. Kapanda, D. M. Lambert, C. R. McCurdy, J. H. Poupaert, *Med. Chem. Res.*, **18**, 467 (2009).
7. H. Ucar, K. Van derpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, J. P. Stables, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, J. H. Poupaert, *J. Med. Chem.*, **41**, 1138 (1998).
8. Y. Ivanova, O. Petrov, M. Gerova, G. Momekov, *C. R. Acad. Bulg. Sci.*, **60**, 641 (2007).
9. A. R. Katritzky, D. Fedoseyenko, P. P. Mohapatra, P. J. Steel, *Synthesis*, 777 (2008).
10. R. Adams, W. Reifschneider, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 23 (1958).
11. S. Fujita, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **43**, 153 (1985).
12. R. Adams, R. S. Colgrove, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3584 (1954).
13. Т. Н. Максимова, А. В. Великородов, *Журн. орган. химии*, **22**, 1092 (1986).
14. А. В. Великородов, Т. Н. Максимова, А. Г. Тырков, В. Б. Мочалин, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **34**, 30 (1991).

Астраханский государственный университет,  
пл. Шаумяна, 1, Астрахань 414000, Россия  
e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступило 22.01.2012