

Э. Абеле, О. Дзенитис, К. Рубина, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ N- И S-ВИНИЛПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

Разработан метод синтеза N- и S-винильных производных гетероароматических соединений из NH-гетероциклов или их тиолов в межфазно-каталитической системе $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ – тв. КОН – 18-краун-6 – толуол. Показана возможность получения N,S-дивинильных производных 3-меркаптоиндола и 2-меркаптобензимидазола.

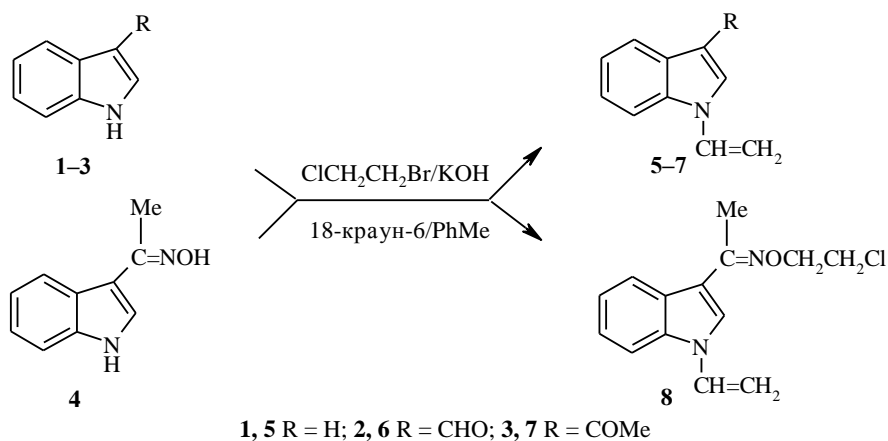
Ключевые слова: N- и S-винильные производные, гетероароматические соединения, межфазный катализ.

Винильные производные гетероциклических соединений широко применяются в синтезе полимерных [1] и фотоактивных материалов [2, 3]. Кроме того, они являются интермедиатами в синтезе биологически активных соединений и, в ряде случаев, сами обладают биологической активностью. Так, например, 2-винилтиобензотиазолу присуща фунгицидная активность [4].

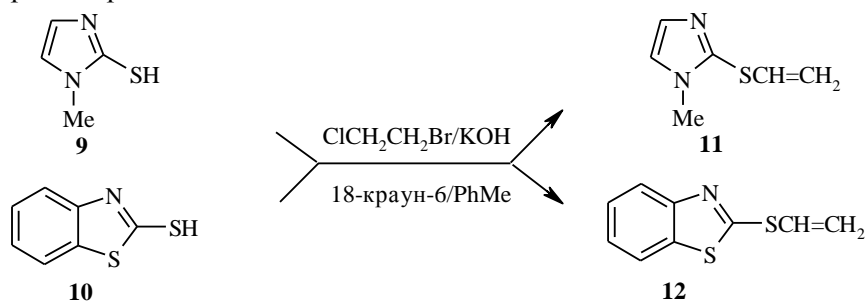
N- и S-Винильные производные гетероароматических соединений получают винилированием N-гетероцикла или тиола ацетиленом в присутствии КОН – диоксана [5] или солей металлов (Cu, Cd) [6]. Производные 1-винилиндола были получены реакцией 1-литийиндола с олефинами в присутствии комплексов палладия [7] или каталитическим дегидрированием 1-этилиндола [8]. Однако вышеуказанные реакции в большинстве случаев имеют невысокую селективность. Винилпирролы и винилиндолы могут быть получены также реакцией кетоксимов с ацетиленом в присутствии КОН и ДМСО [9]. Кроме того известно, что 6-замещенные пурины в межфазно-каталитической системе 1-бром-2-хлорэтан – 50% водный NaOH – R_4NBr (R = алкил) – бензол образуют 1-винилпурины в качестве побочных продуктов [10].

Нами разработан новый межфазно-каталитический (МФК) метод синтеза N- и S-винильных производных гетероароматических соединений из N-гетероциклов или их тиолов. Установлено, что МФК система жидкость – твердое тело $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ – тв. КОН – 18-краун-6 – толуол является наиболее активной в синтезе N-винилпроизводных индола **5–7** из соответствующих индолов **1–3**. Винилирующий агент берется в 1.5–2-кратном избытке, это связано с его частичным осмолением в процессе реакции. Для успешного завершения второй стадии реакции – элиминирования HCl – в два приема прибавляется избыток гидроксида калия. Элиминирование является лимитирующей стадией и иначе не идет до конца из-за дезактивации основания.

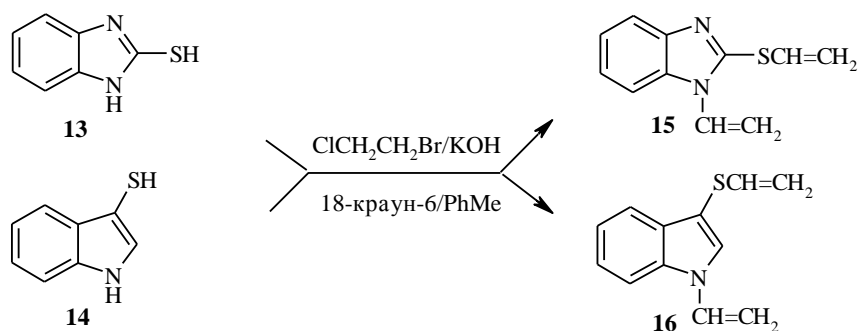
1-Винилиндолы были выделены с выходами 42–68%. В большинстве случаев реакции N-винилирования идут селективно. Только в случае винилирования индола не удалось добиться полной конверсии исходного вещества: по окончании процесса реакционная смесь содержала ~30% индола **1**. Образование винильных производных происходит через промежуточные 2-хлорэтилпроизводные, зарегистрированные методом ГЖХ–МС. Например, в реакции винилирования индола зарегистрирован интермедиат 1-(2-хлорэтил)индол, 179 (M⁺, 42), а для оксима 3-ацетилиндола **4** – хлорпроизводное **8** является конечным продуктом. N- и S-(2-Хлорэтил)производные гетероароматических соединений в присутствии щелочи обычно легко образуют соответствующие винилпроизводные. Однако, как было отмечено выше, получить O-винилоксим из оксима 3-ацетилиндола **4** в системе BrCH₂CH₂Cl – тв. KOH – 18-краун-6 – толуол не удалось. В данном случае в качестве основного продукта был получен O-(2-хлорэтил)оксим 1-винил-3-ацетилиндола (**8**).



Тиолы 1-метилимидазола **9** и бензотиазола **10** также были селективно превращены в соответствующие винилтиопродукты **11** и **12** в системе BrCH₂CH₂Cl – тв. KOH – 18-краун-6 – толуол. Низкий выход 2-винилтиобензотиазола **12** объясняется высокой степенью полимеризации продукта во время перегонки.



Кроме того, показана возможность получения N,S-дивинильных производных гетероароматических соединений. Так, реакция 2-меркаптобензимидазола (**13**) или 3-меркаптоиндола (**14**) с 1-бром-2-хлорэтаном в присутствии KOH и каталитических количеств 18-крауна-6 приводит к N,S-дивинильным производным **15** и **16** с выходами 43–56%.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Varian 200 Mercury при частоте 200 МГц в CDCl₃, внутренний стандарт гексаметилдисилоксан. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре GC-MS HP 6890 с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. ГЖХ анализ проводили на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором и стеклянной колонкой (1.2 × 3 мм), заполненной 5% OV-101 на Chromosorb W-HP (80–100 меш). Газ-носитель азот (60 см³/мин). Температуру анализа варьировали в пределах 170–250 °С в зависимости от состава реакционной смеси. Индол, 3-индолальдегид, 3-ацетилиндол, 2-меркаптобензотиазол, 2-меркаптобензимидазол, 1-метил-2-меркаптоимидазол, 18-краун-6 и 1-бром-2-хлорэтан (Aldrich) использовали без дополнительной очистки. Оксим 3-ацетилиндола получен из 2-ацетилиндола и NH₂OH·HCl в присутствии ацетата натрия в спирте [11], 3-меркаптоиндол – из индола в системе иод – KI – NH₂CSNH₂ – H₂O аналогично [12].

Общая методика получения производных 1-винилиндолов 5–7. 1-Винилиндол (5). В полумикрореактор Piersce помещали 0.176 г (1.5 ммоль) индола, 0.25 мл (3 ммоль) 1-бром-2-хлорэтана, 0.040 г (0.15 ммоль) 18-крауна-6, 0.25 г (4.5 ммоль) порошкообразного KOH и 2 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 40 °С, прибавляли вторую порцию порошкообразного KOH (0.25 г, 4.5 ммоль) и перемешивали 6 ч при 100 °С, фильтровали, фильтрат упаривали на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент бензол – этилацетат, 3 : 1) и получали 0.09 г (42%) 1-винилиндола **5** в виде желтоватого масла. Характеристики соединения **5** совпадают с приведенными в литературе [7, 8, 13].

1-Винил-3-индолальдегид (6) получают из 3-индолальдегида **2** аналогично соединению **5**. Продолжительность реакции 11 ч. Выход 58%. Желтоватое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.15 и 7.09 (3H, м и м, CH₂=CH); 7.29, 7.98 и 8.20 (5H, м, индольные протоны); 9.98 (1H, с, CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 171 (88) [M]⁺, 170 (100), 143 (9), 115 (57), 89 (24), 75 (9), 63 (13).

3-Ацетил-1-винилиндол (7) получают из 3-ацетилиндола **3** аналогично соединению **5**. Продолжительность реакции 11 ч. Выход 68%. Бесцветные кристаллы, т. пл. 79 °С (бензол – петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.49 (3H, с, CH₃); 5.04 и 7.06 (3H, м и м, CH₂=CH); 7.22, 7.89 и 8.32 (5H, м, индольные протоны). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 185 (38) [M]⁺, 170 (100) [M–Me]⁺, 141 (6), 115 (42), 89 (11), 75 (7), 63 (7). Найдено, %: С 77.26; Н 5.94; N 7.52. C₁₂H₁₁NO. Вычислено, %: С 77.81; Н 5.99; N 7.57.

О-(2-Хлорэтил)оксим 3-ацетил-1-винилиндола (8). В полумикрореактор Piersce помещали 0.054 г (0.31 ммоль) оксима 3-ацетилиндола **4**, 0.077 мл (0.93 ммоль) 1-бром-2-хлорэтана, 0.008 г (0.031 ммоль) 18-крауна-6, 0.104 г (1.86 ммоль) порошкообразного KOH и 2 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 40 °С, прибавляли вторую порцию порошкообразного KOH (0.104 г, 1.86 ммоль) и перемешивали 6 ч при 100 °С. Фильтровали, фильтрат упаривали на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент бензол – этилацетат, 3 : 1) и получали 0.05 г (61%) соединения **8** в виде желтоватого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.27 (3H, с, CH₃); 3.79 (2H, т, *J* = 6.8 Гц, CH₂Cl); 4.44 (2H, т, *J* = 6.8 Гц, OCH₂); 5.00 и 7.05 (3H, м и м, CH₂=CH); 7.21 и 8.20 (5H, м, индольные протоны). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 262 (83) [M]⁺, 183 (100), 168 (74), 158 (18), 141 (17), 130 (28), 115 (72), 89 (13), 63 (13).

Общая методика получения 2-винилтиопроизводных 1-метилимидазола и бензотиазола. 2-Винилтио-1-метилимидазол (11). К раствору 3.42 г (30 ммоль) 2-меркапто-1-метилимидазола **9**, 4.97 мл (60 ммоль) 1-бром-2-хлорэтана, 0.39 г (1.5 ммоль) 18-крауна-6, 6.72 г (0.12 моль) порошкообразного КОН и 20 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 40 °С и прибавляли вторую порцию порошкообразного КОН (3.36 г, 60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 7 ч при 100 °С, фильтровали, фильтрат упаривали на ротационном испарителе. Остаток перегоняли в вакууме и получали 2.00 г (48%) соединения **11**. Т. кип. 140–142 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.65 (3H, с, CH₃); 5.20 и 6.45 (3H, м и м, CH₂=CH); 7.16 (2H, м, протоны имидазола). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 140 (41) [M]⁺, 139 (100), 114 (21), 107 (8), 95 (8), 81 (20), 72 (34), 58 (13), 54 (12), 42 (28).

2-Винилтиобензотиазол (12) получают из 2-меркаптобензотиазола **10** аналогично соединению **11**. Продолжительность реакции 9 ч. Т. кип. 163 °С (10 мм рт. ст.). Выход 16%. Желтоватое масло. Характеристики соединения **12** совпадают с приведенными в литературе [14].

Общая методика получения N,S-дивинильных производных 2-меркаптобензимидазола и 3-меркаптоиндола. 1-Винил-2-винилтиобензимидазол (15). В полумикрореактор Pierce помещали 0.225 г (1.5 ммоль) 2-меркаптобензимидазола **13**, 0.49 мл (6 ммоль) 1-бром-2-хлорэтана, 0.040 г (0.15 ммоль) 18-крауна-6, 0.25 г (4.5 ммоль) порошкообразного КОН и 2 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 40 °С, прибавляли вторую порцию порошкообразного КОН (0.25 г, 4.5 ммоль) и перемешивали 10 ч при 100 °С. Фильтровали, фильтрат упаривали на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент бензол – этилацетат, 3 : 1) и получали 0.15 г (56%) соединения **15** в виде желтоватого масла. Характеристики соединения **15** совпадают с приведенными в [15].

1-Винил-3-винилтиоиндол (16) получают из 3-меркаптоиндола **14** аналогично соединению **15**. Продолжительность реакции 9 ч. Выход 43%. Желтоватое масло. Характеристики соединения **16** совпадают с приведенными в литературе [16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. С. Домнина, Г. Г. Скворцова, Н. П. Глазкова, М. Ф. Шостаковский, *XTC*, 390 (1966).
2. E. Wainer, J. M. Lewis, J. E. Shirey. Ger. Pat. 2112416; *Chem. Abstr.*, **76**, 8964 (1972).
3. K. Muto, H. Tsuiki, A. Noguchi, Y. Tsujimoto, Jpn. Pat. 7514333; *Chem. Abstr.*, **83**, 88755 (1975).
4. M. Kosmin. US Pat. 2637647; *Chem. Abstr.*, **47**, 7726 (1953).
5. М. Ф. Шостаковский, Е. Н. Прилежаева, В. М. Караваева, *Изв. АН СССР. Отд. хим. наук*, 1250 (1958).
6. G. G. Skvortsova, B. V. Trzhtsinskaya, N. D. Abramova, USSR pat. 427010; *Chem. Abstr.*, **81**, 77918 (1974).
7. L. S. Hegedus, P. M. Winton, S. Varaprath, *J. Org. Chem.*, **46**, 2215 (1981).
8. Ф. Н. Зейберлих, Н. Е. Старостенко, М. Н. Полякова, Н. Н. Суворов, *ЖОрХ*, **19**, 206 (1983).
9. В. А. Трофимов, А. И. Mikhaleva, *Heterocycles*, **37**, 1193 (1994).
10. Н. П. Рамзаева, М. Ю. Лидак, Ю. Ш. Гольдберг, М. В. Шиманская, *ЖОрХ*, **24**, 1090 (1988).
11. М. Н. Преображенская, К. Г. Жирнова, Н. П. Костюченко, О. С. Анисимова, Н. Н. Суворов, *XTC*, 778 (1971).
12. R. L. N. Harris, *Org. Synth.*, **53**, 1834 (1973).
13. K. Kawasaki, *Ann Rept. Shionogi Research Lab. N 5*, 57 (1955); *Chem. Abstr.*, **50**, 16748 (1956).
14. G. E. Nam, US Pat. 2643990; *Chem. Abstr.*, **47**, 9026 (1953).
15. Н. Д. Абрамова, Б. В. Тржцинская, Г. Г. Скворцова, *XTC*, 1670 (1975).
16. Г. Г. Скворцова, Л. Ф. Тетерина, Б. В. Тржцинская, В. К. Воронов, *XTC*, 352 (1979).

Латвийский институт органического синтеза,
Riga LV-1006
e-mail: abele@osi.lv

Поступило в редакцию 08.05.2001