

СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДЕНА, БЕНЗОФУРАНА И 2,5-БЕНЗОДИАЗОЦИН-1(2*H*)-ОНА

© 2021 г. А. В. Великородов^{a, b, *}, Н. Н. Степкина^a, В. П. Осипова^c,
А. С. Зухайраева^b, Е. А. Шустова^b

^a ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

^b ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

^c ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН»,
Россия, 344006 Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступила в редакцию 11.01.2021 г.

После доработки 23.01.2021 г.

Принята к публикации 25.01.2021 г.

Представлены результаты исследования по синтезу новых функционально замещенных 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона, инденбензофурана и 2,5-бензодиазоцина. Конденсацией нингидрина с 2-(морфолин-4-ил)- и 2-(пиридин-2-ил)этилфенилкарбаматами при 20°C и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом при постепенном повышении температуры от 0 до 20°C в концентрированной серной кислоте получены соответствующие 2,2-бисзамещенные 1*H*-инден-1,3(2*H*)-дионы с выходами 62–89%. 6-(1-Адамантил)-4b,9b-дигидрокси-8-метил-4b,9b-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-он и 6,3-ди(*трет*-бутил)-4b,9b-дигидрокси-4b,9b-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-10-он синтезированы с высокими (96–98%) выходами нагреванием в ледяной АсОН при 60°C нингидрина с 2-(1-адамантил)-4-метилфенолом и 2,4-ди(*трет*-бутил)фенолом соответственно. Конденсацией бензофуранов, содержащих 1-адамантильный, *трет*-бутильный и карбаматный фрагменты, с 99% этилендиамином при 20°C получены новые производные 2,5-бензодиазоцина с препаративными выходами 80–85%.

Ключевые слова: нингидрин, замещенные фенолы, *N*-замещенные арилкарбаматы, производные индена, бензофурана, 2,5-бензодиазоцина, конденсация.

DOI: 10.31857/S051474922104011X

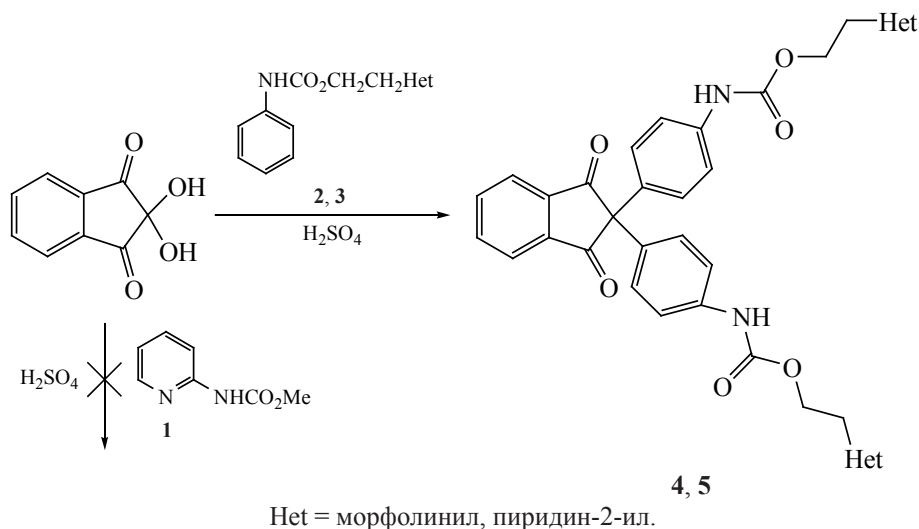
ВВЕДЕНИЕ

Замещенные производные индена – ценные целевые структуры в органической [1–3] и медицинской химии [4–7], поскольку обладают значительным потенциалом биологической активности [8–10] и широко применяются в качестве функциональных материалов [11]. Металлоценовые комплексы с инденовыми лигандами применяются как катализаторы полимеризации олефинов [12, 13]. Кроме того, инденовые скаффолды входят в состав различных природных [14, 15] и синтетических соединений, обладающих биологической ак-

тивностью. Среди них найдены соединения с антипролиферативной активностью [5], многоцелевые агенты для лечения болезни Альцгеймера [6], ингибиторы фосфолипазы А [7], эстрогены [16].

Ранее нами показано, что конденсация нингидрина с метил(этил)-*N*-фенилкарбаматами в присутствии концентрированной серной кислоты при 20°C приводит к образованию метил(этил)-*N*-{4-[2-(4-{[метокси(этокси)карбонил]-амино}фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]фенил}карбаматов [17]. С целью изучения границ применимости данного метода синтеза

Схема 1



этих соединений нами изучена возможность введения в указанное превращение метил-*N*-(пиридин-2-ил)карбамата (1), 2-(морфолин-4-ил)этилфенилкарбамата (2) и 2-(пиридин-2-ил)этилфенилкарбамата (3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что карбамат 1 не вступает в реакцию с нингидрином, что, вероятно, объясняется низкой реакционной способностью пиридинового кольца. В то же время карбаматы 2, 3 легко реагируют с нингидрином с образованием 2-(2-пиридинил)этил-*N*-(4-{1,3-диоксо-2-[4-({2-(2-пиридинил)этокси}карбонил)амино}фенил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил}фенил)карбамата (4) и 2-морфолиноэтил-*N*-(4-[2-(4-{{2-(морфолиноэтокси)карбонил}амино}фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]фенил)карбамата (5) с выходами 87–89% соответственно (схема 1).

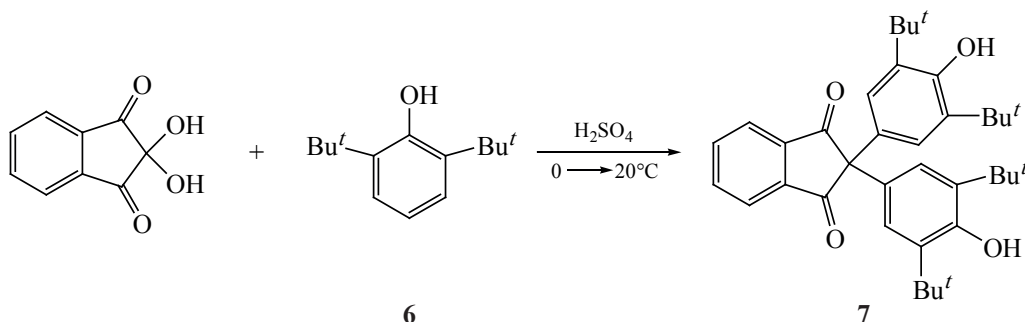
Отметим, что соединения 4, 5 выделяли после разбавления реакционной массы ледяной водой и нейтрализации кислоты концентрированным аммиаком.

Строение 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инденов, замещенных по положению 2 фенилкарбаматными фрагментами 4, 5, подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют дублетные сигналы 8 ароматических протонов 2 фенилкарбаматных фрагментов в области 7.20–7.22 и 7.33–7.34 м.д.

В развитие исследований [18] по синтезу новых соединений с потенциальной антиоксидантной активностью изучена конденсация 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (6) с нингидрином в присутствии концентрированной серной кислоты при постепенном повышении температуры от 0 до 20°C.

Установлено, что конденсация завершается образованием 2,2-бис[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидрок-

Схема 2



сифенил]-1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона (7) с выходом 62% (схема 2).

В ИК спектре соединения (7), наряду с полосами поглощения С=С связей бензольных колец, присутствуют полосы поглощения при 3365 и 1690 см⁻¹, обусловленные соответственно валентными колебаниями гидроксильных и карбонильных групп.

В спектре ЯМР ¹H 2,2-бис[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]-1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона (7), наряду с сигналами протонов инденового фрагмента, имеются синглетные сигналы в области 1.39, 5.34 и 7.07 м.д., обусловленные протонами *трет*-бутильных, гидроксильных групп и ароматическими протонами фенольных фрагментов.

Ранее нами установлено, что кипячение гидросизамещенных метил-*N*-фенилкарбаматов с нингидрином в ледяной АсОН приводит к образованию метил-*N*-{4*b*,9*b*-дигидрокси-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-6(7,8)-ил}-карбаматов [17] с хорошими выходами.

С целью получения новых функционализированных производных индено[1,2-*b*]бензофурана нами изучено взаимодействие нингидрина с 2-(1-адамантил)-4-метилфенолом (8) и 2,4-ди(*трет*-бутил)фенолом (9) в ледяной уксусной кислоте.

На основании изучения строения полученных продуктов методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии установлено, что реакция приводит к получению 6-(1-адамантил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-8-метил-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-она (10) и 6,3-ди(*трет*-бутил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-10-она (11) с выходами 96 и 98% соответственно (схема 3).

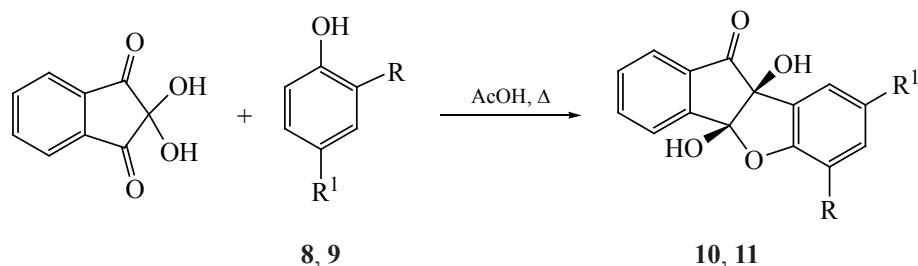
Строение производных бензофурана 10, 11 подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹H бензофурана 10, наряду с протонами бензольных колец, присутствуют 3 синглетных сигнала 15 протонов 1-адамантильного фрагмента (δ 1.83, 2.12, 2.17 м.д.), синглетный сигнал метильной группы (δ 2.32 м.д.), а также синглетные сигналы гидроксильных групп при 3.93 и 4.67 м.д.

Полученные соединения представляют значительный интерес в качестве полупродуктов в синтезе разнообразных гетероциклических соединений, в частности, 2,5-бензодиазацинов [19], обладающих биологической активностью (седативной, антиконвульсантной, бактерицидной, транквилизаторной активностью) [20].

Взаимодействием 6-(1-адамантил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-8-метил-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-она (10), 6,3-ди(*трет*-бутил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-10-она (11) и метил-*N*-{4*b*,9*b*-дигидрокси-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-6(7,8)-ил}-карбаматов 12–14 с 99% этилендиамином при 20°C в течение 2 ч получены 6-[[3-(1-адамантил)-2-гидрокси-5-метилфенил](гидрокси)метил]-3,4-дигидро-2,5-бензодиазацин-1(2*H*)-он (15), 6-[[3,5-ди(*трет*-бутил)-2-гидроксифенил](гидрокси)метил]-3,4-дигидро-2,5-бензодиазацин-1(2*H*)-он (16) и метил-*N*-{2(3,4)-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,5-бензодиазацин-1-ил)-метил]фенил}карбаматы 17–19 с выходами 80–85% (схема 4).

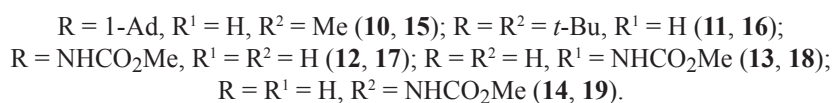
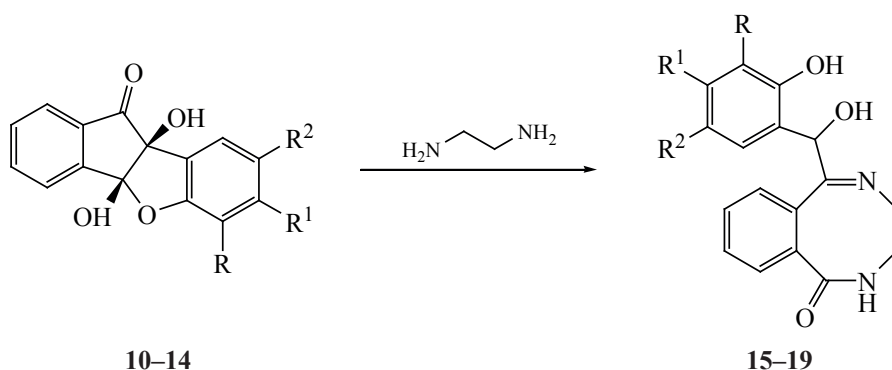
Строение соединений 15–19 подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H соединений 15–19 4 протона фраг-

Схема 3



R = 1-Ad, R¹ = Me (8, 10); R = R¹ = *t*-Bu (9, 11).

Схема 4



мента –CH₂–CH₂– 2,5-бензодиазацинового цикла проявляются в виде 2 мультиплетных сигналов в области 3.47–3.60 и 3.73–3.79 м.д.

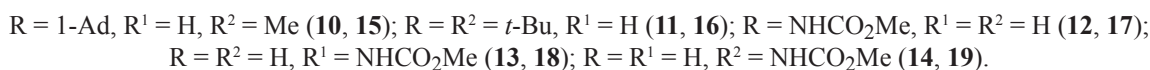
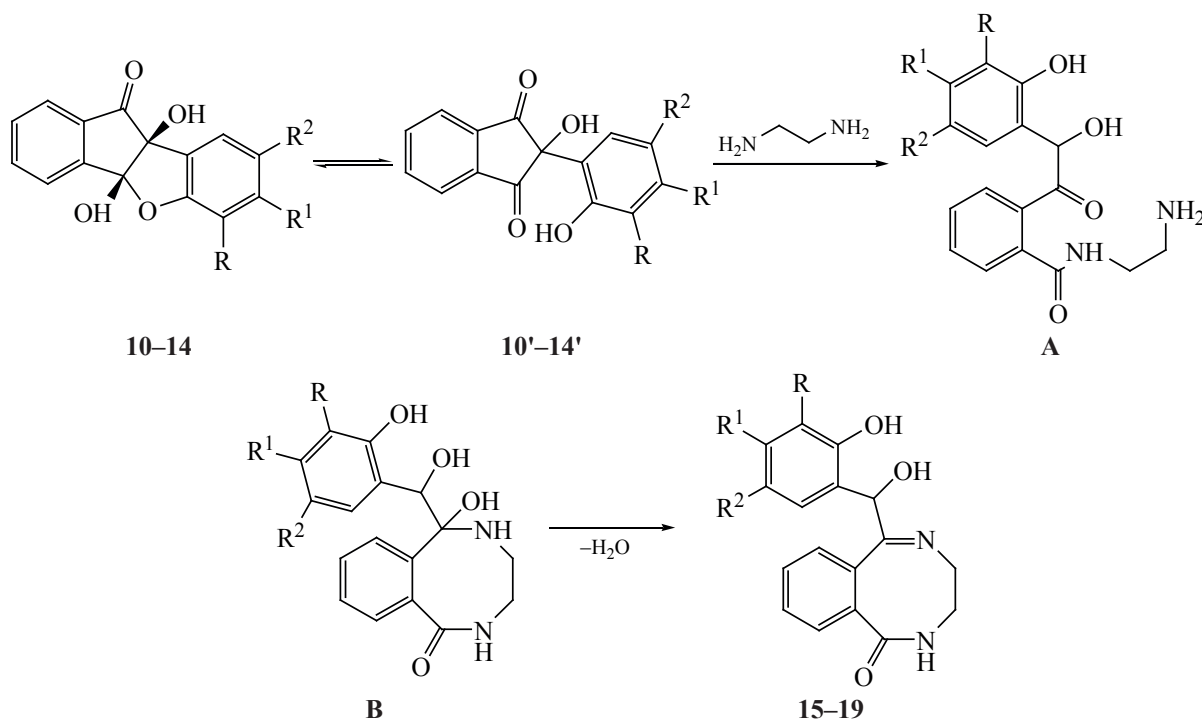
В спектрах ЯМР ¹³C замещенных 2,5-бензодиазацинов **15–19**, наряду с сигналами других атомов углерода, присутствуют сигналы атомов углерода 2 метиленовых групп (δ 39.9–40.1, 40.3 м.д.), сигнал атома углерода, связанного с гидроксигруппой

(δ 73.3–83.1 м.д.), а также сигнал группы C=N (δ 161.5–162.6 м.д.) и карбонильной группы (δ 171.3–176.1 м.д.).

Вероятный механизм реакции представлен на схеме 5.

Нуклеофильная атака атомом азота этилендиамина по карбонильной группе соединений **10–14**, находящихся в таутомерном равновесии с соедине-

Схема 5



ниями **10'**–**14'** [17], приводит к образованию амида **A**, который в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки аминогруппой по другой карбонильной группе превращается в интермедиат **B**, подвергающийся далее дегидратации с образованием восьмичленного цикла производных 2,5-бензодиазоцина **15**–**19**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker DRX 500 (США) (500 и 126 МГц соответственно) в $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$ или $\text{DMCO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры измерены на ИК Фурье-спектрофотометре InfraLUMFT-02 (Россия) в интервале $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ в КВт. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 («Chemapol», Чехия), проявление в парах йода. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Sigma», «Alfa Aesar» (США). Синтез метил-*N*-{4b,9b-дигидрокси-10-оксо-9b,10-дигидро-4b*H*-индено[1,2-*b*]-[1]бензофуран-6(7,8)-ил}карбаматов **12**–**14** осуществляли по методике [17].

2-Морфолиноэтил-*N*-{4-[2-(4-{(2-морфолиноэтокси)карбонил}амино}фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]фенил}карбамат (4). К охлажденной до 0°C смеси 0.997 г (5.6 ммоль) нингидрина в 10 мл концентрированной серной кислоты в течение 0.5 ч добавляли 2.8 г (11.2 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)этилфенилкарбамата (**2**), реакционную массу перемешивали при 25°C в течение 8 ч, выливали на 10–12 г льда, кислоту нейтрализовали концентрированным аммиаком и продукт реакции экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Экстракт промывали водой, 10%-ным раствором хлорида натрия и сушили безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли на ротационном испарителе. Остаток очищали перекристаллизацией из 60% этанола. Выход 3.13 г (87%), бесцветные кристаллы, т.пл. $204\text{--}205^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310 (NH), 1670, 1712 (C=O), 1610, 1585, 1575 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.22–2.35 м (8H, $2\text{CH}_2\text{--N--CH}_2$), 2.94–3.02 м (4H, 2CH_2), 3.53–3.67 м (8H, $2\text{CH}_2\text{--O--CH}_2$), 4.08 т (4H, 2OCH_2 , J 5.8 Гц), 7.20 д (4H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.33 д (4H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.88

т (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 8.05 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 9.58 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 65.30; Н 5.75; N 8.56. $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 65.42; Н 5.92; N 8.72.

2-(2-Пиридинил)этил-*N*-(4-{1,3-доксо-2-[4-({2-(2-пиридинил)этокси}карбонил}амино)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил}фенил)карбамат (5) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.997 г (5.6 ммоль) нингидрина и 2.72 г (11.2 ммоль) 2-(пиридин-2-ил)этилфенилкарбамата (**3**). Выход 3.1 г (89%), т.пл. $109\text{--}110^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3314 (NH), 1675, 1710 (C=O), 1615, 1585, 1574 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 3.12 т (4H, 2CH_2 , J 6.5 Гц), 4.34 т (4H, 2OCH_2 , J 6.5 Гц), 7.07 т (2H_{аром}, J 6.4 Гц), 7.22 д (4H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.26 д (2H_{аром}, J 6.0 Гц), 7.34 д (4H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.48 т (2H_{аром}, J 6.0 Гц), 7.89 т (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 8.08 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 8.43 д (2H_{аром}, J 6.0 Гц), 9.61 уш.с (2H, NH). Найдено, %: С 70.75; Н 4.56; N 9.02. $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.93; Н 4.79; N 8.95.

2,2-Бис[3,5-ди(трет-бутил)-4-гидрокси-фенил]-1*H*-инден-1,3(2*H*)дион (7). К смеси 0.997 г (5.6 ммоль) нингидрина и 10 мл концентрированной серной кислоты медленно в течение 2 ч при интенсивном перемешивании прибавляли 1.5 г (11.2 ммоль) 2,6-ди-трет-бутилфенола (**6**), поддерживая температуру 0°C , затем реакционную массу перемешивали при 20°C в течение 8 ч, выливали на 30 г измельченного льда. Продукт реакции экстрагировали хлороформом (3×25 мл). Органическую фазу промывали водой, 10%-ным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом магния и растворитель удаляли. Выход 1.92 г (62%), кристаллы соломенного цвета, т.пл. $260\text{--}262^\circ\text{C}$ (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3365 (OH), 1690 (C=O), 1610, 1576 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.39 с (36H, 4CMe_3), 5.34 с (2H, OH), 7.07 с (4H_{аром}), 7.89 д (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 8.10 т (2H_{аром}, J 7.2 Гц). Найдено, %: С 79.80; Н 8.13. $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 80.11; Н 8.36.

6-(1-Адамантил)-4b,9b-дигидрокси-8-метил-4b,9b-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-он (10). Смесь 0.356 г (2 ммоль) нингидрина, 0.484 г (2 ммоль) 2-(1-адамантил)-4-метилфенола (**8**) в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 3 ч, реакционную массу охлаждали, выли-

вали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.77 г (96%), бесцветные кристаллы, т.пл. 280–282°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3370 (ОН), 1675 (C=O), 1608, 1577 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 1.83 с (6H, Ad), 2.12 с (3H, Ad), 2.17 с (6H, Ad), 2.32с (3H, Me), 3.93 с (1H, OH), 4.67 с (1H, OH), 6.87 с (1H_{аром}), 7.02 с (1H_{аром}), 7.40 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.68 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.78 д (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.83 д (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц). Найдено, %: C 77.48; H 6.36. C₂₆H₂₆O₄. Вычислено, %: C 77.61; H 6.47.

6,3-Ди(*трет*-бутил)-4b,9b-дигидрокси-4b,9b-дигидро-10H-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-10-он (11) получали аналогично взаимодействием эквивалентных (2 ммоль) количеств нингидрина и 2,4-ди(*трет*-бутил)фенола (9). Выход 0.98 г (98%), т.пл. 194–196°C, бесцветные кристаллы (из хлороформа). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3365 (ОН), 1680 (C=O), 1610, 1575, 1478 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 1.25 с (9H, CMe₃), 1.46 с (9H, CMe₃), 3.92 с (1H, OH), 4.73 с (1H, OH), 7.17 с (1H_{аром}), 7.35 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.43 с (1H_{аром}), 7.68–7.81 м (3H_{аром}). Найдено, %: C 75.29; H 6.95. C₂₃H₂₆O₄. Вычислено, %: C 75.41; H 7.10.

6-{[3-(1-Адамантил)-2-гидрокси-5-метил-фенил]гидрокси}метил}-3,4-дигидро-2,5-бензодиазоцин-1(2H)-он (15). Смесь 10 мл 99%-ного этилендиамина и 0.563 г (1.4 ммоль) 6-(1-адамантил)-4b,9b-дигидрокси-8-метил-4b,9b-дигидро-10H-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-она (10) перемешивали при комнатной температуре 2 ч, подкисляли 6 н. соляной кислотой до pH 6.0, образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой, сушили на воздухе. Выход 0.51 г (82%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 138–140°C (из ацетона). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3325 (NH, OH), 1686 (C=O), 1608, 1574, 1476 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.83 с (6H, Ad), 2.12 с (3H, Ad), 2.17 с (6H, Ad), 2.38 с (3H, CH₃), 3.49–3.60 м (2H, CH₂), 3.74–3.79 м (2H, CH₂), 5.89 д (1H, СНОН, *J* 8.9 Гц), 6.02 д (1H, СНОН, *J* 8.9 Гц), 6.25 с (1H_{аром}), 6.75–6.79 м (2H, 1H_{аром}, OH), 7.30 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.37–7.43 м (2H_{аром}), 8.39 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.88с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆),

δ , м.д.: 20.9 (CH₃), 28.0, 36.5, 37.1, 38.6, 42.8 (C_{Ad}), 39.9, 40.3 (2CH₂), 74.7 (C–OH), 126.7, 128.6, 129.0, 130.9, 131.6, 132.3, 133.9, 134.0, 134.4, 137.9, 153.1 (C_{аром}), 161.5 (C=N), 176.1 (C=O). Найдено, %: C 75.41; H 7.14; N 6.10. C₂₈H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 75.68; H 7.21; N 6.31.

Аналогично были получены соединения **16–19**.

6-[[3,5-Ди(*трет*-бутил)-2-гидроксифенил]-гидрокси]метил]-3,4-дигидро-2,5-бензодиазоцин-1(2H)-он (16) получен взаимодействием 0.512 г (1.4 ммоль) соединения **11** с 10 мл 99%-ного этилендиамина. Выход 0.49 г (85%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 88–89°C (из ацетона). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3345 (NH, OH), 1685 (C=O), 1610, 1575, 1475 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.28 с (9H, CMe₃), 1.37 с (9H, CMe₃), 3.48–3.59 м (2H, CH₂), 3.74–3.79 м (2H, CH₂), 5.89 д (1H, СНОН, *J* 9.2 Гц), 6.15 д (1H, СНОН, *J* 9.2 Гц), 6.53 с (1H_{аром}), 7.05 с (1H_{аром}), 7.31–7.42 м (4H, 3H_{аром}, OH), 8.40 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 8.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 30.2, 31.2 (CMe₃), 34.1 (CMe₃), 40.1, 40.3 (2CH₂), 73.3 (СНОН), 122.4, 126.2, 128.6, 128.9, 131.3, 132.4, 133.6, 134.3, 136.9, 140.6 (C_{аром}), 161.7 (C=N), 176.1 (C=O). Найдено, %: C 73.49; H 7.67; N 6.75. C₂₅H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 73.53; H 7.84; N 6.86.

Метил-*N*-{2-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,5-бензодиазоцин-1-ил)-метил]фенил}карбамат (17) получен взаимодействием 0.458 г (1.4 ммоль) соединения **12** с 10 мл 99%-ного этилендиамина. Выход 0.42 г (82%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 113–116°C (из смеси ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3370–3310 (NH, OH), 1710, 1687 (C=O), 1610, 1570, 1477 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 3.47–3.58 м (2H, CH₂), 3.73–3.78 м (2H, CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 5.90 д (1H, СНОН, *J* 8.9 Гц), 6.02 д (1H, СНОН, *J* 8.9 Гц), 6.58 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 6.94 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.34 д (1H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.34–7.43 м (3H, 2H_{аром}, OH), 7.86 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 8.27 д (1H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 8.87 с (1H, NH), 9.59 уш.с (1H, NHCO₂Me). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 40.1, 40.3 (2CH₂), 52.6 (OMe), 83.1 (СНОН), 120.9, 122.4, 125.5, 126.1, 127.1, 128.6, 128.9, 131.2, 131.7, 134.3, 136.4, 145.5 (C_{аром}), 154.3 (NHCO₂Me), 162.6

(C=N), 171.3 (C=O). Найдено, %: С 61.58; Н 5.23; N 11.22. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 61.78; Н 5.18; N 11.38.

Метил-*N*-{3-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,5-бензодиазоцин-1-ил)-метил]фенил}карбамат (18) получен взаимодействием 0.458 г (1.4 ммоль) соединения **13** с 10 мл 99%-ного этилендиамина. Выход 0.41 г (80%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 174–176°C (из смеси ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350–3315 (NH, OH), 1710, 1687 (C=O), 1610, 1571, 1478 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.48–3.59 м (2H, CH₂), 3.74–3.79 м (2H, CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 5.91 д (1H, C_{НОН}, *J* 8.9 Гц), 6.05 д (1H, C_{НОН}, *J* 8.9 Гц), 6.57 д (2H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.22 с (1H_{аром}), 7.34 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.38–7.43 м (3H, 2H_{аром}, OH), 8.43 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 8.89 с (1H, NH), 9.62 уш.с (1H, NHCO₂Me). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 40.1, 40.3 (2CH₂), 52.6 (OMe), 83.1 (C_{НОН}), 102.5, 110.3, 116.2, 128.6, 129.0, 131.1, 131.8, 132.3, 134.3, 134.7, 143.1, 151.4 (C_{аром}), 154.2 (NHCO₂Me), 162.6 (C=N), 171.3 (C=O). Найдено, %: С 61.64; Н 5.01; N 11.14. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 61.78; Н 5.18; N 11.38.

Метил-*N*-{4-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,5-бензодиазоцин-1-ил)-метил]фенил}карбамат (19) получен взаимодействием 0.458 г (1.4 ммоль) соединения **14** с 10 мл 99%-ного этилендиамина. Выход 0.43 г (83%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 140–143°C (из смеси ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3365–3315 (NH, OH), 1710, 1685 (C=O), 1608, 1570, 1478 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.48–3.59 м (2H, CH₂), 3.74–3.79 м (2H, CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 5.89 д (1H, C_{НОН}, *J* 8.8 Гц), 6.15 д (1H, C_{НОН}, *J* 8.8 Гц), 6.82 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 6.95 с (1H_{аром}), 7.22 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.31 д (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.37–7.43 м (3H, 2H_{аром}, OH), 8.39 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.87 с (1H, NH), 9.64 уш.с (1H, NHCO₂Me). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 40.0, 40.3 (2CH₂), 52.60 (OMe), 83.1 (C_{НОН}), 113.7, 113.9, 126.3, 128.5, 128.9, 131.1, 131.3, 120.5, 120.8, 129.4, 136.4, 150.2 (C_{аром}), 154.1 (NHCO₂Me), 162.6 (C=N), 171.3 (C=O). Найдено, %: С 61.60; Н 5.11; N 11.26. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 61.78; Н 5.18; N 11.38.

ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез новых функционально замещенных производных 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона, индено[1,2-*b*]бензофуран-10-она с карбаматным, *трет*-бутильным, 1-адамантильным фрагментами. Конденсацией инденобензофуранов с этилендиамином синтезированы новые 2,5-бензодиазоцины. Полученные соединения могут быть использованы в качестве скаффолдов в создании новых библиотек структурно-разнообразных биологически активных соединений, среди которых могут быть найдены соединения с антиоксидантной активностью.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-03-00006 А.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhou F., Han X., Lu X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1491–1494. doi 10.1021/jo1023574
- Deng R., Sun L., Li Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5207–5210. doi 10.1021/ol702167t
- Wang S., Zhu Y., Wang Y., Lu P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2615–2618. doi 10.1021/ol901033h
- Kolanos R., Siripurapu U., Pullagurla M., Riaz M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1987–1991. doi 10.1016/j.bmcl.2005.02.070
- Karaguni I.-M., Glüsenkamp K.-H., Langerak A., Geisen C., Ullrich V., Winde G., Möröy T., Müller O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 709–713. doi 10.1016/S0960-894X(01)00839-3
- Koca M., Yerdelen K.O., Anil B., Kasap Z., Sevindik H., Ozyurek I., Gunesacar G., Turkaydin K. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 13–23. doi 10.1080/14756366.2016.1186019
- Hagishita S., Yamada M., Shirahase K., Okada T., Murakami Y., Ito Y., Matsuura T., Wada M., Kato T., Ueno M., Chikazawa Y., Yamada K., Ono T., Teshirogi I., Ohtani M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3636–3658. doi 10.1021/jm960395q
- Schneider M. R., Ball H. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 75–79. doi 10.1021/jm00151a012
- Antonio D.S., Piera S., Ivana C., Alessandra C., Gianfabio G., Barbara C., Marina M., Antonio L.,

- Claudia M., Giuseppe S., Francesco D.P., Elisabetta D.M., Francesco P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2646–2654. doi 10.1021/jm040889k
10. Froimowitz M., Wu K. M., Moussa A., Haidar R.M., Jurayj J., George C., Gardner E.L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4981–4992. doi 10.1021/jm000201d
11. Yang J., Lakshmikantham M.V., Cava M.P., Lorcy D., Bethelot J.R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6739–6742. doi 10.1021/jo991140y
12. Cadierno V., Diez J., Gamasa M.P., Gimeno J., Lastra E. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193*, 147–205. doi 10.1016/S0010-8545(99)00163-0
13. Taktouk S., Kraiem J.B., Amri H. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2004–2011. doi 10.1080/00397911.2014.883634
14. Lee B.H., Choi Y.L., Shin S., Heo J.-N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6611–6618. doi 10.1021/jo2009164
15. Majetich G., Shimkus J.M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 284–298. doi 10.1021/np9004695
16. Solmssen U.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2370–2375. doi 10.1021/ja01252a034
17. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Чабакова А.К., Ковалев В.Б. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1497–1502. [Velikorodov A.V., Zukhairaeva A.S., Chabakova A.K., Kovalev V.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1509–1514.] doi 10.1134/S1070428018100123
18. Осипова В.П., Половинкина М.А., Телекова Л.Р., Великородов А.В., Степкина Н.Н., Берберова Н.Т. *Изв. АН. Сер. хим.* **2020**, *69*, 504–509. [Osipova V.P., Polovinkina M.A., Telekova L.R., Velikorodov A.V., Stepkina N.N., Berberova N.T. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2020**, *69*, 504–509.] doi 10.1007/s11172-020-2790-y
19. Kundu S.K., Das S., Pramanik A. *J. Chem. Res.* **2004**, 781–783. doi 10.3184/0308234043431654
20. Herold P., Herzig J.W., Wenk P., Leutert T., Zbinden P., Fuhrer W., Stutz S., Schenker K., Meier M., Rihs G. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2946–2954. doi 10.1021/jm00015a017

Synthesis of New Functionally Substituted Indene, Benzofuran and 2,5-Benzodiazocin-1(2H)-one

A. V. Velikorodov^{a, b, *}, N. N. Stepkina^a, V. P. Osipova^c, A. S. Zukhairaeva^b, and E. A. Shustova^b

^a Astrakhan State University, pl. Shahumyan, 1, Astrakhan, 414000 Russia

^b Astrakhan State Medical University, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, 414000 Russia

^c Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Chekhova, 41, Rostov-on-Don, 344006 Russia

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Received January 11, 2021; revised January 23, 2021; accepted January 25, 2021

The results of a study on the synthesis of new functionally substituted 1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione, indenobenzofuran and 2,5-benzodiazocine are presented. Condensation of ninhydrin with 2-(morpholin-4-yl)- and 2-(pyridin-2-yl)ethylphenylcarbamates at 20°C and 2,6-di-*tert*-butylphenol with a gradual increase in temperature from 0 to 20°C in concentrated sulfuric acid the corresponding 2,2-bis-substituted 1*H*-indene-1,3(2*H*)-diones were obtained in 62–89% yields. 6-(1-Adamantyl)-4b,9b-dihydroxy-8-methyl-4b,9b-dihydro-10*H*-indeno[1,2-*b*]benzofuran-10-one and 6,3-di(*tert*-butyl)-4b,9b-dihydroxy-4b,9b-dihydro-10*H*-indeno[1,2-*b*][1]benzofuran-10-one were synthesized in high (96–98%) yields by heating ninhydrin in glacial AcOH at 60°C with 2-(1-adamantyl)-4-methylphenol and 2,4-di(*tert*-butyl)phenol, respectively. Condensation of benzofurans containing 1-adamantyl, *tert*-butyl, and carbamate fragments with 99% ethylenediamine at 20°C gave new 2,5-benzodiazocine derivatives in preparative 80–85% yields.

Keywords: ninhydrin, substituted phenols, *N*-substituted aryl carbamates, derivatives of indene, benzofuran, 2,5-benzodiazocine, condensation