

УДК 547.748:785.5.07

СПОСОБ СИНТЕЗА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОДУКТА АННЕЛИРОВАНИЯ 2-(ФУРАН-2-ИЛ)ТИАЗОЛЬНОГО ФРАГМЕНТА К 1,3-БЕНЗОТИАЗОЛУ

© 2021 г. А. А. Александров*, М. М. Ельчанинов, Д. А. Тишина, Ю. Е. Тараканова, М. Л. Шмановский

ФГБОУ ВО «Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М.И.Платова», Россия, 346428 Новочеркасск, ул. Просвещения, 132

*e-mail: aaanet1@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.12.2020 г.

После доработки 11.01.2021 г.

Принята к публикации 13.01.2021 г.

Ацилированием 1,3-бензотиазол-6-амин фуран-2-карбонилхлоридом в пропан-2-оле синтезирован *N*-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карбоксамид, обработка которого избытком P₂S₅ в безводном толуоле приводит к соответствующему тиоамиду. При окислении его феррицианидом калия в щелочной среде получен 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазол. Далее продукт аннелирования был введен в реакции электрофильного замещения: нитрование, бромирование, гидроксиметилирование, формилирование, ацилирование. Заместитель вступает исключительно в положение 5 фуранового ядра.

Ключевые слова: 1,3-бензотиазол-6-амин, *N*-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карбоксамид, карботиоамид, окисление, феррицианид калия, Реакции электрофильного замещения

DOI: 10.31857/S0514749221040145

Синтез и исследование спектральных характеристик органических веществ, обладающих интенсивной флуоресценцией – важное направление, цель которого – создание новых лазерных красителей и зондов для биологических систем. Требования к флуоресцентным красителям предусматривают, с одной стороны, наличие в молекуле фрагмента – флуорофора полициклического строения, обеспечивающего высокий квантовый выход флуоресценции, с другой стороны – присутствие в молекуле группировок, чувствительных к полярности или протонодонорной активности окружения. В литературе практически отсутствуют сведения о получении и свойствах тиазоло[4,5-*g*][1,3]-бензотиазоле, содержащем фурановый фрагмент.

В то же время бис-гетероциклические соединения такого типа представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества [1] и органические люминофоры [2].

В настоящей работе мы задались целью разработать или подобрать удобный способ аннелирования 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмента к 1,3-бензотиазолу. Для этого мы попытались применить метод получения бензотиазолов по Якобсону [3, 4], заключающийся в циклизации тиоамидов бензола в водных растворах щелочей в присутствии феррицианида калия.

Исходный *N*-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карбоксамид **1** получен нами с выходом 72% при

Схема 1

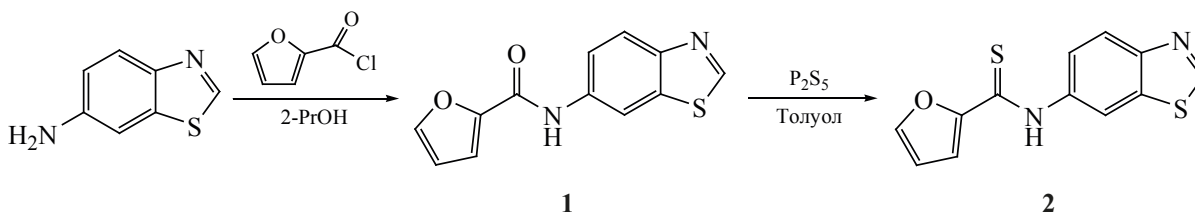
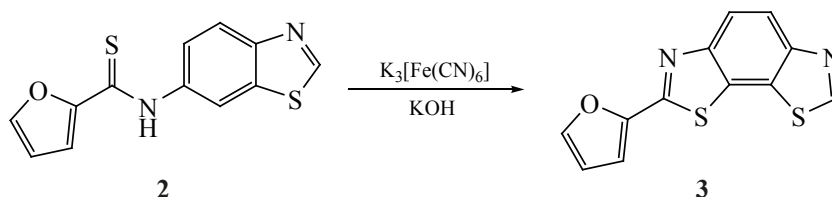


Схема 2



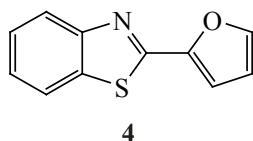
кипячении в пропан-2-оле коммерческого 1,3-бензотиазол-6-амин с фуран-2-карбонилхлоридом. Нагревание соединения **1** с избытком пентасернистого фосфора в безводном толуоле позволяет обменивать кислород карбонильной группы на серу с выходом соединения **2** 65% (схема 1).

Далее соединение **2** растворяли в водном пропан-2-оле, подщелачивали 5%-ным раствором KOH и окисляли реакционную массу 20%-ным водным раствором K₃[Fe(CN)₆]. В результате образуется 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазол **3** с выходом 29% (схема 2).

В спектре ЯМР ¹H соединения **3** сигналы протонов ароматического кольца зафиксированы не в форме синглетов, что стало бы подтверждением 5,6-аннелирования 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмента к 1,3-бензотиазолу, а в форме дублетов 4 и 5 протонов при δ 7.84, 7.79 м.д. с характерными КССВ 9.0 и 8.4 Гц. Строение соединения **3** установлено на основе следующих рассуждений: химсдвиги 4,5-протонов в нем мало различаются по величине, так как на них оказывают влияние пиридиновые атомы азота двух тиазольных циклов.

Полученный результат говорит об 6,7-аннелировании 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмента к

Схема 3

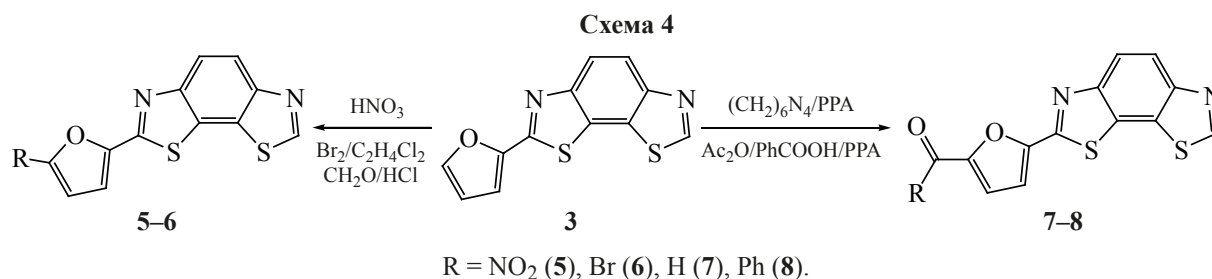


1,3-бензотиазолу, что, по-видимому, связано с влиянием стерического фактора на ориентацию, образующегося при окислении комплексным ионом S-радикала.

Следующей целью нашей работы было изучение относительной реакционной способности 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазола **3** и сравнение её с таковой у бензотиазольного аналога **4** [5] (схема 3).

Для этого соединение **3** было подвергнуто действию электрофильных реагентов: азотной кислоты, брома в дихлорэтане, формалина в присутствии соляной кислоты, уротропина в полифосфорной кислоте (ПФК), уксусного ангидрида в присутствии хлорной кислоты и в ПФК, бензойной кислоты в ПФК (схема 4).

Анализ данных спектров ЯМР ¹H соединений **3** и **4** [5] обнаруживает четкую корреляцию между слабополюсным сдвигом протонов H³ фуранового цикла (7.28 и 7.20 м.д.), обусловленным, прежде всего индукционным эффектом и степенью электроноакцепторного влияния тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазольного и бензотиазольного заместителей, которое в последнем случае меньше и поэтому следует ожидать снижения относительной реакционной способности фуранового ядра в соединении **3**. Проведенные превращения подтверждают это предположение. Так, нитрование вещества **3** кипячением в разбавленной азотной кислоте (*d* 1.32 г/см³), аналогично соединению **4**, приводит к образованию 5-нитропроизводного по фурановому кольцу с выходом 69%. В этом случае оно, как



известно, протекает по радикальному механизму. При нитровании дымящей азотной кислотой (d 1.51 г/см³) в полифосфорной кислоте (ПФК) при 20°C также образуется соединение **5**, а при 95°C в отличие от **4** дальнейшего замещения не происходит. Соединение **5**, кроме того, было получено встречным синтезом путем *inco*-замещения брома на нитрогруппу в 2-(5-бромфуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазоле **6**.

При бромировании бромом в дихлорэтане также происходит замещение в положение 5 фуранового ядра с выходом монобромпроизводного **6** 57%.

В отличие от соединения **4** [5] 2-(фуран-2-ил)-тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазол **3** не вступает в реакцию гидроксиметилирования кипячением в 40% растворе формальдегида в присутствии каталитических количеств соляной кислоты (d 1.19 г/см³), так как в результате проведения реакции регенерируется исходное соединение **3**. В работе [6] было описано формилирование 2-(фуран-2-ил)бензотиазола **4** реактивом Вильсмайера с выходом 72%, но соединение **3** в таких условиях дает отрицательный результат, поэтому мы воспользовались другим способом, ранее применявшимся для формилирования ароматических соединений, а именно действием на вещество **3** уротропина в ПФК [7]. В результате с выходом не выше 46% получен соответствующий карбальдегид **7**. Бензотиазол **4** образует аналогичный альдегид практически с количественным выходом 95%.

Ацетилирование 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазола **3** в отличие от вещества **4** не удалось осуществить по методу Гарднера [8] действием уксусного ангидрида в ПФК при 60–80°C в результате регенерации исходного соединения **3**. Однако, бензоилирование соединения **3**, но при более высокой температуре 160–170°C действием

бензойной кислоты в ПФК приводит к 5-бензоилкетону **8** с выходом 37%. Аналогичный кетон соединения **4** получен с выходом 47%.

N-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карбоксамид (1). Растворяли 9.01 г (0.06 моль) 1,3-бензотиазол-6-амин в 50 мл пропан-2-ола после чего к полученному раствору прибавляли 7.83 г (0.06 моль) фуран-2-карбонилхлорида. Смесь нагревали до кипения в течение 2 ч, затем выливали в 50 мл воды, нейтрализовали до слабощелочной реакции раствором аммиака и ставили в холодильник на 24 ч. Выделившийся осадок соединения **1** отфильтровывали и кристаллизовали из пропан-2-ола. Выход бесцветных кристаллов 10.55 г (72%), т.пл. 172–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3263 ср (NH), 1683 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.69–6.70 м (1H, H⁴_{фуран}), 7.32 д (1H, H³_{фуран}, *J* 3.5 Гц), 7.43 д (1H, H⁵_{арил}, *J* 8.7 Гц), 7.56 с (1H, H⁷_{арил}), 7.92 д (1H, H⁵_{фуран}, *J* 0.9 Гц), 8.11 д (1H, H⁴_{арил}, *J* 8.4 Гц), 9.30 с (1H, H²_{тиазол}), 10.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.22; Н 3.43; N 11.29. С₁₂H₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 59.01; Н 3.30; N 11.47.

N-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карботиоамид (2). К раствору 10.50 г (0.043 моль) соединения **1** в 50 мл безводного толуола прибавляли 5.55 г (0.025 моль) пятисернистого фосфора. Смесь нагревали до кипения 3 ч, затем охлаждали и испаряли толуол. Желтый продукт **2** кристаллизовали из водного пропан-2-ола. Выход 7.27 г (65%), т.пл. 218–219°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3358 ш (NH), 1241 с (C=S). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.68–6.70 м (1H, H⁴_{фуран}), 7.31 д (1H, H³_{фуран}, *J* 3.6 Гц), 7.42 д (1H, H⁵_{арил}, *J* 8.5 Гц), 7.55 с (1H, H⁷_{арил}), 7.61 д (1H, H⁵_{фуран}, *J* 0.9 Гц), 8.08 д (1H, H⁴_{арил}, *J* 8.4 Гц), 8.27 с (1H, NH), 9.26 с (1H, H²_{тиазол}). Найдено, %: С 55.49; Н 2.87; N 10.89. С₁₂H₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 55.36; Н 3.10; N 10.76.

2-(Фуран-2-ил)тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол (3). Растворяли в 15 мл пропан-2-ола 7.03 г (0.027 моль) соединения **2** после чего добавляли 15 мл 2%-ного гидроксида калия, в полученную массу постепенно приливали 50 мл теплого водного раствора $K_3[Fe(CN)_6]$, содержащего 27.64 г (0.084 моль) соли. Смесь тщательно перемешивали и оставляли стоять при комнатной температуре на ночь, выпавший осадок вещества **3** отделяли и кристаллизовали из водного спирта. Получены бесцветные кристаллы. Выход 2.02 г (29%), т.пл. 202–203°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.78–6.80 м (1H, $H^4_{\text{фуран}}$), 7.34 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.79 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 8.4 Гц), 7.84 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.0 Гц), 7.95 д (1H, $H^5_{\text{фуран}}$, J 1.5 Гц), 9.30 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: С 56.03; Н 2.19; N 11.07. $C_{12}H_6N_2OS_2$. Вычислено, %: С 55.80; Н 2.34; N 10.84.

2-(5-Нитрофуран-2-ил)тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол (5). Раствор 0.258 г (1 ммоль) соединения **3** в 15 мл азотной кислоты (d 1.42 г/см 3) нагревали до кипения 3 ч. Затем реакцию массу выливали в 100 мл холодной воды, выпавший осадок отделяли и промывали 2-3 раза небольшим количеством холодной воды. Выход 0.21 г (69%), т.пл. 213–214°C. Желтые кристаллы из пропан-2-ола. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1528 ($\nu_{\text{ас}} NO_2$), 1355 ($\nu_s NO_2$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.68 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.79 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.85 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 9.0 Гц), 7.93 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.3 Гц), 9.32 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: С 47.45; Н 1.48; N 14.11. $C_{12}H_5N_3O_3S_2$. Вычислено, %: С 47.52; Н 1.66; N 13.85.

2-(5-Бромфуран-2-ил)тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол (6). К раствору 0.258 г (1 ммоль) соединения **3** в 10 мл дихлорэтана прибавляли 0.48 г (3 ммоль) брома. Смесь кипятили 3 ч, затем испаряли дихлорэтан, а остаток нейтрализовали раствором аммиака. Кристаллы отделяли и кристаллизовали из водного пропан-2-ола. Выход 0.19 г (57%), т.пл. 137–138°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.63 д (1H, $H^4_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.32 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.77 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 9.0 Гц), 7.84 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.3 Гц), 9.28 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: С 42.56; Н 1.33; N 8.49. $C_{12}H_5BrN_2OS_2$. Вычислено, %: С 42.74; Н 1.49; N 8.31.

5-Тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегид (7). Перемешивали 0.258 г

(1 ммоль) соединения **3** и 0.42 г (3 ммоль) уротропина в 5 г полифосфорной кислоты при 110–120°C в течение 6 ч. Затем реакцию массу разбавляли 10 мл воды и осторожно нейтрализовали раствором аммиака. Выделившийся продукт реакции экстрагировали 15 мл хлороформа и хроматографировали на колонке (h 10 см, d 2.5 см) с оксидом алюминия, элюируя хлороформом. Соединение **7** кристаллизовали из этанола. Выход 0.13 г (46%) желтых кристаллов с т.пл. 181–182°C. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1682 с (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.43 д (1H, $H^4_{\text{фуран}}$, J 3.8 Гц), 7.50 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.8 Гц), 7.83 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 8.9 Гц), 7.91 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.1 Гц), 9.30 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$), 9.73 с (1H, CHO). Найдено, %: С 54.71; Н 1.98; N 9.63. $C_{13}H_6N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 54.53; Н 2.11; N 9.78.

Фенил-(5-тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол-2-ил-фуран-2-ил)метанон (8). Смесь 0.258 г (1 ммоль) соединения **3** и 0.37 г (3 ммоль) бензойной кислоты в 5 г ПФК перемешивали 10 ч при 150–160°C. Далее выделение продукта реакции проводили аналогично соединению **7**. Соединение **8** кристаллизовали из пропан-1-ола. Выход 0.13 г (37%) кремовых кристаллов с т.пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1676 с (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.42 д (1H, $H^4_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.52 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.55 т (3H, $H^{3,4,5}_{\text{арил}}$, J 7.5 Гц), 7.81 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 8.9 Гц), 7.88 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.1 Гц), 7.92 д (2H, $H^{2,6}_{\text{арил}}$, J 7.2 Гц), 9.27 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: С 61.93; Н 3.09; N 8.17. $C_{18}H_{10}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 61.70; Н 2.88; N 7.99.

ИК спектры регистрировали на спектрометре Specord 75IR в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H записаны на приборе Varian Unity 300 (300 МГц, ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС). Ход реакции контролировали при помощи ТСХ на пластинах с Al_2O_3 II степени активности по Брокману, проявление парами иода (элюент – CH_2Cl_2 , $CHCl_3$). Элементный анализ проводили на анализаторе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе ПТП.

ВЫВОДЫ

Впервые успешно осуществлен способ 6,7-аннелирования 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмен-

та к бензотиазолу. Изучена относительная реакционная способность полученного 2-(фуран-2-ил)-тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазола при действии электрофильных реагентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sherman W.R., Dickson D.E. *J. Org. Chem.* **1962**, *4*, 1351–1355. doi 10.1021/jo01051a053
2. Marujama T., Kuroki N., Konishi K. *Nippon Kagaku Zasshi.* **1965**, *68*, 2428–2433.
3. Jacobson P. *Ber.* **1886**, *19*, 1067–1077. doi 10.1002/cber.188601901239
4. Fărcășan V., Makkay C. *Acad. Rep. Populare Române, Filiala Cluj, St. Cerc. Chim.* **1959**, *10*, 145–150.
5. Мельникова Е.Б., Ельчанинов М.М., Милов А.А., Лукьянов Б.С. *ХГС.* **2006**, *44*, 1331–1338. [Melnikova E.B., El'chaninov M.M., Milov A.A., Lukiyanov B.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1070–1076.] doi 10.1007/S10593-008-0156-8
6. Корнилов М.Ю., Рубан Е.М., Федчук В.Н., Старинская Е.В., Бузник М.В. *ЖОрХ.* **1973**, *9*, 2577–2580.
7. Denton D.A., Suschitzky H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4741–4743. doi 10.1039/JR9630004741
8. Gardner P.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *76*, 4550–4554.

Method of Synthesis and Reactivity Anneling Product 2-(Furan-2-yl)thiazol Fragment to 1,3-Benzothiazole

A. A. Aleksandrov*, M. M. Elchaninov, D. A. Tishina, Yu. E. Tarakanova, and M. L. Shmanovsky

*South-Russian state polytechnic university (NPI) named after M.I. Platov,
ul. Prosvescheniya, 132, Novocherkassk, 346428 Russia
e-mail: aaanet1@yandex.ru

Received December 29, 2020; revised January 11, 2021; accepted January 13, 2021

N-(1,3-benzothiazol-6-yl) furan-2-carboxamide was synthesized by acylation of 1,3-benzothiazol-6-amine with furan-2-carbonyl chloride in propan-2-ol, the treatment of which with an excess of P₂S₅ in anhydrous toluene leads to the corresponding thioamide. Its oxidation with potassium ferricyanide in an alkaline medium yielded 2-(furan-2-yl)thiazolo[4,5-*g*][1,3]benzothiazole. Further, the annelation product was introduced into electrophilic substitution reactions: nitration, bromination, hydroxymethylation, formylation, acylation. The substituent enters exclusively into position 5 of the furan nucleus.

Keywords: 1,3-benzothiazol-6-amine, *N*-(1,3-benzothiazol-6-yl)furan-2-carboxamide, carbothioamide, oxidation, potassium ferricyanide, electrophilic substitution reactions