

УДК 547.122:542.953

А. С. Зозуля, О. В. Мазова

РЕАКЦИИ АМИНИРОВАНИЯ ДИБЕНЗОТИАЗИНОМ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОНОВ НА «МЕДНОЙ ПЛЕНКЕ»

95

Интерес к азотсодержащим гетероциклам обусловлен возможностью получать органические соединения с новыми свойствами, вводя различные заместители в структуру. Целью работы является аминирование дибензотиазином хиноидных структур для получения конденсированных гетероциклов с мостиковым атомом азота. Именно N-замещенные производные, образующие мостиковую связь между молекулой дибензотиазина и заместителем, рассматриваются как наиболее перспективные субстанции. При аминировании бензохинона и его производных дибензотиазином можно ожидать повышения потенциальной биологической активности и ингибиторных свойств новых соединений. Присутствие меди влияет на интенсивность и направление реакции при взаимодействии реагентов. Практическая значимость работы заключается в расширении спектра производных хинонов и дибензотиазина, содержащих биологически активные фрагменты.

Interest in nitrogen-containing heterocycles can be brought about by the possibility of obtaining organic compounds with new properties by introducing various substituents into the structure. The aim of this work is to aminate quinoid structures with dibenzothiazine to produce condensed heterocycles with a bridged nitrogen atom. It is the N-substituted derivatives that form a bridge between the dibenzothiazine molecule and the substituent that are considered as the most promising substances. When aminating benzoquinone and its derivatives with dibenzothiazine, we can expect an increase in the potential biological activity and inhibitory properties of new compounds. The presence of copper affects the intensity and direction of the reaction when reactants interact. Practice-wise, the work can expand the spectrum of quinone and dibenzothiazine derivatives containing biologically active fragments.

Ключевые слова: хиноны, гетероциклы, дибензотиазин, физико-химические характеристики.

Keywords: quinones, heterocycles, dibenzothiazine, physical and chemical characteristics.

Гетероциклические соединения и их производные распространены в природе. Многим из них принадлежит ключевая роль в биологических процессах, протекающих в живых организмах. Основная причина широкого использования гетероциклов — возможность оперировать их структурой для достижения необходимых свойств. Исследование гетероциклических соединений представляет перспективное направление в органической химии.



Азотсодержащий гетероцикл дибензотиазин как электронодонор используется в качестве основы для подготовки различных биологических красителей и лекарственных препаратов. Замена атома водорода в аминогруппе дибензотиазина на другие заместители влияет на химические свойства полученных веществ. Известны соединения дибензотиазина, имеющие широкий спектр физиологического действия [1]. По фармакологическому действию препараты этой группы обладают широким спектром биологической активности: нейролептическими, антиаритмическими, противовирусными, антибактериальными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами и являются перспективной группой лекарственных препаратов в современной фармации и фармакологии. N-замещенные дибензотиазины используются в качестве инсектицидов, ингибиторов полимеризации, антиоксидантов, красителей и люминофоров, ингибиторов коррозии.

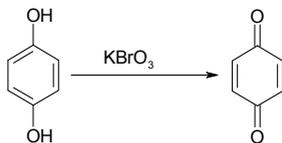
В биологических системах хиноны причастны к переносу электронов и протонов в дыхательной системе, в процессе окислительного фосфорилирования и фотосинтеза. Отличительная особенность соединений такого типа – способность обменивать кольцевые заместители, сохраняя хиноидную структуру. Реакции хинонов с нуклеофилами и электрофилами близки к аналогичным реакциям α , β -ненасыщенных кетонов. Замещение атомов водорода в цикле на различные функциональные группы и гетероциклы позволяет изменять спектр биологической активности соединений. Поэтому хиноны являются удобным синтоном для направленного органического синтеза. В природе алкильные производные 1,4-бензохинона используются насекомыми как токсин при защите от нападений. Производные хинонов интересны как ингибиторы коррозии металлов [2]. Установлено, что бромзамещенные производные 1,4-бензохинона способны нарушать клеточное дыхание сульфатредуцирующих бактерий и тем самым замедлять скорость коррозии [3].

Благодаря высокой реакционной способности и устойчивости медь используется как катализатор в реакциях органической химии: в синтезе дибензотиазина, в реакциях N-арилирования азотсодержащих гетероциклов, в реакциях радикального C-H-арилирования хинонов, а также направляет заместители в положение 10 N-H дибензотиазина. [4]. В настоящее время интерес к медным нанопокровкам обусловлен их оптическими, каталитическими, механическими и электрическими свойствами [5]. Известно, что наночастицы меди используются как добавки в спреи и смазочные материалы, как потенциальные антимикробные агенты [6]. Их вводят в состав удобрений в качестве фунгицидных или гербицидных добавок [7]. Установлено, что катализаторы на основе частиц меди демонстрируют высокую каталитическую активность (высокий выход, короткое время и мягкие условия реакции) [8].

Можно ожидать, что конденсированные гетероциклы с мостиковым атомом азота на основе дибензотиазина и хинонов будут обладать свойствами, типичными для биологически активных соединений, и другими полезными свойствами [9].

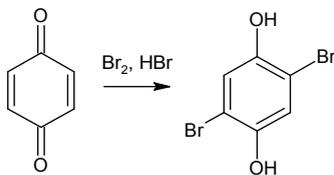
Экспериментальная часть

Для аминирования дибензотиазином замещенных хиноидных структур были получены промежуточные соединения по известным методикам [10]:



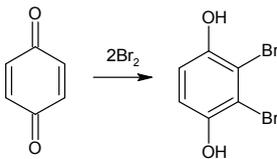
п-бензохинон

($T_{пл} = 116^\circ\text{C}$; выход 95 %)



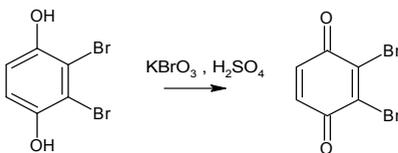
2,5-дибром-1,4-гидрохинон

($T_{пл} = 187^\circ\text{C}$; Br 59,7% ($Br_{теор} 59,7\%$); выход 65 %)



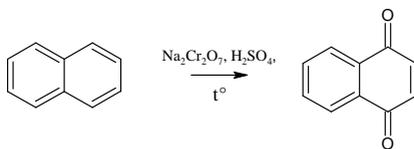
2,3-дибром-1,4-гидрохинон

($T_{пл} = 112^\circ\text{C}$; Br 59,8% ($Br_{теор} 59,7\%$); выход 73 %)



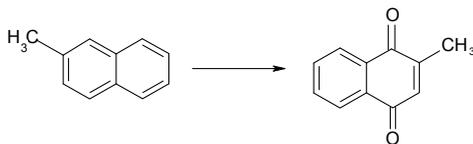
2,3-дибром-1,4-бензохинон

($T_{пл} = 189^\circ\text{C}$; Br 61,0% ($Br_{теор} 61,1\%$); выход 91 %)



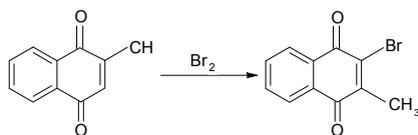
1,4-нафтохинон

($T_{пл} = 124^\circ\text{C}$; выход 60 %)



2-метил-1,4-нафтохинон

($T_{пл} = 107^\circ\text{C}$; выход 78 %)

2-бром-3-метил-1,4-нафтохинон (Т_{пл} = 155 °С; выход 82 %)

Дибензотиазин (10Н-дибензо-[b,e]-1,4-тиазин) использовали марки «хч». Полученные реагенты, замещенные хиноны, очищали перекристаллизацией из этанола. Чистоту и индивидуальность синтезированных соединений проверяли методом ТСХ на пластинах *Sorbfil UV-254*, элюент толуол-ацетон-гептан (4:1:1 по объему), проявление хроматограмм осуществлялось в УФ-свете и парах йода. В качестве растворителей применяли: 1) полярный растворитель этанол, предварительно перегнанный (Т_{кип} = 78,9 °С); 2) неполярный растворитель толуол (Т_{кип} = 110,6 °С) и выдерживали над свежепрокаленным хлоридом кальция.

Наночастицы меди получали восстановлением раствора CuSO₄ формальдегидом при pH > 7 в виде «медной пленки» на стеклянной поверхности. Данный способ позволил получить слой меди толщиной ~ 16 мкм. Для покрытия характерна большая степень аморфности меди и размер частиц $l \sim 10 - 12$ нм [11; 12].

ИК-спектры регистрировались на ИК-Фурье спектрофотометре VERTEX 70 с KBr, область записи спектров 4000–200 см⁻¹ (2,5–50 мкм). Смесь для приготовления таблетки: 800 мг KBr и 5 мг образца. В ЯМР-спектроскопии регистрировали ¹H ЯМР-спектры на спектрометрах высокого разрешения (¹H ЯМР-спектрометр Varian MR-400 с рабочей частотой 400 МГц и разрешением 0,01 Гц). Химические сдвиги приведены в шкале (м. д.) относительно внутреннего стандарта – дейтерированного растворителя. Для регистрации спектров ЯМР использовали ДМСО-d₆.

Температуру плавления определяли стандартным капиллярным методом (ГОСТ 18995.4-1973).

Синтетическая стратегия

Разработанные методики относятся к реакциям аминирования дибензотиозином хиноидных структур на «медной пленке» как активаторе и участнике реакции. Мы предлагаем доступные малостадийные циклы без использования дорогостоящих катализаторов с небольшой затратой энергии. Практическая значимость состоит в возможности непосредственно использовать полученные соединения в дальнейших исследованиях. К раствору хинонов в этаноле (или толуоле) вводился медленно порциями дибензотиазин до полного растворения. Механическое перемешивание и нагревание осуществляли в течение 2–3 часов. Затем реакционная масса отстаивалась в течение суток до полного выпадения кристаллов аминированных производных хинонов.

Результаты и их обсуждение

Реакции дибензотиазина с производными хинонов проводят при нагревании реагентов в растворителе этаноле (в интервале 70–80 °С) и в толуоле (в интервале 100–110 °С) при постоянном перемешивании.

На основе дибензотиазина и *p*-бензохинона на «медной пленке» в неполярном растворителе толуоле были получены крупные бежевые кристаллы 2-*N*-дибензотиазин-ил-1,4-дигидроксибензола. $T_{пл} = 175\text{ }^\circ\text{C}$, $S = 10,52 \pm 0,07\%$ ($S_{теор} = 10,43\%$), выход 79 %. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ (KBr): 3340 (ν_{OH}), $\nu_{\text{(NH)}}$); 1597 ($\nu_{\text{(C=C)}}$); 1305 ($\nu_{\text{(C-N)}}$); 737 – валентные колебания дибензотиазинового цикла (рис. 1).

99

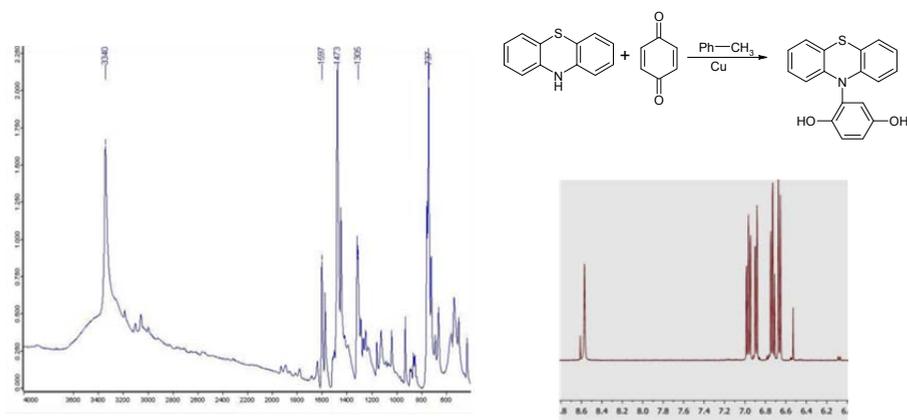


Рис. 1. ИК-спектр и фрагмент ЯМР-спектра 2-*N*-дибензотиазин-ил-1,4-дигидроксибензола

Данные, полученные в результате ЯМР-спектроскопии, выявили в спектре (рис. 1) следующие группы сигналов: область химических сдвигов δ м.д. = 6,5–7,5 соответствует сложному мультиплету, образованному протонами СН-группы бензольного кольца, цикла дибензотиазина и меди; химический сдвиг в области δ м.д. = 8,6 образован протонами ОН-групп. Полученные данные подтверждают предполагаемую структуру синтезированного соединения.

Получены крупные сине-черные кристаллы 2-*N*-дибензотиазин-ил-5,6-дибром-1,4-дигидроксибензол-2-*N*-дибензотиазин-ил-5,6-дибром-1,4-бензохинона. $T_{пл} = 55\text{ }^\circ\text{C}$, $\text{Br} = 34,46 \pm 0,17\%$ ($\text{Br}_{теор} = 34,43 \pm 0,17\%$), $S = 6,93 \pm 0,15\%$ ($S_{теор} = 6,91\%$), выход 67 %. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ (KBr): 3379 (ν_{OH} , в полиассоциатах широкая расплывчатая полоса); 3056 ($\nu_{\text{(C-H) Ar}}$); 1666 (валентное колебание $\text{C}=\text{O}$ для 1,4-хинонов, участие в водородных связях); 1572 ($\nu_{\text{(C=C) Ar}}$); 1461 ($\nu_{\text{(C=C) дибензотиазинов}}$); 1303 ($\nu_{\text{(C-Br-N)}}$) [13; 14]. Как известно, в процессе окисления-восстановления хинонов про-

исходит образование промежуточного соединения анион-радикала, окрашенного устойчивого комплекса. Окраска обусловлена переносом заряда от ароматического донора к акцептору. Вследствие этого химическое строение гидросихинонов не может быть выражено единственной структурной формулой [15]. Вероятно, молекулы комплекса 2-N-дибензотиазин-ил-5,6-дибром-1,4-дигидроксибензол-2-N-дибензотиазин-ил-5,6-дибром-1,4-бензохинона располагаются в чередующихся друг над другом параллельных плоскостях (рис. 2).

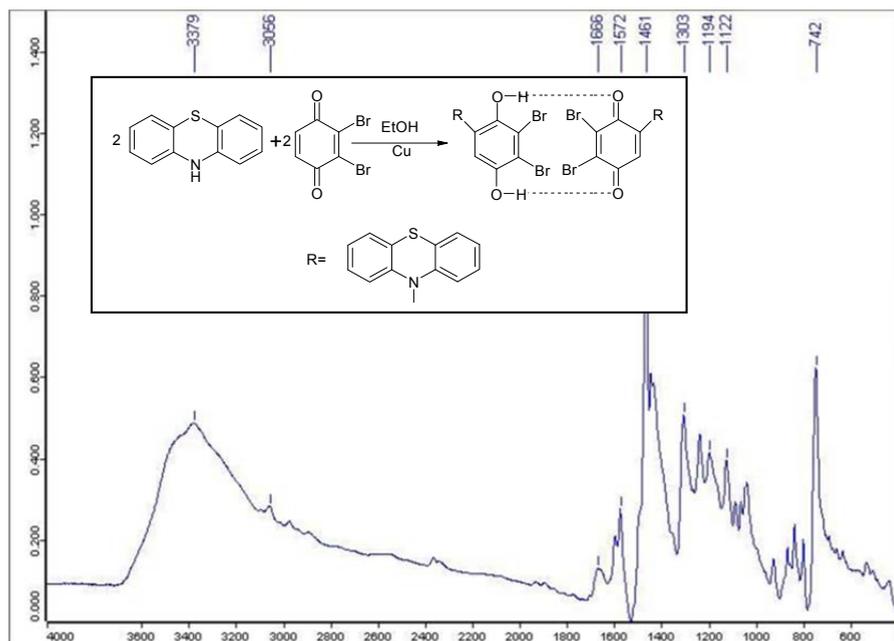


Рис. 2. ИК-спектр 2-N-дибензотиазин-ил-5,6-дибром-1,4-дигидроксибензол-2-N-дибензотиазин-ил-5,6-дибром-1,4-бензохинона

2-N-дибензотиазин-ил-5-бром-1,4-дигидроксибензол был получен при аминировании дибензотиазинем 2,5-дибром-1,4-бензохинона в толуоле в присутствии наночастиц меди в виде «медной пленки» на поверхности колбы. Кристаллы голубого цвета, $T_{пл} = 139^\circ\text{C}$, выход 88%. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ (KBr): 3341 (ν_{OH} , ν_{NH} дибензотиазина); 2361 (ν_{OH}); 1597 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$); 1475 (дибензотиазининовый цикл); 1305 ($\nu_{\text{C}(\text{Ar})-\text{N}}$). Наличие полос, характерных для циклических аминов и ароматических циклов, подтверждает предполагаемое строение аминированного хинона. Данные, полученные в результате ЯМР-спектроскопии, выявили в спектре область химических сдвигов δ м. д. = 6,5–7,5, что соответствует сложному мультиплету, образованному протонами СН-группы бензольного кольца и цикла дибензотиазина; химический сдвиг в области δ м. д. = 8,6 образован протонами ОН-групп. Полученные данные подтверждают предполагаемую структуру синтезированного соединения (рис. 3).

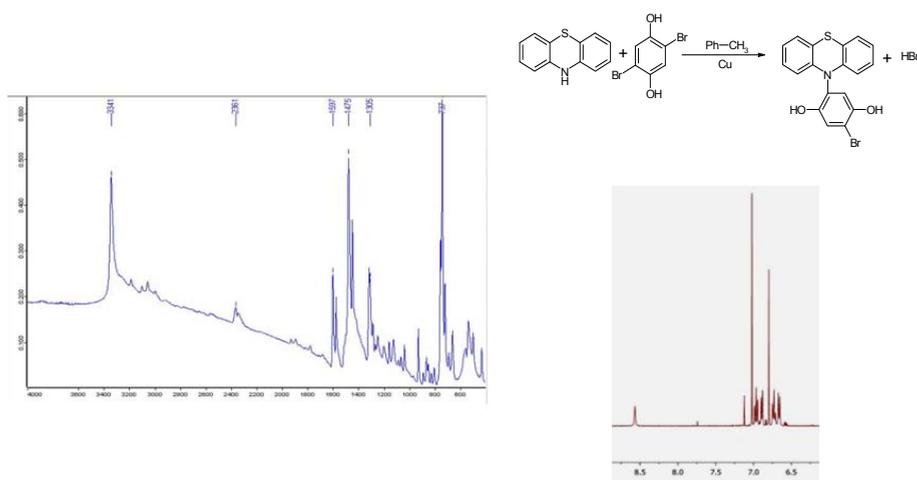


Рис. 3. ИК-спектр и фрагмент ЯМР-спектра 2-N-дибензотиазин-ил-5-бром-1,4-дигидроксибензола

Реакции межмолекулярного взаимодействия с образованием промежуточных комплексов часто протекают с углублением цвета конечных соединений и образованием крупных кристаллов. Они играют важную роль в процессе превращения энергии в биохимических системах. Комплекс 2-N-дибензотиазин-ил-1,4-дигидроксибензол-2-N-дибензотиазин-ил-1,4-бензохинона был получен в полярном растворителе этаноле при нагревании до 80 °С и взаимодействии дибензотиазина и 1,4-бензохинона в колбе с медным покрытием. Кристаллы коричневого цвета, $T_{пл} = 75^\circ\text{C}$, выход 78 %. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ (KBr): 3339 ($\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{NH})$ дибензотиазина); 1652 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ валентное колебание $\text{C}=\text{O}$ для 1,4-хинонов, участие в водородных связях); 1597 ($\nu(\text{C}=\text{C})$ Ar); 1471 (валентное колебание дибензотиазинового цикла); 1311 ($\nu(\text{C}-\text{N})$ валентное колебание связи $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}$). Данные, полученные посредством ЯМР-спектроскопии, выявили в спектре следующие группы сигналов: область химических сдвигов δ м.д. = 6,5–7,5 соответствует сложному мультиплету, образованному протонами CH -группы бензольного кольца и цикла дибензотиазина. В спектрах ^1H ЯМР-сигналы протонов хиноидного ядра лежат в области $\delta \sim 6,7$. Химический сдвиг в области δ м.д. = 8,6 образован протонами OH -групп. Полученные данные подтверждают структуру синтезированного соединения (рис. 4).

Получены аминированные дибензотиозином производные нафтохинона 2-N-дибензотиозиин-ил-3-метил-1,4-дигидроксиафтохинона-2-N-дибензотиозиин-ил-3-метил-1,4-нафтохинона при взаимодействии 2-бром-3-метил-1,4-нафтохинона и дибензотиозиина в неполярном растворителе толуоле на «медной пленке». Полученное соединение представляет собой кристаллы желто-коричневого цвета, $T_{пл} = 78^\circ\text{C}$, $S = 8,68 \pm 0,12\%$ ($S_{теор} = 8,66\%$), выход 73 %. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ (KBr): 3340



(ν_{OH} , ν_{NH} дибензотиазина); 1665 ($\nu_{\text{C=O}}$ валентное колебание C=O для 1,4-хинонов, участие в водородных связях); 1595 ($\nu_{\text{C=C}}$ Ar); 1473 (валентное колебание дибензотиазинового цикла); 1302 ($\nu_{\text{C-N}}$ валентное колебание связи $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$). Данные, полученные с помощью ЯМР-спектроскопии, выявили, что область химических сдвигов δ м.д. = 6,5–7,5 соответствует сложному мультиплету, образованному протонами СН-группы бензольного кольца и цикла дибензотиазина, в спектрах ^1H ЯМР-сигналы протонов хиноидного ядра лежат в области $\delta \sim 6,7$; химический сдвиг в области δ м.д. = 8,6 образован протонами ОН-групп. Химический сдвиг синглета δ м.д. = 2,1 соответствует CH_3 -группе. Полученные данные подтверждают структуру синтезированного соединения (рис. 5).

102

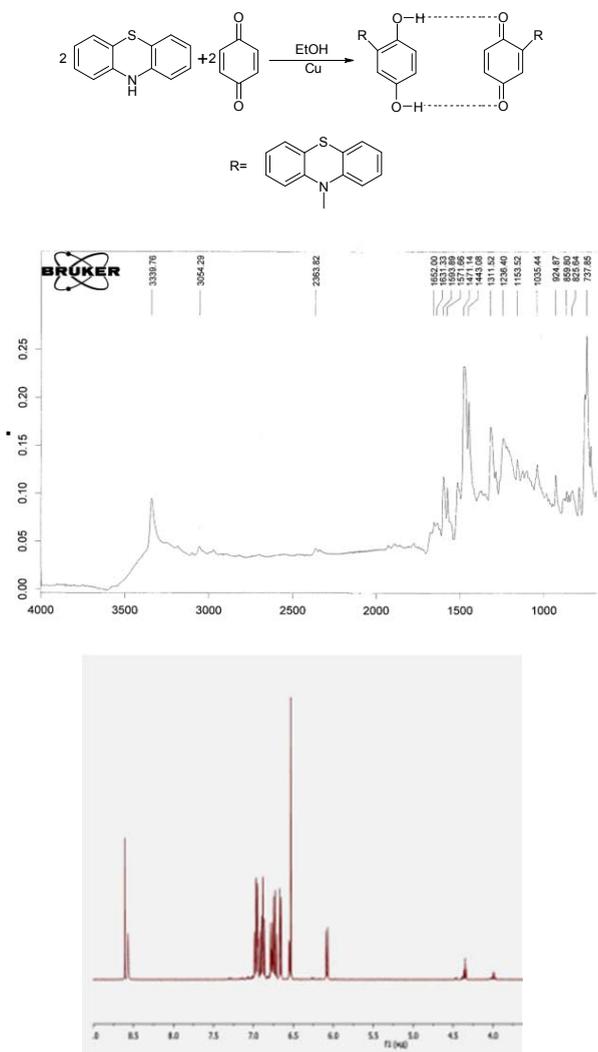


Рис. 4. ИК-спектр и фрагмент ЯМР-спектра 2-N-дибензотиазин-ил-1,4-дигидроксибензол-2-N-дибензотиазин-ил-1,4-бензохинона

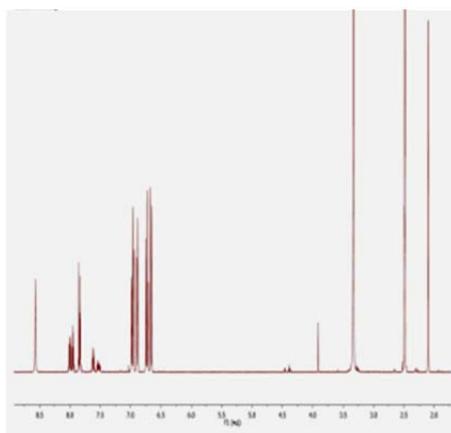
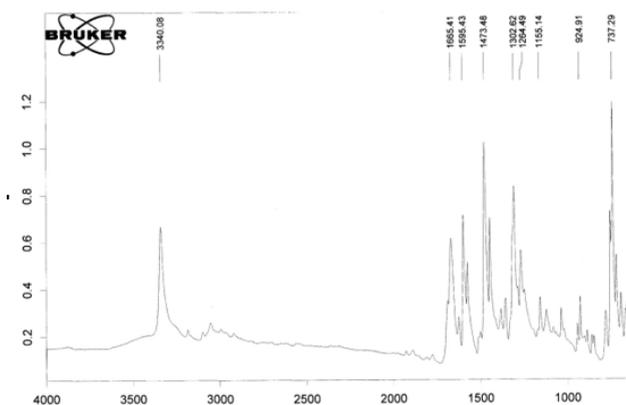
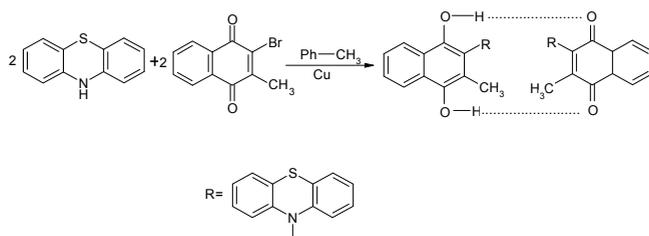


Рис. 5. ИК-спектр и фрагмент ЯМР-спектра 2-N-дибензотиазин-ил-3-метил-1,4-дигидроксинафтахинона-2-N-дибензотиазин-ил-3-метил-1,4-нафтохинона

Функционально-групповой анализ всех полученных аминированных дибензотиазином хиноидных соединений был проведен с помощью характеристических полос поглощения в ИК-спектрах и ЯМР-спектроскопии, которые показали для полученных соединений колебания связей групп C-N, C-S-C, OH, C=O, Ar-H, валентные колебания C=C в ароматических структурах, межмолекулярную водородную связь C-OH O=C. Результаты элементного анализа на содержание серы, брома, растворимость полученных соединений в полярных и неполярных растворителях, качественные реакции подтверждают предполагаемое



строение полученных соединений. Полученные аминированные хиноны растворяются в концентрированной серной кислоте с образованием окрашенных в красный цвет соединений, что характерно для соединений, в которых присутствует цикл дибензотиазина.

Азотсодержащие циклические соединения, полученные на основе хиноидных структур и дибензотиазина, могут быть рекомендованы для решения некоторых биохимических проблем, в частности для испытания их фунгицидных свойств и как ингибиторов коррозии.

Список литературы

104

1. *Маишковский М.Д.* Лекарственные средства : справочник. 16-е изд. М., 2017.
2. *Способ защиты стали от коррозии и наводороживания в средах, содержащих сульфатредуцирующие бактерии* : пат. 2338008 С1 Российская Федерация : МПК С 23 F 11/12 / С.М. Белоглазов, С.А. Терюшева ; патентообладатель ФГОУ ВПО «Российский государственный университет им. И. Канта». №2007113404/02 ; заявл. 10.04.2007 ; опубл. 10.11.2008, Бюл. №31.
3. *Беликов В.Г.* Фармацевтическая химия : учеб. пособие : в 2 ч. 4-е изд., перераб. и доп. М., 2007.
4. *Ojha N.K., Zyryanov G.V., Majee A. et al.* Copper nanoparticles as inexpensive and efficient catalyst: A valuable contribution in organic synthesis // *Coordination Chemistry Reviews*. 2017. Vol. 353. P. 1–57.
5. *Salavati-Niasari M., Davar F., Mir N.* Synthesis and characterization of metallic copper nanoparticles via thermal decomposition // *Polyhedron*. 2008. Vol. 27, iss. 17. P. 3514–3518.
6. *Pantidos N., Edmundson M., Horsfall L.* Room temperature bioproduction, isolation and anti-microbial properties of stable elemental copper nanoparticles // *New Biotechnology*. 2018. Vol. 40, part B. 17. P. 275–281.
7. *Naeemah al-lami.* New Imidazo[2,1-b]naphtha[2,1-d][1,3]thiazole Derivatives: Synthesis, Antimicrobial and Antifungal Activity // *Iraqi Journal of Science*. 2015. Vol. 56, №4C. P. 3274–3284.
8. *Han C.J.M. van der, Işık F., Verhoeven T.W.G.M. et al.* Activation pathways taking place at molecular copper precatalysts for the oxygen evolution reaction // *Catalysis Today*. 2017. Vol. 290. P. 33–38.
9. *Sarmiento G.P., Martini M.F., Vitale R.G.* N-haloacetyl phenothiazines and derivatives: Preparation, characterization and structure-activity relationship for anti-fungal activity // *Arabian Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 12, iss. 1. P. 21–32.
10. *Мазова О.В.* Органическая химия: синтезы : учеб.-метод. пособие. Калининград, 2015.
11. *Солдатенко Е.М., Доронин С.Ю., Чернова Р.К.* Химические способы получения наночастиц меди // *Бутлеровские чтения*. 2014. Т. 37, №2. С. 103–113.
12. *Jiaming Tang, Bingqing Xu, Xi Mao et al.* One-Pot Synthesis of Pyrrolo[3,2,1-kl]phenothiazines through Copper-Catalyzed Tandem Coupling/Double Cyclization Reaction // *J. Org. Chem*. 2015. №80 (21). P. 11108–11114.
13. *Наканиси К.* Инфракрасные спектры и строение органических соединений / пер. с англ. М., 2013.
14. *Романова Э.В., Санаева Э.П., Коновалова Е.П.* Фармацевтический анализ лекарственных препаратов фенотиазина методами спектроскопии // *Научный альманах*. 2016. №7-2 (21). С. 18–23.
15. *Мазова О.В.* Синтез гибридных молекул на основе фенотиазина и 2,5-ди-(*p*-анилино)-1,4-бензохинона // *Успехи современной науки*. 2017. Т. 8, №3. С. 185–190.



Об авторах

Александр Сергеевич Зозуля — магистрант, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: AZozula@stud.kantiana.ru

Ольга Владимировна Мазова — канд. хим. наук, доц., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: o_mazova@inbox.ru

The authors

Alexander S. Zozulya, Master's Student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: AZozulya@stud.kantiana.ru

Dr Olga V. Mazova, Associate Professor, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: o_mazova@inbox.ru