

1 ginsenosides by HPLC ESI-MS / Hong Ping Wang, You

Bo Zhang, Xiu Wei Yang, Da Qing Zhao, Ying P

УДК 547.122:542.953

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ АННЕЛИРОВАННЫХ ТРИАЗОЛЬНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

О.В. Мазова, М.В. Глебова

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Институт живых систем, Калининград, Россия

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается большой интерес к классу триазолов, возникающему из-за их широкого использования в промышленности и сельском хозяйстве [1]. Поскольку микроорганизмы быстро претерпевают генетические изменения и развивают резистентность ко многим антибиотикам и терапевтическим агентам для различных заболеваний быстрее, чем появляются новые лекарства, война с инфекционными заболеваниями стала бесконечным процессом.

Производные бензотриазола представляют собой азотсодержащую бициклическую кольцевую систему, обладающую биологической активностью: противогрибковой, антибактериальной, противовоспалительной, противоопухолевой, анальгетической, противомаларийной и противотуберкулезной. Соединения на основе бензотриазола, также, обладают антигельминтным и антипротозойным действием. Они выступают в роли агонистов многих белков [2].

Наряду с этими активностями, бензотриазол используется в качестве предшественника в синтезе пептидов, азидов кислот, при получении 3-гидроксиметил-2,3-дигидробензофуранов и 3-гидроксиметилбензофуранов [3].

Производные на основе бензотриазола применяются для борьбы с нежелательными грибами при защите растений и материалов в качестве фунгицидных препаратов. Они индуцируют мутагенную активность и, таким образом, могут влиять на микроорганизмы, снижая их жизнедеятельность [4]. В настоящее время известны соединения бензотриазола, как гербициды системного и селективные действия. Все эти сведения стимулируют повышенный интерес к разработке простых и удобных методов функционализации триазолов.

Хиноны, как циклические непредельные дикетоны и обладающие способностью обратимо акцептировать электроны, проявляют разного рода биологическую активность. Различная степень биологической активности у них обусловлена наличием или отсутствием в их структуре определенных групп атомов, связанных с карбоциклом. Хиноны широко распространены в естественном мире и повсеместно в живых системах (растениях, членистоногих, бактериях). Хиноидные структуры выполняют ключевую роль в обменных процессах, включая окислительное фосфорилирование, участвуют в качестве переносчиков электронов в первичных метаболических процессах, таких как фотосинтез и дыхание. Многие природные биологически активные соединения, витамин К, коферменты, пластохиноны, стероиды и т. д. обладают хиноидной структурой и способностью к активному восстановлению до двухатомных фенолов [5]. Производные хинонов, как эффективные окислители, находят широкое применение в органической химии.

Интерес к хинонам, конденсированным с азотистыми гетероциклами, обусловлен как практической значимостью различных представителей этих классов веществ, так и их оригинальными химическими свойствами [6]. Известно, что азотсодержащие гетероциклические соединения, используются в синтезе биологически активных веществ. Можно ожидать, что соединения на основе бензотриазола и хиноидных структур, будут обладать биоцидной, фунгицидной, гербицидной и другими видами биологической активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

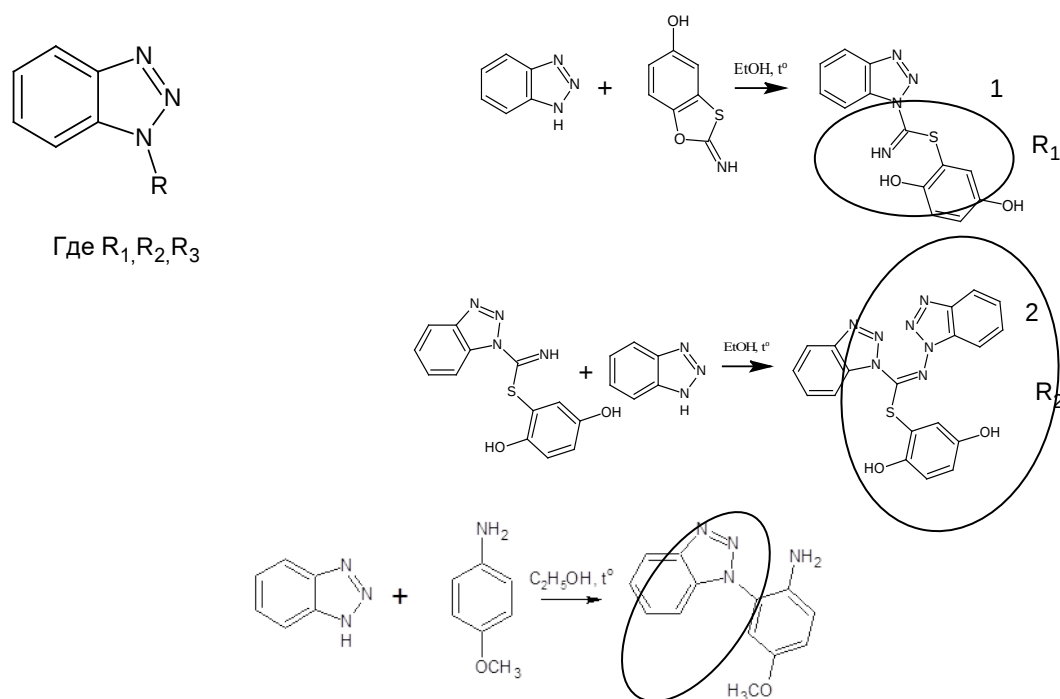
Для получения производных бензотриазола на основе хиноидных структур были получены промежуточные вещества по известным методикам тонкого органического синтеза: бензотриазол, п-бензохинон, антрахинон, малоилтиомочевина, тиоуреид п-бензохинона. Чистоту и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах *Sorbfil* UV-254, элюент толуол-ацетон-гептан. 4:1:1 (по объему), детектирование парами йода. В качестве растворителей применяли предварительно перегнанные этанол, толуол, анилин, пиридин. ИК-спектры регистрировались на спектрофотометре ИК-Фурье спектрометр 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 (рабочая частота 400 МГц, разрешение 0,01 Гц). Химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.) относительно внутреннего стандарта – дейтерированного растворителя. Для регистрации спектров ЯМР использовались DMSO-d₆. Флуоресцентный анализ: спектры поглощения регистрировали на UV-VIS спектрофотометре UV-2600 SHIMADZU, область записи спектров 250–700 нм; спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре RF-5301pc SHIMADZU. В работе использовали стандартную кварцевую кювету с прозрачными стенками. Для измерения готовились растворы исследуемого вещества 0,05×10⁻⁸ М в этаноле. Длину возбуждения устанавливали в зависимости от максимумов в спектрах поглощения исследуемых соединений. Спектр флуоресценции записывали в интервале длин волн 300–900 нм. Температуру плавления определяли стандартным капиллярным методом. (ГОСТ 18995.4–1973). Изображение кристаллов синтезированных соединений с 40 – кратным увеличением производили на микроскопе CarlZeiss AxioCamMRc 5. Использовались растворы исследуемых соединений 0,05×10⁻⁸ М в этаноле.

Синтетическая стратегия. Разработанные методики относятся к получению производных бензотриазола. Мы предлагаем доступные малостадийные циклы без использования катализаторов с небольшой затратой энергии. Практическая значимость состоит в возможности непосредственного использования полученных соединений в дальнейших исследованиях. К раствору бензотриазола в этаноле (пиридине, анилине или толуоле) вводят медленно порциями реагенты до полного растворения. Механическое перемешивание и нагревание осуществляют в течение 2–3 часов. Затем реакционная масса отстаивается в течение суток до полного выпадения кристаллов производных бензотриазола.

Из подходящих: ДМСО, ДМФА, пиридин, анилин, толуол, метанол, этанол, ацетон, варьируя в интервале температур от 15° С до 90° С, выбрали растворитель, опираясь на результаты выхода продуктов: этанол – для 2-N-бензотриазол-ил-3-S-п-гидроксихинонил-кетимина (выход 91 %), 2,2-(ди-N-бензотриазол-ил) – 3-S-п-гидроксихинонил-кетимина (выход 85 %) и 3-N-бензотриазол-ил-2-п-метоксианилина (выход 91 %); пиридин – для 1-S-3-(N-бензотриазол-ил) малоилтиомочевины (выход 77 %); толуол для 2,5 – ди-(N-анилино) – 3-(N-бензотриазол-ил) – 1,4-дигидроксibenзола (выход 85 %) и Ag – 2,5 – ди-(N-анилино) – 3-(N-бензотриазол-ил) – 1,4-дигидроксibenзола (выход 79 %); анилин для 3-N-бензотриазол-ил-10-дигидроксиантрила (выход 65 %).

Соединения (схема I): 2-N-бензотриазол-ил-3-S-п-гидроксихинонил-кетимин (1), 2,2-(ди-N-бензотриазол-ил) – 3-S-п-гидроксихинонил-кетимин (2) и 3-N-бензотриазол-ил-2-п-метоксианилин (3) получены в полярном растворителе этаноле при нагревании в интервале от 80° С до 90° С в течение 2 часов и постоянном перемешивании реагентов.

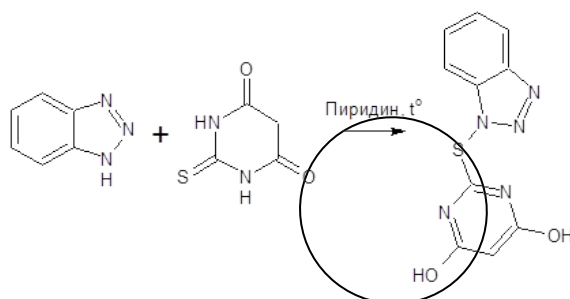
Схема I



R₃ 3

Для синтеза 1-S-3-(N-бензотриазол-ил) – малоилтиомочевины (4) использовали растворитель пиридин при перемешивании и нагревании в интервале от 75° С до 95° С в течение 2,5 часов (схема II).

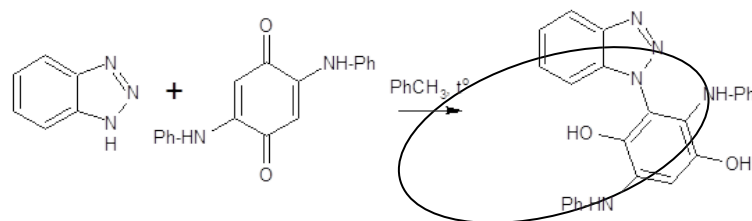
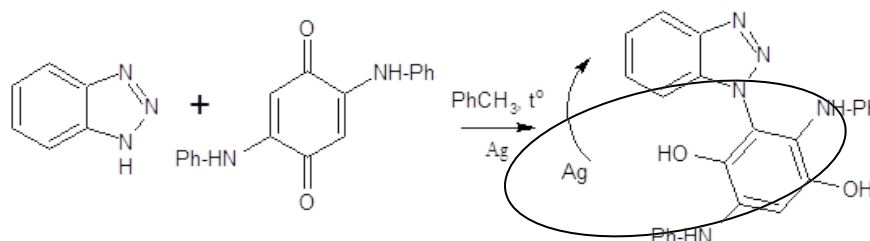
Схема II



R₄ 4

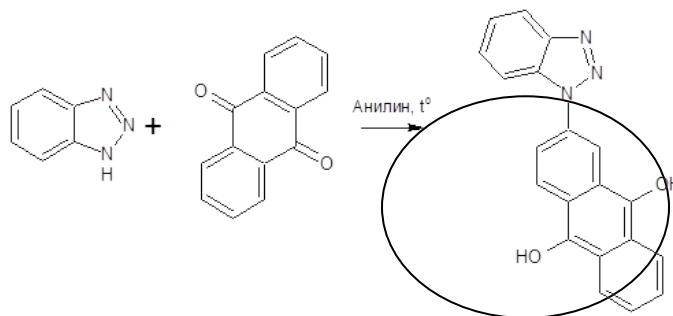
Для синтеза соединений: 2,5 – ди-(N-анилино) – 3-(N – бензотриазол-ил) – 1,4-дигидроксibenзола (5) и Ag – 2,5 – ди-(N-анилино) – 3-(N-бензотриазол-ил) – 1,4-дигидроксibenзола (6) использовали растворитель толуол при нагревании в интервале от 85° С до 95° С в течение 2 часов и механическом перемешивании (схема III).

Схема III


R₅ 5

R₆ 6

Для синтеза 3-N-бензотриазол-ил-10-дигидроксиантрила (7) использовали растворитель анилин при нагревании от 70° С до 90° С в течение 3 часов и механическом перемешивании (схема IV).

Схема IV


R₇ 7

Бензотриазол получали из о-фенилендиаминa с использованием нитрита натрия и CH₃ COOH при 45°С на льду. Т.пл. = 96°С. Выход 78 %. 1,4-Бензохинон получали в результате реакции окисления с KBrO₃ при pH < 7. Т.пл. = 116° С. Выход 95 %. При обработке п-бензохинона раствором тиомочевинy в 2н HCl были получены светлые кристаллы тиоуреида п-бензохинона. Т.пл. = 156–157°С. Выход 65 %. Взаимодействием п-бензохинона с анилином в CH₃ COOH(лед.) были получены малиновые кристаллы 2,5-дианилино-1,4-бензохинона. Т.пл. = 140°С. Выход 85 %. 9,10 – Антрахинон получали в результате реакции окисления антрацена оксидом хрома (VI) в уксусной кислоте при нагревании. Т.пл. = 286°С. Выход 68,5 %. Малоилтиомочевину получали при взаимодействии малеинового ангидрида с тиомочевиной в CH₃ COOH (лед.) при 4-часовом нагревании. Т.пл. = 135°С. Выход 69 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакции бензотриазола с производными арилбензохинона и аминобензохинона проводят при нагревании реагентов в интервале 70-95°С в растворителе при постоянном перемешивании. 2,5-Ди-(N-анилино)-3-(N-бензотриазол-ил)-1,4-дигидроксибензол (рис. 1, а) был получен при взаимодействии бензотриазола с 2,5-дианилино-1,4-бензохиноном в толуоле. Высокая нуклеофильность аниона Nu в малополярных органических растворителях обусловлена тем, что он практически не сольватирован в этой среде. Т.пл. = 140 °С. Выход 85 %. N(теор.) = 17,11 % N(эксп.) = 17,12 ± 0,07 %. Соединение 2,5-ди-(N-анилино)-3-(N-бензотриазол)-1,4-дигидробензол представляет собой комплекс с переносом заряда (рис. 1, б), ассоциированность молекул подтверждается высокоразрешающей съемкой на микроскопе CarlZeiss AxioCamMRc5 (рис. 1, в) и данными ИК-спектроскопии.

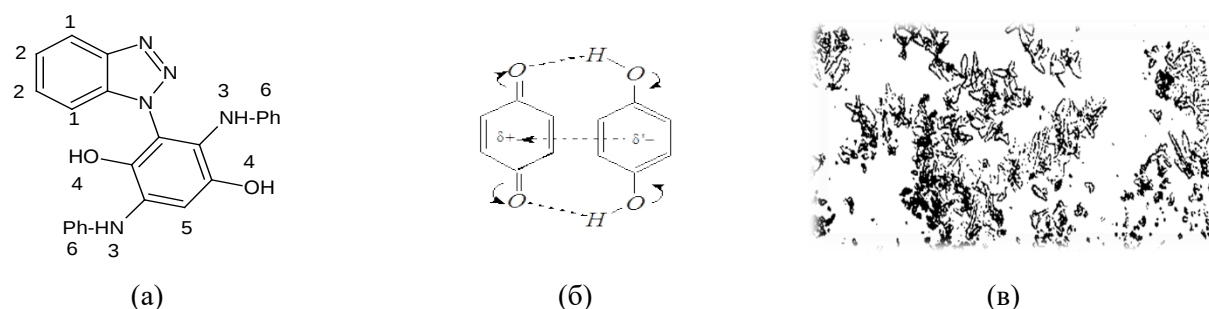


Рис. 1. Соединение 2,5-ди-(N-анилино)-3-(N-бензотриазол)-1,4-дигидробензол. Структурная формула (а); комплекс с переносом заряда (б); ассоциированность молекул при 40-кратном увеличении (в).

Наночастицы серебра вводились в супрамолекулу Ag-2,5-ди-(N-анилино)-3-(N-бензотриазол)-1,4-дигидробензола (рис. 2, а) вследствие обработки внутренней поверхности реакционной колбы реактивом Толленса и нанесением Ag-покрытия. Т.пл. = 110 °С. Выход 79 %. N(теор.) = 13,54 % N(эксп.) = 13,55 ± 0,03 % Влияние частиц серебра проявилось на снижении ассоциированности макромолекул на основе бензотриазола и хиноидных структур (б). На микроскопическом снимке (рис. 2) можно наблюдать темные вкрапления в виде частиц серебра

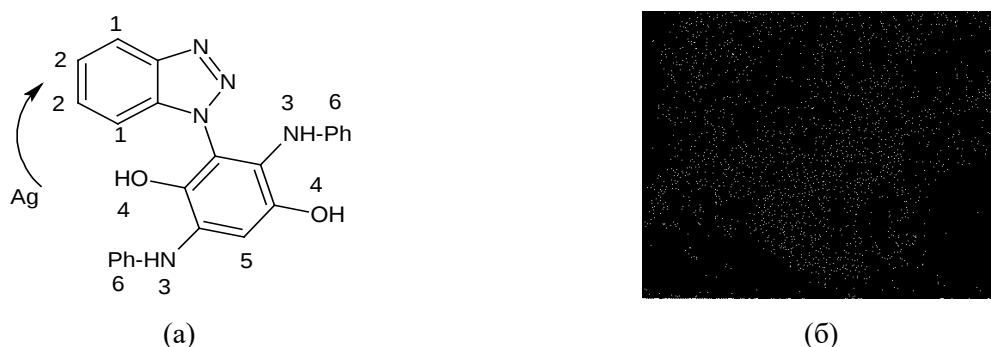


Рис. 2. Соединение Ag-2,5-ди-(N-анилино)-3-(N-бензотриазол)-1,4-дигидробензола. Структурная формула (а) и молекулы при 40-кратном увеличении (б)

Данные, полученные ЯМР спектроскопией, выявили: химический сдвиг синглета (δ м.д. = 10,5) соответствует группе – OH (4,4); химический сдвиг синглета (δ м.д. = 8,5) соответствует Ag-H. (6,6); химические сдвиги триплетов (δ м.д. = 6,9 и 6,7) и химические сдвиги дуплетов (δ м.д. = 6,8 и 6,6) соответствуют фрагментам Ag-H (1,1 и 2,2); химический сдвиг (δ м.д. = 6,5) соответствует фрагменту 6; химический сдвиг (δ м.д. = 2,6) соответствует > NH группе (3,3). Химический сдвиг, равный 7,5 м.д, образуется из-за присутствия атомов серебра в комплексе. Ароматическим кольцом бензотриазола происходит удерживание атома серебра в молекуле. Это можно наблюдать на фрагменте ЯМР-спектра данного соединения (рис. 3)

При нагревании кристаллов Ag-2,5-ди-(N-анилино)-3-(N-бензотриазол-ил)-1,4-дигидробензола наблюдается флуоресценция вследствие внутримолекулярного возбуждения вещества в области от 325–620 нм, максимум флуоресценции достигается при 472,5 нм.

Нами синтезированы также соединения на основе бензотриазола и конденсированных хинонов: 3-N-бензотриазол-ил-2, п-метоксанилин. Т.пл. = 95 °С. Выход 91 %. 1-S-3-(N-бензотриазол-ил)-малоилтиомочевина. Т.пл. = 98 °С. Выход 77 %. 2-N-бензотриазол-ил-3-S-п-гидроксихинонил-кетимин. Т.пл. = 98 °С. Выход 91 %. 2,2-(ди-N-бензотриазол-ил) – 3-S-п-гидроксихинонил-кетимина. Т.пл. = 90° С. Выход 85 %. 3-N-бензотриазол-ил-дигидроксиантрил. Т.пл. = 98° С. Выход 60 %.

Функционально – групповой анализ был проведен с помощью характеристических полос поглощения в ИК-спектрах и ЯМР-спектрах. Данные спектрального анализа не противоречат предполагаемым структурам.

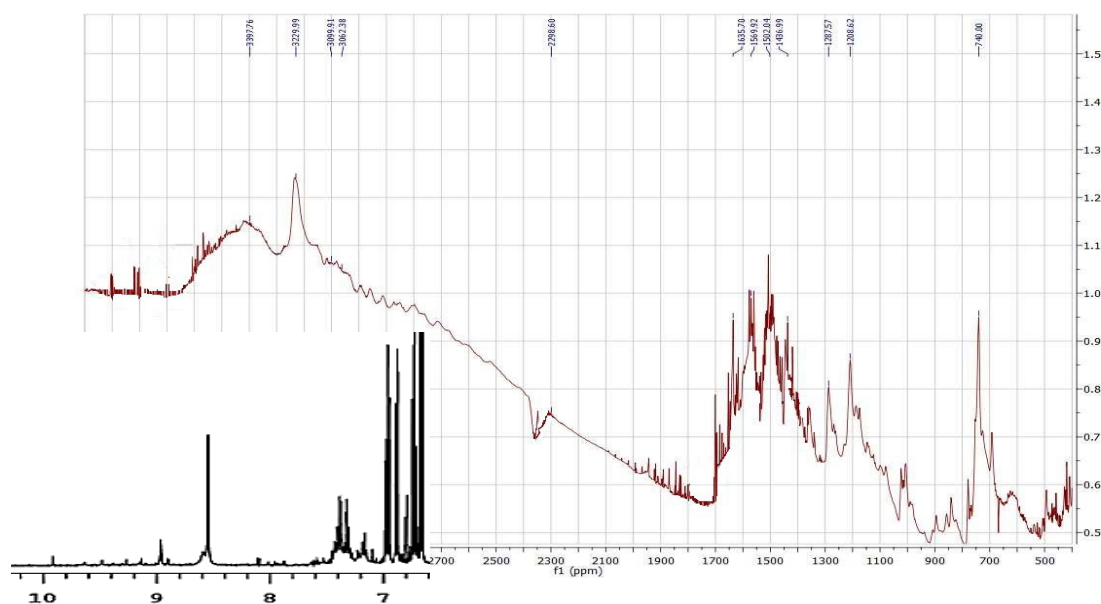


Рис. 3. ИК-спектр и фрагмент ЯМР-спектра Ag-2,5-ди-(N-анилино)-3-(N-бензотриазол-ил)-1,4-дигидроксибензола

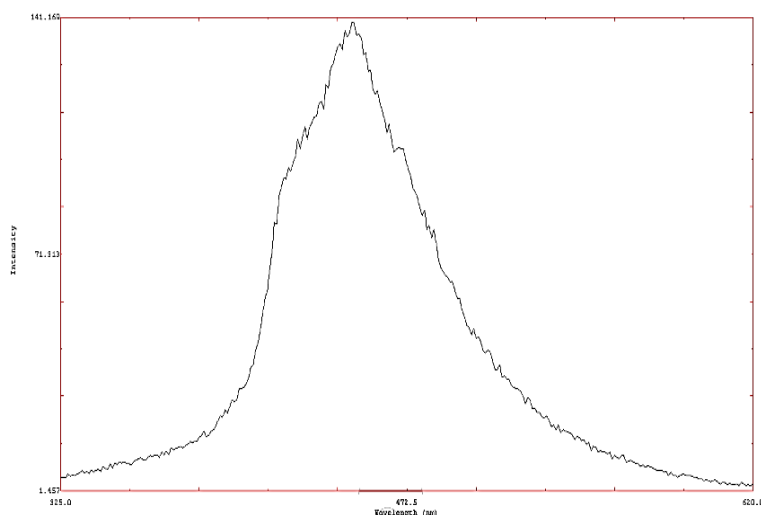


Рис. 4. Спектр – флуоресценции Ag-2,5-ди-(N-анилино)-3-(N-бензотриазолил)-1,4-дигидробензола

ЛИТЕРАТУРА

- Benzotriazole: a heterocyclic molecule with diversified pharmacological activities / V.K. Singh, P. Rishishwar, P. Bhardwaj, S. Alok // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2017. – Vol. 8. – P. 446–456.
- Synthesis and antimicrobial and activities of hybrid molecules containing benzotriazole and 1, 2, 4 – triazole / M. Chand, R. Kaushik, J.S. Chand // *Turkish Journal of Chemistry*. – 2018. – Vol. 42. – P. 1663–1677.
- Monbaliu, J. – C.M. *The Chemistry of Benzotriazole Derivatives: A Tribute to Alan Roy Katritzky* / J-C.M. Monbaliu. – Switzerland: Springer. – 2016. – P. 285.
- Benzotriazole in medicinal chemistry: an overview / B.V. Suma, N.N. Natesh, V. Madhavan // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2011. – Vol 3. – №. 6. – P. 375–380.
- Substituent Effects in solid-state assembly of activated benzotriazoles / D.S. Wenholz, M. Bhadbhade, H. Kandemir, J. Ho, N. Kumar // *Royal Society of Chemistry*. – 2019. – Vol. 21. – P. 835–842.
- Глебова М.В., Мазова О.В. Синтез некоторых азотсодержащих гетероциклов на основе бензотриазола, бромзамещенных и конденсированных хинонов. // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки*. 2019. № 1, С. 57–62