

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

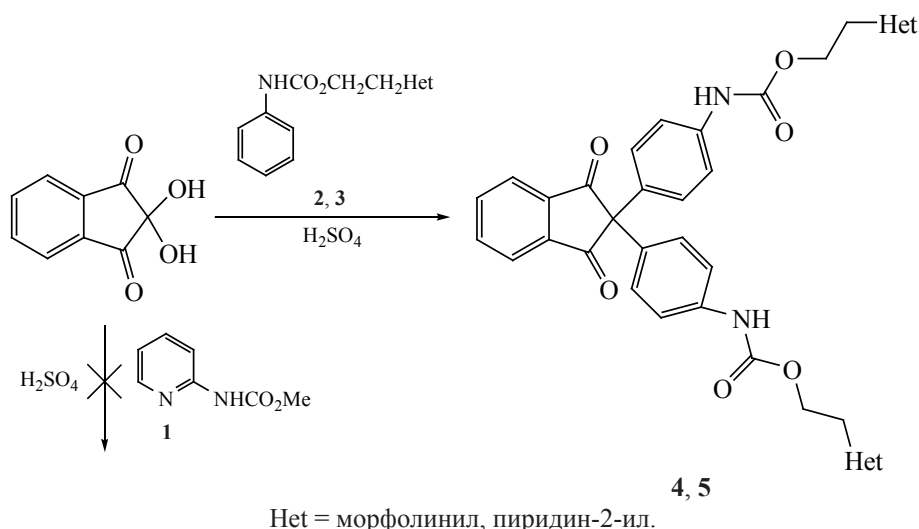
ВВЕДЕНИЕ

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)этокси)-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).

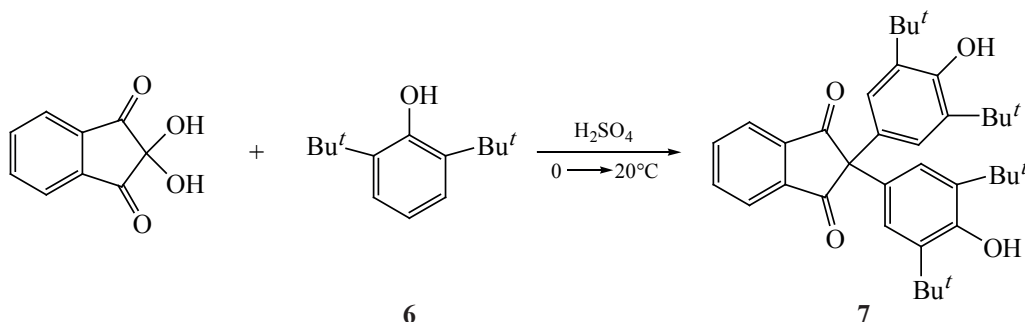
Отметим, что соединения 4, 5 выделяли после разбавления реакционной массы ледяной водой и нейтрализации кислоты концентрированным аммиаком.

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 C=C 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 гидроксизамещенных метил-*N*-фенилкарбаматов с нингидрином в ледяной AcOH 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).

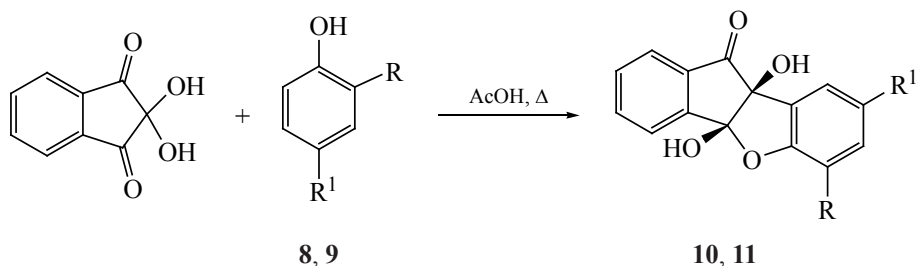
Строение производных бензофурана 10, 11 подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹H бензофурана 10, наряду с протонами бензольных колец, присутствуют 3 синглетных сигнала 15 протонов 1-адамантильного фрагмента (δ 1.83, 2.12, 2.17 м.д.), синглетный сигнал метильной группы (δ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

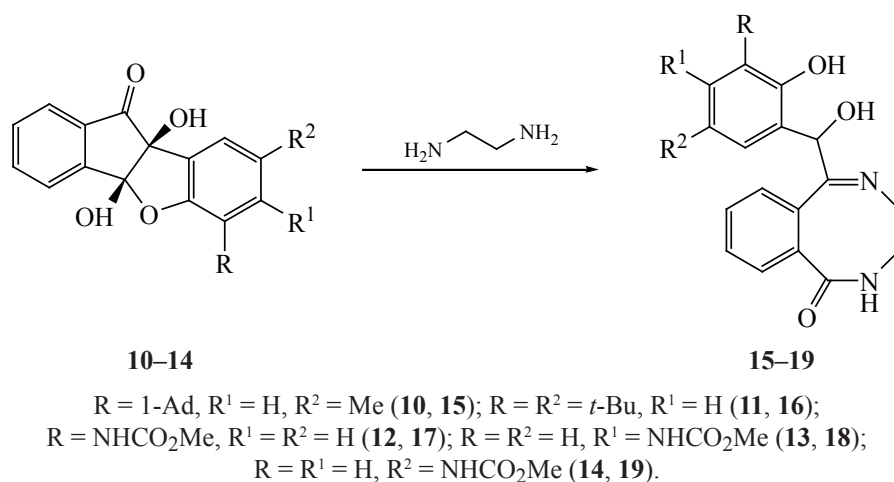
Строение соединений 15–19 подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H соединений 15–19 4 протона фраг-

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.

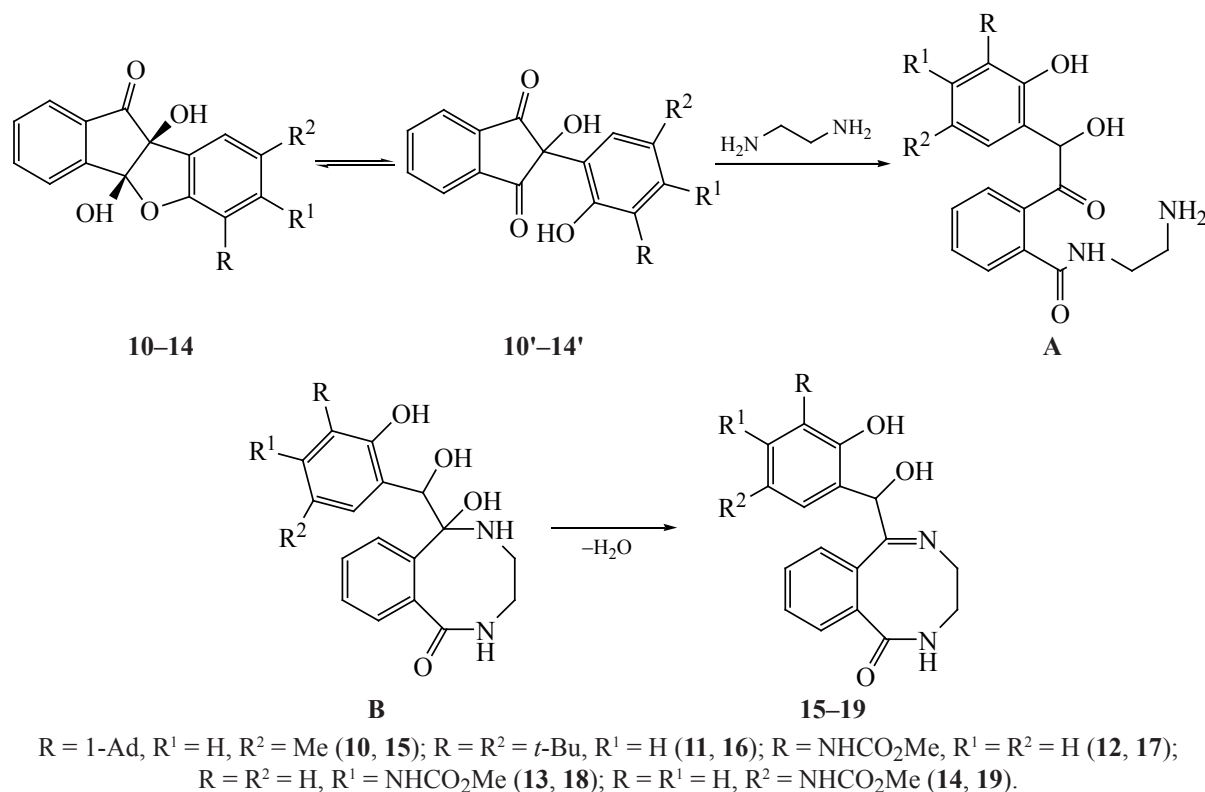
В спектрах ЯМР ¹³C замещенных 2,5-бензодиазацинов 15–19, наряду с сигналами других атомов углерода, присутствуют сигналы атомов углерода 2 метиленовых групп (δ 39.9–40.1, 40.3 м.д.), сигнал атома углерода, связанного с гидроксигруппой

(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 КВг. 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 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$). 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, %: C 65.30; H 5.75; N 8.56. $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: C 65.42; H 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 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$). 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, %: C 70.75; H 4.56; N 9.02. $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 70.93; H 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 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$). 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, %: C 79.80; H 8.13. $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 80.11; H 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 охлаждадали, 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-дигидроксид-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-дигидроксид-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 (ДМСО- 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, CHОН, J 8.9 Гц), 6.02 д (1H, CHОН, 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 ^{13}C (ДМСО- 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–ОН), 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 (ДМСО- 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, CHОН, J 9.2 Гц), 6.15 д (1H, CHОН, 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 ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.2, 31.2 (CMe₃), 34.1 (CMe₃), 40.1, 40.3 (2CH₂), 73.3 (CHОН), 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 (ДМСО- 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, CHОН, J 8.9 Гц), 6.02 д (1H, CHОН, 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 ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 40.1, 40.3 (2CH₂), 52.6 (OMe), 83.1 (CHОН), 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, %: C 61.58; H 5.23; N 11.22. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: C 61.78; H 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, CHOH, *J* 8.9 Гц), 6.05 д (1H, CHOH, *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 (CHOH), 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, %: C 61.64; H 5.01; N 11.14. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: C 61.78; H 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, CHOH, *J* 8.8 Гц), 6.15 д (1H, CHOH, *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 (CHOH), 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, %: C 61.60; H 5.11; N 11.26. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: C 61.78; H 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

1. Zhou F., Han X., Lu X. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1491–1494. doi 10.1021/jo1023574
2. Deng R., Sun L., Li Z. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5207–5210. doi 10.1021/ol702167t
3. Wang S., Zhu Y., Wang Y., Lu P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2615–2618. doi 10.1021/ol901033h
4. Kolanos R., Siripurapu U., Pullagurla M., Riaz M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1987–1991. doi 10.1016/j.bmcl.2005.02.070
5. Karaguni I.-M., Glösenkamp K.-H., Langerak A., Geisen C., Ullrich V., Winde G., Mörry T., Müller O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 709–713. doi 10.1016/S0960-894X(01)00839-3
6. 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
7. 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
8. Schneider M. R., Ball H. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 75–79. doi 10.1021/jm00151a012
9. 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(2*H*)-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