УДК 54.057:547.82:547.639/.789

Л.М. Мосула

Синтез нових неконденсованих систем з бензотіазольним фрагментом у положенні 5 тіазолідинового циклу

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: *синтез, 4-тіазолідони, бензотіазольний фрагмент, спектроскопія ПМР.*

На основі реакцій конденсації, ацилювання та алкілювання отримано групу нових, не описаних у спеціалізованій літературі 4-тіазолідонів з бензотіазольним фрагментом у 5 положенні для фармакологічного скринінгу. Структуру синтезованих сполук підтверджено методом спектроскопії ПМР.

Синтез новых неконденсированных систем с бензотиазольным фрагментом в положении 5 тиазолидинового цикла

Л.М. Мосула

На основе реакций конденсации, ацилирования и алкилирования получена группа новых, не описанных в специализированной литературе, 4-тиазолидонов с бензотиазольным фрагментом в 5 положении для фармакологического скрининга. Структура синтезированных соединений подтверждена методом спектроскопии ПМР.

Ключевые слова: *синтез, 4-тиазолидоны, бензотиазольный фрагмент, спектроскопия ПМР.*

Synthesis of the novel, non-condensed systems with benzothiazole fragment at positon 5 of thiazolidone ring.

L.M. Mosula

Based on the reactions of condensation, acylation and alkylation new 4-thiazolidone-based derivatives with benzothiazole moiety in the position 5 have been synthesized for pharmacological screening. The structures of synthesized compounds were confirmed by ^{1}H NMR spectroscopy.

Key words: *synthesis, 4-thiazolidones, benzothiazole moeity, NMR spectroscopy.*

Синтез нових неконденсованих систем на основі 4-тіазолідонів з бензотіазольним фрагментом у положенні 5 базового гетероциклу є перспективним напрямком пошуку біологічно активних сполук. Поєднання двох фармакологічно привабливих гетероциклів, характерних широким спектром біологічної дії (від антимікробної до протипухлинної), може зумовити синергічний ефект, а саме потенціювання відомих активностей, і появу нових профілів фармакології зазначених гетероциклічних систем.

Мета роботи

Дослідити синтетичні шляхи введення бензотіазольного фрагменту в 5 положення 4-тіазолідонового циклу і вивчити спектральні характеристики синтезованих сполук.

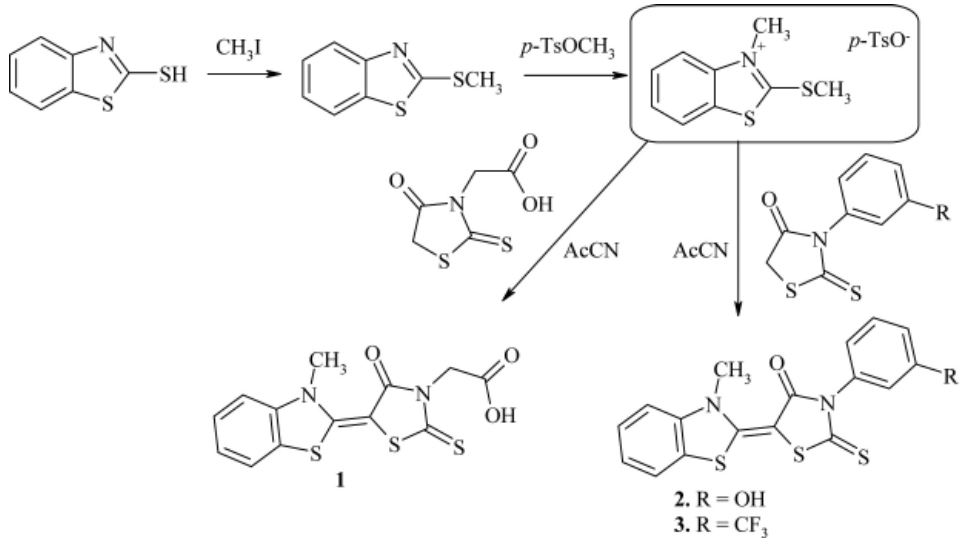
Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження здійснено з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Склад і структуру синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією ПМР.

Результати та їх обговорення

Одним з підходів до синтезу 5-гетерилзаміщених роданінів є отримання мероціанінових барвників, що є перспективними об'єктами для досліджень у галузі сучасної медичної хімії як потенційні протималярійні та протипухлинні лікарські засоби [1]. На основі відомого синтетичного підходу здійснено синтез 5-(3-метил-3*H*-бензтіазол-2-іліден)-3-арил(алкіл)-2-тіоксо-4-тіазолідонів **1-3** *(схема 1)*.

Схема 1



© Л.М. Мосула, 2013

Як вихідні метиленактивні сполуки використано похідні роданіну, зокрема 3-арил-2-тіоксо-4-тіазолідони та роданін-3-оцтову кислоту. На основі каптаксу (2-меркаптобензтіазолу) попередньо отримано 2-метилкаптакс, який у реакції з *n*-толуолсульфонатом утворює диметилзаміщену тіазолієву сіль як *in situ*-інтермедіат у конденсації з похідними роданіну. Синтез 5-(3-метил-3*H*-бензтіазол-2-іліден)-3-арил(алкіл)-2-тіоксо-4-тіазолідонів (**1-3)** проведено в середовищі безводного ацетонітрилу за наявності триетиламіну. Очистку сполук проводили перекристалізацією з суміші ДМФА–етанол (1:2).

У спектрі ПМР похідного **3** субспектр бензотіазольного фрагмента частково накладається на сигнали 3-CF_3-фенільного залишку, за винятком двох характеристичних триплетів при 7,34 і 7,52 м.ч. Наведене вище зумовлює утворення складного мультиплету при 7,64-7,94 м.ч., який за кривою інтегральної інтенсивності відповідає 6 протонам. Сигнал N-CH_3 утворює синглет при 4,02 м.ч.

Пошук нових високоактивних сполук серед амідів 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот є перспективним і обґрунтованим не тільки біологічною активністю базової структури, але й можливістю її хімічної оптимізації [2]. Попередні дослідження дозволили виділити ряд сполук з протипухлинною активністю серед амідів названих кислот з тіазольним фрагментом у молекулі [3, 4]. Враховуючи зазначене, здійснено синтез нових гідразидів та амідів з бензотіазольним фрагментом *(схема 2)*.

Для реалізації запланованих перетворень використано хлорангідриди 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот, які отримані за відомими методами [5]. При взаємодії зазначених реагентів з 2-гідразинобензотіазолом чи 6-метил-2-амінобензотіазолом отримано цільові продукти **4-7**. Реакцію проводили в середовищі безводного діоксану за наявності еквімолярної кількості триетиламіну.

Сполуку **6** апробовано в реакціях алкілювання з арилхлорацетамідами у середовищі етанолу за наявності еквімолярної кількості гідроксиду калію. У результаті реакції отримано нові діаміди 2,4-тіазолідиндіон-3,5-діоцтової кислоти **8-10** згідно *схеми 3*.

Схема 2

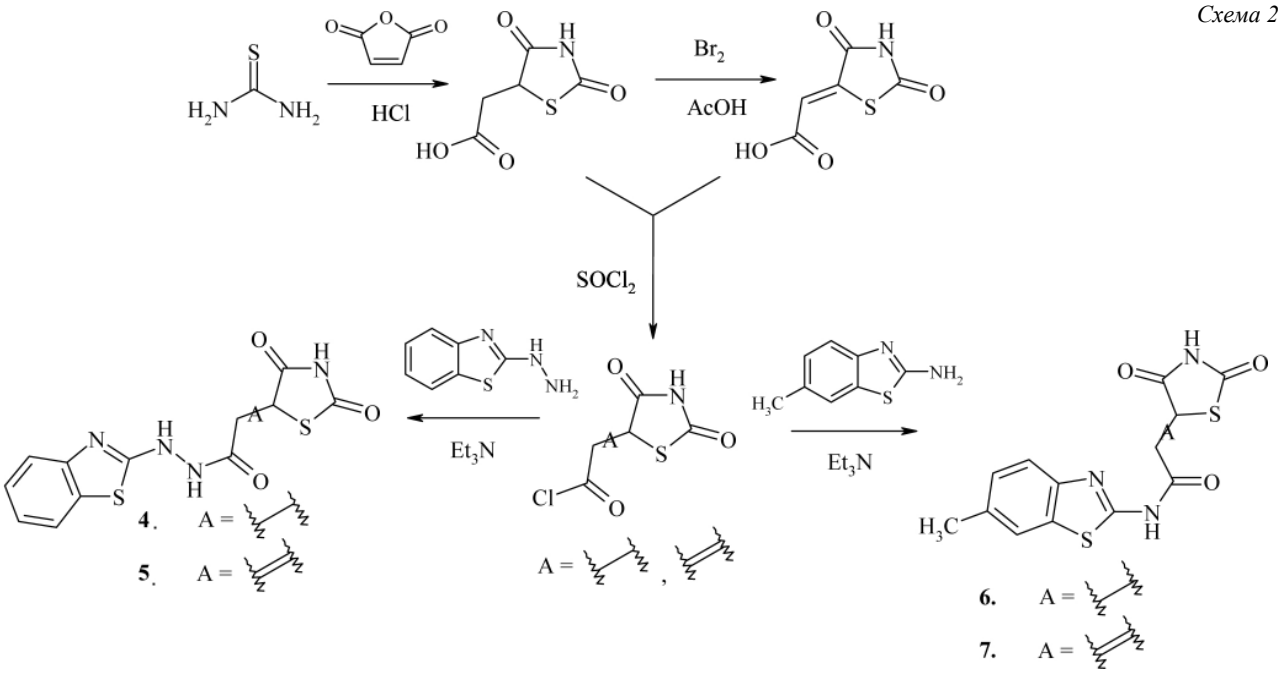
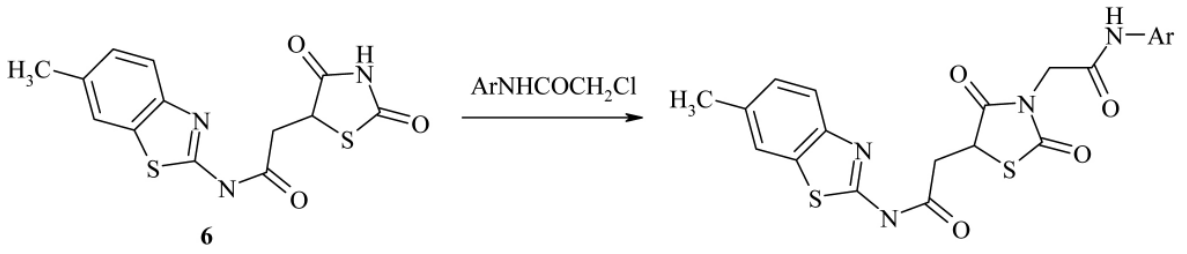
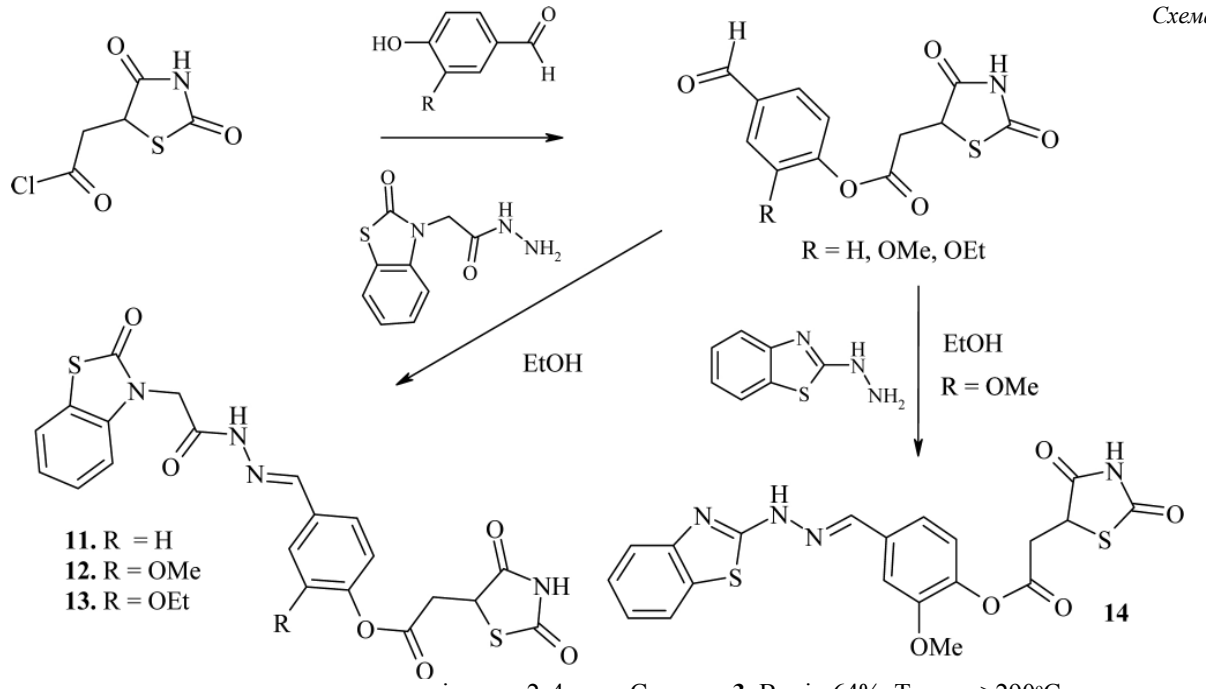


Схема 3



8. Ar = 2-CH_3-C_6H_4
9. Ar = 4-CH_3O-C_6H_4
10. Ar = 4-C_2H_5OCO-C_6H_4

Схема 4



Наступним напрямком синтезу похідних 2,4-тіазолідиндіонів з бензотіазольним фрагментом у молекулах став синтез 2-оксобензотіазол-3-іл-ацетил- та бензотіазол-2-ілгідразонів *(схема 4)*.

Вихідними речовинами були гідразид 2-оксобензотіазол-3-оцтової кислоти чи 2-гідразинобензтіазол та 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)-бензальдегіди, отримано взаємодією хлорангідриду 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти з *п*-оксибензальдегідом, ваніліном і 3-етокси-4-оксибензальдегідом в умовах модифікованої реакції Шоттена-Баумана [6,7]. При взаємодії наведених амінопохідних та оксизаміщених бензальдегідів у середовищі етанолу отримано ряд нових неконденсованих гетероциклічних систем з тіазолідиновим і бензотіазольним фрагментами 11–14.

Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині.

Експериментальна частина

Спектри ПМР знімали на приладі «Varian VXR-300», розчинник DMSO-D_6, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваним (±0,3%).

5-(3-Метил-3Н-бензотіазол-2-іліден)-3-арил(алкіл)-2-тіоксо-4-тіазолідони (1-3.)

Суміш 0,02 моль метилтіобензотіазолу, 0,03 моль *п*-толуолсульфонату в 20 мл анізолу нагрівають при температурі 120°С протягом 4 год, потім охолоджують і додають 0,02 моль похідного роданіну, 0,035 моль триетиламіну крапельно та 50 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, отриманий осад відфільтровують, промивають ацетонітрилом і перекристалізовують з суміші ДМФА–етанол (1:2).

Сполука **1.** Вихід 57%. Т.топл. 262-264°С.

Сполука **2.** Вихід 62%. Т.топл. >290°С.

Сполука **3.** Вихід 64%. Т.топл. >290°С.

Бензотіазоліламіди та бензотіазолілгідразиди 2,4-тіазолідиндіон-5-алканкарбонових кислот(4-7)

До розчину 0,005 моль 2-гідразинобензотіазолу чи 6-метил-2-амінобензотіазолу та 0,005 моль триетиламіну в 10 мл діоксану додають 0,005 моль хлорангідриду відповідної 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонової кислоти у 5 мл діоксану і залишають на 30 хв. Потім додають 50 мл води і відфільтровують отриманий продукт. Очистку проводять шляхом перекристалізації з суміші ДМФА–етанол (1:2).

Сполука **4.** Вихід 67%. Т.топл. 226-228°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3,16дд (1Н, CH_2 J_{AB} = 17,4 Гц, J_{AX} = 7,5 Гц, J_{BX} = 5,1 Гц); 3,72дд (1Н, CH_2); 4,79м (1Н, СН); 7,36т, 7,44т, 7,77д, 8,01д (4Н, C_6H_4); 11,58с (1Н, NH), 12,10шс (2Н, 2*NH).

Сполука **5.** Вихід 79%. Т.топл. >240°С.

Сполука **6.** Вихід 71%. Т.топл. 266-268°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 2,39с (3Н, CH_3), 3,19дд (1Н, CH_2 J_{AB} = 17,6 Гц, J_{AX} = 7,3 Гц, J_{BX} = 5,2 Гц) , 3,74дд (1Н, CH_2), 4,81м (1Н, СН), 7,26д (1Н, *J* = 8,4 Гц, 5-Н), 7,68д (1Н, *J* = 8,0 Гц, 4-Н), 7,72с (1Н, 7-Н), 10,65с (1Н, NH), 12,02с (1Н, NH).

Сполука **7.** Вихід 82%. Т.топл. >240°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 2,37с (3Н, CH_3), 7,25д (1Н, *J* = 8,4 Гц, 5-Н), 7,64д (1Н, *J* = 8,0 Гц, 4-Н), 7,74с (1Н, 7-Н), 7,35с (1Н, =СН), 10,68с (1Н, NH), 11,95с (1Н, NH).

2-(2,4-Діоксо-3-арилкарбамоїлметилтіазолідин-5-іл)-N-(6-метилбензотіазоліл-2)-ацетаміди (8-10)

До розчину 0,005 моль сполуки **6** у 10 мл етанолу додають 0,0055 моль гідроксиду калію в 5 мл етанолу, перемішують і додають 0,0055 моль відповідного арилхлорацетаміду і 5 мл ДМФА. Реакційну суміш кип'ятять протягом 5 год, заливають водою, фільтрують отриманий продукт. Очистку проводять шляхом перекристалізації зі суміші ДМФА–етанол (1:2).

Сполука **8.** Вихід 69%. Т.топл. 236-238°С.

Сполука **9.** Вихід 73%. Т.топл. >220°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 2,36с (3Н, CH_3), 3,84с (3Н, OCH_3), 3,16дд (1Н, CH_2 J_{AB} = 17,6 Гц, J_{AX} = 7,3 Гц, J_{BX} = 5,2 Гц), 3,72дд (1Н, CH_2), 4,52с (2Н, $COCH_2$), 4,79м (1Н, СН), 7,00д, 7,55д (4Н, C_6H_4, J = 8,8 Гц), 7,25д, 7,64д, 7,74с (3Н, C_6H_3), 10,69с (1Н, NH), 10,95с (1Н, NH).

Сполука **10.** Вихід 63%. Т.топл. >220°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 1,31т (3Н, $\underline{CH_3}CH_2$), 2,39с (3Н, CH_3), 3,21дд (1Н, CH_2 J_{AB} = 17,9 Гц, J_{AX} = 7,1 Гц, J_{BX} = 5,0 Гц), 3,69дд (1Н, CH_2), 4,30кв (2Н, $CH_3\underline{CH_2}$), 4,50с (2Н, $COCH_2$), 4,75м (1Н, СН), 7,28д, 7,62д, 7,77с (3Н, C_6H_3), 7,69д, 7,94д (4Н, C_6H_4, J = 8,7 Гц), 10,75с (1Н, NH), 10,92с (1Н, NH).

(2-Оксобензтіазол-3-іл-ацетил)гідразони 2,4-тіазолідиндіон-заміщених бензальдегідів (11-14)

По 0,05 моль гідразиду 2-оксобензотіазол-3-оцтової кислоти та відповідного 2,4-тіазолідиндіон-заміщеного бензальдегіду поміщають у колбу, додають 30 мл етанолу і кип'ятять протягом 3 год. Осад відфільтровують і перекристалізовують з суміші ДМФА–етанол (1:2).

Сполука **11.** Вихід 85%. Т.топл. 150-152°С.

Сполука **12.** Вихід 81%. Т.топл. 136-138°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3,35дд (1Н, CH_2, J_{AB} = 17,6 Гц, J_{AX} = 8,8 Гц, J_{BX} = 3,9 Гц); 3,40дд (1Н, CH_2); 3,82с (3Н, OCH_3); 4,78м (1Н, СН); 5,18с (2Н, $COCH_2$); 7,14-7,23м, 7,30-7,40м, 7,52с, 7,67д (7Н, C_6H_4, C_6H_3), 8,04с (1Н, =СН), 11,87с (1Н, NH), 11,96с (1Н, NH).

Сполука 1**3.** Вихід 79%. Т.топл. 142-144°С.

Сполука **14.** Вихід 89%. Т.топл. 132-134°С.

Висновки

При взаємодії отриманої *in situ* тіазолієвої солі метилкаптаксу з похідними роданіну здійснено синтез нових 5-(3-метил-3*H*-бензотіазол-2-іліден)-2-тіоксо-4-тіазолідонів.

На основі 2-гідразинобензотіазолу та 6-метил-2-амінобензотіазолу синтезовано відповідні гідразиди та амід 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот. Сполуку **6** апробовано в реакціях алкілювання з ароматичними 2-хлорацетамідами, що дозволило отримати ряд діамідів 2,4-тіазолідиндіон-3,5-діоцтової кислоти.

Показано, що ацилоксибензальдегіди 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти легко реагують з гідразидом 2-оксобензотіазол-3-оцтової кислоти та 2-гідразинобензотіазолом, що дозволило отримати нові похідні 2,4-тіазолідиндіону з бензотіазольним фрагментом у боковому ланцюзі.

Структуру синтезованих сполук та інтерпретацію проведених хімічних досліджень підтверджено методом спектроскопії ПМР. У спектрах ПМР спостерігають сигнали всіх протонів молекул з характерною мультиплетністю та особливостями сигналів для похідних 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот з бензотіазольним фрагментом у молекулах.

Список літератури

1. Rhodacyanine Dyes as antimalarials. 1. Preliminary evaluation of their activity and toxicity / K. Takasu, H. Inoue, H.-S. Kim [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 45, № 5. – P. 995–998.
2. *Зіменковський Б. С.* 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. *Лесик Р.Б.* Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Р. Б. Лесик. – Львів, 2004. – 40 с.
4. *Мосула Л.М.* Синтез та біологічна активність похідних тіазолідину з бензтіазольним фрагментом у молекулах: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Л. М. Мосула. – Львів, 2010. – 20 с.
5. 2,4-Діоксотіазолідин-5-ацетатна кислота та її аміди – перспективні синтони для створення комбінаторних бібліотек біологічно активних сполук / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, С.М. Голота [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2001. – №5. – С. 57–63.
6. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідразонів бензазол-2-тіоацетатних кислот. / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53–58.
7. *Титце Л.* Препаративная органическая химия; [пер. с нем.]. / Л. Титце, Т. Айхер. – М.: Мир, 1999. – 704 с. – (Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории).

Відомості про авторів:
Мосула Л.М., к. фарм. н., доц. каф. фармацевтичної хімії ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського

Надійшла в редакцію 27.11.2012 р.