

Модификация (Z)-2-(2-метилен-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусных кислот при помощи N,N' -дициклогексилкарбодимид

А.Н. Галушинский, К.Л. Обыденнов, М.Ф. Костерина, Ю.Ю. Моржерин

"УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина" 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

В данной работе описан метод синтеза ряда (Z)-2-(2-метилен-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусных кислот из тиоацетамидов. На примере (Z)-2-(2-(2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусной кислоты показано, что карбодимидный метод получения амидов не приводит к желаемому амиду из-за устойчивости промежуточного продукта, который лишь в присутствии сульфата меди подвергается одновременно гидролизу и переамидированию.

Введение

Производные 4-оксотиазоля являются одним из наиболее изучаемых классов веществ, так как проявляют широчайший спектр биологической активности.¹ В зависимости от заместителей тиазолидиноны демонстрируют антибактериальную,² антифунгицидную,² антидиабетическую,³ антиоксидантную,⁴ антидиарейную,⁵ кардиопротекторную,⁶ противораковую⁷ и другие виды активности. Удобным методом синтеза (Z)-2-(2-метилен-4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетатов является реакция между тиоацетамидами и ацетилдендикарбоновой кислотой и её эфирами.^{8,9} Целью данной работы была разработка методов модификации карбоксильной группы в (Z)-2-(2-метилен-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусных кислотах.

Результаты и обсуждение

Для разработки методов амидирования карбоксильной группы (Z)-2-(2-метилен-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусных кислот нами были синтезированы соединения 2a-f из тиоацетамидов 1a-f (рис.1).

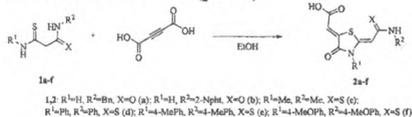


Рис. 1. Схема синтеза (Z)-2-(2-метилен-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусных кислот

С целью получить бензиламид (Z)-2-((Z)-2-(2-(2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусной кислоты, была проведена реакция между соединением 2b и N,N' -дициклогексилкарбодимидом (рис.2). Выяснилось, что соединение 3 оказалось устойчивым и не взаимодействовало с бензиламином, добавленным в реакционную массу, и нами был выделен продукт 3. Структура соединения 3 была установлена на основании данных ЯМР ^1H . Так, в спектре наблюдаются сигналы циклогексильных фрагментов в 0.97-1.92 м.д. области, смещение сигнала метинового протона двойной экзоциклической связи в положении 5 тиазольного цикла по сравнению с исходным соединением 2b и его метилового эфира.

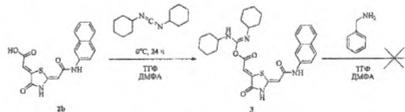


Рис. 2. Взаимодействие соединения 2b с N,N' -дициклогексилкарбодимидом

В присутствии сульфата меди (II) наряду с отщеплением N,N' -дициклогексилкарбамидного фрагмента происходит переамидирование (рис.3) с образованием полученного другим методом соединения 2a. Структура соединения 2a

подтверждается совпадением спектров ЯМР ^1H продукта данной реакции и продукта гетероциклизации соединения **2a**.

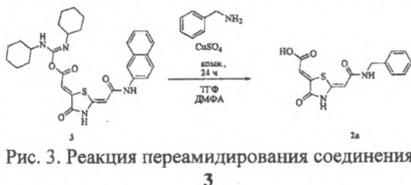


Рис. 3. Реакция переамирирования соединения **3**

Таким образом, в данной работе нами был обнаружен способ модификации карбоксильной группы при помощи N_2,N' -дициклогексилкарбадиимида в присутствии сульфата меди (II).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance II (400 МГц для ^1H и 100 МГц для ^{13}C), внутренний стандарт – ТМС в лаборатории «Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов» ЦКП УрФУ. Элементный анализ выполняли на CHNS-анализаторе PE 2400 Series II. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian MAT 311A (ЭУ, 40-200 °С, 70 эВ). Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP3.

Методика получения соединений 2a-е. К суспензии 1.65 ммоль тиоамида в 15 мл этилового спирта добавляют 0.19 г (1.66 ммоль) ацетилендикарбоновой кислоты и оставляют при перемешивании на 4 часа (24 часа в случае тиоамидов **2c-е**) при комнатной температуре. Отфильтровывают осадок, промывают 5 мл спирта, сушат.

(Z)-2-(2-(2-(бензиламино)-2-оксоэтилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусная кислота (2a). Выход 510 мг (75%), т.пл. 283-285 °С (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): (E и Z изомеры в соотношении 1:1) 4.32, 4.35 (2H, д., CH_2 , 6 Гц), 5.52, 5.87 (1H, с., $\text{CH}=\text{}$), 6.45, 6.63 (1H, с., $\text{CH}=\text{}$), 7.10-7.49 (5H, м., Ph), 8.47, 8.55 (1H, т., NH, 4 Гц), 11.80, 12.00 (1H, с., NH).

(Z)-2-(2-(Z)-2-(2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусная кислота (2b). Выход 530

мг (90%), т.пл. 279-281 °С (разл.), оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): (E и Z изомеры в соотношении 3:2) 5.98, 6.36 (1H, с., $\text{CH}=\text{}$), 6.50, 6.67 (1H, с., $\text{CH}=\text{}$), 6.90-7.10 (3H, м., Ar), 7.12-7.25 (1H, м., Ar), 7.80-7.96 (2H, м., Ar), 8.05-8.21 (1H, м., Ar), 10.00, 10.04 (1H, с., NH), 11.70, 12.24 (1H, с., NH), 13.02 (1H, с., OH).

(Z)-2-(2-(Z)-3-метил-2-(2-(метиламино)-2-тиоксоэтилиден)-4-оксо-1,3-

тиазолидин-5-илиден)уксусная кислота (2c). Выход 150 мг (35%), желтый порошок, т.пл. 205-210 °С (разл.) (AcMe). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.03 (3H, д., $J = 4.8$, NHMe), 3.28 (3H, с, Me), 6.42 (1H, с, CH), 6.58 (с., 1H, CH), 9.82 (1H, уш.д., $J = 4.4$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 30.01 (Me), 31.41 (Me), 105.06 (C=C), 115.94 (C=C), 143.60 (C=C), 148.91 (C=C), 163.82 (C=S), 166.75 (COOH), 189.86 (C=O). Найдено, %: C 41.88; H 3.85; N 10.84; S 24.85. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 41.85; H 3.90; N 10.84; S 24.83. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 258 [M+]⁺ (100).

(Z)-2-(2-(Z)-4-оксо-3-фенил-2-(2-

тиоксоэтилиден)тиазолидин-5-илиден)уксусная кислота (2d). Выход 260 мг (41%), оранжевый порошок, т.пл. 278-280 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 6.19 (с., 1H, =CH), 6.66 (с., 1H, =CH), 7.18 (уш.т., 1H, ArH), 7.28-7.41 (уш.м., 2H, ArH), 7.49 (уш.д., 2H, ArH), 7.55-7.75 (уш.м., 5H, ArH), 11.36 11.35 (с., 1H, NH), 13.13 (уш.с., 1H, OH).

(Z)-2-(2-(Z)-4-оксо-2-(2-тиоксо-2-(*p*-

толиламино)этилиден)-3-*p*-толилтазолидин-5-илиден)уксусная кислота (2e). Выход 413 мг (61%), оранжевый порошок, т.пл. 260-263 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 2.31 (с., 3H, CH_3), 2.46 (с., 3H, CH_3), 6.17 (с., 1H, =CH), 6.63 (с., 1H, =CH), 7.10 (д., 2H, ArH, 8 Гц), 7.26 (д., 2H, ArH, 8 Гц), 7.42 (д., 2H, ArH, 8 Гц), 7.53 (д., 2H, ArH, 8 Гц), 11.13 (с., 1H, NH), 13.05 (уш.с., 1H, OH).

(Z)-2-(2-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(2-(4-метоксифениламино)-2-тиоксоэтилиден)-4-о

ксо-1,3-тиазолидин-5-илиден) уксусная кислота (2f). Выход 300 мг (41%), оранжевый порошок, т. пл. 208-220 °С (разл.) (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м. д., J/Гц): 3.76 (3H, с, OMe), 3.86 (3H, с, O Me), 6.16 (1H, с, CH), 6.63 (1H, с, CH), 6.84 (2H, д, J = 8.8, H Ar), 7.14 (2H, д, J = 9.2, H Ar), 7.29 (2H, д, J = 8.8, H Ar), 7.56 (2H, д, J = 8.8, H Ar), 11.10 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 55.17 (OMe), 55.42 (OMe), 107.54, 113.50, 115.12, 116.33, 124.61, 127.38, 129.73, 132.13, 143.53, 152.74, 156.88, 159.77, 163.86 (C=S), 166.76 (COOH), 187.31 (C=O). Найдено, %: C 57.02; H 4.15; N 6.34; S 14.45. C₂₁H₁₈N₂O₅S₂. Вычислено, %: C 57.00; H 4.10; N 6.33; S 14.49. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (J_{отн} (%)) 442 [M⁺] (6).

Методика получения соединения 3.

Тиазол массой 0.05 г (0.15 ммоль) суспендируют при перемешивании в 2 мл сухого ТГФ, добавляют по каплям ДМФА по полного растворения и оставляют с хлоркальциевой трубкой на ледяной бане охлаждаться до 0° С при перемешивании. Затем в смесь вводят 0.03 г (0.15 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида, после чего оставляют смесь на 24 ч при перемешивании. Затем в смесь вводится 2 мл воды для осаждения и осадок экстрагируется 4 мл этилацетата, после чего упаривается досуха. Продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила.

(E)-N,N'-дициклогексилкарбамимидный ангидрид (Z)-2-((Z)-2-(2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден)уксусной

кислоты (3). Выход 30 мг (40%), желтый порошок, т. пл. 180-182 С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.00-1.42 (10H, м., Ch), 1.43-1.95 (10H, м., Ch), 3.38-3.64 (1H, м., Ch), 3.90-4.16 (1H, м, Ch), 6.32 (1H, уш. с., CH=), 6.80 (1H, с., CH=), 7.40-7.54 (3H, м., Ar), 7.65 (1H, д., Ar, 8 Гц), 7.80-8.00 (3H, м., Ar), 8.13-8.19 (2H, м., Ar), 8.35 (1H, д., Ar, 8 Гц), 9.91 (1H, с., NH), 12.13 (1H, уш. с., NH).

Библиографический список

1. A. Verma, S. K. Safar *Eur. Med. Chem.* **2008**, *43*, 897.
2. B. R. Pathak, P. T. Chovatia, H. N. Parekh *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5129.
3. M. Strumvoll, H.U. Haring, *Ann. Med.* **2002**, *34*, 217.
4. S. U. Hossain, S. Btattacharia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1149.
5. M. V. Diurno, O. Mazzoni, F. Capasso, A. A. Izzo, A. Bolognese, *Farmaco.* **1997**, *52*(4), 241.
6. T. Kato, T. Ozaki, N. Ohi, *Tetrahedron Asymetry.* **1999**, *10*, 3963.
7. S. Salamone, C. Colin, I. Grillier-Vuissoz, S. Kuntz, S. Mazerbourg, S. Flament, H. Martin, L. Richert, Y. Chapleur, M. Boisbrun, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 206.
8. V. S. Berseneva, A. V. Tkachev, Yu. Yu. Morzherin, W. Dehaen, I. Luyten, S. Toppet, V. A. Bakulev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 2133.
9. G. K. Verma, G. Shukla, A. Nagaraju, A. Srivastava, K. Raghuvanshi, M. S. Singh, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 11640