

Н.І. Зеліско¹, Анджей Гзелля², Р.Б. Лесик¹

Синтез функціональних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот як потенційних біологічно активних сполук

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна,²Познанський медичний університет ім. Кароля Марцінковського, Польща

Ключові слова: синтез,
4-тіоксо-2-тіазолідинони,
тіопірано[2,3-*d*]тіазоли, реакція
гетеро-Дільса-Альдера.

Ключевые слова: синтез,
4-тиоксо-2-тиазолидиноны,
тиопирано[2,3-*d*]тиазоли, реакция
гетеро-Дильса-Альдера.

Key words: synthesis,
4-thioxo-2-thiazolidinones,
thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles,
hetero-Diels-Alder reaction.

На основі реакції гетеро-Дільса-Альдера 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів з похідними кротонової та акрилової кислот здійснено синтез функціональних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот. Структуру синтезованих сполук підтверджено методами спектроскопії ПМР і рентгеноструктурного аналізу.

На основе реакции гетеро-Дильса-Альдера 5-илиден-2-тиоксо-4-тиазолидинонов с производными кротоновой и акриловой кислот проведен синтез функциональных производных тиопирано[2,3-*d*]тиазол-6-карбоновых кислот. Структура синтезированных соединений подтверждена методами спектроскопии ПМР и рентгеноструктурного анализа.

The synthesis of thiopyrano[2,3-*d*]thiazole-6-carboxylic acids derivatives have been performed based on the hetero-Diels-Alder reaction of 5-ylidene-4-thioxo-2-thiazolidinones and acrylic and crotonic acids derivatives. Structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR spectra and X-ray analysis.

У період беззаперечних успіхів хімії біологічно активних сполук, серед яких більше 10 мільйонів молекулярних структур, що складають сучасний хімічний простір, особливу увагу присвячено похідним 4-тіазолідинону, які є лігандами для низки біомішеної (PPAR γ , Vcl-X_L, TNF, MurB, COX-2, 5-LOX, HIV-1 RT, JSP-1 тощо) і характеризуються протизапальною, серцево-судинною, антитиреоїдною, тромболітичною, протівірусною, протипухлинною діями [1-4]. Цей факт дозволяє використовувати 4-тіазолідинонову «матрицю» як основу для дизайну хіміотек і спрямованого синтезу потенційних лікарських засобів. Одним з важливих напрямків розвитку зазначеної тематики є синтез тіопірано[2,3-*d*]тіазолів, що успішно себе зарекомендували як біологічно активні похідні з фіксованим фармакофорним «5-ариліден-4-тіазолідиноновим» молекулярним фрагментом, що дозволило отримати ряд «сполук-лідерів» з протипухлинною та протівірусною активностями [5,6].

Мета роботи

Синтез нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу для фармакологічного скринінгу на основі вивчення кротонової та акрилової кислот, а також їх похідних як дієнофілів у реакції гетеро-Дільса-Альдера з 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідинонами (5-іліденізороданінами).

Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження проведено згідно загальних підходів до пошуку потенційних біологічно активних сполук з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структуру і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, спектроскопією ПМР і рентгеноструктурним аналізом (прилад – автоматичний чотириколовий дифрактометр «Кума КМ-4»).

Результати та їх обговорення

Дотримуючись стратегії поєднання тіазолового та тіопіранового структурних фрагментів у «жорсткішій» конденсованій системі з метою оптимізації можливого фармакологічного профілю сполук, ключові 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідинони вивчали у реакції гетеро-Дільса-Альдера з наступними дієнофілами: кротоновою кислотою та її ангідридом, амідами кротонової та акрилової кислот. Проведення реакцій у середовищі оцтової кислоти за наявності слідів гідрохінону як інгібітора процесів полімеризації дозволило отримати ряд неописаних раніше у науковій літературі похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот. Так, при взаємодії 5-(4-метоксибензиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідинону (**2a**) з кротоновою кислотою та її ариламидами отримано (5*RS*,6*RS*,7*SR*)-7-(4-метоксифеніл)-5-метил-2-оксо-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонову кислоту **3** та її аміди **4a-4d**.

Варто відзначити, що зазначена реакція проходить стереоселективно з утворенням енантіомерів з цис-конфігурацією атомів гідрогену в положеннях 6,7 і транс-розташуванням у положеннях 5,6. Такий висновок зроблено на основі спектрів ПМР, а саме констант спин-спінової взаємодії (KCCB) та характеру сигналів 5-Н (δ 2.98-3.27 дд, J = 10.4-10.70, 3.6-4.8 Гц) та 7-Н (δ 4.17-4.28 д, J = 3.6-4.7 Гц) протонів. В аналогічній манері реагують акриламиди з утворенням похідних **5a**, **5b** як 6*RS*,7*SR*-енантіомерів з цис-конфігурацією гідрогенів у положеннях 6,7, що встановлено на основі KCCB 7-Н протону у спектрі ПМР (J = 4.5 Гц). Варто відзначити, що у випадку 5-(2-оксифенілметиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідинону (**2b**) як вихідної сполуки у реакції з кротоновою кислотою, її ангідридом чи ариламідом

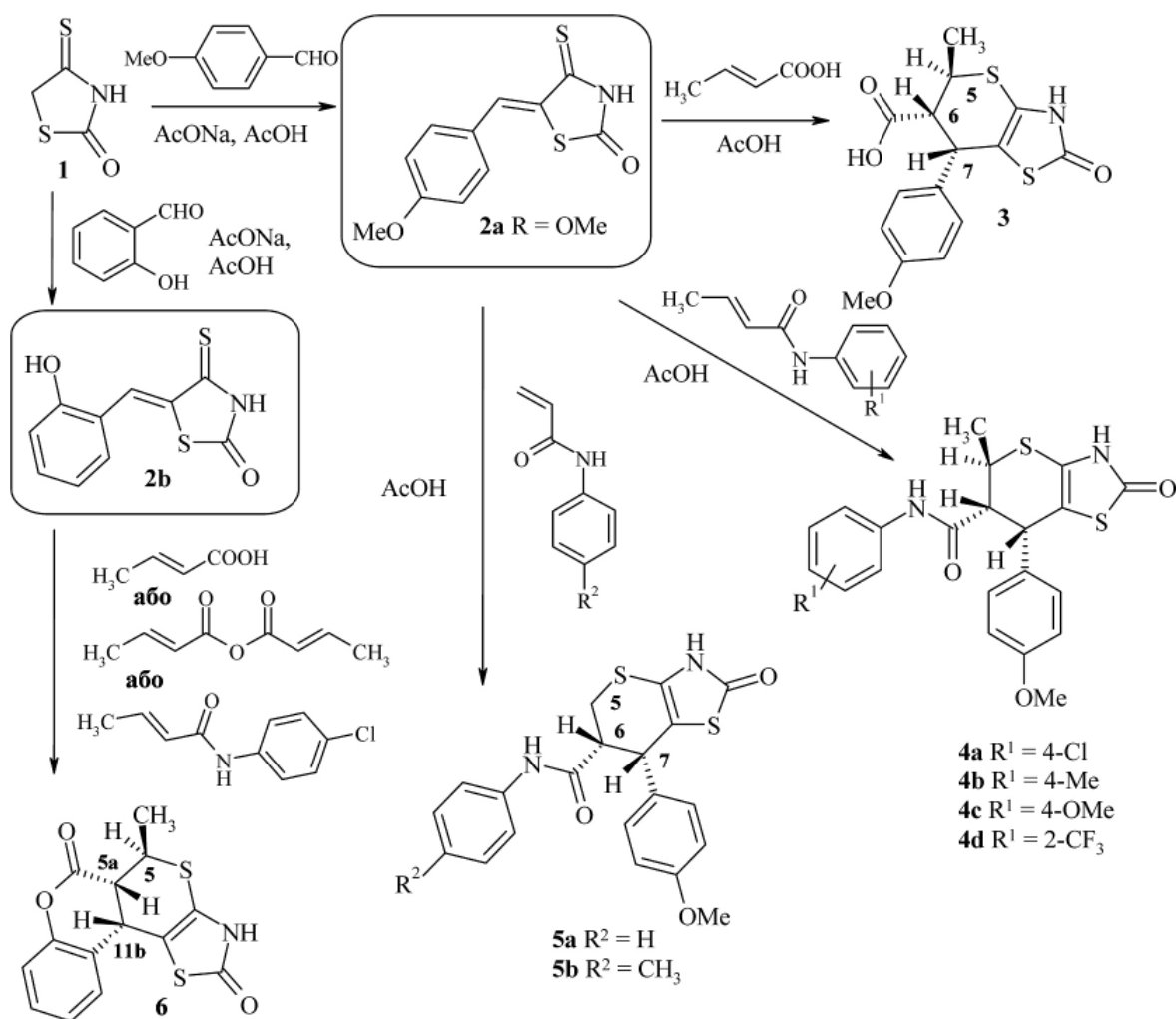
у середовищі оцтової кислоти спостерігали тандемну двохетапну «доміно»-реакцію, що включала процес гетеро-Дільса-Альдера й ацилювання фенольної гідроксигрупи ариліденового фрагменту з утворенням (5*RS*,5*aRS*,11*bSR*)-5-метил-3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]-тіопірано-[2,3-*d*]-тіазол-2,6-діону **6** з стереоконфігурацією аналогічною до сполук **3** та **4** (схема 1, рис. 1).

Проходження «доміно» реакції обґрунтовано відсутністю сигналу протону фенольної групи у спектрі ПМР. Цікаво відзначити, що спектральна картина сполуки **6** характерна сигналами 2 стереоізомерів, а їх співвідношення залежить від природи дієнофілу. Так, у випадку кротонової кислоти та її аміду співвідношення ізомерів становить 1:4, а для ангідриду – 1:1. На основі рентгеноструктурного аналізу сполуки **6** (рис. 1) можна стверджувати, що основними продуктами наведеної «доміно»-реакції є 5*RS*,5*aRS*,11*bSR*-енантіомери, що, крім того, підтверджують спектри ПМР. Так, сигнали протонів 5*a* та 11*b* основного продукту проявляються у

вигляді дублету дублетів при 3.74 м.ч. з $J=9.6, 3.7$ Гц та дублетом при 4.32 м.ч. з $J=5.9$ Гц, що свідчить про цис-транс-конфігурацію атомів гідрогену в положеннях 5, 5*a* та 11*b*. Важливо зазначити, що при кристалізації з метанолу отримано 2 види кристалів, що і стали об'єктами рентгеноструктурного аналізу. У кристалічному стані продукту ідентифіковано метиловий естер, що утворився внаслідок взаємодії 5*RS*,5*aR*,11*bS*-стереоізомеру з метанолом, а також незмінені тетрациклічні 5*RS*,5*aR*,11*bS*- та 5*S*,5*aS*,11*bR*-енантіомери (рис. 1).

Наступним гетеродіеном для вивчення реакції [4+2]-циклопрієднання обрано 5-ізопропіліден-4-тіоксо-2-тіазолідион (**7**), що відповідає сучасним тенденціям у дизайні нових «провідних структур» як потенційних лікарських засобів, орієнтованих на низькомолекулярні сполуки [7]. На його основі в реакції гетеро-Дільса-Альдера з амідами акрилової та кротонової кислот отримано неописані в науковій літературі тіопірано[2,3-*d*]тіазоли **8** та **9** (схема 2), структуру яких підтверджено спектрами ПМР і рентгеноструктурним аналізом (сполука **9**, рис. 2).

Схема 1



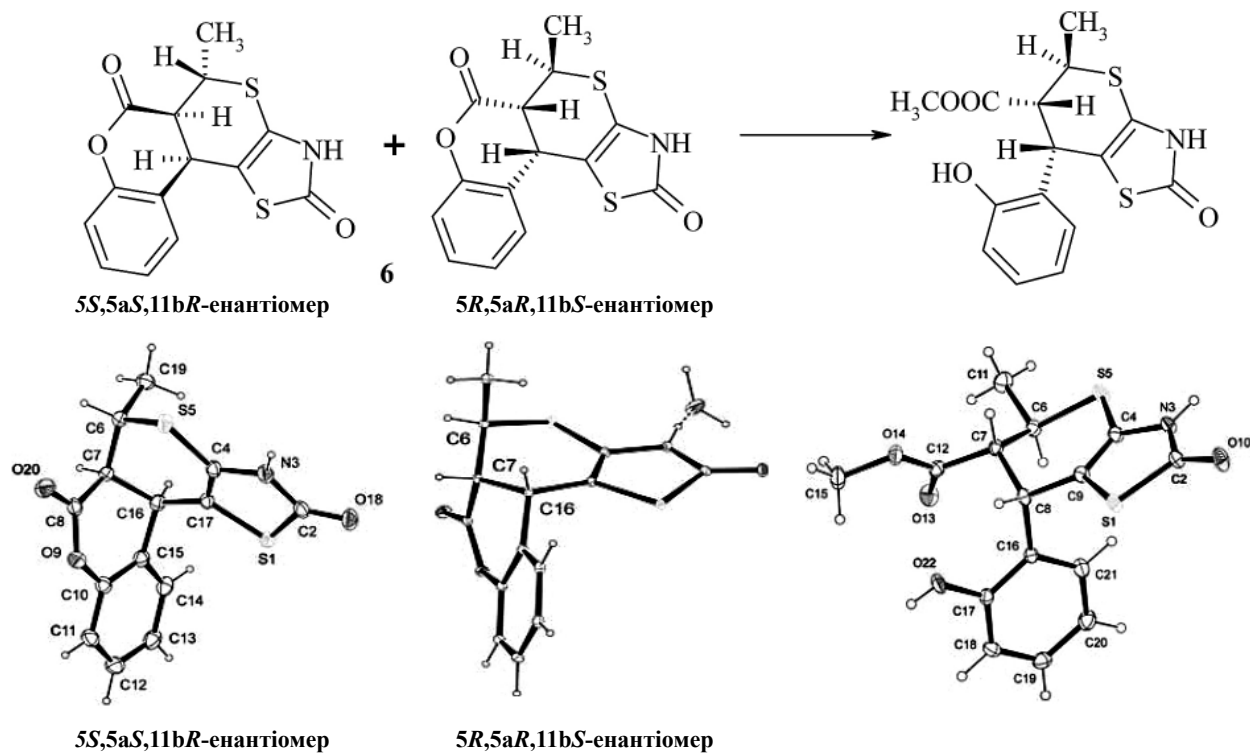


Рис. 1. Рентгеноструктурний аналіз сполуки 6.

Схема 2

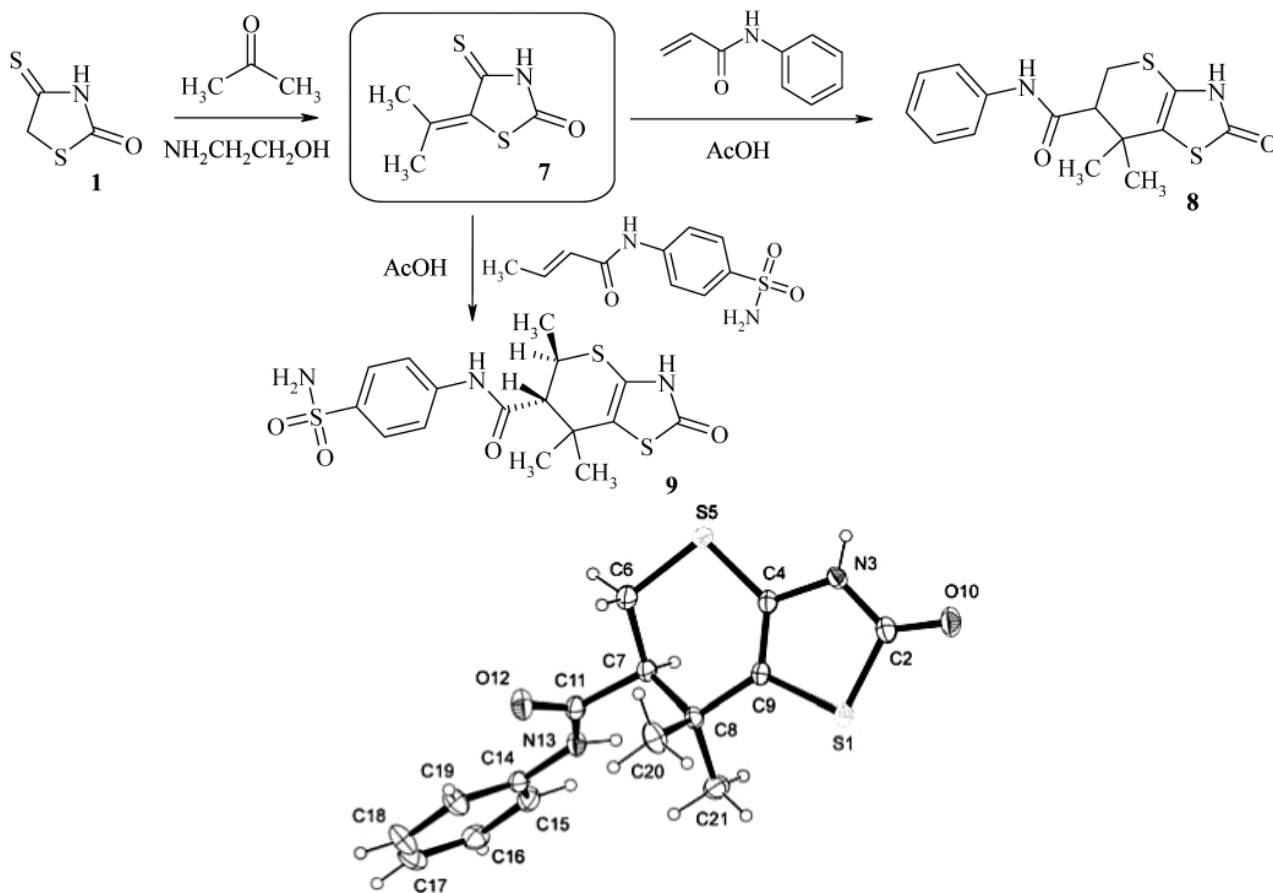


Рис. 2. Рентгеноструктурний аналіз сполуки 9.

Синтезовані сполуки відібрані для скринінгу проти-пухлинної активності у Національному Інституті Раку (США) в рамках міжнародної програми Development Therapeutic Program.

Експериментальна частина

Спектри ПМР вимірювали на приладі «Varian VXR-400», розчинник – DMSO-*d*₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту й сірки відповідають вирахуванню (±0,3%). 4-Тіоксо-2-тіазолідинон (1) та його 5-іліденопохідні (2a, 2b, 7) синтезовані за відомими методами [8,9].

(5*RS*, 6*RS*, 7*SR*)-7-(4-Метоксибеніл)-5-метил-2-оксо-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонова кислота (3). Суміш 0,005 моль 5-(4-метоксибензиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідинону, 0,0055 моль кротонової кислоти, декілька кристалів гідрокінону та 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 1 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом і діетиловим етером і перекристалізують з ацетонітрилу. Вихід – 64%, Т.топл. – 212–214°C. Знайдено, %: N – 4.15, S – 19.01. C₁₄H₁₁NO₃S₂. Вирахувано, %: N – 5.05, S – 19.81. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.29 д (3H, CH₃, J = 6.4 Гц), 2.98 дд (1H, 6-H, J = 10.6, 4.8 Гц), 3.53 м (1H, 5-H), 3.71 с (3H, OCH₃), 4.17 д (1H, 7-H, J = 4.7 Гц), 6.85 д, 7.03 д (4H, 4-MeO-C₆H₄, J = 8.4 Гц), 11.41 с (1H, NH), 12.68 шс (1H, COOH).

N-Арил-(5*RS*, 6*RS*, 7*SR*)-7-(4-метоксибеніл)-5-метил-2-оксо-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбоксаміди (4a-4d). Суміш 0,005 моль відповідного 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідинону (2), 0,0055 моль відповідного аміду кротонової кислоти, декілька кристалів гідрокінону та 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 1 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом і діетиловим етером і перекристалізують з метанолу (4d) або ацетонітрилу (4a-4b).

Сполука 4a. Вихід – 56%, Т.топл. – 236–238°C. Знайдено, %: N – 6.27, S – 14.35. C₂₁H₁₉ClN₂O₃S₂. Вирахувано, %: N – 6.05, S – 14.25. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.27 д (3H, CH₃, J = 6.4 Гц), 3.10 дд (1H, 6-H, J = 10.7, 4.6 Гц), 3.63 м (1H, 5-H), 3.70 с (3H, OCH₃), 4.25 д (1H, 7-H, J = 4.5 Гц), 6.79 д, 6.91 д (4H, 4-MeO-C₆H₄, J = 8.4 Гц), 7.36 д, 7.47 д (4H, 4-Cl-C₆H₄, J = 8.7 Гц), 10.33 с (1H, NH), 11.44 с (1H, NH).

Сполука 4b. Вихід – 27%, Т.топл. – 218–220°C. Знайдено, %: N – 6.57, S – 15.03. C₂₂H₂₂N₂O₃S₂. Вирахувано, %: N – 6.66, S – 15.11. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.26 д (3H, CH₃, J = 6.3 Гц), 2.24 с (3H, CH₃-C₆H₄), 3.07 дд (1H, 6-H, J = 10.7, 4.5 Гц), 3.62 м (1H, 5-H), 3.70 с (3H, OCH₃), 4.22 д (1H, 7-H, J = 4.3 Гц), 6.78 д, 6.91 д (4H, 4-MeO-C₆H₄, J = 8.3 Гц), 7.09 д, 7.33 д (4H, 4-Me-C₆H₄, J = 8.0 Гц), 10.10 с (1H, NH), 11.44 с (1H, NH).

Сполука 4c. Вихід – 37%, Т.топл. – 210–212°C. Знайдено, %: N – 6.33, S – 14.49. C₂₂H₂₂N₂O₄S₂. Вирахувано, %: N – 6.20, S – 14.58. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.29 д (3H,

CH₃, J = 6.0 Гц), 3.10 дд (1H, 6-H, J = 10.4, 3.6 Гц), 3.70 м (1H, 5-H), 3.73 с (6H, 2*OCH₃), 4.24 д (1H, 7-H, J = 3.6 Гц), 6.81 д, 6.95 д (4H, 4-MeO-C₆H₄, J = 8.0 Гц), 6.89 д, 7.38 д (4H, 4-MeO-C₆H₄, J = 8.4 Гц), 10.08 с (1H, NH), 11.47 с (1H, NH).

Сполука 4d. Вихід – 21%, Т.топл. – 224–226°C. Знайдено, %: N – 5.83, S – 13.35. C₂₂H₁₉F₃N₂O₃S₂. Вирахувано, %: N – 5.75, S – 13.27. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.27 д (3H, CH₃, J = 6.0 Гц), 3.27 дд (1H, 6-H, J = 10.8, 4.0 Гц), 3.67 м (1H, 5-H), 3.74 с (3H, OCH₃), 4.28 д (1H, 7-H, J = 4.0 Гц), 6.88 д, 7.07 д (4H, 4-MeO-C₆H₄, J = 8.0 Гц), 7.40 д, 7.42 т, 7.69 т, 7.76 д (4H, 2-CF₃-C₆H₄), 9.93 с (1H, NH), 11.49 шс (1H, NH).

N-Арил-(6*RS*, 7*SR*)-7-(4-метоксибеніл)-2-оксо-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбоксаміди (5a, 5b). Суміш 0,005 моль відповідного 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідинону (2), 0,0055 моль відповідного аміду акрилової кислоти, декілька кристалів гідрокінону та 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 1 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом і діетиловим етером і перекристалізують з ацетонітрилу.

Сполука 5a. Вихід – 46%, Т.топл. – 232–234°C. Знайдено, %: N – 7.03, S – 16.09. C₂₀H₁₈N₂O₃S₂. Вирахувано, %: N – 7.15, S – 16.25. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.02 д (1H, 5-H, J = 12.3 Гц), 3.13 т (1H, 5-H, J = 13.0 Гц), 3.30 м (1H, 6-H), 3.69 с (3H, OCH₃), 4.40 д (1H, 7-H, J = 4.5 Гц), 6.79 д, 6.95 д (4H, 4-MeO-C₆H₄, J = 8.4 Гц), 7.04 т, 7.29 т, 7.44 д (5H, C₆H₅), 10.17 с (1H, NH), 11.46 с (1H, NH).

Сполука 5b. Вихід – 35%, Т.топл. – 272–274°C. Знайдено, %: N – 7.06, S – 16.17. C₂₁H₂₀N₂O₂S₂. Вирахувано, %: N – 7.26, S – 16.04.

5-Метил-3,5a,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2,6-діон (6). Суміш 0,005 моль 5-(2-гідроксибензиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідинону, 0,0055 моль кротонової кислоти (або кротонового ангідриду, або ариламиду кротонової кислоти), декілька кристалів гідрокінону та 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 1 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом і діетиловим етером і перекристалізують з ацетонітрилу. Виходи – 40% (кротонова кислота або її ангідрид), 17% (ариламід); Т.топл. – 250–252°C. Знайдено, %: N – 4.59, S – 21.00. C₁₄H₁₁NO₃S₂. Вирахувано, %: N – 4.70, S – 21.07. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.50 д, 1.60 д (3H, CH₃, J = 7.2 Гц); 3.74 дд (J = 9.6, 3.7 Гц), 3.81 м (1H, 5a-H); 3.95 м (1H, 5-H); 4.32 д, 4.38 д (1H, 11b-H, J = 5.9 Гц); 7.13 д, 7.24 м, 7.38 м, 7.46 д (4H, C₆H₄); 11.38 с, 11.40 с (1H, NH).

N-Феніл-(6*RS*)-7,7-диметил-2-оксо-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбоксамід (8) та *N*-(4-сульфамойлфеніл)-(5*RS*, 6*RS*)-5,7,7-триметил-2-оксо-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбоксамід (9). Суміш 0,005 моль 5-ізопропіліден-4-тіоксо-2-тіазолідинону (7), 0,0055 моль *N*-фенілакриламиду

або 4-сульфамойлфеніламід у кротонової кислоти декілька кристалів гідроксину та 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 1 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом і діетиловим етером і перекристалізують з ацетонітрилу.

Сполука 8. Вихід – 32%, Т.топл. – 238–240°C. Знайдено, %: N – 8.74, S – 20.01. C₁₅H₁₆N₂O₂S₂. Вирахувано, %: N – 8.88, S – 19.81. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.22с (3H, CH₃), 1.27с (3H, CH₃), 2.90д (1H, 5-H, J = 9.9 Гц), 3.16l (1H, 5-H, J = 12.1 Гц), 3.35т (1H, 6-H, J = 12.7 Гц), 7.06 т, 7.30 т, 7.57д (5H, C₆H₅), 10.04 с (1H, NH), 11.24 с (1H, NH).

Сполука 9. Вихід – 37%, Т.топл. – 254–256°C. Знайдено, %: N – 10.16, S – 23.26. C₁₆H₁₉N₃O₄S₃. Вирахувано, %: N – 10.21, S – 23.33. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.22с (3H, CH₃), 1.27с (3H, CH₃), 1.89д (3H, CH₃, J = 6.8 Гц),

6.16 д (1H, 6-H, J = 15.2 Гц), 6.86 м (1H, 5-H), 7.25 с (2H, SO₂NH₂), 7.77 д, 7.81 д (4H, 4-SO₂NH₂-C₆H₄, J = 8.8 Гц), 10.39 с (1H, NH), 11.50 с (1H, NH).

Висновки

Показано, що 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідинони стереоселективно вступають у реакцію гетеро-Дільса-Альдера з кротоновою кислотою та її ангідридом, а також амідами кротонової та акрилової кислот, що дозволило отримати ряд нових функціональних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот.

Встановлено, що при взаємодії 5-(2-гідро-оксифенілметиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідинону з кротоновою кислотою, її ангідридом чи амідами проходить «доміно»-реакція, що поєднує гетеродієновий синтез та ацилювання фенольної групи, що дозволило отримати не описаний у науковій літературі поліциклічний 5-метил-3,5а,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2,6-діон.

Література

1. *Зіменковський Б.С.* 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
2. *Lesyk R.* 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 8, №16. – P. 1547–1578.
3. *Verma A.* 4-Thiazolidinone a biologically active scaffold / A. Verma, S. K. Saraf // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, №5. – P. 897–905.
4. QSAR Studies on thiazolidines: a biologically privileged scaffold / Y.S. Prabhakar, V.R. Solomon, M.K. Gupta [et al.] // *Top. Heterocycl. Chem. (QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II)*. – 2006. – Vol. 4. – P. 161–249.
5. Anticancer thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physico-chemical properties, and computational studies / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, №19. – P. 5230–5240.
6. *Атаманюк Д.В.* Синтез, перетворення та біологічна активність поліциклічних конденсованих систем на основі 4-тіазолідонів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Д.В. Атаманюк. – Львів, 2008. – 20 с.
7. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2001. – Vol. 46, №1–3. – P. 3–26.
8. *Гришук А.П.* Синтез и превращения 4-тионтиазолидона-2 / А.П. Гришук, И.Д. Комарица, С.Н. Баранов // *ХГС.* – 1966. – №5. – С. 706–709.
9. Isorhodanine and thiorhodanine motifs in the synthesis of fused thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazoles / D. Kaminsky, O. Vasylenko, D. Atamanyuk [et al.] // *SYNLETT.* – 2001. – №10. – P. 1385–1388.

Відомості про авторів:

Зеліско Н.І., аспірант каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Анджей Гзелля, асистент професора каф. органічної хімії, доктор габілітований фармацевтичних наук Познанського медичного університету ім. Кароля Марцінковського.

Лесик Р.Б., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, декан фармацевтичного факультету ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Лесик Роман Богданович. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

Тел.: (0322) 75 77 34.

E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net