

УДК 547.588.25+ 547.794.3

ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ 3,4-ДИГІДРОІЗОКУМАРИН-3-ІЛ- 1,2,4-ТІАДІАЗОЛИ

В. Туриця, В. Матійчук

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна;
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

Купрокаталітичною реакцією арилювання метилакрилату та метилметакрилату *орто*-метоксикарбоніларендіазоній бромідами, синтезовано естери 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонових кислот. Одержані естери були перетворені лужним гідролізом у кислоти з яких дією тіоніл хлориду синтезовано відповідні хлорангідриди. Реакцією останніх з 3-аміно-5-метилізоксазолом отримано нових 3,4-дигідроізокумарин-3-іл-1,2,4-тіадіазоли, які протестовано на наявність протимікробної та антимікотичної активності.

Ключові слова: арилювання, ізокумарини, 3-аміно-5-метилізоксазол, 1,2,4-тіадіазоли.

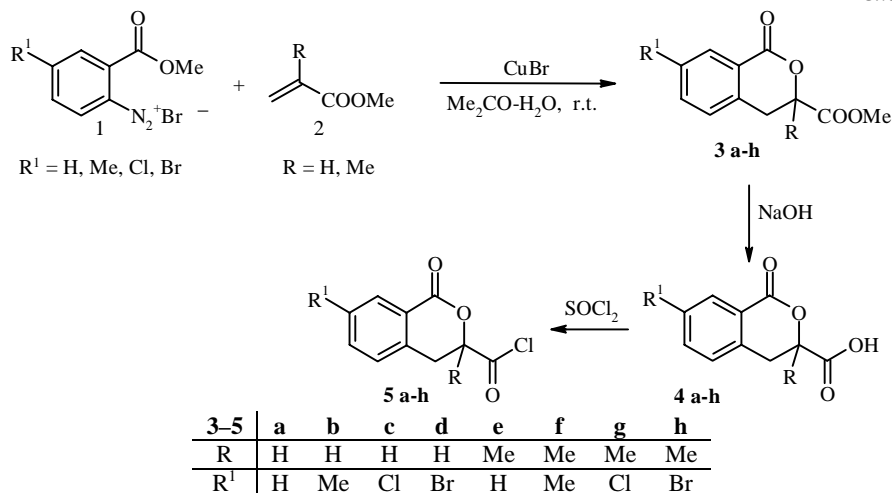
Раніше [1, 2] ми довели можливість одержання похідних ізокумарину інтрамолекулярною циклізацією інтермедіатів реакції арилювання ненасичених сполук *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній бромідами в умовах купрокаталізу.

Відомо, що похідні ізокумарину мають широкий спектр біологічної активності [3]. Тому введення такого фрагмента в склад молекул інших органічних речовин дає змогу отримувати нові ансамблі гетероциклів з унікальними фармакологічними властивостями. Тіадіазоли, відповідно, також мають високу біоактивність [4].

Ми з'ясували можливість поєднання фрагментів ізокумарину та 1,2,4-тіадіазолу для подальшого скринінгу отриманих речовин на біологічну активність.

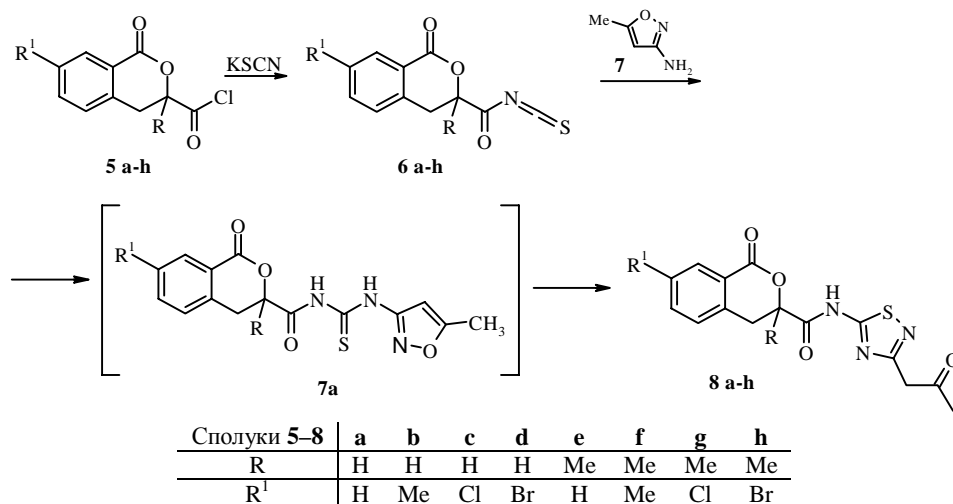
Взаємодією метилакрилату та метилметакрилату **2** з заміщеними *орто*-метоксикарбоніларендіазоній бромідами **1** за наявності каталізатора CuBr синтезували метилові естери 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонових кислот **3 а–с** (схема 1). Як зазначено раніше, саме броміди арендіазонієвих солей, які одержані з естерів антранілових кислот у реакції з ненасиченими сполуками дають змогу отримати відповідні за одну стадію похідні 3,4-дигідроізокумарину [1, 5]. З естерів **3 а–с** за методикою [6] одержано відповідні кислоти **4 а–с** та хлорангідриди **5 а–с**.

Схема 1



Хлорангідриди **5 a-h** використано для конструювання 1,2,4-гіадіазольного циклу. Реакцією хлорангідридів з ізотіоціанатом калію отримано ацилізотіоціанати **6 a-h** (схема 2), які *in situ* вводили в реакцію з 3-аміно-5-метилізоксазолом **7**. Продукти нуклеофільного приєднання аміногрупи до ізотіоціанатної – ацилгіосечовини **7 a** – є лише інтермедіатами реакції, оскільки внаслідок розкриття циклу ізоксазолу та подальшої рециклізації кінцевим продуктом такої взаємодії виявилися сполуки **8 a-h**, тобто відбулася рециклізація ізоксазольного циклу до 1,2,4-гіадіазольного.

Схема 2



Одержані речовини **8** досліджували на антимікробну та антимікотичну активності проти таких штамів: ентеробактерії *S. typhimurium* 4 414 та *P. mirabilis* 410 (спричиняють інфекційні захворювання кишкового тракту), золотистого стафілококу *S. aureus* ATCC N 25 923; штаму псевдомонад *P. aeruginosa* ATCC N 27 853, сапрофіту *B. subtilis* ATCC N 6633 (не є шкідливим, проте може утворювати спори високопатогенних для людини бактерій), мікроскопічних грибів кандид *C. albicans* (патогенні) та сахароміцетів ("істинні" гриби) *S. cerevisiae* 61 (не патогенні). За результатами скринінгу досліджувані речовини виявили помірну активність проти зазначених штамів.

Експериментальна частина. Спектри ^1H ЯМР записували на приладах Bruker та Mercury, внутрішній стандарт – ТМС. Розчинник та робоча частота приладу зазначені в описі окремих речовин. Індивідуальність синтезованих сполук визначали методом ТШХ.

Метил 3-R-7-R¹-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилати 3 a-h. Методику синтезу та характеристики синтезованих сполук **3 a-h** див. [1].

Розчин 8 г (0,12 моль) нітриту натрію у воді (15 мл) прикрапували при перемішуванні до суміші 15,1 г (0,1 моль, 12,9 мл) метил антранілату, 40 мл 48 % HBr у 40 мл води, охолоджували льодом нижче 0–5 °С. Холодний розчин отриманої діазонієвої солі повільно прикрапували при енергійному перемішуванні до суміші 0,1 моль метилакрилату або метилметакарілату, 3,5 г CuBr у 100 мл ацетону за температури 0–5 °С. Реакція є екзотермічною, тому швидкість прикапування діазонієвої солі має бути такою, щоб азот виділявся зі швидкістю не більше дві–три бульбашки за 1 хв. Процес тривав приблизно 1,0–1,5 год. Отриману гомогенну суміш перемішували ще 30 хв за температури 25–40 °С, після чого розводили водою (150 мл). Органічний шар екстрагували хлороформом (два рази по 20 мл), сушили над безводним натрій сульфатом і концентрували. Залишок переганяли у вакуумі та отримували ізокумарини **3a-h** у вигляді світло-жовтих кристалів.

3-R-7-R¹-3,4-Дигідроізокумарин-3-карбонові кислоти 4 a-h. Нагрівали 0,1 моль метилового естеру 3-R-7-R¹-3,4-дигідро-ізокумарин-3-карбонової кислоти **3** в 60 мл етанолу упродовж 3–5 год з 12,3 г (0,3 моль) натрій гідроксиду в 25 мл води. Реакційну суміш охолоджували, підкислювали HCl . Осад кислоти **4** відфільтровували, перекристалізовували зі спирту. Вихід – 18,9 г (90 %). $T_{\text{пл}} = 161\text{--}162$ °С (спирт). Знайдено, %: С 64,38; Н 4,80. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Обчислено, %: С 64,08; Н 4,89.

Інші кислоти отримані аналогічно до наведеної методики.

Хлорангідриди 3-R-7-R¹-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонових кислот 5 a-h. Нагрівали 0,05 моль 3-R-7-R¹-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти **4**, 10,7 г (0,09 моль, 6,6 мл) тіоніл хлориду в 30 мл сухого діоксану до припинення виділення газів. Переганяли реакційну суміш у вакуумі. Отримували тверду речовину світло-жовтого кольору, вихід – 8,3 г (80 %). Інші хлорангідриди отримані за аналогічних умов. Усі речовини тверді, жовтого кольору. Виходи становили 75–85 %.

5-(3,4-Дигідроізокумарин-3-карбоксамідо)-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол 8 a. До 10 мл сухого ацетонітрилу вносили 1 г (4,8 ммоль) хлорангідриду **5 a** та 0,47 г (4,8 ммоль) сухого калій ізотіоціанату. Суміш нагрівали, перемішуючи, 30 хв. До утвореного розчину сполуки **6 a** додавали 0,47 г (4,8 ммоль) 3-аміно-5-метилізоксазолу **7** та продовжували нагрівати ще 2–3 год. Реакційну суміш охолоджували, розводили

водою, осад відфільтровували, промивали водою, перекристалізували зі спирту. Вихід – 50 %. $T_{\text{пл}} = 200\text{--}201\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 2,17 (с; 3H, CH₃), 3,38 (дд; 1H CH₂, $^2J = 16,0$ Гц, $^3J = 6,0$ Гц), 3,47 (дд; 1H CH₂, $^2J = 16,0$ Гц, $^3J = 6,0$ Гц), 3,86 (с; 2H, CH₂), 5,39 (т; 1H, CH, $J = 6,3$ Гц), 7,31 (д; 1H, 5-H, $J = 7,5$ Гц), 7,40 (т; 1H, 6-H, $J = 6,9$ Гц), 7,53 (т; 1H, 7-H, $J = 7,2$ Гц), 8,00 (д; 1H, 8-H, $J = 7,5$ Гц), 13,21 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 54,55; Н 4,05; N 12,62. C₁₅H₁₃N₃O₄S. Обчислено, %: С 54,37; Н 3,95; N 12,68.

Інші похідні 1,2,4-тіадіазолу **8 b–h** отримані аналогічно.

5-(7-Метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамідо)-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол 8 b. Вихід – 45 %. $T_{\text{пл}} = 190\text{--}191\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl₄, 400 МГц): 2,17 (с; 3H, CH₃), 2,40 (с; 3H, CH₃), 3,30 (дд; 1H, CH₂, $^2J = 18,9$ Гц, $^3J = 8,2$ Гц), 3,42 (дд; 1H, CH₂, $^2J = 18,9$ Гц, $^3J = 8,2$ Гц), 3,90 (с; 2H, CH₂), 5,42 (т; 1H, CH, $J = 6,3$ Гц), 7,20 (д; 1H, Ar, $J = 7,6$ Гц), 7,34 (т; 1H, Ar, $J = 7,6$ Гц), 7,78 (с; 1H, Ar), 13,28 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 55,41; Н 4,26; N 12,14. C₁₆H₁₅N₃O₄S. Обчислено, %: С 55,64; Н 4,38; N 12,17.

5-(7-Хлоро-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамідо)-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол 8 c. Вихід – 32 %. $T_{\text{пл}} = 183\text{--}184\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl₄, 400 МГц): 2,19 (с; 3H, CH₃), 3,37 (дд; 1H, CH₂, $^2J = 17,6$ Гц, $^3J = 5,8$ Гц), 3,54 (дд; 1H, CH₂, $^2J = 16,6$ Гц, $^3J = 4,9$ Гц), 3,94 (с; 2H, CH₂), 5,56 (т; 1H, CH, $J = 5,8$ Гц), 7,42 (д; 1H, 5-H, $J = 7,8$ Гц), 7,60 (д; 1H, 6-H, $J = 7,8$ Гц), 7,91 (с; 1H, 8-H), 13,39 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 49,07; Н 3,48; N 11,35. C₁₅H₁₂ClN₃O₄S. Обчислено, %: С 49,25; Н 3,31; N 11,49.

5-(7-Бromo-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамідо)-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол 8 d. Вихід – 55 %. $T_{\text{пл}} = 202\text{--}203\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Знайдено, %: С 44,05; Н 3,08; N 10,35. C₁₅H₁₂BrN₃O₄S. Обчислено, %: С 43,92; Н 2,95; N 10,24.

5-(3-Метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамідо)-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол 8 e. Вихід – 52 %. $T_{\text{пл}} = 90\text{--}91\text{ }^{\circ}\text{C}$ (C₆H₆). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl₄, 400 МГц): 1,79 (с, 3H, CH₃), 2,17 (с, 3H, CH₃), 3,39 (д, 1H, CH₂, $J = 17,2$ Гц), 3,65 (д, 1H, CH₂, $J = 17,2$ Гц), 3,92 (с, 2H, CH₂), 7,32 (д; 1H, 5-H, $J = 5,2$ Гц), 7,40 (т; 1H, 6-H, $J = 8,0$ Гц), 7,56 (т; 1H, 7-H, $J = 7,2$ Гц), 7,90 (д; 1H, 8-H, $J = 7,6$ Гц), 13,36 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 55,39; Н 4,28; N 12,15. C₁₆H₁₅N₃O₄S. Обчислено, %: С 55,64; Н 4,38; N 12,17.

5-(3,7-Диметил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамідо)-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол 8 f. Вихід – 45 %. $T_{\text{пл}} = 153\text{--}154\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Знайдено, %: С 57,00; Н 4,95; N 11,50. C₁₇H₁₇N₃O₄S. Обчислено, %: С 56,81; Н 4,77; N 11,69.

5-(3-Метил-7-хлоро-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамідо)-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол 8 g. Вихід – 40 %. $T_{\text{пл}} = 135\text{--}136\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Знайдено, %: С 50,72; Н 3,61; N 10,94. C₁₆H₁₄ClN₃O₄S. Обчислено, %: С 50,60; Н 3,72; N 11,06.

5-(3-Метил-7-бromo-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамідо)-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол 8 h. Вихід – 32 %. $T_{\text{пл}} = 144\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl₄, 400 МГц): 1,83 (с, 3H, CH₃), 2,19 (с, 3H, CH₃), 3,48 (д, 1H, CH₂, $J = 16,6$ Гц), 3,64 (д, 1H, CH₂, $J = 16,6$ Гц), 4,01 (с, 2H, CH₂), 7,38 (д; 1H, 5-H, $J = 8,4$ Гц), 7,80 (т; 1H, 6-H, $J = 9,5$ Гц), 8,02 (с; 1H, 8-H), 13,52 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 45,45; Н 3,50; N 10,05. C₁₆H₁₄BrN₃O₄S. Обчислено, %: С 45,30; Н 3,33; N 9,90.

1. *Obushak M. D., Matiychuk V. S., Turytsya V. V.* A new approach to the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50. N 45. P. 6112–6115.
2. *Turytsya V. V., Ostapiuk Y. V., Matiychuk V. V., Obushak M. D.* Synthesis of 3-aryl/methoxycarbonyl-3,4-dihydroisocoumarin-6-carboxylic acid derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 2014 – Vol. 51. N 6. P. 1898–1901
3. *Hill R. A.* Naturally occurring isocoumarins // *Forsch. Chem. Naturst.* 1986. Vol. 49. P. 1–78.
4. *Siddiqui N., Ahuja P., Ahsan W.* et al. Thiadiazoles: Progress Report on Biological Activities // *J. Chem. Pharm. Res.* 2009. Vol. 1. N 1. P. 19–30.
5. *Туриця В. В.* Застосування реакцій орто-алкоксикарбоніларендіазоній галогенідів з ненасиченими сполуками у синтезі ізокумаринів: дис. ... канд. хім. наук. Львів, 2010. 221 с.
6. *Туриця В., Матійчук В., Обушак М.* 2-Метоксикарбоніл(карбоксі)-бензолдіазоній галогеніди в реакціях арилювання ненасичених сполук // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2004. Вип. 44. С. 148–152.

FUNCTIONALIZED 3,4-DIHYDROISOCOUMARIN-3-YL-1,2,4-THIADIAZOLES

V. Turytsya, V. Matiychuk

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

By the reactions of substituted *ortho*-alkoxycarbonylarenediazonium bromides with unsaturated compounds (methyl acrylate, methyl methacrylate) were obtained esters of 3-carboxy-3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylic acids under the Meerwein's reaction conditions (CuBr as a catalyst in the water-acetone medium). These esters were hydrolyzed to the acids, which were transformed to corresponding acyl chlorides. These acyl chlorides react with potassium isothiocyanate with following reaction of obtained intermediates with 3-amino-5-methylisoxazole.

Formed in situ acylthiocarbamides were not isolated because of its rearranged to 1,2,4-thiadiazoles with opening of the isoxazole's cycle.

Synthesized 1,2,4-thiadiazoles were tested for antibacterial and antimycotic activity against strains of enterobacteria – *S. typhimurium* 4 414 and *P. mirabilis* 410 (causing infections of the intestinal tract), staphylococcus – *S. aureus* ATCC N 25 923, pseudomonad – *P. aeruginosa* ATCC N 27 853, saprophytes – *B. subtilis* ATCC N 6 633 (not harmful, but can form of bacteria spores which pathogenic to humans) and microscopic fungi candida – *C. albicans* (pathogenic) and saccharomyces ("true" mushrooms) – *S. cerevisiae* 61 (non-pathogenic). Studing substances show a moderately weak activity to these strains,

Key words: arylation, isocoumarin, 3-amino-5-methylisoxazole, 1,2,4-thiadiazole

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2014

Прийнята до друку 30.12.2014