

УДК 547.583.5:547.235.4:547.39'05

### СИНТЕЗ *N*-[5-*R*-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ]-3,4-ДИГІДРОІЗОКУМАРИН-3-КАРБОКСАМІДІВ

В. Турця, М. Обушак, В. Матійчук, Ю. Остап'юк

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

У реакції метилакрилату і метилметакрилату з *орто*-метоксикарбоніларендіазоній бромідами за наявності CuBr утворюються метилові естери 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти, з яких одержано відповідні кислоти і хлорангідриди. Взаємодією хлорангідридів з 5-*R*-бензил-2-амінотіазолами синтезували *N*-[5-бензил-1,3-тіазол-2-іл]-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксаміди.

*Ключові слова:* ізокумарини, 3,4-дигідроізокумарини, арилювання, реакція Меєрвейна, 2-амінотіазоли.

У попередніх працях ми розробили оригінальний одностадійний підхід до синтезу похідних 3,4-дигідроізокумаринів [1–4], який полягає у взаємодії *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній бромідів з ненасиченими сполуками за умов реакції Меєрвейна. Відомо, що ізокумарини виявляють біологічну активність широкого спектра дії [5]. Похідні 5-бензил-2-амінотіазолів, для яких розроблено зручний метод синтезу [6], також є перспективними сполуками для пошуку нових лікарських препаратів. Біологічну активність, зокрема, виявили деякі амідні 5-бензил-2-амінотіазолів [7–9].

У цій праці ми об'єднали обидва згадані синтетичні підходи для конструювання нових ансамблів гетероциклів з потенційними фармакологічними властивостями, які б містили 3,4-дигідроізокумариновий та 5-бензил-2-амінотіазольний фрагменти.

Взаємодією метилакрилату і метилметакрилату з *орто*-метоксикарбоніларендіазоній бромідами за наявності CuBr синтезували метилові естери 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти **3 а–с** (схема 1) [1, 10]. З естерів **3 а–с** за методикою [2] одержали відповідні кислоти **4 а–с** та хлорангідриди **5 а–с**, які можна використати для ацилювання амінотіазолів.

5-*R*-Бензил-2-амінотіазоли **8 а–h** одержали циклізацією  $\alpha$ -хлоральдегідів **7 а–h** з тіосечовиною (схема 2). Сполуки **7 а–h** утворюються в реакції хлорарилювання акролеїну арендіазоній хлоридами **6 а–h** (реакція Меєрвейна).

Схема 1

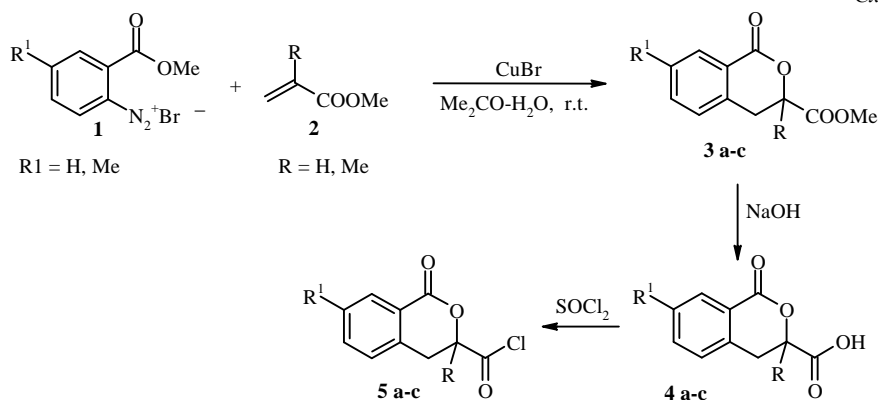
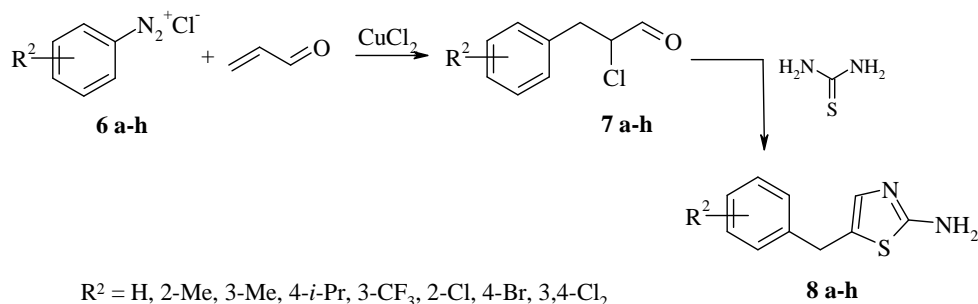


Схема 2



Реакцію ацилювання 5-*R*-бензил-2-амінотіазолів **8 a-h** хлорангідридами **5 a-h** можна використати для створення комбінаторної бібліотеки амідів, які містять 3,4-дигідроізокумариновий та 5-бензилтіазольні фрагменти. Така можливість продемонстрована нами на прикладі сполук **9 a-h**, які одержували взаємодією сполук **5 a-h** та **8 a-h** в діоксані за наявності триетиламіну.

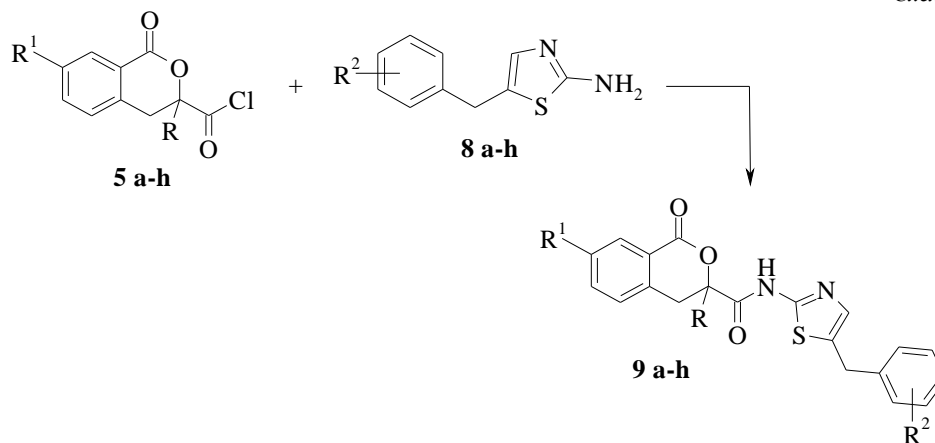
Суттєво, що така схема дає змогу синтезувати значно ширше коло сполук **9** для досліджень на біологічну активність, варіюючи замісники *R*, *R*<sup>1</sup>, *R*<sup>2</sup>. Зазначимо, що обидва гетероциклічні фрагменти сполук **9** – тіазольний та ізокумариновий – сконструйовані за допомогою реакції Мерсвейна.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записували на приладах Bruker, внутрішній стандарт – ТМС.

Метил 3-*R*-7-*R*<sup>1</sup>-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилати **3 a-c** описані у праці [1]. 3-*R*-7-*R*<sup>1</sup>-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонові кислоти **4 a-c** та їхні хлорангідриди **5 a-c** синтезували за методиками, наведеними у статтях [2, 3], а 5-*R*-бензил-2-амінотіазоли **8 a-h** – за методикою [6].

**Загальна методика синтезу амідів 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонових кислот 9 a-h.** Розчин 1г (0,0045 моль) хлорангідриду **5 a-c** в 5 мл діоксану змішували з 0,0045 моля відповідного 5-*R*-бензил-2-амінотіазолу **8 a-h** і 0,62 мл триетиламіну в 5 мл діоксану. Витримували суміш 30 хв за кімнатної температури, розводили 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували і перекристалізували з відповідного розчинника.

Схема 3



9	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	H	H	H	H	Me	Me	Me
R <sup>1</sup>	H	Me	Me	Me	Me	H	H	H
R <sup>2</sup>	3,4-Cl <sub>2</sub>	H	3-Me	4- <i>i</i> -Pr	2-Cl	2-Me	4-Br	3-CF <sub>3</sub>

***N*-[5-(3,4-Дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 9 а.** Вихід 45 %.  $T_{\text{пл}}$  261–262 °С (EtOH–ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub> + ССl<sub>4</sub>, 400 МГц): 3,31 (дд; 1Н, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  14,0 Гц,  $J_{ax}$  5,0 Гц), 3,40 (дд; 1Н, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  14,0 Гц,  $J_{bx}$  4,8 Гц), 4,21 (с; 2Н, CH<sub>2</sub>), 5,30 (дд; 1Н, СН), 7,12 (с; 1Н, СН тіазол), 7,19–7,30 (м; 3Н, Ar), 7,39 (т; 2Н, Ar,  $J$  8,6 Гц), 7,52 (т; 1Н, Ar,  $J$  7,1 Гц), 7,98 (д; 1Н, 8-Н,  $J$  7,1 Гц), 12,27 (ш.с; 1Н, NH). Знайдено, %: С 55,60; Н 3,35; N 6,58. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 55,44; Н 3,26; N 6,46.

***N*-[5-Бензил-1,3-тіазол-2-іл]-7-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 9 б.** Вихід 34 %.  $T_{\text{пл}}$  253–254 °С (EtOH–ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц): 2,34 (с; 3Н, CH<sub>3</sub>), 3,26 (дд; 1Н, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  16,7 Гц,  $J_{ax}$  6,2 Гц), 3,48 (дд; 1Н, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  16,7 Гц,  $J_{bx}$  5,9 Гц), 4,08 (с; 2Н, CH<sub>2</sub>), 5,42 (дд; 1Н, СН), 7,20–7,32 [м; 7Н, (Ar + СН тіазол)], 7,40 (д; 1Н, 6-Н,  $J$  7,6 Гц), 7,72 (с; 1Н, 8-Н), 12,38 (ш.с; 1Н, NH). Знайдено, %: С 66,52; Н 4,90; N 7,32. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 66,65; Н 4,79; N 7,40.

***N*-[3-Метилбензил-1,3-тіазол-2-іл]-7-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 9 с.** Вихід 51 %.  $T_{\text{пл}}$  254–255 °С (EtOH–ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц): 2,25 (с; 6Н, CH<sub>3</sub>), 3,25 (дд; 1Н, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  17,1 Гц,  $J_{ax}$  6,4 Гц), 3,48 (дд; 1Н, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  17,1 Гц,  $J_{bx}$  6,1 Гц), 4,00 (с; 2Н, CH<sub>2</sub>), 5,40 (дд; 1Н, СН), 7,02 [м; 3Н, (Ar + СН тіазол)], 7,17 (т; 1Н, Ar,  $J$  7,5 Гц), 7,22 (м; 2Н, Ar), 7,39 (д; 1Н, 6-Н,  $J$  7,5 Гц), 7,73 (с; 1Н, 8-Н), 12,40 (с; 1Н, NH). Знайдено, %: С 67,20; Н 5,28; N 7,02. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 67,33; Н 5,14; N 7,14.

***N*-[4-Ізопропілбензил-1,3-тіазол-2-іл]-7-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 9 д.** Вихід 42 %.  $T_{\text{пл}}$  224–225 °С (EtOH–ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц): 1,18 (д; 6Н, CH<sub>3</sub>,  $J$  7,7 Гц), 2,35 (с; 3Н, CH<sub>3</sub>), 2,83 (м; 1Н, СН), 3,24 (дд; 1Н, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  18,5 Гц,  $J_{ax}$  6,6 Гц), 3,48 (дд; 1Н, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  18,5 Гц,  $J_{bx}$  6,2 Гц), 4,01 (с; 2Н, CH<sub>2</sub>), 5,40 (дд; 1Н, СН), 7,15 [м; 4Н, (Ar + СН тіазол)], 7,26 (м; 2Н, Ar), 7,40 (д; 1Н, 6-Н,  $J$  8,1 Гц), 7,72 (с; 1Н, 8-Н), 12,35 (с; 1Н, NH). Знайдено, %: С 68,44; Н 5,90; N 6,52. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 68,55; Н 5,75; N 6,66.

**N-[2-Хлоробензил-1,3-тіазол-2-іл]-7-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 9 e.** Вихід 43 %.  $T_{\text{пл}}$  258–259 °С (EtOH–ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO– $d_6$ , 300 МГц): 2,33 (с; 3H, CH<sub>3</sub>), 3,23 (дд; 1H, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  16,7 Гц,  $J_{ax}$  6,5 Гц), 3,48 (дд; 1H, CH<sub>2</sub>,  $J_{ab}$  16,7 Гц,  $J_{bx}$  6,2 Гц), 4,16 (с; 2H, CH<sub>2</sub>), 5,41 (дд; 1H, CH), 7,23–7,32 [м; 4H, (Ar + CH тіазол)], 7,38–7,44 (м; 3H, Ar), 7,73 (с; 1H, 8-H), 12,41 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 60,92; H 4,25; N 6,60. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: C 61,09; H 4,15; N 6,78.

**N-[2-Метилбензил-1,3-тіазол-2-іл]-3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 9 f.** Вихід 64 %.  $T_{\text{пл}}$  210–211 °С (EtOH–ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO– $d_6$ , 300 МГц): 1,73 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,21 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,37 (д, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  12,9 Гц), 3,59 (д, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  12,9 Гц), 3,99 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,09–7,16 (м; 4H, Ar + 1H, CH тіазол), 7,31 (д; 1H, Ar,  $J$  5,7 Гц), 7,38 (т; 1H, Ar,  $J$  5,4 Гц), 7,55 (т; 1H, Ar,  $J$  5,4 Гц), 7,86 (д; 1H, Ar,  $J$  5,7 Гц), 12,35 (ш.с, 1H, NH). Знайдено, %: C 67,45; H 5,04; N 7,06. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: C 67,33; H 5,14; N 7,14.

**N-[4-Бромобензил-1,3-тіазол-2-іл]-3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 9 g.** Вихід 60 %.  $T_{\text{пл}}$  221–222 °С (EtOH–ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO– $d_6$ , 300 МГц): 1,73 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,39 (д, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  12,6 Гц), 3,60 (д, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  12,6 Гц), 4,00 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,17 (д; 2H, Ar,  $J$  6,0 Гц), 7,24 (с; 1H, CH тіазол), 7,32 (д; 1H, Ar,  $J$  5,7 Гц), 7,38 (т; 1H, Ar,  $J$  5,4 Гц), 7,46 (д; 2H, Ar,  $J$  6,3 Гц), 7,55 (т; 1H, Ar,  $J$  5,7 Гц), 7,87 (д; 1H, Ar,  $J$  5,7 Гц), 12,36 (ш.с, 1H, NH). Знайдено, %: C 55,02; H 3,85; N 6,04. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: C 55,15; H 3,75; N 6,13.

**N-[3-Трифлюоролметилбензил-1,3-тіазол-2-іл]-3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 9 h.** Вихід 58 %.  $T_{\text{пл}}$  200–201 °С (EtOH–ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO– $d_6$ , 300 МГц): 1,73 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38 (д, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  12,6 Гц), 3,60 (д, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  12,6 Гц), 4,13 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,28 (с; 1H, CH тіазол), 7,31 (д; 1H, Ar,  $J$  5,7 Гц), 7,38 (т; 1H, Ar,  $J$  5,7 Гц), 7,51–7,56 (м; 4H, Ar), 7,60 (с; 1H, Ar), 7,86 (д; 1H, Ar,  $J$  5,7 Гц), 12,40 (ш.с, 1H, NH). Знайдено, %: C 59,05; H 4,00; N 6,35. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: C 59,19; H 3,84; N 6,27.

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. *Туриця В., Матійчук В., Обушак М.* 2-Метоксикарбоніл(карбокси)бензолдіазоній галогеніди в реакціях арилювання ненасичених сполук // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2004. Вип. 44. С. 148–152.
3. *Туриця В., Матійчук В., Обушак М.* Метилловий естер 3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти: метод одержання та застосування у синтезі гетероциклів // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2005. Вип. 46. С. 157–163.
4. *Туриця В., Остап'юк Ю., Матійчук В., Обушак М.* Похідні 3-арил/метоксикарбоніл-3,4-дигідроізокумарин-6-карбонових кислот // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2008. Вип. 49. Ч. 2. С. 24–29.
5. *Hill R.A.* Naturally occurring isocoumarins // *Forsch. Chem. Naturst.* 1986. Vol. 49. P. 1–78.
6. *Обушак Н.Д., Матійчук В.С., Васильшин Р.Я., Остап'юк Ю.В.* Синтез 2-амино-5-арилметилтіазолов и их превращения // *Журн. орган. химии* 2004. Т. 40. С. 412–420.
7. *Kravasin M., Karapetian R., Konstantinov I. et al.* Discovery and potency optimization of 2-amino-5-arylmethyl-1,3-thiazole derivatives as potential therapeutic agents for prostate cancer // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2009. Vol. 342. P. 420–427.

8. Yoshikazu U., Tsuneaki O., H. Jun H. et al. Novel and potent inhibitors of stearyl-CoA desaturase-1. Part I: Discovery of 3-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxy-N-[5-(3-trifluoromethylbenzyl)thiazol-2-yl]benzamide // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 4151–4158.
9. Yoshikazu U., Tsuneaki O., Yohei K. et al. Novel and potent inhibitors of stearyl-CoA desaturase-1. Part II: Identification of 4-ethylamino-3-(2-hydroxyethoxy)-N-[5-(3-trifluoromethylbenzyl)thiazol-2-yl]benzamide and its biological evaluation // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 4159–4166.
10. Туриця В.В. Застосування реакцій *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній галогенідів з ненасиченими сполуками у синтезі ізокумаринів: Дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03. Львів, 2010.

### SYNTHESIS OF N-[5-R-BENZYL-1,3-THIAZOLE-2-YL]-3,4-DIHYDROISOCOUMARIN-3-CARBOXAMIDES

V. Turytsya, M. Obushak, V. Matiychuk, Yu. Ostapiuk

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

Methyl acrylate or methyl methacrylate react with *ortho*-methoxycarbonyl arenediazonium bromides in the presence of CuBr to form methyl 3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylates. Corresponding acids and acyl chlorides were obtained from these methyl 3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylates. Reaction of acylchlorides with 5-R-benzyl-2-aminothiazoles leads to the N-[5-R-benzyl-1,3-thiazole-2-yl]-3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxamides.

*Key words:* isocoumarins, 3,4-dihydroisocoumarins, arylation, Meerwein reaction, 5-R-benzyl-2-aminothiazoles.

### СИНТЕЗ N-[5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ]-3,4-ДИГИДРОИЗОКУМАРИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

В. Туриця, Н. Обушак, В. Матийчук, Ю. Остапюк

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,  
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,  
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

В реакции метилакрилата и метилметакрилата с *орто*-метоксикарбониларилдиазоний бромиды в присутствии CuBr образуются метиловые эфиры 3,4-дигидроизокумарин-3-карбоновой кислоты, из которых получены соответствующие кислоты и хлорангидриды. Взаимодействием хлорангидридов с 5-R-бензил-2-аминотиазолами синтезировали N-[5-бензил-1,3-тиазол-2-ил]-3,4-дигидроизокумарин-3-карбоксамиды.

*Ключевые слова:* изокумарины, 3,4-дигидроизокумарины, арилирование, реакция Мервейна, 2-аминотиазолы.

Стаття надійшла до редколегії 21.10.2011

Прийнята до друку 21.12.2011