

УДК 547.583.5: 547.789: 547.789.12

СИНТЕЗ 3,4-ДИГІДРОІЗОТІОКУМАРИН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

В. Туриця*, М. Обушак

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

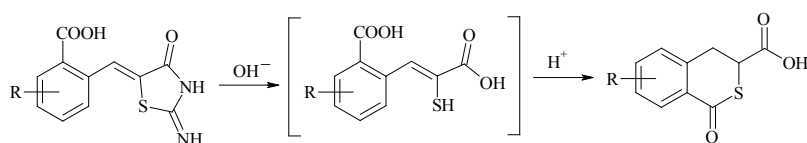
Взаємодією продуктів хлорарилування метилакрилату 4-R-метоксикарбонілбензендіазоній хлоридами з тіосечовиною одержано 5-R-бензил-2-іміно-тіазолідин-4-они. Визначено, що під час дії лугу на ці сполуки відбувається рециклізація з утворенням 3,4-дигідроізоіокумарин-3-карбонівих кислот.

Ключові слова: ізоіокумарини, 4-тіазолідинони, реакція Меєрвейна, арилування, діазонієві солі.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.321>

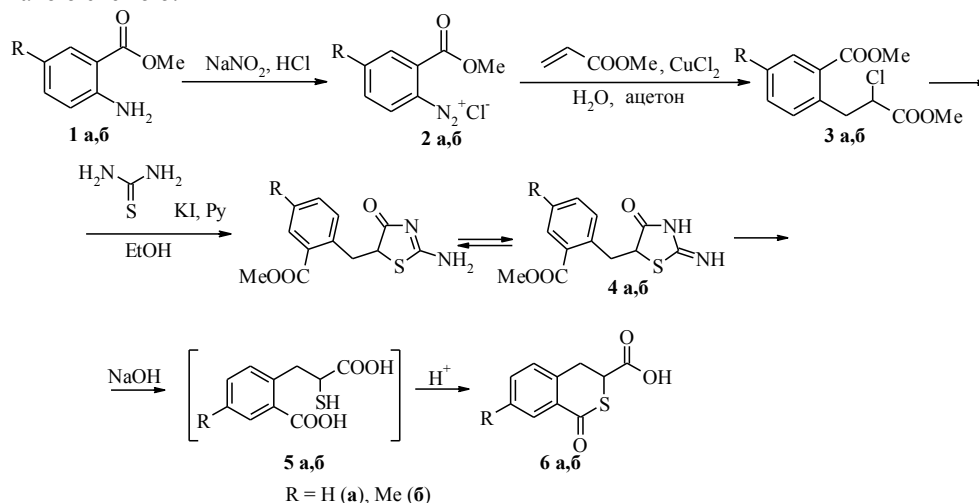
Ізокумарини та 3,4-дигідроізокумарини є важливим класом природних сполук, які мають широкий спектр біологічної дії [1, 2]. Біоізоостерними до них є ізоіокумарини та їхні 3,4-дигідроаналоги. Проте інформація щодо методів їх синтезу та біологічної активності обмежена [3–6] і стосується, головню, ізоіокумаринів. Відомо, що ізоіокумарини використовують для лікування остеопорозу [7] та як інгібітори синтази жирних кислот [5].

У зв'язку з цим інтенсивно досліджують ізоіокумарини та методи їх синтезу [3, 8]. Автори [3] запропонували метод одержання ізоіокумарину рециклізацією 5-ариліденроданінів, одержаних взаємодією 2-формілбензенових кислот з роданіном, з подальшою циклізацією отриманих 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот до ізоіокумарин-3-карбонівих кислот:



Що стосується способів одержання 3,4-дигідроізоіокумаринів, то запропоновані методи [9] є дорогівартісними, потребують специфічних реагентів, каталізаторів, умов проведення реакцій. Серед них можна виділити одержання 3,4-дигідроізоіокумаринів взаємодією тіофталевого ангідриду з аленами за наявності нікелевого каталізатора [4] або 3,4-дигідроізокумаринів з α -меркаптотолуеном з подальшою циклізацією утворених 2-[2-(бензилтіо)етил]бензенових кислот, що каталізується трифлюорооцтовою кислотою [6]. Ці методи потребують специфічних реагентів і не забезпечують високих виходів цільових продуктів та стереоселективності реакції.

Ми запропонували новий підхід до синтезу 3,4-дигідроізотіокумаринів за такою схемою:



4-*R*-2-Метоксикарбонілбензендіазоній хлориди **2 а, б**, одержані діазотуванням метил антранілатів **1 а, б**, вводили у реакцію з метилакрилатом за наявності каталізатора $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, внаслідок чого утворюються метил 5-*R*-2-(2-хлорометоксикарбонілетил)бензоати **3 а, б**. Ці сполуки взаємодіють з тиосечовиною за наявності еквімолярних кількостей калій йодиду та піридину в киплячому етанолі з утворенням метил 5-*R*-2-(2-аміно-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл-метил)бензоатів **4 а, б**. 4-Тіазолідиони **4 а, б** гідролізують у водно-спиртовому розчині натрій гідроксиду з розкриттям тіазольного циклу. Утворені інтермедіати – 3-арил-2-меркаптопропанові кислоти **5 а, б** циклізацією під дією мінеральних кислот переведено у цільові продукти **6 а, б**.

4-*R*-2-Метоксикарбонілбензендіазоній хлориди 2 а, б. Розчиняють 0,1 моля відповідного антранілату **1 а** або **1 б** в 20 мл конц. HCl та 20 мл води, охолоджують до $0^\circ\text{--}10^\circ\text{C}$ і за перемішування прикрапують розчин 7 г NaNO_2 в 15 мл води. Розчин нітриту натрію додають з такою швидкістю, щоб температура не піднімалась вище 5°C .

Метил 5-*R*-2-(2-хлорометоксикарбонілетил) бензоати 3 а, б. Приготований розчин діазонієвої солі (**2 а** або **2 б**) прикрапують до суміші 8,6 г (0,1 моля, 9 мл) метилакрилату, 2 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 100 мл ацетону. Реакцію проводять за температури, яка забезпечує помірний розклад діазонієвої солі ($5\text{--}10^\circ\text{C}$) до повного припинення виділення азоту. До реакційної суміші додають 200–300 мл води, органічний шар відділяють, водний – екстрагують хлороформом або CCl_4 , сушать. Після відгонки розчинника залишок переганяють у вакуумі, одержують сполуку **3**.

Метил 2-(2-хлорометоксикарбонілетил) бензоат 3 а. Вихід 30%. $T_{\text{кип}} = 165\text{--}175^\circ\text{C}$ (2 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1,5250$. Знайдено, %: С 56,05; Н 4,90. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$. Обчислено, %: С 56,15; Н 5,10.

Метил 5-метил-2-(2-хлорометоксикарбонілетил) бензоат 3 б. Вихід 35%. $T_{\text{кип}} = 185\text{--}190^\circ\text{C}$ (2 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1,5190$. Знайдено, %: С 57,55; Н 5,48. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$. Обчислено, %: С 57,68; Н 5,59.

Метил 5-*R*-2-(2-іміно-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл-метил)бензоати 4 а, б. Розчиняють 0,033 моля сполуки **3 а** або **3 б**, 2,5 г (0,033 моль) тіосечовини, 3,9 г калій йодиду та 2,6 мл піридину у 30 мл етилового спирту. Реакційну суміш кип'ятять протягом 4–5 год. Осад сполук **4** відфільтровують, перекристалізують, сушать.

Метил 2-(2-іміно-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл-метил)бензоат 4 а.

Вихід 65 %. $T_{\text{пл}}$ 154–155 °С (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4 ; 400 МГц): 3,07 (д.д; 1H, CH_2 , J 13,7 і 9,8 Гц), 3,88 (с; 3H, OCH_3), 3,97 (д.д; 1H, CH_2 , J 13,7 і 4,9 Гц), 4,43 (д.д; 1H, CH_2 , J 4,9 і J 9,8 Гц), 7,28–7,33 (м; 2H, Ar), 7,45 (т; 1H, Ar, J 7,8 Гц), 7,86 (д; 1H, Ar, J 7,8 Гц), 8,47 (с; 1H, NH), 8,88 (с; 1H, NH-цикл). Знайдено, %: C 54,30; H 4,72; N 10,40. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 54,53; H 4,58; N 10,60.

Метил 5-метил-2-(2-іміно-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл-метил)бензоат 4 б. Вихід 67 %. $T_{\text{пл}}$ 168–169 °С (EtOH). Знайдено, %: C 56,00; H 5,15; N 9,50. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 56,10; H 5,07; N 10,06.

7-*R*-3,4-Дигідроізокумарин-3-карбонові кислоти 6 а б. До розчину 0,0125 моля метил 5-*R*-2-(2-іміно-4-оксо-тіазолідин-5-ілметил) метилбензоату **4** в 10 мл етанолу додають розчин 1 г (0,025 моля) натрій гідроксиду в 5 мл води. Реакційну суміш кип'ятять 4–5 год і ще гарячою виливають у 20 мл конц. HCl. Осад відфільтровують, промивають водою для видалення неорганічних домішок, перекристалізують.

3,4-Дигідроізокумарин-3-карбонова кислота 6 а. Вихід кількісний. $T_{\text{пл}}$ 189–190 °С (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4 ; 400 МГц): 3,28 (д.д, 1H, CH_2 , J 14,0 і 5,9 Гц), 4,03 (д.д, 1H, CH_2 , J 14,0 і 4,9 Гц), 4,76 (д.д, 1H, CH, J 4,9 і 5,9 Гц), 7,25–7,50 (м, 3H, Ar), 7,88–8,01 (м, 1H, Ar), 10,56 (ш.с, 1H, COOH). Знайдено, %: C 57,44; H 4,05. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 57,68; H 3,87.

7-Метил-3,4-Дигідроізокумарин-3-карбонова кислота 6 б. Вихід 95 %. $T_{\text{пл}}$ 201–202 °С (EtOH). Знайдено, %: C 59,58; H 4,64. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 59,44; H 4,53.

1. Hill R. A. Naturally occurring isocoumarins // *Forsch. Chem. Naturst.* 1986. Vol. 49. P. 1–78.
2. Napolitano E. The synthesis of isocoumarins over the last decade. A review // *Org. Prep. Proc. Int.* 1997. Vol. 29. P.631–664. DOI: <https://doi.org/10.1080/00304949709355245>
3. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Nektegayev I. et al. Isothiocoumarin-3-carboxylic acid derivatives: Synthesis, anticancer and antitrypanosomal activity evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 75. P. 57–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.028>
4. Ochi Y., Kurahashi T., Matsubara S. Decarbonylative cycloaddition of phthalic anhydrides with allenes // *Org. Lett.* 2011. Vol. 13. No. 6. P. 1374–1377. DOI: <https://doi.org/10.1021/ol200044y>
5. Wang X., Zhao G., Chen Y. et al. 1-Oxo-3-substitute-isothiochroman-4-carboxylic acid compounds: Synthesis and biological activities of FAS inhibition // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. No. 3. P. 770–772. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.010>
6. Kinder M. A., Meyer L., Margaretha P. Photocycloaddition of isocoumarins and isothiocoumarins to alkenes // *Helv. Chim. Acta* 2001. Vol. 84. No. 8. P. 2373–2378. DOI: [https://doi.org/10.1002/1522-2675\(20010815\)84:8<2373::AID-HLCA2373>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1522-2675(20010815)84:8<2373::AID-HLCA2373>3.0.CO;2-4)

7. *Sohda T., Tsuda M., Yamazaki I.* Sulfur-containing heterocyclic compounds useful for the treatment of osteoporosis, and their production, Takeda Chemical Industries, Ltd, Pat. US 5071841. Appl. N 458094. 1991.
8. *Pokhodylo N. T., Matychuk V. S., Obushak M. D.* Synthesis of isothiocoumarin derivatives // Chem. Heterocycl. Comp. 2010. Vol. 46. N 2. P. 140–145. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0484-3>
9. SciFinder for Academics <http://www.cas.org/products/sfacad/index.html>.

SYNTHESIS OF 3,4-DIHYDROISOTHIOCOUMARIN-3-CARBOXYLIC ACIDS

V. Turytsya*, M. Obushak

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

Many isothiocoumarin derivatives exhibits different biological activity, but limited number of methods are available for synthesis of these compounds. In this paper we propose a new method for the synthesis of 3,4-dihydroisothiocoumarins.

Thus, on a first stage 4-R-2-Methoxycarbonyl benzodiazonium chlorides **2a**, **b** (R = H, CH₃), obtained by diazotization of methyl anthranilates **1a**, **b**, were reacted with methyl acrylate. Generally a solution of diazonium salt (**2a** or **2b**) is added to a mixture of 8.6 g (0.1 mol, 9 ml) of methyl acrylate, 2 g of CuCl₂·2H₂O and 100 ml of acetone. The reaction is carried out at a temperature of 5–10°C until a complete evolution of nitrogen causes. To the reaction mixture added 200–300 ml of water, the organic layer is separated. After evaporation of the solvent, the residue is distilled off in vacuo to give compounds **3a**, **b**. Methyl 2-(2-chloro-3-methoxy-3-oxopropyl)-benzoate **3a**: yield 30%. B.p. = 165–175°C (2 mm Hg). Methyl 2-(2-chloro-3-methoxy-3-oxopropyl)-5-methylbenzoate **3b**: yield 35%. B.p. = 165–175°C (2 mm Hg). On the next stage, by the reaction of thiourea with compounds **3a**, **b** in the presence of pyridine and potassium iodide, products **4a**, **b** are obtained. Methyl 2-[(2-imino-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]-5-R-benzoate **4a**: yield 65%. Mp 185–190°C (EtOH). Methyl 5-methyl-2-[(2-imino-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]-5-R-benzoate **4b**: 67% yield. Mp 168–169°C (EtOH). Mixture of 0.033 mol of compound **3a** or **3b**, 2.5 g (0.033 mol) of thiourea, 3.9 g of potassium iodide and 2.6 ml of pyridine in 30 ml of ethanol were boiled during 4–5 hours. The precipitate of compounds **4a**, **b** is filtered off. Finally, 7-R-3,4-dihydroisothiocoumarin-3-carboxylic acids **6a**, **b** were obtained by the hydrolysis reaction of methyl 2-[(2-imino-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]-5-R-benzoates **4** in alcohol-water solution, followed by acidification of the reaction mixture. 3-Aryl-2-mercaptopropionic acids **5** are the intermediates in this process. Compound **6a**: Quantitative yield, mp 189–190°C (EtOH). Compound **6b**: 95% yield. Mp 201–202°C (EtOH).

As a result, we demonstrated new, efficient and simple synthetic approach for the synthesis of isothiocoumarins based on the cheap commercially available precursors.

Keywords: isothiocoumarines, 4-thiazolidinone, Meerwein reaction, arylation, diazonium salts.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017

Прийнята до друку 11.04.2018