

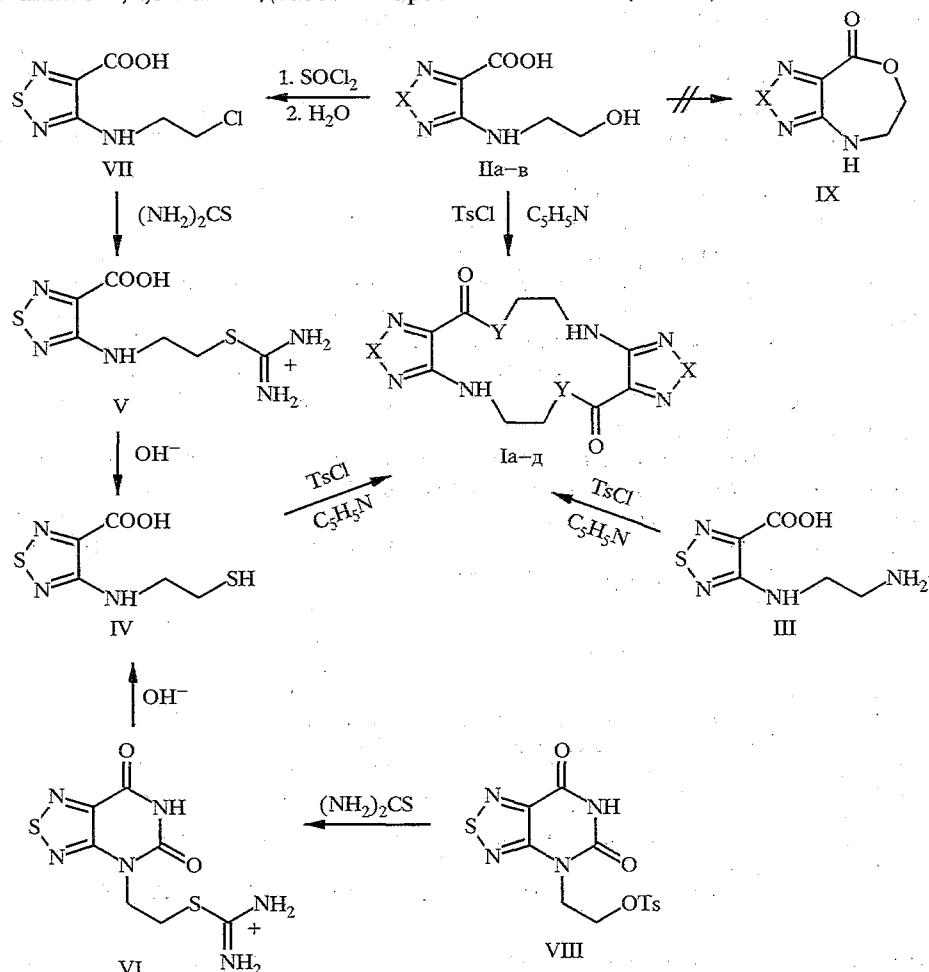
А. А. Яволовский, Э. И. Иванов, Ю. Э. Иванов

СИНТЕЗ НОВЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЛАКТАМОВ, ЛАКТОНОВ И ТИОЛЛАКТОНОВ

Разработан общий способ получения 14-членных циклических лактамов, лактонов и тиоллактонов из гетероароматических аминокислот.

Полифункциональные макрогетероциклы, включающие кислород и серусодержащие азолы, являются основными структурными фрагментами ряда биологически активных соединений, выделенных из природных объектов и их синтетических производных [1—6].

Продолжая наши исследования по синтезу и изучению свойств гетероароматических аминокислот ряда 1,2,5-халькодиазолов [7—10], мы разработали общий способ получения 14-членных циклических лактамов, лактонов и тиоллактонов (I) из замещенных по положению 3 3-амино-1,2,5-халькодиазол-4-карбоновых кислот (II—IV).



I a $X=S$, $Y=NH_2$; б $X=O$, $Y=O$; в $X=S$, $Y=O$; г $X=Se$, $Y=O$; д $X=S$, $Y=S$;
II a $X=O$; б $X=S$; в $X=Se$

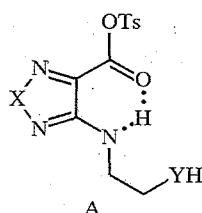
Исходные 3-(β -оксиэтиламино)-1,2,5-окса(тиа, селен)диазоло-4-карбоновые кислоты IIa—в и 3-(β -аминоэтиламино)-1,2,5-тиадиазол-4-карбоновая кислота III описаны нами ранее [7, 8, 10].

3-(β -Меркаптоэтиламино)-1,2,5-тиадиазол-4-карбоновая кислота (IV) получена щелочным гидролизом изотиоурониевых солей (V, VI), которые в свою очередь синтезированы взаимодействием тиомочевины с 3-(β -хлорэтиламино)-1,2,5-тиадиазол-4-карбоновой кислотой (VII) [10] и 4-(β -толуолсульфоэтил)-1,2,5-тиадиазол [3,4-*d*]пириимидин-5,7-(4Н,6Н)-дионом (VIII) [7] соответственно.

Циклизация аминокислот II, III в зависимости от используемых реагентов приводит к различным продуктам. Так, при действии хлористого тионила на оксикислоты IIa—в не наблюдается образование ни одного из возможных циклических продуктов (I, IX), а с количественным выходом образуются хлорангидриды 3-(β -хлорэтиламино)-1,2,5-халькодиазол-4-карбоновых кислот, которые при обработке водой переходят в VII [8].

При кипячении аминокислоты III с уксусным ангидридом в пиридине основным продуктом реакции является 5,8-диацетил-1,2,5-тиадиазол [4,3-*e*]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-1,4-диазепин-4-он [10].

Синтезировать макрогетероциклы Ia—д удалось методом смешанных ангидридов с *n*-толуолсульфокислотой, ранее успешно применявшимся при получении линейных и циклических пентолидов [11] и тозиллактамов [12, 13]. Отсутствие в реакционной смеси продуктов внутримолекулярной циклизации, вероятно, обусловлено наличием в интермедиате (A) водородной связи между атомом кислорода карбонильной группы и протоном гетероароматической аминогруппы.



$Y = O, S, N$

Таблица 1

Характеристики макроциклических лактамов, лактонов и тиоллактонов Ia—д

Соединение	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	M^+	Спектры ПМР ($\text{ДМСО}-\text{D}_6$), $\delta, \text{м. д.} (J, \text{Гц})$	ИК спектр, см^{-1}	Выход, %
Ia	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$	275...290	340	3,74 (8Н, м, $2\text{C}_2\text{H}_4$), 7,23 (2Н, т, $J = 6, 2\text{NH}$), 7,60 (2Н, т, $J = 6, 2\text{NH}$)	3350, 3325, 1650, 1530	27
Іб	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_6$	270...280	310	3,57 (4Н, к, $J = 5, 2\text{CH}_2$), 4,53 (4Н, т, $J = 5, 2\text{CH}_2$), 6,44 (2Н, т, $J = 6, 2\text{NH}$)	3390, 1700, 1580, 1540	32
Iв	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$	>300	342	3,73 (4Н, к, $J = 5, 2\text{CH}_2$), 4,55 (4Н, т, $J = 5, 2\text{CH}_2$), 7,25 (2Н, т, $J = 6, 2\text{NH}$)	3380, 1690, 1540	30
Іг	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4\text{Se}_2$	280...290	438	3,72 (4Н, к, $J = 5, 2\text{CH}_2$), 4,57 (4Н, т, $J = 5, 2\text{CH}_2$), 7,21 (2Н, т, $J = 6, 2\text{NH}$)	3380, 1690, 1540	28
Ід	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_4$	>300	374	3,79 (8Н, т, $2\text{C}_2\text{H}_4$), 7,20 (2Н, т, $J = 6, 2\text{NH}$)	3340, 1630, 1600	34

При такой геометрии интермедиата, стабилизированного водородной связью, реакционные центры максимально удалены друг от друга, что и определяет межмолекулярный характер дальнейшего взаимодействия. Строение макрогетероциклов I_a—d установлено с помощью масс-спектрометрии, ИК и ПМР спектроскопии (табл. 1). В масс-спектрах лактонов I_b—g присутствуют интенсивные пики молекулярных ионов (относительная интенсивность 50...70%). Основное направление распада под электронным ударом определяется β -разрывом этильных фрагментов с переносом атома водорода. Относительная интенсивность молекулярных ионов лактама I_a и тиоллактона I_d на порядок ниже и распад носит более сложный характер. В спектрах ПМР лактонов I_b—g присутствуют сигналы этильных групп и группы NH. Интересно отметить, что сигналы (особенно группы NH) лактона I_b, содержащего наиболее электроотрицательный гетероцикл, наблюдаются в более сильных полях (табл. 1). Спектры ПМР лактама I_a и тиоллактона I_d отличаются мультиплетностью сигналов протонов этиленовых фрагментов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за чистотой веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254-vis. Масс-спектры записаны на приборе Varian MAT-112. ИК спектры соединений снимали в тонкой пленке с вазелиновым маслом на приборе Specord-80. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WM-250 в ДМСО-D₆.

β -(4-Карбокси-1,2,5-тиадиазоло-3-амино)этилизотиурония йодид (V, C₆H₉N₅O₂S₂•H_I). Смесь 2 г (0,01 моль) соединения VII и 0,8 г (0,01 моль) тиомочевины в 80 мл изопропилового спирта кипятят до прекращения выделения осадка. Время реакции можно сократить, добавив эквимолекулярное количество NaI. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной воды и спиртом. Получают 2,3 г (60%) соединения V. $T_{\text{пл}}$ 230 °C с разл. M⁺ 247 (для основания). ИК спектр: 3300...3100, 1660, 1630, 1550, 1540 cm⁻¹.

Тозилат β -(4-изотиуронийэтил)-1,2,5-тиадиазоло[3,4-d]пиримидин-5,7-(4Н,6Н)-дион (VI, C₇H₈N₄SO₂•C₇H₈SO₃). Смесь 3,7 г (0,01 моль) соединения VIII и 0,8 г (0,01 моль) тиомочевины в 100 мл диоксана кипятят до прекращения выделения осадка. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной воды и спиртом. Получают 3,7 г (83%) соли VI. $T_{\text{пл}}$ 280...282 °C. M⁺ 272 (для основания). ИК спектр: 3360, 3300, 3220...3040, 1720, 1690, 1650, 1540 cm⁻¹.

3-(β -Меркаптоэтиламино)-1,2,5-тиадиазоло-4-карбоновая кислота (IV, C₅H₇N₃S₂O₂). Раствор 3,8 г (0,01 моль) соединения V и 6 г NaOH в 80 мл воды кипятят 1 ч. Горячий раствор фильтруют и добавляют HCl до pH 3...2. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Получают 1,9 г (92%) тиола IV. $T_{\text{пл}}$ 162...164 °C. M⁺ 205. ИК спектр: 3320, 1680, 1670, 1555, 1540 cm⁻¹. Аналогично получают IV из соли VI.

Таблица 2

Данные элементного анализа

Соединение	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	C	H	N		C	H	N
I _a	35,10	3,56	33,00	C ₁₀ H ₁₂ N ₈ O ₂ S ₂	35,29	3,53	32,94
I _b	38,50	3,20	27,12	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ O ₆	38,71	3,23	27,10
I _b	35,20	2,95	24,55	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ O ₄ S ₂	35,09	2,92	24,56
I _c	27,45	2,30	19,20	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ O ₄ Se ₂	27,40	2,28	19,18
I _d	32,18	2,66	22,40	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ O ₂ S ₄	32,09	2,67	22,46
IV	29,32	3,40	20,51	C ₅ H ₇ N ₃ S ₂ O ₂	29,27	3,41	20,49
V	18,28	2,60	17,80	C ₆ H ₁₀ N ₅ O ₂ S ₂	18,23	2,53	17,72
VI	37,92	3,85	18,96	C ₁₄ H ₁₇ N ₆ O ₅ S ₃	37,84	3,83	18,92

Общая методика получения ди-1,2,5-тиадиазоло[3,4-*b*,*i*]-1,4,8,11-тетраазациклотетрадека-4,13-диона (Іа, $C_{10}H_{12}N_8O_2S_2$), ди-1,2,5-окса(тиа, селен)диазоло[3,4-*c*,*j*]-1,8-диокса-5,12-диазациклотетрадека-4,13-диона (Іб, $C_{10}H_{10}N_6O_6$; Ів, $C_{10}H_{10}N_6O_4S_2$; Іг, $C_{10}H_{10}N_6O_4Se_2$), ди-1,2,5-тиадиазоло[3,4-*c*,*j*]-1,8-дитио-5,12-диазациклотетрадека-4,13-диона (Ід, $C_{10}H_{10}N_6O_4S_4$). К раствору 0,01 моль соединений ІІ—ІV в 20 мл сухого пиридина при интенсивном перемешивании медленно добавляют раствор 0,012 моль $TsCl$ в 10 мл сухого тетрагидрофурана. Затем смесь доводят до кипения и основную массу растворителя удаляют в вакууме. Остаток разбавляют 70 мл воды и отфильтровывают. Продукты Іб—іг перекристаллизовывают из диоксана или ДМСО; Іа, ід высаживают водой из ДМСО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Degnan B. M., Hawkins C. J., Levin M. S., McCaffrey E. J., Parry D. L., Watters D. J.* // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 32. — P. 1354.
2. *Hamblay T. W., Hawkins C. J., Lavin M. F., Van den Brenk A., Watters D. J.* // *Tetrahedron*. — 1992. — Vol. 48. — P. 341.
3. *Prinsep M. R., Moore R. E., Levin J. A., Patterson G. M. L.* // *J. Nat. Prod.* — 1992. — Vol. 56. — P. 140.
4. *Clark C., Olivera B. M., Cruz L. J.* // *Toxicon*. — 1981. — Vol. 19. — P. 691.
5. Заявка 2206577 GB / Chatterjee D., Harris N. V., Parker T., Smith C., Warren P. J. // РЖХ. — 1991. — 80150П.
6. *Foster M. P., Concepion G. P., Caraan Ch. B.* // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57. — P. 6671.
7. Иванов Э. И., Ялововский А. А., Кукленко Е. А., Тимофеев О. С. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 272.
8. Иванов Э. И., Ялововский А. А., Кукленко Е. А., Иванова Р. Ю. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 422.
9. Симонов Ю. А., Дворкин А. А., Иванов Э. И., Ялововский А. А., Кукленко Е. А. // ЖСХ. — 1993. — № 4. — С. 169.
10. Иванов Э. И., Ялововский А. А., Кукленко Е. А., Тимофеев О. С., Иванова Р. Ю., Грищук Л. В. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 9. — С. 400.
11. Шредер Э., Любке К. // Пептиды. — М.: Мир, 1967. — Т. 1. — С. 368.
12. Cut V., Rudinger J. // Coll. — 1963. — Vol. 28. — P. 2953.
13. Rudinger J., Poduska K., Zaoral M., Jost K. // Coll. — 1956. — Vol. 21. — P. 770.

Физико-химический институт
им. А. В. Богатского НАН Украины,
Одесса 270080

Поступило в редакцию 27.05.96