

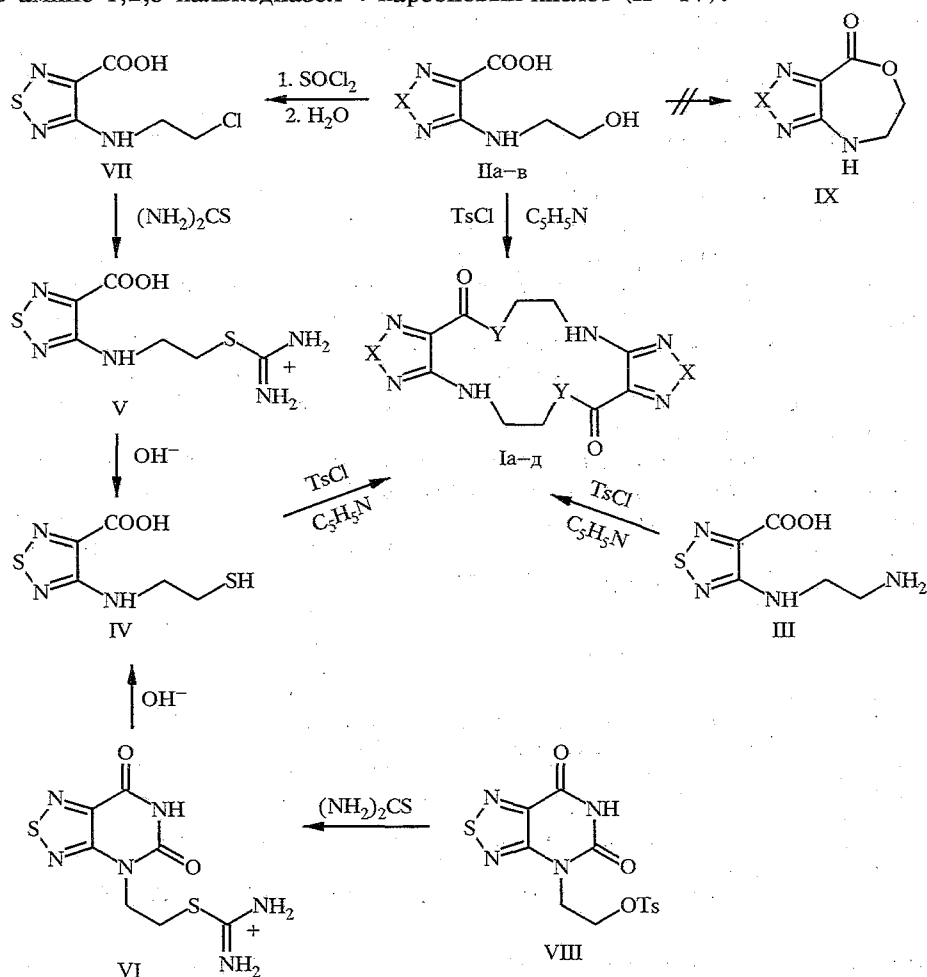
А. А. Явовловский, Э. И. Иванов, Ю. Э. Иванов

# 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; б X = O, Y = O; в X = S, Y = O; г X = Se, Y = O; д X = S, Y = S;  
II а X = O; б X = S; в X = Se

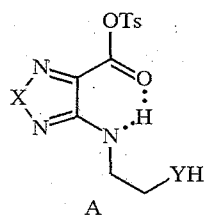
Исходные 3-( $\beta$ -оксиэтиламино)-1,2,5-окса(тиа, селен)диазол-4-карбоновые кислоты IIa—в и 3-( $\beta$ -аминоэтиламино)-1,2,5-тиадиазол-4-карбоновая кислота III описаны нами ранее [7, 8, 10].

3-( $\beta$ -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-( $\beta$ -хлорэтиламино)-1,2,5-тиадиазол-4-карбоновой кислотой (VII) [10] и 4-( $\beta$ -толуолсульфоэтил)-1,2,5-тиадиазол[3,4-*d*]пиримидин-5,7-(4H,6H)-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-( $\beta$ -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-тиадиазоло[4,3-*e*]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-1,4-дiazепин-4-он [10].

Синтезировать макрогетероциклы Ia—д удалось методом смешанных ангидридов с *n*-толуолсульфокислотой, ранее успешно применявшимся при получении линейных и циклических пептолидов [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 аминокгруппы.



Y = O, S, N

Т а б л и ц а 1

Характеристики макроциклических лактамов, лактонов и тиоллактонов Ia—д

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	$M^+$	Спектры ПМР (ДМСО- $D_6$ ), $\delta$ , м. д. (J, Гц)	ИК спектр, $\text{см}^{-1}$	Выход, %
Ia	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$	275...290	340	3,74 (8H, м, $2\text{C}_2\text{H}_4$ ), 7,23 (2H, т, $J = 6$ , 2NH), 7,60 (2H, т, $J = 6$ , 2NH)	3350, 3325, 1650, 1530	27
Iб	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_6$	270...280	310	3,57 (4H, к, $J = 5$ , $2\text{CH}_2$ ), 4,53 (4H, т, $J = 5$ , $2\text{CH}_2$ ), 6,44 (2H, т, $J = 6$ , 2NH)	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 (4H, к, $J = 5$ , $2\text{CH}_2$ ), 4,55 (4H, т, $J = 5$ , $2\text{CH}_2$ ), 7,25 (2H, т, $J = 6$ , 2NH)	3380, 1690, 1540	30
Iг	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4\text{Se}_2$	280...290	438	3,72 (4H, к, $J = 5$ , $2\text{CH}_2$ ), 4,57 (4H, т, $J = 5$ , $2\text{CH}_2$ ), 7,21 (2H, т, $J = 6$ , 2NH)	3380, 1690, 1540	28
Id	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_4$	>300	374	3,79 (8H, т, $2\text{C}_2\text{H}_4$ ), 7,20 (2H, т, $J = 6$ , 2NH)	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 Ia—д установлено с помощью масс-спектрометрии, ИК и ПМР спектроскопии (табл. 1). В масс-спектрах лактонов Ib—г присутствуют интенсивные пики молекулярных ионов (относительная интенсивность 50...70%). Основное направление распада под электронным ударом определяется  $\beta$ -разрывом этильных фрагментов с переносом атома водорода. Относительная интенсивность молекулярных ионов лактама Ia и тиоллактона Id на порядок ниже и распад носит более сложный характер. В спектрах ПМР лактонов Ib—г присутствуют сигналы этильных групп и группы NH. Интересно отметить, что сигналы (особенно группы NH) лактона Ib, содержащего наиболее электроотрицательный гетероцикл, наблюдаются в более сильных полях (табл. 1). Спектры ПМР лактама Ia и тиоллактона Id 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 DMSO-D<sub>6</sub>.

$\beta$ -(4-Карбокси-1,2,5-тиадиазоло-3-амино)этилизотиоурония йодид (V, C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>•HI). 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.  $T_{пл}$  230 °C с разл.  $M^+$  247 (для основания). ИК спектр: 3300...3100, 1660, 1630, 1550, 1540 см<sup>-1</sup>.

Тозилят  $\beta$ -(4-изотиоуронийэтил)-1,2,5-тиадиазоло[3,4-d]пиримидин-5,7-(4H,6H)-дион (VI, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>•C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>SO<sub>3</sub>). 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.  $T_{пл}$  280...282 °C.  $M^+$  272 (для основания). ИК спектр: 3360, 3300, 3220...3040, 1720, 1690, 1650, 1540 см<sup>-1</sup>.

3-( $\beta$ -Меркаптоэтиламино)-1,2,5-тиадиазоло-4-карбоновая кислота (IV, C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). 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.  $T_{пл}$  162...164 °C.  $M^+$  205. ИК спектр: 3320, 1680, 1670, 1555, 1540 см<sup>-1</sup>. Аналогично получают IV из соли VI.

Таблица 2

Данные элементного анализа

Соединение	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	C	H	N		C	H	N
Ia	35,10	3,56	33,00	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	35,29	3,53	32,94
Ib	38,50	3,20	27,12	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	38,71	3,23	27,10
Iв	35,20	2,95	24,55	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	35,09	2,92	24,56
Iг	27,45	2,30	19,20	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> Se <sub>2</sub>	27,40	2,28	19,18
Id	32,18	2,66	22,40	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	32,09	2,67	22,46
IV	29,32	3,40	20,51	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	29,27	3,41	20,49
V	18,28	2,60	17,80	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	18,23	2,53	17,72
VI	37,92	3,85	18,96	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub>	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 (Ia,  $C_{10}H_{12}N_8O_2S_2$ ), ди-1,2,5-окса(тия, селен)диазоло[3,4-*c,f*]-1,8-диокса-5,12-диазациклотетрадека-4,13-диона (Iб,  $C_{10}H_{10}N_6O_6$ ; Iв,  $C_{10}H_{10}N_6O_4S_2$ ; Iг,  $C_{10}H_{10}N_6O_4Se_2$ ), ди-1,2,5-тиадиазоло[3,4-*c,f*]-1,8-дитио-5,12-диазациклотетрадека-4,13-диона (Id,  $C_{10}H_{10}N_6O_4S_4$ ). К раствору 0,01 моль соединений II—IV 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 Iб—г перекристаллизовывают из диоксана или ДМСО; Ia, д 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 S., 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. — 8О150П.
6. Foster M. P., Concepcion G. P., Caraan Ch. B. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 6671.
7. Иванов Э. И., Яволовский А. А., Кукленко Е. А., Тимофеев О. С. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 272.
8. Иванов Э. И., Яволовский А. А., Кукленко Е. А., Иванова Р. Ю. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 422.
9. Симонов Ю. А., Дворкин А. А., Иванов Э. И., Яволовский А. А., Кукленко Е. А. // ЖСХ. — 1993. — № 4. — С. 169.
10. Иванов Э. И., Яволовский А. А., Кукленко Е. А., Тимофеев О. С., Иванова Р. Ю., Гришук 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