

© Панасенко Н.В.¹, Братенко М.К.¹, Вовк М.В.², 2014¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці²Інститут органічної хімії НАН України, Київ**СИНТЕЗ 2-(ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)-2,3-ДИГІДРО-4H-1,3-БЕНЗОТІАЗИН-4-ОНІВ**

Розроблено метод синтезу 2-(піразол-4-іл)-2,3-дигідро-4H-1,3-бензотіазин-4-онів, який ґрунтується на реакції циклоконденсації N- алкіл(арил) 1,3-дизаміцених 4-піразолілімінів із тіосаліциловою кислотою при довготривалому кип'ятінні в толуолі.

Ключові слова: 4- піразоліліміни, тіосаліцилова кислота, 2-(піразол-4-іл)-2,3-дигідро-4H-1,3-бензотіазин-4-они, циклоконденсація

3,4-Дигідро-1,3-бензотіазин-4-они належать до біциклічних систем із вираженим комплексом біологічної дії. Серед них виявлені селективні інгібітори циклооксигенази другого типу (СОХ-2) [1], локальні анестетики [2], імунопотенціюючі [3], антимурацидні [4], антималярійні [5] та бактерицидні [6, 7] агенти. Саме тому впродовж останніх років не втрачає своєї актуальності проблема хімічної модифікації частково гідрованого бензотіазинового скарфолда різноманітними фрагментами. Варто зазначити, що відомі на сьогоднішній день представники цього типу сполук, зазвичай містять в положенні 2 тіазинолінового циклу аліфатичні та ароматичні замісники. Їх гетерилвмісні аналоги обмежуються прикладами 2-хінолініл- [6] та 2-індоліл- [7] 2,3-дигідробензотіазин-4-онів. В силу цього для одержання нових потенційно біоактивних речовин, предметом нашого дослідження стали сполуки бензотіазинового ряду, у яких в положенні 2 циклу «вмонтовані» фармакофорні піразолільні структурні елементи [8].

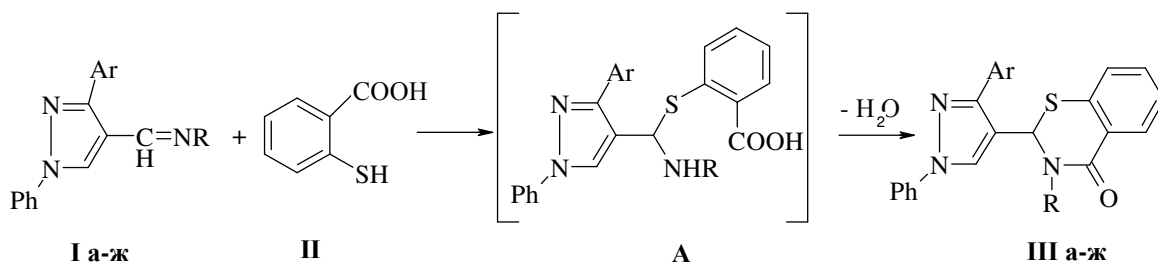
З урахуванням літературних даних [4, 6, 7] поставлена задача вирішувалась шляхом формування 2,3-дигідробензотіазинової системи за рахунок циклоконденсації 4-піразолілімінів (I а-ж) із тіосаліциловою кислотою. Встановлено, що нагрівання вказаних реагентів у киплячому толуолі впродовж 10 год призво-

дить до утворення 2-(4-піразоліл)-2,3-дигідро-4H-бензотіазин-4-онів (III а-ж) із виходами 39-73 %. Доречно зауважити, що використання для такої цілі трикомпонентної одnoreакторної реакції відповідних 4-формілпіразолів, аліфатичних амінів та тіосаліцилової кислоти (пор. [1]) є менш ефективним, оскільки виходи продуктів при цьому зменшуються на 20-30 %.

Відносно довгий інтервал перебігу процесу порівняно із імінами ароматичних альдегідів [7], очевидно, пов'язаний із стеричними перешкодами в імінопохідних (I а-ж), обумовленими впливом об'ємних ароматичних замісників в положенні 3 піразольного ядра.

Найвірогідніше, що подібно до конденсації за участю 3-меркаптопропанової кислоти [9], реакція реалізується за схемою первинного утворення проміжних продуктів тіоамінального типу (А), подальша дегідратація яких призводить до замикання циклу і утворення цільових сполук (III а-ж).

Індивідуальність та склад синтезованих піразолілбензотіазинів (III а-ж) підтверджені даними елементного аналізу та хроматомас-спектрів (табл. 1), а структура – результатами вимірів ІЧ- та ЯМР ¹Н спектрів (табл. 2). В останніх найвагомішою доказовою базою є наявність синглетів СН-протонів в положення 2 дигідротіазинового циклу в діапазоні 6.41-6.61 м.ч.



I, III, R=Me, Ar=Ph (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (д), 2-тіє-ніл (е); R=PhCH₂, Ar=Ph (є); R=4-ClC₆H₄CH₂, Ar=Ph (ж)

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на прикладі UR-20. Спектри ЯМР ^1H виміряні на прикладі Bruker Avance DRX (500.13 МГц), внутрішній стандарт – TMS. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

3-Заміщені 2-[3-арилтієніл-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-2,3-дигідро-4H-1,3-бензотіазин-4-они (III а-ж)

Суміш 0.003 моль 4-піразоліліміну (I а-ж) та 0,318 г (0,003 моль) тіосаліцилової кислоти

(II) кип'ятили впродовж 10 год в 10 мл безводного толуолу. Розчинник випарювали, залишок кристалізували із етанолу.

Висновки

Розроблено спосіб синтезу 2-(піразоліл-4-іл)-2,3-дигідро-4H-1,3-бензотіазин-4-онів, який базується на циклоконденсації 4-піразолілімінів з тіосаліциловою кислотою в киплячому толуолі.

Таблиця 1

Характеристики сполук III а-ж

Сполука	Формула	[M+1] ⁺	Знайдено, % Вирахувано			T _{топл} °C	Вихід, %
			C	H	N		
III а	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ OS	398	72.28	4.93	10.35	143-145	57
			72.52	4.82	10.57		
III б	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃ OS	432	66.44	4.32	9.97	196-198	68
			66.74	4.20	9.73		
III в	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃ OS	477	60.30	3.93	8.64	273-275	41
			60.51	3.81	8.82		
III г	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	428	70.06	5.04	9.94	187-189	52
			70.24	4.95	9.83		
III д	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	458	68.53	5.18	9.01	137-139	73
			68.25	5.07	9.18		
III е	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ OS ₂	404	65.76	4.17	10.54	197-199	39
			65.48	4.25	10.41		
III є	C ₃₀ H ₂₃ N ₃ OS	474	76.34	4.99	8.71	181-183	73
			76.08	4.90	8.87		
III ж	C ₃₀ H ₂₂ ClN ₃ OS	509	71.23	4.25	8.46	209-211	68
			70.93	4.36	8.27		

Таблиця 2

Спектри ІЧ та ЯМР ^1H сполук III а-ж

Сполука	ІЧ спектр, ν, см ⁻¹ C=O	Спектри ЯМР ^1H , δ. м.ч. (J, Гц)
III а	1665	3.34 с (3H, CH ₃), 6.53 с (1H, H ² _{бензотіазин}), 7.16-8.06 м (15H, 14H _{аром} +H ⁵ _{піразол})
III б	1660	3.30 с (3H, CH ₃), 6.61 с (1H, H ² _{бензотіазин}), 7.18-8.11 м (14H, 13H _{аром} +H ⁵ _{піразол})
III в	1660	3.26 с (3H, CH ₃), 6.58 с (1H, H ² _{бензотіазин}), 7.14-8.08 м (14H, 13H _{аром} +H ⁵ _{піразол})
III г	1665	3.24 с (3H, CH ₃), 3.84 с (3H, CH ₃), 6.49 с (1H, H ² _{бензотіазин}), 7.08-8.12 м (14H, 13H _{аром} +H ⁵ _{піразол})
III д	1665	3.23 с (3H, CH ₃), 3.84 с (3H, CH ₃), 3.86 с (3H, CH ₃), 6.47 с (1H, H ² _{бензотіазин}), 7.07-8.04 м (13H, 12H _{аром} +1H ⁵ _{піразол})
III е	1665	3.21 с (3H, CH ₃), 6.52 с (1H, H ² _{бензотіазин}), 7.22-8.10 м (13H, 12H _{аром} +H ⁵ _{піразол})
III є	1616	4.62 д (1H, CH _A , J 14.8 Гц), 5.26 д (1H, CH _B , J 14.8 Гц), 6.41 с (1H, H ² _{бензотіазин}), 7.19-8.13 м (20H, 19H _{аром} +1H ⁵ _{піразол})
III ж	1660	4.63 д (1H, CH _A , J 15.2 Гц), 5.20 д (1H, CH _B , J 15.2 Гц), 6.47 с (1H, H ² _{бензотіазин}), 7.19-8.08 м (19H, 18H _{аром} +1H ⁵ _{піразол})

Список літератури

1. Zarghia A. Design and synthesis of new 1,3-benzthiazinan-4-one derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors / A. Zarghia, T. Zebardasta, B. Daraieb [et.al.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 2009. - Vol. 17, № 15. - P. 5369-5373.
2. Pat. WO 2004013111(A1). 2-Substituted bicyclic benzoheterocyclic compounds and their use as sodium channel blockers / D.J. Kyle, Q.Sun, S. F. Victory. applicant Euro Celtique Sa. - № 023791. filed. 30.07.2003; publ. 12.02.2004. <http://espacenet.com>.
3. Lia X. Synthesis and biological activity of bi/tricyclic azasugars fused thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one by microwave-assisted tandem Staudinger/aza-Wittig/cyclization / X. Lia, Z. Qina, T. Yanga, [et.al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2012. - Vol. 22, № 8. - P. 2712-2716.
4. Krapcho J. Syntheses and pharmacological activity of compounds related to the antidepressant, 5-(2-dimethylamino-ethyl)-2,3-di-hydro-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one (thiazesim). III / J. Krapcho, C. F. Turk, J. J. Piala [et.al.] // *J. Med. Chem.* - 1968. - Vol. 11, № 2 - P. 361-364.
5. Mei Z.-W. Synthesis and in Vitro Antimalarial Testing of Neocryptolepines: SAR Study for Improved Activity by Introduction and Modifications of Side Chains at C2 and C11 on Indolo[2,3-b]quinolines / Z.-W. Mei, L. Wang, W.-J. Lu [et.al.] // *J. Med. Chem.* - 2013. - Vol. 56, № 4. - P. 1431-1442.
6. Mohamed E. A. Synthesis and biological activity of some 3-heterocyclic-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-quinolones / E. A. Mohamed, M. M. Ismail, Y. Garb [et.al.] // *Ind. J. Chem. B* -1995. - Vol. 34, № 1. - P. 21-26.
7. Kamel M. M. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives / M. M. Kamel, H. I. Ali, M. M. Anwar [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. - Vol. 45, № 2 - P. 572-580.
8. Vovk M.V. 4-Funktsionalnozamishcheni pirazoly. / M. V. Vovk, M. K. Bratenko, V. O. Chornous - Chernivtsi.: Prut, 2008. - 285 s.
9. Surrey A. R. Central Nervous System Depressants. The Preparation of Some 2-Aryl-4-metathiazanones / A. R. Surrey, W. G. Webb, R. M. Gesler [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* - 1958. - Vol. 80, № 7. - P. 3469-3471.

Summary

Panasenko N.V., Bratenko M.K., Vovk M.V.

¹Bukovinian state medical university, Chernivtsi

²Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

SYNTHESIS OF 2-(PYRAZOLYL-4-IL)-2,3-DIHYDRO-4H-1,3-BENZOTHIAZINE-4-ONES

A method of 2-(pyrazolyl-4-il)-2,3-dihydro-4H-1,3-benzothiazine-4-ones synthesis was developed, based on N-alkil(aryl) 1,3-disubstituted 4-pyrazolylimines cyclocondensation with thiosalicylic acid in conditions of long-term boiling in toluene.

Key words: 4-pyrazolylimines, thiosalicylic acid, 2-(pyrazolyl-4-il)-2,3-dihydro-4H-1,3-benzothiazine-4-ones, cyclocondensation.