

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АЗОЛИДОВ 2-ФТАЛИМИДОЭТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2013 П.П. Пурыгин, Т.С. Юдахина¹

С целью дальнейшего изучения биологической активности и реакционной способности синтезированы ранее не описанные в литературе азолиды 2-аминоэтансульфоновой кислоты: имидазолид, 2-метилимидазолид, 2-изопротилимидазолид, 4-метилимидазолид, бензимидазолид, 1,2,4-триазолид.

Ключевые слова: азолиды, 2-фталимидоэтансульфоновая кислота, таурин.

Введение

Одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений в медицине — создание фармакологических препаратов на основе эндогенных метаболитов и их производных. В этом отношении несомненный интерес представляет аминокислота таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота).

В связи с высокой фармакологической активностью таурина отечественными и зарубежными учеными проводятся интенсивные работы по созданию новых биологически активных веществ на основе данной аминокислоты [1].

Таурин слабо проникает через гематоэнцефалический барьер и быстро инактивируется в организме. Поэтому большой интерес представляет создание новых соединений на основе указанной аминокислоты, обладающих более высокой эффективностью и низкой токсичностью. Такими соединениями могут быть производные таурина, замещенные по аминогруппе, по сульфоновой группе либо по обеим группам одновременно. Введение различных заместителей по данным группам может значительно расширить спектр биологической активности для производных таурина [1].

Гетероциклические амиды органических и неорганических кислот — азолиды — широко применяются в различных отраслях медицины [2] и промышленности. Данные соединения проявляют антибактериальную активность, используются как пестициды, фунгициды, гербициды, ингибиторы моноаминоксидазы, фармакофоры для антигельминтных препаратов и анальгетиков [3].

Кроме того, азолиды сульфоновых кислот могут представлять интерес как промежуточные продукты в синтезе амидов и сложных эфиров *N*-замещенного таурина. В связи с вышеизложенным нами были синтезированы ранее не описанные

¹Пурыгин Петр Петрович (utschem-2007@mail.ru), Юдахина Татьяна Сергеевна (tsyudakhina@yandex.ru), кафедра органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

в литературе азолиды 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (**VIa-f**) с целью изучения их физико-химических характеристик и биологической активности. Синтез соединений **VIa-f** проводили по схеме 1.

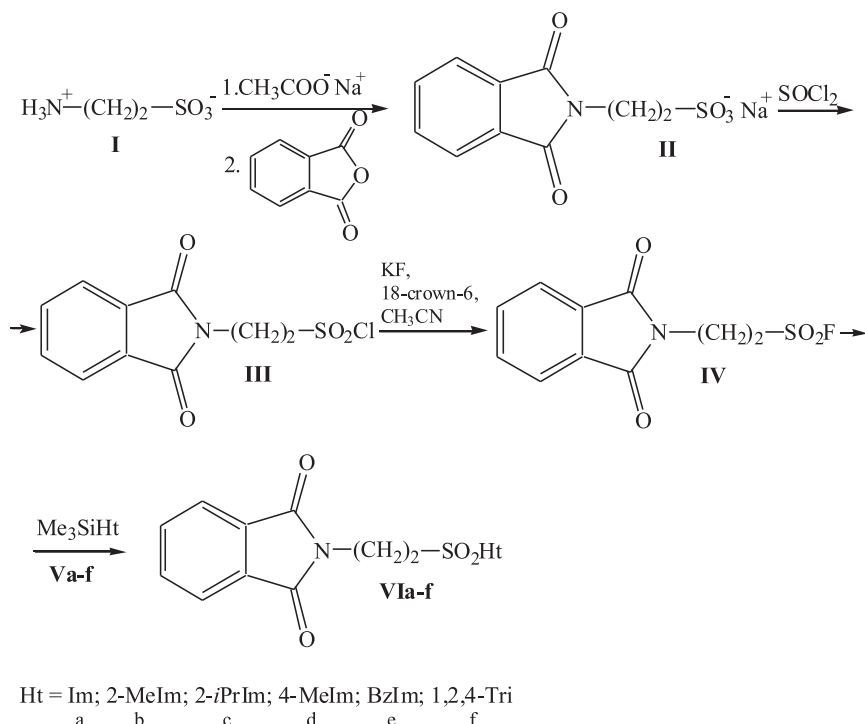


Схема 1. Синтез азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (**VIa-f**)

Экспериментальная часть

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F254 Merck (Германия) в системе дихлорметан/ацетон=10/1, проявление проводили с помощью ультрамикоскопа "Хроматоскоп М" при $\lambda = 254$ нм и в иодной камере.

Инфракрасные спектры синтезированных соединений регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum 100 (США) в таблетках KBr. Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Bruker AM300 SF Bruker, (ФРГ) при рабочей частоте 300 МГц. В качестве растворителя применяли ДМСО- d_6 .

2-Фталимидоэтансульфонат натрия (II), 2-фталимидоэтансульфонилхлорид (III) и *N*-триметилсилилазолы (Va-f) получали по методикам 4–6.

2-Фталимидоэтансульфонилфторид (IV) [7]. 2-фталимидоэтансульфонилхлорид (III) (5,0 г, 18,2 ммоль) растворили в 100 мл ацетонитрила. К полученному раствору добавили 2,12 г (36,4 ммоль) калия фторида и 0,24 г (0,91 ммоль) эфира 18-краун-6. Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. После упаривания раствора получали осадок белого цвета,

который далее промыли водой на воронке Бюхнера. Выход 3,19 г (68 %). Т. пл. 108–110 °С; R_f 0,52.

Азолиды 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VIa-f) (общая методика):

2-Фталимидоэтансульфонилфторид (IV; 1,0 г; 0,0039 моль) растворяли в 10 мл хлороформа, добавляли *N*-триметилсилилазол (Va-f, 0,0039 моль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре, контролируя ход реакции с помощью ТСХ. После упаривания раствора получали осадок белого или светло-желтого цвета.

Имидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VIa). Время реакции 45 мин. Выход 1,06 г (95 %); т. пл. 128–130 °С; R_f 0,25. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1333 (SO₂), 1783 (CO), 905 (S–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,40 т (2H, CH₂SO₂), 4,55 т (2H, CH₂N), 7,26 д (1H, H5, Ht), 7,67 д (1H, H4, Ht), 8,11 с (1H, H2, Ht)

2-Метилимидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VIb). Время реакции 4 ч. Выход 0,89 г (78 %); т. пл. 119–120 °С; R_f 0,20. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1330 (SO₂), 1779 (CO), 902 (S–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2,45 с (3H, CH₃, Ht), 3,68 т (2H, CH₂SO₂), 4,42 т (2H, CH₂N), 7,18 д (1H, H5, Ht), 7,76 д (1H, H4, Ht).

2-Изопропилимидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VIc). Время реакции 7,5 ч. Выход 1,02 г (80 %); т. пл. 113–115 °С; R_f 0,18. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1335 (SO₂), 1781 (CO), 907 (S–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,33 д (6H, 2CH₃, Ht), 3,56 м (1H, CH, Ht), 4,07 т (2H, CH₂SO₂), 4,36 т (2H, CH₂N), 7,08 д (1H, H5, Ht), 7,69 д (1H, H4, Ht).

4-Метилимидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VIId). Время реакции 1 ч. Выход 0,99 г (84 %); т. пл. 123–125 °С; R_f 0,23. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1338 (SO₂), 1784 (CO), 909 (S–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2,26 с (3H, CH₃, Ht), 3,95 т (2H, CH₂SO₂), 4,39 т (2H, CH₂N), 6,97 с (1H, H5, Ht), 7,20 с (1H, H2, Ht).

Бензимидазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VIe). Время реакции 3,5 ч. Выход 1,17 г (90 %); т. пл. 133–135 °С; R_f 0,23. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1337 (SO₂), 1785 (CO), 908 (S–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,30 т (2H, CH₂SO₂), 4,45 т (2H, CH₂N), 7,26 м (1H, H5, Ht), 7,65 м (1H, H6, Ht), 7,90 д (1H, H4, Ht), 8,26 д (1H, H7, Ht), 8,47 с (1H, H2, Ht).

1,2,4-триазолид 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VIIf). Время реакции 4 ч. Выход 1,14 г (95 %); т. пл. 107–110 °С; R_f 0,27. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1332 (SO₂), 1780 (CO), 903 (S–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,35 т (2H, CH₂SO₂), 4,48 т (2H, CH₂N), 7,92 с (1H, H5, Ht), 8,09 с (1H, H3, Ht).

Обсуждение результатов

Получение азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VI a-f) проводили при взаимодействии 2-фталимидоэтансульфонилфторида (IV) с *N*-триметилсилилазолами (V a-f).

На первой стадии синтеза получали 2-фталимидоэтансульфонат натрия (II) при взаимодействии 2-аминоэтансульфоновой кислоты с ацетатом натрия и фталевым ангидридом в уксусной кислоте [4] по схеме 2.

На второй стадии при взаимодействии (II) с тионилхлоридом в присутствии ДМФА получили 2-фталимидоэтансульфонилхлорид (III) [5] по схеме 3.

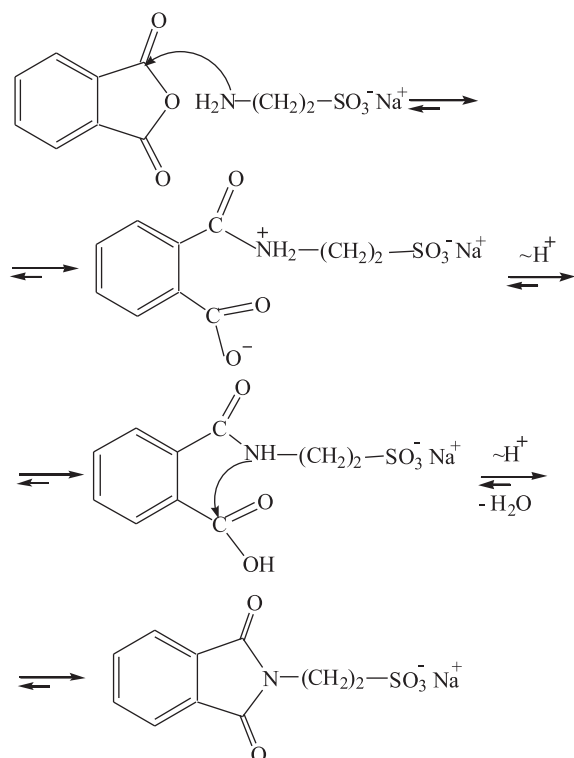


Схема 2. Механизм взаимодействия фталевого ангидрида с 2-аминоэтансульфонатом натрия

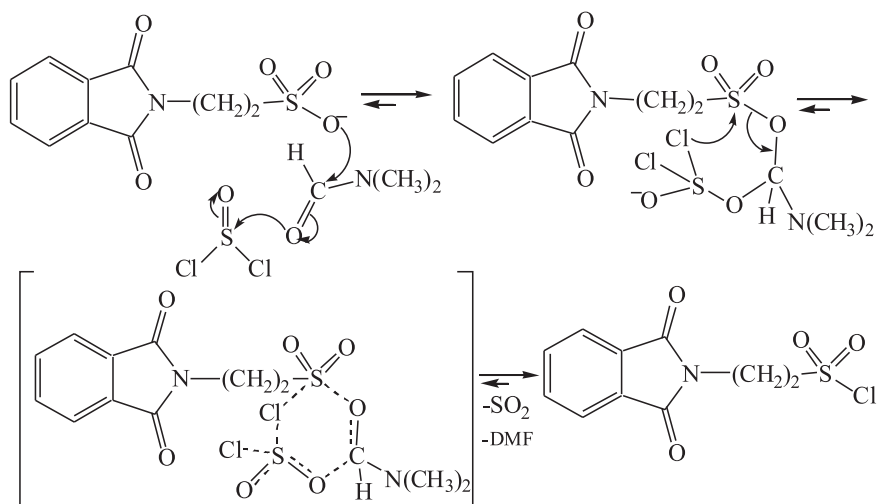


Схема 3. Механизм взаимодействия (II) с тионилхлоридом в присутствии ДМФА

Из литературных данных известно [8], что алкилсульфонилхлориды могут взаимодействовать с *N*-триметилсилильными производными азолов с образованием соответствующих азолидов сульфокислот. Данный механизм был предложен для

монохлорангидридов карбоновых кислот, но его можно распространить и на монофторангидриды сульфоновых кислот.

На схеме 4 представлен механизм образования азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты на примере ее имидазолида по схеме.

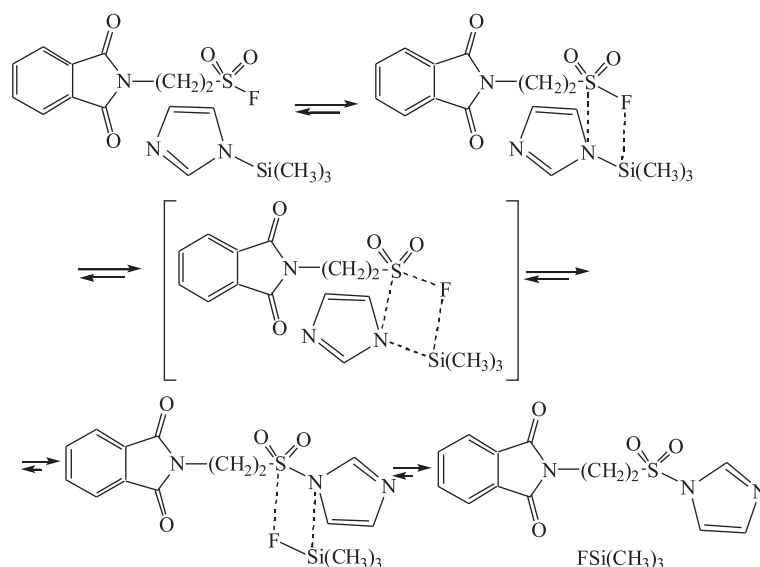


Схема 4. Механизм образования имидазолида 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты (VIa)

Как показывают квантово-химические расчеты, все четырехцентровые переходные состояния являются неплоскими. Это связано с различиями в Ван-дер-Ваальсовых радиусах соответствующих атомов, участвующих в переходных состояниях. В случае замены хлора на фтор происходит некоторое уплощение этого цикла за счет меньшего Ван-дер-Ваальсова радиуса атома фтора. Кроме того, в четырехцентровых переходных состояниях углы между связями сильно зависят от Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов, а замена хлора на фтор делает эти углы попарно близкими. Поэтому реакции *N*-триметилсилилазолов (Va-f) с 2-фталимидоэтансульфонилфторидом (IV) протекают с более высокой скоростью, чем с 2-фталимидоэтансульфонилхлоридом (III), что и послужило причиной выбора вышеизложенного способа синтеза.

Выводы

1. Осуществлен синтез азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты: имидазолида, 2-метилимидазолида, 2-изопропилимидазолида, 4-метилимидазолида, бензимидазолида и 1,2,4-триазолида.

2. Индивидуальность полученных соединений подтверждена данными ТСХ, а структура — данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. Для всех полученных веществ определены температуры плавления.

3. Предложен возможный механизм реакций синтеза азолидов 2-фталимидоэтансульфоновой кислоты.

Литература

- [1] Гуревич В.С. Таурин и функция возбудимых клеток. Л.: Наука, 1986.
- [2] Противоопухолевая активность производных имидазола-дакарбазина нового алкилирующего агента имидазена / Ф.Г. Арсенян [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2010. № 4. С. 11–18.
- [3] Staab H.A., Bauer H., Schneider K.M. Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2002. P. 481–483.
- [4] Winterbottom R., Clapp W., Mille W.H. Amides of pantoyltaurine // J. Am. Chem. Soc. 1947. V. 68. P. 1393–1401.
- [5] Humljan J., Kotnik M. A new approach towards peptidosulfonamides: synthesis of potential inhibitors of bacterial peptidoglycan biosynthesis enzymes MurD and MurE // Tetrahedron. 2006. V. 62. P. 10980–10988.
- [6] Birkofer L., Richter P., Ritter A. "Activierung" N-haltiger heterocyclen durch silylierung // Chem. Ber. 1960. Bd. 93. S. 2804–2809.
- [7] Synthesis and biological evaluation of novel irreversible serine protease inhibitors using amino acid based sulfonyl fluorides as an electrophilic trap / A.J. Brouwer [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2011. V. 19. P. 2397–2406.
- [8] Синтез и биологическая активность азолидов алифатических и ароматических сульфокислот / Е.С. Селезнева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2001. № 11. С. 5–7.

Поступила в редакцию 20/III/2013;
в окончательном варианте — 20/III/2013.

SYNTHESIS OF SOME AZOLIDES OF 2-PHTHALIMIDOETHANESULFONIC ACID

© 2013 P.P. Purygin, T.S. Yudakhina²

New azolides of 2-phthalimidoethanesulfonic acid (imidazolidine, 2-methylimidazolidine, 2-isopropylimidazolidine, 4-methylimidazolidine, benzimidazolidine, 1,2,4-triazolidine) to research their biological activity and reactivity were synthesized with the aim of their future study.

Key words: azolides, 2-phthalimidoethanesulfonic acid, taurine.

Paper received 20/III/2013.
Paper accepted 20/III/2013.

²Purygin Peter Petrovich (utschem-2007@mail.ru), Yudakhina Tatyana Sergeevna (tsyudakhina@yandex.ru), the Dept. of Organic, Bioorganic and Medical Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation