

*A. Н. ЖАКУПОВА¹, А. В. БОЛДАШЕВСКИЙ¹, А. Б. ТАТЕЕВА²,
С. Д. ФАЗЫЛОВ², Р. А. ТАЖЕНОВА², З. С. ДӘУІТОВА²*

*(¹Инновационный Евразийский университет, Павлодар, Қазақстан
Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда)*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N-БЕНЗОИЛ-N'-(2-ЦИАНО-4,5-R) ТИОМОЧЕВИН С ЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ ХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В ВОДНО-СПИРТОВОЙ СРЕДЕ

*A. N. Zhakupova¹, A. B. Boldachevsky¹, A. B. Tateeva²,
S. D. Fazylov², R. A. Tazhenova², Z. S. Dautova²*

(¹Innovative University of Eurasia, Pavlodar, Kazakhstan

(²Institute of organic synthesis and coalchemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda)

THE INTERACTION OF N-BENZOYL-N'-(2-CYANO-4,5-R)THIOUREAS WITH ETHYL ETHER OF CHLOROACETIC ACIDS IN AQUEOUS-ALCOHOLIC MEDIUM

Keywords: thiazolidinones, thiourea, alkylation, heterocyclization.

Abstract: The article contains the results of studies of the interaction of N-benzoyl-N'-(2-cyano-4,5-R)thioureas with ethyl ether of chloroacetic acids in aqueous-alcoholic environment. It is shown that depending on the nature of the water-alcohol environment reaction can proceed with the formation of thiazolidine-4-ones and(or) products of alkylation.

Аннотация. В статье приведены результаты исследования взаимодействия N-бензоил-N'-(2-циано-4,5-R)тиомочевин с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в водно-спиртовой среде. Показано, что в зависимости от характера водно-спиртовой среды реакция может идти с образованием тиазолидин-4-онов и(или) продуктов алкилирования.

Ключевые слова: тиазолидиноны, тиомочевины, алкилирование, гетероциклизация

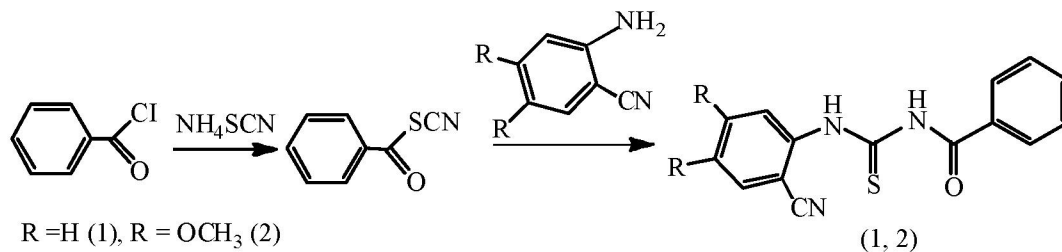
Тірек сөздер: тиазолидинондар, тиомочевиналар, алкилдеу, гетероциклизация.

За последние 15-20 лет химия тиазолидинонов получила существенное развитие, т.к. по мере изучения этих соединений постоянно выявляются ценные, а порой и уникальные свойства этих соединений, позволяющие использовать их для различных практических целей в промышленности, сельском хозяйстве и медицине [1]. Ряд оригинальных соединений с тиазолидиноновым фраг-

ментом находятся на разных стадиях клинических исследований как потенциальные антимикробные [2], тиромиметические, противовоспалительные [3], сердечно-сосудистые, противоишемические, тромболитические средства [4,5], противовирусные, противоопухолевые препараты [6-8]. С указанной точки зрения молекула 1,3-тиазолидон-4-она представляет несомненный Интерес в качестве так называемого «скаффолда» для создания разнообразных биологически активных молекул. Интерес к тиазолидиноновым производным обусловлен не только их биологической активностью, но и тем, что они являются удобными синтонами в органическом синтезе, особенно при получении новых гетероциклических соединений [4-9]. Основной акцент в этих исследованиях был сделан на создание новых синтетических направлений получения целевых соединений с целью дальнейшего исследования закономерностей взаимосвязи «структура-активность» в этом ряду соединений.

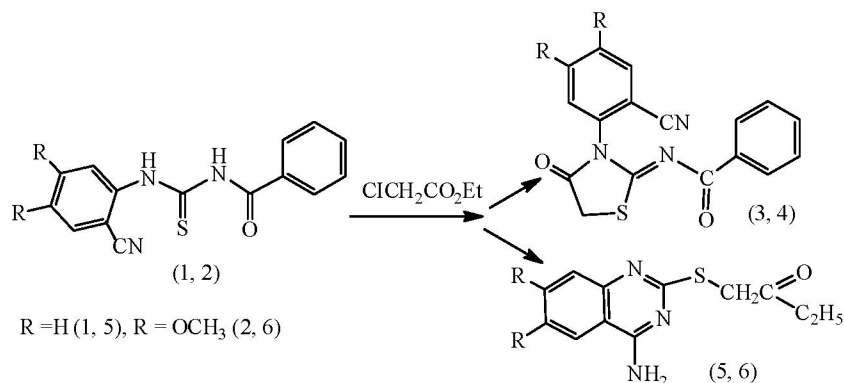
Описанные в научной литературе методы получения тиазолидинонов довольно разнообразны и зависят от характера реагирующих веществ. Основной синтетический способ получения 1,3-тиазолидин-4-онов включает взаимодействие трех основных компонентов – альдегидов (или кетонов), аминов и меркаптоуксусной кислоты, и осуществляется в одну или две стадии. Второе направление исследований 4-тиазолидинонов связано с использованием тиомочевины и её производных [1]. Этот способ предполагает взаимодействие тиомочевины с альдегидом с дальнейшим алкилированием промежуточно образующегося шиффового основания.

Одним из интересных в плане изучения реакционной способности и получения новых тиазолидинонов является N-бензоил-N'-(*o*-цианофенил)тиомочевина, структура которого обладает широкими возможностями для химической модификации. С целью получения новых тиазолидинонов нами проведены исследования синтеза N-бензоил-N'-(2-циано-4,5-R)тиомочевин (1, 2) и влияния условий реакции на характер протекания их алкилирования этиловым эфиром хлоруксусной кислоты. На первом этапе осуществлялось проведение синтеза исходных N-бензоил-N'-(2-циано-4,5-R)-тиомочевин (1, 2). Реакции синтеза (1, 2) осуществлялись в две стадии в среде абсолютного ацетона в условиях «one pot» без выделения бензоилизотиоцианата по схеме:



Синтезированные соединения (1, 2) получены с выходами 72 и 83% соответственно и представляют собой кристаллические вещества. В процессе изучения реакции алкилирования изучаемых бензоилтиомочевин (1,2) этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в водно-спиртовом растворе КОН установлено, что в зависимости от условий проведения (соотношения водно-спиртовой среды и конц. щелочи) реакция может идти по двум альтернативным направлениям: с образованием тиазолидин-4-онов (3, 4) (выход 63,7, 61,4%) или продуктов алкилирования (5, 6) (49, 63%). Увеличение содержания спирта в растворе способствует образованию тиазолидин-4-онов (3,4).

Выход и чистота соединений (3, 4) варьировались в зависимости от скорости и порядка прибавления искоемых реагентов. При этом наиболее приемлемые выходы целевых продуктов (3, 4) были получены при медленном прикапывании алкилирующего агента к интенсивно перемешиваемому водно-спиртовому (соотношение щелочь-спирт 1:2÷3) раствору (1). Продукты реакции очищены путем перекристаллизации из этанола. Образованию (3, 4), по всей видимости, оказывает большое влияние присутствие сильного основания (KOH), способствующего заметному увеличению образования тиольной формы соединения, имеющего решающее значение в процессе алкилирования и внутримолекулярной гетероциклизации.



Состав и структура всех полученных продуктов (1-6) установлены данными ИК-, ПМР-спектроскопии и элементного анализа.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в раст-ворах CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ относительно внутреннего стандарта ТМС (погрешность измерений $\pm 0,05$ м.д.). Температура плавления определена на приборе "Boetius" (погрешность измерений $\pm 0,1^\circ\text{C}$). ТСХ анализ выполнен на пластинках "Silufol UV-254" и «Sorbfil» (толуол-этилацетат, 4:1), проявление парами йода.

Общая методика получения N-Бензоил-N'-(2-циано-4,5-R)тиомочевин (1 (H), 2 (OCH₃)). Бензоил хлорид (9.0 г, 0.064 моль) по каплям добавляют к раствору NH_4SCN (6.0 г, 0.078 моль) в безводном ацетоне (20 мл) при 0°C . Смесь кипятят в течение 5-7 мин и затем охлаждают до комнатной температуры, выпавший в осадок NH_4Cl удаляют вакуумной фильтрацией. В последующих синтезах с $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{NCS}$ аналогично растворы охлаждают до $0-5^\circ\text{C}$ и по каплям добавляют растворы соответствующих (o-аминофенил)карбонитрилов (0.060 моль) в ацетоне. После завершения добавления реакционную смесь оставляют при комнатной температуре и перемешивают в течение 2-3 ч. После охлаждения выпавший продукт отфильтровывают и промывают холодным ацетоном (30 мл). Путем охлаждения оставшегося раствора получают дополнительное количество веществ.

N-Бензоил-N'-(2-цианофенил)тиомочевина (1). Белое кристаллическое вещество, выход 10.1 г (72%), т.пл. $169-171^\circ\text{C}$. $R_f = 0.61$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3116, 2223, 1675. ЯМР- ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7.45-7.50 (м, 1H, 4'/5'/6'-H), 7.55-7.60 (м, 2H, 3/5-H), 7.60-7.66 (м, 1H, 4-H), 7.77-7.84 (м, 2H, 4'/5'/6'-H), 7.91-7.95 (м, 1H, 3'-H), 7.91-8.00 (м, 2H, 2/6-H), 11.80 (с, 1H, NH), 12.60 (с, 1H, NH). Вычислено, %: C 64.04; H 3.94; N 14.94. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$. Найдено, %: C, 64.10; H, 4.08; N, 14.81.

N-Бензоил-N'-(2-циано-4,5-диметоксифенил)тиомочевина (2). Желтое кристаллическое вещество, выход 14.6 г (83%), т.пл. $201-203^\circ\text{C}$, $R_f = 0.50$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3070, 2225, 1765, 1672. ЯМР- ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.80 (с, 3H, CH_3), 7.37 (с, 1H, 3'/5'-H), 7.40 (с, 1H, 3'/5'-H), 7.50-7.55 (м, 2H, 3/5-H), 7.63-7.67 (м, 1H, 4-H), 7.96-8.00 (м, 2H, 2/6-H), 11.85 (с, 1H, NH), 12.50 (с, 1H, NH). Вычислено, %: C 59.81; H 4.43; N 12.31. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Найдено, %: C 59.92; H 4.38; N 12.46.

Общая методика синтеза N-[3-(2-циано-4,5-R)-4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден]бензамидов (3-6). К раствору N-бензоил-N'-(o-цианофенил)тиомочевины (1, 2) (0.05 моль) в этаноле добавляют раствор KOH (1M). К полученному раствору медленно прикапывают этилового эфира хлоруксусной кислоты (1.0 г, 0.06 моль). После нагревания раствора при 50°C в течение 1-1,5 ч, смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 10-15 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O (50 мл) и высушивают в вакууме. Чистый продукт получают перекристаллизацией из этанола.

N-[3-(2-цианофенил)-4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден]бензамид (3) получают взаимодействием N-бензоил-N'-(2-цианофенил)тиомочевины (1) с этилхлорацетатом (соотношение щелочь-спирт 3:1). Продукт получают в виде желтых игольчатых кристаллов, выход 0.21 г (63.7%), т.пл. $196-198^\circ\text{C}$ (этанол). $R_f = 0.51$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 2240, 1758, 1632. ЯМР- ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 4.20 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H, 50-H), 4.45 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, 50-H), 7.38-7.45 (м, 2H, 3/5-H), 7.52-

7.55 (м, 1H, 4-H), 7.723–7.77 (м, 2H, 4"/6"-H), 7.78–7.80 (м, 2H, 2/6-H), 7.91–7.93 (м, 1H, 5"-H), 8.10–8.12 (м, 1H, 3"-H). Вычислено, %: C 63.54; H 3.45; N 13.08. C₁₇H₁₁N₃O₂S. Найдено, %: C 63.32; H 3.38; N 13.36.

N-[3-(2-циано-4,5-диметоксифенил)-4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден]-бензамид (4) получают аналогично взаимодействием N-бензоил-N'-(2-циано-4,5-диметоксифенил)тиомочевин (2) с этилхлорацетатом в виде оранжевых кубических кристаллов, выход 0.23 г (61,4%), т.пл. 215–217°C; R_f = 0.30. ИК (KBr), ν, см⁻¹: 2937, 2230, 1765, 1638. ЯМР-¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 4.31 (д, 1H, 5'-H, J = 18.2 Гц), 4.45 (д, J = 18.3 Гц, 1H, 50-H), 7.50 (с, 1H, 3"/6"-H), 7.42–7.46 (м, 2H, 3/5-H), 7.50–7.55 (м, 1H, 4-H), 7.61 (с, 1H, 3"/6"-H), 7.80–7.87 (м, 2H, 2/6-H). Вычислено, %: C 59.83; H 3.96; N 11.02. C₁₉H₁₅N₃O₄S. Найдено, %: C 59.87; H 4.10; N 11.26.

Этил[(4-аминохиназолин-2-ил)сульфанил]ацетат (5) получают взаимодействием N-бензоил-N'-(2-цианофенил)тиомочевин (1) этилхлор-ацетатом (соотношение щелочь-спирт 1: 3) в виде белых игольчатых кристаллов, выход 0.39 г (49%), т.пл. 152–154°C, R_f = 0.82 (этилацетат). ИК (KBr), ν, см⁻¹: 3410, 3170, 2981, 1725, 1651. ЯМР-¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 1.2 (т, J = 7.3 Гц, 3H, CH₂CH₃), 3.92 (с, 2H, SCH₂), 4.06(кв, J = 7.2 Гц, 2H, CH₂CH₃), 7.28 (дд, J = 8.0, 7.0, 1.1 Гц, 1H, 6'-H), 7.51 (дд, J = 8.0, 1.2 Гц, 1H, 8'-H), 7.71 (дд, J = 7.9, 7.1, 1.6 Гц, 1H, 7'-H), 7.82 (с, 2H, NH₂), 8.16 (дд, J = 8.3, 1.7 Гц, 1H, 5₀-H). Вычислено, %: C 54.74; H 4.98; N 15.96. C₁₂H₁₃N₃O₂S. Найдено, %: C 54.71; H 4.78; N 15.47.

Этил[(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)сульфанил]ацетат (6) получают взаимодействием N-бензоил-N'-(2-циано-4,5-диметоксифенил)-тиомочевин (2) с этилхлорацетатом (соотношение щелочь-спирт 1:3) в виде игольчатых кристалликов, выход 0,61 г (63%), т.пл. 179–181°C, R_f = 0.30. ИК (KBr), ν, см⁻¹: 3120, 2910, 1731, 1661. ЯМР-¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 1.22 (т, J = 7.3 Гц, 3H, CH₂CH₃), 3.10 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (с, 2H, SCH₂), 4.25 (кв, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.68 (с, 1H, 5'/8'-H), 7.45 (с, 2H, NH₂), 7.55 (с, 1H, 5'/8'-H). Вычислено, %: C 52.00; H 5.30; N 12.99. C₁₄H₁₇N₃O₄S. Найдено, %: C 52.22; H 5.47; N 12.86.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Фазылов С.Д., Болдашевский А.В., Журинов М.Ж., Нухулы А. 1,3-Тиазолидин-4-оны: методы синтеза и свойства // Докл. НАН РК. –2012. – № 3. – С. 17-26.
- 2 Vicini P., Geronikaki A. et. al. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2006. – V.14. –P.3859-3864.
- 3 Kato T., Ozaki T., Tamura K., Suzuki Y., Akima M., Ohi N. Novel calcium antagonist with both calcium overload inhibition and anti-oxidant activity. 2. Structure activity relationship of thiazolidinone derivatives // J. Med. Chem. – 1999. – V.42. – P.3134.
- 4 Abhinait M., Ghodke M., Pratima N.A. Exploring potential of thiazolidinone: a brief review // International J. of Pharmacy and Pharm. Sciences. – 2009. – V.1. – № 1. – P.47-64.
- 5 Ulusoy N., Ergen N., Ekinci A.C. Ozer H. Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenhydrazides and 4-thiazolidinones // Monatshefte fur Chemie. –1996. – V.127. – P.1197-1202.
6. Rahman V. P. M., Mukhtar S., Ansari W. H., Lemiere G. Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide // Eur.J.Med.Chem. – 2005. – V.40. – P.173-184.
- 7 Solomon V.R., Haq W., Srivastava K., Puri S.K., Katti S.B. Synthesis and antimalarial activity of side chain modified 4-aminoquinoline derivatives // J. Med. Chem. –2007. – V.50(2). – P.394-398.
- 8 Sriram D., Yogeewari P., Kumar T.G.A. Chemistry and biological activities of 1,3-thiazolidin-4-ones // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2005. – № 8. – P.426-428.
- 9 Larent D.R.St., Dedong Wu Q.G., Serrano-Wu H. Regioselective synthesis of 3-(heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones // Tetrahedron letters. –2004. – V.45. – № 9. – P.1907-1910.

REFERENCES

- 1 Fazylov S.D., Boldachevsky A.B., Zhurinov M.Zh., Nuchuly A. // DOKL. NAN RK., **2012**. №3. 17.
- 2 Vicini P., Geronikaki A. et. al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry, **2006**. 14. 3859.
- 3 Kato T., Ozaki T., Tamura K., Suzuki Y., Akima M., Ohi N. // J. Med. Chem., **1999**. 42. 3134.
- 4 Abhinait M., Ghodke M., Pratima N.A. // International J. of Pharmacy and Pharm. Sciences, **2009**. 1. 47.
- 5 Ulusoy N., Ergen N., Ekinci A.C. Ozer H. // Monatshefte fur Chemie, **1996**. 127. 1197.
- 6 Rahman V. P. M., Mukhtar S., Ansari W. H., Lemiere G. // Eur.J.Med.Chem. 2005. 40. 173.
- 7 Solomon V.R., Haq W., Srivastava K., Puri S.K., Katti S.B. // J. Med. Chem., **2007**. 50(2). 394.
- 8 Sriram D., Yogeewari P., Kumar T.G.A. // J. Pharm. Pharmaceut. Sci., **2005**. 8. 426.
- 9 Larent D.R.St., Dedong Wu Q.G., Serrano-Wu H. // Tetrahedron letters. **2004**. 45. 9. 1907.

Резюме

*А. Н. Жақыпова¹, А. В. Болдашевский¹, А. Б. Татеева²,
С. Д. Фазылов², Р. А. Таженова², З. С. Дәуітова²*

¹Инновациялық Евразиялық университет, Павлодар, Қазақстан,
²ҚР Органикалық синтез және келгірхимиясы институты, Қарағанды)

N-БЕНЗОИЛ-N'-(2-ЦИАНО-4,5-R)ТИОМОЧЕВИНАНЫҢ ХЛОРСІРКЕ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ЭТИЛДІ ЭФИРІМЕН СУЛЫ-СПИРТТІ ОРТАДА ӘРЕКЕТТЕСУІ

В статье приведены результаты исследования взаимодействия N-бензоил-N'-(2-циано-4,5-R)тиомочевин с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в водно-спиртовой среде. Показано, что в зависимости от характера водно-спиртовой среды реакция может идти с образованием тиазолидин-4-онов и(или) продуктов алкилирования.

Мақалада 4 N-бензоил-N'-(2-циано-4,5-R)тиомочевинаның хлорсірке қышқылының этилді эфирімен сулы-спиртті ортада әрекеттесуін зерттеу нәтижелері келтірілген. Сулы-спиртті ортаның табиғатына байланысты реакция тиазолиндер және (немесе) алкилденген өнімдер түзу бағытында жүретіні көрсетілген.

Тірек сөздер: тиазолидинондар, тиомочевиналар, алкилдеу, гетероциклизация.

Поступила 14.08.2014 г.