

УДК 547.447

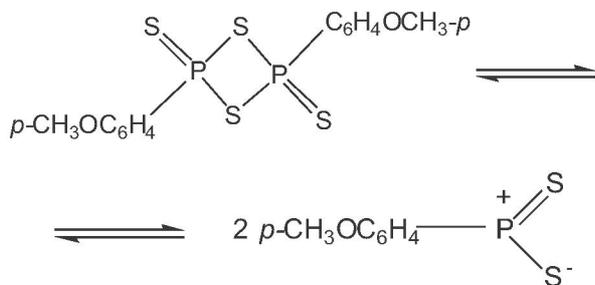
Л.А. КАЮКОВА, К.Д. ПРАЛИЕВ, А.Н. АЛИПБАЕВ

РАЗРАБОТКА МЕТОДА СИНТЕЗА О-ТИБЕНЗОИЛ- β -АМИНОПРОПИОАМИДОКСИМОВ

Взаимодействие О-бензоил- β -аминопропиоамидоксимонов с реагентом Лавессона проведено в следующих условиях: активирование реакции микроволновым излучением при соотношении реагентов 1:0,5; синтез в ТГФ при комнатной температуре в течение 10 сут при соотношении реагентов 1:1; тионирование в ТГФ при соотношении реагентов 1:0,5 при температуре 55 °С в течение 10 ч; проведение реакции в ТГФ при соотношении реагентов 1:0,5 при 70 °С в течение 10 ч. Использование последнего метода дает О-тиобензоил- β -аминопропиоамидоксимины в виде осадка с наибольшим выходом.

В результате предыдущих исследований в ряду О-ароил- β -аминопропиоамидоксимонов выявлены соединения с высокой нейтрофармакологической и противотуберкулезной активностью [1]. С целью изучения влияния замены атома кислорода в карбонильной группе ацильного остатка на атом серы на биологические и химические свойства изучаемого ряда органических соединений проведено взаимодействие оснований О-ароил- β -аминопропиоамидоксимонов с реагентом Лавессона в разных условиях.

Реагент Лавессона – 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфэтан-2,4-дисульфид используется как удобный реагент для замены атома кислорода в карбонильных группах на атом серы; он имеет четырехчленное кольцо с чередованием атомов серы и атомов фосфора. При нагревании это кольцо раскрывается с образованием двух реакционноспособных дитиофосфинидов $2[p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{P}(+)\text{=SS}(-)]$, имеющих бетаионовую природу. В основном, химические превращения с использованием реагента Лавессона связаны с взаимодействиями на основе этих реакционноспособных интермедиатов [2].



Реакция может быть проведена в растворителях (ТГФ, толуол или диоксан) при нагревании [3–7] или при воздействии микроволнового излу-

чения на нейтральном носителе Al_2O_3 [8, 9]. Нами выполнен подбор условий взаимодействия некоторых β -аминопропиоамидоксимонов (1–3) с реагентом Лавессона и найден метод синтеза продуктов тионирования (4, 6, 7) (табл. 1), который будет использован в дальнейшем для более расширенного ряда исходных субстратов.

Метод а. При активировании реакции О-бензоил- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (1) с реагентом Лавессона в соотношении 1:0,5 на окиси алюминия при микроволновом воздействии (90 Вт, 4 мин) элюированием из окиси алюминия хлороформом продукт реакции (4) выделен с невысоким выходом 24 % (т. пл. 170 °С; R_f 0,82).

Метод б. Полное протекание реакции О-бензоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2) с реагентом Лавессона в соотношении 1:1 в ТГФ при комнатной температуре, исходя из данных ТСХ на пластинке Sorbfil, при отсутствии пятен исходного О-эфира амидоксима (2) с R_f 0,57 и возникновении пятна продукта (5) с R_f 0,70, установлено через 10 дней. Однако наличие непрореагировавшего реагента Лавессона не позволяет выделить О-тиобензоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим (5) с помощью высаживания водой, эфиром, гексаном. Отсюда сделан вывод о необходимости проведения реакции при соотношении реагентов 1:0,5.

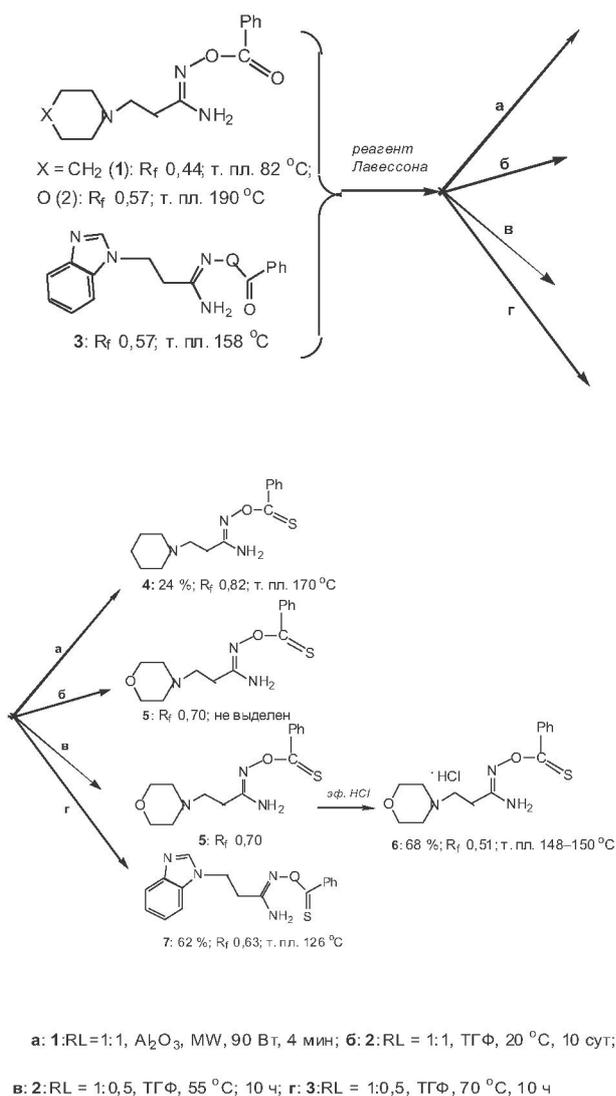
Метод в. Тионирование О-бензоил- β -морфолинопропиоамидоксима (2) реагентом Лавессона в ТГФ при соотношении реагентов 1:0,5 при температуре 55 °С проходит в течение 10 ч. Выделить продукт из реакционной смеси с выходом 68 % удалось в виде гидрохлорида (6), который при воздействии на реакционную смесь эфирным HCl до pH 3 выпадает сразу, имеет по-

Таблица 1. Физико-химические характеристики *O*-тиобензоил- β -аминопропиоамидоксимо (4–7)

№	β -амино- группа	Выход, %	R_f^1	Т. пл., °С	Найдено, % Вычислено, %			Формула
					С	Н	Hal	
4	пиперидин-1-ил	24	0,82	170	<u>57,50</u> 57,78	<u>7,58</u> 7,11	-	$C_{15}H_{21}N_3OS$
5	морфолин-1-ил	-	0,70	не выде- лен	- 61,83	- 7,26	-	$C_{14}H_{19}N_3O_2S$
6	морфолин-1-ил	68	0,51	168	<u>57,59</u> 57,32	<u>6,60</u> 6,53	<u>10,37</u> 10,75	$C_{14}H_{20}ClN_3O_2S$
7	бензимида- зол-1-ил	62	0,63	126	<u>62,59</u> 62,94	<u>4,61</u> 4,97	-	$C_{17}H_{16}N_4OS$

Примечание: ¹ R_f соединений (4–7) получены в элюенте – этанол:бензол = 3:1.

казатель подвижности R_f 0,51 и т. пл. (разл.) 148–150 °С.



Метод г. Проведение реакции *O*-бензоил- β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (3) с реагентом Лавессона в тетрагидрофуране при соотношении реагентов 1:0,5 и температуре 70 °С в течение 10 ч дает продукт реакции (7) с выходом 62 %, R_f 0,63 и т. пл. 126 °С в виде белого осадка, не имеющего запаха, который начинает образовываться в реакционной смеси через 1 ч нагрева.

Сравнение ИК-спектров исходных оснований *O*-эфиров β -аминопропиоамидоксимо (1–3) и продуктов их взаимодействия с реагентом Лавессона (4, 6, 7) (табл. 2) показывает, что в продуктах тионирования исчезает полоса валентных колебаний двойной связи $\nu_{C=O}$ сильной интенсивности в районе 1717–1719 cm^{-1} и возникает полоса валентных колебаний двойной связи $\nu_{C=S}$ средней интенсивности в области 1297–1319 cm^{-1} .

Таким образом, разработан приемлемый метод синтеза *O*-тиобензоил- β -аминопропиоамидоксимо, который заключается в нагревании *O*-бензоил- β -аминопропиоамидоксимо с реагентом Лавессона в тетрагидрофуране при 70 °С в течение 10 ч при соотношении 1:0,5.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на приборе NICOLET 5700 FT-IR в таблетках KBr. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil (ЗАО Сорбполимер) с нанесенным сорбентом – слоем силикагеля СТХ-1А, зернением 5–17 мкм, УФ индикатором УФ-254 в элюенте этанол:бензол, 3:1. Растворители, используемые при перекристаллизации исходных амидоксимо β -(пиперидин-1-ил)-, β -(морфолин-

Таблица 2. ИК-спектры О-бензоил- и О-тиобензоил-β-аминопропиоамидоксимов (1-7)

№	β-амино- группа	Валентные и деформационные колебания связей, см ⁻¹ , табл. КВт									
		ν _{C=O}	ν _{C=N}	δ _{NH}	ν _{C=C}	ν _{C=S}	ν _{C-O}	ν _{C-N}	ν _{N-O}	ν _{N(+)-H}	ν _{N(-)H2}
1	пипери-дин-1-ил	1719	1637	1611	1611	-	1277	1117	1070	-	3201; 3329; 3455
2	морфо-лин-1-ил	1719	1637	1613	1610	-	1280	1117	1070	-	3198; 3331; 3455
3	бензимида-азол-1-ил	1717	1635	1618	1612	-	1277	1069	954	-	3196; 3310; 3452
4	пипери-дин-1-ил	-	1674	1600	1568	1297	1268	1073	1027	-	-
6	морфо-лин-1-ил	-	1693	1642	1600	1319	1271	1092	1064	2562; 2684	-
7	бензимида-азол-1-ил	-	1643	1600	1600	1316	1257	1092	1025	-	3399

1-ил)- и β-(бензимидаол-1-ил)пропиоамидоксимов и О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов (1-3) (i-PrOH), а также растворители, применяемые как элюенты для ТСХ (этанол, бензол), элюирования продукта 4 (CHCl₃) приготовлены по стандартным методикам.

Синтезы исходных оснований О-бензоил-β-аминопропиоамидоксимов (1-3) приведены в [1].

Синтез О-тиобензоил-β-(пиперидин-1-ил)-пропиоамидоксима (4) (соотношение реагентов 1:0,5, MW, 90 Вт, 4 мин.) О-Бензоил-β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксим (1) 0,3 г (0,0011 моль) и 0,20 г (0,00055 моль) реагента Лавессона растерли в ступке с 22 г нейтральной окиси алюминия и в плоскодонной колбе поместили в бытовую микроволновую печь LD MS-202 Y; синтез проводили в течение 4 мин при 90 Вт. Реакционную смесь поместили в аппарат Сокслета и экстрагировали CHCl₃ в течение 2 дней. При контроле ТСХ отмечено пятно продукта с R_f 0,82; после упаривания CHCl₃ получено 0,05 г (24 %) 4 с т. пл. 170 °С.

Синтез О-тиобензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (5) (соотношение реагентов 1:1, ТГФ, комн. т-ра, 10 дней). К 0,8 г (0,003 моль) О-бензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2) в 30 мл осушенного ТГФ порциями при охлаждении реакционной смеси до 10 °С добавили 1,21 г (0,003 моль) реагента Лавессона. После 1 ч перемешивания при 10 °С реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 сут с контролем ТСХ. Пятно продукта реакции 5 имеет R_f 0,70. Попытки выделения 5 высаживанием из ТГФ водой, эфиром, гексаном давали некристаллизующуюся массу со следами исходного реагента Лавессона.

Синтез гидрохлорида О-тиобензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (6) (соот-

ношение реагентов 1:0,5, ТГФ, комнатная температура, 10 дней). К раствору 0,3 г (0,00108 моль) О-бензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2) в 30 мл осушенного ТГФ порциями при охлаждении реакционной смеси до 10 °С добавили 0,22 г (0,00054 моль) реагента Лавессона. После 1 ч перемешивания при 10 °С реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 10 ч с контролем ТСХ. При комнатной температуре к реакционной смеси добавлен раствор HCl в эфире до pH 3. Продукт 6 сразу выпадает в осадок. Выход 6 0,24 г (68 %), R_f 0,51, т. пл. (разл.) 148-150 °С.

Синтез О-тиобензоил-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (7) (соотношение реагентов 1:0,5, ТГФ, 70 °С, 10 ч). К раствору 0,3 г (0,001 моль) О-бензоил-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (3) в 15 мл осушенного ТГФ при охлаждении ледяной водой и перемешивании порциями добавили 0,2 г (0,005 моль) реагента Лавессона. После этого реакционную смесь нагревали при температуре 70 °С с контролем ТСХ. Через 2 ч нагревания начал выпадать белый осадок 7. Реакционную смесь нагревали еще 8 ч и затем выделили 0,2 г (0,00055 моль), 62 % продукта тиоароилирования (7); R_f 0,63, т. пл. 126 °С,

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюкова Л.А. Химия азометинов 2-замещенных циклогексанонов, β-аминопропиоамидоксимов и α-хлор-α-изонитрозокетонов; их противотуберкулезные, антиаритмические, местноанестезирующие и другие свойства // Автореф. дис. докт. хим. наук, Алматы, 2005.
2. Thomsen I., Clausen K., Scheibye S., Lawesson S.-O. Thiation with 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-Dithiadiphosphetane 2,4-disulfide: N-Methylthiopyrrolidone // Org. Synth.; Coll. 1990. V. 7. P. 372.
3. Serradji N., Bensaid O., Martin M., Sallem W., Dereuddre-Bosquet N., et. all. Structure-activity relationships in platelet-activating factor. Part 13: Synthesis and biological evaluation of

piperazine derivatives with dual Anti-PAF and anti-HIV-1 or dual antiretroviral activity // *Bioorg. and Med. Chem.* 2006. Vol. 14, № 23. P. 8109–8125.

4. *Brayton D., Jacobsen F.E., Cohen S.M., Farmer P.J.* A novel heterocyclic atom exchange reaction with Lawesson's reagent: a one-pot synthesis of dithiomaltol // *Chem. Commun.* 2006. P. 206–208.

5. *Kaleta Z., Makowski B.T., Soos T., Dembinski R.* Thionation Using Fluorous Lawesson's Reagent // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. P. 1625–1628.

6. *Nishio T.* Reaction of (1, ω)-N-Acylamino Alcohols with Lawesson's Reagent: Synthesis of Sulfur-Containing Heterocycles // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62, № 4. P. 1106–1111.

7. *Araki Sh., Goto T., Butsugan Ya.* One-step Conversion of Mesoionic Olate to Thiolate by Lawesson's Reagent // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988. Vol. 61. P. 2977–2978.

8. *Rico-Gomes R., Naiera F., Lopez-Romero J.M., Canada-Rudner P.* Solvent free synthesis of thioalkylxanthines from alkylxanthines using microwave irradiation // *Heterocycles.* 2000. Vol. 53, № 10. P. 2275–278.

9. *Varma R.S., Kumar D.* Microwave-Accelerated Solvent Free Synthesis of Thioketones, Thiolactones, Thioamides, Thioesters, and Thioflavonoids // *Org. Lett.* 1999. Vol. 1, № 5. P. 697–700.

Резюме

О-бензоил- β -аминопропиоамидоксимдермен Лавесон реагентінің әрекеттесуі келесі жағдайларда өткізілген

реагенттердің 1:0,5 қатынасында активті реакция ретінде микротолқынды сәулелендірумен әсер еткен; тетрагидрофуран қатысында қалыпты температурада реагенттердің 1:1 қатынасында синтезделген; тетрагидрофуран қатысында 55 °С-та 10 сағат аралығында реагенттердің 1:0,5 қатынасында тионирленген; тетрагидрофуран қатысында 70 °С-та 10 сағат аралығында реагенттердің 1:0,5 қатынасында реакция жүргізілген. Соңғы әдісті қолдану арқылы О-тиобензоил- β -аминопропиоамидоксимдерді тұмба түрінде жоғары шығыммен алуға болады.

Summary

Interaction of O-benzoyl- β -aminopropioamidoximes with Lawesson's reagent was fulfilled in the next conditions: activation of reaction at microwave radiation at reagent's ratio as 1:0,5; synthesis in tetrahydrofuran at room temperature during 10 days at reagent's ratio as 1:1; thionation in tetrahydrofuran at reagent's ratio as 1:0,5 at 55 °C during 10 h; conduction of the reaction in tetrahydrofuran at reagent's ratio as 1:0,5 at 70 °C during 10 h. Application of the last method gives O-thiobenzoyl- β -aminopropioamidoximes as precipitation with the largest output.

АО Институт химических наук
им. А.Б. Бектурова,
г. Алматы

Поступила 11.05.10 г.