

УДК 547.789.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГИДРАЗИДОВ КИСЛОТ С ТИОКАРБОНИЛБИСТИОГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ В ВОДЕ КАК «ЗЕЛЕНЫЙ» МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ *N*-(4-ОКСО-2-ТИОКСО-1,3-ТИАЗОЛИДИН-3-ИЛ)-КАРБОКСАМИДОВ

© 2020 г. В. Я. Горишний^а, В. С. Матийчук^{б, *}

^а Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская 69

^б Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирила и Мефодия 6
*e-mail: v_matiyчук@ukr.net

Поступила в редакцию 24 августа 2020 г.

После доработки 29 августа 2020 г.

Принята к публикации 31 августа 2020 г.

Взаимодействием гидразидов ароматических кислот с тиокарбонилбистиогликолевой кислотой получены *N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)карбоксамиды. Установлено, что оптимальной средой для проведения этой реакции является вода. Реакция отвечает критериям зеленой химии, а выходы продуктов приближаются к количественным.

Ключевые слова: 2-тиоксотиазолидин-4-он, тиокарбонилбистиогликолевая кислота, зеленая химия.

DOI: 10.31857/S0514749220120162

Зеленая химия посвящена совершенствованию методологий получения химических продуктов, в частности органических, за счет сокращения или исключения использования опасных химикатов и растворителей [1, 2]. Использование «зеленых» растворителей имеет первостепенное значение для целей зеленой химии. Среди различных «зеленых» растворителей вода признана наиболее привлекательной средой для органических преобразований с точки зрения безопасности как для научных исследований, так и промышленного применения [3, 4]. В отличие от многих других растворителей вода обеспечивает не только среду для химических растворов, но также часто участвует в элементарных химических преобразованиях в молекулярном масштабе и может действовать как катализатор для ускорения реакций [5].

Производные 2-тиоксотиазолидин-4-она (роданина) играют важную роль в современной органической и медицинской химии. Среди этого класса соединений найдены вещества, которые обладают разнообразными видами биологической активности, многие из них находятся на разных стадиях клинических испытаний. На современном этапе развития науки роданиновый цикл принято считать привилегированной структурой в медицинской химии [6–8].

Одним из важных структурных блоков в дизайне комбинаторных библиотек соединений роданинового ряда являются *N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)карбоксамиды [6–8]. Существует два основных способа их синтеза. Первый базируется на реакции ацилирования 3-аминорода-

нина с помощью хлорангидридов кислот [9, 10]. Его возможности лимитируются доступностью соответствующих хлорангидридов кислот. Второй способ основан на циклизации гидразидов кислот с тиокарбонилбистиогликолевой кислотой [11–16]. Несмотря на его простоту, указанный метод имел ограниченное применение в синтезе *N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)карбоксамидов. Количество полученных таким образом производных незначительно [11–16].

Целью настоящего исследования, которое является продолжением наших работ [17–20] по получению биологически активных гетероциклов, является разработка простого универсального метода синтеза *N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)карбоксамидов, удовлетворяющего критериям зеленой химии. Для этой цели мы изучили гидразиды кислот ароматического ряда в реакции с тиокарбонилбистиогликолевой кислотой. Установлено, что при непродолжительном кипячении этих реагентов в воде с высокими выходами образуются *N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)карбоксамиды (схема 1). Нами также исследован этанол как растворитель в данной реакции, который был предложен в работах [11, 14–16]. Как оказалось, этанол непригоден для этой реакции, поскольку образуется нерастворимая соль тиокарбонилбистиогликолевой кислоты и гидразида, а для ее превращения в целевой продукт требуется длительное нагревание. Также непригодным как растворитель оказался ТГФ, об использовании которого сообщалось ранее [13]. Кипячение гидразидов с тиокарбонилбистиогликолевой кислотой в нем на протяжении 3 ч не привело к заметной конверсии исходных реагентов.

Строение полученных продуктов подтверждено с помощью ЯМР-спектроскопии ^1H . Сигналы

всех протонов находятся в областях, которые соответствуют структуре молекулы. В частности, сигнал метиленовой группы наблюдается в виде синглета или мультиплета при 4.26–4.77 м.д., а амидный протон резонирует в виде синглета при 10.74–12.05 м.д.

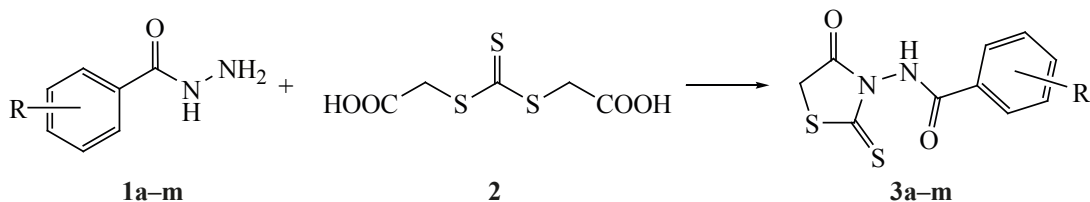
***N*-(4-Оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)-карбоксамиды 3a–m** (общая методика). В круглодонной колбе с обратным холодильником растворяли 1.13 г (5 ммоль) тиокарбонилбистиогликолевой кислоты (**2**) и 5 ммоль гидразида соответствующей кислоты **1a–m** в 10 мл воды при нагревании. Реакционную смесь кипятили в течение 30 мин, охлаждали, осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из воды или изопропанола.

***N*-(4-Оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)-бензамид (3a)**. Выход 1.21 г (96%), т.пл. 174–175°C (вода). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.53 с (2H, CH₂), 7.56 д.д (2H, C₆H₅, *J* 10.5, 4.8 Гц), 7.63–7.69 м (1H, C₆H₅), 7.96–7.91 м (2H, C₆H₅), 11.57 с (1H, NH). Найдено, %: С 47.60; Н 3.20; N 11.10. C₁₀H₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 47.48; Н 3.27; N 11.18.

2-Метил-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3b). Выход 1.21 г (91%), т.пл. 191–192°C (изопропанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH₃), 4.51 с (2H, CH₂), 7.33 д.д (2H, C₆H₄, *J* 10.2, 3.4 Гц), 7.41–7.48 м (1H, C₆H₄), 7.54 д.д (1H, C₆H₄, *J* 6.5, 2.5 Гц), 11.37 с (1H, NH). Найдено, %: С 49.61; Н 3.78; N 10.52. C₁₁H₁₀N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 49.75; Н 3.84; N 10.45.

4-Метил-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3c). Выход 1.22 г (92%), т.пл. 176–177°C (изопропанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 4.52 с (2H, CH₂), 7.37 д (2H, C₆H₄, *J* 7.9 Гц), 7.84 д (2H, C₆H₄, *J* 8.2 Гц), 11.47

Схема 1.



1, 3, R = H (**a**), 2-CH₃ (**b**), 4-CH₃ (**c**), 4-F (**d**), 2-Cl (**e**), 4-Cl (**f**), 2-Br (**g**), 4-Br (**h**), 2-CH₃O (**i**), 4-CH₃O (**j**), 2-NO₂ (**k**), 3-NO₂ (**l**), 4-(CH₃)₃C (**m**).

с (1H, NH). Найдено, %: С 49.61; Н 3.78; N 10.52. $C_{11}H_{10}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 49.59; Н 3.70; N 10.63.

4-Фтор-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3d). Выход 1.34 г (99%), т.пл. 178–179°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.53 с (2H, CH_2), 7.21–7.55 м (2H, C_6H_4), 7.84–8.10 м (2H, C_6H_4), 11.62 с (1H, NH). Найдено, %: С 44.44; Н 2.61; N 10.36. $C_{10}H_7FN_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 44.56; Н 2.57; N 10.43.

2-Хлор-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3e). Выход 1.36 г (95%), т.пл. 184–185°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.33–4.68 м (2H, CH_2), 7.37–7.75 м (4H, C_6H_4), 11.66 с (1H, NH). Найдено, %: С 41.89; Н 2.46; N 9.77. $C_{10}H_7ClN_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 41.98; Н 2.39; N 9.84.

4-Хлор-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3f). Выход 1.36 г (95%), т.пл. 188–189°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.53 с (2H, CH_2), 7.66 д (2H, C_6H_4 , J 8.6 Гц), 7.95 д (2H, C_6H_4 , J 8.5 Гц), 11.68 с (1H, NH). Найдено, %: С 41.89; Н 2.46; N 9.77. $C_{10}H_7ClN_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 41.78; Н 2.51; N 9.70.

2-Бром-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3g). Выход 1.52 г (92%), т.пл. 199–200°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.26–4.71 м (2H, CH_2), 7.46–7.51 м (1H, C_6H_4), 7.51–7.57 м (1H, C_6H_4), 7.62–7.66 м (1H, C_6H_4), 7.76 д.д (1H, C_6H_4 , J 7.9, 1.2 Гц), 11.62 с (1H, NH). Найдено, %: С 36.26; Н 2.13; N 8.46. $C_{10}H_7BrN_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 36.18; Н 2.19; N 8.37.

4-Бром-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3h). Выход 1.62 г (98%), т.пл. 205–206°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.53 с (2H, CH_2), 7.78–7.82 м (2H, C_6H_4), 7.84–7.90 м (2H, C_6H_4), 11.69 с (1H, NH). Найдено, %: С 36.26; Н 2.13; N 8.46. $C_{10}H_7BrN_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 36.21; Н 2.08; N 8.53.

2-Метокси-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3i). Выход 1.40 г (99%), т.пл. 182–183°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.28–4.66 м (2H, CH_2), 6.98–7.33 м (2H, C_6H_4), 7.51–7.72 м (1H, C_6H_4), 7.83 д.д (1H, C_6H_4 , J 7.7, 1.8 Гц), 10.74 с (1H, NH). Найдено, %: С 46.80; Н 3.57; N 9.92. $C_{11}H_{10}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: С 46.89; Н 3.51; N 10.07.

4-Метокси-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3j). Выход 1.34 г (95%), т.пл. 184–186°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.51 с (2H, CH_2), 7.09 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.92 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 11.35 с (1H, NH). Найдено, %: С 46.80; Н 3.57; N 9.92. $C_{11}H_{10}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: С 46.72; Н 3.63; N 10.01.

2-Нитро-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3k). Выход 1.43 г (96%), т.пл. 218–219°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.31–4.77 м (2H, CH_2), 7.80–7.87 м (2H, C_6H_4), 7.89–7.95 м (1H, C_6H_4), 8.13–8.17 м (1H, C_6H_4), 11.94 с (1H, NH). Найдено, %: С 40.40; Н 2.37; N 14.13. $C_{10}H_7N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 40.31; Н 2.44; N 14.05.

3-Нитро-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3l). Выход 1.41 г (95%), т.пл. 197–199°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.37–4.62 м (2H, CH_2), 7.89 т (1H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 8.36 д.д (1H, C_6H_4 , J 7.8, 1.0 Гц), 8.42–8.61 м (1H, C_6H_4), 8.76 д (1H, C_6H_4 , J 1.1 Гц), 12.05 с (1H, NH). Найдено, %: С 40.40; Н 2.37; N 14.13. $C_{10}H_7N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 40.52; Н 2.31; N 14.21.

4-*tert*-Бутил-*N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бензамид (3m). Выход 1.51 г (98%), т.пл. 173–175°C (изопропанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.31 с (9H, CH_3), 4.53 с (2H, CH_2), 7.46–7.72 м (2H, C_6H_4), 7.75–8.04 м (2H, C_6H_4), 11.47 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.52; Н 5.23; N 9.08. $C_{14}H_{16}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 54.41; Н 5.29; N 9.17.

Спектры ЯМР 1H растворов веществ в $DMCO-d_6$ регистрировали на спектрометре «Varian Mercury VX-400» (400 МГц) (США), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определяли в открытых капиллярных трубках на электротермическом приборе ПТП-М. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Элементный анализ выполнен на приборе Elementar Vario L cube (Германия). В качестве исходных соединений использованы коммерчески доступные реагенты (Merck, Sigma-Aldrich).

ВЫВОДЫ

Таким образом разработан метод синтеза *N*-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)карбоксамидов, который соответствует критериям «зелёной

химии». Выходы целевых продуктов составляли 91–99%.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anastas P.T., Warner J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press, 1998.
- Clarke C.J., Tu W.C., Levers O., Bröhl A., Jason P., Hallett J.P. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747–800. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00571
- Li C.J., Chen L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68–82. doi 10.1039/B507207G
- Butler R.N., Coyne A.G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302–6337. doi 10.1021/cr100162c
- Minakata S., Komatsu M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 711–724. doi 10.1021/cr8003955
- Tomasić T., Masic L.P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
- Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 1233–1252. doi 10.1080/17460441.2017.1388370
- Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 542–594. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031
- Powers J.P., Piper D.E., Li Y., Mayorga V., Anzola J., Chen J.M., Jaen J.C., Lee G., Liu J., Peterson M.G., Tonn G.R., Ye Q., Walker N.P., Wang Z. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1034–1046. doi 10.1021
- Guiheneuf S., Paquin L., Carreaux F., Durieu E., Roisnel T., Meijer L., Bazureau J.P. *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 375–388. doi 10.1007/s11030-014-9509-7
- Hassanabadi A. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 149–151. doi 10.3184/174751913X13598087794353
- Roman O., Lesyk R. *Farmacia.* **2007**, *15*, 640–648.
- Yarovenko V.N., Nikitina A.S., Zavarzin I.V., Krayushkin M.M., Kovalenko L.V. *Synthesis.* **2006**, *8*, 1246–1248. doi 10.1055/s-2006-926409
- El-Miligy M.M.M., Hazzaa A.A., El-Messmary H., Nassra R.A., El-Hawash S.A.M. *Bioorg. Chem.* **2017**, *72*, 102–115. doi 10.1016/j.bioorg.2017.03.012
- Cong N.T., Nhan H.T., Van Hung L., Thang T.D., Kuo P.C. *Molecules.* **2014**, *19*, 13577–13586. doi 10.3390/molecules190913577
- Chaban T.I., Klenina O.V., Zimenkovsky B.S., Chaban I.G. *Der Pharma Chem.* **2016**, *8*, 534–542.
- Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1712–1716. [Obushak N.D., Gorak Yu.I., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1689–1694.] doi 10.1134/S1070428008110213
- Bazel Y., Tupys A., Ostapiuk Y., Tymoshuk O., Matiichuk V. *J. Mol. Liq.* **2017**, *242*, 471–477. doi 10.1016/j.molliq.2017.07.047
- Pokhodylo N.T., Matiichuk V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 415–420. doi 10.1002/jhet.321
- Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХТС.* **2009**, *45*, 140–142. [Pokhodylo N.T., Matiichuk V.S., Obushak N.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 121–122.] doi 10.1007/s10593-009-0238-2

Reaction of Acids Hydrazides with Thiocarbonylbisthioglycolic Acid in Water as a “Green” Method for Preparation of *N*-(4-Oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine-3-yl)carboxamides

V. Ya. Horishny^a and V. S. Matiichuk^{b, *}

^a Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Ukraine, Lviv, ul. Pekarskaya 69

^b Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodia 6

*e-mail: v_matiichuk@ukr.net

Received August 24, 2020; revised August 29, 2020; accepted August 31, 2020

N-(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)carboxamides were prepared by the reaction of aromatic acid hydrazides with thiocarbonylbisthioglycolic acid. It has been established that the optimal medium for this reaction is water. The reaction meets the criteria of green chemistry, and the product yields are close to quantitative.

Keywords: 2-thioxothiazolidin-4-one, thiocarbonylbisthioglycolic acid, green chemistry