

УДК 547.789.13

ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОН: ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ І ОДНОРЕАКТОРНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЙОГО 3-АЛКІЛ-5-АРИЛІДЕНПОХІДНИХ

Й.Д.Комариця, Б.С.Зіменковський, І.Г.Чабан, Т.І.Чабан

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: chabantaras@ukr.net*Ключові слова: тіазолідин-2,4-діон; псевдотіогідантоїн; модифікований синтез; одnoreакторний спосіб; алкілювання; альдольна конденсація***Модифіковано синтез тіазолідин-2,4-діону та запропоновано одnoreакторний спосіб одержання його 3-алкіл-5-ариліденпохідних.****THIAZOLIDINE-2,4-DION: SYNTHESIS OPTIMIZATION AND ONE-POT PREPARATION OF ITS 3-ALKYL-5-ARYLIDENE DERIVATIVES****Yi.D.Komarytsya, B.S.Zimenkovsky, I.G.Chaban, T.I.Chaban****The synthesis of thiazolidine-2,4-dion has been modified and one-pot method for preparation of its 3-alkyl-5-arylidene derivatives has been suggested.****ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДИОН: ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗА І ОДНОРЕАКТОРНИЙ СПОСІБ ПОЛУЧЕННЯ ЕГО 3-АЛКІЛ-5-АРИЛІДЕНПРОИЗВОДНЫХ****И.Д.Комарица, Б.С.Зименковский, И.Г.Чабан, Т.И.Чабан****Модифицировано синтез тиазолидин-2,4-диона и предложено одnoreакторный способ получения его 3-алкил-5-ариліденпроизводных.**

Зацікавленість похідними тіазолідин-2,4-діону (**2**) значно зросла після виявлення серед цих сполук речовин з різноманітними видами біологічної активності, зокрема, протипухлинної [1, 2] і гіпоглікемічної [3].

Синтетичні можливості цього класу сполук розширились завдяки його тіонуванню до 4-тіон-тіазолідону-2 (ізороданіну) [4], перетворенню в тіоло[4,5-*b*]піридину [2, 5], 5-ариліденпохідні [6], а також легкій гетеродієновій конденсації останніх з ненасиченими сполуками, яка приводить до різноманітних тіазолотіопіранів [7].

Серед описаних у літературі методів одержання тіазолідин-2,4-діону [8, 9, 10] найбільш відомим є одностадійний спосіб його синтезу, який ґрунтується на тривалому нагріванні монохлороцтової кислоти з тиосечовиною у середовищі киплячої концентрованої хлоридної кислоти [11] і перебігає через стадію псевдотіогідантоїну гідрохлориду (**1**), який в процесі гідролізу перетворюється на цільовий продукт **2** разом з еквімолярною кількістю побічного амонію хлориду (схема 1).

Незважаючи на уявну простоту, неодноразове використання вказаного методу показало його істотні недоліки: по-перше, концентрована хлоридна кислота при тривалому кип'ятінні реакційної суміші може сприяти розкладу вихідних речовин, а також значному виділенню екологічно небезпечного газоподібного хлороводню в процесі реакції, що є особливо при добуванні великих кількостей продукту; по-друге, в результаті реакції утворюється еквімолярна кількість амонію хлориду, який після охолодження реакційної суміші випадає в осад разом з цільовим продуктом, створюючи враження його високого виходу.

Нами запропоновано двостадійний варіант синтезу сполуки **2**, який позбавлений зазначених недоліків: на першій стадії — синтез речовини **1** з монохлороцтової кислоти і тиосечовини у середовищі льодяної оцтової кислоти за запропонованим раніше способом [12]. На цьому етапі в реакційне середовище як побічний продукт виділяється лише вода, оскільки інший побічний продукт (HCl) бере участь в утворенні сполуки **1**,

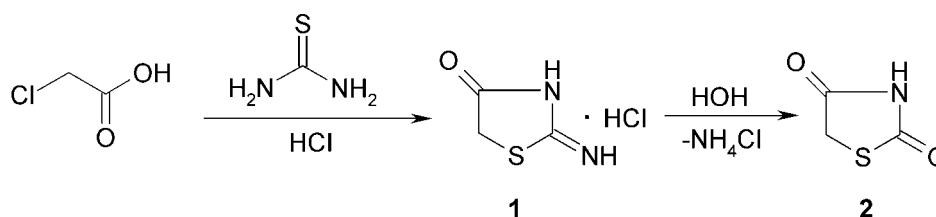


Схема 1

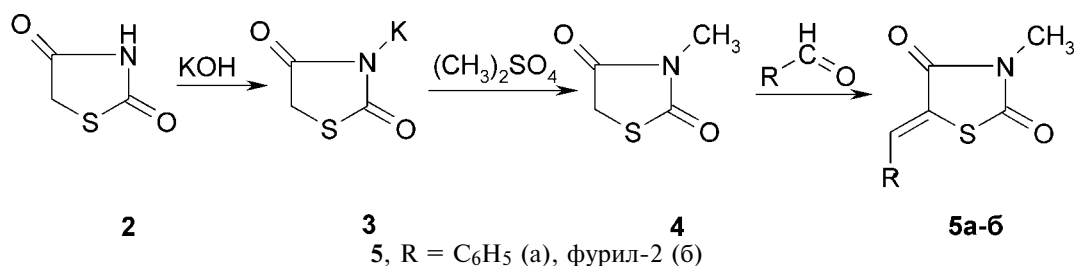


Схема 2

яка є гідрохлоридною сіллю. З цієї причини виявилось можливим 3-4 разове використання цієї ж оцтової кислоти (фільтрату) для повторних синтезів, з додаванням при цьому невеликої кількості зазначеного розчинника до його початкового об'єму.

На другому етапі синтезу для зменшення розчинності та випадання в осад амонію хлориду доцільно проводити гідроліз гідрохлориду **1** лише у водному середовищі без додавання хлоридної кислоти, що позитивно позначилося на чистоті і виході цільового продукту **2**.

Необхідно зазначити, що 3-заміщені тiazолідин-2,4-діони як у синтетичному, так і у біологічному плані менш досліджені у порівнянні з аналогічними 3-незаміщеними, хоча представники ряду 5-ариліден-3-метилізороданінів описані в літературі [13]. На наш погляд, це обумовлено їх меншою доступністю та виходом цільових продуктів. Зокрема, 3-метилпохідну **2** отримують через окрему стадію добування його калійної солі (**3**) з наступним її метилюванням в ацетоні шляхом тривалого кип'ятіння, вакуумною розгонкою продуктів реакції і нарешті альдольною конденсацією [14] (схема 2).

Нами запропоновано одnoreакторний спосіб синтезу 5-ариліден-3-метилtiazолідин-2,4-діонів, який ґрунтується на порівняно високій кислотності сполуки **2** на етапі алкілювання, а також на особливому каталітичному ефекті первинних аліфатичних амінів у реакціях альдольної конденсації у ряду тiazолідонів [15]. На першій стадії нами проводилось метилювання сполуки **2** у середовищі ДМФА в присутності еквімолярної кількості безводного калію карбонату, а на другому етапі після відділення мінеральних солей — альдольна конденсація. Виходи продуктів при їх високій чистоті сягають 57-58 %.

Експериментальна частина

Тiazолідин-2,4-діон (2). У суху термостійку круглодонну колбу об'ємом 2 л послідовно вносять 282 г (3 Моль) монохлороцтової кислоти, 258 г (3 Моль) тіосечовини і 0,5 л льодяної оцтової кислоти. Суміш ретельно перемішують впродовж 2-3 хв і для уникнення екзотермічної реакції залишають на добу при кімнатній температурі для повільного проходження першого етапу її перебігу. На цій стадії не рекомендується нагрівати до кипіння для уникнення бурхливої екзотермічної реакції, хоча її проведення на цьому етапі можливе при суво-

рому дотриманні правил безпеки (колбу з'єднують з об'ємним оберненим холодильником і повільно нагрівають до початку кипіння та появи ознак екзотермічної реакції. Після цього негайно припиняють нагрівання і колбу з реакційною сумішшю інтенсивно охолоджують у холодній воді, а її верхню частину обмотують тканиною, добре змоченою холодною водою). Потім після витримування при кімнатній температурі або після закінчення екзотермічної реакції реакційну суміш кип'ятять протягом 15 хв, підтримуючи рівномірне не дуже сильне кипіння в колбі з оберненим холодильником. Далі реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують у суху колбу, ретельно відтискаючи на фільтрі. Фільтрат переносять з колби Бунзена в іншу суху колбу і зберігають для можливого 3-4 разового використання без шкоди для виходів і чистоти цільового продукту. При повторному використанні фільтрат щоразу доповнюють оцтовою кислотою до початкового об'єму (~500 мл). Отриманий гідрохлорид **1** з лійки переносять у колбу об'ємом 2 л, додають 400 мл дистильованої води, колбу з'єднують з оберненим холодильником і суміш кип'ятять впродовж 2-2,5 год, охолоджують, занурюючи колбу в холодну воду. Осад сполуки **2**, який випав, відфільтровують, на фільтрі промивають невеликою кількістю оцтової кислоти і води та сушать у сушильній шафі при температурі 90°C. Вихід цільового продукту — близько 275 г (78%), Т. пл. — 120-122°C. Кристалізацію речовини **2** здійснюють із ~300 мл води. Після кристалізації отримують 190 г продукту з Т. пл. 124-125°C, яка ідентична відомому зразку [11].

5-Бензиліден-3-метилtiazолідин-2,4-діон (5a). До розчину 11,7 г (0,1 Моль) сполуки **2** у 50 мл ДМФА додають 7 г (0,05 Моль) калію карбонату (свіжопрожареного) та 6,5 г (0,05 Моль) диметилсульфату (свіжоперегнаного). Суміш нагрівають на киплячому водному оґрівнику протягом 3,5 год, додають 14 мл бензальдегіду і 5 мл аміноетанолу і продовжують нагрівання на киплячому водному оґрівнику протягом 40 хв. Після охолодження суміш виливають в 50-60 мл води, через 0,5 год відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 90°C. Вихід — 12,5 г (57%), Т. пл. — 127-128°C, після перекристалізації з оцтової кислоти Т. пл. — 130-131°C, яка ідентична зразку [14].

Аналогічно отриманий **3-метил-5-фуриліден-тiazолідин-2,4-діон (5b)** з виходом 58% і Т. пл.

142-144°C (з оцтової кислоти) без депресії із зразком, отриманим нами зустрічним синтезом з 3-метилтіазолідин-2,4-діону та фурфуролу.

Висновки

1. Взаємодія монохлороцтової кислоти та тіосечовини у середовищі льодяної оцтової кислоти з наступним гідролізом псевдотіогідантоїну гідрохлориду у водному середовищі є ефективним і

зручним способом одержання тіазолідин-2,4-діону.

2. Запропоновано препаративно зручний одно-реакторний метод синтезу раніше важкодоступних 3-алкіл-5-арилідентіазолідин-2,4-діонів, який ґрунтується на порівняно високій кислотності тіазолідин-2,4-діону, а також на особливому каталітичному ефекті первинних аліфатичних амінів у реакціях альдольної конденсації.

Література

1. Geissler J.F., Traxler P., Ragenass U. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265, №36. — P. 22255-22260.
2. Дудинов А.А., Личицкий Б.В., Антонов И.А. и др. // *Изв. АН, Сер. хим.* — 2008. — №8. — С. 1707-1710.
3. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. и др. *Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена.* — Изд. Рид Элсивер (совместно с Изд. группой "ГЭОТАР - Медиа"), 2010. — 640 с.
4. Грищук А.П., Баранов С.Н., Гориздра Т.Е., Комарица И.Д. // *Журн. прикл. химии.* — 1967. — №6. — С. 1389-1392.
5. Комарица И.Д. // *ХГС.* — 1989. — №11. — С. 1547-1549.
6. Комарица И.Д., Баранов С.Н., Грищук А.П. // *ХГС.* — 1967. — №4. — С. 664-665.
7. Kassab N.L., Messeha N.A. // *J. Pract. Chem.* — 1973. — Bd. 315, H. 6. — S. 1017-1024.
8. Brown C.F. // *Chem. Rev.* — 1961. — Vol. 61. — P. 463-521.
9. Shiva P. Singh, Surendra S. Parmar, Krishna Raman, Virgil I. Steinberg // *Chem. Rev.* — 1981. — Vol. 81. — P. 175-203.
10. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. *4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи.* — Вінниця: Нова книга, 2004. — 105 с.
11. Туркевич Н.М., Введенский В.М., Петличная Л.П. // *Укр. хим. журн.* — 1961. — Т. 27, №5. — С. 680-681.
12. Зубенко В.Г. А.с. 952844 СССР // *Б.И.* — 1982. — №31.
13. Плевачук Н.Є. // *Фарм. журн.* — 1970. — №6. — С. 3-6.
14. Туркевич Н.М., Юрженко С.А. // *ХГС.* — 1971. — №3. — С. 129-131.
15. Комарица И.Д. А.с. 743998 СССР // *Б.И.* — 1980. — №24.

Надійшла до редакції 11.03.2011 р.