

UOT 547.436.

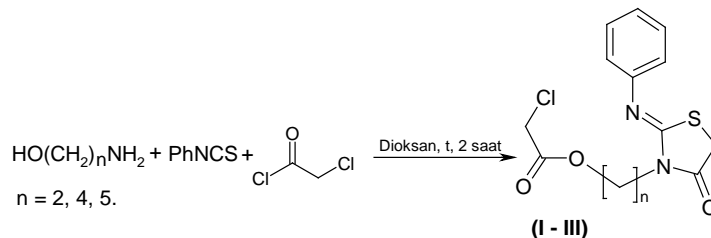
TIAZOLIDİNON TÖRƏMƏLƏRİNİN ÜÇKOMPONENTLİ KONDENSLƏŞMƏ REAKSİYALARI ƏSASINDA SİNTEZİ

A.M.MƏHƏRRƏMOV, Ə.N.XƏLİLOV,
F.N.NAĞİYEV, M.Ə.ALLAHVERDİYEV
Bakı Dövlət Universiteti
mirze_a@mail.ru

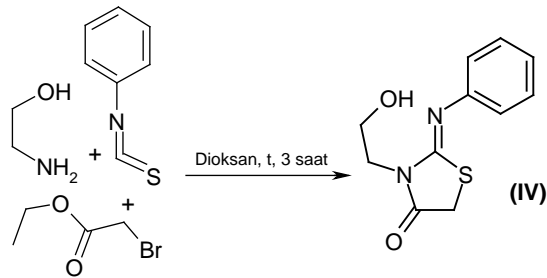
Üçkomponentli reaksiya sistemində aminspirtlərin iştirakında tiazolidin-4-on törəmələri sintez edilmişdir. Sintez edilmiş birləşmələrin quruluşu müasir NMR və rentgen difraksiyası metodları ilə sübut olunmuşdur. Tədqiqatlar nəticəsində sintez edilən birləşmələrin bir sıra patogen mikroorqanizmlərə qarşı aktivlik nümayiş etdirdiyi aşkar olunmuşdur.

Açar sözlər: Üçkomponentli kondensləşmə, aminspirt, rentgen difraksiyası, tiazolidin-4-on

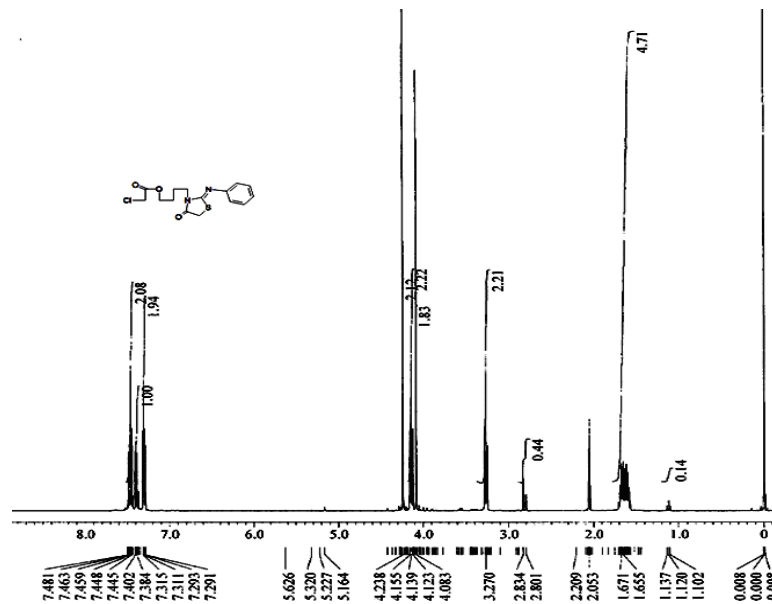
Tiazolidin törəmələrinin geniş spektrdə bioloji aktivlik göstərmələri onların xərçəng əleyhinə, antimikrob, ağrıkəsici, antimalyariya, antioksidant və s. preparatlar kimi tətbiqi imkanlarının araşdırılmasını aktual edir [1-5]. Bunu nəzərə alaraq təqdim edilən işdə müxtəlif aminspirtlərin iştirakında üçkomponentli kondensləşmə reaksiyalarından tiazolidin-4-on törəmələrinin sintezi imkanları araşdırılmışdır. Reaksiyalar iki-üç saat ərzində dioksan mühitində həlledicinin qaynama temperaturunda aparılmışdır. Reaksiya sistemində xlorasetil xloridin digər reaksiya komponentlərinə nəzərən iki dəfə artıq götürülməsi nəticəsində əmələ gələn birləşmələrdə tiazolidin-4-on halqasına birləşən alifatik spirt fraqmentinin asilləşməsi baş vermişdir (I-III):



Reaksiya sistemində xlorasetil xloridi bromsirkə turşusunun etil efiri ilə əvəz etdikdə digər tiazolidin-4-on törəməsi (IV) əmələ gəlmişdir [6].



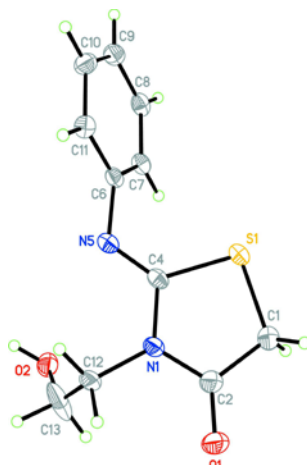
Reaksiyaların gedişinə nəzarət nazik təbəqəli xromatoqrafiya metodu vasitəsilə həyata keçirilmişdir. Sintez edilən birləşmələrin quruluşu ^1H , ^{13}C NMR spektrlərinin köməyiylə tədqiq edilmişdir. Aşağıda nümayiş edildiyi kimi (şəkil 1) ^1H NMR spektrinin 1.65-1.67 m.h. sahəsində yan zəncirdəki $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ fraqmentinin mərkəzi iki metilen qrupunun dörd protonuna uyğun multipletin, 3.27 m.h. sahəsində $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ qrupunun iki protonuna uyğun multipletin, 4.08 m.h.-də $\text{S-CH}_2\text{-C=O}$ fraqmentindəki CH_2 qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin, 4.13 m.h.-də $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ fraqmentinin CH_2 qrupunun iki protonuna uyğun tripletin, 4.23 m.h.-də $\text{O=C-CH}_2\text{-Cl}$ fraqmentinin CH_2 qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin və 7.2-7.4 m.h. intervalında aromatik halqanın beş protonuna uyğun multipletin müşahidə olunması (II) birləşməsinin ($n = 4$) alınmasını təsdiq edir.



Şəkil 1. Xlorsirkə turşusunun 4-(4-okso-2-feniliminotiazolidin-3-il)butil efiri.

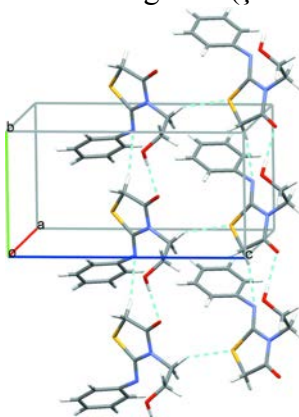
Sintez edilən birləşmələrin quruluşunun tədqiqində rentgen difraksiya metodundan da istifadə edilmişdir. Bunun üçün tiazol törəməsinin (IV) etil

spirtində monokristalı yetişdirilmiş və quruluşu APEX2 CCD cihazında rentgen difraksiyası metodu ilə tədqiq edilmişdir (şək. 2). Tədqiq edilən birləşmənin kristal qəfəsi monoklinik sinqoniyaya ($P2_1/c$) malikdir. Kristalın qəfəs parametrlərinin $a = 11.9612(6) \text{ \AA}$, $b = 6.9478(3) \text{ \AA}$, $c = 13.1554(6) \text{ \AA}$, $\beta = 91.244(2)^\circ$, $V = 1093.01(9) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$ olduğu SADABS proqramının köməyiylə tapılmışdır. Tədqiq edilən kristalın ölçüsü $0.40 \times 0.26 \times 0.11 \text{ mm}$ təşkil etmişdir.



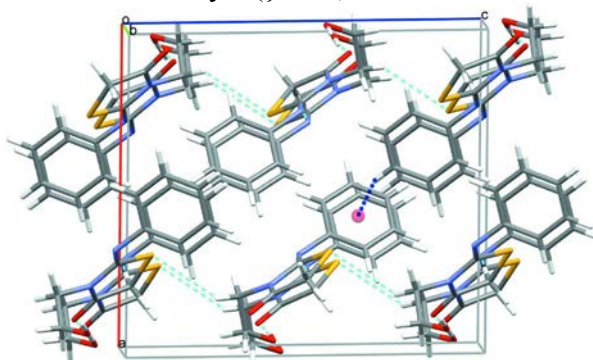
Şək. 2. 3-(2-Hidroksietil)-2-feniliminotiazolidin-4-on (IV) molekulunun quruluşunun perspektiv görünüşü

Kristalda tiazol və fenil halqaları bir-birinə nəzərən $56.99(6)^\circ$ bucaq altında meyllənmişdir. Tiazol nüvəsi planar konformasiyaya malikdir. Quruluşda fenilimino fraqmentinin olması C-N rabitəsinin uzunluğunun $1.2638(19) \text{ \AA}$ təşkil etməsi ilə sübut edilmişdir. Molekul bu rabitəyə nəzərən *Z* konformasiyasını alır. Yan zəncirdəki hidroksil qrupu iki vəziyyət üzrə nizamsız yerləşmişdir. Kristalda molekullar O-H...O, C-H...N hidrogen rabitələrinin köməyiylə əlaqələndərək *b* oxu boyunca zəncir əmələ gətirir (şəkil 3):



Şək. 3. 3-(2-Hidroksietil)-2-feniliminotiazolidin-4-on (IV) molekullarının *b* oxu boyunca paralel zəncirlər əmələ gətirməsi

Həmin ox (*b*) boyunca əmələ gələn zəncirlər bir-biri ilə zəif C-H...S hidrogen rabitələri ilə əlaqələnir. Quruluşu C-H...O və C-H... π qarşılıqlı təsirləri daha da gücləndirərək *b* oxu boyunca molekulların daha kompakt struktur əmələ gətirməsini tamamlayır (şək. 4):



Şək. 4. 3-(2-Hidroksietil)-2-feniliminotiazolidin-4-on (IV) molekullarının kristal qəfəsdə kompakt quruluş əmələ gətirmə nizamı

Həmçinin sintez edilən birləşmələrin bakterisid və fungisid xassələri tədqiq edilmiş və ilkin müsbət nəticələr əldə edilmişdir. Belə ki, məlum olmuşdur ki, sintez edilən birləşmələr *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* bakteriyalarına və *Candida albican*, *Candida glabrata* göbələklərinə qarşı aktivlik nümayiş etdirir.

Təcrübi hissə

Sintez olunan birləşmələrin $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) və $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) spektri DMSO- d_6 həlledicisində Bruker firmasının AV300 sistemində daxili standart TMS olmaqla çəkilmişdir. Reaksiyalara kinetik nəzarət zamanı elyuent kimi heksan : izopropil spirti (3:2) sistemindən istifadə edilmişdir.

Birləşmələr aşağıdakı ümumi metodika üzrə sintez edilmişdir:

Fenilizotiosianat (0.01 mol) qarışdırma şəraitində müvafiq aminspirtin (0.01 mol) üzərinə əlavə edilmiş və bu zaman əmələ gələn kristal kütlə 10 ml dioksanda həll edildikdən sonra qarışdırma şəraitində üzərinə xlorasetilxlorid (0.02 mol) və ya monobromsirkə turşusunun etil efiri (0.01 mol) əlavə edilmişdir. Sonra reaksiya qarışığı 2-3 saat ərzində qaynadılmış və otaq temperaturuna qədər soyudulmuşdur. Bu zaman əmələ gələn çöküntü etil spirti mühitində kristallaşdırılmışdır.

Xlorsirkə turşusunun 4-(4-okso-2-feniliminotiazolidin-3-il)-etil efiri (I). Çıxım 99%, T_{er} 120 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ spektr (DMSO- d_6): 3.48 t (2H, N- CH_2 - CH_2), 3.76 s (2H, S- CH_2 -C=O), 4.34 t (4H, O- CH_2 - CH_2 , O=C- CH_2 -Cl), 7.3 (m, 5H, Ar). $^{13}\text{C NMR}$ spektr, m.h. (DMSO- d_6): 33.5 (N- CH_2 -), 39.9 (S- CH_2 -

C=O), 58.21 (O-CH₂-), 64.5 (O=C-CH₂-Cl), 122.0-129 (5CH_{ar}), 144.2 (C_{ar}), 163.7 (C=N), 166.6 (C=O)_{tsikl}, 171.2 (C=O)_{efir}.

Xlorsirkə turşusunun 4-(4-okso-2-feniliminotiazolidin-3-il)-butil efiri (II). Çıxım 74%, T_{ər} 90⁰C. ¹H-NMR spektr (DMSO-d₆): 1.65-1.67 m (4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 3.27 t (2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 4.08 s (2H, S-CH₂-C=O), 4.13 t (2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 4.23 s (2H, O=C-CH₂-Cl), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar). ¹³C NMR spektr, m.h. (DMSO-d): 26.2, 26.7 (4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 29.4 (2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2H, 40.8 S-CH₂-CO, 51.1 (2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 65.4 (2H, O=C-CH₂-Cl), 128.0-128.2 (5CH_{ar}), 136 (C_{ar}), 152.7(C=N), 167.1(C=O)_{tsikl}, 171.0 (C=O)_{efir}.

Xlorsirkə turşusunun 5-(4-okso-2-feniliminotiazolidin-3-il)-pentil efiri (III). Çıxım 88%, T_{ər} 41⁰C. ¹H-NMR spektr (DMSO-d₆): 1.1-1.4 m (8H, OCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂N), 3.9-4.3 m (6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N, C=O-CH₂-S, CO-CH₂-Cl), 6.8-7.4 (m, 5H, Ar), ¹³C NMR spektr, m.h. (DMSO-d₆): 39-41(4CH₂, OCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂N), 51(O-CH₂), 65, 66 (2CH₂, C=O-CH₂-S, C=O-CH₂-Cl), 119-129 (5CH_{ar}), 136 (C, Ar), 148 (C=N), 167 (C=O)_{tsikl}, 172 (C=O)_{efir}.

3-(2-Hidroksietil)-2-feniliminotiazolidin-4-on (IV). Çıxım 54 %, T_{ər} 92⁰C. ¹H-NMR spektr (DMSO-d₆): 3.3 t (4H, HO-CH₂-CH₂-), 3.7 s (2H, CH₂)_{tsikl}, 3.9 s (1H, OH), 6.9-7.3 (m, 5H, Ar). ¹³C NMR spektr, m.h. (DMSO-d₆): 29.1 (CH₂, N-CH₂-CH₂-OH), 45.1 (CH₂, N-CH₂-CH₂-OH), 60.8 (CH₂)_{tsikl}, 121.2, 124.3, 129.2 (5CH, Ar), 171.8 (1C, Ar), 205.5 (1C, C=N_{tsikl}).

ƏDƏBİYYAT

1. Болдашевский А.В. 1,3-тиазолидин-4-оны как синтоны в комбинаторном синтезе // Вестник Карандинского Университета. Серия химия, 2012, № 3(67), с. 4-12.
2. Amit Verma, Shailendra K. Saraf. 4-Thiazolidinone - A Biologically Active Scaffold // European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43(5): p. 897-905.
3. Dmytro Havrylyuk et al. Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of 4-Thiazolidinones Containing Benzothiazole Moiety // European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, v. 45, p. 5012-5021.
4. 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.
5. Milan Čačić et al. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Coumarinyl-1,3-Thiazolidine-4-ones // Molecules, 2010, v. 15, p. 6795-6809.
6. S.K.Mohamed et al. (Z)-3-(2-Hydroxyethyl)-2-(Phenylimino)-1,3-Thiazolidin-4-one // Acta Cryst., 2012, E68, o2371-o2372.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНОНОВ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ КОНДЕНСАЦИЕЙ

А.М.МАГЕРРАМОВ, А.Н.ХАЛИЛОВ, Ф.Н.НАГИЕВ, М.А.АЛЛАХВЕРДИЕВ

РЕЗЮМЕ

Синтезированы производные тиазолидин-4-она трехкомпонентной реакцией с участием аминспиртов. Структура полученных соединений подтверждена современными методами ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурным анализом. В результате проведенных исследований обнаружена активность к некоторым патогенным микроорганизмам у синтезированных соединений.

Ключевые слова: трехкомпонентная конденсация, аминспирт, рентгеновская дифракция, тиазолидин-4-он

SYNTHESIS OF THIAZOLIDINONE DERIVATIVES BY THREE-COMPONENT CONDENSATION

A.M.MAHARRAMOV, A.N.KHALILOV, F.N.NAGHIYEV, M.A.ALLAHVERDIYEV

SUMMARY

Thiazolidine-4-one derivatives have been synthesized by three-component reaction in the presence of amino alcohols. The structures of the obtained compounds were confirmed by modern NMR spectroscopy and X-ray analysis methods. The synthesized compounds have shown activity against some pathogenic microorganisms.

Key words: Three-component condensation, amino alcohol, X-ray diffraction, thiazolidine-4-one

Redaksiyaya daxil oldu: 09.01.2014-cü il

Çapa imzalandı: 12.05.2014-cü il