



Вісник Дніпропетровського університету. Серія хімія
 Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry
 ISSN 2306-871X (Print),
 ISSN 2313-4984 (Online)

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 547.783.9

INTERACTION OF ARYLGLYOXALS WITH THIOUREAS

Andrey A. Anishchenko,^{1,*} Victor V. Shtamburg,³ Vitaliy V. Volosyuk,¹ Alexandr V. Mazepa²

¹Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk, 49010, Ukraine

²A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National academy of sciences of Ukraine, 86, Lustdorf rd., Odesa, 65080, Ukraine

³National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», 21, Frunze str., Kharkiv, 61002, Ukraine

Received 20 November 2013; revised 29 November 2013; accepted 12 December 2013

Abstract

Literature data about the reaction of arylglyoxals with thiourea has been discussed. It has been shown that no systematic studies in this issue had ever been carried out, furthermore some data is contradictory. The reaction of arylglyoxals with thiourea is reported to be a stepwise process that depends on at least two factors: temperature and solvent. Also the nature of glyoxal may have crucial influence on the structure of products. The convincing evidence of formation three different kinds of heterocyclic systems upon reaction of *p*-substituted phenylglyoxals with *N*-methyl- and *N*-phenylthiourea have been shown.

Keywords: 2-thiohydantoine, arylglyoxals, thiazolidinone.

ВЗАЄМОДІЯ АРИЛГЛЮКСАЛІВ ІЗ ТІОСЕЧОВИНАМИ

Андрій О. Аніщенко,^{1,*} Віктор В. Штамбург,³ Віталій В. Волосюк,¹ Олександр В. Мазепа²

¹Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара,
 просп. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ, 49010, Україна

²Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна

³Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», вул. Фрунзе, 21, Харків, 61002, Україна

А н о т а ц і я

Проаналізовано наукові публікації щодо реакцій арилглюксалів із тіосечовинами. Показано, що розглядуване питання досліджено фрагментарно, а деякі дані суперечливі. Продемонстровано, що взаємодія арилглюксалів із тіосечовинами є поетапний процес, який залежить, щонайменше, від двох факторів: температурного режиму та розчинника. Доведено також, що на будову продуктів вирішальний вплив може мати природа арилглюксалу. Наведено переконливі дані щодо утворення трьох різних типів гетероциклічних систем, отриманих у результаті взаємодії арилглюксалів, що мають різний замісник у пара-положенні ароматичного кільця з *N*-феніл- та *N*-метилтіосечовиною.

Ключові слова: 2-тіогідантоїн, арилглюксали, тiazолідинон.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРИЛГЛЮКСАЛЕЙ С ТИОМОЧЕВИНАМИ

Андрей А. Анищенко,^{1,*} Виктор В. Штамбург,³ Виталий В. Волосюк,¹ Александр В. Мазепа²

¹Днепрпетровский национальный университет имени Олеся Гончара,
 просп. Гагарина, 72, Днепрпетровск, 49010, Украина

²Физико-химический институт имени А. В. Богатского НАН Украины,
 Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина

³Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт»,
 ул. Фрунзе, 21, Харьков, 61002, Украина

А н н о т а ц и я

Проанализированы научные публикации, касающиеся реакций арилглюксалей с тиомочевинами. Показано, что рассматриваемый вопрос исследован фрагментарно, а некоторые данные противоречивы. Продемонстрировано, что взаимодействие арилглюксалей с тиомочевинами является многостадийным процессом, который зависит, как минимум, от двух факторов: температурного режима и растворителя. Доказано также, что на строение продуктов решающее значение может оказывать природа арилглюксала. Приведены убедительные данные об образовании трех различных типов гетероциклических систем, получаемых при взаимодействии арилглюксалей, имеющих различный заместитель в пара-положении ароматического кольца с *N*-фенил- и *N*-метилтиомочевинной.

Ключевые слова: 2-тиогидантоин, арилглюксали, тiazолідинон.

*Corresponding author: tel. +380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: Koloxai@gmail.com

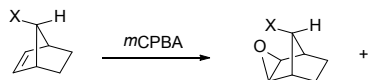
© 2014 Oles Honchar Dnipropetrovsk National University

doi: 10.15421/081411

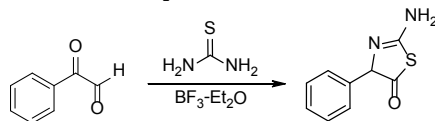
Введение

Взаимодействие арилглиокселей с тиомочевинами на данный момент изучено не полностью. В различных источниках встречаются описания разных по строению продуктов. Необходимо отметить, что столь простая на первый взгляд реакция стала изучаться лишь в последние годы. В научной литературе совершенно отсутствуют сведения о влиянии заместителей в арильном фрагменте на направление реакции, также нет данных о влиянии природы мочевины. Можно предположить, что реакция глиокселей с тиомочевинами является процессом, направление которого зависит от разных факторов.

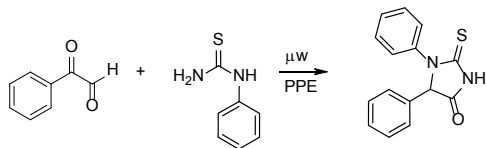
Так, в работе [1] упоминается образование тиогидантоинов при взаимодействии метил- и фенилглиоксаля с тиомочевинной:



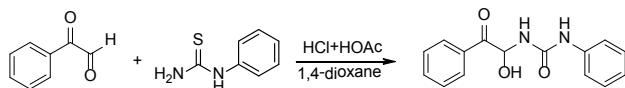
В работе [2] показано, что реакция фенилглиоксаля с тиомочевинной в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ приводит к образованию тиозолин-5-она:



Образование тиогидантоинов под действием микроволнового излучения и в условиях катализа реакции полифосфорным эфиром (PPE) описано в работе [3]:



Наконец, в работе [4] показано образование ациклических продуктов полуаминального типа в реакции фенилглиоксаля с пиридилтиомочевинной:

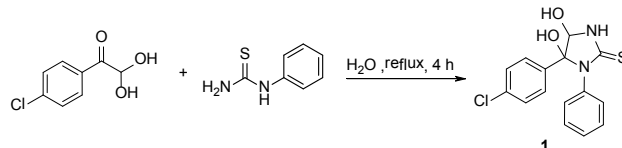


Столь различные трактовки реакции арилглиокселей с тиомочевинами можно объяснить тем, что эта реакция является чувствительной к влиянию различных факторов: как к природе реагента и субстрата, так и к условиям проведения реакции.

Результаты и их обсуждение

Ранее было показано, что взаимодействие п-хлорфенилглиоксальгидрата с фенилтиомочевинной при кипячении в воде не приводит

к образованию соответствующего тиогидантоина, а единственным продуктом реакции, по крайней мере в данных условиях, является 5-(4-хлорофенил)-4,5-дигидрокси-1-фенил-2-имидазолидинтион (1) [5]. Очевидно, что образование имидазолидинтионов предшествует образованию тиогидантоинов, но в данном случае имеются факторы, стабилизирующие именно структуру имидазолидинтиона, который с высоким выходом образуется в этой реакции.



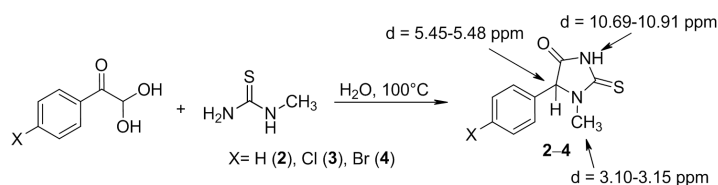
Реакция гидратов арилглиокселей с соответствующими нуклеофильными субстратами в воде, по нашему мнению, является весьма перспективным и простым методом, который позволяет с высокими выходами синтезировать различные продукты конденсации, которые, как правило, получают из соответствующих глиокселей, часто с использованием различных катализаторов.

С помощью данного подхода нами был получен ряд продуктов конденсации N-метилтиомочевинной с различными гидратами глиокселей (схема 1).

Эти продукты имеют структуру тиогидантоинов (2-4). Приведенная структура хорошо согласуется со спектральными данными, наиболее характерными являются сигнал NH-протона и сигналы «бензильного» протона. При проведении реакции в воде при температуре 100°C тиогидантоины (2-4) образуются с высоким выходом.

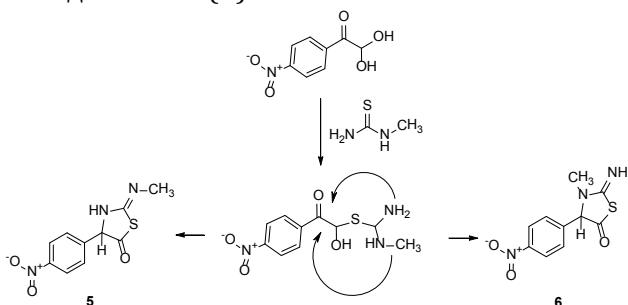
При взаимодействии п-нитрофенилглиоксальгидрата с N-метилтиомочевинной в тех же условиях нами выделен продукт, свойства которого противоречат структуре тиогидантоина. В ПМР-спектре продукта отсутствует сигнал бензильного протона, наиболее слабый сигнал смещен в слабое поле по сравнению с сигналами тиогидантоинов (2-4) более чем на 0.8 м.д. Опираясь исключительно на данные ПМР-спектроскопии, невозможно установить структуру продукта этой реакции.

Очевидно, что N-метилтиомочевина не может рассматриваться исключительно как N-нуклеофил - наличие атома серы должно придавать ей свойства S-нуклеофила. Для описания полученного продукта нами были привлечены данные масс-спектрометрии.

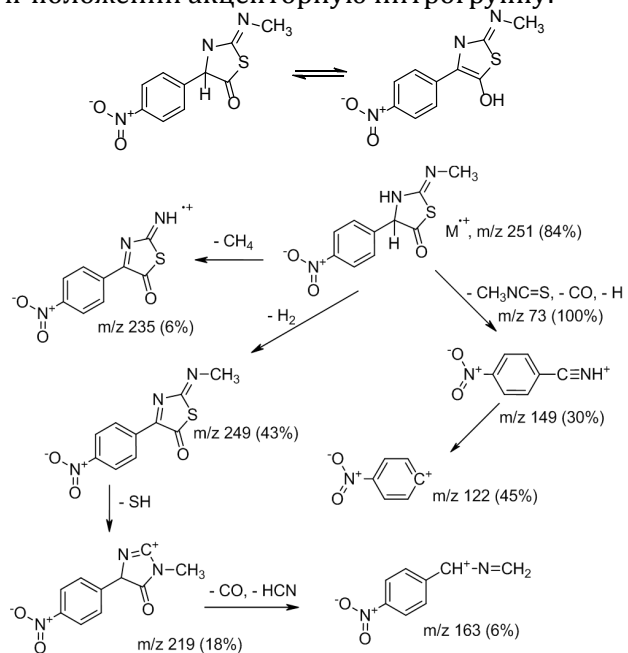


Scheme 1. Formation of 2-thiohydantoin (2-4)
Схема 1. Образование 2-тиогидантоинов (2-4)

При взаимодействии п-нитрофенил-глиоксальгидрата с N-метилтиомочевиной по атому серы возможно образование двух изомерных продуктов: 4-(4-нитрофенил)-2-(метилимино)-1,3-тиозолидин-5-она (5) либо 4-(4-нитрофенил)-2-имино-3-метил-1,3-тиозолидин-5-она (6):



Образование продуктов (5) и (6) подтверждается данными масс-спектрометрии (схемы 2, 3), отсутствие же сигнала «бензильного» протона в ПМР-спектре можно объяснить наличием таутомерного равновесия, которое сильно смещено в сторону енольной структуры, которая стабилизируется сопряжением с ароматическим кольцом, имеющим в п-положении акцепторную нитрогруппу:



Scheme 2. Anticipated degradation path of compounds (5)
Схема 2. Предполагаемая схема распада соединения (5)

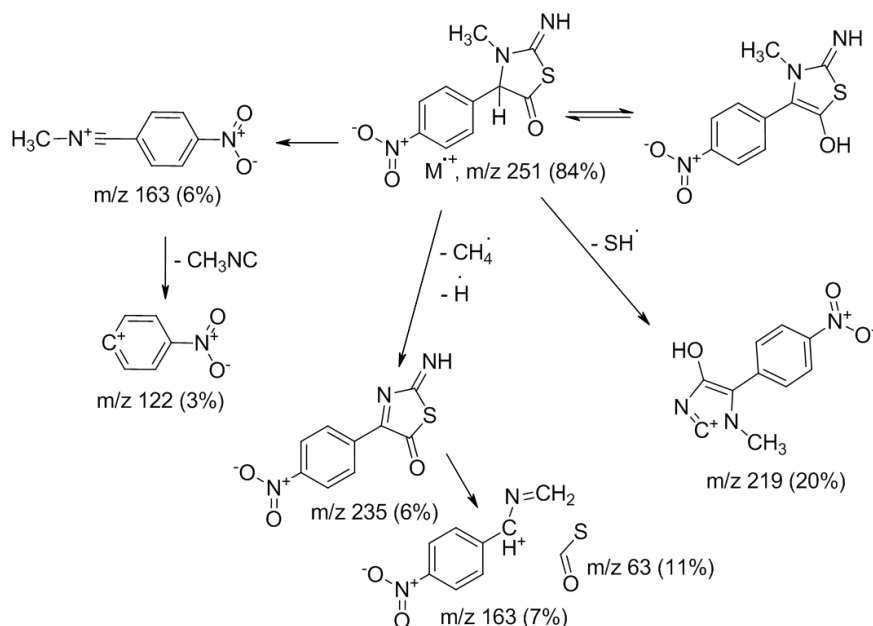
На основании данных масс-спектрометрии полученному продукту можно приписать структуру (5) либо (6). По нашему мнению, наиболее вероятной является структура 4-(4-нитрофенил)-2-(метилимино)-1,3-тиозолидин-5-она (5). Образование (5) происходит вследствие атаки наиболее стерически доступного атома азота аминогруппы на атом углерода кетогруппы в ациклическом продукте. Кроме того, весомым аргументом в пользу структуры продукта (5) можно считать то, что в схеме его масс-распада интенсивности образовавшихся частиц достаточно высоки, практически все пики в масс-спектре удается идентифицировать. Структура продукта (5) уверенно объясняет образование 100% пика метилизотиоционата.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H измеряли на спектрометре Varian VXR-300 с рабочей частотой генератора 300 МГц для растворов соединений в дейтеродиметилсульфоксиде или дейтерохлороформе, с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре VG-70EQ 770 в режиме FAB (Fast Atom Bombardment) и в режиме ЭИ (электронной ионизации).

Общая методика взаимодействия арилглиокселей с тиомочевинами. В стеклянную ампулу объемом 15 мл поместили 3 ммоль арилглиокселя и 3.1 ммоль замещенной тиомочевины. Прибавили 10 мл дистиллированной воды и запаляли. Затем нагрели на кипящей водяной бане до визуального окончания реакции (выпадения осадка, прозрачности раствора) – обычно 1–4 ч. Ампулу вскрыли, осадок отфильтровали, промыли и высушили.

5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидрокси-1-фенил-2-имидазолидинтион (1). Выход: 87%; белый кристаллический порошок; т. пл. 162–164°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 1.65 (2H, CH); 4.85 с (1H, NH); 7.12 уш. с (1H, COH); 7.23–7.55 сл. м (5H, Ph + 4H, п-ClPh); 7.33 д (2H, Hп-ClPh-2,6, J = 8.0 Гц); 7.41д (2H, Hп-ClPh-3,5, J = 8.0 Гц). МС (FAB, m/z (I_{отн.}, %)): 321 [M+H]⁺ (100).



Scheme 3. Anticipated degradation path of compound (6)
Схема 3. Предполагаемая схема распада соединения (6)

1-метил-5-(4-хлорофенил)-2-тиоксо-4-имидозолидинон (3). Выход: 90%; светло-желтые иглообразные кристаллы; т. пл. 167–169°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6): 3.10 с (3H, CH_3); 5.47 с (1H, CH-Ar); 7.33 д (2H, p-ClPh-2,6 , $J = 9.0$ Гц); 7.49 д (2H, p-ClPh-3,5 , $J = 9.0$ Гц); 10.73 с (1H, NH). МС (EI, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)): 240 M^+ (100).

1-метил-5-(4-бромфенил)-2-тиоксо-4-имидозолидинон (4). Выход: 88%; светло-желтые иглообразные кристаллы; т. пл. 178–180°C. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6): 3.10 с (3H, CH_3); 5.47 с (1H, CH-Ar); 7.26 д (2H, p-BrPh-2,6 , $J = 8.1$ Гц); 7.64 д (2H, p-BrPh-3,5 , $J = 8.1$ Гц); 10.80 с (1H, NH). МС (EI, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)): 286 M^+ (100).

Продукт взаимодействия гидрата **p-нитрофенилглиоксала** с **N-метилтиомочевинной (5)**. Выход: 74%; желтый порошок; т. пл. 275°C с разл. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6): 3.06 с (3H, CH_3); 7.64 д (2H, $\text{p-NO}_2\text{Ph-2,6}$, $J = 8.7$ Гц); 7.64 д (2H, $\text{p-NO}_2\text{Ph-3,5}$, $J = 8.7$ Гц); 11.73 с (1H, NH). МС (EI, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)): 251 M^+ (81), 235 (6), 219 (18), 194 (7), 163 (6), 149 (30), 119 (25), 104 (15), 73 (100), 46 (17).

Библиографические ссылки

1. Schubert M. P. Compounds of thiol acids with aldehydes / M. P. Schubert // J. Biol. Chem. – 1935. – Vol. 111. – P. 671–678.
2. McKay W. R. Removal of toluene-p-sulphonyl groups from sulphonamides. Part 5. Reactions of phenylglyoxal imines and some tosylimines / W. R. McKay, G. R. Proctor // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1981. – P. 2443–2450.
3. Microwave Assisted Synthesis of 1,5-Disubstituted

Hydantoin and Thiohydantoin in Solvent-Free Conditions / S. Paul, M. Gupta, R. Gupta et al. // Synthesis. – 2002. – P. 75–78.

4. Ettari R. Synthesis and anti-HIV activity evaluation of new phenyl ethyl thiourea (PET) derivatives / R. Ettari, A. Pinto, N. Micale // ARCIPOC. – 2009. – P. 227–234.
5. Конденсация p-хлорфенилглиоксальгидрата с N-фенилтиомочевинной / А. А. Анищенко, В. Г. Штамбург, В. В. Волосяк и др. // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. Хімія. – 2012. – Т. 20, вип. 18. – С. 110–112.

References

1. Schubert, M. P. Combination of thiol acids with methylglyoxal. J. Biol. Chem., 1935, Vol. 111, p. 671–678.
2. McKay, W. R., Proctor, G. R. Removal of toluene-p-sulphonyl groups from sulphonamides. Part 5. Reactions of phenylglyoxal imines and some tosylimines. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1981, p. 2443–2450.
3. Paul, S., Gupta, M., Gupta, R., Loupy, A. Microwave Assisted Synthesis of 1,5-Disubstituted Hydantoin and Thiohydantoin in Solvent-Free Conditions. Synthesis, 2002, p. 75–78.
4. Ettari, R., Pinto, A., Micale, N. Synthesis and anti-HIV activity evaluation of new phenyl ethyl thiourea (PET) derivatives. ARCIPOC, 2009, p. 227–234.
5. Anishchenko, A. A., Shtamburg, V. G., Volosyuk, V. V., Olefir, D. A., Mazepa, A. V. Condensation of p-chlorophenylglyoxal with phenylthiourea. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2012, vol. 20, no. 18, p. 110–112. [in Russian]