

УДК 547.789.1

Повідайчик М.В., асп.; Онисько М.Ю., д.х.н., доц.

## ЕФЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ 5-ЙОДОМЕТИЛ-2-ФЕНІЛІМІНОТІАЗОЛІДИНУ

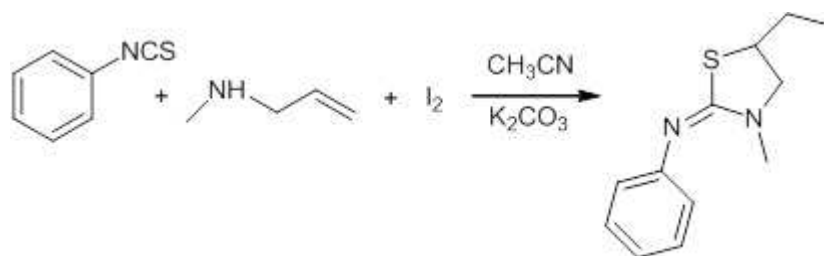
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород,  
вул. Підгірна, 46; e-mail: mariannapovidajchuk@gmail.com

Тіоаміди та тіосечовини є цікавими будівельними блоками для синтезу азагетероциклів з цінними біологічними властивостями [1]. Одним із методів їх синтезу є електрофільна циклізація N-алкенільних субстратів [2]. Відомо, що галоген-індукована циклізація N-алкенілтіоамідів та N-алкенілтіосечовин призводить до утворення 5- чи 6-членних циклів. Зокрема, циклізація алілтіоамідів при дії галогену [3-6] або сполук, що продукують галоген в реакційній суміші [5,7-10] дає галогенометилтіазоліни. N-аліл-N-арилтіосечовини реагують з галогенами, арилселенілхлоридом чи арилтелуртрихлоридом з утворенням тіазолідинових циклів [11-16]. Крім того, N-β-бромоаліл-N-фенілтіосечовина може бути циклізована до тіазолу під дією карбонату калію [17].

Одним із методів синтезу галогенофункціоналізованих оксазолінів чи тіазолінів є трикомпонентна реакція ненасиченого аміну, ізоціанату чи ізотіоціанату та галогену. Така реакція описана з використанням пропаргільного аміну, ізо(тіо)ціанату та галогену, що приводить до утворення галогено-

метиліденоксазолідину чи галогенометилідентіазолідину [18, 19]. Утворені вінілгалогеніди є універсальними будівельними блоками в органічному синтезі через їхню здатність до модифікації [20]. Метою даної роботи є дослідження перебігу трикомпонентної реакції алілметиламіну, фенілізотіоціанату та йоду. Використання саме аліламіну дозволить ввести до азагетероциклу лабільну до функціоналізації галогенометильну групу.

Реакцію еквімолярних кількостей фенілізотіоціанату, алілметиламіну та йоду проводили в середовищі ацетонітрилу. В роботі [18] використовували в якості розчинника етилацетат. Однак, в нашому випадку найбільш ефективним виявився ацетонітрил, що призвело до збільшення виходу цільового продукту реакції (з 58% до 76%). Підвищення температури проведення реакції з кімнатної до 50°C також приводило до зростання виходу. Після обробки реакційної суміші калій карбонатом виділено 5-йодометил-3-метил-2-феніліміно-1,3-тіазолідин у вигляді світло-коричневого масла.

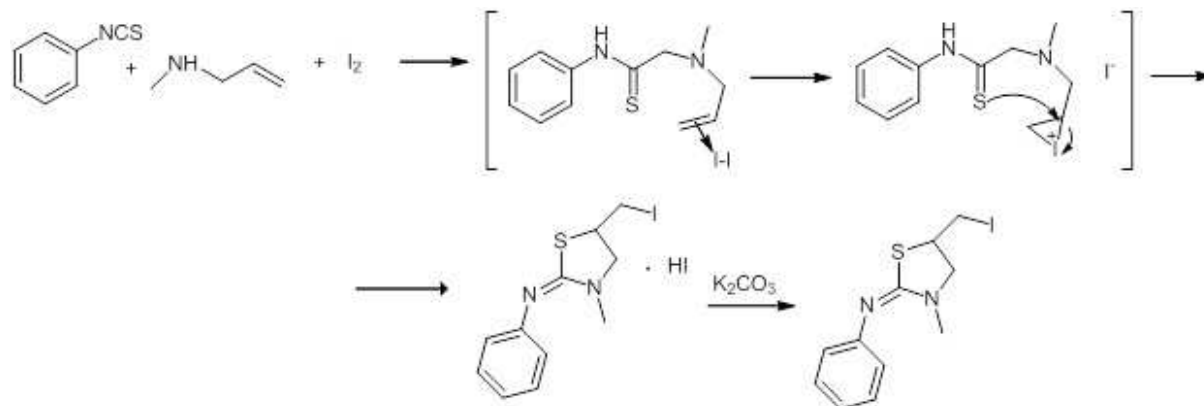


Спектральні дані продукту реакції та результати елементного аналізу підтверджують утворення функціоналізованого

тіазолідину. На утворення продукту циклізації вказує відсутність в спектрі ЯМР <sup>1</sup>H сигналу тіоамідного протону, зміщення

сигналу метинового протону у сильне поле та характер прояву протонів метиленової та йодометиленової груп.

Очевидно, процесу йодоциклізації передують утворення N-алільної тіосечовини,



Функціоналізовані тіазолідини володіють високою антибактеріальною, фунгіцидною, протипухлинною, проти-вірусною та іншими активностями [21, 22], тому отриманий йодометилтіазолідин є перспективним скафолдом для синтезу нових біологічно активних сполук.

### Висновки

Таким чином, в результаті трикомпонентна реакція фенілізотіоціанату, алілметиламіну та йоду є ефективним методом синтезу біоперспективного йодометилтіазолідину, здатного до подальшої функціоналізації.

### Експериментальна частина

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц.

**5-Йодометил-3-метил-2-феніліміно-1,3-тіазолідин.** До 0,003 моль фенілізотіоціанату додали 0,003 моль метилаліламіну. До утвореного розчину по краплях додали 0,003 моль йоду, розчиненого у 40 мл ацетонітрилу. Утворену суміш нагрівали при  $50^\circ\text{C}$  12 годин. Після охолодження додали водний розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$  до слаболужного середовища. Екстрагували етилацетатом і до органічного шару додали натрій сульфід. Розчин декантували і відігнали етилацетат.

яка в реакційній суміші вступає в реакцію електрофільної гетероциклізації під дією йоду за участю нуклеофільного центру атома сульфуру.

Утворилося масло світло-коричневого кольору.

Вихід 0.76 г (76%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.25 (т,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.00 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 6.83 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 4.02 (м, 1H), 3.75 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 3.49 (м, 3H), 2.96 (с, 3H).

Вирахувано, % для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{S}$ : С, 39.76; Н, 3.92; N, 8.43; S, 9.64. Знайдено, %: С, 39.48; Н, 3.81; N, 8.37; S, 9.44.

### Список використаних джерел

- Jagodzinski T.S. Thioamides as Useful Synthons in the Synthesis of Heterocycles. *Chem. Rev.* 2003, 103, 197–227. Doi: 10.1021/cr0200015.
- Slivka M., Onysko M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis.* 2021, 53(19), 3497–3512. Doi: 10.1055/s-0040-1706036.
- Wesolowska A., Jagodzinski T.S., Sosnicki J.G., Hansen P.E. Synthesis of the N-Allylthioamide Derivatives of Cyclic Oxo- (III) and Dioxo-Acids (VI) and Their Cyclization to the Derivatives of 4,5-Dihydrothiazole. *Polish J. Chem.* 2001, 75, 387–400.
- Yarovenko V.N., Polushina A.V., Zavarzin I.V., Krayushkin M.M., Kotovskaya S.K., Charushin V.N. Synthesis of Dihydrothiazoles and Thiazoles Based on Monothiooxamides. *J. Sulfur. Chem.* 2009, 30, 327–337. Doi: 10.1080/17415990902774194.
- Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Slyvka N.Y., Vovk M.V. Halocyclization of Products of Allyl Isothiocyanate Addition to Acyclic Methylene Active Compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2017, 53, 709–716. Doi: 10.1134/S1070428017050104.
- Shmygarev V.I., Kim D.G. Study of the Products of Iodocyclization of 4-Allyl-5-phenyl-1,2,4-triazole-

- 3-Thione. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2004, 40, 1077–1082. Doi: 10.1023/B:COHC.0000046700.89050.90.
7. Zhou W., Ni S., Mei H., Han J., Pan Y. Cyclization Reaction of N-allylbenzothioamide for Direct Construction of Thiazole and Thiazoline. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 4128–4130. Doi: 10.1016/j.tetlet.2015.05.047.
8. Liu G.-Q., Yang C.-H., Li Y.-M. Modular Preparation of 5-Halomethyl-2-oxazolines via PhI(OAc)<sub>2</sub>-Promoted Intramolecular Halooxygenation of N-Allylcarboxamides. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 11339–11350. Doi: 10.1021/acs.joc.5b01832.
9. Tkachenko S.E., Pushin A.N., Sokolov V.B., Fedoseev M.V., Martynov I.V. Cyclization of N-allylthiourea Derivatives by the Action of Ofa-Chloronitrosoalkanes. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1998, 34, 347–349. Doi: 10.1007/BF02290730.
10. Sadat-Ebrahimi S.E., Ganjizadeh Zarj M., Moghimi S., Yahya-Meymandi A., Mahdavi M., Arab S., Shafiee A., Foroumadi A. Straightforward Approach toward Dihydrothiazoles via Intramolecular Bromocyclization. *Syn. Comm.* 2015, 45, 2142–2147. Doi: 10.1080/00397911.2015.1067707.
11. Creeke P.I., Mellor J.M. Synthesis and elaboration of heterocycles via iodocyclisation of unsaturated thioureas. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4435. Doi: 10.1016/S0040-4039(00)99382-1.
12. Mellor J.M., Mohammed S. A general route to spirocycles by radical additions to exocyclic unsaturated sulphides and related compounds. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7111. Doi: 10.1016/0040-4039(91)85054-9.
13. Dzurilla M., Kutschy P., Imrich J., Kocsik D., Kraus R. Cyclization and oxidation of N-substituted phenyl-N'-(2-methyl-3-phenylpropenoyl)thioureas. *Collect Czech Chem Commun.* 1991, 56, 1287. Doi: 10.1135/cccc19911287.
14. Abd El-Samii Z.K. Sulfenocyclization of unsaturated ureas and thioureas. *Monatsh Chem.* 1995, 126, 609. Doi: 10.1007/BF00807436.
15. Zborovskii Y.L., Orysyk V.V., Staninets V.I., Rusanov E.B., Chernega A.N. Heterocyclization of N-Hetaryl-N'-(prop-2-en-1-yl)thioureas by the action of sulfur chloride. *Russ J Org Chem.* 2007, 43, 1030. Doi: 10.1134/S1070428007070159.
16. Kut M., Fizer M., Onysko M., Lendel V. Reactions of N-alkenyl Thioureas with p-alkoxyphenyltellurium Trichlorides. *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55(10), 2284–2290. Doi: 10.1002/jhet.
17. Shen S.S., Lei M.Y., Wong Y.X., Tong M.L., Priscilla L.Y.T., Chiba S., Narasaka K. Intramolecular nucleophilic substitution at an sp<sup>2</sup> carbon: synthesis of substituted thiazoles and imidazole-2-thiones. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3161. Doi: 10.1016/j.tetlet.2008.12.118.
18. Shujian Huang, Yinlin Shao, Ruiting Liu, Xigeng Zhou. Facile access to oxazolidin-2-imine, thiazolidin-2-imine and imidazolidin-2-imine derivatives bearing an exocyclic haloalkylene via direct halocyclization between propargylamines, heterocumulenes and I<sub>2</sub> (NBS). *Tetrahedron.* 2015, 71, 24, 4219–4226. Doi: 10.1016/j.tet.2015.04.080.
19. Madaan C., Saraf S., Priyadarshani G., Reddy P., Guchhait S., Kunwar A., Sridhar B. One-Pot, Three-Step Copper-Catalyzed Five-/Four-Component Reaction Constructs Polysubstituted Oxa(Thia)zolidin-2-imines. *Synlett*, 2012, 23, 1955–1959. Doi: 10.1002/CHIN.201247117.
20. Khanna A., Premachandra I.D.U.A., Sung P.D., Vranken D.L.V. Palladium-Catalyzed Catellani Aminocyclopropanation Reactions with Vinyl Halides. *Org. Lett.* 2013, 15, 3158. Doi: 10.1021/ol401383m.
21. Manjal S.K., Kaur R., Bhatia R., Kumar K., Singh V., Shankar R., Kaur R., Rawal R.K. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. *Bioorg. Chem.* 2017, 75, 406–423. Doi: 10.1016/j.bioorg.2017.10.014.
22. Литвинчук М.Б., Бентя А.В., Грозав А.Н., Яковичук Н.Д., Сливка Н.Ю., Вовк М.В. 5-Серофункционализованные (1,3-тиазолидин-2-илиден)пиримидин-2,4,6-трионы и их противомикробная активность. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* 2018, 16(3), 39–44

Стаття надійшла до редакції: 02.11.2021 р.

## AN EFFECTIVE SYNTHESIS OF 5-IODOMETHYL-2-PHENYLIMINOTHIAZOLIDINE

Povidaichyk M., Onysko M.

*Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine  
e-mail: mariannapovidajchyk@gmail.com*

Thioamides and thioureas are interesting building blocks for the synthesis of azaheterocycles with valuable biological properties. The electrophilic cyclization of N-alkenylthioamides and N-alkenylthioureas is one of the methods of their synthesis. It is known that halogen-induced cyclization of N-alkenylthioamides and thioureas leads to the annealing of 5- or 6-membered cycles. In particular, the cyclization of allylthioamides in the presence of halogen gives halomomethylthiazolines. N-allyl-N-arylthioureas react with halogens, arylselenyl chloride or aryl tert-trichloride to form thiazolidine rings.

The three-component reaction between unsaturated amine, isocyanate or isothiocyanate and halogen is the one of the methods for the synthesis of halogenated oxazolines or thiazolines. This reaction considered the using of propargyl amine, isocyanate and halogen, which leads to the formation of halomomethylidenoxazolidine or halomomethylidenethiazolidine. The formed vinyl halides are universal building blocks in organic synthesis due to their ability to modify. The aim of this work is to study the course of the three-component reaction between allylmethylamine, phenylisothiocyanate and iodine. The use of allylamine will allow to introduce a halogenomethyl group into the azaheterocycle, which will greatly facilitate its functionalization.

The reaction of equimolar amounts of phenylisothiocyanate, allylmethylamine and iodine was performed in acetonitrile. This led to an increase in the yield of the target reaction product. Increasing the reaction temperature from room to 50 ° C also increased the yield. The 5-iodomethyl-3-methyl-2-phenylimino-1,3-thiazolidine was isolated as a light brown oil after treatment of the reaction mixture with potassium carbonate. Obviously, the process of iodocyclization is preceded by the formation of N-allyl thiourea, which effectively enters into the electrophilic heterocyclization reaction with the participation of an additional nucleophilic center - a sulfur atom.

Thus, the resulting three-component reaction of phenylisothiocyanate, allylmethylamine and iodine is an effective method for the synthesis of bioperspective iodomethylthiazolidine, submitted for further functionalization.

**Keywords:** electrophilic cyclization; allylmethylamine, three-component reaction; iodomethylthiazolidine.

### Referenses

1. Jagodzinski T.S. Thioamides as Useful Synthons in the Synthesis of Heterocycles. *Chem. Rev.* 2003, 103, 197–227. Doi: 10.1021/cr0200015.
2. Slivka M., Onysko M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis.* 2021, 53(19), 3497–3512. Doi: 10.1055/s-0040-1706036.
3. Wesolowska A., Jagodzinski T.S., Sosnicki J.G., Hansen P.E. Synthesis of the N-Allylthioamide Derivatives of Cyclic Oxo- (III) and Dioxo-Acids (VI) and Their Cyclization to the Derivatives of 4,5-Dihydrothiazole. *Polish J. Chem.* 2001, 75, 387–400.
4. Yarovenko V.N., Polushina A.V., Zavarzin I.V., Krayushkin M.M., Kotovskaya S.K., Charushin V.N. Synthesis of Dihydrothiazoles and Thiazoles Based on Monothiooxamides. *J. Sulfur. Chem.* 2009, 30, 327–337. Doi: 10.1080/17415990902774194.
5. Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Slyvka N.Y., Vovk M.V. Halocyclization of Products of Allyl Isothiocyanate Addition to Acyclic Methylene Active Compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2017, 53, 709–716. Doi: 10.1134/S1070428017050104.
6. Shmygarev V.I., Kim D.G. Study of the Products of Iodocyclization of 4-Allyl-5-phenyl-1,2,4-triazole-3-Thione. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2004, 40, 1077–1082. Doi: 10.1023/B:COHC.0000046700.89050.90.

7. Zhou W., Ni S., Mei H., Han J., Pan Y. Cyclization Reaction of N -allylbenzothioamide for Direct Construction of Thiazole and Thiazoline. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 4128–4130. Doi: 10.1016/j.tetlet.2015.05.047.
8. Liu G.-Q., Yang C.-H., Li Y.-M. Modular Preparation of 5-Halomethyl-2-oxazolines via PhI(OAc) 2-Promoted Intramolecular Halooxygenation of N-Allylcarboxamides. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 11339–11350. Doi: 10.1021/acs.joc.5b01832.
9. Tkachenko S.E., Pushin A.N., Sokolov V.B., Fedoseev M.V., Martynov I.V. Cyclization of N-allylthiourea Derivatives by the Action of *o*-Chloronitrosoalkanes. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1998, 34, 347–349. Doi: 10.1007/BF02290730.
10. Sadat-Ebrahimi S.E., Ganjizadeh Zarj M., Moghimi S., Yahya-Meymandi A., Mahdavi M., Arab S., Shafiee A., Foroumadi A. Straightforward Approach toward Dihydrothiazoles via Intramolecular Bromocyclization. *Syn. Comm.* 2015, 45, 2142–2147. Doi: 10.1080/00397911.2015.1067707.
11. Creeke P.I., Mellor J.M. Synthesis and elaboration of heterocycles via iodocyclisation of unsaturated thioureas. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4435. Doi: 10.1016/S0040-4039(00)99382-1.
12. Mellor J.M., Mohammed S. A general route to spirocycles by radical additions to exocyclic unsaturated sulphides and related compounds. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7111. Doi: 10.1016/0040-4039(91)85054-9.
13. Dzurilla M., Kutschy P., Imrich J., Kocsik D., Kraus R. Cyclization and oxidation of N-substituted phenyl-N'-(2-methyl-3-phenylpropenyl)thioureas. *Collect Czech Chem Commun.* 1991, 56, 1287. Doi: 10.1135/cccc19911287.
14. Abd El-Samii Z.K. Sulfenocyclization of unsaturated ureas and thioureas. *Monatsh Chem.* 1995, 126, 609. Doi: 10.1007/BF00807436.
15. Zborovskii Y.L., Orysyk V.V., Staninets V.I., Rusanov E.B., Chernega A.N. Heterocyclization of N-Hetaryl-N'-(prop-2-en-1-yl)thioureas by the action of sulfur chloride. *Russ J Org Chem.* 2007, 43, 1030. Doi: 10.1134/S1070428007070159.
16. Kut M., Fizer M., Onysko M., Lendel V. Reactions of N-alkenyl Thioureas with p-alkoxyphenyltellurium Trichlorides. *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55(10), 2284–2290. Doi: 10.1002/jhet.
17. Shen S.S., Lei M.Y., Wong Y.X., Tong M.L., Priscilla L.Y.T., Chiba S., Narasaka K. Intramolecular nucleophilic substitution at an sp<sup>2</sup> carbon: synthesis of substituted thiazoles and imidazole-2-thiones. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3161. Doi: 10.1016/j.tetlet.2008.12.118.
18. Shujian Huang, Yinlin Shao, Ruiting Liu, Xigeng Zhou. Facile access to oxazolidin-2-imine, thiazolidin-2-imine and imidazolidin-2-imine derivatives bearing an exocyclic haloalkylene via direct halocyclization between propargylamines, heterocumulenes and I<sub>2</sub> (NBS). *Tetrahedron.* 2015, 71, 24, 4219–4226. Doi: 10.1016/j.tet.2015.04.080.
19. Madaan C., Saraf S., Priyadarshani G., Reddy P., Guchhait S., Kunwar A, Sridhar B. One-Pot, Three-Step Copper-Catalyzed Five-/Four-Component Reaction Constructs Polysubstituted Oxa(Thia)zolidin-2-imines. *Synlett*, 2012, 23, 1955–1959. Doi: 10.1002/CHIN.201247117.
20. Khanna A., Premachandra I.D.U.A., Sung P.D., Vranken D.L.V. Palladium-Catalyzed Catellani Aminocyclopropanation Reactions with Vinyl Halides. *Org. Lett.* 2013, 15, 3158. Doi: 10.1021/ol401383m.
21. Manjal S.K., Kaur R., Bhatia R., Kumar K., Singh V., Shankar R., Kaur R., Rawal R.K. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. *Bioorg. Chem.* 2017, 75, 406–423. Doi: 10.1016/j.bioorg.2017.10.014.
22. Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Grozav A.M., Yakovychuk N.D., Slyvka N.Yu., Vovk M.V. 5-Sulfurofunctionalized (1,3-thiazolidin-2-ylidene)pyrimidine-2,4,6-triones and their antibacterial activity. *Žurnal organičnoi ta farmacevtičnoi himii.* 2018, 16(3), 39–44 (in Russ.).