

Synthesis of Some Heterotic Cycle Azolidines

**S.S. Gojayeva, N.M. Nazarov, S.S. Babayev, Z.T. İsrailova, S.T. Seyidova,
N.M. Grigoryeva, J.J. Akhmedova**

Institute of Chemistry of Additives named after AM Guliyev of ANAS (Beyukshor Highway, Ziya Buniyatrov ave., 2062)

For correspondence:

İsrailova Zubeyda / e-mail: mammadovazibeyda@gmail.com

Abstract

In this article 2-thio-4-oxothiazolidine, 2-thio-4-oxo-5-methylthiazolidine, thiozolidinone-2,4, 2-thiogidantone, which are highly reactive as a result of three-component condensated in the presence of various catalysts, provide ample opportunities for the synthesis of other nitrogenous heterocyclic compounds. Different thiozolidindions (tions) are synthesized. To assess the antioxidant properties of the synthesized compounds, the kinetics of their reactions with cumylperoxide radicals and cumylhydroperoxide are studied. The reaction of the studied compounds with cumyl peroxide radicals is studied on the basis of the oxidation of cumene by the reaction of the initiator AIBN at a concentration of $2 \cdot 10^{-2}$ mol / l.

Keywords: thiourea, potassium hydrodanide, monochloroacetic acid, isopropyl alcohol.

DOI 10.52171/2076-0515_2023_15_04_52_59

Accepted 30.01.2023

Received 14.12.2023

Revised 20.12.2023

For citation:

Gojayeva S.S., Nazarov N.M., Babayev S.S., İsrailova Z.T., Seyidova S.T.,
Grigoryeva N.M., Akhmedova J.J.

[Synthesis of Some Heterotic Cycle Azolidines]

Herald of the Azerbaijan Engineering Academy, 2023, vol. 15, no. 4, pp. 52-59 (in Azerbaijani)

Bəzi heterotsiklik azolidinlərin sintezi

S.S. Qocayeva, N.M. Nəzərov, S.S. Babayev, Z.T. İsrailova, S.T. Seyidova, N.M. Qriqoryeva, C.C. Əhmədova

AMEA Ə.M.Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutu (Böyük Şor şossesi, Ziya Bünyatov pr., 2062)

Yazışma üçün:

İsrailova Zübeyda / e-mail: mammadovazibeyda@gmail.com

Xülasə

Müxtəlif katalizatorların iştirakı ilə üçkomponentli kondensləşmə nəticəsində yüksək reaksiyaya qabil, digər azot və kükürd üzvlü heterosik birləşmələrin sintezi üçün geniş imkanlar yaradan 2-tio-4-okso-5-metiltiazolidin, 2-tio-4-okso-5-metiltiazolidin, tiozolidinon-2,4, 2-tiogidanton tipli müxtəlif tiozolidindion(tion) lar sintez olunmuşdur. Sintez edilmiş birləşmələrin antioksidləşdirici xassəsini qiymətləndirmək üçün onların kumilperoksid radikalları və kumilhidroperoksid ilə reaksiyalarının kinetikasi araşdırılmışdır. Sintez edilmiş birləşmələrin antioksidləşdirici xassəsini qiymətləndirmək üçün onların kumilperoksid radikalları və kumilhidroperoksid ilə reaksiyalarının kinetikasi araşdırılmışdır. Tədqiq olunan birləşmələrin kumilperoksid radikalları ilə reaksiyası kumolun inisiatorlaşmış AIBN-nin $2 \cdot 10^{-2}$ mol/l qatılıqda reaksiyaya daxil edilməklə oksidləşməsinə əsasən öyrənilmişdir.

Açar sözlər: tiokarbamid, kalium rodanid, monoxlorosirkə turşusu, izopropil spirti.

DOI 10.52171/2076-0515_2023_15_04_52_59

УДК 547.436

Синтез некоторых азолидинов гетеротического цикла

С.С. Годжаева, Н.М. Назаров, С.С. Бабаев, З.Т. Исрафилова, С.Т. Сеидова, Н.М. Григорьева, Д.Д. Ахмедова

Институт химии присадок имени А.М. Гулиева НАНА (шоссе Бейюшор, пр. Зии Бунятова, 2062)

Для переписки:

Исрафилова Зубейда / e-mail: mammadovazibeyda@gmail.com

Аннотация

В статье рассматриваются 2-тио-4-оксотиазолидин, 2-тио-4-оксо-5-метилтиазолидин, тиозолидинон-2,4, 2-тиогидантон, обладающие высокой реакционной способностью в результате трехкомпонентной конденсации в присутствии различных катализаторов, обеспечивающих широкие возможности для синтеза других азотистых гетероциклических соединений. Синтезированы различные тиозалидиндионы. Для оценки антиоксидантных свойств синтезированных соединений исследовали кинетику их реакций с кумилпероксидными радикалами и кумилгидропероксидом. Реакцию исследуемых соединений с радикалами пероксида кумила изучали на основе окисления кумола по реакции инициатора ДАК в концентрации $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

Ключевые слова: тиомочевина, гидроданид калия, монохлоруксусная кислота, изопропиловый спирт.

Giriş

Tsiklik azolidinlər bifunksional birləşmələr olub, geniş spektrdə fizioloji xassə göstərdiklərinə görə farmakoloji tədqiqatlarda geniş tətbiq olunur [1]. Digər tərəfdən onlar radiasiya şüalarının qarşısını alan radioprotektor kimi istifadə edilir [2]. Tifen və aprofen kimi dərman maddələri amintiolların törəmələri kimi tibbi klinikada hazırda müvəffəqiyyətlə tətbiq olunmaqdadırlar [3]. Tərkibində azot heterotsiklik teroatom tərkibli heterotsiklik birləşmələr təbiətdə çox geniş yayılmış və canlı orqanizmlərdə xüsusi rol oynayır [4]. Onlar yüksək bioloji aktivliyə malik olub alkaloidlər, vitaminlər, fermentlər və nuklein turşusu tərkibində iştirak edərək bioloji həyatın inkişafına kömək edir. Pirimidin əsası urasil, timin, sitozin, nukleotidlər, RNT, DNT tərkibində iştirak edir [5]. Tərkibində pirimidin fraqmenti iştirak edən metilurasil və pentoksil anabolik və antikatabolik aktivlik göstərir, eritro və leykopoezanın stimulyatoru rolunu oynayır. Pirimidin fraqmentində müxtəlif funksional qruplar və radikalların iştirakı onların müxtəlif təyinatlı dərman maddələri, bakterisid və virus infeksiya müalicəsində geniş istifadəsinə imkan verir [6-7]. Məlumdur ki, pirimidinlərdə keto-enol və tiol-tion tautomeriyası olan qruplar olduqda onların antimikrob xassələri daha güclənir. Bunları nəzərə alaraq funksional əvəzli yeni pirimidinlərin törəmələrinin sintezi və bunun üçün yeni metodların işlənilib hazırlanması çox aktualdır [8].

İşin məqsədi

Məqalədə müxtəlif sinif antioksidantların sintezi və onların quruluşu ilə antioksidləşdirici effektivliyi arasında əlaqənin öyrənilməsi sahəsində aparılan tədqiqatları davam etdirərək, müxtəlif azolidin törəmələri sintez və vasitə ilə tərkibi və funksional xüsusiyyətləri ilə

üçkomponentli kondensləşmə nəticəsində yüksək reaksiyaya qabil, digər azot və kükürd üzvlü heterosiklik birləşmələrin sintezi üçün geniş imkanlar yaradan 2-tio-4-oksotiazolidin, 2-tio-4-okso-5-metiltiazolidin, tiozolidinon-2,4, 2-tioqidanton tipli müxtəlif tiozolidinon(tion)lar sintez olunmuşdur. İşin məqsədi geniş spektrdə fizioloji fəallığa malik, antivirus, antibakterial, şiş əleyhinə, hipertoniya əleyhinə və digər dərman preparatları kimi tətbiq olunan azolidinlər sintez etməkdir. Bu nöqtəyi nəzərdən xüsusən, azolidin törəmələrinin kimyəvi çevrilmə məhsullarının ətrafında elmi və praktik araşdırmaların davam etdirilməsi məqsəduyğundur.

Eksperimental hissə

• 2-tio-4-oksotiazolidin (I) sintezi

Termometr, damcı qığı ilə təchiz olunmuş üçboğazlı kolbaya 9.7 q (0.05 mol) kalium rodanid əlavə edilir və 50 ml metil spirtində həll edilir. Daha sonra 7.8 ml tioqlükol turşusu, 2.8 ml qatı sulfat turşusu əlavə edilir və əks soyuducu ilə təchiz olunmuş su hamamında 1 saat qızdırılır. Sulfat turşusunun çöküntüsü ayrılır. Vakkumda qovularaq soyuduqda kristallaşan yağ alınır. Sonra reaksiya məhsulu soyudulur. Çökən üçbucaq şəkilli kristallar süzülür və benzolda yenidən kristallaşdırılır. 3.8 q (I) birləşməsi alındı.

• 2-tio-4-okso-5-metiltiazolidin (II) sintezi

Termometr, damcı qığı ilə təchiz olunmuş üçboğazlı kolbaya 9.7 q kalium rodanid əlavə edilir və 50 ml metil spirtində həll edilir. Daha sonra 7.2 ml tiösüd turşusu, 2.8 ml qatı sulfat turşusu əlavə edilir və əks soyuducu ilə təchiz olunmuş su hamamında 1.5 saat qızdırılır. Sulfat turşusunun çöküntüsü ayrılır. Vakkumda qovularaq soyuduqda kristallaşan yağ

alınır. Sonra reaksiya məhsulu soyudulur. Çökən ağ kristallar süzülür və benzolda yenidən kristallaşdırılır. 4.3 q (II) birləşməsi alındı.

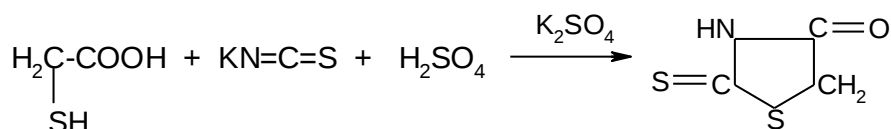
• *Tiozolidinon 2,4 (III) sintezi*

Termometr, damcı qıfı ilə təchiz olunmuş üçboğazlı kolbaya 15 q tiokarbamid əlavə edilir və 150 ml su əlavə edilir. Daha sonra 12.4 q monoxlorsirkə turşusu 10 ml suda həll edilərək 250 ml xlorid turşusu əlavə edilir və əks soyuducu ilə təchiz olunmuş su hamamında 3 saat qızdırılır. Xlorid turşusu ayrılır. Vakumda qovularaq soyuduqda kristallar alınır. Sonra reaksiya məhsulu soyudulur. Çökən ağ

kristallar süzülür və efirdə yenidən kristallaşdırılır. 6.8 q (I) birləşməsi alındı.

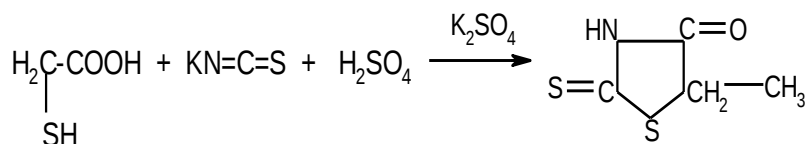
▪ *2-tioqidanton (IV) sintezi*

Termometr, damcı qıfı ilə təchiz olunmuş üçboğazlı kolbaya 20 q tiokarbamid əlavə edilir və 200 ml su əlavə edilir. Daha sonra 12.4 q monoxlorsirkə turşusu 10 ml suda həll edilərək əlavə edilir qum hamamında 80-90°C-də tiokarbamid yox olana qədər qızdırılır. Sonra kolba soyudulur və Mg. Alınmış məhlula 7 q Na₂CO₃ əlavə edilir. Alınmış 2-tioqidanton kristalı spirt və efirlə yuyulur. Alınmış maddə 250°C-də parçalanır. 7 q (IV) açıq yaşıl rəngli kristallar birləşməsi alın.



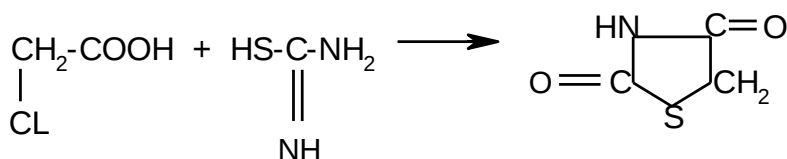
Azolidinlərin sintezi ilə onların antioksidləşdirici xassələri arasında əlaqənin müəyyənəndirilməsi sahəsində tədqiqatları davam etdirərək kalium rodanid, tioqlükol turşusu və qatı sulfat turşusunun birgə kondensləşməsi nəticəsində 2-tio-4-okso-5-metiltiazolidin (I) sintezi sintez edilmişdir.

Kalium rodanidin metil spirtində həll edilmiş qarışığı tiosüd turşusu ilə qarışdırılır və qatı sulfat turşusu ilə 1.5 saat su hamamında qızdırılaraq sulfat turşusunun çöküntüsü ayrılır. Reaksiyanın gedişi nəticəsində 2-tio-4-okso-5-metiltiazolidin (II) kristalları alınır:



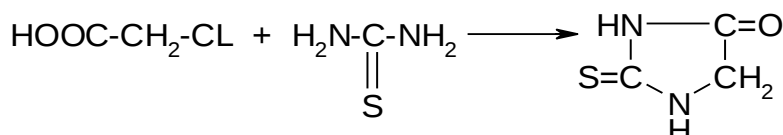
Tiokarbamid monoxlorsirkə turşusu ilə 250 ml xlorid turşusunda həll edilərək su hamamında 80-90°C-də tiokarbamid yox olana

qədər qızdırılır. Alınmış tiozolidin-2,4 kristalı spirt və efirlə yuyulur. Ağ(III) rəngli kristallar alınır.



Tiokarbamid monoxlorsirkə turşusu ilə 10 ml suda həll edilərək qum hamamında 80-90°C-də tiokarbamid yox olana qədər qızdırılır. Alınmış məhlula Na_2CO_3 əlavə

edilir. Alınmış 2-tioqidanton kristalı spirt və efirlə yuyulur. Açıq yaşıl rəngli kristallar (IV) alınır.



Reaksiyasının gedişin nazik təbəqəli xromatoqrafiya üsulu ilə tənzim edilmişdir.

Sintez edilmiş 2-tio-4-oksoiazolidin (I) birləşmələrin quruluşu İQ və ^1H , ^{13}C NMR spektroskopiyası ilə təsdiq edilmişdir. Təmizliyi isə nazik təbəqəli xromatoqrafiya ilə təyin edilmişdir.

Sintez olunan birləşmələrin (I-IV) fiziki-kimyəvi sabitləri və çıxımı cədvəldə verilmişdir.

Sintez edilmiş azolidin (I) İQ spektrində 1245, 1030 və 825 sm^{-1} sahələrində müşahidə olan xarakterik zolaqlar oksiran halqasında olan asimmetrik, simmetrik və pulsasion rəqslərini xarakterizə edir. Lakin 665 sm^{-1} sahəsində hal-

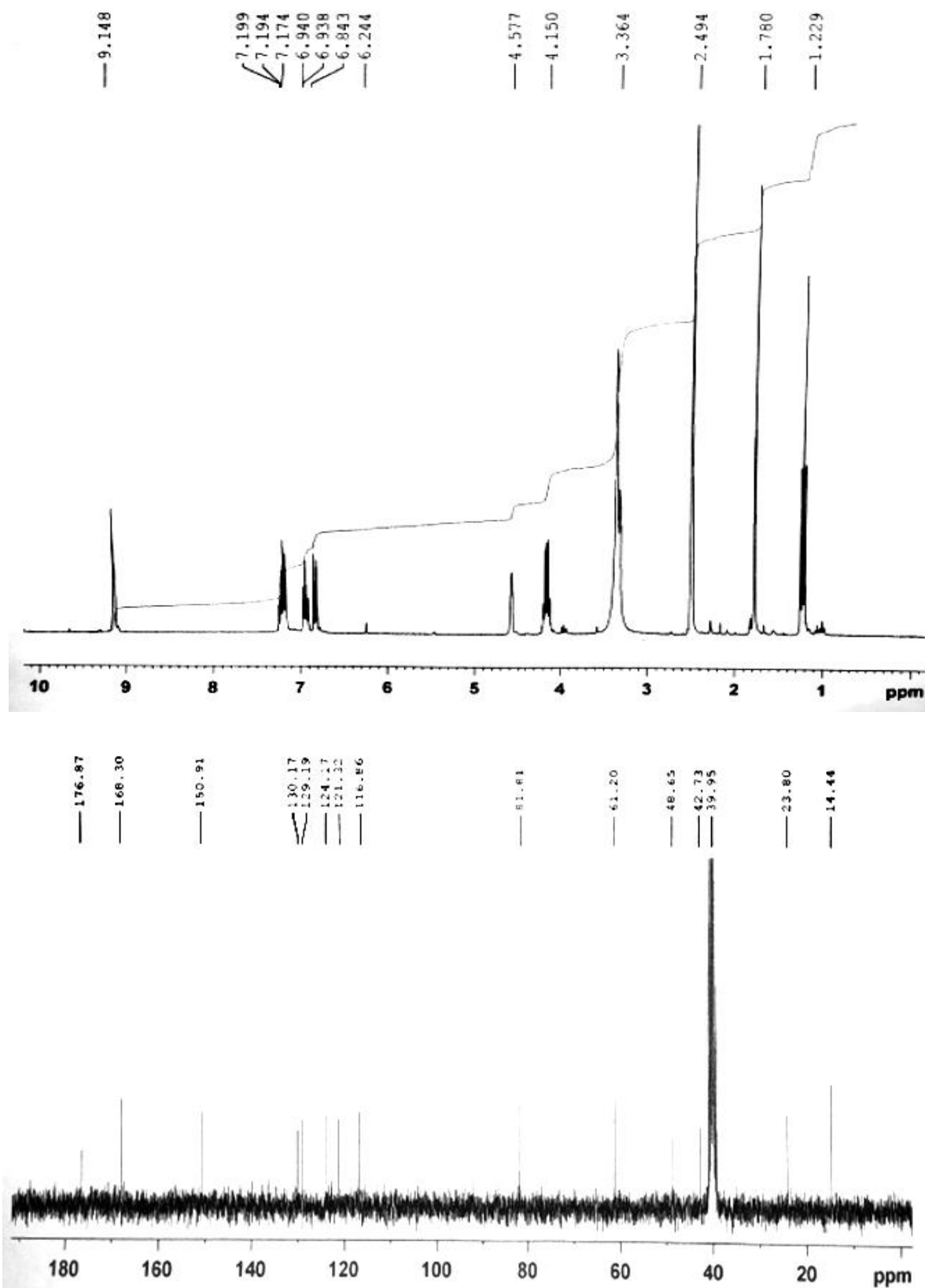
qada C-S rabitəsinin valent rəqslərini xarakterizə edən zolaq aydınlaşır.

Fraqmentdə olan CH_2O qrupundakı iki protonun signalı dublet şəklində 2.40-2.45 və 2.70-2.75 m.h.sahələrində, CH-O- qrupundakı yeganə protonun signalı multiplet halında 2.80-3.45 m.h. sahəsində müşahidə edilir.(I) birləşməsinin ^1H NMR spektrini nəzərdən keçirdikdə görürük ki, CH_2S qrupundakı iki protonun signalı CH_2O qrupuna nisbətən qüvvətli sahədə 2.15-2.25 və 2.35-2.45 m.h. iki dublet şəklində aydınlaşır. CHS qrupunda olan protonun signalı isə 3.10-3.20 m.h. sahəsində multiplet şəklində müşahidə edilir.

Cədvəl – Birləşmələrin fiziki-kimyəvi xassələri (I-IV)

Table – Physico-chemical properties of compounds (I-IV)

Birləşmələr №	Çıxım, %	T_{er} , °C	Brutto formulu	Element analizi, %			
				Tapılıb Hesablanıb			
				C	H	N	S
I	65	260	$\text{C}_4\text{H}_3\text{NOS}$	67.67	6.25	12.06	11.48
				67.80	6.12	12.16	11.30
II	70	220	$\text{C}_4\text{H}_6\text{NOS}_2$	66.84	6.62	9.67	12.04
				67.12	6.34	9.78	12.34
III	65	208	$\text{C}_3\text{H}_3\text{NO}_2\text{S}$	63.40	5.85	9.13	10.48
				63.55	6.00	9.26	10.60
IV	60	210	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{OS}$	61.21	6.47	12.54	9.59
				61.41	6.67	12.64	9.65



Şəkil 1 – 2-tio-4-oksotiazolidinin ^1H NMR spektri
Figure 1 – NMR ^1H spectrum of 2-thio-4-oxotiazolidine (I)

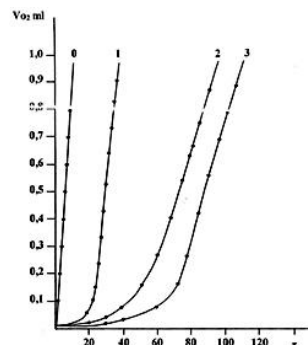
Sintez edilmiş birləşmələrdə molekulunda yerləşən pirimidin fraqmentində olan metil qrupundakı üç protonun siqnalı 1.2-1.4 m.h. sahəsində, asetil qrupundakı üç protonu isə sinqlet şəklində 2.5 m.h. sahəsində aydınlaşır. Aromatik halqaya birləşmiş metin qrupundakı yeganə protonun siqnalı 4.8 m.h. sahəsində sinqlet şəklində, pirimidin fraqmentinə birləşmiş aromatik halqadakı qeyri-simmetrik protonların siqnalı isə multiplet şəklində aşkar olunur. NH qrupundakı siqnal ən zəif sahədə 9.45 m.h. aydınlaşır.

^{13}C NMR spektirində olan karbon atomlarının sıxlığını xarakterizə edən siqnallar 25, 29, 47, 53, 86, 117, 123, 127, 132, 142, 151, 180, 208 m.h. sahələrində aşkar olunur.

Sintez edilmiş birləşmələrin antioksidləşdirici xassəsini qiymətləndirmək üçün onların kumilperoksid radikalları və kumilhidroperoksid ilə reaksiyalarının kinetikasi araşdırılmışdır.

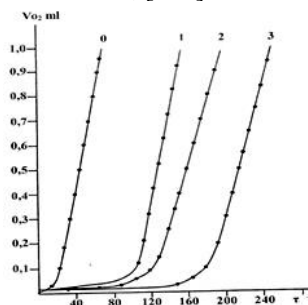
Tədqiq olunan birləşmələrin kumilperoksid radikalları ilə reaksiyası kumolun inisiatorlaşmış AIBN-nin $2 \cdot 10^{-2}$ mol/l qatılıqda reaksiyaya daxil edilməklə oksidləşməsinə əsasən öyrənilmişdir.

Şəkil 2-də tədqiq olunan birləşmələrin iştirakı ilə kumolun inisiatorlu və inisiatorsuz oksidləşməsinin kinetik ayrılıqları verilmişdir. Göründüyü kimi bu inhibitorlar kumilperoksid radikalları ilə reaksiyaya girərək oksidləşmə prosesini tormozlayır. Tədqiq edilən birləşmələr əlavə edilmədikdə kumolun oksidləşməsi sabit sürətlə gedir və induksiya dövrü müşahidə olunmur. Lakin sintez edilmiş birləşmələri $5 \cdot 10^{-5}$ mol/l reaksiya mühitinə daxil etdikdə oksigenin udulma sürəti azalır. Tədqiq olunan (I-III) birləşmələri kumilperoksid ilə qarşılıqlı reaksiyası termostadta yerləşdirilmiş şüşə reaktorda xlorbenzol məhlulunda aparılır. $[\text{KHP}] = 0.38 \text{ mol/l}$, $[\text{InH}] = 1.10^{-4} \text{ mol/l}$



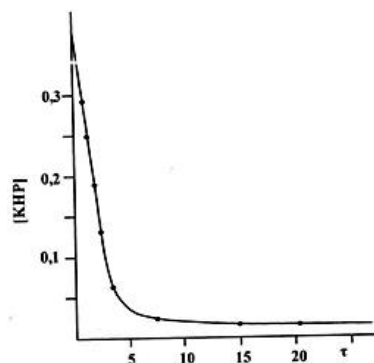
Şəkil 2 – Sintez edilən birləşmələrin (I-III) iştirakı ilə kumolun inisiatorlaşmış oksidləşməsinin kinetik ayrılıqları. V_{O_2} -oksigenin həcmi(ml), τ vaxt (dəq), 60°C ; $[\text{AIBN}] = 2 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$, $[\text{InH}] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$.

Figure 2 – Kinetic curves of initiated oxidation of cumol in the presence of synthesized compounds (I-III). Volume of VO_2 -oxygen (ml), τ time (min), 60°C ; $[\text{AIBN}] = 2 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$, $[\text{InH}] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$



Şəkil 3 – Sintez edilən birləşmələrin (I-III) iştirakı ilə kumolun oksidləşməsinin kinetik ayrılıqları. V_{O_2} -oksigenin həcmi (ml), τ -vaxt (dəq), 110°C , $[\text{InH}] = 510^{-5} \text{ mol/l}$

Figure 3 – Kinetic curves of cumol oxidation in the presence of synthesized compounds (I-III). Volume of VO_2 oxygen (ml), τ -time (min), 110°C , $[\text{InH}] = 510^{-5} \text{ mol/l}$



Şəkil 4 – Sintez edilən (I) birləşməsinin iştirakı ilə kumilhidroperoksidin parçalanmasının kinetik ayrılığı. $[\text{KHP}] = 0.38 \text{ mol/l}$, $[\text{InH}] = 1.10^{-4} \text{ mol/l}$

Figure 4 – Kinetic curve of decomposition of cumylhydroperoxide in the presence of the synthesized compound (I).

Reaksiya mühitinə havanın daxil olmasının qarşısını almaq üçün mühitə vaxtaşırı azot qazı buraxılır. Tədqiq olunan inhibitorlar kumolun inisiatorlaşdırılmış oksidləşməsinə tormozlayır. Sintez edilən birləşmələrin bəzilərinin antioksidləşdirici xassələri model reaksiyalarda tədqiq edilmişdir. Müəyyənləşdirilmişdir ki, tədqiq olunan birləşmələr həm kumilhidroperoksidi parçalamaq, həm də peroksid radikalları ilə əlaqədə olaraq oksidləşmə zəncirini qırmaq qabiliyyətinə malik olduqları üçün, onları kombinə təsiri göstərən inhibitorlar sinfinə daxil etmək olar.

Nəticə

Molekullarında azot atomları ilə yanaşı kükürd atomlarını birgə saxlayan sintez edilmiş 2-tio-4-okso-5-me-

tiltiazolidin, tiozolidinon-2,4, 2-tioqidantonların karbohidrogenlərin oksidləşməsinin qarşısını alan aşqar kimi tədqiqi belə nəticəyə gəlməyə əsas verir ki, tədqiq olunan bu birləşmələr yüksək antioksidant təsirə malikdirlər. Onların oksidləşmə prosesinin inhibitorlaşmasının elementar reaksiyalarında iştirakının, yəni antioksidant təsir mexanizminin öyrənilməsi göstərmişdir ki, bu birləşmələrin hamısı peroksid radikallarını dərəcələndirərək oksidləşmə zəncirlərini qıraraq əmələ gələn hidroperoksidləri katalitik parçalayaraq yüksək antioksidləşdirici qabiliyyətə malikdirlər.

Maraqlar münaqişəsi

Müəlliflər bu məqalədə araşdırılması tələb olunan maraqlar münaqişəsinin olmadığını qeyd edirlər.

REFERENCES

1. **Magerramov A.M., Allahverdiev M.A., Gusejnova A.T., Kuliev D.A.** Aminotiol y i ih proizvodnye, Baku: *Iz-vo Bakinskogo universiteta*, 2017, 147 s. (in Azerbaijani)
2. **Cavadova L.A., Məhərrəmov A.M., Rzayeva İ.Ə., Fərzəliyev V.M., Allahverdiyev M.Ə.** 2,6-Dialkil (diaril) heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionların sintezi və antioksidləşdirici xassəsi. *Kimya problemləri jurnalı*, 2015, №3, s.44 (in Azerbaijani)
3. **Chen J., Ling G., Lu S.** Synthesis of new unsymmetric N,N-dipyridylurea derivatives by selenium and selenium dioxide-catalyzed reductive carbonylation of substituted nitropyridines. *Tetrahedron*, 2013.V. 59, № 41p. 8251-8256.
4. **Məhərrəmov A.M., Qurbanova M.M., Zamanova A.V., Qarayeva S.Ə., Allahverdiyev M.Ə.** Bəzi tsiklik dihidroprimidinlərin sintezi və antioksidant xassələrinin öyrənilməsi. *Azərbaycan Kimya jurnalı*, 2012, №2, s.846 (in Azerbaijani)
5. **Allahverdiev M.A., Shamhalova S.A.** Sintez i izuchenie antioksidantnogo dejstva 8-zameshchennyh 2,5-dioksitofenola. *Zhurnal prikladnoj himii*, 2014, t. 77. № 5. s. 787 (in Azerbaijani)
6. **Chiarotto Isabella, Feroci Marta.** Selective and environmentally friendly methodologies based on the use of electrochemistry for fine Chemical preparation. *Org. Chem.* 2013.V. 68, №18, pp. 7137-7139.
7. **Gabriele Bartolo, Salemo Giuseppe, Mancuso Rafaella, Costa Mirco.** Efficient synthesis of ureas by direct palladium-catalyzed oxidative carbonylation of amines. *Org. Chem.* 2014. v.69, № 14, pp. 4741-4750.
8. **Israfilova Z.T.** Study of some Heterocyclic Compounds Containing Rhodanide Group as Antioxidant Additives. *Herald of the Azerbaijan Engineering Academy*, Baku, Vol. 14. № 4. 2022. Pp. 83-91 (in Azerbaijani)