



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0049217

(51)^{2022.01} A61K 31/5377; C07D 277/54

(13) B

(21) 1-2023-05669

(22) 24/08/2023

(45) 25/07/2025 448

(43) 27/11/2023 428A

(73) Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội (VN)
334 Nguyễn Trãi, quận Thanh Xuân, thành phố Hà Nội

(72) Nguyễn Thị Sơn (VN); Nguyễn Văn Đức (VN); Nguyễn Nhật Thủy Linh (VN); Lưu Văn Bôi (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT 2- IMINOTHIAZOLIDIN-4-ON

(21) 1-2023-05669

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II) có phổ hoạt tính sinh học rộng và một số đặc tính dược học đặc biệt, được dùng trong y học. Bằng cách cho các tác nhân thioure 3 lần thế (1-alkyl(aryl)-3,3-dimethylthioure) tác dụng với các tác nhân 2-clo-*N*-alkyl(aryl)acetamid trong dung môi hữu cơ, cho phép thu được sản phẩm là các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) chỉ gồm một đồng phân duy nhất với hiệu suất lên tới 96%. Bằng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) có độ tinh khiết cao với các benzaldehyd thế, sử dụng chất xúc tác chất lỏng ion triethylamoni hydrosunphat ($\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^-\text{OSO}_3\text{H}$), cho phép tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on đạt hiệu suất lên tới 92%.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực hoá dược, cụ thể là sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II). Đây là những dẫn xuất thuộc họ hợp chất dị vòng 4-thiazolidinon có phổ hoạt tính sinh học rộng và những đặc tính dược học đặc biệt, được ứng dụng trong nhiều loại dược phẩm.

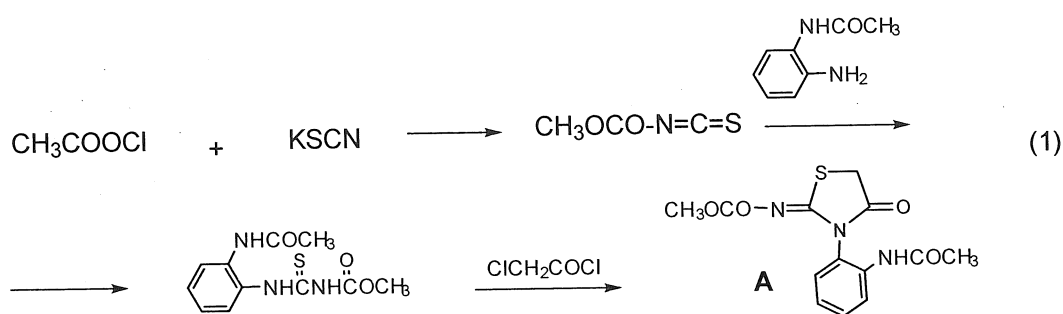
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong họ các hợp chất dị vòng 4-thiazolidinon, thì 2-iminothiazolidin-4-on và 5-benzyliden-2-thiazolidin-4-on là những dẫn xuất phổ biến nhất, có phổ hoạt tính sinh học rộng, bao gồm hoạt tính chống ung thư (rối loạn miễn dịch ACT-128800), chống HIV, chống đái tháo đường, ức chế sự tăng sinh tế bào, chống khối u, chống viêm, điều hòa tim mạch, chống vi khuẩn, chống lao, hạ huyết áp. Mảng hoạt tính quan trọng này đã được phản ánh trong nhiều công trình tổng quan (Frances C. Brown. 4-Thiazolidinones, *Chem. Rev.* 1961, 61, 5, 463–521; Wafaa S. Hamama, et al. Progress in the Chemistry of 4-Thiazolidinones, *J. Heterocyclic Chem.* 2008, 45, 939-956; Abhishek Kumar Jain, et al. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2012, 20, 3378–3395; v.v.), và việc nghiên cứu tổng hợp chúng là một trong những hướng quan trọng nhất của lĩnh vực hóa học các hợp chất dị vòng. Mặc dù các hợp chất 2-iminothiazolidin-4-on và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on tồn tại độc lập, có một số tính chất và ứng dụng đặc thù khác nhau, nhưng trong thực tiễn, 2-iminothiazolidin-4-on thường được dùng làm nguyên liệu đầu để tổng hợp 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on. Do đó, tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) thường được coi là giai đoạn 1 của quá trình tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II).

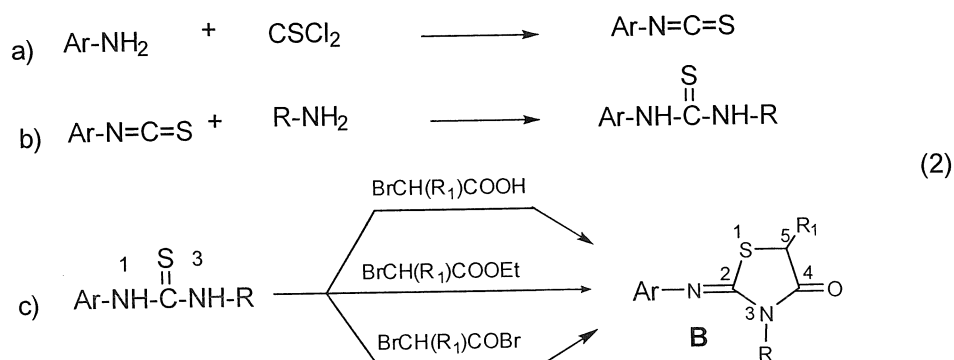
Có nhiều phương pháp được sử dụng để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) (Yogesh B. Wagh, et al. Highly Efficient Regioselective Synthesis of 2-imino-4-oxothiazolidin-5-ylidene Acetates via a Substitution-Dependent Cyclization Sequence under Catalyst-Free Conditions at Ambient Temperature, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015, 54, 9675–9682; Laura Santos, et al. SO₂F₂-Mediated *N*-Alkylation of Imino-

Thiazolidinones, *The Journal of Organic Chemistry* 2022, 87, 4, 2012-2021; S. Wu, et al. Anticancer Activity of 5-benzyliden-e-2-Phenylimino-1, 3-Thiazolidin-4-one (BPT) Analogs, *Medicinal Chemistry* 2006, 2(6), 1-9. v.v). Tuy nhiên, các phương pháp này đều có những hạn chế, chẳng hạn, phải sử dụng các tác nhân đắt tiền, giới hạn áp dụng phương pháp hẹp (chỉ dùng để tổng hợp 1 sản phẩm nhất định), điều kiện phản ứng ngặt nghèo, phải qua nhiều bước, hiệu suất sản phẩm thấp.

Phương pháp phổ biến, được sử dụng rộng rãi nhất để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on là các phản ứng đóng vòng 1,3-Thioure 2 lần thế bằng các dẫn xuất của axit 2-Haloacetic (axit 2-cloacetic, etyl 2-clo(brom)acetat, 2-clo(brom)acetyl clorid hoặc bromid). Trong sáng chế US3759938 đã đề xuất phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc A) có hoạt tính chống nấm và diệt giun sán gồm 3 bước, như mô tả trên sơ đồ (1).

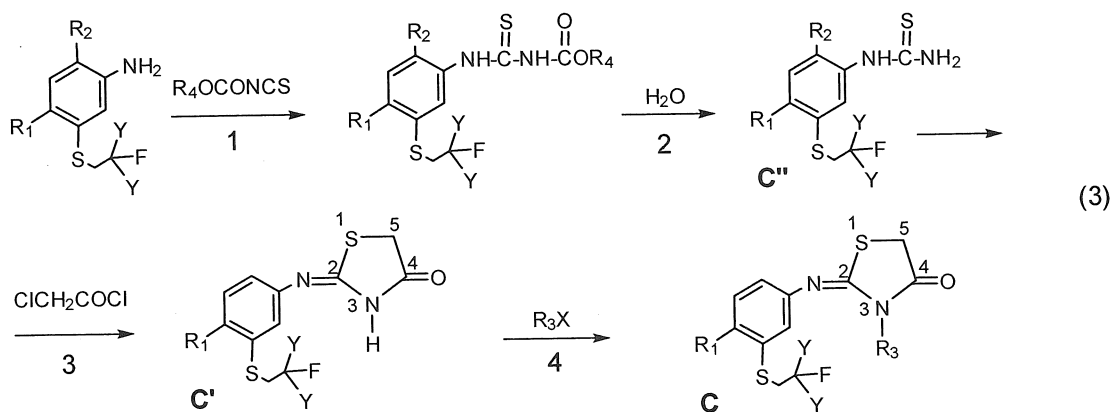


Trong sáng chế US6353006 và đơn sáng chế US20030207865 A1, các tác giả Brian R. Dixon và cộng sự đã đề xuất phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc B) và các hợp chất liên quan dùng để điều trị bệnh loãng xương, làm liền xương nhanh, và làm thuốc tránh thụ thai cho phụ nữ thông qua thụ thể trung gian progesteron. Phương pháp gồm 3 bước: a) tổng hợp các dẫn xuất isothiocyanat; b) tổng hợp các dẫn xuất 1,3-thioure 2 lần thế tương ứng; c) đóng vòng 1,3-thioure 2 lần thế bằng các dẫn xuất của axit 2-haloacetic (sơ đồ 2).



Cũng trong sáng chế US6353006 và đơn sáng chế US20030207865 A1, Dixon và cộng sự còn đề xuất phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on bằng phản ứng giữa isothiocyanat và 2-clo-*N*-alkyl(aryl)acetamid có mặt xúc tác bazơ mạnh.

Trong đơn sáng chế WO2021/028518A1, các tác giả đề xuất phương pháp khác để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc C gồm 4 bước, như mô tả trên sơ đồ 3; trong đó bước 1 đến bước 3, dùng để tổng hợp dẫn xuất 2-aryliminothiazolidin-4-on (C') không chứa nhóm thế ở vị trí số 3; nhóm thế ở vị trí số 3 (R₃) được đưa vào bằng phản ứng alkyl hoá với alkyl halid trong bước 4.

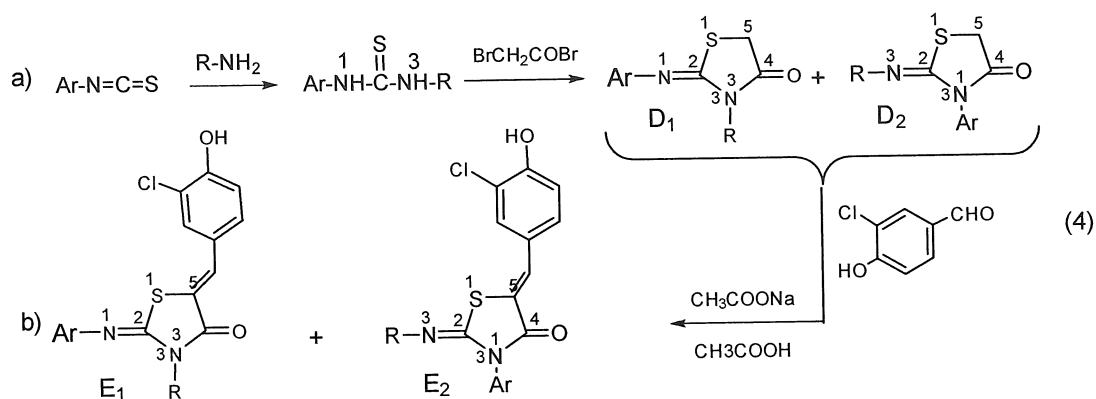


trong đó R₁, R₂ là hydro, halid, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₁-C₁₂)haloalkyl, CN, NO₂.v.v; R₃ = (C₆-C₁₀)aryl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₁-C₁₂)haloalkyl, Cl, F, CN, NO₂, OH, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)haloalkoxy; Y₁, Y₂ = H, Cl, F.

Trong sáng chế US8273779 và các đơn sáng chế WO2005/054215, US20080146629A1, các tác giả Bolli, Binkert và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on bằng phương pháp gồm 2 giai đoạn; ở giai đoạn 1, trong đó các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) được tổng hợp qua 3 bước, tương tự như đề xuất của Dixon và cộng sự nêu trên (sơ đồ 2); ở giai đoạn 2, trong đó bằng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel giữa iminothiazolidin-4-on thu được trong giai đoạn 1 với benzaldehyd thế trong dung môi axit acetic băng, có mặt xúc tác natri acetat khan, ở nhiệt độ sôi của hỗn hợp, thời gian khoảng 3 giờ đến 5 giờ, thu được các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc II) chứa các nhóm thế đa dạng ở các vị trí khác nhau, có hoạt tính ức chế miễn dịch.

Trong sáng chế US8263780 B2 và các đơn sáng chế AU 2007323042B2, WO2008/602376 A2 và US 2012/0302758 A1 các tác giả Bolli, Binkert đã đưa ra

phương pháp mới để tổng hợp các tác nhân ức chế miễn dịch mà họ đã thu được trong sáng chế US8273779 và các đơn sáng chế WO2005/054215, US20080146629A1 trước đó. Phương pháp mới cũng gồm 2 giai đoạn; trong đó, giai đoạn 1 lặp lại quy trình đã có trong các sáng chế trước đó; trong giai đoạn 2, sử dụng tác nhân ngưng tụ là các benzaldehyd thế chứa nhóm OH ở vị trí *para*, nhóm Cl hoặc OCH₃ ở vị trí *meta*. Điểm khác biệt là các sáng chế US8263780 B2 và các đơn sáng chế AU 2007323042B2, WO2008/602376 A2 và US 2012/0302758 A1 này, trong giai đoạn 1 – tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) bằng phản ứng đóng vòng của thioure 2 lần thế với các dẫn xuất của axit 2-haloacetic đã thu được sản phẩm gồm 2 đồng phân D₁ và D₂ (sơ đồ 4) với tỷ lệ khối lượng thay đổi. Vì vậy, các tác giả đã phải tiến hành tách đồng phân trước khi thực hiện giai đoạn 2, hoặc thực hiện giai đoạn 2 - ngưng tụ Knoevenagel với benzaldehyd thế “*in-situ*” và thu được sản phẩm gồm hỗn hợp 2 đồng phân 5-benzyliden-2-iminothiazolidine4-on E₁ và E₂ như mô tả trên sơ đồ 4.



Theo các tác giả đơn sáng chế US 2011/0039849 A1, trong quá trình tổng hợp hợp chất 2-iminothiazolidin-4-on chứa nhóm syringaliden ở vị trí số 5 có hoạt tính ức chế bài tiết loại III của vi khuẩn *Gram âm*, khi thực hiện phản ứng đóng vòng 1-benzyl-3-phenylthioure bằng methyl α -bromacetat trong giai đoạn 1, cũng thu được hỗn hợp gồm 2 đồng phân là 3-benzyl-[2-(Z)-phenylimino]thiazolidin-4-on và [2-(Z)-benzylimino]-3-phenylthiazolidin-4-on. Trong sáng chế US 8916183 B2 khi tổng hợp thuốc trừ sâu bằng cách đóng vòng thiosemicarbazon bằng methyl α -bromacetat, các tác giả sáng chế cũng thu được hỗn hợp sản phẩm gồm 2 đồng phân.

Phản ứng đóng vòng thioure 2 lần thế bằng các dẫn xuất của axit α -haloacetic tạo ra hỗn hợp sản phẩm gồm 2 đồng phân 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) là phổ biến và được đề cập trong hầu hết các tài liệu sử dụng phương pháp này (Rosaria Ottana, et

al. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2005, 13, 4243–4252; Ramesh Yella, et al. It is “2-imino-4-thiazolidinones” and not thiohydantoins as the reaction product of 1,3-disubstituted thioure and chloroacetylchloride, *Green Chem.*, 2008, 10, 1307–1312; Martin H. Bolli et. al. 2-iminothiazolidin-4-one Derivative as Potent, Orally Active S1P₁ Receptor Agonist, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 4198-4211; Manouchehr Mamaghani, et al. An efficient one-pot synthesis of new 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ones under ultrasonic conditions, *Ultrasonics Sonochemistry* 2011, 18, 45–48 .v.v). Theo tài liệu (Martin H. Bolli et. al. 2-iminothiazolidin-4-one Derivative as Potent, Orally Active S1P₁ Receptor Agonist, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 4198-4211), tỷ lệ khối lượng giữa 2 đồng phân phụ thuộc vào cấu trúc, vào hiệu ứng electron các nhóm thế trong vòng 5 cạnh, vào dung môi, vào điều kiện tiến hành phản ứng, và thay đổi trong phạm vi rộng từ 97/3 đến 50/50. Trong một số tài liệu (Martin H. Bolli et. al. 2-iminothiazolidin-4-one Derivative as Potent, Orally Active S1P₁ Receptor Agonist, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 4198-4211; AU 2007323042B2, WO2008/602376 A2, US 2012/0302758 A1 và sáng chế US8263780 B2), các tác giả đã đề xuất tách 2 đồng phân bằng phương pháp chiết với axit; hoặc bằng phương pháp sắc ký lỏng điều chế. Tuy nhiên, đây là việc tốn kém.

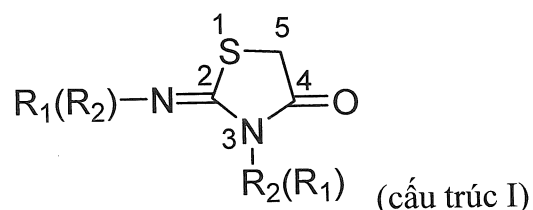
Có thể thấy, các phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on theo tài liệu, có 3 nhược điểm quan trọng. một là, thường qua nhiều giai đoạn, thời gian dài, hiệu suất thấp; hai là, phải sử dụng một số tác nhân dễ cháy nổ (CS₂), độc hại (CSCl₂); ba là, thường tạo ra hỗn hợp sản phẩm gồm 2 đồng phân; việc phân lập tinh chế khó khăn và tốn kém và khó triển khai quy mô lớn; cho đến nay, đây là khó khăn lớn nhất trong việc tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on bằng phương pháp đóng vòng thioure 2 lần thế mà các nhà nghiên cứu chưa có hướng giải quyết triệt để.

Do đó, cần có phương pháp hiệu quả kinh tế cao, sử dụng các tác nhân rẻ tiền, dễ kiếm, thân thiện hơn với môi trường, có thể triển khai sản xuất quy mô lớn để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on cũng như các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on với hiệu suất và độ tinh khiết cao, không phải tách đồng phân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm giải quyết các tồn tại nêu trên, cụ thể là sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc II). Đây là những hợp chất dị vòng thuộc họ 4-thiazolidinon có phổ hoạt tính sinh học rộng với những đặc tính dược học đặc biệt, được ứng dụng nhiều trong y học.

Theo mục đích thứ nhất, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I:



trong đó phương pháp này bao gồm bước cho các tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimetylthioure) phản ứng với các tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid, trong đó:

- các gốc R₁, R₂ của tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimetylthioure) và tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid độc lập, là gốc hydrocacbon được chọn từ các nhóm bao gồm alkyl, như metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl từ C₁ đến C₇; cycloalkyl; các vòng phenyl(heteryl); các vòng aryl chứa từ 1 đến 3 nhóm thế như hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, các halogen như Br, Cl, F, I, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOEt, các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH;

- các tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimetylthioure) được tổng hợp bằng cách đun hồi lưu hỗn hợp các amin bậc I (R₁(R₂)NH₂) với tetrametylthiuram disulfid (Thiuram D) theo tỷ lệ mol tương ứng từ 2/1 đến 1/1 trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, dioxan, DMF, benzen và toluen;

- tỷ lệ mol giữa các tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimetylthioure) và các tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid là từ 1/1 đến 1/1,5; phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ, được chọn từ nhóm bao gồm aceton, diclometan, THF, cloroform, etanol, dioxan, hoặc toluen; trong điều kiện đun hồi lưu ở nhiệt độ sôi của hỗn hợp với thời gian phản ứng từ 60 đến 120 phút; và trong điều kiện không sử dụng chất xúc tác;

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu sản phẩm 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) ở dạng rắn bằng cách lọc kết tủa; sấy khô và kết tinh lại trong etanol để thu sản phẩm tinh sạch. Theo các phương án thực hiện cụ thể, dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) tinh sạch ở dạng rắn, khi các nhóm R_1 , R_2 đều là các gốc aryl; hoặc R_1 , R_2 liên kết với nhóm imino ($N=C$) ở vị trí số 2 của vòng 5 cạnh là các gốc alkyl từ C_1 - C_7 , còn R_1 , R_2 liên kết với nitơ vị trí số 3 là các gốc aryl;

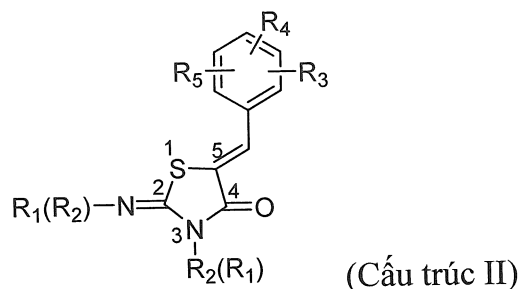
Theo một phương án ưu tiên, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước chiết bằng ete, diclometan, hoặc etyl acetat, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan rồi cất loại dung môi; tinh chế lại bằng sắc ký cột silica gel với hỗn hợp dung môi là hexan:etyl acetat tỷ lệ 8:1 theo thể tích, để thu sản phẩm là dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) tinh sạch ở dạng lỏng. Theo các phương án thực hiện cụ thể, dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) tinh sạch ở dạng lỏng, khi các nhóm R_1 , R_2 liên kết với nhóm imino ($-N=C$) ở vị trí số 2 của vòng 5 cạnh là các gốc alkyl từ C_1 - C_7 , hoặc các gốc aryl, còn R_1 , R_2 liên kết với nitơ vị trí số 3 là các gốc alkyl từ C_1 - C_7 ;

Theo một phương án ưu tiên, trong đó tỷ lệ mol giữa các tác nhân thioure 3 lần thế ($1-R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) là từ 1/1 đến 1/1,1 và phản ứng được thực hiện trong điều kiện không cần chất xúc tác.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng giữa các tác nhân thioure 3 lần thế ($1-R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid để tổng hợp các hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) được thực hiện trong dung môi hữu cơ, như aceton, diclometan, THF, cloroform etanol, dioxan, hoặc toluen.

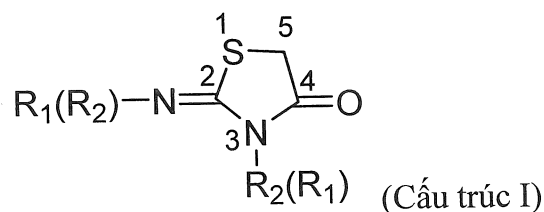
Theo một phương án ưu tiên, trong đó nhiệt độ phản ứng giữa tác nhân thioure 3 lần thế ($1-R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid để tổng hợp các hợp chất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) giữ trong khoảng $60^{\circ}C$ đến $100^{\circ}C$.

Theo mục đích thứ hai, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II:



trong đó, phương pháp này bao gồm các bước:

a) tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I:



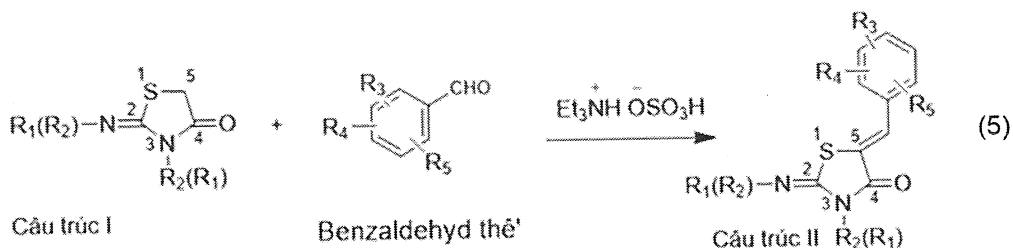
trong đó, phương pháp này bao gồm bước cho các tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) phản ứng với các tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid, trong đó:

- các tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) được tổng hợp bằng cách đun hồi lưu hỗn hợp amin bậc I (R₁(R₂)NH₂) với tetramethylthiuram disulfid (Thiuram D) theo tỷ lệ mol tương ứng từ 2/1 đến 1/1 trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, dioxan, DMF, benzen và toluen;

- các gốc R₁, R₂ của tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) và tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid độc lập là các gốc hydrocacbon được chọn từ các nhóm alkyl, như metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl từ C₁ đến C₇; cycloalkyl; các vòng phenyl(heteryl); các vòng aryl chứa từ 1 đến 3 nhóm thế như hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, các halogen như Br, Cl, F, I, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOEt, các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH;

- tỷ lệ mol giữa các tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid là từ 1/1 đến 1/1,5; phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm aceton, THF, diclometan, cloroform, etanol, dioxan, hoặc toluen; trong điều kiện đun hồi lưu ở nhiệt độ sôi của hỗn hợp với thời gian từ 60 đến 120 phút; trong điều kiện không có mặt của chất xúc tác.

b) tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II bằng phản ứng ngưng tụ giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I với các benzaldehyd thế sử dụng xúc tác chất lỏng ion (CLI) là trietylamonium hydrosunphat ($\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^-\text{OSO}_3\text{H}$) như mô tả trên sơ đồ (5) sau:



trong đó, các gốc R_1 , R_2 của tác nhân thioure 3 lần thế (1- $\text{R}_1(\text{R}_2)$ -3,3-dimethylthioure) và tác nhân 2-clo- $\text{N}-\text{R}_2(\text{R}_1)$ acetamid độc lập là các gốc hydrocacbon được chọn từ các nhóm bao gồm alkyl, như metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl từ C_1 đến C_7 ; cycloalkyl; các vòng phenyl(heteryl); các vòng aryl chứa từ 1 đến 3 nhóm thế như hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, các halogen như Br, Cl, F, I, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOEt, các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH; R_3 , R_4 , R_5 là các nhóm thế, như hydro; các nhóm alkyl, như metyl, etyl; nhóm cacboxyl; nhóm hydroxyl; các nhóm alkoxy, như MeO, EtO; các nhóm este, như COOMe, COOEt; các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH; các nhóm acyl, như MeCO, EtCO; các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH; các halogen, như Br, Cl, F, I.

- tỷ lệ mol giữa 2-iminothiazolidin-4-on và benzaldehyd thế là 1/1, và chất xúc tác chất lỏng ion $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^-\text{OSO}_3\text{H}$ được sử dụng với hàm lượng 20% mol đến 80% mol; phản ứng được thực hiện trong điều kiện không dung môi; trong trường hợp nếu các chất đầu ở dạng rắn khó nóng chảy, hỗn hợp phản ứng được thấm ướt bằng dung môi như etanol, dioxan, cloroform hoặc dimetylformamid; phản ứng được thực hiện bằng cách khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C đến 120°C , trong thời gian từ 60 phút đến 120 phút, thu được các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu sản phẩm có cấu trúc I ở dạng rắn bằng cách lọc kết tủa; sấy khô và kết tinh lại trong etanol, để thu sản phẩm là các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on tinh sạch làm nguyên

liệu thực hiện phản ứng ngưng tụ với các benzaldehyd thế. Theo các phương án thực hiện cụ thể, dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) tinh sạch ở dạng rắn, khi các nhóm $R_1(R_2)$ đều là các gốc aryl; hoặc $R_1(R_2)$ liên kết với nhóm imino ($-N=C$) ở vị trí số 2 của vòng 5 cạnh là các gốc alkyl từ C_1-C_7 , còn $R_1(R_2)$ liên kết với nitơ vị trí số 3 là các gốc aryl;

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I bằng cách chiết với etyl acetat, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan rồi cất loại dung môi; tinh chế lại bằng sắc ký cột silica gel với hỗn hợp dung môi là hexan:etyl acetat tỷ lệ 8:1 theo thể tích, để thu sản phẩm là các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I tinh sạch, ở dạng lỏng làm nguyên liệu thực hiện phản ứng ngưng tụ với các benzaldehyd thế. Theo các phương án thực hiện cụ thể, dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) tinh sạch ở dạng lỏng, khi các nhóm $R_1(R_2)$ liên kết với nhóm imino ($-N=C$) ở vị trí số 2 của vòng 5 cạnh là các gốc alkyl từ C_1-C_7 , hoặc các gốc aryl, còn $R_1(R_2)$ liên kết với nitơ vị trí số 3 là các gốc alkyl từ C_1-C_7 ;

Theo một phương án ưu tiên, trong đó tỷ lệ mol giữa các tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) là 1/1,1; và phản ứng được thực hiện trong điều kiện không cần chất xúc tác.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng giữa các tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) được thực hiện trong dung môi aceton, THF, cloroform diclometan, etanol, dioxan, hoặc toluen.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó nhiệt độ phản ứng giữa tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid để tổng hợp các hợp chất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) giữ trong khoảng $60^{\circ}C$ đến $100^{\circ}C$.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó, sau khi phản ứng ngưng tụ giữa 2-iminothiazolidin-4-on với benzaldehyd thế kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng; khuấy với nước đá nghiền nhỏ khối lượng gấp đôi; lọc, rửa, sấy khô sản phẩm thô; kết tinh lại trong etanol, thu được sản phẩm là các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on tinh sạch, dạng rắn, có cấu trúc II.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là các phổ IR, của [2-(Z)-phenyl]imino]-3-phenylthiazolidin-4-on tổng hợp được bằng phương pháp theo sáng chế.

Hình 2 là các phổ $^1\text{H-NMR}$ của [2-(Z)-phenyl]imino]-3-phenylthiazolidin-4-on tổng hợp được bằng phương pháp theo sáng chế.

Hình 3 là các phổ HRMS của [2-(Z)-phenyl]imino]-3-phenylthiazolidin-4-on tổng hợp được bằng phương pháp theo sáng chế.

Hình 4 là các phổ đồ IR, của 5-(Z)-benzyliden-[2-(Z)-phenyl]imino]-3-phenylthiazolidin-4-on tổng hợp được bằng phương pháp theo sáng chế.

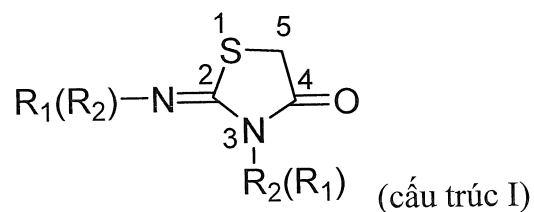
Hình 5 là các phổ $^1\text{H-NMR}$ của 5-(Z)-benzyliden-[2-(Z)-phenyl]imino]-3-phenylthiazolidin-4-on tổng hợp được bằng phương pháp theo sáng chế.

Hình 6 là các phổ HRMS của 5-(Z)-benzyliden-[2-(Z)-phenyl]imino]-3-phenylthiazolidin-4-on tổng hợp được bằng phương pháp theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây sáng chế được mô tả chi tiết với các phương án và các ví dụ cụ thể mô tả phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II. Tuy nhiên, các phương án và các ví dụ này chỉ nhằm làm rõ bản chất của sáng chế chứ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

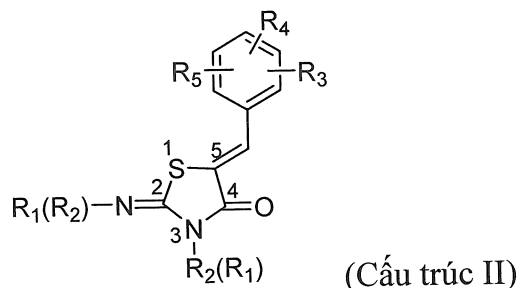
Dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on theo sáng chế có cấu trúc I:



trong đó, các gốc R_1 , R_2 của tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid độc lập là các gốc hydrocacbon được chọn từ các nhóm bao gồm alkyl, như metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl từ C_1 đến C_7 ; cycloalkyl; các vòng phenyl(heteryl); các vòng aryl chứa từ 1 đến 3 nhóm thế như hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, các halogen như Br, Cl, F, I, nhóm cacboxyl, nhóm

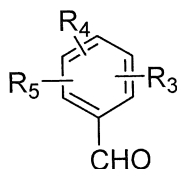
hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOEt, các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH.

Dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II:



trong đó các gốc R_1 , R_2 của tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid độc lập là các gốc hydrocacbon như được nêu trong cấu trúc I; R_3 , R_4 , R_5 là các nhóm thế, như hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOEt, các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH, các halogen, như Br, Cl, F, I.

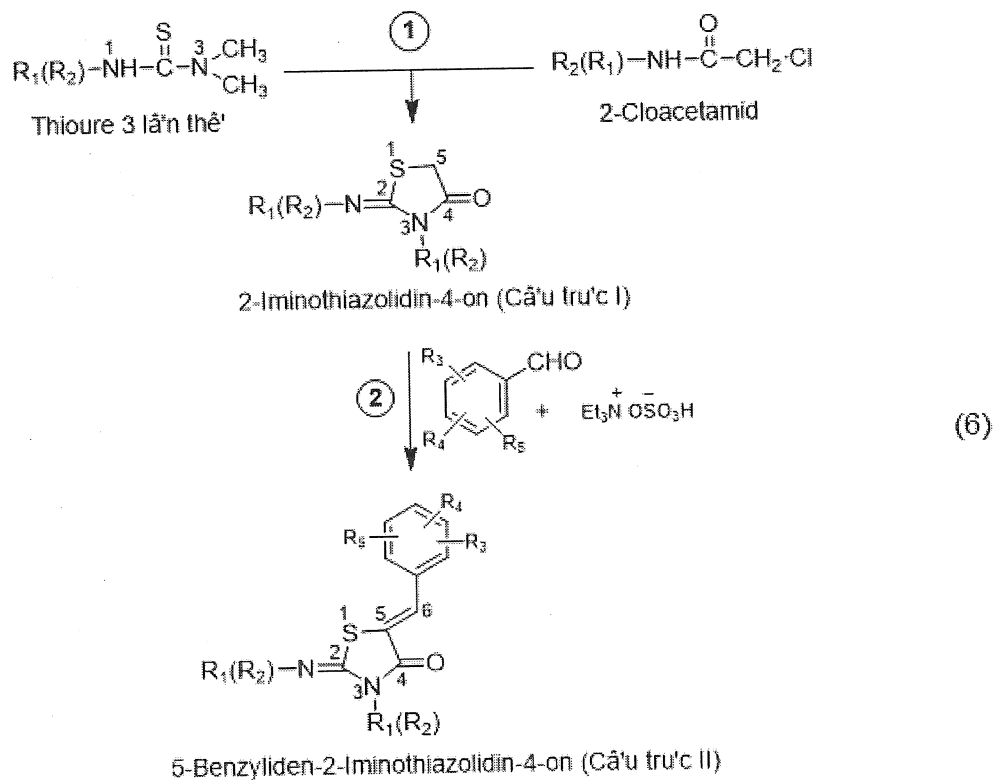
Benzaldehyd thế có công thức như sau:



trong đó R_3 , R_4 , R_5 là các nhóm thế như đã được nêu trong cấu trúc II.

Về tổng thể, phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II gồm hai bước chính. Trong đó bước thứ nhất là tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) và bước thứ hai là tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II). Trong đó bước thứ nhất, tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) bằng phản ứng giữa các dẫn xuất thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid. Bước thứ hai tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II) bằng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on thu được trong bước thứ nhất với các tác nhân benzaldehyd thế, trong điều kiện có mặt chất xúc tác là chất lỏng ion (CLI) $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^-$.

OSO₃H. Phản ứng 2 bước, tổng hợp các dẫn xuất các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on trong bước (1), và tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on trong bước (2) được trình bày trên sơ đồ tổng quát (6).



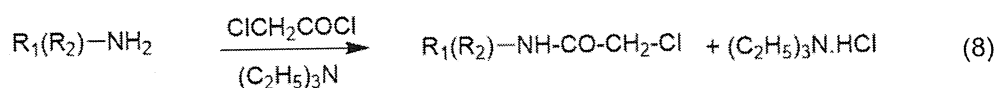
Trong bước thứ nhất, tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) sử dụng để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) có thể được tổng hợp bằng cách đun hồi lưu hỗn hợp amin bậc I (R₁(R₂)NH₂) với tetramethylthiuram disulfid (Thiuram D) theo tỷ lệ mol tương ứng từ 2/1 đến 1/1 trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, dioxan, DMF, benzen hoặc toluen. Phương pháp này đã được công bố trong tài liệu (Luu Van Boi, L Korzha, and N. Barba. Thiocarbamylation of amine-containing compounds 1. The reaction of tetramethylthiuram disulfide with 3-amino-4-methylbenzoic acid, *Russian Chemical Bulletin* 1999, Vol. 48, No. 4, 739-742); Luu Van Boi. Thiocarbamylation of Amine-containing Compounds. 4. Reaction of Tetramethylthiuram Disulfide with Aliphatic Amine. *Russian Chemical Bulletin* 1999, Vol.48, No.12, 2294-2298). Theo đó, phản ứng được thực hiện giữa amin bậc I (R₁(R₂)-NH₂), trong đó R₁, R₂ là các gốc hydrocacbon như được nêu trong Cấu trúc I, với chất xúc tiến lưu hoá cao su tetramethylthiuram disulfid (Thiuram D), với tỷ lệ mol tương ứng từ 2/1 đến 1/1; trong điều kiện đun hồi lưu trong dung môi benzen, toluen, hoặc etanol. Theo một phương án ưu tiên,

$$R_1(R_2)-NH_2 + (CH_3)_2N-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-S-S-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-N(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{- S, - H}_2\text{S}]{\text{Dung môi}} R_1(R_2)-NH-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-N\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \quad (7)$$

TMTD

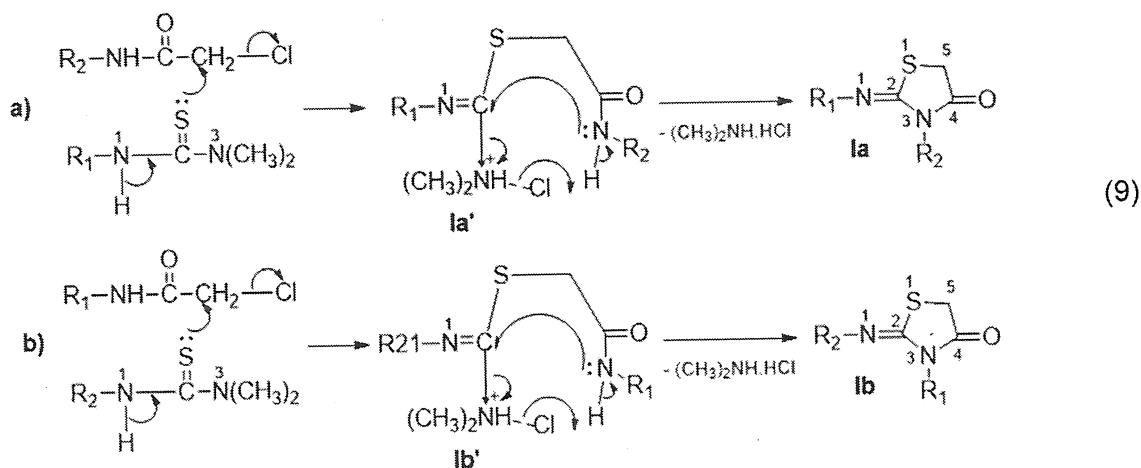
Thioure 3 lần thế

Tác nhân 2-clo-*N*-R₂(R₁)acetamid, trong đó R₁, R₂ là các gốc hydrocacbon được nêu trong Cấu trúc I, được sử dụng để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothazolidin-4-on (Cấu trúc I) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa amin bậc I với cloacetyl clorid. Phản ứng xảy như mô tả trên sơ đồ 8.



14

Trong bước (1) của sơ đồ tổng quát (6), phản ứng giữa thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid tạo thành sản phẩm 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) chỉ gồm 1 đồng phân duy nhất, xảy ra theo cơ chế được đề xuất như mô tả trên sơ đồ 9.



Bằng phương pháp này, dù phản ứng xảy ra theo sơ đồ a) hay sơ đồ b) thì sản phẩm Ia (sơ đồ 9a) hoặc Ib (sơ đồ 9b) đều thu được chỉ một đồng phân. Điều này giải quyết được tình trạng tạo thành hỗn hợp hai đồng phân khi dùng phương pháp đóng vòng thioure 2 lần thế bằng các dẫn xuất của axit 2-haloacetic, mà việc tách hai đồng phân sẽ phức tạp, tốn kém và làm giảm hiệu suất tổng thể của phản ứng. Theo sáng chế, hoàn toàn có thể chủ động thực hiện phản ứng để thu được một đồng phân duy nhất theo ý muốn. Cụ thể, nếu muốn tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) có gốc R_1 liên kết với nitơ nhóm imino ($-N=C$) ở vị trí số 2, còn R_2 liên kết với nitơ vị trí số 3 của vòng 5 cạnh, thì sử dụng thioure 3 lần thế chứa gốc R_1 ($R_1NH-C(=S)-N(CH_3)_2$), và 2-clo- N -alkyl(aryl)acetamid chứa gốc R_2 ($R_2NH-C(=O)-CH_2Cl$) (sơ đồ 9a), và ngược lại (sơ đồ 9b).

Trong sơ đồ 9, các hợp chất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) được tổng hợp bằng phản ứng giữa tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid, trong đó tỷ lệ mol giữa các tác nhân tương ứng là từ 1/1 đến 1/1,5. Phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm acetone, THF, diclometan, cloroform, etanol, dioxan, hoặc toluen; trong điều kiện đun hồi lưu ở nhiệt độ sôi của hỗn hợp với thời gian phản ứng từ 60 đến 120 phút; trong điều kiện không có mặt của chất xúc tác. Theo một phương án thực hiện, thời gian phản ứng

tốt nhất là từ 60 phút đến 90 phút; tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC với hỗn hợp dung môi hexan:etyl acetat tỷ lệ 4:1 theo thể tích.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó tỷ lệ mol giữa các tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid tốt nhất là 1/1 đến 1/1,1. Việc sử dụng lượng dư tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid là để đảm bảo thioure 3 lần thế được chuyển hoá hết, và hiệu suất sản phẩm 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) đạt được cao hơn.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó nhiệt độ phản ứng giữa tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) giữ trong khoảng từ 60°C đến 100°C, tốt hơn là từ 80°C đến 100°C.

Phản ứng giữa các thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid để tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) theo sáng chế, được đun hồi lưu trong các dung môi như aceton, diclometan, etanol, hoặc dioxan; tốt hơn là trong diclometan, tốt nhất là trong dioxan. Dung môi dioxan dễ hoà tan các tác nhân phản ứng và có nhiệt độ sôi tương đối cao (100°C), giúp đẩy nhanh tốc độ phản ứng. Ngoài ra dioxan được ưu tiên vì đây là dung môi có khả năng proton hoá cao, hỗ trợ quá trình thế S_N2 anion Cl^- ở cacbon sp^3 của tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ -acetamid bởi S nhóm thion của thioure 3 lần thế xảy ra dễ dàng hơn. Hơn nữa, dioxan tan trong nước, dễ tách và làm sạch sản phẩm 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I).

Lưu ý rằng, phản giữa thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid trong bước tổng hợp dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) theo sáng chế, được thực hiện trong điều kiện không cần dùng xúc tác. Đây là một lợi thế tránh cho sản phẩm y dược bị nhiễm tạp chất và tiết kiệm chi phí.

Để thu các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) theo sáng chế, sau khi phản ứng giữa thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó khuấy khoảng 10 phút với một lượng nước gấp đôi.

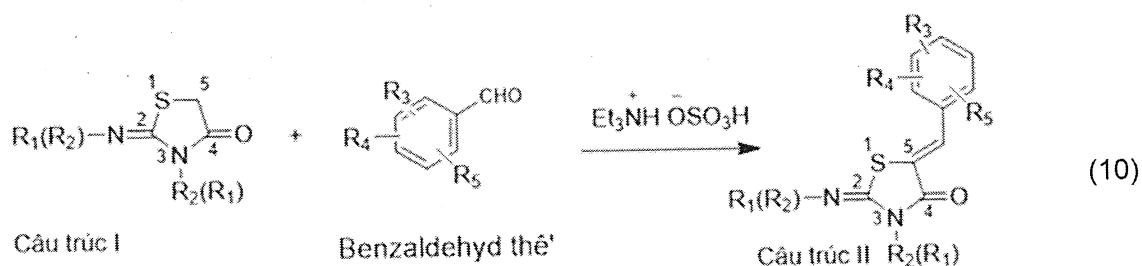
Đối với trường hợp các gốc R_1 , R_2 trong cấu trúc I đều là các gốc aryl; hoặc $R_1(R_2)$ liên kết với nguyên tử nitơ nhóm imino ($-N=C$) ở vị trí số 2 của vòng 5 cạnh là các gốc

alkyl từ C₁ đến C₇, còn R₂(R₁) liên kết với nguyên tử nitơ ở vị trí số 3 là các gốc aryl thì sản phẩm thu được ở dạng rắn. Khi đó tiến hành lọc phần kết tủa, sấy khô và kết tinh lại trong etanol để thu sản phẩm là các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) tinh sạch ở dạng rắn; R₁, R₂ là các gốc hydrocacbon đã được nêu trong cấu trúc I.

Đối với trường hợp các gốc R₁(R₂) liên kết với nguyên tử nitơ nhóm imino là các gốc aryl, hoặc các gốc alkyl từ C₁ đến C₇; còn R₂(R₁) liên kết với nguyên tử nitơ ở vị trí số 3 là nhóm alkyl từ C₁ đến C₇, thì sản phẩm thường ở dạng lỏng. Khi đó tiến hành chiết bằng ete, diclometan, hoặc etyl acetat; sau đó làm khô bằng Na₂SO₄ khan rồi cất loại dung môi; tinh chế lại bằng sắc ký cột silica gel với hỗn hợp dung môi hexan:etyl acetat tỷ lệ 8:1 theo thể tích, để thu sản phẩm là các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) tinh sạch ở dạng lỏng.

Trong bước tổng hợp các dẫn xuất dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II, sau khi thu được dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) từ quy trình tổng hợp theo bước (1), tiến hành thực hiện bước (2) theo sơ đồ tổng quát (6).

Các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II) được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) với các dẫn xuất benzaldehyd thế, sử dụng xúc tác là CLI trimetylamoni hydrosunphat (Et₃N⁺H⁻OSO₃H). Phản ứng giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) với các dẫn xuất benzaldehyd thế xảy ra theo sơ đồ 10.



trong đó các gốc R₁, R₂ của tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) và tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid độc lập là các gốc hydrocacbon được chọn từ các nhóm bao gồm alkyl, như metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl; cycloalkyl; các vòng phenyl(heteryl); các vòng aryl chứa từ 1 đến 3 nhóm thế như hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, các halogen như Br, Cl, F, I, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOEt, các nhóm alkylamino,

như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH, như đã nêu trong cấu trúc I; R₃, R₄, R₅ là các nhóm thế, như hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOEt, các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH, các halogen, như Br, Cl, F, I.

Tỷ lệ mol giữa 2-iminothiazolidin-4-on và benzaldehyd thế là 1/1,2, tốt hơn là 1/1,1, tốt hơn nữa là 1/1. Chất xúc tác CLI Et₃N⁺H⁻OSO₃H được sử dụng với hàm lượng 20% mol đến 80% mol, tốt hơn là từ 30% mol đến 40% mol. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện không dung môi; trong trường hợp các tác nhân phản ứng ở dạng rắn khó nóng chảy thì hỗn hợp được thấm ướt bằng lượng tối thiểu dung môi, như etanol, dioxan, cloroform dimetylformamid. Phản ứng được thực hiện bằng cách khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ 80⁰C đến 120⁰C, tốt hơn là 80⁰C đến 110⁰C, tốt nhất là 100⁰C đến 110⁰C, trong khoảng thời gian từ 60 phút đến 120 phút, tốt nhất là 80 phút đến 90 phút; tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TCL với hỗn hợp dung môi hexan: etyl axetat tỷ lệ 4:1 theo thể tích.

Sau khi phản ứng ngưng tụ kết thúc, để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng; khuấy với nước đá nghiền nhỏ khối lượng gấp đôi khoảng 10 phút; sau khi lọc; rửa sản phẩm thô bằng nước đến pH trung tính; sấy khô và kết tinh lại trong etanol, thu được sản phẩm tinh sạch là dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II.

Chất xúc tác CLI Et₃NH⁺OSO₃H được sử dụng theo sáng chế, tốt nhất là được điều chế ngay trước khi sử dụng bằng cách cho axit sulfuric đặc (98%) phản ứng với triethylamin.

Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) và dẫn xuất của nó là 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II) theo sáng chế, cho phép chủ động tổng hợp sản phẩm có cấu trúc mong muốn, bằng cách chọn tác nhân. Phản ứng có hiệu suất sản phẩm từ 72 đến 96%, chỉ chứa một đồng phân và không phải qua bước phân lập để thu đồng phân mong muốn.

Các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on là những hợp chất dị vòng có phổ hoạt tính sinh học rộng, nhiều hợp chất có đặc tính dược học đặc biệt, được sử dụng hiệu quả trong y học.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ tổng quát 1: Tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I)

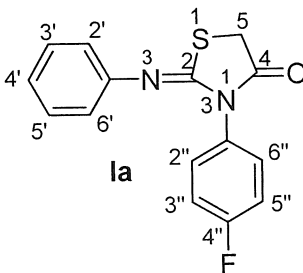
Cho 20 mmol 1-alkyl(aryl)-3,3-dimethylthioure (tác nhân 1), 20 mmol 2-clo-*N*-alkyl(aryl)acetamid (tác nhân 2), 30 mL dioxan vào bình cầu 2 cổ 100 mL có lắp sinh hàn hồi lưu; hỗn hợp được đun hồi lưu trên bếp khuấy từ trong thời gian 90 phút. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng TLC sử dụng hệ dung môi hexan:ethyl acetat tỷ lệ 4:1 theo thể tích. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng rồi khuấy với nước lạnh khối lượng gấp đôi trong khoảng 10 phút.

Trường hợp tác nhân 1 (thioure 3 lần thế) chứa gốc alkyl từ C₁ đến C₇ hoặc aryl, còn tác nhân 2 (2-clo-*N*-alkyl(aryl)acetamid) chứa gốc aryl, sản phẩm tạo thành là chất rắn. Khi đó, tiến hành lọc kết tủa trên phễu Buchner, rửa bằng nước đến pH trung tính; sấy khô; kết tinh lại sản phẩm thô trong etanol thu được sản phẩm 2-iminothiazolidin-4-on sạch, dạng rắn.

Trường hợp tác nhân 1 chứa gốc aryl hoặc gốc alkyl từ C₁ đến C₇, tác nhân 2 chứa gốc alkyl từ C₁ đến C₇, sản phẩm tạo thành là chất lỏng. Khi đó, tiến hành chiết hỗn hợp 3 lần bằng ethyl acetat, mỗi lần 20 mL; gộp dịch ethyl acetat 3 lần chiết, làm khô bằng Na₂SO₄ khan; cất loại dung môi ethyl acetat; tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexan:ethyl acetat tỷ lệ 8:1 theo thể tích. Sản phẩm 2-iminothiazolidin-4-on thu được dạng dầu sánh, trong, màu vàng.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 2-[(*Z*)-(phenylimino)]-3-(4-flophenyl)thiazolidin-4-on (Ia)

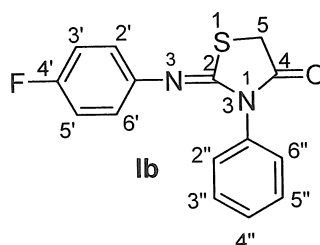
Tiến hành tổng hợp hợp chất dẫn xuất 2-[(*Z*)-(phenylimino)]-3-(4-flophenyl)thiazolidin-4-on (Ia) với các bước như nêu trong Ví dụ tổng quát 1. Trong đó, 1,1-dimethyl-3-phenylthioure 3,6g (20 mmol), 2-clo-*N*-(4-flophenyl)acetamid 3,77g (20 mmol). Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình tổng quát 1, thu được sản phẩm Ia; Hiệu suất 5,29 g (92%); T_{nc}, 170-172°C.



¹H-NMR (DMSO_{d6}; δ, ppm; J, Hz): 7.48 (m; 2H, H_{2'}, 6'), 7.36 (m; 4H, H_{2'}, 6', 3'', 5''), 7.10 (t; 1H, H_{4'}; ³J=5.4 Hz), 6.87 (d; 2H, H_{3'}, 5'; ³J=5.4 Hz); 4.15(s; 2H, 2H₅). **ESI-MS** (m/z, %): 286[M]⁺(83); 212[M-COCH₂S]⁺(28); 167[M-CH₂CO-C₆H₅]⁺(100).

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 2-[(Z)-4-Flophenylimino]-3-Phenylthiazolidin-4-on (Ib)

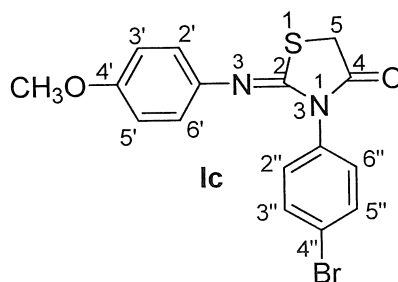
Tiến hành tổng hợp dẫn xuất 2-[(Z)-4-Flophenylimino]-3-Phenylthiazolidin-4-on (Ib) với các bước như nêu trong Ví dụ tổng quát 1. Trong đó, 1-(4-flophenyl)-3,3-dimethylthioure 3,98g (20mmol), 2-clo-*N*-phenylacetamid 3,39g (20mmol). Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 1, thu được sản phẩm Ib; Hiệu suất 5,17g (90%); T_{nc}, 141-142⁰C.



¹H-NMR (DMSO_{d6}; δ, ppm; J, Hz): 7.52 (m; 2H, H_{2''}, 6''), 7.43 (m; 3H, H_{3''}, 4'', 5''), 7.16 (t; 2H, H_{3'}, 5'; ³J=5.4 Hz), 6.90 (m, 2H, H_{2'}, 6'); 4.17 (s; 2H, 2H₅); **ESI-MS** (m/z, %): 286 [M]⁺(100); 212 [M-COCH₂S]⁺(30); 149 [M-CH₂CO-C₆H₅F]⁺(42); 122 [M+H-COCH₂S-NC₆H₅]⁺.

Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 3-(4-Bromphenyl)-2-[(Z)-(metoxyphenyl)imino]thiazolidin-4-on (Ic)

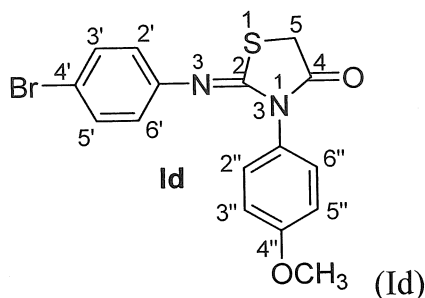
Tiến hành tổng hợp hợp chất dẫn xuất 3-(4-Bromphenyl)-2-[(Z)-(metoxyphenyl)imino]thiazolidin-4-on (Ic) với các bước như nêu trong Ví dụ tổng quát 1. Trong đó, 1,1-dimetyl-3-(4-metoxyphenyl)thioure 4,20g (20 mmol), 2-clo-*N*-(4-bromphenyl)-acetamid 4,97g (20 mmol). Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 1, thu được sản phẩm Ic; Hiệu suất 6,78g (86%); T_{nc}, 98-99⁰C.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 7.73(d; 2H, $\text{H}_{2''}$, $6''$; $^3J=10$ Hz), 7.40 (d; 2H, $\text{H}_{3''}$, $5''$; $^3J=10$), 6.91 (d; 2H, $\text{H}_{2'}, 6'$; $^3J=10$ Hz), 6.83(d; 2H, $\text{H}_{3'}, 5'$; $^3J=10$ Hz), 4.15 (s, 2H, H_5), 3.74(s; 3H, CH_3O); **ESI-MS** (m/z, %): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (80), 303 $[\text{M-SCH}_2\text{CO}]^+$ (50), 165 $[\text{M-BrC}_6\text{H}_4\text{NCOCH}_2]^+$ (60), 136 $[\text{M}+2\text{H-C}_6\text{H}_4\text{NCOCH}_2\text{-CH}_3\text{O}]^+$ (100).

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp dẫn xuất 2-[(Z)-(4-bromophenyl)imino]-3-(4-metoxyphenyl)-thiazolidin-4-on (Id)

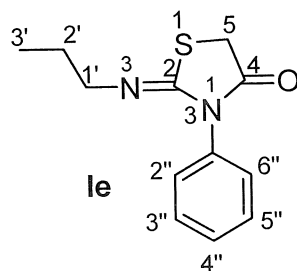
Tiến hành tổng hợp hợp chất 2-[(Z)-(4-bromophenyl)imino]-3-(4-metoxyphenyl)-thiazolidin-4-on (Id) với các bước nêu trong Ví dụ tổng quát 1. Trong đó, 1-(4-bromophenyl)-3,3-dimethylthioure 5,18g (20 mmol), 2-clo-*N*-(4-metoxyphenyl)acetamid 3,99g (20 mmol). Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 1, thu được sản phẩm Id; Hiệu suất 8,33g (84%); T_{nc} , 124-125 $^{\circ}\text{C}$.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 7,42(t; 2H, $\text{H}_{2''}$, $6''$; $^3J=8,5$ Hz); 7,23(t; 2H, $\text{H}_{3''}$, $5''$; $^3J=8,5$ Hz); 6,97(t; 2H, $\text{H}_{3'}, 5'$; $^3J=9.0$ Hz), 6,75(t, 2H, $\text{H}_{2'}, 6'$; $^3J=9$ Hz); 4,07(s, 2H, 2H_5); 3.71(s, 3H, OCH_3); **ESI-MS** (m/z, %): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 3-phenyl-2-[(Z)-propyl]imino]thiazolidin-4-on (Ie)

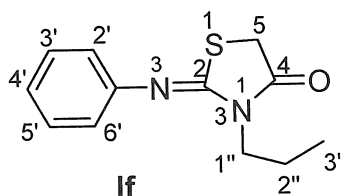
Tiến hành tổng hợp hợp chất 3-phenyl-2-[(Z)-propyl]imino]thiazolidin-4-on (Ie) với các bước nêu trong Ví dụ tổng quát 1. Trong đó, 1,1-dimetyl-3-propylthioure 2,92g (20 mmol), 2-clo-*N*-phenylacetamid 3,39g (20 mmol). Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 1, thu được sản phẩm Ie; Hiệu suất 3,88g (83%); T_{nc} , 143-145 $^{\circ}\text{C}$.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 7.47(t; 2H; H_2'' , $6''$; $^3\text{J}=10$), 7.40 (t; 1H; H_4'' ; $^3\text{J}=10$ Hz), 7.25 (d; 2H; H_3'' , $5''$; $^3\text{J}=10$ Hz), 4.14 (s; 2H, 2H_5), 3.14(t; 2H, H_1' ; $^3\text{J}=6$ Hz), 1.47(h; 2H, H_2' ; $^3\text{J}=6$ Hz), 0.82(t; 3H, H_3' ; $^3\text{J}=6$ Hz); **ESI-MS** (m/z, %): 234 $[\text{M}]^+(95)$, 205 $[\text{M-CO}]^+(100)$, 177 $[\text{M-C}_3\text{H}_7\text{N}]^+(45)$.

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 2-[(Z)-(phenylimino)]-3-propylthiazolidin-4-on (If)

Tiến hành tổng hợp hợp chất 2-[(Z)-(phenyl)imino]-3-propylthiazolidin-4-on (If) với các bước nêu trong Ví dụ tổng quát 1: Trong đó, 1,1-dimetyl-3-phenylthioure 3,6g (20 mmol), 2-clo-*N*-propylacetamid 2,71g (20 mmol). Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 1, thu được sản phẩm If; Hiệu suất 3,74g (80%). Sản phẩm ở dạng dầu sánh màu vàng da cam.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 7.36 (t; 2H, H_2' , $6'$; $^3\text{J}=7.5$ Hz), 7.16 (t; 1H, H_4' ; $^3\text{J}=7.5$ Hz), 6.92 (d; 2H, H_3' , H_5' ; $^3\text{J}=7.5$ Hz), 4.03(s; 2H, 2H_5), 3.69(t; 2H, H_1'' ; $^3\text{J}=7.5$ Hz), 1.79 (h; 2H, H_2'' ; $^3\text{J}=7.5$ Hz), 1.00 (t; 3H, H_3'' ; $^3\text{J}=7.5$ Hz); **ESI-MS** (m/z, %): 234 $[\text{M}]^+(50)$, 192 $[\text{M-CH}_2\text{CO}]^+(70)$, 118 $[\text{M+H-C}_3\text{H}_7\text{-COCH}_2\text{S}]^+(100)$.

Ví dụ tổng quát 2: Tổng hợp dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II)

Cho 10 mmol dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I), 10 mmol benzaldehyd thể và 40 mol% xúc tác CLI [$\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^- \text{OSO}_3\text{H}$] vào bình cầu 2 cổ dung tích 50 mL. Khuấy và đun hỗn hợp ở 110°C trong 90 phút. Phản ứng kết thúc, để nguội về nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng với một lượng nước đá nghiền nhỏ khối lượng gấp đôi trong khoảng 10 phút; lọc kết tủa trên phễu Buchner; rửa vài lần bằng nước lạnh để loại bỏ CLI dư rồi sấy khô sản phẩm thô; kết tinh lại trong etanol thu được dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II) tinh khiết.

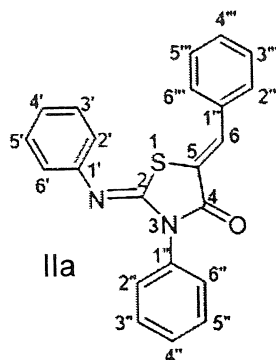
Trong trường hợp nguyên liệu đầu là chất rắn khó nóng chảy, thấm ướt hỗn hợp phản ứng bằng một lượng nhỏ dung môi, như dioxan.

Ví dụ 7: Tổng hợp chất xúc tác CLI trietylmoni hydrosunphat $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^- \text{OSO}_3\text{H}$

Nhỏ giọt từ từ axit sulfuric đặc (98%) vào triethylamin (Et_3N) theo tỷ lệ mol 1/1; khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ; nhỏ giọt xong axit sulfuric, khuấy tiếp ở 70°C thêm 1 giờ nữa. Sau đó làm khô nước bằng cô quay ở 80°C dưới áp suất thấp cho đến khối lượng không đổi. Hiệu suất $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^+\text{OSO}_3\text{H}$ đạt 98%; T_{nc} , $47\text{--}48^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 1,18 (t; 9H, 3 CH_3 ; $^3J=8$ Hz), 3,07 (q; 6H, 3 CH_2 ; $^3J=8$ Hz), 8,79 (s; 1H, NH).

Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất 5-[(Z)-benzyliden-2-[(Z)-(phenyl)imino]-3-phenylthiazolidin-4-on (IIa)

Tiến hành tổng hợp dẫn xuất 5-[(Z)-benzyliden-2-[(Z)-(phenyl)imino]-3-phenylthiazolidin-4-on (IIa) với các bước nêu trong Ví dụ 1 và Ví dụ tổng quát 2. Trong đó, 2-[(Z)-(phenyl)imino]-3-(phenyl)thiazolidin-4-on (Cấu trúc I) được tổng hợp từ Ví dụ 1, 2,68g (10 mmol), benzaldehyd 1,06g (10 mmol), chất xúc tác $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^+\text{OSO}_3\text{H}$ thu được từ Ví dụ 7, 40% mol. Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 2, thu được sản phẩm IIa; Hiệu suất 2,92g (82%); T_{nc} , $196\text{--}198^\circ\text{C}$.

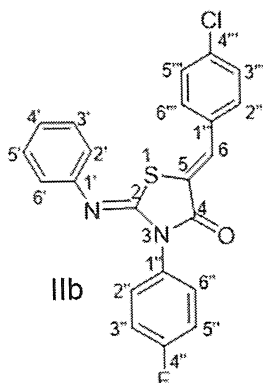


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 7.82 (s; 1H, H_6), 7.58 (m; 6H, $\text{H}_{2'',6'',2''',3''',5''',6'''}$); 7.50 (m; 3H, $\text{H}_{3'',4'',5''}$), 7.44 (d; 1H, $\text{H}_{4''}$, $^3J = 7.2$ Hz), 7.39 (d; 2H, $\text{H}_{2',6'}$, $^3J = 8.0$ Hz), 7.18 (t; 1H, $\text{H}_{4'}$; $^3J = 7.4$ Hz), 6.98 (d; 2H, $\text{H}_{3',5'}$; $^3J = 8.0$ Hz); **ESI-MS** (m/z, %): 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất 5-[(Z)-(4-clobenzyliden)]-3-(4-flophenyl)-2-[(Z)-(phenyl)imino]thiazolidin-4-on (IIb)

Tiến hành tổng hợp dẫn xuất 5-[(Z)-(4-clobenzyliden)]-3-(4-flophenyl)-2-[(Z)-(phenyl)imino]thiazolidin-4-on (IIb) với các bước nêu trong Ví dụ 2 và Ví dụ tổng quát 2. Trong đó, 3-(4-flophenyl)-2-[(Z)-(phenyl)imino]thiazolidin-4-on (Cấu trúc I) được tổng hợp từ Ví dụ 2, 2,87g (10 mmol), 4-clobenzaldehyd 1,24g (10 mmol), chất xúc tác

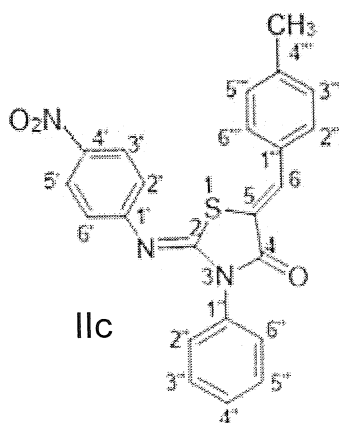
$\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^- \text{OSO}_3\text{H}$ thu được từ Ví dụ 7, 40% mol. Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 2, thu được sản phẩm IIb; Hiệu suất 2,18g (78%); T°_{nc} , 148-149°C.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 7.82 (s; 1H, H_6); 7.63 (m; 2H, $\text{H}_{3'',5''}$); 7.58 (m; 4H, $\text{H}_{2'',6'',3'',5''}$); 7.40 (m; 4H, $\text{H}_{2',2'',6',6''}$); 7.18 (t; 1H, H_4 ; $^3J = 7.4$ Hz); 6.97 (d; 2H, $\text{H}_{3',5'}$; $^3J = 7.4$ Hz); **ESI-MS** (m/z, %): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 335 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (55), 314 $[\text{M}-\text{FC}_6\text{H}_4]^+$ (20).

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 5-[(Z)-(4-metylbenzyliden)]-2-[(Z)-(4-nitrophenyl)imino]-3-phenylthiazolidin-4-on (IIc)

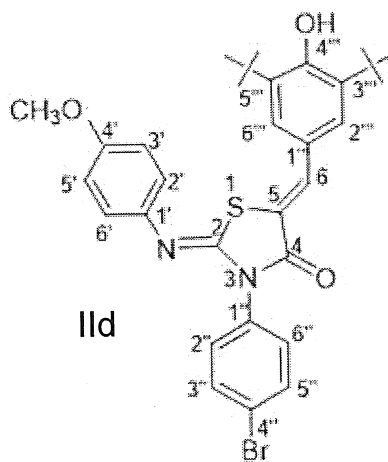
Tiến hành tổng hợp hợp chất 5-[(Z)-(4-metylbenzyliden)]-2-[(Z)-(4-nitrophenyl)imino]-3-phenylthiazolidin-4-on (IIc) với các bước nêu trong Ví dụ 3 và Ví dụ tổng quát 2. Trong đó, 2-[(Z)-(4-nitrophenyl)imino]-3-phenylthiazolidin-4-on (Cấu trúc I), 3,13g (10 mmol), 4-metylbenzaldehyd 1,20g (10 mmol), chất xúc tác $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^- \text{OSO}_3\text{H}$ thu được từ Ví dụ 7, 40% mol. Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 2, thu được sản phẩm IIc; Hiệu suất 2,90g (70%); T°_{nc} , 194-195°C.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 8.27 (d; 2H, $\text{H}_{3',5'}$; $^3J = 10$ Hz), 7.85 (s, 1H, H_6), 7.58(m; 4H, $\text{HC}_{2',6',2'',6''}$). 7.48 (m; 3H, $\text{H}_{3'',4'',5''}$); 7.32 (d; 2H, $\text{H}_{2''',6'''}$; $^3J = 10$ Hz); 7.23 (d, 2H, $\text{H}_{3''',5'''};$ $^3J = 10$ Hz); 2.34 (s, 3H, CH_3); **ESI-MS** (m/z, %): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 240 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CHCSCO}]^+$ (20), 177 $[\text{M}+\text{H}-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NCN}-\text{C}_6\text{H}_4]^+$ (15), 149 $[\text{M}+\text{H}-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NCNC}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (35).

Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 3-(4-bromphenyl)-5-[(Z)-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzyliden)]- 2-[(Z)-(4-metoxyphenyl)imino]thiazolidin-4-on (IId)

Tiến hành tổng hợp hợp chất 3-(4-bromphenyl)-5-[(Z)-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzyliden)]-2-[(Z)-(4-metoxyphenyl)imino]thiazolidin-4-on (IId) với các bước nêu trong Ví dụ 4 và Ví dụ tổng quát 2. Trong đó, 3-(bromphenyl)-2-[(Z)-(4-metoxyphenyl)imino]thiazolidin-4-on (Cấu trúc I), 3,77g (10 mmol), 3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzaldehyd 2,34g (10 mmol), chất xúc tác $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^-\text{OSO}_3\text{H}$ thu được từ Ví dụ 7, 40% mol. Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 2, thu được sản phẩm IId; Hiệu suất 4,15g (72%); T_{nc} , 178-180°C.

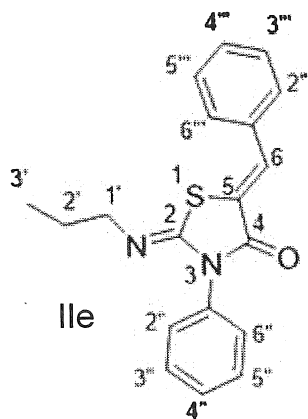


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 7.75 (m; 3H, $\text{H}_{3'',5'',6}$), 7.71 (s; 1H, OH), 7,50 (d; 2H, $\text{HC}_{2'',6''}$; $^3J = 10\text{Hz}$), 7.36 (s; 2H, $\text{HC}_{2',6'}$), 6.94 (s, 4H, $\text{H}_{3',5',2''',6'''}$); 3,75 (s, 3H, OCH_3), 1.36 (s, 18H, 6 CH_3); **ESI-MS** (m/z, %): 593 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 438 $[\text{M}+\text{H}-\text{BrC}_6\text{H}_4]^+$ (15).

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 5-[(Z)-benzyliden-)]-2-[(Z)-(propylimino)]-3-phenylthiazolidin-4-on (IIe)

Tiến hành tổng hợp hợp chất 5-[(Z)-benzyliden-2-[(Z)-(phenyl)imino]-3-phenylthiazolidin-4-on (IIa) với các bước nêu trong Ví dụ 1 và Ví dụ tổng quát 2. Trong

đó, 2-[(Z)-(propyl)imino]-3-phenylthiazolidin-4-on (Cấu trúc I), 2,34g (10 mmol), benzaldehyd 1,06g (10 mmol), chất xúc tác $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^-\text{OSO}_3\text{H}$ thu được từ Ví dụ 7, 40% mol. Sau khi phản ứng kết thúc, xử lý như quy trình Ví dụ tổng quát 2, thu được sản phẩm IId; Hiệu suất 2,25g (71%); T_{nc} , 135-136°C.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; DMSO-d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 7.76(s; 1H, H_6), 7.70(d; 2H, H_2'' , $6''$; $^3\text{J}=5.6$ Hz), 7.57 (m; 3H, H_3'' , $4''$, $5''$), 7.52(m; 3H, H_3''' , $4'''$, $5'''$), 7.38(d; 2H, H_2''' , $6'''$; $^3\text{J}=7.0$), 1.56(t; 2H, $\text{H}_{1'}$; $^3\text{J}=5.6$ Hz), 1.26(h; 2H, $\text{H}_{2'}$; $^3\text{J}=5.6$ Hz), 0.86(t; 3H, $\text{H}_{3'}$; $^3\text{J}=5.6$); ESI-MS (m/z, %): 345 $[\text{M}+\text{Na}]^+(43)$, 302 $[\text{M}+\text{Na}-\text{C}_3\text{H}_7]^+(100)$.

Hiệu quả đạt được của chế:

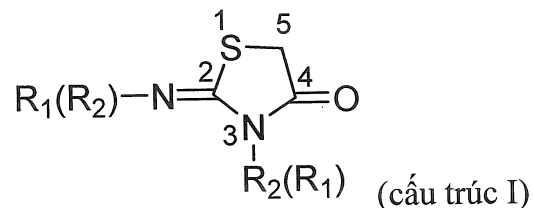
Phương pháp tổng hợp theo sáng chế, trên cơ sở phản ứng giữa thioure 3 lần thế 1-alkyl(aryl)-3,3-dimethylthioure với 2-clo-*N*-alkyl(aryl)acetamid thu được các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) với hiệu suất đạt từ 72% đến 96%, chỉ chứa 1 đồng phân duy nhất; nhờ đó, đã tránh được việc phải tách đồng phân không mong muốn. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện bình thường, không sử dụng xúc tác, nên sản phẩm tránh được rủi ro tồn dư tạp chất.

Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc II) theo sáng chế trên cơ sở phản ứng ngưng tụ giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (Cấu trúc I) với benzaldehyd thế sử dụng xúc tác CLI $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^-\text{OSO}_3\text{H}$ với hiệu suất từ 70% đến 92%, cho phép phát triển nguồn sản phẩm từ các hợp chất chất dị vòng tinh khiết, thích hợp làm tiền chất để bào chế thuốc dùng trong y học. Xúc tác chất lỏng ion $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^-\text{OSO}_3\text{H}$ dễ điều chế, dễ thu hồi tái sử dụng, giúp rút ngắn thời gian phản ứng từ 3 đến 10 lần so với phương pháp thông thường (1,5h so với 5-15h), cho phép tiết kiệm chi phí, nhân lực và năng lượng.

Việc sử dụng các nguyên liệu đầu vào dễ tổng hợp, thân thiện hơn với môi trường, cho phép thu được sản phẩm có độ tinh khiết cao. Đặc biệt, phản ứng giữa thioure 3 lần thế (1-alkyl(aryl)-3,3-dimethylthioure) với 2-clo-*N*-alkyl(aryl)acetamid tạo ra sản phẩm chỉ gồm 1 đồng phân 2-iminothiazolidin-4-on duy nhất, đã giải quyết triệt để khó khăn của quá trình tinh chế do tạo thành hỗn hợp sản phẩm gồm 2 đồng phân trong các phương pháp theo tài liệu. Điều này cho phép đơn giản hóa quy trình sản xuất các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on và 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on, góp phần hiện thực hoá khả năng triển khai sản xuất ứng dụng để phát triển nguyên liệu cho dược phẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I:



trong đó phương pháp này bao gồm bước cho các tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) phản ứng với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid, trong đó:

- các gốc R_1 , R_2 của tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid độc lập là gốc hydrocacbon được chọn từ các nhóm bao gồm alkyl, như metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl từ C_1 đến C_7 ; cycloalkyl; các vòng phenyl(heteryl); các vòng aryl chứa từ 1 đến 3 nhóm thế như hydro, các alkyl, như metyl, etyl, các halogen như Br, Cl, F, I, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO; các nhóm este, như COOMe, COOEt, các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH;

- các tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) được tạo ra bằng cách đun hồi lưu hỗn hợp amin bậc I ($R_1(R_2)NH_2$) với tetramethylthiuram disulfid (Thiuram D) theo tỷ lệ mol tương ứng từ 2/1 đến 1/1 trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, dioxan, DMF, benzene, hoặc toluen;

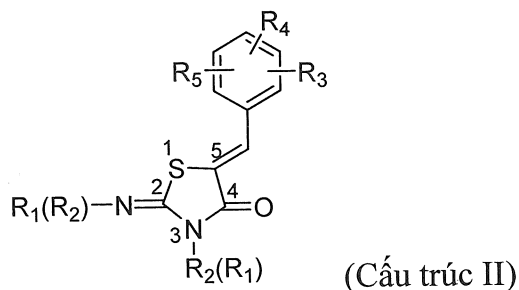
- tỷ lệ mol giữa các tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) và các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid là 1/1 đến 1/1,5, và phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm aceton, THF, diclometan, cloroform, etanol, dioxan, hoặc toluen; trong điều kiện đun hồi lưu ở nhiệt độ sôi của hỗn hợp với thời gian phản ứng từ 60 đến 120 phút; trong điều kiện không có mặt của chất xúc tác.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu sản phẩm ở dạng rắn bằng cách lọc phần kết tủa; sấy khô và kết tinh lại trong etanol để thu sản phẩm là dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) tinh sạch ở dạng rắn.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước chiết bằng etyl acetat, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan rồi cất loại dung môi, tinh chế lại bằng

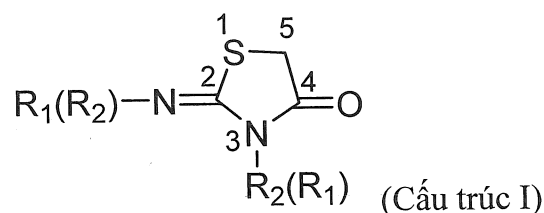
sắc ký cột silica gel với hỗn hợp dung môi hexan:ethyl acetat tỷ lệ 8:1 theo thể tích, để thu sản phẩm là dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on (cấu trúc I) tinh sạch ở dạng lỏng.

4. Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II:



trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) tổng hợp các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I:

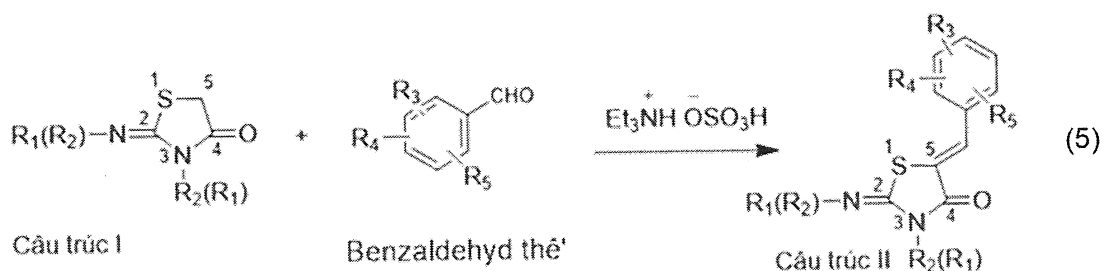


trong đó bước này bao gồm việc cho các tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) phản ứng với các tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid, trong đó:

- các tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) được tổng hợp bằng cách đun hồi lưu hỗn hợp amin bậc I (R₁(R₂)NH₂) với tetramethylthiuram disulfid (Thiuram D) theo tỷ lệ mol tương ứng từ 2/1 đến 1/1 trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm ethanol, dioxan, DMF, benzen và toluen;
- các gốc R₁, R₂ của tác nhân thioure 3 lần thế (1-R₁(R₂)-3,3-dimethylthioure) và tác nhân 2-clo-N-R₂(R₁)acetamid này độc lập là gốc hydrocacbon được chọn từ các nhóm bao gồm alkyl, như methyl, ethyl, propyl, isopropyl và butyl từ C₁ đến C₇; cycloalkyl; các gốc phenyl(heteryl); các gốc aryl chứa từ 1 đến 3 nhóm thế như hydro, các nhóm alkyl, như ethyl, etyl, các halogen, như Br, Cl, F, I, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOE, các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH;

- tỷ lệ mol giữa các tác nhân thioure 3 lần thế (1- $R_1(R_2)$ -3,3-dimethylthioure) với các tác nhân 2-clo- N - $R_2(R_1)$ acetamid là 1/1 đến 1/1,5 và phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm aceton, THF, diclometan, cloroform, etanol, dioxan, hoặc toluen; trong điều kiện đun hồi lưu ở nhiệt độ sôi của hỗn hợp với thời gian phản ứng từ 60 đến 120 phút; trong điều kiện không có mặt của chất xúc tác;

b) phản ứng ngưng tụ giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I với các benzaldehyd thế sử dụng xúc tác chất lỏng ion là triethylamoni hydrosunphat ($\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^- \text{OSO}_3\text{H}$) xảy ra theo sơ đồ (5) sau:



trong đó:

- các gốc R_1 , R_2 độc lập là các gốc hydrocacbon được chọn từ các nhóm bao gồm alkyl, như metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl từ C_1 đến C_7 ; cycloalkyl; các vòng phenyl(heteryl); các vòng aryl chứa từ 1 đến 3 nhóm thế như hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, các halogen, như Br, Cl, F, I; nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO; các nhóm este, như COOMe, COOEt; các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH; các nhóm acyl, như MeCO, EtCO; các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH; R_3 , R_4 , R_5 là các nhóm thế độc lập bao gồm hydro, các nhóm alkyl, như metyl, etyl, các halogen, như Br, Cl, F, I, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxyl, các nhóm alkoxy, như MeO, EtO, các nhóm este, như COOMe, COOEt các nhóm alkylamino, như MeNH, EtNH, các nhóm acyl, như MeCO, EtCO, các nhóm acylamino, như MeCONH, EtCONH;

- tỷ lệ mol giữa 2-iminothiazolidin-4-on và benzaldehyd thế là 1/1, và chất xúc tác chất lỏng ion $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}^- \text{OSO}_3\text{H}$ được sử dụng với hàm lượng 20% mol đến 80% mol; phản ứng được thực hiện trong điều kiện không dung môi; trong trường hợp các tác nhân là chất rắn khó nóng chảy, hỗn hợp được thấm ướt bằng lượng dung môi tối thiểu, như etanol, dioxan, cloroform hoặc dimetylformamid; phản ứng được thực hiện bằng cách

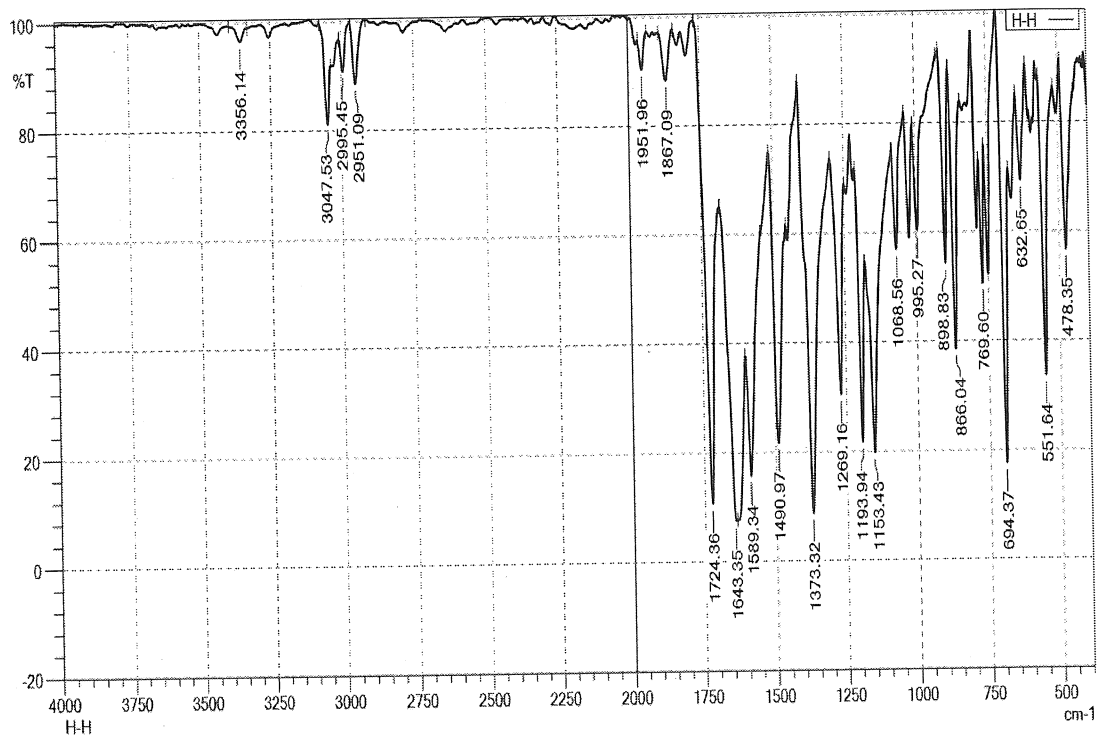
khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C đến 120°C trong thời gian từ 60 phút đến 120 phút để thu được các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc II.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó phương pháp này còn bao gồm công đoạn thu sản phẩm là dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I ở dạng rắn, bằng cách lọc phần kết tủa; sấy khô và kết tinh lại trong etanol để thu sản phẩm cấu trúc I tinh sạch ở dạng rắn để làm nguyên liệu thực hiện phản ứng ngưng tụ Knoevenagel giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I với các benzaldehyd thế.

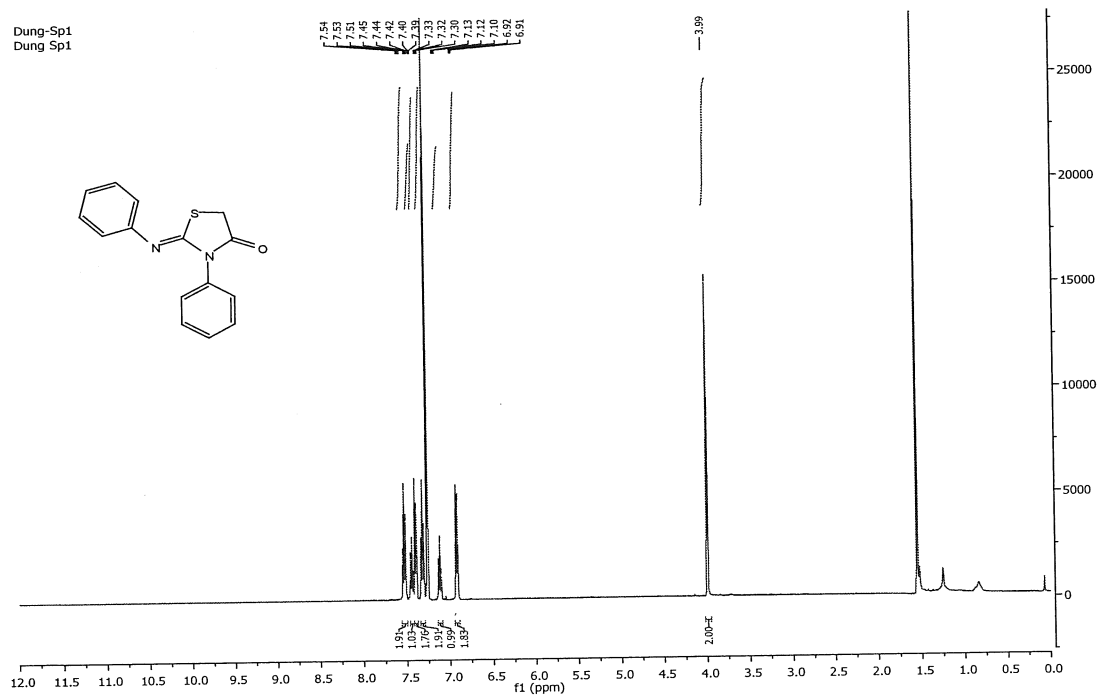
6. Phương pháp theo điểm 4, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I bằng cách chiết với etyl acetat, sau đó làm khô bằng Na₂SO₄ khan rồi cất loại dung môi, tinh chế lại bằng sắc ký cột silica gel với hỗn hợp dung môi hexan:etyl acetat tỷ lệ 8:1 theo thể tích, để thu sản phẩm có cấu trúc I tinh sạch ở dạng lỏng để làm nguyên liệu thực hiện phản ứng ngưng tụ giữa các dẫn xuất 2-iminothiazolidin-4-on có cấu trúc I với các benzaldehyd thế.

7. Phương pháp theo điểm 4, trong đó sau khi phản ứng ngưng tụ kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy với nước đá nghiền nhỏ khối lượng gấp đôi; lọc; rửa; và sấy khô sản phẩm thô; kết tinh lại trong etanol thu được sản phẩm là các dẫn xuất 5-benzyliden-2-iminothiazolidin-4-on tinh sạch có cấu trúc II.

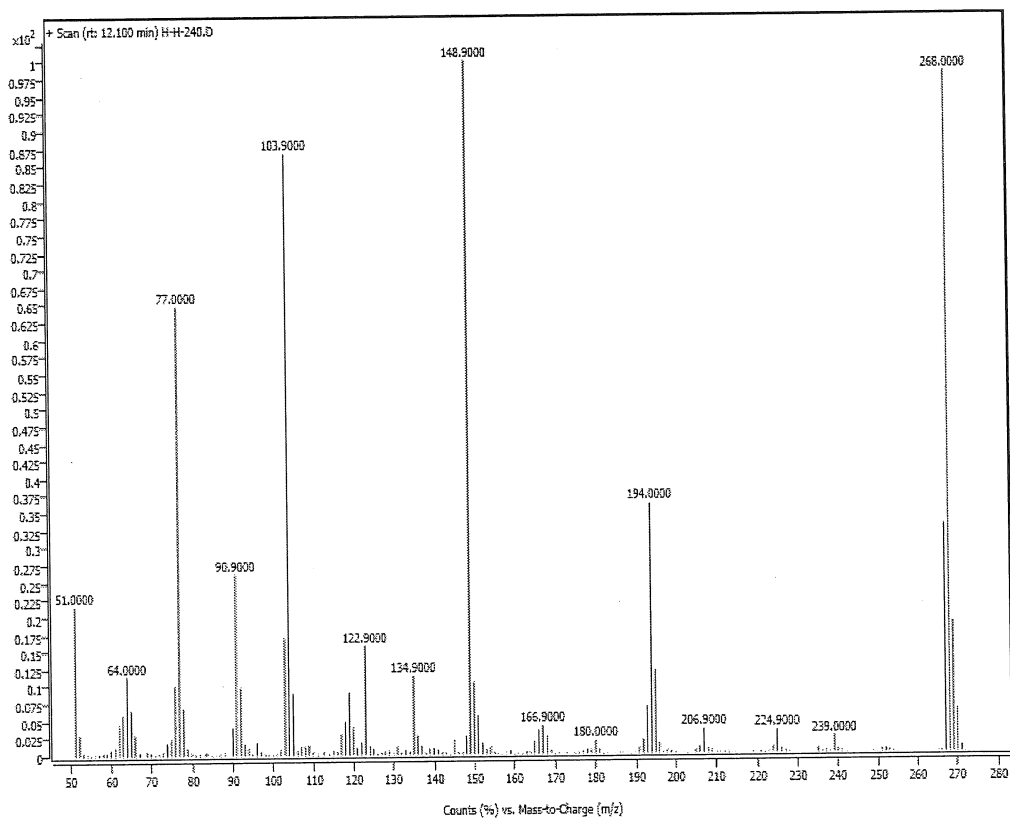
HÌNH 1



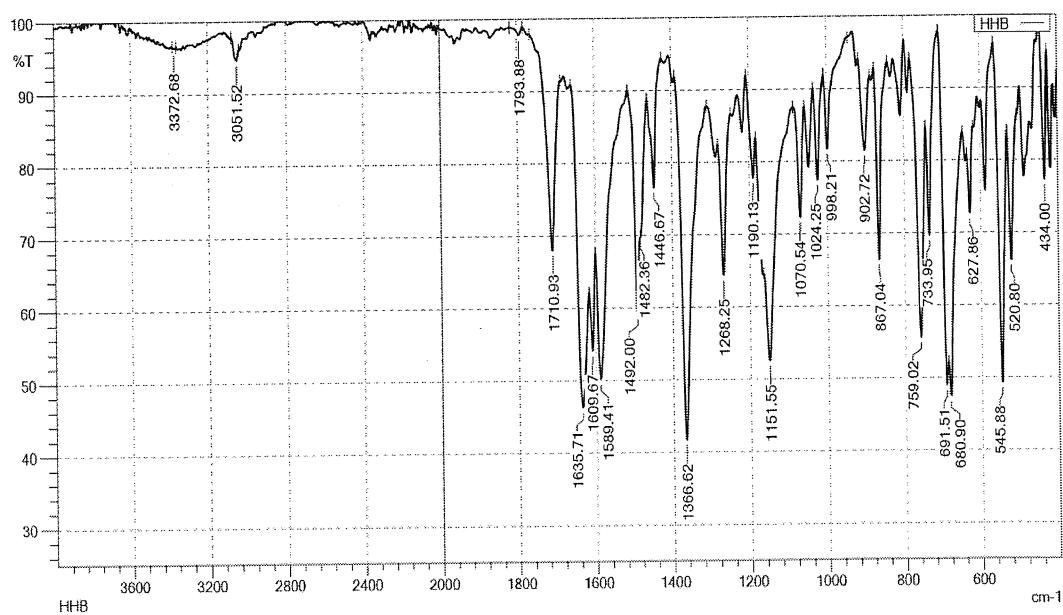
HÌNH 2



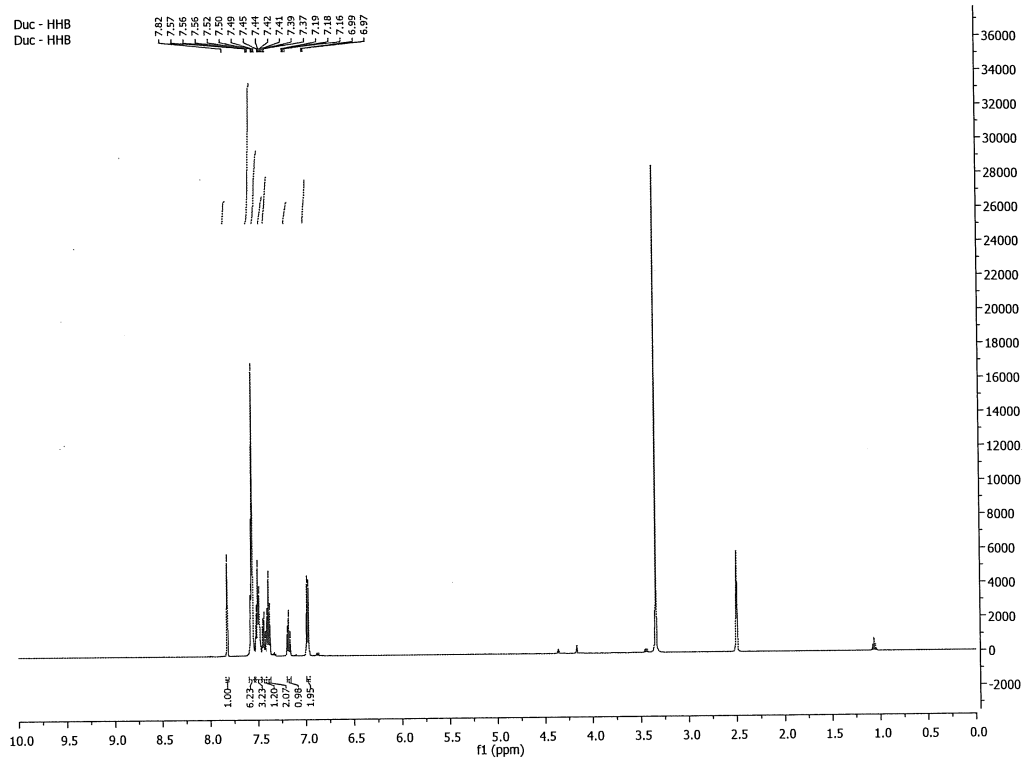
HÌNH 3



HÌNH 4



HÌNH 5



HÌNH 6

