

Л. Н. Лаврова, Л. Н. Курковская, В. Г. Яшунский

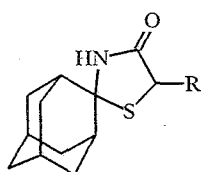
ТИАЗОЛИДИН-4-ОНЫ С ЦИКЛИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В ПОЛОЖЕНИИ 2

Взаимодействием некоторых циклических кетонов с 2-меркаптопропионовой или тиогликолевой кислотой в присутствии солей аммония синтезированы циклоалкилспиротиазолидин-4-оны. Реакция тиогликолевой кислоты с *N*-бензилиденовыми производными адамантилалкиламинов или гидроксибензилэтиламинов приводит к соответствующим *N*-замещенным 5-фенилтиазолидин-4-онам. Конденсацией тиосемикарбазида адамантанона или его гидроксипроизводного с хлоруксусной кислотой получены соответствующие замещенные гидразоны.

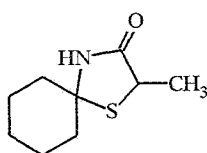
Среди производных тиазолидина, содержащих карбонильную функцию, найдены вещества, обладающие разнообразным биологическим действием [1], в связи с чем представляет интерес синтез производных тиазолидин-4-она с различными заместителями в кольце.

Ранее нами был получен первый представитель указанного ряда — адамантан-2-спиро-2'-(тиазолидин-4'-он) (Ia) [2]. В продолжение этих исследований осуществлен синтез новых замещенных тиазолидин-4-онов. При этом для построения тиазолидинового ядра в качестве источника серы использованы меркаптоалкилкарбоновые кислоты. Нагреванием адамантан-2-она, циклогексанона, хинуклидин-3-она и *n*-хлорацетальдегида с 2-меркаптопропионовой кислотой в присутствии солей аммония (ацетата, карбоната или оксалата) либо мочевины получены соответствующие производные (Iб—г) и (II). Аналогично из хинуклидин-3-она и тиогликолевой кислоты синтезирован спиротиазолидинон (Iд).

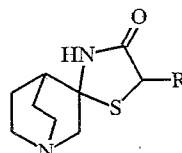
Взаимодействием тиогликолевой кислоты с *N*-бензилиденовыми производными адамантил-(или гидроксиадамантил)алкиламинов и гидроксибензил-(или-*n*-нитрофенил)этиламинов синтезированы соответствующие



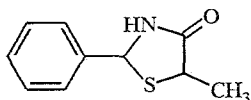
I а, б



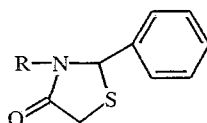
I в



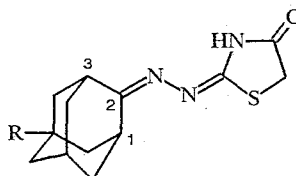
I г, д




II



III а-д



IV а, б

I а, д R = H, б, г R = CH₃; III а R = 1-AdCH₂-; б R = 3-OH-1-AdCH₂-;
в R = 1-AdS(CH₂)₂-; г R = PhCH(OH)CH₂-; д R = O₂N--CH(OH)CH₂-;
IV а R = H, б R = OH

Характеристики соединений I—IV

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Спектр ПМР ^a , δ , м. д., КССВ (J), Гц	Выход, %
Иб	C ₁₃ H ₁₉ NO	215...216	1,6...2,2 (14H, м, 2-Ad), 1,34 (3H, д, CH ₃ , $J_{CH,CH_3} = 7,3$), 3,76 (1H, кв, CH), 9,05 (1H, с, NH)	93
Ив	C ₉ H ₁₅ NOS	143...145	1,2...1,8 (10H, м, C ₆ H ₁₀), 1,38 (3H, д, CH ₃ , $J_{CH,CH_3} = 7,1$), 3,69 (1H, кв, CH), 8,65 (1H, с, NH)	84
Иг • HCl* ²	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ OS • HCl	270...272	А: 1,42 (3H, д, CH ₃ , $J_{CH,CH_3} = 7,3$), ~3,9 (1H, м, CH), 9,34 (1H, с, NH); Б: 1,38 (3H, д, CH ₃ , $J_{CH,CH_3} = 7,3$), ~3,9 (1H, м, CH), 9,38 (1H, с, NH), 11,4 (1H, ш. с, NH ⁺ Cl ⁻)	77
Ид • HCl H* ²	C ₉ H ₁₄ N ₂ OS • HCl C ₁₀ H ₁₀ ClNOS	298...299 211...212	1,9...3,2 (11H, м, C ₇ H ₁₁ N), 3,48 и 3,65 (1H, д, α CH и 1H, д, β CH), $J_{gem} = 15,4$ 9,43 (1H, с, NH), 11,2 (1H, ш. с, NH ⁺ Cl ⁻) А: 1,55 (3H, д, CH ₃), 3,93 (1H, кв, $\underline{CH}CH_3$, $J_{CH,CH_3} = 6,9$), 5,70 (1H, с, CH), 7,52 (1H, уш. с, NH), 7,31 (2H, д, α CHPh), 7,36 (2H, д, β CHPh), $J_{\alpha\beta} = 9,1$; Б: 1,56 (3H, д, CH ₃), 3,92 (1H, кв, $\underline{CH}CH_3$), 5,71 (1H, с, CH), 7,62 (1H, уш. с, NH), 7,31 (2H, д, α CHPh), 7,36 (2H, д, β CHPh), J идентичны J изомера А	85 75
Иа	C ₂₀ H ₂₅ NOS • H ₂ O	126...131	1,4...2,2 (15H, м, Ad), 3,17 (1H, д, CH ₂ -Ad), 3,39 (1H, д, CH ₂ -Ad, $J_{gem} = 14,3$), 3,68 (1H, д, CH ₂ S), 3,71 (1H, д, CH ₂ S, $J_{gem} = 16,0$), 5,81 (1H, с, $\underline{CH}Ph$), 7,2...7,4 (5H, м, C ₆ H ₅)	81
Иб	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂ S	151...152	1,3...2,1 (14H, м, Ad), 2,13 (1H, д, CH ₂ -Ad), 3,38 (1H, д, CH ₂ -Ad, $J_{gem} = 13,9$), 3,64 (1H, д, CH ₂ S), 3,75 (1H, д, CH ₂ S, $J_{gem} = 15,9$), 5,79 (1H, с, $\underline{CH}Ph$), 7,2...7,4 (5H, м, C ₆ H ₅)	89
Ив	C ₂₁ H ₂₇ NOS ₂	91...92	2,0...2,6 (15H, м, Ad), 2,44 и 3,66 (2H, м, CH ₂ N), 2,67 и 2,90 (2H, м, CH ₂ SAd), 3,71 (1H, д, CH ₂ S), 3,82 (1H, д, д, CH ₂ S, $J_{gem} = 15,6$, $^4J_{CH,CH} = 1,8$), 5,78 (1H, уш. с, CH), ~7,4 (5H, м, C ₆ H ₅)	93
Иг* ²	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ S	103...105	А: 2,63 (1H, д, д, CH ₂ N, $J_{cis} = 5,5$), 3,96 (1H, д, д, CH ₂ N, $J_{trans} = 7,7$, $J_{gem} = 13,9$), ~4,9 (1H, м, $\underline{CH}OH$), 3,58 (1H, д, CH ₂), 3,72 (1H, д, д, CH ₂ S, $J_{gem} = 15,7$, $^4J_{CH,CH} = 1,8$), 4,6 (1H, уш. с, OH), 5,40 (1H, д, $\underline{CH}Ph$), 7,3...7,4 (10H, м, 2C ₆ H ₅); Б: 2,79 (1H, д, д, CH ₂ N), 3,76 (1H, д, д, CH ₂ N), ~4,9 (1H, м, $\underline{CH}OH$), ~3,6 (1H, д, CH ₂ S), 3,7 (1H, д, CH ₂ S), 4,80 (1H, уш. с, OH), 6,03 (1H, д, $\underline{CH}Ph$), 7,3...7,4 (10H, м, 2C ₆ H ₅), J идентичны J изомера А	80
Ид* ²	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	175...177	А: 2,96 (1H, д, д, CH ₂ N, $J_{cis} = 3,3$), 3,90 (1H, д, д, CH ₂ N, $J_{trans} = 7,7$, $J_{gem} = 14,6$), 5,03 (1H, м, $\underline{CH}OH$), 3,73 (1H, д, CH ₂ S), 3,84 (1H, д, д, CH ₂ S, $J_{gem} = 15,7$), 3,7 (1H, уш. с, OH), 5,64 (1H, уш. с, $\underline{CH}Ph$), ~7,4 (5H, м, C ₆ H ₅), 7,43 (2H, д, α CHPh), 8,17 (2H, д, β CHPh), $J_{\alpha\beta} = 8,8$), 3,53 (1H, д, д, CH ₂ N), 3,21 (1H, д, д, CH ₂ N), 4,86 (1H, м, $\underline{CH}OH$), 3,73 (1H, CH ₂ S), 3,84 (1H, CH ₂ S), ~3,7 (1H, уш. с, OH), 5,54 (1H, д, $\underline{CH}Ph$), ~7,4 (5H, м, C ₆ H ₅), 7,37 (2H, д, α CHPh), 8,17 (2H, д, β CHPh), J идентичны J изомера А	90
IVа	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ OS	201...203	2,59 (1H, м, C ₁ H); 3,56 (1H, м, CH ₃ H), 1,7...2,00 (12H, м, остальные протоны 2-Ad), 3,70 (2H, уш. с, CH ₂), 11,5 (1H, уш. с, NH)	76
IVб	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	194...197	2,30 (1H, уш. с, OH), 2,85 (1H, м, C ₍₁₎ H), 3,66 (1H, уш. с, C ₍₃₎ H), 1,8...1,9 (1H, м, остальные протоны 2-Ad), 3,77 (2H, с, CH ₂), 9,2 (1H, ш. с, NH)	75

* Спектры соединений И, Ив, Ид и IVб сняты в CDCl₃, Иг — в дейтероацетоне, остальные в DMSO-D₆.

² Соединения существуют в виде смеси двух диастереомеров: А — основной, Б — минорный, для Иг — HCl соотношение А : Б = 3 : 2, для И — А : Б = 5 : 4, для Иг — А : Б = 4 : 1, для Ид — А : Б = 8 : 1.

N-замещенные фенилтиазолидиноны (IIIa—д). Исходное соединение для синтеза продукта IIIв — S-(1-адамантил)меркаптоэтиламин получен из адамантанола и хлоргидрата меркаптоэтиламина в метансульфонокислоте. Адамантилиденгидразонотиазолидинон (IVa) и его 5-гидроксипроизводное (IVб) синтезированы взаимодействием тиосемикарбазонов соответствующих адамантанов с хлоруксусной кислотой.

Строение и индивидуальность полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК и ПМР спектров. Так, в ИК спектрах соединений IIIa—д имеются полосы, отсутствующие в исходных веществах, характерные для карбонильной группы в области 1670 (IIIa), 1650 (IIIб), 1655 (IIIв), 1645 (IIIг), 1640 (IIIд) и 1700 см^{-1} (IVa и IVб). По данным спектров ПМР, соединения Iг · HCl, II, IIIг и IIIд существуют в виде смеси двух диастереомеров (см. таблицу).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе этанол—этилацетат—гексан—25% раствор аммиака с различным соотношением компонентов. ИК спектры (таблетки с KBr) сняты на спектрофотометре Perkin-Elmer 398, спектры ПМР — на спектрометре Bruker WP-200 SY, внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа на С, Н, N, S и Cl соответствуют вычисленным значениям.

Адамантан-2-спиро-2'--(5-метилтиазолидин-4'-он) (Iб), циклогексанспиро-2'--(5'-метилтиазолидин-4'-он) (Iв), хинуклидин-3-спиро-2'--(5-метилтиазолидин-4'-он) (Iг) и 2-(4-хлорфенил)-5-метилтиазолидин-4-он (II). А. Смесь 1,5 г (0,01 моль) адамантан-2-она, 1,27 г (0,012 моль) 2-меркаптопропионовой кислоты и 1 г ацетата аммония в 25 мл бензола кипятят 3 ч с насадкой Дина—Старка до прекращения отделения воды. Бензол отгоняют, к остатку добавляют водный раствор бикарбоната натрия, осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 2,2 г продукта Iб.

Б. Смесь 0,75 г (0,005 моль) адамантан-2-она, 0,6 г (0,0056 моль) 2-меркаптопропионовой кислоты и 0,9 г (0,015 моль) мочевины выдерживают при 130...140 °С 15 мин. После завершения реакции (прекращения выделения пузырьков газа) реакцию массу охлаждают, добавляют водный раствор бикарбоната натрия, осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 1,0 г продукта, идентичного синтезированному по методике А (температура плавления, данные элементного анализа и спектра ПМР).

Аналогично по методике А из циклогексанона и 2-меркаптопропионовой кислоты синтезируют соединение Iв, из хинуклидин-3-она и 2-меркаптопропионовой кислоты — соединение Iг (выделено в виде хлоргидрата Iг · HCl), из *n*-хлорацетальдегида и 2-меркаптопропионовой кислоты — соединение II.

Хлоргидрат хинуклидин-3-спиро-2'--(тиазолидин-4'-она) (Id · HCl) синтезируют из 2,5 г (0,02 моль) хинуклидин-3-она, 2,3 г (0,025 моль) тиогликолевой кислоты и 1,6 г ацетата аммония по методике А.

Хлоргидрат S-(1-адамантил)меркаптоэтиламина. К раствору 6,1 г (0,04 моль) адамантан-1-ола в 35 мл метансульфонокислоты медленно при перемешивании добавляют 4,5 г (0,04 моль) хлоргидрата меркаптоэтиламина. Через 3 ч осадок растворяется, реакцию массу выливают на лед, исходный адамантанол экстрагируют эфиром. Водный кислый слой подщелачивают и экстрагируют эфиром.

S-(1-Адамантил)меркаптоэтиламин. Экстракт сушат сульфатом натрия, затем добавляют спирт, насыщенный HCl, и отфильтровывают целевой хлоргидрат. Выход 65%. $T_{пл}$ 241...243 °С (MeOH—эфир). Лит.: $T_{пл}$ 242...244 °С [3].

3-(Адамантил-1-метил)-2-фенилтиазолидин-4-он (IIIa), 3-(3-гидроксиадамантил-1-метил)-2-фенилтиазолидин-4-он (IIIб), 3-(адамантил-1-тиоэтил)-2-фенилтиазолидин-4-он (IIIв), 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-2-фенилтиазолидин-4-он (IIIг), 3-[2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]-2-фенилтиазолидин-4-он (IIIд). Кипятят с обратным холодильником 0,42 г (0,002 моль) S-(1-адамантил)меркаптоэтиламина и 0,2 г (0,002 моль) бензальдегида в 20 мл бензола до прекращения выделения воды, затем добавляют 0,2 г (0,0022 моль) тиогликолевой кислоты и продолжают кипятить с насадкой Дина—Старка до прекращения отделения воды. Бензол отгоняют, к остатку добавляют раствор бикарбоната натрия, через 2 ч выделившийся осадок

продукта Шв отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Аналогично из N-бензилиденового производного 1-аминометиладамантана и тиогликолевой кислоты синтезируют соединение Ша, из N-бензилиденового производного 3-окси-1-аминометиладамантана и тиогликолевой кислоты — соединение Шб, из N-бензилиденового производного 2-гидрокси-2-фенилэтиламина и тиогликолевой кислоты — соединение Шг, а из 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этиламина и тиогликолевой кислоты — соединение Шд.

Адамант-2-илиденгидразоно-2'-тиазолидин-4'-он (IVа), 5-оксиадамант-2-илиденгидразоно-2'-тиазолидин-4'-он (IVб). Смесь 0,45 г (0,002 моль) тиосемикарбазона адамант-2-она, 0,2 г (0,002 моль) хлоруксусной кислоты и 0,32 г (0,004 моль) безводного ацетата натрия кипятят при перемешивании 4 ч в 5 мл абсолютного этанола, далее охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок продукта IVа. Аналогично из тиосемикарбазона 5-оксиадамантан-2-она и хлоруксусной кислоты синтезируют соединение IVб.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh S. P., Parmar S. S., Raman K., Stenberg V. I. // Chem. Rev. — 1981. — Vol. 81. — P. 175.
2. Лаврова Л. Н., Васильев А. М., Корытный В. С., Индулен М. К., Рязанцева Г. М., Ковтун В. Ю., Яшунский В. Г. // Хим. -фарм. журн. — 1993. — № 3. — С. 38.
3. Khullar K. K., Bauer L. // J. Org. Chem. — 1971. — Vol. 36. — P. 3038.

НПЦ «Фармзащита»,
Химки, Московской обл.,
141400

Поступило в редакцию 18.05.94