

М. А. Силин, В. И. Келарев, В. Абу-Аммар

**СИНТЕЗ 2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛИДИН-4-ОНОВ,
СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННУЮ
4-ГИДРОКСИ-3,5-ДИ(*трет*-БУТИЛ)ФЕНИЛЬНУЮ
ГРУППИРОВКУ**

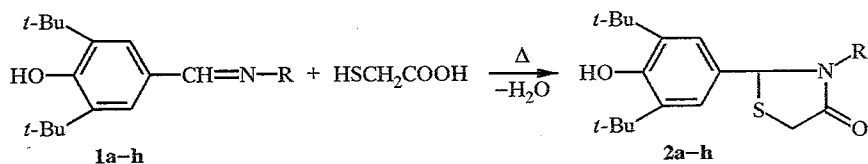
Синтезирован ряд 2,3-дизамещенных тиазолидин-4-онов, содержащих 4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)фенильную группировку. Для получения этих пространственно-затрудненных соединений использована конденсация тиогликолевой кислоты с азометинами — производными 4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)бензальдегида.

Ключевые слова: азометины, тиазолидин, тиогликолевая кислота, фенолы, конденсация.

В продолжение исследований по синтезу пятичленных азотсодержащих гетероциклов с экранированными фенольными заместителями [1—3] в настоящей работе сообщается о получении 2,3-дизамещенных тиазолидин-4-онов, содержащих 4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)фенильные заместители.

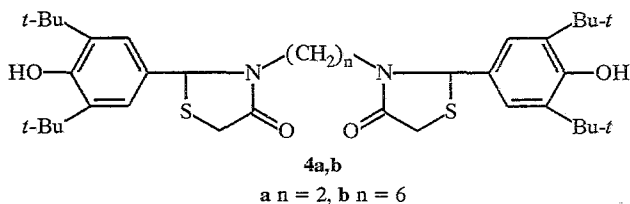
Производные тиазолидина с пространственно-затрудненными гидрокси-фенильными заместителями представлены в литературе единичными примерами [4]. В то же время соединения такого типа перспективны в качестве потенциальных биологически активных веществ, а также как стабилизаторы и добавки к полимерным материалам, углеводородным топливам и смазочным маслам [5].

Удобными синтонами в синтезе тиазолидин-4-онов могут служить азометины [6, 7]. В данной работе в качестве исходных соединений были использованы N-[4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)бензильден]амины 1a—h — продукты конденсации 4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)бензальдегида с различными аминами. В результате взаимодействия азометинов 1a—h с тиогликолевой кислотой образуются 2-[4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)фенил]-3-R-тиазолидин-4-оны 2a—h. Лучшие выходы соединений 2a—h (табл. 1) достигнуты при кипячении (8—10 ч) реагентов в бензоле или диоксане при молярном соотношении азометин I: тиогликолевая кислота, равном 1 : 2—1 : 2,5.



1, 2 a R = C₈H₁₇, b R = PhCH₂, c R = 4-MeC₆H₄, d R = 4-HOC₆H₄, e R = нафтил-2,
f R = пиридил-2, g R = 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-4, h R = тиазолил-2

В аналогичных условиях из N,N' -бис[4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)бензильден]этилендиамин (3а) и -гексаметилендиамин (3б) и тиогликолевой кислоты (молярное соотношение 1 : 4—1 : 5) синтезированы α,ω -бис{2-[4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)фенил]-4-оксотиазолидин-3-ил}алканы (4а,б).



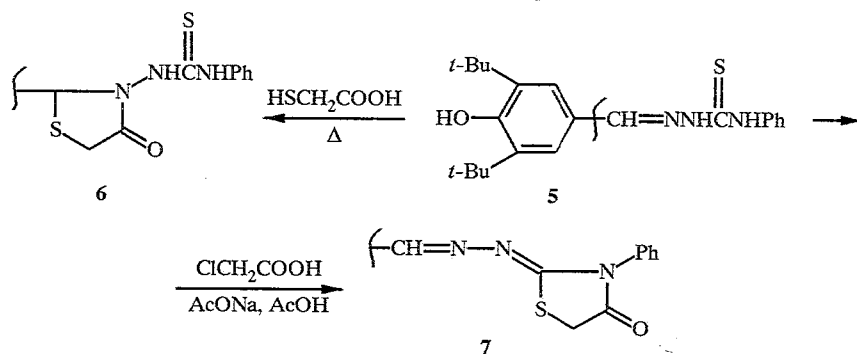
При нагревании 4-фенилтиосемикарбазона 4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)бензальдегида (5) с избытком тиогликолевой кислоты в бензоле с выходом 82% получен 2-[4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)фенил]-3-(3-фенилтиуреидо)тиазолидин-4-он (4). В то же время взаимодействие тиосемикарбазона 5 с хлоруксусной кислотой и ацетатом натрия в уксусной кислоте (кипячение, 2 ч) приводит с выходом 84% к азину 7.

Т а б л и ц а 1

Характеристики 2,3-дизамещенных тиазолидин-4-онов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	R _f (система растворителей)	Выход, %
		С	Н	N			
2a	C ₂₅ H ₄₁ N ₂ O ₂ S	71.44	9.87	3.21	Масло	0.84 (а)	77
		71.60	9.78	3.34			
2b	C ₂₄ H ₃₁ N ₂ O ₂ S	69.71	8.43	4.02	73—74	0.57 (а)	83
		69.80	8.59	3.88			
2c	C ₂₄ H ₃₁ N ₂ O ₂ S	69.92	8.68	3.72	51—52.5	0.74 (б)	80
		69.80	8.59	3.88			
2d	C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O ₂ S	69.26	7.35	3.37	132—133	0.63 (б)	75
		69.17	7.27	3.51			
2e	C ₂₇ H ₃₁ N ₂ O ₂ S	75.02	7.04	3.33	128—129	0.48 (а)	81
		74.83	7.16	3.23			
2f	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ S	68.88	7.17	7.44	75—76	0.51 (б)	88
		68.75	7.29	7.29			
2g	C ₂₆ H ₄₂ N ₂ O ₂ S	70.13	9.31	6.45	165—167	0.74 (а)	78
		69.95	9.42	6.28			
2h	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂	61.39	6.75	7.06	136—138	0.58 (б)	74
		61.54	6.67	7.18			
4a	C ₃₆ H ₅₂ N ₂ O ₄ S ₂	66.11	8.56	4.70	154—155	0.55 (а)	63
		66.23	8.44	4.54			
4b	C ₄₀ H ₆₀ N ₂ O ₄ S ₂	69.10	8.51	4.16	125—126	0.71 (а)	56
		68.97	8.62	4.02			
6	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂	62.91	6.89	9.31	185—187	0.67 (б)	82
		63.02	6.78	9.19			
7	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂ S ₂	68.21	6.53	10.11	103—105	0.44 (а)	84
		68.08	6.85	9.93			

* Соединения 2b,с,е, 4b и 7 перекристаллизованы из смеси бензол—гексан; 2d,ф,h, 4а, б — из водного этанола; 2g — из водного диоксана.



Характеристики синтезированных дизамещенных тиазолидин-4-онов 2a—h, 4a,b, 6 и 7 приведены в табл. 1. Состав и структура этих соединений подтверждены результатами элементного анализа, данными ИК, спектров ЯМР ^1H и масс-спектрокопии. Так, в ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения переменной интенсивности, относящиеся к колебаниям тиазолидинового цикла и отдельных его фрагментов [8]: 1460—1450, 1440—1425 (ножничные колебания CH_2), 1290—1280, 1080—1070 (ν кольца), 1175—1160 и 1005—995 cm^{-1} . Интенсивные максимумы поглощения в области 1755—1720 cm^{-1} характерны для колебаний карбонильной группы в тиазолидинонах [8, 9].

В спектрах всех рассматриваемых соединений наблюдается также поглощение, обусловленное остатком пространственно-затрудненного фенола: довольно узкая полоса при 3655—3635 cm^{-1} , характерная для экранированного фенольного гидроксила, [10]; две полосы средней интенсивности в интервале 1260—1220 cm^{-1} , относящиеся к деформационным колебаниям *трет*-бутильных групп, а также полосы при 885—870 и 835—820 cm^{-1} (внеплоскостные деформационные колебания связей $\text{C}-\text{H}$ тетразамещенного бензольного кольца).

В спектрах ЯМР ^1H (табл. 2) синтезированных соединений сигналы протонов гидроксильных групп представлены в виде синглетов в интервале 4.84—5.21 м. д., что характерно для пространственно-затрудненных фенолов [10]. Сигналы протонов *трет*-бутильных заместителей наблюдаются в виде уширенных синглетов в области 1.50—1.73 м. д. Двум магнитно-эквивалентным протонам оксиарильных фрагментов отвечают синглетные сигналы при 7.15—7.43 м. д. [2, 3]. Протон 2-Н тиазолидинового цикла проявляется в виде синглета при 3.38—3.84 м. д. Синглетные сигналы при 4.24—4.53 м. д. интенсивностью в две протонные единицы следует приписать протонам в положении 5 тиазолидинового цикла.

В масс-спектрах синтезированных тиазолидин-4-онов присутствуют пики молекулярных ионов M^+ , интенсивность которых составляет 3—24% от максимальной. Наиболее интенсивным пиком в масс-спектрах большинства синтезированных соединений является пик иона с m/z 57, характерный для *трет*-бутильного катиона $[t\text{-Bu}]^+$. Более низкую интенсивность (37—52%) проявляют пики ионов $[\text{M}-15]^+$, возникающие в результате элиминирования радикала CH_3 от молекулярного иона. Относительно низкую интенсивность (9—31%) имеют пики ионов $[\text{M}-43]$, образующиеся при последовательном отщеплении радикала CH_3 и молекулы C_2H_4 от молекулярного иона, что характерно для производных 2,6-ди(*трет*-бутил)фенола [12].

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.*					другие протоны
	t-Bu (уш. с)	ОН (с)	Н аром. (с)	тиазолидин-4-он		
				2-Н (с)	5-Н (с)	
2a	1.58 (18H)	5.05 (1H)	7.18 (2H)	3.90 (1H)	4.35 (2H)	1.08 (3H, т, CH ₃); 1.22—1.44 (12H, м, CH ₂); 3.30 (2H, т, CH ₂ N)
2b	1.62 (18H)	4.84 (1H)	7.30 (2H)	3.62 (1H)	4.40 (2H)	3.51 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 6.92—7.16 (5H, м, C ₆ H ₅)
2c	1.50 (18H)	5.14 (1H)	7.15 (2H)	3.38 (1H)	4.26 (2H)	2.52 (3H, с, CH ₃); 6.74—7.02 (4H, м, Н аром.)
2d	1.73 (18H)	4.92 (1H)	7.21 (2H)	3.47 (1H)	4.53 (2H)	5.82 (1H, ш. с, HO); 6.84—7.10 (4H, м, Н аром.)
2e	1.54 (18H)	5.07 (1H)	7.43 (2H)	3.55 (1H)	4.23 (2H)	6.80—7.20 (7H, м, Н аром.)
2f	1.60 (18H)	4.95 (1H)	7.20 (2H)	3.44 (1H)	4.31 (2H)	7.47—7.74 (4H, м, Н аром.)
2g	1.52 (18H)	5.21 (1H)	7.23 (2H)	3.52 (1H)	4.28 (2H)	1.25 (24H, уш. с, CH ₃), 2.10— 2.38 (5H, м, CH ₂ , CH); 6.20 (1H, ш, NH)
2h	1.67 (18H)	5.08 (1H)	7.22 (2H)	3.42 (1H)	4.42 (2H)	6.72 (1H, д, 5-Н тиазола, J ₄₅ = 3.2 Гц), 7.45 (1H, д, 4-Н тиазола)
4a	1.62 (36H)	4.90 (2H)	7.18 (4H)	3.50 (2H)	4.35 (4H)	4.04 (4H, т, CH ₂ N)
4b	1.54 (36H)	5.16 (2H)	7.27 (4H)	3.64 (2H)	4.42 (4H)	1.74—2.29 (8H, м, CH ₂), 3.87 (4H, т, CH ₂ N)
6	1.55 (18H)	5.00 (1H)	7.32 (2H)	3.39 (1H)	4.37 (2H)	6.09 (1H, ш, HN), 6.38 (1H, ш, NH), 6.90—7.10 (5H, м, C ₆ H ₅)
7	1.70 (18H)	5.15 (1H)	7.27 (2H)	—	4.30 (2H)	6.72 (1H, с, CH=N); 7.04—7.14 (5H, м, C ₆ H ₅)

* Спектры соединений 2a, 2g, 4a,b записаны в CDCl₃; остальных соединений — DMSO-d₆.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Bruker IFS-48 в таблетках KBr или в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WP-250 (250 МГц), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan MAT INCOS-50 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ методом прямого ввода образца в ионный источник. Контроль за ходом реакций и частотой полученных соединений вели с помощью ТСХ на Al₂O₃ III степени активности по Брокману в системах растворителей бензол—метанол, 30 : 1 (а) и CCl₄—ацетон, 15 : 1 (б); проявление парами иода.

Исходные соединения 1b—f и 3a,b получены по методу [13]. Соединения 1a,g,h и были синтезировали ранее [14].

2-[4-Гидрокси-3,5-ди(трет-бутил)фенил]-3-R-тиазолидин-4-оны (1a—h). Смесь 10 ммоль азометина 1a—h и 1.84 г (20 ммоль) свежеперегнанной тиогликолевой кислоты в 70 мл безводного бензола кипятят при перемешивании 10 ч и упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток промывают 5% раствором NaHCO₃ (2 × 30 мл), сушат в вакууме над P₂O₅ и либо кристаллизуют из подходящего растворителя (см. табл. 1), либо хроматографируют на колонке с Al₂O₃ (90 × 5.0 см) (при получении соединения 1a), элюируя смесью бензол—метанол, 10 : 1.

α,ω -Бис{2-[4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)фенил]-4-оксотиазолидин-3-ил}алканы (4a,b), синтезируют аналогично из 10 ммоль бисазометина 3a,b и 4.14 г (45 ммоль) свежеперегнанной тиогликолевой кислоты. Продукты выделяют и очищают колоночной хроматографией на Al_2O_3 (колонка 90×5.0 см, элюент смесь бензол—гексан—метанол, 15 : 5 : 1).

2-[4-Гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)фенил]-3-(3-фенилуреидо)тиазолидин-4-он (6) синтезируют аналогично из 4-фенилтиосемикарбазида 5.

N-[4-Гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)бензильден]-N'-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)азин (8). Смесь 2.17 г (5.7 ммоль) 4-фенилтиосемикарбазида 5, 0.54 г (5.7 ммоль) хлоруксусной кислоты и 0.94 г (11.4 ммоль) ацетата натрия в 50 мл уксусной кислоты кипятят при перемешивании 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до $20^\circ C$ и добавляют к ней 70 мл ледяной воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат и кристаллизуют из смеси гексан—бензол, 2 : 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Н. Кошелев, В. И. Келарев, А. М. Куатбеков, Ю. Н. Поливин, С. Н. Шалкаров, *Изв. вузов. Сер. химия и хим. технол.*, 36, вып. 8, 60 (1993).
2. В. И. Келарев, В. Н. Кошелев, Р. А. Караханов, В. Г. Карцев, С. Ю. Заседателев, А. М. Куатбеков, Г. В. Морозова, *ХГС*, № 4, 514 (1995).
3. В. И. Келарев, В. Н. Кошелев, М. А. Силин, *ХГС*, № 6, 822 (1997).
4. M. L. Phillips, D. M. Berry, J. A. Rapetta, *J. Org. Chem.*, 57, 4047 (1992).
5. М. А. Силин, В. И. Келарев, В. Абу-Аммар, В. Н. Кошелев, Л. В. Иванова, Н. А. Григорьева, в кн. *Науч.-техн. семинар «Актуальные проблемы применения нефтепродуктов»*. Тез. докл., Псков, 1998, 60.
6. В. Н. Минкин, Ю. А. Жданов, Е. А. Медянцева, *Азотешины*, Изд-во Рост. гос. ун-та, Ростов-на-Дону, 1967, 7.
7. D. J. Massy, *Synthesis*, N 7, 589 (1987).
8. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. Р. Катрицкого, Химия, Москва-Ленинград, 1966.
9. E. C. Taylor, J. Wolinsky, H. H. Lee, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 1866 (1954).
10. В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. А. Володькин, *Пространственно-затрудненные фенолы*, Химия, Москва, 1972, 30.
11. Т. Н. Плиев, *ДАН*, 176, 113 (1976).
12. А. В. Крохин, О. С. Чижов, Н. Н. Михеева, В. В. Ершов, А. А. Володькин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 4, 856 (1975).
13. Ю. А. Брук, Ф. Ю. Рачинский, Л. В. Золотова, М. З. Бородулина, *ЖОХ*, 42, 1603 (1972).
14. В. Н. Кошелев, Дис. докт. хим. наук, ГАНГ, Москва, 1996.

Российский государственный университет
нефти и газа им. И. М. Губкина,
Москва 117917

Поступило в редакцию 05.03.99