

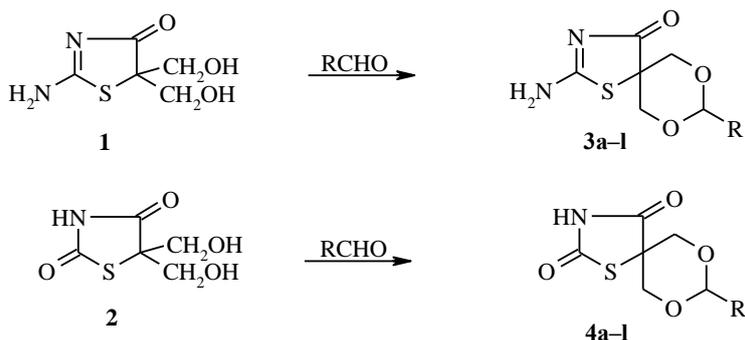
С. М. Рамш, А. Г. Иваненко^а, В. А. Шпилевый,
Н. Л. Медведский, П. М. Кушакова

СИНТЕЗ
2-АРИЛ- И 2-ГЕТАРИЛПРОИЗВОДНЫХ
2'-АМИНОСПИРО[(1,3-ДИОКСАН)-5,5'-ТИАЗОЛИН]-4'-ОНА
И СПИРО[(1,3-ДИОКСАН)-5,5'-ТИАЗОЛИДИН]-2',4'-ДИОНА

При кислотно-катализируемом взаимодействии 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-4-тиазолинона или его оксоаналога 5,5-бис(гидроксиметил)-2,4-тиазолидиндиона с (гетеро)ароматическими альдегидами образуются 2-(гет)арилпроизводные 2'-аминоспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-она или спиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-диона соответственно.

Ключевые слова: 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-4-тиазолинон, 2-(гет)арилпроизводные 2'-аминоспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-она и спиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-диона, реакции с альдегидами.

Известно, что многоатомные спирты под действием кислотных катализаторов способны взаимодействовать с альдегидами и кетонами, при этом могут образовываться циклические ацетали и кетали [1]. В частности, из 1,3-диолюв таким способом получают производные 1,3-диоксана [2]. Представляло интерес выяснить, как будут вести себя в подобных реакциях синтезированные нами ранее [3] 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-4-тиазолинон (**1**) и его оксоаналог 5,5-бис(гидроксиметил)-2,4-тиазолидиндион (**2**). Оказалось, что они в этом плане не отличаются от других 1,3-диолюв и образуют с ароматическими и гетероароматическими альдегидами



3,4 a R = Ph; **b** R = *o*-C₆H₄Cl; **c** R = *m*-C₆H₄Br; **d** R = *p*-C₆H₄NO₂; **e** R = *m*-C₆H₄NO₂;
f R = 3-Py; **g** R = 4-Py; **h** R = *p*-C₆H₄NMe₂; **i** R = *p*-C₆H₄NEt₂; **j** R = *p*-C₆H₄OMe;
k R = *m,p*-C₆H₃(OMe)₂; **l** R = *p*-C₆H₄Me

в присутствии кислот 2-(гет)арил-2'-аминоспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-оны **3a-1** или 2-(гет)арилспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-дионы **4a-1** соответственно (табл. 1).

Все реакции проводили в серной кислоте или эфирате трехфтористого бора, т. е. кислоту и эфират использовали не только как катализаторы, но и в качестве реакционной среды. В случае основных альдегидов ($R = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{NEt}_2$, 3-Рy, 4-Рy) это способствует проявлению каталитического эффекта благодаря нейтрализации их основности.

Синтезы вели при комнатной температуре путем простого смешения реагентов в следующем порядке: к смеси соединения **1** или **2** с серной кислотой или эфиратом трехфтористого бора добавляли альдегид. В тех случаях, когда реакционная смесь была гетерогенна, ее интенсивно перемешивали. Как правило, осадок продукта реакции образовывался после выдержки от 4 ч до 10 сут; его отфильтровывали и обрабатывали водным раствором NaHCO_3 . Если после продолжительной выдержки осадок не выпадал из реакционной смеси или выпадал в малом количестве, то его либо осаждали из нее диглимом или абсолютным эфиром, либо выделяли после ее нейтрализации избытком NaHCO_3 .

В серной кислоте процесс протекал в достаточной для выделения продуктов реакции степени только с пиридиноальдегидами, нитро- и аминзамещенными бензальдегидами, т. е. в тех случаях, когда арильный остаток в альдегиде либо сам по себе обладает сильными акцепторными свойствами ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), либо приобретает их в результате протонирования заместителя ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{NEt}_2$) или гетарильного кольца (3-Рy, 4-Рy). В случае остальных бензальдегидов электрофильность карбонильного углерода при катализе протонной кислотой, по-видимому, недостаточна для конденсации со спиртом, однако при использовании кислоты Льюиса – эфирата трехфтористого бора – реакцию удалось провести с приемлемыми выходами.

Кислотно-основные свойства гетероциклического фрагмента диола (для соединения **1** pK_a сопряженной кислоты, вероятно, близко к pK_a 2-амино-4-тиазолинона ~ 2.1 [4]; оценочное значение pK_a кислотной ионизации для соединения **2**, по данным потенциометрического титрования водной щелочью, ~ 6.0), вероятно, не влияют на возможность протекания реакции в указанных реакционных средах – и тот, и другой диол могут конденсироваться с ароматическими и гетероароматическими альдегидами в любой из них.

По причине довольно высокой кислотности соединения **2** аминзамещенные бензальдегиды образуют с ним труднорастворимые соли, затрудняющие выделение продукта реакции. Подобные же трудности мы наблюдали для этих альдегидов и при проведении реакции в эфирате трехфтористого бора, очевидно, из-за образования малорастворимых комплексов с ним. Во всех этих случаях для гомогенизации реакционной массы в нее добавляли сульфолан. Подобный прием использовали и при получении производных вератрового альдегида (3,4-диметоксибензальдегида), который, по-видимому, также образует с эфиратом трехфтористого бора мало-растворимый комплекс.

Т а б л и ц а 1

**2-Арил(гетарил)-2'-аминоспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-оны 3а-1
и 2-арил(гетарил)спиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-дионы 4а-1**

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3а	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>54.40</u>	<u>4.49</u>	<u>10.70</u>	273–275	50
		54.53	4.58	10.60		
3b	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	<u>48.31</u>	<u>3.64</u>	<u>9.43</u>	257–259	52
		48.24	3.71	9.38		
3с	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S	<u>41.88</u>	<u>3.21</u>	<u>8.28</u>	269–270	46
		42.00	3.23	8.16		
3d	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₅ S	<u>46.64</u>	<u>3.67</u>	<u>13.58</u>	350–353	57
		46.60	3.58	13.59		
3е	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₅ S	<u>46.74</u>	<u>3.64</u>	<u>13.65</u>	295–298 (разл.)	78
		46.60	3.58	13.59		
3f	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	<u>49.86</u>	<u>3.95</u>	<u>15.86</u>	295–300 (разл.)	81
		49.80	4.18	15.84		
3g	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	<u>49.89</u>	<u>4.14</u>	<u>15.89</u>	302–305 (разл.)	81
		49.80	4.18	15.84		
3h	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	<u>54.79</u>	<u>5.66</u>	<u>13.67</u>	238–240 (разл.)	70
		54.71	5.57	13.67		
3i	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	<u>57.27</u>	<u>6.30</u>	<u>12.48</u>	232–234 (разл.)	35
		57.29	6.31	12.53		
3j	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	<u>53.18</u>	<u>4.71</u>	<u>9.59</u>	260–262	72
		53.05	4.79	9.52		
3k	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	<u>51.85</u>	<u>5.01</u>	<u>8.59</u>	258–260	38
		51.84	4.97	8.64		
3l	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>56.05</u>	<u>5.11</u>	<u>10.01</u>	263–265 (разл.)	61
		56.10	5.07	10.06		
4а	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ S	<u>54.39</u>	<u>4.14</u>	<u>5.36</u>	203–205	60
		54.33	4.18	5.28		
4b	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₄ S	<u>48.11</u>	<u>3.30</u>	<u>4.59</u>	214–216	51
		48.09	3.36	4.67		
4с	C ₁₂ H ₁₀ BrNO ₄ S	<u>42.00</u>	<u>2.82</u>	<u>4.08</u>	173–175	71
		41.88	2.93	4.07		
4d	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₆ S	<u>46.53</u>	<u>3.17</u>	<u>9.05</u>	263–265 (разл.)	90
		46.45	3.25	9.03		
4е	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₆ S	<u>46.45</u>	<u>3.21</u>	<u>9.15</u>	235–238 (разл.)	82
		46.45	3.25	9.03		
4f	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	<u>49.60</u>	<u>3.90</u>	<u>10.50</u>	254–258 (разл.)	83
		49.62	3.79	10.52		
4g	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	<u>49.43</u>	<u>3.58</u>	<u>10.47</u>	272–275 (разл.)	80
		49.62	3.79	10.52		
4h	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>54.68</u>	<u>5.22</u>	<u>9.20</u>	200–203 (разл.)	30
		54.53	5.23	9.08		
4i	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	<u>57.17</u>	<u>5.92</u>	<u>8.29</u>	206–208 (разл.)	82
		57.12	5.99	8.33		
4j	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅ S	<u>52.81</u>	<u>4.35</u>	<u>4.73</u>	198–201	60
		52.87	4.44	4.74		
4k	C ₁₄ H ₁₅ NO ₆ S	<u>51.65</u>	<u>4.60</u>	<u>4.35</u>	239–241 (разл.)	47
		51.68	4.65	4.31		
4l	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ S	<u>55.97</u>	<u>4.73</u>	<u>4.97</u>	212–215	68
		55.90	4.69	5.01		

Полученные соединения **3a-l** и **4a-l** представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся в большинстве случаев с разложением (табл. 1), их состав и строение были доказаны с помощью спектральных данных (табл. 2).

Характерные сигналы в спектрах ЯМР ^1H соединений **3a-l** и **4a-l** находятся в довольно узких интервалах химических сдвигов. Так, сигналы протонов групп NH_2 соединений **3** лежат в области 9.1–8.9, а сигналы протонов групп NH соединений **4** – в области 12.4–12.1 м. д. Сигналы протонов Н-2 1,3-диоксановых колец находятся в интервале 6.0–5.5, а протонов Н-4, Н-6 – в интервале 4.5–4.2 м. д. для всех соединений **3** и **4**; сигналы протонов Н-4, Н-6, как правило, расщеплены на геминальный АВ-квадруплет, однако в спектрах соединений **4b,d,l** эти сигналы синглетны.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3g** и **4g** наблюдается по два набора сигналов протонов каждого вида. Основываясь на картине спектра, интегральной интенсивности наблюдаемых сигналов и данных элементного анализа, можно утверждать, что эти соединения индивидуальны, но существуют в условиях записи спектра в виде смеси двух геометрических изомеров в соотношении 2.9:1 и 9:1, соответственно, различающихся, вероятно, конформациями диоксанового кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре UR-20 в таблетках КВг, спектры ЯМР ^1H – в DMSO-d_6 на спектрометрах Bruker AC-200 (200 МГц) (соединение **4b**), Bruker AM-300 (300 МГц) (соединения **3a,c-h,j-l**, **4a,c-g,k,l**) и Bruker AM-500 (500 МГц) (соединения **3b,i**, **4h-j**), внутренний стандарт ТМС. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, элюент бензол–2-пропанол, 5:1.

2-Амино-5,5-бис(гидроксиметил)-4-тиазолинон (1) и **5,5-бис(гидроксиметил)-2,4-тиазолидиндион (2)** получали по методикам, приведенным в работе [3].

2'-Амино-2-фенилспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-он (3a). К смеси 1.0 г (5.1 ммоль) моногидрата соединения **1** и 2 мл эфирата трехфтористого бора при перемешивании добавляют 0.69 г (0.66 мл, 6.5 ммоль) бензальдегида. Исходное соединение **1** частично растворяется, затем появляется новый осадок, и реакционная масса постепенно загустевает. После ее разбавления равным объемом абсолютного эфира продолжают перемешивание 10 ч, затем осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, обрабатывают 10% водным NaHCO_3 и промывают водой.

Соединения 3b,c,j,l получают аналогичным образом из соединения **1** и *o*-хлорбензальдегида, *m*-бромбензальдегида, *n*-метоксибензальдегида и *n*-метилбензальдегида соответственно.

2'-Амино-2-(3-нитрофенил)спиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-он (3e). К раствору 4.0 г (20.6 ммоль) соединения **1** в 12 мл серной кислоты добавляют 3.2 г (21.2 ммоль) *m*-нитробензальдегида. Через 2 сут реакционную смесь разбавляют 1.5-кратным объемом абсолютного эфира и оставляют в холодильнике на неделю. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диглимом, обрабатывают 10% водным NaHCO_3 и промывают водой.

Соединение 3d получают аналогично из соединения **1** и *n*-нитробензальдегида.

Спектральные характеристики соединений 3a–l и 4a–l

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.					
	C=O	C=N	NH	Ph(Py), м	C(2)H, с	C(4(6))H _A *	C(4(6))H _B *	R
3a	1680	1650	9.2, 9.0	7.4**	5.8	4.4	4.2	–
3b	1675	1640	9.2, 9.0	7.8–7.2	6.0	4.4	4.2	–
3c	1675	1650	9.0	8.1–7.0	5.8	4.4	4.2	–
3d	1690	1650	9.1, 9.0	8.3, 7.7	6.0	4.5	4.2	–
3e	1700	1670	9.2, 8.9	8.3–7.6	5.9	4.5	4.2	–
3f	1690	1650	9.2, 8.9	8.6, 7.8, 7.4	5.9	4.5	4.2	–
3g***	1660	1620	9.2 (1+2), 8.9 (1), 8.8 (2)	8.64 (2), 8.57 (1), 7.43 (2), 7.39 (1)	5.9 (2), 5.8 (1)	4.5 (1), 4.2 (2)	4.2 (1), 4.0 (2)	–
3h	1700	1650	9.1, 8.9	7.2, 6.6	5.6	4.4	4.1	2.9, с
3i	1700	1625	9.0, 8.8	7.2, 6.6	5.5	4.4	4.1	3.4, к* ⁴ ; 1.2, т* ⁵
3j	1665	1620	9.1, 8.9	7.3, 6.9	5.7	4.4	4.2	3.8, с
3k	1670	1640	9.1, 8.9	7.0–6.8	5.6	4.4	4.1	3.8, с
3l	1690	1650	9.1, 8.9	7.3, 7.2	5.7	4.4	4.1	2.3, с
4a	1770, 1690	1640	12.2	7.4**	5.7	4.5	4.4	–

4b	1760, 1715	1610	12.4	7.4–7.6	6.0		4.5**	–
4c	1760, 1710	1615	12.2	7.3–7.7	5.7	4.4	4.3	–
4d	1750, 1700	1620	12.2	8.2, 7.7	6.0		4.5**	–
4e	1750, 1700	1630	12.2	8.2, 7.8, 7.7	5.9	4.6	4.4	–
4f	1790, 1710	1610	12.2 (1+2)	8.8–7.3	5.8	4.5	4.4	–
4g***	1750, 1710	1620	12.2 (1), 12.0 (2)	8.59 (1+2), 7.44 (2), 7.37 (1)	5.8 (1), 5.7 (2)	4.5 (1), 4.4 (2)	4.4 (1), 4.2 (2)	–
4h	1750, 1710	1625	12.2	7.2, 6.6	5.5	4.4	4.4	3.0, с
4i	1760, 1700	1630	12.1	7.2, 6.6	5.5	4.4	4.3	3.4, к* ⁴ ; 1.1, τ* ^{5д}
4j	1775, 1700	1630	12.3	7.3, 6.9	5.7	4.5	4.4	3.8, с
4k	1755, 1710	1615	12.2	7.0–6.8	5.6	4.5	4.4	3.8, с
4l	1750, 1700	1620	12.2	7.3, 7.2	5.7		4.4**	2.3, с

* Протоны Н-4, Н-6 поглощают в виде геминального АВ-квадруплета. Приведены химические сдвиги геминальных протонов Н_А и Н_В, $J_{AB}^{гсм} = 11$ Гц.

** Синглетный сигнал.

*** В спектрах ЯМР ¹Н приведены два набора сигналов, соответствующие двум конформерам, мажорному (1) и минорному (2).

*⁴ Сигнал метиленовых протонов.

*⁵ Сигнал метильных протонов.

2'-Амино-2-(3-пиридил)спиро(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-он (3f). К смеси 6.8 г (35.0 ммоль) соединения **1** и 12 мл серной кислоты прибавляют 3.7 г (3.3 мл, 34.5 ммоль) 3-пиридинальдегида. Через 4 сут реакцию смесь выливают в 350 мл 10% водного NaHCO_3 . После окончания выделения CO_2 образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой.

Соединения 3g (из соединения **1** и гидрата 4-пиридинальдегида), **4f** (из соединения **2** и 3-пиридинальдегида) и **4g** (из соединения **2** и гидрата 4-пиридинальдегида) получают аналогично.

2'-Амино-2-(4-диметиламинофенил)спиро(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-он (3h). К раствору 2.0 г (10.3 ммоль) соединения **1** в 3 мл серной кислоты добавляют 1.4 г (9.4 ммоль) *n*-диметиламинобензальдегида. Через 4–5 сут формируется осадок, дополнительное количество которого осаждают, разбавляя реакцию массу диглимом. Через 4 сут стояния в холодильнике осадок отфильтровывают, промывают диглимом, обрабатывают 10% водным NaHCO_3 до прекращения выделения CO_2 , снова отфильтровывают, кипятят в смеси 10 мл 10% водного NaHCO_3 с 10 мл *i*-PrOH в течение 30 мин, затем отфильтровывают горячим и промывают водой.

2'-Амино-2-(4-диэтиламинофенил)спиро(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-он (3i). К раствору 2.0 г (10.3 ммоль) соединения **1** в 3 мл серной кислоты добавляют 1.5 г (8.5 ммоль) *n*-диэтиламинобензальдегида. Через 3 сут реакцию смесь выливают в 100 мл 10% водного NaHCO_3 , выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из этилового спирта.

2-Фенилспиро(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-дион (4a). При интенсивном перемешивании к смеси 1.0 г (5.6 ммоль) соединения **2** и 2 мл эфира трехфтористого бора прибавляют 0.69 г (0.66 мл, 6.5 ммоль) бензальдегида. Наряду с растворением исходного соединения **2** наблюдается постепенное образование нового осадка. После 2 ч перемешивания реакцию массу разбавляют равным объемом абсолютного эфира, перемешивают еще 10 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, обрабатывают 10% водным NaHCO_3 и промывают водой.

Соединения 4b,c,j,l получают аналогично соединению **4a** из соединения **2** и *o*-хлорбензальдегида, *m*-бромбензальдегида, *n*-метоксибензальдегида и *n*-метилбензальдегида соответственно.

2-(4-Нитрофенил)спиро(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-дион (4d). К смеси 4.0 г (22.6 ммоль) соединения **2** в 12 мл серной кислоты прибавляют 3.2 г (21.2 ммоль) *n*-нитробензальдегида. Через 2 сут реакцию смесь разбавляют 1.5-кратным объемом диглима и оставляют в холодильнике на неделю. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диглимом, обрабатывают 10% водным NaHCO_3 и промывают водой.

Соединение 4e получают аналогично из соединения **2** и *m*-нитробензальдегида.

2-(4-Диэтиламинофенил)спиро(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-дион (4i). К раствору 1.5 г (8.5 ммоль) *n*-диэтиламинобензальдегида в 10 мл сульфолана прибавляют 8 мл эфира трехфтористого бора и 1.7 г (9.6 ммоль) соединения **2**. Реакционную смесь периодически взбалтывают, при этом исходное соединение **2** постепенно растворяется. Через 10 дней реакционный раствор выливают в 100 мл 10% водного NaHCO_3 , выпавший осадок отфильтровывают и промывают последовательно водой и этанолом.

Соединение 4h получают аналогично из соединения **2** и *n*-диметиламинобензальдегида.

2-(3,4-Диметоксифенил)спиро(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-дион (4k). К раствору 2.8 г (16.8 ммоль) 3,4-диметоксибензальдегида в 30 мл сульфолана при перемешивании прибавляют последовательно 6 мл эфира трехфтористого бора и 3.0 г (16.9 ммоль) соединения **2**, после чего продолжают перемешивание еще 30 мин до полного растворения последнего. Через 4 ч реакцию смесь выливают в 100 мл 10% водного NaHCO_3 . Выпавший осадок отфильтровывают и промывают последовательно водой и этанолом.

Соединение 3k получают аналогично из соединения **1** и 3,4-диметоксибензальдегида.

Все выделенные осадки соединений сушат сначала на воздухе, а затем в вакууме до постоянного веса.

Авторы благодарят Д. Б. Лазарева за помощь в оформлении статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. Бюлер, Д. Пирсон, *Органические синтезы*, Мир, Москва, 1973, **1**, 582.
2. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, **2**, 664.
3. С. М. Рамш, А. Г. Иваненко, *ХТС*, 1743 (2003).
4. С. М. Рамш, Н. А. Сморыго, А. И. Гинак, *ХТС*, 1066 (1984).

*Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(Технический университет),
Санкт-Петербург 198013, Россия
e-mail: gsramsh@mail.wplus.net*

Поступило в редакцию 12.10.2003

^a*Институт токсикологии
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Санкт-Петербург 193019
e-mail: drugs@mail.lanck.net*
