

На правах рукописи

Медведский Николай Леонидович 

**ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ТИАЗОЛО[3,2-а][1,3,5]ТРИАЗИНА**

Специальность 02 00 03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Санкт-Петербург
2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор Рамш Станислав Михайлович
Официальные оппоненты	доктор химических наук, профессор Москвин Андрей Вадимович доктор химических наук, профессор Островский Владимир Аронович
Ведущая организация	Российская военно-медицинская академия (Санкт-Петербург)

Защита состоится «22» мая 2007 г в 15⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 212 230 02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу 190013, Санкт-Петербург, Московский пр , 26

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)

Отзыв на автореферат в одном экземпляре, заверенный печатью, просим направить по адресу 190013, Санкт-Петербург, Московский пр , 26, СПбТИ (ТУ), Ученый совет

Автореферат разослан «18» апреля 2007 г

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 212 230 02
канд хим наук, доцент  Н Б Соколова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы Известно, что в гетероциклическом ряду найдено множество соединений с ярко выраженной биологической активностью, в том числе таких, которые нашли применение в качестве пестицидов и лекарственных средств. С указанной точки зрения несомненный интерес представляет такой класс пятичленных гетероциклов, как производные тиазола.

В начале 80-х годов прошлого столетия в ЛТИ им Ленсовета (ныне СПбГТИ(ТУ)) была получена серия 3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-онов (далее – тиазолотриазинов), некоторые из которых в экспериментах на животных проявили антигипоксическую и противошоковую активность. Самое активное из этих соединений, 3-*трет*-бутил-7,7-бис(гидрокси-метил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-он (препарат РС-34), на моделях гемической и гипоксической гипоксии превосходило по эффективности экспериментальный антигипоксикант гутмин, ему же оказалось присуще мощное противошоковое действие на моделях тяжелой механической травмы по Кеннону, тяжелой компрессионной травмы, термической травмы, а также при токсическом шоке. Некоторые из соединений этой серии обладали также фитосанитарной и ростостимулирующей активностью.

Общим недостатком указанных тиазолотриазинов, как потенциальных лекарственных средств, является недостаточная гидролитическая устойчивость, затрудняющая создание инъекционных лекарственных форм, предназначенных для парентерального введения. Однако при изучении препарата РС-34 на модели тяжелого токсического шока было замечено, что, несмотря на довольно быстрое разложение вещества в водном растворе (данные ЯМР ¹H-спектроскопии), биологическая активность при этом не уменьшалась. Данное наблюдение позволило предположить, что эти вещества могут являться предшественниками (прекурсорами, пролекарствами) каких-то более простых молекул, образующихся в результате их гидролитического распада и обладающих высокой биологической активностью.

Таким образом, получение новых тиазолотриазинов и производных их предшественника – 2-амино-1,3-тиазол-4(5*H*)-она (псевдотиогидантоина), изучение химических свойств уже известных тиазолотриазинов и производных псевдотиогидантоина, в частности – поведения препарата РС-34 в водных растворах, актуально с нескольких точек зрения, а именно:

- с точки зрения поиска новых высокоэффективных антигипоксикантов и противошоковых средств с оптимальным соотношением фармацевтических/фармакокинетических свойств,
- с точки зрения поиска гипотетических молекул «истинных» лекарств, которые ответственны за биологические эффекты препарата РС-34, т.е. являются его прекурсорами,
- с точки зрения оценки возможности создания стабильной инъекционной лекарственной формы высокоэффективного препарата РС-34.

Можно ожидать, что электронные эффекты заместителей в фенильных кольцах, изменяя электронную плотность в гетероциклических фрагментах, должны в существенной степени модулировать биологическую активность 7-бензилиден-3-фенил-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-она (далее – фенилбензилидентиа-

28

золотриазин), проявляющего умеренное антигипоксическое действие. Поэтому представлялось целесообразным получить аналоги этого соединения – 7-арилиден-3-арил-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-оны (далее – ариларилидентиазолотриазины), с целью последующей оценки биологического действия синтезированных соединений.

Работа выполнена в рамках задания Министерства образования и науки РФ на проведение научных исследований по тематическому плану НИР вуза, тема 1 6 01 «Разработка научных основ реакций гетероциклических субстратов и исследование их реакционной способности с целью получения лекарственных препаратов нового поколения. Фундаментальное исследование» (№ государственной регистрации 01 200 210872).

Основными целями работы являются

«встречный» синтез предполагаемых продуктов гидролиза препарата РС-34, изучение щелочного гидролиза препарата РС-34 путем выделения и идентификации его продуктов,

модификация структуры препарата РС-34 и других активных тиазолотриазинов с целью последующего поиска новых биологически активных соединений.

Для достижения поставленных целей было необходимо решить следующие основные задачи:

1) получить предполагаемые продукты щелочного гидролиза препарата РС-34 путем «встречных» синтезов,

2) подобрать такие условия проведения щелочного гидролиза препарата РС-34, которые позволяли бы препаративно выделять продукты гидролитического распада указанного соединения,

3) путем простых и высокопроизводительных реакций реализовать синтетический потенциал некоторых из соединений, полученных по п 1,

4) модифицировать условия проведения реакции аминотилирования 5-арилиден-2-иминотиазолидин-4-онов (далее – 5-арилиденпсевдотиогидантоинов) с целью получения представительного ряда новых производных тиазолотриазина;

5) по мере возможности изучить биологическую активность синтезированных соединений.

Научная новизна. В настоящей работе впервые представлены данные по щелочному гидролизу препарата РС-34, протекающему по нескольким параллельным направлениям с распадом тиазолидинового и тетрагидротриазинового колец. Синтезированы и спектрально охарактеризованы новые производные тиазолотриазина и псевдотиогидантоина, в частности, новые ариларилидентиазолотриазины, 2-*R*-2'-аминоспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-оны (далее – аминотиазолоспиродиоксаны), 2-*R*-спиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-дионы (далее – оксотиазолоспиродиоксаны) и 3'-метил-2-*R*-3',4'-дигидро-2'*H*-спиро[1,3-диоксан-5,7'(6'*H*)-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6'-оны (далее – тиазолотриазиноспиродиоксаны). Впервые осуществлена рециклизация тиазолин→имидазолин в виде перехода от 5-бензилиденпсевдотиогидантоина к 2-пиперидино- и 2-морфолино-5-бензилиден-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-ону.

Практическая значимость работы. Разработан метод синтеза недоступных ранее ариларилдигидро-тиазоло-триазинов – производных 7-бензилиден-3-фенил-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-она с различными заместителями в фенильных кольцах

Разработка препаративного метода получения одного из продуктов щелочного гидролиза препарата РС-34 – 5,5-бисгидроксиметил-2-аминотиазолин-4-она – и его оксоаналога – 5,5-бисгидроксиметилтиазолидин-2,4-диона – открыла путь к синтезу новых гетероциклических производных спиро-1,3-диоксана – аминотиазолоспиродиоксанов, оксо-тиазолоспиродиоксанов и тиазолтриазиносспиродиоксанов

Некоторые из синтезированных и испытанных соединений обладают антигипоксическим, актопротекторным (способность повышать физическую работоспособность и физическую выносливость) действием, способностью восстанавливать функциональное состояние организма и работоспособность после тяжелых отравлений фосфорорганическими соединениями

Апробация работы Материалы диссертации были представлены на Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения проф. А. Н. Коста (Москва, 2005)

Публикации: По теме диссертации опубликовано пять статей и тезисы доклада, всего 6 публикаций

Объем и структура работы: Диссертация состоит из введения, литературного обзора (2 раздела), обсуждения результатов (8 разделов), экспериментальной части, выводов и списка литературы (80 ссылок) Материал диссертации изложен на 110 страницах машинописного текста, содержит 7 таблиц и 12 схем

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

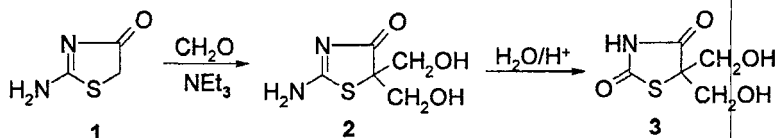
При гидролизе тиазолтриазинов может расщепляться как триазиновое кольцо, так и модифицированное заместителями тиазолидиновое. Последняя трансформация обратна реакции получения производных псевдотиогидантоина из соответствующих изотиомочевин, получающихся, в свою очередь, путем алкилирования тиомочевин α -галогенкарбоновыми кислотами и их производными. В «Литературном обзоре» рассмотрены оба типа реакционных превращений

1. Необычное гидроксиметилирование 2-амино-1,3-тиазол-4(5*H*)-она

Исходя из структуры препарата РС-34, можно было предположить, что при его гидролизе образуются производные 2-амино-1,3-тиазол-4(5*H*)-она (псевдотиогидантоина, ПТГ, 1) или его 2-оксо-аналога тиазолидин-2,4-диона, содержащие две геминальные гидроксиметильные группы в 5-положении гетерокольца – соединения 2 или 3, соответственно. Представлялось целесообразным получить эти соединения «встречным» синтезом. Предполагалось также, что, исходя из соединения 2, можно получить препарат РС-34 (4), избежав образования побочного продукта 5, неизбежно образующегося при получении этого препарата известным способом, исходя из ПТГ 1

До настоящего исследования было известно, что ПТГ 1 при обработке формалином в этаноле присоединяет формальдегид по экзоциклическому азоту, образуя 2-(гидроксиметил)амино-1,3-тиазол-4(5*H*)-он. Мы предположили, что псевдотиогиданто-

ин 1, сам по себе основными свойствами практически не обладающий, в присутствии основания достаточной силы будет вступать в реакцию альдольной конденсации с формальдегидом по положению С(5) гетерокольца Действительно, обработка псевдотиогидантоина 1 формалином в присутствии каталитического количества триэтиламина привела к 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4(5H)-ону (2) с выходом около 50%

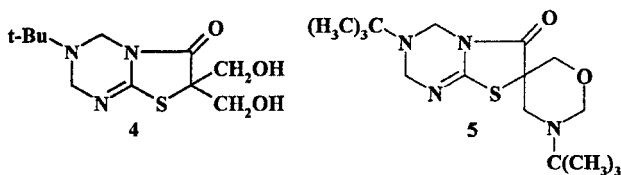


Кислотный гидролиз соединения 2 приводит к его оксоаналогу – 5,5-бис(гидроксиметил)тиазолидин-2,4-диону 3

В спектрах ЯМР ^1H соединений 2 и 3 диастереотопные метиленовые протоны С(5)С_НАС_НВ резонируют в виде геминальных АВ-квадруплетов с КССВ 12-13 Гц Неэквивалентность метиленовых протонов Н_А и Н_В может быть обусловлена также неодинаковыми концентрациями поворотных изомеров, что следует из рассмотрения модели Спюарта-Бриггса

2. Гидролиз 7,7-замещенных производных 3-*трет*-бутил-3,4-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7H)-она

Ранее при изучении реакции Манниха в ряду псевдотиогидантоина 1 было установлено, что при использовании водного формальдегида (формалина) и *трет*-бутиламина образуются 3-*трет*-бутил-7,7-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7H)-он (4, далее – препарат РС-34, тиазолотриазин) и 3,3'-ди-*трет*-бутил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,7'-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин]-6'-он (5, далее – спираи) Учитывая, что эти соединения, особенно препарат РС-34, обладают высокой биологической активностью, представляло интерес выяснить возможные пути их гидролитического распада, тем более, что в литературе приводятся противоречивые данные о щелочном гидролизе самого псевдотиогидантоина 1 Продукты гидролиза препарата РС-34 представляют самостоятельный интерес как потенциально биологически активные соединения



Согласно общим соображениям при щелочном гидролизе тиазолотриазина 4 можно ожидать расщепления как тетрагидротриазинового, так и тиазолидинового кольца Многообразие маршрутов, по которым может проходить гидролитический распад соединения 4, систематизировано нами путем их отнесения к одному из трех воз-

можных путей гидролиза (схема 1) первый путь (1) – расщепление тетрагидротриазинового кольца с образованием в конечном итоге 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-4-тиазолинона (2) (на схеме 1 представлен один из возможных маршрутов этого пути), второй путь (2) – расщепление тиазолидинового кольца, которое, в свою очередь, может реализоваться в виде четырех маршрутов, протекающих через промежуточные соединения С (маршрут 2а), F (маршруты 2b-2b' и 2b-2b'') и G (маршрут 2с), эти два пути в итоге должны привести к двум наборам конечных продуктов гидролиза 5-*tert*-бутилпергидро-1,3,5-триазин-2-тиону (D) и 2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)-2-пропионовой кислоте (E), 5-*tert*-бутилпергидро-1,3,5-триазин-2-ону (6) и 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-меркаптопропионовой кислоте (H), соответственно Третий путь (3) может быть представлен в виде семейства маршрутов, соответствующих раскрытию обоих циклов в одном маршруте (на схеме 1 этот путь представлен лишь некоторыми из возможных маршрутов такого типа)

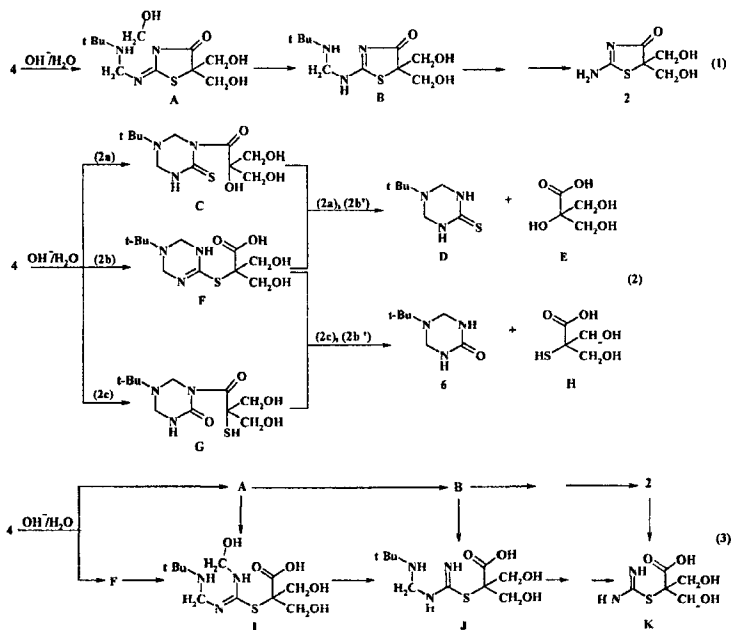


Схема 1 Возможные пути щелочного гидролиза 3-*tert*-бутил-7,7-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7H)-она (4)

Наши эксперименты показали, что в зависимости от условий проведения процесса могут быть выделены продукты, соответствующие различным вариантам гидролитического распада соединения 4, причем, судя по наблюдаемым выходам, можно предположить связь между реакционными условиями и преобладающими путями щелочного гидролиза (или степенью их реализации). Так, в результате гидролиза тиазолтриазина 4 в 25% водном аммиаке при комнатной температуре в течение 1 ч удалось

выделить 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4(5*H*)-он (2) с выходом 70 % (схема 1) Таким образом, в данных условиях реализуется путь (1), соответствующий расщеплению тетрагидротриазинового кольца (не обязательно по маршруту, приведенному на схеме 1) Такое протекание процесса свидетельствует о том, что тиазolidиновый цикл выдерживает кратковременное воздействие гидроксида аммония при невысоких температурах, тогда как расщепление содержащего N-аминометильные фрагменты тетрагидротриазинового кольца, происходящее с выделением формальдегида, существенно ускоряется в присутствии связывающего его аммиака

В результате гидролиза тиазолтриазина 4 1 5 и водным раствором NaOH при комнатной температуре в течение суток с выходом 40 % был получен 5-*трет*-бутилпергидро-1,3,5-триазип-2-он (6) (схема 1), синтезированный нами также из мочевины по реакции Манниха Из этой же реакционной смеси после ее нейтрализации до pH~8 и прибавления водного раствора CaCl₂ в виде кальцевого производного был выделен еще один продукт Картины спектра ЯМР на ядрах ¹H и данные элементного анализа образцов этого продукта варьировали от опыта к опыту, оставаясь при этом в определенных пределах, что позволило предположить его состав и усредненное строение в виде формулы 7 (схема 2) Эта формула отвечает смеси переменного состава производных олигомерных фракций (в виде основных Ca-солей), соответствующих одному из возможных интермедиатов гидролиза – 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-меркаптопропионовой кислоте (H) Данные производные отличаются друг от друга строением терминального азотсодержащего фрагмента R, причем длина олигомерной цепи (число звеньев *n*) хотя и не постоянна для различных образцов продукта, но изменяется в относительно узких пределах – от 9 до 11

Предположения о составе и строении «смесового» продукта 7 основываются прежде всего на анализе вида спектров ЯМР ¹H указанных образцов в D₂O и относительной интегральной интенсивности наблюдаемых в них сигналов, находящихся в области поглощения метиленовых протонов Действительно, отношение интенсивностей двух уширенных сигналов при 3 9 (CH₂OH) и 3 0 м д (S-CH₂) колеблется в пределах от 1 2 1 до 1 3 1, что соответствует числу звеньев олигомерной цепи *n* от 9 до 11 Кроме этих сигналов, в ЯМР ¹H спектрах образцов присутствуют от 1 до 3 сигналов *трет*-бутильной группы в области 1 2-1 4 м д с суммарной интенсивностью 8-10 % от суммарной интенсивности сигналов метиленовых протонов Такая картина в области поглощения *трет*-бутильной группы, в сочетании с определенной вариацией данных элементного анализа, свидетельствует о «смесовом» характере продукта гидролиза 7 (т е он содержит, как правило, несколько компонентов, отличающихся терминальным радикалом R) и непостоянстве состава смеси от опыта к опыту Следует отметить, что сигналы метиленовых протонов терминальных радикалов, по-видимому, прикрыты уширенным сигналом при 3 9 м д

К сожалению, попытки разделить смесь солей 7 на индивидуальные компоненты перекристаллизацией из различных растворителей не привели к успеху, ее удалось лишь в определенной степени стандартизовать путем переосаждения ацетоном из формамидного раствора Приведенная к одному из производных 7 с R=*t*-Bu-NH-CH₂-N=C(-NH₂)- и *n*=10 оценка выхода «смесового» продукта составляет порядка 60 %

Образование циклической мочевины **6** при гидролизе тиазолотриазина **4** в водном растворе NaOH свидетельствует о реализации в данных условиях одного из маршрутов пути гидролиза (2), а именно – маршрута (2b)-(2b'') или (2c). Для одновременного образования «смесового» продукта **7** (схема 2) в данной реакционной смеси должен присутствовать интермедиат – мономер **H**, который получается наряду с соединением **6** по одному из указанных маршрутов, но может образовываться и иным способом, не показанным на схеме 1, например, из интермедиатов **I**, **J** или **K**. Необходимые (в соответствии со схемой 2) для образования «ациклических» компонентов «смесового» продукта **7** интермедиаты **I**, **J** и **K** могут образовываться только в результате реализации маршрутов, относящихся к третьему пути гидролиза, например, показанных на схеме 1, а необходимый для образования «циклического» компонента интермедиат **F** – по маршруту (2b). Следует отметить, что образование «смесового» продукта **7** может быть представлено отличными от изображенного на схеме 2 способами, но при любом из них интермедиаты, необходимые для образования его (продукта **7**) «ациклических» компонентов, должны возникать по маршрутам типа (3), т. е. при распаде обоих колец в одном маршруте (на схеме 1 не показаны).

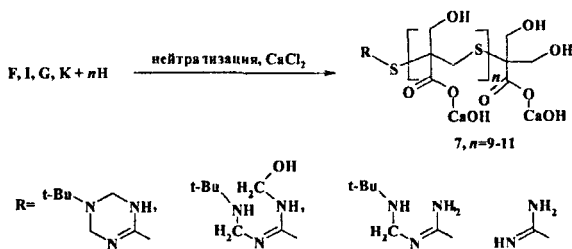


Схема 2 Схема образования «смесового» продукта **7** при щелочном гидролизе препарата PC-34

Выявленное направление гидролитического распада соединения **4** в щелочной среде, приводящее к циклической мочеvine **6** и интермедиату **H**, отличается от приводимого в литературе направления распада псевдотиогидантоина в сопоставимых условиях, приводящего к тиомочевине и молочной кислоте. Предположительное объяснение состоит в различной относительной электрофильности положений C(2), C(4) и C(5) тиазолидинового кольца тиазолотриазина **4** и тиазолинового кольца псевдотиогидантоина **1** в первом случае гидроксид-ион атакует предпочтительно положения C(2) и/или C(4) тиазолидинового кольца, что приводит к реализации маршрутов (2c) и/или (2b), 2(b''), тогда как во втором случае предпочтительной является атака положения C(5) тиазолинового кольца с реализацией маршрута типа (2a). Возможно, это различие связано с сильной поляризацией молекулы псевдотиогидантона **1**, имеющей «почти цвиттерионное» строение.

В результате гидролиза спирана **5** при комнатной температуре в присутствии карбоната аммония были выделены два продукта соответствующий распаду тетрагидротриазинового кольца 2'-амино-3-*мет*-бутилспиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,5'-тиазолин]-4'-он (**8**) и его аналог с расщепленным пергидрооксазиновым кольцом 2-

амино-5-[[трет-бутиламино]метил]-5-(гидроксиметил)-4-тиазолинон (9) (схема 3) По всей вероятности, вначале происходит распад тетрагидротриазинового кольца, и лишь затем раскрывается пергидрооксазиновое кольцо, так как соединение 9 можно получить также из его прекурсора 8 действием на последний солянокислого гидроксиламина с последующей нейтрализацией реакционной смеси метилатом натрия. Еще один способ получения соединения 9 состоит в обработке сернокислым гидроксиламином непосредственно спирана 5 с последующей нейтрализацией реакционной смеси водной щелочью.

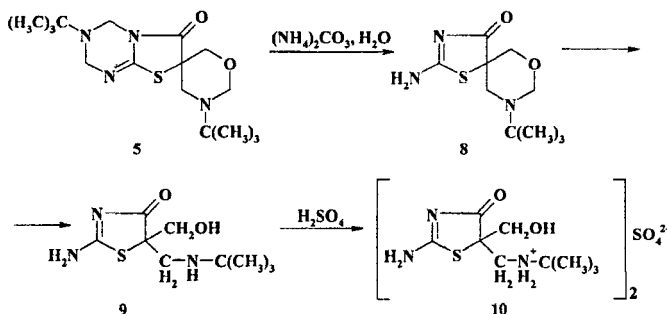


Схема 3 Гидролитический распад 3,3'-ди-*трет*-бутил-3',4'-дигидро-2'*H*-спиро[[пергидро-1,3-оксазин]-5,7'-тиазо[3,2-а][1,3,5]триазин]-6'-она (5) в присутствии карбоната аммония (с последующим подкислением реакционной смеси)

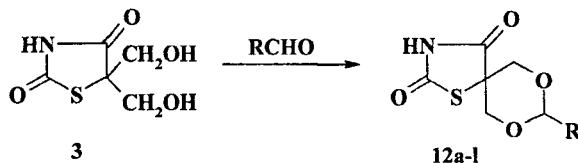
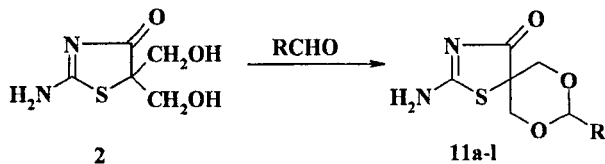
Гидролитический распад тетрагидротриазинового цикла спирана 5 в присутствии связывающего формальдегид агента – $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ или соли гидроксиламина – является вполне ожидаемым, особенно в свете данных по гидролизу соединения 4 в присутствии NH_3 . Вероятно, пергидрооксазиновое кольцо соединения 8 расщепляется в присутствии этих агентов по наиболее поляризованной связи $\text{O}(1)-\text{C}(2)$, при этом объемная *трет*-бутильная группа в положении $\text{N}(3)$, по-видимому, способствует гидролитической лабильности этого кольца, после раскрытия кольца происходит отщепление формальдегида от лабильной *N*-гидроксиметильной группировки с образованием соединения 9.

Действием серной кислоты соединение 9 может быть переведено в сернокислую соль – бис{*N*-[2-амино-5-(гидроксиметил)-4-оксо-5-тиазолинил]метил-*N*-*трет*-бутиламмоний} сульфат (10).

3. 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

Показано, что 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4(5*H*)-он (2) и его оксоаналог 5,5-бис(гидроксиметил)тиазолидин-2,4-дион (3) не отличаются от других 1,3-диолюв и образуют с ароматическими и гетероароматическими альдегидами в присутствии кислот 2-(гет)арил-2'-аминоспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолин]-4'-оны (аминотиазолоспиродиоксаны 11а-1) или 2-(гет)арилспиро[(1,3-диоксан)-5,5'-тиазолидин]-2',4'-дионы (оксотиазолоспиродиоксаны 12а-1), соответственно.

Все реакции проводить в серной кислоте или эфирате трехфтористого бора, т е кислота и эфират использовались не только как катализаторы, но и в качестве реакционной среды В случае основных альдегидов ($R=p\text{-PhNMe}_2$, $p\text{-PhNEt}_2$, 3- Py , 4- Py) это способствует проявлению каталитического эффекта благодаря нейтрализации их основности



$R=p\text{-Ph}$ (a), $R=o\text{-PhCl}$ (b), $R=m\text{-PhBr}$ (c), $R=p\text{-PhNO}_2$ (d), $R=m\text{-PhNO}_2$ (e), $R=3\text{-Py}$ (f),
 $R=4\text{-Py}$ (g), $R=p\text{-PhNMe}_2$ (h), $R=p\text{-PhNEt}_2$ (i), $R=p\text{-PhOMe}$ (j), $R=m,p\text{-Ph(OMe)}_2$ (k),
 $R=p\text{-PhMe}$ (l)

Синтезы вели при комнатной температуре путем простого смешения реагентов в следующем порядке к смеси соединения **2** или **3** 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 высаживали из нее диглимом или абсолютным эфиром, либо выделяли после ее нейтрализации избытком NaHCO_3

В серной кислоте реакция протекала в достаточной для выделения продуктов степени только с пиридиноальдегидами, а также нитро- и аминозамещенными бензальдегидами, т е в тех случаях, когда арильный остаток в альдегиде либо сам по себе обладает сильными акцепторными свойствами ($p\text{-PhNO}_2$, $m\text{-PhNO}_2$), либо приобретает их в результате протонирования заместителя ($p\text{-PhNMe}_2$, $p\text{-PhNEt}_2$) или гетарильного кольца (3- Py , 4- Py) В случае остальных бензальдегидов электрофильность карбонильного углерода при катализе протонной кислотой, по-видимому, недостаточна для конденсации со спиртом, однако при использовании льюисовской кислоты – эфирата трехфтористого бора – реакцию удалось провести с приемлемыми выходами

Кислотно-основные свойства гетероциклического фрагмента диола, 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 3 аминзамещенные бензальдегиды образуют с ним труднорастворимые соли, затрудняющие выделение продукта реакции. Подобные же трудности наблюдались 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-диметоксibenзальдегида), который, по-видимому, также образует с эфиратом трехфтористого бора малорастворимый комплекс.

4. 2-Амино-5,5-бис(гидроксиетил)-1,3-тиазол-4(5H)-он и его спиродиоксановые производные в реакции Манниха

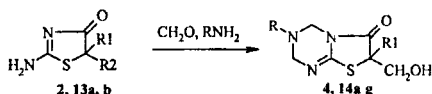
5,5-Бис(гидроксиетил)производное псевдотиогидантоина 2 представляет собой «усеченную» (фрагментированную) молекулу препарата РС-34 (4). Представлялось заманчивым разработать новый способ получения биологически активного соединения 4 путем аминотетилирования бис(гидроксиетил)производного 2, особенно с учетом того факта, что получение соединения 4 известным способом – прямым аминотетилированием псевдотиогидантоина – сопровождается образованием побочного продукта 5. Далее представлялось целесообразным использовать разработанный способ для получения гомологов соединения 4 – путем вариации аминокомпонента в реакции аминотетилирования соединения 2.

Используя в качестве субстрата реакции Манниха соединения 13а, 13б и аминокотиозолоспиродиоксаны 11а, d, f, g, l, а в качестве аминокомпонента – трет-бутиламин и метиламин, мы рассчитывали синтезировать также моногидроксиэтильные и спироаналоги соединения 4, соответственно. Аминотетилированием субстрата 2 вторичными циклическими аминами планировалось синтезировать основания Манниха, отличающиеся от соединения 4 ациклическим строением аминотетильного фрагмента молекулы. Наконец, гидроксиэтилированием производного тиазола[3,2-а]пиримидина 17 предполагалось получить «дезаминированный» аналог препарата РС-34 (4) – соединение 18.

Как и ожидалось, аминотетилирование соединений 2, 13а, 13б и 11а, d, l, f, g приводит к целевым основаниям Манниха – тиазолотриазинам 4, 14а-г (производным [1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазина) и тиазолотриазиноспиродиоксанам 15а-е (производным спиро[1,3-диоксап-5,7'(6'H)-1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазина)), соответственно.

Особенностью предлагаемой методики аминотетилирования соединения 2 (за исключением реакции получения соединения 14е), отличающей ее от известного метода аминотетилирования псевдотиогидантоина 1, является отсутствие специально добавленного растворителя – в качестве такового служит вода, вносимая в реакционную смесь вместе с одним из реагентов – формальдегидом (в случае получения соединения 14а – и с метиламином). Другой особенностью, отличающей этот метод получения тиазолотриазинов, является добавление в реакционную смесь поташа. Его роль заключается в гомогенизации реакционной массы и, возможно, в целочном катализе аминотетилирования. Третье отличие предлагаемого способа состоит в использовании почти стехиометрического соотношения субстрат амин формальдегид, тогда как при получении

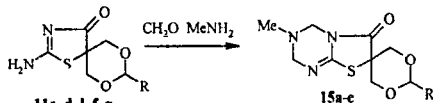
тиазолотриазинов по известному способу приемлемые выходы достигаются лишь при 1 5–2 5-кратном избытке формальдегида. При получении соединений **4**, **14a** и **14c** амин прибавлялся при охлаждении реакционной смеси до 0–3°C. Только при получении соединения **14e** реакционная смесь нагревалась до кипения, а выделенный из нее осадок продукта требовал перекристаллизации, в остальных случаях реакция протекала при комнатной температуре, а продукт получался достаточно чистым и не перекристаллизовывался. Выходы соединений **4**, **14a–e** колебались от 46 до 98%



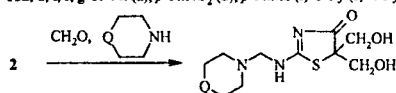
2 $R_1=R_2=\text{CH}_2\text{OH}$ $R_1=\text{CH}_3$, $R_2=\text{H}$ (**13a**) $R_1=\text{C}_2\text{H}_5$, $R_2=\text{H}$ (**13b**)

4 $R_1=\text{CH}_2\text{OH}$, $R=\text{t Bu}$, **14a–e** $R_1=\text{CH}_2\text{OH}$ $R=\text{Me}$ (a) Et (b) cyclohexyl (c) Bn (d) Ph₂CH (e).

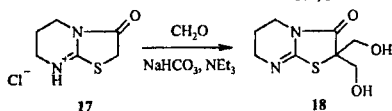
14f $R_1=\text{CH}_3$ $R=\text{t-Bu}$, **14g** $R_1=\text{C}_2\text{H}_5$, $R=\text{t Bu}$



11a, d, l, f, g $R=\text{Ph}$ (a), $p\text{-PhNO}_2$ (d), $p\text{-PhMe}$ (l) 3-Py (f) 4-Py (g) **15a–e** $R=\text{Ph}$ (a) $p\text{-PhNO}_2$ (b) $p\text{-PhMe}$ (c) 3-Py (d), 4-Py (e)



16a $Q=\text{CH}_2$, **16b** $Q=\text{O}$



Выход тиазолотриазина **4** по новому способу получения составляет 70%, что в два с лишним раза превышает выход по известному способу, т. е. при прямом аминотриазинировании псевдотиогидантоина **1**. Следует отметить также, что прямое аминотриазинирование псевдотиогидантоина **1** при использовании в качестве аминокompонента метиламина приводит к дезгидрокси метильному аналогу соединения **14a**, а при использовании этил- и циклогексиламина получить основания Манниха этим способом вообще не удастся.

Моногидрокси метильные аналоги соединения **4** – тиазолотриазины **14f** и **14g** – получают прямым аминотриазинированием гомологов псевдотиогидантоина **13a** или **13b**, следуя известному методу аминотриазинирования псевдотиогидантоина **1**.

Реакция получения тиазолотриазиноспиро диоксанов **15a–e** из-за малой растворимости исходных соединений **11a, d, l, f, g** является гетерофазной, несмотря на то, что в большинстве случаев, за исключением получения соединения **15a**, в качестве растворителя добавлялся этанол, и реакционная смесь кипятится несколько минут. Тем не менее при приблизительно 2-кратном избытке формальдегида и 2 5-кратном метиламина реакция протекает достаточно легко и полно, полученные продукты имеют приемлемое качество и не требуют перекристаллизации, а их выходы составляют от 46 до 83%.

В реакциях полидентных нуклеофильных субстратов, к каковым относится и соединение **2**, с электрофильными реагентами центральным вопросом является региоселективность процесса. В результате аминометилирования соединения **2** водным формальдегидом и вторичными циклическими аминами, осуществленного по известной методике аминометилирования псевдотиогидантоина водным формальдегидом и пиперидином, мы выделили замещенные по экзоциклическому азоту соединения **16a** и **16b**. Наиболее характерным спектральным признаком этих соединений является сложный характер поглощения NH, NCH₂N и гидроксильных протонов, «чувствующих» как заторможенное вращение вокруг связи C(2)-N_{экзо}, так и внутримолекулярную ассоциацию одного из конформеров с участием гидроксиметильной группы. Другим подтверждением замещения по экзоциклическому азоту является относительно низкая частота поглощения связи C(2)=N(3) 1590-1595 см⁻¹ в ИК спектрах.

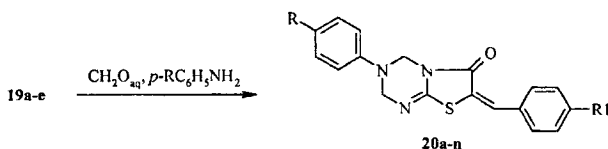
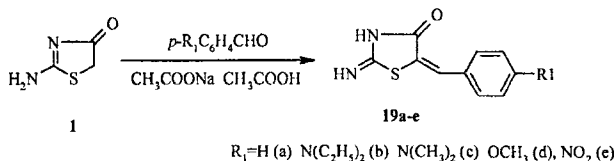
Особенностью проведения реакций аминометилирования субстрата **2** вторичными аминами является подобранное опытным путем необычное соотношение реагентов, а именно, значительный избыток аминометилирующих реагентов. Соотношение субстрат-формальдегид-амин составляет 1 : 2,7 : 2,5 в случае пиперидина и 1 : 4 : 2,0 в случае морфолина. Мы связываем это с предполагаемой стадийностью процесса, приводящего к выделяемым продуктам **16a** и **16b** по-видимому, сначала соединение **2** подвергается бисаминометилированию по обоим азотам, циклическому и экзоциклическому, а в дальнейшем гипотетические бисаминометилпроизводные при слабом нагревании реакционной массы в этаноле подвергаются сольволиту с отщеплением аминотметильной группы от циклического азота и образованием моноаминометилированных по экзоциклическому азоту производных **16a** или **16b**.

Для получения 2,2-бис(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-она (**18**) – «дезаминированного» аналога соединения **4** – гидрохлорид **17** нейтрализуют *in situ* гидрокарбонатом натрия в минимальном количестве воды, а затем обрабатывают водным формальдегидом в присутствии каталитического количества триэтиламина, как при получении бис(гидроксиметил)производного **2** из псевдотиогидантоина **1**.

5. Гетерофазное N-аминометилирование 5-арилиденпсевдотиогидантоинов ариламинами и водным формальдегидом в ароматических растворителях

Ранее путем N-аминометилирования 5-бензилиден-2-имино-1,3-тиазолидин-4-она (5-бензилиденпсевдотиогидантоина **19a**) водным формальдегидом и анилином был синтезирован 7-бензилиден-3-фенил-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-он (фенилбензилидентиазолотриазин **20a**). Исследования, проведенные на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии, выявили умеренное антигипоксическое действие у этого соединения, а у некоторых близких ему по строению аминотметильных производных 5-арилиденпсевдотиогидантоинов была обнаружена высокая антигипоксическая активность. Целью этой части исследования явился синтез аналогов фенилбензилидентиазолотриазина **20a** с заместителями в обоих фенильных кольцах – 7-R₁-бензилиден-3-R-фенил-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-оно (ариларилидентиазолотриазино **20b-n**) с перспективой последующей оценки биологического действия вновь синтезированных соединений.

Исходные арилиденпсевдотиогидантоины **19a-e** были получены общепринятым методом – кипячением псевдотиогидантоина **1** с ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. Установлено, что для успешного проведения синтезов 5-арилиденпсевдотиогидантоинов **19** необходимо энергичное перемешивание реакционной смеси, так как без него по мере протекания реакции образуется твердая масса, занимающая весь объем реактора и трудно извлекаемая из него



$\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R} = \text{H}$ (a) OCH_3 (b), NO_2 (c), $\text{R}_1 = \text{N(C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{R} = \text{H}$ (d), OCH_3 (e) NO_2 (f), $\text{R}_1 = \text{N(CH}_3)_2$, $\text{R} = \text{H}$ (g), OCH_3 (h), $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R} = \text{H}$ (i), OCH_3 (j), NO_2 (k), $\text{R}_1 = \text{NO}_2$, $\text{R} = \text{H}$ (l), OCH_3 (m), NO_2 (n)

Мы попытались синтезировать ариларилидентиазолотриазины **20** по известному методу – аминометилированием арилиденпсевдотиогидантоинов **19** водным формальдегидом и ароматическими аминами в среде этанола «Незамещенный» фенилбензилидентиазолотриазин **20a** был получен таким способом довольно легко. Однако, как мы установили, этот метод нельзя использовать в качестве универсального для получения аналогов соединения **20a** с заместителями в обоих фенильных кольцах. Попытки синтезировать соединения **20l** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{NO}_2$) и **20n** ($\text{R} = \text{R}_1 = \text{NO}_2$) с самыми неблагоприятными, с точки зрения легкости получения продукта, вариантами сочетания заместителей (см ниже), были неудачными из-за большого возврата (~85%) исходного соединения **19e** и мизерного, порядка 1-2%, выхода продукта. Очевидно, что в данных условиях эти соединения образуются слишком медленно, а продолжительное нагревание в среде водного этанола, по-видимому, не способствует повышению выхода продукта из-за его значительного сольволиза.

Не удалось получить соединение **20l** и путем аминометилирования п-нитробензилиденпсевдотиогидантоина **19e** анилином и параформом в бензоле исходное соединение **19e** не растворялось и оставалось неизменным даже в кипящем растворителе.

Для достижения цели данной части исследования предложенный ранее метод получения соединений **20** был нами существенно модифицирован. Ариларилидентиазолотриазины **20b-n** были получены нами с приемлемыми выходами путем аминометилирования арилиденпсевдотиогидантоинов **19a-e** в несмешивающемся с водой ароматическом растворителе – бензоле или толуоле, при использовании в качестве метиленовой компоненты формальдегида в виде водного раствора. Визуально о степени протекания аминометилирования свидетельствовало постепенное полное или частичное ис-

чезновение осадка исходного арилиденпсевдотиогидантоина **19**. Кипячение реакционной массы, наряду с ускорением процесса, обеспечивает хотя бы минимальную концентрацию субстрата **19** в жидкой фазе, а интенсивное перемешивание – его диспергирование и тонкое эмульгирование воды в органическом растворителе для увеличения поверхности контакта твердой и двух жидких фаз. Благодаря наличию воды в реакционной массе поддерживается достаточная для протекания реакции концентрация аминометилирующей частицы – метилолфениламина, причем аминометилирование протекает либо в водной фазе, либо в увлажненном бензоле, а продукт реакции **20**, как правило, депонируется в бензольной фазе, что в некоторой степени препятствует его сольволизу. Соотношение реагентов в каждом случае подбирали опытным путем, стараясь добиться приемлемого сочетания «время реакции–выход продукта».

При синтезе других ариларилидентиазолотриазинов **20** мы заметили, что, хотя избыток аминометилирующих агентов и способствует увеличению степени превращения гетероциклического субстрата **19**, повышая скорость и смещая равновесие аминометилирования в сторону продукта реакции **20**, образующийся в избытке продукт взаимодействия ариламина с формальдегидом (ангидроформальдегиданилин в случае анилина) мешает выделению целевого ариларилидентиазолотриазина **20**. Поэтому большинство ариларилидентиазолотриазинов **20** были получены при использовании 1.5-кратного или немного более избытка формальдегида (3-3.5 моля на 1 моль субстрата **19**) и стехиометрического или немного большего количества ариламина (1-1.2 моля на 1 моль субстрата **19**).

Соединения **20с**, **20f**, **20k** и **20n**, т.е. продукты аминометилирования 5-арилиденпсевдотиогидантоинов **19а**, **19b**, **19d** и **19е** *n*-нитроанилином, получаются гораздо труднее, чем соединения **20**, не содержащие нитрогруппу. Время реакции при получении этих соединений приблизительно на порядок больше, чем при получении соединений **20** без нитрогруппы и имеет один порядок со временем для соединений **20l** и **20m**, также содержащих нитрогруппу.

Анализ результатов синтетических экспериментов выявил отчетливое влияние заместителя R_1 в 5- R_1 -бензилиденпсевдотиогидантоине **19** и R в ариламине на эффективность процесса аминометилирования. Наиболее легко и/или с большим выходом получаются соединения **20е**, **20h** и **20j**, т.е. те, у которых как в ариламинном фрагменте, так и в арилиденовой группировке присутствуют электронодонорные заместители «Незамещенное» соединение **20а**, а также соединения **20b**, **20d**, **20g** и **20i** с одной электронодонорной группой в молекуле занимают промежуточное положение по легкости протекания реакции и достигаемому выходу. Труднее получаются соединения **20с**, **20f** и **20k**, имеющие нитрогруппу в ариламинном фрагменте, а с наибольшим трудом и наименьшим выходом – соединения **20l**, **20m** и **20n** с нитрогруппой в арилиденовой группировке, причем из последних самые плохие показатели имеет соединение **20n** с нитрогруппами в обоих фенильных кольцах.

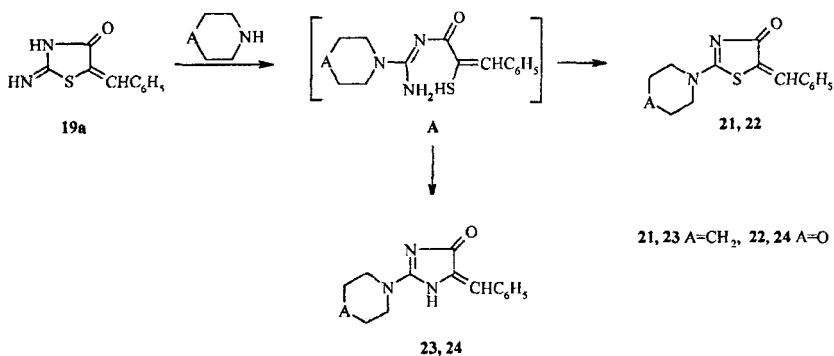
Полученные нами экспериментальные данные укладываются в вероятную схему образования конечного продукта реакции **20** и детальную схему реакции *N*-аминометилирования с предравновесием на стадии образования аминометилирующей частицы – метилолариламина, быстро устанавливаемымся перед скоростью-определяющей стадией взаимодействия этой частицы с гетероциклическим субстратом **19**, которая также может быть равновесной. Выполненный нами в соответствии с этими

схемами теоретический анализ перекрестного влияния заместителей R_1 в гетероциклическом субстрате **19** и R в ариламине на скорости и равновесия реакций аминотиметилрования и последующей циклизации предсказывает облегчающий реакцию эффект донорных и, наоборот, затрудняющий акцепторных заместителей R в ариламине, наряду с более заметным облегчающим эффектом донорных и затрудняющим акцепторных заместителей R_1 в гетероциклическом субстрате **19**, что в целом согласуется с представленными результатами синтетических экспериментов

6 Аминолиз 5-бензилиден-2-имино-1,3-тиазолидин-4-она в циклических аминах

Ранее при изучении реакции аминотиметилрования 5-бензилиден-2-имино-1,3-тиазолидин-4-она (5-бензилиденпсевдотиогидантоина **19a**) с участием вторичных аминов было установлено, что при большом избытке (порядка десятикратного) пиперидина или морфолина образуются продукты, отличающиеся от бис-аминотиметильных производных, обычно получающихся в этих реакциях, однако строение этих продуктов установить не удалось. Это побудило нас изучить взаимодействие бензилиденпсевдотиогидантоина **19a** с указанными вторичными аминами как растворителями, т. е. реакцию аминотиметилрования указанного гетероциклического субстрата.

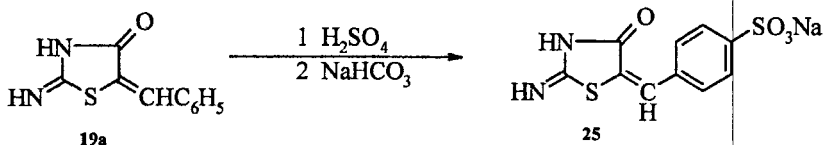
Известно, что под действием вторичных аминов тиольная группа соответствующего таутомера 5-бензилиденпсевдотиогидантоина может замещаться на аминогруппу. Мы установили, что при аминотиметилровании 5-бензилиденпсевдотиогидантоина **19a** в пиперидине или морфолине происходит не только ожидаемое переаминирование с образованием 2-пиперидино- или 2-морфолино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-она (**21**, **22**), но и замена циклической серы на азот с образованием 2-пиперидино- или 2-морфолино-5-бензилиден-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она (**23**, **24**).



Если образование соединений **21** и **22** можно представить происходящим без раскрытия тиазолидинового кольца, то соединения **23** и **24** могут образовываться только в результате рециклизации промежуточного ациклического интермедиата, возникающего в результате аминотиметилрования по связям C(2)-S или C(5)-S. Обосновано предположение, что таким интермедиатом является соединение **A**.

7. Сульфирование 5-бензилиденпсевдотиогидантоина

Для придания большей растворимости производным 5-бензилиденпсевдотиогидантоина **19a** в воде, что немаловажно для проявления биологического действия веществ, мы разработали методику введения сульфогруппы в фенольное кольцо 5-бензилиденной группировки. Реакцию сульфирования проводили в среде ацетонитрила при нагревании с последующей обработкой полученной сульфокислоты водным раствором гидрокарбоната натрия. В результате был получен [(2-имино-4-оксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензолсульфонат натрия (**25**).



8. Биологическая активность синтезированных соединений

К сожалению, объективные обстоятельства не позволили широко изучить биологическую активность продуктов гидролиза препарата РС-34, вновь полученных аминотиазолоспиродиоксанов, оксотиазолоспиродиоксанов, тиазолтриазиноспиродиоксанов, тиазолтриазинов и ариларилдентиазолтриазинов. Только некоторые из синтезированных веществ были испытаны и только на отдельные виды биологической активности. Так, к настоящему времени на кафедре фармакологии Российской Военно-медицинской академии Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург) научным сотрудником Марьшевой В. В. выполнены предварительные эксперименты по оценке антигипоксического действия дез-*трет*-бутиламинного аналога препарата РС-34 – 2,2-бис(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-она (**18**) на модели гипобарической гипоксии («подъем» на высоту 10000 м, экспозиция 90 мин, мыши), результаты которых показали, что замена тетрагидротриазинового кольца на тетрагидропиримидиновое при переходе от препарата РС-34 (соединение **4**) к его дез-*трет*-бутиламинному аналогу (соединению **18**) приводит к значительному уменьшению антигипоксического действия.

Соединения **2**, **11i**, **12a**, **20d** и **25** были испытаны в Государственном институте усовершенствования врачей Министерства обороны РФ (ГИУВ, Москва) под руководством профессора Елькина А. И. на предмет выявления среди них веществ, повышающих физическую работоспособность, т. е. обладающих так называемым «актопротекторным» действием. Было установлено, что наиболее активными из них оказались 7-[(4-диэтиламино)бензилиден]-3-фенил-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-он (**20d**) и [(2-имино-4-оксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензолсульфонат натрия (**25**).

Указанные соединения были обследованы в ГИУВ также на способность восстанавливать функциональное состояние организма и работоспособность (в виде физи-

ческой выносивости) после тяжелых отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) Наиболее выраженный и быстрый реабилитационный эффект после тяжелых отравлений ФОС отмечался у соединения **25**, которое по своей эффективности превосходило препараты сравнения пирацетам и бемитил

Таким образом, несмотря на ограниченный объем испытаний, их результаты указывают на перспективность дальнейшего синтеза и поиска биологической активности в представленных в работе рядах производных псевдотиогидантоина **1**

ВЫВОДЫ

1 Щелочной гидролиз 3-трет-бутил-7,7-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7*H*)-она протекает по трем направлениям – с расщеплением тетрагидротриазинового кольца, с расщеплением тиазолидинового кольца, а также с раскрытием обоих колец в одном маршруте В зависимости от условий проведения процесса можно получить в препаративных количествах либо продукт гидролиза, соответствующий первому направлению, либо продукты, соответствующие второму и третьему направлениям гидролитического распада

2 Гидролиз 3,3'-ди-трет-бутил-3',4'-дигидро-2'*H*-спиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,7'-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин]-6'-она в растворе карбоната аммония протекает в две стадии на первой происходит расщепление тетрагидротриазинового кольца, а на второй – раскрытие пергидрооксазинового кольца

3 При кислотнo-катализируемом взаимодействии 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4(5*H*)-она или его оксоаналога 5,5-бис(гидроксиметил)тиазолидин-2,4-диона 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

4 Взаимодействием 5-метил-, 5-этил-, 5,5-бис(гидроксиметил)-2-амино-1,3-тиазол-4(5*H*)-она, 2'-амино-2-арил(гетарил)спиро[1,3-диоксап-5,5'(4'*H*)-1',3'-тиазол]-4'-онов с водным формальдегидом и первичными аминами синтезированы 3-трет-бутил-7-метил-7-(гидроксиметил)-, 3-трет-бутил-7-этил-7-(гидроксиметил)-, 3-*R*,7,7-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-а]-[1,3,5]триазин-6(7*H*)-он, 3'-метил-2-арил(гетарил)-3',4'-дигидро-2'*H*-спиро[1,3-диоксан-5,7'(6'*H*)]-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин]-6'-оны, соответственно

5 Аминометилирование 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4(5*H*)-она водным формальдегидом и пиперидином или морфолином происходит по экзоциклическому атому азота с образованием 2-[(пиперидинометил)амино]- или 2-[(морфолинометил)амино]-5,5-бис(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4(5*H*)-она, соответственно

6 Разработан новый метод получения 3-арил-7-арилиден-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7*H*)-онов путем гетерофазного аминометилирования 2-амино-5-арилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-онов водным формальдегидом и ароматическими аминами в бензоле или толуоле Показано, что электронодонорные заместители в гетероциклическом субстрате и ариламине ускоряют процесс и увеличивают выход продукта реакции, электроноакцепторные заместители оказывают противоположное дей-

