

П. М. Кушакова, Ю. В. Басан, А. И. Юлисова, В. В. Лифонтова,
С. М. Рамш, А. В. Гарабаджиу, Л. Н. Белобржецкая Коста^а

НОВЫЕ ДАННЫЕ
ПО АЛКИЛИРОВАНИЮ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОМОЧЕВИН
 α -ГАЛОГЕНКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ И ИХ ЭФИРАМИ

4*. АЛКИЛИРОВАНИЕ 1-МЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ТИОНА

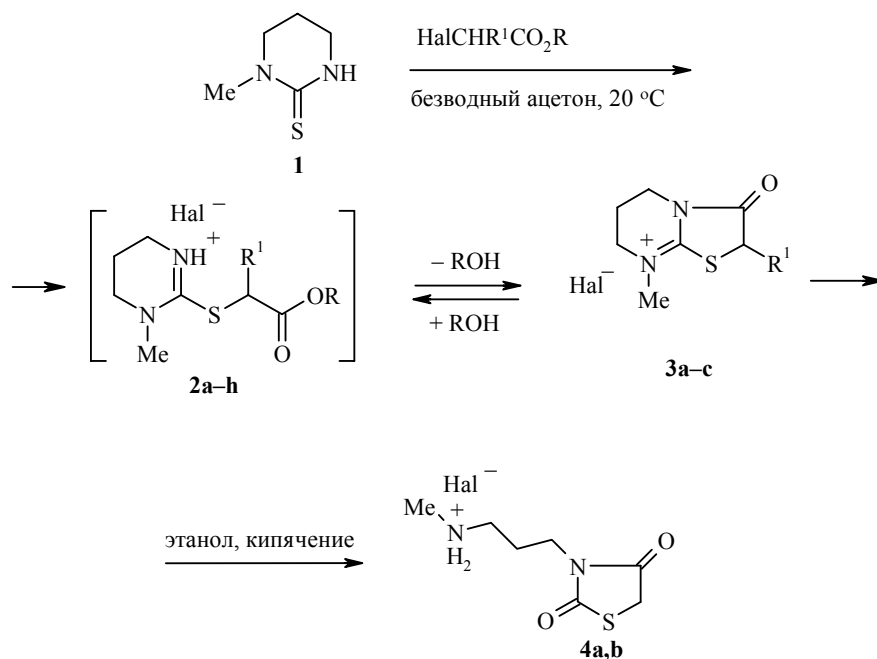
Алкилирование 1-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-тиона (N-метилпропилентиомочевин) хлор-, бромуксусной кислотами и их эфирами приводит к хлориду или бромиду 8-метил-3-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидиния-8. Первый легко гидролизуется в 95% этаноле до гидрохлорида 3-[(3-метиламино)пропил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, тогда как второй более устойчив к гидролизу, так что соответствующий гидробромид не был выделен. Парадоксальным образом степень гидролиза уменьшается с увеличением содержания воды в спиртовом растворе вплоть до полной остановки в воде. Предложено возможное объяснение этого явления.

Ключевые слова: 1-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-тион (N-метилпропилентиомочевина), алкилирование хлор-, бромуксусной кислотами и их эфирами.

Взаимодействие тетрагидропиримидин-2(1H)-тиона (пропилентиомочевин) с α -галогенкарбонными кислотами приводит только к бициклическим структурам – гидрогалогенидам соответствующих производных тиазоло[3,2-a]пиримидина [2–5]. В результате алкилирования этилбромидом или этилхлорацетатом в "мягких" условиях – при комнатной температуре в безводном ацетоне – удалось получить гидрогалогениды "открытых" S-этоксикарбонилметилпроизводных пропилентиомочевин [5]. Можно было ожидать, что наличие N-метильного заместителя в молекуле 1-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-тиона (**1**) будет препятствовать циклизации изотиурониевых солей **2a–h**, образующихся при его алкилировании α -галогенкарбонными кислотами и их эфирами. Однако оказалось, что эти соли даже в указанных "мягких" условиях лабильны и легко циклизуются в соответствующие 6,5-бициклические соединения **3a–c**.

После выдерживания соединения **1** с хлоруксусной кислотой или ее эфирами в безводном ацетоне при комнатной температуре от нескольких часов до нескольких суток из реакционной смеси выпадает либо кристаллический осадок, либо масло, кристаллизующееся при стоянии в вакууме над P₂O₅ или самопроизвольно через несколько суток (в случае бутилового эфира – через 5 мес). По данным спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии, во всех случаях выделяется одно и то же вещество, имеющее

* Сообщение 3 см. [1].



2 a–d Hal = Cl, **e–h** Hal = Br; **a, e** R = R¹ = H, **b, f** R = Me, R¹ = H, **c, g** R = Et, R¹ = H,
d, h R = Bu, R¹ = H; **3 a** Hal = Cl, R¹ = H; **b** Hal = Br, R¹ = H, **c** Hal = Br, R¹ = Et;
4 a Hal = Cl, **b** Hal = Br

бициклическое строение – хлорид 8-метил-3-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния-8 (**3a**). Действительно, в его масс-спектре присутствует пик "молекулярного иона" соответствующего катиона с *m/z* 171. Спектр ЯМР ¹Н в ДМСО-*d*₆ также соответствует структуре **3a** и очень напоминает спектр дезметильного аналога [5], за исключением небольшого сдвига в слабое поле сигнала двух протонов Н-2 (4.39 вместо 4.15 м. д.), что можно объяснить бóльшим положительным зарядом на атоме серы в мезомерном катионе **3a** по сравнению с его дезметильным аналогом.

Первоначальное образование маслообразных веществ может быть объяснено соизмеримыми скоростями стадий алкилирования и циклизации и низкой растворимостью в ацетоне продуктов этих стадий – гипотетических моноциклических промежуточных соединений **2a–d** и конечного бицикла **3a**, одновременно выпадающих из реакционной смеси. При последующем стоянии масла содержащаяся в бицикле **3a** примесь промежуточного соединения **2** самопроизвольно циклизуется, что способствует его кристаллизации.

При использовании в качестве алкилирующего агента бромуксусной кислоты, ее метилового эфира или 2-бромбутановой кислоты из реакционной смеси довольно быстро выпадает хорошо сформированный кристаллический осадок бромида 8-метил-3-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5Н-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния-8 (**3b**) или 2-этилпроизводное последнего **3c**, т. е. не возникает трудностей с кристаллизацией первоначально выпадающего маслянистого осадка, как это имеет место в случае алкилирования хлоруксусной кислотой и ее производными. Можно предположить, что легкость выделения бициклических бромидов **3b** и **3c** обусловлена как

большими скоростями обеих стадий процесса (стадии алкилирования субстрата **1** – благодаря большей константе скорости алкилирования бромпроизводными по сравнению с хлорпроизводными, а последующей стадии циклизации промежуточных соединений **2e,f,h** – благодаря их большей концентрации вследствие большей скорости накопления и большей растворимости по сравнению с промежуточными соединениями **2a–d**), так и большим временем пребывания в растворе первых благодаря их большей растворимости, вследствие чего они "успевают" циклизоваться, находясь в растворенном состоянии. В пользу большей растворимости бромидов по сравнению с аналогичными хлоридами свидетельствуют и наши данные по алкилированию гомологичных циклических тиомочевин [1, 5, 6]. В тех случаях, когда промежуточные гидробромиды **2e** и **2g** все же выпадают из реакционной смеси (см. ниже), они, благодаря относительно высокой концентрации в растворе, образуют хорошо сформированные кристаллы и не "замазывают" выпадающий из реакционной смеси осадок.

Кристаллы бицикла **3b** очень гигроскопичны, при стоянии на воздухе они "расплываются", а спектр ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 свидетельствует об образовании гидрата.

При алкилировании субстрата **1** бромэтилацетатом при комнатной температуре в ацетоне выпавшую в одном из опытов смесь различных по форме кристаллов удалось механически разделить на кристаллы бициклического соединения **3b** и кристаллы промежуточного моноциклического производного **2g**. Кипячение смесевых кристаллов в этаноле привело к "доциклизации" производного **2g** в бицикл **3b**, однако выделенное вещество содержало также 11% гидробромиды **4b** (см. ниже).

Бициклическое производное **3a** оказалось очень чувствительным к остаточной воде, содержащейся в таких растворителях как ДМСО- d_6^* или ректифицированный этанол. Так, уже при слабом и непродолжительном нагревании в ДМСО- d_6 в ампуле ЯМР-спектрометра (с целью растворения образца) оно начинает подвергаться трансформации в гидрохлорид 3-[(3-метиламино)пропил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (**4a**), содержание которого может достигать до 20%. Если маслообразное соединение **3a** кристаллизуется лишь через несколько месяцев, то в закристаллизовавшемся образце также обнаруживается до 15–20% примеси соединения **4a**, образовавшегося, по-видимому, либо за счет увлеченной из растворителя воды, либо за счет влаги воздуха, поглощенной гигроскопичным маслом.

Попытка перекристаллизовать соединение **3a** из этанола приводит к почти полному (на ~90%, по данным спектроскопии ЯМР) переходу в гидрохлорид **4a**, а после второй "перекристаллизации" получается практически чистое соединение **4a**. Не удивительно, что кипячение соединения **3a** в этаноле в течение 1–2 ч также приводит к его полному превращению в производное 2,4-тиазолидиндиона **4a**.

* Гидролиз в ДМСО- d_6 соединения **3a**, полученного алкилированием субстрата **1** хлоруксусной кислотой, возможно происходит и за счет содержащейся в образце кристаллизационной (гидратной) воды: хотя алкилирование происходит в безводном ацетоне, а получающееся масло кристаллизуется либо под слоем растворителя, либо над P_2O_5 , и лишь иногда – на воздухе, вода образуется по реакции **2a**→**3a**.

Образование тиазолидинонового производного **4a** в результате гидролиза 6,5-бицикла **3a** довольно неожиданно, поскольку для его N-дезме-

тильного аналога подобное превращение осуществить не удалось [5], в отличие от соответствующих бициклических производных – семичленной (7,5-бицикл) и пятичленной (5,5-бицикл) циклических тиомочевин, для которых оно характерно [1, 6]. Строение соединения **4a** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и масс-спектрометрии. В его масс-спектре присутствует пик молекулярного иона соответствующего свободного основания с m/z 188. Положения сигналов в спектре ЯМР ^1H соединения **4a** практически не отличаются от положений соответствующих сигналов в спектрах тиазолидиндионовых производных, полученных из 5,5- и 7,5-бициклов [1, 6], причем строение первого из них доказано в работе [2] встречным синтезом.

Причиной относительной гидролитической лабильности тетрагидропиримидинового кольца в бицикле **3a** по сравнению с его N-дезметильным аналогом может быть как стерическая загруженность первого, так и иное распределение положительного π -заряда в мезомерном бициклическом катионе соединения **3a**, более благоприятное для гидролиза, который, вероятно, протекает по механизму, обратному механизму образования карбенийиммониевого иона в реакции Манниха [7].

Наиболее легко трансформация **3a**→**4a** протекает при кипячении в течение 1 ч в ректифицированном этаноле с содержанием воды ~5%. Как это ни странно, но при увеличении содержания воды (этанол–вода, 9:1 по объему) при той же и даже в несколько раз большей продолжительности гидролиза степень превращения **3a**→**4a** существенно уменьшается, о чем свидетельствуют спектры ЯМР выделенных из гидролизатов образцов*. Более того, подкисление разбавленной HCl не влияло на степень гидролиза. Но еще более удивительным является тот факт, что после кипячения в течение 3 ч соединения **3a** в воде был выделен маслообразный образец, содержащий смесь соединений **3a** и **4a** с существенным преобладанием первого. Таким образом, имеющиеся данные явно не стыкуются: гидролиз происходит в неводных растворителях, содержащих небольшое количество воды, но при увеличении доли воды, вплоть до "чистой" воды, при том же времени выдержки степень гидролиза уменьшается. Причиной этого может быть либо замедление гидролиза в "чистой" воде из-за уменьшения концентрации гидролизующейся структуры **3a**, либо, если переход между структурами **3a** и **4a** является равновесным, смещение равновесия в сторону отличающейся от соединения **4a** гидратной формы бицикла **3a**. По нашему мнению, независимо от кинетической (скорость) или термодинамической (равновесие) причины, в основе наблюдаемого парадокса лежит происходящая в воде практически нацело

* Возможно, в этих экспериментах на составе выделенных из гидролизатов образцов (соотношение **4a/3a**) сказывается также увеличение растворимости продукта гидролиза **4a** в водном спирте: если из ректифицированного спирта он выпадает самопроизвольно, то для его выделения из водного спирта приходится испарять растворитель досуха, и в сухом остатке он оказывается в смеси с непрогидролизовавшимся гидрохлоридом **3a**.

гидратация бицикла **3a** в "открытое" моноциклическое производное **2a**. Имеющиеся факты, как синтетические, так и спектральные, подтверждают это предположение.

Действительно, спектр бицикла **3a** в D₂O не имеет ничего общего со спектром соединения **4a** в этом растворителе. После нагревания (30 мин) раствора бицикла **3a** в D₂O при 80–90 °С в ампуле ЯМР-спектрометра вид спектра практически не изменяется: не появляется никаких новых сигналов, лишь исчезает сигнал метиленовых протонов фрагмента SCH₂C(O) при 4.30 м. д., что объясняется протонным обменом с растворителем (дейтерообменом) благодаря кислотно-катализируемой енолизации этого фрагмента [1, 5]. При этом спектр бицикла **3a**, записанный в D₂O, отличается и от своего спектра в ДМСО-d₆, поразительно напоминая спектр N-дезметильного аналога гипотетического производного **2a**, равно как и спектры 5- и 7-членного гомологов указанного аналога [5, 6, 1], а именно: протоны двух метиленовых групп, прилежащих к атомам азота, резонируют в D₂O при одной частоте 3.81 м. д., тогда как в ДМСО-d₆ они поглощают на разных частотах – 3.80 (2H-7) и 3.69 м. д. (2H-5). По-видимому, несмотря на структурную асимметрию, обусловленную присутствием N-метильной группы, положительный π-заряд в мезомерном изотиурониевом фрагменте гипотетического соединения **2a** распределен по атомам азота почти симметрично, следствием чего и является близость сигналов протонов обеих групп NCH₂.

"Открытая" гидратированная форма **2a**, однако, не может быть выделена из раствора в виде индивидуальной субстанции, поскольку в отсутствие водного окружения подвергается обратной дегидратации до бицикла **3a**.

Мы попытались разработать препаративный одностадийный метод синтеза соединения **4a** алкилированием субстрата **1** хлоруксусной кислотой или ее этиловым эфиром в кипящем этаноле. В результате обеих реакций образовывались плохо кристаллизующиеся масла коричневого цвета. По данным спектров ЯМР, они содержали в основном соединение **4a** с значительным количеством бицикла **3a**. Кристаллизация масла, полученного в результате алкилирования эфиром, из этанола дала кристаллический гидрохлорид **4a** со следами бицикла **3a**.

В отличие от бициклического гидрохлорида **3a** бициклический гидробромид **3b** имеет гораздо меньшую склонность к дальнейшей трансформации в соответствующее тиазолидиндионовое производное. Действительно, он не только может быть перекристаллизован из этанола, но и кристаллизуется из этанола практически неизменным после многочасового (до 18 ч) кипячения в этом растворителе; после кипячения в течение 2 ч смеси соединений **2g** и **3b** (см. выше) содержание гидробромид **4b** не превышало 11%. Об устойчивости гидробромид **3b** к гидролизу "этанольной" водой свидетельствует также возможность его получения путем алкилирования бромуксусной кислотой в кипящем этаноле.

Картина спектра ЯМР ¹H гидробромид **3b** в ДМСО-d₆ не изменяется при умеренном нагревании ампулы, а также после двухмесячного хранения образца. Тем не менее, полученный после кипячения в течение 4 ч соединения **3b** в 90% этаноле сухой остаток наряду с исходным соединением **3b** содержал ~33% тиазолидиндионного производного **4b**, которое, однако, в индивидуальном виде выделено не было. Подкисление

реакционной массы 1 н. HCl не увеличивало степени гидролиза.

Меньшая склонность к переходу **3b**→**4b** по сравнению с переходом **3a**→**4a** может быть связана как с кинетикой процесса – с меньшей скоростью этого перехода (из-за уменьшения константы скорости при замене хлорид-иона на бромид-ион или из-за меньшей, благодаря большему смещению равновесия **3b**⇌**2e** в сторону гипотетической гидратной формы **2e**, концентрации гидролизующейся структуры **3b**), так и с его термодинамикой – благодаря уже упомянутой большей тенденции бицикла **3b** к гидратации до аминокислотного производного **2e** и при условии, что переход между **3b** и **4b** является равновесным. Возможность перекристаллизации соединения **3b** из этанола может быть отчасти обусловлена значительной растворимостью тиазолидиндионового производного **4b** в этом растворителе.

Предположение о большей тенденции бициклического бромида **3b** по сравнению с аналогичным хлоридом **3a** к гидратации до соответствующего карбоксиметилпроизводного, т. е. о большей относительной стабильности **2e** по сравнению с **2a**, косвенно подтверждается обнаружением в некоторых "свежих" образцах, полученных алкилированием субстрата **1** бромуксусной кислотой, наряду с бициклом **3b** 25–45% карбоксиметилпроизводного **2e***. Действительно, спектры ЯМР ¹H таких образцов в ДМСО-d₆ представляют собой суперпозицию двух наборов сигналов, первый из которых принадлежит бициклу **3b**, а второй может быть отнесен к карбоксиметилпроизводному **2e** на основании следующих наблюдений. "Смесевые" образцы самопроизвольно при стоянии в течение нескольких суток либо после выдерживания при 77 °С в вакууме в течение нескольких часов превращаются в индивидуальное соединение **3b**. Спектр одного из "смесевых" образцов в D₂O, равно как и спектр другого в ДМСО-d₆ после добавления в ампулу D₂O, относится уже не к смеси соединений, а к индивидуальному соединению, скорее всего – к карбоксиметилпроизводному **2e**, в которое нацело превращается бицикл **3b** в воде или в водном ДМСО-d₆. Эти спектры практически совпадают со спектром бицикла **3a** в D₂O, где, как мы предположили, последний находится в гидратной форме **2a**, отличающейся от соединения **2e** только анионом.

О большей устойчивости к гидролизу до тиазолидиндионового производного бициклического гидробромида по сравнению с гидрохлоридом свидетельствуют и данные, полученные для N-дезметильных 7,5- и 6,5-бициклических гомологов соединений **3a** и **3b** [1, 5].

При алкилировании соединения **1** 2-бромбутановой кислотой был выделен бромид 2-этил-8-метил-3-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5Н-[1,3]тиазоло-[3,2-*a*]пиримидиния-8 (**3c**).

* Возможность детектирования соединения **2e** может быть связана и с его накоплением в реакционной смеси благодаря относительно большой скорости образования и относительно малой скорости последующей циклизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометрах Bruker DPX-300 (300 МГц) и Bruker AM-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры снимали на спектрометре UR-20 в тонком слое. Масс-спектры соединений **3a** и **4a** регистрировали на приборе Finnigan MAT Incos 50 (ЭУ, 70 ЭВ). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, в системе бутилацетат–этанол–хлороформ, 1:10:100, и этанол–хлороформ, 1:10. Безводный ацетон готовили по методу [8].

1-Метилтетрагидропиримидин-2(1H)-тион (1) получают по способу [9], предложенному для получения 2-имидазолидинтиона. Выход 40%, т. пл. 121–122 °С (т. пл. 123 °С [10]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.70 (1H, с, NH); 3.33 (2H, $J = 6$, 2H-6); 3.25 (3H, с, CH_3); 3.15 (2H, м, 2H-4); 1.92 (2H, м, 2H-5).

Хлорид 8-метил-3-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния-8 (3a). А. К смеси 0.651 г (5.0 ммоль) N-метилпропилендиомочевины (**1**) в 20 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 0.614 г (6.5 ммоль) хлоруксусной кислоты и оставляют реакционную смесь на 4 сут при комнатной температуре. Декантируют жидкую фазу с образовавшегося масла с вкраплениями кристаллов и помещают маслянистый остаток в вакуум-эксикатор над P_2O_5 , где через 1 нед он закристаллизовывается, приняв форму "закаменевшей" массы. Выход 0.310 г (30%), т. пл. 118–120 °С. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1750 (C=O), 1650 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.39 (2H, с, 2H-2); 3.71 (2H, т, $J = 5$, 2H-7)*; 3.64 (2H, т, $J = 5$, 2H-5)*; 3.36 (3H, с, NCH_3); 2.08 (2H, м, 2H-6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 173 [$\text{M}^+ + 2$] (2.0), 172 [$\text{M}^+ + 1$] (1.5), 171 [M^+] (4.0). Найдено, %: С 40.63; Н 5.42; N 13.54. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 40.68; Н 5.36; N 13.55.

Б. К смеси 0.495 г (3.8 ммоль) соединения **1** в 20 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 0.541 г (0.44 мл, 5.0 ммоль) метилхлорацетата и выдерживают реакционную смесь 4 сут при комнатной температуре. С образовавшегося масла декантируют жидкую фазу и помещают маслянистый остаток в вакуум-эксикатор над P_2O_5 , где через 2 сут он закристаллизовывается. Через 4 сут из жидкой фазы выпадает кристаллический осадок, который отфильтровывают и промывают на фильтре безводным ацетоном. Общий выход 0.453 г (58%). Спектры ЯМР ^1H обоих образцов идентичны.

В1. К смеси 0.495 г (3.8 ммоль) соединения **1** в 15 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 0.614 г (0.53 мл, 5 ммоль) этилхлорацетата и выдерживают реакционную смесь 1 сут при комнатной температуре. С образовавшегося масла декантируют жидкую фазу и помещают его в вакуум-эксикатор над CaCl_2 , где спустя 2 мес оно закристаллизовывается. Спектр ЯМР ^1H свежего масла соответствует предпола-гаемой структуре. Выход 0.403 г (51%).

В2. Растворяют 2.84 г (0.022 ммоль) соединения **1** в 75 мл безводного ацетона при комнатной температуре и при интенсивном перемешивании прибавляют 3.43 г (2.96 мл, 0.028 ммоль) этилхлорацетата. Через 4 нед отфильтровывают желтоватые кристаллические скопления, образовавшиеся на дне реакционного сосуда, и промывают их безводным ацетоном (3×10 мл). По окончании промывки кристаллы начинают "зыплывать" прямо на фильтре. Маслянистую массу сушат в вакууме над P_2O_5 несколько суток до ее "окаменения". Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.30 (2H, с, 2H-2); 3.81 (2H, т, $J = 5$, 2H-7)*; 3.70 (2H, т, $J = 5$, 2H-5)*; 3.40 (3H, с, NCH_3); 2.14 (2H, м, 2H-6). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 4.40 (2H, с, 2H-2); 3.79 (4H, т, $J = 5$, 2H-7,5); 3.42 (3H, с, NCH_3); 2.23 (2H, м, 2H-6). Спектр в D_2O , по-видимому, соответствует "открытой" форме **2a**.

В обоих спектрах присутствуют сигналы тиазолидиндиона **4a**, содержание примеси ~4%. В D_2O оно не увеличивается после нагревания ампулы в течение 30 мин при 80 °С, причем сигнал протонов группы SCH_2 мажорного компонента после нагревания присутствует на уровне следов. Выход 3.09 г (68%).

Бромид 8-метил-3-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния-8 (3b). А1. К смеси 0.599 г (4.6 ммоль) соединения **1** в 10 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 1.04 г (7.5 ммоль) бромуксусной кислоты, после чего перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре еще 20 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают безводным ацетоном (2×5 мл). Выход 0.97 г (84%),

* Сигналы чувствительны к наличию влаги в образце и/или в ДМСО- d_6 .

т. пл. 95–97 °С. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1750 (C=O), 1650 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.37 (2H, с, 2H-2); 3.78 (2H, т, $J = 5$, 2H-7); 3.68 (2H, т, $J = 5$, 2H-5); 3.39 (3H, с, NCH_3); 2.14 (2H, м, 2H-6). Найдено, %: С 33.53; Н 4.41; N 11.08. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 33.48; Н 4.41; N 11.15.

А2. Получают аналогично способу А1 из 1.00 г (7.7 ммоль) соединения **1** и 1.39 г (10 ммоль) бромуксусной кислоты в 46 мл безводного ацетона. Спектр ЯМР полученного осадка в ДМСО- d_6 представляет собой суперпозицию сигналов двух веществ: бициклического бромида **3b** и вещества, которому приписано "открытое" строение **2e**. Набор сигналов в спектре ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), соответствующий соединению **2e**, δ , м. д. (J , Гц): 9.58 (1H, NH)*; 4.27 (2H, с, SCH_2); 3.58 (2H, т, $J = 6$, 2H-6); 3.39 (сигнал протонов 2H-4, перекрывается с сигналом протонов группы NCH_3 бицикла **3b**), 3.31 (3H, с, NCH_3); 2.00 (2H, м, 2H-5). "Смесевой" осадок нагревают 3 ч в вакуум-пистолете при 77 °С (CCl_4), после чего его спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) соответствует соединению **3b**. Выход 1.70 г (88%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) "смесевое" осадка, записанный спустя несколько суток после его получения, также соответствует соединению **3b**. Спектр ЯМР ^1H (D_2O) "смесевое" осадка (по-видимому, соответствует соединению **2e**), δ , м. д.: 4.31 (2H, с, SCH_2); 3.80 (4H, м, 2H-4,6); 3.43 (3H, с, NCH_3); 2.23 (2H, м, 2H-5). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + D_2O) "смесевое" осадка (по-видимому, соответствует соединению **2e**), δ , м. д. (J , Гц): 4.12 (2H, с, SCH_2); 3.62 (4H, т, $J = 5$, 2H-4,6); 3.27 (3H, с, NCH_3); 2.06 (2H, м, 2H-5).

А3. Получают аналогично способу А1 из 0.833 г (6.4 ммоль) соединения **1** и 1.45 г (10.4 ммоль) бромуксусной кислоты в 15 мл безводного ацетона с той лишь разницей, что выпавший осадок отфильтровывают через 1 сут и сушат в вакууме над P_2O_5 . Выход 1.53 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.35 (2H, с, 2H-2); 3.81 (2H, т, $J = 5$, 2H-7); 3.71 (2H, т, $J = 6$, 2H-5); 3.41 (3H, с, NCH_3); 2.18 (2H, м, 2H-6). Через 1 сут кристаллы "расплаваются", а в спектре ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), наряду с сигналом остаточной воды растворителя 3.26 м. д., появляется сигнал гидратной воды при 3.36 м. д.

Б. Получают аналогично способу А1 из 0.651 г (5.0 ммоль) соединения **1** и 0.994 г (0.62 мл, 6.5 ммоль) метилбромацетата в 30 мл безводного ацетона с той разницей, что реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 1 сут. Выход 0.750 г (60%).

В1. Получают аналогично способу Б из 0.495 г (3.8 ммоль) соединения **1** и 0.833 г (0.55 мл, 5.0 ммоль) этилбромацетата в 23 мл безводного ацетона. Выход 0.102 г (11%).

В2. Получают аналогично способу В1 из 0.651 г (5.0 ммоль) соединения **1** и 1.10 г (0.73 мл, 6.6 ммоль) этилбромацетата в 30 мл безводного ацетона, с той лишь разницей, что выпавший осадок отфильтровывают через 1 нед. Наблюдают два типа кристаллов: крупные бесцветные прозрачные (осадок 1) и мелкие желтоватые (осадок 2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) осадка 1 (соответствует соединению **2g**), δ , м. д. (J , Гц): 9.90 (1H, NH); 4.48 (2H, с, SCH_2); 4.16 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3); 3.64 (2H, т, $J = 5$, 2H-6); 3.41 (2H, т, $J = 5$, 2H-4); 3.37 (3H, с, NCH_3); 2.02 (2H, м, 2H-5); 1.26 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3). Из-за малого количества кондиционных кристаллов температура плавления осадка 1 не определена, элементный анализ не проводился. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) осадка 2 соответствует соединению **3b**. Суммарный выход 0.510 г (41% в расчете на соединение **3b**).

Г. К смеси 1.00 г (7.7 ммоль) соединения **1** в 10 мл этанола добавляют 1.28 г (9.2 ммоль) бромуксусной кислоты, реакционную массу кипятят 2 ч, затем охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок и перекристаллизовывают его из этанола. Выход 0.343 г (18%).

Бромид **8-метил-3-оксо-2-этил-2,3,6,7-тетрагидро-5H-[1,3]гиазоло[3,2-*a*]пиримидиния-8 (3c)** получают аналогично соединению **3b** по способу А1 из 0.378 г (2.9 ммоль) соединения **1** и 0.627 г (0.40 мл, 3.8 ммоль) 2-бромбутановой кислоты в 10 мл безводного ацетона с той разницей, что реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 3 сут. Выход 0.429 г (53%), т. пл. 178–180 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.15 (1H, H-2); 3.90 (2H, м, 2H-7); 3.65 (2H, м, 2H-5); 3.30 (3H, с, NCH_3); 2.25 (2H, м, 2H-6); 2.00 (2H, м, CH_2CH_3); 1.10 (3H, м, CH_2CH_3). Найдено, %: С 38.38; Н 5.78; N 9.57. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 38.72; Н 5.42; N 10.03.

* Гидроксильный протон не виден из-за быстрого обмена с остаточной водой растворителя.

Гидрохлорид 3-[(3-метиламино)пропил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (4a). А. К смеси 1.30 г (10 ммоль) соединения **1** в 20 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 1.96 г (1.78 мл, 13 ммоль) бутилхлорацетата и оставляют реакционную смесь на 20 сут при комнатной температуре, после чего позволяя растворителю самоиспариться. Маслообразный остаток самопроизвольно закристаллизуется через 5 мес. Полученную кристаллическую массу дважды перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.339 г (15%), т. пл. 198–200 °С. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1700 (C=O), 2790 (N–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.13 (2H, NH₂); 4.14 (2H, с, 2H-5); 3.58 (2H, т, *J* = 7, 2H-1'); 2.87 (2H, т, *J* = 8, 2H-3'); 2.50* (3H, NCH₃); 1.90 (2H, м, 2H-2'). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.14 (2H, с, 2H-5); 3.70 (2H, т, *J* = 7, 2H-1'); 3.05 (2H, т, *J* = 8, 2H-3'); 2.70 (3H, с, NCH₃); 1.97 (2H, м, 2H-2'). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 190 [M⁺+2] (0.7), 189 [M⁺+1] (0.7), 188 [M]⁺ (8.3). Найдено, %: С 37.40; Н 5.75; N 12.40. С₇H₁₃ClN₂O₂S. Вычислено, %: С 37.41; Н 5.83; N 12.47.

Б. Растворяют при комнатной температуре 0.495 г (3.8 ммоль) соединения **1** в 15 мл безводного ацетона, при интенсивном перемешивании прибавляют 0.613 г (0.53 мл, 5 ммоль) этилхлорацетата. Через 2 нед отфильтровывают образовавшиеся на дне реакционного сосуда крупные кристаллические блешки, промывают их 10 мл безводного ацетона и сушат в вакууме 2 ч над СаСl₂. Через 2 нед стояния вещества в вакуум-эксикаторе наблюдают образование желтого масла, приобретающее еще через 2 нед красно-оранжевый цвет. Спустя еще 2 нед масло начинает кристаллизоваться, однако полной кристаллизации не наблюдается. Выход 0.681 г.

Полученную смесь масла с кристаллами кипятят в 10 мл этанола 2 ч 30 мин, через 2 дн отфильтровывают розовые игольчатые кристаллы, промывают их (2 × 10 мл) этанолом и сушат в вакууме. Выход 0.110 г (13%).

В. Кипятят 0.248 г (0.0012 ммоль) соединения **3a** в 5 мл этанола в течение 45 мин, испаряют растворитель током теплого воздуха при атмосферном давлении и твердый остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.138 г (51%).

Г. Растворяют 2.60 г (20 ммоль) N-метилпропилендиомочевины (**5**) в 50 мл этанола при нагревании, прибавляют 3.19 г (2.75 мл, 26 ммоль) этилхлорацетата и кипятят 1 ч. Через 5 дн испаряют растворитель током теплого воздуха и получают 5.23 г желтого масла с вкраплениями кристаллов. Через 6 нед масло кипятят в 10 мл этанола 30 мин, выпавшие после охлаждения раствора игольчатые кристаллы желтоватого цвета отфильтровывают, промывают 5 мл этанола и сушат 1 ч в вакууме над P₂O₅. Выход 0.370 г (8%).

Гидробромид 3-[(3-метиламино)пропил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (4b) (попытка получения). А. Раствор 0.141 г (0.56 ммоль) бромида соединения **3b** в 9 мл этанола и 0.5 мл воды кипятят 4 ч, после чего позволяют растворителю самоиспариться. Образовавшееся масло помещают в вакуум-эксикатор над P₂O₅, где спустя 2 мес оно закристаллизуется. Выход 0.134 г. Спектр ЯМР ¹H полученного образца представляет собой суперпозицию сигналов соединений **3b** и, предположительно, **4b**. Содержание соединения **4b** в образце 33%. Спектр ЯМР ¹H соединения **4b** (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.73 (2H, NH₂); 4.14 (2H, с, 2H-5); 3.60 (2H, т, *J* = 7, 2H-1'); 2.91 (2H, т, *J* = 7, 2H-3'); 2.54 (3H, т, *J* = 7, NCH₃); 1.92 (2H, м, 2H-2').

Б. Эксперимент проводят аналогично, подкисляя реакционную массу одной каплей 1 н. НСl. Выход 0.133 г. Содержание соединения **4b** в полученном "смесевом" образце 28%.

В. Кипятят 0.3 г кристаллической массы из опыта В2 получения соединения **3b** в 10 мл этанола 2 ч, после чего испаряют растворитель током теплого воздуха. Темно-коричневый маслянистый остаток через 3 нед превращается в закаменевшую массу, которую кристаллизуют из 3.5 мл этанола. Образовавшийся через 2 дн после самоиспарения растворителя твердый остаток красно-бурого цвета сушат в вакууме. Выход 0.290 г. Спектр ЯМР ¹H полученного образца представляет собой суперпозицию сигналов соединений **3b** и, предположительно, **4b**. Содержание соединения **4b** в образце 11%.

* Налагается на сигнал остаточных протонов растворителя. Вещество плохо растворяется в DMCO-d₆.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. М. Кушакова, С. М. Рамш, В. В. Лифонтова, А. В. Гарабаджиу, Л. Н. Белобржецкая Коста, *ХГС*, 940 (2006).
2. J. A. VanAllan, *J. Org. Chem.*, **21**, 24 (1956).
3. S. N. Dehuri, A. Nayak, *J. Indian Chem. Soc.*, **60**, 970 (1983).
4. А. Д. Шуталев, Е. Н. Комарова, М. Т. Пагаев, Л. А. Игнатова, *ХГС*, 1259 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 1077 (1993)].
5. П. М. Кушакова, А. И. Юлисова, С. М. Рамш, А. В. Гарабаджиу, *ХГС*, 593 (2006).
6. П. М. Кушакова, С. М. Рамш, А. В. Гарабаджиу, *ХГС*, 250 (2006).
7. Г. Беккер, *Введение в электронную теорию органических реакций*, Мир, Москва, 1977, с. 301.
8. *Органикум*, под ред. В. М. Потапова, Мир, Москва, 1979, т. 2, с. 335.
9. *Синтезы органических препаратов*, под ред. Б. А. Казанского, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, т. 4, с. 574.
10. A. F. Mc Kay, W. G. Hatton, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1618 (1956).

Санкт-Петербургский государственный технологический
институт, Санкт-Петербург 198013, Россия
e-mail: gsramsh@mail.wplus.net

Поступило 02.08.2005

^aГенуэзский государственный университет
Генуя, Италия
e-mail: belobrzeckaja@libero.it