

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

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

3*. АЛКИЛИРОВАНИЕ БУТИЛЕНТИОМОЧЕВИНЫ

Детально изучены превращения, протекающие при взаимодействии 1,3-дiazепан-2-тиона (бутилентиомочевина) с α -галогенкарбонowymi кислотами и их эфирами. Алкилированием бутилентиомочевина хлоруксусной кислотой и этилхлор(бром)ацетатом в безводном ацетоне при комнатной температуре впервые получены гидрохлорид S-карбоксиметил- и гидрогалогениды S-этоксикарбонилметилпроизводного этого гетероциклического субстрата соответственно. При алкилировании бутилентиомочевина хлоруксусной кислотой в кипящем этаноле в присутствии ацетата натрия также впервые получена нейтральная (цвиттерионная) форма ее S-карбоксиметилпроизводного. Обобщены и интерпретированы собственные и литературные данные по алкилированию 5-, 6- и 7-членных циклических тиомочевин α -галогенкарбонowymi кислотами и их эфирами.

Ключевые слова: 1,3-дiazепан-2-тион (бутилентиомочевина), взаимодействие с α -галогенкарбонowymi кислотами и их эфирами.

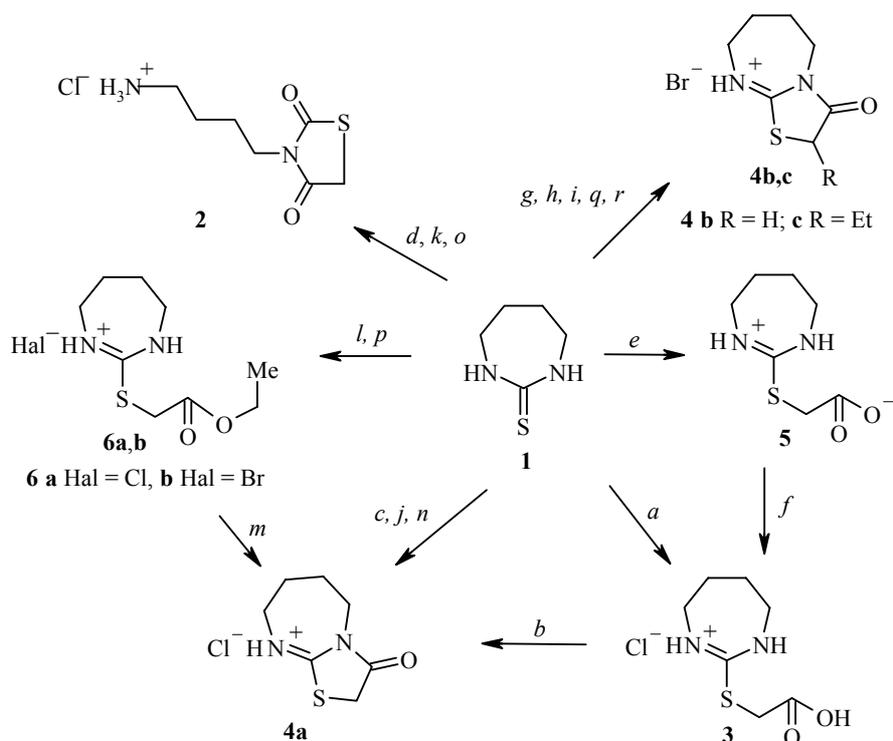
Об алкилировании 1,3-дiazепан-2-тиона (бутилентиомочевина **1**) хлоруксусной кислотой сообщается лишь в единственной работе [2], где описано взаимодействие этих веществ в воде при кипячении, приводящее к образованию гидрохлорида 3-(4-аминобутил)-2,4-тиазолидиндиона (**2**). О получении каких-либо S-замещенных производных бутилентиомочевина **1** в данной работе ничего не сообщается.

Нами установлено, что алкилирование бутилентиомочевина **1** хлоруксусной кислотой в безводном ацетоне при комнатной температуре приводит к образованию S-замещенного производного – гидрохлорида (4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-2-илтио)уксусной кислоты (**3**) (путь *a*). Нагревание твердого образца соединения **3** при 100 °C в вакууме в течение 8 ч приводит к образованию бициклического соединения – гидрохлорида 5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]дiazепин-3(2H)-она (**4a**) (путь *b*).

Если алкилирование бутилентиомочевина **1** хлоруксусной кислотой проводить при кипячении в 96% этаноле, то характер выделяемого продукта реакции будет зависеть от начальной концентрации гетероциклического субстрата **1**. Если она относительно велика (~1 моль/л), то из реакционной смеси можно выделить бициклическое соединение **4a** (путь *c*), а если относительно мала (~0.15 моль/л) – то только тиазолидиндион **2** (путь *d*). Это вполне объяснимо, поскольку последний образуется в результате гидролитического расщепления соединения **1**.

* Сообщение 2 см. [1].

**Превращения, протекающие при взаимодействии
бутилентиомочевины 1 с α -галогенкарбоновыми кислотами и их эфирами**



- a* – ClCH₂CO₂H / безводный ацетон, 20 °С; *b* – нагревание при 100 °С без растворителя;
c – ClCH₂CO₂H / этанол, кипячение; *d* – ClCH₂CO₂H / этанол, кипячение;
e – ClCH₂CO₂H, MeCO₂Na / этанол, кипячение; *f* – HCl (водн.) / эфир, этанол, 20 °С;
g – BrCH₂CO₂H / безводный ацетон, 20 °С; *h* – EtCH(Br)CO₂H / безводный ацетон, 20 °С;
i – BrCH₂CO₂H / этанол, 20 °С; *j* – ClCH₂CO₂Et / без растворителя, кипячение;
k – ClCH₂CO₂Et / этанол, кипячение; *l* – ClCH₂CO₂Et / безводный ацетон, 20 °С;
m – **6a**, нагревание при 100 °С без растворителя; *n* – ClCH₂CO₂Bu / безводный ацетон, 20 °С;
o – ClCH₂CO₂Bu / этанол, кипячение; *p* – BrCH₂CO₂Et / безводный ацетон, 20 °С;
q – BrCH₂CO₂Et / без растворителя, кипячение; *r* – BrCH₂CO₂Et / этанол, кипячение

Используя методику алкилирования 2-имидазолидинтиона (этилентиомочевины) [3], мы обработали бутилентиомочевину **1** хлоруксусной кислотой в этаноле в присутствии ацетата натрия и получили цвиттерионный (4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-3-ий-2-илтио)ацетат (**5**) (путь *e*), который затем был переведен в гидрохлорид **3** выдержкой с соляной кислотой (путь *f*). По-видимому, выделение индивидуального S-замещенного соединения цвиттерионного типа при алкилировании в слабокислой среде (хлоруксусная кислота и ацетат натрия) возможно благодаря затрудненности его последующей циклизации из-за напряженности образующегося при этом бициклического соединения, поскольку эта возможность реализуется

только для 5-членной этилентиомочевины [4] (5,5-бицикл) и 7-членной бутилентиомочевины **1** (7,5-бицикл). Алкилирование 6-членной пропилен-тиомочевины хлоруксусной кислотой в подобных условиях приводит к трудноразделимой смеси соединений [1], очевидно, из-за относительной легкости циклизации соответствующего S-замещенного моноциклического соединения благодаря большей стабильности 6,5-бицикла.

В результате взаимодействия бутилентиомочевины **1** с бромуксусной кислотой в безводном ацетоне при комнатной температуре был получен только бициклический гидробромид 5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-[1,3]дiazепин-3(2H)-она (**4b**) (путь *g*). Алкилирование субстрата **1** 2-бромбутановой кислотой в этих условиях также приводит к образованию только бициклического гидробромида 2-этил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]дiazепин-3(2H)-она (**4c**) (путь *h*). Таким образом, замена галогена в алкилирующем агенте влияет на характер образующегося соединения: в случае хлоруксусной кислоты получается моноциклическое карбоксиметилпроизводное **3**, а в случае α -бромкарбоновых кислот – бициклические соединения **4b,c**. Возможно, здесь проявляется одновременное влияние двух факторов: скорости алкилирования и растворимости. Скорость алкилирования в случае брома гораздо больше, чем в случае хлора, и относительно быстро образующийся и более растворимый гидробромид моноциклического производного "успевает" циклизироваться (через соответствующую ему нецвиттерийную нейтральную форму) до выпадения из реакционной смеси, тогда как относительно медленно образующийся и менее растворимый моноциклический гидрохлорид **3** выпадает из нее сразу же после образования.

Влияния природы галогена на скорость циклизации, обусловленного ионной ассоциацией, можно было бы ожидать также в том случае, если бы циклизующейся частицей была N-протонированная форма, но это противоречит известным механизмам образования амидов [5]. Тем не менее, в рассматриваемых реакциях роль ионной ассоциации может проявляться в растворимости гидрогалогенидов: более ассоциированные гидрохлориды могут быть менее растворимыми по сравнению с гидробромидами.

Алкилирование бутилентиомочевины **1** бромуксусной кислотой в этаноле при комнатной температуре также приводит к образованию только бициклического соединения **4b** (путь *i*), тогда как кипячение в этом растворителе в течение 2 ч, судя по данным спектров ЯМР, дает смесь гидробромида тиазолидиндиона (на схеме не показан) и бицикла **4b** в соотношении 2:1.

В работе [2] сообщается также об алкилировании бутилентиомочевины **1** этилхлорацетатом и этил-2-бромпропионатом без растворителя, приводящем к бициклическому гидрохлориду **4a** и гидробромиду его 2-метильного аналога соответственно. Мы воспроизвели первый из этих синтезов и действительно получили бицикл **4a** (путь *j*). Однако, если проводить реакцию с этилхлорацетатом при кипячении в 96% этаноле, в итоге образуется тиазолидиндион **2** (путь *k*), а в безводном ацетоне при комнатной температуре – моноциклический гидрохлорид этил-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-

дiazепин-2-илтио)ацетата (**6a**) (путь *l*). Выдерживание твердого образца

соединения **6a** при 100 °С в вакууме приводит, как и в случае карбоксильного аналога **3**, к образованию бициклического производного **4a** (путь *m*), однако тенденция к циклизации выражена в гораздо меньшей степени: после 8 ч нагревания степень превращения **6a** в **4a**, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, составляет ~25%. При последующем выдерживании данного образца в ДМСО-d₆ при 80 °С в течение 1 ч степень циклизации возрастает лишь до 30%.

С бутилхлорацетатом в безводном ацетоне при комнатной температуре было выделено только бициклическое соединение **4a** (путь *n*). Проведение этой реакции в кипящем этаноле привело к образованию тиазолидиндиона **2** (путь *o*).

Наконец, бутилентиомочевина **1** и этилбромацетат в безводном ацетоне при комнатной температуре образуют моноциклический гидробромид этил(4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-2-илтио)ацетата (**6b**) (путь *p*), тогда как при кипячении без растворителя, равно как и при кипячении в этаноле дают бициклический гидробромид **4b** (пути *q* и *r* соответственно). Из сравнения результатов алкилирования соединения **1** хлор- (путь *d*) и бромуксусной кислотой в кипящем этаноле, а также реакций *r* и *k* можно сделать вывод о большей устойчивости к гидролизу бициклического гидробромиды **4b** по сравнению с бициклическим гидро-хлоридом **4a**.

"Открытый" гидробромид **6b**, в отличие от аналогичного гидрохлорида **6a**, в отсутствие растворителя при сопоставимом времени выдержки в вакууме при 100 °С практически не подвержен термической циклизации в бициклическое производное, что также указывает на существенное влияние природы аниона (хлор или бром) на превращения рассматриваемых соединений.

Сопоставляя полученные результаты с данными по алкилированию α-галогенкарбоновыми кислотами и их эфирами 2-имидазолидинтиона (этилентиомочевины) [4] и тетрагидропиримидин-2(1H)-тиона (пропилен-тиомочевины) [1], можно усмотреть определенную общность в поведении 5-членной этилентиомочевины и 7-членной бутилентиомочевины **1**, отличающую их от поведения 6-членной пропилен-тиомочевины в этих реакциях. Эта общность заключается в следующем:

– алкилирование 5- и 7-членных циклических тиомочевин хлоруксусной кислотой в кипящем этаноле в присутствии ацетата натрия (слабокислая среда) приводит к получению цвиттерионных соединений типа **5**, которые обработкой HCl могут быть переведены в соответствующие им гидрохлориды типа **3**;

– при алкилировании хлоруксусной кислотой в безводном ацетоне при комнатной температуре в обоих случаях могут быть выделены гидрохлориды моноциклических S-карбоксиметилпроизводных типа **3**;

– алкилирование хлоруксусной кислотой или ее эфирами в кипящем этаноле в обоих случаях приводит к образованию соответствующих 2,4-тиазолидиндионов типа **2**.

Обобщение и анализ результатов данного и предшествовавших ему [1, 4] исследований, а также анализ литературных данных, подтверждают следующую последовательность реакционных превращений, происходящих

смаатриваемых превращений. Тенденция к гидролитическому расщеплению с образованием производного 2,4-тиазолидиндиона **C** отчетливо проявляется у бициклических производных 2-имидазолидинтиона (5,5-бицикл) [4] и 1,3-дiazепан-2-тиона (7,5-бицикл), причем для эффективного гидролитического разрыва азометинового фрагмента C=N в бициклическом соединении **B** необходимы достаточно высокая кислотность среды и жесткие условия проведения процесса (кипячение). Бициклические производные тетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона и 5,5-диметилтетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона (6,5-бициклы) достаточно устойчивы к гидролизу, так что соответствующие им производные 2,4-тиазолидиндиона **C** получены не были [1].

Таким образом, в результате алкилирования 5-членной этилентиомочевины [4] и 7-членной бутилентиомочевины при соответствующих условиях проведения процесса можно получить любой из возможных продуктов цепочки реакционных превращений – "открытое" моноциклическое производное **A**, бициклическое производное **B** или производное 2,4-тиазолидиндиона **C**. В результате алкилирования 6-членных пропиентиомочевин – тетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона и 5,5-диметилтетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона – можно выделить лишь два продукта – **A** или **B** [1].

Отмеченные особенности поведения циклических тиомочевин в изученных реакциях в зависимости от размера цикла могут быть объяснены с позиций относительной стабильности одного из возможных продуктов реакции, а именно – соответствующего бициклического соединения **B**:

– сходство в поведении в изученных реакциях этилентиомочевины [4] и бутилентиомочевины, заключающееся в возможности выделения любого из трех возможных продуктов реакции **A**, **B** или **C** ($n = 2, 4$), является следствием напряженности 5,5- и 7,5-бициклических систем типа **B**, приводящей к затруднениям при их образовании и к легкости их кислотнокатализируемого гидролиза;

– невозможность выделения S-карбоксиметилпроизводных **A** ($R = H, n = 3$) в случае тетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона и S-алкоксикарбонилметилпроизводных **A** ($R = Alk, n = 3$) в случае 5,5-диметилтетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона, равно как и соответствующих производных 2,4-тиазолидиндиона **C** ($n = 3$) [1], вполне согласуется с относительно высокой стабильностью 6,5-бициклической системы **B** ($n = 3$) по сравнению с 5,5- и 7,5-бициклическими системами **B** ($n = 2, 4$), приводящей к высокой скорости циклизации "открытого" моноциклического производного **A** ($n = 3$) с образованием 6,5-бициклической системы **B** ($n = 3$) и к устойчивости последней к гидролизу до производных 2,4-тиазолидиндиона **C** ($n = 3$).

Различное поведение 5,5-диметилтетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона и тетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона в плане возможности выделения того или иного S-замещенного моноциклического производного **A** ($R = H, Alk, n = 3$) [1] можно объяснить наложением двух основных факторов: 1) меньшая скорость циклизации моноциклического производного **A** в бициклическое **B** ($n = 3$) из-за стерических затруднений в переходном состоянии, обусловленных объемными заместителями в 6-членном кольце в случае производных 5,5-диметилтетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона; 2) различная растворимость моноциклических производных **A** рассматри-

ваемых 6-членных тиомочевин в реакционной среде, влияющая как на время пребывания моноциклического производного **A** в растворе, так и на концентрацию соответствующей ему непосредственно циклизующейся в бицикл **B** молекулярной формы, и тем самым – на степень циклизации **A** в **B**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометрах Bruker DPX-300 (300 МГц) и Bruker AM-200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – DMSO-d_6 . ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, элюент бутилацетат–этанол–хлороформ, 1:10:100. Безводный ацетон готовили по методу [6].

1,3-Диазепан-2-тион (бутилентиомочевина, 1) [7]. К смеси 13.2 г (150 ммоль) 1,4-бутандиамина в 25 мл этанола и 25 мл воды при интенсивном перемешивании медленно прибавляют по каплям 12.6 г (10.0 мл, 165 ммоль) сероуглерода. После начала выпадения осадка под колбу подставляют водяную баню, нагретую до 60 °С. По окончании прибавления сероуглерода поднимают температуру бани до 100 °С и кипятят реакционную массу 1 ч, после чего прибавляют 1.2 мл соляной кислоты и продолжают кипячение до полного растворения осадка. Затем реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным ацетоном (2 × 10 мл) и перекристаллизовывают из этанола. Выход 6.0 г (31%), т. пл. 180–181 °С (180 °С [2]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.65 (2H, с, NH_2); 3.10 (4H, м, 2H-4,7); 1.60 (4H, м, 2H-5,6).

Гидрохлорид 3-(4-аминобутил)-1,3-тиазолидин-2,4-диона (2). А (путь *o*). Растворяют 1.30 г (10 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 10 мл этанола при нагревании, прибавляют 1.70 г (1.54 мл, 11 ммоль) бутилхлорацетата и кипятят реакционную смесь 2 ч 30 мин. Растворитель удаляют в вакууме, полученное масло затирают в ацетоне, а затем перекристаллизовывают образовавшийся осадок из этанола. Выход 0.536 г (24%), т. пл. 154–155 °С (155 °С [2]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.30 (3H, с, NH_3); 4.15 (2H, с, 2H-5); 3.60 (2H, м, CH_2NH_3); 2.80 (2H, м, NCH_2); 1.60 (4H, м, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NH}_3$). Найдено, %: С 37.44; Н 5.67; N 12.51. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 37.41; Н 5.83; N 12.47.

Б (путь *k*). Растворяют 2.43 г (19 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 50 мл этанола при нагревании, прибавляют 2.57 г (2.2 мл, 21 ммоль) этилхлорацетата и кипятят реакционную смесь 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме, образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.80 г (66%).

В (путь *d*). Растворяют 0.979 г (7.5 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 25 мл этанола при нагревании, прибавляют 1.06 г (11 ммоль) хлоруксусной кислоты, растворенной в 25 мл этанола, и кипятят реакционную смесь 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, полученное масло затирают в ацетоне, а затем перекристаллизовывают образовавшийся осадок из этанола. Выход 0.738 г (44%).

Гидрохлорид (4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-2-илтио)уксусной кислоты (3). А (путь *a*). К раствору 0.716 г (5.5 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 20 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 0.709 г (7.5 ммоль) хлоруксусной кислоты и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре 3 сут. Образовавшийся гидрохлорид отфильтровывают и промывают безводным ацетоном (2 × 5 мл). Выход 1.04 г (84%), т. пл. 146–148 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 10.34 (2H, с, NH); 4.33 (2H, с, SCH_2); 3.42 (4H, м, 2H-4,7); 1.85 (4H, м, 2H-5,6). Найдено, %: С 37.19; Н 5.89; N 12.27. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 37.41; Н 5.83; N 12.47.

Б (путь *f*). К смеси 0.565 г (3.0 ммоль) (4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-3-ий-2-илтио)ацетата (**5**) в 25 мл эфира при комнатной температуре и интенсивном

перемешивании прибавляют по каплям 1 мл соляной кислоты. Образовавшееся на дне колбы бесцветное масло закристаллизовывается после растирания в 25 мл этанола. Полученный осадок перекристаллизовывают из 70% этанола. Выход 0.350 г (52%).

Гидрохлорид 5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]дiazепин-3(2H)-она (4a). А (путь *b*). Навеску 0.225 г (1.0 ммоль) соединения **3** выдерживают 7 ч в вакууме (10–15 мм рт. ст.) при 100 °С. Выход 0.206 г (100%), т. пл. 235–236 °С (т. пл. 236 °С [2]). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 13.2 (1H, уш, NH); 4.21 (2H, с, 2H-2); 4.05 (2H, м, 2H-8); 3.82 (2H, м, 2H-5); 2.07 (4H, м, 2H-6,7). Найдено, %: С 40.70; Н 5.31; N 13.60. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 40.68; Н 5.36; N 13.55.

Б (путь *m*). Навеску 0.100 г (0.39 ммоль) гидрохлорида этил(4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-3-илтио)ацетата (**6a**) выдерживают 8 ч в вакууме (10–15 мм рт. ст.) при 100 °С. Степень превращения соединения **6a** в **4a** составляет 25%, по данным спектроскопии ЯМР ^1H .

В (путь *c*). Растворяют 1.30 г (10 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 10 мл этанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют 1.42 г (15 ммоль) хлоруксусной кислоты и кипятят реакционную смесь 3 ч 30 мин. Растворитель удаляют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.810 г (39%).

Г (путь *j*). Получают из бутилентиомочевины **1** и этилхлорацетата, как описано в работе [2], и кристаллизуют из этанола. Выход 75%.

Д (путь *n*). К смеси 1.30 г (10 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 30 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 1.66 г (1.50 мл, 11 ммоль) бутилхлорацетата и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре 2 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Выход 0.623 г (30%).

Гидробромид 5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]дiazепин-3(2H)-она (4b). А (путь *g*). К смеси 0.30 г (2.3 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 15 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 0.35 г (2.5 ммоль) бромуксусной кислоты. Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре 30 мин, после чего наблюдают образование белого маслянистого осадка на дне реакционного сосуда. Через 1 сут затвердевший осадок отфильтровывают, промывают безводным ацетоном (2 × 5 мл) и сушат 3 ч в вакууме над P_2O_5 . Выход 0.350 г (60%), т. пл. 226–227 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 11.95 (1H, с, NH); 4.27 (2H, с, 2H-2)*; 4.07 (2H, м, 2H-8); 3.84 (2H, м, 2H-5); 2.07 (4H, м, 2H-6,7). Найдено, %: С 33.45; Н 4.46; N 11.17. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}\cdot\text{HBr}$. Вычислено, %: С 33.48; Н 4.41; N 11.15.

Б (путь *i*). К смеси 0.60 г (4.6 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 5 мл этанола при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 1.20 г (8.6 ммоль) бромуксусной кислоты в 5 мл этанола. Выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре 20 мин, после чего позволяют растворителю самоиспариться. Образовавшееся масло кристаллизуется при стоянии на льду. Кристаллы промывают безводным ацетоном (2 × 5 мл) и отфильтровывают. Выход 0.558 г (48%).

В (путь *q*). Растворяют 0.60 г (4.6 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 10 мл этанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют 1.15 г (0.76 мл, 6.9 ммоль) этилбромацетата и кипятят 30 мин, после чего позволяют растворителю самоиспариться. Образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.349 г (30%).

Г (путь *r*). Смесь 1.30 г (10 ммоль) бутилентиомочевины **1** и 16.7 г (11.0 мл, 100 ммоль) этилбромацетата кипятят 15 мин, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.10 г (44%).

Гидробромид 2-этил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]дiazепин-3(2H)-она (4c, путь *h*) получают из 0.70 г (5.4 ммоль) бутилентиомочевины **1** и 1.35 г (0.86 мл, 8.1 ммоль) 2-бромбутановой кислоты в 30 мл безводного ацетона аналогично способу А получения соединения **3**, с той лишь разницей, что время выдержки реакционной смеси при комнатной температуре составляет 2 сут. Выход 0.30 г (20%), т. пл. 178–180 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.30 (1H, с, NH); 4.59 (1H, т, *J* = 7, H-2); 4.14 (2H, м, 2H-8); 3.89 (2H, м, 2H-5); 2.12 (6H, м, 2H-6,7, CH_2CH_3); 1.05 (3H, т, *J* = 7, CH_2CH_3). Найдено, %: С 38.86; Н 5.04; N 10.02. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}\cdot\text{HBr}$. Вычислено, %: С 38.72; Н 5.42; N 10.03.

* Судя по виду спектра ЯМР ^1H в D_2O метиленовые протоны 2H-2 тиазолидинового цикла гидробромид **4b** (4.21 м. д.) подвержены водородному обмену с растворителем (дейтерообмену), очевидно, благодаря кислотно-катализируемой енолизации фрагмента $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$.

(4,5,6,7-Тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-3-ий-2-илтио)ацетат (5, путь *e*). Растворяют 1.30 г (10.0 ммоль) бутилентиомочевины **1** в 20 мл этанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют 0.945 г (10.0 ммоль) хлоруксусной кислоты и 0.820 г (10.0 ммоль) ацетата натрия и кипятят 6 ч. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают и дважды перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.05 г (56%), т. пл. 112–114 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 11.80 (2H, с, NH); 4.50 (2H, м, SCH_2);

3.60 (4H, м, 2H-4,7); 2.00 (4H, м, 2H-5,6). Найдено, %: С 44.66; Н 6.48; N 14.86. $C_7H_{12}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 44.66; Н 6.43; N 14.88.

Гидрохлорид этилового эфира (4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-2-илтио)уксусной кислоты (6a, путь l) получают из 0.60 г (4.6 ммоль) бутилентиомочевины **1** и 0.84 г (0.72 мл, 6.8 ммоль) этилхлорацетата в 10 мл безводного ацетона аналогично способу А получения соединения **3**, с той лишь разницей, что время выдержки при комнатной температуре составляет 2 ч. Выход 0.111 г (9%), т. пл. 176–178 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.54 (2H, с, NH); 4.48 (2H, с, SCH₂); 4.16 (2H, к, $J = 7$, CH₂CH₃); 3.45 (4H, м, 2H-4,7); 1.82 (4H, м, 2H-5,6); 1.30 (3H, т, $J = 7$, CH₂CH₃). Найдено, %: С 42.78; Н 6.81; N 11.09. $C_9H_{16}N_2O_2S \cdot HCl$. Вычислено, %: С 42.77; Н 6.78; N 11.08.

Гидробромид этилового эфира (4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-дiazепин-2-илтио)уксусной кислоты (6b, путь p) получают из 0.39 г (3.0 ммоль) бутилентиомочевины **1** и 0.752 г (0.49 мл, 4.5 ммоль) этилбромацетата аналогично способу получения соединения **6a**, с той лишь разницей, что время выдержки составляет 20 мин. Выход 0.592 г (66%), т. пл. 155–157 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.03 (2H, с, NH); 4.35 (2H, с, SCH₂); 4.18 (2H, к, $J = 7$, CH₂CH₃); 3.44 (4H, м, 2H-4,7); 1.82 (4H, м, 2H-5,6); 1.29 (3H, т, $J = 7$, CH₂CH₃). Найдено, %: С 36.36; Н 5.66; N 9.61. $C_9H_{16}N_2O_2S \cdot HBr$. Вычислено, %: С 36.37; Н 5.77; N 9.43.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. М. Кушакова, А. И. Юлисова, С. М. Рамш, А. В. Гарабаджиу, *XTC*, 593 (2006).
2. V. K. Chadha, H. S. Chaudhary, H. K. Pujari, *Aust. J. Chem.*, **22**, 2697 (1969).
3. E. Campaigne, M. C. Wani, *J. Org. Chem.*, **29**, 1715 (1964).
4. П. М. Кушакова, С. М. Рамш, А. В. Гарабаджиу, *XTC*, 250 (2006).
5. Дж. Марч, *Органическая химия*, Мир, Москва, 1988, т. 2, с. 340.
6. *Органикум*, под ред. В. М. Потапова, Мир, Москва, 1979, т. 2, с. 335.
7. *Синтезы органических препаратов*, под ред. Б. А. Казанского, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, т. 4, с. 574.

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

Поступило в редакцию 29.07.2005

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