

С. М. Рамш, А. Г. Иваненко<sup>а</sup>, Н. Л. Медведский, Д. Г. Лагерев,  
Д. Б. Лазарев, Л. Н. Белобрежская Коста<sup>б</sup>

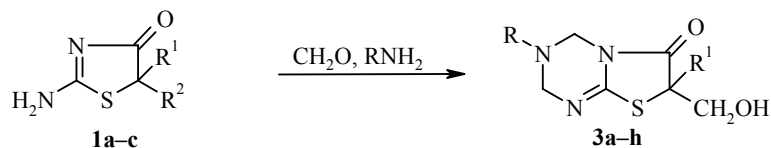
**2-АМИНО-5,5-БИС(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-1,3-ТИАЗОЛ-4(5Н)-ОН  
И ЕГО СПИРОДИОКСАНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ  
В РЕАКЦИИ МАННИХА**

Установлено, что аминотетилирование 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4(5Н)-она и его спироциклического аналога при использовании первичных аминов сопровождается циклизацией по амидиновому фрагменту молекулы с аннелированием тетрагидротриазинового цикла. При использовании вторичных аминов аминотетилирование происходит по экзоциклическому атому азота.

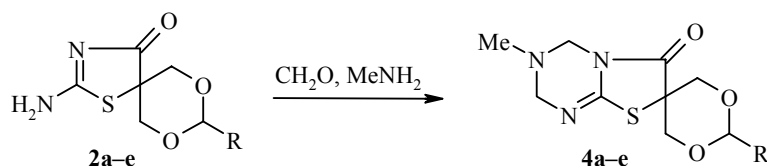
**Ключевые слова:** 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4(5Н)-он, 2'-амино-2-арил(гетарил)спиро[1,3-диоксан-5,5'(4'Н)-1',3'-тиазол]-4'-оны, 5-метил- и 5-этил-2-амино-1,3-тиазол-4(5Н)-оны, аминотетилирование.

Ранее нам удалось получить 5,5-бис(гидроксиметил)производное 2-амино-1,3-тиазол-4(5Н)-она (псевдотиогидантоина) (**1a**) [1] и синтезировать на его основе ряд производных спиро[1,3-диоксан-5,5'(4'Н)-1',3'-тиазола] **2a–e** [2]. Соединение **1a** представляет собой "усеченную" (фрагментированную) молекулу соединения **3a**, проявляющего высокую биологическую активность [3]. Представлялось заманчивым разработать новый способ получения активного соединения **3a** аминотетилированием бис(гидроксиметил)производного **1a**, особенно с учетом того факта, что получение соединения **3a** первоначально предложенным способом – прямым аминотетилированием псевдотиогидантоина [3, 4] – сопровождается образованием побочного продукта реакции, и выход целевого соединения **3a** не превышает 30%. Также представлялось целесообразным использовать разработанный способ для получения гомологов соединения **3a** – путем вариации аминокомпонента в реакции аминотетилирования соединения **1a**.

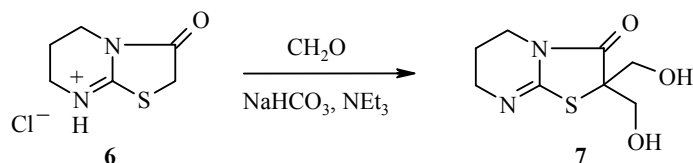
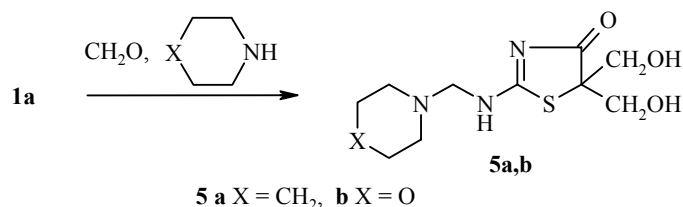
С целью последующего изучения биологической активности вновь полученных соединений и выявления соотношений структура–активность в данной работе синтезированы также моногидроксиметильные и спироаналоги соединения **3a**, с использованием в качестве субстрата реакции Манниха соединений **1b,c** или спиросоединений **2a–e**, а в качестве аминокомпонента – *трет*-бутиламина или метиламина соответственно. Аминотетилированием субстрата **1a** вторичными циклическими аминами синтезированы также основания Манниха **5a** и **5b**, отличающиеся от соединения **3a** ациклическим строением аминотетильного фрагмента молекулы. Наконец, гидроксиметилированием производного тиазола[3,2-*a*]-пиримидина **6** получен "дезаминированный" аналог соединения **3a** – соединение **7**.



**1 a**  $R^1 = R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ ; **b**  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; **c**  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ;  
**3 a**  $R = t\text{-Bu}$ , **b**  $R = \text{Me}$ , **c**  $R = \text{Et}$ , **d**  $R = c\text{-Hex}$ , **e**  $R = \text{Bn}$ , **f**  $R = \text{Ph}_2\text{CH}$ ;  
**g**, **h**  $R = t\text{-Bu}$ ; **a-f**  $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ , **g**  $R^1 = \text{Me}$ , **h**  $R^1 = \text{Et}$



**4 a**  $R = \text{Ph}$ , **b**  $R = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ , **c**  $R = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me}$ , **d**  $R = 3\text{-Py}$ , **e**  $R = 4\text{-Py}$



Как и ожидалось, аминометилирование соединений **1a–c** и **2a–e** приводит к целевым основаниям Манниха – производным [1,3]тиазоло[3,2-*a*]-[1,3,5]триазина **3a–h** и спиро[1,3-диоксан-5,7'(6'H)-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]-триазина] **4a–e** соответственно (табл. 1).

Особенностью предлагаемой методики аминометилирования соединения **1a** (за исключением получения соединения **3f**), отличающей ее от известного метода аминометилирования псевдотиогидантоина [4], является отсутствие специально добавленного растворителя – в качестве такового служит вода, вносимая в реакционную смесь вместе с одним из реагентов – формальдегидом (в случае получения соединения **3b** – 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 щелочном катализе аминометилирования [5, 6]. Третье отличие предлагаемого способа состоит в использовании почти стехиометрического соотношения субстрат–амин–формальдегид, тогда как при получении тиазолотриазинов по способу [4] приемлемые выходы достигаются при 1.5–2.5-кратном избытке формальдегида. При получении соединений **3a,b** и **3d** амин прибавляли при охлаждении реакционной смеси до 0–3 °С.

Только при получении соединения **3f** реакционная смесь нагревалась до кипения, а выделенный из нее осадок продукта требовал перекристаллизации; в остальных случаях реакция протекала при комнатной температуре, а продукт реакции получали достаточно чистым и не перекристаллизовывали. Выходы соединений **3a–f** колебались от 46 до 98% (табл. 1).

Выход тиазолотриазина **3a** по новому способу составляет 70%, что в два с лишним раза превышает выход по известному способу, т. е. при прямом аминотетилировании псевдотиогидантоина [3, 4]. Следует отметить также, что прямое аминотетилирование псевдотиогидантоина при использовании в качестве аминокомпонента метиламина приводит к дезгидроксиметильному аналогу соединения **3b** [4], а при использовании этил- и циклогексиламина получить основания Манниха этим способом вообще не удается.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 3, 4

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н		
<b>3a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>48.41</u>	<u>6.97</u>	<u>15.38</u>	159–160 (159 [4])	70
		48.33	7.01	15.37		
<b>3b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>41.49</u>	<u>5.64</u>	<u>18.20</u>	166–171 (разл.)	71
		41.55	5.67	18.17		
<b>3c</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>44.09</u>	<u>6.09</u>	<u>17.19</u>	131–133	40
		44.07	6.16	17.13		
<b>3d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>52.18</u>	<u>7.01</u>	<u>13.94</u>	135–137	76
		52.15	7.07	14.04		
<b>3e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>54.78</u>	<u>5.54</u>	<u>13.63</u>	146–147 (136–138 [4])	46
		54.71	5.57	13.67		
<b>3f</b>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>62.56</u>	<u>5.54</u>	<u>11.02</u>	230–233	98
		62.64	5.52	10.96		
<b>3g</b>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>51.54</u>	<u>7.53</u>	<u>16.41</u>	138–140	58
		51.34	7.44	16.33		
<b>3h</b>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>53.14</u>	<u>7.85</u>	<u>15.41</u>	108–110	25
		53.11	7.80	15.48		
<b>4a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>56.35</u>	<u>5.39</u>	<u>13.10</u>	176–179	83
		56.41	5.37	13.16		
<b>4b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	<u>49.33</u>	<u>4.46</u>	<u>15.34</u>	210–220 (разл.)	77
		49.44	4.43	15.38		
<b>4c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>57.71</u>	<u>5.70</u>	<u>12.64</u>	220–227 (разл.)	75
		57.64	5.74	12.60		
<b>4d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>52.44</u>	<u>5.27</u>	<u>17.25</u>	184–186	50
		52.49	5.03	17.49		
<b>4e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>52.36</u>	<u>5.24</u>	<u>17.19</u>	189–191	46
		52.49	5.03	17.49		

Моногидроксиметильные аналоги соединения **3a** – тиазолтриазины **3g** и **3h** – получают прямым аминотетилированием гомологов псевдотиогидантоина **1b** или **1c**, следуя известному методу аминотетилирования псевдотиогидантоина [4].

При получении спиро[1,3-диоксан-5,7'(6'Н)-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]-триазинов] **4a–e** из-за малой растворимости исходных соединений **2a–e** реакция является гетерофазной, несмотря на то, что в большинстве случаев, за исключением получения соединения **4a**, в качестве растворителя добавляли этанол, и реакционную смесь кипятили несколько минут. Тем не менее при приблизительно 2-кратном избытке формальдегида и 2.5-кратном метиламина реакция протекает достаточно легко и полно, полученные соединения имеют приемлемое качество и не требуют перекристаллизации, а их выходы составляют от 46 до 83% (табл. 1).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a–h** и **4a–e** приведены в табл. 2.

В реакциях полидентных нуклеофильных субстратов, к каковым относится и соединение **1a**, с электрофильными реагентами центральным вопросом является региоселективность процесса [7]. В результате аминотетилирования соединения **1a** водным формальдегидом и вторичными циклическими аминами, осуществленного по методике, предложенной в работе [8] для аминотетилирования псевдотиогидантоина водным формальдегидом и пиперидином, мы выделили индивидуальные моноаминотетильные производные, и указанный вопрос свелся к установлению строения выделенных веществ. Из анализа их спектров ЯМР  $^1\text{H}$  однозначно следует, что это замещенные по экзоциклическому атому азота соединения **5a** и **5b**. Наиболее характерным спектральным признаком этих соединений является сложный характер сигналов протонов групп NH, NCH<sub>2</sub>N и гидроксильных протонов, "чувствующих" как заторможенное вращение вокруг связи C<sub>(2)</sub>–N<sub>экзо</sub>, так и внутримолекулярную ассоциацию одного из конформеров с участием гидроксиметильной группы. Другим подтверждением замещения по экзоциклическому атому азота является относительно низкая частота поглощения связи C<sub>(2)</sub>=N<sub>(3)</sub> (1590–1595 см<sup>-1</sup>) в ИК спектрах [9, 10].

Следует отметить, что монозамещенные по экзоциклическому атому азота производные были выделены и в реакциях гидроксиметилирования водным формальдегидом и аминотетилирования водным формальдегидом и пиперидином близких по строению субстратов – псевдотиогидантоина [11, 8] и его 5-арилденпроизводных [12], причем в случае аминотетилирования псевдотиогидантоина было выделено "смешанное", как и соединение **5a**, гидроксиметилпиперидинотетилпроизводное, но с двумя пиперидинотетильными, в положениях N<sub>экзо</sub> и C<sub>(5)</sub>, и одной гидроксиметильной, в положении 5, группами. Выделенные в указанных работах соединения имели сходные с отмеченными выше спектральные особенности [11, 8, 13], проявляющиеся уже у простейших монозамещенных по экзоциклическому атому азота производных псевдотиогидантоина – 2-метиламино-1,3-тиазол-4(5Н)-она [14] и его 5-бензилиденового аналога [15].

Особенностью проведения реакций аминотетилирования субстрата **1a** вторичными аминами является подобранное опытным путем необычное соотношение реагентов, а именно, значительный избыток аминотетилирующих реагентов: соотношение субстрат–формальдегид–амин составляет 1:2.7:2.5 в случае пиперидина и 1:4.1:2.0 в случае морфолина. Мы связываем это с предполагаемой стадийностью процесса, приводящего к выделяемым соединениям **5a** и **5b**. По-видимому, в ходе процесса соединение **1a** подвергается бисаминотетилированию по обоим атомам азота, циклическому и экзоциклическому. Действительно, возможным путем образования соединений **3a–h**, **4a–e** при аминотетилировании

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **3a–h**

Соединение	ИК спектр (в КВг), $\nu$ , $\text{см}^{-1}$		Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м. д.*				
	C=O	C=N	$\text{CH}_2\text{OH}^{**}$	2H-2	2H-4	$\text{CH}_2\text{OH}^{***}$	R
<b>3a</b>	1710	1630	5.64 (т)	4.92	4.66	3.94, 3.88	1.34
<b>3b</b>	1700	1625	5.39 (т)	4.50	4.22	3.67	2.38
<b>3c</b>	1720	1640	5.36 (уш.)	4.54	4.26	3.67	2.52 (м); 1.08 (м)
<b>3d</b>	1720	1625	5.45 (уш.)	4.59	4.36	3.68	2.48 (м); 1.63 (м); 1.11 (м)
<b>3e</b>	1690	1635	5.48 (т)	4.42	4.36	3.68	7.35 (м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 3.66 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ )
<b>3f</b>	1715	1620	5.37 (уш.)	4.47	4.26	3.73	7.50–7.05 (м $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.81 ( $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ )
<b>3g</b> * <sup>4</sup> , * <sup>5</sup>	1723	1650	5.31 (уш.)	4.69	4.40	3.66, 3.49	1.15
<b>3h</b> * <sup>6</sup> , * <sup>5</sup>	1730	1630	5.47 (уш.)	4.69	4.41	3.69, 3.55	1.09

\* Для несинглетных сигналов указана мультиплетность.

\*\* Для всех гидроксильных триплетов КССВ  $J = 5$  Гц.

\*\*\* Диастереотопные метиленовые протоны гидроксиметильных групп  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$  резонируют в виде геминального АВ-квадруплета (д. д),  $J^{\text{ем}}_{\text{AB}} 12\text{--}13$  Гц; кроме того, каждый сигнал квадруплета расщепляется на гидроксильном протоне,  $J = 5$  Гц [4]. Из-за наложения отдельных сигналов анализ этой части спектра затруднен. По этой причине приведены химические сдвиги геометрических центров сигналов.

\*<sup>4</sup> Протоны группы 7- $\text{CH}_3$  поглощают при 1.48 м. д.

\*<sup>5</sup> Диастереотопные метиленовые протоны гидроксиметильной группы  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$  резонируют в виде геминального АВ-квадруплета (д. д),  $J^{\text{ем}}_{\text{AB}} = 11$  Гц.

\*<sup>6</sup> Сигналы протонов этильной группы 1.78 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) и 0.86 м. д. (3H, т,  $J = 7$  Гц  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## Спектральные характеристики соединений 4a–e

Соединение	ИК спектр (в KBr), $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д.*						
	C=O	C=N	$\text{C}_6\text{H}_5$ (Py)	H-2	2H-2'	$\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}-4(6)**$		2H-4'	$\text{NCH}_3$
						$\text{H}_\text{A}$	$\text{H}_\text{B}$		
<b>4a</b>	1690	1620	7.42–7.34 (м)	5.67	4.54	4.52	4.28	4.25	2.48
<b>4b***</b>	1685	1625	8.25 (д); 7.70 (д)	5.94	4.55	4.54	4.35	4.25	2.45
<b>4c***</b>	1715	1630	7.30 (д); 7.17 (д)	5.69	4.54	4.48	4.28	4.24	2.44
<b>4d</b>	1700	1640	8.59 (м); 7.79 (м); 7.42 (м)	5.88	4.55	4.53	4.33	4.25	2.44
<b>4e</b>	1695	1615	8.61 (м); 7.40 (м)	5.80	4.54	4.54	4.32	4.24	2.45

\* Для несинглетных сигналов указана мультиплетность.

\*\* Сигналы диастереотопных метиленовых протонов  $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}-4(6)$  представляют собой геминальный АВ-квадруплет,  $J_{\text{AB}}^{\text{ем}} = 11\text{--}12$  Гц.

\*\*\* Константа расщепления ароматических протонов  $J_{\text{аром}} = 8$  Гц,  $\delta(\text{H}-4) = 2.34$  м. д.

соединений **1a**, **2a–e** первичными аминами также является образование промежуточного бисаминометилпроизводного и его последующая циклизация, а экспериментально подобранное для некаталитического проведения подобных реакций соотношение реагентов [4] близко к использованному нами при получении соединений **5a** и **5b**. В случае аминометилирования соединения **1a** вторичными аминами эти гипотетические бисаминометилпроизводные при слабом нагревании реакционной массы в этаноле подвергаются сольволизу с отщеплением аминометильной группы от циклического азота и образованием моноаминометилированных по экзоциклическому азоту производных **5a** или **5b**.

Для получения 2,2-бис(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]-пиримидин-3(2H)-она (**7**) – "дезаминированного" аналога соединения **3a** – гидроксид **6** нейтрализуют *in situ* гидрокарбонатом натрия в минимальном количестве воды, а затем обрабатывают водным формальдегидом в присутствии каталитического количества триэтиламина по методу [1].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в тонком слое, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометрах Bruker AC-200 (200 МГц), Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker AM-500 (500 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254, элюенты ацетон–гексан, 1:1, и бензол–изопропиловый спирт, 5:1.

Бис(гидроксиетил)производное псевдотиогидантоина **1a** получают в виде моногидрата по способу [1], соединения **1b,c** – по способу [16], производные спиро[1,3-диоксан-5,5'(4'Н)-1',3'-тиазола] **2a-e** – по способу [2], соединение **6** – по способу [17].

**3-трет-Бутил-7,7-бис(гидроксиетил)-3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]-триазин-6(7Н)-он (3a)**. К 2.00 г (10.3 ммоль) моногидрата соединения **1** прибавляют 2.0 мл (24.9 ммоль) 37% формалина и 1.00 г карбоната калия. Смесь перемешивают до полного растворения соединения **1** (1–1.5 ч), затем, продолжая перемешивание, охлаждают полученный раствор в ледяной бане до 0–3 °С и прибавляют к нему 0.835 г (1.2 мл, 11.5 ммоль) трет-бутиламина. Через некоторое время по всему объему выпадает осадок. Через 2 ч смесь вновь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают тремя порциями ледяной воды.

**7,7-Бис(гидроксиетил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7Н)-он (3b)** получают аналогично соединению **3a** из 3.00 г (15.4 ммоль) моногидрата соединения **1**, 3.0 мл (37.4 ммоль) формалина, 1 г карбоната калия и 2.1 мл (17.1 ммоль) 25% водного раствора метиламина.

**7,7-Бис(гидроксиетил)-3-этил-3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7Н)-он (3c)**. К 3.00 г (15.4 ммоль) моногидрата соединения **1** прибавляют 3.0 мл (37.4 ммоль) 37% формалина и 1.00 г карбоната калия. Смесь перемешивают до полного растворения соединения **1** (1–1.5 ч), затем, продолжая перемешивание, к полученному раствору прибавляют 1.40 г (17.2 ммоль) этиламина гидрохлорида и порциями 0.954 г (9.00 ммоль) карбоната натрия. Через 1 сут реакционную массу охлаждают в ледяной бане, выпавший осадок отфильтровывают, промывают тремя порциями ледяной воды и сушат в вакууме. Сухое вещество промывают бензолом и дважды ацетоном.

**7,7-Бис(гидроксиетил)-3-циклогексил-3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]-триазин-6(7Н)-он (3d)** получают аналогично соединению **3a**. Сухое вещество промывают бензолом.

**3-Бензил-7,7-бис(гидроксиетил)-3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7Н)-он (3e)**. К 0.999 г (5.67 ммоль) моногидрата соединения **1** прибавляют 1 мл (12.5 ммоль) формалина и 1.00 г карбоната калия. Через 1 ч к гомогенной реакционной массе прибавляют 0.608 г (0.62 мл, 5.7 ммоль) бензиламина. Реакционную массу периодически взбалтывают, а образующийся осадок растирают. Через 3 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают тремя порциями воды и сушат в вакууме. Сухое вещество дважды промывают бензолом.

**3-Бензгидрил-7,7-бис(гидроксиетил)-3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]-триазин-6(7Н)-он (3f)**. К 2.00 г (10.3 ммоль) моногидрата соединения **1** в 35 мл метанола прибавляют 2.0 мл (24.9 ммоль) 37% формалина и 2.09 г (11.4 ммоль) бензгидриламина. Постепенно загустевшую смесь перемешивают 2 ч, а затем еще 1 ч периодически нагревают до кипения. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, дважды промывают метанолом и перекристаллизовывают из бутанола.

**3-трет-Бутил-7-(гидроксиетил)-7-метил-3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]-триазин-6(7Н)-он (3g)** получают из соединения **1b** аналогично соединению **3a** из псевдотиогидантоина [4]. Перекристаллизовывают из бензола.

**3-трет-Бутил-7-(гидроксиетил)-7-этил-3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3,2-а][1,3,5]-триазин-6(7Н)-он (3h)**. К 2.00 г (13.9 ммоль) соединения **1c** в 4.9 мл (61.0 мл) формалина при перемешивании прибавляют 1.53 г (2.2 мл, 21.0 ммоль) трет-бутиламина, перемешивают 2.5 ч, прибавляют 10 мл бензола и продолжают перемешивание еще 2 ч, после чего оставляют при комнатной температуре на 2 сут. Бензольный слой отделяют, водный слой экстрагируют еще 10 мл бензола при перемешивании. Бензольные вытяжки объединяют и сушат сульфатом натрия, после чего отгоняют растворитель в вакууме при температуре бани 40–50 °С. Маслянистый остаток кристаллизуют энергичным и продолжительным затиранием в гексане, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан, 1:10.

**3'-Метил-2-фенил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[1,3-диоксан-5,7'(6Н')-[1,3]тиазоло[3,2-а]-[1,3,5]триазин-6'-он] (4a)**. К 0.450 г (1.70 ммоль) соединения **2a** в 2 мл воды прибавляют при интенсивном перемешивании 0.55 мл (6.85 ммоль) 37% формалина и 0.55 мл (4.47 ммоль) 25% водного раствора метиламина. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре 1 сут. Осадок отфильтровывают и промывают водой.

**3'-Метил-2-(4-нитрофенил)-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[1,3-диоксан-5,7'(6Н')-[1,3]тиазоло-**  
1258

[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6'-он] (**4b**). К 1.00 г (3.23 ммоль) соединения **2b** в 15 мл этанола прибавляют 1.0 мл (12.4 ммоль) формалина и 1.0 мл (8.13 ммоль) водного раствора метиламина, кипятят 5 мин. Через 2 ч после охлаждения реакционной массы осадок отфильтровывают и дважды промывают этанолом.

3'-Метил-2-(4-метилфенил)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[1,3-диоксан-5,7'(6H')-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6'-он] (**4c**) получают аналогично соединению **4b** из соединения **2c**.

3'-Метил-2-пиридин-3-ил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[1,3-диоксан-5,7'(6H')-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6'-он] (**4d**). К 1.00 г (3.77 ммоль) соединения **2d** в 4 мл этанола прибавляют 1.2 мл (14.9 ммоль) формалина и 1.2 мл (9.8 ммоль) водного раствора метиламина, кипятят 3 мин, охлаждают до комнатной температуры и оставляют на 1 сут в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой.

3'-Метил-2-пиридин-4-ил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[1,3-диоксан-5,7'(6H')-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6'-он] (**4e**). К 1.00 г (3.77 ммоль) соединения **2e** в 3 мл этанола прибавляют 1.2 мл (14.9 ммоль) формалина и 1.2 мл (9.8 ммоль) водного раствора метиламина, кипятят 3 мин, охлаждают до комнатной температуры и выливают в чашку Петри. Образовавшийся через 1 ч осадок смывают водой, отфильтровывают и дважды промывают водой.

5,5-Бис(гидроксиметил)-2-(пиперидинометил)амино-1,3-тиазол-4(5H)-он (**5a**). Перемешивают смесь 2.00 г (11.4 ммоль) соединения **1a**, 2.3 мл (28.6 ммоль) формалина и 2.24 г (2.6 мл, 26.3 ммоль) пиперидина при комнатной температуре 2.5 ч, после чего оставляют на ночь. Отгоняют жидкую фазу досуха в вакууме при 40–50 °С, остаток – стекловидную массу – растворяют в этаноле при умеренном нагревании и перемешивании, полученный раствор оставляют при комнатной температуре на 2 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакууме над CaCl<sub>2</sub>. Выход 2.65 г (85%), т. пл. 158–159 °С (из ацетонитрила). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1685 (C=O), 1595 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.15 (0.70H, с, NH<sub>E</sub>); 8.56 (0.30H, с, NH<sub>Z</sub>); 5.05 (0.35H, т, *J* = 5, OH<sub>ass</sub>); 4.86 (1.65H, м, OH<sub>E+Z</sub>); 4.52 (0.29H, с, CH<sub>2</sub>NH<sub>ass</sub>); 4.24 (1.10H, с, CH<sub>2</sub>NH<sub>E</sub>); 3.98 (0.61H, д, *J* = 17, CH<sub>2</sub>NH<sub>Z</sub>); 3.72–3.62 (8H, м, CH<sub>2</sub>OH, пиперидино 2H-2,6); 1.56–1.33 (6H, м, пиперидино 2H-3,4,5). Найдено, %: С 48.44; Н 6.97; N 15.39. С<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 48.33; Н 7.01; N 15.37.

5,5-Бис(гидроксиметил)-2-(морфолинометил)амино-1,3-тиазол-4(5H)-он (**5b**) получают аналогично соединению **5a** из 4.00 г (22.7 ммоль) соединения **1a**, 7.4 мл (92.1 ммоль) формалина и 4.00 г (4.0 мл, 45.9 ммоль) морфолина. Выход 6.05 г (97%), т. пл. 162–163 °С с разл. (из ацетонитрила или смеси этанол–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1705 (C=O), 1590 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.40 (0.58H, с, NH<sub>E</sub>); 8.82 (0.19H, с, NH<sub>ass</sub>); 8.70 (0.23H, с, NH<sub>Z</sub>); 5.41 (0.21H, т, *J* = 5, OH<sub>ass</sub>); 5.16 (1.79H, м, OH<sub>E+Z</sub>); 4.52 (0.24H, с, CH<sub>2</sub>NH<sub>ass</sub>); 4.24 (1.19H, д, *J* = 4, CH<sub>2</sub>NH<sub>E</sub>); 4.00 (0.57H, с, CH<sub>2</sub>NH<sub>Z</sub>); 3.70–3.37 (12H, м, CH<sub>2</sub>OH, морфолино 2H-2,3,5,6). Найдено, %: С 43.74; Н 6.29; N 15.43. С<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 43.62; Н 6.22; N 15.26.

2,2-Бис(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он (**7**). К смеси 2.27 г (27.0 ммоль) NaHCO<sub>3</sub> в 2.0 мл воды при перемешивании магнитной мешалкой прибавляют порциями 5.20 г (27.0 ммоль) соединения **6**. К полученной гомогенному раствору, продолжая перемешивание, прибавляют 10.0 мл (125 мл) формалина и 0.335 г (0.46 мл, 3.3 ммоль) триэтиламина. Продолжают перемешивание при комнатной температуре еще 3 ч, выпавший мелкокристаллический осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–CCl<sub>4</sub>, 1:4. Выход 3.72 г (64%), т. пл. 157–159 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1725 (C=O), 1641 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.33 (2H, с, OH); 3.70 (2H, д, *J*<sup>ем</sup><sub>AB</sub>=13, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 3.63 (2H, д, *J*<sup>ем</sup><sub>AB</sub>=13, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 3.52 (2H, т, *J* = 7, 2H-7); 3.40 (2H, т, *J* = 7, 2H-5); 1.70 (2H, м, 2H-6). Найдено, %: С 44.38; Н 5.63; N 13.04. С<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 44.43; Н 5.59; N 12.95.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. М. Рамш, А. Г. Иваненко, *XTC*, 1743 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1541 (2003)].
2. С. М. Рамш, А. Г. Иваненко, В. А. Шпилевый, Н. Л. Медведский, П. М. Кушакова, *XTC*, 1068 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 919 (2004)].
3. С. М. Рамш, Т. С. Басиева, О. Ю. Урупов, С. Ю. Соловьева, В. М. Виноградов, А. И. Гинак, Б. И. Криворучко, И. А. Шелковников, Ю. Н. Шанин, А. с. СССР



- 1095612; *Б. И.*, № 20, 197 (1984).
4. С. Ю. Соловьева, С. М. Рамш, А. И. Гинак, *ХТС*, 1204 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 961 (1983)].
  5. Г. Беккер, *Введение в электронную теорию органических реакций*, Мир, Москва, 1977, с. 394.
  6. Дж. Марч, *Органическая химия*, Мир, Москва, 1987, т. 3, с. 344.
  7. С. М. Рамш, Е. С. Храброва, А. И. Гинак, Г. Б. Ерусалимский, *Изв. вузов, Химия и хим. технология*, **29**, № 10, 33 (1986).
  8. С. Ю. Соловьева, С. М. Рамш, А. И. Гинак, *ХТС*, 1352 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 1076 (1983)].
  9. С. М. Рамш, Н. А. Смoryго, А. И. Гинак, Е. Г. Сочилин, *ЖОрХ*, **15**, 1506 (1979).
  10. С. М. Рамш, Н. А. Смoryго, А. И. Гинак, *ХТС*, 1066 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 865 (1984)].
  11. С. М. Рамш, *ХТС*, 672 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 551 (1986)].
  12. С. Ю. Соловьева-Явиц, С. М. Рамш, Н. А. Смoryго, А. И. Гинак, Е. Г. Сочилин, *ХТС*, 929 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 718 (1980)].
  13. С. М. Рамш, С. Ю. Соловьева, А. И. Гинак, *ХТС*, 928 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 745 (1983)].
  14. С. М. Рамш, Н. А. Смoryго, Е. С. Храброва, А. И. Гинак, *ХТС*, 544 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 447 (1986)].
  15. С. М. Рамш, С. Ю. Соловьева, А. И. Гинак, *ХТС*, 761 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 608 (1983)].
  16. С. М. Рамш, А. И. Гинак, Н. А. Смoryго, Ю. Г. Басова, Е. Г. Сочилин, *ЖОрХ*, **14**, 1327 (1978).
  17. S. N. Dehuri, A. Nayak, *J. Indian Chem. Soc.*, **60**, 970 (1983).

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

Поступило 10.08.2005

<sup>a</sup>Институт токсикологии Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург 193019  
e-mail: drugs@mail.lanck.net

<sup>b</sup>Генуэзский государственный университет,  
Генуя, Италия  
e-mail: belobrzeckaja@libero.it