

П. М. Кушакова, А. И. Юлисова, С. М. Рамш, А. В. Гарабаджи

НОВЫЕ ДАННЫЕ  
ПО АЛКИЛИРОВАНИЮ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОМОЧЕВИН  
 $\alpha$ -ГАЛОГЕНКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ И ИХ ЭФИРАМИ

2.\* АЛКИЛИРОВАНИЕ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2(1Н)-ТИОНА  
И 5,5-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2(1Н)-ТИОНА

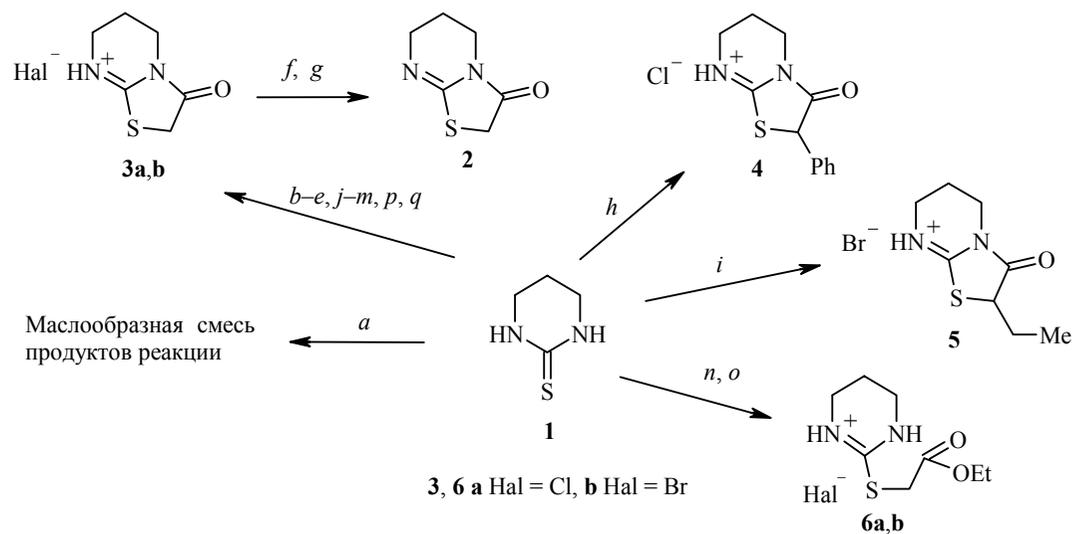
В отсутствие основания все опробованные варианты алкилирования тетрагидропиридин-2(1Н)-тиона  $\alpha$ -галогенкарбонowymi кислотами приводят к получению только соответствующего бициклического продукта – гидрогалогенида 2-R-6,7-дигидро-5Н-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-3(2Н)-она. Однако гидрогалогенид "открытого" S-этоксикарбонилметилпроизводного пропилензотиомочевина может быть получен при действии на тетрагидропиридин-2(1Н)-тион этилхлор- или этилбромацетата в безводном ацетоне при комнатной температуре. Алкилирование 5,5-диметилтетрагидро-2(1Н)-пиридинтиона хлор- или бромуксусной кислотой в безводном ацетоне при комнатной температуре приводит к гидрогалогениду "открытого" S-карбоксиметильного производного диметилпропилензотиомочевина. Все остальные опробованные варианты алкилирования этого субстрата  $\alpha$ -галогенкарбонowymi кислотами или их эфирами независимо от условий проведения процесса приводят к образованию только соответствующего бициклического соединения – гидрогалогенида 2-R-6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-3(2Н)-она.

**Ключевые слова:** 5,5-диметилтетрагидро-2(1Н)-пиридинтион, тетрагидропиридин-2(1Н)-тион (пропилензотиомочевина), реакции с  $\alpha$ -галогенкарбонowymi кислотами и их эфирами.

Алкилирование тетрагидропиридин-2(1Н)-тиона (пропилензотиомочевина, **1**)  $\alpha$ -галогенкарбонowymi кислотами и их эфирами в кипящем этаноле при соотношении реагентов пропилензотиомочевина **1** – хлоруксусная кислота – ацетат натрия, 1:1.5:1.2, приводит к образованию только бициклического соединения в виде свободного основания – 6,7-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-3(2Н)-она (**2**) [2]. Однако согласно более ранней работе [3], алкилирование пропилензотиомочевина **1** хлорацетатом натрия приводит к образованию "продукта, который невозможно очистить" (растворитель указан не был).

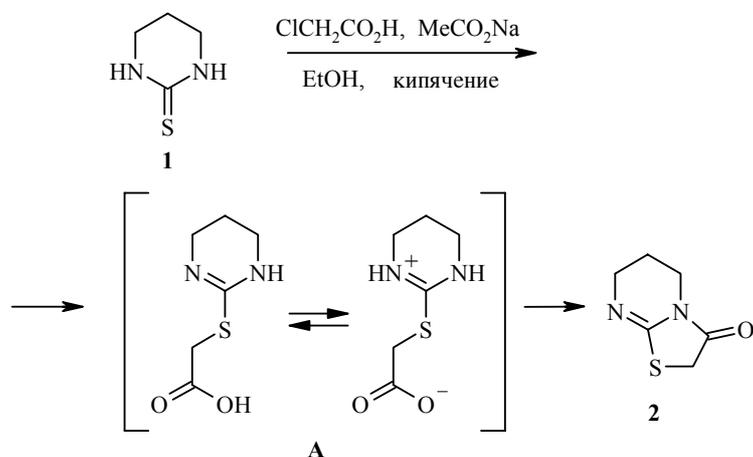
При попытке воспроизведения методики работы [2] (путь *a* на схеме 1) мы выделили из реакционной смеси лишь некристаллизующееся масло. ТСХ показала отсутствие в нем исходной пропилензотиомочевина **1** и наличие, кроме соединения **2**, еще двух веществ в сопоставимых концентрациях; разделить масло на индивидуальные компоненты нам не удалось. Возможно, что при таких условиях алкилирования циклизация промежуточно образующегося производного меркаптоуксусной кислоты **A**

\* Сообщение 1 см. [1].

Алкилирование тетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона (1)  $\alpha$ -галогенкарбоновыми кислотами и их эфирами

*a* –  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{MeCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$ / этанол, кипячение; *b, c* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ / этанол, кипячение; *d, e* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ / безводный ацетон, 20 °C; *f* –  $\text{K}_2\text{CO}_3$ / водный, экстракция хлороформом ( $\text{Hal} = \text{Cl}$ ); *g* –  $\text{K}_2\text{CO}_3$ / водный, экстракция бензолом ( $\text{Hal} = \text{Br}$ ); *h* –  $\text{Cl(Ph)CHCO}_2\text{H}$ / этанол, кипячение; *i* –  $\text{C}_2\text{H}_5(\text{Br})\text{CHCO}_2\text{H}$ / этанол, кипячение; *j, l* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ / без растворителя, кипячение; *k, m* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ / этанол, кипячение; *n, o* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ / безводный ацетон, 20 °C; *p* –  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$ / этанол, кипячение; *q* –  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$ / безводный ацетон, 20 °C// этанол, кипячение

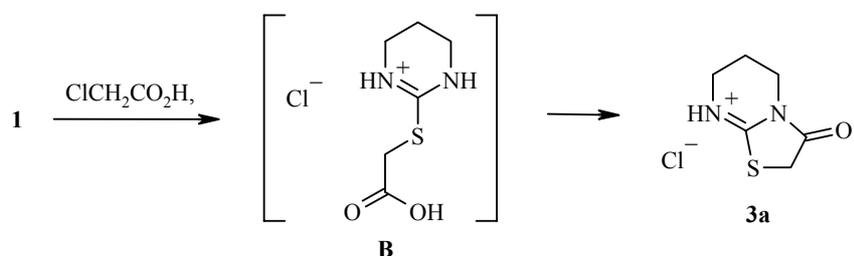
в бицикл **2** не происходит нацело вследствие недостаточной кислотности среды [4], и получается трудноразделимая смесь по крайней мере двух продуктов реакции, аминокислоты **A** и бициклического соединения **2**.



Мы полагаем, что авторы работы [2] приняли за соединение **2** какую-то другую субстанцию, поскольку в действительности характеристики бицикла **2** отличаются от приводимых в данной работе (см. ниже).

Следует отметить, что подобных трудностей с выделением продукта реакции не возникает при алкилировании в сходных условиях 2-имидазолидинтиона (этилентиомочевины), приводящем к пятичленному аналогу соединения **A** [1], очевидно, благодаря его гораздо меньшей склонности к циклизации в соответствующий бицикл.

В результате алкилирования пропилентиомочевины **1** хлор- и бромуксусной кислотой в кипящем этаноле в отсутствие основного агента (пути *b* и *c* на схеме 1) были получены только бициклические соединения – гидрогалогениды 6,7-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2Н)-она **3a** и **3b** соответственно. Циклизация гипотетического "открытого" промежуточного соединения **B** в этих условиях происходит настолько быстро, что его присутствие в реакционной смеси не удастся зафиксировать методом ВЭЖХ.



Действительно, в ходе реакции алкилирования хлоруксусной кислотой

появляется лишь один новый пик, соответствующий бициклическому гидрохлориду **3a**, причем с уменьшением площади пика исходной пропилен-тиомочевины **1** наблюдается соответствующее увеличение площади пика гидрохлорида **3a**, так что суммарная площадь обоих пиков составляет ~100%. Это довольно неожиданно, поскольку алкилирование в сходных условиях 2-имидазолидинтиона приводит только к производному 2,4-тиазолидиндиона – продукту гидролиза промежуточно образующегося 5,5-бициклического аналога соединения **3a** [1]. Таким образом, аналитические данные, подтверждая результаты препаративного эксперимента, свидетельствуют также о поразительной стойкости 6,5-бицикла **3a** к кислотному гидролизу, что в корне отличает его от 5,5-бициклического аналога. Оба эти обстоятельства – склонность промежуточного соединения **B** к циклизации и устойчивость соединения **3a** к гидролизу – можно объяснить большей стабильностью 6,5-бициклической системы по сравнению с 5,5-бициклической.

Алкилирование пропилен-тиомочевины **1** хлор- и бромуксусной кислотой в ацетоне на холоду (пути *d* и *e* на схеме 1) также приводит к бициклическим гидрогалогенидам **3a** и **3b**, соответственно, тогда как 2-имидазолидинтион с хлоруксусной кислотой в этих условиях образует только 5-членный аналог "открытого" промежуточного гидрохлорида **B** [1].

В работе [2] описан еще один способ получения бициклического соединения **2** путем нейтрализации гидрохлорида **3a** водным раствором карбоната калия. Нам не удалось воспроизвести и эту методику – после нейтрализации гидрохлорида **3a** из раствора ничего не выпадало. Для выделения бицикла **2** мы экстрагировали хлороформом полученный после нейтрализации гидрохлорида **3a** поташом или содой водный раствор (путь *f* на схеме 1) и затем перекристаллизовывали выделенное из хлороформного экстракта вещество из петролейного эфира. Выход после перекристаллизации составил 30%. Аналогично, нейтрализация поташом водного раствора гидробромида **3b** с последующей экстракцией бензолом (путь *g* на схеме 1) дало свободное основание **2** с выходом 12% (после перекристаллизации из изопропилового спирта), причем полученный образец по своим свойствам был идентичен образцу, полученному из гидрохлорида **3a**. Температура плавления полученных нами образцов соединения **2** составляет 72–74 °С (!) против 201 °С, согласно данным работы [2]. Данные масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и элементного анализа не оставляют сомнений, что выделенное нами соединение имеет строение **2**. Действительно, значение *m/z* пика молекулярного иона в масс-спектре соединения **2** совпадает с рассчитанным; в спектре ЯМР <sup>1</sup>H отсутствуют сигналы протонов группы NH, а сигналы протонов всех метиленовых групп сдвинуты в сильное поле по сравнению с гидрохлоридом **3a**. С учетом всего сказанного мы полагаем, что в работе [2] соединение **2** в индивидуальном виде выделено не было.

Следует отметить, что, по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H в D<sub>2</sub>O, метиленовые протоны тиазолидинового цикла гидрохлорида **3a** подвержены дейтерообмену с растворителем, очевидно, благодаря кислотно-катализируемой енолизации фрагмента CH<sub>2</sub>–CO.

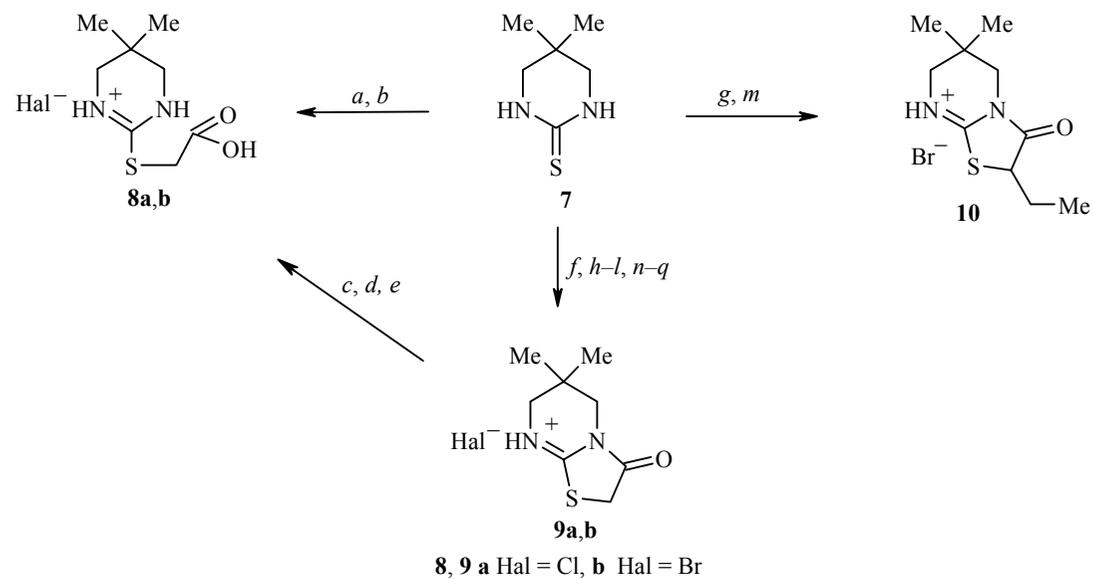
Наличие в α-положении α-галогенкарбоновой кислоты объемного заместителя не препятствует циклизации промежуточно образующегося

"открытого" соединения типа **B** в бициклическую структуру. Действительно, взаимодействие пропилентиомочевины **1** с фенилхлоруксусной и 2-бромбутановой кислотой (пути *h* и *i* на схеме 1) в кипящем этаноле приводит к образованию только бициклических соединений – гидрохлорида 2-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (**4**) и гидробромида 2-этил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (**5**) соответственно. Однако в соответствии с общей закономерностью [5], из-за стерических затруднений реакция замедляется: например, при алкилировании пропилентиомочевины **1** 2-бромбутановой кислотой время реакции, требующееся для достижения приемлемого выхода, возрастает по сравнению с бромуксусной кислотой примерно в 10 раз. Вследствие этого степень превращения субстрата **1** в соединения **4** и **5** за разумное время проведения реакции невелика, и их выходы после перекристаллизации составляют всего 10 и 40% соответственно.

Гидрохлорид **3a** был получен нами также из пропилентиомочевины **1** и этилхлорацетата: с выходом 90% – при соотношении реагентов 1:10 в кипящем алкилирующем агенте без растворителя, следуя методике работы [2] (путь *j* на схеме 1); с выходом 50% – при соотношении реагентов 1:1.5 в кипящем этаноле (путь *k* на схеме 1). Аналогично, при алкилировании пропилентиомочевины **1** этилбромацетатом в кипящем алкилирующем агенте без растворителя и в кипящем этаноле (пути *l* и *m* на схеме 1) был выделен бициклический гидробромид **3b** с выходом 68 и 50% соответственно.

Рассчитывая на меньшую скорость циклизации "открытого" промежуточного соединения с эфирным "хвостом" по сравнению с кислотным аналогом **B** (как по причине стерических затруднений при циклизации, так и вследствие того, что подобные циклизации должны катализироваться кислотами [4, 5]), мы попытались оценить его содержание в реакционной смеси алкилирования пропилентиомочевины **1** этилхлорацетатом в кипящем этаноле с помощью метода ВЭЖХ. Полученные хроматограммы имели такой же вид, как и при алкилировании хлоруксусной кислотой, т. е. содержали только два сигнала сопоставимой и изменяющейся во времени интенсивности – исходной пропилентиомочевины **1** и конечного гидрохлорида **3a**; их суммарная интенсивность составляла 97–98%. Кроме них в реакционной смеси детектировались еще три сигнала с суммарной интенсивностью 2–3%, причем она практически не изменялась по мере протекания реакции. Возможно, один из этих минорных сигналов относился к эфирному аналогу "открытого" промежуточного соединения **B**.

Это наблюдение побудило осуществить данную реакцию в безводном ацетоне при комнатной температуре. Довольно неожиданно кристаллические осадки, выделенные из реакционных смесей алкилирования пропилентиомочевины **1** этилхлорацетатом и этилбромацетатом в ацетоне при комнатной температуре (пути *n* и *o* на схеме 1), оказались гидрогалогенидами "открытого" S-этоксикарбонилметилпроизводного пропиленизо-

Алкилирование 5,5-диметилтетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона (7)  $\alpha$ -галогенкарбоновыми кислотами и их эфирами

*a, b* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ / безводный ацетон, 20 °С; *c, d* – этанол, кипячение; *e* – **8a**: нагревание при 100 °С без растворителя; *f* –  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ / безводный ацетон, кипячение; *g* –  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H}$ / безводный ацетон, 20 °С; *h, i* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ / этанол, кипячение; *j, k* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ / этанол, кипячение; *l* –  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$ / этанол, кипячение; *m* –  $\text{MeCH}_2\text{CHBrCO}_2\text{H}$ / этанол, кипячение; *n, o* –  $\text{HalCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ / безводный ацетон, 20 °С; *p* –  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$ / безводный ацетон, 20 °С; *q* –  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$ / безводный ацетон, кипячение

тиомочевины – гидрохлоридом этил(1,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинилтио)ацетата (**6a**) и его гидробромидом **6b**, соответственно, с примесью бициклической формы **3a** и **3b** (8 и 20%, соответственно, по данным ЯМР <sup>1</sup>H). Получить соединения **6a** и **6b** с большей степенью чистоты ввиду их лабильности не удалось.

При использовании вместо этилхлорацетата алкилирующего агента с большей длиной спиртового фрагмента – бутилхлорацетата – как при кипячении реагентов в этаноле, так и при выдерживании их в безводном ацетоне при комнатной температуре (с последующей перекристаллизацией из этанола) был выделен только бициклический гидрохлорид **3a** (пути *p* и *q* на схеме 1).

Аналог "открытого" S-карбоксиметильного промежуточного соединения **B** удалось получить, модифицировав тетрагидропиримидиновый фрагмент и создав тем самым пространственные затруднения самопроизвольной циклизации в 6,5-бицикл. Действительно, при взаимодействии 5,5-диметилтетрагидро-2(1H)-пиримидинтиона (**7**) с хлор- и бромуксусной кислотами в безводном ацетоне при комнатной температуре были получены в индивидуальном виде дезактивированные, по сравнению с промежуточным соединением **B**, производные меркаптоуксусной кислоты – гидрогалогениды [(5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинилтио)-уксусной кислоты **8a** и **8b** соответственно (пути *a* и *b* на схеме 2). При использовании в качестве алкилирующего агента бромуксусной кислоты в только что выделенном из реакционной смеси образце, судя по спектру ЯМР <sup>1</sup>H, наряду с "открытым" соединением **8b** содержалось ~9% бицикла **9b**. Возможно, это связано с очень низкой растворимостью бициклического гидробромида **9b**, который плохо растворяется даже в ДМСО-d<sub>6</sub>. После 10-месячного стояния этого образца в закрытом бюксе на воздухе содержание бицикла **9b** достигло 35%.

Известно, что шестичленные гетероциклические соединения находятся преимущественно в конформации *кресла*, а влияние заместителей в гетероцикле на геометрию молекулы подчиняется тем же закономерностям, что и в ряду циклогексана [6]. В частности, *гем*-диметильная группировка "уплощает" шестичленное кольцо [6], что, по-видимому, и затрудняет циклизацию "открытого" S-карбоксиметильного соединения **8** в бициклическое производное **9** из-за неблагоприятного взаимного расположения замыкающихся фрагментов молекулы в переходном состоянии циклизации, например, из-за неблагоприятной ориентации свободной электронной пары циклического атома азота относительно карбонильной группы.

Циклизация "открытого" гидрохлорида **8a** не происходит даже при 2-часовом кипячении в безводном ацетоне, возможно, в том числе, и по причине его низкой растворимости в этом растворителе и, как следствие, очень низкой концентрации в нем соответствующей гидрохлориду **8a** нецвиттерионной формы аминокислоты – именно эта форма и должна подвергаться кислотнo-катализируемой циклизации [5]. "Открытый" гидробромид **8b** превращается в этих условиях в бициклический гидробромид 6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (**9b**) всего на 9–10%.

Кипячение "открытого" гидрогалогенида **8a** или **8b** в этаноле приводит к образованию бициклического гидрохлорида **9a** или гидробромида **9b** соответственно (пути *c* и *d* на схеме 2). "Открытый" гидробромид **8b** самопроизвольно циклизуется в растворе в D<sub>2</sub>O прямо в ампуле спектрометра ЯМР: судя по спектру, после двухнедельного стояния раствора при комнатной температуре содержание бициклического гидробромида **9b** достигает 98%. Как и в случае соединения **3a**, метиленовые протоны тиазолидинового цикла гидробромида **9b** подвержены дейтерообмену с растворителем.

По-разному ведут себя "открытые" соединения **8a** и **8b** при выдерживании в вакууме в течение 6 ч без растворителя при температуре 100 °C: гидрохлорид **8a** переходит в бицикл **9a** (путь *e* на схеме 2), в то время как гидробромид **8b** остается неизменным. Возможно, бромид-ион создает значительные стерические затруднения циклизации в твердой фазе.

Кипячение соединения **7** с бромуксусной кислотой в безводном ацетоне приводит к бициклическому гидробромиду **9b** (путь *f* на схеме 2), правда, по данным ЯМР <sup>1</sup>H, полученный продукт реакции содержит ~7% "открытой" формы **8b**.

Мы также попытались получить этильный аналог "открытого" соединения **8a** взаимодействием субстрата **7** с 2-бромбутановой кислотой в безводном ацетоне при комнатной температуре, однако в этом случае было выделено только соответствующее бициклическое соединение – гидробромид 6,6-диметил-2-этил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (**10**) (путь *g* на схеме 2). Возможно, это связано с меньшей скоростью алкилирования 2-бромбутановой кислотой по сравнению с бромуксусной и/или с большей растворимостью первоначально образующегося этильного аналога по сравнению с соединением **8a**, вследствие чего он "успевает" циклизоваться в бицикл **10** до выпадения из реакционной смеси.

Взаимодействие субстрата **7** с хлоруксусной или бромуксусной кислотами, их этиловыми эфирами или бутилхлорацетатом в кипящем этаноле приводит к бициклическим гидрогалогенидам **9a** или **9b** (пути *h*, *i-l*, соответственно, на схеме 2), а с 2-бромбутановой кислотой – к бициклическому гидробромиду **10** (путь *m* на схеме 2).

Удивительно, что взаимодействие субстрата **7** с этилхлорацетатом, этилбромацетатом или бутилхлорацетатом в безводном ацетоне при комнатной температуре приводит только к бициклическим гидрогалогенидам **9a** и **9b** (пути *n*, *o* и *p* на схеме 2 соответственно), а не к соответствующим "открытым" S-алкоксикарбонилметилпроизводным, как это имеет место в случае алкилирования этилхлорацетатом или этилбромацетатом пропилендиомочевины **1** в аналогичных условиях (схема 1). Возможная причина наблюдаемых различий может состоять в большей растворимости в ацетоне "открытых" S-алкоксикарбонилметилпроизводных соединения **7** по сравнению с их аналогами – S-этоксикарбонилметилпроизводными **6a** и **6b** или S-карбоксиметилпроизводными **8a** и **8b**: указанные аналоги выпадают из реакционной среды практически сразу

же по мере образования, тогда как гипотетические S-алкоксикарбонилметилпроизводные соединения **7**, пребывая в ней в течение десятков

часов (см. экспериментальную часть), "успевают" циклизироваться с образованием 6,5-бицикла **9a** или **9b**. Возможно, наряду с этой причиной играет роль и существенное различие концентраций непосредственно циклизующихся форм, а именно, относительно высокая концентрация свободного основания промежуточно образующегося "открытого" S-алкоксикарбонилметилпроизводного при алкилировании соединения **7** эфирами галогенуксусных кислот по сравнению с концентрацией нейтральной нецвиттерионной формы соответствующей гидрогалогенидам **8a** и **8b** аминокислоты при алкилировании этого соединения галогенуксусными кислотами – как благодаря большей растворимости "открытого" промежуточного соединения эфирного типа, так и благодаря меньшей кислотности реакционной среды в случае алкилирования эфиром (при условии, что этот "концентрационный эффект" не компенсируется ускорением циклизации при переходе от эфира к кислоте).

Как и следовало ожидать, кипячение субстрата **7** с этилбромацетатом в безводном ацетоне также приводит к бициклическому гидробромиду **9b** (путь *q* на схеме 2).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали в ДМСО- $d_6$  (соединений **3a**, **8b**, **9b** в ДМСО- $d_6$  и  $\text{D}_2\text{O}$ ) на спектрометрах Bruker DPX-300 (300 МГц) и Bruker AM-200 (200 МГц), внутренний стандарт – растворитель. ИК спектры соединений **8b** и **9b** получали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu FTIR-8400S, масс-спектр соединения **2** – на приборе Finnigan MAT INCOS 50 (ЭУ, 70 ЭВ). Анализ методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием проводили на хроматографе Varian 9065, колонка обращенная фаза – Phenyl (250 × 4.6) мм, подвижная фаза 50% MeCN – 50% 0.05 моль/л  $\text{NaClO}_4$ , длина волны 254 нм, скорость элюента 1 мл/мин, обработка данных с помощью пакета программ Polychrom. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, в системе бутилацетат–этанол–хлороформ, 1:10:100. Безводный ацетон готовили по методу [7].

**Тетрагидропиримидин-2(1H)-тион (1)** получают по способу [8], т. пл. 209–210 °С (т. пл. 210 °С [9]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.78 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ); 3.13 (4H, м, 2H-4,6); 1.77 (2H, м, 2H-5).

**6,7-Дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он (2)**. А (путь *f* на схеме 1). Растворяют 2.45 г (12.7 ммоль) соединения **3a** в 15 мл водного раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (*c* 125 г/л), раствор экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл), экстракты объединяют и высушивают  $\text{MgSO}_4$  в течение ночи, растворитель отгоняют досуха и остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 1.09 г (55%), т. пл. 72–74 °С (т. пл. 201 °С [2]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.85 (2H, с, 2H-2); 3.60 (2H, т, *J* = 6, 2H-7); 3.35 (2H, т, *J* = 6, 2H-5); 1.80 (2H, м, 2H-6). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 158 [ $\text{M}^+ + 2$ ] (5), 157 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (9), 156 [ $\text{M}^+$ ] (100). Найдено, %: С 46.57; Н 5.23; N 17.83.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$  (М 156.2). Вычислено, %: С 46.15; Н 5.16; N 17.94.

Б (путь *g* на схеме 1). Получают из соединения **3b** аналогично способу А с той разницей, что в качестве экстрагента используют бензол, а растворителя для перекристаллизации – пропанол-2. Выход 12%, т. пл. 72–74 °С.

**Гидрохлорид 6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (3a)**. А (путь *b* на схеме 1). Растворяют 0.58 г (5.0 ммоль) пропиленглиомиочевины **1** в 10 мл этанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют раствор 0.71 г (7.5 ммоль) хлоруксусной кислоты в 10 мл этанола и кипятят реакционную смесь 2 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.42 г (44%), т. пл. 260–261 °С (т. пл. 261 °С [2]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 4.15 (2H, с, 2H-2); 3.70 (2H, т, *J* = 6, 2H-7); 3.57 (2H, т, *J* = 6, 2H-5); 2.04 (2H, м, 2H-6). Сигнал протона

группы NH детектируется в области 13.3–13.5 м. д. в виде уширенного пика с интенсивностью 0.5–0.8Н. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.22 (2H, с, 2H-2); 3.81 (2H, 2H-7); 3.65 (2H, 2H-5), мультиплетность сигналов не детектируется; 2.13 (2H, м, 2H-6). Найдено, %: С 37.79; Н 4.76; N 14.79.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 37.40; Н 4.71; N 14.54.

Аналогичным способом получают соединение **3a** из пропилендиомочевины **1** и этилхлорацетата (путь *k* на схеме 1) или бутилхлорацетата (путь *p* на схеме 1) в этаноле. Выходы после перекристаллизации 50 и 62% соответственно.

Б (путь *j* на схеме 1). Получают из пропилендиомочевины **1** и этилхлорацетата без растворителя, как описано в работе [2]. Выход 90%.

В (путь *q* на схеме 1). К 1.16 г (10.0 ммоль) пропилендиомочевины **1** в 30 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 1.95 г (1.77 мл, 12.9 ммоль) бутилхлорацетата и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре 7 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Маслянистый остаток обрабатывают петролевым эфиром, образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.79 г (93%).

Г (путь *d* на схеме 1). К 0.58 г (5.0 ммоль) пропилендиомочевины **1** в 15 мл безводного ацетона при перемешивании прибавляют 0.62 г (6.6 ммоль) хлоруксусной кислоты и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение недели. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают безводным ацетоном ( $2 \times 5$  мл). Выход 0.82 г (85%).

**Гидробромид 6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (3b)**. А (пути *c* и *m* на схеме 1). Получают из пропилендиомочевины **1** и бромуксусной кислоты или ее этилового эфира в этаноле аналогично способу А получения соединения **3a**. Выход 70% (путь *c*) или 50% (путь *m*), т. пл. 278–281 °С (из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 11.90 (NH); 4.18 (2H, с, 2H-2); 3.73 (2H, т, *J* = 6, 2H-7); 3.62 (2H, т, *J* = 6, 2H-5); 2.07 (2H, м, 2H-6). Найдено, %: С 29.95; Н 3.73; N 11.76.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}\cdot\text{HBr}$ . Вычислено, %: С 30.39; Н 3.83; N 11.81.

Б (путь *e* на схеме 1). Смесь 1.16 г (10.0 ммоль) пропилендиомочевины **1** и 1.74 г (12.5 ммоль) бромуксусной кислоты в 30 мл безводного ацетона интенсивно перемешивают 5 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают безводным ацетоном ( $2 \times 5$  мл). Выход 0.92 г (39%).

В (путь *l* на схеме 1). Кипятят 2.32 г (20 ммоль) пропилендиомочевины **1** в 33.4 г (22.1 мл, 200 ммоль) этилбромацетата 2 ч. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 3.24 г (68%).

**Гидрохлорид 2-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (4)** (путь *h* на схеме 1) получают из пропилендиомочевины **1** и фенилхлоруксусной кислоты в этаноле аналогично способу А получения соединения **3a**. Выход 10%, т. пл. 215–217 °С (из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 13.40 (1H, NH); 7.20–7.70 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 5.70 (1H, с, H-2); 4.10 (2H, т, *J* = 6, 2H-7); 3.90 (2H, т, *J* = 6, 2H-5); 2.10 (2H, м, 2H-6). Найдено, %: С 53.65; Н 4.75; N 10.40.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 53.64; Н 4.88; N 10.42.

**Гидробромид 2-этил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (5)** (путь *i* на схеме 1). Растворяют 0.58 г (5.0 ммоль) пропилендиомочевины **1** в 20 мл этанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют 1.25 г (0.80 мл, 7.5 ммоль) 2-бромбутановой кислоты и кипятят реакционную смесь 10 ч. Растворитель удаляют в вакууме, маслянистый остаток обрабатывают этилацетатом и образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.50 г (38%), т. пл. 205–207 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 12.40 (1H, NH); 4.55 (1H, т, *J* = 7, H-2); 3.80 (2H, т, *J* = 6, 2H-7); 3.68 (2H, т, *J* = 6, 2H-5); 2.15 (2H, м, 2H-6); 2.04 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.05 (3H, т, *J* = 8,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 36.25; Н 4.95; N 10.55.  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}\cdot\text{HBr}$ . Вычислено, %: С 36.24; Н 4.94; N 10.56.

**Гидрохлорид этил(1,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинилтио)ацетата (6a)** (путь *n* на схеме 1). К 1.16 г (10.0 ммоль) пропилендиомочевины **1** в 30 мл безводного ацетона добавляют при перемешивании 1.59 г (1.37 мл, 13.0 ммоль) этилхлорацетата. Через неделю образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают безводным ацетоном ( $2 \times 5$  мл). Выход 1.65 г (69%), т. пл. 132–134 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 10.41 (2H, 2NH); 4.38 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 4.16 (2H, к, *J* = 7,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.38 (4H, т, *J* = 5, 2H-4,6); 1.91 (2H, м, 2H-5); 1.26 (3H, т, *J* = 7,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 40.43; Н 6.41; N 11.38.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 40.25; Н 6.33; N 11.73.

**Гидробромид этил(1,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинилтио)ацетата (6b)** получают аналогично из пропиленглиоцимина **1** и этилбромацетата (путь *o* на схеме 1). Выход 1.07 г (38%), т. пл. 115–118 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 10.03 (2H, 2NH); 4.29 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 4.17 (2H, к, *J* = 7, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.42 (4H, т, *J* = 5, 2H-4,6); 1.95 (2H, м, 2H-5); 1.27 (3H, т, *J* = 7, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 34.12; Н 5.29; N 9.59. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S•HBr. Вычислено, %: С 33.93; Н 5.34; N 9.89.

**5,5-Диметилтетрагидро-2(1H)-пиримидинтион (7)** получают по методу [8], т. пл. 186–188 °С (из этанола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.76 (2H, 2NH); 2.81–2.82 (4H, 2H-4,6); 0.97 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 49.75; Н 8.21; N 19.52. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 49.96; Н 8.39; N 19.42.

**Гидрохлорид [(5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинил)тио]уксусной кисло-ты (8a)** (путь *a* на схеме 2). К 0.72 г (5.0 ммоль) соединения **7** в 20 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 0.71 г (7.5 ммоль) хлоруксусной кислоты и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре 3 сут. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают безводным ацетоном (2 × 5 мл). Выход 1.02 г (85%), т. пл. 216–218 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 10.40 (2H, 2NH); 4.35 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 3.10 (4H, с, 2H-4,6); 1.05 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 40.23; Н 6.35; N 11.65. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S•HCl. Вычислено, %: С 40.25; Н 6.33; N 11.73.

**Гидробромид [(5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинил)тио]уксусной кислоты (8b)** получают аналогично из соединения **7** и бромуксусной кислоты (путь *b* на схеме 2), с той лишь разницей, что реакционную смесь выдерживают 7 дн. Выход 0.90 г (64%), т. пл. 254–256 °С. ИК спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3327 (NH), 2895–3166 (CH), 1742 (C=O), 1724 (C=O), 1620 (C=N), 1568 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>) δ, м. д.: 10.03 (2H, 2NH); 4.21 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 3.10 (4H, с, 2H-4,6); 1.04 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O), δ, м. д.: 3.97 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 3.15 (4H, с, 2H-4,6); 1.01 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 34.21; Н 5.58; N 9.73. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S•HBr. Вычислено, %: С 33.93; Н 5.34; N 9.89.

**Гидрохлорид 6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (9a)**. А (путь *c* на схеме 2). Кипятят 50 мин 0.25 г (1.05 ммоль) соединения **8a** в 10 мл этанола, растворитель удаляют при атмосферном давлении, образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.10 г (43%), т. пл. 225–227 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 10.95 (1H, NH); 4.20 (2H, с, 2H-2); 3.45 (2H, с, 2H-7); 3.30 (2H, с, 2H-5); 1.05 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 43.56; Н 5.98; N 12.72. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS•HCl. Вычислено, %: С 43.53; Н 5.94; N 12.69.

Б (путь *e* на схеме 2). Навеску 0.101 г (0.42 ммоль) соединения **8a** выдерживают в вакууме 6 ч при 100 °С. Выход 0.093 г (100%).

В (путь *h* на схеме 2). Получают из соединения **7** и хлоруксусной кислоты в этаноле аналогично способу А получения соединения **3a**, с той лишь разницей, что для получения осадка растворитель удаляют в вакууме. Выход 55%.

Г (путь *j* на схеме 2). Получают из соединения **7** и этилхлорацетата в этаноле аналогично способу В получения соединения **9a** с теми отличиями, что этилхлорацетат прибавляют одновременно без предварительного растворения в этаноле, а время реакции составляет 5 ч. Выход 50%.

Д (путь *l* на схеме 2). Получают из соединения **7** и бутилхлорацетата в этаноле аналогично способу Г получения соединения **9a**, причем время реакции составляет 7.5 ч. Выход 47%.

Е (путь *n* на схеме 2). Получают из соединения **7** и этилхлорацетата в безводном ацетоне аналогично способу Г получения соединения **3a** с той разницей, что время выдержки реакционной смеси составляет 3 сут. Выход 50%.

Ж (путь *p* на схеме 2). Получают из соединения **7** и бутилхлорацетата в безводном ацетоне аналогично способу Е получения соединения **9a**, причем время выдержки реакционной смеси составляет 2 сут. Выход 50%.

**Гидробромид 6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (9b)**. А (путь *f* на схеме 2). Получают из соединения **7** и бромуксусной кислоты в ацетоне аналогично способу В получения соединения **9a**, с той лишь разницей, что осадок не перекристаллизовывают, а промывают на фильтре безводным ацетоном (2 × 5 мл). Выход 55%, т. пл. 259–260 °С. ИК спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3450 (NH), 2760–2970 (CH), 1761 (C=O), 1629 (C=N), 1522 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>) δ, м. д.: 4.25 (2H, с, 2H-2); 3.46 (2H, с, 2H-7); 3.36 (2H, с, 2H-5); 1.09 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), сигнал протона группы NH не детектируется. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O), δ, м. д.: 4.27 (2H, с, 2H-2); 3.55 (2H, с, 2H-7); 3.40

(2H, с, 2H-5); 1.09 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 36.32; Н 4.71; N 10.80. С<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS•HBr. Вычислено, %: С 36.24; Н 4.94; N 10.56.

Б (путь *i* на схеме 2). Получают из соединения **7** и бромуксусной кислоты в этаноле аналогично способу А получения соединения **9b**, с той лишь разницей, что время кипячения составляет 1 ч. Выход 36%.

В (путь *k* на схеме 2). Получают из соединения **7** и этилбромацетата в этаноле аналогично способу А получения соединения **9b**, с той лишь разницей, что время кипячения составляет 1.5 ч. Выход 66%.

Г (путь *o* на схеме 2). Получают из соединения **7** и этилбромацетата в ацетоне аналогично способу получения соединения **8b**. Выход 58%.

Д (путь *q* на схеме 2). Получают из соединения **7** и этилбромацетата в ацетоне аналогично способу А получения соединения **9b**. Выход 45%.

Е (путь *d* на схеме 2). Получают из соединения **8b** кипячением 2 ч в этаноле аналогично способу А получения соединения **9a**. Образовавшийся осадок не перекристаллизовывают, а сразу анализируют методом ЯМР <sup>1</sup>H. В образце содержится 82% гидробромида **9b**, остальное – соединение **8b** и неидентифицированная примесь.

**Гидробромид 6,6-диметил-2-этил-6,7-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она (10)**. А (путь *g* на схеме 2). Получают из соединения **7** и 2-бромбутановой кислоты в безводном ацетоне аналогично способу Ж получения соединения **9a** с той разницей, что для получения осадка растворитель удаляют в вакууме. Выход 45%, т. пл. 214–216 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.90 (1H, NH); 4.60 (1H, т, *J* = 7, H-2); 3.65 (2H, с, 2H-7); 3.40 (2H, с, 2H-5); 2.10 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.00 (9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Б (путь *m* на схеме 2). Получают из соединения **7** и 2-бромбутановой кислоты в этаноле аналогично способу А получения соединения **3a**, с теми отличиями, что 2-бромбутановую кислоту прибавляют одновременно без предварительного растворения в этаноле, время реакции составляет 8.5 ч, а для получения осадка растворитель удаляют в вакууме. Выход 60%.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. М. Кушакова, С. М. Рамш, А. В. Гарабаджиу, *XTC*, 250 (2006).
2. S. N. Dehuri, A. Nayak, *J. Indian Chem. Soc.*, **60**, 970 (1983).
3. J. A. VanAllan, *J. Org. Chem.*, **21**, 24 (1956).
4. J. Kavalek, S.-E. Bahaie, B. Sterba, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 263 (1980).
5. Дж. Марч, *Органическая химия*, Мир, Москва, 1988, т. 2, с. 369, 340.
6. В. М. Потапов, *Стереохимия*, Химия, Москва, 1976, с. 533, 333.
7. *Органикум*, под ред. В. М. Потапова, Мир, Москва, 1979, т. 2, с. 335.
8. *Синтезы органических препаратов*, под ред. Б. А. Казанского, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, т. 4, с. 574.
9. A. F. Mc Kay, W. G. Hatton, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1618 (1956).

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

Поступило в редакцию 12.12.2004