

С. М. Рамш, А. Г. Иваненко<sup>а</sup>, В. А. Шпилевый, Н. Л. Медведский,  
П. М. Кушакова

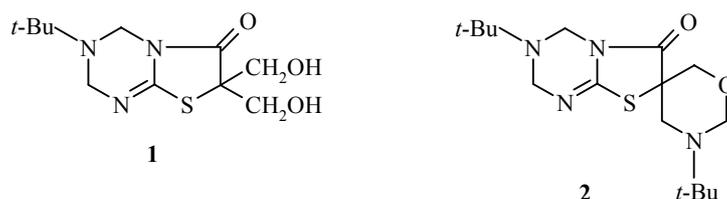
**ГИДРОЛИЗ 7,7-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
3-трет-БУТИЛ-3,4-ДИГИДРО-2Н-ТИАЗОЛО[3,2-а][1,3,5]-  
ТРИАЗИН-6(7Н)-ОНА**

Щелочной гидролиз 3-трет-бутил-7,7-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7Н)-она может протекать по трем направлениям – с расщеплением тетрагидротриазинового кольца, с расщеплением тиазолидинового кольца, а также с раскрытием обоих колец. В зависимости от условий проведения процесса можно получить в препаративных количествах либо продукт гидролиза, соответствующий первому направлению, либо продукты гидролитического распада, соответствующие второму и третьему направлениям. Гидролиз 3,3'-ди-трет-бутил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,7'-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин]-6'-она в растворе  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  протекает в две стадии: на первой происходит расщепление тетрагидротриазинового кольца, а на второй – раскрытие пергидрооксазинового кольца.

**Ключевые слова:** 3,3'-ди-трет-бутил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,7'-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин]-6'-он, 3-трет-бутил-7,7-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7Н)-он, гидролиз.

2-Амино-4-тиазолинон (псевдотиогидантоин) благодаря наличию подвижных атомов водорода в положении 5 гетерокольца способен вступать в реакции с альдегидами: при действии на него ароматических альдегидов образуются 5-арилиденпроизводные [1], а при обработке формальдегидом в щелочной среде происходит 5,5-дизамещение [2]. Подобная активность положения 5 гетерокольца наблюдается и в реакции псевдотиогидантоина с некоторыми первичными аминами и формальдегидом, наряду с ожидаемой реакцией аминотетилирования, затрагивающей амидиновый фрагмент молекулы, происходит замещение и по этому положению [3]. При этом в случае трет-бутиламина из реакционной смеси удалось выделить два подобных "аномальных" продукта реакции: 3-трет-бутил-7,7-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7Н)-он (**1**, далее – тиазолотриазин) и 3,3'-ди-трет-бутил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,7'-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин]-6'-он (**2**, далее – спирам).

Согласно [3], содержащие N-аминометильные фрагменты соединения **1** и **2** легко гидролизуются, однако состав и строение продуктов гидролиза установлены не были. Учитывая, что эти соединения обладают биологической активностью [4], было интересно выяснить возможные пути их гидролитического распада, тем более, что в литературе приводятся противоречивые данные о щелочном гидролизе самого псевдотиогидантоина [1, 5–7].

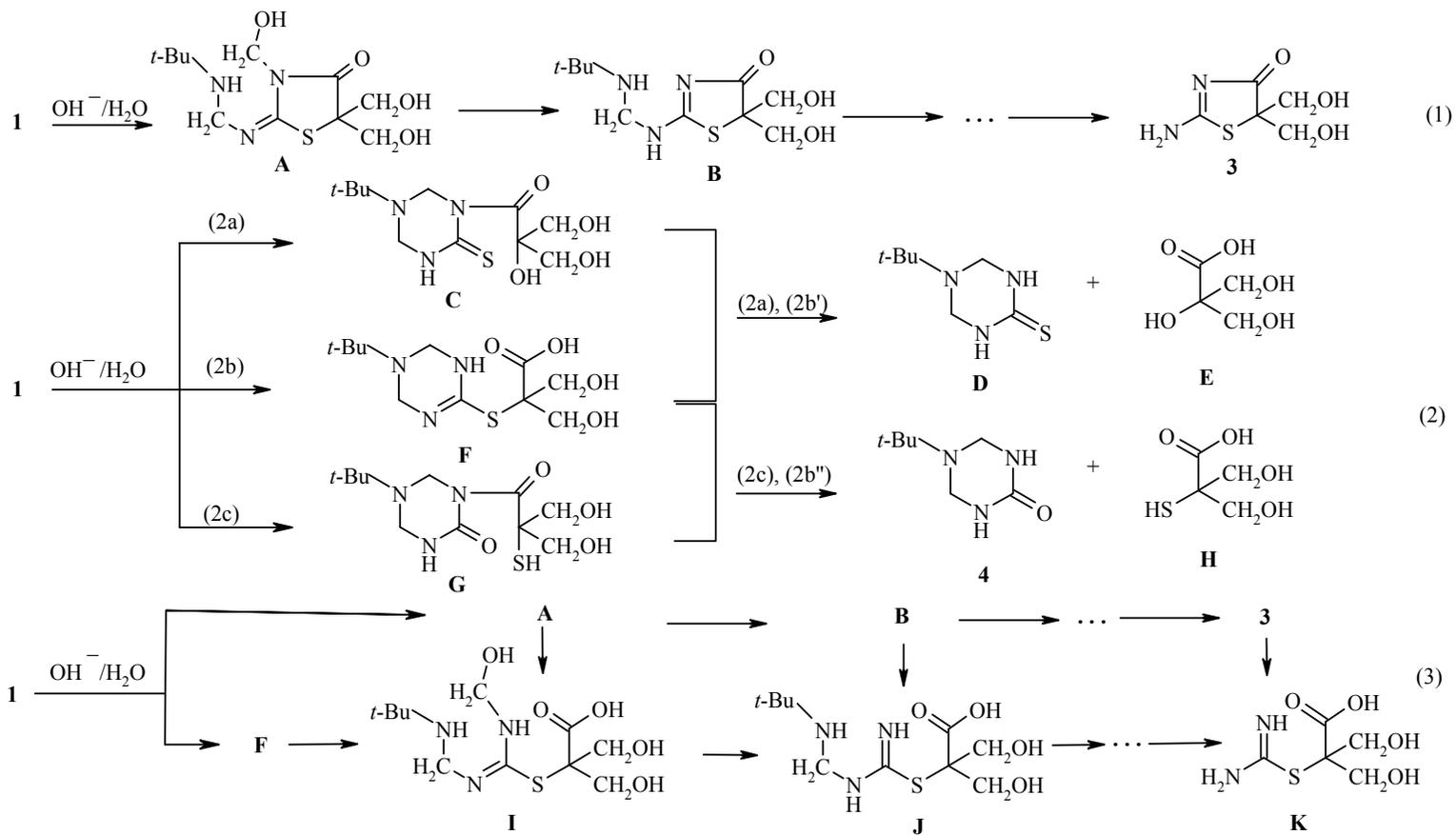


Согласно общим соображениям при щелочном гидролизе тиазолотриазина **1** можно ожидать расщепления как тетрагидротриазинового, так и тиазолидинового кольца. Многообразие маршрутов, по которым может проходить гидролитический распад соединения **1**, систематизировано нами путем их отнесения к одному из трех возможных путей гидролиза (схема 1). Первый путь (1) – расщепление тетрагидротриазинового кольца с образованием в конечном итоге 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-4-тиазолинона (**3**) (на схеме представлен один из возможных маршрутов этого пути). Второй путь (2) – расщепление тиазолидинового кольца, которое, в свою очередь, может реализоваться в виде четырех маршрутов, протекающих через промежуточные соединения **C** (маршрут 2а), **F** (маршруты 2б–2б' и 2б–2б'') и **G** (маршрут 2с); эти два пути в итоге должны привести к двум наборам конечных продуктов гидролиза: 5-*tert*-бутилпергидро-1,3,5-триазин-2-тиону (**D**) и 2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)-2-пропионовой кислоте (**E**), 5-*tert*-бутилпергидро-1,3,5-триазин-2-ону (**4**) и 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-меркаптопропионовой кислоте (**H**) соответственно. Третий путь (3) может быть представлен в виде семейства маршрутов, соответствующих раскрытию обоих циклов в одном маршруте (на схеме 1 этот путь представлен лишь некоторыми из возможных маршрутов такого типа).

Наши эксперименты показали, что в зависимости от условий проведения процесса могут быть выделены продукты, соответствующие различным вариантам гидролитического распада соединения **1**, причем, судя по наблюдаемым выходам, можно предположить связь между условиями реакций и преобладающими путями щелочного гидролиза (или степенью их реализации). Так, в результате гидролиза тиазолотриазина **1** в 25% водном аммиаке при комнатной температуре в течение 1 ч удалось выделить 2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-4-тиазолинон (**3**) с выходом 70% (схема 1). Таким образом, в данных условиях реализуется путь (1), соответствующий расщеплению тетрагидротриазинового кольца (не обязательно по маршруту, приведенному на схеме). Такое протекание процесса свидетельствует о том, что тиазолидиновый цикл выдерживает кратковременное воздействие гидроксида аммония при невысоких температурах, тогда как расщепление содержащего N-аминометильные фрагменты тетрагидротриазинового кольца, происходящее с выделением формальдегида, существенно ускоряется в присутствии связывающего его аммиака.

Соединение **3** было получено также встречным синтезом – гидроксиметилированием псевдотиогидантоина по методу [2].

Схема 1



В результате гидролиза тиазолотриазина **1** 1.5 н. водным NaOH при комнатной температуре в течение 1 сут с выходом 40% был получен 5-*трет*-бутилпергидро-1,3,5-триазин-2-он (**4**) (схема 1), синтезированный нами также из мочевины по реакции Манниха. Из этой же реакционной смеси после ее нейтрализации до pH ~8 и прибавления водного раствора CaCl<sub>2</sub> в виде кальциевого производного было выделено еще одно соединение. Картины спектра ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H и данные элементного анализа образцов этого вещества варьировались от опыта к опыту, оставаясь при этом в определенных пределах, что позволило предположить его состав и усредненное строение в виде формулы **5**. Эта формула отвечает смеси переменного состава производных олигомерных фракций (в виде основных Ca-солей), соответствующих одному из возможных интермедиатов гидролиза – 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-меркаптопропионовой кислоте (**H**). Данные производные отличаются друг от друга строением терминального азотсодержащего фрагмента R, причем длина олигомерной цепи (число звеньев *n*) хотя и не постоянна для различных образцов, но изменяется в относительно узких пределах – от 9 до 11.

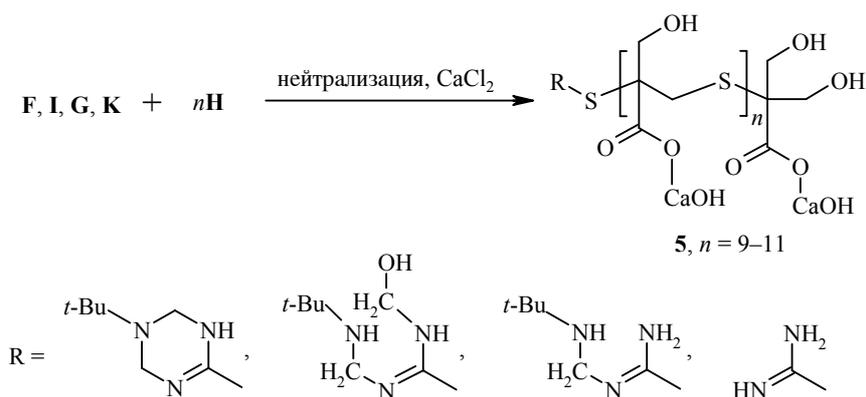
Предположения о составе и строении "смесевое" соединения **5** основываются прежде всего на анализе вида спектров ЯМР <sup>1</sup>H указанных образцов в D<sub>2</sub>O и относительной интегральной интенсивности наблюдаемых в них сигналов, находящихся в области поглощения метиленовых протонов. Действительно, отношение интенсивностей двух уширенных сигналов при 3.9 (CH<sub>2</sub>OH) и 3.0 м. д. (S–CH<sub>2</sub>) колеблется в пределах от 1.2:1 до 1.3:1, что соответствует числу звеньев олигомерной цепи *n* от 9 до 11. Кроме этих сигналов, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H образцов присутствуют от 1 до 3 сигналов *трет*-бутильной группы в области 1.2–1.4 м. д. с суммарной интенсивностью 8–10% от суммарной интенсивности сигналов метиленовых протонов. Такая картина в области поглощения *трет*-бутильной группы, в сочетании с определенной вариацией данных элементного анализа, свидетельствует о "смесевом" характере продукта гидролиза **5** (т. е. он содержит, как правило, несколько компонентов, различающихся терминальным радикалом R) и непостоянстве состава смеси от опыта к опыту. Следует отметить, что сигналы метиленовых протонов терминальных радикалов, по-видимому, перекрываются уширенным сигналом при 3.9 м. д.

К сожалению, попытки разделить смесь солей **5** на индивидуальные компоненты перекристаллизацией из различных растворителей не привели к успеху, ее удалось лишь в определенной степени стандартизовать путем переосаждения ацетоном из формамидного раствора. Приведенная к одному из производных **5** с R = *t*-Bu–NH–CH<sub>2</sub>–N=C(–NH<sub>2</sub>)– и *n* = 10 оценка выхода "смесевое" продукта составляет ~60% (см. экспериментальную часть).

Образование циклической мочевины **4** при гидролизе тиазолотриазина **1** 1.5 н. NaOH свидетельствует о реализации в данных условиях одного из маршрутов пути гидролиза (2), а именно – (2b)–(2b'') или (2c). Для одновременного образования "смесевое" соединения **5** (схема 2) в данной реакционной смеси должен присутствовать интермедиат-мономер **H**, который получается наряду с соединением **4** по одному из указанных маршрутов, но может образовываться и иным способом, не показанным на схеме 1, например, из интермедиатов **I**, **J** или **K**. Необходимые (в соответ-

ствии со схемой 2) для образования "ациклических" компонентов "смесового" вещества **5** интермедиаты **I**, **J** и **K** могут образовываться только в результате реализации маршрутов, относящихся к третьему пути гидролиза, например, показанных на схеме 1, а необходимый для образования "циклического" компонента интермедиат **F** – по маршруту (2b). Следует отметить, что образование "смесового" соединения **5** может быть представлено отличными от изображенного на схеме 2 способами, но при любом из них интермедиаты, необходимые для образования "ациклических" компонентов, должны возникать по маршрутам типа (3), т. е. при распаде обоих колец в одном маршруте.

Схема 2

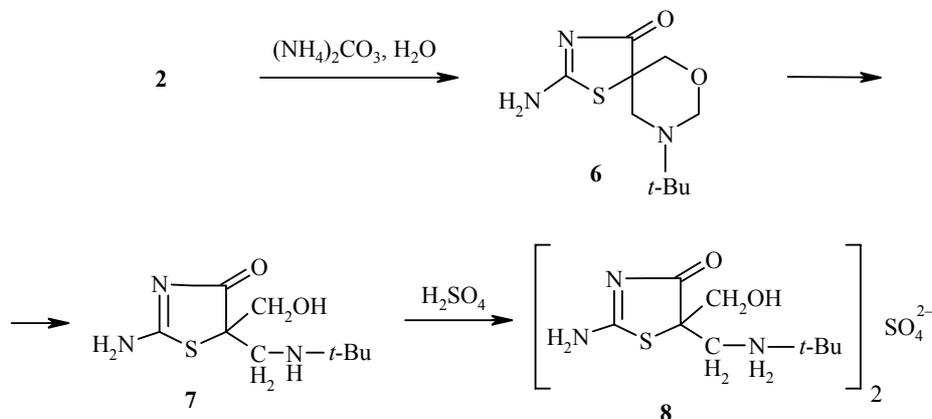


Выявленное направление гидролитического распада соединения **1** в щелочной среде, приводящее к циклической мочеvine **4** и интермедиату **H**, отличается от направления распада псевдотиогидантоина в сопоставимых условиях, приводящего к тиомочевине и молочной кислоте [5]. Спекулятивное объяснение состоит в различной относительной электрофильности положений  $C_{(2)}$ ,  $C_{(4)}$  и  $C_{(5)}$  тиазолидинового кольца тиазолотриазина **1** и тиазолинового кольца псевдотиогидантоина: в первом случае гидроксид-ион атакует предпочтительно положения  $C_{(2)}$  и/или  $C_{(4)}$  тиазолидинового кольца, что приводит к реализации маршрутов (2c) и/или (2b), (2b"), тогда как во втором случае предпочтительной является атака положения  $C_{(5)}$  тиазолинового кольца с реализацией маршрута типа (2a). Возможно, это различие связано с сильной поляризацией молекулы псевдотиогидантоина, имеющей "почти цвиттер-ионное" строение [8].

В результате гидролиза спирана **2** при комнатной температуре в присутствии карбоната аммония были выделены два соединения: соответствующий распаду тетрагидротриазинового кольца 2'-амино-3-*трет*-бутилспиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,5'-тиазолин]-4'-он (**6**) и его аналог с расщепленным пергидрооксазиновым кольцом 2-амино-5-[(*трет*-бутиламино)метил]-5-(гидроксиметил)-4-тиазолинон (**7**) (схема 3). По всей вероятности, вначале происходит распад тетрагидротриазинового кольца и лишь затем раскрывается пергидрооксазиновое кольцо, так как соединение **7** можно получить также из его предшественника **6** действием на последний солянокислого гидросиламина с последующей нейтрализацией реакционной смеси метилатом натрия. Еще один способ получения

соединения **7** состоит в обработке сернокислым гидроксиламином непосредственно спира **2** с последующей нейтрализацией реакционной смеси водной щелочью.

Схема 3



Гидролитический распад тетрагидротриазинового цикла спира **2** в присутствии связывающего формальдегид агента –  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  или соли гидроксиламина – является вполне ожидаемым, особенно в свете данных по гидролизу соединения **1** в присутствии  $\text{NH}_3$ . Вероятно, пергидрооксазиновое кольцо соединения **6** расщепляется в присутствии этих агентов по наиболее поляризованной связи  $\text{O}_{(1)}-\text{C}_{(2)}$ , при этом объемная *трет*-бутильная группа в положении  $\text{N}_{(3)}$ , по-видимому, способствует гидролитической лабильности этого кольца; после раскрытия кольца происходит отщепление формальдегида от лабильной *N*-гидроксиметильной группировки с образованием соединения **7**.

Действием серной кислоты соединение **7** может быть легко переведено в сернокислую соль – сульфат бис{*N*-[2-амино-5-(гидроксиметил)-4-оксо-5-тиазолил]метил-*N-трет*-бутиламония} (**8**), которая кристаллизуется из водных растворов в виде тригидрата.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  (соединений **6**, **7**),  $\text{D}_2\text{O}$  (соединений **4**, **5**, **8**) и в обоих растворителях (соединений **3**), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **3**, **4** записывали в  $\text{D}_2\text{O}$  на этом же приборе. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, элюент бензол–2-пропанол, 5:1 (если не оговорено иначе).

**3-трет-Бутил-7,7-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6(7Н)-он** (**1**) и **3,3'-ди-трет-бутил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро(пергидро-1,3-оксазин)-5,7'-тиазоло[3,2-а]-[1,3,5]триазин]-6'-он** (**2**) получают как описано в работе [3], **2-амино-5,5-бис(гидроксиметил)-4-тиазолинон** (**3**) – по методике [2]. Характеристики синтезированных соединений соответствуют литературным данным.

**5-трет-Бутилпергидро-1,3,5-триазин-2-он** (**4**). Кипятят 6.0 г (100 ммоль) мочевины, 7.3 г (10.5 мл, 100 ммоль) *трет*-бутиламина и 16 мл (0.2 моль) формалина в 20 мл этанола в течение 5 ч, реакционную смесь охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Из

фильтрата при атмосферном давлении отгоняют жидкую фазу примерно до 1/3 первоначального объема и отфильтровывают еще ~1 г образовавшегося осадка. Осадки объединяют, кристаллизуют из этанола и сушат 4 ч при 105 °С. Выход 3.0 г (19%). Т. пл. 197–199 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3240 (N–H), 1680 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.3 (4H, с, 4,6-CH<sub>2</sub>); 1.2 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 158.5 (C=O); 57.0 (CH<sub>2</sub>); 55.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Найдено, %: С 53.36; Н 9.69; N 26.70. C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 53.48; Н 9.62; N 26.73.  $R_f$  0.6 (Silufol UV-254, метанол, проявление в парах иода или спиртовым раствором универсального индикатора РКС 1-10).

**Щелочной гидролиз 3-*трет*-бутил-7,7-бис(гидроксиетил)-3,4-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7Н)-она (1).**

**А. Гидролиз водным аммиаком.**

**2-Амино-5,5-бис(гидроксиетил)-4-тиазолинон (3).** Растворяют при ~20 °С и интенсивном перемешивании 1.8 г (6.6 ммоль) соединения **1** в 25% водном растворе NH<sub>3</sub>, через 1 ч отгоняют растворитель в вакууме досуха, поднимая температуру в конце отгонки до 60–70 °С. Сухой остаток растворяют в минимальном количестве метанола и к полученному раствору прибавляют равный объем хлороформа. Образовавшуюся аморфную массу энергично встряхивают. Через несколько минут формируется кристаллический хроматографически однородный осадок, который отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе до постоянного веса. Выход 0.81 г (70%). Т. пл. 188–191 °С (из этанола), 190–191 °С (из воды); по данным [2], т. пл. 186–188 °С. Спектральные характеристики идентичны характеристикам образца, полученного по способу [2]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (ДМСО- $d_6$ ): 8.8 (1H, с, NH<sub>A</sub>); 8.7 (1H, с, NH<sub>B</sub>); 5.2 (2H, уш, OH); 3.6 (4H, уш, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 192.2 (C=O); 184.7 (C=N); 76.8 (C–S); 63.5 (C–O). Найдено, %: С 34.01; Н 4.63; N 15.98. C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 34.08; Н 4.58; N 15.90.

**Б. Гидролиз водным раствором гидроксида натрия.**

**5-*трет*-Бутилпергидро-1,3,5-триазин-2-он (4).** Растворяют 2.0 г (7.3 ммоль) соединения **1** при интенсивном перемешивании в 7 мл (10.5 ммоль) 1.5 н. водного раствора NaOH. Через 1 сут отфильтровывают\* выпавший осадок. Если осадок не образуется, то отгоняют воду в вакууме до его выпадения. Осадок промывают водой и сушат сначала на воздухе, а затем 2 ч при 105 °С. Выход 0.46 г (40%). Т. пл. 198–199 °С (из этанола). Спектральные характеристики идентичны характеристикам образца, полученного по описанному выше способу. Найдено, %: С 53.21; Н 9.78; N 27.20. C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 53.48; Н 9.62; N 26.73.

**"Смесевое" соединение 5** (на примере одного из синтезов). Фильтрат, полученный в предыдущем эксперименте, подкисляют уксусной кислотой до pH ~8, прибавляют 1 мл водного раствора CaCl<sub>2</sub> с концентрацией 5 моль/л и полученный раствор разбавляют 10 мл метанола. Отфильтровывают выпавший осадок и промывают его метанолом. Выход 0.85 г (57% в расчете на структуру **5**, R = *t*-Bu–NH–CH<sub>2</sub>–N=C(–NH<sub>2</sub>)–, *n* = 10). Т. разл. 225–227 °С (после переосаждения из формамида ацетоном). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1700 пл, 1590, 1395. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.9 (уш, CH<sub>2</sub>OH); 3.0 (уш, S–CH<sub>2</sub>); 1.4 (*t*-Bu), относительная интенсивность сигналов 1:0.87:0.18. Найдено, %: С 25.89; Н 4.74; N 1.9; S 16.00. C<sub>50</sub>H<sub>81</sub>Ca<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>45</sub>S<sub>11</sub> [для **5** R = *t*-Bu–NH–CH<sub>2</sub>–N=C(–NH<sub>2</sub>)–, *n* = 10, M = 2237.7520]. Вычислено, %: С 26.84; Н 3.65; N 1.88; S 15.76.

**Гидролиз 3,3'-ди-*трет*-бутил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,7'-тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин]-6'-она (2).**

**2'-Амино-3-*трет*-бутилспиро[(пергидро-1,3-оксазин)-5,5'-тиазолин]-4'-он (6).** Раствор 17.0 г (50 ммоль) соединения **2** в 20 мл метанола приливают при перемешивании к раствору 9.6 г (100 ммоль) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 50 мл воды. Первоначально образующиеся капли масла постепенно твердеют, превращаясь в белый осадок, причем наблюдается незначительное выделение газа. Механически измельчают крупные комки осадка и продолжают перемешивание еще 1 ч 30 мин–2 ч, осадок отфильтровывают\*\*, промывают водой, сушат

\* Фильтрат используют в дальнейшем при получении "смесевое" соединения **5**.

\*\* Фильтрат используют в дальнейшем при получения соединения **7**.

на воздухе и промывают бензолом. Выход 3.3 г (27%). Т. пл. 200–201 °С (из метанола). Вещество почти не растворимо в воде. Медленно переходит в раствор при выдерживании

при pH ~4.5 (время растворения около 40–60 мин), очевидно, благодаря гидролизу до соединения **7**. Образовавшийся основной азот и формальдегид титруют 0.1 н. раствором HCl или Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, соответственно; отношение титров по азоту и формальдегиду 2:1. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1680 (C=O), 1640 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 9.0 (1H, с, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 8.9 (1H, с, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 4.7 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 9, 2-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 3.9 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 9, 2-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 3.9 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 13, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 3.7 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 13, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 3.1 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 13, 4-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 2.9 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 13, 4-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 1.0 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Найдено, %: C 49.32; H 7.05; N 18.23. C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 49.36; H 7.04; N 17.27.

**2-Амино-5-[(трет-бутиламино)метил]-5-(гидроксиметил)-4-тиазолинон (7)**. 1. Фильтрат, полученный в предыдущем опыте, упаривают в вакууме до 15 мл, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 1.6 г (14%). Кипятят 1.3 г полученного вещества в 14 мл метанола, отфильтровывают от нерастворившегося остатка и оставляют фильтрат на несколько суток. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат в вакууме. Выход на стадии кристаллизации 0.6 г (46%). Т. пл. 183–186 °С (столлик Коффлера), 170–171 °С (в запаянном капилляре, 2 °С/мин). Соединение ограниченно растворимо в воде, р*K*<sub>a</sub> ~8.1 (потенциометрическое титрование). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1680 (C=O), 1640 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 8.8–8.7 (2H, NH<sub>2</sub>); 5.2 (1H, OH); 3.7 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 8, 5-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>O); 3.6 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 8, 5-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>O); 2.9 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 9, 5-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N); 2.8 (1H, д, <sup>зеМ</sup>*J*<sub>AB</sub> = 9, 5-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N); 1.0 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Найдено, %: C 46.59; H 7.42; N 18.75. C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 46.73; H 7.41; N 18.17.

2. Раствор 50 г (147 ммоль) соединения **2** в 200 мл метанола прибавляют по каплям при перемешивании в течение 1 ч 30 мин к раствору 36 г (220 ммоль) сернокислого гидроксилamina в 52 мл воды, затем к реакционной смеси добавляют еще 7 г (43 ммоль) сернокислого гидроксилamina и продолжают перемешивание 40 мин. Добавляют в реакционную смесь 10 мл 25% водного раствора NH<sub>3</sub> (до pH ~5.5), раствор охлаждают до 15 °С и отфильтровывают от осадка сульфата аммония. Фильтрат разбавляют двукратным объемом ацетонитрила и отфильтровывают выпавший осадок сернокислой соли **8** (см. ниже). Выход 22.0 г (49% в расчете на тригидрат).

Растворяют полученную соль **8** в минимальном количестве воды (~25 мл) и подщелачивают раствор дробным добавлением 50% водного NaOH, контролируя pH аликвоты (0.1 мл раствора разбавляют водой до объема 30 мл) на pH-метре. Сначала, при pH ~8, выпадают смолообразные вещества, которые отделяют декантированием раствора. Продолжают добавление щелочи к раствору до выпадения осадка (при pH ~10). Выход воздушно-сухого вещества 11.0 г (32%).

Маточник, полученный после отделения соли **8**, упаривают в вакууме (~40 °С) до объема ~70 мл, подщелачивают аналогичным образом и выделяют еще 3.3 г (10%) соединения.

Оба осадка объединяют и перекристаллизовывают из 140 мл метанола\*. Вещество кристаллизуется медленно (охлаждение до 8 °С). Выход 4.4 г (13%). Не растворившийся остаток кристаллизуют из 60 мл этанола\*. Выход 1.8 г (5.3%). Т. пл. 183–186 °С (столлик Коффлера), 173 °С (в запаянном капилляре, 2 °С/мин). Спектральные характеристики и данные элементного анализа соответствуют приведенным выше значениям.

3. К суспензии 2.05 г (8.4 ммоль) соединения **6** в 40 мл метанола прибавляют 0.55 г (7.9 ммоль) солянокислого гидроксилamina, реакционную смесь перемешивают до почти полного растворения компонентов (мутный раствор имеет pH ~6–7 по индикаторной бумаге) в течение 30 мин и оставляют на ночь, затем подщелачивают 3 н. метилатом натрия до pH ~10–11, отфильтровывают выпавший осадок NaCl, фильтрат упаривают при атмосферном давлении до 1/3 объема и снова фильтруют горячим. Примерно через 15 мин начинает выпадать осадок. Через 3 сут его отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 0.73 г (38%). Т. пл. 184–186 °С (столлик Коффлера); 174 °С (в запаянном капилляре, 2 °С/мин). Спектральные характеристики и данные элементного анализа соответствуют приведенным выше значениям.

\* Маточные растворы использовали в дальнейшем при получении соли **8**.

**Сульфат бис{N-[2-амино-5-(гидроксиметил)-4-оксо-5-тиазолинил]метил-N-трет-бутиламмония} (8)**. 1. К объединенным маточным растворам, оставшимся от пере-

кристаллизации соединения **7** (см. выше), общим объемом ~150 мл (метанол–этанол, ~2:1, оценочное содержание соединения **7**, по данным потенциометрического титрования, 12 ммоль) при перемешивании прибавляют 0.607 г (0.33 мл, 5.9 ммоль) серной кислоты, отфильтровывают выпавший осадок, промывают его метанолом, перекристаллизовывают из 20 мл 70% этанола и сушат на воздухе до постоянного веса. Выдерживание навески образца при 105 °С в течение 1 сут приводит к потере веса, соответствующей трем молекулам воды на одну молекулу соли. Выход тригидрата 1.2 г (32%). Т. разл. 260–263 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1680 (C=O), 1640 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.9 (1H, д,  $^{\text{gem}}J_{\text{AB}} = 12.5$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}$ ); 3.8 (1H, д,  $^{\text{gem}}J_{\text{AB}} = 12.5$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}$ ); 3.6 (1H, д,  $^{\text{gem}}J_{\text{AB}} = 15$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{N}$ ); 3.5 (1H, д,  $^{\text{gem}}J_{\text{AB}} = 15$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{N}$ ); 1.4 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Найдено, %: С 34.95; Н 6.17; N 13.12.  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 35.17; Н 6.89; N 13.67.

2. К 0.60 г (2.6 ммоль) соединения **7** прибавляют при перемешивании 6 мл этанола, 2.2 мл воды и 0.184 г (0.10 мл, 1.8 ммоль) серной кислоты, доводят реакционную смесь до кипения, фильтруют от нерастворившегося осадка, фильтрат охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок соли, промывают его два раза 70% этанолом и сушат в вакууме. Выход тригидрата 0.32 г (40%). Т. разл. 254–259 °С. Спектральные характеристики и данные элементного анализа соответствуют приведенным выше значениям.

*Авторы благодарят Д. Б. Лазарева за помощь в оформлении статьи.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. C. Brown, *Chem Rev.*, **61**, 463 (1961).
2. С. М. Рамш, А. Г. Иваненко, *ХГС*, 1743 (2003).
3. С. Ю. Соловьева, С. М. Рамш, А. И. Гинак, *ХГС*, 1204 (1983).
4. С. М. Рамш, Т. С. Басиева, О. Ю. Урюпов, 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).
5. В. М. Федосеев, А. А. Мандругин, М. Н. Семененко, *ХГС*, 44 (1984).
6. Н. Aspelund, *Acta Acad. Aboensis (Math. Phys.)*, No. 1, 1 (1964).
7. Н. Aspelund, *Acta Acad. Aboensis (Math. Phys.)*, No. 2, 1 (1964).
8. С. М. Рамш, Н. А. Сморыго, А. И. Гинак, *ХГС*, 1066 (1984).

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

Поступило в редакцию 12.10.2003

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