ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 6, с. 947–956

УДК 547.783

ПРОИЗВОДНЫЕ 2,2',2''-(2,4,6-ТРИОКСО-1,3,5-ТРИАЗИНАН-1,3,5-ТРИИЛ)ТРИУКСУСНЫХ КИСЛОТ. НОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ.

© 2020 г. М. А. Кавина[a, b], В. В. Сизов[a, *]

[a] *ООО «НПФ КЕМ»,*
188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, Кузьмоловский гп., Заводская ул. 3, корп. 142
**e-mail: vvsizov@list.ru*
[b] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова 14, лит. А*

Поступила в редакцию 23 января 2020 г.
После доработки 01 февраля 2020 г.
Принята к публикации 03 февраля 2020 г.

Производные 2,2',2''-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триуксусной кислоты под действием нуклеофильных реагентов в водной среде могут претерпевать раскрытие триазинового цикла по карбонильной группе с возможностью последующей рециклизации в замещенные 1-карбамоилгидантоины.

Ключевые слова: изоциануровая кислота, хлорацетамид, этилхлорацетат, гидантоин, мочевина, 1-карбамоилгидантоин.

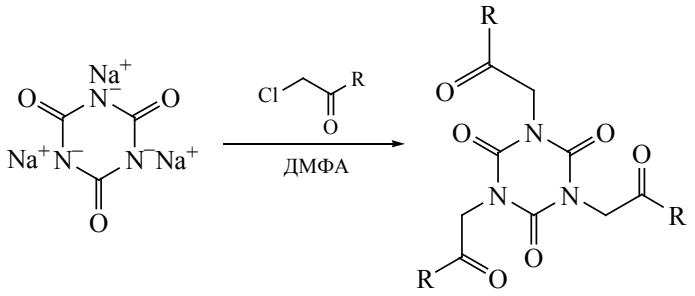
DOI: 10.31857/S0514749220060130

В ранее опубликованной работе нами описан способ синтеза производных 2-хлор-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолов дегидратацией 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамидов хлорокисью фосфора [1]. С целью использования данного метода для синтеза конденсированных имидазолов мы попытались применить его к другому производному *N*-ацилглицинамида, а именно к триамиду 2,2',2''-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триуксусной кислоты **2a** (схема 1).

Изучению синтеза и реакционной способности производных 2,2',2''-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триуксусной кислоты посвящено незначительное количество работ. Синтез этих соединений в подавляющем большинстве случаев проводят алкилированием тринатриевых солей изоциануровой кислоты производными 2-галогенуксусных кислот в растворителе при нагревании или без растворителя при температуре 190–195°C [2–8]. В качестве растворителей используют ДМФА, ГМФТА, *N*-метилпирролидон.

В работе [9] описано алкилирование изоциануровой кислоты в ДМФА хлорацетонитрилом в присутствии триэтиламина. В патенте BASF триэтиловый эфир синтезировали взаимодействием этилхлорацетата с цианатом калия при температуре 150–160°C [8]. Реакционная способность производных 2,2',2''-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триуксусных кислот, представленная в литературе, ограничена гидролизом нитрильных групп в амидные [9] или карбоксильные [5], гидролизом амидных групп в карбоксильные [5, 8], этерификацией карбоксильных групп в сложноэфирные и превращением сложноэфирных групп в амидные [4, 6, 10]. Описан синтез трис-(5-тетразолилметил)-изоциануратa взаимодействием тринитрила с азидом натрия в ДМФА при 140°C [11].

Схема 1.



1 **2a**, **b**

R = NH_2 (**a**), OC_2H_5 (**b**).

Мы синтезировали триамид **2a** и триэфир **2b** по модифицированной методике взаимодействием тринатриевой соли изоциануровой кислоты с хлорацетамидом и этилхлорацетатом в ДМФА (схема 1).

Обработка триамида **2a** хлорокисью фосфора при нагревании не привела к образованию 2,6,10-трихлортриимидазо[1,2-*a*:1,2-*c*:1,2-*e*]-[1,3,5]триазина **3**. Ужесточение условий дегидратации с применением пятихлористого фосфора также не привело к образованию соединения **3**. В качестве продуктов реакции были выделены соответствующий тринитрил **4** и 2,2',2''-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)трис(хлорацетонитрил) **5** с выходами 5 и 48% соответственно (схема 2).

Соединение **5** нестабильно и медленно разлагается при хранении на воздухе.

Нагревание суспензии соединения **5** в воде, неожиданно, с выходом 43%, привело к образованию 5-гидрокси-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамида **6** (схема 3).

Взаимодействие **5** с некоторыми ароматическими аминами привело лишь к образованию симметричных мочевин **7c–e** (схема 4).

При попытке синтеза триамида **2a** аммонолизом триэфира **2b** в водном растворе аммиака также были получены неожиданные результаты. При перемешивании суспензии триэфира **2b** в 25%-м водном растворе аммиака, при комнатной температуре (в соотношении 15 мл аммиака на 1 г триэфира

Схема 2.

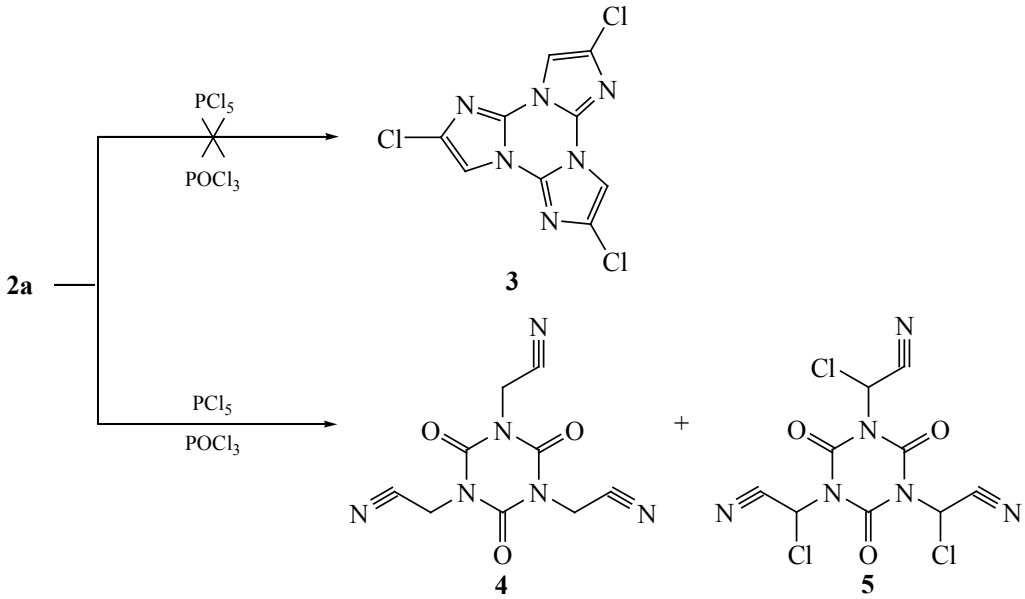
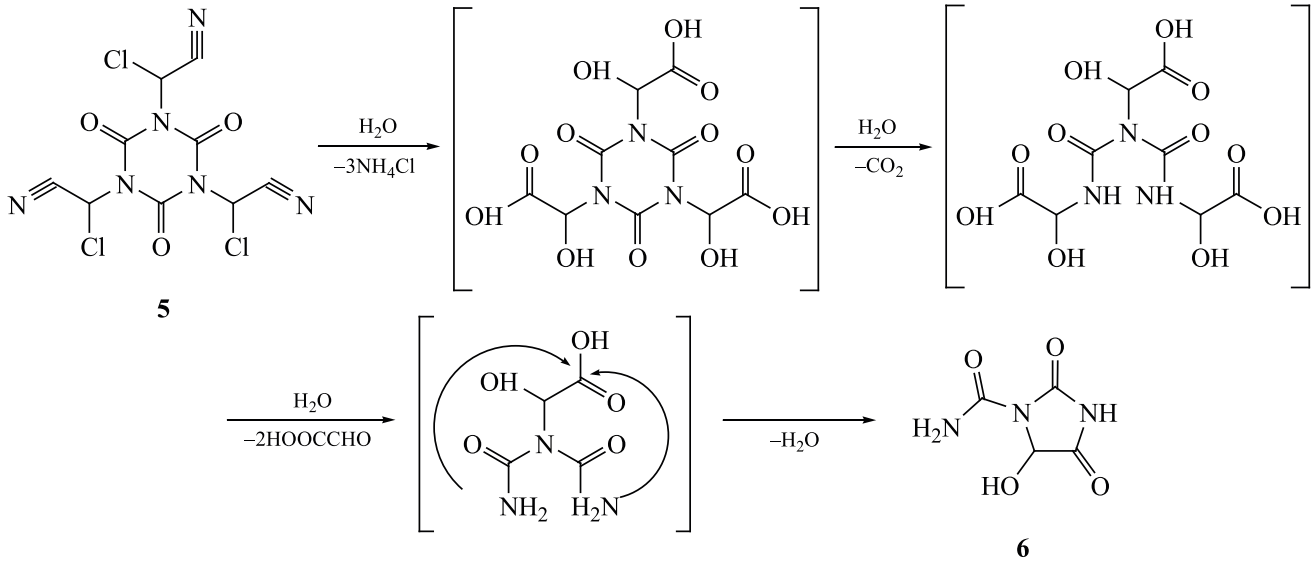


Схема 3.



2b), через 7–10 ч образуется раствор. Упаривание полученного раствора под вакуумом, в ходе которого, предположительно, происходит циклизация промежуточного соединения **A**, привело к образованию белого кристаллического продукта, представляющего из себя, в основном, смесь двух веществ – гидантоина **8** (95%) и мочевины **9** (5%). Выход смеси составил 75% на исходный триэфир **2b** (схема 5).

Попытки выделения промежуточного соединения **A** в чистом виде окончились неудачей. Чистое соединение **8** может быть получено перекристаллизацией из ДМФА, в котором мочевина **9** нерастворима.

Соотношение соединений **8** и **9** в выделенной смеси зависит от времени реакции. Дальнейшее выдерживание реакционной массы при комнатной температуре в течение 20 сут меняет соотношение соединений **8** и **9** на противоположное. А после 21–25 сут единственным продуктом является мочевина **9** (см. рисунок). Выход при этом составил лишь 47%, что говорит о значительной доле процессов деструкции.

Длительное перемешивание гидантоина **8** в водном аммиаке при комнатной температуре так же приводит к образованию соединения **9**.

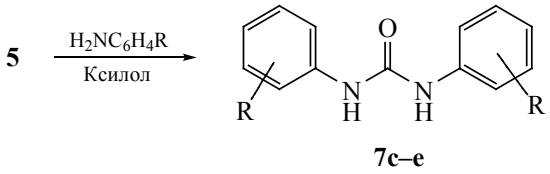
Триамид **2a** претерпевает аналогичное превращение гораздо медленнее – полное растворение исходного вещества происходит через 44–48 ч. Смесь соединений **8** и **9** в том же соотношении образуется с выходом 66%.

При длительной обработке триэфира **2b**, а также гидантоина **8** водным раствором метиламина, в аналогичных условиях, единственным выделившимся продуктом реакции явилась симметричная мочевина **10** (схема 6).

Проведенные исследования показали, что раскрытие триазинового цикла в производных 2,2',2"-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триуксусной кислоты, с последующей циклизацией в соответствующие1-карбамоилгидантоины, является общей реакцией и может протекать, как под действием аммиака, так и под действием других нуклеофилов (схема 7).

На практике превращение соединений **2a**, **b**, и **4** в соединения **8**, **11** проводили перемешиванием суспензий исходных веществ в водном растворе нуклеофила до образования раствора промежуточ-

Схема 4.



R= 2-CH_3 (**c**); 4-Br (**d**); 3-$COOCH_3$ (**e**).

Схема 5.

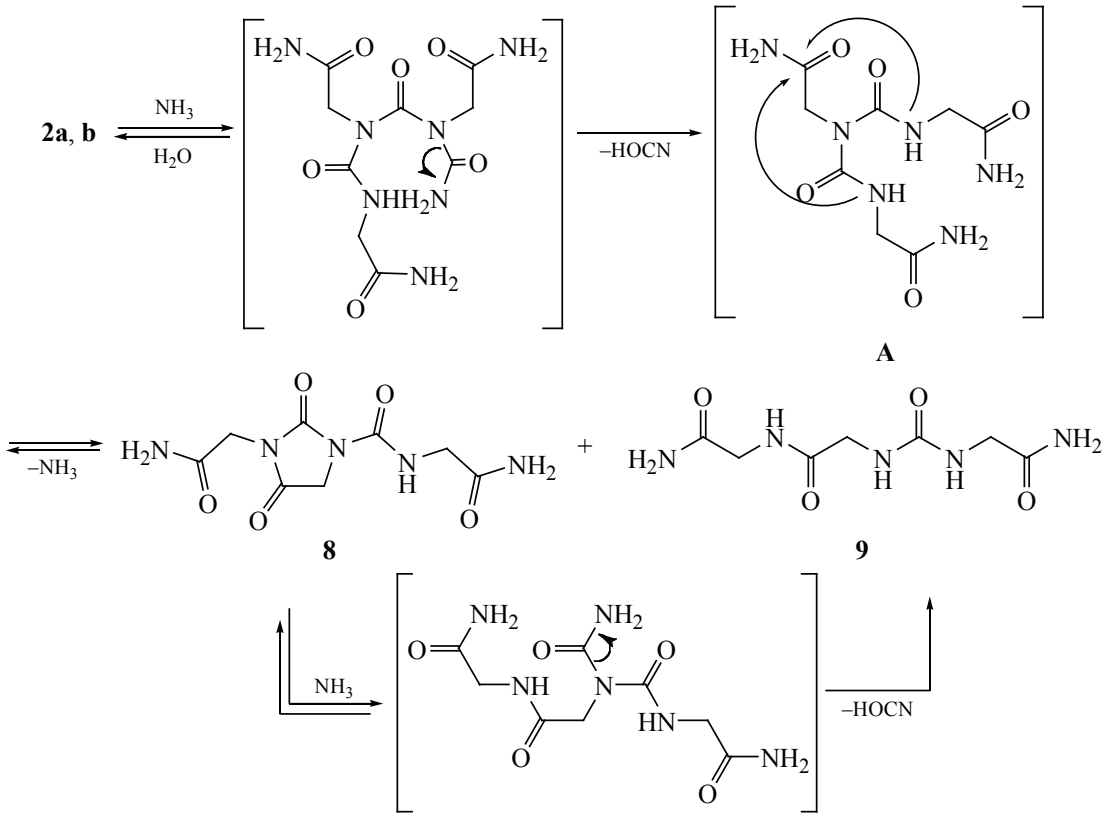


Схема 6.

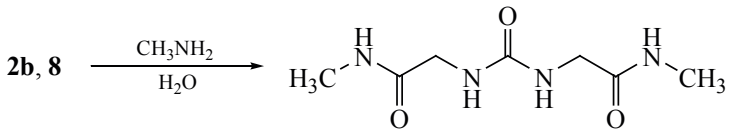
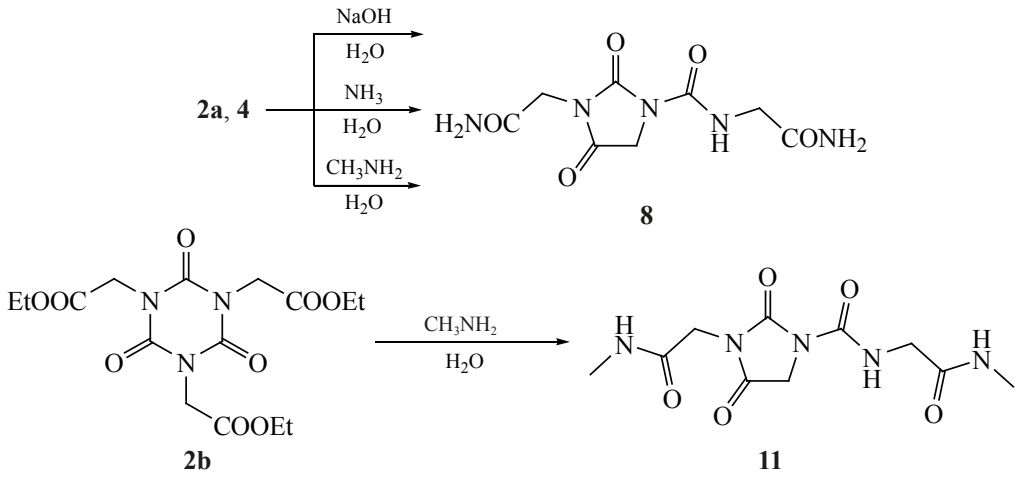


Схема 7.

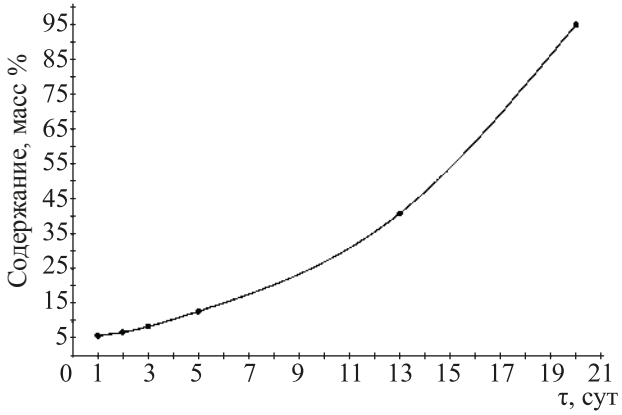


ного линейного соединения с последующим подкислением реакционной массы для рециклизации.

Изучение этого процесса показало, что увеличение количества раствора амина по отношению к исходному веществу ведет к ускорению процесса раскрытия триазинового цикла и, как следствие, к уменьшению количества образующихся побочных линейных продуктов. Так при соотношении 30 мл 25%-го раствора аммиака на 1г соединений **2a**, **b** и **4** раскрытие триазинового цикла, сопровождающееся растворением исходного вещества, занимает 1–3 ч и продукт циклизации не содержит линейной примеси **9**.

Раскрытие триазинового цикла соединения **4** под действием аммиака или метиламина сопровождается гидролизом нитрильных групп до амидной, а соединения **2b** амидированием сложноэфирных групп.

Для успешного раскрытия триазинового цикла, при котором происходит растворение исходного вещества и образование линейного промежуточного соединения, необходим определенный избыток нуклеофильного реагента. В случае использования 20–30%-х водных растворов аминов в количестве 15 мл и более на 1г исходного вещества в реакционной массе присутствует заведомо большой избыток нуклеофильного реагента и



Зависимость содержания соединения **9** от времени выдержки реакционной массы.

его дальнейшее увеличение не ведет к росту побочных процессов. При раскрытии триазинового цикла действием щелочи успешность раскрытия цикла определяется ее количеством. Необходимо использовать раствор, содержащий 3 экв щелочи на моль исходного вещества. При меньшем количестве щелочи процесс растворения не доходит до конца и выход 1-карбамоилгидантоина **8** резко снижается. Использование большего количества щелочи неизбежно приводит к превалированию процессов деструкции.

Необходимость 3 экв щелочи говорит о том, что одной из стадий процесса является гидролиз од-

Схема 8.

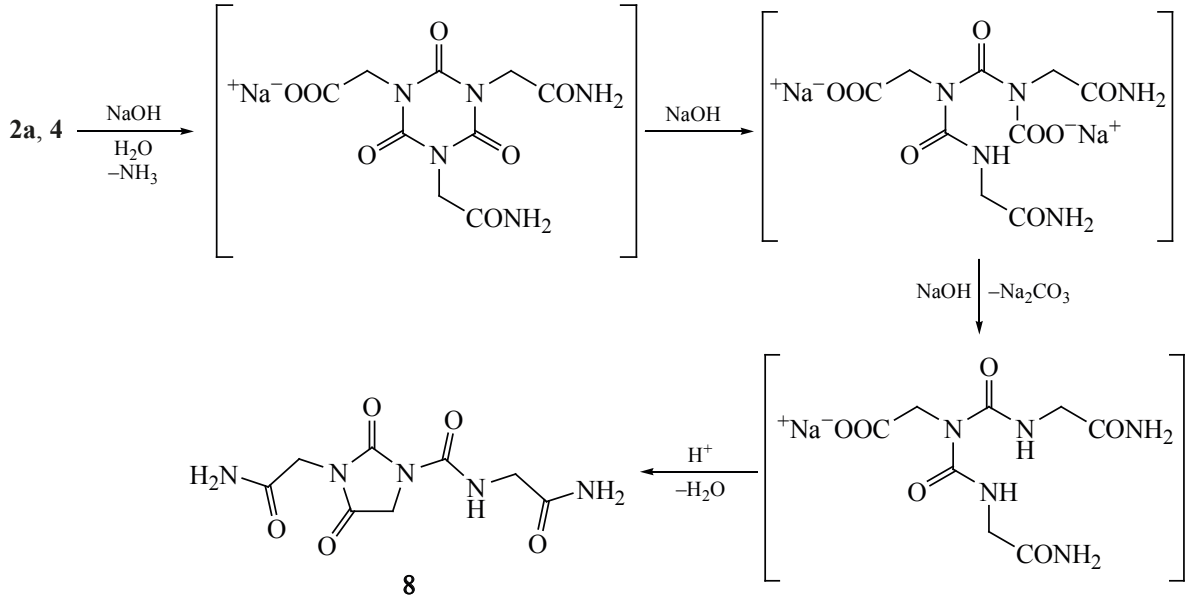
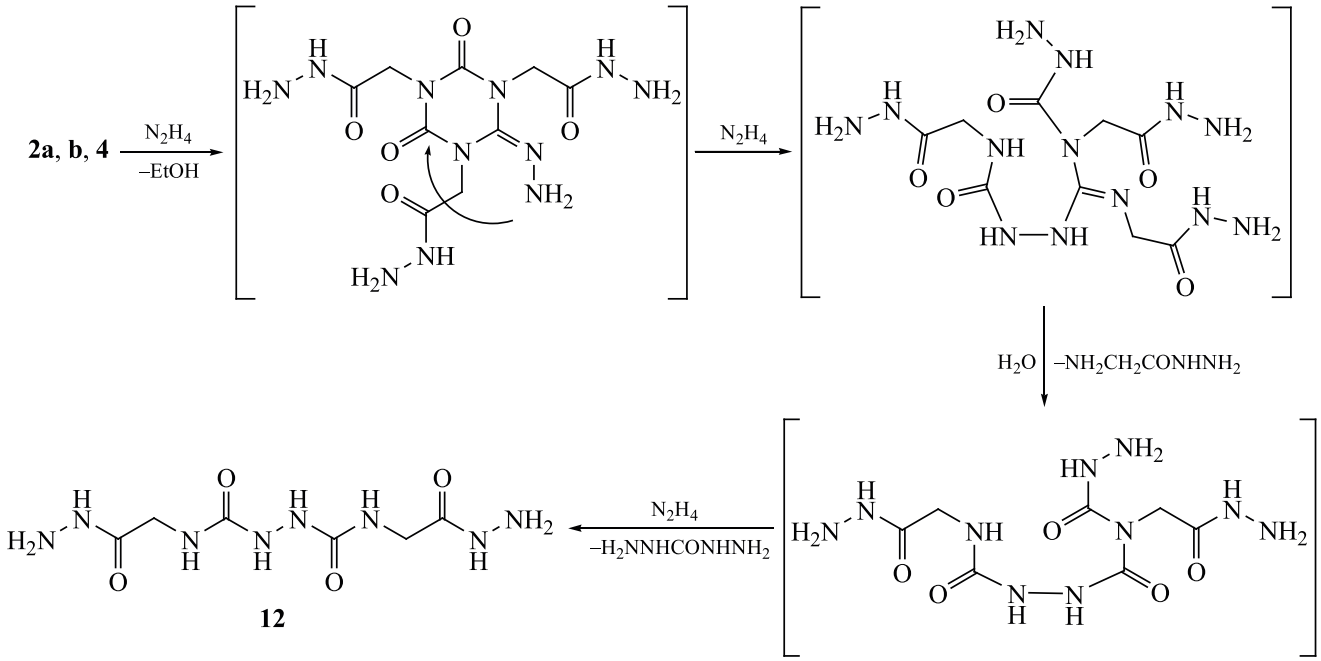


Схема 9.



ной амидной или нитрильной группы до карбоксильной. Возможно, эта стадия является первой и самой медленной, поскольку при использовании 2 экв щелочи полного растворения исходного вещества не наблюдается вообще (схема 8).

Обработка 25%-м водным раствором гидразина амида **2a**, триэфира **2b** и тринитрила **4** не позволила получить соответствующий 1-карбамоилгдантоин. В качестве основного продукта, с выходом 30–50% было выделено, нестабильное в растворах, линейное соединение **12**, которое разлагалось при попытке перекристаллизации из воды и растворителей (схема 9).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали на приборе Bruker Avance III (400 МГц) UltraShield Plus. Данные ВЭЖХ-МС были получены на приборе Thermo Scientific Fisher TSQ Quantum Access MAX. Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Thermo Scientific FLASH 2000. Температуры плавления сняты на приборе с диапазоном измерений 20–360°C с электрическим обогревом.

Тринатриевая соль изоциануровой кислоты (1). К суспензии 129 г (1моль) циануровой кислоты в 1.5 л воды прилили раствор 125 г (3.1 моль) едкого натра в 500 мл воды. Массу нагрели до образования раствора, обработали углем, фильтровали горячим. Раствор упарили в вакууме досуха. Остаток обработали 1 л этанола. Суспензию перемешивали в течение 1 ч, осадок отфильтровали, промыли этанолом, сушили при 80°C. Выход **1** составил 185 г (93%). Кристаллы белого цвета.

Соединения 2a, b (*общая методика*). К суспензии 0.75 моль **1** в 800 мл ДМФА добавили 2.45 моль хлорацетамида или этилхлорацетата. Массу нагрели до 100°C и перемешивали в течение 72–80 ч.

2,2',2''-(2,4,6-Триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триацетамид (2a). Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали образовавшийся осадок. Осадок промыли ДМФА и суспендировали в 1л воды. Суспензию перемешивали 0.5 ч, фильтровали, промывали водой и ацетоном. Сушили при 80°C. Выход 88%. Белый порошок, т.пл. 350–352°C (350–351°C [6]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.31 с (2H, CH_2), 7.24 с (1H, NH_2), 7.59 с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 44.78 (CH_2), 149.11 (CO), 168.15 ($CONH_2$).

Триэтил 2,2',2''-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триацетат (2b). Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу медленно дозировали в 1,5 л холодной воды. Образовавшуюся суспензию гранулированного продукта интенсивно перемешивали при 25°C в течение 2–3 ч до образования однородной суспензии, осадок фильтровали, промыли водой и 50%-ным водным изопропанолом. Сушили на воздухе. Выход 92%. Бесцветные призмовидные кристаллы, т.пл. 64–65°C (пропан-2-ол) (75°C [2]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.21 т (3H, CH_3, *J* 8.0 Гц), 4.16 к (2H, CH_2, *J* 4.0, 8.0 Гц), 4.59 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 14.37 (CH_3), 43.95 (CH_2), 61.89 (CH_2), 148.51 (CO), 167.42 (COOEt).

2,2',2''-(2,4,6-Триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триацетонитрил (4) и 2,2',2''-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)трис(хлорацетонитрил) (5). К суспензии 41.7 г (0.14 моль) соединения **2a** в 100 мл хлорокиси фосфора в течение 2 ч дозировали 200 г (0.96 моль) пятихлористого фосфора, при температуре 40–45°C. По окончании дозировки смесь нагревали в течение 2 ч от 40°C до 70°C, регулируя температурой реакционной массы скорость выделения хлористого водорода. Массу перемешивали при температуре 70–75°C в течение 16–18 ч, после чего охлаждали образовавшуюся суспензию до комнатной температуры. Осадок отфильтровали, промывали водой и этанолом. Выход **4** составил 1.7 г (5%). Бесцветные призмовидные кристаллы, т.пл. 224–226°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.90 с (2H, CH_2).

Фильтрат упарили в вакууме досуха. Остаток вылили в воду со льдом при температуре 0–5°C. Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 1 ч при температуре 5–10°C, осадок отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе. Выход **5** составил 23 г (48%). Белый порошок, т.пл. 185–189°C (толуол–ацетон). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.99 с (H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 49.61 (CH), 112.94 (CN), 144.34 (CO). Найдено, %: C 30.85; H 0.74; N 24.01. $C_9H_3Cl_3N_6O_3$. Вычислено, %: C 30.93; H 0.87; N 24.05.

5-Гидрокси-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (6). К 25 мл воды, нагретой до 85–90°C, в течение 1 ч при перемешивании дозировали 5 г (0.014 моль) соединения **5**. По окончании дозировки массу перемешивали еще 30 мин до образования раствора. Горячий раствор осветляли углем, фильтровали уголь и охлаждали до комнатной температуры. Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 2–3 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли водой и ацетоном. Выход **6** составил 1 г (43%). Бесцветные призмовидные кристаллы, т.пл. 219–220°C с разл. (вода). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 5.47 д (1H, CH, *J* 4.0 Гц), 7.22 уш.с. (1H, NH_2), 7.33 д (OH, 1H, *J* 4.0 Гц), 7.43 уш.с (1H, NH_2), 11.42 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 158 (100) $[M - H]^-$. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 77.98 (CH), 151.57 (CO), 155.58 (CO), 171.28 ($CONH_2$). Найдено, %: C 30.08; H 3.19; N 26.32. $C_4H_5N_3O_4$. Вычислено, %: C 30.20; H 3.17; N 26.41. *M* 159.10.

Соединения 7c–e (*общая методика*). К раствору 25.5 ммоль о-толуидина, *n*-броманилина или метил 3-аминобензоата в 25–30 мл *o*-ксилола добавили 1 г (2.86 ммоль) соединения **5**. Массу нагрели до 130°C и перемешивали в течение 3 ч, после чего охладили до комнатной температуры и осадок отфильтровали.

1,3-Бис(2-метилфенил)мочевина (7c). Осадок на фильтре промыли этанолом, суспендировали в горячей воде, фильтровали, промыли водой и ацетоном. Выход **7c** составил 0.43 г (62%). Светло-фиолетовые призмовидные кристаллы, т.пл. 246–247°C (пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.27 с (3H, CH_3), 6.95 т ($1H_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 7.12–7.19 м ($2H_{аром}$), 7.80 д ($1H_{аром}$, *J* 4.0 Гц), 8.24 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 18.51 (CH_3), 121.94 ($CH_{аром}$), 123.14 ($CH_{аром}$), 126.56 ($CH_{аром}$), 128.20 ($CH_{аром}$), 130.65 ($C_{аром}$), 137.97 ($C_{аром}$), 153.42 (CO). Найдено, %: C 74.84; H 6.78; N 11.69. $C_{15}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: C 74.96; H 6.72; N 11.66.

1,3-Бис(4-бромфенил)мочевина (7d). Осадок на фильтре промыли этанолом, ацетоном, суспендировали в горячей воде, фильтровали, промыли горячей водой и ацетоном. Выход **7d** составил 0.54 г (51%). Бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 300–301°C с разл. (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.44 с ($1H_{аром}$), 9.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 113.84

($CH_{аром}$), 120.68 ($2CH_{аром}$), 131.99 ($2CH_{аром}$), 139.43 ($CH_{аром}$), 137.97 ($C_{аром}$), 152.75 (CO). Найдено, %: C 42.14; H 2.82; N 7.59. $C_{13}H_{10}Br_2N_2O$. Вычислено, %: C 42.19; H 2.73; N 7.57.

Метил 3-({[3-(метоксикарбонил)фенил]карбамоил}амино)бензоат (7e). Осадок на фильтре промыли этанолом, суспендировали в горячей воде, фильтровали, промыли горячей водой и этанолом. Выход **7e** составил 0,45 г (48%). Светло-коричневые призмовидные кристаллы, т.пл. 228–229°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.87 с (3H, CH_3), 7.44 т ($1H_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 7.59 д ($1H_{аром}$, *J* 4.0 Гц), 7.65 д ($1H_{аром}$, *J* 4.0 Гц), 8.22 с ($1H_{аром}$), 8.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 52.65 (CH_3), 119.22 ($CH_{аром}$), 123.14 ($CH_{аром}$), 123.42 ($CH_{аром}$), 129.68 ($CH_{аром}$), 130.64 ($CH_{аром}$), 140.43 ($CH_{аром}$), 152.95 (CO), 166.67 ($COOCH_3$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 329 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 62.11; H 4.98; N 8.51. $C_{17}H_{16}N_2O_5$. Вычислено, %: C 62.18; H 4.92; N 8.53. *M* 328.32.

***N*,3-Бис(2-амино-2-оксоэтил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (8)** (*общая методика*). 0.13 моль соединения **2a**, **b** суспендировали в 750 мл 25%-го водного аммиака и перемешивали при комнатной температуре до образования раствора. Раствор обработали углем и после фильтрации от нерастворимых примесей упарили в вакууме досуха. Остаток обработали горячим этанолом, охлажденную суспензию перемешивали в течение 2–3 ч, осадок отфильтровали, промыли на фильтре этанолом. Конечный продукт содержит 5 масс % соединения **9**. Для получения чистого соединения **8** смесь растворяли при 80°C в ДМФА, раствор фильтровали от малорастворимого соединения **9**. Охлаждали, образовавшиеся кристаллы фильтровали, промывали водой и ацетоном. Сушили при 80°C. Из соединения **2a**: выдержка при перемешивании в течение 44–48 ч до образования раствора. Выход 66%. Из соединения **2b**: Выдержка при перемешивании в течение 7–10 ч до образования раствора. Выход 75%. Бесцветные призмовидные кристаллы, т.пл. 233–234°C с разл. (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.82 д (2H, CH_2, *J* 4.0 Гц), 3.98 с (2H, CH_2), 4.29 с (2H, CH_2), 7.18 с (1H, NH_2), 7.33 с (1H, NH_2), 7.48 с (1H, NH_2), 7.66 с (1H, NH_2), 8.15 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 41.03 (CH_2), 42.95 (CH_2), 48.54 (CH_2), 150.82 (CO), 155.35 (CO), 167.87 (CO), 168.80 ($CONH_2$), 170.57 ($CONH_2$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 258 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 37.38; H 4.39; N 27.20. $C_8H_{11}N_5O_5$. Вычислено, %: C 37.36; H 4.31; N 27.23. *M* 257.20.

***N*-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-{[(2-амино-2-оксоэтил)карбамоил]амино}ацетамид (9)** (*общая методика*). 0.13 моль соединений **2a**, **b**, **8** суспендировали в 750 мл 25%-го водного аммиака и перемешивали при комнатной температуре в течение 21–25 сут. Осадок фильтровали, промывали водой и ацетоном. Выход 45–47%. Белый порошок, т.пл. 234–235°C с разл. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.58–3.65 м (6H, CH_2), 6.41 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц), 6.49 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц), 7.01 с (1H, NH_2), 7.06 с (1H, NH_2), 7.27 д (2H, NH_2, *J* 8.0 Гц), 8.04 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 42.30 (CH_2), 43.19 (CH_2), 43.67 (CH_2), 158.57 (CO), 170.83 (CO), 171.55 ($CONH_2$), 172.45 ($CONH_2$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 232 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 36.28; H 5.72; N 30.26. $C_7H_{13}N_5O_4$. Вычислено, %: C 36.36; H 5.67; N 30.29. *M* 231.21.

***N*-Метил-2-({[2-(метиламино)-2-оксоэтил]карбамоил}амино)ацетамид (10).** 10 ммоль соединения **2b** или **8** суспендировали в 50 мл 30%-го водного раствора метиламина и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Образовавшийся раствор фильтровали и упаривали в вакууме досуха. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 68–71%. Бесцветные призмы, т.пл. 224–225°C (вода) с разл. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.59 д (6H, $2CH_3$, *J* 4.0 Гц), 3.59 д (4H, $2CH_2$), 6.40 т (2H, 2NH, *J* 4.0 Гц), 7.74 уш.с. (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 25.67 (CH_3), 43.03 (CH_2), 159.96 (CO), 173.46 (CO). Найдено, %: C 41.64; H 7.07; N 27.68. $C_7H_{14}N_4O_3$. Вычислено, %: C 41.58; H 6.98; N 27.71.

Соединение 8 из 2a, b и 4 в водном растворе аммиака (*общая методика*). К 75 мл 25%-го водного раствора аммиака, добавили 0.01моль соединения **2a**, **b** или **4** при комнатной температуре и перемешивали до образования раствора. Раствор фильтровали и вакуумировали при 30–35°C и остаточном давлении 15–20 мм рт.ст. в течение 20–30 мин. Остаток подкислили до pH 3–4, нагрели до

температуры 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Массу охладили до 5°C и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч. Осадок отфильтровали, промыли холодной водой и ацетоном. Из **2a**: выход 72%. Из **2b**: выход 75%. Из **4**: выход 69%.

Соединение 8 из 2a и 4 в водном растворе метиламина (*общая методика*). К 75 мл 30%-го водного раствора метиламина добавили 0.01 моль соединений **2a** или **4** и перемешивали при комнатной температуре до образования раствора. Раствор фильтровали и вакуумировали при 30–35°C и остаточном давлении 15–20 мм рт.ст. в течение 30 мин. Остаток подкислили до pH 3–4, нагрели до температуры 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Массу охладили до 5°C и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч. Осадок отфильтровали, промыли холодной водой и ацетоном. Из **2a**: выход 70%. Из **4**: выход 67%.

Соединение 8 из 2a и 4 в водном растворе NaOH (*общая методика*). К суспензии 0.01 моль соединений **2a** или **4** в 30 мл воды при комнатной температуре добавили 0.03 моль NaOH и перемешивали до образования раствора (3–7 мин). Раствор фильтровали, подкисляли до pH 3–4 (наблюдается вспенивание из-за выделения CO_2), нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Массу охладили до 5°C и выдерживали при этой температуре 16 ч. Осадок отфильтровали, промыли холодной водой и ацетоном. Из **2a**: выход 75%. Из **4**: выход 73%.

***N*,3-Бис(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (11).** Суспензию 2 г (0.005 моль) соединения **2b** в 50 мл 30%-го водного раствора метиламина перемешивали до образования раствора (1–2 ч). Раствор фильтровали и вакуумировали при 30–35°C и остаточном давлении 15–20 мм рт.ст. в течение 30 мин. Остаток подкислили до pH 3–4, нагрели до температуры 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Массу охладили до 5°C и выдерживали при этой температуре 16 ч. Осадок отфильтровали, промыли холодной водой и ацетоном. Выход 68%. Бесцветные призмовидные кристаллы, т.пл. 242–243°C (вода). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.62 д (6H, $2CH_3$, *J* 4.0 Гц), 3.82 д (2H, CH_2, *J* 4.0 Гц), 4.01 с (2H, CH_2), 4.30 с (2H, CH_2), 7.93 уш.с. (1H, NH), 8.11 уш.с. (1H, NH), 8.16 т (1H, NH, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 25.93 (CH_3), 25.98 (CH3), 41.23 (CH_2), 43.19 (CH_2), 48.58 ($CH_{2цикл}$), 150.87 (CO), 155.30 (CO), 166.14 (CO), 168.74 ($CO_{цикл}$), 168.93 ($CO_{цикл}$). Найдено, %: C 42.02; H 5.60; N 24.47 $C_{10}H_{15}N_5O_5$. Вычислено, %: C 42.11; H 5.30; N 24.55.

***N*^{1},*N*^{2}-Бис(2-гидразинил-2-оксоэтил)гидразин-1,2-дикарбоксамид (12)** (*общая методика*). Суспензию 0.013 моль соединений **2a**, **b** или **4** в 50мл 30%-го водного раствора гидразина перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Осадок отфильтровали, промыли водой и ацетоном. Сушили на воздухе. Белый порошок, т.пл. 201–202°C с разл. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.62 д (2H, CH_2, *J* 4.0 Гц), 4.20 с (2H, NH_2), 6.83 уш.с (1H, NH), 7.86 с (1H, NH), 8.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 42.15 (CH_2), 159.04 (CO), 169.37 (CO). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 263 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 27.28; H 5.68; N 42.55. $C_6H_{14}N_8O_4$. Вычислено, %: C 27.48; H 5.38; N 42.73. *M* 262,23. Из **2a**: выход 35%. Из **2b**: выход 47%. Из **4**: выход 32%. *M* 262.23.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кавина М.А., Сизов В.В., Яковлев И.П. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 898–908. [Kavina M.A., Sizov V.V., Yakovlev I.P *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 901–911.] doi 10.1134/S107042801806012X
2. Chiron-Charrier M., Caubere P. *Synth. Commun*. **1993**, *23*, 2659–2672. doi 10.1080/00397919308013795
3. Frazier T.C., Little E.D., Lloyd B.E. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1944–1946. doi 10.1021/jo01081a029
4. Rasberger M., Riehen DK., Zofingen F. Пат. 2730397 (**1978**). ФРГ.
5. Spencer Chem. Co. Пат. 988631 (**1965**). Великобр.
6. Rebek J.Jr., Berryman O.B., Sather A.C. Междунар. заявка WO 2010/138720.
7. Bayat Y., Hajighasemali F. *Chemical Papers*. **2017**, *71*, 949–952. doi 10.1007/s11696-016-0018-2
8. Tartter A., Hausmann H. Пат. 812312 (**1951**). ФРГ.
9. Burdick D.L., Osborn M.D. Пат. 3230220 (**1966**). США.
10. Rasberger M., Karrer F. Пат. 4317911 (**1982**). США.
11. Illy H., Fussenegger W. Пат. 4127718 (**1978**). США.

Derivatives of 2,2',2''-(2,4,6-Trioxo-1,3,5-triazinane-1,3,5-triyl)triacetic Acid. New Aspects of Reactivity

M. A. Kavina[a, b] and V. V. Sizov[a, *]

[a] *CHEM Ltd. Scientific and Production Company,*
188663, Russia, Leningradskaya oblast, Kuz'molovskii, ul. Zavodskaya 3, korp. 142
**e-mail: vvsizov@list.ru*
[b] *St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, 197022, Russia, St. Petersburg, ul. Prof. Popova 14*

Received January 23, 2020; revised February 1, 2020; accepted February 3, 2020

In aqueous media under the influence of nucleophilic agents 2,2',2''-(2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinane-1,3,5-triyl)-triacetic acid derivatives undergo an opening of the triazinane ring at the carbonyl group followed by cyclization into corresponding substituted 1-carbamoylhydantoins.

Keywords: isocyanuric acid, chloroacetamide, ethyl chloroacetate, hydantoin, urea, 1-carbamoyl hydantoin