

На правах рукописи



Карпеев Сергей Сергеевич

**СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ
N-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ОКСАТИОЛАН-2-ИМИНОВ**

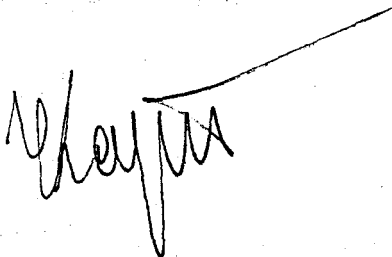
Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

15 ОКТ 2009



Самара – 2009

Работа выполнена на кафедре органической химии ГОУ ВПО "Самарский государственный технический университет"

Научный руководитель: доктор химических наук
Ширяев Андрей Константинович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Гидаспов Александр Александрович

кандидат химических наук
Арсеничев Игорь Константинович

Ведущая организация: Московская государственная академия тонкой
химической технологии им. М. В. Ломоносова

Защита состоится 3 ноября 2009 г. в 14⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.217.05 при ГОУ ВПО "Самарский государственный технический университет":
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направлять на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05 по адресу: Россия, 443100, Самара, ул. Молодогвардейская 244, Главный корпус; тел./факс: (846) 3335255, e-mail: kinterm@samgtu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО "Самарский государственный технический университет".

Автореферат разослан 28 сентября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.217.05
кандидат химических наук, доцент

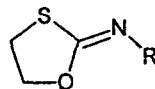


Саркисова В. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Интерес к гетероциклическим соединениям, содержащим имино-группу, обусловлен различными реакциями циклизации с участием данной группы, что приводит к разнообразным конденсированным циклическим системам. Имины способны вступать в реакции как с нуклеофильными, так и с электрофильными реагентами, и реакции с последними обычно используются для построения нового цикла. Циклические иминокarbonаты содержат несколько реакционных центров и вступают как в реакции с сохранением цикла, так и в реакции, приводящие к его разрушению. Одним из основных реакционных центров иминосоединений является атом азота, несущий неподеленную электронную пару. Изучение влияния электронных и пространственных факторов на направления реакций по этому реакционному центру открывает путь к новым методам получения практически ценных соединений.

К циклическим иминокarbonатам относятся 1,3-оксатиолан-2-имины. В молекуле содержатся два центра электрофильной атаки – атомы азота и серы, что определяет необходимость исследования селективности реакций 1,3-оксатиолан-2-иминов с электрофильными реагентами. Введение адамантильного заместителя в молекулу 1,3-оксатиолан-2-имина ($R = 1$ -адамантил) позволяет стабилизировать молекулу в целом за счет влияния высокой термодинамической устойчивости адамантанового каркаса. Кроме того, синтез новых азотистых производных адамантана актуален с точки зрения поиска новых биологически активных соединений, так как подавляющее большинство лекарственных препаратов на основе адамантана относятся к классу аминов, амидов, карбаматов и подобных им соединений. *N*-Адамантил-1,3-оксатиолан-2-имины структурно подобны таким лекарственным препаратам как мидантан (гидрохлорид 1-аминоадамантана), применяющийся для лечения гриппа и болезни Паркинсона, мемантин (гидрохлорид 3,5-диметил-1-аминоадамантана), являющийся лекарственным средством против старческого слабоумия. Несмотря на перспективность исследования биологической активности, *N*-адамантил-1,3-оксатиолан-2-имины с кислот- и азотсодержащими функциональными группами еще не получены.



Исходя из вышеизложенного, изучение методов синтеза *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов, исследование их взаимодействия с широким рядом реагентов, выявление биологической активности новых азотистых производных каркасных углеводородов является актуальной задачей.

Цель работы. Синтез новых 1,3-оксатиолан-2-иминов, содержащих функциональные группы, исследование реакций 1,3-оксатиолан-2-иминов с алкилирующими реагентами, а также изучение превращений продуктов алкилирования.

В задачи исследования входило исследование реакций *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов с алкилгалогенидами, диалкилсульфатами, α -галогенкетонами, α -галогенкарбоновыми кислотами и оксиранами.

Научная новизна. Установлено, что имиды и эфиры с 1,2-гидрокситиоцианатным фрагментом способны к циклизации в *N*-замещенные 1,3-оксатиолан-2-имины, в которых сохраняется имидная или эфирная группа.

Проведено систематическое изучение реакции алкилирования *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов алкилгалогенидами, диалкилсульфатами и эфирами хлорусусной кислоты. Показано, что, в зависимости от природы реагента и условий реакции, получают соответствующие иммониевые соли или *N,N*-дизамещенные тиокарбаматы. Расчетными методами подтверждено, что существенное влияние на алкилирование оказывает стерический фактор.

Установлено, что реакция *N*-(1-адамантил)-*N*-(метоксикарбонилметил)-*S*-алкилтиокарбамата с соединениями, содержащими аминогруппу, дает 1,3-замещенные имидазолидин-2,4-дионы (гидантоины).

Найдено, что метилсульфат *N,N*-дизамещенного 1,3-оксатиолан-2-иммония взаимодействует с неорганическими и органическими анионными нуклеофилами, в результате чего раскрывается 1,3-оксатиолановый цикл с образованием соответствующих производных *S*-(2-азидоалкил)-, *S*-(2-тиоцианоалкил)- и *S*-(2-феноксиалкил)-тиокарбаматов.

Установлено, что взаимодействие *N*-(1-адамантил)-5-метил-1,3-оксатиолан-2-имина с оксиранами приводит к *N*-адамантилированным 2-оксазолидинонам, а при реакции с бромметилкетонами образуются *N*-(1-адамантил)-2-оксазолиноны.

Практическая значимость. Разработаны удобные препаративные способы получения *N,N*-дизамещенных *S*-(2-*X*-тиокарбаматов), адамтантсодержащих гидантоинов, 1,3-оксазолидинонов и 1,3-оксазолинонов.

Все исследованные соединения показали низкую токсичность на культуре клеток *Vero* и *МК2*. Выявлена противовирусная активность *N*-(1-адамантил)-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-она в отношении вирусов оспы мышей и обезьян.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

- синтез *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов с функциональными группами,

- влияние стерического фактора на реакцию алкилирования *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов,
- закономерности превращений продуктов алкилирования *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов в тиокарбаматы, гидантоины, оксазолидиноны и оксазолиноны.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на IX международной научной конференции «Химия и технология каркасных соединений» (Волгоград, 2001), на международных конференциях «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004) и "Основные тенденции развития химии в начале XXI века" (Санкт-Петербург, 2009).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи и тезисы 4 докладов на международных конференциях.

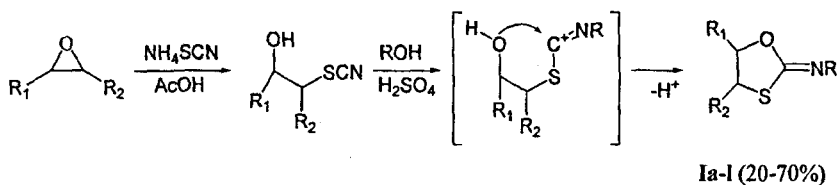
Структура работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитированной литературы. Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы, посвященный синтезу *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов и изучению их химических свойств, а также описанию химических свойств соединений, включающих в себя иминотиокарбонатный фрагмент. Во второй главе описаны особенности синтеза *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов из 1,2-гидрокситиоцианатов и спиртов каркасного строения, обсуждены результаты исследований реакций *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов с алкилирующими реагентами, приведены результаты биологической активности синтезированных соединений. Третья глава – экспериментальная часть. Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста, включает 4 рисунка, 9 таблиц и список литературы из 51 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез новых *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов

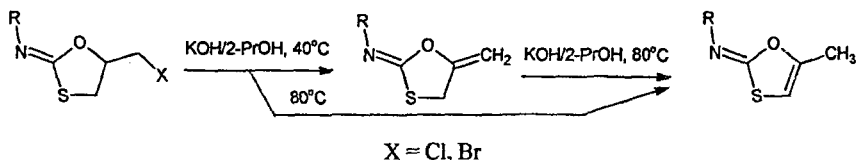
Для исследования реакций алкилирующих реагентов с иминами был получен ряд *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов с помощью известной реакции третичных спиртов с 1,2-гидрокситиоцианатами в присутствии сильной минеральной кислоты. 1,2-Гидрокситиоцианаты легко получают присоединением тиоциановой кислоты к оксиранам и используются в реакции без выделения в виде раствора в уксусной кислоте. На первой стадии 1,2-гидрокситиоцианат реагирует с третичным спиртом в условиях реакции Риттера, в результате чего образуется промежуточный нитрильный ион. Далее этот ион взаимодействует с соседней гидроксильной группой с образованием цикла, а протон мигрирует от атома кислорода к атому азота.

Для исследования синтетических возможностей данной реакции впервые получены оксатиоланимины (**If-h**) с кислород- и азотсодержащими функциональными группами. Найдено, что 1,2-гидрокситиоцианаты, содержащие имидную, простую эфирную и сложноэфирную группы, вступают в реакцию, и образующиеся оксатиоланимины (**If-h**) могут быть выделены с сохранением этих групп. Реакцией 1-адамантанола с тиоцианатом аммония и окисью циклогексена получен *N*-(1-адамантил)-4,5-циклогексано-1,3-оксатиолан-2-имин (**Ii**), который представляет собой удобную модель для изучения последующих превращений иммониевых солей (см. 2.2). Все имины (**Ia-l**) являются достаточно сильными основаниями, которые образуют растворимые в воде соли с кислотами, и для их выделения необходимо нейтрализовать раствор кислот и довести pH до значений больше 10. Необходимо отметить, что, несмотря на щелочные условия выделения, гидролиз сложных эфиров (**Ig,h**) не идет.

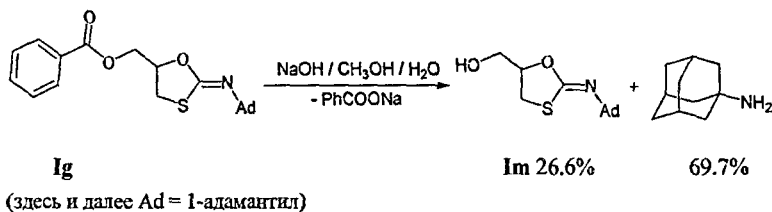


R = 1-адамантил, R₂ = H: R₁ = H (**a**), CH₃ (**b**), CH₂Cl (**c**), CH₂Br (**d**), C₂H₅ (**e**), 4-O₂NC₆H₄OCH₂ (**f**), PhCOOCH₂ (**g**), AdCH₂COOCH₂ (**h**); R₁ + R₂ = -(CH₂)₄- (**i**);
R = *t*-Bu, R₂ = H: R₁ = H (**j**), CH₃ (**k**), CH₂Cl (**l**).

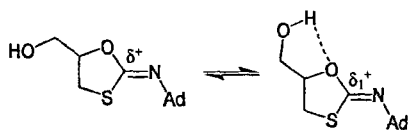
Одним из вариантов синтеза новых производных 1,3-оксатиолан-2-иминов является модификация функциональных групп в данных структурах. В случае *N*-алкилированных производных данный синтетический путь не реализован. Описана лишь одна реакция с сохранением цикла - дегидрохлорирование *N*-алкил-5-хлорметил-1,3-оксатиолан-2-имина с образованием, в зависимости от условий реакции, *N*-алкил-5-метил-1,3-оксатиолан-2-имина или *N*-алкил-5-метил-1,3-оксатиол-2-имина (*Ширяев А.К., Крыслов И.Ю., Моисеев И.К. // ЖОрХ. 2000. Т. 36. Вып. 3. С. 458-459*):



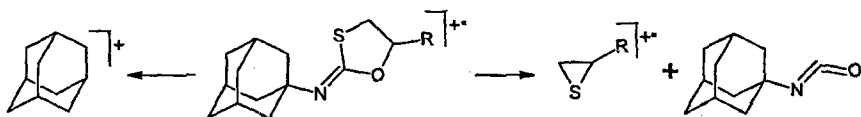
Из приведённой выше реакции можно сделать вывод о достаточно высокой устойчивости *N*-алкилированного 1,3-оксатиолан-2-имина по отношению к щелочному гидролизу. Поэтому была предпринята попытка синтеза новых производных путём гидролиза сложноэфирного фрагмента соединений (**Ig,h**). При проведении реакции *N*-(1-адамантил)-5-(бензоилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-имина (**Ig**) с едким натром в водном метаноле при 40°C не удалось выделить индивидуальные продукты. Анализ смеси методом хромато-масс-спектрометрии показал, что основным продуктом гидролиза (**Ig**) является 1-аминоадамантан.



Образование 1-аминоадамантана в качестве основного продукта связано, вероятно, с высокой скоростью гидролиза *N*-(1-адамантил)-5-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-2-имина (**Im**) вследствие увеличения положительного заряда на углеродном атоме имино-группы из-за образования внутримолекулярной водородной связи. Положительный заряд атома углерода имино-группы может быть увеличен и в исходном имине (**Ig**) за счет зарядового взаимодействия атома кислорода цикла с карбонильным атомом углерода, что также должно повышать скорость гидролиза.



Анализ масс-спектров исследуемых оксатиоланиминов показывает, что основным направлением распада является деструкция цикла до 1-адамантилизоцианата и, соответственно, иона тирана. Кроме того, в спектрах присутствуют характерный пик иона с молекулярной массой 57, а также пик адамантильного иона и пик $[\text{AdN}]^+$, что соответствует следующей схеме основных направлений распада:



Необходимо отметить, что некоторые *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-имины разлагались, вероятно, в испарителе хромато-масс-спектрометра, и на выходе детектировались два пика, один из которых соответствовал алкилизотиоцианату, а другой – тирану. Поэтому было проведено исследование процесса разложения *N*-(1-адамантил)-5-метил-1,3-оксатиолан-2-имины методом дифференциальной сканирующей калориметрии. Исследование показало, что разложение начинается выше 200°C и заканчивается около 250°C (рис. 1). Это свидетельствует о достаточно высокой термической стабильности *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов и определяет верхний температурный предел для изучения реакций этих соединений. Первый пик на кривой ДСК соответствует плавлению образца.

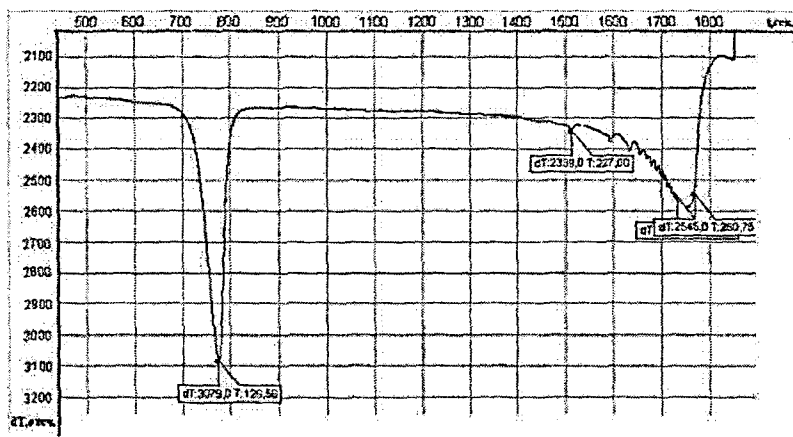
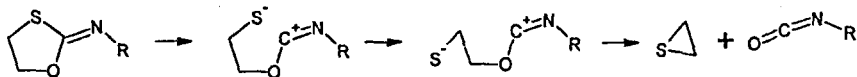


Рис. 1. Кривая ДСК разложения *N*-(1-адамантил)-5-метил-1,3-оксатиолан-2-имины, скорость нагревания 8 град./мин.

Реакция термического разложения, вероятно, начинается с гетеролитического разрыва связи между атомом серы и углеродным атомом имино-группы с последующей внутримолекулярной атакой атомом серы углеродного атома, связанного с атомом кислорода, и замещением последнего, что приводит к тирану и изотиоцианату:



Обратный процесс в литературе не описан, хотя известен синтез 1,3-оксатиолован-2-иминов реакцией соответствующих изотиоцианатов с оксиранами при катализе солями лития.

Таким образом, для исследования реакции алкилирования синтезирован ряд 1,3-оксатиолован-2-иминов, имеющих объёмные заместители при атоме азота и различные заместители в гетероцикле, а также определена их термическая стабильность и основные закономерности термического распада.

2. Алкилирование *N*-замещенных 1,3-оксатиолован-2-иминов

Структура *N*-алкил-1,3-оксатиолован-2-иминов обладает несколькими реакционными центрами. На основе распределения зарядов, вычисленных для *Z*- и *E-N*-метил-1,3-оксатиолован-2-иминов (рис. 2), можно сделать вывод, что атом углерода иминогруппы должен быть подвержен атаке нуклеофилов, а атом азота – электрофилов. Возможность алкилирования по атому серы гетероцикла, вероятно, можно исключить, так как расчёты показывают, что на этом атоме существенно понижена электронная плотность по сравнению с атомом азота.

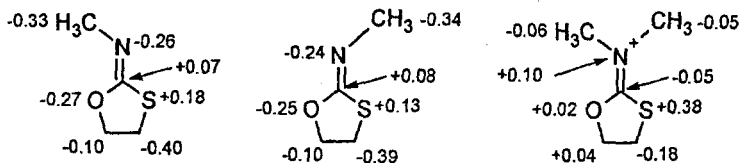
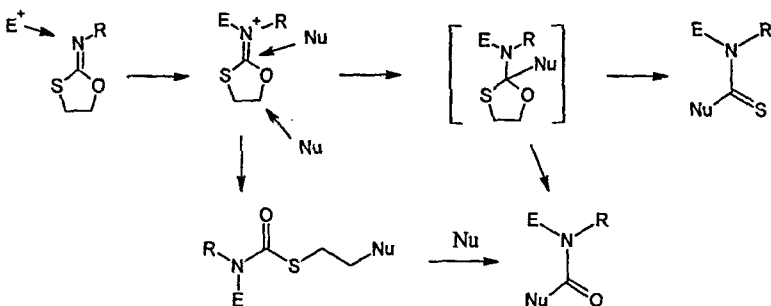


Рис. 2. Распределение зарядов (по Левдину, RHF/6-31G(d)) в *Z*- и *E-N*-метил-1,3-оксатиолован-2-имине и в катионе *N,N*-диметил-1,3-оксатиолован-2-иммония

Для продукта метилирования *N*-метил-1,3-оксатиолован-2-имина расчет показывает, что атом углерода группы CH_2O приобретает небольшой положительный заряд. Это говорит о возможности нуклеофильной атаки по пятому атому цикла. При этом за счёт повышения электронной плотности на атоме углерода иминогруппы атака нуклеофила по данному атому становится менее вероятной. В то же время, тиокарбаматы, получающиеся при разрыве кольца, способны вступать в реакции замещения при карбонильном атоме углерода. Поэтому в любом случае нельзя исключать образования мочевины и подобных им соединений при взаимодействии азо-

тистых нуклеофилов с иммониевой солью. Вероятность получения соединений с тиокарбамойльной группой мала, так как связь C-S менее прочная по сравнению со связью C-O, и реакция азотистых нуклеофилов с исходными оксатиоланиминами приводит только к мочевинам и семикарбазидам. Таким образом, реакции иммониевой соли можно представить в виде следующей схемы:

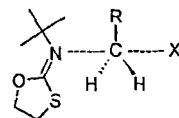


2.1. Расчет реакционной способности *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов по отношению к алкилирующим реагентам

Синтезированные *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-имины имеют достаточно объемный заместитель при атоме азота, что должно создавать стерические препятствия при реакции алкилирования. Экспериментально установлено (см. 2.2), что *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-имины не реагируют даже с иодэтаном, не говоря уже о высших галогеналканах. Поэтому для оценки стерических затруднений, возникающих в процессе реакции *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов с алкилгалогенидами, проведен расчет переходных состояний реакции *N*-*трет*-бутил-1,3-оксатиолан-2-имина (Ij) с хлористым и бромистым метилом, хлористым и бромистым этилом и хлорацетоном методом RHF/6-31G(d) с помощью программы GAMESS. Хлорацетон выбран вследствие его более высокой реакционной способности в сравнении с алкилгалогенидами, что позволяет в некоторой степени оценить значение энтальпийного фактора для исследуемой реакции. Полученные результаты показывают, что наименьшая энергия активации характерна для реакции *Z*-изомера имина (Ij) (табл. 1). Это, вероятно, связано с большей энергией этого изомера по сравнению с энергией *E*-изомера. Поэтому наиболее подробно была исследована реакция алкилирующих реагентов с *Z*-изомером. Наличие *Z*- и *E*-изомеров относительно связи C=N *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов обнаруживается в спектрах ПМР, которые показывают не-

значительное преобладание одного из изомеров (разность энергий Гиббса изомеров около 0,6 кДж/моль).

Существенная роль стерического фактора в реакции алкилирования *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов подтверждается значениями энтропии активации для этилгалогенидов и хлорацетона (табл. 1).



R = H, CH₃, COCH₃; X = Cl, Br

Таблица 1. Энергетические характеристики активации при 298,15 К реакции *E/Z-N*-*tert*-бутил-1,3-оксатиолан-2-имина с некоторыми алкилирующими реагентами

Реагент	Изомер	E_a , кДж/моль	ΔH^\ddagger , ** кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль К)	ΔG^\ddagger , кДж/моль
CH ₃ Cl	<i>Z</i> (<i>E</i>)	170.7 (176.4)*	178.8	-29.9	187.7
CH ₃ Br	<i>Z</i>	160.9	171.2	-27.6	179.4
C ₂ H ₅ Cl	<i>Z</i> (<i>E</i>)	182.0 (187.9)*	183.7	-56.7	200.6
C ₂ H ₅ Br	<i>Z</i>	178.7	179.9	-94.3	208.0
	<i>Z</i> (<i>E</i>)	170.5 (180.3)*	172.8	-66.0	192.4

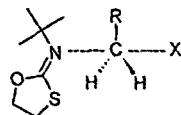
* Энергия активации реакции *E*-изомера

** Энтальпия активации вычислена с учетом нулевых колебаний, поступательной, вращательной и колебательной энергии

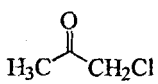
В случае этилгалогенидов энтальпии и свободные энергии Гиббса активации имеют наибольшие значения. Увеличение размера атома галогена понижает энтальпию активации как для метил-, так и для этилгалогенидов. Низкая энтальпия активации реакции хлорацетона приводит к более низкой энергии Гиббса по сравнению с этилгалогенидами. Энтропия активации (по абсолютному значению) минимальна для бромистого метила, но максимальна для бромистого этила. Это позволяет сделать вывод, что реакция *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов с высшими алкилгалогенидами должна быть затруднена вследствие влияния стерического фактора.

Данный вывод подтверждается и строением переходных состояний. Величины угла N-C-Hal для этилгалогенидов в наибольшей степени отличаются от прямого (табл. 2).

Таблица 2. Геометрические параметры переходных состояний реакции *E/Z-N-трет-бутил-1,3-оксатиолан-2-имина* с некоторыми алкилирующими реагентами



R = H, CH₃, COCH₃; X = Cl, Br

Реагент	Изомер	Межатомные расстояния, Å		Углы, град.		
		C-N	C-Hal	Hal-C-N	Hal-C-H	Hal-C-C
CH ₃ Cl	<i>E</i>	1.936 (3.670)*	2.463 (1.790)*	178.3	83.7 84.2 84.3	
	<i>Z</i>	1.933 (3.617)*	2.487 (1.793)*	178.4	83.4 84.2 84.3	
CH ₃ Br	<i>Z</i>	1.932 (3.617)*	2.621 (1.950)*	179.0	83.2 83.5 84.1	
C ₂ H ₅ Cl	<i>E</i>	2.030 (4.746)*	2.580 (1.803)*	160.8	77.0 77.7	98.8
	<i>Z</i>	2.027 (3.821)*	2.612 (1.809)*	160.2	76.9 77.0	99.0
C ₂ H ₅ Br	<i>Z</i>	2.031 (3.878)*	2.709 (1.964)*	160.4	76.7 77.1	99.1
	<i>E</i>	1.964 (3.700)*	2.447 (1.791)*	174.6	83.0 83.4	86.2
	<i>Z</i>	1.957 (3.544)*	2.469 (1.794)*	175.2	83.0 83.2	86.1

* Межатомные расстояния, соответствующие минимуму энергии

Атомы азота, углерода и галогена не лежат на прямой, соответствующие углы близки к 160°, а расстояния от реакционного центра до входящей и уходящей групп увеличены на 0.1 Å. Кроме того, необходимо отметить то, что молекула хлористого этила подходит к атому азота оксатиоланимина таким образом, что ее C-C связь располагается перпендикулярно плоскости OSN, что существенно снижает вероятность достижения переходного состояния при соударении молекул.

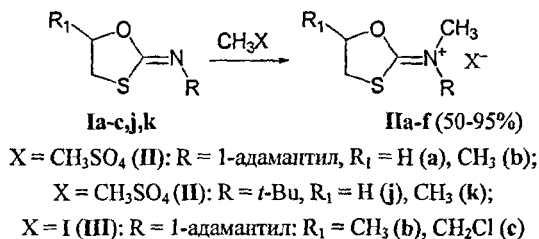
В случае переходного состояния реакции с хлорацетоном значения угла Cl-C-N и межатомных расстояний Cl-C и C-N близки к соответствующим значениям для

переходного состояния реакции с метилгалогенидами. Это свидетельствует в пользу большой вероятности протекания реакции *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов с α -галогенкарбонильными соединениями.

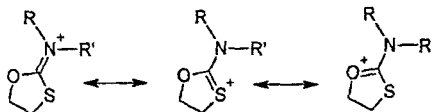
Проведенные расчеты подтверждают существенное влияние стерического фактора на реакции алкилирования *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов, а также показывают возможность снижения этого влияния при использовании более активных алкилирующих реагентов, каковыми, например, являются α -галогенкарбонильные соединения и α -галогенкарбоновые кислоты.

2.2. Реакция *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов с алкилгалогенидами и диметилсульфатом

Алкилирование *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов йодистым метилом и диметилсульфатом в диэтиловом эфире привело к ожидаемым продуктам алкилирования по атому азота:



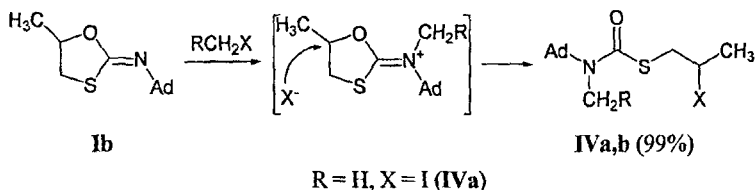
В ИК спектрах полученных солей иммония присутствует характерная полоса поглощения колебаний связи C=N в области 1610-1600 cm^{-1} . При протонировании *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов эта полоса также смещается в низкочастотную область на 10-30 cm^{-1} по сравнению с исходными имидами, что, по-видимому, можно объяснить ослаблением связи C=N вследствие делокализации положительного заряда между гетероатомами. Делокализация заряда в катионе *N,N*-диалкил-1,3-оксатиолан-2-иммония (рис. 1) может быть представлена в виде трех резонансных структур:



В спектрах ^1H ЯМР иммониевых солей сигналы протонов гетероцикла смещены в сторону слабого поля по сравнению с неалкилированными имидами. Например, сигналы протонов метиленовых групп *N-трет*-бутил-*N*-метил-1,3-оксатиолан-2-иммоний метилсульфата (IIj) (3.99 т (2H, J 7.1 Гц, CH_2S), 5.29 т (2H, J 7.1 Гц, CH_2O)) расположены в более слабом поле по сравнению с соответствующими сигналами смеси *Z*- и *E*-изомеров *N-трет*-бутил-1,3-оксатиолан-2-имина (Ij) (3.40 т (1.2H, J 6.4 Гц, CH_2S), 3.52 т (0.8H, J 6.4 Гц, CH_2S), 4.22 т (0.8H, J 6.4 Гц, CH_2O), 4.51 т (1.2H, J 6.4 Гц, CH_2O)). В спектре иммониевой соли присутствует лишь по одному сигналу для каждого типа протонов, что свидетельствует в пользу отсутствия *Z/E*-изомерии для этих соединений вследствие снижения барьера вращения относительно двойной связи.

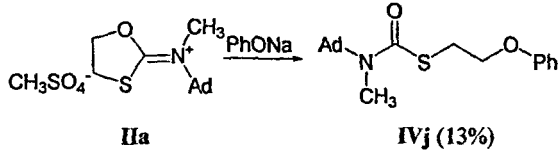
Аналогичная картина наблюдается и в спектрах ^{13}C ЯМР. Например, сигналы атомов углерода цикла наблюдаются для метилсульфата *N-трет*-бутил-*N*-метил-1,3-оксатиолан-2-иммония (IIj) в более слабом поле (32.7 (CH_2S), 75.5 (CH_2O), 82.8 ($\text{C}=\text{N}$)) по сравнению с сигналами исходного имина (Ij) (30.3+32.8 (CH_2S), 65.9+71.2 (CH_2O), 155.1+156.6 ($\text{C}=\text{N}$)). Углеродный спектр также подтверждает отсутствие *Z/E*-изомерии для иммониевой соли.

При проведении реакции *N*-(1-адамантил)-5-метил-1,3-оксатиолан-2-имина (Ib) с избытком йодистого метила был выделен тиокарбамат (IVa), образующийся в результате нуклеофильной атаки йодид-анионом пятого атома цикла метилированного продукта. С точки зрения стерического фактора атака нуклеофила более выгодна по четвертому атому цикла, но пятый атом имеет больший положительный заряд.

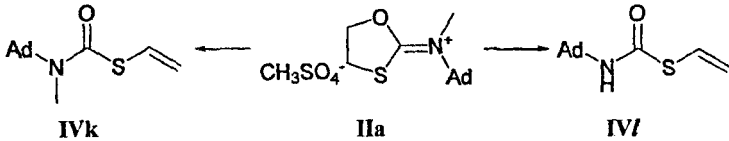


Попытки алкилирования высшими алкилгалогенидами были неудачными, по-видимому, вследствие пространственных препятствий со стороны адамантильного или *трет*-бутильного заместителей, что было подтверждено ранее расчетами. Так, при кипячении (Ib) в 30-кратном мольном избытке йодистого этила в течение 10 ч не было обнаружено каких-либо продуктов реакции.

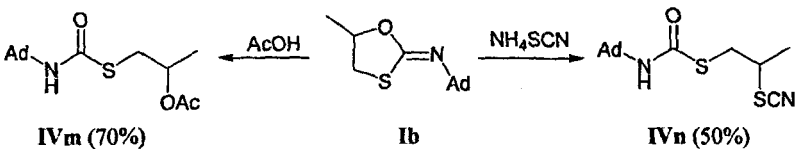
рой, в результате чего удалось выделить с небольшим выходом соответствующий тиокарбамат.



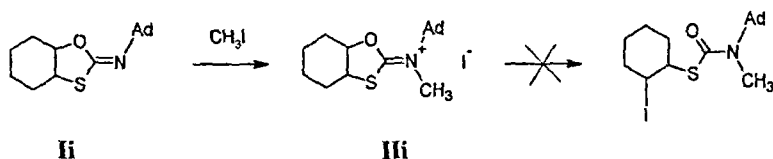
Реакция соли иммония с натриймалоновым эфиром в кипящем абсолютном бензоле приводит к крайне невысокой степени конверсии исходных соединений, в результате чего выделение продуктов не представляет препаративного интереса. При проведении синтеза в кипящем *o*-ксилоле соль полностью вступает в реакцию, но индивидуальных продуктов также выделить не удалось. Анализ смеси методом хромато-масс-спектрометрии позволил идентифицировать в качестве основных продуктов *N*-(1-адамантил)-*S*-винил- (**IVk**, 23.4%) и *N*-(1-адамантил)-*N*-метил-*S*-винилтиокарбамат (**IVl**, 4.4%), получившиеся, вероятно, в результате отщепления водорода при оксиметиленовом углеродном атоме натриймалоновым эфиром с последующей перегруппировкой и раскрытием цикла, а также при частичном деметилировании.



Для получения тиокарбаматов не обязательно проводить алкилирование по атому азота, так как реакция нуклеофильного раскрытия оксатиолана идет при протонировании атома азота иминогруппы уксусной кислоты. В уксусной кислоте *N*-(1-адамантил)-5-метил-1,3-оксатиолан-2-имин дает *N*-(1-адамантил)-*S*-(2-ацетоксипропил)тиокарбамат (**IVm**), а при нагревании в *N,N*-диметилформамиде с тиоцианатом аммония - *N*-(1-адамантил)-*S*-(2-тиоцианопрропил)тиокарбамат (**IVn**).



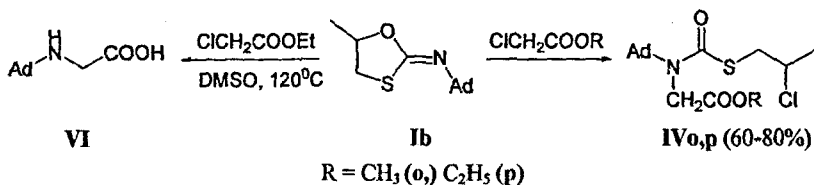
Определяющими факторами взаимодействия 1,3-оксатиолан-2-иминов с алкилирующими реагентами являются пространственные препятствия атаке электрофила со стороны заместителя при атоме азота и нуклеофильность образующегося при реакции аниона. Но даже в случае высоконуклеофильных анионов структура оксатиоланимина может исключать вероятность образования тиокарбамата при алкилировании. Так, например, тиокарбамат не был получен при кипячении в течение 10 ч *N*-(1-адамантил)-4,5-циклогексано-1,3-оксатиолан-2-имина (II) в йодистом метиле, несмотря на высокую нуклеофильность йодид-аниона. В результате была выделена только иммониевая соль (III):



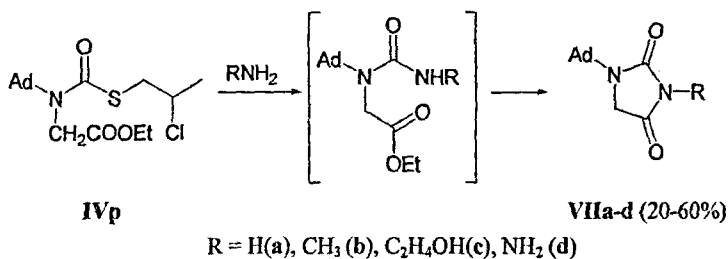
Образование тиокарбамата из III невозможно, так как связи C-O и C-S расположены экваториально по отношению к циклогексановому кольцу, и йодид-анион не может подойти с тыла к 5-му атому углерода гетероцикла, что исключает возможность формирования переходного комплекса.

2.3. Реакция *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов с эфирами хлоруксусной кислоты

Алкилирование (Ib) метиловым и этиловым эфирами хлоруксусной кислоты привело к *N*-(1-адамантил)-*N*-алкоксикарбонилметил-*S*-(2-хлорпропил)-тиокарбаматам. В условиях реакции образующиеся первоначально иммониевые соли оказались неустойчивы по отношению к нуклеофильной атаке анионом хлора по 5-му атому цикла. В случае использования этилхлорацетата максимальный выход был получен при проведении реакции в кипящем толуоле. При использовании более высококипящих растворителей, в том числе и этилхлорацетата, наблюдалось образование 1-адамантилизоцианата, что указывает на термоллиз исходного 1,3-оксатиолан-2-имина. При проведении реакции в ДМСО при температуре 115-120°C в качестве основного продукта был выделен *N*-(1-адамантил)глицин, что объясняется, по-видимому, гидролизом тиокарбаматной и сложноэфирной групп присутствующей в растворителе водой.



Наличие в полученных тиокарбаматах двух карбонильных атомов углерода позволяет предположить возможность их использования для синтеза гетероциклических соединений. При взаимодействии тиокарбамата (IVp) с гидразином и первичными алифатическими аминами были выделены 1,3-замещенные имидазолидин-2,4-дионы (гидантоины). При проведении реакции *N*-(1-адамантил)-*N*-метоксикарбонилметил-*S*-(2-хлорпропил)-тиокарбамата с анилином, *n*-толуидином, бензиламином и фенилгидразином продукты циклизации выделены не были.



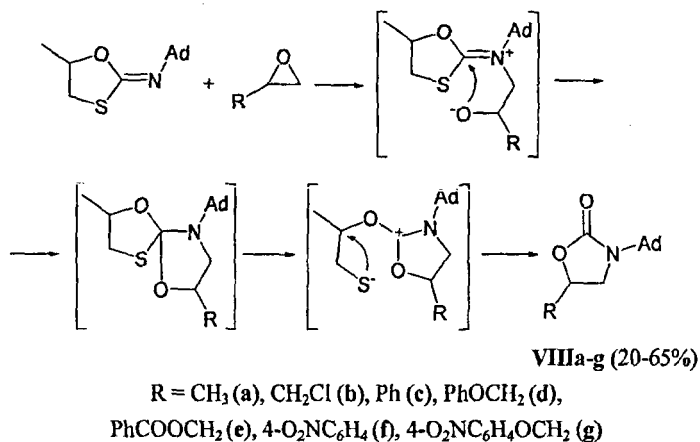
Реакция протекает, вероятно, через стадию атаки углеродного атома тиокарбаматной группы с образованием мочевины с последующей циклизацией по атому углерода сложноэфирной группы.

2.4. Реакция *N*-замещенных 1,3-оксазтиолаи-2-иминов с оксиранами

Найдено, что при взаимодействии (Ib) с эпихлоргидрином хлорметильная группа последнего не участвует в реакции, а атом азота иминогруппы атакует оксирановый цикл, что приводит к образованию *N*-(1-адамантил)-5-хлорметилоксазолидин-2-она. Проведение реакции с другими оксиранами позволило получить различные 5-замещенные оксазолидин-2-оны.

Реакция, вероятно, включает несколько стадий и начинается с атаки метиленового углеродного атома оксирана атомом азота иминогруппы, что соответствует правилу Красуского. В результате, по-видимому, образуется цвиттер-ион, превра-

шающийся в спиро-бициклическое соединение, от которого далее отщепляется метилтиран с образованием оксазолидин-2-она.

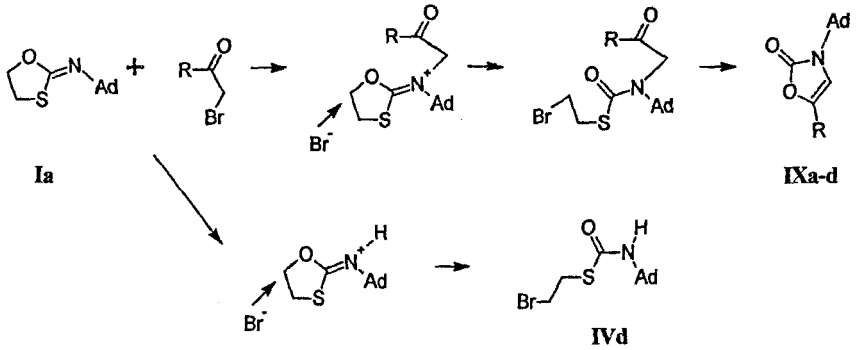


Менее активные 2-метил- и 2-фенилоксиран могут реагировать с 1-адамантилизоцианатом, получающимся при медленном разложении (Ib) при температуре около 200°C. Несмотря на то, что выходы продуктов реакции с упомянутыми выше оксиранами невысоки, реакция легко доступных *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов с оксиранами является удобным методом получения 3,5-замещенных оксазолидин-2-онов.

2.5. Реакция *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов с бромметилкетонами

При взаимодействии (Ia) с такими алкилирующими агентами как бромметилкетоны были выделены 4-замещенные *N*-(1-адамантил)-2-оксазолиноны (IXa-d). Реакция, по-видимому, протекает через стадию алкилирования оксатиоланимина с последующим раскрытием оксатиоланового цикла под действием аниона брома.

Циклизация, вероятно, осуществляется вследствие внутримолекулярной атаки атома кислорода енола атома углерода получившегося тиокарбамата, сопровождающейся отщеплением бромэтангиола. Параллельно протекает дегидробромирование бромкетона имином, и в результате раскрытия цикла последнего получается оккарбамат (IVd).



IX: R = Ph (a), 3-O₂N-C₆H₄ (b), 1-адамантил (c), 1-адамантилметил (d); Ad = 1-адамантил

3. Биологическая активность синтезированных соединений

Вирусингибирующее действие изучалось в ГНЦ ВБ «Вектор» (пос. Кольцово, Новосибирская обл.) в отношении вирусов осповакцины, натуральной оспы (India 3a), оспы обезьян, коров и мышей. Все исследованные соединения показали низкую токсичность на культуре клеток *Vero* и *MK2* - большинство из них нетоксично при концентрациях до 100 мкг/мл. Обнаружена активность *N*-(1-адамантил)-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-она (VIIIг) в отношении вирусов оспы мышей (EC₅₀ = 1 мкг/мл) и обезьян (EC₅₀ = 0.5 мкг/мл).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при синтезе *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов из 1,2-гидрокситиоцианатов и третичных спиртов в продукте реакции сохраняется эфирная или имидная группа, если она присутствовала в исходном реагенте.

2. Найдено, что *N*-(1-адамантил)- и *N*-(*трет*-бутил)-1,3-оксатиолан-2-имины из-за пространственных затруднений в переходном состоянии реагируют только с метилирующими агентами, образуя соответствующие иммониевые соли. Проведен расчет энергий активаций и переходных состояний реакции в базисе RHF/6-31G(d).

3. Найдено, что соли *N,N*-диалкил-1,3-оксатиолан-2-иммония неустойчивы в растворе в присутствии анионных нуклеофилов и превращаются в тиокарбаматы. При алкилировании *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов эфирами галогенуксусных кислот образующиеся иммониевые соли нестабильны и конечными продуктами являются *N*-алкил-*N*-(алкоксикарбонилметил)-*S*-(2-галогеналкил)тиокарбаматы.

4. Установлено, что взаимодействие *N*-алкил-*N*-(алкоксикарбонилметил)-*S*-(2-галогеналкил)тиокарбаматов с азотистыми нуклеофилами приводит к 1,3-дизамещённым гидантоинам.

5. На основе алкилирования *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов оксиранами и бромметилкетонами разработаны новые методы синтеза 2-оксазолидинонов и 2-оксазолинонов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Ширяев А.К., Карпеев С.С., Крыслов И.Ю., Моисеев И.К. Алкилирование 2-алкилимино-1,3-оксатиолонов // Известия СНЦ РАН. Химия и химическая технология. 2003. С. 107-111.
2. Ширяев А.К., Карпеев С.С. Синтез N-(1-адамантил)-2-оксазолидинов из N-(1-адамантил)-1,3-оксатиолол-2-иминов // Известия СНЦ РАН. Химия и химическая технология. 2004. С. 182-184.
3. Shirayev A.K., Moiseev I.K., Karpeev S.S. Synthesis and cis/trans isomerism of N-alkyl-1,3-oxathiolane-2-imines // ARKIVOC. 2005. Part IV. P. 199-207.
4. Ширяев А.К., Карпеев С.С., Никалин Д.М. Новый синтез гидантоинов // Известия вузов. Химия и химическая технология. 2005 Т. 48. №10. С. 58-60.
5. Карпеев С.С., Ширяев А.К., Моисеев И.К. Взаимодействие 2-(1-адамантилимино)-1,3-оксатиолонов с оксиранами // Тез. докл. IX международной научной конференции «Химия и технология каркасных соединений». Волгоград, 2001. С.132-133.
6. Карпеев С.С., Ширяев А.К. Реакция соли N-(1-адамантил)-N-метил-1,3-оксатиолол-2-иммония с некоторыми нуклеофильными агентами // Тез. докл. международной научно-технической конференции "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений". Самара, 2004. С. 149.
7. Ширяев А.К., Головин Е.В., Мощенский Ю.В., Карпеев С.С. Термическая устойчивость N-алкил-1,3-оксатиолол-2-иминов // Тез. докл. международной научно-технической конференции "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений". Самара, 2004. С. 267.
8. Карпеев С.С., Ширяев А.К. Исследования алкилирования N-алкил-1,3-оксатиолол-2-иминов // Тез. докл. международной конференции по химии "Основные тенденции развития химии в начале XXI века". Санкт-Петербург, 2009. С. 473.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета
Д 212.217.05 ГОУ ВПО Самарский государственный технический университет
(протокол № 6 от 22.09.2009 г.)

Заказ № 494 Тираж 100 экз.

Отпечатано на ризографе.
ГОУ ВПО Самарский государственный технический университет
Отдел типографии и оперативной печати
443100 г. Самара ул. Молодогвардейская, 244