

*На правах рукописи*

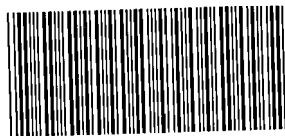


Ширяев Вадим Андреевич

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
5-ЗАМЕЩЁННЫХ 1,3-ОКСАТИОЛАН-2-ИМИНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**



**005538209**

14 10 2013

**Самара 2013**

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный технический университет»

**Научный руководитель:** **ШИРЯЕВ Андрей Константинович**  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **БУТОВ Геннадий Михайлович**  
доктор химических наук, профессор, «Волжский политехнический институт» (филиал) ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный технический университет», заместитель директора по НИР

**ЗАЙЦЕВ Валерий Петрович**  
кандидат химических наук, ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет», доцент кафедры органической, биоорганической и медицинской химии.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет)

Защита состоится 3 декабря 2013 г. в 16 часов на заседании диссертационного совета Д212.217.05 при ФГБОУ ВПО «Самарский государственный технический университет» по адресу г. Самара, ул. Молодогвардейская 244, ауд. 200.

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

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГБОУ ВПО «Самарский государственный технический университет» (ул. Первомайская, 18)

Автореферат разослан «1» ноября 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.217.05,  
к.х.н., доцент

*В.С.* Саркисова В.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Одним из важных направлений современной органической химии является направленный синтез веществ с заранее заданными свойствами. В качестве основы для синтеза новых веществ часто используют хиральные природные соединения с уже известной биологической активностью.

В природе широко распространены соединения, в состав которых входит молекула глицерина в виде асимметрического трёхуглеродного фрагмента, который обуславливает проявление этими веществами оптических свойств. На основе синтетических производных глицерина создан ряд эффективных лекарственных препаратов, действие которых зависит от конфигурации асимметрического атома углерода глицеринового фрагмента. Поэтому синтез новых хиральных производных глицерина актуален как для исследования физиологических процессов, так и для разработки новых лекарственных препаратов.

Хиральными глицериновыми предшественниками многих биологически активных соединений являются глицидол, эпихлоргидрин, 1-О-бензилглицерин, бензилглицидиловый эфир и др. 5-Замещённые 1,3-оксатиолан-2-имины, синтезированные из глицидиловых производных, также содержат асимметрический трёхуглеродный фрагмент, но известны только их рацемические производные. 1,3-Оксатиолановый цикл, содержащий иминогруппу во 2-м положении, образуется на одной из стадий получения потенциальных противораковых препаратов на основе саркофина, ряд производных 1,3-оксатиолан-2-иминов проявляет нематцидную активность.

К настоящему времени разработаны синтетические методы получения 1,3-оксатиолан-2-иминов из оксиранов, в том числе и из глицидиловых эфиров. Разработка методов получения обоих энантиомеров 1,3-оксатиолан-2-иминов из глицидиловых производных позволит расширить ряд глицериновых синтонов, а также расширить ряд методов синтеза подобных структур.

Таким образом, исследование 1,3-оксатиолан-2-иминов, содержащих асимметрический трёхуглеродный фрагмент, представляется актуальной задачей современной органической химии.

Работа выполнена в рамках задания Минобрнауки России на проведение научных исследований по тематическому плану СамГТУ, НИР № 1.35.11 "Исследование селективности нуклеофильных реакций пяти- и шестичленных неароматических гетероциклов", с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ "Исследование физико-химических свойств веществ и материалов".

**Цель исследования.** Синтез новых оптически активных соединений из *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов, содержащих хиральный трёхуглеродный фрагмент, и исследование стереоселективности их реакций.

В ходе работы решались следующие задачи:

- разработка методов синтеза хиральных, в том числе и энантиомерно обогащённых, производных 1,3-оксатиолан-2-иминов из глицидиловых эфиров,

глицидиламинов и глицидилимидов;

- модификация функциональных групп боковой цепи хиральных 1,3-оксатиолан-2-иминов с помощью реакций гидролиза, алкоголиза, нуклеофильного замещения и путем взаимодействия с реактивами Гриньяра;

- исследование стереоселективности превращений хиральных 1,3-оксатиолан-2-иминов и подтверждение предполагаемого механизма квантово-химическими расчётами и корреляцией конфигураций реагента и продукта реакции.

#### **Научная новизна:**

Получены новые хиральные производные 1,3-оксатиолан-2-иминов, содержащие в боковой цепи сложноэфирную, имидную, азидогруппу и третичную аминогруппу. Впервые синтезированы оптически активные 1,3-оксатиолан-2-имины из энантимерно обогащённых глицидиловых эфиров, абсолютная конфигурация продукта в одном случае доказана методом рентгеноструктурного анализа. Найдена новая тандемная стереоселективная реакция 5-(ацилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-иминов, приводящая к образованию *O*-(2-тиранилметил)карбаматов; на основании стереохимического результата реакции предложен её механизм. Методом V3LYP/6-311+G(d) рассчитаны энергетические барьеры, структуры интермедиатов и переходных состояний превращения *N*-трет-бутил-5-ацилоксиметил-1,3-оксатиолан-2-имина в *N*-трет-бутил-*O*-(2-тиранилметил)карбамат; расчёты подтверждают, что из нескольких возможных продуктов, тиран обладает наибольшей термодинамической устойчивостью, и превращение реагента в тиран идёт через наименьший активационный барьер.

#### **Практическая значимость:**

Разработан препаративный метод получения оптически активных 5-замещённых *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов из легко доступных энантимеров глицидиловых эфиров. Разработан эффективный метод определения оптической чистоты терминальных эпоксидов на основе их реакций с энантимерно чистыми аминами и фосгеном. Разработан простой и эффективный препаративный метод синтеза оптически активных *O*-(2-тиранилметил)карбаматов – перспективных синтонов для поиска новых серосодержащих биологически активных соединений, хиральных катализаторов.

#### **На защиту выносятся следующие положения:**

- получение 1,3-оксатиолан-2-иминов с азот- и кислородсодержащими заместителями в 5-м положении;

- разработка методов синтеза оптически активных 5-замещённых 1,3-оксатиолан-2-иминов;

- исследование новой тандемной реакции превращения 5-ацилоксиметил-1,3-оксатиолан-2-иминов в *O*-(2-тиранилметил)карбаматы.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения Алексея Николаевича Коста (МГУ,

Москва, 2010), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии «Фундаментальные проблемы химической науки» (ВолГТУ, Волгоград, 2011), XXIII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (УрГУ, Екатеринбург, 2013).

**Публикации.** Основное содержание диссертации изложено в 2 научных статьях и 6 тезисах докладов на конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 5 таблиц, 17 рисунков, состоит из введения, 3 глав: литературного обзора, посвященного изучению методов синтеза и реакций 1,3-оксатиолан-2-иминов и методов получения оптически активных оксиранов, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части; выводов, списка литературы, включающего 117 наименований, приложения.

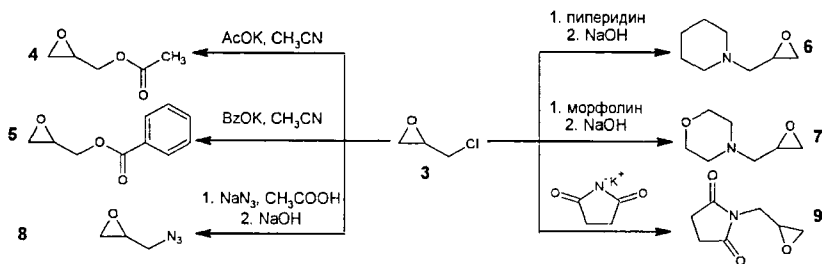
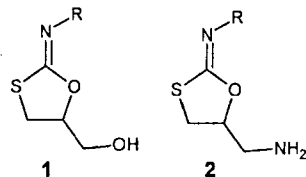
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### I. Синтез новых функциональных производных 1,3-оксатиолан-2-иминов

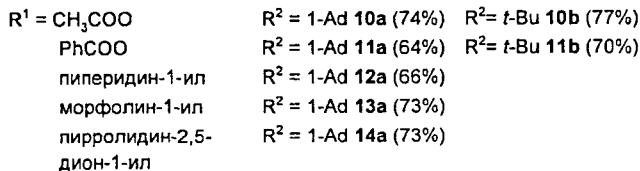
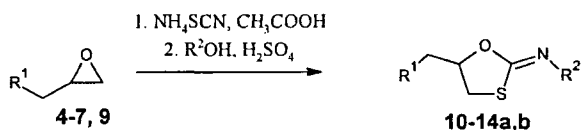
Одним из удобных методов получения *N*-замещённых 1,3-оксатиолан-2-иминов является циклизация 1,2-гидрокситиоцианатов, получаемых из оксиранов, в среде сильной минеральной кислоты в присутствии третичных спиртов, которые в этих условиях алкилируют атом азота тиоцианогруппы.

В качестве объекта исследования были выбраны 1,3-оксатиолан-2-имины, в структуру которых входят кислород- или азотсодержащие заместители в 5-м положении типа 1 и 2.

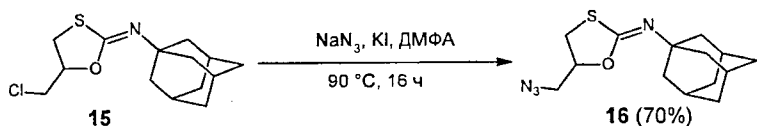
Для получения новых производных 1,3-оксатиолан-2-иминов, по известным методикам синтезирован ряд хиральных оксиранов (4-9).



Из оксиранов 4-9 получены 1,3-оксатиолан-2-имины 10-14 при действии 1-адамантанола или *трет*-бутанола в концентрированной серной кислоте на продукт взаимодействия оксирана с тиоцианатом аммония в уксусной кислоте. В случае глицидилазида (8) не удалось выделить индивидуальных продуктов реакции вследствие разложения азидо-производных в серной кислоте.

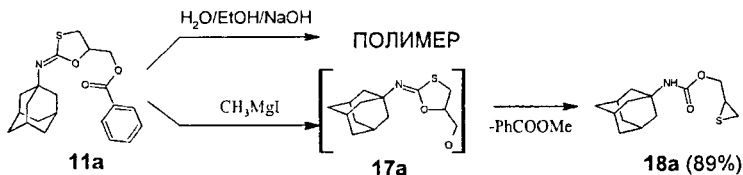


*N*-1-Адамантил-5-азидометил-1,3-оксатиолан-2-имин (**16**) получен замещением хлора в 1,3-оксатиолане **15** на азидогруппу в присутствии каталитических количеств KI.



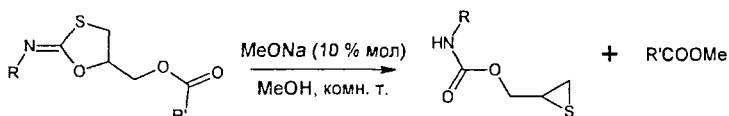
В ИК спектрах полученных соединений **10-14** и **16** наблюдается сильная полоса поглощения в области 1640-1660  $\text{см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям связи  $\text{C}=\text{N}$ . В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР присутствует двойной набор сигналов вследствие *Z-E*-изомерии 1,3-оксатиолан-2-иминов. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР удастся выделить индивидуальные сигналы двух изомеров только для протонов группы  $\text{CHO}$ , которые находятся в районе 4.3-4.5 м.д. для *E*-изомера и 4.6-4.8 м.д. - для *Z*-изомера. Отношение интегральных интенсивностей сигналов равно 55:45, *E*-изомер в смеси преобладает. Остальные сигналы в протонном спектре изомеров слабо отличаются по химическим сдвигам, что приводит к проявлению их в спектре в виде сложных мультиплетов. Расчёт V3LYP/6-311+G(2df,2p)/MP2/6-31G(d) показал, что энергия *E*-изомера ниже энергии *Z*-изомера на 5.4 кДж/моль.

Гидролиз бензоатной группы 1,3-оксатиолан-2-имина **11a** в водно-этанольном растворе привёл к образованию полимерного продукта неустоявшегося строения, в то время как при действии реактива Гриньяра с высоким выходом был получен *N*-1-адамантил-*O*-(2-тиранилметил)карбамат (**18a**).



В ИК спектре тирана **18a** проявляется характерная сильная полоса C=O группы в районе  $1724\text{ см}^{-1}$ , а также полосы в области  $3334\text{ см}^{-1}$  (νN-H) и  $1523\text{ см}^{-1}$  (δN-H). В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР присутствует сигнал протонов группы  $\text{CH}_2\text{S}$  в виде дублета дублетов в области 2.31 м.д. и сложный мультиплет протона группы CHS в области 3.05 м.д. Протоны группы  $\text{CH}_2\text{O}$ , как и протоны  $\text{CH}_2\text{S}$ , являются диастереотопными, но они дают дублет в области 4.00 м.д. Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР *N*-(1-адамантил)-*O*-(2-тиранилметил)карбамата (**18a**) содержит 8 сигналов: 23.7 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 29.4 (Ad), 31.6 (CHS), 36.2 (Ad), 41.0 (Ad), 50.8 (Ad), 67.89 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) и 154.22 м.д. (C=O).

Мы установили, что более удобным реагентом для снятия ацильной группы 5-(ацилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-иминов **10a,b** и **11a,b** является раствор метилата натрия в абсолютном метаноле. Для отделения тиоглицидилкарбамата от метилбензоата, образующегося при метанолизе бензоильных производных **11a,b**, была использована колоночная хроматография. В случае ацетильных производных **10a,b** вторым продуктом реакции является метилацетат, который легко удаляется вместе с растворителем.



**10a:** R=1-адамантил, R'=CH<sub>3</sub>

**10b:** R=*mpem*-бутил, R'=CH<sub>3</sub>

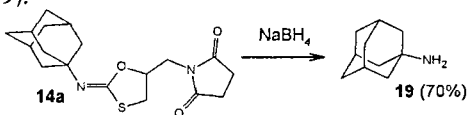
**11a:** R=1-адамантил, R'=Ph

**11b:** R=*mpem*-бутил, R'=Ph

**18a:** R=1-адамантил (85%)

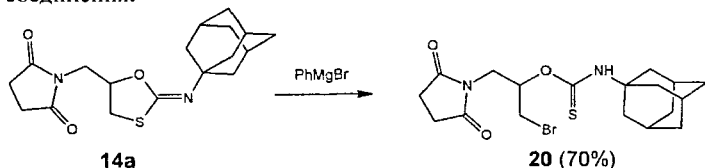
**18b:** R=*mpem*-бутил (85%)

Попытки удаления или модификации сукцинимидной группы *N*-1-адамантил-5-(пирролидин-2,5-дион-1-илметил)-1,3-оксатиолан-2-имида **14a** действием  $\text{NaBH}_4$  или реактива Гриньяра привели в обоих случаях к разрушению 1,3-оксатиоланового цикла. При действии  $\text{NaBH}_4$  был выделен 1-аминоадамантан (**19**).

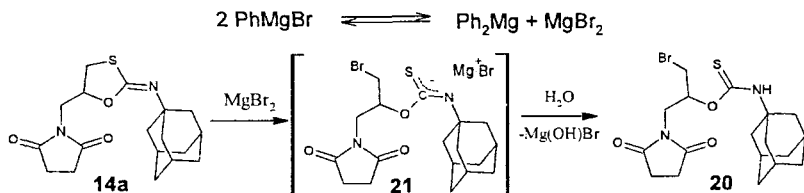


При действии фенолмагнийбромида неожиданно был выделен *O*-алкилтиокарбамат **20**, в то время как в литературе описано получение только *S*-

алкилтикарбаматов в результате атаки галогенид-ионом 5-го положение цикла. В ИК спектре продукта отсутствует полоса поглощения, характерная для карбонильной группы. В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР сигнал группы СНО представлен одним мультиплетом, вместо двух в исходном соединении, что указывает на отсутствие в соединении *Z-E*-изомерии. В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР каждому атому углерода соответствует один сигнал, что также подтверждает отсутствие изомеров. В спектре присутствуют сигналы атомов углерода групп  $\text{CH}_2\text{N}$  и  $\text{C}=\text{O}$  с теми же химическими сдвигами, что и в исходном соединении. Сигнал группы СНО сместился в сторону сильного поля, сигнал группы  $\text{CH}_2\text{Br}$  смещён в область слабого поля по сравнению с сигналом углерода группы  $\text{CH}_2\text{S}$  исходного соединения.



Атака бромид-анионом 4-го положения гетероцикла, вероятно, обусловлена наличием равновесия Шленка в растворах реактива Гриньяра, вследствие чего присутствующий в смеси  $\text{MgBr}_2$  катализирует атаку бромид-ионом 4-го положения 1,3-оксатиолан-2-имина.

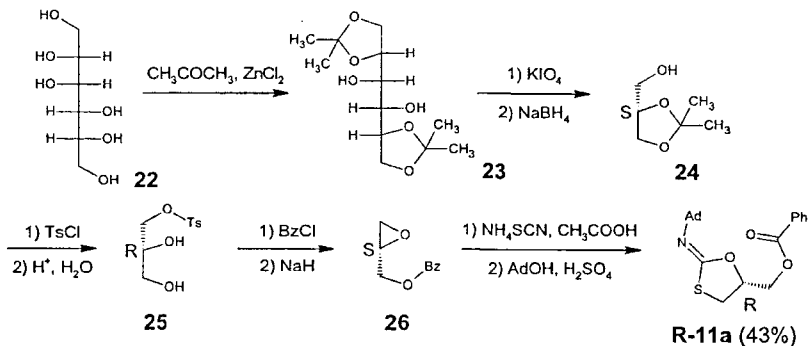


## II. Получение оптически активных 5-замещённых 1,3-оксатиолан-2-иминов

1,3-Оксатиолан-2-имины **10-16a,b** являются основаниями, образуют устойчивые соли, и их оптически активные производные могут быть получены путём расщепления рацемата через диастереомерные соли или синтезом из оптически активных реагентов.

Расщепление рацемического *N*-1-адамантил-5-(бензоилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-имина (**11a**) через диастереомерные соли с ди-*O*-бензоил-*L*-винной кислотой дало оптически активный продукт с невысокой степенью оптической чистоты. Удельное вращение образца соединения **R-11a** ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +13$ ) оказалось ниже удельного вращение образца, синтезированного из (*S*)-глицидилбензоата ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +21$ ). Последний был получен по известным методикам из *D*-маннита (**22**).





*R*-Конфигурация 1,3-оксатиолан-2-имина **R-11a** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Оказалось, что 1,3-оксатиолан-2-имин **R-11a** кристаллизуется исключительно в виде наиболее устойчивого *E*-изомера (рис. 1).

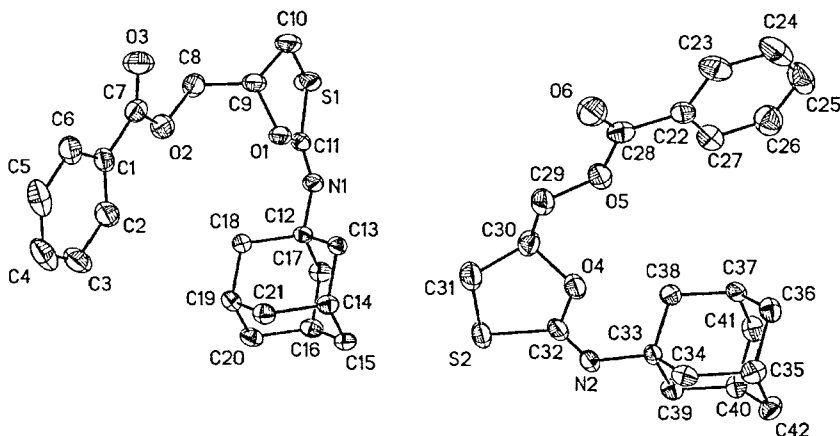
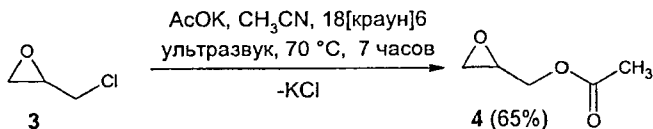


Рис. 1. Структура элементарной ячейки (*R*)-*N*-(1-адмантил)-5-(бензоилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-имина (**R-11a**) (депонирована в CCDC, № 783390; данные доступны через e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk); или [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html))

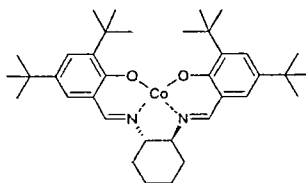
Элементарная ячейка 1,3-оксатиолан-2-имина **R-11a** содержит две молекулы, отличающиеся конформацией гетероцикла. Для обеих молекул гетероцикл находится в конформации "конверт", в которых метиновые атомы C9 и C30 лежат над или под плоскостью N=COS.

Низкая эффективность разделения через диастереомерные соли связана, вероятно, с высокой конформационной лабильностью молекулы 5-замещенного 1,3-оксатиолан-2-имина и с удалённостью основного атома азота от

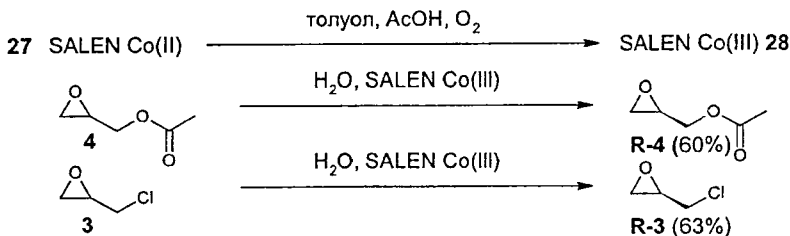
асимметрического центра. Поэтому более простым методом получения оптически активных 1,3-оксатиолан-2-иминов представляется синтез из нерацемических оксиранов. Последние легко доступны с помощью недавно разработанного метода гидролитического кинетического расщепления при катализе асимметрическим селеновым комплексом кобальта, однако в литературе не описано расщепление глицидилацетата (4) данным методом. Рацемический глицидилацетат (4) получен с использованием ацетонитрила в качестве растворителя при ультразвуковой активации реакции.



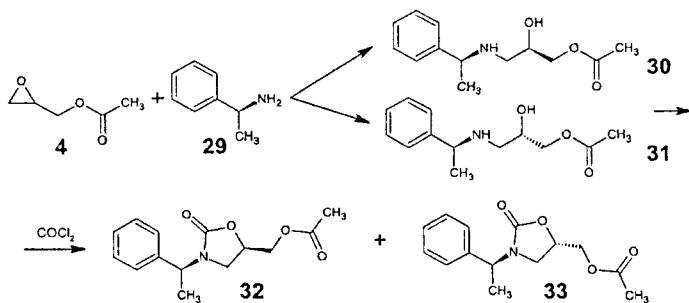
Для расщепления рацемического глицидилацетата был синтезирован по известным методикам селеновый катализатор на основе 4,5-ди-*трет*-бутилсалицилового альдегида. При взаимодействии рацемического глицидилацетата (4) с половинным мольным количеством воды в присутствии абсолютного диоксана и асимметрического катализатора (*S,S*-SALEN Co(II)) гидролизу подвергается только *S*-энантиомер, который превращается в вицинальный диол. Другой энантиомер остается неизменным и выделяется из раствора вакуумной отгонкой. Таким же образом было проведено гидролитическое расщепление эпихлоргидрина (3).



*S,S*-SALEN Co(II)

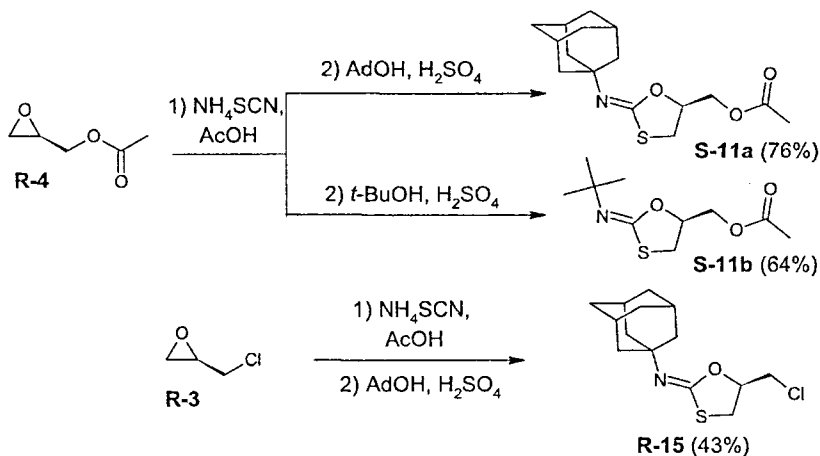


Чистота полученного глицидилацетата (**R-4**) определялась с помощью газо-жидкостной хроматографии путём превращения оксирана в диастереомерные производные реакцией с (*S*)- $\alpha$ -фенилэтиламинам (**29**) и фосгеном.



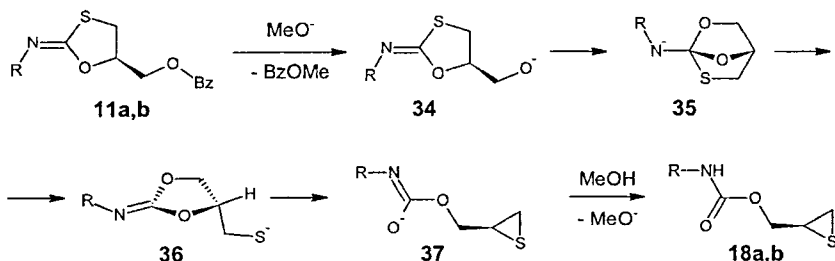
Диастереомерные аминоспирты **30** и **31** не делятся на колонке газового хроматографа из-за своей конформационной подвижности. Для её ограничения они превращались действием фосгена в смесь диастереомерных 1,3-оксазолидин-2-онов **32** и **33**, имеющих разные времена удерживания. Проведение данных реакций с рацемическим (**4**) и оптически активным (**R-4**) глицидилацетатом позволило оценить энантиомерный избыток полученного (*R*)-глицидилацетата (**R-4**), который составил более 95 %.

Из оптически активных (*R*)-глицидилацетата (**R-4**) и (*R*)-эпихлоргидрина (**R-3**) были синтезированы оптически активные (*S*)-*N*-алкил-5-ацетоксиметил-1,3-оксатиолан-2-имины **S-11a,b** и (*R*)-*N*-1-адамантил-5-хлорметил-1,3-оксатиолан-2-имин (**R-15**). Чистота полученных соединений оценивалась на основании сравнения удельного вращения с образцом соединения **R10a**, конфигурация которого была подтверждена методом PCA.

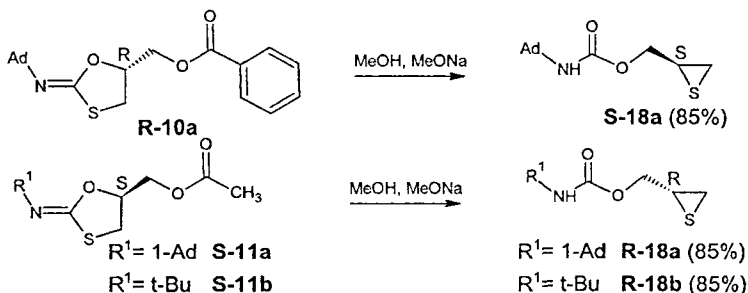


### III. Исследование превращения *N*-алкил-5-(ацилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-иминов в *O*-(2-тииранилметил)карбаматы

Превращение *N*-алкил-5-(ацилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-иминов **10-11a,b** в *O*-(2-тииранилметил)карбаматы **18a,b** является новым эффективным способом получения тиранов, содержащих карбаматную функциональную группу, и для исследования механизма многостадийной перегруппировки необходимо соотнести конфигурацию реагента и продукта. Согласно предполагаемому механизму, (*R*)-оксатиолан-2-имин **11a,b** должен давать (*S*)-тииран **18a,b**. Сначала метилат-ион атакует 5-ацилоксигруппу 1,3-оксатиолан-2-имина **11a,b**, при этом образуется сложный эфир и алколят-ион **34**. Далее отрицательно заряженный атом кислорода атакует углерод иминогруппы с образованием бициклической структуры **35**. Затем разрывается связь C-S и образуется 1,3-диоксолан-2-имин **36**, в котором атом серы атакует 4-е положение гетероцикла, что приводит к конечному тиоглицидилкарбамату (*N*-алкил-*O*-(2-тииранилметил)карбамату) **18a,b**.



Из предложенного механизма видно, что в ходе реакции происходит изменение конфигурации асимметрического углеродного атома. Для подтверждения этого факта, в качестве реагента был использован правовращающий 1,3-оксатиолан-2-имин *R*-**10a**, конфигурация которого определена методом РСА. Из него был получен левовращающий *S*-тиоглицидилкарбамат *S*-**18a**.



Полученный тиран не даёт кристаллов, которые могли бы быть использованы для рентгеноструктурного анализа, поэтому для подтверждения его конфигурации был использован расчет оптического вращения методом зависящей от времени теории функционала плотности (TDDFT). Известно, что расчёт удельного вращения методом TDDFT на уровне B3LYP/aug-cc-pVDZ позволяет определить конфигурацию с вероятностью 95% для углов, ббльших 58°, даже при использовании одной длины волны (*CHIRALITY*, 2005, 17, S52–S64).

Тиран **S-18a** имеет четыре лабильные связи, что даёт 3<sup>4</sup> конформеров, и это существенно усложняет задачу. Для расчётов был выбран *трет*-бутильный аналог **R-18b** тирана **S-18a** в целях экономии вычислительных ресурсов, так как замена 1-адамантильного заместителя при атоме азота на *трет*-бутильный не должна существенно влиять на абсолютное значение угла удельного вращения, а тем более – на его знак. При вычислении относительных энергий конформеров **R-18b** (B3LYP/6-311+G(d), Gaussian-09) оказалось, что основной вклад в равновесную смесь дают конформеры, получающиеся при вращении вокруг двух ближайших к асимметрическому атому связей. Доля каждого из остальных конформеров не превышала 1%, и мы ими пренебрегли. Энергии оставшихся конформеров рассчитывались с учётом энергии нулевых колебаний, энергии поступательного, вращательного и колебательного движений, а также с учётом сольватационных эффектов (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, модель IEPCM).

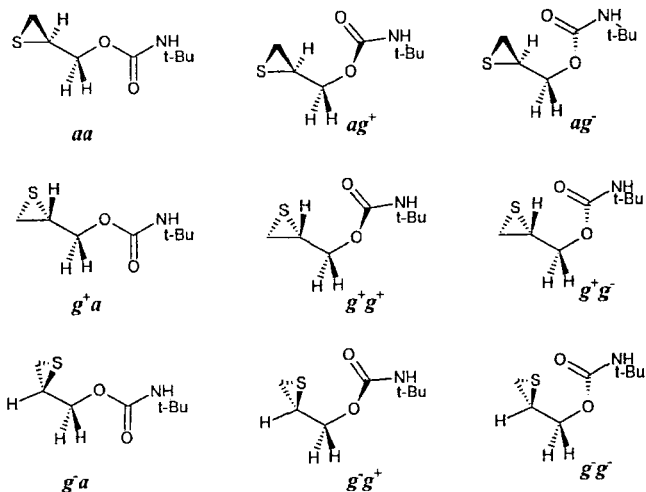


Рис. 2. Конформеры, возникающие при вращении вокруг экзоциклической C–C связи и вокруг связи O–CH<sub>2</sub>

Для всех получившихся девяти конформеров были рассчитаны абсолютные энергии и свободные энергии Гиббса, а также мольные доли конформеров в смеси в условиях газовой фазы и в растворе хлористого метилена (таблица 1). Конформационный состав в газовой фазе и в растворе в хлористом метилена немного различается. Так, наиболее стабильным в газовой фазе является конформер  $ag^+$ , а в среде хлористого метилена – менее полярный конформер  $g^+a$ .

Небольшие сдвиги конформационного равновесия проявляются в виде существенных изменений удельного вращения вследствие больших абсолютных значений углов, вычисленных для отдельных конформеров (таблица 2). Расчётные значения углов удельного вращения растворов (*R*)-*N*-трет-бутил-*O*-тиоглицидилкарбамата (**R-18b**) в хлористом метилена для пяти волн совпадают по знаку с экспериментальными значениями (таблица 2), а их абсолютные значения завышены, что характерно для TDDFT расчётов на уровне B3LYP/aug-cc-pVDZ. Сравнение вычисленных значений углов с экспериментальными при пяти длинах волн позволяет уверенно отнести конфигурацию экспериментального образца к *R*-энантиомеру (рис. 3): три коротковолновых значения удельного вращения укладываются в интервал 95%-ной вероятности отнесения конфигурации.

Таблица 1

Энергии конформеров  
*N*-трет-бутил-*O*-тиоглицидилкарбамата (**R-18b**) (B3LYP/6-311+G(d))

№	Конформер	<i>E</i> , Хартри; $\Delta G_{298}$ (отн. $ag^+$ ); кДж/моль; газовая фаза	<i>E</i> , Хартри; $\Delta G_{298}$ (отн. $g^+a$ ); кДж/моль; раствор $CH_2Cl_2$ (модель IEFPCM)	Доля конформера, %		Диполь- момент ( $CH_2Cl_2$ ), D
				газ	$CH_2Cl_2$	
1	<i>aa</i>	-917.258234; 0.27	-917.271816; 0.21	21.5	27.3	5.52
2	$ag^+$	-917.258336; 0.00	-917.271282; 1.62	24.0	15.4	5.46
3	$ag^-$	-917.258155; 0.47	-917.270892; 2.64	19.8	10.2	5.30
4	$g^+a$	-917.258101; 0.62	-917.271898; 0.00	18.7	29.7	2.46
5	$g^+g^+$	-917.254437; 10.24	-917.269020; 7.56	0.38	1.4	5.52
6	$g^+g^-$	-917.257756; 1.52	-917.271114; 2.06	13.0	12.9	1.98
7	<i>ga</i>	-917.255199; 8.24	-917.269284; 6.86	0.86	1.9	2.88
8	$gg^+$	-917.255127; 8.42	-917.268901; 7.87	0.79	1.2	2.12
9	$gg^-$	-917.255228; 8.16	-917.267845; 10.6	0.89	0	3.11

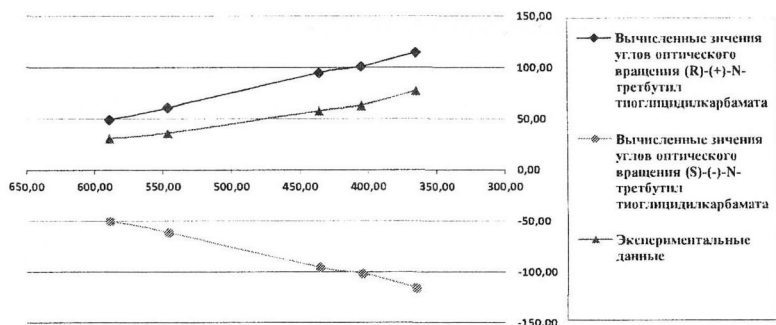


Рис. 3. Зависимость удельного угла оптического вращения *N-tert*-бутил-*O*-глицидилкарбамата (**R-18b**) от длины волны.

Таблица 2.

Углы вращения конформеров (*R*)-*N-tert*-бутил-*O*-глицидилкарбамата (TDDFT, B3LYP/aug-cc-pVDZ)

Конформер	Доля конформера (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), %	Удельное вращение [α], град.*					
		589 нм	546 нм	436 нм	405 нм	365 нм	
1	<i>aa</i>	27.3	-31.37 (-8.56)	-37.43 (-10.22)	-65.74 (-17.95)	-80.89 (-22.08)	-112.26 (-30.65)
2	<i>ag</i> <sup>+</sup>	15.4	-168.72 (-25.98)	-201.35 (-31.01)	-352.15 (-54.23)	-431.43 (-66.44)	-592.24 (-91.20)
3	<i>ag</i> <sup>-</sup>	10.2	-0.47 (-0.05)	-3.04 (-0.31)	-26.18 (-2.67)	-45.95 (-4.69)	-102.04 (-10.41)
5	<i>g</i> <sup>+</sup> <i>a</i>	29.7	+184.2 (+54.71)	+218.18 (+64.80)	+365.61 (+108.59)	+435.87 (+129.45)	+561.35 (+166.72)
4	<i>g</i> <sup>+</sup> <i>g</i> <sup>+</sup>	1.4	-87.89 (-1.23)	-106.58 (-1.49)	-199.79 (-2.80)	-253.09 (-3.54)	-369.31 (-5.17)
6	<i>g</i> <sup>+</sup> <i>g</i> <sup>-</sup>	12.9	+253.20 (+32.66)	+298.33 (+38.48)	+487.86 (+62.93)	+574.10 (+74.06)	+719.57 (+92.82)
7	<i>g</i> <sup>-</sup> <i>a</i>	1.9	-30.47 (-0.58)	-36.92 (-0.70)	-68.38 (-1.30)	-85.55 (-1.62)	-120.26 (-2.28)
8	<i>g</i> <sup>-</sup> <i>g</i> <sup>+</sup>	1.2	-134.51 (-1.61)	-158.77 (-1.90)	-263.36 (-3.16)	-313.44 (-3.76)	-404.88 (-4.86)
Среднее для конформеров			+49.4	+57.6	+89.4	+101.4	+115.0
Эксперимент, [α] <sub>20</sub>			+31.18	+36.48	+58.13	+64.31	+77.63

\* В скобках указан вклад вращения конформера в суммарный угол вращения

Таким образом, (*R*)-*N*-*mpem*-бутил-*O*-тиоглицидилкарбамат (**R-18b**) имеет правое вращение и получается из левовращающего 5-(ацетоксиметил)-*N*-*mpem*-бутил-1,3-оксатиолан-2-имина (**S-11b**); из правовращающего (*R*)-5-(бензоилоксиметил)-*N*-1-адамантил-1,3-оксатиолан-2-имина (**R-10a**) получается левовращающий *N*-1-адамантил-*O*-тиоглицидилкарбамат (**S-18a**). Это подтверждает предложенный выше механизм реакции, идущей с обращением конфигурации асимметрического атома.

Поскольку при реакции образуется именно тиоглицидилкарбаматы **18a,b**, можно предположить, что в процессе реакции происходит превращение оксатиоланового цикла в диоксолановый **36**. Это возможно лишь при условии, что одной из промежуточных структур является гетеробицикло[2.2.1]гептан **35**. Подобные каркасные гетероциклические интермедиаты или переходные состояния практически не исследовались, и для подробного изучения механизма превращения *N*-*mpem*-бутил-5-(ацетилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-имина (**11b**) в *N*-*mpem*-бутил-*O*-тиоглицидилкарбамат (**18b**) был рассчитан энергетический профиль этой реакции (B3LYP/6-311+G(d), сольватационная модель IEFPCM, 298K).

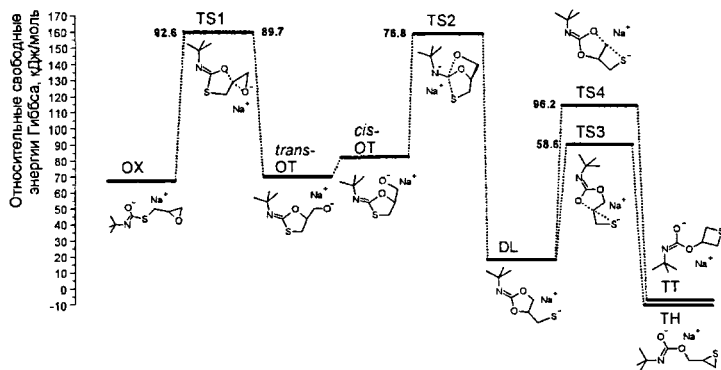
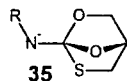


Рис. 4. Энергетический профиль превращения *N*-*mpem*-бутил-5-(оксиметил)-1,3-оксатиолан-2-имина **OT** (**11b**) в *N*-*mpem*-бутил-*O*-тиоглицидилкарбамат **TH** (**18b**) (B3LYP/6-311+G(d)).

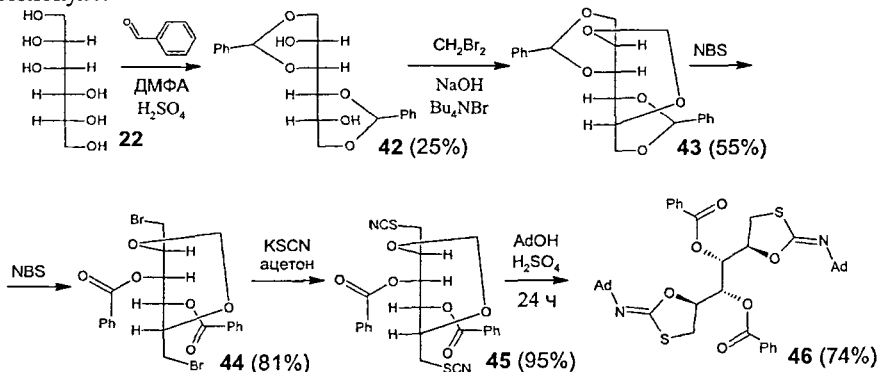
На рис. 4 не изображена стадия деацилирования 5-ацетилоксиметил-1,3-оксатиолан-2-имина (**11b**), так как барьер этой реакции мал (6 кДж/моль). Атом кислорода алколят-иона **OT** может атаковать 5-й углерод 1,3-оксатиоланового цикла с образованием *S*-глицидилтиокарбамата **OX** или углерод иминогруппы. Первое направление реакции не реализуется из-за более высокого барьера реакции, а также не очень большого выигрыша в энергии при образовании продукта **OX**. 1,3-Диоксоланимин **DL** более термодинамически устойчив, и превращение **OT** в **OX** происходит через образование бициклического переходного состояния **TS-2**. Дальнейшие превращения могут происходить при атаке отрицательно заряженным атомом серы 4-го или 5-го





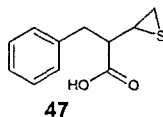
на тиоцианатные группы с образованием (4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-бис-(тиоцианометил)-5,6-дидензоилокси-1,3-диоксепана (**45**).

Проведение реакции 4,7-бис-(тиоцианометил)-1,3-диоксепана **45** с 1-адамантанолом в концентрированной серной кислоте показало, что 1,3-диоксепановый цикл является очень устойчивым и не разрушается в условиях реакции (0-10 °С, 0.5 ч). Лишь при увеличении времени реакции до 24 ч был выделен (1*S*,2*S*)-1,2-бис-[(5*S*)-2-(1-адамантилимино)-1,3-оксатиолан-5-ил]-этан-1,2-диил дибензоат **46** ( $\alpha_D^{25}$  -59.2,  $c = 1.91$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). В ИК спектре продукта присутствуют полосы поглощения карбонильной (1779  $\text{cm}^{-1}$ ) и иминогруппы (1662  $\text{cm}^{-1}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР продукта соответствует его симметричной структуре – содержит 13 сигналов: четыре сигнала адамантанового каркаса (29.5, 36.3, 41.9 и 54.1 м.д.), четыре – фенильного фрагмента (128.4, 129.3, 130.0, 133.2 м.д.), три – остатка маннита (32.5 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 73.3 ( $\text{CHOVBz}$ ), 75.8 ( $\text{CHO}$ )) и два – углеродов  $\text{COO}$  и  $\text{NCOS}$  групп (163.8 и 165.8 м.д.). В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР присутствует только один мультиплет двух метиновых протонов при 4.12 м.д. и два дублета дублетов диастереотопных метиленовых протонов при 2.95 и 3.27 м.д. Это свидетельствует в пользу существования бис-имина **46** в виде единственного изомера, вероятно, вследствие внутренней "тесноты" в молекуле.



## V. Исследование ингибирования карбоксипептидазы А методом докинга

Карбоксипептидаза А (далее – **КПА**) содержит ион цинка в каталитическом центре и участвует во многих физиологических и патологических процессах – в органогенезе тканей, диабете, остром панкреатите, раковых и неврологических заболеваниях, фибринолизе и др. В базе данных белков (Protein Data Base) нами были найдены данные PCA комплекса КПА с 2-(2-тиранил)-3-фенилпропановой кислотой **47** (код доступа *Zili*). Эти результаты мы использовали для докинга (программа Molegro Virtual Docker) полученных (2-тиранилметил)карбаматов **18a,b** с целью оценки их активности в качестве



ингибиторов КПА. В качестве моделей лигандов использовали анионы соответствующих меркаптанов – *O*-(2-меркаптопропил)карбаты с 1-адамантильным, *трет*-бутильным, фецильным, бензильным и аллильным заместителями при атоме азота. Заряд на атоме серы устанавливали равным -1, а для фермента четыре аминокислотных остатка, расположенных в каталитической полости, отмечали как конформационно подвижные – Glu-270, Arg-145, Arg-127 и Tyr-248. По данным PCA, эти остатки наиболее сильно взаимодействуют с лигандом.

Относительные энергии связывания лиганда с каталитической полостью (параметр "RerankScore", рекомендованный авторами Molegro Virtual Docking) показали, что различия в энергиях связывания энантиомеров достаточно велики. Наиболее эффективными ингибиторами КПА могут быть две структуры – (*R*)-*N*-1-адамантил-*O*-тиоглицидилкарбамат (**R-18a**) и (*S*)-*N*-фенил-*O*-тиоглицидилкарбамат. Карбаматная группа обоих соединений участвует в электростатическом взаимодействии с полярными группами аминокислотных остатков Arg-145, Arg-127, His-69, His-196, Arg-127, Glu-72 и Glu-270, а атом серы координируется с ионом Zn (расстояние S-Zn 2.00 Å). Адамантильный фрагмент, в отличие от фецильного, участвует в липофильных взаимодействиях с остатками алифатических аминокислот – глицином (Gly-253), лейцином (Leu-203) и двумя остатками изолейцина (Ile-243, Ile-255).

## ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые 5-замещённые 1,3-оксатиолан-2-имины, содержащие азидо-, имидо- и аминогруппу в боковой цепи, впервые получены оптически активные 5-ацилоксиметил-1,3-оксатиолан-2-имины.

2. Разработан метод получения и впервые синтезированы энантиомерно обогащённые *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-имины из оптически активных оксиранов.

3. Найдена новая реакция превращения 5-ацилоксиметил-1,3-оксатиолан-2-иминов в *O*-2-(тиранилметил)карбаты. Предложен механизм реакции на основании корреляции конфигураций реагента и продукта. Методом ВЗЛР/6-311+G(d) исследованы пути превращений 5-(ацилоксиметил)-1,3-оксатиолан-2-иминов. Показано, что минимальная энергия активации соответствует превращению в *O*-2-(тиранилметил)карбаты, а бициклические структуры выступают в роли переходных состояний, если они несут отрицательный заряд, или в роли интермедиатов – в отсутствие заряда.

4. Разработан синтетический путь из *D*-маннита и впервые синтезирован *бис*-1,3-оксатиолан-2-имин ((1*S*,2*S*)-1,2-*бис*-[(5*S*)-2-(1-адамантилимино)-1,3-оксатиолан-5-ил]этан-1,2-диил дибензоат) – новый предшественник асимметрических трёхуглеродных синтонов.

5. Методом докинга показано, что *O*-(2-тиранилметил)карбаты могут выступать в качестве возможных ингибиторов карбоксипептидазы А, и их связывание с ферментом реализуется за счёт взаимодействия атома серы с ионом цинка и за счёт водородных связей карбаматной группы с остатком аргинина.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Ширяев В.А., Ширяев А.К. Исследование изомеризации *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов // Изв. вузов. Химия и химическая технология. – 2009. - Т. 52. - №11. - С. 92-94.
2. Shiryayev A., Shiryayev V., Korlukov A., Khamitova D. A Novel Method for the Stereoselective Synthesis of Thiiran-2-yl-methyl Alkylcarbamates // Synthesis. – 2011. – № 19. – P. 3204-3207.
3. Ширяев В.А. Изучение изомеризации гетероциклических иминов // В сб.: XI Научная конференция студентов. 7-11 апреля 2009 г.: Из-во «Самарский университет», 2009. С. 45.
4. Ширяев В.А. Синтез оптически активных оксатиоланиминов и тиранов // В сб.: XLI Научная конференция студентов. 5-12 апреля 2010 г.: Из-во «Самарский университет», 2010. - С. 51.
5. Ширяев В.А., Ширяев А.К., Хамитова Д.Р. Пятичленные гетероциклы с хиральным трехуглеродным фрагментом // В сб.: III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения Алексея Николаевича Коста. 18-21 октября 2010 г. – Москва 2012. - С. 222.
6. Ширяев А.К., Ширяев В.А. Синтез тиранов из *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов // В сб.: III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения Алексея Николаевича Коста. 18-21 октября 2010 г. – Москва 2012. - С. 223.
7. Ширяев В.А., Ширяев А.К., Очкуров М.В. Синтез оптически активного глицидилацетата // В сб.: XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Том I. Пленарные доклады. Фундаментальные проблемы химической науки. 25-30 сентября 2011 г. – Волгоград 2011. - С. 440.
8. Ширяев В.А., Ширяев А.К., Трубникова Е.А. Синтез новых азотсодержащих производных *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов // В сб.: Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов XXIII Российской молодежной научной конференции. Из-во Уральского университета 2013. - С. 475-476.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета Д 212.217.05 при ФГБОУ ВПО «Самарский государственный технический университет» (протокол № 28 от 29 октября 2013г.)

Заказ №975                      Тираж 100 экз.  
Форм.лист. 60×84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»  
Отдел типографии и оперативной печати  
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244