

Е. Б. Рахимова^{1*}, Р. А. Исмагилов², Е. С. Мещерякова¹,
Р. А. Зайнуллин², Л. М. Халилов¹, А. Г. Ибрагимов¹, У. М. Джемилев¹

СИНТЕЗ *N*-ГИДРОКСИАЛКИЛ-1,5,3-ДИТИАЗЕПАНОВ НА ОСНОВЕ АМИНОСПИРТОВ

Разработаны каталитические методы синтеза *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитиазепанов рециклизацией 1-окса-3,6-дитиаацклогептана с аминоспиртами и межмолекулярной циклизацией 1,2-этандитиола с метоксиметиламиноспиртами.

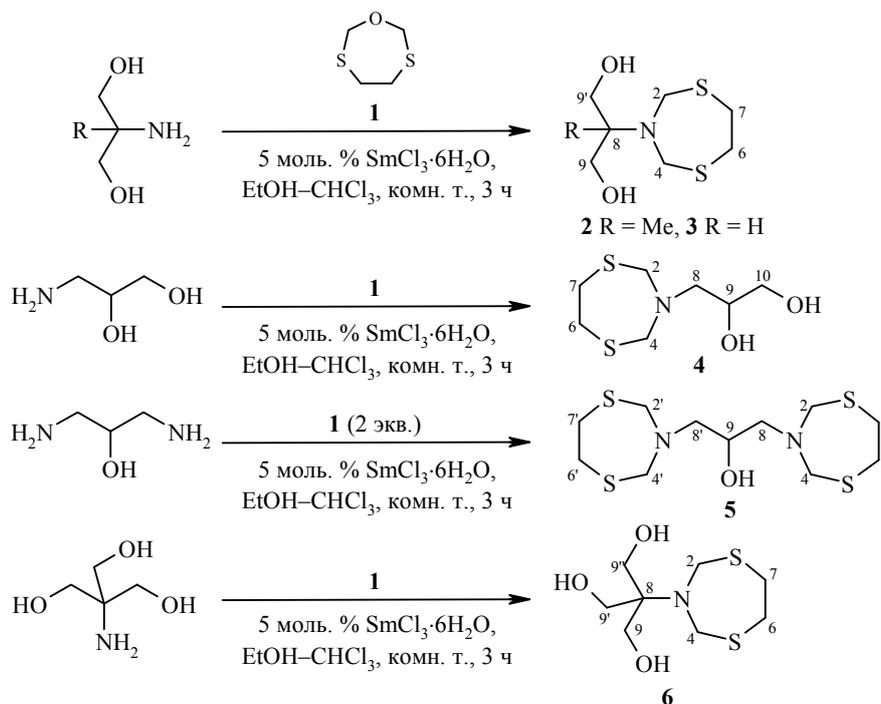
Ключевые слова: аминоспирты, *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитиазепаны, метоксиметиламиноспирты, 1,2-этандитиол, гетероциклизация, катализ, рециклизация.

Согласно данным работы [1], одним из методов синтеза *N*-замещённых 1,5,3-дитиазепанов является трёхкомпонентная конденсация первичных аминов с формальдегидом и 1,2-этандитиолом. Другой метод основан на каталитической рециклизации 1,3,5-триазин-2-она с 1,2-этандитиолом [2] или 1-окса-3,6-дитиаацклогептана с первичными аминами, а также на применении реакции переаминирования *N*-алкил-1,5,3-дитиазепанов производными анилина [3] или алифатическими α,ω -диаминами [4]. Сведения о получении *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитиазепанов в литературе отсутствуют. Интерес к данному классу гетероциклических соединений вызван возможностью их использования в качестве фунгицидных препаратов [5, 6].

С целью разработки эффективного каталитического метода синтеза *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитиазепанов мы изучили рециклизацию 1-окса-3,6-дитиаацклогептана (**1**) с аминоспиртами. Предварительными экспериментами мы установили, что некаталитическое взаимодействие 2-амино-2-метилпропан-1,3-диола с эквимолярным количеством 1-окса-3,6-дитиаацклогептана (**1**) в смеси растворителей EtOH–CHCl₃ при комнатной температуре в течение 3 ч приводит к образованию 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)-2-метилпропан-1,3-диола (**2**) с выходом не более 20%. Для оптимизации выхода гетероцикла **2** рециклизацию 1-окса-3,6-дитиаацклогептана (**1**) с аминоспиртом провели с участием катализаторов на основе солей переходных металлов (Cu, Pd, Co, Ni, Zr, Ti) и редкоземельных элементов (Eu, Er, Yb, La, Sm), показавших высокую активность в реакциях гетероциклизации [7, 8]. Наибольшую активность в данной реакции проявили катализаторы на основе солей редкоземельных элементов, при этом выход 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)-2-метилпропан-1,3-диола (**2**) увеличивался в следующем ряду катализаторов (5 моль. %): EuCl₃·6H₂O (45%), Er(NO₃)₃·6H₂O (49%), YbF₃ (58%), LaCl₃·6H₂O (63%), Sm(NO₃)₃·6H₂O (63%), SmCl₃·6H₂O (67%). Из числа испытанных в данной реакции гетерогенных катализаторов наиболее активным оказался SmCl₃·6H₂O, нанесённый на силикагель, который предварительно подвергли термодиффузионной обработке [9]. При использовании 10 масс. % SmCl₃·H₂O/SiO₂ выход гетероцикла **2** составил ~70%.

В разработанных условиях (5 моль. % SmCl₃·6H₂O, EtOH–CHCl₃, 20 °С, 3 ч) алифатические аминоспирты взаимодействуют с эквимолярным количеством

оксадитиациклогептана **1** с образованием *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитиазепанов **2–4** с выходами 64–77%. 1,3-Диаминопропан-2-ол в тех же условиях взаимодействует с соединением **1** в мольном соотношении 1:2 с селективным образованием бис-1,5,3-дитиазепана **5** с выходом 55%. Следует отметить, что 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол отличается низкой реакционной способностью и в условиях данной реакции образует соответствующий 1,5,3-дитиазепан **6** в следовых количествах, идентифицированный масс-спектрометрически.



В спектрах ЯМР ^1H соединений **2–5** характеристическими являются сигналы равной интенсивности в области 3.02–3.11 и 4.17–4.45 м. д., относящиеся к метиленовым протонам 1,5,3-дитиазепанового цикла. Для спектров ЯМР ^{13}C соединений **2–5** характерно наличие сигналов при 35.9–36.6 и 54.4–60.1 м. д., которые отвечают углеродным атомам, расположенным между двумя атомами серы и атомами серы и азота соответственно. Отнесение остальных сигналов проведено на основании двумерных гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерных (HSQC, HMBC) экспериментов ЯМР. Предложенные структуры подтверждаются регистрацией молекулярных пиков в масс-спектрах положительных ионов, полученных ионизацией с помощью лазерной десорбции из матрицы, с регистрацией их времени пролёта в отражательном режиме (MALDI TOF/TOF, разрешение 0.001 а. е.).

Согласно данным PCA (рисунок), соединение **5** кристаллизуется в моноклинной кристаллической системе и соответствует пространственной группе $P2_1/n$. Дитиазепановые фрагменты молекулы принимают конформацию "твист-ванна" с выходами атомов серы S(1) и S(2) соответственно на -0.583 и -0.825 Å из плоскости, проходящей через атомы N(1), C(7), C(10), C(14) и C(13) в первом кольце. Во втором кольце отклонение атомов S(3) и S(4) от плоскости, проходящей через атомы N(2), C(9), C(11), C(12) и C(6), составляет соответственно 0.591 и 0.762 Å. Указанные плоскости расположены относительно друг друга под углом 122.97° .

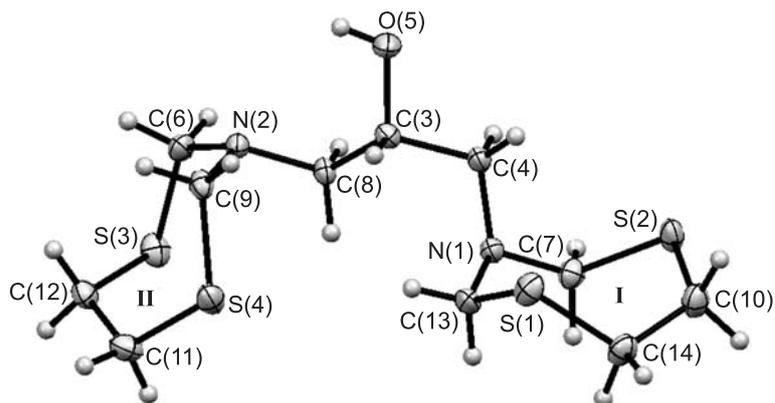
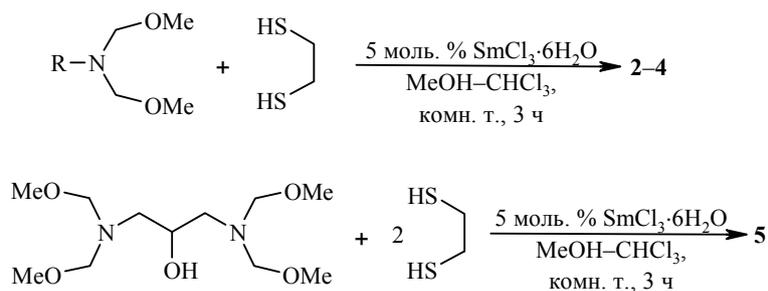


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В продолжение проводимых исследований в области синтеза насыщенных S,N-гетероциклов [10], а также разработки нового метода синтеза *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитиазепанов мы изучили гетероциклизацию метоксиметилпрозводных [11–13] аминспиртов с 1,2-этандитиолом. Установили, что реакция полученного *in situ* [12] 2-[бис(метоксиметил)амино]-2-метилпропан-1,3-диола с 1,2-этандитиолом в отсутствие катализатора при 40 °С за 3 ч приводит к образованию 1,5,3-дитиазепана **2** с выходом ~10%. С целью повышения выхода гетероцикла **2** реакцию бис(метоксиметил)-2-амино-2-метилпропан-1,3-диола с 1,2-этандитиолом провели под действием катализаторов на основе солей *d*- и *f*-элементов. Из числа испытанных катализаторов наиболее высокую активность в данной реакции показал $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. В присутствии 5 моль. % $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ межмолекулярная циклизация 1,2-этандитиола с метоксиметиламинспиртами в разработанных условиях (растворитель $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$, 20 °С, 3 ч) проходит с селективным образованием 1,5,3-дитиазепанов **2–5** с выходами 42–65%. Проведение реакции в присутствии 10 моль. % катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ не приводит к существенному увеличению выходов гетероциклов **2–5**.



Согласно литературным данным [14–18], можно предположить, что в условиях каталитической рециклизации 1-окса-3,6-дитиазептана (**1**) с гидроксиалкиламинами или реакции метоксиметиламинспиртов с 1,2-этандитиолом происходит координация атома кислорода к иону центрального атома катализатора, последующее нуклеофильное присоединение амина или

дитиола к образовавшемуся карбокатиону приводит к циклизации с формированием целевых 1,5,3-дитиазепанов.

Таким образом, разработаны методы синтеза новых *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитиазепанов рециклизацией 1-окса-3,6-дитиациклогептана с аминокспиртами и межмолекулярной циклизацией 1,2-этандитиола с метоксиметил-аминосспиртами с участием в качестве катализатора хлорида самария.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400 МГц для ядер ^1H , 100 МГц для ядер ^{13}C) в CDCl_3 по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт ТМС. Время смешивания для экспериментов NOESY – 0.3 с. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица 2,5-дигидроксibenзойная кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker AutoflexTM III Smartbeam. Пробоподготовка для регистрации масс-спектров проведена по методике "сухая капля": в отдельной пробирке смешивают растворы матричного и анализируемого веществ (50:1 – 100:1), после этого каплю раствора наносят на мишень и высушивают потоком тёплого воздуха. Пробу с мишени переводят в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяют твёрдотельный УФ лазер с длиной волны излучения 355 нм. Элементный анализ образцов проведён на анализаторе фирмы Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/2617. Контроль за ходом реакций осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), проявление парами иода. Для колоночной использован силикагель КСК (100–200 мкм). Элюент для хроматографии PhMe–EtOAc–Me₂CO, 1:1:1. 1-Окса-3,6-дитиациклогептан (**1**) получен по методике, приведённой в работе [3].

Рециклизация 1-окса-3,6-дитиациклогептана (1**) с аминокспиртами** (общая методика А). Смесь 0.136 или 0.272 г (1.00 или 2.00 ммоль) 1-окса-3,6-дитиациклогептана (**1**) в 10 мл CHCl_3 и 0.018 г (0.05 ммоль) $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ перемешивают в течение 30 мин в атмосфере аргона при комнатной температуре, затем добавляют по каплям 1.00 ммоль соответствующего аминокспирта в 10 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавляют 2 мл воды, перемешивают ещё в течение 30 мин и экстрагируют 20 мл CHCl_3 . Органический экстракт упаривают, остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 , выделяя чистые гетероциклы **2–5**. Соединения **2** и **4** представляют собой бесцветные масла, соединения **3** и **5** имеют вид бесцветных кристаллов (перекристаллизованы из CHCl_3).

Гетероциклизация 1,2-этандитиола с метоксиметиламиносспиртами (общая методика Б). Смесь 1.00 ммоль соответствующего метоксиметиламиносспирта, полученного *in situ* по методике [10], в 10 мл MeOH и 0.018 г (0.05 ммоль) $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ перемешивают в течение 30 мин в атмосфере аргона при комнатной температуре, затем добавляют 0.085 мл или 0.170 мл (1.00 или 2.00 ммоль) 1,2-этандитиола в 10 мл CHCl_3 . Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$ и упаривают, остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 , выделяя чистые гетероциклы **2–5**.

2-(1,5,3-Дитиазепан-3-ил)-2-метилпропан-1,3-диол (2**)**. Выход 0.15 г (67%, метод А), 0.14 г (65%, метод Б), R_f 0.35. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.33 (3H, уш. с, 8- CH_3); 3.11 (4H, уш. с, 6,7- CH_2); 4.45 (4H, уш. с, 2,4- CH_2); 4.49 (4H, уш. с, 9,9'- CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.3 (C-10); 36.4 (C-6,7); 54.4 (C-2,4); 66.4 (C-8); 88.4 (C-9,9'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 222 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (12), 130 $[\text{M}-\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 42.93; H 7.60; N 6.15; S 28.75. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 43.02; H 7.67; N 6.27; S 28.71.

2-(1,5,3-Дитиазепан-3-ил)пропан-1,3-диол (3**)**. Выход 0.15 г (72%, метод А), 0.12 г (58%, метод Б), т. пл. 59–60 °C (CHCl_3), R_f 0.30. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.79

(2H, уш. с, OH); 3.09–3.14 (5H, м, 6,7-CH₂, 8-CH); 3.71 (4H, уш. с, 9,9'-CH₂); 4.39 (4H, уш. с, 2,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 36.6 (C-6,7); 57.0 (C-2,4); 60.5 (C-9,9'); 64.6 (C-8). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 210 [M+H]⁺ (6), 208 [M-H]⁺ (89), 116 [M-HSCH₂CH₂SH+H]⁺ (100). Найдено, %: С 40.05; Н 7.15; N 6.57; S 31.05. C₇H₁₅NO₂S₂. Вычислено, %: С 40.16; Н 7.22; N 6.69; S 30.63.

3-(1,5,3-Дитиазепан-3-ил)пропан-1,2-диол (4). Выход 0.16 г (77%, метод А), 0.11 г (55%, метод Б), *R*_f 0.30. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.60 (1H, д. д., ²*J* = 13.2, ³*J* = 9.2) и 2.89 (1H, д. д., ²*J* = 13.2, ³*J* = 3.6, 8-CH₂); 3.02 (4H, уш. с, 6,7-CH₂); 3.38 (2H, уш. с, OH); 3.48 (1H, д. д., ²*J* = 11.6, ³*J* = 6.0) и 3.68 (1H, д. д., ²*J* = 11.6, ³*J* = 3.2, 10-CH₂); 3.76–3.80 (1H, м, 9-CH); 4.17 (2H, д., ²*J* = 14.4) и 4.19 (2H, д., ²*J* = 14.4, 2,4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 35.9 (C-6,7); 53.8 (C-8); 59.7 (C-2,4); 64.6 (C-10); 68.3 (C-9). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 210 [M+H]⁺ (54), 208 [M-H]⁺ (100), 116 [M-HSCH₂CH₂SH+H]⁺ (13). Найдено, %: С 40.04; Н 7.13; N 6.54; S 30.81. C₇H₁₅NO₂S₂. Вычислено, %: С 40.16; Н 7.22; N 6.69; S 30.63.

1,3-Бис(1,5,3-дитиазепан-3-ил)пропан-2-ол (5). Выход 0.18 г (55%, метод А), 0.14 г (42%, метод Б), т. пл. 122–123 °С (CHCl₃), *R*_f 0.30. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.55 (2H, д. д., ²*J* = 13.6, ³*J* = 9.2) и 2.94 (2H, д. д., ²*J* = 13.6, ³*J* = 3.2, 8,8'-CH₂); 2.89 (1H, уш. с, OH); 3.05 (8H, уш. с, 6,6',7,7'-CH₂); 3.81 (1H, м, 9-CH); 4.20 (4H, д., ²*J* = 14.4) и 4.22 (4H, д., ²*J* = 14.4, 2,2',4,4'-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 35.9 (C-6,6',7,7'); 55.3 (C-8,8'); 60.1 (C-2,2',4,4'); 65.3 (C-9). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 349 [M+Na]⁺ (100). Найдено, %: С 40.29; Н 6.63; N 8.46; S 39.65. C₁₁H₂₂N₂OS₄. Вычислено, %: С 40.46; Н 6.79; N 8.58; S 39.27.

2-(1,5,3-Дитиазепан-3-ил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (6). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 238 [M-H]⁺ (10), 146 [M-HSCH₂CH₂SH+H]⁺ (100).

Рентгеноструктурное исследование соединения 5. Кристаллы моноклинные (C₁₁H₂₂N₂OS₄, *M* 326.57) при 200.2 К: *a* 9.4390(4), *b* 8.7446(3), *c* 18.2575(8) Å; β 101.971(4)°; *V* 1474.21(10) Å³; пространственная группа *P*2₁/*n*; *D*_{выч} 1.839 г/см³. Интенсивности 7788 отражений (4222 независимых отражений, *R*_{int} 0.0159) собраны на дифрактометре XCalibur Eos (графитовый монохроматор, MoKα-излучение, λ 0.71073 Å, ω-сканирование, 2θ_{max} 62°). *R*₁ 0.0280, *wR*₂ 0.0667 (по отражениям с *I* ≥ 2σ(*I*)). Сбор и обработка данных проведены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford Diffraction Ltd., версия 1.171.36.20. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы в разностном фурье-синтезе и включены в уточнение с фиксированными температурными и позиционными параметрами. Расчёты выполнены в программе SHELX97 [19]. Кристаллографические данные, координаты атомов и геометрические параметры соединения **5** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 986433).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 13-03-12027 офи_м, 14-03-00240-а, 14-03-97023-р_поволжье_а) и НШ-2136.2014.3.

Авторы выражают благодарность сотруднику лаборатории приготовления катализаторов ИНК РАН В. А. Веклову за предоставленные гетерогенные катализаторы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Ito, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1691 (1979).
2. U. Wellmar, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1531 (1998).
3. Е. Б. Рахимова, И. В. Васильева, Л. М. Халилов, А. Г. Ибрагимов, У. М. Джемилев, *XTC*, 1132 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1050 (2012).]

4. E. B. Rakhimova, E. A. Efremova, I. S. Bushmarinov, A. S. Goloveshkin, L. M. Khalilov, A. G. Ibragimov, U. M. Dzhemilev, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 4225 (2012).
5. K. L. Ameta, R. P. Pawar, A. J. Domb, *Bioactive Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation*, Nova Science Publishers, Inc., 2013.
6. Е. Б. Рахимова, Р. А. Исмагилов, Р. А. Зайнуллин, Н. Ф. Галимзянова, А. Г. Ибрагимов, *Журн. прикл. химии*, 1547 (2013). [*Russ. J. Appl. Chem.*, **86**, 1504 (2013).]
7. Z. T. Niatshina, N. N. Murzakova, I. V. Vasilieva, E. B. Rakhimova, V. R. Akhmetova, A. G. Ibragimov, *ARKIVOC*, viii, 141 (2011).
8. N. N. Murzakova, E. B. Rakhimova, I. V. Vasilieva, K. I. Prokofyev, A. G. Ibragimov, U. M. Dzhemilev, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4090 (2011).
9. *Справочник химика*, под ред. Б. П. Никольского, Госхимиздат, Ленингр. отд-ние, Ленинград, 1963, т. 2, с. 193.
10. Е. Б. Рахимова, Р. А. Исмагилов, Р. А. Зайнуллин, А. Г. Ибрагимов, У. М. Джемилев, *ХГС*, 1325 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1237 (2013).]
11. N. L. Weinberg, E. A. Brown, *J. Org. Chem.*, **31**, 4058 (1966).
12. R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.*, **37**, 1673 (1972).
13. D. M. Barnes, J. Barkalow, D. J. Plata, *Org. Lett.*, **11**, 273 (2009).
14. Ю. Н. Кукушкин, *Реакционная способность координационных соединений*, Химия, Ленинград, 1987, 288 с.
15. В. Г. Харченко, Т. И. Губина, И. А. Маркушина, *Журн. орган. химии*, 394 (1982).
16. С. П. Воронин, Т. И. Губина, С. А. Трушин, И. А. Маркушина, В. Г. Харченко, *ХГС*, 1458 (1989). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **25**, 1216 (1989).]
17. Г. В. Мокров, А. М. Лихошерстов, В. П. Лезина, Т. А. Гудашева, И. С. Бушмаринов, М. Ю. Антипин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1228 (2010). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **59**, 1254 (2010).]
18. K. Krohn, S. Cludius-Brandt, *Synthesis*, 1344 (2010).
19. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Институт нефтехимии и катализа РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия
e-mail: rakhimovaelena@mail.ru

Поступило 14.02.2014

² Уфимский государственный университет
экономики и сервиса,
ул. Чернышевского, 145, Уфа 450077, Россия
e-mail: nis_utis@bashnet.ru