

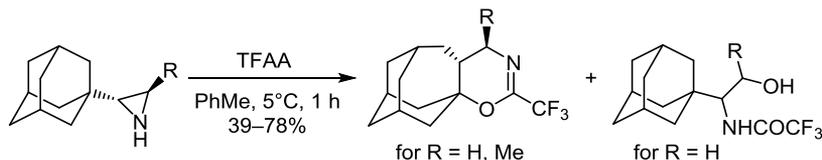
Структурные трансформации 2-(адамантан-1-ил)азиридинов

Марина В. Леонова^{1*}, Надежда В. Белая¹, Марат Р. Баймуратов¹,
Виктор Б. Рыбаков², Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: mvleon@mail.ru

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: rybakov20021@yandex.ru

Поступило 14.01.2020
Принято после доработки 3.03.2020



Рассмотрены особенности превращений стерически затрудненных производных 2-(адамантан-1-ил)азиридинов в присутствии трифторуксусного ангидрида. *транс*-2-(Адамантан-1-ил)-3-метилазиридин в реакции с трифторуксусным ангидридом образует продукт перегруппировки – дигидро-1,3-оксазин, конденсированный с гомоадамантаном, а 2-(адамантан-1-ил)азиридин в аналогичных условиях образует смесь продуктов: производное оксазина и *N*-[1-(адамантан-1-ил)-2-гидроксиэтил]-2,2,2-трифторацетамид в равном соотношении.

Ключевые слова: адамантан, азиридин, дигидро-1,3-оксазины, каркасные соединения, реакции раскрытия цикла, скелетные перегруппировки.

Азиридин является важным строительным блоком в органическом синтезе и широко используется в получении разнообразных гетероциклических структур.^{1–6} Многие природные и синтетические соединения с азиридиновым фрагментом обладают широким спектром биологической активности и применяются в антибактериальной и противораковой терапии (рис. 1).^{4–8}

Одним из важных направлений химии азиридинов являются реакции, сопровождающиеся расширением цикла с образованием азотсодержащих гетероциклов, например пирролидинов,⁹ пирролидин-2-онов,¹ β-лактамов,¹ имидазолинов,¹ оксазолинов,¹⁰ тиазолидин-2-онов,² тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов¹¹ и пр. Несмотря на значительное количество сообщений о подобных химических превращениях, сведения о синтезе дигидро-1,3-оксазинов, основанном на раскрытии азиридинового цикла, в литературе отсутствуют. При этом известно, что производные 1,3-оксазина используются в качестве терапевтических агентов антимикробного, противовирусного и противоопухолевого действия (рис. 2),^{12–14} а 2*H*-1,3-бензоксазины являются регуляторами калиевых каналов и стали препаратами-кандидатами для лечения гипертензии, стенокардии, астмы и других заболеваний.^{15,16} Необходимо упомянуть, что 1,3-оксазины также применяются в органическом

синтезе в качестве исходных соединений для получения биологически более значимых структур.^{17–19}

В рамках данного исследования были изучены превращения азиридинов, содержащих в структуре объемный заместитель. Полагаем, что наличие конформационно жесткого адамантанового каркаса в исходном соединении может повлиять как на реакционную способность азиридина, так и на структуру конечного

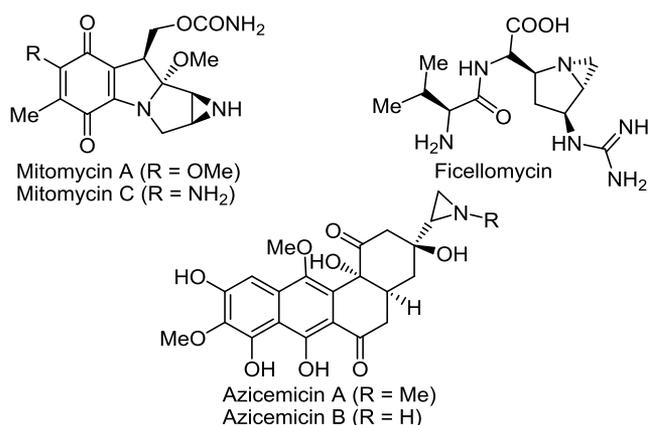


Рисунок 1. Лекарственные препараты, содержащие азиридиновый цикл.

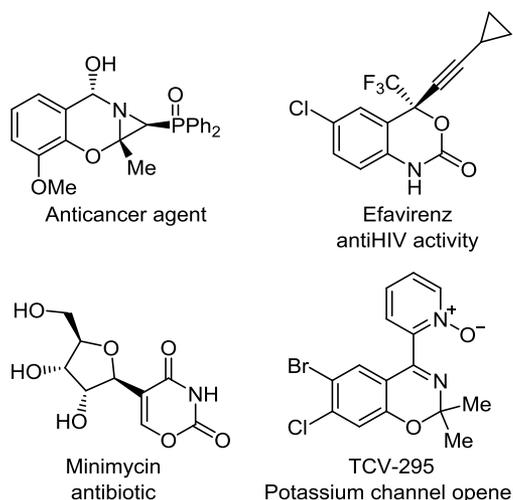


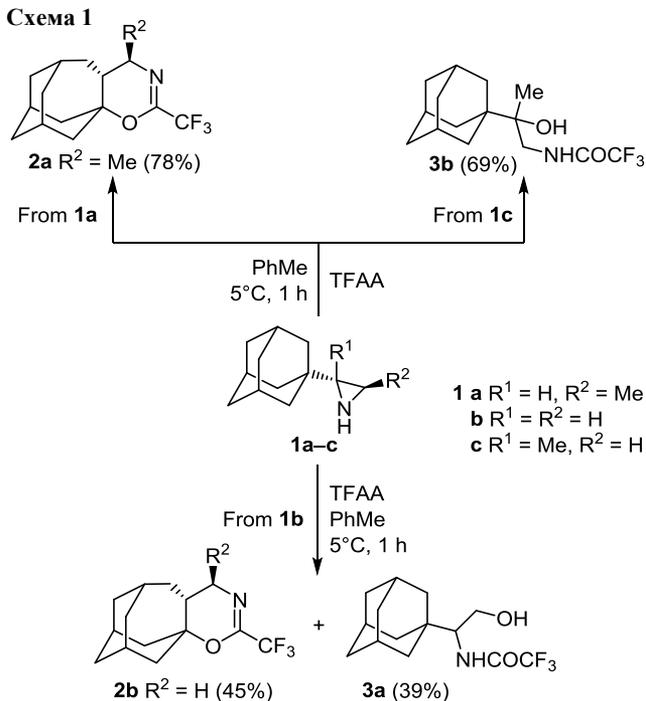
Рисунок 2. Структуры лекарственных и биологически активных соединений, содержащих оксазиновый цикл.

продукта. Использование ангидрида трифторуксусной кислоты (TFAA) в ходе реакции делает возможным включение группы CF_3 в 1,3-оксазиновый цикл и позволяет получить ранее не описанные 2-(трифторметил)дигидро-1,3-оксазины. Также в присутствии TFAA реакция протекает через образование карбокатиона и сопровождается скелетной трансформацией адамантанового каркаса за счет участия электронов σ -связей.^{20–24}

Исходные азиридины **1a–c** были получены по известной методике²⁵ взаимодействием соответствующих олефинов адамантанового ряда с NBS и NaN_3 с последующим восстановлением образующихся вициальных бромазидов. Далее при взаимодействии азиридинов **1a–c** с TFAA в PhMe происходит внутримолекулярная перегруппировка, которая в случае *транс*-2,3-дизамещенного азиридина **1a** приводит к образованию 2-(трифторметил)дигидро-1,3-оксазина **2a**, конденсированного с гомоадамантаном, с выходом 78% (схема 1). В свою очередь, реакция 2-(адамантан-1-ил)азиридина (**1b**) в аналогичных условиях происходит с образованием смеси продуктов – 2-(трифторметил)дигидро-1,3-оксазина **2b** и амида **3a** в соотношении 1:1. Полученную смесь разделяют при помощи перекристаллизации из CHCl_3 и колоночной хроматографии (элюент CHCl_3), что позволяет выделить соединения **2b** и **3a**. Необходимо отметить, что в аналогичных условиях 2,2-дизамещенный азиридин **1c** взаимодействует с образованием исключительно *N*-[2-(адамантан-1-ил)-2-гидроксипропил]-2,2,2-трифтор-ацетида (**3b**), что объясняется образованием третичного карбокатиона, стабилизированного трифтор-ацетат-анионом, и последующим гидролизом полученного интермедиата (схема 1).

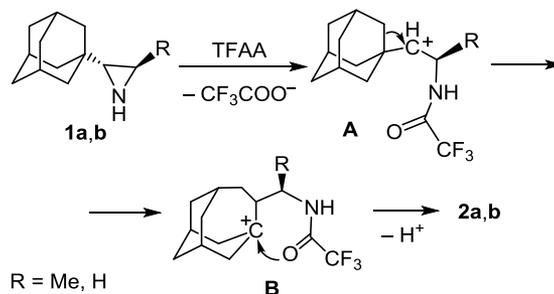
Известно, что 3-гомоадамантильная и 1-адамантил-карбинильная системы в определенных условиях образуют карбокатионы и легко претерпевают трансформации углеродного скелета.^{21–24} Так, предполагаемый механизм образования соединений **2a,b** включает *N*-ацилирование с последующим раскрытием цикла азиридина и образованием адамантилкарбинильного

Схема 1



катиона **A**. Адамантилкарбинильный катион **A** перегруппировывается в более стабильный гомоадамантильный катион **B**, который в ходе дальнейшей внутримолекулярной гетероциклизации образует дигидро-1,3-оксазины **2a,b** (схема 2).

Схема 2



ИК спектры соединений **2a,b** содержат интенсивную полосу поглощения при $1701\text{--}1702\text{ см}^{-1}$, характерную для связи $\text{C}=\text{N}$. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **2a** подтверждают образование только одного диастереоизомера с относительной ($4R^*,4aR^*$)-конфигурацией. Подобная стереоспецифичность в процессе скелетной перегруппировки характерна для превращений с участием "неклассических" карбокатионов, в том числе в ряду каркасных соединений.^{21–24} Молекулярная структура соединения **2a** была также установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные которого подтвердили ($4R^*,4aR^*$)-конфигурацию дигидро-1,3-оксазина **2a** (рис. 3).

Стоит отметить, что взаимодействие *N*-трифтор-ацелированного азиридина **4** и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в CH_2Cl_2 приводит к образованию смеси продуктов – соединения **2a** и амида **5** в соотношении 1:1 по данным ГХ/МС и спектроскопии ЯМР (схема 3). Проведение реакции

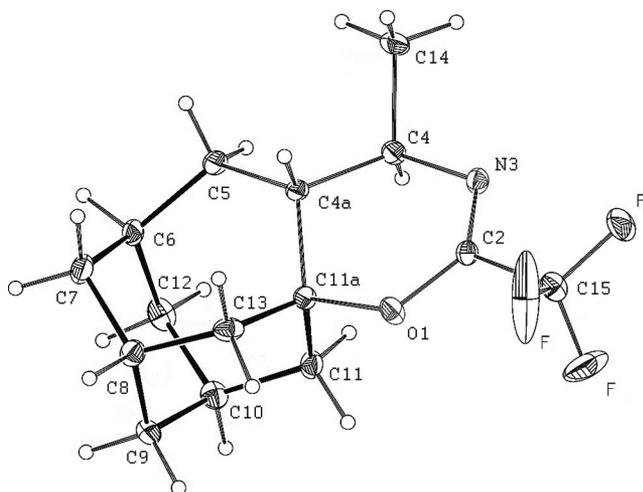
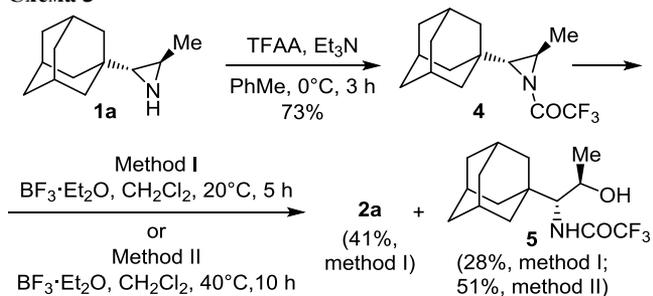


Рисунок 3. Молекулярное строение соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

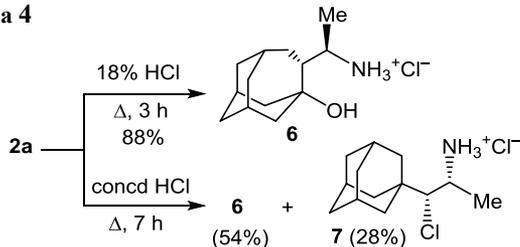
Схема 3



при повышенной температуре (40 °С) в течение 10 ч позволяет получить амид **5** в качестве основного продукта с выходом 51%.

Кислотный гидролиз 2-(трифторметил)дигидро-1,3-оксазина **2a** в 18% HCl (100 °С) приводит к образованию аминспирта **6**, выделенного в виде гидрохлорида. При более длительном нагревании в концентрированной HCl (100 °С, 7 ч) наблюдается образование аминспирта **6** и вицинального хлорамина **7** в соотношении 2:1 (схема 4). В результате перекристаллизации из смеси растворителей EtOAc–Et₂O были выделены и охарактеризованы соединения **6** и **7**. Нами установлено, что данная реакция сопровождается обратной трансформацией углеродного скелета гомоадамантанового каркаса, что приводит к образованию, вероятно, более термодинамически стабильного продукта **7** с адамантильным заместителем.²⁶

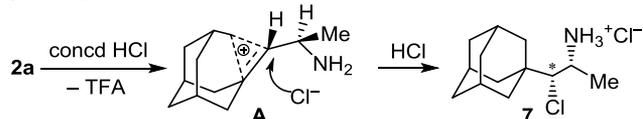
Схема 4



Полагаем, что раскрытие 1,3-оксазинового цикла происходит по связи C–O с образованием "неклас-

сического" карбокатиона **A**. Дальнейшее присоединение хлорид-аниона к карбокатиону **A** приводит к образованию нового стереоцентра и продукта **7** с относительной (1*R**,2*R**)-конфигурацией (схема 5).

Схема 5



В ИК спектре вицинального хлорамина **7** присутствует полоса валентных колебаний связи C–Cl при 740 см⁻¹. В масс-спектре хлорамина **7**, выделенного в виде свободного основания, в молекулярном ионе наблюдается изотопное распределение, характерное для соединений с одним атомом хлора (пики с *m/z* 227 и 229 в соотношении 3:1), и пик иона с *m/z* 192, характерного при отщеплении атома хлора.

Таким образом, были изучены структурные трансформации адамантилсодержащих производных азиридина и получены ранее неописанные 2-(трифторметил)дигидро-1,3-оксазины, конденсированные с гомоадамантаном. Установлено, что образование 2-(трифторметил)дигидро-1,3-оксазинов зависит от структуры исходного азиридина.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1, оснащенный приставкой НПВО Specac Quest. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT-135, ¹H–¹³C HMQC и HMBC зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECX-400 в ДМСО-*d*₆ (соединения **5**, **6**) и CDCl₃ (остальные соединения), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на приборе Thermo Finnigan DSQ (GC/MS), ионизация ЭУ (70 эВ), кварцевая колонка DB-5MS 30 м × 0.32 мм, температура колонки 80–340 °С (скорость нагрева 20 °С/мин), температура испарителя 250 °С, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000 EA с использованием L-цистина в качестве стандарта. Температуры плавления определены на приборе SRS OptiMelt MPA100. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60, проявление в парах иода. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck M-60.

Синтез дигидро-1,3-оксазинов 2a,b и 3a,b (общая методика). К смеси 5.2 ммоль азиридина **1a,b** в 6 мл PhMe при температуре 5 °С добавляют 5.2 ммоль трифторуксусного ангидрида и перемешивают в течение 1 ч при температуре 5 °С. Затем добавляют 10 мл H₂O, органический слой отделяют, водный экстрагируют PhMe (3 × 5 мл). Объединенные экстракты промывают H₂O, водным раствором NaHCO₃, сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении.

(4*R,4*aR**)-4-Метил-2-(трифторметил)-4a,5,6,7,8,9,10,11-октагидро-4*H*-6,10:8,11a-диметаноциклонона[e][1,3]-оксазин (2a)**. PhMe отгоняют при пониженном давлении до небольшого объема, образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают петролейным эфиром.

Выход 1.17 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 120–121 °С (PhMe). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2904, 2854 (C–H), 1701 (C=N), 1186, 1165, 1134 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (1H, д. т., $^2J = 12.6$, $^3J = 5.5$, 5-CH₂); 1.25 (3H, д., $^3J = 6.9$, CH₃); 1.35–1.40 (1H, м, 7-CH₂); 1.46–1.50 (1H, м, 12-CH₂); 1.51–1.56 (2H, м, 9-CH₂); 1.58–1.63 (1H, м, 4a-CH); 1.70–1.76 (1H, м, 13-CH₂); 1.78–1.80 (1H, м, 11-CH₂); 1.82–1.86 (1H, м, 12-CH₂); 1.86–1.89 (1H, м, 7-CH₂); 1.91–1.94 (1H, м, 11-CH₂); 1.99 (1H, септет, $^3J = 3.7$, 8-CH); 2.04 (1H, септет, $^3J = 3.0$, 10-CH); 2.10–2.14 (1H, м, 13-CH₂); 2.15–2.18 (1H, м, 6-CH); 2.18–2.22 (1H, м, 5-CH₂); 3.15 (1H, к. д. д., $^3J = 6.9$, $^4J = 3.7$, $^4J = 1.8$, 4-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 20.5 (CH₃); 26.9 (C-10); 27.5 (C-8); 30.9 (C-6); 35.2 (C-9); 35.5 (C-12); 37.4 (C-5); 38.9 (C-7); 39.4 (C-11); 46.6 (C-13); 46.9 (C-4a); 54.1 (C-4); 82.2 (C-11a); 116.9 (к, $^1J_{\text{CF}} = 276.0$, CF₃); 146.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 37.0$, C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 [M]⁺ (8), 148 [НомоAd]⁺ (100), 119 (15), 105 (38), 91 (52), 79 (34), 70 (25). Найдено, %: C 62.68; H 6.99; N 4.90. C₁₅H₂₀F₃NO. Вычислено, %: C 62.70; H 7.02; N 4.87.

2-(Трифторметил)-4а,5,6,7,8,9,10,11-октагидро-4H-6,10;8,11а-диметаноциклонона[e][1,3]оксазин (2b). Полученную смесь продуктов **2b** и **3a** перекристаллизовывают из CHCl₃, фильтрат упаривают при пониженном давлении, полученный остаток очищают колоночной хроматографией, элюент CHCl₃. Выход 0.67 г (45%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 98–100 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2920, 2850 (C–H), 1702 (C=N), 1201, 1178, 1159 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09–1.14 (1H, м, 12-CH₂); 1.40–1.44 (1H, м, 7-CH₂); 1.48–1.52 (1H, м, 11-CH₂); 1.52–1.55 (2H, м, 5-CH₂); 1.56–1.70 (1H, м, 9-CH₂); 1.75–1.83 (2H, м, 7,9-CH₂); 1.93–1.97 (2H, м, 13-CH₂); 2.01–2.05 (2H, м, 6,10-CH); 2.05–2.08 (2H, м, 4a-CH, 12-CH₂); 2.08–2.14 (2H, м, 8-CH, 11-CH₂); 3.17 (1H, д. д., $^2J = 13.9$, $^3J = 8.0$, 4-CH₂); 3.52 (1H, д. д., $^2J = 13.9$, $^3J = 8.7$, 4-CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 27.8 (C-10); 28.0 (C-6); 30.3 (C-8); 34.8 (C-9); 36.2 (C-5); 36.8 (C-12); 39.4 (C-7); 41.3 (C-11); 43.5 (C-4); 47.0 (C-4a); 51.6 (C-13); 76.2 (C-11a); 116.1 (к, $^1J_{\text{CF}} = 287.0$, CF₃); 156.7 (к, $^2J_{\text{CF}} = 36.0$, C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 [M]⁺ (66), 204 [M–CF₃]⁺ (33), 160 [M–NC(CF₃)O]⁺ (32), 148 [НомоAd]⁺ (68), 135 (73), 119 (27), 105 (64), 91 (100), 79 (86), 69 [CF₃]⁺ (54), 56 (68). Найдено, %: C 61.51; H 6.60; N 5.18. C₁₄H₁₈F₃NO. Вычислено, %: C 61.53; H 6.64; N 5.13.

N-[1-(Адамантан-1-ил)-2-гидроксиэтил]-2,2,2-трифторацетамид (3a). Полученную смесь продуктов **2b** и **3a** перекристаллизовывают из CHCl₃. Образовавшийся осадок отфильтровывают, полученный продукт промывают CHCl₃ и сушат на воздухе. Выход 0.62 г (39%), бесцветные кристаллы, т. пл. 154–155 °С (CHCl₃). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3429 (N–H), 3230 (O–H), 2900, 2852 (C–H), 1701 (C=O), 1211, 1184, 1155 (C–F), 1029 (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.74 (12H, м, CH₂ Ad); 1.93 (1H, уш. с, OH); 1.95–2.04 (3H, м, CH Ad); 3.69 (1H, д. д. д., $^3J = 7.6$, $^3J = 6.2$, $^3J = 3.2$, CHN); 3.76 (1H, д. д., $^2J = 11.5$, $^3J = 6.2$, CH₂O); 3.85 (1H, д. д., $^2J = 11.5$, $^3J = 3.2$, CH₂O); 6.51 (1H, д., $^3J = 7.6$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 28.2 (CH Ad); 36.0 (C Ad); 36.8 (CH₂ Ad); 39.1 (CH₂ Ad); 60.1 (CHN); 60.6 (CH₂O); 116.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 291.4$, CF₃); 157.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 36.4$,

C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 [M]⁺ (1), 260 [M–CH₂OH]⁺ (10), 135 [Ad]⁺ (100), 107 (7), 93 (18), 79 (20), 69 [CF₃]⁺ (10), 55 (6). Найдено, %: C 57.69; H 6.90; N 4.83. C₁₄H₂₀F₃NO₂. Вычислено, %: C 57.72; H 6.92; N 4.81.

N-[2-(Адамантан-1-ил)-2-гидроксипропил]-2,2,2-трифторацетамид (3b). Выход 1.09 г (69%), т. пл. 133–135 °С (гексан) (т. пл. 130–132 °С (PhMe)²⁷).

1-[(2R*,3R*)-2-(Адамантан-1-ил)-3-метилазиридин-1-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-он (4). К смеси 1 г (5.2 ммоль) азиридина **1a** и 0.73 мл (5.2 ммоль) Et₃N в 6 мл PhMe при 0 °С добавляют 0.75 мл (5.4 ммоль) TFAA. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при температуре 0 °С. Выливают в 20 мл H₂O, экстрагируют PhMe (3 × 5 мл), объединенные экстракты промывают H₂O и сушат над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, полученные кристаллы промывают петролевым эфиром. Выход 1.1 г (73%), т. пл. 108–110 °С (PhMe). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2902, 2852 (C–H), 1697 (C=O), 1203, 1153, 1134 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, д., $^3J = 5.5$, CH₃); 1.51–1.71 (12H, м, CH₂ Ad); 1.94–2.00 (3H, м, CH Ad); 2.18 (1H, д., $^3J = 3.4$, AdCHN); 2.89 (1H, к. д., $^3J = 5.5$, $^3J = 3.4$, CH₃CHN). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 17.0 (CH₃); 28.0 (CH Ad); 32.5 (C Ad); 36.8 (CH₂ Ad); 37.4 (CHCH₃); 39.2 (CH₂ Ad); 54.3 (AdCHN); 115.9 (к, $^1J_{\text{CF}} = 288.0$, CF₃); 164.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 37.0$, C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 [M]⁺ (1), 152 [M–Ad]⁺ (10), 135 [Ad]⁺ (100), 107 (15), 93 (20), 79 (30), 69 [CF₃]⁺ (9). Найдено, %: C 62.67; H 6.99; N 4.89. C₁₅H₂₀F₃NO. Вычислено, %: C 62.70; H 7.02; N 4.87.

N-[(1R*,2R*)-1-(Адамантан-1-ил)-2-гидроксипропил]-2,2,2-трифторацетамид (5). Метод I. К смеси 1 г (3.4 ммоль) соединения **4** в 15 мл CH₂Cl₂ добавляют 0.45 мл (3.6 ммоль) BF₃·Et₂O. Смесь перемешивают при 20 °С в инертной атмосфере в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 5 мл). Органический слой промывают H₂O, водным раствором NaHCO₃, сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают смесью CHCl₃ – петролевым эфир, полученный осадок (соединение **5**) отфильтровывают и сушат на воздухе. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из PhMe, получают соединение **2a**, выход 0.41 г (41%). Выход 0.3 г (28%), белый порошок, т. пл. 151–152 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3358 (N–H), 3282 (O–H), 2900, 2852 (C–H), 1697 (C=O), 1182, 1157, 1126 (C–F), 1053 (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, д., $^3J = 6.2$, CH₃); 1.46–1.89 (12H, м, CH₂ Ad); 1.85–1.92 (3H, м, CH Ad); 3.42 (1H, д. д., $^3J = 10.1$, $^3J = 6.2$, CHN); 3.85 (1H, септет, $^3J = 6.2$, CHO); 4.56 (1H, д., $^3J = 6.2$, OH); 8.70 (1H, д., $^3J = 10.1$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 22.3 (CH₃); 28.4 (CH Ad); 36.5 (C Ad); 37.1 (CH₂ Ad); 39.3 (CH₂ Ad); 63.9 (CHN); 65.1 (CHO); 116.4 (к, $^1J_{\text{CF}} = 284.0$, CF₃); 157.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 36.0$, C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305 [M]⁺ (1), 260 [M–CH₂CHOH]⁺ (80), 135 [Ad]⁺ (100), 119 (8), 107 (12), 91 (36), 79 (38), 69 [CF₃]⁺ (14), 45 [CH₃CHOH]⁺ (84). Найдено, %: C 58.98; H 7.23; N 4.63. C₁₅H₂₂F₃NO₂. Вычислено, %: C 59.00; H 7.26; N 4.59.

Хлорид (1R*)-1-((4R*)-3-гидрокситрицикло[4.3.1.1^{3,8}]-ундекан-4-ил)этан-1-аммония (6). Смесь 0.4 г (1.4 ммоль)

дигидро-1,3-оксазина **2a** и 10 мл 18% HCl нагревают при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из MeOH. Выход 0.3 г (88%), белый порошок, т. пл. 200 °С (с разл., MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3425 (O–H), 3045 (NH₃⁺), 2900, 2848 (C–H), 1103 (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (3H, д, ³*J* = 7.9, CH₃); 1.20–2.61 (16H, м, CH₂ HomoAd, CH HomoAd); 3.82 (1H, кв, ³*J* = 7.9, CHN); 5.12 (1H, уш. с, OH); 7.90 (3H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 16.8 (CH₃); 27.5, 28.3, 29.9 (CH HomoAd); 33.1, 33.3, 36.3, 40.9, 41.0, 49.2 (CH₂ HomoAd); 49.7 (CH HomoAd); 52.0 (CHN); 74.2 (CO). Найдено, %: C 63.49; H 9.81; N 5.74. C₁₃H₂₄ClNO. Вычислено, %: C 63.53; H 9.84; N 5.70.

Хлорид (1R*,2R*)-1-(адамтан-1-ил)-1-хлорпропан-2-аммония (7). Смесь 1 г (3.4 ммоль) дигидро-1,3-оксазина **2a** и 20 мл концентрированной HCl нагревают при 100 °С в течение 7 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из смеси EtOAc–Et₂O. Полученный осадок (соединение **6**, выход 0.46 г (54%)) отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении до небольшого объема, образующийся осадок хлорамина **7** отфильтровывают и промывают Et₂O. Выход 0.26 г (28%), бесцветные кристаллы, т. пл. 213 °С (с разл., EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3037 (NH₃⁺), 2900, 2846 (C–H), 740 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.55 (3H, д, ³*J* = 6.4, CH₃); 1.63–1.74 (12H, м, CH₂ Ad); 1.99–2.05 (3H, м, CH Ad); 3.49 (1H, д, ³*J* = 1.0, CHCl); 3.94 (1H, к. д, ³*J* = 6.4, ³*J* = 1.0, CHN), 8.43 (3H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.4 (CH₃); 28.4 (CH Ad); 36.4 (CH₂ Ad); 38.1 (C Ad); 39.2 (CH₂ Ad); 46.7 (CHN); 76.0 (CHCl). Масс-спектр свободного основания **7**, *m/z* (*I*_{ион}, %): 227 [M]⁺ (1), 192 [M–Cl]⁺ (2), 135 [Ad]⁺ (5), 91 (12), 77 (6), 44 [CH₃CHNH₂]⁺ (100). Найдено, %: C 59.04; H 8.85; N 5.33. C₁₃H₂₃Cl₂N. Вычислено, %: C 59.09; H 8.77; N 5.30.

Рентгеноструктурное исследование соединения 2a проведено на дифрактометре Bruker APEX II CCD. Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упариванием раствора соединения **2a** в CH₂Cl₂. Рентгеноструктурные данные для соединения **2a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1415351).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 17-03-01292, 19-03-00929) в рамках Государственного задания (№ 0778-2020-0005).

Список литературы

- Singh, G. S.; Sudheesh, S.; Keroletswe, N. *ARKIVOC* **2018**, (i), 50.
- Singh G. S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, 129, 245.
- Yudin, A. K. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, 2006, p. 504.
- Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247.
- Fernández-Megía, E.; Montaos, M. A.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6780.
- Kononov, A. I.; Antipin, I. S.; Burilov, V. A.; Madzhidov, T. I.; Kurbangalieva, A. R.; Nemtarev, A. V.; Solovieva, S. E.; Stoikov, I. I.; Mamedov, V. A.; Zakharova, L. Ya.; Gavrilova, E. L.; Sinyashin, O. G.; Balova, I. A.; Vasilyev, A. V.; Zenkevich, I. G.; Krasavin, M. Yu.; Kuznetsov, M. A.; Molchanov, A. P.

- Novikov, M. S.; Nikolaev, V. A.; Rodina, L. L.; Khlebnikov, A. F.; Beletskaya, I. P.; Vatsadze, S. Z.; Gromov, S. P.; Zyk, N. V.; Lebedev, A. T.; Lemenovskii, D. A.; Petrosyan, V. S.; Nenaidenko, V. G.; Negrebetskii, V. V.; Baukov, Yu. I.; Shmigol', T. A.; Korlyukov, A. A.; Tikhomirov, A. S.; Shchekotikhin, A. E.; Traven', V. F.; Voskresenskii, L. G.; Zubkov, F. I.; Golubchikov, O. A.; Semeikin, A. S.; Berezin, D. B.; Stuzhin, P. A.; Filimonov, V. D.; Krasnokutskaya, E. A.; Fedorov, A. Yu.; Nyuchev, A. V.; Orlov, V. Yu.; Fedunov, R. S.; Rusakov, A. I.; Kolobov, A. V.; Kofanov, E. R.; Begotova, O. V.; Egorova, A. Yu.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N.; Klimochkin, Yu. N.; Osyanin, V. A.; Reznikov, A. N.; Fisyuk, A. S.; Sagitullina, G. P.; Aksenov, A. V.; Aksenov, N. A.; Grachev, M. K.; Maslennikova, V. I.; Koroteev, M. P.; Brel', A. K.; Lisina, S. V.; Medvedeva, S. M.; Shikhaliev, Kh. S.; Suboch, G. A.; Tovbis, M. S.; Mironovich, L. M.; Ivanov, S. M.; Kurbatov, S. V.; Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Kobrakov, K. I.; Kuznetsov, D. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 157. [*Журн. орган. химии* **2018**, 54, 161.]
- Coleman, R. S.; Li, J.; Navarro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1736.
- Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7881.
- Wang, S.; Zhu, X.; Chai, Z.; Wang, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1351.
- McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347.
- Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1867.
- Zinad D. S.; Mahal A.; Mohapatra R. K.; Sarangi, A. K.; Pratama, M. R. F. *Chem. Biol. Drug Des.* **2020**, 95, 16.
- Jana, S.; Ashokan, A.; Kumar, S.; Verma, A.; Kumar, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8411.
- Carraminana, V.; Ochoa de Retana, A. M.; de los Santos, J. M.; Palacios, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 185, 111771.
- Mizufune, H.; Irie, H.; Katsube, S.; Okada, T.; Mizuno, Y.; Arita, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7501.
- Yamamoto, S.; Hashiguchi, S.; Miki, S.; Igata, Y.; Watanabe, T.; Shiraiishi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 734.
- Zhang, P.; Terefenko, E. A.; Fensome, A.; Wrobel, J.; Winneker, R.; Lundeen, S.; Marschke, K. B.; Zhang, Z. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4379.
- Li, H.; Belyk, K. M.; Yin, J.; Chen, Q.; Hyde, A.; Ji, Y.; Oliver, S.; Tudge, M. T.; Campeau, L.-C.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13728.
- Usachev, S. A.; Tabatchikova, K. M.; Sevenard, D. V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 848. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, 54, 848.]
- Olah, G. A.; Wu, A.H.; Ferooq, O. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 1452.
- Klimochkin, Yu. N.; Leonova, M. V.; Moiseev, I. K. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, 34, 494. [*Журн. орган. химии* **1998**, 34, 528.]
- Baimuratov, M. R.; Leonova, M. V.; Shiryaev, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Tetrahedron* **2017**, 73, 6101.
- Baimuratov, M. R.; Leonova, M. V.; Rybakov, V. B.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 582. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 582.]
- Leonova, M. V.; Baimuratov, M. R.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 326. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 330.]
- Leonova, M. V.; Belaya, N. V.; Baimuratov, M. R.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1643. [*Журн. орган. химии* **2018**, 54, 1642.]
- Engler, E. M.; Andose, J. D.; Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8005.
- Shiryaev, V. A.; Radchenko, E. V.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S.; Bormotov, N. I.; Serova, O. A.; Shishkina, L. N.; Baimuratov, M. R.; Bormasheva, K. M.; Gruzd, Y. A.; Ivleva, E. A.; Leonova, M. V.; Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Reznikov, A. N.; Shadrikova, V. A.; Sibiryakova, A. E.; Tkachenko, I. M.; Klimochkin, Yu. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 214.