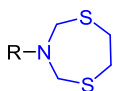


Методы синтеза *N*-замещенных 1,5,3-дителиазепанов (микрообзор)

Елена Б. Рахимова^{1*}

¹ Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра РАН, пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия; e-mail: rakhimovaelena@mail.ru

Поступило 19.05.2022
Принято после доработки 14.06.2022



В микрообзоре обобщены литературные данные последних 10 лет по методам гетероциклизации, приводящим к получению *N*-замещенных 1,5,3-дителиазепанов.

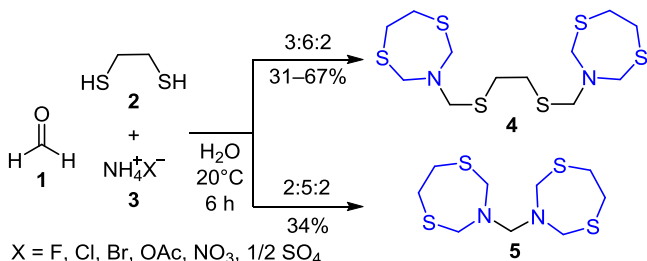
Введение

N-Замещенные 1,5,3-дителиазепаны относятся к числу соединений с хорошей перспективой практического применения. Они зарекомендовали себя как средства с выраженной фунгицидной активностью.^{1–7} Представители этого класса соединений также проявляют сорбционные свойства по отношению к благородным металлам.⁸ В настоящем микрообзоре рассмотрены методы синтеза *N*-замещенных 1,5,3-дителиазепанов классическим циклотиметилированием аминосуб-

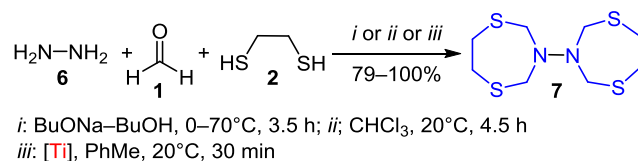
стратов с помощью двухкомпонентных систем. Уделено внимание каталитическому трансаминированию *N*-трет-бутил-1,5,3-дителиазепана и каталитической рециклизации 1-окса-3,6-дителиацклогептана под действием первичных аминов. Продемонстрирована возможность синтеза 1,5,3-дителиазепанов межмолекулярной гетероциклизацией бис(метоксиметил)аминов с этан-1,2-дитиолом или тетраметил-2,5-дителиагексан-1,6-диамина с аминами в присутствии катализаторов.

Многокомпонентная конденсация

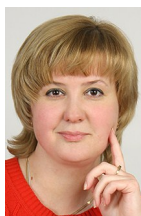
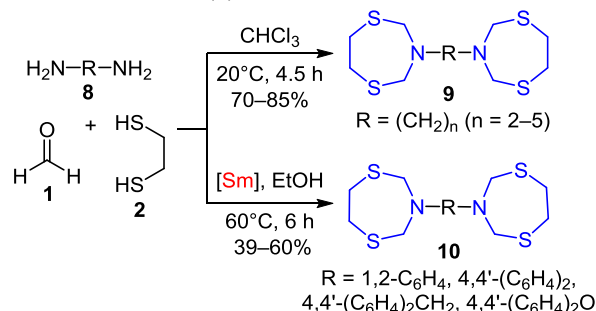
Общим подходом к синтезу 1,5,3-дителиазепанов является трехкомпонентная конденсация первичных аминов с формальдегидом (1) и этан-1,2-дитиолом (2). Реакции с солями аммония 3, в зависимости от соотношения исходных реагентов и порядка их смешения, приводят к образованию различных целевых бис-1,5,3-дителиазепанов 4 и 5.⁹



Гетероциклизация гидразина (6) с формальдегидом (1) и этан-1,2-дитиолом (2) протекает с селективным получением 3,3'-би-1,5,3-дителиазепана 7,^{10–12} выход которого удается повысить до 100% в условиях катализа.¹²



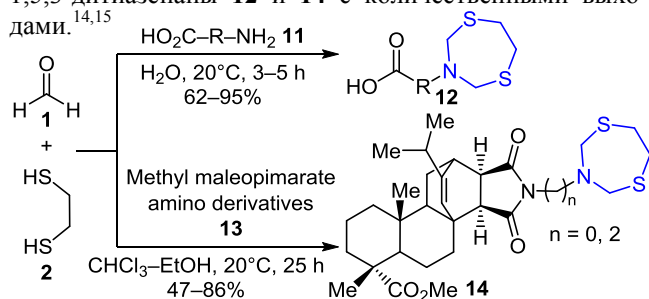
Одностадийный синтез бис-1,5,3-дителиазепанов 9 и 10 возможен циклотиметилированием алифатических¹¹ и ароматических¹³ α,ω-диаминов 8 формальдегидом (1) и этан-1,2-дитиолом (2).



Елена Борисовна Рахимова, к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Область научных интересов: катализ, химия гетеро(О,S,N)циклических соединений, в том числе поли- и макроциклов.

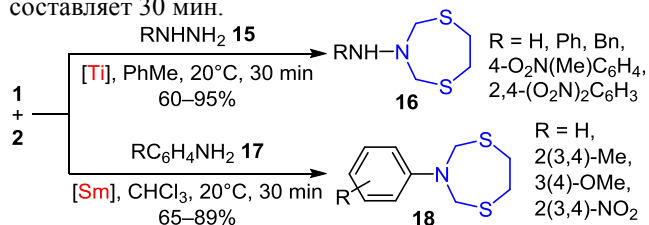
Многокомпонентная конденсация (окончание)

Многокомпонентная циклоконденсация аминокислот **11** и аминопроизводных метилового эфира малеопимаровой кислоты **13** с формальдегидом (**1**) и этан-1,2-дитиолом (**2**) позволяет получить *N*-замещенные 1,5,3-дителиазепаны **12** и **14** с количественными выходами.^{14,15}

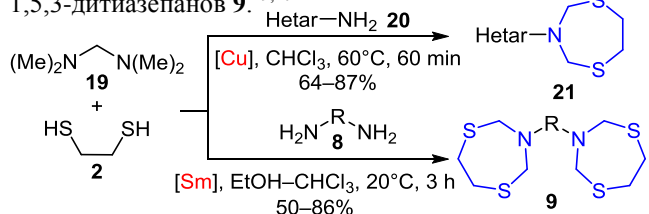


R = $(\text{CH}_2)_n$ (n = 1, 2, 3, 5), CHMe, $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Me}$ (n = 1, 3), $(\text{CH})_2\text{Me}_2$, $\text{CHCH}_2i\text{-Pr}$, CHCH_2OH , $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CHCH_2Ph , $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-4}$

Известны примеры каталитического синтеза 1,5,3-дителиазепан-3-иламинов **16** и *N*-арил-1,5,3-дителиазепанов **18** из гидразидов **15** и аминов **17**.^{16,17} Время реакции составляет 30 мин.



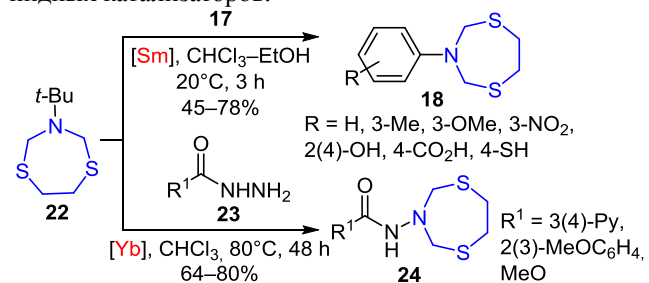
В связи со способностью *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина (**19**) образовывать новые связи C–N его используют как метилирующий реагент в каталитическом синтезе 3-гетарил-1,5,3-дителиазепанов **21** и α,ω-бис-1,5,3-дителиазепанов **9**.^{19,20}



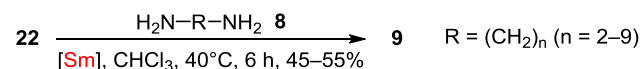
R = $(\text{CH}_2)_n$ (n = 2–10), $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2$ (n = 1, 2), $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2$, 1,2-cycloC₆H₁₀, 1,4-cycloC₆H₁₀, 1,3-(CH₂)₂-cycloC₆H₁₀

Каталитическое переаминирование

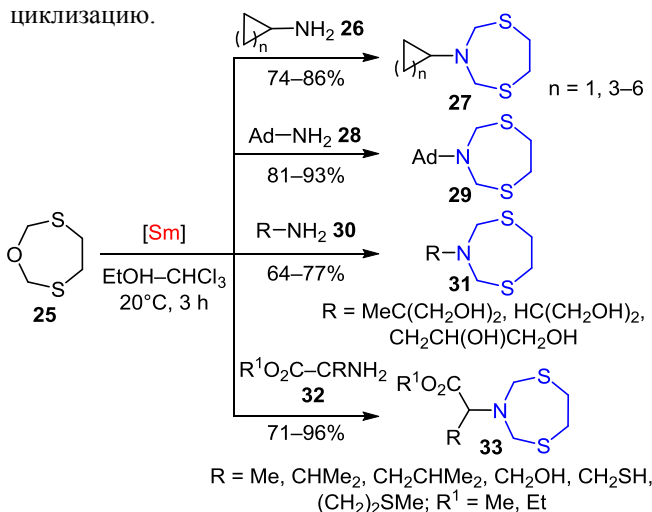
Разработан новый подход к селективному синтезу *N*-арил-1,5,3-дителиазепанов **18** и *N*-(1,5,3-дителиазепан-5-ил)-амидов **24** переаминированием *N*-трет-бутил-1,5,3-дителиазепана (**22**) действием первичных ариламинов **17** и гидразидов карбоновых кислот **23** в присутствии лантанидных катализаторов.

**Каталитическое переаминирование (окончание)**

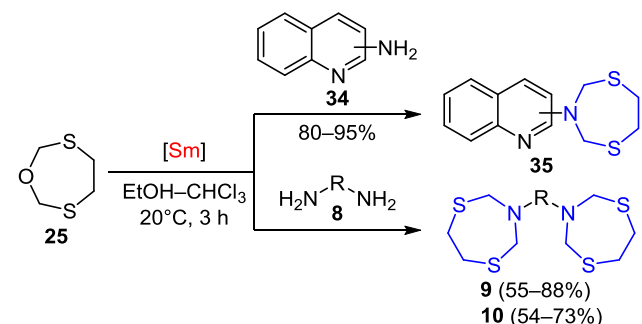
Описана катализируемая Sm реакция переаминирования *N*-трет-бутил-1,5,3-дителиазепана (**22**) алифатическими диаминами, приводящая к бис-1,5,3-дителиазепанам **9**.²³

**Каталитическая рециклизация**

Предложен эффективный реагент в синтезе *N*-замещенных 1,5,3-дителиазепанов. Рециклизацией 1-окса-3,6-дителиацклогептана (**25**) с циклоалкил(адамантил)аминами, аминспиртами и эфирами аминокислот **26**, **28**, **30**, **32** в присутствии катализатора Sm(III) получены *N*-циклоалкил(адамантил, гидроксиалкил)-1,5,3-дителиазепаны **27**, **29**, **31** и алкил-2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)алканоксаты **33** с высокими выходами.^{24–26} Вероятный механизм каталитической рециклизации включает стадию координации атома кислорода с ионом центрального атома катализатора, раскрытие исходного гетероцикла, нуклеофильное присоединение первичной аминогруппы к карбокатиону и последующую внутримолекулярную циклизацию.



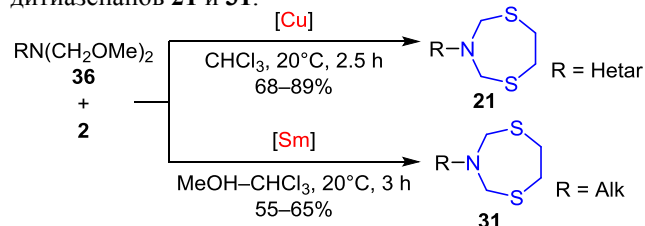
2-, 3-, 5-, 6- и 8-(1,5,3-Дителиазепан-3-ил)хинолины **35** и *N,N'*-дизамещенные бис-1,5,3-дителиазепаны **9**, **10** получают аналогично из хинолинаминов **34**,²⁷ диаминоспиртов,²⁴ карбоциклических²⁵ или ароматических^{21,28} диаминов **8**.



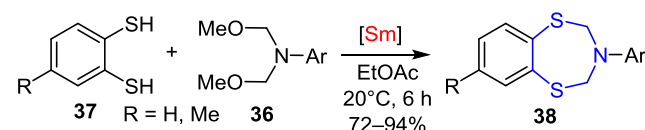
9 R = CH₂CH(OH)CH₂, 1,2-cycloC₆H₁₀, 1,4-cycloC₆H₁₀, 1,3-(CH₂)₂-cycloC₆H₁₀; **10** R = 1,2-C₆H₄, 1,2-C₆H₃CO₂H-4, 1,4-C₆H₄, 1,3-C₆H₄(CH₂)₂, 4,4'-(C₆H₄)₂CH₂, 4,4'-(C₆H₄)₂O, 4,4'-(C₆H₄)₂SO₂, 4,4'-(C₆H₃OMe-2)₂

Гетероциклизация бис(метоксиметил)аминов

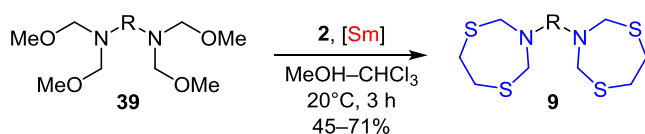
Межмолекулярная гетероциклизация бис(метоксиметил)аминов **36** с этан-1,2-дитиолом (**2**) протекает с образованием *N*-гетарил-¹⁸ и *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитазепанов **21** и **31**.²⁴



Аналогичной реакцией с участием бензол-1,2-дитиолов **37** синтезированы бензконденсированные 1,5,3-дитазепаны **38**.²⁹



Синтез бис-1,5,3-дитазепанов ³⁰**9** возможен путем циклизации тетракис(метоксиметил)диаминов **39** с этан-1,2-дитиолом (**2**).



R = $(\text{CH}_2)_n$ (n = 2–10), $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2$ (n = 1, 2), $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2$

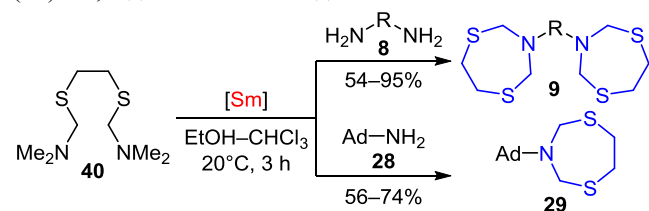
Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИНК УФИЦ РАН по теме "Мультикомпонентные каталитические реакции в синтезе циклических и ациклических гетероатомных соединений" (FMRS-2022-0079, 2022–2024).

Список литературы

- Джемилев, У. М.; Ахметова, В. Р.; Хабибуллина, Г. Р.; Ибрагимов, А. Г.; Галимзянова, Н. Ф.; Халилов, Л. М.; Яныбин, В. М. Патент РФ 2547266.
- Джемилев, У. М.; Мурзакова, Н. Н.; Хабибуллина, Г. Р.; Ахметова, В. Р.; Тюмкина, Т. В.; Галимзянова, Н. Ф.; Ибрагимов, А. Г. Патент РФ 2448107.
- Джемилев, У. М.; Ибрагимов, А. Г.; Галимзянова, Н. Ф.; Рахимова, Е. Б.; Исмагилов Р. А. Патент РФ 2584692.
- Джемилев, У. М.; Ибрагимов, А. Г.; Галимзянова, Н. Ф.; Рахимова, Е. Б.; Васильева, И. В. Патент РФ 2565783.
- Джемилев, У. М.; Ибрагимов, А. Г.; Зайнуллин, Р. А.; Галимзянова, Н. Ф.; Рахимова, Е. Б.; Исмагилов, Р. А. Патент РФ 2541791.
- Джемилев, У. М.; Ибрагимов, А. Г.; Зайнуллин, Р. А.; Галимзянова, Н. Ф.; Рахимова, Е. Б.; Исмагилов, Р. А. Патент РФ 2547267.
- Джемилев, У. М.; Ибрагимов, А. Г.; Галимзянова, Н. Ф.; Рахимова, Е. Б.; Исмагилов, Р. А. Патент РФ 2574292.
- Джемилев, У. М.; Ибрагимов, А. Г.; Хабибуллина, Г. Р.; Ахметова, В. Р.; Анпилогова, Г. Р.; Федотова, Е. С. Патент РФ 2608730.
- Khabibullina, G. R.; Akhmetova, V. R.; Bushmarinov, I. S.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1542.
- Akhmetova, V. R.; Murzakova, N. N.; Tyumkina, T. V.; Khabibullina, G. R.; Bushmarinov, I. S.; Korzhova, L. F.; Galimzyanova, N. F. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 2140.
- Khabibullina, G. R.; Buslaeva, T. M.; Fedotova, E. S.; Akhmetova, V. R.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 963.
- Makhmudiyarova, N. N.; Rakhimov, R. Sh.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 187.
- Khabibullina, G. R.; Fedotova, E. S.; Anpilogova, G. R.; Akhmetova, V. R.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1608.
- Khabibullina, G. R.; Fedotova, E. S.; Akhmetova, V. R.; Mesheryakova, E. S.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G. *Mol. Diversity* **2016**, *20*, 557.

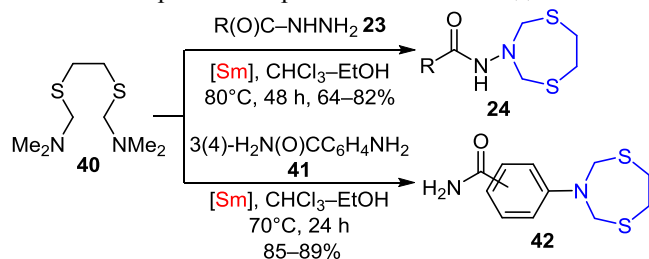
Гетероциклизация дитиагександиамина

Для конструирования бис-1,5,3-дитазепанов³⁰ **9** и *N*-адамантил-1,5,3-дитазепанов³¹ **29** также может быть использована двухкомпонентная каталитическая гетероциклизация тетраметил-2,5-дитагексан-1,6-диамина (**40**) с α, ω -диаминами **8** и адамантиламинами **28**.



Ad = adamantan-1-yl, adamantan-2-yl, 1-(adamantan-1-yl)ethyl, 3,5-dimethyladamantan-1-yl, 3-hydroxyadamantan-1-yl
R = $(\text{CH}_2)_n$ (n = 2–10), $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2$ (n = 1, 2), $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2$

Осуществлен эффективный синтез *N*-(1,5,3-дитазепан-3-ил)(бенз)амидов **24** и **42** реакцией тетраметил-2,5-дитагексан-1,6-диамина (**40**) с гидразидами карбоновых кислот **23**³² и региоизомерными аминобензамидами **41**.³³



R = 3-Py, 4-Py, 2-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, MeO, *t*-BuO

- Khabibullina, G. R.; Fedotova, E. S.; Tretyakova, E. V.; Tyumkina, T. V.; Parfenova, L. V.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 25.
- Murzakova, N. N.; Prokofev, K. I.; Tyumkina, T. V.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 588.
- Rakhimova, E. B.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 439.
- Makhmudiyarova, N. N.; Prokofev, K. I.; Mudarisova, L. V.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 658.
- Rakhimova, E. B.; Ismagilov, R. A.; Zainullin, R. A.; Galimzyanova, N. F.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Appl. Chem.* **2013**, *86*, 1504.
- Rakhimova, E. B.; Ismagilov, R. A.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1591.
- Rakhimova, E. B.; Vasil'yeva, I. V.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1050.
- Khairullina, R. R.; Akmanov, B. F.; Starikova, Z. A.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1686.
- Rakhimova, E. B.; Efremova, E. A.; Bushmarinov, I. S.; Goloveshkin, A. S.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4225.
- Rakhimova, E. B.; Ismagilov, R. A.; Meshcheryakova, E. S.; Zainullin, R. A.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 720.
- Rakhimova, E. B.; Ismagilov, R. A.; Khalilov, L. M.; Zainullin, R. A.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 951.
- Rakhimova, E. B.; Ismagilov, R. A.; Zainullin, R. A.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8223.
- Rakhimova, E. B.; Meshcheryakova, E. S.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1613.
- Rakhimova, E. B.; Ozden, I. V.; Meshcheryakova, E. S.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1788.
- Makhmudiyarova, N. N.; Kiyamutdinova, G. M.; Meshcheryakova, E. S.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1419.
- Rakhimova, E. B.; Ismagilov, R. A.; Zainullin, R. A.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1237.
- Rakhimova, E. B.; Ismagilov, R. A.; Galimzyanova, N. F.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1606.
- Khairullina, R. R.; Akmanov, B. F.; Kunakova, R. V.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 98.
- Khairullina, R. R.; Tyumkina, T. V.; Ibragimov, A. G. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 757.