

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗАЦИКЛОАЛКАНОВ ЦИКЛОТИОМЕТИЛИРОВАНИЕМ ПЕРВИЧНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ И АМИНОПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2019 г. Г. Р. Хабибуллина*, Е. С. Федотова, Е. В. Третьякова, Т. В. Тюмкина,
Л. В. Парфенова, А. Г. Ибрагимов

Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук, пр. Октября 141, Уфа, 450075 Россия
*e-mail: ink@anrb.ru

Поступило в Редакцию 24 мая 2018 г.

После доработки 24 мая 2018 г.

Принято к печати 4 июня 2018 г.

Трехкомпонентной циклоконденсацией первичных алифатических аминов и аминопроизводных метилового эфира малеопимаровой кислоты с формальдегидом и карбоцепными (1,2-этан-, 1,3-пропан-, 1,4-бутан-, 1,5-пентан-, 1,6-гександитиолы) α,ω -дитиолами или 3,6-диокса-1,8-октандитиолом осуществлен синтез N-замещенных тиазациклоалканов.

Ключевые слова: трехкомпонентная циклоконденсация, малеопимаровая кислота, α,ω -дитиолы, циклотиометилирование, (окса)тиазациклоалканы

DOI: 10.1134/S0044460X19010050

Трехкомпонентная реакция ароматических аминов [1] и аминокислот [2, 3] с формальдегидом и α,ω -дитиолами проходит с образованием дитиазациклоалканов. Аминоспирты, в отличие от ароматических аминов и аминокислот, вступают в реакцию с длинноцепными α,ω -дитиолами с образованием макрогетероциклов [4]. Сведения о реакции алифатических аминов с формальдегидом и α,ω -дитиолами практически отсутствуют [5], а возможность модификации природных соединений со свободной аминогруппой, например, аминопроизводных малеопимаровой кислоты, в реакции циклотиометилирования ранее не была изучена.

Интерес к N-замещенным тиазациклоалканам обусловлен проявлением у них антибактериальной [6] и противогрибковой активности [7], а также комплексообразующих свойств по отношению к благородным металлам [8]. Малеопимаровая кислота и ее производные привлекают внимание в качестве объектов для разработки фармакологически важных агентов [9], таких как иммунные регуляторы [10], гепатопротекторы [11], фунгициды [12], противовоспалительные и противовязочные средства [13]. Введение в ангидридное

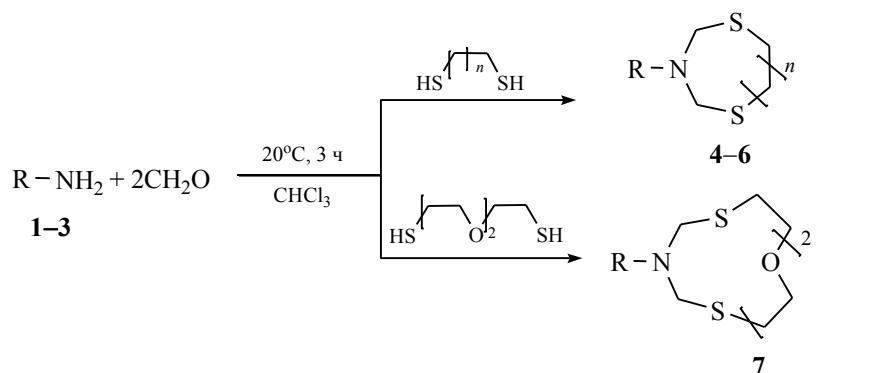
кольцо малеопимаровой кислоты азотсодержащих фрагментов приводит к появлению цитотоксической, бактерицидной и нематоцидной активности [14–16].

В продолжение проводимых нами исследований в области синтеза практически важных N,S,O-гетероциклов, а также с целью разработки препартивного способа получения N-замещенных тиаз- и оксатиазациклоалканов нами изучена реакция циклотиометилирования первичных алифатических аминов и аминопроизводных метилового эфира малеопимаровой кислоты с формальдегидом и карбо(гетеро)цепными α,ω -дитиолами.

Установлено, что алифатические амины [*n*-бутил- (1), *трет*-бутил- (2), циклогексиламин (3)] вступают в реакцию с формальдегидом и 1,2-этандитиолом в среде хлороформа (20°C, 3 ч) по типу [1+2+1]-гетероциклизации с образованием N-алкилзамещенных 1,5,3-дитиазепанов 4a, 5, 6 с выходами 73–89% (схема 1).

С увеличением длины алкильной цепи в α,ω -дитиолах (1,3-пропан-, 1,4-бутан-, 1,5-пентан-, 1,6-гександитиолы) выход продуктов реакции с

Схема 1.



$\text{R} = n\text{-Bu}$, $n = 1$ (**4a**), 2 (**4б**), 3 (**4в**), 4 (**4г**), 5 (**4д**); *tert*- Bu , $n = 1$ (**5**); *c*- Hex , $n = 1$ (**6**).

бутиламином и формальдегидом снижается от 70 до 25%. Для повышения выхода целевого продукта на примере реакции *n*-бутиламина с формальдегидом и 1,3-пропандитиолом подобраны катализаторы на основе переходных и редкоземельных металлов. Из числа испытанных в данной реакции катализаторов: $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (85%), $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (80%), $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (74%), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (70%), $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (70%) наибольшую активность проявил $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20°C , 3 ч). В оптимальных условиях (5 мол% $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CHCl_3 , 20°C , 3 ч, соотношение исходных реагентов 1:2:1) осуществлен синтез 1,5,3-дитиазациклоалканов **4б–д** с выходами 85–52% (схема 1).

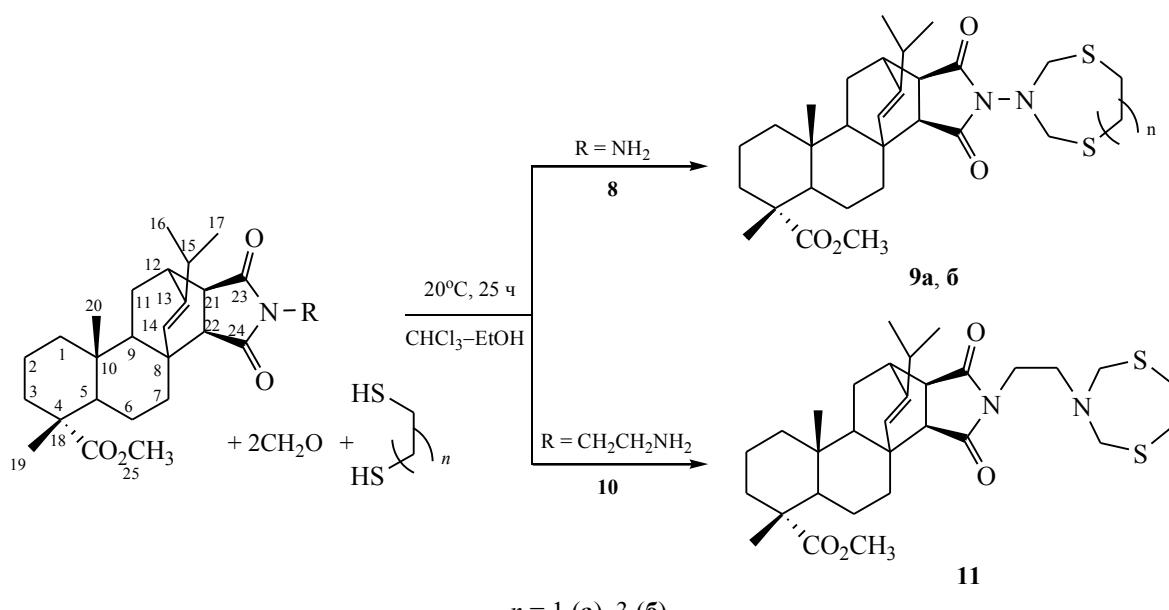
Следует отметить, что реакция циклотиометилирования бутиламина с CH_2O и 3,6-диокса-1,8-

октандитиолом проходит с образованием 6-бутил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклоидекана **7** с выходом 75% (схема 1).

Наряду с первичными алифатическими аминами в реакцию циклотиометилирования с CH_2O и α,ω -дитиолами были вовлечены аминопроизводные метилового эфира малеопимаровой кислоты. Гидразид метилового эфира малеопимаровой кислоты **8** получен по описанной ранее методике [17].

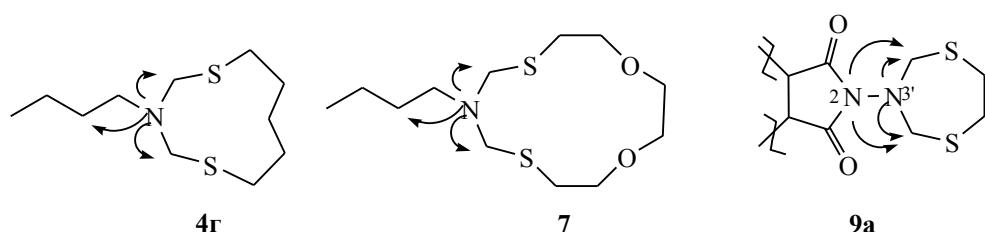
Реакция гидразида метилового эфира малеопимаровой кислоты **8** с CH_2O и карбоцепными α,ω -дитиолами (1,2-этан-, 1,4-бутандитиол) протекает в смеси CHCl_3 – EtOH при 20°C в течение 25 ч с образованием N-замещенных дитиазациклоалканов **9а, б** с выходами 86 и 67% соответственно (схема 2). В данных условиях реакция продукта конденсации

Схема 2.



$n = 1$ (**a**), 3 (**б**).

Схема 3.



метилового эфира малеопимаровой кислоты с этилендиамином **10** с CH_2O и 1,2-этандитиолом приводит к образованию N-замещенного дитиазациклоалкана **11** с выходом 47% (схема 2). Аминоимид **10** с количественным выходом получен в результате взаимодействия метилового эфира малеопимаровой кислоты с этилендиамином при кипячении в метаноле.

Строение всех синтезированных соединений подтверждено с помощью данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии. Так, характеристичными для соединений **4–6** сигналами в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C являются сигналы метиленовой группы между гетероатомами в области $\delta_{\text{H}} = 3.97\text{--}4.39$ м. д. и $\delta_{\text{C}} = 53.6\text{--}59.4$ м. д. Близкие по значению химические сдвиги для данного NCH_2S -фрагмента $\delta_{\text{H}} = 3.95$ м. д. и $\delta_{\text{C}} = 57.3$ м. д. наблюдаются также для макрогетероцикла **7**. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **6a** наличие двух дублетов с $\delta_{\text{H}} = 4.47$ и $\delta_{\text{H}} = 4.56$ м. д., синглета с $\delta_{\text{H}} = 2.96$ м. д., а также сигналов с $\delta_{\text{C}} = 58.3$ м. д. и $\delta_{\text{C}} = 37.9$ м. д. наряду с сигналами каркаса малеопимаровой кислоты [17] свидетельствует об образовании 1,5,3-дитиазепанового гетероцикла. Различие химических сдвигов метиленовых протонов описано ранее для 1,5,3-дитиазепановых гетероциклов с заместителями, содержащими асимметрический центр [2, 4], в которых происходит смещение равновесия в сторону конформации *кресло–кресло* вследствие изменения инверсионного барьера при атоме азота. Пики молекулярных ионов в масс-спектрах MALDI TOF/TOF 569.433 $[M + \text{Na}]^+$ и 585.401 $[M + \text{K}]^+$ соединения **9a** и 597.248 $[M + \text{Na}]^+$ 613.202 $[M + \text{K}]^+$ соединения **11** подтверждают предложенную структуру. В масс-спектре MALDI TOF/TOF соединения **9b** присутствует пик с m/z 546.981 $[M - (\text{CH}_2)_2]^+$. Следует отметить, что в отличие от соединения **9a** дитиазепановый цикл в соединении **11** в спектре ЯМР ^1H проявляется в виде двух синглетов аналогично обычным N-замещенным дитиазепа-

новым системам [1]. Различия электронного состояния около атома азота семичленного гетероцикла в соединениях **9а** и **11** оценены по данным двумерного гетероядерного $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ NMBC эксперимента (схема 3). Так, для соединения **11** сигнал атома N^{3'} проявляется при 329.9 м. д., в то время как сигнал соответствующего атома азота в спектре соединения **9а** значительно смещен до 296.5 м. д. Сигнал второго атома азота N^{2'} наблюдается при 165.5 м.д. Ранее приведенные нами значения химических сдвигов для N-замещенных 1,5,3-дитиазепанов [2] близки к полученным в данной работе для соединений **4г** (333.9 м. д.) и **7** (333.8 м. д., значения приведены относительно нитрометана).

Таким образом, реакция циклотиометилирования первичных алифатических аминов, а также амино-производных метилового эфира малеопимаровой кислоты с CH_2O и карбо(гетеро)цепными α,ω -дитиолами является эффективным способом получения целевых N-замещенных 1,5,3-дитиазациклоалканов в мягких условиях с хорошими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные амины и α,ω -дитиолы с содержанием основного вещества не менее 98%, формальдегид (37%-ный формалин) являются коммерчески доступными реактивами (Acros) и использовались без дополнительной очистки. Аминопроизводные метилового эфира малеопимаровой кислоты **8** и **10** получали согласно методикам, описанным в работах [17, 18]. ИК спектры снимали на спектрометре Bruker Vertex 70v. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 (400.13 и 100.62 МГц соответственно). Гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) двумерные спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker Ascend 500 (500.17 и 125.78 МГц соответственно), растворитель – CDCl_3 . Гетероядерные двумерные спектры $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC регистрировали при частоте 50.69 МГц,

используя в качестве стандарта нитрометан. Элементный состав С, Н и N определяли на CHN-анализаторе (модель 1106, Carlo Erba, Италия). Анализ продуктов реакции методом ГЖХ выполняли на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором, неподвижная фаза SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-HMDS (насадочная стальная колонка 2400 × 3 мм, программирование температуры 50–270°C, 8 град/мин, газ-носитель – гелий). Хромато-масс-спектральный анализ выполняли на хроматографе Shimadzu GC 2010 с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu, Япония) с капиллярной колонкой Supelco 5ms (60 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), газ-носитель – гелий. Температура инжектора и интерфейса – 260°C, ионного источника – 200°C, метод ионизации – электронный удар (70 эВ). Масс-спектры в режиме MALDI-TOF регистрировали на масс-спектрометре AUTOFLX III MALDI TOF Bruker, в качестве матриц использовали α -циано-4-гидроксикоричную и синапиновую кислоты. Масс-спектры ESI получали на жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и –3.5 кВ. Температура нагревателя – 200°C, температура испарителя – 230°C, скорость потока распыляющего газа (азот) – 1.5 л/мин. Температуру плавления определяли на приборе РНМК 80/2617 (столик Коффлера). Удельные углы вращения определяли на поляриметре PerkinElmer-341. ТСХ проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А, хроматограммы проявляли в иодной камере. Индивидуальные вещества получали хроматографированием на силикагеле марки КСК (50–160 мкм).

Общая методика циклотиометилирования алифатических аминов с формальдегидом и α,ω -дитиолами. Смесь 1 ммоль алифатического α,ω -дитиола (или 0.16 мл 3,6-диокса-1,8-октандитиола) и формалина (37%, 2 ммоль, 0.15 мл) в 1 мл хлороформа перемешивали при комнатной температуре (~20°C) в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C. После добавления 1 ммоль первичного амина смесь перемешивали в течение 3 ч при 20°C в хлороформе, затем экстрагировали хлороформом. Органическую фазу сушили MgSO₄. После удаления растворителя остаток хроматографировали. Синтез соединений 4б–д проводили

аналогично с использованием 5 мол% SmCl₃·6H₂O в качестве катализатора.

3-Бутил-1,5,3-дитиазепан (4а). Выход 0.16 г (89%), бесцветное масло, R_f 0.86 (ацетон: хлористый метилен = 1:1). ИК спектр, ν, см^{−1}: 633 (C–S), 675 (C–S–C), 733, 834, 925, 1083 (C–N), 1156 (C–N), 1271, 1318, 1332, 1383 (CH₃), 1424, 1458 (CH₃), 1673, 2868 (CH₃), 2927 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.87 т (3H, CH₃, ³J = 7.5), 1.28 sextet (2H, CH₂CH₃, ³J = 7.5), 1.38 м (2H, CH₂CH₂CH₃), 2.60 т (2H, NCH₂CH₂, ³J = 7.5), 2.98 с [4H, S(CH₂)₂S], 4.11 с (4H, NCH₂S). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ_C, м. д.: 14.0 (CH₃), 20.5 (CH₂CH₃), 29.1 (CH₂CH₂CH₃), 35.9 [S(CH₂)₂S], 50.7 (NCH₂CH₂), 59.4 (NCH₂S). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 191 (7) [M]⁺, 158 (7) [M – HS]⁺, 130 (10) [M – CH₂SCH₃]⁺, 98 (100) [M – H(SCH₂)₂]⁺, 57 (66) [CH₃CH₂CH₂]⁺. Найдено, %: С 50.38; Н 9.02; N 7.27. C₈H₁₇NS₂. Вычислено, %: С 50.21; Н 8.95; N 7.32; S 33.52.

3-Бутил-1,5,3-дитиазокан (4б). Выход 0.17 г (85%), бесцветное масло, R_f 0.90 (ацетон: этилацетат:гексан = 1:2:2). ИК спектр, ν, см^{−1}: 654 (C–S), 737 (C–S–C), 841, 892, 912, 1007, 1073 (C–N), 1161 (C–N), 1244, 1319, 1380 (CH₃), 1420, 1459 (CH₃), 1676, 2823, 2863 (CH₂), 2955 (CH₃). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.92 т (3H, CH₃, ³J = 7.2), 1.34 sextet (2H, CH₂CH₃, ³J = 7.2), 1.42–1.44 м (2H, CH₂CH₂CH₃), 1.85 м [2H, (SCH₂)CH₂], 2.64–2.65 м [6H, NCH₂CH₂, (SCH₂)₂CH₂], 4.00 с (4H, NCH₂S). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ_C, м. д.: 14.0 (CH₃), 20.4 (CH₂CH₃), 29.6 (CH₂CH₂CH₃), 30.4 [SCH₂)₂CH₂], 30.8 [(SCH₂)₂CH₂], 51.4 (NCH₂CH₂), 56.9 (NCH₂S). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 205 (5) [M]⁺, 98 (93) [CH₃(CH₂)₃N(CH)CH₂]⁺, 73 (9) [S(CH₂)₂CH]⁺, 57 (100) [CH₃(CH₂)₃]⁺. Найдено, %: С 52.50; Н 9.41; N 6.77. C₉H₁₉NS₂. Вычислено, %: С 52.63; Н 9.32; N 6.82; S 31.23.

3-Бутил-1,5,3-дитиазонан (4в). Выход 0.17 г (77%), бесцветное масло, R_f 0.95 (ацетон: этилацетат:гексан = 1:2:3). ИК спектр, ν, см^{−1}: 649 (C–S), 733 (C–S–C), 841, 902, 924, 1074 (C–N), 1100, 1161 (C–N), 1239, 1265, 1311, 1378 (CH₃), 1456 (CH₃), 1679, 2858 (CH₂), 2928 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.92 т (3H, CH₃, ³J = 7.2), 1.32–1.35 м (2H, CH₂CH₃), 1.42–1.43 м (2H, CH₂CH₂CH₃), 1.67 с [4H, (SCH₂CH₂)₂], 2.55 с [4H, SCH₂CH₂)₂], 2.62 т (2H, NCH₂CH₂, ³J = 7.2), 4.00 с (4H, NCH₂S). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ_C, м. д.: 14.0 (CH₃), 20.4 (CH₂CH₃), 29.3 [SCH₂CH₂)₂], 29.7

$(\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 31.5 [$\text{S}(\underline{\text{CH}_2})_2\text{S}$], 51.4 (NCH_2CH_2), 56.8 (NCH_2S). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн. \%}}$): 219 (5) [$M]^+$, 131 (5) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2\text{SCH}_2$] $^+$, 98 (100) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH})\text{CH}_2$] $^+$, 87 (23) [$\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{SCH}$] $^+$, 57 (82) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$] $^+$. Найдено, %: C 54.58; H 9.57; N 6.44. $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NS}_2$. Вычислено, %: C 54.74; H 9.65; N 6.38; S 29.23.

3-Бутил-1,5,3-дитиазекан (4г). Выход 0.15 г (64%), бесцветное масло, R_f 0.88 (ацетон:этилацетат:гексан = 1:2:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 652 (C–S), 745 (C–S–C), 841, 902, 1074 (C–N), 1100, 1164 (C–N), 1234, 1261, 1317, 1377 (CH₃), 1457 (CH₃), 1680, 2856 (CH₂), 2927 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.91 т (3H, CH₃, 3J = 7.2), 1.31 секстет (2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$, 3J = 7.2), 1.39–1.51 м [4H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$, (SCH_2CH_2)₂CH₂], 1.58 квинтет [4H, (SCH_2CH_2)₂CH₂, 3J = 7.2], 2.53 т [4H, (SCH_2CH_2)₂CH₂, 3J = 7.2], 2.61 т (2H, NCH_2CH_2 , 3J = 7.2), 3.98 с (4H, NCH_2S). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ_C , м. д.: 14.0 (CH₃), 20.4 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 28.2 [(SCH_2CH_2)₂CH₂], 29.7 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.8 [(SCH_2CH_2)₂CH₂], 31.8 [(SCH_2CH_2)₂CH₂], 51.4 (NCH_2CH_2), 56.9 (NCH_2S). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N , м. д.: 333.9 уш. с [1N, N(CH₂)₂]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн. \%}}$): 233 (10) [$M]^+$, 114 (14) [$\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2$] $^+$, 96 (100) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH})\text{C}$] $^+$, 71 (12) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$] $^+$, 57 (24) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$] $^+$. Найдено, %: C 56.78; H 9.77; N 6.07. $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NS}_2$. Вычислено, %: C 56.60; H 9.93; N 6.00; S 27.47.

3-Бутил-1,5-дитиа-3-азациклоундекан (4д). Выход 0.13 г (52%), бесцветное масло, R_f 0.93 (ацетон:этилацетат:гексан = 1:2:4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 651 (C–S), 733 (C–S–C), 753, 841, 902, 1073 (C–N), 1100, 1161 (C–N), 1258, 1318, 1377 (CH₃), 1458 (CH₃), 1680, 2854 (CH₂), 2926 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 т (3H, CH₃, 3J = 7.2), 1.25–1.34 м (2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 1.35–1.38 м [4H, ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)₂], 1.40–1.44 м (2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54–1.57 м [4H, ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)₂], 2.51 т [4H, ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)₂, 3J = 7.2], 2.60 т (2H, NCH_2CH_2 , 3J = 7.2), 3.97 с (4H, NCH_2S). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ_C , м. д.: 14.0 (CH₃), 20.3 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 28.5 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.6 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.1 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.9 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 51.4 (NCH_2CH_2), 56.8 (NCH_2S). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн. \%}}$): 247 (2) [$M]^+$, 131 (16) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2\text{SCH}_2$] $^+$, 116 (30) [$\text{NCH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$] $^+$, 98 (30) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH})\text{CH}_2$] $^+$, 87 (61) [$\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{SCH}$] $^+$, 41 (93) [NCH_2CH] $^+$. Найдено, %: C 58.46; H 10.28; N 5.61. $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NS}_2$. Вычислено, %: C 58.24; H 10.18; N 5.66; S 25.92.

3-*трем*-Бутил-1,5,3-дитиазепан (5). Выход 0.14 г (78%), бесцветное масло, R_f 0.92 (гексан: этилацетат = 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 651 (C–S), 825 (C–C), 879, 909, 949, 1039 (C–N), 1134 (CH₃), 1196 (C–N), 1254 (CH₃), 1324, 1364 (CH₃), 1418, 1467 (CH₂), 1658, 2873 (CH₃), 2927 (CH₂), 2970 (CH₃). Спектральные характеристики идентичны описанным в работе [19].

Этилацетат = 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 651 (C–S), 825 (C–C), 879, 909, 949, 1039 (C–N), 1134 (CH₃), 1196 (C–N), 1254 (CH₃), 1324, 1364 (CH₃), 1418, 1467 (CH₂), 1658, 2873 (CH₃), 2927 (CH₂), 2970 (CH₃). Спектральные характеристики идентичны описанным в работе [19].

3-Циклогексил-1,5,3-дитиазепан (6). Выход 0.16 г (73%), бесцветное масло, R_f 0.88 (гексан: этилацетат = 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 676 (C–S), 774, 865, 925, 1099 (C–N), 1119, 1225, 1270, 1418, 1447 (CH₂), 1670, 2852 (CH₂), 2928 (CH₂). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн. \%}}$): 218.403 (100) [$M + \text{H}]^+$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн. \%}}$): 217 (57) [$M]^+$, 184 (34) [$M - \text{HS}]^+$, 156 (27) [$M - \text{CH}_2\text{SCH}_3$] $^+$, 124 (91) [$M - \text{H}(\text{SCH}_2)_2$] $^+$, 82 (100) [(CH₂)₅C] $^+$. Данные ЯМР ¹H, ¹³C идентичны описанным в работе [20].

6-Бутил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридекан (7). Выход 0.21 г (75%), бесцветное масло, R_f 0.90 (ацетон:гексан = 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 647 (C–S), 732 (C–S–C), 843, 888, 1032 (C–N), 1196 (C–N), 1242 (C–O–C), 1270 (C–O–C), 1321 (CH₂), 1350, 1457 (CH₃), 1676, 2861 (CH₂), 2926 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.81 т (3H, CH₃), 1.21 секстет (2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$, 3J = 6.0), 1.40 квинтет (2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J = 7.2), 2.54 т (2H, NCH_2CH_2 , 3J = 7.2), 2.63 т (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 3J = 5.6), 3.51 с (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.52 с [4H, O(CH₂)₂O], 3.95 с (4H, NCH_2S). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ_C , м. д.: 13.9 (CH₃), 20.3 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 29.5 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.9 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 51.1 (NCH_2CH_2), 57.3 (NCH_2S), 70.2 (OCH₂CH₂O), 71.3 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N , м. д.: 333.9 уш. с [1N, CH₂N(CH₂)₂]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн. \%}}$): 280.454 [$M + \text{H}]^+$. Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{\text{отн. \%}}$): 280 (100) [$M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 51.70; H 9.11; N 4.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 51.57; H 9.02; N 5.01; S 22.95.

Общая методика гетероциклизации амино-производных метилового эфира малеопимаровой кислоты с формальдегидом и карбонцепными α,ω -дитиолами. Смесь 0.25 ммоль α,ω -дитиола и 0.5 ммоль формалина (37%-ный раствор, 0.05 мл) в 4 мл хлороформа перемешивали при комнатной температуре (~ 20°C) в течение 30 мин, затем по каплям добавляли 0.25 ммоль гидразида **8** или аминоимида **10** метилового эфира малеопимаровой кислоты, растворенного в смеси EtOH–CHCl₃ (1:1). Смесь перемешивали в течение 25 ч при комнатной температуре (~20°C), затем упаривали на роторном испарителе. Остаток

хроматографировали. Соединение **11** промывали горячей водой.

Метил-12-изопропил-6,9а-диметил-2-[1',5',3'-дитиазепан-3'-ил]-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (9а). Выход 0.12 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 215–218°C, $[\alpha]_D^{19}$ –45.5 ($c = 0.088$, CHCl₃), R_f 0.58 (этилацетат:циклогексан = 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 747 (C–S–C), 1076 (C–N), 1140, 1193, 1366 (CH₃), 1709 (C=O), 2867 (CH₃), 2922 (CH₂), 2949 (CH₂), 3012 (=CH). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.58 с (3H, CH₃²⁰), 0.93 м (1H, CH₂^{1ax}), 0.97 д (3H, CH₃¹⁶, $J = 8.0$), 0.99 д (3H, CH₃¹⁷, $J = 8.0$), 1.14 с (3H, CH₃¹⁹), 1.17–1.76 м (12H, CH₂^{1eq,2,3,6,7ax,11}, CH^{5,9}), 2.19–2.22 м (1H, CH¹⁵), 2.38 д (1H, CH²¹, $J = 8.5$), 2.49 д. т (1H, CH₂^{7eq}, $J = 3.0, 8.0$), 2.75 д. д (1H, CH²², $J = 3.0, 5.5$), 2.96 с (4H, CH₂^{6,7}), 3.06 с (1H, CH¹²), 3.67 с (3H, CH₃²⁵), 4.47 д (2H, CH_aH_b^{2,4'}, $J = 13.8$), 4.56 д (2H, CH_aH_b^{2,4'}, $J = 13.8$), 5.43 с (1H, CH¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 15.67 (C²⁰), 16.74 (C¹⁹), 17.02 (C²), 19.90 (C¹⁶), 20.71 (C¹⁷), 21.73 (C⁶), 27.43 (C¹¹), 32.63 (C¹⁵), 35.09 (C¹²), 35.90 (C⁷), 36.72 (C³), 37.74 (C¹⁰), 37.90 (C^{6,7}), 38.04 (C¹), 40.98 (C⁸), 42.96 (C²¹), 47.11 (C⁴), 49.48 (C⁵), 50.26 (C²⁵), 51.99 (C²²), 54.19 (C⁹), 58.30 (C^{2,4'}), 124.28 (C¹⁴), 147.20 (C¹³), 174.90 (C²⁴), 176.04 (C²³), 179.16 (C¹⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (50.69 МГц), δ , м. д.: 296.5 уш. с (1N, N^{3'}), 165.5 уш. с (1N, N²). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 569.433 (100) [M + Na]⁺, 585.401 (26) [M + K]⁺. Найдено, %: C 63.86; H 7.68; N 5.05. C₂₉H₄₂N₂O₄S₂. Вычислено, %: C 63.70; H 7.74; N 5.12; S 11.73.

Метил-12-изопропил-6,9а-диметил-2-[1',5',3'-дитиазонан-3'-ил]-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (9б). Выход 0.10 г (67%), бесцветное масло, R_f 0.78 (изопропанол:циклогексан = 1:2). ИК спектр, ν , см⁻¹: 756 (C–S–C), 813 (C–C), 912 (C–H), 1020, 1103 (C–N), 1140, 1192, 1297 (CH₂), 1370 (CH₃), 1455 (CH₂), 1714 (C=O), 2866 (CH₃), 2927 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.58 с (3H, CH₃²⁰), 0.93 м (1H, CH₂^{1ax}), 0.99 д (3H, CH₃¹⁶, $J = 8.0$), 1.00 д (3H, CH₃¹⁷, $J = 8.0$), 1.14 с (3H, CH₃¹⁹), 1.25–1.78 м (16H, CH₂^{1eq,2,3,6,7ax,11,7,8'}, CH^{5,9}), 2.19–2.22 м (1H, CH¹⁵), 2.48 д (1H, CH²¹, $J = 8.5$), 2.52 д. т (1H, CH₂^{7eq}, $J = 3.0, 8.0$), 2.65–2.72 м (4H, CH₂^{6,9'}), 2.76 д. д (1H, CH²², $J = 3.0, 5.5$); 3.05 с (1H, CH¹²), 3.66 с (3H, CH₃²⁵), 4.72 с (4H, CH₂^{2,4'}), 5.43 с (1H, CH¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 15.72 (C²⁰), 16.74 (C¹⁹), 17.02 (C²), 19.90 (C¹⁶), 20.59 (C¹⁷), 21.76 (C⁶), 27.63 (C¹¹), 29.80 (C^{7,8'}), 30.14 (C^{6,9'}),

32.53 (C¹⁵), 35.11 (C¹²), 35.34 (C⁷), 36.68 (C³), 37.72 (C¹), 38.06 (C¹⁰), 40.86 (C⁸), 43.36 (C²¹), 47.15 (C⁴), 49.48 (C⁵), 50.39 (C²⁵), 51.03 (C²²), 54.56 (C⁹), 65.98 (C^{2,4'}), 124.47 (C¹⁴), 146.87 (C¹³), 175.91 (C²⁴), 177.21 (C²³), 179.28 (C¹⁸). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 546.981 [M – (CH₂)₂]⁺. Найдено, %: C 64.59; H 8.17; N 4.93. C₃₁H₄₆N₂O₄S₂. Вычислено, %: C 64.77; H 8.07; N 4.87; S 11.16.

Метил-2-(2-аминоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (10). К раствору 0.43 г (1 ммоль) метилового эфира малеопимаровой кислоты [21] в 15 мл метилового спирта добавляли 0.07 г (1.2 ммоль) этилендиамина. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем выливали в 50 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и сушили на воздухе. Выход 0.44 г (96%), т. пл. 130–132°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 740, 1076 (C–N), 1140, 1193, 1366 (CH₃), 1709 (C=O), 2867 (CH₃), 2922 (CH₂), 2949 (CH₂), 3012 (=CH), 3350 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.47 с (3H, CH₃²⁰), 0.79 м (1H, CH₂^{1ax}), 0.84 д (3H, CH₃¹⁶, $J = 6.8$), 0.92 д (3H, CH₃¹⁷, $J = 7.0$), 1.03 с (3H, CH₃¹⁹), 1.09–1.69 м (12H, CH₂^{1eq,2,3,6,7ax,11}, CH^{5,9}), 2.05–2.07 м (1H, CH¹⁵), 2.32 д (1H, CH²¹, $J = 8.5$), 2.37 д. т (1H, CH₂^{7eq}, $J = 3.0, 14.0$), 2.65 д. д (1H, CH²², $J = 3.0, 8.5$), 2.94 с (1H, CH¹²), 3.29 уш. с (2H, CH₂), 3.55 с (3H, CH₃²⁵), 3.56 уш. с (2H, CH₂), 5.29 с (1H, CH¹⁴), 6.67 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 15.57 (C²⁰), 16.66 (C¹⁹), 16.95 (C²), 19.85 (C¹⁶), 20.59 (C¹⁷), 21.67 (C⁶), 27.43 (C¹¹), 32.53 (C¹⁵), 35.16 (C¹²), 35.57 (C⁷), 36.61 (C³), 37.58 (C¹), 38.03 (C¹⁰), 39.99 (C⁸), 40.62 (C²¹), 41.49 (CH₂), 44.87 (CH₂), 47.00 (C⁴), 49.41 (C⁵), 51.84 (C²⁵), 52.20 (C²²), 54.13 (C⁹), 124.20 (C¹⁴), 147.06 (C¹³), 177.47 (C²⁴), 178.59 (C²³), 179.98 (C¹⁸). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 457.507 (100) [M + H]⁺, 497.535 (50) [M + K]⁺. Найдено, %: C 70.80; H 8.69; N 6.00. C₂₇H₄₀N₂O₄. Вычислено, %: C 71.02; H 8.83; N 6.13.

Метил-12-изопропил-6,9а-диметил-2-[1,5,3-дитиазепан-3-ил]этил]-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (11). Выход 0.27 г (47%), белый порошок, т. пл. 109–111°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 755 (C–S–C), 815 (C–C), 1027, 1105 (C–N), 1140, 1182, 1244, 1401, 1695 (C=O), 2866 (CH₃), 2926 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.59 с (3H, CH₃²⁰), 0.91 м (1H, CH₂^{1ax}), 0.93 д (3H, CH₃¹⁶, $J = 8.0$), 0.96 д (3H, CH₃¹⁷, $J = 6.8$), 1.15 с (3H, CH₃¹⁹), 1.21–1.74 м (12H, CH₂^{1eq,2,3,6,7ax,11}, CH^{5,9}), 2.16–2.19 м (1H, CH¹⁵), 2.43–

2.48 м (3H, CH_2^{7eq} , $\text{CH}^{21,22}$), 2.81 с (1H, CH^{12}), 3.03 с (4H, $\text{CH}_2^{6,7}$), 3.42–3.47 м (2H, CH_2^{27}), 3.67 с (3H, CH_3^{25}), 4.12 с (2H, CH_2^{26}), 4.78 с (4H, $\text{CH}_2^{2,4}$), 5.38 с (1H, CH^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 15.64 (C^{20}), 16.75 (C^{19}), 17.04 (C^2), 20.08 (C^{16}), 20.68 (C^{17}), 21.77 (C^6), 27.58 (C^{11}), 32.63 (C^{15}), 35.27 (C^{12}), 35.48 (C^7), 35.54 (C^3), 35.79 ($\text{C}^{6,7}$), 36.71 (C^1), 37.68 (C^{10}), 37.78 (C^8), 40.69 (C^{21}), 45.03 (C^{27}), 47.16 (C^{26}), 48.01 (C^4), 49.53 (C^5), 52.00 (C^{25}), 52.37 (C^{22}), 54.19 (C^9), 59.38 ($\text{C}^{2,4}$), 124.37 (C^{14}), 148.99 (C^{13}), 177.48 (C^{24}), 178.66 (C^{23}), 179.33 (C^{18}). Спектр ЯМР ^{15}N , δ_{N} , м. д.: 329.9 уш. с (1N, $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_2$). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 597.248 (100) [$M + \text{Na}$]⁺, 613.202 (26) [$M + \text{K}$]⁺. Найдено, %: C 64.50; H 7.96; N 5.00. $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 64.77; H 8.07; N 4.87; S 11.16.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (грант НШ-5240.2018.3) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-43-020021 р_а) в рамках проектной части государственного задания (AAAA-A17-117012610060-7, AAAA-A17-117012610057-7) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Агидель» Института нефтехимии и катализа РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хабибуллина Г.Р., Федотова Е.С., Мещерякова Е.С., Буслаева Т.М., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г. // ХГС. 2016. Т. 52. № 10. С. 840; Khabibullina G.R., Fedotova E.S., Meshcheryakova E.S., Buslaeva T.M., Akhmetova V.R., Ibragimov A.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 10. P. 840. doi 1007/s10593-016-1975-7
- Khabibullina G.R., Fedotova E.S., Akhmetova V.R., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. // Mol. Divers. 2016. Vol. 20. P. 557. doi .1007/s11030-016-9656-0
- Хабибуллина Г.Р., Федотова Е.С., Абдуллин М.Ф., Тюмкина Т.В., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. Вып. 2. С. 277; Khabibullina G.R., Fedotova E.S., Abdullin M.F., Tyumkina T.V., Akhmetova V.R., Ibragimov A.G. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 2. P. 277. doi 10.1134/S1070428017020233
- Khabibullina G.R., Akhmetova V.R., Abdullin M.F., Tyumkina T.V., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. P. 3502.
- doi 10.1016/j.tet.2014.03.053
- Хабибуллина Г.Р., Ахметова В.Р., Федотова Е.С., Нигматуллин В.Р., Нигматуллин Р.Г., Ибрагимов А.Г. // Нефтехимия 2016. Т. 56. № 6. С. 662; Khabibullina G.R., Akhmetova V.R., Fedotova E.S., Nigmatullin V.R., Nigmatullin R.G., Ibragimov A.G. // Petroleum Chem. 2016. Vol. 56. N 9. P. 879. doi 10.1134/S0965544116090085
- El-Sherief H.A., Hozein Z.A., El-Mahdy F.M., Sarhan A.A. // J. Heterocycl. Chem. 2010. Vol. 47. P. 1294. doi 10.1002/jhet.471
- El Bialy S.A.A., Abdelal A.M., El-Shorbagi A.-N., Kheira S.M.M. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2005. Vol. 338. P. 38. doi 10.1002/ardp.200400906
- Ахметова В.Р., Анпилогова Г.Р., Хабибуллина Г.Р., Ахмадиев Н.С., Ибрагимов А.Г. // ЖПХ. 2014. Т. 87. С. 595; Akhmetova V.R., Anpilogova G.R., Khabibullina G.R., Akhmadiev N.S., Ibragimov A.G. // Russ. J. Appl. Chem. 2014. Vol. 87. P. 585. doi 10.1134/S1070427214050085
- Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odinokov V.N. // Bioorg. Med. Chem. 2015. V. 23. P. 6543. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
- Delevallee F., Deraadt R., Benzoni J. Pat. FR 2586349A1 (1987).
- Taylor J.B., Ramm P.J., Fried F. Pat. US 3998823A (1976).
- Свикле Д.Я., Калниныш А.Я., Карклинь Р.Я., Прусе Б.А., Прикуле А.Я., Румба А.А., Расиня Р.А., Швинска Д.Ф., Баумане Г.К., Кулькевич А.Я. Пат. SU 584722A1 (1994).
- Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Куоквинец О.С., Толстиков Г.А., Назыров Т.И., Чудов И.В., Исмагилова А.Ф. // Биоорг. хим. 2010. Т. 36. С. 832; Kazakova O.B., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Tolstikov G.A., Nazyrov T.I., Chudov I.V., Ismagilova A.F. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2010. Vol. 36. P. 762. doi 10.1134/S1068162010060130
- Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Tolstikov G.A., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Pugacheva R.B., Apryshko G.N., Poroikov V.V. // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22. P. 6481. doi 10.1016/j.bmc.2014.09.030
- Wang J., Chen Y.P., Yao K., Wilbon P.A., Zhang W., Ren L., Zhou J., Nagarkatti M., Wang Ch., Chu F., He X., Decho A. W., Tang Ch. // Chem. Commun. 2012. Vol. 48. P. 916. doi 10.1039/C1CC16432E
- Schuller W.H., Minor J.C., Block S.S., Lawrence R.V. Pat. US 3636215A (1969).
- Третьякова Е.В., Салимова Е.В., Парфенова Л.В. // Биоорг. хим. 2018. Т. 44. № 5. С. 554; Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2018. Vol. 44. N 5. P. 547. doi 10.1134/S1068162018050175
- Wang H., Wang H., Zhou G. // Polym Int. 2011. 60. P. 557. doi 10.1002/pi.2978
- Rakhimova E.B., Efremova E.A., Bushmarinov I.S., Goloveshkin A.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G.,

- Dzhemilev U.M. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. P. 4225. doi 10.1016/j.tetlet.2012.05.161
20. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.И., Халилов Л.М., Зайнуллин Р.А. Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 7. С. 971; Rakhimova E.B., Ismagilov R.A., Khalilov L.M., Zainullin R.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. P. 951. doi 10.1134/S1070428015070118
21. Zalkow L.H., Ford R.A., Kutney J.P. // J. Org. Chem. 1962. Vol. 27. P. 353. doi 10.1021/jo01057a031

Synthesis of N-Substituted Thiazacycloalkanes by Cyclothiomethylation of Primary Aliphatic Amines and Amino Derivatives of Maleopimamic Acid

**G. R. Khabibullina*, E. S. Fedotova, E. V. Tretyakova, T. V. Tyumkina,
L. V. Parfenova, and A. G. Ibragimov**

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences, ul. Oktyabrya 141, Ufa, 450075 Russia
e-mail: ink@anrb.ru

Received May 24, 2018

Revised May 24, 2018

Accepted June 4, 2018

Three-component cyclocondensation of primary aliphatic amines and amino derivatives of maleopimamic acid methyl ester with formaldehyde and carbochain (1,2-ethane-, 1,3-propane-, 1,4-butane-, 1,5-pentane-, 1,6-hexane-dithiols) α,ω -dithiols or 3,6-dioxa-1,8-octanedithiol produced N-substituted thiazacycloalkanes.

Keywords: three-component cyclocondensation, maleopimamic acid, α,ω -dithiols, cyclothiomethylation, (oxa)thiazacycloalkanes