

УДК 547-327

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИТIOЛАН-2-ИМИНА ИЗ D-МАННИТА

© 2022 г. В. А. Ширяев*, А. К. Ширяев

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Россия, 443100 Самара, ул. Куйбышева, 153
*e-mail: shiryayev.va@samgtu.ru

Поступила в редакцию 07.02.2022 г.
После доработки 18.02.2022 г.
Принята к публикации 20.02.2022 г.

Различные производные D-маннита были использованы в реакции Риттера с 1-адамтанолом. В случае (2S,3S,4S,5S)-2,3,4,5-тетраацетокси-1,6-дитиоцианогексана был выделен только один продукт – 1,4-ди-адамантилбензол. При взаимодействии (4S,5S,6S,7S)-4,7-бис(тиоцианометил)-5,6-добензоилокси-1,3-диоксепана с 1-адамтанолом в серной кислоте получен (1S,2S)-1,2-бис[(5S)-2-(1-адамантилимино)-1,3-оксатиолан-5-ил]-этан-1,2-диилдибензоат.

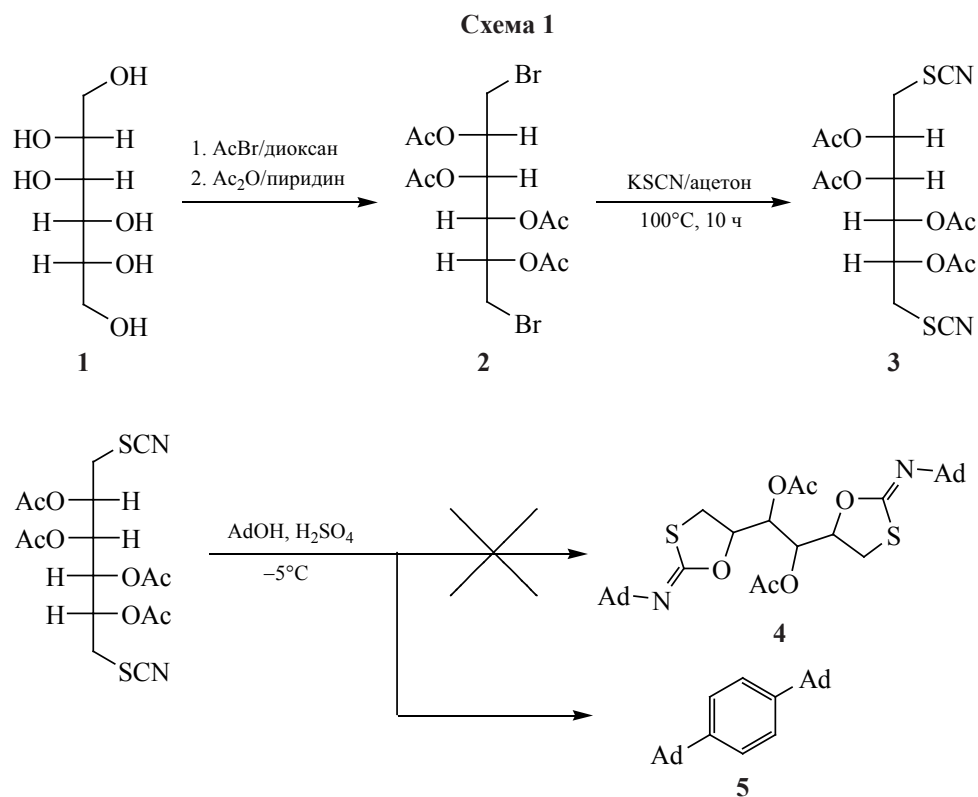
Ключевые слова: оксатиолан, маннит, диадамантилбензол

DOI: 10.31857/S0514749222110155, **EDN:** LTERPK

Тиосахара и их производные, такие как тиоальдиты, используются при разработке новых лекарственных средств, так как замена атома кислорода на атом серы придает молекуле углевода ряд уникальных свойств [1–9]. Наличие атома серы в молекуле замедляет реакции моносахаридов, что позволяет использовать их в качестве ингибиторов ферментов, таких как гликозилазы [10–13]. Обнаружено, что аналогичную активность проявляют аналоги углеводов – полигидрокситетрагидротиофены [11], которые могут быть получены из 1,4-ангидро-4-тио-D-маннита [6]. Выделение тиосахаров и тиоальдитов из природных источников [14] и изучение биологической активности синтетических серосодержащих производных сахаров определяет интерес к ним как к потенциальным ингибиторам ферментов. В данном исследовании мы изучали возможность применения реакции циклизации 1,2-гидрокситиоцианатов в N-замещенные 1,3-оксатиолан-2-имины [15–17] для получения производных тиоальдита из D-маннита.

D-Маннит представляет собой коммерчески доступный субстрат, который легко превращается в 1,6-бис-тиоцианопроизводное **3** [18]. При проведении реакции циклизации 1,6-бис-тиоцианата **3** был выделен не бис-1,3-оксатиолан-2-имин (**4**), а 1,4-ди-(1-адамантил)бензол (**5**). Данная реакция, вероятно, происходит вследствие превращения производного маннита **3** в бензол в сернокислой среде, который затем алкилируется присутствующим в реакционной массе 1-адамантильным катионом с образованием 1,4-ди-(1-адамантил)бензола (**5**). Реакцию повторяли несколько раз при тщательном исключении попадания следов бензола в реакционную смесь, и всегда при добавлении бис-тиоцианата **3** к раствору 1-адамтанолола в серной кислоте выделялись белые кристаллы 1,4-ди(1-адамантил)бензола (**5**) (схема 1).

Другой путь к серосодержащему производному маннита – синтез 1,6-бис-тиоцианата **7** из диоксипандибромида **6** [19]. Производное маннита **8**, содержащее 2 фрагмента 1,3-оксатиолан-2-имины, образуется при N-алкилировании



диоксипана **7** 1-адамантанолом в серной кислоте. Обычно подобная циклизация 2-гидрокситиоцианатов требует нескольких минут [15], но в случае образования соединения **8** промежуточный *N*-1-адамантилтионитрилийевый катион подвергается циклизации только после сольволиза диоксепанового кольца **7**. При проведении реакции с *трет*-бутиловым спиртом был выделен исходный диоксепан **7**, вероятно, из-за более быстрого превращения *трет*-бутильного катиона в алкен по сравнению с его присоединением к атому азота тиоцианатной группы (схема 2).

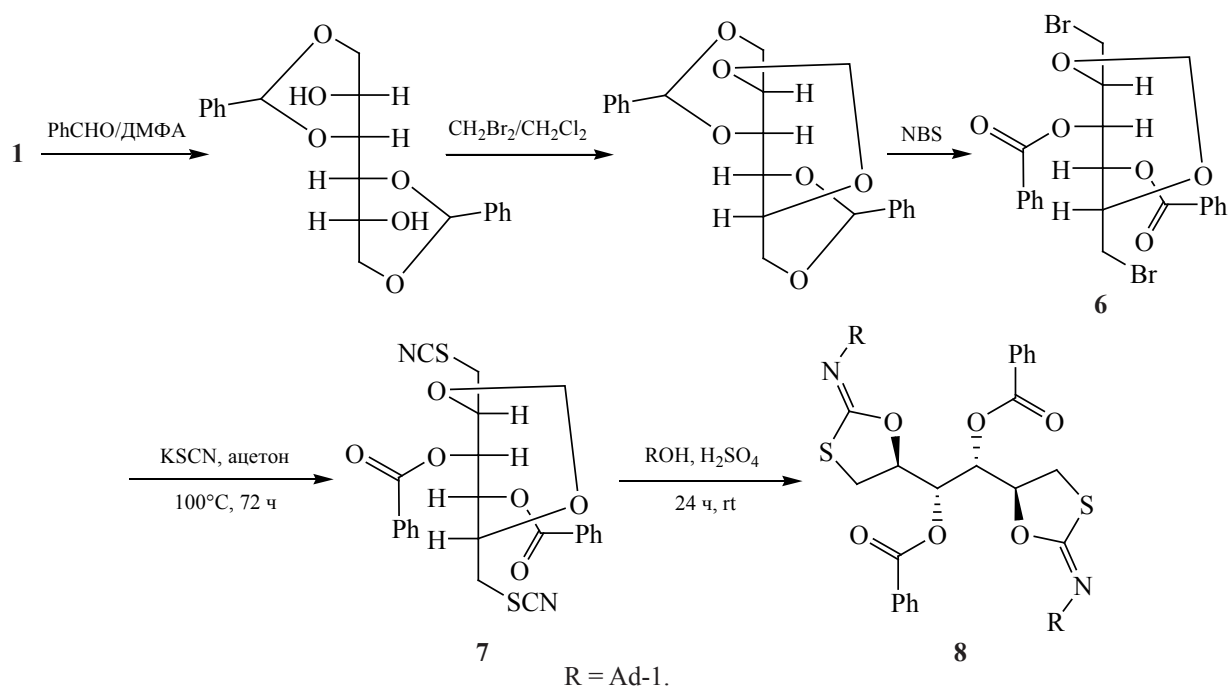
В ИК спектре соединения **8** присутствуют характерные полосы поглощения связей C=O и C=N в областях 1740–1760 и 1630–1660 см⁻¹ соответственно, а в спектре ЯМР ¹³C все углеродные атомы представлены одним набором сигналов, в отличие полученных ранее *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов, которые дают двойной набор сигналов в спектре ЯМР ¹³C вследствие *Z/E*-изомерии относительно связи C=N [20]. Вероятно, стерические затруднения со стороны 2 бензоатных групп сильно дестабилизируют один из изомеров. Это подтверждается минимальным отличием сигналов углеродов групп CHO (75.8 м.д.) и CH₂S

(32.5 м.д.) бис-оксатиолана **8** от сильнополюсных сигналов соответствующих групп одного из изомеров *N*-(1-адамантил)-5-бензоил-1,3-оксатиолан-2-имина (75.2 + 80.4 и 31.7 + 34.9 м.д.) [17].

Бис-тиоцианаты 3 и 7 (общая методика). В стальную ампулу помещали соответствующий дибромид **2** или **6** (4.2 г или 4.7 г соответственно, 8.9 ммоль), 8.65 г (89 ммоль) сухого роданида калия и 80 мл сухого ацетона. Ампулу нагревали при 100°C в течение 10 ч в случае дибромид **2** или 72 ч в случае дибромид **6**. Полученную смесь переносили в колбу и выпаривали досуха. Остаток разбавляли в хлористом метиле (100 мл) и раствор промывали водой (3×50 мл), насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, выпаривали растворитель и остаток кристаллизовали из метанола.

1,6-Дидезокси-1,6-ди(тиоциано)-2,3,4,5-тетра-О-ацетил-D-маннит (3). Выход 3.57 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129–131°C (MeOH), [α]_D²⁵ 112.1° (*c* 1.11, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν_{max}, см⁻¹: 2193 (SCN), 1749 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.10 с (6H, 2CH₃), 2.13 с (6H, 2CH₃), 2.86 д.д. (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.8, ³J_{HH} 5.6 Гц), 3.28 д.д. (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.8,

Схема 2



$^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 5.19 д.д.д (2H, 2CH, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, 5.4, 3.6 Гц), 5.4 д (2H, 2CH, $^2J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.58 (CH_3), 20.75 (CH_3), 35.14 (CH_2), 67.61 (CH), 68.82 (CH), 112.21 (SCN), 169.87 (C=O), 170.47 (C=O). Вычислено, %: С 44.44; Н 4.66; N 6.48. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Найдено, %: С 44.61; Н 4.59; N 6.44. *M* 432.47.

(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-Бис(тиоцианометил)-5,6-дифензилокси-1,3-диоксепан (7). Выход 4.10 г (95%), бесцветные кристаллы, т.пл. 112–114°C (MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -95.3^\circ$ (*c* 1.16, CHCl_3). ИК спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 2158 (SCN), 1726 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.06–3.21 м (4H, CH_2S), 4.25–4.35 м (2H, CHO), 5.08 с (2H, OCH_2O), 5.42 д (2H, CHOVz , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 7.33–7.86 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 36.22 (CH_2S), 72.72 (CHOVz), 75.11 (CHO), 94.57 (OCNO), 111.88 (SCN), 128.24 (Ph), 128.69 (Ph), 129.93 (Ph), 134.01 (Ph), 165.64 (C=O). Вычислено, %: С 57.01; Н 4.16; N 5.78. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Найдено, %: С 57.05; Н 4.11; N 5.72. *M* 484.454.

1,4-Бис(1-адамантил)бензол (5). К охлажденной смеси 4.8 мл (86 ммоль) конц. H_2SO_4 и 0.7 г (4.6 ммоль) адамантанола-1 при перемешивании по каплям добавляли раствор 1 г (2.3 ммоль) (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетраацетокси-

1,2-дитиоцианогексана в 2 мл ледяной уксусной кислоты при температуре не выше 5°C и оставляли смесь при комнатной температуре на 12 ч. Далее реакционную смесь выливали на 10 г колотого льда, нейтрализовали твердым карбонатом натрия и отфильтровывали осадок. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Выход 0.6 г (75%), бесцветные иглы, т.пл. 300–301°C (бензол). (301–302°C [20]). ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 2915 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.76 с (12H, CH_2 , 2Ad), 1.92 с (12H, CH_2 , 2Ad), 2.08 с (6H, CH, 2Ad), 7.31 с (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 29.08 (CH, Ad), 35.89 (C, Ad), 36.95 (CH_2 , Ad), 43.31 (CH_2 , Ad), 124.57 (CH, Ph), 148.44 ($\text{C}_{\text{четв}}$, Ph).

(1*S*,2*S*)-1,2-Бис[(5*S*)-2-(1-адамантилимино)-1,3-оксатиолан-5-ил]этан-1,2-диилдифензоат (8). Раствор 1 г (2.06 ммоль) (4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-бис(тиоцианометил)-5,6-дифензилокси-1,3-диоксепана в 4 мл хлористого метилена добавляли при перемешивании и охлаждении до –10 ... –5°C к смеси 10 мл серной кислоты и 0.62 г (4.08 ммоль) 1-адамнтанола. Смесь выдерживали в течение 24 ч при комнатной температуре и затем выливали на 50 г дробленого льда. Полученный раствор нейтрализовали твердым карбонатом натрия и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединенные

экстракты промывали водой (2×20 мл), насыщенным раствором NaCl (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель упаривали. Выход 1.12 г (74%), светло-желтое масло, $[\alpha]_D^{25}$ -59.2° (c 1.91, CHCl₃). ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1779 (C=O), 1662 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , 1.59–1.64 м (12H, CH₂, 2Ad), 1.88–1.93 м (12H, CH₂, 2Ad), 2.00–2.06 м (6H, CH, 2Ad), 2.95 д.д (2H, 1H + 1H, 2CH₂S, ³J_{HH} 9.0, ²J_{HH} 14.1 Гц), 3.27 д.д (2H, 1H + 1H, 2CH₂S, ³J_{HH} 3.0, ²J_{HH} 14.1 Гц), 4.06–4.14 м (4H, CHO), 5.41 д (CHOZ, ³J_{HH} 6.0 Гц), 7.25–7.90 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29.5 (CH₂, Ad), 32.5 (CH₂S), 36.3 (CH₂, Ad), 41.9 (CH, Ad), 54.1 (C, Ad), 73.2 (CHOZ), 75.8 (CHO), 128.4 (Ph), 129.3 (Ph), 130.0 (Ph), 133.2 (Ph), 163.8 (C=N), 165.8 (C=O). Вычислено, %: С 68.08; Н 6.53; N 3.78. C₄₂H₄₈N₂O₆S₂. Найдено, %: С 68.13; Н 6.49; N 3.73. *M* 740.970.

ИК спектры соединений записывали в режиме подавления сигнала H₂O и CO₂ в интервале волновых чисел 400–4000 см⁻¹ на спектрометре Shimadzu Irtafinity-1 (Япония) в таблетках KBr и в тонкой пленке. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на приборе JEOL JNM ECH-400 (Япония) с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в растворе CDCl₃ (внутренний стандарт CDCl₃), химические сдвиги определены по шкале δ , м.д. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Thermo Finnigan Trace GC (США) с электронным возбуждением, ионизационный потенциал 70 эВ. Углы вращения измеряли с помощью поляриметра Rudolph Autopol V Plus (США), элементный анализ проводили на приборе EuroEA Elemental Analyzer (Италия).

Адамантан-1-ол (Олайнфарм), D-маннит (Lachema) использовались без дополнительной очистки, растворители перегонялись перед использованием, (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетраацетокси-1,2-дибромгексан, 1,3:4,6-ди-*O*-бензилиден-D-маннит, 2,5-*O*-метилен-1,3:4,6-ди-*O*-бензилиден-D-маннит и (4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-бис(бромметил)-5,6-дibenзоилокси-1,3-диоксепан были получены по методикам [15–18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез 2 новых производных маннита. Обнаружена необычная ароматиза-

ция (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетраацетокси-1,6-дитиоцианогексана в условиях реакции Риттера, приводящая к получению 1,4-диадантилбензола. В то же время реакция (4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-бис(тиоцианометил)-5,6-дibenзоилокси-1,3-диоксепана в тех же условиях приводит к получению ожидаемого производного 1,3-оксатиолан-2-имина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-го оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00254). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ширяев Вадим Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6710-0722>

Ширяев Андрей Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-869X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Xiong T., Xie R., Huang C., Lan X., Huang N., Yao H. *J. Carbohydr. Chem.* **2021**, *40*, 401–439. doi 10.1080/07328303.2022.2027433
- Voss J., Otzen D., Adiwidjaja G. *Zeit. für Naturforsch. B.* **2018**, *73*, 553–556. doi 10.1515/znB-2018-0037
- Bennai N., Chabrier A., Fatthalla M.I., Tran C., Yen-Pon E., Belkadi M., Alami M., Grimaud L., Messaoudi S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8893–8909. doi 10.1021/acs.joc.0c00766
- Chiaverini L., Pratesi A., Cirri D., Nardinocchi A., Tolbatov I., Marrone A., Di Luca M., Marzo T., La Mendola D. *Molecules.* **2022**, *27*, 2578. doi 10.3390/molecules27082578
- Rodrigues L., Tilve S.G., Majik M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *224*, 113659. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113659

- Witczak Z.J., Culhane J.M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *69*, 237–244. doi 10.1007/s00253-005-0156-x
- Robina I., Vogel P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 471–491. doi 10.2174/1385272024604952
- Yuasa H., Hashimoto H. *Rev. Heteroat. Chem.* **1999**, *19*, 35–65.
- Witczak Z.J., *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 165–178.
- Cagnoni A.J., Uhrig M.L., Varela O. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6203–6212. doi 10.1016/j.bmc.2009.07.055
- Jayakanthan K., Mohan S., Pinto B.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5621–5626. doi 10.1021/ja900867q
- Fanton J., Camps F., Castillo J.A., Guérard-Hélaine C., Lemaire M., Charmantray F., Hecquet L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 203–210. doi 10.1002/ejoc.201101137
- Debreczeni N., Bege M., Borbas A. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *48*, 6743–6747. doi 10.1002/ejoc.202101220
- Sasaki E., Liu H.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15544–15546. doi 10.1021/ja108061c
- Ширяев А.К., Моисеев И.К., Попов В.А. *ЖОрХ.* **1992**, *28*, 418–421.
- Shirayev A.K., Kong Thoo lin P., Moiseev I.K. *Synthesis.* **1997**, 38–40. doi 10.1055/s-1997-1510
- Shirayev A.K., Moiseev I.K., Karpeev S.S. *Arkivoc.* **2005**, *iv*, 199–207.
- Csanyi E., Horvath J.P., Institoris L. *Arzneimittel-Forschung.* **1967**, *17*, 145–149.
- Nazhaoui M., Gross B., Joly J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1287–1290. doi 10.1016/S0040-4039(00)91776-3
- Моисеев И.К., Ширяев А.К., Климочкин Ю.Н., Матвеев А.И. *ЖОрХ.* **1988**, *24*, 1269–1271.

Synthesis of 1,3-Dithiolane-2-imine Derivatives from D-Mannitol

V. A. Shiryaev* and A. K. Shiryaev

Samara State Technical University, ul. Kuybisheva, 153, Samara, 443100 Russia

*e-mail: shiryaev.va@samgtu.ru

Received February 7, 2022; revised February 18, 2022; accepted February 20, 2022

Several derivatives of D-mannitol were used in Ritter reaction with 1-adamantanol. In case of (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-tetraacetoxy-1,6-dithiocyanohexane only one product was isolated – 1,4-diadamantylbenzene. The reaction of (4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-bis(thiocyanomethyl)-5,6-dibenzoyloxy-1,3-dioxepane with 1-adamantanol in sulfuric acid gives (1*S*,2*S*)-1,2-bis-[(5*S*)-2-(1-adamantylimino)-1,3-oxathiolan-5-yl]-ethane-1,2-diyl dibenzoate.

Keywords: oxathiolane, mannitol, diadamantylbenzene