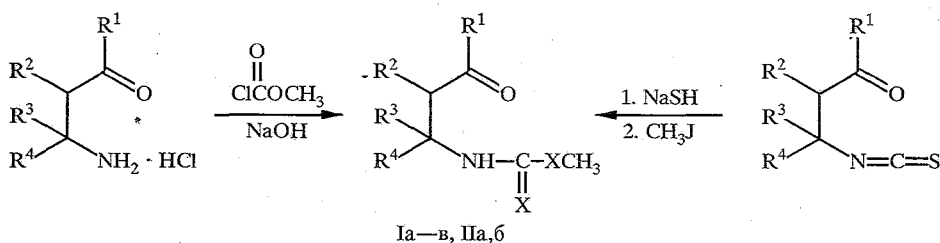


А. С. Фисюк, Е. В. Рыжова, Б. В. Унковский

СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРО-1,3-ОКСАЗИН-2-ОНОВ И -2-ТИОНОВ ИЗ ЭФИРОВ N-(3-ОКСОАЛКИЛ)КАРБАМИНОВЫХ И -ДИТИОКАРБАМИНОВЫХ КИСЛОТ

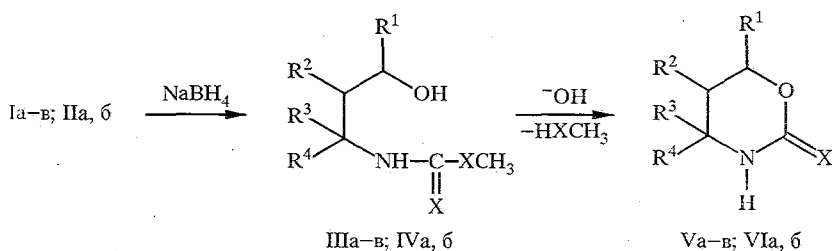
Изучено взаимодействие N-(3-оксоалкил)карбаматов и -дитиокарбаматов с боргидридом натрия и показано, что в зависимости от pH реакционной среды оно может приводить либо к тетрагидро-1,3-оксазин-2-онам и -2-тионам, либо к N-(3-гидроксиалкил)карбаматам и -дитиокарбаматам.

Замещенные N-(3-гидроксиалкил)карбаматы и -дитиокарбаматы, получаемые на основе труднодоступных 1,3-аминоспиртов, широко используются в синтезе производных 1,3-оксазина и -тиазина [1—3]. В то же время существуют препаративно удобные способы синтеза N-(3-оксоалкил)-карбаматов и -дитиокарбаматов [4, 5]. В связи с этим представлялось необходимым изучить возможность восстановления карбонильной группы до гидроксильной в этих соединениях. С этой целью метоксикарбосилированием 1,3-аминокетонов нами были получены метил-N-(3-оксоалкил)карбаматы (Ia—в), а по методу работы [5] — дитиокарбаматы (IIa,б).



I X = O; II X = S; а R¹ = R² = CH₃, R³ = R⁴ = H; б R¹ = R³ = R⁴ = CH₃, R² = H;
в R¹, R² = -(CH₂)₄-, R³, R⁴ = -(CH₂)₅-

Изучение взаимодействия карбаматов Ia,в и дитиокарбамата IIa с боргидридом натрия показало, что первичные продукты реакции — N-(3-гидроксиалкил)карбаматы (IIIa,в) и -дитиокарбамат (IVa) — выделить не удастся, так как в условиях реакции они нестабильны и превращаются в тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны (Va,в) и -тион (VIa) соответственно. Синтез соединений IIIa и IVa удалось осуществить только в нейтральной среде,



III, V X = O; IV, VI X = S

Таблица 1

Характеристики соединений I—VI

Соединение	Брутто-формула	T _{пл} , °C (растворитель) T _{кип} , °C (P мм рт.ст)	ИК спектр, ν , см ⁻¹			Выход, %
			N—C=X	CO (OH, NH)	NH (OH, NH)	
Ia	C ₇ H ₁₃ NO ₃	72...73 (0,4)	1710	1730	3280	68,8
Iб	C ₈ H ₁₅ NO ₃	73...75 (0,6)*	1710	1725	3280	93,7
Iв	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃	91...92	1700	1715	3270	91,6
IIIa	C ₇ H ₁₅ NO ₃	93...96 (0,3)	1695	(3130...3500)		86,0
IIIб	C ₈ H ₁₇ NO ₃	88...90 (0,26)	1695	(3140...3480)		92,1
IVa	C ₇ H ₁₅ NOS ₂	—	1520	(3050...3500)		75,8
IVб	C ₈ H ₁₇ NOS ₂	—	1530	(3040...3500)		85,3
Va	C ₆ H ₁₁ NO ₂	78...79* ² (ацетон)	1710	—	3280 3460	81,4
Vб	C ₇ H ₁₃ NO ₂	126...126* ³ (ацетон)	1710	—	3255 3440	86,9
Vв	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂	212...213 (ацетон)	1700	—	3275 3450	93,0
VIa	C ₆ H ₁₁ NOS	110...112* ⁴ (спирт)	1570	—	3120	92,9
VIб	C ₇ H ₁₃ NOS	210...211* ⁵ (спирт-вода)	1560	—	3165	98,7

*1 Лит. T_{кип} 70 °C/0,2 мм рт. ст. [17].

*2 Смесь изомеров.

*3 Лит. T_{пл} 125...125,5 °C (ацетон) [18].*4 Кристаллизацией выделен *транс*-изомер. Лит. T_{пл} 111...112 °C (спирт) [11].*5 Лит. T_{пл} 212...213 °C (спирт).

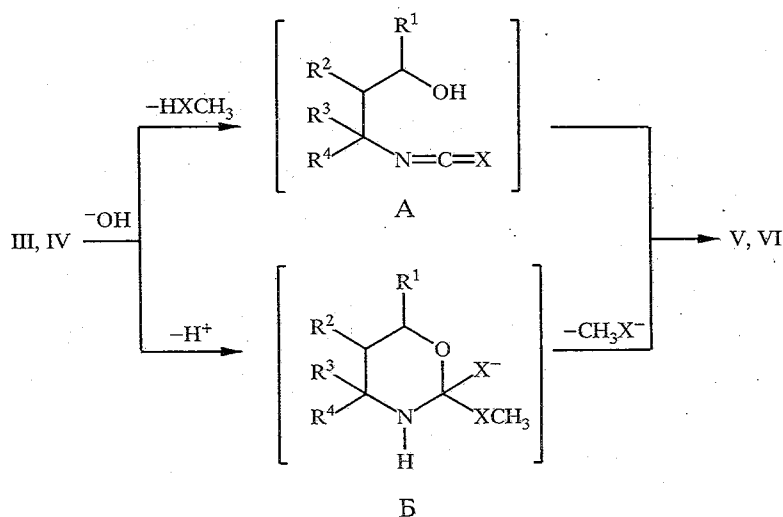
которую мы поддерживали добавлением в реакционную смесь фосфатного буфера.

Восстановительная циклизация карбаматов Ia,в и дитиокарбамата IIa протекает легче, чем соединений Iб и IIб, имеющих меньшее число заместителей в алкильном фрагменте. Уже через несколько часов после добавления боргидрида натрия карбаматы Ia,в и IIa практически нацело превращаются в тетрагидро-1,3-оксазины Va,в и VIa. Метил-N-(2-метил-3-гидроксипентил-1)карбамат IIб и -дитиокарбамат IVб менее склонны к циклизации по сравнению с IIIa,в и IVa, что позволило их получить из Iб и IIб в отсутствие буферной смеси. Только увеличение pH реакционной среды приводит к превращению карбаматов IIIa и IVa в 1,3-оксазины Va и VIa.

Для объяснения эффекта ускоренной циклизации полизамещенных бифункциональных соединений ранее была предложена концепция [6], основанная на сравнении энтальпии и энтропии для линейных и циклических структур в ряду замещенных гексанов и циклогексанов, с которой скорости циклизации соединений III и IV находятся в соответствии. Аналогичное влияние положения и числа заместителей на процесс гетероциклизации отмечалось также в работах [7—9].

Можно предположить, что превращение гидроксикарбаматов III и дитиокарбаматов IV в 1,3-тетрагидрооксазины V и VI идет по пути, включающему образование соответственно изоцианато- или изотиоцианатоспиртов А, как в случае восстановительной циклизации 1,3-изотиоцианатокетонов [10—12]. Поскольку скорость образования 1,3-оксазинов V и VI зависит от числа заместителей в алкильной цепи линейных

предшественников, то лимитирующей стадией реакции, очевидно, является циклизация, поэтому можно было надеяться обнаружить промежуточно образующиеся 1,3-изотиоцианатоспирты А, полученные нами ранее другим способом [12, 13] и использованные в данном случае в качестве свидетелей. Однако, по данным ТСХ, спирты А в реакционной смеси зафиксированы не были. Поэтому более вероятным нам представляется другой механизм, включающий стадию образования интермедиата Б, который, стабилизируясь элиминированием метокси- или меркапто-аниона, превращается в тетрагидро-1,3-оксазин.



Строение полученных соединений I—VI подтверждено результатами элементного анализа, данными их ИК спектров, а также спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (см. табл. 2 и 3).

В ИК спектрах карбаматов III и дитиокарбаматов IV, записанных в тонком слое вещества, отсутствует полоса поглощения карбонильной группы в области $1725\text{--}1730\text{ см}^{-1}$, характерная для соединений I, II. Валентные колебания связей O—H и N—H соединений III, IV проявляются в виде широкого интенсивного сигнала в интервале $3100\text{--}3500$, сигналы карбамойльного и тиокарбамойльного фрагментов соединений I, III и IV — при $1695\text{--}1710$ и $1520\text{--}1530\text{ см}^{-1}$ соответственно. В ИК спектрах 2% растворов 1,3-оксазин-2-онов V в хлороформе присутствует интенсивная полоса поглощения карбамойльной группы в области $1710\text{--}1720$, а также сигналы колебаний связи N—H димеров этих соединений [14] при $3260\text{--}3270$ и свободной связи N—H при $3440\text{--}3460\text{ см}^{-1}$.

При анализе спектров ЯМР мы установили, что как восстановление карбамата Ia, так и восстановительная циклизация соединений Ia,в и IIa приводят к образованию смеси эритро-/треоизомеров IIIa и геометрических изомеров тетрагидро-1,3-оксазинов Va,в и VIa в равных соотношениях.

Таким образом, нами изучено поведение N-(3-оксоалкил)карбаматов I и -дитиокарбаматов II в условиях боргидридного восстановления и показано, что в зависимости от pH реакционной среды оно может приводить к образованию либо N-(3-гидроксиалкил)карбаматов III и -дитиокарбаматов IV, либо к образованию тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов V и -оксазин-2-тионов VI. Учитывая доступность эфиров N-(3-оксоалкил)карбаминоновых кислот, которые могут быть получены, например, реакцией амидоалкилирования кетонов и их производных [4], а также простоту проведения

Спектры ПМР соединений I—VI

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., J, Гц
Ia	5,38 с (1H, NH), 3,37 с (3H, OCH ₃), 3,22 д-д (1H, N—CH ₂ , $^2J = 6,5$, $^3J = 6,5$), 3,15 д-д (1H, N—CH ₂ , $^2J = 6,5$, $^3J = 6,5$), 2,74 м (1H, CH, $^3J = 6,5$, $^3J = 6,5$, $^3J = 6,5$), 2,10 с (3H, COCH ₃), 1,08 д (3H, CH ₃ , $J = 6,5$)
Iб	5,18 с (1H, NH), 3,48 с (3H, OCH ₃), 2,76 с (2H, CH ₂), 2,03 с (3H, COCH ₃), 1,29 с (6H, 2CH ₃)
Iв	4,97 с (1H, NH), 3,58 с (3H, OCH ₃), 3,03 д-д (1, CH, $^3J = 5,0$, $^3J = 13,0$), 2,12...1,10 м (18H, 9CH ₂)
IIa эритро	5,62 с (1H, NH), 3,79 м (1H, CH—O, $^3J = 6,5$, $3J = 3,0$), 3,58 с (3H, OCH ₃), 3,50...2,87 м (2H, N—CH ₂), 1,68...1,35 м (1H, CH), 1,05 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,5$), 0,76 д (3H, CH ₃ , $^3J = 7,0$)
IIa трео	5,62 с (1H, NH), 3,58 с (3H, OCH ₃), 3,50...2,87 м (3H, CH—O, N—CH ₂), 1,68...1,35 м (1H, CH), 1,10 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,5$), 0,80 д (3H, CH ₃ , $^3J = 7,0$)
IIб	6,48 с (1H, NH), 3,97 м (1H, CH—O), 3,83 с (1H, OH), 3,43 с (3H, O—CH ₃), 1,63 д-д (1H, CH ₂ , $^2J = 14,5$, $^3J = 9,0$), 1,33 д-д (1H, CH ₂ , $^2J = 14,5$, $^3J = 2,5$), 1,28 с (3H, CH ₃), 1,25 с (3H, CH ₃), 1,05 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,0$)
IVб	8,90 с (1H, NH), 4,18 м (1H, CH—O, $^3J = 9,5$, $^3J = 6,5$, $^3J = 2,0$), 2,56 с (1H, OH), 2,49 с (3H, S—CH ₃), 1,92 д-д (1H, CH ₂ , $^3J = 9,5$, $^2J = 15,0$), 1,69 с (3H, CH ₃), 1,65 с (3H, CH ₃), 1,59 д-д (1H, CH ₂ , $^3J = 2,0$, $^2J = 15,0$), 1,25 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,5$)
Va транс	6,80 с (1H, NH), 4,00 м (1H, CH—O, $^3J = 10,0$, $^3J = 6,5$), 3,45...2,85 м (2H, N—CH ₂), 1,76 м (1H, CH), 1,32 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,5$), 0,92 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,5$)
Va цис	6,74 с (1H, NH), 4,42 м (1H, CH—O, $^3J = 6,5$, $^3J = 3,5$), 3,45...2,85 м (2H, N—CH ₂), 2,06 м (1H, CH), 1,26 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,5$), 0,97 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,5$)
Vб	7,31 с (1H, NH), 4,38 м (1H, CH—O, $^3J = 3,5$, $^3J = 7,0$, $^3J = 12,0$), 1,50 д-д (1H, CH ₂ , $^3J = 3,5$, $^2J = 12,0$), 1,38 д-д (1H, CH ₂ , $^2J = 12,0$, $^3J = 12,0$), 1,26 д (3H, CH ₃ , $^3J = 7,0$), 1,23 с (6H, 2CH ₃)
Vв транс	6,23 с (1H, NH), 3,98 м (1H, CH—O), 2,33...0,90 м (19H, CH, 9CH ₂)
Vв цис	6,23 с (1H, NH), 4,55 м (1H, CH—O), 2,33...0,90 м (19H, CH, 9CH ₂)
VIa транс	8,99 с (1H, NH), 4,15 м (1H, CH—O, $^3J = 9,6$, $^3J = 6,3$), 3,38 м (1H, N—CH ₂ , $^2J = 12,8$, $^3J = 5,2$, $^3J = 5,0$), 2,96 м (1H, N—CH ₂ , $^2J = 12,8$, $^3J = 10,5$), 1,91 м (1H, CH), 1,41 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,3$), 1,04 д (3H, CH ₃ , $^3J = 7,0$)
VIa цис	8,91 с (1H, NH), 4,57 м (1H, CH—O), $^3J = 6,6$, $^3J = 3,0$), 3,46 м (1H, N—CH ₂ , $^2J = 12,8$, $^3J = 5,2$, $^3J = 1,9$), 3,12 м (1H, N—CH ₂ , $^2J = 12,8$, $^3J = 5,2$, $^3J = 3,2$), 2,21 м (1H, CH), 1,38 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,6$), 1,02 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,6$)
VIб	8,61 с (1H, NH), 4,47 м (1H, CH—O, $^3J = 11,4$, $^3J = 6,0$, $^3J = 2,5$), 1,85 м (1H, CH ₂ , $^2J = 13,4$, $^3J = 2,5$, $^4J = 1,5$), 1,63 д-д (1H, CH, $^2J = 13,4$, $^3J = 11,4$), 1,44 д (3H, CH ₃ , $^3J = 6,0$), 1,36 с (3H, CH ₃), 1,33 с (3H, CH ₃)

восстановительной циклизации, данный метод представляет препаративный интерес для получения тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов. рН-Контролируемое боргидридное восстановление 3-(оксоалкил)карбаматов и -дитиокарбаматов может быть использовано для получения соответствующих гидроксипроизводных, успешно конкурируя с другими известными методами [4, 15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WM-250 (250 МГц) и Tesla BS-467 (60 МГц) для 10...20% растворов в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС, спектры ЯМР ^{13}C — на спектрометре Bruker WP-80 (20, 13 МГц). ИК спектры регистрировали на приборах Spscord IR-71 и UR-20, для кристаллических веществ — в 2% растворах CHCl_3 или в виде суспензии в вазелиновом масле, а для жидких образцов — в тонком слое. Хлоргидраты 1,3-аминокетонатов получали

по известной методике [16], а метил-N-(3-оксоалкил)дитиокарбаматы IIa,б — по методике работы [5].

Результаты элементного анализа синтезированных соединений на C, H, N, S соответствуют расчетным.

Метил-N-(3-оксоалкил)карбаматы (Ia—в). К 0,145 моль хлоргидрата 1,3-аминокетона в 10,3 мл воды и 36,6 мл эфира при $-5...-10^{\circ}\text{C}$ и интенсивном перемешивании медленно добавляют 0,145 моль гидроксида натрия в 9 мл воды, а затем одновременно из двух капельных воронок — 0,147 моль метилхлорформиата и 0,147 моль гидроксида натрия в 9 мл воды. Далее охлаждение прекращают, смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, выпавший осадок хлористого натрия растворяют в 10 мл воды. Органический слой отделяют, водный — экстрагируют хлороформом (3×25 мл). Объединенный экстракт сушат сульфатом магния, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Соединение Ib очищают возгонкой.

Метил-N-(3-гидроксиалкил)карбаматы (IIIa,б) и -дитиокарбаматы (IVa,б). К суспензии 10,42 г дигидрофосфата натрия, 23,82 г гидрофосфата натрия и 22 ммоль эфира Ib или IIб в 150 мл метанола добавляют по каплям при перемешивании 22 ммоль боргидрида натрия в 8 мл воды. Через час в реакционную массу добавляют 150 мл воды и 100 мл эфира, органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром (3×70 мл). Объединенный эфирный экстракт промывают водой (2×100 мл), сушат сульфатом магния, эфир отгоняют. Соединения Ia и IIa восстанавливают аналогично без добавления буферной смеси. Карбаматы IIIa,б очищают вакуумной перегонкой, а дитиокарбаматы IVa,б — колоночной хроматографией на силикагеле, элюент эфир—хлороформ, 5 : 1.

Тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны (Va—в) и -2-тионы (VIa,б). В раствор 24,5 ммоль эфира Ia,в или IIa в 40 мл спирта порциями вносят 24,5 ммоль боргидрида натрия, перемешивают 1 ч, добавляют 20 мл 5 М раствора гидроксида натрия в спирте и оставляют на ночь. Далее спирт отгоняют, остаток растворяют в 20 мл воды и экстрагируют хлороформом (3×30 мл). Объединенный хлороформный экстракт промывают водой, насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над хлористым кальцием, растворитель отгоняют. Соединения Vб и VIб получают из Ib и IIб аналогично, без добавления раствора гидроксида натрия.

Т а б л и ц а 3

Химические сдвиги ядер в спектрах ЯМР ^{13}C соединений I—VI

Соединение	C=O (C—O)	NC=O (NC=S)	OCH ₃ (SCH ₃)	C—N	Сигналы остальных ядер углерода
Ia	208,9	156,3	51,2	46,8	42,8; 27,8; 13,8
Iб	205,1	154,8	51,3	51,3	50,7; 31,1; 27,3; 27,3
Iв	211,8	155,0	56,4	55,8	50,9; 43,6; 31,1; 30,2; 28,9; 28,0; 25,4; 25,2; 21,0; 21,0
IIIб	(64,3)	155,5	50,6	51,8	49,5; 27,9; 25,2; 24,7
IVб	(64,2)	(195,3)	(17,5)	58,8	49,4; 26,4; 24,5; 22,6
Va	(75,5)	154,2	—	44,4	28,5; 15,8; 10,9
цис					
Va	(78,3)	154,5	—	45,3	31,6; 18,4; 13,5
транс					
Vб	(70,1)	154,5	—	49,8	41,5; 30,2; 28,9; 20,5
Vв	(71,4)	153,2	—	54,2	46,7; 38,3; 36,9; 35,0; 34,1; 32,3; 32,1; 30,1; 25,0; 24,9
цис					
и					
транс	(74,7)	154,3	—	54,4	24,6; 24,6; 24,3; 23,6; 21,6; 21,3; 20,2; 20,2; 19,9; 18,9
VIa	(80,6)	(186,1)	—	46,1	30,5; 18,0; 13,8
транс					
VIa	(77,7)	(185,80)	—	45,7	27,6; 15,8; 11,2
цис					
VIб	(73,5)	(186,4)	—	53,1	41,6; 30,3; 29,4; 21,1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stajer G., Szabo A. E., Fülöp F., Bernath G., Sohar P.* // *Heterocycles*. — 1982. — Vol. 19. — P. 1191.
2. *Bernath G., Göndös Gy., Kovacs K., Sohar P.* // *Tetrahedron*. — 1973. — Vol. 29. — P. 981.
3. *Stajer G., Szabo E. A., Fülöp F., Bernath G., Kalman A., Argay Gy., Sohar P.* // *Tetrahedron*. — 1983. — Vol. 39. — P. 1829.
4. *Zaugg H. E.* // *Synthesis*. — 1984. — N 2. — P. 85.
5. *Фисюк А. С., Унковский Б. В.* // *ХГС*. — 1991. — № 3. — С. 416.
6. *Allinger N. L., Zalkov V. L.* // *J. Org. Chem.* — 1960. — Vol. 25. — P. 701.
7. *Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Донская М. М., Андреева Л. В., Хорошилова Л. Л.* // *ХГС*. — 1968. — № 6. — С. 991.
8. *Московкин А. С., Гусева Н. Н., Игнатова Л. А., Мирошниченко И. В., Унковский Б. В.* // *ХГС*. — 1983. — № 9. — С. 1273.
9. *Фисюк А. С., Московкин А. С., Мирошниченко И. В., Ботников М. Я., Унковский Б. В.* // *ХГС*. — 1992. — № 7. — С. 985.
10. *Перетокин А. В., Московкин А. С., Мирошниченко И. В., Ботников М. Я., Малина Ю. Ф., Унковский Б. В.* // *ХГС*. — 1989. — № 12. — С. 1668.
11. *А. с. 423796 СССР / Хасирджев А. Б., Короленок Н. Ф., Унковский Б. В.* // *Б. И.* — 1974. — № 4.
12. *Перетокин А. В., Фисюк А. С., Рожнов В. Б., Агаикин О. В.* // *Нуклеофильные реакции карбонильных соединений: Межвузовский науч. сб.* — Саратов, 1985. — С. 116.
13. *А. с. 1165678 СССР / Перетокин А. В., Соколова Т. Д., Фисюк А. С., Малина Ю. Ф., Унковский Б. В.* // *Б. И.* — 1985. — № 25.
14. *Urbanski T., Schmidt-Szalowska A.* // *Bull. Acad. pol. sci. Ser. sci. chim.* — 1976. — Vol. 6. — P. 447.
15. *Willems J. F.* // *Fortschr. chem. Forsch.* — 1963. — Bd 4. — S. 554.
16. *Бойко И. П., Малина Ю. Ф., Жук О. И., Самитов Ю. Ю., Унковский Б. В.* // *ЖОрХ*. — 1975. — Т. 11. — С. 605.
17. *Lantsch R., Arlt D.* // *Synthesis*. — 1977. — N 11. — P. 756.
18. *Kahan M.* // *Monatsh. Chem.* — 1905. — Bd 26. — S. 942.

Омский государственный университет,
Омск 644077

Поступило в редакцию 15.11.93