

Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко, Ю. А. Стреленко,  
О. В. Лебедев, Р. Г. Газиев, В. М. Жулин

**ДИСПРОПОРЦИОНИРОВАНИЕ 6,8-ДИАЛКИЛ-3-ТИА-2,4,6,8-  
ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТАН-7-ОН-3,3-ДИОКСИДОВ  
В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИЙ КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА  
И АЦЕТИЛИРОВАНИЯ\***

Изучены кислотный гидролиз и ацелирование 3-тиа-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3-диоксидов; обнаружено, что 6,8-диалкилзамещенные диоксиды под действием кислот при pH 1 или ацетилхлорида диспропорционируют в 4,4'-сульфонилдиминобис(1,3-диалкилимидазолидин-2-оны) и сульфамид. Изучена кинетика диспропорционирования.

**Ключевые слова:** 4,4'-сульфонилдиминобис(1,3-диалкилимидазолидин-2-оны), 3-тиа-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3-диоксиды, ацелирование, диспропорционирование, кислотный гидролиз.

Ранее были получены 6,8-диалкил- и 2,4,6,8-тетраалкил-3-тиа-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3-диоксиды **1** – моносульфоаналоги 2,4-диалкил- и 2,4,6,8-тетраалкил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионов [2].

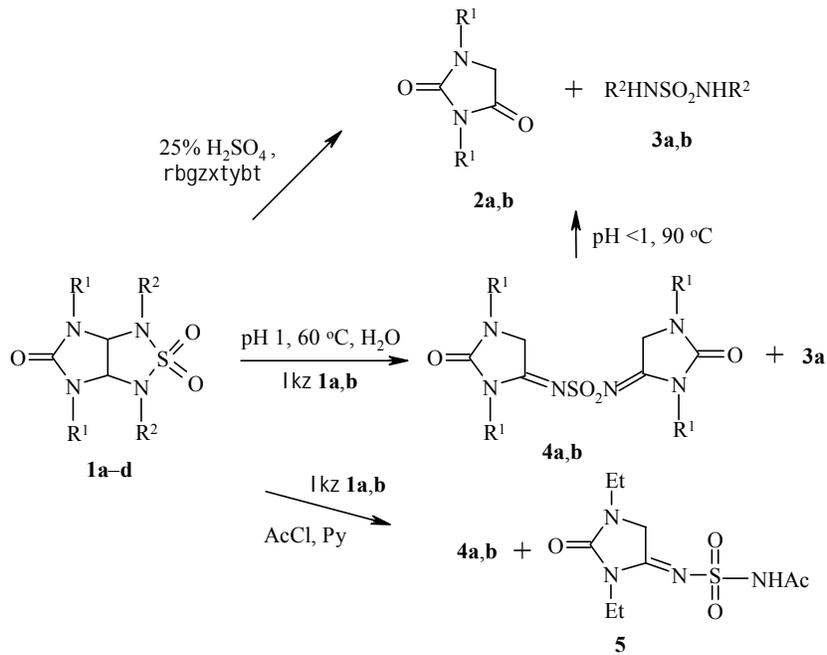
Известно, что 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионы достаточно устойчивы к кислотному гидролизу. Например, мебикар (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион) при кипячении в 25% серной кислоте полностью гидролизуеться только за 51 ч. Основными продуктами гидролиза мебикара являются 1,3-диметилмочевина и 1,3-диметилгидантоин [3].

Оказалось, что в аналогичных условиях диоксиды **1a–d** полностью гидролизуются за 12 мин – 5 ч. Основные продукты гидролиза этих соединений аналогичны таковым для мебикара и идентифицированы как соответствующие 1,3-диалкилгидантоины **2** и сульфамиды **3** (схема 1).

В более мягких условиях при pH 1 и температуре 60 °С диоксиды **1a,b** не подвергаются гидролизу, а диспропорционируют с образованием 4,4'-сульфонилдиминобис(1,3-диалкилимидазолидин-2-онов) **4a,b** и сульфамида **3a**. Установлено, что увеличение кислотности среды и температуры приводит к гидролизу соединений **4** до 1,3-диалкилгидантоина и сульфамида.

Обработка ацетилхлоридом диоксидов **1a,b** также привела к продуктам **4a,b**. Кроме соединения **4b** из реакционной массы было выделено небольшое количество N-(1,3-диэтил-2-оксоимидазолидин-4-илиденаминосульфонил)ацетамида (**5**) (схема 1).

\* Предварительное сообщение см. [1].

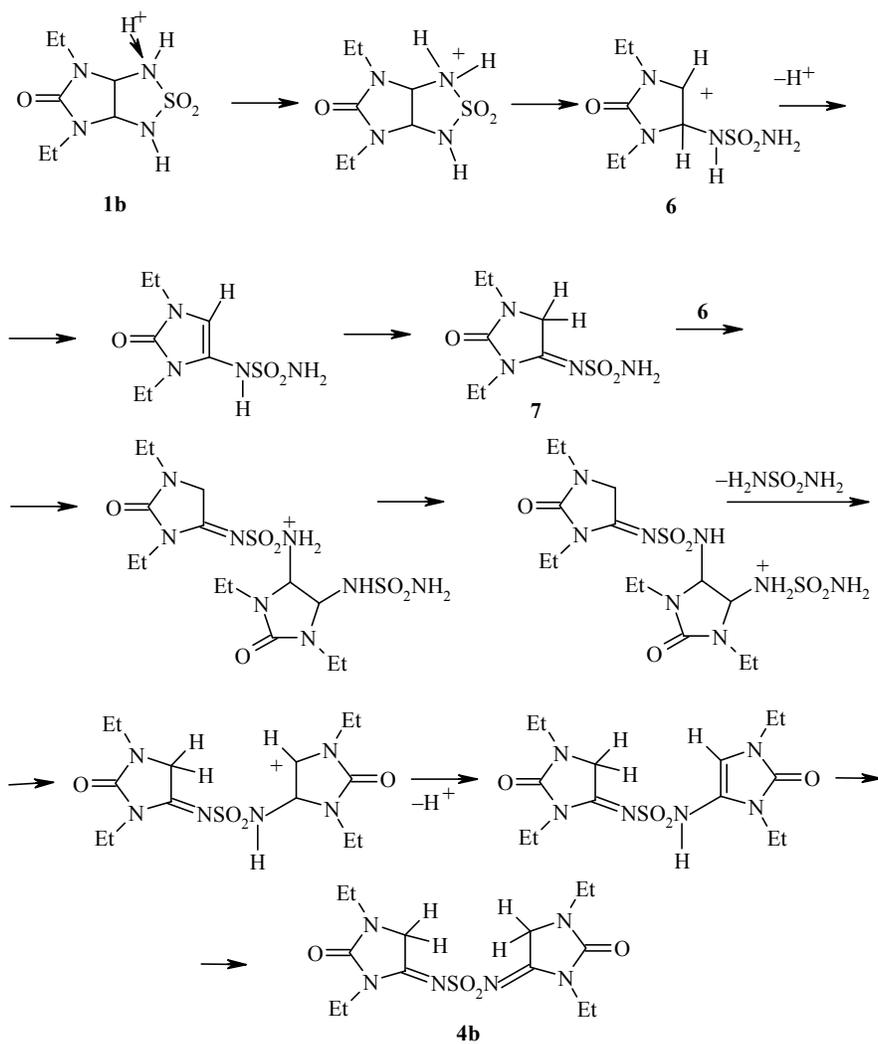


**1 a** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **b** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H, **c** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; **d** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me; **2, 4 a** R<sup>1</sup> = Me; **b** R<sup>1</sup> = Et; **3 a** R<sup>2</sup> = H, **b** R<sup>2</sup> = Me

По аналогии со схемой образования продуктов **4** из 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов и сульфида в кислой среде [4] диспропорционирование 6,8-диалкил-3-тиа-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3-диоксидов можно представить на примере соединения **1b** схемой 2.

Реакция начинается с электрофильной атаки протона кислоты на атом азота сульфамидного фрагмента соединения **1b**, приводящей к раскрытию цикла с образованием карбокатиона **6**. Депротонирование **6** ведет к образованию двойной связи и, далее, промежуточного 1,3-диэтил-4-аминосульфолиминоимидазолидин-2-она (**7**). Соединение **7** по свободной аминогруппе подвергается электрофильной атаке карбокатионом **6**, который затем теряет сульфамидный фрагмент и депротонируется с образованием второй двойной связи в молекуле конечного продукта **4b**.

Под действием ацетилхлорида в соединениях **1a,b** идет, очевидно, распад цикла с сульфамидным фрагментом аналогично превращению под действием кислот с образованием на первом этапе ацетильного производного карбокатиона **6**. Затем протон кислоты, образующейся в результате ацетилирования, катализирует превращение **1b** → **4b** по схеме 2. Не исключено, кроме того, что часть продукта **4b** получается из N-ацильного производного карбокатиона **6** по схеме, аналогичной схеме 2.

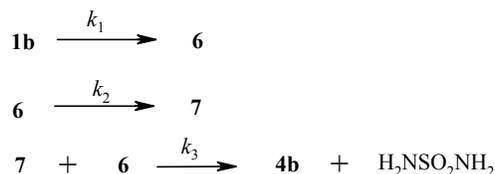


Для уточнения предложенной схемы в настоящей работе получены некоторые кинетические характеристики процесса диспропорционирования соединения **1b** в кислой среде. За ходом реакции следили методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО при  $30\text{ }^\circ\text{C}$  в присутствии трифторуксусной кислоты (0.125 моль/л). О скорости превращения диоксида **1b** можно судить по уменьшению интегральной интенсивности синглета ( $\delta$  5.31 м. д.) протонов фрагмента  $\text{CH}-\text{CH}$ . В спектрах практически сразу появляется синглет протонов группы  $\text{CH}_2$  продукта **4b** в области 4.47 м. д., интенсивность которого увеличивается с течением времени. Кроме того, удалось зафиксировать еще один синглет в области 4.58 м. д., интенсивность которого незначительно изменяется на протяжении всего времени реакции, проходя через максимум. Этот сигнал можно отнести к протонам группы  $\text{CH}_2$  промежуточного иминоимдазолидинона **7** (см. таблицу).

**Зависимость изменения концентрации (*k*) соединений **1b**, **7** и **4b** от продолжительности выдерживания ( $\tau$ ) в присутствии CF<sub>3</sub>COOH при 30 °С**

$\tau$ , мин	<i>k</i> , моль/л		
	<b>1b</b>	<b>7</b>	<b>4b</b>
0	0.123	0	0
10	0.111	0.0043	0.0077
20	0.103	0.0048	0.0151
30	0.098	0.0053	0.0203
40	0.089	0.0055	0.0281
50	0.081	0.0050	0.0360
60	0.072	0.0044	0.0465
90	0.059	0.0046	0.0592
120	0.047	0.0049	0.0711
130	0.044	0.0035	0.0754

На основе имеющихся данных упрощенную схему процесса можно представить следующим образом:

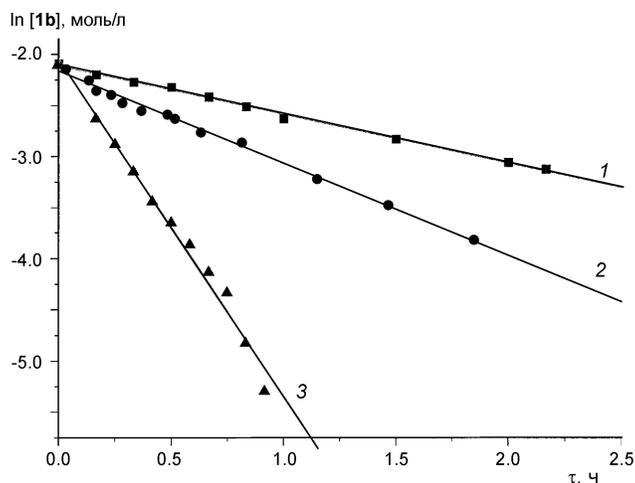


С использованием метода стационарных концентраций ( $k_1[\mathbf{1b}] = k_2[\mathbf{6}]$ ) могут быть получены уравнения:

$$\begin{aligned}
 -d[\mathbf{1b}]/dt &= k_1[\mathbf{1b}] & (1) \\
 d[\mathbf{7}]/dt &= k_1[\mathbf{1b}](1-k_3[\mathbf{7}]/k_2) & (2) \\
 d[\mathbf{4b}]/dt &= k_1[\mathbf{1b}]k_3[\mathbf{7}]/k_2 & (3)
 \end{aligned}$$

Кинетические данные (см. таблицу) позволяют определить значения константы  $k_1$  и соотношение  $k_3/k_2$ . Экспериментальные зависимости "концентрация – время" обрабатывали методом сплайн-аппроксимации, который обеспечивает одновременную аппроксимацию этой кривой и ее производной непрерывными функциями минимальной кривизны; использовали алгоритм "СПЛАЙН-РЕГ3" [5] с вводным параметром  $pp = 0.9$ . Рассчитанные значения  $k_1 = 0.48 \pm 0.03 \text{ ч}^{-1}$ ,  $k_3/k_2 = 232 \pm 50$  и  $k_3/k_2 = 231 \pm 50 \text{ л/моль}$  получены по уравнениям (2) и (3) соответственно. Из соотношения  $k_3/k_2$  видно, что образование конечного продукта **4b** идет на несколько порядков быстрее, чем предполагаемого промежуточного соединения **7**. Эти данные свидетельствуют об удовлетворительном соответствии формально-кинетической модели экспериментальным зависимостям.

Константы скорости, вычисленные при температурах 30, 45 и 60 °С, составляют  $0.48 \pm 0.01$ ,  $0.90 \pm 0.02$  и  $3.29 \pm 0.12 \text{ ч}^{-1}$  соответственно (рисунок).



Зависимость логарифма концентрации соединения **1b** от продолжительности выдерживания ( $\tau$ ) в присутствии  $\text{CF}_3\text{COOH}$  при: 30 (1), 45 (2) и 60 °C (3).

По уравнению Аррениуса оценены энергия активации  $E = 54 \pm 12$  кДж/моль и предэкспонента  $k_0 = 7.7 \cdot 10^{8 \pm 2} \text{ ч}^{-1}$ .

Таким образом, по результатам кинетических исследований установлено, что при постоянной концентрации протонов реакция имеет псевдопервый порядок по диоксиду **1b**, предложены вероятный механизм ее протекания и упрощенная формально-кинетическая модель.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Bruker AM 300 (300 МГц). Химические сдвиги измеряли относительно остаточных протонов растворителя ДМСО- $d_6$  ( $\delta$  2.50 м. д.). ИК спектры регистрировали на спектрометре UR-20 (для таблеток KBr), масс-спектр – на приборе MS-30. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 9:1.

**Гидролиз соединений 1a–d под действием 25% серной кислоты (общая методика).** Выдерживают 0.5 молярный раствор соединения **1** в 2.5 мл 25% серной кислоты на кипящей водяной бане до исчезновения на хроматограмме пятна исходного вещества (**1a**  $R_f$  0.14, **1b**  $R_f$  0.29, **1c**  $R_f$  0.38, **1d**  $R_f$  0.61). Продукты гидролиза анализируют методом ТСХ. Проявитель – пары иода; после испарения паров иода пластинки обрабатывают щелочным раствором нитропруссиды натрия для обнаружения 1,3-диалкилгидантоина (**2a**  $R_f$  0.37, **2b**  $R_f$  0.69, **3a**  $R_f$  0.22, **3b**  $R_f$  0.31).

**Действие соляной и трифторуксусной кислот на 6,8-диалкил-3-тиа-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3-диоксиды (1a,b).** К раствору 1 ммоль соединения **1a** или **1b** в 4 мл воды прибавляют 1 н. раствор соляной или трифторуксусной кислоты до pH 1 и смесь далее выдерживают на водяной бане при 60 °C до исчезновения на хроматограмме пятна исходного вещества (проявление в иодной камере и далее щелочным раствором нитропруссиды натрия; **1a**  $R_f$  0.14, **1b**  $R_f$  0.29). Полное превращение соединений **1a,b** проходит за 30–40 мин. Затем воду частично отгоняют на роторном испарителе, образовавшийся осадок продукта **4a** или **4b** отфильтровывают. Соединение **4a**, выход 65–70%. Т. пл. 269–271 °C (из воды);  $R_f$  0.82. Соединение **4b**, выход 66–70%. Т. пл. 232–234 °C (из метанола).  $R_f$  0.88. Данные ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектров и т. пл. соединений **4a,b** совпадают с приведенными в работе [4].

**Исследование с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  действия трифторуксусной кислоты на 6,8-диэтил-3-гиа-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3-диоксид (1b).** Растворяют 12.4 мг (0.053 ммоль) соединения **1b** в 0.43 мл ДМСО и снимают спектр ЯМР  $^1\text{H}$ . В полученный раствор вносят 0.004 мл (0.054 ммоль) трифторуксусной кислоты и смесь термостатируют при 30, 45 или 60 °С, периодически регистрируя спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (см. таблицу и рисунок).

**Действие ацетилхлорида на 6,8-диалкил-3-гиа-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-7-он-3,3-диоксиды (1a,b).** А. Раствор 1 ммоль соединения **1a** или **1b** в 2 мл ацетилхлорида кипятят, перемешивая 1 ч, затем охлаждают, растворитель отгоняют на роторном испарителе, маслянистый остаток растирают с этилацетатом. Полученный осадок продукта **4a** (выход 47%) или смеси продуктов **4b** и **5** отфильтровывают. Смесь соединений **4b** и **5** разделяют дробной кристаллизацией из метанола. Выход продукта **4b** 0.08 г (44%). Выход продукта **5** 0.05 г (18.5%), т. пл. 156–158 °С (из метанола). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1160, 1336 ( $\text{SO}_2$ ); 1604 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 1708, 1728 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 3488 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (6H, т,  $J = 6.7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.96 (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ); 3.19–3.40 (2H, м,  $\text{NCH}_2$ ); 3.40–3.61 (2H, м,  $\text{NCH}_2$ ); 4.59 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 11.69 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276 (7.4); 218 (2); 154 (100); 122 (8.5). Найдено, %: С 38.77; Н 5.98; N 20.21; S 11.49.  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 39.12; Н 5.84; N 20.28; S 11.60.

Б. К раствору 0.23 г (1 ммоль) соединения **1b** в 4 мл пиридина при перемешивании добавляют по каплям 0.13 мл (20 ммоль) ацетилхлорида. Практически сразу выпадает бесцветный осадок продукта **4b**, который отфильтровывают, промывают разбавленной соляной кислотой и сушат в эксикаторе над NaOH. Выход 43–45%.

В. К раствору 0.23 г (1 ммоль) соединения **1b** в 3 мл ацетонитрила добавляют две капли триэтиламина, затем при перемешивании добавляют по каплям 0.13 мл (20 ммоль) ацетилхлорида. Практически сразу выпадает бесцветный осадок продукта **4b**, который отфильтровывают, промывают разбавленной соляной кислотой и сушат в эксикаторе над NaOH. Выход 39%.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. A. Gazieva, A. N. Kravchenko, Yu. A. Strelenko, *Mendeleev Commun.*, 232 (2000).
2. Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко, О. В. Лебедев, В. И. Абеленцев, *Хим.-фарм. журн.*, **36**, № 2, 14 (2001).
3. В. М. Павлова, Л. И. Суворова, О. В. Лебедев, Л. В. Епишина, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 757 (1987).
4. Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко, О. В. Лебедев, Ю. А. Стреленко, К. Ю. Чегаев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1604 (1998).
5. К. Эберт, Х. Эдерер, *Компьютеры. Применение в химии*, Мир, Москва, 1988, 415.

*Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Москва 119992  
e-mail: galina\_ioc@mail.ru*

*Поступило в редакцию 02.04.2001  
После доработки 11.09.2001*