

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛ-N-(3-ОКСОАЛКИЛ)КАРБАМАТОВ, -S-МЕТИЛТИОКАРБАМАТОВ И -ДИТИОКАРБАМАТОВ С БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ. СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРО-1,3-ОКСАЗИН-2-ОНОВ И -ТИОНОВ

Изучено взаимодействие N-(3-оксоалкил)карбаматов, -тиокарбаматов и -дитиокарбаматов с боргидридом натрия. Показано, что реакция протекает диастереоселективно и может проходить как восстановительная циклизация с образованием тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов и -тионов. Склонность к циклизации промежуточно образующихся N-(3-гидроксиалкил)карбаматов, тиокарбаматов и -дитиокарбаматов зависит от количества заместителей в алкильной цепи.

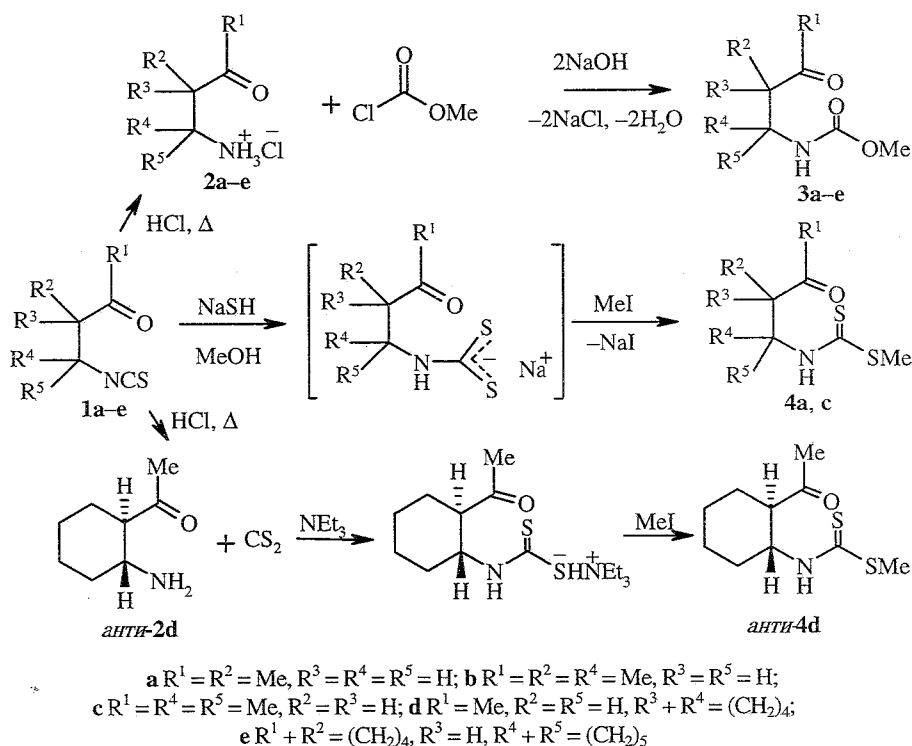
Ключевые слова: N-(3-оксоалкил)карбаматы, N-(3-оксоалкил)тиокарбаматы, N-(3-оксоалкил)дитиокарбаматы, тетрагидро-1,3-оксазины, диастереоселективность, восстановительная циклизация.

Тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны и -тионы представляют интерес как биологически активные соединения [1], находят применение для синтеза полимеров [2, 3], жидких кристаллов [4]. Среди них известны вещества природного происхождения [5]. Методам синтеза и свойствам этих соединений посвящен ряд обзоров [6–9].

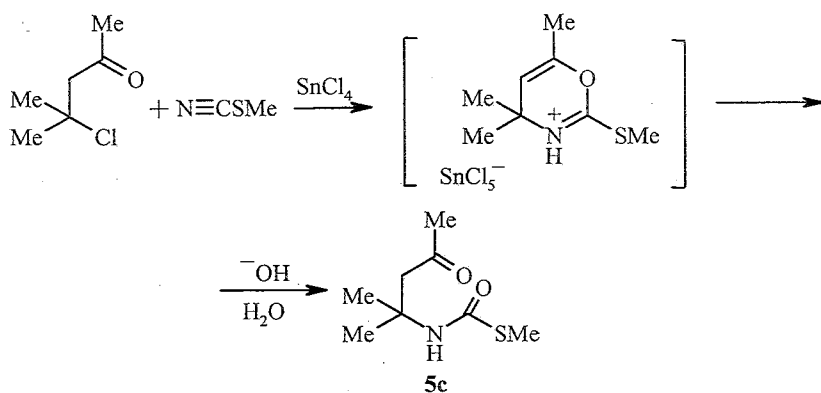
N-(3-Гидроксиалкил)карбаматы и их сернистые аналоги **6**, **7** под действием оснований или при нагревании превращаются в тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны и -тионы [5, 10–14]. В то же время сообщалось, что N-(3-гидроксиалкил)карбаматы образуются при восстановлении N-(3-оксоалкил)карбаматов [12, 15] комплексными гидридами металлов в основных средах. С целью изучения стереонаправленности боргидридного восстановления и возможности одностадийного превращения N-3-оксоалкилзамещенных карбаматов, тиокарбаматов и дитиокарбаматов в тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны и -тионы нами были получены соединения **3–5**.

Карбаматы **3a,c,e**, *син*-**3b**, *анти*-**3d** синтезировали реакцией гидрохлоридов соответствующих 1,3-аминокетонов **2a,c,e**, *син*-**2b**, *анти*-**2d** с метиловым эфиром хлоругольной кислоты в двухфазной системе (вода–эфир) при пониженной температуре. *анти*-Изомер гидрохлорида аминокетона **2d** получен по методике работы [16], а *син*-**2b** – кристаллизацией из ацетона смеси *син*- и *анти*-изомеров **2b**, образующейся при гидролизе 1,3-изотиоцианатокетона **1b** [17].

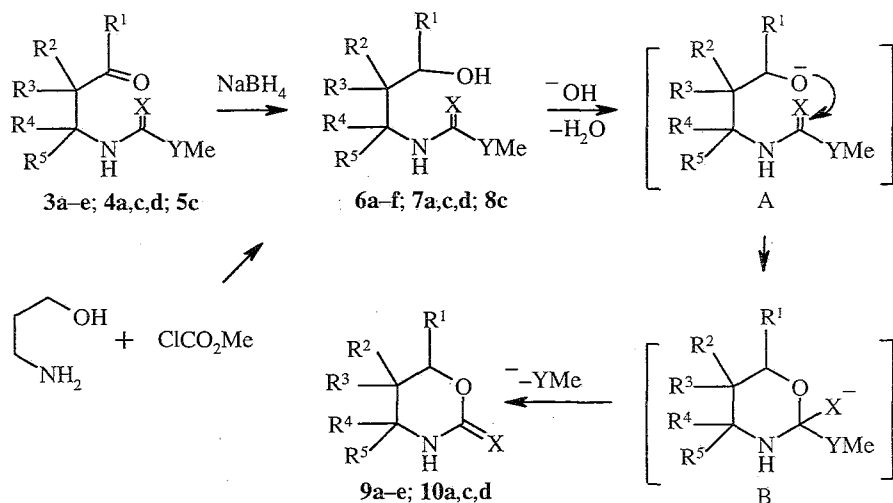
Дитиокарбаматы **4a,c** и *анти*-**4d** синтезировали алкилированием солей дитиокарбаминовых кислот иодистым метилом. В случае соединения *анти*-**4d** соль дитиокарбаминовой кислоты получали реакцией *анти*-изомера аминокетона **2d** с сероуглеродом в присутствии триэтиламина, а соединений **4b,c** – взаимодействием 1,3-изотиоцианатокетонов [18] и гидросульфида натрия [19].



Сообщалось [20], что 1,3-хлоркетоны в присутствии кислот Льюиса вступают в реакцию Риттера с метилтиоцианатом. Продуктами этой реакции являются 2-метилтио-4Н-1,3-оксазины. Мы показали, что гидролиз 2-метилтио-4Н-1,3-оксазинов приводит к N-(3-оксоалкил)-S-метилтиокарбаматам. Таким образом был получен S-метилтиокарбамат **5c**.



Изучение взаимодействия N-(3-оксоалкил)карбаматов, S-метилтиокарбамата, дитиокарбаматов с боргидридом натрия в спирте показало, что первичные продукты реакции — N-(3-гидроксиалкил)карбаматы **6с,е**, -тиокарбамат **8с** и дитиокарбамат **7с** — выделить не удастся, так как в условиях реакции они нестабильны и превращаются в тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны **9с,е** и -тион **10с**. Соединения **6с** и **7с** удалось получить только в нейтральной среде, которую мы поддерживали добавлением в реакционную смесь фосфатного буфера.

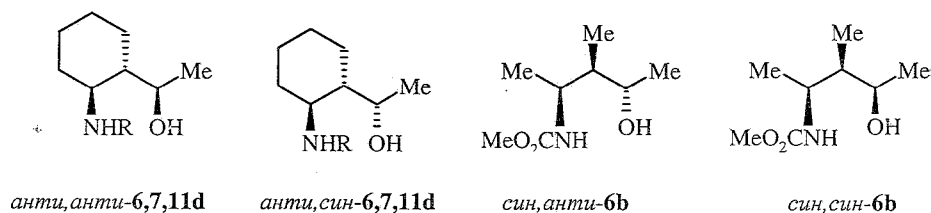


a $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^4 = R^5 = H$; b $R^1 = R^2 = R^4 = Me, R^3 = R^5 = H$;
 c $R^1 = R^4 = R^5 = Me, R^2 = R^3 = H$; d $R^1 = Me, R^2 = R^5 = H, R^3 + R^2 = (CH_2)_4$;
 e $R^1 = R^2 = (CH_2)_4, R^3 = H, R^4 + R^5 = (CH_2)_5$; f $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$;
 3, 6, 9 X = Y = O; 5, 8, 10 X = O, Y = S; 4, 7 X = Y = S

Уже через несколько часов после добавления боргидрида натрия соединения **3с,е** и **4с** практически нацело превращаются в тетрагидро-1,3-оксазины **9с,е** и **10с**. Метил-N-(3-гидрокси-2-метилбутил)карбамат (**6а**) и -дитиокарбамат (**7а**), имеющие меньшее число заместителей в алкильном фрагменте, менее склонны к циклизации по сравнению с соединениями **6с,е** и **7с**, что позволило их получить из веществ **3а** и **4а** в отсутствие буферной смеси. Только увеличение pH реакционной среды приводит к превращению соединений **6а** и **7а** в 1,3-оксазины **9а** и **10а**. Попытки осуществить в аналогичных условиях циклизацию незамещенного метил-N-(3-гидроксипропил)карбамата **6f** в тетрагидро-1,3-оксазин-2-он не привели к желаемому результату. Аномальное поведение незамещенных циклических карбаматов (нестабильность при перегонке, склонность к размыканию цикла и полимеризации) отмечали многие исследователи [2, 3, 21]. В то же время замещенные тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны менее склонны к полимеризации [2]. Для объяснения эффекта ускоренной циклизации полизамещенных бифункциональных соединений предложена термодинамическая концепция [22], основанная на сравнении энтальпии и энтропии для линейных и циклических структур. Для ряда замещенных гексанов и циклогексанов показано, что при наличии алкильных заместителей в цикле имеется меньше скошенных несвязанных взаимодействий, чем у соединений с открытыми цепями. Это означает, что энтальпийные факторы в большей степени благоприятствуют циклизации метилзамещенной цепи по сравнению с незамещенной. Разветвления ограничивают внутреннее вращение, понижают энтропию соединений с открытой цепью, но не могут существенно изменить энтропию циклических соединений, имеющих меньшую свободу внутреннего вращения.

Механизм образования тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов **9**, **10**, вероятно, включает катализируемую основанием циклизацию N-(3-гидроксиалкил)-карбаматов и их сернистых аналогов в 2-гем-замещенный тетраэдрический интермедиат В, стабилизирующийся элиминированием метоксили меркапто-аниона. Повышение pH среды увеличивает скорость реакции за счет увеличения концентрации аниона А.

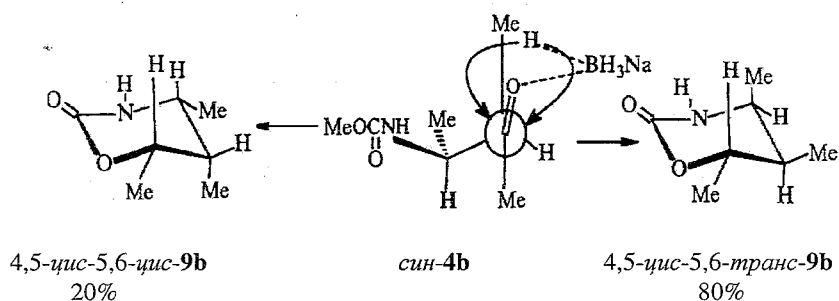
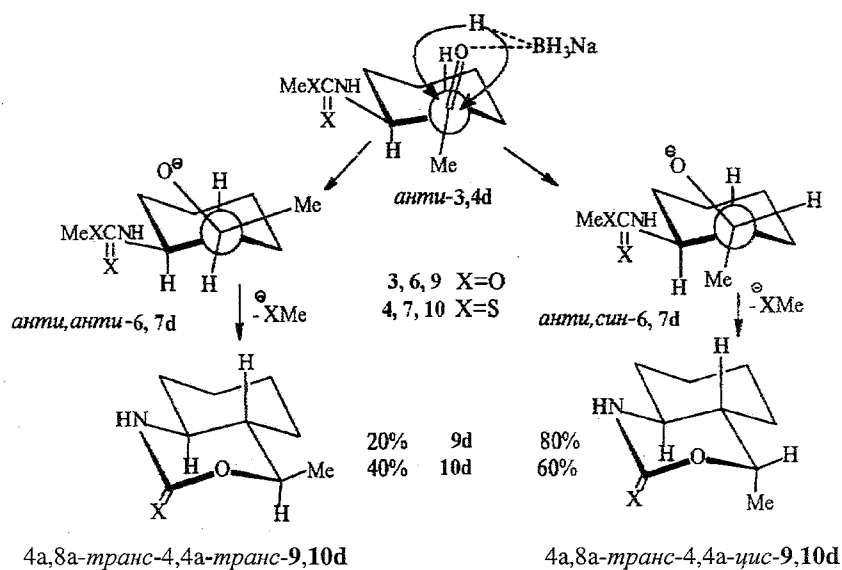
Взаимодействие дитиокарбамата **4d** с NaBH_4 приводит к смеси (4а,8а-транс-4а,4-транс)- и (4а,8а-транс-4а,4-цис)-4-метилоктагидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тионов (**10d**), с небольшим преобладанием последнего (2/3), в результате циклизации промежуточно образующихся N-(3-гидроксиалкил)дитиокарбаматов с конфигурациями *анти,анти-7d* и *анти,син-7d*. Боргидридное восстановление 2-аминоацетилциклогексана **2d** в метаноле [23] приводит к преимущественному образованию *анти,анти*-изомера 1,3-аминоспирта **11d** (диастереомерная чистота 30%) и протекает, вероятно, через циклическое переходное состояние (контроль хелатированием), характерное для 1,3-аминокетонов [15, 16, 23].



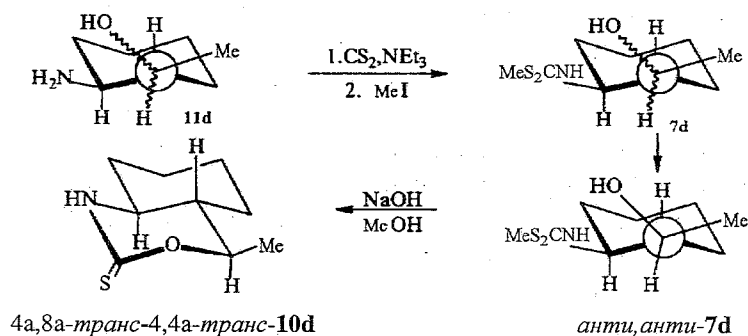
6 R = CO₂Me; 7 R = CS₂Me; 11 R = H

Слабо выраженная стереоселективность восстановления дитиокарбамата **4d** свидетельствует о протекании нуклеофильной атаки атома углерода карбонильной группы гидрид-анионом с обеих ее сторон, а изменение преимущественного направления атаки соответствует "открытой" модели 1,2-асимметрической индукции, при которой она осуществляется с менее затрудненной стороны, а не со стороны аминогруппы, как в случае 1,3-аминокетонов [15, 23]. Аналогичным образом, но с несколько большей стереоселективностью протекает восстановительная циклизация карбаматов *анти-3d* и *син-3b* в спирте. Взаимодействием соединений *анти-3d* и *син-3b* с боргидридом натрия были получены смеси оксазинов 4а,8а-транс-4а,4а-цис-**9d** и 4а,8а-транс-4а,4а-транс-**9d**, 4,5-цис-5,6-транс-**9b** и 4,5-цис-5,6-цис-**9b** в соотношениях 4:1 с общими выходами 78 и 80 %.

Различия в стереонаправленности восстановления аминокетона **2d** и N-(3-оксоалкил)карбамата **3d** позволили нам получить чистые диастереомеры 4а,4-цис-4а,8а-транс-**9d** и 4а,4-транс-4а,8а-транс-**10d**. Отметим, что известный способ получения тетрагидро-1,3-оксазин-2-тионов, основанный на взаимодействии 1,3-изотиоцианатокетонов с боргидридом натрия [24], для синтеза индивидуальных изомеров **10d** не пригоден, поскольку присоединение тиоциановой кислоты к 1-ацетил-Δ¹-циклогексену лишено стереоспецифичности [16] и не позволяет получать индивидуальные *син*- и *анти*-изомеры изотиоцианатокетона **1d**. Соединение 4а,8а-транс-4а,4-цис-**9d** было выделено кристаллизацией продуктов восстановительной циклизации **3d**.



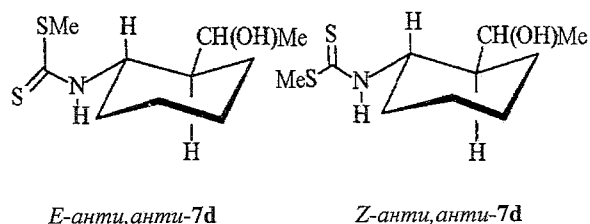
Реакцией диастереомеров аминспирта **11d**, образующихся при боргидридном восстановлении аминокетона *анти-2d*, с сероуглеродом и иодистым метилом [25] получена смесь *анти*- и *син*-изомеров метил-N-[*анти*-2-(1-гидроксиэтил)циклогексил]дитиокарбамата (**7d**) с общим выходом 70%, из которой был выделен чистый изомер с конфигурацией *анти,анти-7d*. Дитиокарбамат *анти,анти-7d* действием раствора гидроксида натрия в метиловом спирте превращен в (4а,8а-транс-4а,4-транс)-4-метилоктагидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион (**10d**).



Изучение продуктов восстановительной циклизации карбамата **3b** и дитиокарбамата **4b** показало, что *цис*- и *транс*-изомеры оксазинов **9b** и **10b** образуются практически в равных отношениях. Кристаллизацией из этой смеси изомеров был выделен оксазин *транс*-**10b**.

В ИК спектрах жидких образцов соединений **6a,c,f** и **7a,c**, записанных в тонком слое, в области 3200–3500 см⁻¹ присутствует широкая интенсивная полоса, принадлежащая группам OH и NH, включенным в водородную связь. В то же время, в спектре кристаллического дитиокарбамата **7d**, записанном в вазелиновом масле, сигналы групп OH и NH находятся при 3320 и 3100 см⁻¹. Полосы поглощения 1,3-оксазин-2-онов **9** и -тионов **10** согласуются с известными данными [26]. В ИК спектрах тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов **9**, записанных в вазелиновом масле, при 1700 и 3255–3280 см⁻¹ присутствуют сигналы групп NC=O и NH, включенных в межмолекулярную водородную связь [26]. При разбавлении этих соединений в хлороформе в ИК спектрах появляются полосы свободных от ассоциации групп NC=O и NH при 1720–1710 и 3460–3440 см⁻¹ (табл. 1).

Дитиокарбаматы *анти*-**4d** и *анти,анти*-**7d** в растворе хлороформа находятся в виде *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 4 : 1, существование которых обусловлено заторможенностью вращения вокруг связи HN–CS₂Me, причем сигнал протона при атоме углерода циклогексанового кольца, связанного с азотом *Z*-изомера, присутствует в более слабом поле (4.92–4.43) по сравнению с сигналами *E*-изомера (4.18–3.67), что свидетельствует о заторможенности вращения вокруг связи C–NHCS₂Me [27].



Химические сдвиги и значения КССВ *цис*- и *транс*-изомеров оксазинов **9**, **10** согласуются с известными данными для этих гетероциклических систем [11, 15, 28]. Величины КССВ соединений *транс,цис*-**9d** и **10d** ³J_{4a-H,8a-H} = 10.5; ³J_{4a-H,4-H} = 4.5 свидетельствуют о трансoidalном сочленении колец в 4-метилоктагидро-2H-3,1-бензоксазинах и аксиально расположенной метильной группе 4-CH₃. Напротив, у оксазинов *цис*-**9**, **10a** и *цис,цис*-**9b** аксиально расположена метильная группа при C₍₅₎ (³J_{6-Ha,5-He} = 2.0–3.5; ³J_{4-Ha,5-He} = 4.0–5.2), а у *транс,цис*-**9b** при C₍₄₎ (³J_{6-Ha,5-Ha} = 8.0; ³J_{4-He,5-Ha} = 5.3). На такую ориентацию заместителей в соединениях *транс,цис*-**9b** указывает также наличие константы ³J_{4-Ha,NH} = 3.0 Гц, характерной для экваториально расположенного протона 4-H.

Таблица 1

Характеристики соединений 3-7, 9, 10

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С (растворитель), Т. кип., °С/мм рт. ст.	ИК спектр, ν , см^{-1}			Выход, %
		Вычислено, %				NC=X	NH	(C=O) OH	
		C	H	(S)N	7				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3a*	C ₇ H ₁₃ NO ₃	<u>52.86</u>	<u>8.23</u>	—	72-73/0.4	1710	3280	(1730)* ²	69
		52.82	8.23						
3b	C ₈ H ₁₅ NO ₃	<u>55.49</u>	<u>8.67</u>	—	76-77/0.6	1710	3280	(1725)* ²	54
		55.47	8.73						
3c* антн-3d	C ₈ H ₁₅ NO ₃ C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	—	—	—	73-75/0.6* ³ 95-96 (спирт)	1710 1690	3280 3270	(1725)* ² (1705)* ⁴	94 97
		<u>60.32</u>	<u>8.64</u>	<u>7.32</u>					
3e	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃	<u>66.33</u>	<u>9.13</u>	<u>5.52</u>	91-92* ⁵ 30-50/1.0	1700	3320	(1715)* ⁴	92
		66.37	9.15	5.53					
4a*	C ₇ H ₁₃ NOS ₂	<u>43.83</u>	<u>6.91</u>	<u>7.31</u>	115-118/0.05	1510	3230	(1705)* ²	77
		43.95	6.85	7.32					
4c антн-4d	C ₈ H ₁₅ NOS ₂ C ₁₀ H ₁₇ NOS ₂	—	—	—	100-101 (ацетон)* ⁶ 91-92 (спирт-вода)	1550 1530	3180 3220	(1710)* ⁴ (1690)* ⁷	84 37
		<u>51.87</u>	<u>7.33</u>	—					
5c	C ₈ H ₁₅ NO ₂ S	<u>50.63</u>	<u>7.99</u>	—	75-76 (гексан)	1670	3410	(1710)* ⁸	71
		50.77	7.99						
6f*	C ₅ H ₁₁ NO ₃	<u>45.12</u>	<u>8.30</u>	<u>10.56</u>	98-100/4	1710* ²	3040-3500		60
		45.11	8.33	10.52					
6a*	C ₇ H ₁₅ NO ₃	<u>52.38</u>	<u>9.37</u>	<u>8.72</u>	93-96/0.30	1695* ²	3130-3500		86
		52.16	9.38	8.69					
6c*	C ₈ H ₁₇ NO ₃	<u>55.20</u>	<u>9.56</u>	<u>8.09</u>	88-90/0.26	1695* ²	3140-3480		92
		54.84	9.78	7.99					
7a*	C ₇ H ₁₅ NOS ₂	<u>43.52</u>	<u>7.69</u>	<u>(33.02)</u>	93-95/0.09	1520* ²	3040-3500		76
		43.49	7.82	(33.17)					
7c*	C ₈ H ₁₇ NOS ₂	<u>46.42</u>	<u>8.23</u>	—	98-100/0.03-0.06	1530* ²	3040-3500		85
		46.34	8.26						

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>анти,</i> <i>анти-7d</i>	$C_{10}H_{19}NOS_2$	<u>51.43</u> 51.46	<u>8.28</u> 8.21	<u>5.99</u> 6.00	132–133 (спирт)	1550* ⁴	3100	3320	36 (68)* ⁹
9a * ⁹	$C_6H_{11}NO_2$	<u>55.72</u> 55.80	<u>8.60</u> 8.58	<u>10.82</u> 10.84	78–79 (ацетон)	1700 1720* ¹⁰	3280 3460	–	81
9c	$C_7H_{13}NO_2$	–	–	–	126–127 (ацетон)* ¹¹	1700 1710* ¹⁰	3255 3440	–	87 (80)* ¹²
<i>цис,</i> <i>транс-9d</i>	$C_9H_{15}NO_2$	<u>63.49</u> 63.88	<u>8.81</u> 8.93	–	163–164 (ацетон)	1680* ⁴	3260	–	64* ¹³ (80)* ⁹
9e * ⁹	$C_{13}H_{21}NO_2$	<u>69.92</u> 69.92	<u>9.54</u> 9.48	–	212–213 (ацетон)	1700* ⁸	3275 3450	–	93
<i>транс-10a</i>	$C_6H_{11}NOS$	–	–	–	110–112 (спирт)* ¹⁴	1570* ⁴	3120	–	47* ¹³ 93* ⁹
10c	$C_7H_{13}NOS$	–	–	–	210–211 (спирт)* ¹⁴	1560* ⁴	3165	–	99
<i>транс,</i> <i>транс-10d</i>	$C_9H_{15}NOS$	<u>58.22</u> 58.34	<u>8.16</u> 8.16	–	206–208 (спирт)	1575* ⁴	3140	–	93

* n_D^{20} **3a** 1.4505, **3c** 1.4483, **4a** 1.5680, **6a** 1.4605, **6c** 1.4500, **6d** 1.4564,
7a 1.5630, **7c** 1.5395.

*² Тонкий слой.

*³ Лит. [30] т. кип. 70 °C/ 0.2 мм рт. ст.

*⁴ В нуйоле.

*⁵ Возгонка, 30–50 °C/12 мм рт. ст.

*⁶ Лит. [31] т. пл. 101 °C.

*⁷ Таблетка КВг.

*⁸ В хлороформе.

*⁹ Смесь изомеров.

*¹⁰ Раствор (2 %) в $CHCl_3$.

*¹¹ Лит. [32] 125–126 °C.

*¹² Получен из **6a**.

*¹³ По данным спектра ЯМР.

*¹⁴ Лит. [24] **10a** 111–112 °C, **10c** 212–213 °C (спирт).

Спектры ЯМР ^1H соединений 3-7, 9, 10

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д., и КССВ, $^{2,3}J$, Гц								
	$\text{C}_6\text{-H} (^3J)$ CH-OH	$R^1 (^3J)$	$R^2 (^{2,3}J)$	$R^3 (^{2,3}J)$	$R^4 (^{2,3}J)$	$R^5 (^{2,3}J)$	$\text{NH} (^3J)$	YMe (OH)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
3a	—	2.10	1.08 д (6.5)	2.74 м (6.5, 6.5, 6.5)	3.25–3.12 м		5.38 уш. с	3.37 с	
<i>син</i> - 3b	—	2.13	1.11	2.61 м (6.8, 6.8)	2.06 д (7.2)	4.06–3.88 м	4.88 уш. д (8.0)	3.58 с	
3c	—	2.03		2.76		1.29	5.18 уш. с	3.48 с	
<i>анти</i> - 3d	—	2.14	2.34 (4.0, 11.5, 11.5)		2.12–1.10 м		3.68 м	5.97 уш. д (9.0)	3.56 с
3e	—		2.12–1.10 м	3.03 д. д (5.0, 13.0)		2.12–1.10 м	4.97 уш. с	3.58 с	
4a	—	2.15	1.13 д (7.5)	3.05 м		3.90–3.57 м	8.00 уш. с	2.52 с	
4c	—	2.01		3.36		1.53	7.37 уш. с	2.47 с	
<i>Z</i> - <i>анти</i> - 4d	—	2.20 с	2.51 м* (11.5, 11.5, 3.3)	2.20–1.60* м		4.92 м (11.5, 11.5, 7.3, 4.0)	7.69 д (7.3)	2.59 с	
<i>E</i> - <i>анти</i> - 4d	—	2.19	2.66–2.55*	2.20–1.60* м		4.18 м (11.5, 11.5, 8.6, 3.3)	8.37 д (8.6)	2.67 с	
5c	—	2.06		2.81		1.33	5.79 уш. с	2.21 с	
<i>син</i> - 6a	3.79 м (6.5, 3.0)	1.05 д (6.5)	0.76 д (7.0)	1.68–1.35 м*		3.50–2.87 м	5.62 уш. с	3.58 с*	
<i>анти</i> - 6a	3.52–3.64* м	1.10 д (6.5)	0.80 д (7.0)	1.68–1.35 м*		3.50–2.87 м	5.62 уш. с	3.58 с*	
6c	3.97 м (9.0, 6.0, 2.5)	1.05 д (6.0)	1.63 д. д (14.5, 9.0)	1.33 д. д (14.5, 2.5)	1.28 с	1.25 с	6.48 уш. с	3.43 с (3.83 уш. с)	
6f	3.56 м			3.14 м		3.52 м	5.86 уш. с	3.52 с (4.00 уш. с)	
7c	4.18 м (9.5, 6.5, 2.0)	1.25 д (6.5)	1.92 д. д (9.5, 15.0)	1.59 д. д (2.0, 15.0)	1.69 с	1.65 с	8.90 уш. с	2.49 с (2.56 уш. с)	
<i>Z</i> - <i>анти</i> , <i>анти</i> - 7d	3.90 м (6.5, 5.0)	1.20 д (6.5)		2.30–1.05 м		4.43 м (10.8, 10.8, 8.2, 4.0)	7.52 д (8.2)	2.62 с	

	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>E</i> -анти-, анти-7d	3.99 м (6.5, 5.0)	1.17 д (6.5)		2.30–1.05 м		3.67 м (10.5, 10.5, 8.2, 5.0)	8.14 д (8.2)	2.68 с
транс-9a	4.00 м (10.0, 6.5)	1.32 д (6.5)	0.97 д (6.5)	1.76 м		3.45–2.85 м*	6.80 уш. с	–
цис-9a	4.42 м (3.5, 6.5)	1.26 д (6.5)	0.92 д (6.5)	2.06 м		3.45–2.85 м*	6.74 уш. с	–
транс, цис-9b	4.28 м (6.4, 8.0)	1.40 д (6.4)	1.00 д (7.1)	1.93 м (5.3, 7.1, 8.0)	1.19 д (6.7)	3.63 (3.0, 6.7, 5.3)	6.99 уш. с	–
цис, цис-9b	4.56 м (2.0, 6.5)	1.38 д (6.5)	0.95 д (7.1)	1.80 м	1.23 д (6.6)	3.79 м (4.0, 6.6)	6.70 уш. с	–
9c	4.38 (12.0, 7.0, 3.5)	1.26 д (7.0)	1.50 д. д (12.0, 3.5)	1.38 д. д (12.0, 12.0)	1.23 с	1.23 с	7.31 уш. с	–
транс, цис-9d	4.44 м (4.6, 6.6)	1.28 д (6.6)	1.97–2.12 м	1.90–0.96 м		3.15 м (4.0, 10.4, 10.4)	7.13 уш. с	–
транс, транс- 9d	3.78 м (6.6, 10.6)	1.32 д (6.6)	1.97–2.12 м	1.90–0.96 м		2.89 м (3.8, 10.5, 10.5)	7.13 уш. с	–
транс-9e	3.98 м			2.33–0.90 м			6.23 уш. с	–
цис-9e	4.55 м			2.33–0.90 м			6.23 уш. с	–
транс-10a	4.15 м (9.6, 6.3)	1.41 д (6.3)	1.04 д (7.0)	1.91 м	3.38 м (12.8, 5.2, 5.0)	2.96 м (12.8, 10.5)	8.99 уш. с	–
цис-10a	4.57 м (3.0, 6.6)	1.38 д (6.6)	1.02 д (6.6)	2.21 м	3.46 м (12.8, 5.2, 1.9)	3.12 м (12.8, 5.2, 3.2)	8.91 уш. с	–
10c	4.47 м (11.4, 6.0, 2.5)	1.44 д (6.0)	1.85 д. д (13.4, 2.5)	1.63 д. д (13.4, 11.4)	1.36 с	1.33 с	8.61 уш. с	–
транс, цис-10d	4.60 м (4.7, 6.7)	1.34 д (6.7)	2.18–2.00 м	1.91–0.96 м		3.19 м (4.2, 10.5, 10.5)	8.85 уш. с	–
транс, транс- 10d	4.22 м (6.4, 10.4)	1.41 д (6.4)	2.18–2.00 м	1.91–0.96 м		3.08 (4.2, 10.5, 10.5)	8.85 уш. с	–

* Сигналы перекрываются.

Таблица 3

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 3, 4, 6, 7, 9, 10

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д. (CHCl_3)				
	C-O (C=O)	NC=O (NC=S)	OCH ₃ (SCH ₃)	C-N	сигналы других ядер углерода
3a*	(208.8)	156.3	51.2	46.8	42.8, 27.8, 13.8
3c*	(205.1)	154.8	51.3	51.3	50.7, 31.1, 27.3, 27.3
анти-3d	(210.1)	155.7	56.9	51.2	50.8, 32.4, 28.1, 26.0, 24.3, 24.1
3e	(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
4a	(210.3)	198.1	17.0	47.2	44.7, 27.4, 13.4
4c	(206.5)	196.7	17.7	57.2	49.8, 30.7, 26.7, 26.7
6c	64.3	155.5	50.6	51.8	49.5, 27.9, 25.2, 24.7
6f	58.5	156.8	50.7	37.1	31.4
7c	64.2	(195.3)	(17.5)	58.8	49.4, 26.4, 24.6, 22.6
цис-9a	75.5	154.2	—	44.4	28.5, 15.8, 10.9
транс-9a	78.3	154.5	—	45.3	31.6, 18.4, 13.5
9c	70.1	154.5	—	49.8	41.5, 30.2, 28.9, 20.5
цис-9e	71.4	153.2	—	54.2	46.7, 38.3, 36.9, 35.0, 34.1, 32.3, 32.1, 30.1
транс-9e	74.7	154.3	—	54.4	25.0, 24.9, 24.6, 24.6, 24.3, 23.6, 21.6, 21.3, 20.2, 20.2, 19.9, 18.9
цис, транс-9d	76.1	153.5	—	49.4	40.9, 32.2, 25.6, 25.1, 23.4, 15.2
цис-10a	77.7	(185.8)	—	45.7	27.6, 15.8, 11.2
транс-10a	80.6	(186.1)	—	46.1	30.5, 18.0, 13.8
10c	73.5	(186.4)	—	53.1	41.6, 30.3, 29.4, 21.1

* Растворитель CCl_4 .

Таким образом, мы изучили поведение N-(3-оксоалкил)карбаматов и -дитиокарбаматов в условиях боргидридного восстановления и показали, что в зависимости от pH реакционной среды и строения исходного соединения оно может приводить к образованию N-(3-гидроксиалкил)карбаматов и -дитиокарбаматов либо тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов, -тионов. Полученные результаты позволили нам на основе N-(3-оксоалкил)карбаматов разработать одностадийный способ получения тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов [29]. Учитывая доступность эфиров N-(3-оксоалкил)карбаминных кислот, стереоселективность боргидридного восстановления, простоту проведения восстановительной циклизации, данный метод представляет препаративный интерес для получения тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов. pH-Контролируемое боргидридное восстановление N-(3-оксоалкил)карбаматов и -дитиокарбаматов может быть использовано для получения соответствующих гидроксипроизводных и успешно конкурирует с известными методами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WM-250 (250.2 МГц) и Tesla BS-467 (60 МГц) в растворе CDCl_3 с внутренним стандартом ГМДС, спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker WP-80 (20.13 МГц). ИК спектры регистрировали на приборах Spesord IR-75 и UR-10. Гидрохлориды 1,3-аминокетонов получали по методике работ [16, 17], а метил-N-(3-оксоалкил)дитиокарбаматы **4a,c** – по методике работы [19].

Метил-N-(3-оксоалкил)карбаматы (3a–e). В четырехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и двумя капельными воронками, помещают 0.145 моль гидрохлорида 1,3-аминокетона, 10.3 мл воды, 36.6 мл эфира, смесь охлаждают до -5 – -20 °C, при интенсивном перемешивании добавляют сначала раствор 5.8 г (0.145 моль) гидроксида натрия в 9 мл воды, а затем по каплям 0.075 моль метилового эфира хлоругольной кислоты. После этого одновременно из двух капельных воронок добавляют 5.9 г (0.145 моль) NaOH в 9 мл H_2O и 0.075 моль метилового эфира хлоругольной кислоты, поддерживая температуру в этом же интервале. Смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин. Выпавший NaCl растворяют в 10 мл H_2O , органический слой отделяют, водный – экстрагируют хлороформом (3×25 мл). Объединенный экстракт сушат над MgSO_4 , растворитель отгоняют. Остаток очищают перегонкой в вакууме или кристаллизацией.

N-(анти-2-Ацетилциклогексил)-S-метилдитиокарбамат (4d). В раствор 0.603 г (3.38 ммоль) анти-изомера гидрохлорида аминокетона **2d** в 6 мл метилового спирта при 0 – 5 °C и перемешивании добавляют раствор метилата натрия, приготовленный из 0.078 г (3.37 ммоль) натрия в 2 мл метанола, а затем одновременно из двух капельных воронок 0.257 г (3.38 ммоль) сероуглерода в 1.5 мл метанола и 0.341 г (3.37 ммоль) триэтиламина в 1 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при той же температуре, добавляют 0.480 г (3.38 ммоль) иодистого метила и оставляют на 4 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 5 мл воды и 5 мл хлороформа. Органический слой отделяют, а водный экстрагируют хлороформом (2×5 мл). Объединенный хлороформный экстракт промывают водой (3×5 мл) и высушивают сульфатом натрия. Растворитель отгоняют. После перекристаллизации из водного спирта получают 0.293 г дитиокарбамата **4d**.

N-(1,1-Диметил-3-оксобутил)-S-метилтиокарбамат (5c). К раствору 5.4 г (0.04 моль) 4-метил-4-хлорпентана-2, 2.7 мл (0.04 ммоль) метилтиоцианата в 25 мл абсолютного хлороформа при 0 °C и перемешивании по каплям добавляют 4.7 г (0.04 моль) SnCl_4 . Реакционную смесь перемешивают 15 мин при 0 °C и оставляют на ночь при комнатной температуре, затем нейтрализуют насыщенным водным раствором соды и оставляют на 20 ч. После этого органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром (2×25 мл). Объединенный органический слой сушат безводным сульфатом магния, растворитель удаляют, остаток кристаллизуют из гексана. Получают 5.4 г соединения **5c**.

N-(3-Гидроксипропил)метилкарбамат (6f). В колбе с мешалкой и двумя капельными воронками смешивают 21.7 г (0.289 моль) 3-аминопропанола, 20 мл воды и 70 мл эфира. Смесь охлаждают до -10 °C и при хорошем перемешивании добавляют 11 мл (0.144 моль) метилхлорформиата. После этого из двух капельных воронок добавляют раствор 11.4 г (0.295 моль) гидроксида натрия в 18 мл воды и 11.4 мл (0.149 моль) метилхлорформиата. Смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, органический слой отделяют, водный насыщают поташом и экстрагируют хлороформом (4×50 мл). Объединенный экстракт сушат сульфатом натрия, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 23.2 г соединения **6f**.

N-[анти-2-(анти-1-Гидроксиэтил)циклогексил]-S-метилдитиокарбамат (7d). В раствор 3.97 г (27.8 ммоль) смеси изомеров 1-(анти-2-аминоциклогексил)этанола [16], содержащей 65% анти- и 35% син-изомера, в 4.7 мл пиридина при 0 °C в течение 30 мин одновременно из двух капельных воронок добавляют 3.86 мл (27.8 ммоль) триэтиламина и 1.67 мл (27.8 ммоль) сероуглерода, реакционную массу перемешивают 1 ч при 0 °C, а затем к ней по каплям добавляют 1.73 мл (27.8 ммоль) иодистого метила и оставляют на ночь при 0 – 5 °C, затем реакционную смесь выливают в 100 мл 1 моль/л раствора серной кислоты и экстрагируют хлороформом (3×100 мл). Объединенный хлороформный экстракт промывают 1 моль/л раствором серной кислоты (до отсутствия пиридина по данным ТСХ), 5% раствором бикарбоната натрия, водой и сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают, получают 4.41 г (68.1%) смеси анти,син- и анти,анти-изомеров **7d**. Соединение дважды кристаллизуют из водного спирта. Выделяют 2.31 г (35.6 %) N-[анти-2-(анти-1-гидроксиэтил)циклогексил]дитиокарбамата.

N-(3-Гидроксиалкил)метилкарбамат (6с) и -дитиокарбамат (7с). К смеси, содержащей 10.42 г дигидрофосфата натрия, 23.82 г гидрофосфата натрия, 22 ммоль карбамата **3с** или дитиокарбамата **4с** в 150 мл метанола добавляют по каплям при перемешивании 22 ммоль боргидрида натрия в 8 мл воды. Через 1 ч реакционную массу разбавляют 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, остаток перегоняют в вакууме.

N-(3-Гидроксиалкил)метилкарбамат (6а) и -дитиокарбамат (7а). Соединения **3а** и **4а** восстанавливают аналогично **3с** и **4с** в отсутствие буферной смеси. Через 1 ч после добавления боргидрида натрия реакционную смесь подкисляют конц. HCl до pH ~7, метанол удаляют в вакууме. К остатку добавляют 5–10 мл воды, экстрагируют эфиром (3×30 мл). Объединенный эфирный экстракт промывают водой, насыщенным раствором NaCl, сушат сульфатом магния, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме.

Тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны 9а–е и -тионы 10а,с. В раствор 24.5 ммоль карбамата **6а–е** или дитиокарбамата **7а,с** в 40 мл спирта порциями вносят 24.5 ммоль боргидрида натрия, перемешивают 1 ч, добавляют 20 мл 5 моль/л раствора гидроксида натрия в спирте и оставляют на ночь, отгоняют, в остаток добавляют 20 мл воды и экстрагируют хлороформом (3×30 мл). Объединенный хлороформный экстракт промывают водой, насыщенным раствором хлористого натрия, сушат хлористым кальцием, растворитель отгоняют. Соединения **9с** и **10с** из **3с**, **4с** и **5с** получают аналогично, без добавления раствора гидроксида натрия. Чистые (**4а,8а-транс-4а,4-цис**)-4-метилоктагидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он **9д** и *транс*-5,6-диметилтетрагидро-1,3-оксазин-2-тион **10а** выделяют из смеси изомеров после 2–3-кратной перекристаллизации из спирта или ацетона.

Взаимодействие N-(анти-2-ацетилциклогексил)-S-метилдитиокарбамата (4d) с боргидридом натрия. В раствор 100 мг (0.43 ммоль) соединения **4d** в 0.5 мл спирта добавляют 16 мг (0.42 ммоль) боргидрида натрия в 0.6 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают 4 ч и оставляют на 1 сут. Затем спирт отгоняют, к остатку добавляют 2 мл воды и экстрагируют хлороформом (3×10 мл). Хлороформный экстракт промывают водой, насыщенным раствором хлористого натрия и сушат сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, промывают эфиром, получают 70 мг (87.9%) смеси изомеров, содержащей, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, 60% (**4а,8а-транс-4а,4-цис**)- и 40% (**4а,8а-транс-4а,4-транс**)-4-метилоктагидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тиона **10d**. Т. пл. 143–144 °С.

(4а,8а-транс-4а,4-транс)-4-Метилоктагидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион (10d). В 2.0 мл 2 моль/л раствора гидроксида натрия в метаноле растворяют 0.207 г (0.89 ммоль) N-[анти-2-(анти-1-гидроксиэтил)циклогексил]дитиокарбамата **7d**, смесь выдерживают при комнатной температуре 3 ч, растворитель отгоняют, остаток растворяют в 2 мл воды и экстрагируют хлороформом (3×10 мл), объединенный хлороформный экстракт промывают водой, насыщенным раствором хлористого натрия, сушат сульфатом магния, растворитель отгоняют. Получают 0.152 г **4а,8а-транс-4а,4-транс-10d**.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 99-03-33013).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. S. Ali, J. S. Wilke, K. N. Winzenberg, *Aust. J. Chem.*, **49**, 927 (1996).
2. S. Neffgen, H. Keul, H. Hoecker, *Macromol. Rapid Commun.*, **17**, 373 (1996).
3. B. V. Lebedev, N. N. Smirnova, E. G. Kiparisova, *Macromol. Chem. Phys.*, **198**, 41 (1997).
4. T. Takiguchi, T. Iwaki, T. Tokano, Y. Kosaka, Sh. Nakamura Sh., *Jpn. Pat.* 09151179; *Chem. Abstr.*, **127**, 42427 (1996).
5. A. I. Meyers, Ch.-Ch. Shaw, *Tetrah. Lett.*, 717 (1974).
6. В. Э. Захс, И. П. Яковлев, Б. А. Ивин, *XTC*, 1443 (1987).
7. Z. Eckstein, T. Urbanski, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2**, 311 (1963).
8. Z. Eckstein, T. Urbanski, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1 (1978).
9. T. Kato, N. Katagiri, Y. Yamamoto, *Heterocycles*, **14**, 1333 (1980).
10. H. Hioki, T. Izawa, M. Yoshizuka, R. Kunitake, Sh. Ito, *Tetrah. Lett.*, **36**, 2289 (1995).

11. G. Stajer, E. A. Szabo, F. Fulop, G. Bernath, A. Kalman, G. Argay, P. Sohar, *Tetrahedron*, **39**, 1829 (1983).
12. T. Shono, N. Kise, F. Sanda, S. Ohi, K. Yoshioka, *Tetrah. Lett.*, **30**, 1253 (1989).
13. S. J. Kemp, J. Bao, S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.*, **61**, 7162 (1996).
14. C. Singh, H. K. Parwana, G. Singh, *Indian J. Pharm. Sci.*, **57**, 198 (1995).
15. J. Barluenga, B. Olano, S. Fustero, *J. Org. Chem.*, **50**, 4052 (1985).
16. И. П. Бойко, Ю. Ф. Малина, Ю. Ю. Самитов, Б. В. Унковский, *ЖОрХ*, **11**, 605 (1975).
17. Л. А. Игнагова, Ю. Е. Казанцев, Б. В. Унковский, *ЖОрХ*, **5**, 1792 (1969).
18. А. В. Перетокин, А. Д. Шуталев, В. В. Чупин, А. М. Мергенова, Л. А. Игнагова, Ю. Ф. Малина, Б. В. Унковский, *ЖОрХ*, **21**, 1004 (1985).
19. А. С. Фисюк, Б. В. Унковский, *ХГС*, 416 (1991).
20. R. R. Schmidt, *Chem. Ber.*, **98**, 334 (1965).
21. V. Lebedev, N. Smirnova, V. Telnoy, *Macromol. Chem. Phys.*, **197**, 3807 (1996).
22. N. Allinger, V. Zalkov, *J. Org. Chem.*, **25**, 701 (1960).
23. М. J. Луарова, В. J. Куртев, *Chem. Ber.*, **102**, 3739 (1969).
24. А. Б. Хасирджев, Н. Ф. Короленок, Б. В. Унковский, А. с. СССР 423796; *Б. И.*, № 14, 82 (1974).
25. J. C. Crawhall, D. F. Elliott, *J. Chem. Soc.*, **257**, 3094 (1952).
26. T. Urbanski, A. Schmidt-Szalowska, *Bull. Pol. Acad. Sci.*, **24**, 447 (1976).
27. H. Paulsen, K. Todt, H. Ripperger, *Chem. Ber.*, **101**, 3365 (1968).
28. Ю. Ю. Самитов, О. И. Жук, И. П. Бойко, Б. В. Унковский, Ю. Ф. Малина, *ЖОрХ*, **10**, 1283 (1974).
29. А. С. Фисюк, Б. В. Унковский, В. П. Зайцев, А. А. Кондратова, Ю. Ф. Малина, А. с. СССР 1203092; *Б. И.*, № 123 (1986).
30. R. Lantsch, D. Arlt, *Synthesis*, 756 (1977).
31. J. C. Jochims, A. Abu-Taha, *Chem. Ber.*, **109**, 139 (1976).
32. M. Kahan, *Monatsh. Chem.*, **26**, 942 (1905).

Омский государственный университет,
Омск 644077, Россия
e-mail: fis@univer.omsk.su

Поступило в редакцию 11.05.99