

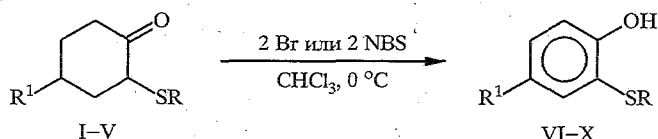
К. В. Кудрявцев, В. В. Самошин

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ДИБЕНЗОДИТИА- И БЕНЗОТИААЗАКРАУН-ЭФИРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ АРОМАТИЗАЦИИ 2-АЛКИЛТИО(АРИЛТИО)ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ ПРИ БРОМИРОВАНИИ

Предложена новая схема синтеза дибензодитиакраун-эфиров, основанная на использовании в качестве полупродуктов замещенных производных фенола, получаемых ароматизацией 2-алкилтио(арилтио)циклогексанонов при бромировании. Синтезированы 1,7-дитиа-8,9,17,18-дibenзо-18-краун-6 и 1,10-дитиа-11,12,20,21-дibenзо-21-краун-7 без примесей изомерных по положению атомов серы тиамакроциклов, а также новые тиаазамакрогетероциклы — 1,4,7-триокса-10,19-дитиа-13,16-диаза-12,17-диоксо-8,9,14,15,20,21-трибензогенэйкозан и 1,4,7,10-тетраокса-13,22-дитиа-16,19-диаза-15,20-диоксо-11,12,17,18,23,24-трибензотетракозан.

Серусодержащие макрогетероциклы находят широкое применение в качестве селективных комплексообразователей и экстрагентов ионов тяжелых и переходных металлов [1—3]. Ряд полезных свойств придают макроциклическим экстрагентам присутствующие в молекуле ароматические циклы: повышение коэффициента распределения экстрагента в системе органический растворитель—вода, широкие возможности для разнообразных модификаций путем введения заместителей в ароматическое кольцо. Однако выбор методов получения бензотиамакроциклов довольно ограничен и разработка новых подходов к их синтезу является актуальной. Представляет интерес также синтез краун-соединений, содержащих одновременно атомы серы и азота, что придает этим комплексообразователям особые свойства [4, 5]. В частности, комплексы тиаазакраун-соединений с ионами меди(II) имеют спектральные и окислительно-восстановительные свойства, подобные характеристикам медьсодержащих «синих» белков, участвующих в переносе электронов, обмене веществ, катализе окислительно-восстановительных функций дыхательных клеток [6, 7]. Настоящая работа посвящена синтезу указанных макрогетероциклов с использованием новой реакции — ароматизации 2-алкилтио(арилтио)циклогексанонов при бромировании.

Как нами было показано ранее [8, 9], при бромировании 2-алкилтио(арилтио)производных циклогексанона I—V в мягких условиях протекает легкая ароматизация циклогексанового кольца и образуются *o*-алкилтио(арилтио)фенолы VI—X:



70...92%

I, VI R = *n*-Bu, R¹ = H; II, VII R = *c*-C₆H₁₁, R¹ = H; III, VIII R = Ph, R¹ = H;
IV, IX R = *o*-O₂NC₆H₄, R¹ = H; V, X R = *n*-Bu, R¹ = *t*-Bu

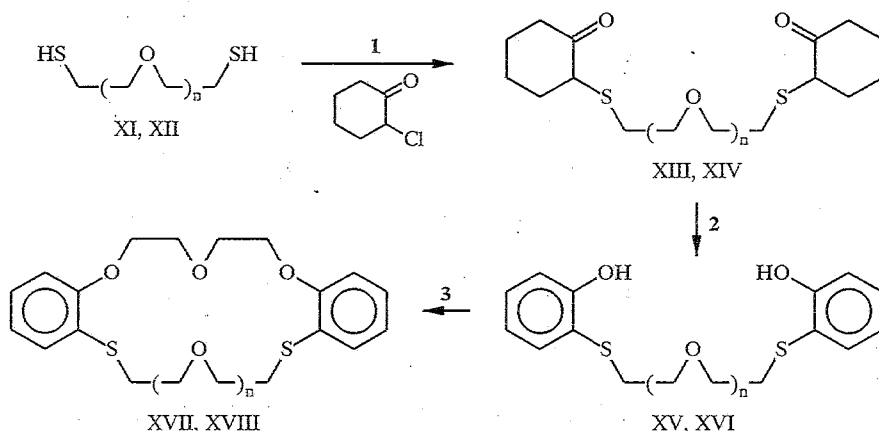
Используя реакцию ароматизации 2-алкилтио(арилтио)циклогексанонов, мы разработали и реализовали новую схему синтеза дибензодитиакраун-эфиров. Она состоит из следующих стадий: алкилирование дитиолов 2-хлорциклогексаном или его производными; ароматизация полученных

Физические константы, данные элементного анализа и масс-спектрометрии для синтезированных соединений

Соединение	T _{пл} (T _{кип}), °C	Найдено, % Вычислено, %			Брутто- формула	m/z (относительная интенсивность, %)	Выход, %
		C	H	N (S)			
XIII	Масло	<u>58.42</u> 58,14	<u>7.62</u> 7,93	<u>19.29</u> 19,40 (S)	C ₁₆ H ₂₆ O ₃ S ₂		65
XIV	Масло	<u>57.36</u> 57,72	<u>7.95</u> 8,07	<u>17.35</u> 17,12 (S)	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ S ₂		70
XV	Масло						62
XVI	Масло						71
XVII	137...138*	<u>61.35</u> 61,20	<u>6.24</u> 6,16		C ₂₀ H ₂₄ O ₄ S ₂	392 (M ⁺ , 100), 267 (8), 240 (6), 223 (24), 197 (17), 196 (19), 179 (19), 170 (12), 165 (7), 152 (82), 137 (94), 125 (50), 109 (15), 96 (41)	30
XVIII	101...103* ²	<u>60.23</u> 60,52	<u>6.25</u> 6,46		C ₂₂ H ₂₈ O ₅ S ₂	436 (M ⁺ , 55), 392 (1), 366 (2), 348 (2), 320 (5), 312 (3), 268 (8), 240 (5), 223 (21), 197 (15), 196 (15), 179 (17), 152 (100), 137 (85), 125 (45), 109 (17), 96 (38)	25
XIX	Масло						65
XXI	94...95 ³ (2 мм)						60
XXII	145...146* ⁴	<u>59.95</u> 59,98	<u>4.71</u> 4,58	<u>5.95</u> 6,36	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	440 (M ⁺ , 4), 284 (5), 274 (24), 262 (10), 256 (18), 223 (17), 166 (39), 148 (19), 137 (45), 126 (28), 108 (100)	80
XXIII	203...204* ⁵	<u>61.13</u> 61,15	<u>5.05</u> 5,13	<u>5.31</u> 5,49	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ S ₂	510 (M ⁺ , 95), 376 (5), 345 (5), 334 (17), 328 (12), 320 (7), 300 (8), 223 (8), 210 (15), 167 (25), 152 (41), 137 (100), 134 (39), 119 (40), 108 (82)	50
XXIV	166...167* ⁵	<u>60.79</u> 60,63	<u>5.21</u> 5,45	<u>5.38</u> 5,05	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₆ S ₂	555 (M ⁺ + 1, 11), 554 (M ⁺ , 28), 389 (13), 301 (8), 300 (21), 254 (10), 241 (12), 237 (7), 223 (14), 211 (8), 210 (23), 193 (10), 184 (14), 175 (8), 168 (12), 167 (40), 166 (40), 165 (15), 163 (11), 161 (15), 152 (13), 151 (34), 150 (27), 149 (17), 148 (10), 147 (38), 141 (13), 140 (47), 139 (42), 138 (27), 137 (100), 135 (94), 134 (46), 133 (15), 132 (27), 131 (20), 125 (35), 123 (9), 121 (19), 120 (17), 119 (42), 118 (10), 108 (94), 107 (26), 106 (13)	35

* Из CCl₄. Лит. данные [10]: T_{пл} 143...144 °C.*² Из CCl₄.*³ Лит. данные [12]: T_{кип} 128 °C (5 мм).*⁴ Из MeOH.*⁵ Из ацетона.

бискетонов при действии брома; циклизация образовавшихся бисфенолов. Данная схема была реализована для дитиольных аналогов ди- и триэтиленгликолей XI, XII, которые через стадию бискетонов XIII и XIV были превращены в бисфенолы XV и XVI. Циклизацией соединений XV и XVI с 1,5-дибром-3-оксапентаном в водном этаноле получены 18- и 21-членные дибензодитиакраун-эфиры XVII и XVIII с выходами 30 и 25% соответственно.

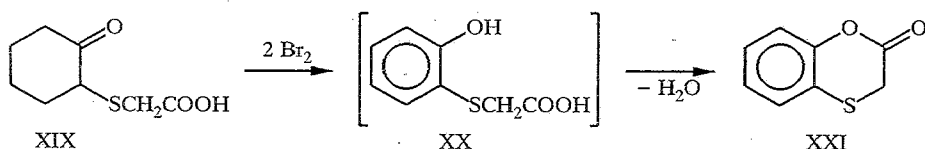


XI, XIII, XV, XVII $n = 1$; XII, XIV, XVI, XVIII $n = 2$; 1, 2, 3 — см. экспериментальную часть

Дибензо-1,7-дитиа-18-краун-6 (XVII) был получен ранее из 2-меркаптофенола [10], но его выход составлял только 15% и он образовывался вместе с изомерным дибензо-1,10-дитиа-18-краун-6. Дибензо-1,10-дитиа-21-краун-7 (XVIII) синтезирован нами впервые.

Преимущества предложенной схемы синтеза дибензодитиакраун-эфиров по сравнению с традиционными, использующими в качестве полупродуктов 2-меркаптофенол или его производные [10], заключаются в следующем: образование только одного изомера, отказ от использования менее доступных ароматических тиолов, возможность введения в самом начале синтеза заместителей, которые окажутся строго ориентированными в бензольных кольцах получаемых макрогетероциклов. Например, применение в качестве циклогексаноновых компонент 2-галоген-4-*t*-Bu-циклогексанона или 2-галоген-1-тетралона [9] приводит к получению тиакраун-эфиров с повышенной липофильностью.

2-(Карбоксиметилтио)циклогексанон (XIX) при ароматизации должен образовывать гидроксикислоту XX, подобно 2-алкилтиоциклогексанонам [8, 9]. Однако в условиях реакции протекает дегидратация и образуется 2,3-бензо-5,6-дигидро-1,4-оксатин-2-он (XXI).



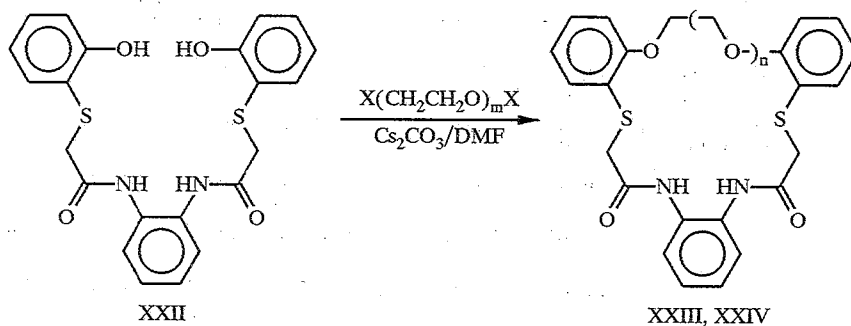
Лактон XXI оказался хорошим ацилирующим агентом для ароматических и алифатических аминов и удобным строительным блоком для синтеза тиазамакрогетероциклических лигандов. При взаимодействии *o*-фенилендиамина и соединения XXI образуется бисфенол XXII, концевые гидроксильные группы которого позволяют далее провести синтез макрогетероциклов. Циклизация бисфенола XXII с 2,2'-дибромдиэтиловым

Параметры спектров ПМР синтезированных соединений

Соединение	Алифатические протоны	CH ₂ S, CHS	CH ₂ O	Ароматические и другие слабополярные протоны
XIII	2,89 (2H, м); 1,55...2,2 (14H, м)	3,37 (2H, т, J = 5); 2,60 (4H, м)	3,52 (4H, т, J = 6,6)	
XIV	2,95 (2H, м); 1,6...2,3 (14H, м)	3,40 (2H, т, J = 5); 2,68 (4H, м)	3,61 (4H, т, J = 7,4); 3,58 (4H, с)	
XV		2,89 (4H, т, J = 6)	3,48 (4H, т, J = 6)	7,45 (2H, д, J = 7,8); 7,22 (2H, т, J = 7,8); 6,95 (2H, д, J = 7,8); 6,80 (2H, т, J = 7,8); 6,70 (2H, с)
XVI		2,80 (4H, т, J = 6)	3,57 (4H, с); 3,47 (4H, т, J = 6)	7,40 (2H, д, J = 7,9); 7,18 (2H, т, J = 7,9); 6,89 (2H, д, J = 7,9); 6,74 (2H, т, J = 7,9); 6,50 (2H, с)
XVII		3,06 (4H, т, J = 6,6)	4,22 (4H, т, J = 4,7); 4,07 (4H, т, J = 4,7); 3,64 (4H, т, J = 6,6)	7,26 (2H, д, д, J = 7,6, 1,4); 7,18 (2H, т, д, J = 7,8, 1,4); 6,88 (2H, т, д, J = 7,5, 1,0); 6,84 (2H, д, J = 8)
XVIII		3,12 (4H, т, J = 6,4)	4,19 (4H, т, J = 4,8); 4,07 (4H, т, J = 4,8); 3,69 (4H, т, J = 6,4); 3,54 (4H, с)	7,30 (2H, д, д, J = 7,6, 1,0); 7,16 (2H, т, д, J = 7,6, 1,0); 6,90 (2H, т, J = 7,5); 6,84 (2H, д, J = 8)
XIX	2,80 (1H, м); 2,26 (2H, м); 1,60...2,00 (5H, м)	3,57 (1H, т, J = 5,7); 3,24 (2H, кв, J = 9,5, 15,5)		10,0 (1H, с)
XXI		3,47 (2H, с)		7,34 (1H, д, д, J = 8,3, 1,2); 7,27 (1H, д, т, J = 7,9, 1,2); 7,12 (2H, м)
XXII*		3,55 (4H, с)		9,90 (2H, с, OH); 9,57 (2H, с, NH); 7,24 (2H, т, J = 4,7); 7,18 (2H, д, J = 7,8); 7,14 (2H, т, J = 4,7); 7,05 (2H, т, J = 7,8); 6,80 (2H, д, J = 8); 6,75 (2H, т, J = 7,5)
XXIII		3,70 (4H, с)	4,30 (4H, м); 3,90 (4H, м)	8,85 (2H, с, NH); 7,44 (2H, дд, J = 7,5, 1,8); 7,43 (2H, д, J = 9,5); 7,31 (2H, т, д, J = 7,8, 1,7); 7,20 (2H, кв, J = 3,5, 2,5); 6,98 (2H, т, д, J = 7,5, 1,3); 6,94 (2H, д, д, J = 8, 1,2)
XXIV		3,71 (4H, с)	4,19 (4H, м); 3,88 (4H, м); 3,74 (4H, с)	8,80 (2H, с, NH); 7,42 (2H, дд, J = 7,5, 1,8); 7,22 (2H, т, д, J = 7,8, 1,7); 7,18 (2H, м); 7,05 (м, 2H); 6,90 (2H, т, д, J = 7,5, 1,1); 6,83 (2H, д, д, J = 8, 0,8)

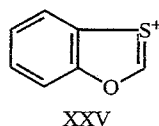
* ДМСО-D₆.

эфиром или дитозилатом триэтиленгликоля в присутствии карбоната цезия в условиях высокого разбавления привела к макрогетероциклам XXIII или XXIV соответственно, содержащим атомы O, N и S в не встречающейся ранее последовательности.



XXIII $n=2$, 50%; XXIV $n=3$, 35%

Масс-спектры соединений XXIII и XXIV содержат интенсивные пики молекулярных ионов M^+ 510 (95%) для XXIII и M^+ 554 (28%) для XXIV. Самый интенсивный пик в масс-спектрах соединений XXIII и XXIV имеет m/z 137 (100%) и его структура, видимо, соответствует формуле XXV.



Отметим, что амидные группировки в полученных соединениях могут быть восстановлены, что открывает путь к более нуклеофильным лигандам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрацию спектров ЯМР проводили на приборах Bruker WH-360, Bruker WM-250, Bruker AC-200P, Bruker AM-300, использовались растворы с концентрацией 0,1...0,4 моль/л в дейтеро-хлороформе. Масс-спектры получены на масс-спектрометре MS-30 фирмы Kratos (прямой ввод, энергия ионизирующих электронов 70 эВ).

1,5-Бис(2-циклогексанонилтио)-3-оксапентан (XIII) и 1,8-бис(2-циклогексанонилтио)-3,6-диоксапентан (XIV) получены взаимодействием динатриевых солей соединений XI и XII с 2 моль 2-хлорциклогексанона в абсолютном этаноле [11].

Общая методика синтеза 1,2-бис(*o*-гидроксифенилтио)-3-оксапентана (XV) и 1,2-бис(*o*-гидроксифенилтио)-3,6-диоксапентана (XVI). К охлажденному льдом раствору 5 ммоль соединения XIII или XIV в 30 мл сухого хлороформа добавляют по каплям при перемешивании раствор 20 ммоль брома в 10 мл сухого хлороформа. Смеси дают нагреться до комнатной температуры и выдерживают несколько часов. Промывают 10% раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции, 10% раствором тиосульфата натрия, водой. Органический слой отделяют и сушат $MgSO_4$. Остаток после упаривания растворителя подвергают хроматографической очистке (силикагель; элюент $CHCl_3$, $CHCl_3$ —MeOH, 10 : 1).

Общая методика получения 1,7-дитиа-8,9,17,18-дibenзо-18-краун-6 (XVII) и 1,10-дитиа-11,12,20,21-дibenзо-21-краун-7 (XVIII). К кипящему раствору 0,21 г (1,5 ммоль) карбоната калия в 50 мл 50% этанола при перемешивании в атмосфере аргона добавляют в течение 2 ч смесь 1 ммоль бисфенола XV или XVI и 0,23 г (1 ммоль) 1,5-дибром-3-оксапентана в 10 мл этанола. Кипятят 40 ч, экстрагируют 3×20 мл хлороформа, органические экстракты упаривают, остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ) и перекристаллизовывают из CCl_4 .

Параметры спектров ЯМР ^{13}C синтезированных соединений

Соединение	Алифатические атомы углерода	CH_2S , CHS	CH_2O	Ароматические и карбонильные атомы углерода
XIII	32,92, 30,90, 26,75, 21,60	52,05, 37,53	69,84	208,05 ($\text{C}=\text{O}$)
XIV	33,09, 31,08, 26,91, 21,70	52,18, 37,82	70,28, 70,27	208,23 ($\text{C}=\text{O}$)
XV		36,82	71,23	158,15, 137,00, 130,45, 120,83, 117,96, 114,87
XVI		36,61	70,17, 68,83	157,99, 136,59, 131,39, 120,67, 118,36, 115,30
XVII		32,85	70,06, 69,28, 68,33	157,62, 131,99, 127,90, 124,12, 121,11, 111,73
XVIII		32,32	70,64, 70,13, 69,80, 68,68	157,31, 130,95, 127,55, 124,53, 121,20, 111,99
XIX	32,61, 31,51, 26,63, 22,23	52,15, 38,28		208,31 ($\text{C}=\text{O}$), 174,86 ($\text{C}=\text{O}$)
XXI		28,07		162,48 ($\text{C}=\text{O}$), 150,22, 127,57, 127,52, 124,37, 119,22, 117,90
XXII*		36,58		167,65 ($\text{C}=\text{O}$), 155,59, 130,41, 130,22, 127,77, 125,16, 124,78, 120,95, 119,50, 115,08
XXIII		37,69	69,67, 68,11	167,86 ($\text{C}=\text{O}$), 157,51, 132,56, 130,26, 129,24, 126,33, 124,75, 122,18, 121,65, 112,00
XXIV		37,32	70,61, 69,50, 68,15	167,85 ($\text{C}=\text{O}$), 157,56, 132,73, 130,08, 129,23, 126,02, 124,87, 121,61, 121,09

* ДМСО- D_6 .

2-(Карбоксиметилтио)циклогексанон (XIX). К 70 мл (0,32 моль) 15% водного раствора NaOH при охлаждении и перемешивании добавляют по каплям 13,7 мл (0,15 моль) 80% водного раствора тиогликолевой кислоты так, чтобы температура реакционной смеси не превышала +5 °С. Затем при перемешивании и охлаждении добавляют раствор 20 г 2-хлорциклогексанона в 10 мл метанола с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала +5 °С. После добавления всего 2-хлорциклогексанона реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 6 ч. Экстрагируют полученный гомогенный раствор 30 мл эфира, отделяют водную фазу, охлаждают ее льдом с солью и добавляют к ней по каплям 12 мл 39% H_2SO_4 , следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не превышала 0 °С. Выделившееся масло отделяют, водную фазу экстрагируют 3×90 мл эфира, эфирные вытяжки объединяют с маслом, сушат MgSO_4 и упаривают растворитель. В дальнейших синтезах циклогексанон XIX можно применять без дополнительной очистки.

2,3-Дигидро-1,4-бензоксатиин-2-он (XXI). К охлажденному льдом раствору 5 ммоль 2-(карбоксиметилтио)циклогексанона (XIX) в 30 мл сухого хлороформа добавляют по каплям при перемешивании раствор 10 ммоль брома в 10 мл сухого хлороформа. Дают нагреться до комнатной температуры и выдерживают несколько часов. Промывают 10% раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции, 10% раствором тиосульфата натрия, водой. Органический слой отделяют и сушат MgSO_4 . Остаток перегоняют в вакууме.

N,N'-Бис(о-гидроксифенилтиоацетил)-о-фенилендиамин (XXII). К раствору 2,88 г (18 ммоль) 2,3-дигидро-1,4-бензоксатиин-2-она (XXI) в 50 мл CHCl_3 при перемешивании в атмосфере аргона и температуре 50 °С добавляют по каплям раствор 9 ммоль о-фенилендиамина в 30 мл CHCl_3 . После этого перемешивают при температуре 50 °С в течение 6 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола.

1,4,7-Триокса-10,19-дитиа-13,16-диаза-12,17-диоксо-8,9,14,15,20,21-трибензогенэйкозан (XXIII). К суспензии 2,2 г карбоната цезия в 650 мл ДМФА при интенсивном перемешивании и

температуре 60...70 °С в атмосфере аргона добавляют из синхронизированных капельных воронок раствор 1,5 г (3,4 ммоль) N,N'-бис-(*o*-гидроксифенилтиоацетил)-*o*-фенилендиамин (XXII) в 100 мл ДМФА и раствор 0,79 г (3,4 ммоль) 2,2'-дибромдизилового эфира в 100 мл ДМФА в течение 2,5 ч. После этого реакционную смесь перемешивают в течение 33 ч при температуре 60...65 °С. Фильтруют, растворитель удаляют в вакууме. К остатку добавляют 120 мл CHCl₃ и 50 мл воды. Органический слой отделяют, сушат MgSO₄, упаривают и хроматографируют на силикагеле, элюент CHCl₃—MeOH, 30 : 1. Получают 0,86 г белого твердого вещества, которое перекристаллизовывают из ацетона.

1,4,7,10-Тетраокса-13,22-дитиа-16,19-диаза-15, 20-диоксо-11,12,17,18,23,24-трибензотетракозан (XXIV) получают по аналогичной методике с использованием дитозилата триэтиленгликоля.

Авторы признательны РФФИ (грант 94-03-09296) и НТП «Тонкий органический синтез» за поддержку настоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронков М. Г., Кнутов В. И. // ЖВХО. — 1985. — Т. 30. — С. 535.
2. Voronkov M. G., Knutov V. I. // Sulfur Reports. — 1986. — Vol. 6. — P. 137.
3. Cooper S. R. // Acc. Chem. Res. — 1988. — Vol. 21. — P. 141.
4. Формановский А. А., Мухура И. В., Соколовский С. А., Терентьев П. Б. // ХГС. — 1989. — № 6. — P. 845.
5. Krakowiak K. E., Bradshaw J. S., Izatt R. M. // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27. — P. 1585.
6. Воронков М. Г., Кнутов В. И. // Успехи химии. — 1991. — Т. 60. — С. 2497.
7. Knutov V. I., Shevko O. N., Butin M. K. // Sulfur Letters. — 1992. — Vol. 14. — P. 91.
8. Samoshin V. V., Kudryavtsev K. V. // Tetrah. Lett. — 1994. — Vol. 35. — P. 7413.
9. Кудрявцев К. В., Лопина Н. Н., Самошин В. В. // ЖОрХ. — 1994. — Т. 30. — С. 1360.
10. Pedersen C. J. // J. Org. Chem. — 1971. — Vol. 36. — P. 254.
11. Wilputte R., Martin R. H. // Bull. Soc. Chim. Belg. — 1956. — Vol. 65. — P. 874.
12. Greenwood D., Stevenson H. A. // J. Chem. Soc. — 1953. — N 5. — P. 1514.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 25.10.96

Московская государственная академия
тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова, Москва 117571