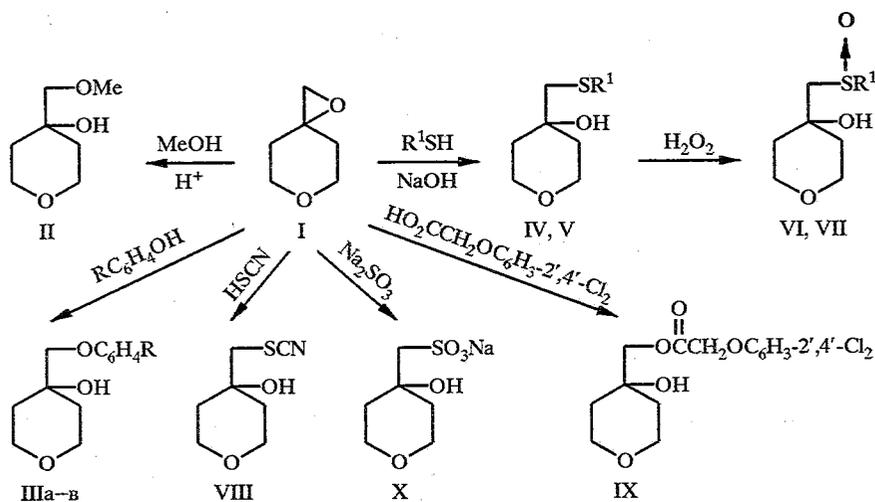


С. А. Васильева, Ф. Ф. Миннигулов, М. Г. Сафаров

РЕАКЦИИ 1,6-ДИОКСАСПИРО[2.5]ОКТАНА С НУКЛЕОФИЛАМИ

Взаимодействие 1,6-диоксаспиро[2.5]октана с метанолом, фенолами, тиолами, роданистоводородной и 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислотами, сульфитом натрия и тиомочевинной протекает с раскрытием оксиранового цикла в соответствии с правилом Красусского.

Взаимодействие нуклеофильных реагентов с эпоксидами пиранового ряда является удобным методом стереоселективного синтеза разнообразных функциональных производных этого класса [1, 2], представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений. В связи с этим нами исследованы реакции 1,6-диоксаспиро[2.5]октана (I), полученного окислением 4-метилентетрагидропирана [1] — побочного продукта в производстве изопрена по диоксановому методу — с рядом доступных нуклеофилов: метанолом, фенолами, тиолами, роданистоводородной и 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислотами, сульфитом натрия и тиомочевинной.



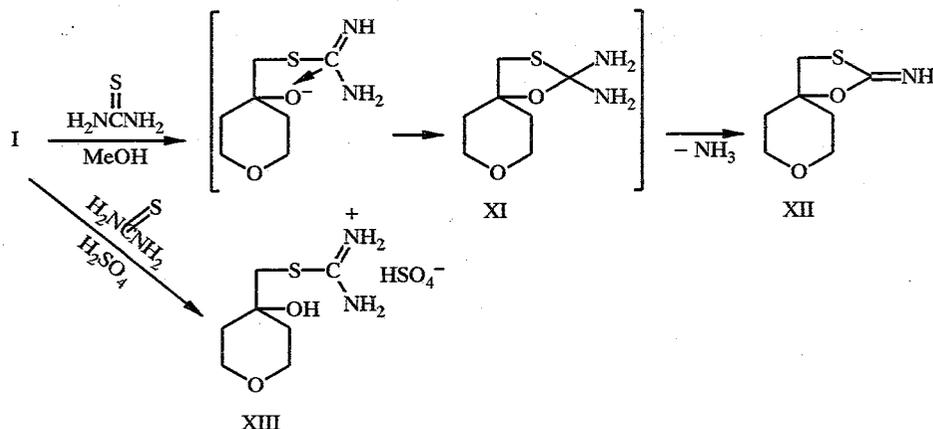
III a R = 4-BrC₆H₄; б R = 4-ClC₆H₄; в R = 2',4'-Cl₂C₆H₃; IV, VI R' = (CH₂)₂O H; V, VII R' = CH₂CO₂H

Обработкой эпоксида I метанолом в присутствии концентрированной серной кислоты при охлаждении до 0 °С в течение 2 ч с выходом 62% получен 4-гидрокси-4-(метоксиметил)тетрагидропиран (II). Взаимодействие соединения I с фенолами в 40% растворе NaOH (100 °С, 2 ч) приводит к 4-гидрокси-4-(арилоксиметил)тетрагидропиранам (IIIa—в) с выходом 71...80%. Реакция эпоксида I с β-меркаптоэтанолом и тиогликолевой кислотой, более сильными нуклеофилами, чем фенолы, протекает в мягких условиях (20 °С, 8 ч) с образованием сульфидов (IV и V); обработка последних 30% H₂O₂ в метилэтилкетоне приводит к сульфоксидам (VI и VII). Реакция соединения I с эфирным раствором HSCN при 20 °С в течение 24 ч дает 4-гидрокси-4-(тиоцианометил)тетрагидропиран (VIII) с выходом 72%. При нагревании эпоксида I с 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислотой в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в течение 50 ч в CHCl₃ получен сложный эфир (IX, 61%), а при взаимодействии с насыщенным

водно-спиртовым раствором Na_2SO_3 выделен (4-гидрокситетрагидропиранил-4)метансульфонат натрия (X, 77%).

Данные ИК и ПМР спектров соединений II—IX, как и в случае продуктов аминолиза [1, 2], свидетельствуют в пользу *транс*-диаксиального раскрытия эпоксидного цикла у наименее замещенного атома углерода во всех описываемых случаях. В работе [3] на примере взаимодействия пиперидина с 2-арил-4-метил-4,5-эпокситетрагидропиранами с помощью хромато-масс-спектрометрии, ИК и ПМР спектроскопии четко доказано преимущественное образование одного из стереоизомеров — продукта *транс*-диаксиального раскрытия эпоксидного цикла в соответствии с правилом Красусского. Подобное расположение amino- и гидроксильных групп характерно и для продуктов других реакций эпоксидов тетрагидропиранового ряда с аминами и аминокислотами [1, 4, 5].

Известно, что окиси алкенов реагируют с тиомочевинной, образуя эписульфиды [6]. Оказалось, что эпоксиды пиранового ряда своеобразно реагируют с тиомочевинной и не дают тиураны. Раскрытие эпоксида I тиомочевинной в MeOH при 20 °C протекает с расширением оксиранового цикла и образованием интермедиата (XI), который, вероятно, элиминирует NH_3 и превращается в 2-имино-1,8-диокса-3-тиаспиро[4.5]декан (XII), выход 78%. В присутствии же эквимолярного количества H_2SO_4 (0...5 °C, 5 ч) с выходом 72% образуется сульфат тиурония (XIII).



В целом взаимодействие различных нуклеофилов с 1,6-диокса-спиро[2.5]октаном протекает медленнее, чем с окисями алкенов, что, по-видимому, объясняется влиянием гетероатома пиранового цикла, образующего комплексы с соединениями, содержащими подвижный атом водорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в тонком слое или в вазелиновом масле; спектры ПМР — на приборе Tesla BS-487 C (80 МГц) в CDCl_3 , CCl_4 и D_2O ; внутренний стандарт ГМДС.

1,6-Диоксапиро[2.5]октан (I) получен по методике работы [1].

4-Гидрокси-4-(метоксиметил)тетрагидропиран (II). К раствору 1,8 ммоль H_2SO_4 в 20 мл MeOH при 20 °C добавляют по каплям 1,4 г (1 ммоль) эпоксида I. Реакционную смесь перемешивают при охлаждении 2 ч, затем приливают 10 мл 10% раствора NaOH и 20 мл H_2O . Смесь экстрагируют эфиром (3 × 20 мл), эфирный слой сушат MgSO_4 , растворитель отгоняют и вакуумной перегонкой выделяют 1,6 г (62%) соединения II, $T_{\text{кп}} 79...80$ °C/10 мм рт. ст., n_D^{20} 1,3550. ИК спектр: 1120 (CH_2OCH_2), 3350 (OH) cm^{-1} . Спектр ПМР (CCl_4): 1,35...1,70 (4H, м, 3- CH_2 , 5- CH_2); 3,15 (3H, с, OCH_3); 3,30 (2H, с, CH_2O); 3,45...3,65 м. д. (5H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2 , OH). Найдено, %: C 57,39; H 9,51. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57,56; H 9,58.

4-Гидрокси-4-(*n*-бромфеноксиметил)тетрагидропиран (IIIa). Нагревают 2 ч при 60 °C 2,8 г (2,5 ммоль) эпоксида I, 12,9 г (7,5 ммоль) *n*-бромфенола, 1 г (2,5 ммоль) NaOH и 5 мл H_2O , затем

смесь выливают в 50 мл ледяной воды с 1 г (2 ммоль) NaOH. Смесь экстрагируют эфиром (3 × 30 мл), растворитель отгоняют, выпавший осадок кристаллизуют из гексана. Получают 5,3г (74%) соединения Ша, $T_{пл}$ 92 °С. Спектр ПМР (CCl_4): 1,55...1,75 (4H, м, 3- CH_3 , 5- CH_2); 1,95 (1H, с, OH); 3,65...3,80 (6H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2 , CH_2O); 6,65...7,40 м. д. (4H, м, C_6H_4). Найдено, %: С 50,11; Н 5,15. $C_{12}H_{15}BrO_3$. Вычислено, %: С 50,19; Н 5,26.

4-Гидрокси-4-(*n*-хлорфеноксиметил)тетрагидропиран (Шб). Аналогично из 2,8 г (2,5 ммоль) эпоксида I, 9,6 г (7,5 ммоль) *n*-хлорфенола, 1 г (2,5 ммоль) NaOH и 5 мл H_2O получают 4,8 г (80%) соединения Шб, $T_{пл}$ 40 °С. Спектр ПМР (CCl_4): 1,60...1,75 (4H, м, 3- CH_2 , 5- CH_2); 2,35 (1H, с, OH); 3,55...3,85 (6H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2 , CH_2), 6,75...7,50 м. д. (4H, м, C_6H_4). Найдено, %: С 59,23; Н 6,08; Cl 14,49. $C_{12}H_{15}ClO_3$. Вычислено, %: С 59,38; Н 6,22; Cl 14,60.

4-Гидрокси-4-(2,4-дихлорфеноксиметил)тетрагидропиран (Шв). Аналогично из 2,8 г (2,5 ммоль) эпоксида I, 12,2 г (7,5 ммоль) 2,4-дихлорфенола, 1 г (2,5 ммоль) NaOH и 5 мл H_2O получают 4,9 г (71%) соединения Шв, $T_{пл}$ 49 °С. Спектр ПМР (CCl_4): 1,60...1,76 (4H, м, 3- CH_3 , 5- CH_2); 2,95 (1H, с, OH); 3,55...3,90 (6H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2 , CH_2O); 6,75...7,45 м. д. (3H, м, C_6H_3). Найдено, %: С 51,89; Н 4,92; Cl 25,46. $C_{12}H_{14}Cl_2O_3$. Вычислено, %: С 52,00; Н 5,09; Cl 25,58.

4-Гидрокси-4-(β -гидроксиэтилтиометил)тетрагидропиран (IV). К раствору 2,3 г (3 ммоль) β -меркаптоэтанола, 1,2 г (3 ммоль) NaOH в 5 мл H_2O добавляют по каплям 3,4 г (3 ммоль) эпоксида I. Смесь перемешивают 6 ч при 20 °С, затем нейтрализуют 4 н. раствором HCl, экстрагируют $CHCl_3$. После отгонки растворителя получают 4,3г (76%) соединения IV, $T_{пл}$ 98...99 °С (из этанола). ИК спектр: 1110 (CH_2OCH_2); 3450 cm^{-1} (OH). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,62...1,90 (6H, 3- CH_2 , 5- CH_2 , CH_2); 2,75 (1H, с, OH); 3,55...4,00 м. д. (8H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2 , (CH_2)₂). Найдено, %: С 49,79; Н 8,22; S 16,51. $C_8H_{16}O_3S$. Вычислено, %: С 49,98; Н 8,38; S 16,65.

4-Гидрокси-4-(карбоксиметилтиометил)тетрагидропиран (V). К раствору 2,7 г (3 ммоль) тиогликолевой кислоты, 1,2 г (3 ммоль) NaOH в 5 мл H_2O добавляют по каплям 3,4 г (3 ммоль) эпоксида I. Смесь перемешивают 6 ч при 20 °С, затем нейтрализуют 4 н. раствором HCl, экстрагируют $CHCl_3$, выпавший осадок кристаллизуют из этанола. Получают 4,2 г (69%) соединения V (49%), $T_{пл}$ 186...187 °С. ИК спектр: 680 (C—S), 1130 (CH_2OCH_2), 1590 cm^{-1} (COO). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,45...1,76 (6H, м, 3- CH_2 , 5- CH_2 , SCH_2); 2,85 (2H, с, SCH_2CO); 3,52...4,10 м. д. (4H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2). Найдено, %: С 46,45; Н 6,72; S 15,38. $C_8H_{14}O_4S$. Вычислено, %: С 46,51; Н 6,84; S 15,54.

β -Гидроксиэтил-4-(гидрокситетрагидропиранил-4-метил)сульфоксид (VI). К раствору 0,9 г (8 ммоль) сульфида IV в 20 мл метилэтилкетона добавляют 9 ммоль 30% H_2O_2 и кипятят смесь 1 ч, упаривают в вакууме и остаток кристаллизуют из этилацетата. Получают 0,7 г (67%) соединения VI, $T_{пл}$ 192...193 °С. ИК спектр: 1010 (S—O); 1110 cm^{-1} (CH_2OCH_2). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,60...1,92 (6H, м, 3- CH_2 , 5- CH_2 , CH_2); 2,75 (1H, с, OH); 3,45...3,95 м. д. (8H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2 , (CH_2)₂). Найдено, %: С 46,05; Н 7,61; S 15,25. $C_8H_{18}O_4S$. Вычислено, %: С 46,14; Н 7,74; S 15,39.

Карбоксиметил-4-гидрокситетрагидропиранил-4-метилсульфоксид (VII). В аналогичных условиях из 1,6 г (8 ммоль) сульфида V получают сульфоксид VII (65%), $T_{пл}$ 207...208 °С. ИК спектр: 1015 (S—O); 1110 cm^{-1} (CH_2OCH_2). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,45...1,80 (6H, м, 3- CH_2 , 5- CH_2); 2,85 (2H, с, CH_2CO); 3,50...3,95 м. д. (4H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2). Найдено, %: С 43,11; Н 6,18; S 14,29. $C_8H_{14}O_5S$. Вычислено, %: С 43,24; Н 6,35; S 14,42.

4-Гидрокси-4-(тиоцианометил)тетрагидропиран (VIII). К раствору 7,7 г (8 ммоль) тиоцианата калия в 60 мл H_2O добавляют 22 мл $HClO_4$, отфильтровывают осадок, фильтрат экстрагируют эфиром (3 × 50 мл), эфирный слой промывают 50 мл насыщенного раствора NaCl и сушат. К эфирному раствору добавляют 4,5 г (4 ммоль) эпоксида I, смесь перемешивают 24 ч при 20 °С. Затем реакционную массу промывают 5% раствором Na_2CO_3 . После отгонки эфира в вакууме получают 4,9 г (72%) соединения VIII, $T_{пл}$ 43 °С. ИК спектр: 2150 (SCN); 1120 cm^{-1} (CH_2OCH_2). Спектр ПМР (CCl_4): 1,55...1,75 (4H, м, 3- CH_2 , 5- CH_2); 2,95 (2H, с, CH_2S); 3,50...3,75 м. д. (5H, м, 2- CH_2 , 6- CH_2 , OH). Найдено, %: С 48,39; Н 6,25; N 7,91; S 18,42. $C_7H_{11}NO_2S$. Вычислено, %: С 48,54; Н 6,39; N 8,08; S 18,51.

4-Гидрокситетрагидропиранил-4-метилловый эфир 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (IX). К раствору 20,4 г (1 ммоль) 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, 0,8 г (0,5 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты в 100 мл $CHCl_3$ добавляют 1,1 г (1 ммоль) эпоксида I и смесь перемешивают 50 ч при 80 °С, нейтрализуют 5% раствором Na_2CO_3 , промывают водой, растворитель отгоняют, остаток обрабатывают горячей водой и отделяют масло, которое при стоянии кристаллизуется. Получают 2 г (61%) соединения IX, $T_{пл}$ 86...87 °С. ИК спектр: 1700 (C=O); 1100 cm^{-1} (CH_2OCH_2).

Спектр ПМР (ДМСО): 1,35...1,65 (4H, м, 3-CH₂, 5-CH₂); 3,32...4,25 (6H, м, 2-CH₂, 6-CH₂, CH₂O); 4,50 (2H, с, OCH₂O); 6,10 (1H, с, OH); 6,65...7,35 м. д. (3H, м, C₆H₃). Найдено, %: С 49,92; Н 4,65; Cl 21,05. С₁₄H₁₆Cl₂O₅. Вычислено, %: С 50,17; Н 4,80; Cl 21,15.

4-Гидрокситетрагидропиранил-4-метансульфонат натрия (X). Смесь 2,5 г (2 ммоль) сульфита натрия, 20 мл H₂O, 2,2 г (2 ммоль) эпоксида I и 30 мл этанола кипятят 3 ч, упаривают, остаток кристаллизуют из этанола. Получают 1,5 г (77%) соединения X, T_{пл} 252...253 °С. ИК спектр: 1120 (CH₂OCH₂); 3500 см⁻¹ (OH). Найдено, %: С 32,89; Н 4,92; S 14,46. С₆H₁₁NaO₅S. Вычислено, %: С 33,02; Н 5,07; S 14,69.

2-Имино-1,8-диоксаспиро[4.5]декан (XII). К раствору 5,3 г (7 ммоль) тиомочевинны в 40 мл MeOH добавляют по каплям 6 г (5 ммоль) эпоксида I. Смесь перемешивают при 20 °С 24 ч. Выпавший осадок кристаллизуют из этанола, получают 6,7 г (78%) соединения XII, T_{пл} 203...204 °С. ИК спектр: 1120 (CH₂OCH₂); 1640 (C=N); 3350 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (ДМСО): 1,55...1,95 (4H, м, 3-CH₂, 5-CH₂); 2,65 (2H, с, CH₂); 3,45...3,75 (4H, м, 2-CH₂, 6-CH₂); 6,15 м. д. (1H, с, H). Найдено, %: С 48,39; Н 6,25; N 7,92; S 18,36. С₇H₁₁NO₂S. Вычислено, %: С 48,54; Н 6,39; N 8,08; S 18,51.

S-(4-Гидрокситетрагидропиранилметил)тиуроний сульфат (XIII). К раствору 7,6 г (0,1 моль) тиомочевинны в 3 мл концентрированной H₂SO₄ и 35 мл H₂O добавляют по каплям 11,4 г (0,1 моль) эпоксида I. Смесь перемешивают при 0...5 °С в течение 5 ч, выпавший осадок кристаллизуют из этанола. Получают 1,8 г (72%) соединения XIII, T_{пл} 269...270 °С. ИК спектр: 675 (C—S), 3420 (NH₂), 1120 (CH₂OCH₂), 1675 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР (D₂O): 1,52...1,75 (4H, м, 3-CH₂, 5-CH₂); 2,75 (2H, с, CH₂S); 3,45...3,75 (4H, м, 2-CH₂, 6-CH₂); 7,15 (1H, с, NH₂); 8,32 м. д. (1H, с, NH₂). Найдено, %: С 29,04; Н 5,42; N 9,58; S 22,15. С₇H₁₆N₂O₆S₂. Вычислено, %: С 29,16; Н 5,52; N 9,71; S 22,24.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ибатуллин У. Г., Мухаметова Д. Я., Васильева С. А., Талипов Р. Ф., Сюрин Л. В., Сафаров М. Г., Рафиков С. Р. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1982. — № 9. — С. 2114.
2. Мочалин В. Б., Смолина З. И., Вульфсон А. И., Дюмаева Т. И., Унковский Б. В. // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7. — С. 825.
3. Ибатуллин У. Г., Сюрин Л. В., Васильева С. А., Семенова Т. Б., Сафаров М. Г. // ХГС. — 1984. — № 11. — С. 1455.
4. Мочалин В. Б., Смолина З. И., Вульфсон А. И., Дюмаева Т. И., Унковский Б. В. // ЖОХ. — 1974. — Т. 44. — С. 2334.
5. Васильева С. А., Мухаметянова Т. Ш., Сафаров М. Г. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 778.
6. Гробов Л. Н., Синекоков Н. П., Этлис В. С. // Успехи химии. — 1966. — Т. 35. — С. 1574.

Башкирский государственный университет
им. 40-летия Октября,
Уфа 450074

Поступило в редакцию 21.01.97