

Л. А. Баева,* А. Д. Улендеева, О. В. Шитикова, Н. К. Ляпина

СИНТЕЗ ТИАМОНО- И ТИАБИЦИКЛАНОВ НА ОСНОВЕ СУЛЬФИДА И МЕТАНТИОЛАТА НАТРИЯ

Взаимодействием сульфида и метантиолата натрия с формальдегидом и ацетоном получен 1-[5-ацетил-3-(метилтиометил)тетрагидро-3-тиопиранил]-1-этанон, внутримолекулярная кротоновая конденсация которого приводит к 4-метил-1-метилтиометил-7-тиабицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-ону. Выявлено участие 3-метил-тиометил-3-бутен-2-она в образовании тиамонциклана, предложена вероятная схема превращений.

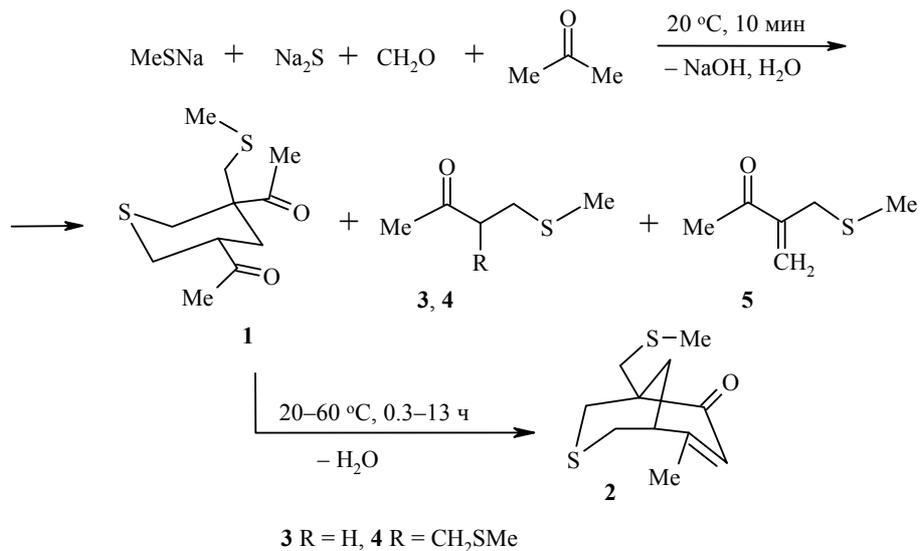
Ключевые слова: 1-[5-ацетил-3-(метилтиометил)тетрагидро-3-тиопиранил]-1-этанон, 4-метил-1-метилтиометил-7-тиабицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-он, метантиолат натрия, сульфид натрия, конденсация.

В последние годы разработаны методы получения алифатических и алициклических γ -кето-, γ,γ' -дикето-, γ -кетобиссульфидов, тиамон- и тиабцикланов [1–3] алкилтиометилированием кетонов с использованием в качестве серусодержащих реагентов сульфида или/и тиолатов натрия сульфидно-щелочных растворов (СЩР) газо- и нефтеперерабатывающих предприятий.

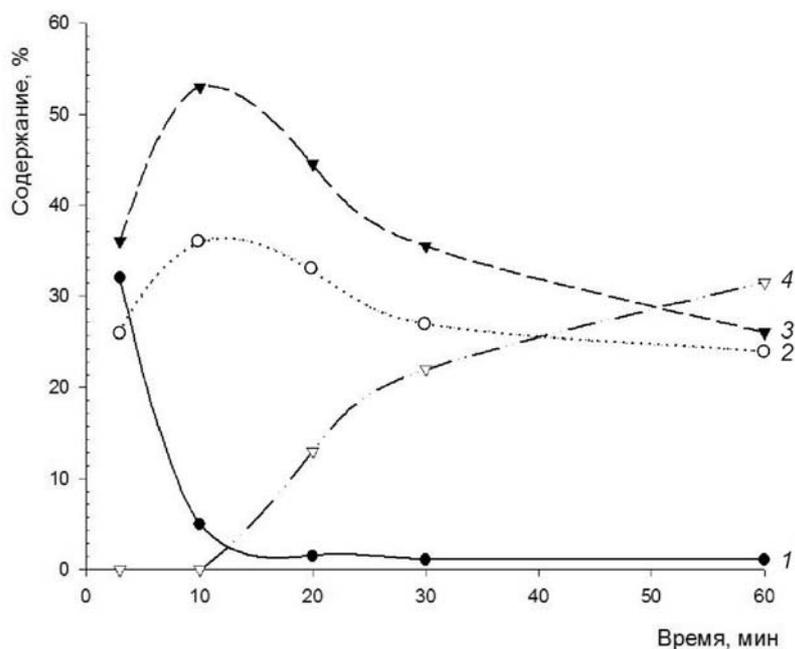
В настоящей работе изучена четырехкомпонентная конденсация ацетона с формальдегидом и присутствующими в СЩР сульфидом и метилтиолатом натрия, исследовано влияние условий реакции на состав и выход получаемых продуктов.

Конденсация сульфида и метилтиолата натрия СЩР с двукратным избытком формальдегида и ацетона при 20 °С в течение 10 мин приводит к 1-[5-ацетил-3-(метилтиометил)тетрагидро-3-тиопиранил]-1-этанону (**1**) с выходом 78% (на сульфид натрия). Выход тиамонциклана **1** возрастает при увеличении расхода формальдегида (таблица, оп. № 1–4) и содержания сульфида натрия в СЩР (оп. № 3, 5, 6). Увеличение продолжительности реакции способствует уменьшению содержания тиамонциклана **1** за счет его превращения в описанный нами ранее [4] 4-метил-1-метилтиометил-7-тиабицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-он (**2**), количество которого в реакционной смеси через 1 ч составляет 32%. Полная конверсия соединения **1** в **2** достигается при 50–60 °С за 13 ч.

Наряду с образованием тиамон- и тиабцикланов **1** и **2** протекает алкилтиометилирование ацетона формальдегидом и метантиолатом натрия, приводящее к 5-тиагексан-2-ону **3** и 1,1-бис(метилтиометил)пропан-2-ону (**4**). В зависимости от концентрации метантиолата натрия в СЩР выход γ -кетосульфидов **3** и **4** составляет, соответственно, 3–6 и 32–52% (10 мин, 20 °С). С помощью ИК спектроскопии и ГЖХ в реакционной смеси обнаружен 3-метилтиометил-3-бутен-2-он (**5**).



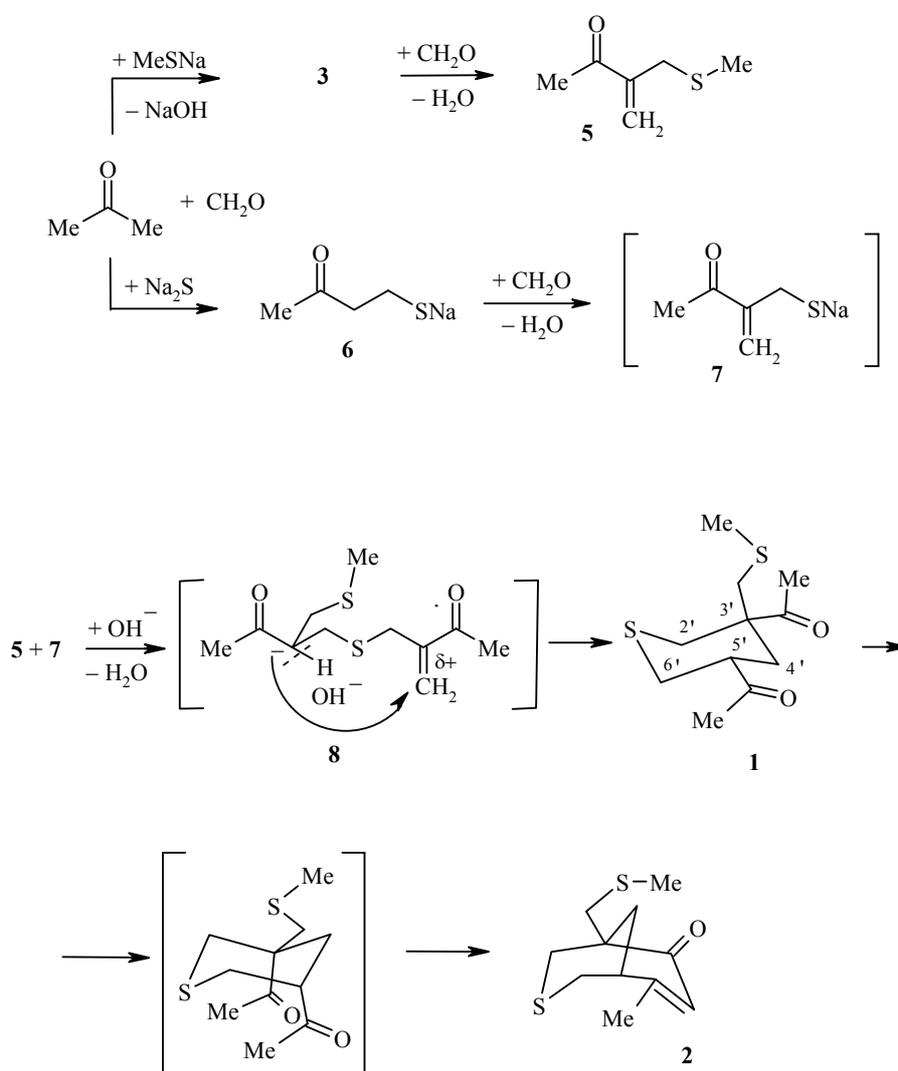
По данным ГЖХ, через 3 мин реакции образуется 32% соединения **5**, 36% соединения **1** и 26% соединения **4** (рисунок). Через 10 мин содержание сульфида **5** уменьшается за счет превращения в соединения **1** и **4**, количество которых возрастает до 53 и 36% соответственно. Через 20 мин наблюдается снижение содержания тиамонциклана **1** (до 45%) и появление соединения **2** (13%).



Зависимость содержания продуктов реакции от времени взаимодействия сульфида и метилтиолатата натрия с формальдегидом и ацетоном (условия опыта № 3, см. таблицу):

- 1 – 3-метилтиометил-3-бутен-2-он (**5**), 2 – 1,1-бис(метилтиометил)пропан-2-он (**4**),
 3 – 1-[5-ацетил-3-(метилтиометил)тетрагидро-3-тиопиранил]-1-этанон (**1**),
 4 – 4-метил-1-метилтиометил-7-тиабицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-он (**2**)

Полученные данные позволяют предположить следующую схему образования тиамон- и тиабцикланов **1** и **2**. Первоначально происходит алкилтиометилирование пропанона формальдегидом, метантиолатом и сульфидом натрия с образованием 5-тиагексан-2-она (**3**) и 3-оксо-1-бутантиолатата натрия (**6**), последующая конденсация которых с формальдегидом приводит к 3-метилтиометил-3-бутен-2-ону (**5**) и 2-ацетил-2-пропен-1-тиолату натрия (**7**) соответственно. Затем тиолат-анион **7** присоединяется к кратной связи кетоаллилсульфида **5** с образованием 3-(2-метил-тио-метил-3-оксобутилтиометил)-3-бутен-2-она (**8**), который внутримолекулярно циклизуется по Михаэлю в соединение **1**. На последней стадии протекает внутримолекулярная кротоновая конденсация тиамонциклана **1**, приводящая к тиабциклану **2**.



**Конденсация сульфида и метантиолата натрия СЦР
с формальдегидом и ацетоном (20 °С, 10 мин)**

Опыт	Содержание серы в СЦР, мас.%		Молярное соотно- шение СН ₂ О : кетон на моль серы	Степень превращения серы, %		Содер- жание соеди- нения 1 в смеси, %	Выход на сульфид натрия, %
	Суль- фидная	Тио- латная		Суль- фидная	Тио- латная		
1	1.90	5.27	1.3 : 1.3	70	84	42	43
2	1.90	5.27	1.5 : 1.3	89	84	51	56
3	1.90	5.27	2 : 2	99	95	58	78
4	1.90	5.27	2.2 : 2	100	96	68	89
5	2.17	4.14	2 : 2	99	97	64	85
6	2.61	2.69	2 : 2	99	94	73	91

Образование бутантиолата натрия **6**, промежуточного продукта алкилтиометилирования ацетона формальдегидом и сульфидом натрия, подтверждается появлением характерного для тиолов [6] скачка потенциала от –400 до +100 мВ на кривой потенциометрического аргентометрического титрования реакционной смеси.

Состав и строение соединений **1–5** подтверждены элементным анализом и данными спектральных исследований. Физико-химические константы и спектральные характеристики соединений **2–4** и **5** соответствуют опубликованным в работах [4] и [5]. В спектре ЯМР ¹Н тиамонциклана **1** наряду с сигналами протонов метиновой и метиленовых групп цикла наблюдаются синглетные сигналы протонов тиометильной (2.11 м. д.) и двух ацетильных (2.21 и 2.31 м. д.) групп, карбонильным углеродам которых соответствуют сигналы при 209.17 и 209.61 м. д. в спектрах ЯМР ¹³С. В спектре ЯМР ¹Н протонам Н-4', Н-6' отвечают дублет дублетов и триплет триплетов при 1.19 и 2.85 м. д. соответственно. Значения КССВ соответствуют аксиально-аксиальному взаимодействию между протонами Н-4',5' ($J_{4'a,5'a} = 12.5$); Н-6',5' ($J_{6'a,5'a} = 12.0$ Гц) и указывают, что для тиамонциклана **1** наиболее вероятной является кресловидная конформация с экваториальным расположением ацетильных заместителей. Экваториальная ориентация объемных заместителей позволяет избежать неблагоприятных пространственных взаимодействий в молекуле, однако не способствует ее циклизации из-за удаленности ацетильных групп. Образование тиабциклана **2**, по-видимому, протекает при инверсии тиопиранового цикла в конформацию с пространственно сближенными аксиально-расположенными ацетильными заместителями.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить зависимость состава получаемых продуктов от продолжительности конденсации ацетона с формальдегидом, сульфидом и метантиолатом натрия СЦР и разработать одностадийный метод синтеза тиамонциклана **1**. Последний циклизуется в тиабциклан **2**, перспективный для дальнейшего целенаправленного получения биологически активных веществ [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе Specord M-80 (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ^{13}C и ^1H , эксперимент по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY – на спектрометре Bruker AM-300 (75 и 300 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. ГЖХ анализ проводили на хроматографе Хром-5, колонка 2.4 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300 °С, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель гелий. Для определения содержания соединений **1**, **2**, **4** и **5** использовали метод внутреннего стандарта (гексадекан). Содержание сульфидной и меркаптидной серы определяли потенциометрическим титрованием иодатом калия и аммиаком азотнокислого серебра соответственно [6].

Для синтеза тиамно- и тиабиицикланов использовали СЦР Оренбургского ГПЗ, содержащий 1.90 (2.17; 2.61) мас.% сульфидной и 5.27 (4.14; 2.69) мас.% меркаптидной серы, представленной преимущественно метилтиолатом натрия (95%).

Синтез 1-[5-ацетил-3-(метилтиометил)тетрагидро-3-тиопиранил]-1-этанола (1) и 4-метил-1-метилтиометил-7-тиабиицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-она (2). В 100 г СЦР, содержащего 1.90 г (0.059 моль) сульфидной и 5.27 г (0.165 моль) меркаптидной серы, при перемешивании последовательно добавляют 41 мл 30% раствора формальдегида (0.45 моль) и 33 мл (0.45 моль) ацетона. При получении тиамноциклана **1** смесь перемешивают 10 мин при 20 °С, тиабиициклана **2** – 13 ч при 60 °С, затем отделяют органический слой, а водный слой экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл). Экстракт, объединенный с ранее выделенным органическим слоем, промывают 10% HCl, водой (1:1 по объему) и сушат MgSO_4 . Хлороформ отгоняют, получают, соответственно, 19.54 и 19.04 г смеси веществ **1**, **3–5** и **2–5**, которую перегоняют в вакууме и обрабатывают, как описано ниже.

1-[5-Ацетил-3-(метилтиометил)тетрагидро-3-тиопиранил]-1-этанол (1) получают из 2 г фракции с т. кип. 187–197 °С (5 мм рт. ст.) хроматографией на колонке с силикагелем (элюент этилацетат–гексан, 1:4). Выход 1.16 г (78%) соединения **1**. Т. пл. 46–47 °С (этилацетат–гексан, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710, 1695 (C=O), 1369, 1350 ($\text{CH}_3\text{--C=O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (1H, д, д, $J_{gem} = 13.5$, $J_{4'a,5'a} = 12.5$, H-4'a); 2.11 (3H, с, SCH_3); 2.21 (3H, с, 2''- CH_3); 2.31 (3H, с, 2- CH_3); 2.57 (1H, д, $J_{gem} = 12.0$, H-6'e); 2.60–2.65 (4H, м, H-5',4'e, CH_2S); 2.72 (1H, д, $J_{gem} = 14.1$, H-2'e); 2.85 (1H, т. т, $J_{gem} = J_{6'a,5'a} = 12.0$, $J_{6'a,4'e} = J_{6'a,2'a} = 3.3$, H-6'a); 2.96 (1H, д, д, $J_{gem} = 14.1$, $J_{2'a,4'e} = 2.0$, $J_{2'a,6'a} = 3.3$, H-2'a). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.07 (CH_3S); 26.31 ($\text{C--CH}_3\text{C=O}$); 28.33 ($\text{C--CH}_3\text{C(1'')=O}$); 29.08 (C-6'); 34.40 (C-4'); 34.45 (C-2'); 45.17 (CH_2S); 48.32 (C-5'); 53.20 (C-3'); 209.17 (C-1'=O); 209.61 (C=O). Найдено, %: C 53.70; H 7.11; S 26.09. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 53.62; H 7.36; S 26.03.

4-Метил-1-метилтиометил-7-тиабиицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-он (2). Из фракций с т. кип. >108 °С (1 мм рт. ст.) выпадают кристаллы соединения **2**, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 9.7 г (72%), т. пл. 74–75 °С (этанол), что совпадает с данными статьи [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Д. Улендеева, Т. С. Никитина, Л. А. Баева, Л. В. Спирихин, Л. Т. Карачурина, Р. Ю. Хисамутдинова, Н. С. Макара, Ф. С. Зарудий, Н. К. Ляпина, *Хим.-фарм. журн.*, **38**, № 12, 15 (2004).
2. А. Д. Улендеева, Л. А. Баева, О. Р. Валиуллин, Т. С. Никитина, 1498

- Д. Д. Арсланова, Л. В. Спирихин, Н. К. Ляпина, *Нефтехимия*, **46**, 139 (2006).
3. Л. А. Баева, А. Д. Улендеева, А. Р. Гайсина, О. В. Шитикова, Е. Г. Галкин, Н. К. Ляпина, *Нефтехимия*, **47**, 134 (2007).
 4. А. Д. Улендеева, Л. А. Баева, Е. Г. Галкин, Е. В. Васильева, Н. К. Ляпина, *Нефтехимия*, **38**, 214 (1998).
 5. Л. А. Баева, А. Д. Улендеева, А. Р. Гайсина, О. В. Шитикова, Е. Г. Галкин, Н. К. Ляпина, *Нефтехимия*, **47**, 412 (2007).
 6. И. А. Рубинштейн, З. А. Клейменова, Е. П. Соболев, в кн. *Методы анализа органических соединений нефти, их смесей и производных*, Москва, 1960, с. 74.

*Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН,
Уфа 450075, Россия
e-mail: sulfur@anrb.ru*

Поступило 08.07.2008