

Н. Ж. Сайфуллина, А. К. Ташмухамедова, Х. М. Шахидоятов^а

**ВЛИЯНИЕ МАКРОЦИКЛА КРАУН-ЭФИРА НА РЕАКЦИЮ
МЕТИЛИРОВАНИЯ ТИОАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗО-15-КРАУН-5 И ВЕРАТРОЛА**

Показано влияние бензо-15-краун-5-эфира на реакцию метилирования тиамидных производных, приводящее к образованию нитрилов карбоновых кислот.

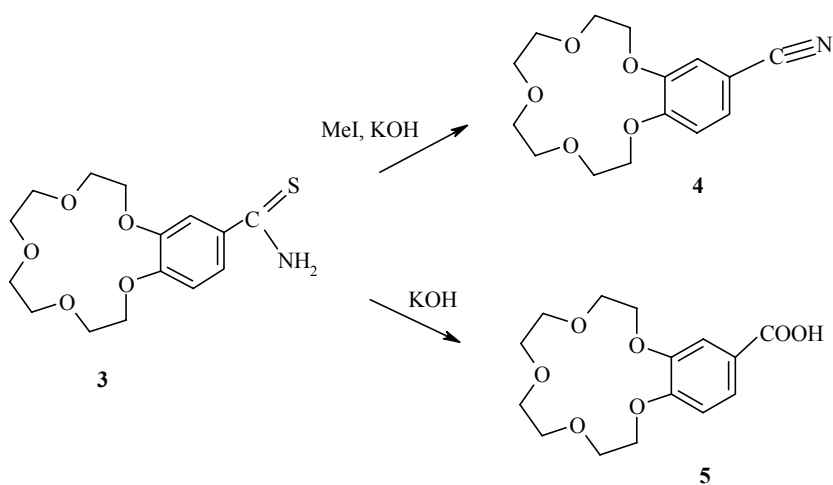
Ключевые слова: бензо-15-краун-5, вератрол, метилирование тиамидов, тиамидирование.

Тиамиды являются удобными интермедиатами в органическом синтезе и их реакционная способность возрастает при переходе к S-алкилзамещенным имиотиоэфирам [1]. Последние обычно получают метилированием тиамидов метилиодидом в щелочной среде. Мы попытались использовать этот метод для получения метиловых эфиров имиотиовератровой и бензо-15-краун-5-имиотиокарбоновой кислот. Исходные тиамиды указанных кислот получали взаимодействием вератрола и бензо-15-краун-5 (B15K5), соответственно, с роданидом калия в полифосфорной кислоте [2].

При метилировании амида тиовератровой кислоты (**1**) в щелочной среде образовался ожидаемый продукт – метиловый эфир имиотиовератровой кислоты (**2**) (табл. 1, оп. 1). Структура полученного соединения установлена на основании спектра ЯМР ¹H. Присутствующие в спектре дублет при 7.80, синглет при 7.70 и дублет при 7.13 м. д. отвечают протонам бензольного кольца в положениях 6, 2, 5 соответственно. Дублет при 3.93 м. д. соответствует шести протонам метоксильных групп. Трехпротонный синглет при 3.0 м. д. подтверждает наличие метильной группы.

Попытка метилирования амида (бензо-15-краун-5)-4'-тиокарбоновой кислоты (**3**) в аналогичных условиях, вопреки нашим ожиданиям, привела к образованию (бензо-15-краун-5)-4'-карбонитрила (**4**) (оп. 2).

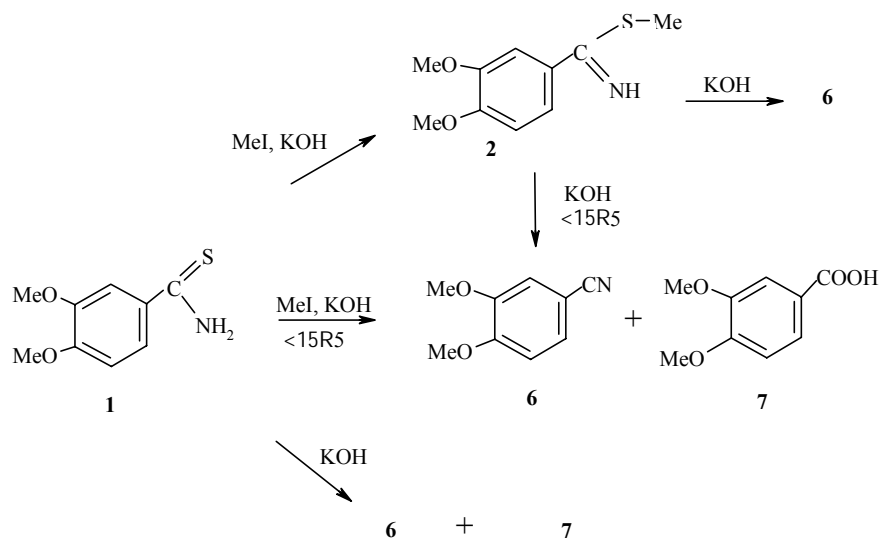
Структура соединения **4** следовала из спектра ЯМР ¹H, ИК и масс-спектров. В спектре ЯМР ¹H этого соединения имеются сигналы ароматических протонов при 7.2, 7.0 и 6.8 м. д., которые соответствуют трем протонам в положениях 5', 3' и 6', соответственно, и мультиплет 16 протонов макроцикла при 3.60–4.17 м. д. Сигналы протонов метильной группы отсутствуют. В ИК спектре имеются полосы поглощения при 3750 и 2230 см⁻¹, характерные для группы CN. Масс-спектр содержит молекулярный ион [M]⁺ 293, что подтверждает строение нитрила **4**.



В щелочной среде тиамидные производные превращаются в нитрилы [3], поэтому мы исключили иодистый метил из реакционной смеси и обработали соединение **3** только KOH (оп. 3). При комнатной температуре реакция не идет, а при нагревании образовалась (бензо-15-краун-5)-4'-карбоновая кислота (**5**). Полученные результаты свидетельствуют о влиянии краун-эфира на протекание этой реакции. Для подтверждения такого заключения мы попытались провести метилирование амида соединения **1** в присутствии небольшого количества Б15К5 (оп. 4). При этом были получены вератровая кислота (**7**) и ее нитрил **6**, а продукт метилирования не был обнаружен. Мы предположили, что Б15К5 связывает молекулу MeI в комплекс и метилирование не идет. При проведении реакции в отсутствие MeI (оп. 5) наблюдалось образование тех же продуктов – кислоты **7** и ее нитрила **6**. Полученные результаты подтверждают, что в присутствии краун-эфира метилирование не идет, а протекает обычный щелочной гидролиз тиамидов.

Далее мы изучили взаимодействие соединения **2** с KOH в присутствии Б15К5 и без него (оп. 6, 7). В первом случае получилась смесь нитрила **6** и кислоты **7**, во втором случае – в отсутствие краун-эфира – образовался только нитрил **6**. Следовательно, в присутствии краун-эфира щелочной гидролиз соединения **2** протекает более глубоко.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что в присутствии краун-эфира метилирование не идет, а образуются продукты щелочного гидролиза – нитрилы и карбоновые кислоты. Такое влияние Б15К5 можно объяснить его комплексообразованием как с MeI, приводящим к образованию нитрила, так и с KOH, в результате чего образуется активный «голый» анион OH, который способствует более глубокому процессу гидролиза с образованием нитрила и далее кислоты.



Метилирование амидов тиовератровой и (бензо-15-краун-5)-4'-тиокарбоновой кислот

Опыт	Реагенты	Мол. соотношение	Т. реак., °С	t реак., ч	Т. пл. продукта, °С	Продукты реакции
1	1, KOH, MeI	1:4:4	20–25	4.5	175–179	2
2	3, KOH, MeI	1:4:4	20–25	2	86–87	4
3	3, KOH	1:4	20–25	3		Реакция не идет (данные ТСХ)
4	1, KOH, MeI, Б15К5	1:4:4:0.5	80–83 20–25	2 3	178–184 Продукт не выделяли	5 7, 6, (данные ТСХ)
5	1, KOH	1:4	20–25	3	Продукт не выделяли	7, 6 (данные ТСХ)
6	2, KOH, Б15К5	1:4:0.5	40–45	3	63–65 173–180	6, 7
7	2, KOH	1:4	40–45	3	63–65	6

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали в CDCl_3 и $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ на спектрометре Tesla BS-567 (100 МГц), внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры получали в таблетках КВг на Фурье-спектрофотометре Perkin-Elmer, масс-спектры – на приборе Kratos MS25RF. Контроль за ходом реакции и чистотой продукта осуществляли на Al_2O_3 II ст. акт. и на пластинах Silufol UV-254.

Метилирование амида тиовератровой кислоты (**1**) до метилового эфира иминотиовератровой кислоты (**2**) (оп. 1) и получение нитрила (бензо-15-краун-5)-4'-карбоновой кислоты (**4**) из амида **3** (оп. 2) проводят в диоксане по методикам работы [4].

Гидролиз амида (бензо-15-краун-5)-4'-тиокарбоновой кислоты (3) (оп. 3). К раствору 0.07 г (0.2 ммоль) амида **3** в 5 мл диоксана добавляют по каплям раствор 0.04 г (0.8 ммоль) КОН в 1 мл воды. Смесь нагревают 2 ч при 80 °С. К реакционной массе добавляют 5 мл воды, подкисляют HCl, экстрагируют хлороформом. После упаривания экстракта получают 0.02 г (33%) соединения **5**, т. пл. 178–184 °С (186 °С [5]). Кислота **5** легко растворяется в водном растворе NaHCO_3 .

Реакция соединения 1 с MeI и КОН в присутствии Б15К5 (оп. 4). Смесь 0.1 г (0.5 ммоль) амида **1** и 0.067 г (0.25 ммоль) Б15К5 растирают и затем растворяют в 5 мл диоксана. К полученному раствору при перемешивании добавляют 0.12 мл (2 ммоль) MeI и раствор 0.1 г (2 ммоль) КОН в 1 мл воды. Смесь выдерживают 3 ч при ~20 °С. По данным ТСХ, на Al_2O_3 (элюент бензол–ацетон, 3:1) продуктами реакции являются кислота **7** и ее нитрил **6** (~1:1).

Гидролиз соединения 1 (оп. 5). Растворяют 0.1 г (0.5 ммоль) амида **1** в 4 мл диоксана и при перемешивании на магнитной мешалке добавляют раствор 0.11 г (2 ммоль) КОН в 2 мл воды. Смесь выдерживают 3 ч при ~20 °С. По ТСХ на Al_2O_3 (элюент бензол–ацетон, 3:1) наблюдают образование кислоты **7** и ее нитрила **6** (~1:1).

Гидролиз соединения 2 (оп. 6). Растворяют 0.1 г (0.5 ммоль) эфира **2** и 0.67 г (0.25 ммоль) Б15К5 в 5 мл диоксана при 40–45 °С и добавляют при перемешивании раствор 0.11 г (2 ммоль) КОН в 1 мл воды. Раствор при этом обесцвечивается. Перемешивание продолжают в течение 3 ч, затем реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют последовательно хлороформом и бензолом. После удаления бензола остаток кристаллизуют из гексана, получают 0.33 г (выход 34%) соединения **6**, т. пл. 63–65 °С (т. пл. 67–68 °С [6]). Из водно-диоксанового маточного раствора при подкислении выделяют 0.22 г (выход 27%) соединения **7**, т. пл. 173–180 °С (т. пл. 180 °С [6]).

Взаимодействие соединения 2 с КОН (оп. 7) проводят аналогично оп. 6, но без добавления Б15К5 и получают 0.05 г (выход 65%) соединения **6**, т. пл. 63–65 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. Panel, S. Panel, *J. Indian. Chem. Soc.*, **45**, 167 (1968).
2. Н. Ж. Сайфуллина, А. Д. Гребенюк, К. А. Ибрагимжанов, А. К. Ташмухамедова, *Узб. хим. журн.*, № 1, 29 (1999).
3. R. Hurd, G. DeLamater, *Chem. Rev.*, **61**, 45 (1961).
4. Н. Ж. Сайфуллина, К. А. Ибрагимжанов, А. К. Ташмухамедова, Х. М. Шахидиятов, *ХГС*, 937 (1999).
5. R. Ungaro, B. El Haj, J. Smid, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5198 (1976).
6. *Словарь органических соединений*, под ред. И. Хейльброна и Г. М. Бэнбери, **3**, Изд-во иностр. лит., Москва, 1949, 914.

Национальный университет
им. М. Улугбека, Ташкент 700095,
Узбекистан
e-mail sayfullin@mail.tps.uz

Поступило в редакцию 02.08.1999
После доработки 26.05.2003

^aИнститут химии растительных веществ
АН РУз, Ташкент 700170