ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 3, с. 326–330

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.895

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ МАКРОГЕТЕРО(*S*,*N*)ЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ИЗОМЕРНЫХ АМИНОТИОФЕНОЛОВ

© 2022 г. Е. Б. Рахимова*, А. Г. Ибрагимов

Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук» (ИНК УФИЦ РАН), Россия, 450075, Уфа, просп. Октября, 141
**e-mail: rakhimovaelena@mail.ru*

Поступила в редакцию 15.09.2021 г.
После доработки 25.09.2021 г.
Принята к публикации 28.09.2021 г.

Разработан однореакторный метод синтеза макрогетеро(*S*,*N*)циклов реакцией циклотиометилирования изомерных аминотиофенолов с формальдегидом и алкандитиолами в присутствии катализатора $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$.

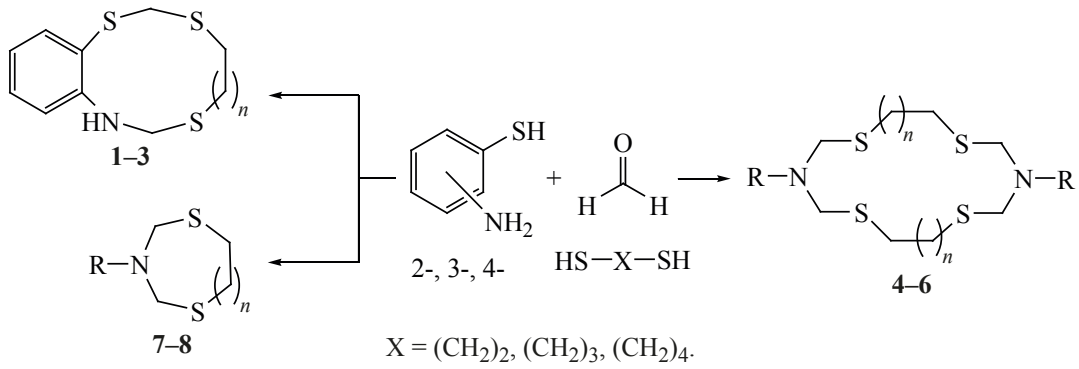
Ключевые слова: катализ, циклотиометилирование, аминотиофенолы, формальдегид, алкандитиолы, *S*,*N*-гетероциклы, макроциклы

DOI: 10.31857/S0514749222030119

Перспективным направлением химии тиолов [1] является их участие в реакциях гетероциклизации с образованием соединений с практически полезными свойствами. Гетероциклизация обусловлена высокой реакционной способностью тиольной группы. С одной стороны, синтез гетероциклических систем на основе тиолов должен учитывать наличие, наряду с тиольной группой, и других функциональных групп или реакционных центров, с другой – реагент должен содержать функциональные группы, легко реагирующие с тиольной группой. С этой точки зрения большой интерес представляют возможности каталитической циклоконденсации первичных аминов с двухкомпонентной системой CH_2O–дитиол [2] в одностадийном синтезе различных классов биологически активных *S*,*N*-содержащих гетероциклов [3–6], а также тиазамакрогетероциклов, применяемых в качестве селективных комплексообразователей [7], ионофоров [8] и эффективных сорбентов для выделения и очистки драгоценных металлов [9].

Ранее нами была продемонстрирована возможность синтеза *S*,*N*-содержащих макрогетероциклов гетероциклизацией тетраметил-2,6-дитиагептан-1,7-диамина [10] и рециклизацией окса(тиа)-циклоалканов [11] с ароматическими аминами в условиях катализа. С целью разработки эффективного метода синтеза практически важных макрогетеро(*S*,*N*)циклов мы продолжили исследования жидкофазной конденсации соединений, содержащих подвижные атомы водорода, с двухкомпонентной системой CH_2O–дитиол и изучили взаимодействие бифункциональных анилинов, а именно *орто*-, *мета*-, *пара*-аминотиофенолов с CH_2O и алкан(1,2-этан, 1,3-пропан, 1,4-бутан)дитиолами под действием катализатора на основе Sm (III), применяемого в подобных реакциях гетероциклизации [12]. На примере модельной реак-

Схема 1



Реагенты и условия: 5 мол % $Sm(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$, EtOH, rt, 3 ч.
1, *n* = 1 (62%); **2**, *n* = 2 (54%); **3**, *n* = 3 (48%);
4, R = 3-меркаптофенил, *n* = 1 (64%); **5**, R = 3-меркаптофенил, *n* = 2 (51%);
6, R = 3-меркаптофенил, *n* = 3 (42%); **7**, R = 4-меркаптофенил, *n* = 1 (78%);
8, R = 4-меркаптофенил, *n* = 2 (66%)

ции *орто*-аминотиофенола с CH_2O и 1,2-этандитиолом мы установили, что указанное взаимодействие в мольном соотношении исходных реагентов 1:2:1 при 20°C в среде этанола в присутствии 5 мол % катализатора $Sm(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$ приводит к образованию 4,5,7,8-тетрагидро-1,3,6,8-бензотритиазецина (**1**) с выходом 62% (схема 1). При использовании в условиях данной мультикомпонентной реакции 1,3-пропан(1,4-бутан)дитиолов нам удалось синтезировать соответствующие 5,6,8,9-тетрагидро-4*H*-1,3,7,9-бензотритиазациклоундецин (**2**) и 4,5,6,7,9,10-гексагидро-1,3,8,10-бензотритиазациклододецин (**3**) с выходами 54 и 48%. Отметим, что с ростом алифатической цепи алкандитиола выход целевого гетероцикла уменьшается. Отнесение сигналов в спектрах бензконденсированных *S*,*N*-гетероциклов **1–3** проведено на основании двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов ЯМР.

мета-Аминотиофенол в разработанных условиях реакции взаимодействует с CH_2O и алкан(1,2-этан, 1,3-пропан, 1,4-бутан)дитиолами по типу [2+4+2]-циклоконденсации с количественным образованием соответственно тетратиадиазациклотетра(гекса,окта)деканов **4–6**. Предложенные структуры макроциклов подтверждаются регистрацией молекулярных пиков в масс-спектрах MALDI TOF/TOF с матрично-индуцированной лазерной десорбцией положительных ионов. Реакция *пара*-аминотиофенола с CH_2O и алкандитиолами в присутствии нитрата самария (III) позволила получить семичленный 1,5,3-дитиазепан **7** [11] и восьмичленный 1,5,3-дитиазокан **8** [10, 11] с выходами 66–78%. Попытка получения девятичленного *S*,*N*-гетероцикла не увенчалась успехом. В качестве основного продукта реакции было зафиксировано описанное ранее [13] бис(гидроксиметил)производное 1,4-бутандитиола.

Циклотиометилирование изомерных аминотиофенолов с формальдегидом и алкандитиолами (*общая методика*). Смесь исходных соединений, состоящую из 1 ммоль соответствующего алкандитиола и 0.148 мл (2 ммоль) 37%-ного водного раствора формальдегида, перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем прибавляли по каплям 0.125 г (1 ммоль) *орто*- или *пара*-аминотиофенола в 15 мл этанола и добавляли 0.022 г (0.05 ммоль) $Sm(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$. Циклотиометилирование *мета*-аминотиофенола проводили с двойным избытком при мольном соотношении исходных реагентов 2:4:2. Реакционную смесь перемешивали 2.5 ч при температуре ~20°C и упаривали, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2, выделяли чистые гетероциклы **1–8**.

4,5,7,8-Тетрагидро-1,3,6,8-бензотритиазецин (1). Выход 0.15 г (62%), масло, R_f 0.9 (Sorbfil, $CHCl_3$–гексан, 5:1), $C_{10}H_{13}NS_3$. Спектральные характеристики идентичны описанным в литературе [11].

5,6,8,9-Тетрагидро-4*H*-1,3,7,9-бензотритиазациклоундецин (2). Выход 0.14 г (54%), масло, R_f

0.9 (Sorbfil, $CHCl_3$–гексан, 5:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.72–1.93 м (2H, H^5), 2.41 уш.с (2H, H^4), 2.92 уш.с (2H, H^6), 4.45 уш.с (2H, H^2), 4.80 уш.с (2H, H^8), 6.47 д (1H, H^{10}, *J* 8.0 Гц), 6.75 т (1H, H^{11}, *J* 7.4 Гц), 6.98 т (1H, H^{12}, *J* 7.6 Гц), 7.07 д (1H, H^{13}, *J* 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 28.4 (C^5), 30.9 (C^4), 32.5 (C^6), 52.3 (C^2), 55.6 (C^8), 108.5 (C^{10}), 120.3 (C^{12}), 122.4 (C^{11}), 125.7 (C^{13}), 127.7 (C^{13a}), 145.6 (C^{9a}). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* ($I_{отн}$, %): 297 (100) $[M + K + H]^+$. Найдено, %: C 51.25; H 5.82; N 5.36; S 37.41. $C_{11}H_{15}NS_3$. Вычислено, %: C 51.32; H 5.87; N 5.44; S 37.37.

4,5,6,7,9,10-Гексагидро-1,3,8,10-бензотритиазациклододецин (3). Выход 0.13 г (48%), масло, R_f 0.8 (Sorbfil, $CHCl_3$–гексан, 5:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.15 уш.с (4H, $H^{5,6}$), 2.74 уш.с (4H, $H^{4,7}$), 4.42 уш.с (2H, H^2), 4.58 уш.с (2H, H^9), 6.49 д (1H, H^{11}, *J* 8.0 Гц), 6.75–6.92 м (2H, $H^{12,13}$), 7.05 д (1H, H^{14}, *J* 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 28.5 ($C^{5,6}$), 33.4 ($C^{4,7}$), 53.2 (C^2), 55.8 (C^9), 108.6 (C^{11}), 120.1 (C^{13}), 122.3 (C^{12}), 125.5 (C^{14}), 127.2 (C^{14a}), 145.1 (C^{10a}). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* ($I_{отн}$, %): 295 $[M + Na + H]^+$. Найдено, %: C 52.95; H 6.27; N 5.08; S 35.51. $C_{12}H_{17}NS_3$. Вычислено, %: C 53.09; H 6.31; N 5.16; S 35.44.

***N,N'*-Бис(3-меркаптофенил)-1,5,8,12-тетратиа-3,10-диазациклотетрадекан (4).** Выход 0.31 г (64%), масло, R_f 0.80 (Sorbfil, бензол–этанол, 9:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.09 уш.с (8H, $H^{6,7,13,14}$), 3.48 уш.с (2H, SH), 4.80 уш.с (8H, $H^{2,4,9,11}$), 6.78–7.08 м (6H, $H^{2',2'',4',4'',6',6''}$), 7.15–7.28 м (2H, $H^{5',5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 35.7 ($C^{6,7,13,14}$), 54.6 ($C^{2,4,9,11}$), 113.2 ($C^{6',6''}$), 116.4 ($C^{2',2''}$), 120.9 ($C^{4',4''}$), 129.8 ($C^{5',5''}$), 131.2 ($C^{1',1''}$), 148.1 ($C^{3',3''}$). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* ($I_{отн}$, %): 487 $[M + H]^+$. Найдено, %: 49.28; H 5.32; N 5.70; S 39.50. $C_{20}H_{26}N_2S_6$. Вычислено, %: C 49.34; H 5.39; N 5.75; S 39.52.

***N,N'*-Бис(3-меркаптофенил)-1,5,9,13-тетратиа-3,11-диазациклогексадекан (5).** Выход 0.26 г (51%), масло, R_f 0.9 (Sorbfil, бензол–этанол, 9:1), $C_{22}H_{30}N_2S_6$. Спектральные характеристики идентичны описанным в литературе [10].

***N,N'*-Бис(3-Меркаптофенил)-1,5,10,14-тетратиа-3,12-диазациклооктадекан (6).** Выход 0.23 г (42%), масло, R_f 0.75 (Sorbfil, PhMe–EtOAc–Me_2CO, 8:1:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.71 уш.с (8H, $H^{7,8,16,17}$), 2.54 уш.с (8H, $H^{6,9,15,18}$), 3.49 уш.с (2H, SH), 4.62 уш.с (8H, $H^{2,4,11,13}$), 6.74–6.80 м (4H, $H^{4',4'',6',6''}$), 6.88 уш.с (2H, $H^{2',2''}$), 7.14 т (2H, $H^{5',5''}$, *J* 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 27.7 ($C^{7,8,16,17}$), 30.9 ($C^{6,9,15,18}$), 53.5 ($C^{2,4,11,13}$), 113.1 ($C^{6',6''}$), 116.3 ($C^{2',2''}$), 120.7 ($C^{4',4''}$), 129.8 ($C^{5',5''}$), 131.8 ($C^{1',1''}$), 148.0 ($C^{3',3''}$). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* ($I_{отн}$, %): 541 $[M - H]^+$. Найдено, %: C 52.98; H 6.27; N 5.09; S 35.41. $C_{24}H_{34}N_2S_6$. Вычислено, %: C 53.09; H 6.31; N 5.16; S 35.44.

4-(1,5,3-Дитиазепан-3-ил)тиофенол (7). Выход 0.19 г (78%), кристаллическое вещество, R_f 0.8 (Sorbfil, PhMe–EtOAc–Me_2CO, 8:1:1), $C_{10}H_{13}NS_3$. Спектральные характеристики идентичны описанным в литературе [11].

4-(1,5,3-Дитиазокан-3-ил)тиофенол (8). Выход 0.17 г (66%), кристаллическое вещество, R_f 0.8 (Sorbfil, PhMe–EtOAc–Me_2CO, 8:1:1), $C_{11}H_{15}NS_3$. Спектральные характеристики идентичны описанным в литературе [11].

Одномерные спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C, а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) спектры регистрировали на спектрометре BrukerAvance 400 (400.13 МГц для ядер ^{1}H, 100.62 МГц для ядер ^{13}C) в $CDCl_3$ или ДМСО-d_6 по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица – 2,5-дигидроксибензойная кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker Autoflex™ III Smartbeam. Элементный анализ образцов проводили на анализаторе фирмы CarloErba 1106. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), проявляли парами I_2. Для колоночной хроматографии использовали силикагель КСК (100–200 мкм). Использованные реактивы приобретены в компаниях Sigma-Aldrich и Acros Organics.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Катализируемое $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ циклотиометилирование *орто*-аминотиофенола с формальдегидом и алкандитиолами осуществляется по обеим функциональным группам исходного субстрата с образованием бензконденсированных макрогете-

ро(*S*,*N*)циклов. Гетероциклизация *пара*-аминотиофенола протекает исключительно по аминогруппе с образованием изолированных *S*,*N*-гетероциклов. Межмолекулярная конденсация *мета*-аминотиофенола с CH_2O и алкандитиолами приводит к краун-подобным тиазамакроциклическим соединениям.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования соединений проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при ИНК УФИЦ РАН. Результаты получены с использованием оборудования ЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИНК УФИЦ РАН по теме ««Мультикомпонентные каталитические реакции в синтезе циклических и ациклических гетероатомных соединений» (FMRS-2022-0079, 2022–2024).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рахимова Елена Борисовна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7908-1354

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коваль И.В. *ЖОрХ*. **2006**, *42*, 647–671. [Koval I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2006**, *42*, 625–651.] doi 10.1134/S1070428006050010
2. Ахметова В.Р., Рахимова Е.Б. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1727–1749. [Akhmetova V.R., Rakhimova E.B. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 1711–1731.] doi 10.1134/S107042801412001X
3. Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T., Katritsky A.R. *Heterocycles in Life and Society.* Chichester: J. Wiley & Sons Inc. **2011**.
4. Katritsky A.R., Pozharskii A.F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Oxford: Elsevier. **2000**.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2008**.
6. Ameta K.L., Pawar R.P., Domb A.J. *Bioactive Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation*. New York: Nova Science Pub. Inc. **2012**.
7. Tian M., Ihmels H. *Chem. Commun*. **2009**, 3175–3177. doi 10.1039/B821830G
8. Granzhan A., Ihmels H., Tian M. *Arkivoc*. **2015**, *vi*, 494–523. doi 10.3998/ark.5550190.p009.339
9. Хираока М. *Краун-соединения: свойства и применение*. М.: Мир. **1986**.
10. Рахимова Е.Б., Озден И.В., Ибрагимов А.Г. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 476–478. [Rakhimova E.B., Ozden I.V., Ibragimov A.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 544–547.] doi 10.1134/S107042802003029X
11. Рахимова Е.Б., Васильева И.В., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ХГС*. **2012**, *48*, 1132–1139. [Rakhimova E.B., Vasilieva I.V., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2012**, *48*, 1050–1057.] doi 10.1007/s10593-012-1098-8
12. Рахимова Е.Б., Озден И.В., Ибрагимов А.Г. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 959–984. [Rakhimova E.B., Ozden I.V., Ibragimov A.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 961–986.] doi 10.1134/S1070428018070011
13. Khairullina R.R., Akmanov B.F., Tyumkina T.V., Talipova R.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Macroheterocycles*. **2015**, *8*, 89–93. doi 10.6060/mhc140713k

Catalytic Synthesis of Macrohetero(*S*,*N*)cycles Based on Isomeric Aminothiophenols

E. B. Rakhimova* and A. G. Ibragimov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia
**e-mail: rakhimovaelena@mail.ru*

Received September 15, 2021; revised September 25, 2021; accepted September 28, 2021

A one-pot method has been developed for the synthesis of macrohetero(*S*,*N*)cycles by the cyclothiomethylation reaction of isomeric aminothiophenols with formaldehyde and alkanedithiols in the presence of Sm $(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ as catalyst.

Keywords: catalysis, cyclothiomethylation, aminothiophenols, formaldehyde, alkanedithiols, *S*,*N*-heterocycles, macrocycles