



УДК 547.314:547.424.23:122.4.057

НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ СУЛЬФИТЫ.

I. СИНТЕЗ И КОНДЕНСАЦИЯ С ТЕРМИНАЛЬНЫМ АЦЕТИЛЕНОМ

© 1995 г. Д. М. Кочев, Г. И. Мягкова

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 117571, Москва, просп. Вернадского, 86

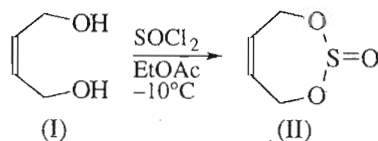
Поступила в редакцию 11.01.95 г.

Циклический непредельный сульфит – Δ^5 -1,3-диокса-2-тиалепин-2-оксид, синтезированный из (Z)-2-бутен-1,4-диола, исследован в конденсации с 1-гептином. Показана сильная зависимость направления реакции конденсации от условий. В ходе реакции образуется (Z)/(E)-2-ундецен-5-ин-1-ол и побочный продукт – 3-(гидрокси-метил)-1-децен-4-ин.

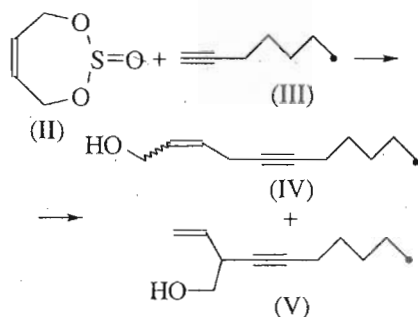
Ключевые слова: циклический непредельный сульфит; Δ^5 -1,3-диокса-2-тиалепин-2-оксид, (Z)-2-бутен-1,4-диол, (Z)-2-ундецен-5-ин-1-ол, (E)-2-ундецен-5-ин-1-ол.

В последнее время циклические сульфаты и сульфиты все чаще используются в качестве универсальных синтонов в различных синтетических схемах [1 - 4]. Применению циклических сульфитов и сульфатов в химическом синтезе посвящен обзор [5].

Нами был впервые получен и исследован непредельный циклический сульфит в реакциях конденсации с терминальным ацетиленом. Мы использовали (Z)-2-бутен-1,4-диол (I) для получения циклического сульфита (II)



Циклический сульфит (II) был исследован в конденсации с 1-гептином (III) с целью получения метиленразделенного (Z)-2-ундецен-5-ин-1-ола (Z-IV) – удобного синтона, который может быть использован для получения цитохром-Р-450-зависимых метаболитов арахидоновой кислоты.



Оказалось, что результаты реакции сильно зависят от выбора условий. Было показано, что конденсация проходит только в присутствии солей меди(I). Установлено, что при полной конверсии циклического сульфита (II) образуются два продукта – спирты (IV) и (V). Интересным также оказалось их соотношение. Известно, что в аналогичных реакциях оно составляет не более 75 : 15 [6]. В нашем случае показано, что в реакциях с бутиллитием и метил-3-алкил-(C₈-C₁₀)-аммонийхлоридом (адогеном) [7] это соотношение было 1 : 1, тогда как в конденсации с реактивом Гриньяра – 75 : 15. Основные наши усилия были направлены на поиск условий стереонаправленного получения Z-изомера спирта (Z-IV). Показано, что в реакциях с бутиллитием в эфире или тетрагидрофуране с каталитическим количеством хлорида меди(I), а также с адогеном в присутствии поташа, 0.05 экв. иодида меди(I) в DMF образуется только спирт (Z-IV), но в смеси с побочным продуктом, спиртом (V), в соотношении (IV) : (V) = (1 - 1.5) : 1. Модификацией условий реакции нам не удалось добиться ее стерео- и региоспецифичности с получением преимущественно Z-спирта (Z-IV). Так, проведение синтеза в условиях работ [8, 9] (DMF, поташ, NaI, CuI (1 экв.)) вызывало образование смеси Z- и E-изомеров (IV) (1 : 1), замена растворителя на ацетонитрил приводила к образованию только E-спирта (E-IV), а введение иона меди и гептина в виде гептинилида меди(I) [10] в ацетонитриле в присутствии поташа и NaI вновь давало смесь Z- и E-изомеров в соотношении 1 : 5. Однако во всех случаях наблюдалось образование побочного спирта (V) в соотношении 1 : 1 к сумме спиртов (IV). Данные о составе продуктов получены методом капиллярной ГЖХ.

Конденсация с использованием реактива Гриньяра [11] приводила к спирту (*E*-IV) с благоприятным (7 : 1) соотношением к побочному спирту (V). (*E*)-2-Ундецен-5-ин-1-ол (*E*-IV) является ключевым соединением в различных синтетических схемах [12].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H -ЯМР растворов веществ в CDCl_3 снимали на приборе Bruker WM-250 с Me_4Si в качестве внутреннего стандарта. Приведены химические сдвиги (δ , м. д.) и константы спин-спинового взаимодействия в герцах. ИК-спектр получали на приборе Spесord 75-IR в CCl_4 . Для ГЖХ-анализов использовали Chrom-5 (ЧСФР) с капиллярной кварцевой колонкой (0.2 мм \times 50 м) (OV-1, 140°C, газ-носитель – гелий, 35 мл/мин.)

Δ^5 -1,3-Диокса-2-тиалепин-2-оксид (циклический сульфит (*Z*)-2-бутен-1,4-диола) (II). К 2.00 г (*Z*)-2-бутен-1,4-диола (I) в 30.00 мл этилацетата и 12.54 мл триэтиламина при -10°C при перемешивании прибавляли 2.54 мл тионилхлорида в 10.00 мл этилацетата за 5 мин. Перемешивали 10 мин при -10°C и прибавляли 50.00 мл охлажденного эфира. Реакционную массу промывали водой до pH 7, сушили сульфатом магния, растворитель упаривали. Остаток перегоняли в аппарате Kugelrohr (Aldrich) при 40°C и 0.5 мм рт. ст. Получали 2.70 г (87%) циклического сульфита (II) (бесцветное масло). ^1H -ЯМР-спектр: 4.33 - 5.17м (4H, $2 \times \text{CH}_2$), 5.81м (2H, $\text{HC}=\text{CH}$) (протоны образуют систему AA'BB'XX' ввиду тригональности серы).

(*Z*)-2-ундецен-5-ин-1-ол (*Z*-IV). К 2.13 мл 1-гептина (III) в эфире при -70°C прибавляли 5.77 мл 1.87 н. раствора бутиллития в гексане, реакционную массу нагревали до 25°C и к образовавшейся белой суспензии через 30 мин прибавляли 0.07 г хлорида меди(I). Перемешивали 30 мин при 25°C и охлаждали до -70°C , после чего прибавляли 1.00 г циклического сульфита (II) в 5.00 мл эфира. Через 8 ч перемешивания при 20°C реакционную массу перенесли в делительную воронку с раствором хлорида аммония и смесью (1 : 1) бензола с эфиром. Органический слой отделяли, водный экстрагировали 2×20 мл смеси бензол-эфир (1 : 1). Органические экстракты объединяли и сушили сульфатом магния. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке (35 мм \times 15 см) с SiO_2 (60/40 Merck) в градиенте растворителей гексан – 15% этилацетата в гексане. Получали 600 мг (45%) (*Z*)-2-ундецен-5-ин-1-ола (*Z*-IV) и 625 мг (46%) 3-(гидроксиметил)-1-децен-4-ина (V). Спирт (*Z*-IV) – бесцветное масло. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3400, 1025 (ОН), 3019, 1760, 1460 ($\text{C}=\text{C}$). ^1H -ЯМР-спектр: 0.9м (3H, CH_3), 1.27 - 1.42м (6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.14тт (2H, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv$, J 2.6 и 6.75), 2.99дт

(2H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv$, J 5.7 и 2.6), 4.23д (2H, CH_2-OH , J 5.3), 5.61м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$). Спирт (V) – бесцветное масло. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3450, 1050 (ОН), 3090, 1640, 980, 710 ($\text{C}=\text{CH}_2$). ^1H -ЯМР-спектр: 0.90м (3H, CH_3), 1.40м (6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.23м (2H, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv$), 3.32м (1H, CH), 3.60т (2H, CH_2-OH , J 5.5), 5.11 - 6.00м (3H, $\text{C}-\text{HC}=\text{CH}_2$, система ABCX: $H_A - 5.80$ ддд (J_{AB} 9.5, J_{AC} 16.94, J_{AX} 5.2), $H_B - 5.20$ ддд (J_{AB} 9.5, J_{BC} 2.5, J_{BX} 2.2), $H_C - 5.37$ ддд (J_{AC} 16.94, J_{BC} 2.5, J_{CX} 2.5)).

(*E*)-2-ундецен-5-ин-1-ол (*E*-IV). К реактиву Гриньяра, приготовленному из 165 мг (7.2 мг экв) магния и 197 мг (7.2 ммоль) этилбромид в 4 мл тетрагидрофурана прибавляли по каплям 691 мг (7.2 ммоль) гептина при 0°C в токе органа. Смесь перемешивали 1 ч при 40 - 45°C , после чего добавили 71 мг (0.72 мг) хлорида меди(I). Реакционную массу перемешивали 1 ч при 40 - 45°C в токе аргона, затем охлаждали до 20°C и добавляли 50 мг (0.32 ммоль) циклического сульфита (II). Перемешивали еще 4 ч при 20°C , подкисляли 1 н. серной кислотой до pH 2. Экстрагировали эфиром, экстракт сушили сульфатом магния, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке (35 мм \times 15 см) с SiO_2 (60/40 Merck) в градиенте растворителей гексан – 15% этилацетата в гексане. Получали 38 мг (70%) спирта (*E*-IV) и 8 мг побочного продукта (V). Спирт (*E*-IV) – бесцветное масло. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 (ОН), 2190 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 965 ((*E*)- $\text{CH}=\text{CH}$). ^1H -ЯМР-спектр: 0.86т (3H, CH_3 , J 6.9), 1.29 - 1.46м (6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.14тт (2H, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv$, J 2.4 и 7.25), 2.90м (2H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv$), 4.23дд (2H, CH_2-OH , J 1.5 и 5.5), 5.66 - 5.86м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$).

Авторы выражают благодарность за помощь и советы К.К. Пивницкому (Институт экспериментальной эндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН) и сотруднику кафедры ХТТОС И.В. Иванову (Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова).

Авторы благодарят Международный научный фонд, при поддержке которого была сделана эта работа (грант МН-6000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tewson T.J. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 3507 - 3510.
2. Kim B.M., Sharpless K.B. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 6. P. 655 - 658.
3. Lohray B.B., Ahuja J.R. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1991. P. 95 - 97.
4. Gao Y., Zepp C.M. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 27. P. 3155 - 3158.
5. Lohray B.B. // Synthesis. 1992. P. 1035 - 1052.

6. Gaudin J.M., Morel C. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 40. P. 5749 - 5752.
7. Jeffery T., Gueugnot S., Linstrumelle G. // Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 39. P. 5757 - 5760.
8. Lapitskaya M.A., Vasiljeva L.L., Pivnitsky K.K. // Synthesis. 1993. № 1. P. 65 - 66.
9. Бумагин Н.А., Пономарев А.Б., Белецкая И.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 7. С. 1565 - 1569.
10. Kwok P.Y., Muellner F.W., Chen C.K., Fried J. // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 12. P. 3684 - 3692.
11. Мягкова Г.И., Демин П.М., Белослудцев Ю.Ю., Заболотский Д.А. // Биоорганич. химия. 1987. Т. 13. № 3. С. 415 - 419.
12. Демин П.М., Васильева Л.Л., Лапицкая М.А., Белослудцев Ю.Ю., Мягкова Г.И., Пивницкий К.К. // Биоорганич. химия. 1990. Т. 16. № 1. С. 1125 - 1133.

Unsaturated Cyclic Sulfites.

I. Synthesis and Condensation with Terminal Acetylene

D. M. Kochev and G. I. Myagkova

Lomonosov Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

Abstract – Cyclic unsaturated sulfite Δ^5 -1,3-dioxo-2-thialepin-2-oxide synthesized from (*Z*)-2-butene-1,4-diol was studied in the condensation with 1-heptyne. The direction of the reaction strongly depends on the conditions. The reaction resulted in (*Z*)/(*E*)-2-undecene-5-yn-1-ol and a by-product, 3-(hydroxymethyl)-1-decene-4-yne.

Key words: cyclic unsaturated sulfite, Δ^5 -1,3-dioxo-2-thialepin-2-oxide, (*Z*)-2-butene-1,4-diol, (*Z*)-2-undecene-5-yn-1-ol; (*E*)-2-undecene-5-yn-1-ol.