



УДК 547.639.5.07+542.95+541.49

НОВЫЕ АЦИЛ- И АЛКИЛПРОИЗВОДНЫЕ
2,3,14,15-ДИ-БЕНЗО-24-КОРОНЫ-8
И 2,3,11,12-ДИБЕНЗО-18-КОРОНЫ-6 *

Ташмухамедова А. К., Сайфуллина Н. Ж.,
Стемпиевская И. А.

Институт биоорганической химии Академии наук УзССР, Ташкент

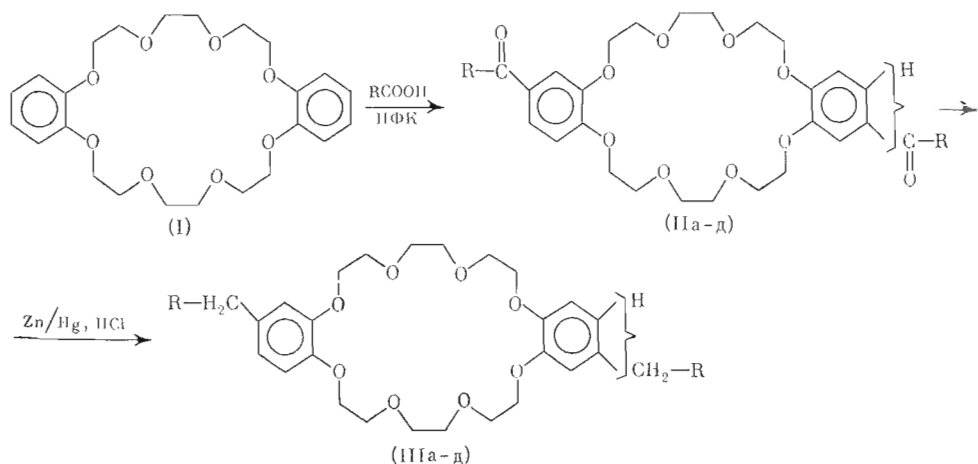
Новые синтетические монофторы — ацил- и алкилпроизводные 2,3,14,15-добензо-24-короны-8 получены ее ацилированием карбоновыми кислотами в присутствии полифосфорной кислоты и последующим восстановлением по Клемменсену. Предложен новый способ получения бутилпроизводных 2,3,11,12-добензо-18-короны-6 реакцией алкилирования бутиловыми спиртами в присутствии полифосфорной кислоты.

Ранее мы показали возможность непосредственного введения ацильных групп в бензольные кольца 2,3,11,12-добензо-18-короны-6 и 2,3-бензо-15-короны-5 [2—4]. Для 2,3,14,15-добензо-24-короны-8 (I) в литературе описаны ацетил- и деканоилпроизводные, полученные ее ацилированием хлорангидридами кислот в присутствии трехфтористого бора или кислотами в присутствии реагента Итона [5].

Мы ацилировали полиэфир (I) алифатическими C_2-C_6 -карбоновыми кислотами в присутствии ПФК. Реакция протекала с хорошим выходом (70—90%) при 70°С, и только в случае капроновой кислоты потребовалось увеличить температуру реакции до 100°С. Алкилпроизводные 2,3,14,15-добензо-24-короны-8 (III) были получены восстановлением соответствующих ацилпроизводных (II) амальгамированным цинком и соляной кислотой в водно-диоксановом растворе. Выходы продуктов составили 50—60%. Продукты ацилирования и восстановления представляли собой смеси структурных изомеров (4',4''- и 4',5''-), которые мы не разделяли. Структуры полученных соединений подтверждены ИК-, ЯМР и масс-спектрами.

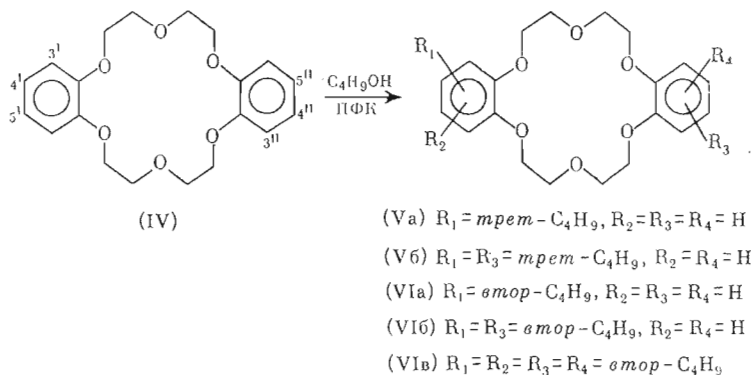
С целью упростить способ получения алкильных производных мы изучили реакцию алкилирования 2,3,11,12-добензо-18-короны-6 (IV) спиртами в присутствии ПФК. Использовали *трет*-, *втор*- и *n*-бутиловые спирты, варьировали также соотношение реагентов, температуру и длительность реакции (табл. 1). Изменение соотношения циклополиэфира (IV) и спирта очень существенно влияло на ход реакции: при соотношении 1:2 оставалось много исходного вещества, а при соотношении 1:10 замедлялась скорость и требовалась более высокая температура реакции. При оптимальном соотношении (1:4) алкилирование *трет*- и *втор*-бутанолами проходило в мягких условиях (60°С) и максимальные выходы (70—80%) соединений (V) и (VI) достигались за 5 ч.

* Используется номенклатура, предложенная Педерсеном [1]. Сокращение: ПФК — полифосфорная кислота.



а) R = CH₃, б) R = C₂H₅, в) R = *n*-C₃H₇, г) R = *n*-C₄H₉, д) R = *n*-C₅H₁₁,

Алкилирование *n*-бутанолом в этих условиях не происходило даже за 16 ч. В более жестких условиях (85–90° С, 12 ч) продукты алкилирования были все же выделены (опыты 8, 9), однако *n*-бутильный радикал изомеризовался во вторичный и поэтому продуктами реакции оказались *втор*-бутилпроизводные (VI). Этот результат согласуется с литературными данными [6].



Как и следовало ожидать, в результате реакций алкилирования образовывались смеси продуктов с разной степенью замещения, которые разделяли колоночной хроматографией (табл. 1 и 2). При алкилировании третичным бутиловым спиртом в мягких условиях (опыт 1) было получено 16% 2,3,11,12-(4'-*трет*-бутил)дibenзо-18-короны-6, т.пл. 133–134° С (Va), и 78,5% смеси дизамещенных продуктов (Vб), из которой многократной дробной кристаллизацией выделена, по-видимому, 2,3,11,12-(4', 4''-ди-*трет*-бутил)дibenзо-18-корона-6, т.пл. 81–82,5° С, поскольку описанная в литературе 2,3,11,12-(4', 5''-ди-*трет*-бутил)дibenзо-18-корона-6 плавится при 135–137° С [1].

В более жестких условиях (опыты 2 и 3) наряду с ди-*трет*-бутильными производными был получен также маслообразный продукт, представляющий собой, по данным масс-спектров, смесь дизамещенного (M^+ 472) и тризамещенного (M^+ 528) соединений. Выделить индивидуальный тризамещенный продукт не удалось. Более сложная картина наблюдалась при алкилировании вторичным бутиловым спиртом (опыты 4–7). В качестве основного продукта реакции была выделена фракция тетраза-

Условия и продукты реакции алкилирования циклополиэфира (IV)

Номер опыта	Алкилирующий агент	Мольное соотношение (IV) : C ₂ H ₅ OH	Температура реакции, °C	Длительность реакции, ч	Выход продуктов алкилирования, %			
					соединение	а	б	в
1	<i>трет</i> -Бутанол	1 : 4	60	5	(V)	16	78,5	—
2	»	1 : 4	95	1,5	(V)	8	70*	—
3	»	1 : 4	110	1,5	(V)	4	72*	—
4	<i>втор</i> -Бутанол	1 : 4	60	5	(VI)	Следы	6	72
5	»	1 : 2	60	5	(VI)	13	18	34
6	»	1 : 10	60 } 85 }	6 } 3 }	(VI)	—	Следы	80
7	»	1 : 10	95	1,5	(VI)	—	»	75
8	<i>н</i> -Бутанол	1 : 4	60	16	(VI)	Следы	—	—
9	»	1 : 4	85–90	12	(VI)	8	17	50

* Обнаружены следы тризамещенного производного.

ценных продуктов, состоящая по крайней мере из трех веществ, различающихся по R_i и ЯМР-спектрам. Судя по данным ЯМР, главной из них была 2,3,4,11,12-(3', 5', 4'', 5''-тетра-втор-бутил)дibenзо-18-корона-6. При соотношении циклополиэфира (IV) и втор-бутанола 1:2 было получено 34% тетра-втор-бутильных соединений наряду с 18% 2,3,4,11,12-(4', 4''- и 4', 5''-ди-втор-бутил)дibenзо-18-короны-6 (VIb), т.пл. 65–72°С, и 13% 2,3,4,11,12-(4'-втор-бутил)дibenзо-18-короны-6 (VIa), т.пл. 93–95°С. Полученные соединения охарактеризованы ИК-, ЯМР- и масс-спектрами (табл. 2).

Синтезированные соединения исследовались на биологических мембранах в Отделе биофизики Института биохимии АН УзССР и на синтетических мембранах в Институте ядерной физики АН УзССР. Результаты этих исследований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Спектры ¹H-ЯМР (в CCl₄) получены на спектрометре XL-100 (Varian) с рабочей частотой 100 МГц, в качестве внутреннего стандарта использован гексаметиладисилоксан, химические сдвиги приведены в δ-шкале (сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квинтет, м — мультиплет). ИК-спектры (растворы в CHCl₃) измерены на спектрофотометре UR-20 (ГДР). Молекулярные веса определены масс-спектрометрически на приборе MAT-311 (Varian) при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и приведены для пиков основных изотопов (¹²C, ¹H, ¹⁶O). Для колоночной и тонкослойной хроматографии использовали окись алюминия (активность II). Температуры плавления определяли обычным способом в сервоислотном блоке.

2,3,11,12-Дибензо-18-корона-6 (IV) получена по методу [1].

2,3,14,15-Дибензо-24-корона-8 (I) получена по аналогичной методике, отличающейся способом выделения продукта. После 28 ч нагревания реакционную смесь подкисляли, *н*-бутанол полностью отгоняли в вакууме и оставшееся масло хроматографировали на колонке в системе гексан — хлороформ — ацетон, 4 : 1 : 1. Основной продукт после многократной кристаллизации из ацетона и эфира был получен в виде белых игл с т.пл. 101–102°С. Выход 19,4%. Найдено, %: С 64,6; Н 7,2; М 448. C₂₄H₃₂O₈. Вычислено, %: С 64,3; Н 7,1; М 448.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Диацетил)дibenзо-24-корона-8 (IIa). 1 г циклополиэфира (I) растворяли в 10 г ПФК при 50–60°С, при 70°С прибавляли 1,2 мл уксусной кислоты и продолжали нагревание при этой

Физико-химические свойства алкилпроизводных 2,3,11,12-дибензо-18-короны-6

Соединение	М (масс-спектр)	ИК-спектр (ν , см ⁻¹)	Спектр ЯМР (δ, м. д.)
(Va)	416	1600, 1520 (=CH); 2970-2880, 1260, 1150-1130 (-C-O-C-); 890, 865, 830 (1,2,4-замещенный бензол)	6,72 (4H, с, ArH), 6,60-6,80 (3H, м, ArH), 3,86-4,1 (16H, м, OCH ₂), 1,22 (9H, с, CH ₃)
(Vб)	472	1610-1595, 1520 (=CH); 2980-2890, 1270, 1150-1130 (-C-O-C-); 900, 870, 825 (1,2,4-замещенный бензол)	6,50-6,78 (6H, м, ArH), 3,8-4,16 (16H, м, OCH ₂), 1,2 (18H, с, CП ₂)
(VIa)	416	1600, 1520-1510 (=CH); 2970-2890, 1260, 1130 (-C-O-C-); 890, 865, 830 (1,2,4-замещенный бензол)	6,72 (4H, с, ArH), 6,46-6,82 (3H, м, ArH), 3,8-4,2 (16H, м, OCH ₂), 2,44 (1H, м, CH), 1,46 (2H, м, CH ₂), 1,14 (3H, д, J 7 Гц, α-CH ₃), 0,8 (3H, т, J 7 Гц, β-СП ₃)
(VIб)	472	1610-1590, 1520 (=CH); 2975-2880, 1270, 1150-1130 (-C-O-C-); 900, 870, 830 (1,2,4-замещенный бензол)	6,45-6,76 (6H, м, ArH), 3,8-4,2 (16H, м, OCH ₂), 2,43 (2H, м, CH), 1,5 (4H, м, CH ₂), 1,46 (6H, д, J 7 Гц, α-CH ₃), 0,78 (6H, т, J 7 Гц, β-СН ₃)
(VIIв) *	584	1610-1590, 1520 (=CH); 2980-2890, 1275, 1160-1140 (-C-O-C-); 875, 850 (тетразамещенный бензол)	6,57 (1H, с, ArH), 6,55 (1H, с, ArH), 6,39 (1H, д, J 1,5 Гц, ArH), 6,37 (1H, д, J 1,5 Гц, ArH), 3,76-4,2 (16H, м, OCH ₂), 3,02 (1H, м, CH), 2,84 (2H, м, CH), 2,42 (1H, м, CH), 1,52 (8H, м, CH ₂), 1,48 (3H, д, J 7 Гц, α-CH ₃), 1,42 (6H, д, J 7 Гц, α-CH ₃), 1,14 (3H, д, J 7 Гц, α-СН ₃), 0,78 (12H, т, J 7 Гц, β-СН ₃)

* Приведены спектры основного тетразамещенного продукта.

температуре в течение 1 ч при перемешивании. Реакционную смесь разлагали водой и экстрагировали хлороформом, экстракт промывали водой до нейтральной реакции, растворитель удаляли и продукт реакции очищали колоночной хроматографией в системе гексан — хлороформ — ацетон, 4:4:1. После кристаллизации из ацетона получили 1 г (92%) смеси изомеров, т. пл. 153—165° С (литературные данные [5]: т. пл. 150—160° С). Найдено M 532, вычислено для $C_{28}H_{36}O_{10}$ M 532. ИК (ν , cm^{-1}): 1520, 1595, 3080 ($=CH$); 1280 ($-C-O-C-$); 1675 ($C=O$); 820, 880 (1,2,4-замещенный бензол). 1H -ЯМР (δ , м. д.): 7,24—7,4 (4H, м, ArH), 6,7 (2H, д, J 8 Гц, ArH); 3,6—4,2 (24H, м, $OSCH_2$); 2,4 (6H, с, $COCH_3$). ИК и ЯМР-спектры других ацилированных 2,3,14,15-дибензо-24-короны-8 (II) аналогичны и поэтому не приведены.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Дипропионил)дибензо-24-корона-8 (IIб) получена из 1,34 г циклополиэфира (I), 13 г ПФК и 2,2 мл пропионовой кислоты при 70—73° С в течение 1,5 ч. Хроматографию проводили в системе гексан — хлороформ — ацетон, 3:2:1. Выход 1,2 г (71,4%) смеси изомеров с т. пл. 115—130° С. Найдено M 560, вычислено для $C_{30}H_{40}O_{10}$ M 560.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Дибугирил)дибензо-24-корона-8 (IIв) получена из 2,24 г циклополиэфира (I), 22 г ПФК и 4,5 мл масляной кислоты при 70—73° С в течение 1 ч 40 мин. Продукт очищали хроматографически в системе гексан — хлороформ — ацетон, 5:4:1, и кристаллизацией из ацетона. Выход 2,16 г (74,4%) смеси изомеров с т. пл. 96—100° С. Найдено M 588, вычислено для $C_{32}H_{44}O_{10}$ M 588.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Дивалерил)дибензо-24-корона-8 (IIг) получена из 1,34 г циклополиэфира (I), 13 г ПФК и 3,06 мл валериановой кислоты при 70—72° С в течение 2,5 ч. Для колоночной хроматографии использовали систему гексан — хлороформ — ацетон, 4:3:1. Кристаллизацией из ацетона и эфира получили 1,3 г (70,6%) смеси изомеров с т. пл. 97—108° С. Найдено M 616, вычислено для $C_{34}H_{48}O_{10}$ M 616.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Дигексаноил)дибензо-24-корона-8 (IIд) получена из 0,7 г циклополиэфира (I), 7 г ПФК и 1,8 г капроновой кислоты при 100° С в течение 30 мин. Элюент для хроматографии — гексан — хлороформ — ацетон, 3:2:1. Кристаллизацией из ацетона получили 0,77 г (77%) смеси изомеров с т. пл. 93—100° С. Найдено M 644, вычислено для $C_{36}H_{52}O_{10}$ M 644.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Диэтил)дибензо-24-корона-8 (IIIа). Смесь 0,75 г соединения (IIа), 1,4 г амальгамированного цинка (под 1,5 мл толуола), 2,9 мл конц. HCl, 1 мл воды и 15 мл диоксана кипятили 50 ч, добавляя каждые 3 ч по 0,2 мл конц. HCl, и упаривали в вакууме. Оставшееся масло растворили в хлороформе, промыли до нейтральной реакции водой, сушили $CaCl_2$ и растворитель отгоняли. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан — хлороформ — ацетон, 4:2:1, и кристаллизацией из сухого гептана. Выход 0,35 г (50%), т. пл. 65—75° С. Найдено M 504, вычислено для $C_{28}H_{40}O_8$ M 504. ИК (ν , cm^{-1}): 1520, 1590, 3060 ($=CH$); 2940, 2880, 1270, 1240, 1170, 1140 ($-C-O-C-$); 855, 815 (1,2,4-замещенный бензол). 1H -ЯМР (δ , м. д.): 6,44—5,7 (6H, м, ArH); 3,6—4,16 (24H, м, $OSCH_2$); 2,5 (4H, к, J 7 Гц, $C-CH_2$); 1,18 (6H, т, J 7 Гц, $C-CH_3$). ИК- и ЯМР-спектры других ацилированных 2,3,14,15-дибензо-24-короны-8 (III) аналогичны и поэтому здесь не приводятся.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Дипропил)дибензо-24-корона-8 (IIIб) получена из 0,84 г соединения (IIб), выход 0,45 г (56%), т. пл. 72—82° С, элюент для хроматографии — гептан — хлороформ — ацетон, 5:3:1. Найдено M 532, вычислено для $C_{30}H_{44}O_8$ M 532.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Дибугил)дибензо-24-корона-8 (IIIв) получена из 1,2 г соединения (IIв), выход 0,82 г (68%), т. пл. 52—56° С, элюент для хроматографии — гексан — хлороформ — ацетон, 4:2:1. Найдено M 560, вычислено для $C_{32}H_{48}O_8$ M 560.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Диамил)добензо-24-корона-8 (IIIg) получена из 0,92 г соединения (IIг), выход 0,44 г (50%), т.пл. 60–67° С, элюент для хроматографии — гептан — хлороформ — ацетон, 5:3:1. Найдено M 588, вычислено для $C_{34}H_{52}O_8$ M 588.

2, 3, 14, 15-(4', 4''- и 4', 5''-Дигексил)добензо-24-корона-8 (IIIд) получена из 1,23 г соединения (IIд), выход 0,57 г (48,3%), т.пл. 56–63° С, элюент для хроматографии — гептан — хлороформ — ацетон, 3:4:1. Найдено M 616, вычислено для $C_{36}H_{56}O_8$ M 616.

Алкилирование 2, 3, 11, 12-добензо-18-короны-6 трет-бутиловым спиртом. 1,08 г циклополиэфира (IV) растворяли при 60° С в 10,8 г ПФК, прибавляли 1,2 мл трет-бутанола и выдерживали при этой температуре 5 ч. Реакционную смесь разлагали водой, экстрагировали хлороформом, экстракт промывали 20% NaOH и водой до нейтральной реакции, хлороформ отгоняли в вакууме, а остаток разделяли колоночной хроматографией в системе хлороформ — гексан — ацетон, 15:27:5. Получили 0,2 г (16%) 2,3,11,12-(4'-трет-бутил)добензо-18-короны-6 (VIa) с т.пл. 128–131° С (после кристаллизации из *n*-гексана т.пл. 133–134° С) и 1,1 г (78,5%) 2,3,11,12-(4', 4''- и 4', 5''-ди-трет-бутил)добензо-18-короны-6 (VIб), т.пл. 80–102° С. Методом дробной кристаллизации, проведенной последовательно из трех растворителей — гексана, пептана и смеси пептана с ацетоном (20:1) — выделили 0,12 г 2,3,11,12-(4', 4''-ди-трет-бутил)добензо-18-короны-6 с т.пл. 84–82,5° С и 0,03 г фракции с т.пл. 119–128° С, обогащенной 4', 5''-изомером.

Алкилирование 2, 3, 11, 12-добензо-18-короны-6 втор-бутиловым спиртом. По методике, описанной выше, из 1,08 г циклополиэфира (IV), 10,8 г ПФК и 1,2 мл втор-бутанола получили 1,27 г (72%) суммы тетразамещенных производных (VIв) в виде густого желтого масла и 0,08 г (6%) 2, 3, 11, 12-(4', 4''- и 4', 5''-ди-втор-бутил)добензо-18-короны-6 (VIб) с т.пл. 65–72° С; элюент — хлороформ — гептан — ацетон, 4:6:1. Фракцию тетразамещенных продуктов разделяли на колонке в системе хлороформ — гептан, 3:4. Выделено 0,6 г вещества с R_f 0,2; 0,15 г с R_f 0,28 и 0,07 г с R_f 0,36.

При проведении реакции с 0,6 мл втор-бутанола получили 0,6 г (34%) соединения (VIв), 0,25 г (18%) соединения (VIб) с т.пл. 78–84° С и 0,17 г (13%) соединения (VIa) с т.пл. 93–95° С (гексан). Элюент — хлороформ — гексан — ацетон, 1:8:1.

Алкилирование 2, 3, 11, 12-добензо-18-короны-6 *n*-бутиловым спиртом. Из 1,08 г циклополиэфира (IV), 10,8 г ПФК и 1,2 мл *n*-бутанола при нагревании до 90° С за 12 ч получили 0,9 г (50%) соединения (VIв), 0,24 г (17%) соединения (VIб) с т.пл. 80–85° С и 0,1 г (8%) соединения (VIa) с т.пл. 93–96° С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pedersen C. J. (1967) J. Amer. Chem. Soc., 89, 7017–7036.
2. Ташмухамедова А. К., Абдуллаева Р. А., Стемпневская И. А., Сайфуллина Н. Ж., Аддыбеков М. Т. (1978) Биоорган. химия, 4, 806–812.
3. Ташмухамедова А. К., Сайфуллина Н. Ж., Стемпневская И. А., Абдуллаева Р. А. (1978) Биоорган. химия, 4, 1232–1236.
4. Ташмухамедова А. К., Сайфуллина Н. Ж. (1980) Биоорган. химия, 6, 281–284.
5. Wesley P. W., Stott P. E., McCausland C. W., Bradshaw J. S. (1978) J. Org. Chem., 43, 4577–4581.
6. Общий практикум по органической химии (1965) с. 303, «Мир», М.

Поступила в редакцию
30.VIII.1979

После доработки
13.XI.1979

NOVEL ACYL- AND ALKYL DERIVATIVES OF 2,3,14,15-DIBENZO-24-CROWN-8
AND 2,3,11,12-DIBENZO-18-CROWN-6

TASHMUKHAMEDOVA A. K., SAYFULLINA N. J., STEMPNEVSKAYA I. A.

*Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences
of the Uzbek SSR, Tashkent*

New acyl- and alkyl derivatives of 2,3,14,15-dibenzo-24-crown-8 were obtained by acylating the title compound with carboxylic acids in the presence of polyphosphoric acid and subsequent reduction of carbonyl group by the Clemmensen method. Novel alkyl derivatives of 2,3,11,12-dibenzo-18 crown-6 were obtained by alkylating with butyl alcohols in the presence of polyphosphoric acid.
