

Органическая химия

УДК 547.233:547.312:547.362:547.42.426.2

Синтез ацетиленовых производных бензо-15-краун-5-эфиров*

С. В. Кляцкая, Е. В. Третьяков, С. Ф. Василевский*

Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук,
Российская Федерация, 630090 Новосибирск, ул. Институтская, 3.
Факс: (383 2) 34 2350. E-mail: vasilev@ns.kinetics.nsc.ru

Взаимодействием 4'-иодбензо-15-краун-5-эфира с этиниларенами или 4'-этинилбензо-15-краун-5-эфира с галогенаренами в присутствии каталитических количеств комплексных солей Pd^{II}, CuI и Et₃N синтезированы 4'-(арилэтинил)бензо-15-краун-5-эфиры с выходами 55–80%.

Ключевые слова: бензокраун-эфиры, алкины, кросс-сочетание, гомогенный катализ.

Краун-эфиры нашли широкое применение в органической, аналитической, координационной химии и биологии². В последние годы внимание исследователей привлекают краун-эфиры с ацетиленовыми заместителями. В частности, выполнен цикл работ^{3–5} по изучению взаимосвязи структура—свойства (термические, спектральные свойства и селективность связывания катионов) жидких кристаллов на основе этинилбензокраун-эфиров в растворе и в нематической фазе. Показано также⁶, что соединения этого типа представляют собой удобные предшественники для построения ансамблей, содержащих два бензокраун-эфирных фрагмента.

Следует отметить, что единственным методом синтеза этинилбензокраун-эфиров в настоящее время является кросс-сочетание арил(гетарил)галогенидов с терминальными ацетиленами — реакция Хека—Соногаширы^{7,8}, широко используемая даже для малореакционноспособных арилгалогенидов (с пониженной нуклеофугной подвижностью атома галогена) и этиниларенов (с пониженной СН-кислотностью)⁹. Однако малое число синтезированных ал-

кинилбензокраун-эфиров не позволяет получить полную картину применимости кросс-сочетания, особенно с учетом низкой реакционной способности как галоген-, так и этинилпроизводных краун-эфиров вследствие наличия дезактивирующих алкоксигрупп (+M-эффект) в ароматической части молекулы.

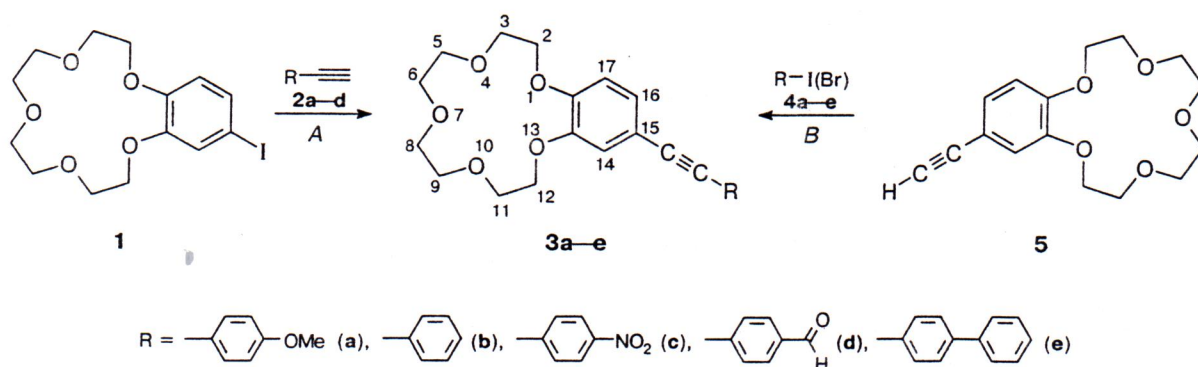
В этой связи нами предпринято сравнительное изучение двух вариантов кросс-сочетания — «прямого» (метод А), когда в качестве галогенокомпоненты выступает иодбензокраун-эфир, а в качестве ацетиленовой — этиниларен, и «обратного» (метод В), где в сочетание вводятся иод- или бромарен и этинилбензокраун-эфир (схема 1).

Обсуждение полученных результатов

Выходы ацетиленов 3а–е, полученные с использованием методов А и В, близки и составляют 55–80%. Продолжительность реакции меняется в небольшом интервале (1–4 ч) и, как и следовало ожидать, акцепторные заместители как в галоген- (метод В), так и в этиниларенах (метод А), ускоряют реакцию, хотя и незначительно: OMe (4 ч,

* Предварительное сообщение см. лит.¹

Схема 1



Реагенты и условия: $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 ; CuI , Et_3N , C_6H_6 , 70–75 °С, атмосфера Ar .

A и B) > H (2 ч, A и B) > Ph (2.5 ч, B) > CHO (1.5 ч, A и B) > NO_2 (1 ч, A и B).

Кросс-сочетание проводили в стандартных условиях — кипячение в бензоле в присутствии Et_2NH , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2 мол.%) и CuI (4 мол.%)⁶. Однако применение Et_3N вместо Et_2NH позволило сократить продолжительность реакции от 24 до 1–4 ч. При наличии в субстрате карбонильной группы использовали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 мол.%) (применение других катализаторов вызывает сильное осмоление¹⁰), PPh_3 (11 мол.%) и CuI (3 мол.%).

Таким образом, нами разработаны два альтернативных метода синтеза разнообразных арилацетиленовых производных бензо-15-краун-5-эфира на основе кросс-сочетания по Хеку—Соногашире соответствующих галогенсодержащих и ацетиленовых компонентов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 300» (300 МГц, стандарт — Me_4Si , растворы в CDCl_3), ИК-спектры — на спектрометре «Bruker IFS-66» в KBr , масс-спектры (ЭУ) — на приборе «Finnigan SSQ-710» методом прямого ввода (температура ионизационной камеры — 220–270 °С, ионизирующие напряжение — 70 эВ). Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки «КСК» (60/200 мкм). Контроль за ходом реакции и чистотой полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. 4'-Иодбензо-15-краун-5-эфир¹¹ (**1**), *n*-этинилбензальдегид¹⁰ (**2d**), 4-иодбифенил (**4e**), иодбензол (**4b**), *n*-иоднитробензол (**4c**)¹², *n*-нитрофенилацетилен (**2c**)¹³ синтезировали по известным методикам. 4'-Этинилбензо-15-краун-5 (**5**)^{1,14} получили расщеплением соответствующего третичного ацетиленового спирта по обратной реакции Фаворского. *n*-Метоксифенилацетилен (**2a**) синтезировали по опубликованной ранее методике⁹, т. кип. 82–87 °С (10 Торр), т. пл. 27–28 °С (ср. лит.¹⁵: т. кип. 86 °С (9 Торр), т. пл. 29 °С).

В работе использовали CuI , PPh_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, фенилацетилен (**2b**), *n*-иоданизол (**4a**), *n*-бромбензальдегид (**4d**) («Lancaster») без дополнительной очистки, другие реагенты и органические растворители готовили по стандартным методикам¹⁶.

15-[2-(4-Метоксифенил)этин-1-ил]-2,3,5,6,8,9,11,12-октагидро-1,4,7,10,13-пентаоксабензоциклопентадецин (**3a**). Метод А. Раствор 0.8 г (2 ммоль) иодида **1**, 0.3 г (2.4 ммоль) ацетиленового спирта **2a**, 30 мг (0.04 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и 15 мг (0.08 ммоль) CuI в смеси 2 мл Et_3N и 8 мл бензола

перемешивали 4 ч в атмосфере Ar при 70–75 °С. По окончании реакции смесь охладил и профильтровал через слой SiO_2 (2.5×2 см). После удаления растворителя в вакууме остаток перекристаллизовали из смеси бензол—гексан. Выход краун-эфира **3a** — 0.43 г (54%).

Метод В. Раствор 0.51 г (2.2 ммоль) иодида **4a**, 0.58 г (2 ммоль) ацетиленового спирта **5**, 30 мг (0.04 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и 15 мг (0.08 ммоль) CuI в смеси 2 мл Et_3N и 8 мл бензола перемешивали 3.5 ч в атмосфере Ar при 70–75 °С. По окончании реакции охлажденную смесь профильтровали через слой SiO_2 (2.5×2 см). После удаления растворителя в вакууме остаток перекристаллизовали из смеси бензол—гексан. Выход краун-эфира **3a** — 0.45 г (57%).

Краун-эфир **3a**, т. пл. 109–110 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.74–3.81 (м, 8 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.84 (с, 3 H, OMe); 3.93–4.17 (м, 8 H, $\text{Ar}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.84 (д, 1 H, H(17), $J = 9$); 6.92 (д, 2 H, H(3), H(5), $J = 8.5$); 7.03 (с, 1 H, H(14)); 7.11 (д, 1 H, H(16), $J = 9$); 7.46 (д, 2 H, H(2), H(6), $J = 8.5$). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2225 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 398.1 [$\text{M}]^+$ (25.68), 350.1 (21.28), 262.1 (11.07), 204.0 (14.89), 203.0 (100.00), 159.1 (3.81), 175.0 (13.04), 161.1 (11.80), 148.6 (48.18), 114.1 (15.07). Найдено: мол. масса 398.1734 [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$. Вычислено: $M = 398.17292$.

15-(2-Фенилэтин-1-ил)-2,3,5,6,8,9,11,12-октагидро-1,4,7,10,13-пентаоксабензоциклопентадецин (**3b**). Метод А. Раствор 0.98 г (2.5 ммоль) иодида **1**, 0.3 г (2.7 ммоль) ацетиленового спирта **2b**, 40 мг (0.05 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и 20 мг (0.1 ммоль) CuI в смеси 2 мл Et_3N и 8 мл бензола перемешивали 2 ч в атмосфере Ar при 70–75 °С. По окончании реакции охлажденную смесь профильтровали через слой SiO_2 (2.5×2 см). После удаления растворителя в вакууме остаток перекристаллизовали из смеси бензол—гексан. Выход соединения **3b** — 0.66 г (72%).

Метод В. Соединение **3b** получено аналогично краун-эфиру **3a** из 0.58 г (2 ммоль) ацетиленового спирта **5** и 0.45 г (2.2 ммоль) иодида **4b** с выходом 0.55 г (75%), время реакции — 2 ч.

Соединение **3b**, т. пл. 112–113 °С (бензол—гексан). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.75–4.26 (м, 16 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.76 (д, 1 H, H(17), $J = 8$); 6.95 (с, 1 H, H(14)); 7.03 (д, 1 H, H(16), $J = 8$); 7.21–7.26 (м, 3 H, H(3), H(4), H(5)); 7.46–7.49 (м, 2 H, H(2), H(6)). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 368.1 [$\text{M}]^+$ (51.08), 280.2 (10.86), 237.1 (18.73), 236.1 (100.00), 221.1 (26.29), 210.1 (10.63), 180.1 (47.39), 163.1 (13.79), 152.1 (30.26), 110.6 (17.05). Найдено: мол. масса 368.1625 [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Вычислено: $M = 368.16236$.

15-[2-(4-Нитрофенил)этин-1-ил]-2,3,5,6,8,9,11,12-октагидро-1,4,7,10,13-пентаоксабензоциклопентадецин (**3c**). Метод А. Соединение **3c** получено аналогично **3b** из 0.98 г (2.5 ммоль) иодида **1** и 0.4 г (2.7 ммоль) ацетиленового спирта **2c**, время реакции — 1 ч, выход соединения **3c** — 0.78 г (76%).

Метод В. Соединение **3с** получено аналогично **3а** из 0.58 г (2 ммоль) ацетилена **5** и 0.55 г (2.2 ммоль) иодида **4с**, время реакции — 1 ч, выход соединения **3с** — 0.61 г (74%).

Соединение **3с**, т.пл. 108—110 °С (бензол—гексан). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.75—4.17 (м, 16 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.83 (д, 1 H, H(17), $J = 8$); 7.05 (с, 1 H, H(14)); 7.12 (д, 1 H, H(16), $J = 8$); 7.06 (д, 2 H, H(2), H(6), $J = 9$); 8.16 (д, 2 H, H(3), H(5), $J = 9$). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2210 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 412.9 $[\text{M}]^+$ (44.22), 325.0 (8.68), 292.0 (10.96), 282.0 (18.41), 280.9 (100.00), 265.9 (15.97), 235.0 (11.14), 224.9 (22.31), 163.0 (12.53), 151.1 (9.74). Найдено: мол. масса 413.1476 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}$. Вычислено: $M = 413.14744$.

4-[2-(2,3,5,6,8,9,11,12-Октагидро-1,4,7,10,13-пентаоксабензоциклопентадецин-15-ил)этин-1-ил]бензальдегид (3d).

Метод А. Раствор 1.2 г (3 ммоль) иодида **1**, 0.43 г (3.3 ммоль) ацетилена **2d**, 30 мг (0.13 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 90 мг (0.34 ммоль) PPh_3 и 15 мг (0.08 ммоль) CuI в смеси 2 мл Et_3N и 8 мл бензола перемешивали 1.5 ч в атмосфере Ar при 70—75 °С. По окончании реакции охлажденную смесь профильтровали через слой SiO_2 (2.5×2 см). После удаления растворителя в вакууме остаток перекристаллизовали из смеси бензол—гексан. Выход соединения **3d** — 0.97 г (82%).

Метод В. Раствор 0.57 г (3.1 ммоль) бромиды **4d**, 0.87 г (3 ммоль) ацетилена **5**, 30 мг (0.13 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 90 мг (0.34 ммоль) PPh_3 и 15 мг (0.08 ммоль) CuI в смеси 2 мл Et_3N и 8 мл бензола перемешивали 1.5 ч в атмосфере Ar при 70—75 °С. По окончании реакции охлажденную смесь профильтровали через слой SiO_2 (2.5×2 см). После удаления растворителя в вакууме остаток перекристаллизовали из смеси бензол—гексан. Выход соединения **3d** — 0.93 г (78%).

Соединение **3d**, т.пл. 140—141 °С (бензол—гексан). Найдено (%): C, 69.72; H, 6.19. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_6$. Вычислено (%): C, 69.68; H, 6.10. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.38—4.01 (м, 16 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.41 (д, 1 H, H(17), $J = 9$); 7.02 (с, 1 H, H(14)); 7.19 (д, 1 H, H(16), $J = 9$); 7.39 (д, 2 H, H(2), H(6), $J = 8$); 7.44 (д, 2 H, H(3), H(5), $J = 8$); 9.56 (с, 1 H, CHO). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2207 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1701 ($\text{C}=\text{O}$).

15-[2-(Бифенил-4-ил)этин-1-ил]-2,3,5,6,8,9,11,12-октагидро-1,4,7,10,13-пентаоксабензоциклопентадецин (3e) получен аналогично краун-эфире **3а** по методу В. Конденсировали 0.75 г (2.4 ммоль) ацетилена **5** с 0.84 г (2.6 ммоль) иодида **4е** в течение 2.5 ч. Выход соединения **3е** — 0.78 г (73%), т.пл. 167—168 °С (бензол). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.51—4.09 (м, 16 H, OCH_2CH_2); 6.92 (д, 1 H, H(17), $J = 9$); 7.06—7.1 (м, 2 H, H(14), H(16)); 7.29 (т, 1 H, H(4')), $J = 9$); 7.41 (т, 2 H, H(3'), H(5'), $J = 9$); 7.55 (д, 2 H, H(3), H(5), $J = 9$); 7.62—7.71 (м, 4 H, H(2), H(6), H(2'), H(6')). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2211 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 444.2 $[\text{M}]^+$ (69.18), 356.1 (15.23), 313.1 (24.64), 312.1 (100.00), 256.1 (29.55), 156.1 (33.09), 148.6 (48.18), 114.1 (15.07), 101.1 (9.60), 78.1 (24.23). Найдено: мол. масса 444.1923 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_5$. Вычислено: $M = 444.19366$.

Спектры ЯМР ^1H , ИК- и масс-спектры зарегистрированы в АЦКП СО РАН при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 33-03-40135).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32877) и фонда CRDF (Award No. Rec-008).

Список литературы

1. S. V. Klyatskaya, E. V. Tretyakov, and S. F. Vasilevsky, *Mendeleev Commun.*, 1998, 201.
2. М. Хираока, *Краун-соединения*, пер с англ. под ред. Н. М. Эмануэля, Мир, Москва, 1986, 363 с. [Michio Hiraoka, *Crown Compounds. Their Characteristics and Applications*, Elsevier Scientific Publishing Company, New York, 1982, 352 pp.].
3. G.-X. He, F. Wada, K. Kikukawa, and T. Matsuda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1294.
4. G.-X. He, F. Wada, K. Kikukawa, and T. Matsuda, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 541.
5. G.-X. He, F. Wada, K. Kikukawa, S. Shinkai, and T. Matsuda, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 548.
6. K. Kikukawa, A. Abe, F. Wada, and T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1983, 56, 961.
7. H. A. Dieck and F. P. Heck, *Organomet. Chem.*, 1975, 93, 259.
8. Y. Sonogashira, K. Tohda, and N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 50, 4467.
9. L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, and H. D. Verkruisje, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer, Berlin—Heidelberg, 1998, 335 p.
10. С. В. Кляцкая, Е. В. Третьяков, С. Ф. Василевский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2002, 128 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2002, 51, 135 (Engl. Transl.)].
11. N. Miyaura, T. Yanagi, and A. Suzuki, *Synth. Commun.*, 1981, 11, 513.
12. Вейганд—Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, пер. с нем. под ред. Н. Н. Суворова, Химия, Москва, 1968, 944 с. [Weygand—Hilgetag, *Organisch-Chemische Experimentierkunst*, Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1964].
13. N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, and I. P. Beletskaya, *Synthesis*, 1984, 728.
14. С. В. Кляцкая, Е. В. Третьяков, С. Ф. Василевский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2001, 831 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2001, 50, 868].
15. A. T. Allen and C. D. Cook, *Can. J. Chem.*, 1963, 5, 1984.
16. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, 541 с. [A. J. Gordon and R. A. Ford, *The Chemist's Companion. The Handbook of Practical Data, Techniques and References*, Wiley—Interscience, New York—London—Sydney—Toronto, 1972].

Поступила в редакцию 4 июня 2001;
после доработки — 7 мая 2002