

УДК 547:541

РЕАКЦИИ ТИОАЛКИЛИРОВАНИЯ

Дронов В. И., Никитин Ю. Е.

Систематизированы данные по реакциям тиоалкилирования — замещения подвижных атомов водорода на алкилтиометильную (или другую алкилиоалкильную) группу при действии формальдегида (или других альдегидов) и тиола.

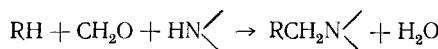
Библиография — 51 ссылка.

ОГЛАВЛЕНИЕ

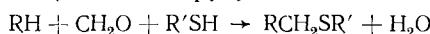
I. Введение	941
II. Реакции тиоалкилирования	941

I. ВВЕДЕНИЕ

Широко известна и подробно описана в обзорных статьях и монографиях [1—6] реакция аминометилирования (реакция Манниха), заключающаяся в том, что при действии формальдегида и первичных или вторичных аминов (или аммиака) на некоторые соединения, содержащие подвижные протоны (кетоны, фенолы, различные гетероциклы и т. п.) в них можно ввести алкиламинометильную группу:



Изучая конденсацию кетонов с формальдегидом и тиолами, мы ввели для этой реакции, по аналогии с реакцией Манниха, термин «тиоалкилирование» [7]. К реакциям тиоалкилирования мы относим все реакции, в которых при действии формальдегида (или других альдегидов) и тиола на соединения с подвижными протонами эти протоны замещаются на алкилтиометильную (или другую алкилиоалкильную) группу:



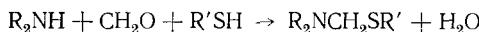
Эти реакции являются аналогами реакции Манниха и частным случаем более общей реакции тиометилирования [8].

Ряд таких реакций был описан в литературе задолго до изучения нами тиоалкилирования кетонов. В настоящей работе мы систематизировали их и объединили под общим названием (такое объединение без учета механизма реакций носит до некоторой степени формальный характер).

II. РЕАКЦИИ ТИОАЛКИЛИРОВАНИЯ

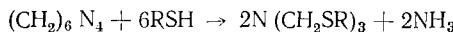
1. Аммиака и аминов

Известную реакцию аминометилирования тиолов формально можно рассматривать, как тиоалкилирование, в котором в качестве соединений с подвижными протонами выступают амины или аммиак:



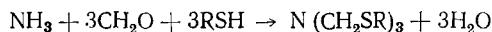
В связи с тем, что в литературе имеется очень краткое описание этой реакции [6], мы решили дать здесь более подробный обзор.

Впервые *tris*(арилтиометил)амины получены [9] путем кипячения арилтиолов и гексаметилентетрамина в безводной диоксане в атмосфере азота (аналогично реагирует бензилтиол):



Попытка получить таким способом *трис*(амилтиометил)амин была безуспешной.

Аналогичные результаты получены [10] при кипячении (15—30 мин) арилтиола (или бензилтиола), 37%-ного раствора формальдегида и водного аммиака (молярное соотношение 3:3:1) в спирте. С фенилтиолом реакция проводилась в течение 2 ч без нагревания:

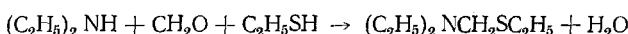


$\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$; *n*-*tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{C}_6\text{H}_4$; *n*- ClC_6H_4 ; *m*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; *n*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; 2, 4, 6-(CH_3)₃ C_6H_2 ; 2- C_{10}H_7 ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

Выходы *трис*(арилтиометил)аминов составляют 21,5—80,5%.

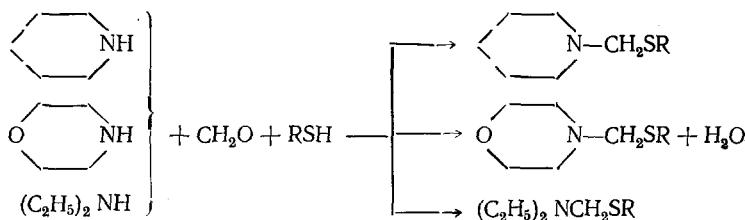
бис(Этилтиометил)амин получен при взаимодействии хлористого аммония, 37%-ного водного формальдегида и этантиола в молярном соотношении 3,96:9,87:6,46 при pH <6, с последующей обработкой реакционной смеси избытком разбавленного раствора едкого натра [11].

Тиоалкилирование аминов впервые описано в работе [12]. При взаимодействии диэтиламина с 35%-ным водным формальдегидом и этантиолом получен диэтил(этилтиометил)амин с выходом 53%:



Аналогично получен диэтил(изопропилтиометил)амин.

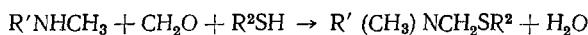
Более подробное изучение тиоалкилирования вторичных алифатических аминов показано [13], что в отличие от фенолов арилтиолы при взаимодействии с формальдегидом и вторичными алифатическими аминами образуют не основания Манниха, а арил(диалкиламинометил)сульфиды. Так, из соответствующего амина, водного формальдегида и различных арилтиолов был получен ряд арил(пиперидинометил)-, арил(морфолинометил)- или арил(диэтиламинометил)сульфидов:



$\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$; *o*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; *m*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; 2- C_{10}H_7 ; 1- C_{10}H_7 ; *n*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; *n*- ClC_6H_4 ; *n*- BrC_6H_4 ; 2, 5- $\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_3$; *n*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; 2, 4, 6-(CH_3)₃ C_6H_2

Вторичный амин добавляли к эквимолярному количеству арилтиола при температуре не выше 20°C, затем к смеси добавляли эквимолярное количество водного формальдегида (37%), смесь нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре 2 ч. Выходы арил(пиперидинометил)сульфидов составляют 22—89, арил(морфолинометил)сульфидов 33—96 и арил(диэтиламинометил)сульфидов 31—71%.

Изучено тиоалкилирование вторичных ароматических аминов [14]. Установлено, что при нагревании раствора 0,1 моля арилтиола, 0,1 моля N-метилариламина и 0,10—0,17 моля 35—40%-ного водного формальдегида в 20 мл спирта при 80° в течение 2 ч получаются (N-метил-N-ариламинометил)сульфиды с выходами 66—93%:

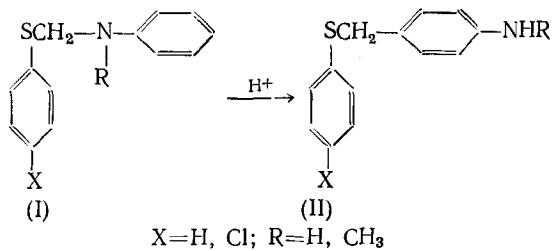


$\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$, *n*- ClC_6H_4 ; 2, 4, 6-(CH_3)₃ C_6H_2 ; C_6Cl_5 ;

$\text{R}'=n\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2=n\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $\text{R}'=n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2=n\text{-ClC}_6\text{H}_4$

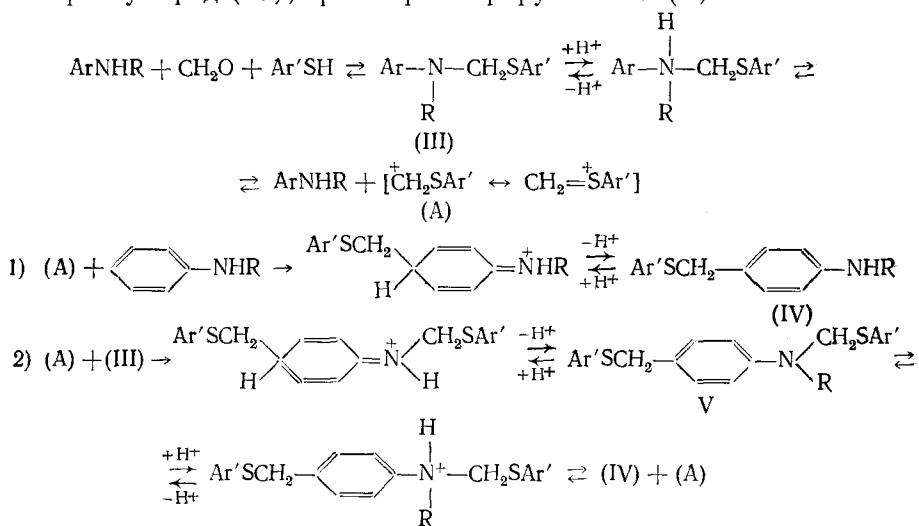
(N-Арилтиометил)арилсульфиды (I), полученные при тиоалкилировании ароматических аминов, в присутствии сильных кислот легко и с высокими выходами перегруппировываются в изомерные (*n*-аминбен-

зил) арилсульфиды (II) [15]:



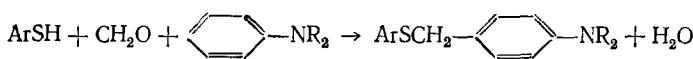
Для получения (II) сульфид (I) кипятят с эквимолярным количеством концентрированной соляной кислоты в 95 %-ном спирте. В аналогичных условиях сульфиды (II) можно получать в одну стадию, путем конденсации ароматических аминов и тиолов с формальдегидом в присутствии сильных кислот (HCl , HBr , H_2SO_4). В качестве ароматических тиолов были использованы $\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$; $n\text{-C}_6\text{H}_4\text{SH}$; $n\text{-CH}_3\text{S}_6\text{H}_4\text{SH}$; $n\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SH}$ и $2,4\text{,-}(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2\text{SH}$, а в качестве ароматических аминов $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, $2\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{NH}_2$, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ и N -метиланилин. Выходы продуктов составляют 39–90 %.

Механизм этой реакции, очевидно, включает протонирование (N -алкил- N -ариламинометил) арилсульфида (III) по атому азота, с последующим распадом на исходный амин и стабилизированный резонансом карбоний-сульфониевый ион (A) [16]. Последний далее может алкилировать либо алкилариламин, либо сульфид (III); в первом случае после депротонирования сразу образуется (N -алкил- n -амиnobензил) арилсульфид (IV), а во втором — промежуточный продукт, (N -алкил- N -арилтиометил- n -амиnobензил) арилсульфид (V), который далее превращается в бензиларилсульфид (IV), причем регенерируется ион (A):

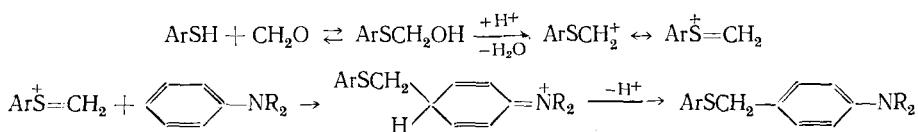


В пользу второго предположения говорит то, что промежуточный продукт (V) может быть выделен с хорошим выходом, если взаимодействие n -хлорфенилтиола и формальдегида с N -метиламином в присутствии концентрированной соляной кислоты осуществлять при 40°C ; этот продукт полностью превращается в сульфид (IV) при повышении температуры до 80°C . Такой механизм подтверждается также тем, что *ортопродукты* конденсации не были получены даже в том случае, когда *n*-положение ароматического амина занято (за исключением реакции с $2\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{NH}_2$ [15]); очевидно, большой размер арилтиометильной группы препятствует вхождению заместителя в *ортоположение*.

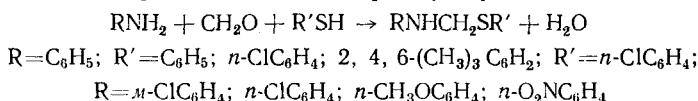
В описанную выше реакцию, кроме первичных и вторичных, вступают третичные ароматические амины, но выходы продуктов при этом низкие (15–33 %) [16]:



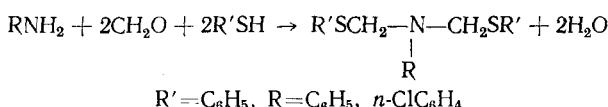
Для этой реакции предложен механизм, включающий промежуточное образование арилтиометанола, протонирование которого с последующим отщеплением молекулы воды дает карбоний-сульфониевый ион. Последний вступает в реакцию с ариламином, образуя (*N,N*-диалкил-*n*-аминонбензил) арилсульфид [16]:



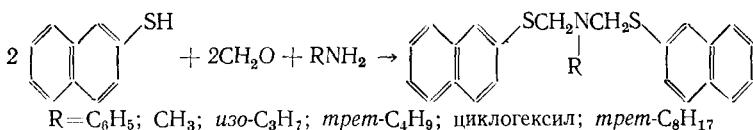
При изучении тиоалкилирования первичных ароматических аминов [14] установлено, что они в отличие от первичных алифатических аминов и бензиламина, которые обычно образуют смесь вторичных и третичных аминов по реакции Манниха, конденсируются с арилтиолами и формальдегидом (при молярном соотношении 1 : 1 : 1), образуя почти исключительно (*N*-ариламинометил) арилсульфиды:



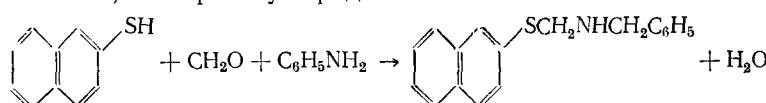
Выходы продуктов реакции составляют 16—86 %. При молярном соотношении тиол : амин : формальдегид 2 : 1 : 2 получаются 1,3,5-тиари-1,5-дитиа-3-азапентаны:



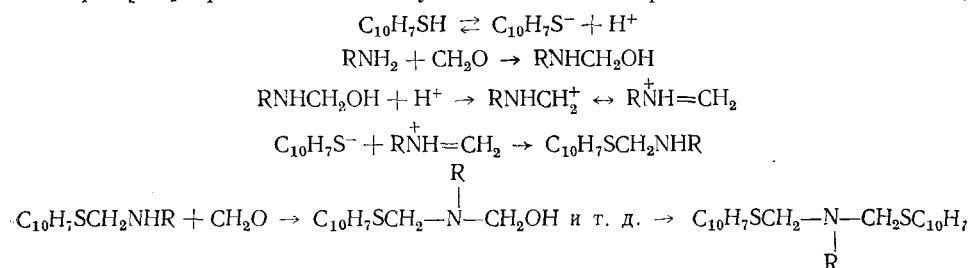
К аналогичным результатам приводит тиоалкилирование различных алифатических аминов 2-нафтилтиолом и формальдегидом в молярном соотношении 1 : 2 : 2 (в этилацетате, 48 ч при 25—28 °C [17, 18]):



Выходы продуктов реакции составляют 55—95 %. При конденсации 2-нафтилтиола, формальдегида и бензиламина был получен также (бензиламинометил)-2-нафтилсульфид:



Авторы [18] предложили следующий механизм реакции:



2. Галогеноводородных кислот

Известную реакцию хлорметилирования тиолов можно рассматривать, как реакцию тиоалкилирования, в которой в качестве соединения с подвижным протоном выступает хлористый водород:

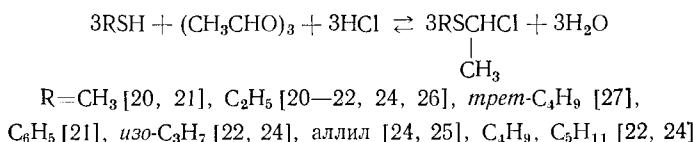


По этой реакции Беме [19] впервые получил этилхлорметилсульфид путем пропускания хлористого водорода в охлажденную до -15°C . смесь этанотиола и параформа:



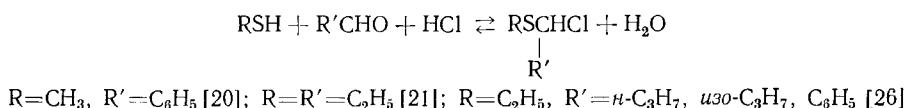
В дальнейшем с помощью этого способа получены различные по строению алкил- и арилхлорметилсульфиды RSCH_2Cl , где $\text{R}=\text{CH}_3$ [20, 22], C_6H_5 [19, 22, 26], C_3H_7 [20, 22], изо- C_3H_7 [22], $\text{n-C}_4\text{H}_9$, изо- C_4H_9 , втор- C_4H_9 , трет- C_4H_9 , $\text{n-C}_5\text{H}_{11}$, втор- C_5H_{11} [22, 23], C_6H_{13} [22, 28], 2-этилбутил, 1-метилгептил [23], C_8H_{17} [28, 29], $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$, $\text{C}_{14}\text{H}_{20}$ [28], циклогексил [22], C_6H_5 , $n\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ [20]. Выходы алкилхлорметилсульфидов составляют 43—85 %.

При использовании параальдегида вместо параформа был получен ряд α -хлорэтаптил- и α -хлорэтиларилсульфидов:



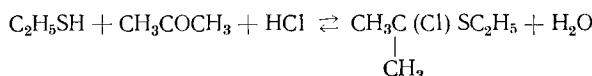
Выходы продуктов составляют 30—90 %.

Были использованы и другие альдегиды:



Выходы α -хлоралкилсульфидов в этих синтезах составляют 40—81 %.

В одной из работ [26] при тиоалкилировании хлористого водорода вместо альдегида был использован ацетон и при этом с 20 %-ным выходом получен α -хлоризопропилетилсульфид:

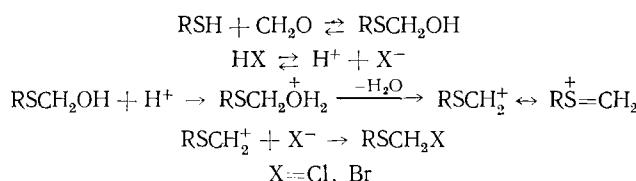


Тиоалкилирование хлористого водорода в растворителе (CH_2Cl_2) с использованием для поглощения образующейся в процессе реакции воды безводного сульфата кальция или магния [30] не привело к увеличению выхода целевого продукта. Выход $\text{C}_2\text{H}_5\text{SCH}_2\text{Cl}$ составлял 50 %, изо- $\text{C}_3\text{H}_7\text{SCH}_2\text{Cl}$ — 63 % и $\text{CH}_3\text{SCH}(\text{Cl})\text{CH}_3$ — 45 %. По методу Беме выход первого продукта составляет 43—60 % [19, 20, 22, 26], второго — 85 % [22] и третьего — 30—59 % [20, 21].

При тиоалкилировании хлористого водорода в бензоле [28, 31] выходы алкилхлорметилсульфидов не зависят от длины углеводородного радикала тиола, а зависят главным образом от температуры реакции и количества используемого растворителя. Наивысшие выходы (>70 %) достигаются при $0—10^{\circ}\text{C}$ с использованием CH_2O и RSH в молярном соотношении 1,2 : 1 (соотношение бензола к тиолу равно 4,5 : 1).

По тиоалкилированию бромистого водорода имеется одна работа [20], в которой по способу Беме получен этилбромметилсульфид с выходом 44 %.

Исходя из данных по механизму тиоалкилирования N,N-диалкилинилов, можно предложить следующий наиболее вероятный механизм тиоалкилирования галогеноводородных кислот:

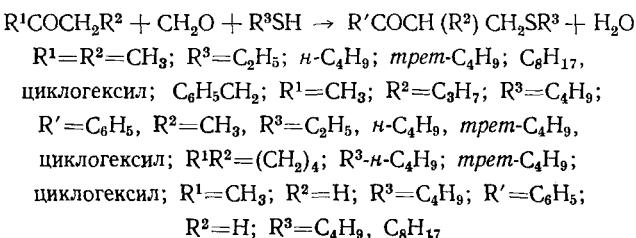


3. Кетонов

Тиоалкилирование кетонов впервые изучено авторами данного обзора [32]. Установлено [33], что реакция легко протекает в присутствии щелочей; углекислый калий слабо катализирует, а триэтиламин не катализирует реакцию. При добавлении пиперидина в смесь кетона, тиола и формальдегида образуется N-алкилтиометилпиперидин, который не катализирует реакцию. Реакция в присутствии щелочей является экзотермической и в ряде случаев она достаточно быстро завершается при комнатной температуре. В остальных случаях для завершения реакции достаточно нагревания смеси до 50° С.

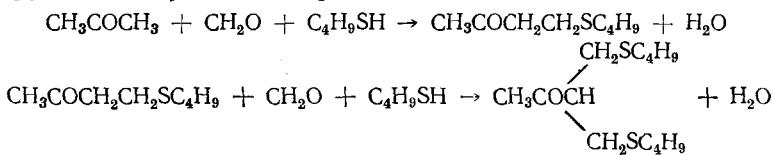
В реакцию тиоалкилирования вступают алифатические, циклические и жирноароматические кетоны и все тиолы, кроме ароматических. В метилалкокетонах более реакционноспособной является метиленовая группа при карбониле.

При действии на пятикратный избыток кетона эквимолярными количествами тиола, формальдегида и едкого натра получаются моно(алкилтиометил)замещенные кетоны [7, 33, 34]:

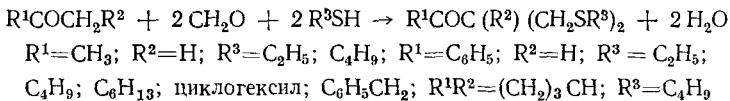


Выходы продуктов реакции составляют 50,5–100%.

При взаимодействии эквимолярных количеств ацетона, бутантиола, формальдегида и едкого натра получается 61% бис- и только 10,5%mono(бутилтиометил)замещенного ацетона. Аналогично из ацетофенона в этих условиях получается 64,2% бис- и 25,9% mono(бутилтиометил)замещенного ацетофенона [35]. Это объясняется тем, что в образовавшихся mono(бутилтиометил)замещенных появляется при карбониле метиленовая группа, которая более реакционноспособна, чем метильная:



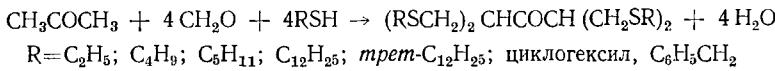
При взаимодействии кетонов с двумолярными количествами тиола, формальдегида и едкого натра в водно-спиртовой среде при 20—50° С получены бис(алкилтиометил)замещенные кетоны с выходами 38—93% [33, 35]:



Следует отметить, что введение первой группы RSCH_2 в молекулу кетона, исключая ацетон и ацетофенон, протекает легко, введение второй группы RSCH_2 затруднено. Этот факт особенно ярко проявляется при тиоалкилировании циклогексанона бутантиолом. Введение первой группы $\text{C}_4\text{H}_9\text{SCH}_2$ в молекулу циклогексанона завершается в результате экзотермической реакции за 2 ч, а введение второй группы $\text{C}_4\text{H}_9\text{SCH}_2$ требует длительного (10 ч) нагревания при 50°C [35].

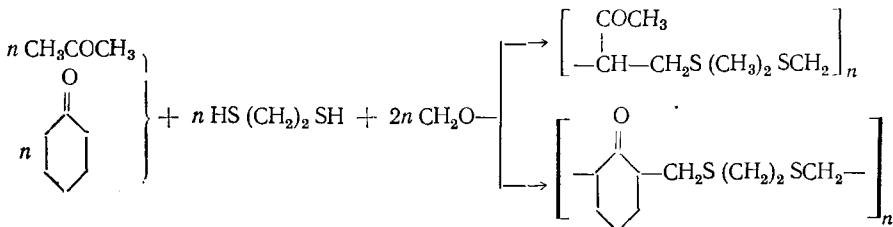
При тиоалкилировании бутанона двумя молями бутантиола и формальдегида получается 1,3-бис(бутилтиометил)-2-бутанон, а с тремя молями этантиола и формальдегида — 1,3,3-трис(этилтиометил)-2-бутанон. Третья группа $C_2H_5SCH_2$ вступает не в первое, а в третье, стericески более затрудненное положение [35].

При тиоалкилировании ацетона четырьмя молями тиола, формальдегида и едкого натра получаются 1,1,3,3-тетракис(алкилтиометил)-2-пропаноны [33]:

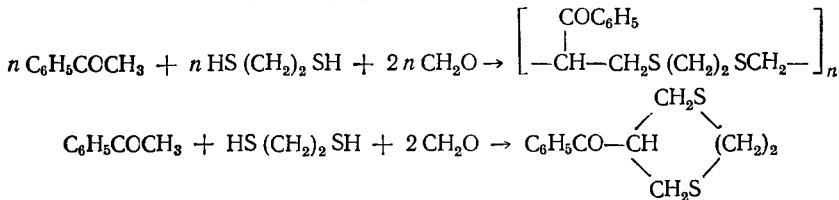


Выходы целевых продуктов составляют 77—93%.

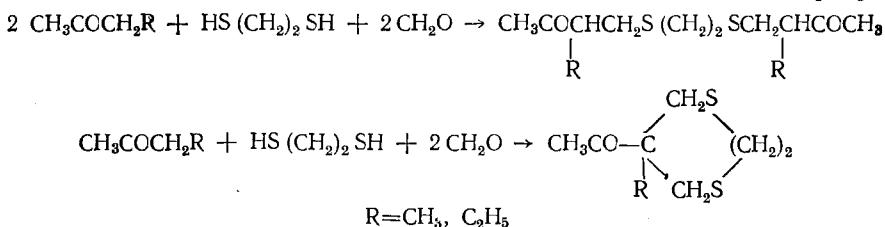
Изучено тиоалкилирование кетонов двухатомными тиолами, в частности 1,2-этандитиолом [36]. При конденсации ацетона и циклогексанона с формальдегидом и 1,2-этандитиолом в молярном соотношении 1:2, 4:1 в присутствии щелочи при комнатной температуре получаются полимерные кето-бис-сульфида с выходами соответственно 92,2 и 94%:



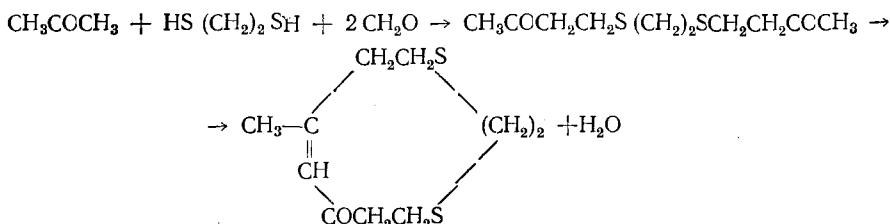
Выход полимерного кето-бис-сульфида из ацетофенона в этих условиях составляет 16,7%, а основным продуктом реакции является 6-бензоил-1,4-дитиациклогептан (71,4%) [36]:



При взаимодействии 1,2-этандитиола с формальдегидом в молярном соотношении 1:2,4 с двадцатикратным избытком бутанона или 2-пентанона при температуре 50°C в присутствии щелочи получаются в качестве основных продуктов соответственно 3,10-диметил- и 3,10-диэтил-5,8-дитиа-2,11-додекандионы наряду с небольшими количествами соответственно 6-метил- и 6-этил-6-ацетил-1,4-дитиациклогептанов [36]:



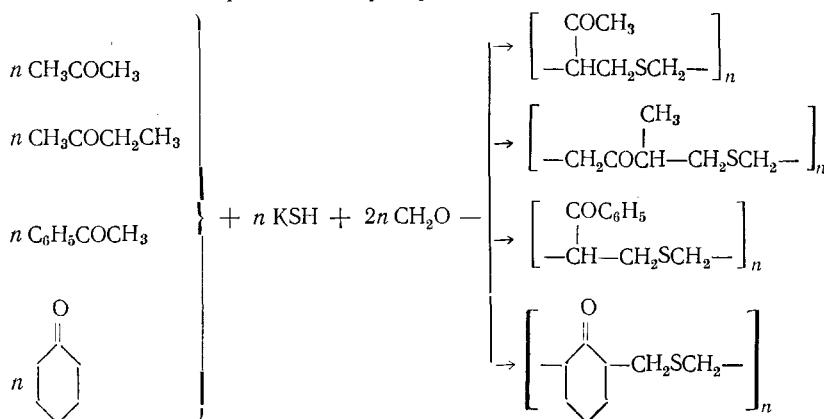
В аналогичных условиях из ацетофенона получается 6-бензоил-1,4-дитиациклогептан, а из ацетона 3-метил-6,9-дитиа-2-циклоундекен-1-он [36]:



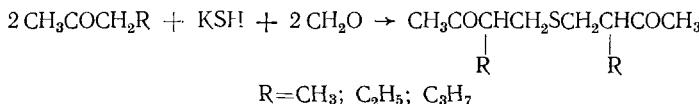
Реакцию тиоалкилирования, где вместо тиола используется сероводород, можно сравнить с реакцией Манниха, в которой вместо амина используется аммиак. Тиоалкилирование кетонов гидросульфидом калия

и формальдегидом [37] по характеру получающихся продуктов близко к тиоалкилированию кетонов 1,2-этандитиолом и формальдегидом [36].

При конденсации ацетона, бутанона, циклогексанона или ацетофенона с гидросульфидом калия и формальдегидом в молярном соотношении 1 : 2 : 2,2 при комнатной температуре получаются с почти количественным выходом полимерные кетосульфины:

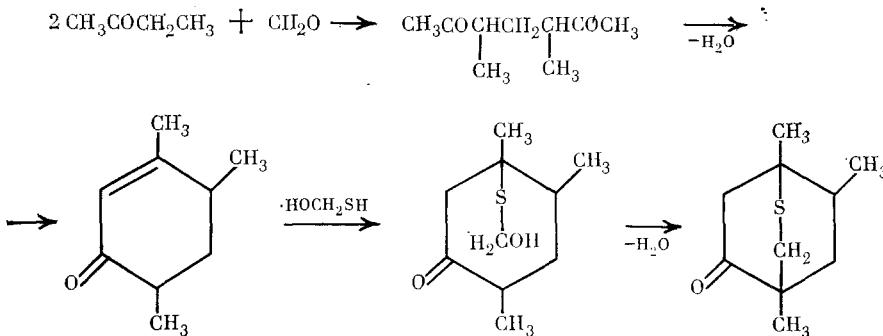


При взаимодействии бутанона, 2-пентанона или 2-гексанона с гидросульфидом калия и формальдегидом в молярном соотношении 2 : 0,5 : 1,23 при комнатной температуре наряду с полимерными продуктами получаются соответственно 3,7-диметил-, 3,7-диэтил- и 3,7-дипропил-5-тиа-2,8-нанандионы с выходами 15—49%:



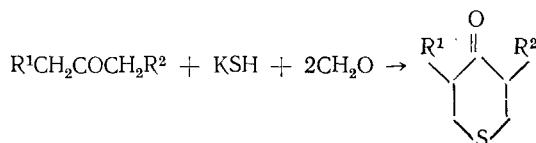
Из ацетона в этих условиях получаются только полимерные продукты. Этот факт можно объяснить тем, что после замещения одного протона рядом с карбонилом в молекуле ацетона появляется метиленовая группа более активная, чем CH_3 , которая сразу же вступает в реакцию. Таким образом реакция протекает по двум реакционным центрам, что приводит к образованию полимерных продуктов. Для других метилалкилкетонов реакция может протекать как по двум, так и по одному реакционному центру (в последнем случае по наиболее активной метиленовой группе с образованием 3,7-диалкил-5-тиа-2,8-нанандионов).

При конденсации бутанона с гидросульфидом калия и формальдегидом в молярном соотношении 1 : 0,15 : 0,36 при температуре 50° С наряду с полимерными продуктами получается с выходом 20% 1,4,5- trimethyl-7-тиабицикло [2,2,2]октан-2-он:



Конденсацией гидросульфида калия и формальдегида с кетонами, содержащими при карбониле две одинаковые по реакционной способности метиленовые группы можно получить циклические γ -кетосульфины. Так,

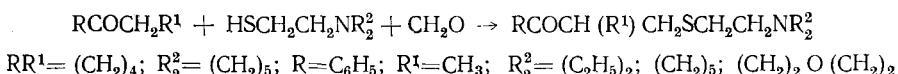
при молярном соотношении кетон : гидросульфид калия : формальдегид 1 : 1 : 2 в спирте при комнатной температуре в течение 1 месяца или при 50°С в течение 20—30 ч был получен ряд 2,6-диалкил-4-тиациклогексанов в виде смесей *цис*- и *транс*-изомеров с небольшим преобладанием первых [33]:



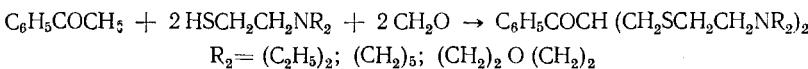
$$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{C}_4\text{H}_9; \text{C}_7\text{H}_{15}; \text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2=\text{CH}_3$$

Выходы циклических γ -кетосульфидов составляют 23—72,5%.

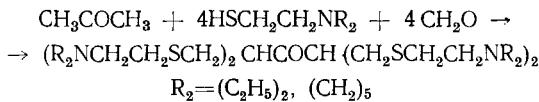
При конденсации кетонов с формальдегидом и аминозамещенными тиолами в присутствии едкого натра получены аминопроизводные кетосульфидов [33]. Из эквимолярных количеств N-(2-меркаптоэтил)аминов, формальдегида и едкого натра с пятикратным избытком кетона получен ряд моно(диалкиламиноэтилтиометил)замещенных кетонов:



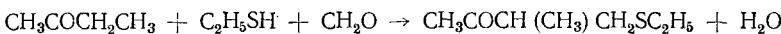
Из ацетофенона с двумолярными количествами N-(2-меркаптоэтил)амина, формальдегида и едкого натра получен ряд *бис*(диалкиламиноэтилтиометил)замещенных кетонов:



Из ацетона с четырехмолярными количествами N-(2-меркаптоэтил)амина, формальдегида и едкого натра получены *тетракис*(диалкиламиноэтилтиометил)замещенные кетоны:

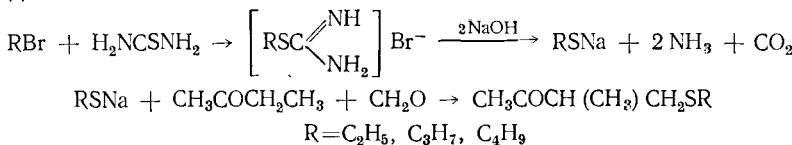


По описанной нами методике авторы работы [38] тиоалкилированием бутанона этантиолом получили с выходом 80% 3-этилтиометил-2-бутанон:



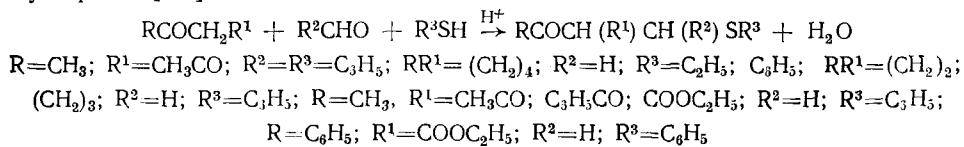
При вакуумной разгонке продуктов реакции из более высокомолекулярных фракций было выделено с выходом 8% гидроксиметилпроизводное 3-этилтиометил-2-бутанона, но положение в нем гидроксиметильной группы не установлено.

Авторы работы [39] в реакции тиоалкилирования кетонов в качестве тиольного компонента использовали щелочные растворы S-алкилизотиурониевых солей, которые получались взаимодействием алкилбромидов с тиомочевиной. Они установили, что побочные продукты щелочного разложения S-алкилизотиурониевых солей не влияют на выходы кетосульфидов, которые составляют 80—90% на взятые в реакцию алкилбромиды:



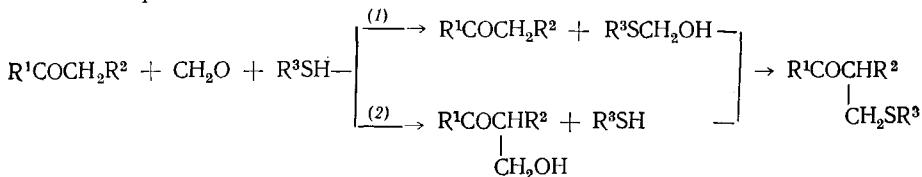
Конденсацией кетонов, 1,3-дикетонов или эфиров β -кетокислот с тиолами и альдегидами в ТГФ при 70°С в течение 5 ч в присутствии катализитических количеств концентрированной H_2SO_4 получены кето-

сульфиды [40]:



Выходы кетосульфидов составляют 31—92 %.

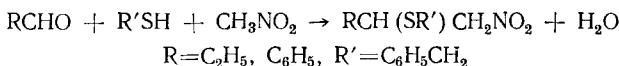
Экспериментально установлено [33], что реакция тиоалкилирования кетонов тиолами и формальдегидом в присутствии едкого натра протекает по двум указанным направлениям, из которых наиболее вероятным является первое:



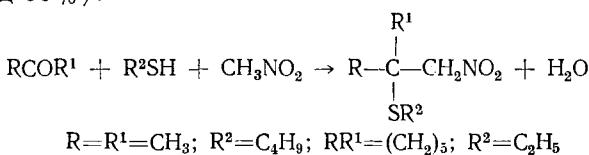
Конденсация кетонов с тиолами и альдегидами в присутствии сильных кислот [40], по-видимому, протекает через образование карбоний-сульфониевого иона в качестве промежуточного продукта. Таким образом, механизм этой реакции аналогичен механизму реакции Манниха [6].

4. Нитроалканов

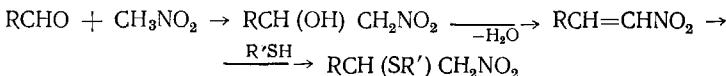
При нагревании смеси пропаналя, бензилтиола и нитрометана на 100°C в течение 30 мин в присутствии каталитических количеств пиперидина получен с выходом 76% 2-(бензилтио)нитробутан; аналогично из бензальдегида получен 2-(бензилтио)-2-фенилнитроэтан (4 ч, 100°C, выход 53%; 20 сут. ~20°, выход 64%) [41]:



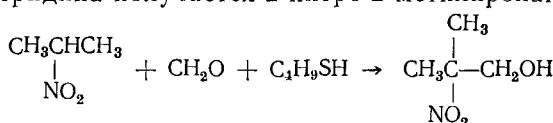
В этой реакции вместо альдегидов были использованы и кетоны, которые, однако, оказались менее реакционноспособными. Из циклогексана, этантиола и нитрометана при кипячении в присутствии пиперидина (24 ч) получен 1-нитрометил-1-(этилтио)циклогексан с выходом 50%, а из ацетона, бутантиола и нитрометана — 2-метил-2-(бутилтио)нитропропан (выход 58%):



Авторы [41] предполагают, что конденсация нитроалканов с альдегидами или кетонами протекает через промежуточное образование нитроолефинов, к которым затем присоединяются тиолы:

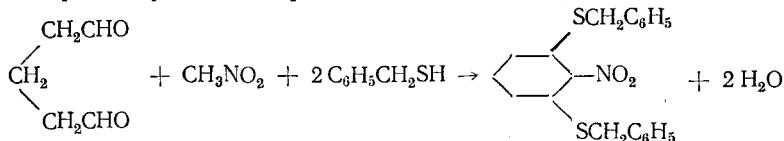


При взаимодействии 2-нитропропана, формальдегида и бутантиола в присутствии пиперидина получается 2-нитро-2-метилпропанол:

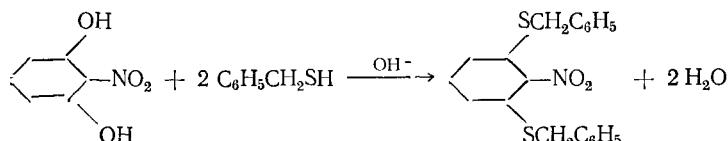


Последний не подвергается реакции дегидратации с образованием нитроолефина и реакция тиоалкилирования не происходит. Поведение других нитроалканов в этой реакции пока не исследовано.

Из глутарового альдегида, нитрометана и бензилтиола в присутствии ёдкого натра получен 2-нитро-1,3-бис(бензилтио)циклогексан [42]:



Тот же самый продукт получается в аналогичных условиях из бензилтиула и 2-нитро-1,3-циклогександиола:

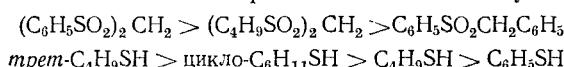


Последний, по-видимому, и является промежуточным продуктом в вышеописанной реакции.

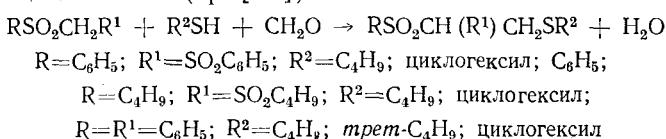
Таким образом, при конденсации нитрометана с тиолами и альдегидами (или кетонами) подвижный протон нитрометана замещается на тиоалкильную группу и формально эту реакцию можно отнести к реакциям тиоалкилирования, однако, ее механизм отличен от механизма других реакций тиоалкилирования.

5. 1,3-Дисульфонов

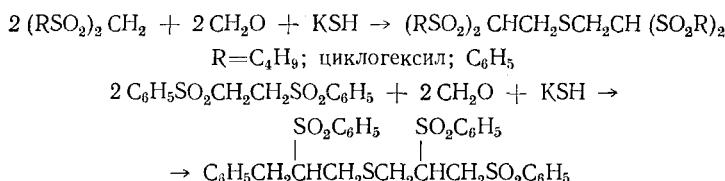
Тиоалкилирование сульфонов впервые изучено авторами данного обзора [43]. В качестве сульфонов использовались фенилбензилсульфон, бис(фенилсульфонил)- и бис(бутилсульфонил)метаны, в качестве тиолов — бутан-, 2-метил-2-пропан-, циклогексан- и фенилтиолы. Установлено, что по активности в реакции тиоалкилирования указанные выше сульфоны и тиолы можно расположить в следующие ряды:



Продукты тиоалкилирования сульфонов получены с выходом 9—93% из эквимолярных количеств сульфона, тиола, 34%-ного водного формальдегида и едкого натра в спиртовом растворе нагреванием (50—55°C, в случае фенилбензилсульфона 78°C) до отрицательной качественной реакции на тиол (ср. [44]):



Изучено также тиоалкилирование 1,3-дисульфонов формальдегидом и гидросульфидом калия [45]. Реакция проводилась в смеси диоксана с метанолом при комнатной температуре, при молярном соотношении 1,3-дисульфон: KSH : CH₃O = 2 : 1 : 2. Из *бис*(бутилсульфонил)-, *бис*(циклогексилсульфонил)- и *бис*(фенилсульфонил)метанов, а также из 1,2-*бис*(фенилсульфонил)этана получены соответственно 1,1,5,5-тетракис(бутилсульфонил)-, 1,1,5,5-тетракис(циклогексилсульфонил)-, 1,1,5,5-тетракис(фенилсульфонил)-3-тиапентаны и 1,2,6,7-тетракис(фенилсульфонил)-4-тиагептан:

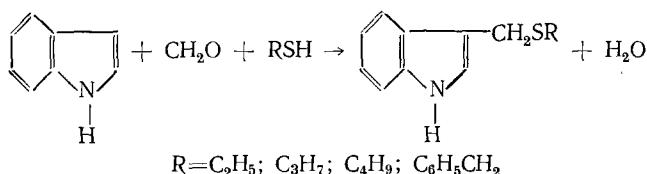


Выходы продуктов реакции составляют 30—50%.

6. Прочих соединений

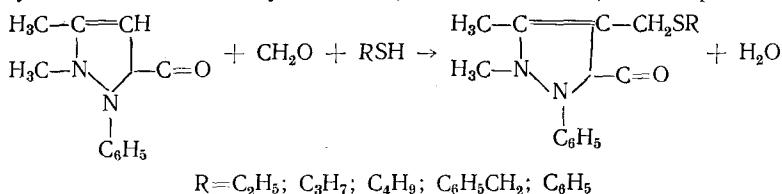
Установлено [46], что тиоалкилирование индола, антипирина и 2-нафтола удовлетворительно протекает в условиях, очень сходных с условиями, необходимыми для получения оптимальных выходов оснований Манниха. Слабые основания — индол и антипирин тиоалкилируются в слабокислых средах, в то время как слабокислый 2-нафтол — только в основной среде.

Так, при конденсации индола, 40%-ного водного формальдегида, алкантиолов (или бензилтиола) в водной уксусной кислоте в течение 6 дней при комнатной температуре получаются соответствующие 3-(алкилтиометил)индолы:



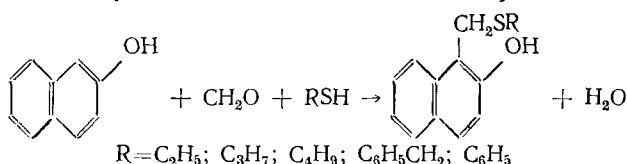
В случае алканиолов выходы продуктов реакции составляют около 25%, а в случае бензилтиола — 14%, фенилтиол в этих условиях в реакцию не вступает.

Тиоалкилирование антипирина параформом и тиолами в водной уксусной кислоте осуществляется при 100°C в течение 23—47 ч, причем получаются соответствующие 4-(алкилтиометил)антипирины:



В случае фенил- и бензилтиолов выходы продуктов реакции составляют около 80%, а в случае пропан- и бутантиолов — соответственно 42 и 62%. Этантиол из-за низкой температуры кипения в этих условиях реагирует неудовлетворительно. 4-(Этилтиометил)антимириин получен с выходом 17% при конденсации этантиола, 40%-ного водного формальдегида и антипираина в водной уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 14 дней.

Из 2-нафтола, 40%-ного водного формальдегида и тиолов в спирте в присутствии триэтиламина (6 дней при комнатной температуре) получаются соответствующие 1-алкилтиометил-2-нафтолы:

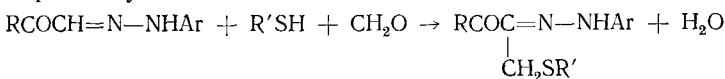


Выходы продуктов конденсации составляют 76—79%. При уменьшении продолжительности реакции до 3 дней выходы снижаются наполовину.

Авторы [46] считают, что первой стадией исследованной ими реакции является присоединение тиолов к формальдегиду с образованием алкилтиометанолов, которые затем реагируют с индолом, антипирином или 2-нафтолом. Это доказывается тем, что при взаимодействии фенилтиометанола с антипирином получается 4-(фенилтиометил) антипирин, а из этилтиометанола и 2-нафтола — 1-этилтиометил-2-нафтол с приблизительно такими же выходами, как в реакциях антипирина или 2-нафтола с тиолом и формальдегидом. Авторы не исключают альтернативный механизм, включающий присоединение индола, антипирина или 2-нафтола к формальдегиду, с последующим взаимодействием образующихся

гидроксиметилпроизводных с тиолами, но не дают экспериментального подтверждения этого механизма.

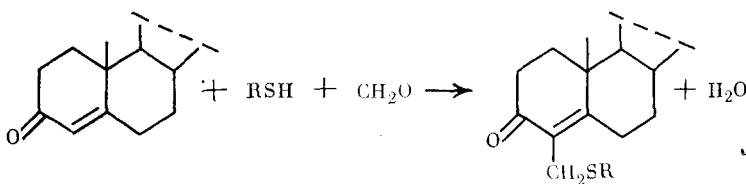
Некоторые соединения, имеющие в молекуле двойную связь, сопряженную с карбонилом $\text{CO}-\text{CH}=\text{X}$ ($\text{X}=\text{C}, \text{N}$) вступают в реакцию тиоалкилирования. Так, установлено [47], что при действии тиолов и формальдегида на ω -моноарилгидразоны α -кетоальдегидов в уксусной кислоте в атмосфере азота замещается протон, находящийся в α -положении к карбонилу:



$\text{R=R}'=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$; $n\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $m\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $m\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$

Выходы продуктов реакции составляют 20—50%. Автор [47] полагает, что реакция протекает через промежуточное образование полумеркаптей.

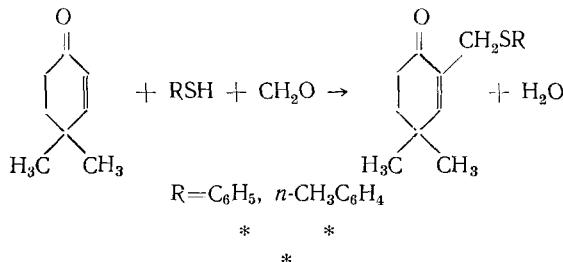
При нагревании (60°C , 30—50 ч) смеси 3-оксо- Δ^4 -стерида, тиола, водного формальдегида (40%), триэтиламина и спирта в весовом соотношении 5:4:3:3:10—30 (в зависимости от растворимости стерида) получаются 4-алкилтиометил-3-оксо- Δ^4 -стериоиды с хорошим выходом [48, 49]:



$\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_4\text{H}_9; \text{C}_6\text{H}_{11}; \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2; \text{C}_6\text{H}_5; n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4;$
фурфурил; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

При использовании в качестве катализатора и растворителя триэтаноламина и нагревании смеси до 110 — 115°C время реакции сокращается до 8—16 ч. В этой реакции вместо водного формальдегида можно использовать параформ, а вместо триэтиламина — другие третичные амины: trimетиламин, три(n -пропил)амин и N-метилпиперидин.

По аналогичной методике при нагревании в спирте смеси 4,4-диметил-2-циклогексен-1-она, тиола, 37% водного формальдегида и триэтиламина в молярном соотношении 1:1,5:1,6:1,4 получаются соответствующие 2-(алкилтиометил)замещенные продукты с выходом 70—72% [50]:



Из приведенного выше следует, что реакции тиоалкилирования мало изучены. К настоящему времени наиболее изучено тиоалкилирование аминов, хлористого водорода и кетонов; по тиоалкилированию других соединений имеются только единичные работы.

За исключением тиоалкилирования аминов, механизмы других реакций также мало изучены. Все описанные в обзоре реакции, кроме тиоалкилирования нитроалканов, по-видимому, протекают по сходным механизмам. Тиоалкилирование нитроалканов протекает через промежуточное образование нитроалканов с последующим присоединением к ним тиолов. Тиоалкилирование первичных и вторичных аминов протекает по механизму реакции Манниха [6]: через промежуточное образование

аминометанолов $\text{N}-\text{CH}_2\text{OH}$ в щелочных средах или карбоний-имиевые ионы $\text{N}-\text{CH}_2^+ \leftrightarrow \text{N}=\text{CH}_2$ в кислых средах. Механизм тиоалкилирования N,N-диалкиланилинов, кетонов, индола, антипирина, 2-нафтола, ω -моноарилгидразонов α -кетоальдегидов и галогеноводородных кислот, по-видимому, аналогичен механизму реакции Манниха (промежуточное образование тиометанолов RSCH_2OH в щелочных средах и карбоний-сульфониевых ионов $\text{RSCH}_2^+ \leftrightarrow \text{R}\ddot{\text{S}}=\text{CH}_2$ в кислых средах). Однако не следует думать, что все соединения, вступающие в реакцию Манниха, будут подвергаться тиоалкилированию, или наоборот. Эти реакции имеют свою специфику. Так, например, фенол легко вступает в реакцию Манниха, но не вступает в реакцию тиоалкилирования. Наоборот, бис(фенилсульфонил)метан легко подвергается тиоалкилированию, но не образует оснований Манниха [51].

ЛИТЕРАТУРА

1. Блик Ф. Ф. В сб.: Органические реакции. Т. 1. М.: Изд-во ин. лит., 1948, с. 399.
2. Hellmann H., Opitz G. Angew. Chem., 1956, B. 68, S. 265.
3. Reichert B. Die Mannich Reaktion. Berlin: Springer-Verlag, 1959.
4. Hellmann H., Opitz G. α -Aminoalkylierung. Weinheim: Verlag-Chemie, 1960.
5. Thompson B. B. J. Pharm. Sci., 1968, v. 57, p. 715.
6. Tramontini M. Synthesis, 1973, № 12, p. 703.
7. Дронов В. И., Нигматуллина Р. Ф., Кривоногов В. П., Спирюхин Л. В., Никитин Ю. Е. Журн. орган. химии, 1976, т. 12, с. 1672.
8. Mathieu J., Weill-Raunal J. Introduction of One Functional Carbon Atom. Stuttgart: Georg Thieme Publ., 1973, p. 56.
9. Dougherty G., Taylor W. H. J. Amer. Chem. Soc., 1933, v. 55, p. 4588.
10. Pollak I. E., Grillot G. F. J. Org. Chem., 1967, v. 32, p. 2892.
11. Пат. США 2754328 (1956); C. A., 1956, v. 50, 14809.
12. McLeod C. M., Robinson G. M. J. Chem. Soc., 1921, v. 119, p. 1470.
13. Grillot G. F., Felton H. R., Grarrett B. R., Greenberg H., Green R., Clementi R., Moskowitz M. J. Amer. Chem. Soc., 1954, v. 76, p. 3969.
14. Grillot G. F., Schaffrath R. E. J. Org. Chem., 1959, v. 24, p. 1035.
15. Lau P. T. S., Grillot G. F. Ibid., 1963, v. 28, p. 2763.
16. Grillot G. F., Lau P. T. S. Ibid., 1965, v. 30, p. 28.
17. Weatherbee C. Carib. J. Sci. Math., 1968, v. 1, p. 43; C. A., 1970, v. 73, p. 14533.
18. Weatherbee C., Sleeter R. T., Zung-Jih Han P. Tetrahedron Letters, 1965, p. 4069.
19. Böhme H. Ber., 1936, B. 69, S. 1610.
20. Böhme H., Fischer H., Frank R. Ann. Chem., 1949, B. 563, S. 54.
21. Böhme H., Bentler H. Chem. Ber., 1956, B. 89, S. 1464.
22. Walter L. A., Goodson L. H., Fosbinder R. J. J. Amer. Chem. Soc., 1945, v. 67, p. 657.
23. Пат. США 2354230 (1944); C. A., 1945, v. 39, 1416.
24. Пат. США 2388025 (1945); C. A., 1946, v. 40, 590.
25. Пат. США 2354229 (1944); C. A., 1945, v. 39, 1416.
26. Jirousek L., Koštíř J. V. Chem. Listy, 1949, v. 43, p. 105.
27. Arens J. F., Doornbos T. Rec. trav. chim., 1956, v. 75, p. 481.
28. Broniarz J., Szamanowski J., Pernak J., Pujanek M. Przem. Chem., 1977, v. 56, p. 253; C. A., 1977, v. 87, 101875.
29. Broniarz J., Pernak J., Pujanek M., Karminski W. Zesz. Nauk. Politech. Śląsk., Chem., 1978, v. 81, p. 85; C. A., 1979, v. 90, 167989.
30. Tuleen D. L., Stephens T. B. J. Org. Chem., 1969, v. 34, p. 31.
31. Pernak J. Mater. Konf. Ogólnopols. Symp. Polim. Siarkowych, 1978, p. 74; C. A., 1981, v. 94, p. 139142.
32. Авт. свид. СССР 558909 (1977); Бюл. изобр., 1977, № 19.
33. Нигматуллина Р. Ф. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Уфа: Ин-т химии БашФАН СССР, 1984.
34. Дронов В. И., Нигматуллина Р. Ф., Никитин Ю. Е. Журн. орган химии, 1977, т. 13, с. 1604.
35. Дронов В. И., Нигматуллина Р. Ф., Спирюхин Л. В., Никитин Ю. Е. Там же, 1978, т. 14, с. 2357.
36. Дронов В. И., Нигматуллина Р. Ф., Халилов Л. М., Никитин Ю. Е. Там же, 1979, т. 15, с. 1709.
37. Дронов В. И., Нигматуллина Р. Ф., Халилов Л. М., Никитин Ю. Е. Там же, 1980, т. 16, с. 1392.
38. Шукров С. Ш., Негматуллаев Х. Н., Данъярова М. С., Сабиров С. С. Там же, 1979, т. 15, с. 1102.
39. Бабаханова М. Д., Шукров С. Ш., Сабиров С. С. Там же, 1980, т. 16, с. 1093.
40. Яп. пат. 46-104195 (1976); РЖХим, 1977, 130376.
41. Parham W. E., Ramp F. L. J. Amer. Chem. Soc., 1951, v. 73, p. 1293.

42. Lichtenhaler F. W., Voss P. Ann. Chem., 1969, B. 724, S. 81.
43. Дронов В. И., Нигматуллина Р. Ф., Заев Е. Е., Никитин Ю. Е. Журн. орган. химии, 1979, т. 15, с. 1706.
44. Губен-Вейль. Методы органической химии. М.: ГХИ, 1963, с. 585.
45. Дронов В. И., Нигматуллина Р. Ф., Махмутова И. Х., Никитин Ю. Е. Журн. орган. химии, 1982, т. 18, с. 535.
46. Poppeldorf F., Holt S. J. J. Chem. Soc., 1954, p. 1124.
47. Hahn W. E. Roczniki Chem., 1959, v. 33, p. 1249; C. A., 1960, v. 54, 10851.
48. Kirk D. N., Petrov V. J. Chem. Soc., 1962, p. 1091.
49. Burn D., Petrov V. Ibid., 1962, p. 1223.
50. Richer J. C., Perelman D. Canad. J. Chem., 1966, v. 44, p. 2003.
51. Nobels D. L., Tompson B. B. J. Pharm. Sci., 1954, p. 576.

Институт химии Башкирского
филиала Академии наук СССР, Уфа