

## Дебензилирование азакраун-эфиров

С. С. Басок, Е. Ю. Кулыгина,<sup>@</sup> Т. Ю. Богащенко, И. С. Яковенко

Физико-химический институт им. А. В. Богатского Национальной академии наук Украины, 65080 Одесса, Украина  
<sup>@</sup>E-mail: [kulgina54@gmail.com](mailto:kulgina54@gmail.com)

*Исследована реакция удаления бензильной защитной группы в N-бензилазакраун-эфирах с использованием формиата аммония в качестве донора водорода. Определено оптимальное соотношение реагентов и температуры реакции, что позволяет быстро и с высоким выходом получить целевые продукты. Было показано, что дебензилирование N,N'-добензилдиаза-18-краун-6 является последовательным, что позволило выделить до 40% N-бензилдиаза-18-краун-6, который использовался для синтеза асимметрично замещенных диазакраун-эфиров.*

**Ключевые слова:** Азакраун-эфиры, палладиевый катализатор, формиат аммония.

## Azacrown Ethers Debonylation

Stepan S. Basok, Katerina Yu. Kulygina,<sup>@</sup> Tatiana Yu. Bogaschenko,  
and Irina S. Yakovenko

A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, 65080 Odessa, Ukraine  
<sup>@</sup>Corresponding author E-mail: [kulgina54@gmail.com](mailto:kulgina54@gmail.com)

*The reaction of the removal of a benzyl protecting group in N-benzylazacrown ethers using ammonium formate as a hydrogen donor was studied. The optimal ratios of reagents and reaction temperature were determined, which allows to isolate the target products quickly and with high yield. It was shown that the debonylation of N,N'-dibenzyl-diaza-18-crown-6 is sequential, which allowed us to isolate up to 40% of N-benzyl-diaza-18-crown-6, which was used for the synthesis of asymmetrically substituted diazacrown ethers.*

**Keywords:** Azacrown ethers, palladium catalyst, ammonium formate.

### Введение

Азакраун-эфиры представляют собой класс макроциклических лигандов, свойства которых могут широко варьироваться введением различных заместителей по атомам азота, что дает возможность получения на их основе лариатных краун-эфиров, содержащих разнообразные группы в боковой цепи, а также бис-краун-эфиров.<sup>[1-5]</sup>

Методология синтеза азакраун-эфиров связана с применением различных защитных групп, выбор которых определяет общий успех синтеза. При этом определяющее значение имеет легкость удаления защитных групп. Наиболее часто применяют бензильную и *n*-толуолсульфонильную группы. В отличие

от тозилльной, для удаления которой требуется применение концентрированной серной кислоты или сильных восстановителей, бензильная группа легко удаляется гидрогенолизом на палладиевом катализаторе.<sup>[6-8]</sup>

Наиболее изучена реакция удаления бензильной защитной группы в синтезе пептидов. Реакцию проводят гидрогенолизом в токе водорода на палладиевом катализаторе, используя в качестве растворителя метанол, этанол, уксусную кислоту, реже диметилформамид.<sup>[9]</sup> В качестве катализатора чаще всего применяют Pd/C, реже Pd-чернь или Pd/BaSO<sub>4</sub>.<sup>[10]</sup> Донорами водорода также могут быть формиат аммония, гидразингидрат, гипофосфит натрия, циклогексен или 1,4-циклогександиен.<sup>[10-13]</sup> Авторы работы<sup>[13]</sup> показали, что подобные методы применимы не только в синтезе пептидов,

но и при дебензилировании вторичных или третичных бензиламинов, причем, более эффективными донорами водорода являются формиат аммония и гидразингидрат. Возможность применения вышеперечисленных доноров водорода для каталитического дебензилирования азакраун-эфиров ранее не исследовалась.

## Экспериментальная часть

Индивидуальность полученных соединений контролировалась хроматографически (ГХ) на хроматографе Shimadzu JC 2014. Детектирование по ионизации пламени. Скорость газа-носителя и температура колонок подбирались в соответствии со свойствами анализируемых соединений.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе Varian VXR-300 (300 МГц). Масс-спектры получены на масс-спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры 200 °С.

Синтез *N*-бензилмоноазакраун-эфиров **2–6** осуществляли в условиях межфазного катализа как описано в работе.<sup>[14]</sup> Дибензил-диаза-18-краун-6 (**1**) получали алкилированием бензиламина диiodидом триэтиленгликоля в ацетонитриле в присутствии карбоната натрия аналогично.<sup>[15]</sup>

**Удаление бензильной защитной группы.** К раствору 0.02 моль *N*-бензилазакраун-эфира (0.01 моль *N,N'*-дибензил-диаза-18-краун-6) в 60 мл метанола прибавляли 0.4 г Pd/C и 7.44 г (0.06 моль) формиата аммония. Реакционную смесь перемешивали при 40–50 °С 1.5 (0.5) ч, охлаждали, катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в воде, подщелачивали NaOH до pH 9–10 и экстрагировали хлороформом (7×50 мл). Хлороформ упаривали и получали соответствующий азакраун-эфир.

**Диаза-18-краун-6 (7).** Т.пл. 115–116 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.30 м (2H, NH), 2.70 т (8H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.55 т (16H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 262 [M]<sup>+</sup>.

**Аза-12-краун-4 (8).** Т.кип. 85–91 °С/0.05 мм рт. ст., т.пл. 59–60 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.48 м (NH, 1H), 2.62 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 4H), 3.59 т ( $\text{CH}_2\text{O}$ , 12H). Масс-спектр,  $m/z$  (I отн. %): 175 [M]<sup>+</sup>.

**Аза-15-краун-5 (9).** Т.кип. 98–100 °С/0.05 мм рт. ст., т.пл. 30–32 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.5 м (NH, 1H), 2.75 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 4H), 3.55 м ( $\text{CH}_2\text{O}$ , 16H). Масс-спектр,  $m/z$ : 219 [M]<sup>+</sup>.

**Аза-18-краун-6 (10).** Т.кип. 110–112 °С/0.05 мм рт. ст., т.пл. 49–51 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.52 м (NH, 1H), 2.81 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 4H), 3.6 м ( $\text{CH}_2\text{O}$ , 20H). Масс-спектр,  $m/z$ : 263 [M]<sup>+</sup>.

**Аза-21-краун-7 (11).** Т.кип. 125–134 °С/0.05 мм рт. ст.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.39 м (NH, 1H), 2.59 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 4H), 3.56 м ( $\text{CH}_2\text{O}$ , 24H). Масс-спектр,  $m/z$ : 307 [M]<sup>+</sup>.

**Бензоаза-15-краун-5 (12).** Т.пл. 148–149 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.73 т (NH,  $\text{CH}_2\text{N}$ , 5H), 3.8 м ( $\text{CH}_2\text{O}$ , 12H), 6.80 с ( $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4H). Масс-спектр,  $m/z$ : 267 [M]<sup>+</sup>.

***N*-Бензилдиаза-18-краун-6 (13).** К раствору 4.42 г (0.01 моль) *N,N'*-дибензилдиаза-18-краун-6 в 60 мл метанола добавляли 0.2 г Pd/C и 3.72 г (0.06 моль) формиата аммония. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5–6 ч, отфильтровывали катализатор, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде, подщелачивали до pH 9–10 и экстрагировали бензолом (7×50 мл). Бензол упаривали в вакууме, а остаток кипятили с 50 мл гексана, охлаждали и оставляли на ночь. Гексановый раствор декантировали и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Оставшийся маслообразный остаток – *N*-монобензилдиаза-18-краун-6. Из воды, оставшейся после экстракции бензолом, выделяли диаза-18-краун-6 как описано выше. Выход 40%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.22 м (NH, 1H); 2.75 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 8H); 3.55 м ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 18H); 7.23 м ( $\text{C}_6\text{H}_5$ , 5H). Масс-спектр,  $m/z$ : 352 [M]<sup>+</sup>.

***N*-Метил-*N'*-бензилдиаза-18-краун-6 (14).** Раствор 5 г (14.2 ммоль) *N*-бензилдиаза-18-краун-6, 1.53 мл (15.3 ммоль) 10 М формалина, 5.4 мл (143.2 ммоль) муравьиной кислоты в 20 мл метанола кипятили до прекращения выделения  $\text{CO}_2$  (6–8 ч). Отгоняли растворитель и избыток муравьиной кислоты. Остаток растворяли в 10 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×10 мл), хлороформный экстракт отбрасывали. Водный раствор подщелачивали до pH 9–10 и экстрагировали хлороформом (7×30 мл). Хлороформ упаривали при пониженном давлении, продукт очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия. Элюент: гексан-хлороформ-изопропанол (10:1:1). Выход 63%. Маслообразный продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.23 с ( $\text{CH}_3$ , 3H); 2.62 т ( $\text{CH}_2\text{NMe}$ , 4H); 2.72 т ( $\text{CH}_2\text{NBz}$ , 4H); 3.55 м ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 18H); 7.20 с ( $\text{C}_6\text{H}_5$ , 5H). Масс-спектр,  $m/z$ : 366 [M]<sup>+</sup>.

***N*-Метилдиаза-18-краун-6 (15).** Удаление бензильной защитной группы проводили как описано выше, используя на 3.27 г (8.95 ммоль) *N*-метил-*N'*-бензилдиаза-18-краун-6 1.7 г (26.85 ммоль) формиата аммония и 300 мг 10% Pd/C. Продукт очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия. Элюент: гексан-изопропанол (10:2). Выход 87 %. Маслообразный продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.23 с ( $\text{CH}_3$ , 3H); 2.32 м (NH, 1H); 2.68 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 8H); 3.55 м ( $\text{CH}_2\text{O}$ , 16H). Масс-спектр,  $m/z$ : 276 [M]<sup>+</sup>.

***N*-Акрилоил-*N'*-метилдиаза-18-краун-6 (16).** К раствору 2.15 г (7.78 ммоль) *N*-метилдиаза-18-краун-6 и 1.64 мл (9.34 ммоль) триэтиламина в 30 мл безводного бензола при –5–0 °С прибавляли раствор 0.74 г хлорангидрида акриловой кислоты в 20 мл безводного бензола в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали 2 ч и оставляли на ночь. Бензольный раствор экстрагировали 10% раствором HCl (2×15 мл). Водный раствор нейтрализовали карбонатом натрия и экстрагировали хлороформом (5×10 мл). После упаривания хлороформа при пониженном давлении продукт очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия. Элюент: гексан-хлороформ-изопропанол (10:1:1). Маслообразный продукт  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.22 с ( $\text{CH}_3$ , 3H); 2.57 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 4H); 3.57 д ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ , 20H); 6.28 м ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ , 1H), 6.28 м ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ , 1H). Масс-спектр,  $m/z$ : 330 [M]<sup>+</sup>.

***N*-Оксиэтил-*N'*-бензилдиаза-18-краун-6 (17).** К раствору 7.02 г (0.02 моль) *N*-бензилаза-18-краун-6 и 2.1 г (0.026 моль) этиленхлоргидрина в 2 мл воды при комнатной температуре и перемешивании прикапывали раствор 1.04 г (0.026 моль) NaOH в 5.5 мл воды в течение получаса. Затем, в течение 1–1.5 ч нагревали реакционную смесь до 50–60 °С, охлаждали, добавляли 5 мл воды и экстрагировали хлороформом (5×10 мл). После упаривания хлороформа продукт очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия. Элюент: гексан-хлороформ-изопропанол (10:1:3). Маслообразный продукт. Выход 78 %.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.55 т, 2.64 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 10H); 3.46 т, 3.54 с ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 20H); 4.00 с (OH, 1H); 7.18 с ( $\text{C}_6\text{H}_5$ , 5H). Масс-спектр,  $m/z$ : 396 [M]<sup>+</sup>.

***N*-Оксиэтилдиаза-18-краун-6 (18).** К суспензии 0.2 г 10 % Pd/C в растворе 3.96 г (0.01 моль) *N*-(2-оксиэтил)-*N'*-бензилдиаза-18-краун-6 в 30 мл метанола добавляли 1.89 г (0.03 моль) формиата аммония. Реакционную смесь нагревали до 45–50 °С, выдерживали при этой температуре 1.5–2 ч, охлаждали до комнатной температуры, катализатор отфильтровывали и метанол упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 15 мл воды, подщелачивали до pH 9–10 и экстрагировали хлороформом (5×10 мл). Хлороформный экстракт сушили безводным сульфатом натрия, отгоняли растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией на Sephadex LH-20 в 80 %-ном этаноле. Маслообразный продукт. Выход 88 %.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) м.д.: 2.30 м (NH, 1H); 2.54 т, 2.61 т ( $\text{CH}_2\text{N}$ , 10H); 3.48 т, 3.55 м ( $\text{CH}_2\text{O}$ , 18H); 4.72 с (OH, 1H). Масс-спектр,  $m/z$ : 306 [M]<sup>+</sup>.

## Результаты и обсуждение

Обычно дебензилирование азакраун-эфиров проводят гидрогенолизом на 10 % Pd/C в безводном этаноле или уксусной кислоте в течение 15–24 ч.<sup>[8,15]</sup> Нами ранее показано, что применение безводных растворителей не обязательно и удаление бензильной группы может быть осуществлено в реактивном метаноле за 10–15 часов.<sup>[14]</sup>

В настоящей работе нами изучена реакция удаления бензильной защитной группы в *N*-бензилазакраун-эфирах с применением в качестве донора водорода формиата аммония (Схема 1, Таблица 1). В качестве исходных соединений для оптимизации метода использовали *N,N'*-добензилдиаз-18-краун-6 (**1**) и *N*-бензилаза-15-краун-5 (**3**). Протекание реакции контролировали методом ГХ.

Из данных, приведенных в Таблице 1, видно, что лучшее соотношение *N*-бензилазакраун-эфир (в пересчете на бензильную группу) (моль) – формиат аммония (моль) – Pd/C (г; мольный %) составляет 1:(2–3):(20–30; 0.018–0.028). Уменьшение количества формиата аммония приводит к недостатку водорода, необходимого для успешного завершения реакции,

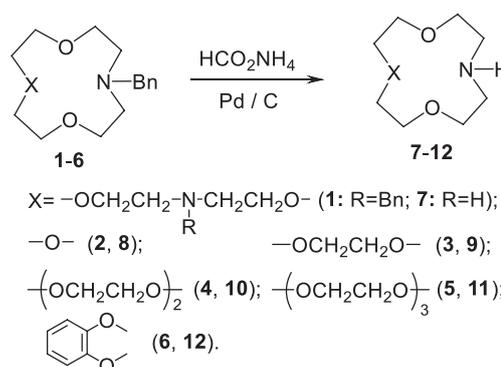


Схема 1.

а увеличение не сказывается на выходе целевого продукта. Аналогичное влияние оказывает изменение количества катализатора. Выход так же ухудшается при использовании катализатора с меньшим содержанием палладия (пример 9). При температуре кипения метанола время реакции дебензилирования составляет 5–15 мин. Однако при этом наблюдаются потери

Таблица 1. Зависимость выхода азакраун-эфиров от условий проведения реакции.

№ п/п	№ соед. (количество, моль)	HCOONH <sub>4</sub> , моль	10% Pd/C, г	Время	Температура, °С	Выход, %
1	<b>1</b> (0.01)	0.06	0.2	8 ч	64	65
2		0.06	0.3	6 ч	64	69
3		0.06	0.4	40 мин	64	82
4		0.06	0.6	5 мин	64	83.5
5		0.06	0.8	5 мин	64	85
6		0.06	1.2	5 мин	64	84.5
7		0.06	1.6	5 мин	64	83.2
8		0.06	2.0	5 мин	64	81
9		0.06	5.0 (0.8% Pd/C)	4 ч	64	49
10		0.04	0.4	15 мин	64	83.5
11		0.08	0.6	5 мин	64	87.8
12		0.1	1.0	5 мин	64	87.8
13		0.06	0.4	25 мин	40–45	90
14		0.02	0.4	7 ч	20	<5 <sup>a</sup>
15		0.03	0.3	7 ч	20	<10 <sup>a</sup>
16		0.04	0.3	7 ч	20	<20 <sup>a</sup>
17		0.06	0.2	7 ч	20	65.4
18		0.04	0.4	2.5 ч	20	94.7
19		0.06	0.4	1.5 ч	20	90.4
20	<b>3</b> (0.02)	0.06	0.4	15 мин	64	87.9
21		0.06	0.4	3 ч	20	5
22		0.03	0.2	5 ч	45–50	56.2
23		0.04	0.3	2 ч	45–50	66.2
24		0.04	0.4	1.5 ч	45–50	81.2
25		0.06	0.4	1.5 ч	45–50	87.9
26	<b>2</b> (0.01)	0.03	0.2	2 ч	45–50	80.2
27	<b>4</b> (0.01)	0.03	0.2	1.5 ч	45–50	85.7
28	<b>5</b> (0.01)	0.03	0.2	1.5 ч	45–50	81
29	<b>6</b> (0.01)	0.03	0.2	1.5 ч	45–50	82.2

<sup>a</sup>) Указана степень превращения исходного *N,N'*-добензилдиаз-18-краун-6.

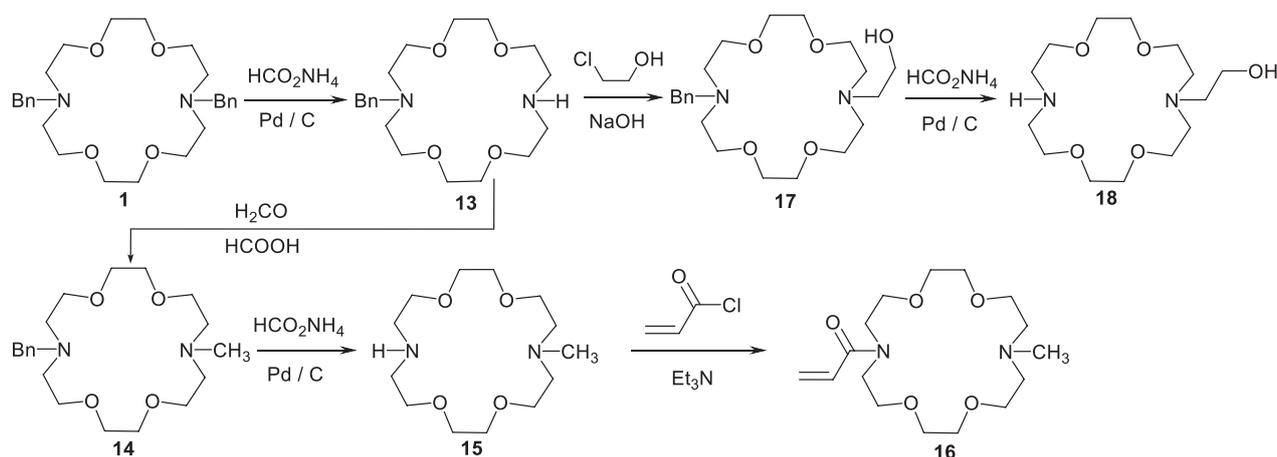


Схема 2.

формиата аммония из-за его частичной сублимации. Уменьшение температуры реакционной смеси позволяет избежать сублимации, но при этом увеличивается время реакции. При температуре 40–50 °С дебензилирование *N,N'*-дибензилдиаз-18-краун-6 проходит за 25 мин (пример 13), а при комнатной температуре – за 1.5–2.5 часа (примеры 18, 19).

Для монобензилазакраун-эфиров проведение реакции при комнатной температуре приводит к значительному увеличению времени реакции, а при 40–50 °С реакция заканчивается за 1.5 часа. Удаление бензильной защиты в остальных азакраун-эфирах проводили в оптимальных условиях (примеры 26–29).

Методом ГХ подтверждено, что дебензилирование *N,N'*-дибензилдиаз-18-краун-6 проходит последовательно. В связи с этим мы изучили возможность монодебензилирования соединения **1**. Уменьшение количества катализатора и понижение температуры реакционной смеси до комнатной позволяет выделить до 40% *N*-бензилдиаз-18-краун-6 (пример 17), который может быть использован для синтеза несимметрично замещенного диазакраун-эфира.

Так, метилированием соединения **13** (Схема 2) получен *N*-бензил-*N'*-метилдиаз-18-краун-6 (**14**). После удаления защитной группы образуется *N*-метилдиазакраун-эфир (**15**), взаимодействие которого с хлорангидридом акриловой кислоты приводит к *N*-акрилоил-*N'*-метил-диаз-18-краун-6 (**16**).

Взаимодействие соединения **13** с этиленхлоргидрином и последующее удаление защитной группы приводит к получению *N*-оксиэтилдиаз-18-краун-6 (**18**). Оба эти соединения (**16**, **18**) в дальнейшем могут быть легко модифицированы.

## Выводы

Таким образом, разработанный нами метод удаления бензильной защитной группы в *N*-бензилазакраун-

эфирах является удобным и эффективным и может с успехом применяться для получения азакраун-эфиров со свободной аминогруппой. Определены оптимальные условия проведения реакции. Показано, что удаление бензильной защиты в диазакраун-эфирах проходит последовательно и при определенных условиях возможно получение до 40 % монозамещенного продукта.

## References

- Schall O.F., Gokel C.W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1449–1458.
- Habata Y., Saeki T., Akabori S., Zhang X.X., Bradshaw J.S. *J. Heter. Chem.* **2001**, *38*, 253–258
- Johnson M.R., Sutherland I.O., Newton R.F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 306–308.
- He G.-X., Kikukawa K., Ikeda T., Wada F., Matsuda T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 719–724.
- Mlinari-Majerski K., Ramljak T.S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4893–4898.
- Gokel G.W., Garcia B.J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 317–320.
- Schults R.A., White B.D., Dishong D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6659–6668.
- Calverly M.J., Dale J. *Acta Chem. Scand.* **1981**, *B.36*, 241–247.
- Felix A.M., Heimer E.P., Lambro T.J., Tzougraki C., Mtitnhofer J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194–4196.
- Anwer M.K., Khan S.A., Sivanandaiah K.M. *Synthesis* **1978**, 751–752.
- Ram S., Spictr L.D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 515–516.
- Bajwa J.S., Slade J., Repic O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6025–6028.
- Adger B.M., O'Farrell C., Lewis N.J., Mitchell M.B. *Synthesis* **1987**, 53–55.
- Luk'yanenko N.G., Basok S.S., Kulygina E.Yu., Bogashchenko T.Yu., Yakovenko I.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1345–1352. [Лукияненко Н.Г., Басок С.С., Кулыгина Е.Ю., Богашенко Т.Ю., Яковенко И.С. *Ж. Орг. Хим.* **2012**, *48*, 1350–1357].
- Gatto V.J., Gokel G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8240–8244.

Received 03.12.2020

Accepted 23.09.2021