

К юбилею академика О. Н. Чупахина

М. Ф. Костерина, Т. В. Рыбалова^а, Ю. В. Гатилов^а,
Ю. Ю. Моржерин*

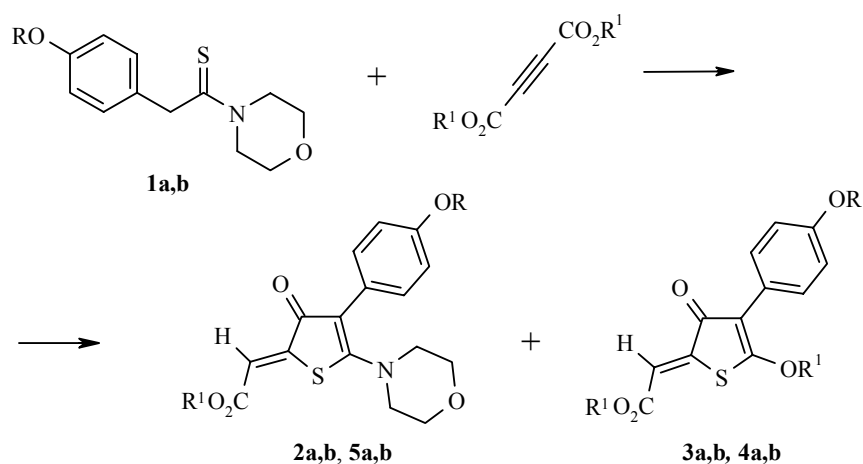
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (*n*-АЛКОКСИФЕНИЛ)АЦЕТИОАМИДОВ С ЭФИРАМИ АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Конденсация *n*-метокси(этокси)фенилацеттиоамидов с эфирами ацетилендикарбонической кислоты приводит к двум продуктам конденсации 2-(алкоксикарбонилметил)-4-(4-метокси(этокси)фенил)-5-морфолино-3Н-тиофен-3-онам и 2-(алкоксикарбонилметил)-4-(4-метокси(этокси)фенил)-5-алкокси-3Н-тио-фен-3-онам. Показано, что замещение морфолиногруппы протекает внутри-молекулярно.

Ключевые слова: диалкилацетилендикарбоксилат, тиоацетамиды, тиофен, конденсация.

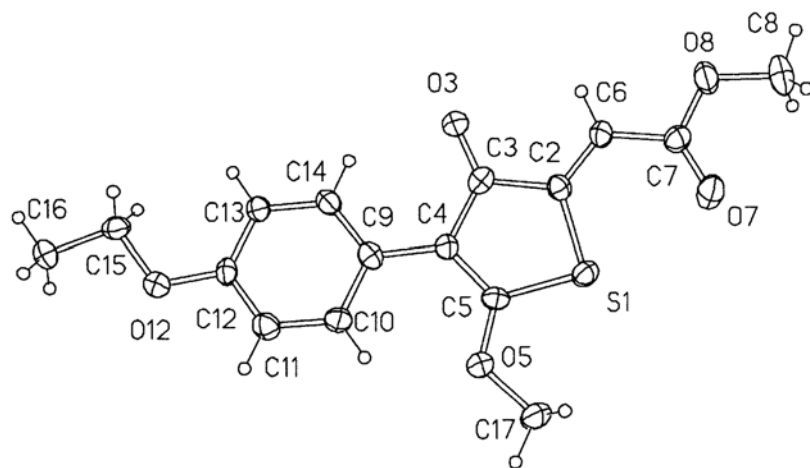
Реакция тиомочевин, тиосемикарбазидов и тиоамидов с производными ацетилендикарбонической кислоты является удобным методом синтеза азот- и серусодержащих гетероциклов [1, 2], таких как тиазолы [3–5], тиазины [6, 7], пирролы [8], пиримидины [9, 10]. Нами было показано [11, 12], что *N,N*-диалкилацеттиоамиды **1** реагируют с диметилацетилендикарбоксилатом с образованием метилидентифен-3-онов **2**. В продолжение наших работ для соединений **1a,b**, содержащих в *para*-положении арильного заместителя метокси- или этоксигруппы, наряду с тиофенами **2a,b** (выход 60–70%) в качестве минорного продукта реакции с ацетилендикарбоническим эфиром в этаноле были выделены соединения **3a,b** с выходом 4–10%.

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C этих соединений отсутствовали сигналы морфолиногруппы, зато присутствовали сигналы еще одной метоксигруппы. На основании данных спектров ЯМР, а также РСА для соединения **3b** (рисунок) был сделан вывод, что в результате реакции образуется в качестве минорного продукта 4-арил-5-метокси-2-(метоксикарбонилметил)тиофен-3-оны **3a,b**, т. е. в результате реакции происходит замещение морфолинофункции на метоксигруппу. Однако мы показали, что при добавлении ацетилендикарбонического эфира в горячий (50–60 °С) этанольный раствор тиоамида **1a** доля минорного продукта реакции **3a** не возрастает и проведение реакции при нагревании практически не изменяет соотношение тиофенов **2** и **3**.



1–5 a R = Me, b R = Et; 2, 3 a, b R¹ = Me; 4, 5 a, b R¹ = Et

В случае использования диэтилацетилендикарбоксилата и проведения реакции в растворе метанола были получены тиофены **4a,b**, содержащие этокси группу в положении 5 тиофенового цикла. Таким образом, нами было показано, что замещение аминогруппы протекает внутримолекулярно с участием алкоксигруппы эфиров ацетилендикарбоновой кислоты. Следует отметить, что нам не удалось зафиксировать образования соединений **3, 4** в реакциях производных ацетилендикарбоновых кислот для тиоамидов, содержащих другие заместители в ароматическом кольце, такие как Cl, Br, Me, H. По-видимому, основную роль играет мезомерный эффект алкоксигруппы в *para*-положении.



Структура соединения **3b** по данным РСА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили при помощи ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах этилацетат–гексан, 1:10, 1:5. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получали на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-d_6 (соединения **2b**, **3a**, **4a,b** и **5a**) и CDCl_3 (соединение **3b**), внутренний стандарт ТМС, масс-спектры – на спектрометре Varian MAT 311A при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в источник, УФ спектры – на спектрометре Perkin–Elmer Lambda 45 UV-vis Spectrometer в EtOH , концентрация образцов $\sim 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Тиамиды **1a,b**, тиофены **2a**, **5b** синтезированы по методике [11].

Метилловый эфир [5-метокси-4-(4-метоксифенил)-3-оксо-3Н-тиофен-2-илиден]уксусной кислоты (3a). К теплomu раствору 0.251 г (1.0 ммоль) тиамида **1a** в 10 мл этанола (96%) при 55 °С и интенсивном перемешивании добавляют 0.42 мл (142 мг, 1.0 ммоль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, перемешивают 4 ч при 45–65 °С. После охлаждения до комнатной температуры через 20 мин выпадает в осадок соединение **3a** (темно-красные кристаллы). Осадок отфильтровывают и промывают спиртом. Через 1 ч при комнатной температуре выпадает соединение **2a** (ярко-оранжевые кристаллы). Выход соединения **3a** 10 мг (4%). Т. пл. 132–133 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 277 (4.40), 448 (3.14). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.15 (2H, д, $J = 6.0$, ArH); 6.98 (2H, д, $J = 6.0$, ArH); 6.36 (1H, с, CH=); 4.08 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.73 (3H, с, OCH_3). Масс-спектр, m/z (I , %): 306 (100). Найдено, %: С 59.06; Н 4.81; S 10.55. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 58.81; Н 4.61; S 10.47.

Метилловый эфир [5-метокси-3-оксо-4-(4-этоксифенил)-3Н-тиофен-2-илиден]уксусной кислоты (3b) и **метилловый эфир [5-морфолино-3-оксо-4-(4-этоксифенил)-3Н-тиофен-2-илиден]уксусной кислоты (2b)** получают аналогично из тиамида **1b**.

Соединение 3b. Выход 25 мг (8%). Т. пл. 150 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 277 (4.44), 448.6 (3.14). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.55 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 7.06 (1H, с, CH=); 6.89 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 4.21 (3H, с, OCH_3); 4.05 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 3.87 (3H, с, OCH_3); 1.40 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 184.30 (д, $J = 4.8$, C-3=O); 184.15 (к, $J = 5.1$, C-5); 165.75 (к. д, $J = 4.0$, $J = 1.5$, COOCH_3); 157.33 (м, Ar $_p$); 143.91 (д, $J = 1.8$, C-2); 129.20 (д. д, $J = 160.6$, $J = 7.5$, Ar $_m$ H); 122.24 (т, $J = 7.8$, C-4); 117.54 (д, $J = 171.3$, CH=); 113.86 (д. д, $J = 159.7$, $J = 4.9$, Ar $_o$ H); 109.98 (т, $J = 3.5$, Ar $_i$ H); 62.92 (т. д, $J = 144.3$, $J = 4.5$, OCH_2); 60.97 (к, $J = 149.3$, OCH_3); 52.66 (к, $J = 148.3$, OCH_3); 14.59 (к. т, $J = 126.7$, $J = 2.8$, CH_3). Масс-спектр, m/z (I , %): 320 (100). Найдено, %: С 60.09; Н 5.18; S 10.22. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.03; S 10.01.

Соединение 2b. Выход 0.15 г (40%). Т. пл. 155 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 322 (4.34), 440 (3.57). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.12 (2H, д, $J = 9.1$, ArH); 6.88 (2H, д, $J = 9.1$, ArH); 6.63 (1H, с, CH=); 4.02 (2H, к, $J = 6.5$, OCH_2); 3.77 (3H, с, OCH_3); 3.60–3.63 (4H, м, 2OCH_2); 3.40–3.46 (4H, м, 2NCH_2); 1.33 (3H, т, $J = 6.5$, CH_3). Масс-спектр, m/z (I , %): 375 (100). Найдено, %: С 60.88; Н 5.82; N 3.88; S 8.62. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 60.78; Н 5.64; N 3.73; S 8.54.

Этиловый эфир [4-(4-метоксифенил)-3-оксо-5-этокси-3Н-тиофен-2-илиден]уксусной кислоты (4a) получают аналогично из тиамида **1a** и диэтилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты. Продукты реакции разделяют колоночной хроматографией. Элюент хлороформ. Выход 20 мг (6%). Т. пл. 135–138 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.56 (2H, д, $J = 8.0$, ArH); 6.86 (1H, с, CH=); 6.82 (2H, д, $J = 8.0$, ArH); 4.08 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2); 4.01 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 3.87 (3H, с, OCH_3); 1.38 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.33 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3). Масс-спектр, m/z (I , %): 334 (100). Найдено, %: С 60.99; Н 5.55; S 9.60. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %:

C 61.06; H 5.43; S 9.59.

Этиловый эфир [3-оксо-5-этокси-4-(4-этоксифенил)-3H-тиофен-2-илиден]-уксусной кислоты (4b) получают аналогично предыдущему из тиамида **1b**. Продукты реакции разделяют колоночной хроматографией. Элюент хлороформ. Выход 35 мг (10%). Т. пл. 125 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.24 (2H, д, J = 8.0, ArH); 7.02 (2H, д, J = 8.0, ArH); 6.86 (1H, с, CH=); 4.00–4.20 (6H, м, 3OCH₂); 1.38 (3H, т, J = 7.1, CH₃); 1.35 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 1.31 (3H, т, J = 7.0, CH₃). Масс-спектр, m/z (I, %): 348 (100). Найдено, %: C 62.12; H 5.88; S 9.26. C₁₈H₂₀O₅S. Вычислено, %: C 62.05; H 5.79; S 9.20.

Этиловый эфир [4-(4-метоксифенил)-5-морфолино-3-оксо-3H-тиофен-2-илиден]уксусной кислоты (5a). Выход 0.22 г (58%). Т. пл. 175 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.15 (2H, д, J = 8.0, ArH); 6.88 (2H, д, J = 8.0, ArH); 6.66 (1H, с, CH=); 4.08 (2H, к, J = 6.5, OCH₂); 3.86 (3H, с, OCH₃); 3.60–3.63 (4H, м, 2OCH₂); 3.40–3.46 (4H, м, 2NCH₂); 1.31 (3H, т, J = 6.5, CH₃). Масс-спектр, m/z (I, %): 375 (100). Найдено, %: C 60.92; H 5.65; N 3.78; S 8.56. C₁₉H₂₁NO₅S. Вычислено, %: C 60.78; H 5.64; N 3.73; S 8.54.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3b проводили на дифрактометре Bruker P4 (MoKα-излучение (λ = 0.71073 Å), графитовый монохроматор, θ/2θ-сканирование, 2θ < 50°). Структуру расшифровывали прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнили МНК в анизотропно-изотропном приближении по программе SHELXL-97. Учет поглощения не проводили. Кристаллографические данные: C₁₆H₁₆O₅S, M = 320.35, кристаллы размером 0.1×0.16×0.55 мм триклинные, выращенные из смеси метанол–гексан, пространственная группа P $\bar{1}$, a = 7.674(3), b = 11.023(4), c = 18.135(4) Å, α = 95.98(2), β = 90.85(2), γ = 99.44(3)°, V = 1504.2 (8) Å³, Z = 4, d_{выч} = 1.415 г/см⁻³, μ = 0.236 мм⁻¹, F(000) = 672. Измеряли интенсивности 4230 отражений, из них наблюдаемых 2227 (I > 2σ), S = 1.080, wR₂ = 0.2063, R₁ = 0.1433 для всех отражений; wR₂ = 0.1769, R₁ = 0.0739 (для 2227 отражений с I > 2σ). Положения атомов водорода задавали геометрически и уточняли изотропно согласованно с положениями углеродов, к которым они присоединены. Строение молекулы соединения **3b** представлено на рисунке. Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Cambridge Crystallographic Data Centre CCDC 683181.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Hendrickson, P. Reeds, J. F. Templeton, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 107 (1964).
2. V. S. Berseneva, Yu. Yu. Morzherin, W. Dehaen, I. Luyten, V. A. Bakulev, *Tetrahedron*, **57**, 2179 (2001).
3. V. S. Berseneva, A. V. Tkachev, Yu. Yu. Morzherin, W. Dehaen, I. Luyten, S. Toppet, V. A. Bakulev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2133 (1998).
4. A. V. Rudnichenko, V. M. Timoshenko, Yu. G. Shermolovich, *J. Fluor. Chem.*, **125**, 439 (2004).
5. Ю. Ю. Моржерин, М. Ф. Костерина, В. С. Берсенева, В. Дехаен, В. А. Бакулев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1194 (2002).
6. A. Darehkordia, K. Saidib, M. R. Islami, *ARKIVOC*, **i**, 180 (2007).
7. V. A. Bakulev, V. S. Berseneva, N. P. Belskaia, Yu. Yu. Morzherin, A. Zaitsev, W. Dehaen, I. Luyten, S. Toppet, *Org. Biomol. Chem.*, 134 (2003).
8. H. Nakano, T. Ishibashi, T. Sawada, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4175 (2003).
9. C. Landreau, D. Deniaud, A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 93 (2001).
10. Yo. Kurasawa, R. Ritsuko Katoh, A. Takada, H. S. Kim, Yo. Okamoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1001 (1992).

11. М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин, А. В. Ткачев, Т. В. Рыбалова, Ю. В. Гатилов, В. А. Бакулев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 604 (2002).
12. М. Ф. Костерина, Ю. Ю. Моржерин, В. С. Берсенева, О. А. Крамаренко, А. И. Матерн, А. В. Ткачев, В. А. Бакулев, *ЖОрХ*, **40**, 866 (2004).

*Уральский государственный технический университет,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: morzherin@mail.ustu.ru*

Поступило 04.04.2008

^a*Новосибирский институт органической химии,
Новосибирск 630090, Россия
e-mail: rybalova@nioch.nsc.ru*
