

УДК 547.724.3

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 5-МЕТИЛ-4-(1,2,3-ТИАДИАЗОЛ-4-ИЛ)ФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ОСНОВАНИЯМИ

© 2019 г. Ю. О. Ремизов, Л. М. Певзнер*, М. Л. Петров

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия
*e-mail: pevzner_lm@list.ru

Поступило в Редакцию 14 марта 2019 г.
После доработки 14 марта 2019 г.
Принято к печати 21 марта 2019 г.

Изучено взаимодействие этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты с основаниями. Раскрытие 1,2,3-тиадиазольного цикла под действием *трет*-бутилата калия в тетрагидрофуране в присутствии иодистого метила приводит к соответствующему производному 4-метилсульфанилэтинилфурана. Под действием карбоната калия в ДМФА с избытком первичных аминов или морфолина исходный тиадиазол образует соответствующие тиоамиды фурилуксусной кислоты. Реакция этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты с гидразингидратом приводит к гидразинолизу эфирной группы без расщепления 1,2,3-тиадиазольного цикла.

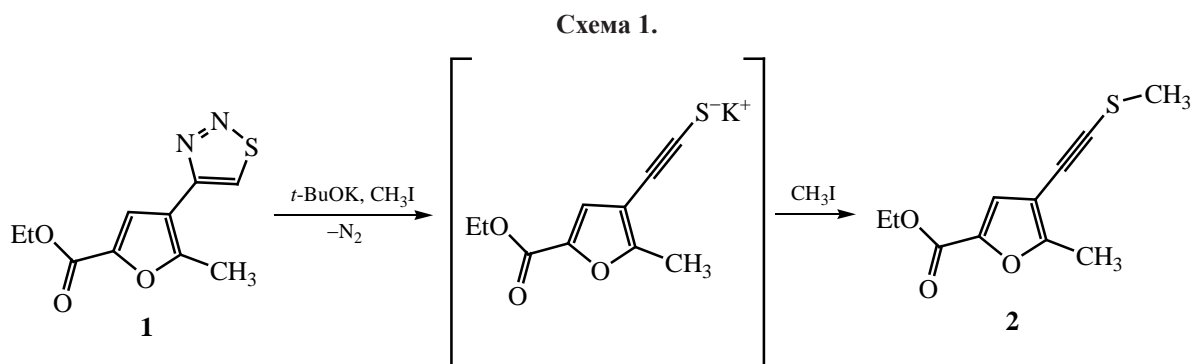
Ключевые слова: 1,2,3-тиадиазолы, 4-(фуран-3-ил)-1,2,3-тиадиазолы, реакция Хурда–Мори, алкилсульфанилэтинилфураны, фурилуксусные кислоты

DOI: 10.1134/S0044460X19100172

4-Монозамещенные 1,2,3-тиадиазолы под действием оснований образуют нестабильные тиадиазольные соли, которые тут же разлагаются с выделением азота и образованием лабильных алкинтиолатов, способных, в зависимости от условий, вступать в различные внутри- и межмолекулярные реакции, приводящие к широкому спектру соединений [1]. Так, действием галогеналкилов на алкинтиолаты могут быть получены алкилэтинилсульфиды. Под действием протонсодержащих нуклеофилов (аминов или спиртов) тиолаты подвергаются протонированию, происходит их таутомеризация с образованием тиокетенов, вступающих в реакции с нуклеофилами, приводящие к тиоацетидам и эфирам тиоуксусной кислоты. Данное свойство 1,2,3-тиадиазольного цикла было изучено на примере этилового эфира 3-[5-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-ил]акриловой кислоты, где рас-

крытие 1,2,3-тиадиазольного кольца происходило с образованием соответствующего тиоморфолида фурилуксусной кислоты [2]. В случае производных 2-замещенной 5-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты также происходило образование тиоморфолидов, а при проведении реакции в отсутствие доноров протонов и при использовании избытка иодметана были получены метилсульфанилацетилены [3]. В работе [4] изучено раскрытие тиадиазольного цикла производных 4-(5-арил-2-метилфуран-3-ил)-1,2,3-тиадиазола в аналогичных условиях. Происходило образование соответствующих метилэтинилсульфидов и тиоморфолидов фурилуксусных кислот.

Ранее по реакции Хурда–Мори из гидразона ацетилфурана нами был синтезирован этиловый эфир 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты [5]. Было показано, что ак-



цепторная сложноэфирная группа стабилизирует 3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фурильную систему, что позволяет проводить широкий круг превращений по метильной группе фуранового фрагмента с сохранением целостности тиадиазольного кольца. В настоящей работе изучены реакции раскрытия 1,2,3-тиадиазольного цикла этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты под действием оснований в различных условиях.

Реакцию в отсутствие доноров протонов осуществляли по методике [4]. Раскрытие цикла проводили в безводном тетрагидрофуране действием *tert*-бутилата калия при температуре 55–60°C в течение 1.5 ч (схема 1). Поскольку *t*-BuOK реагирует с иодистым метилом медленнее, чем с исходным субстратом, процесс проводили в при-

сутствии избытка алкилирующего агента. Выход сульфида **2** составил 48%.

Спектр ЯМР ^1H производного 4-метилсульфанилэтинил фурана **2** содержал синглетный сигнал протонов метильной группы у серы при 2.46 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал группы SCH_3 наблюдался при 19.5 м. д. Сигналы ацетиленовых атомов углерода проявлялись в области 82.1–84.3 м. д.

Далее нами были изучены реакции в присутствии аминов в качестве доноров протонов. Раскрытие 1,2,3-тиадиазольного кольца в присутствии *n*-бутиламина, циклогексиламина и морфолина проводили под действием карбоната калия в безводном ДМФА (схема 2). Выделение азота наблюдалось при нагреве реакционной массы до 80–100°C. При этом амины, выступая одновремен-

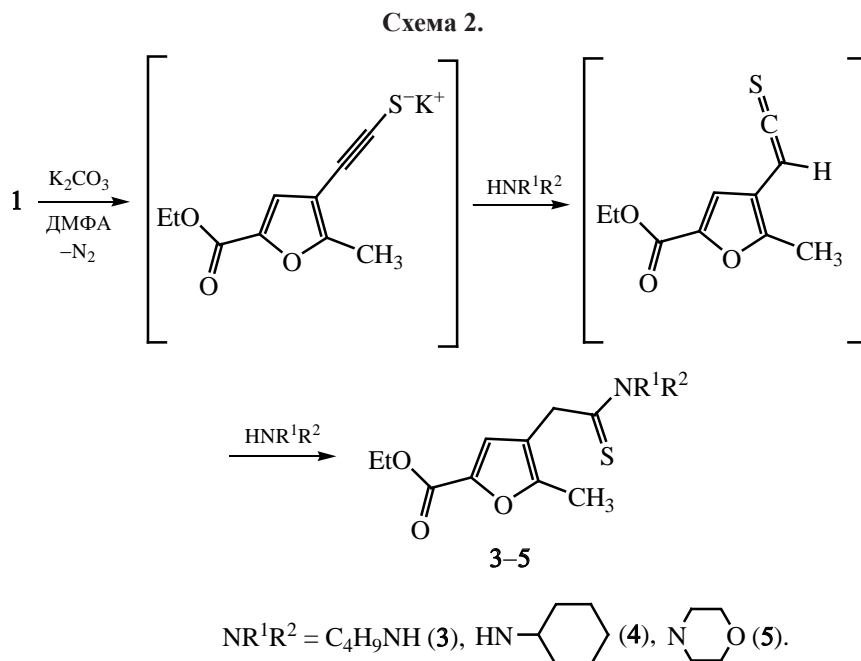
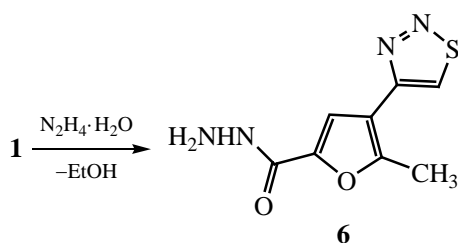


Схема 3.



но в роли доноров протонов и внешних нуклеофилов, приводили к генерированию тиокетена из образующегося при раскрытии цикла этинтиолат и его последующей атаке аминами с образованием тиаамидов фурилуксусной кислоты. Соединения **3–5** были получены с выходами 80, 38 и 48% соответственно.

Строение тиаамидов **3–5** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H соединений **3–5** наблюдались сигналы протонов H^3 фуранового кольца и фрагмента $\text{CH}_2\text{C}(\text{S})\text{N}$ в области 7.0–7.1 и 3.8–4 м. д. соответственно. В случае тиаамидов **3** и **4** также присутствовали уширенные синглеты протонов $\text{C}(\text{S})\text{NH}$ в области 7.3–7.4 м. д. Спектр ЯМР ^{13}C содержал наряду с характерными сигналами атомов углерода фуранового заместителя сигналы фрагмента $\text{CH}_2\text{C}(\text{S})\text{N}$ при 40–47 м. д.

Следует отметить, что реализация данного способа получения тиаамидов с использованием первичных аминов была успешной только для циклогексиламида (4-этоксикарбонил-5-метилфуран-2-ил)уксусной кислоты [3]. В случае 4-(1-адамантил)-1,2,3-тиадиазолов главным продуктом реакции в этих условиях был 2-(1-адамантил)-метил-4-(1-адамантил)-2H-1,3-дитиол, продукт протонирования 2-(1-адамантил)этинтиолат калия. Положительный результат был получен только при предварительной обработке последнего ацетилхлоридом с последующим добавлением избытка амина [6].

Недавно было установлено, что гидразинолиз некоторых производных эфиров 2-метил-5-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты в этаноле протекает с раскрытием тиадиазольного цикла и образованием бисгидразидов [3]. Мы решили провести гидразинолиз эфира **1** действием избытка гидразингидрата в этаноле. После 3 ч кипячения исходный эфир полностью проре-

агировал. Продуктом реакции оказался гидразид 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты **6**, выделенный с выходом 61% (схема 3). Продуктов раскрытия тиадиазольного цикла обнаружено не было.

Спектр ЯМР ^1H соединения **6** содержал сигналы протона H^5 тиадиазольного цикла при 9.35 м. д. и протона H^3 фурана при 7.61 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдались сигналы соответствующих атомов углерода при 133.49 и 113.98 м. д. и сигнал карбонильного атома углерода при 157.98 м. д.

Образование соединения **6** при гидразинолизе этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты **1** свидетельствует о большей устойчивости данной фурилтиадиазольной системы к действию оснований по сравнению с этиловым эфиром 2-метил-5-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты [3] с обратным расположением тиадиазольного и карбонильного заместителей в фурановом кольце.

Таким образом, показано, что реакции раскрытия тиадиазольного цикла 4-(фуран-3-ил)-1,2,3-тиадиазола, стабилизированного сложноэфирной группой в положении 2 фуранового кольца, под действием оснований протекают в соответствии с общим для 4-замещенных-1,2,3-тиадиазолов механизмом. Образование тиаамидов фурилуксусной кислоты происходит гладко как в присутствии вторичного амина, так и в случае первичных аминов различного строения. Гидразинолиз этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты протекает с образованием соответствующего гидразида не нарушая стабильности фурилтиадиазольной системы.

Исходный этиловый эфир 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты **1** был получали по методике [5].

Этиловый эфир 5-метил-4-(2-метилсульфанил-1-этинил)фуран-2-карбоновой кислоты (2). К раствору 0.55 г этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты **1** в 5 мл ТГФ в один прием прибавляли раствор 0.43 г *tert*-бутилата калия в 5 мл ТГФ и раствор 0.58 мл иодистого метила в 2 мл ТГФ. Реакционную массу выдерживали при интенсивном перемешивании при 55–60°C в течение 2 ч. За выделением азота наблюдали, используя счет-

чик пузырьков. По окончании реакции смесь выливали в 40 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Экстракт промывали 50 мл воды, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали. Маслянистый остаток затирали со смесью этилацетат–гексан (1:4). Выход 0.25 г (48%), вязкое коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.37 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.45 с (3H, CH_3 -фуран), 2.46 с (3H, CH_3S), 4.35 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.09 с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.17 (CH_3 -фуран), 14.32 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 19.51 (CH_3S), 61.05 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 82.14 ($\equiv\text{C}^{\beta}\text{-S}$), 84.28 ($\equiv\text{C}^{\alpha}$ -фуран), 106.36 (C^4 -фуран), 120.85 (C^3 -фуран), 142.43 (C^5 -фуран), 158.35 (C^2 -фуран), 161.21 ($\text{C}=\text{O}$).

Этиловый эфир 4-(2-бутиламино-2-тиоксоэтил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (3). К раствору 0.5 г этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты **1** и 0.83 мл *n*-бутиламина в 10 мл безводного ДМФА прибавляли 0.58 г свежепрокаленного карбоната калия. Полученную смесь выдерживали при интенсивном перемешивании при 90–100°C в течение 2 ч до прекращения выделения азота, затем выливали в 40 мл воды и подкисляли 20%-ной серной кислотой до pH = 4. Выделившееся масло экстрагировали хлороформом (3×15 мл), экстракт промывали водой (4×50 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали, смолообразный остаток хроматографировали на силикагеле (этилацетат–гексан, 1:2). Выход 0.47 г (80%), темно-красное сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.92 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.33 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.36 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 1.58 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 2.34 с (3H, CH_3 -фуран), 3.64 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 3.88 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{S}$), 4.34 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.04 с (1H, H^3 -фуран), 7.319 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.21 (CH_3 -фуран), 13.72 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 14.35 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20.12 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 29.90 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 42.31 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 46.02 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{S}$), 60.04 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 115.75 (C^4 -фуран), 119.76 (C^3 -фуран), 143.11 (C^5 -фуран), 155.07 (C^2 -фуран), 158.62 ($\text{C}=\text{O}$), 200.01 ($\text{C}=\text{S}$).

Этиловый эфир 4-(2-циклогексиламино-2-тиоксоэтил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (4) получали аналогично из 1 г этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты **1**, 1.92 мл циклогексиламина и 1.16 г свежепрокаленного карбоната калия; время реакции – 2 ч. Целевой продукт хроматографировали на силикагеле (этилацетат–гексан, 2:1). Выход 0.5 г (39%), темно-красное сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.32–1.41 м (4H, C^4H_2 , $\text{C}^3\text{H}_{\text{ax}}$ -циклогексил), 1.34 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.59–1.71 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_{\text{ax}}$, $\text{C}^3\text{H}_{\text{eq}}$ -циклогексил), 2.32 с (3H, CH_3 -фуран), 1.98–2.02 м (2H, $\text{C}^2\text{H}_{\text{eq}}$ -циклогексил), 3.81 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{S}$), 4.29–4.39 м (1H, C^1H -циклогексил), 4.32 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.02 с (1H, H^3 -фуран), 7.28 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.21 (CH_3 -фуран), 14.33 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 24.56 (C^4 -циклогексил), 25.33 (C^3 -циклогексил), 31.31 (C^2 -циклогексил), 42.52 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{S}$), 54.35 (C^1 -циклогексил), 60.97 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 116.06 (C^4 -фуран), 119.77 (C^3 -фуран), 142.95 (C^5 -фуран), 154.90 (C^2 -фуран), 158.65 ($\text{C}=\text{O}$), 198.51 ($\text{C}=\text{S}$).

Этиловый эфир 4-(2-морфолино-2-тиоксоэтил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (5) получали аналогично из 1 г этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты **1**, 1.46 мл морфолина и 1.16 г свежепрокаленного карбоната калия; время реакции – 2 ч. Целевой продукт хроматографировали на силикагеле (этилацетат–гексан, 2:1). Выход 0.6 г (48%), темно-красное сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.34 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.35 с (3H, CH_3 -фуран), 3.56 уш. т и 3.64 уш. т (4H, CH_2O -морфолин, $J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 3.73 уш. т, 4.30 уш. т (4H, CH_2N -морфолин, $J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 3.99 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{S}$), 4.31 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.09 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.47 (CH_3 -фуран), 14.36 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 40.12 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{S}$), 50.14 и 50.59 ($\text{C}^{2,6}$ -морфолин), 66.17 и 66.39 ($\text{C}^{3,5}$ -морфолин), 60.84 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 116.58 (C^4 -фуран), 119.09 (C^3 -фуран), 142.71 (C^5 -фуран), 153.09 (C^2 -фуран), 158.39 ($\text{C}=\text{O}$), 199.02 ($\text{C}=\text{S}$).

Гидразид 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-фуран-2-карбоновой кислоты (6). К раствору 1 г

этилового эфира 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-фуран-2-карбоновой кислоты **1** в 10 мл этанола добавляли 1 мл гидразингидрата. Реакционную массу нагревали до кипения и выдерживали при интенсивном перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали 50 мл этанола и сушили на воздухе. Выход 0.57 г (61%), белый порошок, т. пл. 184°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.69 с (3H, CH_3 -фуран), 4.49 уш. с (2H, NH_2), 7.61 с (1H, H^3 -фуран), 9.35 с (1H, H^5 -тиадиазол), 9.71 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.19 (CH_3 -фуран), 113.98 (C^3 -фуран), 114.23 (C^4 -фуран), 133.49 (C^5 -тиадиазол), 145.94 (C^4 -тиадиазол), 152.66 (C^5 -фуран), 155.40 (C^2 -фуран), 157.98 ($\text{C}=\text{O}$).

Температуры плавления измерены на приборе Voëtius. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III HD 400 NanoBay при 400.13 и 100.61 МГц соответственно. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F $_{254}$, проявление УФ светом и парами иода.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки России (проект № 4.5554.2017/8.9) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петров М.Л., Андросов Д.А. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 4. С. 497; Petrov M.L., Androsov D.A. // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 4. P. 479. doi 10.1134/S1070428013040015
2. Кутичева К.В., Певзнер Л.М., Петров М.Л. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 3. С. 436; Kuticheva K.V., Pevzner L.M., Petrov M.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 3. P. 600. doi 10.1134/S1070363215030123
3. Маадади Р., Певзнер Л.М., Петров М.Л. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 2. С. 284; Maadadi R., Pevzner L.M., Petrov M.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 2. P. 259. doi 10.1134/S1070363217020177
4. Ремизов Ю.О., Певзнер Л.М., Петров М.Л. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 7. С. 1110; Remizov Y.O., Pevzner L.M., Petrov M.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 7. P. 1402. doi 10.1134/S1070363218070015
5. Ремизов Ю.О., Певзнер Л.М., Петров М.Л., Поняев А.И. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 12. С. 1996; Remizov Y.O., Pevzner L.M., Petrov M.L., Ponyaev A.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 12. P. 2728. doi 10.1134/S1070363215120117
6. Щипалкин А.А., Петров М.Л., Кузнецов В.А. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 8. С. 1191; Shchepalkin A.A., Petrov M.L., Kuznetsov V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 8. P. 1209. doi 10.1134/S107042801108015X

Reactions of Ethyl 5-Methyl-4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)furan-2-carboxylate with Some Bases

Yu. O. Remizov, L. M. Pevzner*, and M. L. Petrov

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Moskovskii pr. 26, St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: pevzner_lm@list.ru

Received March 28, 2019; revised March 28, 2019; accepted April 4, 2019

The reactions of 5-methyl-4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)furan-2-carboxylic acid ethyl ester with some bases were studied. The opening of 1,2,3-thiadiazole ring under the action of potassium *tert*-butylate in tetrahydrofuran in the presence of methyl iodide leads to the corresponding 4-methylsulfanylethynylfuran derivative. Under the action of potassium carbonate in DMF with an excess of primary amines or morpholine, the starting thiadiazole forms the corresponding thioamides of furylacetic acid. The reaction of ethyl 5-methyl-4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)furan-2-carboxylate with hydrazine hydrate leads to hydrazinolysis of the ester group without cleavage of the 1,2,3-thiadiazole ring.

Keywords: 1,2,3-thiadiazoles, 4-(furan-3-yl)-1,2,3-thiadiazoles, Hurd–Mori reaction, alkylsulfanylethynylfurans, furylacetic acids