

ПИСЬМА
В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.724.3

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ 6-эндо-диг-ЦИКЛИЗАЦИЯ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОМЕТИЛ- 4-(1,2,3-ТИАДИАЗОЛ-4-ИЛ)ФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 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 18 апреля 2019 г.

После доработки 18 апреля 2019 г.

Принято к печати 22 апреля 2019 г.

Взаимодействием этилового эфира 5-аминометил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты с основаниями в результате внутримолекулярной 6-эндо-диг-циклизации генерируемого тиокетена с внутренним нуклеофилом CH_2NH_2 получен этиловый эфир 5-сульфанилиден-4,5,6,7-тетрагидрофурано[2,3-с]-пиридин-2-карбоновой кислоты. Последний алкилируется иодметаном по атому серы с образованием этилового эфира 5-метилсульфанил-4,7-дигидрофурано[2,3-с]-пиридин-2-карбоновой кислоты. Реакция Ганча с ω -бромацетеном приводит к 7-этоксикарбонил-3-фенилфурано[3,2-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]-пиридин-4-ийбромиду.

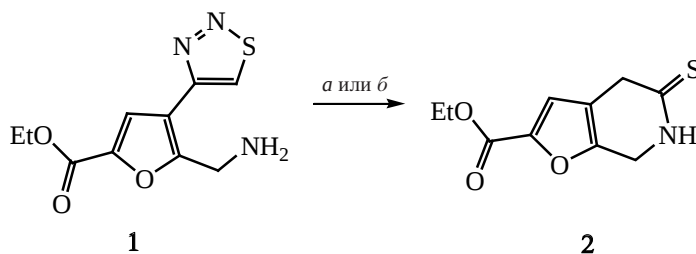
Ключевые слова: 1,2,3-тиадиазолы, 4-(фуран-3-ил)-1,2,3-тиадиазолы, фурано[2,3-с]пиридины, 1,3-тиазолиевые соли, 1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиридины

DOI: 10.1134/S0044460X19100184

5-Незамещенные 1,2,3-тиадиазолы при взаимодействии с сильными основаниями подвергаются раскрытию 1,2,3-тиадиазольного цикла, сопровождающемуся выделением азота и образованием этинтиолатов. Последние при протонировании переходят в соответствующие тиокетены, способные реагировать с различными нуклеофилами с образованием ациклических и гетероциклических соединений [1, 2]. Так, под действием оснований раскрытие тиадиазольного кольца 4-арил-1,2,3-тиадиазолов, имеющих нуклеофильную функциональную группу (ОН или NH_2) в *орто*-положении к тиадиазольному заместителю, приводит к внутримолекулярной 5-экзо-диг-циклизации генерируемого тиокетена с образованием бензо[*b*]фуранов и индолов [3].

Ранее нами был синтезирован этиловый эфир 5-метил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты и изучены реакции его функционализации с участием метильной и сложноэфирной группы фуранового кольца, а также реакции раскрытия 1,2,3-тиадиазольного цикла под действием оснований в различных условиях [4]. В настоящей работе с целью исследования возможности образования конденсированных гетероциклов из производных 4-(2-метилфуран-3-ил)-1,2,3-тиадиазолов нами были изучены реакции раскрытия тиадиазольного цикла этилового эфира 5-аминометил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты. Так, под действием оснований раскрытие тиадиазольного кольца 5-аминометил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты, име-

Схема 1.



a: (1) K_2CO_3 , ДМФА, $120^\circ C$ (2) H_2O ; *б*: (1) *t*-BuOK, ТГФ, $60^\circ C$, (2) AcOH, (3) H_2O .

ющей нуклеофильную функциональную группу CH_2NH_2 в положении, соседствующем с тиадiazольным заместителем, могло привести к внутримолекулярной 6-эндо-диг-циклизации генерируемого тиокетена с внутренним нуклеофилом CH_2NH_2 . Действительно, раскрытие 1,2,3-тиадiazольного кольца аминопроизводного **1** под действием оснований в различных условиях привело к образованию этилового эфира 5-сульфанилиден-4,5,6,7-тетрагидрофуру[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты **2** (схема 1). В качестве системы основание–растворитель использовали карбонат калия в безводном ДМФА или *трет*-бутилат калия в безводном тетрагидрофуране. При использовании в качестве основания *t*-BuOK выход продукта реакции оказался в 2 раза выше и составил 64%.

Строение полученного соединения **2** было доказано с помощью данных ИК, ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии. Так, в спектре ЯМР 1H соединения **2** наблюдаются уширенные сигналы в области 3.86 и 4.54 м. д., соответствующие протонам метиленовых групп тетрагидропиридинового цикла. Уширенный синглет в области 10.61 м. д. соответствует атому водорода при азоте. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода C^4 и C^7 с химическими сдвигами 38.11 и 43.09 м. д., а также сигнал углеродного атома группы $C=S$ в области

197.27 м. д.

Для изучения реакционной способности фуropyридин **2** алкилировали иодистым метилом в присутствии карбоната калия в ДМФА, в результате чего было получено производное **3** (схема 2).

В спектре ЯМР 1H метилированного производного **3** содержатся уширенные сигналы протонов метиленовых групп положений 4 и 7 в областях 3.49 и 4.83 м. д., при этом не обнаруживается сигнал в области 10.61 м. д., что говорит об отсутствии протона у атома азота. В области 2.39 м. д. присутствует синглет, соответствующий протонам группы CH_3S . Полученные спектральные данные позволяют приписать полученному соединению структуру эфира 5-метилсульфанил-4,7-дигидрофуру[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты, что является дополнительным подтверждением образования фуру[2,3-*c*]пиридина **2**.

Далее мы попытались аннелировать 1,3-тиадiazольный цикл к тиолактаму **2** с помощью синтеза Ганча. Кипячение соединения **2** с ω -бромацетофеноном в диоксане привело к трициклическому соединению **4** (схема 3).

Структура соединения **4** была установлена с помощью данных спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР наблюдались сигналы протонов фуранового (8.25 м. д.),

Схема 2.

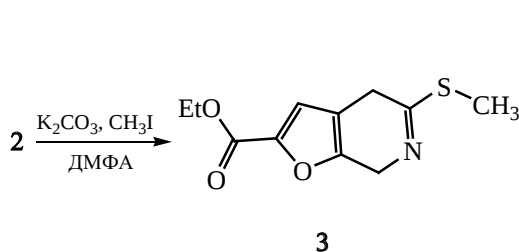
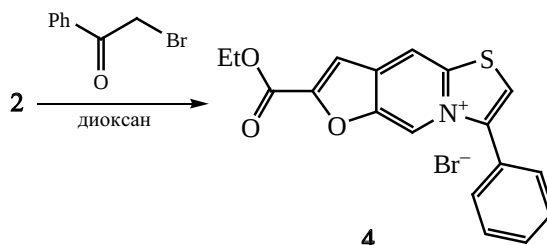


Схема 3.



пиридинового (9.34 и 9.91 м. д.) и тиазольного (8.56 м.д.) циклов и соответствующих атомов углерода в области 112.75, 117.42, 121.65 и 124.11 м. д. Об образовании полностью ароматической структуры свидетельствует отсутствие в спектре ЯМР ^1H полученного соединения сигналов протонов метиленовых групп тетрагидропиридинового кольца. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР было сделано на основании данных 2D HSQC и HMBC экспериментов. Спектральные данные полученного трициклического соединения согласуются с литературными данными по тиазолопиридиниевым солям [5].

Таким образом, раскрытие под действием сильных оснований 1,2,3-тиадиазольного цикла 4-(фуран-3-ил)-1,2,3-тиадиазола, имеющего в соседнем положении фуранового кольца аминотетильную группу, происходит с образованием конденсированной гетероциклической системы – производного тетрагидрофуоро[2,3-с]пиридина, существующего в тионной форме. Алкилирование последнего метилиодидом приводит к соответствующему 5-метилсульфанил-4,7-дигидрофуоро[2,3-с]пиридину. При взаимодействии этилового эфира 5-сульфанилиден-4,5,6,7-тетрагидрофуоро[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты с бромацетофеноном происходит аннелирование 1,3-тиазольного цикла с образованием фуоро[3,2-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ийбромида.

Исходный этиловый эфир 5-аминометил-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты **1** был получен в соответствии с методикой [4].

Этиловый эфир 5-сульфанилиден-4,5,6,7-тетрагидрофуоро[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (2). К смеси 0.7 г амина **1** и 7 мл ТГФ в один прием прибавляли раствор 0.4 г *трет*-бутилата калия в 5 мл ТГФ, затем перемешивали смесь без доступа воздуха. Реакционную массу нагревали до 60°C и выдерживали при интенсивном перемешивании до окончания интенсивного выделения азота. За выделением азота наблюдали, используя счетчик пузырьков. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 0.21 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивали полученную смесь в течение 3.5 ч. После удаления растворителя остаток затирали с 30 мл воды. Образовавшийся осадок от-

фильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.4 г (64%), светло-коричневый порошок, т. пл. 204°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3416 сл (N–H), 1186 ср (C=S). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 1.28 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Гц), 3.86 уш. с (2H, 4- CH_2), 4.28 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Гц), 4.54 уш. с (2H, 7- CH_2), 7.19 с (1H, H³-фуран), 10.61 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 14.63 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 38.11 и 43.09 (4,7- CH_2), 61.11 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 115.50 (C⁴-фуран), 117.62 (C³-фуран), 144.24 (C²-фуран), 147.98 (C⁵-фуран), 158.25 (C=O), 197.28 (C=S). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 (2) [$M - \text{H}$]⁺, 138 (8), 121 (2), 110 (2), 97 (3), 93 (7), 82 (4), 77 (2), 72 (3), 65 (15), 59 (13), 51 (15), 45 (16), 39 (42), 29 (100), 15 (23). Найдено, %: C 53.32; H 4.92; N 6.22. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 53.13; H 5.12; N 6.39.

Этиловый эфир 5-метилсульфанил-4,7-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (3). Смесь 0.3 г фуоропиридина **2**, 0.37 г карбоната калия, 0.1 мл иодистого метила и 3 мл ДМФА выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение 2.5 ч, затем выливали в 25 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды и сушили на воздухе. Выход 0.2 г (63%), светло-коричневый порошок, т. пл. 77°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.36 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Гц), 2.37 с (3H, CH_3S), 3.48 уш. с (2H, 4- CH_2), 4.35 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Гц), 4.82 уш. с (2H, 7- CH_2), 7.00 с (1H, H³). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.76 (CH_3S), 14.33 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 31.27 (4- CH_2), 48.28 (7- CH_2), 60.96 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 113.43 (C⁴-фуран), 116.55 (C³-фуран), 143.75 (C²-фуран), 151.77 (C⁵-фуран), 158.88 (N=C–S), 163.27 (C=O). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 239 (3) [M]⁺, 210 (2), 166 (12), 138 (23), 118 (4), 92 (11), 79 (3), 72 (9), 65 (28), 58 (3), 51 (22), 45 (28), 39 (50), 29 (100). Найдено, %: C 55.21; H 5.48; N 5.85. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 55.08; H 5.67; N 6.03.

5-Этоксикарбонил-3-фенилфуоро[3,2-*d*][1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ийбромид (4). Смесь 0.39 г этилового эфира 5-сульфанилиден-4,5,6,7-тетрагидрофуоро[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты **1** и 0.34 г ω -бромацетофенона в 10 мл 1,4-диоксана выдерживали при кипячении в течение 3 ч. Выделившийся осадок кипятили в изопропанол, фильтровали горячий раствор. Растворитель уда-

ляли в вакууме, остаток обрабатывали этанолом, затем фильтровали. Осадок промывали этанолом и сушили на воздухе. Выход 0.1 г (14%), т. пл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.37 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.2$ Гц), 4.45 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.2$ Гц), 7.71–7.80 м (5H, Ph), 8.25 с (1H, H⁸-фуран), 8.56 с (1H, H²-тиазол), 9.34 с (1H, H⁹-Py), 9.91 уш. с (1H, H⁵-Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.44 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 63.07 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 112.75 (C⁸-фуран), 117.42 (C⁹-Py), 121.65 (C⁵-Py), 124.11 (C²-тиазол), 126.99 (C¹-Ph), 130.14 (C³-Ph), 130.65 (C²-Ph), 131.67 (C⁴-Ph), 136.45 (C^{8a}-фуран), 117.42 (C⁹-пиридин), 140.31 (C³-тиазол), 149.25 (C^{9a}-пиридин), 150.06 (C^{5a}-фуран), 154.16 (C⁷-фуран), 157.82 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 324.0692 [$M - \text{Br}$]⁺.

Температуры плавления измерены на приборе Boëtius. ИК спектры сняты на приборе Shimadzu 8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III HD 400 NanoBay при 400.13 и 100.61 МГц соответственно. Масс-спектры сняты на приборе Finnigan INCOS MAT 95 (прямой ввод образца, энергия ионизирующих электронов – 70 эВ). Масс-спектры высокого разрешения получены на масс-спектрометре Bruker MicrOTOF. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄, проявление УФ светом и парами иода.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства образова-

ния 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. Щипалкин А.А., Петров М.Л., Кузнецов В.А. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 8. С. 1191; Shchipalkin A.A., Petrov M.L., Kuznetsov V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 8. P. 1209. doi 10.1134/S107042801108015X
2. Андросов Д.А., Петров М.Л., Щипалкин А.А. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 12. С. 1863; Androsov D.A., Petrov M.L., Shchipalkin A.A. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 12. P. 1870. doi 10.1134/S1070428007120226.
3. 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
4. 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
5. Egyed O., Csányi D., Gács-Baitz E., Hajós G., Hamza A., Riedl Z. // J. Mol. Struct. 2003. Vol. 651–653. P. 295. doi 10.1016/S0022-2860(02)00643-9

Intramolecular 6-endo-dig Cyclization of Ethyl 5-Aminomethyl-4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)furan-2-carboxylate

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 April 18, 2019; revised April 18, 2019; accepted April 22, 2019

The reaction of 5-aminomethyl-4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)furan-2-carboxylic acid ethyl ester with bases gave ethyl 5-sulfanylidene-4,5,6,7-tetrahydrofuro[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylate as a result of intramolecular 6-endo-dig cyclization of thioketene generated *in situ* with an internal CH_2NH_2 nucleophile. The obtained ester was alkylated with iodomethane at the sulfur atom to form 5-methylsulfanyl-4,7-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester. The Hantzsch reaction with ω -bromoacetophenone resulted in 7-ethoxycarbonyl-3-phenylfuro[3,2-*d*][1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium bromide.

Keywords: 1,2,3-thiadiazoles, 4-(furan-3-yl)-1,2,3-thiadiazoles, furo[2,3-*c*]pyridines, 1,3-thiazolium salts, 1,3-thiazolo[3,2-*a*]pyridines