

РЕАКЦИИ ГЕТЕРОКУМУЛЕНОВ С МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИМИ РЕАГЕНТАМИ: XXV.¹ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРОЕНИЯ И ПРИРОДЫ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В АЛКИЛ [(БУТА-2,3-ДИЕНИМИДОИЛ)СУЛЬФАНИЛ]- АЦЕТАТАХ НА ИХ ЦИКЛИЗАЦИЮ В ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА

© 2019 г. В. А. Шагун, Н. А. Недоля*

ФГБУН «Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского» СО РАН,
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского 1
*e-mail: nina@iriioch.irk.ru

Поступила в редакцию 31 октября 2018 г.

После доработки 5 ноября 2018 г.

Принята к публикации 13 декабря 2018 г.

С использованием метода V3LYP/6-311+G(d,p) проведено квантово-химическое исследование основно-индуцируемой низкотемпературной трансформации алкил [(бута-2,3-диенимидоил)сульфанил]ацетатов (1-аза-1,3,4-триенов) в тетразамещённые тиофены в условиях их синтеза из литиированных алкокси- или (пиррол-1-ил)алленов, изотиоцианатов и алкил 2-бромацетатов. Структурная реорганизация 1-аза-1,3,4-триенов в производные тиофена протекает через депротонирование азатриенов по метилсульфанильному фрагменту с последующим внутримолекулярным присоединением образующихся карбанионов к алленовому фрагменту по β -углеродному атому. Исследование градиентных каналов формирования тиагетероциклов проведено при участии стерически наиболее устойчивых и подходящих для замыкания тиофенового цикла изомеров 1-аза-1,3,4-триенов с транс-гош-ориентацией фрагментов N=C и C=C=C. Наибольшее влияние на склонность 1-аза-1,3,4-триенов к реорганизации в производные тиофена оказывает природа заместителей у алленового атома углерода и у атома азота. Согласно расчётам, переход от 3-метокси- к 3-(пиррол-1-ил)-1-аза-1,3,4-триену приводит к понижению барьера циклизации в тиофен более, чем в два раза (с 5.6 до 2.5 ккал/моль). Сопоставимый эффект наблюдается и при замене алифатического заместителя на ароматический в иминной части молекулы. При переходе от *N*-метил- к *N*-фенилзамещённому 1-аза-1,3,4-триену барьер циклизации снижается с 5.6 до 3.1 ккал/моль. Изменение строения заместителя в алленовой части молекулы (например, замена метокси- на этокси-группу) приводит к понижению барьера формирования тиофенового цикла на 1.0 ккал/моль (с 5.6 до 4.6 ккал/моль). Варьирование строения алкильной группы в сложноэфирном заместителе практически не оказывает влияния на величину барьера циклизации в производные тиофена.

Ключевые слова: литиированные алкоксиаллены и (пиррол-1-ил)аллен, изотиоцианаты, алкил 2-бромацетаты, 1-аза-1,3,4-триены, тиофены, циклизация, квантово-химические расчёты.

DOI: 10.1134/S0514749219030157

Алкил {[*N*-алкил(арил)-2-(алкокси или пиррол-1-ил)бута-2,3-диенимидоил]сульфанил}ацетаты (1-аза-1,3,4-триены **1**), генерируемые *in situ* из литиированных алленов, изотиоцианатов и алкил 2-бромацетатов, легко и быстро ($-80 \rightarrow 15-20^\circ\text{C}$, 15 мин) (в условиях реакции, без выделения)

превращаются в алкил 4-(алкокси или пиррол-1-ил)-5-амино-3-метилтиофен-2-карбоксилаты **2** (схема 1) [2, 3]. Причём 1-аза-1,3,4-триены **1** в этих условиях не удалось зарегистрировать даже в следовых количествах в спектрах ЯМР реакционных смесей.

3-Алкокси-1-аза-1,3,4-триены **1** проявляют двойственную реакционную способность, контролируемую природой катализатора, что позволяет

¹ Сообщение XXIV, см. [1].

Схема 1.

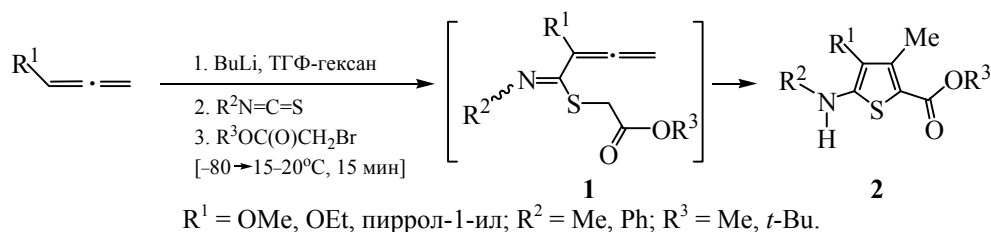
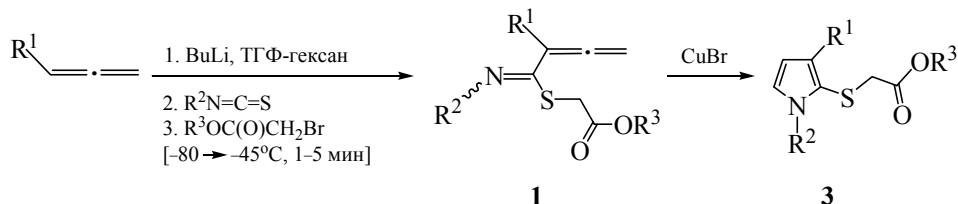


Схема 2.



осуществлять направленный хемоселективный синтез не только тиофен-2-карбоксилатов **2** (схема 1) [2], но и алкил 2-[(1*H*-пиррол-2-ил)сульфанил]-ацетатов **3** (схема 2) [4, 5] на их основе. В последнем случае 1-аза-1,3,4-триены **1** необходимо выделить из реакционной смеси, а затем циклизовать в присутствии CuBr. Поэтому важной и непростой (учитывая исключительно высокую склонность азатриеновых интермедиатов **1** к циклизации в тиофены **2**) синтетической задачей стал поиск условий, позволяющих останавливать представленную на схеме 1 реакцию на стадии образования 1-аза-1,3,4-триена **1**.

Мы оптимизировали условия реакции и нашли, что *S*-алкилирование аддукта алленового карбаниона и изотиоцианата алкил 2-бромацетатом при температуре не выше -45°C в течение 1–5 мин позволяет полностью или в значительной мере предотвратить циклизацию 3-алкоксизамещённого 1-аза-1,3,4-триена **1** в соединение **2**. В одинаковых условиях эксперимента итог реакции зависит от природы и строения заместителей в 1-аза-1,3,4-триене **1** [5]. Синтезировать 3-(пиррол-1-ил)-замещённые 1-аза-1,3,4-триены **1** не удалось. Единственными продуктами реакции были производные тиофена **2** [3]. Лишь в одном случае при проведении заключительной стадии реакции при $-80 \rightarrow -48^\circ\text{C}$ в течение 25 с в реакционной смеси наряду с тиофеном **2** ($\text{R}^1 = \text{пиррол-1-ил}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$) (~93%) методом ЯМР идентифицирован его прекурсор – соответствующий 1-аза-1,3,4-триен (~7%).

Из представленных в табл. 1 данных (небольшая выборка из описанных в работах [3, 5] структур) видно, что наибольшее влияние на склонность 1-аза-1,3,4-триенов **1** к трансформации в производные тиофена **2** оказывают природа и строение заместителей у алленового атома углерода (R^1) (ср. соединения **1a** и **1b** или **1a** и **1e**) и у атома азота (R^2) (ср. соединения **1a** и **1c**). Столь высокая зависимость обсуждаемой реакции от строения 1-аза-1,3,4-триенов **1** требует не только качественной, но и количественной оценки.

Нами проведён квантово-химический анализ потенциальной возможности низкотемпературного ($-80 \rightarrow -45^\circ\text{C}$, 5 мин) синтеза 1-аза-1,3,4-триенов **1a–e**, различающихся строением и природой заместителей $\text{R}^1\text{–R}^3$. Основным препятствием накопления в реакционной среде 1-аза-1,3,4-триенов **1a–e** является, как уже отмечалось, их быстрая циклизация в производные тиофена **2** (табл. 1). Исходя из экспериментальных [2, 3] и теоретических [1] данных, можно предположить, что трансформация 1-аза-1,3,4-триенов **1** в соединения **2** в условиях реакции протекает через депротонирование азатриенов **1** по метилсульфанильному фрагменту с последующим внутримолекулярным присоединением образующихся карбанионов **A–E** к алленовому фрагменту по β -углеродному атому (схема 3).

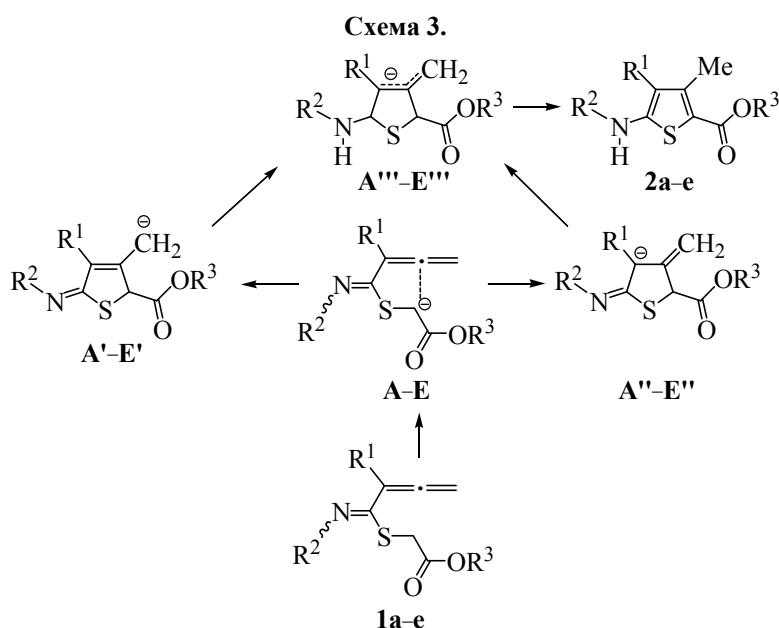
Эксперимент показал, что 100%-ная стабилизация продукта реакции в форме 1-аза-1,3,4-триена без примеси тиофеновых структур

Таблица 1. Влияние строения и природы заместителей в 1-аза-1,3,4-триенах **1** на их циклизацию в производные тиофена **2**.

1-Аза-1,3,4-триен 1		2,3,4,5-Тетразамещённый тиофен 2		Соотношение соединений 1 и 2
	1a		2a	100:0
	1b		2b	65:35
	1c		2c	30:70
	1d		2d	92:8
	1e		2e	7:93

наблюдается только в реакции соединения **1a** (табл. 1) [5]. Синтез других 1-аза-1,3,4-триенов **1b–e**, представленных в табл. 1, сопровождается их

быстрой циклизацией в тиофеновые структуры **2b–e**. Соотношение соединений **1** и **2** колеблется от ~92:8 до ~7:93 в зависимости от строения и



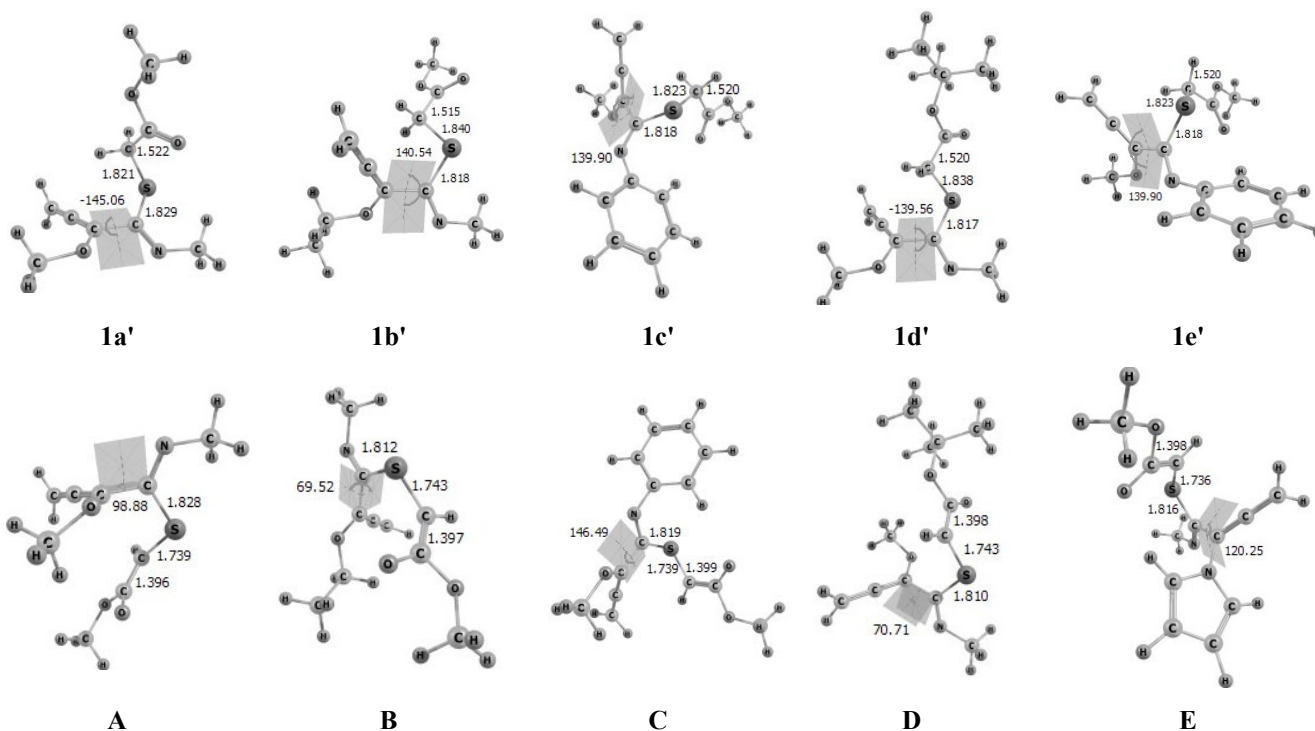


Рис. 1. Оптимальные молекулярные структуры стартовых изомеров **1a'–e'**, используемых при исследовании циклизации 1-аза-1,3,4-триенов **1a–e** в производные тиофена **2a–e**, и их депротонированных форм **A–E** соответственно, по данным метода B3LYP/6-311+G(d,p).

природы заместителей (табл. 1). Термодинамическая стабильность 1-аза-1,3,4-триена, по-видимому, напрямую зависит от глубины потенциальной ямы, в которой находится его депротонированная по метилсульфанильному фрагменту структура со стороны активационного барьера, преодолеваемого при замыкании тиофенового цикла.

В рамках метода квантово-химического моделирования проведён сравнительный анализ кинетических и термодинамических характеристик циклизации карбанионов **A–E** с образованием тиофенового кольца (схема 3, рис. 1). Исследование проводили с использованием метода B3LYP/6-311+G(d,p) [6]. Все расчёты выполнены в рамках программного комплекса GAUSSIAN-09 [7]. Стационарные точки идентифицировали анализом матрицы Гессе. Поиск и локализацию переходных состояний проводили методом синхронного транзита QST [8]. Анализ частот колебаний в точке седла и соответствие критических точек градиентной линии, их соединяющей, проводили методом внутренней координаты реакции (IRC). Все полученные результаты относятся к газовой фазе.

Как показали расчёты [9–11], 1-аза-1,3,4-триены, обладая высокой ротационной подвижностью,

обусловленной заторможенным вращением вокруг простых связей, способны стабилизироваться в различных стационарных состояниях, различающихся взаимной ориентацией фрагментов молекулы. Стерически наиболее устойчивыми и подходящими изомерами для циклизации соединений **1a–e** в производные тиофена **2** являются структуры с *транс-гош*-ориентацией фрагментов N=C и C=C=C. По этим причинам исследование градиентных каналов формирования тиагетероциклов проведено при участии изомеров **1a'–e'** (рис. 1).

Характер заместителей в азатриенах **1a–e** оказывает слабое влияние на топологию центрального фрагмента. Торсионный угол C=C–C=N изменяется незначительно в пределах 139–145° (рис. 1). Депротонирование азатриенов **1a–e** по метилсульфанильному фрагменту приводит к структурной реорганизации образующихся карбанионов **A–E** (рис. 1). Реорганизация в основном затрагивает метилсульфанильный фрагмент, а также двугранный угол C=C–C=N в интермедиатах **A**, **B** и **D**. В интермедиатах **C** и **E** изменение угла значительно меньше (рис. 1). Сравнительный анализ глубины потенциальной ямы, в которой стабилизированы карбанионы **B–E**

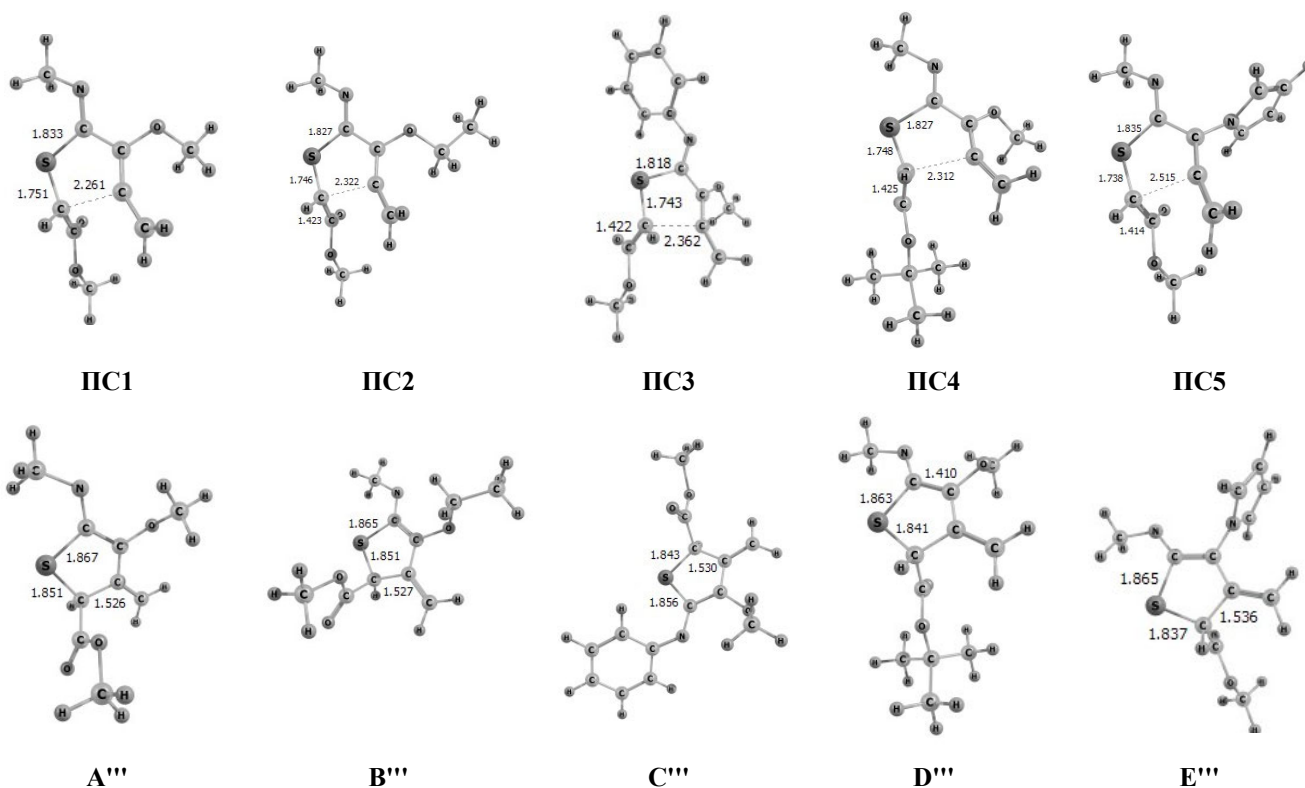


Рис. 2. Молекулярные структуры переходных состояний ПС1–ПС5 и циклических интермедиатов А'''–Е''' соответственно, по данным метода ВЗLYP/6-311+G(d,p).

(со стороны барьера, связанного с замыканием тиофенового цикла) проведён относительно структуры А. Молекулярные структуры переходных состояний ПС1–ПС5 и циклических интермедиатов А'''–Е''', представляющих собой

суперпозицию резонансных структур А'–Е' и А''–Е'' (схема 3), приведены на рис. 2.

В интермедиате А (рис. 1) термодинамически контролируемое внутримолекулярное присоедине-

Таблица 2. Относительная устойчивость (ΔG) и мнимые или наименьшие гармонические частоты ($i\omega/\omega_1$) ключевых состояний соединений 1a–e, полученные в процессе формирования тиофенового цикла, по данным расчёта методом ВЗLYP/6-311+G(d,p).

Структура	ΔG , ккал/моль	$i\omega/\omega_1$, см ⁻¹	Структура	ΔG , ккал/моль	$i\omega/\omega_1$, см ⁻¹
А	0.0	27	Д	0.0	17
ПС1	5.6 ^a	-i201	ПС4	5.7 ^e	-i160
А'''	-37.3 ^a	31	Д'''	-25.8 ^f	21
В	0.0	30	Е	0.0	16
ПС2	4.6 ^b	-i148	ПС5	2.5 ^d	-i165
В'''	-27.9 ^b	30	Е'''	-31.1 ^d	29
С	0.0	30			
ПС3	3.1 ^b	-i141			
С'''	-35.6 ^b	28			

^a Относительно карбаниона А.

^b Относительно карбаниона В.

^c Относительно карбаниона С.

^d Относительно карбаниона Д.

^e Относительно карбаниона Е.

ние карбаниона к β -углеродному атому алленового фрагмента протекает через переходное состояние **ПС1** (рис. 2) с преодолением барьера в 5.6 ккал/моль (табл. 2). Тепловой эффект экзотермической трансформации карбаниона $A \rightarrow A'''$ составляет -37.3 ккал/моль (табл. 2).

Сравнение термодинамических характеристик циклизации карбанионов **A** и **D** с образованием тиофенового кольца показывает, что замена метильной группы (карбанион **A**) на *трет*-бутильную группу (карбанион **D**) в сложноэфирном заместителе практически не оказывает влияния на величину барьера тиофеновой циклизации, которая протекает через переходное состояние **ПС4** (рис. 2) с преодолением барьера в 5.7 ккал/моль (табл. 2). Тепловой эффект реакции строения заместителя в алленовой части молекулы [замена OMe (карбанион **A**) на OEt (карбанион **B**, рис. 1)] приводит к понижению барьера тиофеновой циклизации на 1.0 ккал/моль [с 5.6 (**ПС1**) до 4.6 (**ПС2**) ккал/моль]. Тепловой эффект трансформации карбаниона $B \rightarrow B'''$ -27.9 ккал/моль (табл. 2).

Наибольшее влияние на величину барьеров циклизации оказывает природа заместителей в азатриеновом фрагменте. При замене алифатического заместителя на ароматический в иминной части молекулы [*N*-метил (карбанион **A**) на *N*-фенил (карбанион **C**)] и у алленового атома углерода [OMe (карбанион **A**) на пиррол-1-ил (карбанион **E**)] наблюдается снижение барьеров **ПС3** ($C \rightarrow C'''$) и **ПС5** ($E \rightarrow E'''$) в сравнении с **ПС1** ($A \rightarrow A'''$) на 2.5 и 3.1 ккал/моль соответственно (табл. 2). Экзотермичность циклизации составляет соответственно -35.6 и -31.1 ккал/моль (табл. 2).

Согласно расчётам, уровень стабилизации депротонированных 1-аза-1,3,4-триенов **1a-e** (интермедиатов **A-E**) по отношению к их внутримолекулярной циклизации в соединения **2a-e** понижается в ряду: $A \approx D > B > C > E$, что соответствует результатам химического эксперимента (табл. 1).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-03-00234а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шагун В.А., Недоля Н.А., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1189. [Shagun V.A., Nedolya N.A., Tarasova O.A., *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1204.] doi 10.1134/S1070428017080085
- Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7519. doi 10.1021/acs.joc.7b01217
- Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1953. doi 10.1002/ejoc.201800268
- Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1091. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1106.] doi 10.1134/S1070428017070260
- Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5961. doi 10.1002/ejoc.201800987
- Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, revision A.01, Gaussian, Inc., Wallingford, **2009**.
- Peng C., Schlegel H.B. *Israel J. Chem.* **1993**, *33*, 449.
- Шагун В.А., Торяшинова Д.-С.Д., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Брандсма Л. *ЖОрХ*. **2004**, *40*, 816. [Shagun V.A., Toryashinova D.-S.D., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Brandsma L. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 775.] doi 1070-4280/04/4006-0775
- Шагун В.А., Недоля Н.А., Брандсма Л. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 578. [Shagun V.A., Nedolya N.A., Brandsma L. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 576.] doi 10.1134/S107042800704015X
- Шагун В.А., Недоля Н.А. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 1591. [Shagun V.A., Nedolya N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1585.] doi 10.1134/S1070428007110012

Reactions of Heterocumulenes with Organometallic Reagents: XXV. Quantum-Chemical Study of the Effect of the Substituents Structure and Nature in Alkyl [(Buta-2,3-dienimidoyl)sulfanyl]acetates on Their Cyclization into Thiophene Derivatives

V. A. Shagun and N. A. Nedolya*

Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, RAS, 664033, Russia, Irkutsk, ul. Favorskogo 1

**e-mail: nina@irioch.irk.ru*

Received October 31, 2018

Revised November 5, 2018

Accepted December 13, 2018

Applying the B3LYP/6-311+G(d,p) method, a quantum-chemical investigation of base-induced low-temperature transformations of alkyl [(buta-2,3-dienimidoyl)sulfanyl]acetates (1-aza-1,3,4-trienes) into tetrasubstituted thiophenes under conditions of their synthesis from lithiated alkoxy- or (1*H*-pyrrol-1-yl)allenes, isothiocyanates, and alkyl 2-bromoacetates has been performed. The structural reorganization of 1-aza-1,3,4-trienes into thiophene derivatives proceeds through the deprotonation of azatrienes at the methylenesulfanyl fragment followed by intramolecular addition of the resulting carbanions to the allene fragment at the β -carbon atom. The study of gradient channels of the formation of thiaheterocycles was carried out with involving of the sterically most stable and suitable for the close of the thiophene cycle isomers of 1-aza-1,3,4-trienes with *trans-gauche*-orientation of fragments N=C and C=C=C. The greatest influence on the tendency of 1-aza-1,3,4-trienes to reorganize into thiophene derivatives is exerted by the nature of the substituents at the allene carbon atom and at the nitrogen atom. According to calculations, the transition from 3-methoxy- to 3-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1-aza-1,3,4-triene leads to a decrease of the cyclization barrier into thiophene more than twice (from 5.6 to 2.5 kcal/mol). A comparable effect is also observed when the aliphatic substituent is replaced by an aromatic substituent in the imine part of the molecule. When going from *N*-methyl- to *N*-phenyl-substituted 1-aza-1,3,4-triene, the cyclization barrier decreases from 5.6 to 3.1 kcal/mol. A change in the structure of the substituent in the allene part of the molecule (for example, the replacement of the methoxy by the ethoxy group) leads to a decrease in the barrier of formation of the thiophene cycle by 1.0 kcal/mol (from 5.6 to 4.6 kcal/mol). The variation of the structure of the alkyl group in the ester substituent has practically no effect on the value of the cyclization barrier into thiophene derivatives.

Keywords: lithiated alkoxyallenes and (1*H*-pyrrol-1-yl)allene, isothiocyanates, alkyl 2-bromoacetates, 1-aza-1,3,4-trienes, thiophenes, cyclization, quantum-chemical calculations