

УДК 547.315.1 + 547.513 + 547.789

НИЗКОТЕМПЕРАТУРНАЯ ХЕМО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНАЯ [2+2]-ЦИКЛОДИМЕРИЗАЦИЯ 5-ЭТЕНИЛИДЕН-4,5-ДИГИДРО-1,3-ТИАЗОЛА: ПОДХОД К УНИКАЛЬНЫМ ПРОИЗВОДНЫМ 1,3-БИС(МЕТИЛЕН)ЦИКЛОБУТАНА

© 2021 г. О. А. Тарасова, Н. А. Недоля*, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: na_nedolya@mail.ru

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.

После доработки 25.11.2020 г.

Принята к публикации 29.11.2020 г.

Обнаружена необычная [2+2]-циклодимеризация 5-этенилиден-4,5-дигидро-1,3-тиазола, полученного из литиированного метоксиаллена, изопропилизотиоцианата и пропаргилбромида, в высокофункционализированный 1,3-бис(метилен)циклобутан.

Ключевые слова: 1-литио-1-метоксиаллен, изотиоцианат, пропаргилбромид, азатриены, 5-этенилиден-4,5-дигидро-1,3-тиазол, [2+2]-циклодимеризация, производное 1,3-бис(метилен)циклобутана

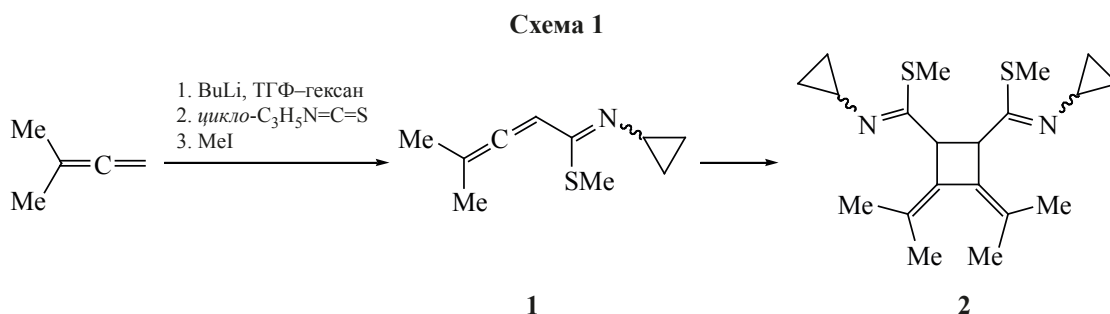
DOI: 10.31857/S0514749221020142

Фотохимическая, термическая ($> 200^\circ\text{C}$) и катализируемая переходными металлами [2+2]-циклодимеризация алленов представляет интерес как с теоретической, так и с синтетической точки зрения, например, как один из атом-экономных методов получения замещённых циклобутанов [1–9], которые, в свою очередь, находят широкое и разнообразное применение [9–13]. Однако регио- и стереоселективность этой реакции, как правило, низкая. В большинстве случаев циклобутаны выделяются в виде смеси изомеров [1, 3, 4, 8] или циклических димеров, тримеров, олигомеров и полимеров [8], что сильно ограничивает синтетическую значимость этой реакции.

Ранее нами обнаружено, что алленилиמידотиоат (**1**) (смесь *E*- и *Z*-изомеров, ~9:1 [14]), практически с количественным выходом синтезированный из γ -литиированного 3-метил-1,2-бутадиена и ци-

клопропилизотиоцианата (схема 1), при длительном выдерживании при пониженной температуре (-18°C – -15°C) превращается в диметил-*N,N'*-дциклопропил-3,4-бис(1-метилэтилиден)циклобутан-1,2-дикарбимидотиоат (**2**). Его образование обусловлено впервые обнаруженной нами для 1-аза-1,3,4-триеновых систем межмолекулярной [2+2]-циклодимеризацией соединения **1**, протекающей в отличие от известных алленов [1–9] практически исключительно по типу «голова к голове».

По-видимому, первый пример [2+2]-циклодимеризации функционализированных гетероалленов описан почти 50 лет назад [15], когда при синтезе 1-[2-(винилокси)этокси]аллена из винилпропаргилевого диэфира этиленгликоля (KOH/EtOH, 130°C , 5 ч, в запаянной ампуле), наряду с ожидаемым 1-[2-(винилокси)этокси]алленом (выход ~40%), выделен его димер, по ИК спектрам,

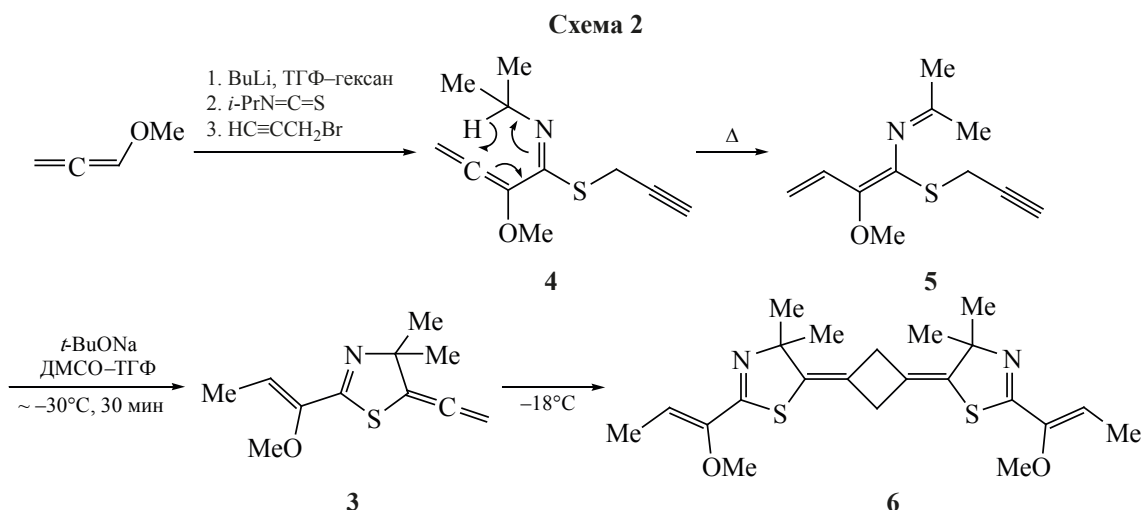


химическим и физическим свойствам соответствующий 1,3-диметилен-2,4-бис[2-(винилокси)-этокси]циклобутану. Позже допускалось, что этот циклобутан может иметь и 1,2-расположение заместителей [16]. Подчеркнём, что при этом образование циклов наблюдалось при сравнительно высокой температуре. Однако, как отмечено выше, такая димеризация возможна и при отрицательных температурах.

В настоящей работе мы показали, что 4,4-диметил-2-[(1*Z*)-1-метоксипроп-1-ен-1-ил]-5-этинил-иден-4,5-дигидро-1,3-тиазол (**3**), полученный из α -литиированного метоксиаллена, изопропилизотиоцианата и пропаргилбромида (через одно-реакторный синтез и [1,5]-сигматропную изомеризацию 1-аза-1,3,4-триена **4** в сопряжённый 2-аза-1,3,5-триен **5**, его депротонирование по *S*-метиленовому фрагменту и внутримолекулярную циклизацию по иминогруппе) [17], подобно алленилиמידотиоату **1**, также подвергается низкотемпературной [2+2]-циклодимеризации, но в отличие от последнего продуктом реакции является не 1,2-, а 1,3-бис(метилен)циклобутан **6** (схема 2).

Как и в случае алленилиמידотиоата **1**, процесс характеризуется высокой хемо- и стереоселективностью. Следует также отметить, что [2+2]-циклодимеризация алленов с образованием производных 1,3-бис(метилен)циклобутана – обычно минорный процесс [1].

(5*E*,5'*E*)-5,5'-(1*E*,3*E*)-Циклобутан-1,3-ди-илиденбис{2-[(1*Z*)-1-метоксипроп-1-ен-1-ил]-4,4-диметил-4,5-дигидро-1,3-тиазол} (**6**). *a*. Раствор 55 ммоль BuLi в 22 мл гексана прибавляли к раствору 6.00 г (85.7 ммоль) метоксиаллена в 50 мл ТГФ при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона при -100°C . Перемешивали 5 мин при $-55\div-52^\circ\text{C}$, охлаждали до -80°C и прибавляли 5.06 г (50.1 ммоль) изопропилизотиоцианата. Реакционную массу перемешивали 23 мин при $-33\div-30^\circ\text{C}$, охлаждали до -80°C , прибавляли 8.50 г (71.4 ммоль) пропаргилбромида и убирали охлаждающую баню. Перемешивали 1 ч при комнатной температуре, охлаждали до -80°C и прибавляли 50 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Органический слой отделяли, водный обрабатывали диэтиловым эфиром (3×40 мл), объеди-



нённую органическую фракцию промывали водой (3×50 мл), сушили MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении (сначала на роторном испарителе при температуре бани ~35°C, затем при 1–2 мм рт.ст.). Получали смесь **проп-2-ил-N-изопропил-2-метоксибута-2,3-диенимидотиоата (1-аза-1,3,4-триена, 4)**, **N-(1-метилэтилиден)-2-метокси-1-(проп-2-инилсульфанил)бута-1,3-диен-1-амина (2-аза-1,3,5-триена, 5)** и **1-изопропил-3-метокси-2-(проп-2-инилсульфанил)-1H-пиррола (7)** в соотношении ~43:55:2 (по данным ЯМР ¹H). Дальнейшее нагревание продуктов реакции при температуре бани 52–58°C (12 мин на роторном испарителе, затем 5 мин при ~1 мм рт.ст.) привело к количественной изомеризации 1-аза-1,3,4-триена **4** в 2-аза-1,3,5-триен **5**. Получали 10.16 г (97%) тёмно-коричневой подвижной жидкости – 2-аза-1,3,5-триена **5** с примесью (~7%) пиррола **7** (по данным ЯМР ¹H). **Соединение 5**. ИК спектр (плёнка), ν, см⁻¹: 3291 с (HC≡). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.93 с, 2.17 с [6H, (CH₃)₂C=N], 2.18 т (1H, HC≡, ⁴J 2.6 Гц), 3.36 д (2H, SCH₂, ⁴J 2.6 Гц), 3.64 с (3H, OCH₃), 4.96 д.д., 5.24 д.д. (2H, CH₂=CH, ³J_{транс} 17.2, ³J_{цис} 10.9, ²J_{зем} 1.9 Гц), 5.89 д.д. (1H, CH₂=CH, ³J_{транс} 17.2, ³J_{цис} 10.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.6 (SCH₂), 21.6, 28.0 [(CH₃)₂C=N], 58.7 (OCH₃), 70.4 (HC≡), 80.6 (C≡), 110.9 (CH₂=CH), 126.1 (CH₂=CH), 132.0 (=C–S), 138.9 (=C–O), 175.1 (C=N). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **5** сделано с помощью 2D спектров COSY, NOESY и HMBC.

б. К охлаждённому до –60°C раствору 3.06 г (13.6 ммоль) 2-аза-1,3,5-триена **5** (с ~7% примесью пиррола **7**) в 22 мл ТГФ и 5 мл ДМСО прибавляли 1.50 г (15.6 ммоль, 1.15 экв) *t*-BuONa, перемешивали 30 мин при ~–30°C, охлаждали до –60°C и обрабатывали 20 мл воды. После разделения слоёв продукты из водной фракции экстрагировали диэтиловым эфиром (4×20 мл), объединённую органическую фракцию промывали водой (3×20 мл), сушили MgSO₄. Растворители удаляли при пониженном давлении при ~20°C. В остатке получили 2.60 г тёмно-коричневой подвижной жидкости, из которой методом колоночной хроматографии на нейтральном Al₂O₃ (элюент – гексан, затем смесь гексан–Et₂O, 10:1) выделяли 1.64 г (58%) **4,4-диметил-2-(1-метоксипроп-1-ен-1-ил)-5-этини-**

лиден-4,5-дигидро-1,3-тиазола (3) (*Z*-изомер).

Соединение 3. ИК спектр (плёнка), ν, см⁻¹: 3041 сл, 2974 с, 2928 с, 2852 ср, 1953 сл (=C=), 1652 ср, 1602 с, 1543 ср, 1448 с, 1376 сл, 1363 сл, 1320 с, 1249 ср, 1218 сл, 1157 ср, 1068 с, 971 сл, 921 с, 866 ср, 826 сл, 713 сл, 683 сл, 604 сл, 576 сл, 492 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.45 с [6H, (CH₃)₂C], 1.77 д (3H, CH₃CH=, ³J 7.1 Гц), 3.68 с (3H, OCH₃), 5.12 с (2H, CH₂=C=), 5.75 к (1H, CH₃CH=, ³J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.0 (CH₃CH=), 28.4 [(CH₃)₂C], 59.7 (OCH₃), 81.2 (C⁴), 83.6 (CH₂=C=), 111.0 (C⁵), 119.5 (CH₃CH=), 149.5 (=C–O), 157.6 (C=N), 198.0 (=C=). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **3** сделано с помощью 2D спектров NOESY, HSQC и HMBC. Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м.д.: –60.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 210 (23) [*M* + 1]⁺, 209 (56) [*M*]⁺, 194 (48), 179 (5), 178 (6), 139 (6), 130 (6), 124 (22), 113 (11), 112 (100), 109 (7), 108 (8), 97 (58), 82 (12), 79 (23), 77 (15), 71 (12), 70 (15), 69 (12), 68 (7), 65 (11), 59 (12), 58 (24), 56 (12), 55 (15), 53 (16). Найдено, %: С 63.24; Н 7.35; N 6.50; S 15.18. C₁₁H₁₅NOS. Вычислено, %: С 63.12; Н 7.22; N 6.69; S 15.32.

в. Образец соединения **3** (0.30 г), хранившийся при отрицательной температуре (–18÷–15°C) длительное время (несколько месяцев), пропускали через тонкий слой нейтрального Al₂O₃ и выделяли 0.21 г смеси соединений **3** и **6** в соотношении 55:45 (по данным ЯМР ¹H). Выход димера **6**, рассчитанный по спектру ЯМР ¹H, составил 0.094 г (31%). **Соединение 6**. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.53 с [12H, 4,4'-C(CH₃)₂], 1.80 д (6H, 2CH₃CH=, ³J 7.1 Гц), 2.87 с (4H, 2CH₂), 3.70 с (6H, 2OCH₃), 5.80 к (2H, 2CH₃CH=, ³J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.13 (2CH₃CH=), 26.40 [4,4'-C(CH₃)₂], 28.69 (2CH₂C=), 59.78 (2OCH₃), 84.50 [4,4'-C(CH₃)₂], 119.87 (2CH₃CH=), 129.00 (2CH₂C=), 133.98 (C^{5,5'}), 149.65 [2(CH₃O)C=], 157.94 (C^{2,2'}). Отнесение сигналов в спектре ЯМР ¹³C соединения **6** сделано с помощью 2D спектра HMBC. Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м.д.: –55.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 418 (62) [*M*]⁺, 403 (60), 306 (20), 224 (86), 209 (100), 191 (33), 139 (70), 124 (48), 97 (27), 71 (36), 55 (36).

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) [400.13 (¹H) и 100.62 (¹³C) МГц]; гомо- и гетероядерные корреляции COSY, NOESY (*t*_м 1.1 с), HMBC, HSQC

проведены на приборе Bruker AV-400 (Германия) в CDCl_3 , рабочая частота 40.6 МГц (^{15}N), внутренний стандарт – ГМДС (δ_{H} 0.05 м.д.), CDCl_3 (δ_{C} 77.00 м.д.) и MeNO_2 (δ_{N} 0.00 м.д.). ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70 (Германия) в тонком слое. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методами ТСХ (на пластинах Silica gel 60 F₂₅₄) и ЯМР ^1H . Для колоночной хроматографии использовали нейтральный Al_2O_3 . ТГФ очищали диспергированным КОН (~50 г/л), кипячением и перегонкой над Na в присутствии бензофенона в атмосфере аргона. ДМСО абсолютировали перегонкой с *t*-BuOK. Метоксиаллен и изопропилизоцианат синтезированы по методикам [18, 19] соответственно. Бутиллитий (2.5 М раствор в гексане) и другие использованные в работе реагенты и растворители – коммерческие препараты. Для охлаждения применяли жидкий азот.

ВЫВОДЫ

Открыта необычная автотрансформация высокофункционализированных алленов с «экзотическими» заместителями, легко получаемых из доступных алленовых карбанионов, изотиоцианатов и алкилирующих агентов, приводящая к 1,3-бис(метилен)циклобутанам с 4,5-дигидро-1,3-тиазольными и 1-метоксипроп-1-ен-1-ильными заместителями, являющимся перспективными структурными блоками для органического синтеза и фармакологии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alcaide B., Almendros P., Aragoncillo C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 783–816. doi 10.1039/b913749a
- Houben-Weyl *Methods of Organic Chemistry: Carbocyclic Four-Membered Ring Compounds*, Cyclobutanes. Ed. A. de Meijere. Stuttgart–N.Y.: Georg Thieme Verlag, **2014**, E 17e.
- Jacobs T.L., McClenon J.R., Muscio O.J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6038–6041.
- Pasto D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 37–46. doi 10.1021/ja00495a007
- Hoover F.W., Lindsey R.V., Jr. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3051–3052. doi 10.1021/jo01262a057
- Azizoglu A., Özen R., Hökelek T., Balci M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1202–1206. doi 10.1021/jo035450z
- Jiang D., Li Q., Fu M., Zhao X., Meng Q., Zhao L. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, 9, 1273–1278. doi 10.1039/c8cy02434k
- Saito S., Hirayama K., Kabuto C., Yamamoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10776–10780. doi 10.1021/ja002241c
- Eguchi H., Nishiyama H., Inagi S., Tomita I. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 165–168. doi 10.1002/ajoc.201600564
- The Chemistry of Cyclobutanes (Patai Series: The Chemistry of Functional Groups)*. Eds. Z. Rappoport, J.F. Liebman. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., **2005**.
- Piers E., Boehringer E.M., Yee J.G.K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8642–8643.
- Yokozawa T., Tsuruta E.-I. *Macromolecules.* **1996**, 29, 8053–8056.
- Belluš D., Ernst B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 797–827.
- Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Ушаков И.А., Брандсма Л. *ЖОрХ.* **2007**, 43, 463–466. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Ushakov I.A., Brandsma L. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 463–467.] doi 10.1134/S1070428007030268
- Атавин А.С., Лавров В.И., Сидорова О.Н., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **1971**, 7, 235–240.
- Трофимов Б.А. *Гетероатомные производные ацетиленов.* М.: Наука, **1981**, 45–46.
- Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Klyba L.V., Trofimov B.A. *Tetrahedron.* **2017**, 73, 1085–1097. doi 10.1016/j.tet.2016.12.064
- Hoff S., Brandsma L., Arens J.F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1968**, 87, 916–924.
- Trofimov B.A., Nedolya N.A., Gerasimova V.V., Voronkov M.G. *Sulfur Lett.* **1988**, 8, 73–78.

Low-Temperature Chemo- and Stereoselective [2+2]-Cyclodimerization of 5-Ethenylidene-4,5-dihydro-1,3-thiazole: Approach to Unique Derivatives of 1,3-Bis(methylene)cyclobutane

O. A. Tarasova, N. A. Nedolya*, A. I. Albanov, and B. A. Trofimov

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

**e-mail: na_nedolya@mail.ru*

Received November 11, 2020; revised November 25, 2020; accepted November 29, 2020

An unusual [2+2]-cyclodimerization of 5-ethenylidene-4,5-dihydro-1,3-thiazole, obtained from lithiated methoxyallene, isopropyl isothiocyanate, and propargylbromide, into highly functionalized 1,3-bis(methylene)-cyclobutane is found.

Keywords: 1-lithio-1-methoxyallene, isothiocyanate, propargylbromide, azatrienes, 5-ethenylidene-4,5-dihydro-1,3-thiazole, [2+2]-cyclodimerization, 1,3-bis(methylene)cyclobutane derivative