

УДК 547.315.1 + 547.35 ≈ 547.25 + 547.491.4 + 547.73 + 547.741

НЕОЖИДАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ТИОФЕНА В УСЛОВИЯХ СИНТЕЗА ПИРРОЛОВ ИЗ МЕТОКСИАЛЛЕНА И МЕТИЛИЗОТИОЦИАНАТА

© 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 24.11.2020 г.
Принята к публикации 26.11.2020 г.

Последовательная реакция литиированного метоксиаллена, метилизотиоцианата и 2-(бромметил)-1,3-диоксолана в присутствии CuBr вместо ожидаемого пиррола приводит к 2,3-дизамещённому тиофену. Процесс реализуется в одну препаративную стадию и протекает через внутримолекулярную циклизацию генерируемого *in situ* алленилимидотиоата лития и *N*-алкилирование образующегося тиениламида лития. Варьирование условий реакции не влияет на её направление: во всех случаях единственным продуктом является *N*-(1,3-диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амин.

Ключевые слова: 3-метокситиофен-2-амин, метоксиаллен, метилизотиоцианат, 2-(бромметил)-1,3-диоксолан, литиирование, циклизация, алкилирование

DOI: 10.31857/S0514749221020154

Известно, что литиированные алкоксиаллены взаимодействуют с алифатическими изотиоцианатами с образованием, в зависимости от условий реакции и строения алкилирующего агента, 3-алкокситиофен-2-аминов [1–3], 2-(алкилсульфанил)-3-алкоксипирролов [1, 2, 4, 5] и тетразамещённых тиофенов [6, 7]. Так, обработка аддукта литиированного метоксиаллена и метилизотиоцианата (алленилимидотиоата лития, **1**) сначала суперосновной системой *t*-BuOH–*t*-BuOK–DMCO, а затем метилиодидом приводит к *N,N*-диметил-3-метокситиофен-2-амину (**2**) (схема 1, маршрут *a*) [3].

Реакция протекает через обмен катиона лития в интермедиате **1** на катион калия (интермедиат **A**), внутримолекулярное нуклеофильное тилирование (с участием алленового фрагмента и *S*-центрированного аниона **A**) с образованием новой связи C–S и *N*-алкилирование тиениламида калия (интермедиат **B**) (схема 2).

Если к аддукту **1** сначала добавить MeI, а затем CuBr или CuI, то продуктом реакции будет 1-метил-2-(метилсульфанил)-3-метоксипиррол (**3**) (схема 1, маршрут *b*) [1, 4]. В этом случае реакция протекает через *S*-алкилирование аддукта **1** и катализируемую галогенидом одновалентной меди внутримолекулярную циклизацию генерируемого *in situ* 1-аза-1,3,4-триена **5** с образованием новой связи C–N (схема 3).

Нагревание 1-аза-1,3,4-триена **5** (в отсутствие катализатора) приводит к смеси пиррола **3** и 2,3-дигидропиридина **6** в соотношении ~70:30 (схема 3) [5]. Формированию дигидропиридинового цикла предшествует изомеризация 1-аза-1,3,4-триена **5** в 2-аза-1,3,5-триен **7** и 6π-электроциклизация последнего (с образованием новой связи C–C). Синтез может быть реализован как в одну, так и в две препаративные стадии, т.е. без выделения или с выделением 1-аза-1,3,4-триена **5** с его последу-

Схема 1

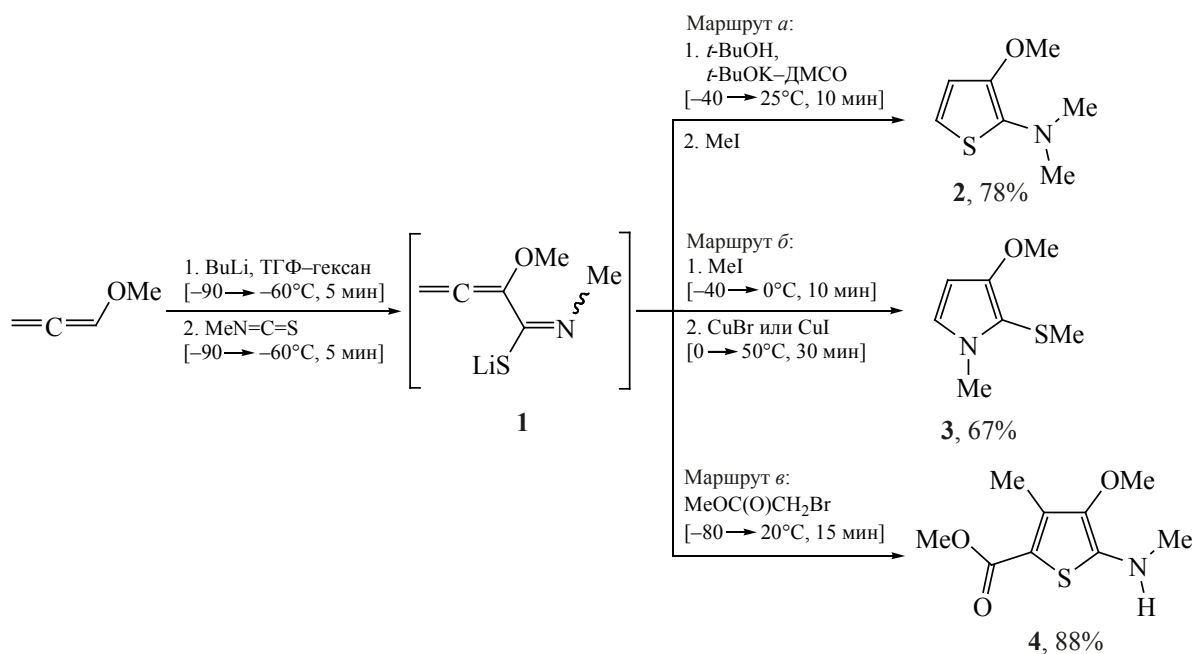
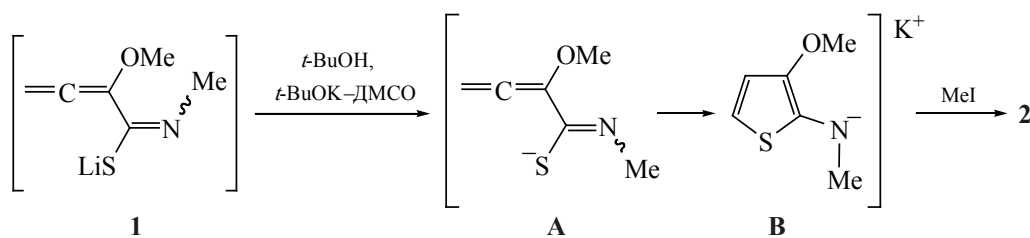


Схема 2

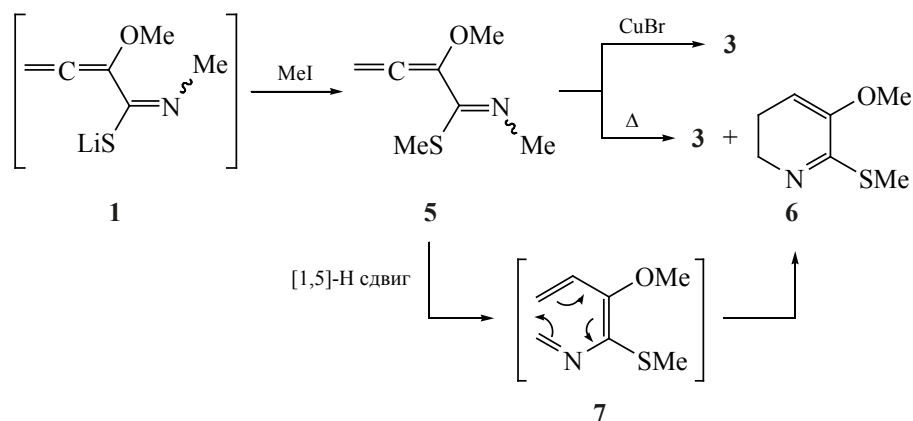


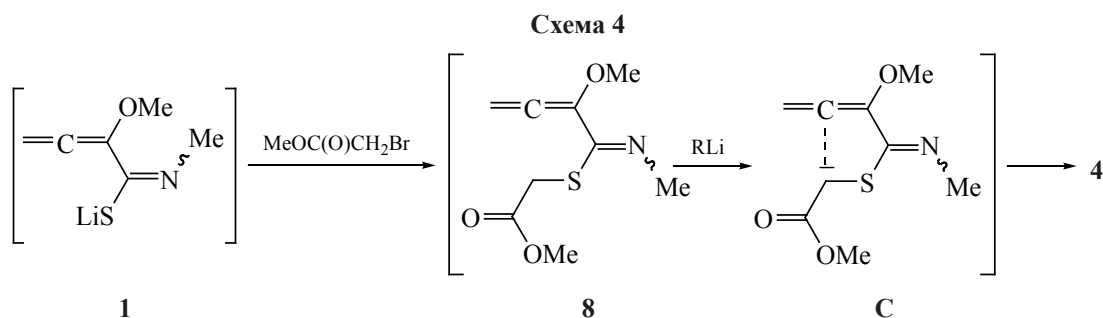
ющей циклизацией в пиррол и 2,3-дигидропирридин.

Замена метилиодида на метилбромацетат в реакции с аддуктом **1** (при прочих равных условиях) вместо ожидаемых пиррола и 2,3-дигидропирридина (по аналогии с представленной на схеме

3 реакцией) совершенно неожиданно приводит к метил-3-метил-5-(метиламино)-4-метокситиофен-2-карбоксилату (**4**) (схема 1, маршрут в). В этом случае маршрут реакции включает депротонирование генерируемого *in situ* 1-аза-1,3,4-триена **8** по активированному сложноэфирной группой

Схема 3





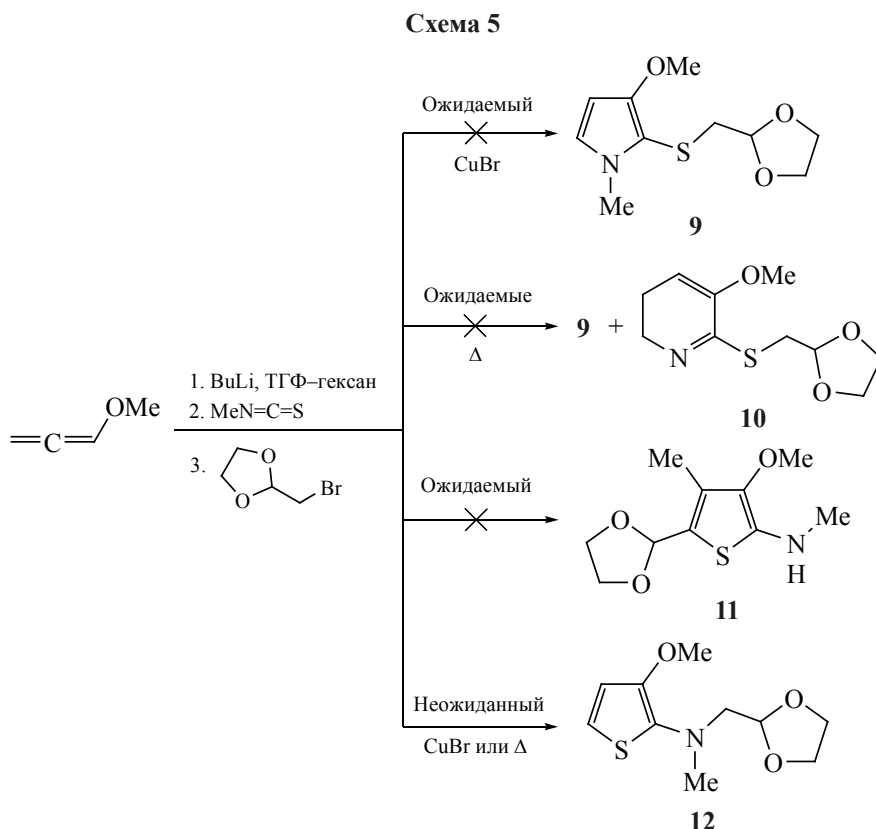
S-метиленовому фрагменту и присоединение образующего карбаниона **C** к интернальному атому углерода алленового фрагмента с образованием новой связи C–C (схема 4) [6].

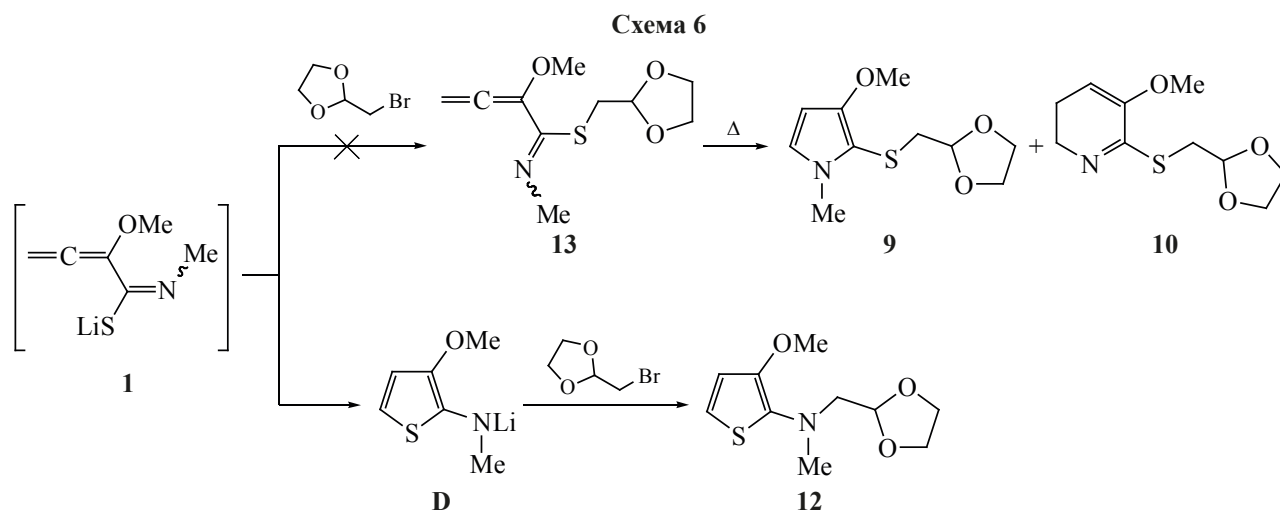
Однако попытка получить [(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]замещённые 3-метокси-1*H*-пиррол (**9**) и 5-метокси-2,3-дигидропиридин (**10**) или тетразамещённый тиофен **11**, используя в качестве алкилирующего агента 2-(бромметил)-1,3-диоксолан в реакции с аддуктом **1**, успехом не увенчалась. И в присутствии CuBr, и без него был получен *N*-(1,3-диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амин (**12**) с выходом 19 и 22% соответственно (схема 5). Соединения **9–11**

не были идентифицированы даже в следовых количествах. При этом реакционная смесь содержала значительное количество непрореагировавшего 2-(бромметил)-1,3-диоксолана.

Из полученных результатов очевидно, что необходимый для синтеза соединений **9–11** 1-аза-1,3,4-триен **13** в исследуемой реакции не образуется, то есть аддукт **1** с 2-(бромметил)-1,3-диоксоланом не взаимодействует, а циклизуется в тиениламид лития **D**, который далее алкилируется по атому азота (схема 6).

Чем обусловлен этот факт, до конца пока не ясно. По-видимому, он вызван отталкиванием не-





поделённых электронных пар атомов кислорода, находящихся в положении 1,3 диоксоланового цикла, с атакующим тиолат-анионом. В результате конкуренцию за этот анион выигрывает альтернативный электрофил – алленовый фрагмент. Следует отметить, что это первый случай полного ингибирования *S*-алкилирования алленилимидотиоатов лития. Обычно (при использовании других, самых разных алкилирующих агентов) 1-аза-1,3,4-триены образуются с высокими (как правило, количественными) выходами [1, 2]. Более того, образование 2,3-дизамещённых тиофенов из литиированных алкоксиалленов и алифатических изотиоцианатов в условиях синтеза пирролов никогда прежде не наблюдалось. Исследование конкурентных реакций *S*-метилирования и внутримолекулярной циклизации алленилимидотиоата лития **1** методами квантовой химии (DFT) показало, что кинетически более вероятен канал, ведущий к синтезу пиррола **3** [8], что согласуется с экспериментальными данными [1, 2]. Ранее было также установлено, что алленилимидотиоат лития **1**, хотя и способен к внутримолекулярной циклизации в тиофеновый цикл в слабополярном растворителе ТГФ–гексан (комнатная температура, 25 мин), но реакция протекает значительно труднее, чем в случае калиевого производного (интермедиат **A**, схема 2), о чём свидетельствует более низкий выход тиофена **2** (31 vs 78% соответственно). Влияние природы противоиона (Li^+ или K^+) на выход тиофена **2** получило количественную оценку [9].

Однако проведение обсуждаемой реакции в условиях направленного синтеза 3-алкоксицио-

фен-2-аминов [3], то есть при добавлении к алленилимидотиоату лития **1** сначала сверхосновной системы *t*-BuOH–*t*-BuOK–DMCO, а затем 2-(бромметил)-1,3-диоксолана, практически не повлияло на выход тиофена **12**, который составил лишь 27% (для сравнения выход тиофена **2**, полученного в аналогичных условиях, равен 78%). Очевидно, это связано с низкой активностью 2-(бромметил)-1,3-диоксолана в реакциях с тиениламидами как лития, так и калия (интермедиаты **D** и **B**), о чём, в свою очередь, свидетельствует его низкая конверсия. Все реакционные смеси содержали значительные количества непрореагировавшего 2-(бромметил)-1,3-диоксолана.

Данные элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР (^1H , ^{13}C , ^1H – ^1H -COSY, ^1H – ^{13}C -HSQC, ^1H – ^{13}C -HMBC, ^1H – ^{15}N -HMBC) и масс-спектров подтверждают состав и структуру соединения **12**.

***N*-(1,3-Диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амин (12).** *a.* Раствор 16.2 ммоль BuLi в 6.5 мл гексана прибавляли к раствору 2.00 г (28.6 ммоль) метоксиаллена в 20 мл ТГФ при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона при -90°C , перемешивали 6 мин при -45°C – -40°C , охлаждали до -90°C и одной порцией прибавляли раствор 1.10 г (15.0 ммоль) метилизотиоцианата в 3 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при -45°C – -40°C , затем охлаждали до -80°C и одной порцией прибавляли 2.63 г (15.7 ммоль) 2-(бромметил)-1,3-диоксолана. Позволяли температуре повыситься до -5°C , прибавляли 0.60 г (4.2 ммоль) CuBr и перемешивали 45 мин при 30–

45°C. К реакционной смеси прибавляли 15 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , содержащего 0.5 г NaCN . Органический слой отделяли, продукты реакции из водной фракции экстрагировали эфиром (3×15 мл), объединённую органическую фракцию промывали 20 мл воды, сушили MgSO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Из остатка методом колоночной хроматографии на нейтральном Al_2O_3 (элюент – гексан– Et_2O , 10:1, 3:1, 1:1, 1:3, Et_2O) выделяли 0.65 г соединения **12**. Выход 19%, маслянистая жидкость кремового цвета, n_D^{22} 1.5369. ИК спектр (плёнка), ν , см^{-1} : 3105, 2983, 2945, 2884, 2845, 2798, 1654, 1567, 1466, 1421, 1382, 1330, 1243, 1183, 1137, 1113, 1069, 1037, 992, 938, 837, 723, 646, 617, 538, 490. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.86 с (3H, NCH_3), 3.17 д (2H, NCH_2 , 3J 4.5 Гц), 3.82 с (3H, OCH_3), 3.83 м, 3.93 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.02 т (1H, OCHO , 3J 4.5 Гц), 6.68 д (1H, H^4 , 3J 5.9 Гц), 6.71 д (1H, H^5 , 3J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 43.99 (NCH_3), 58.58 (OCH_3), 59.71 (NCH_2), 64.61 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 102.72 (OCHO), 113.65 (C^4), 116.93 (C^5), 136.85 (C^2), 145.59 (C^3). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –349.4. Структура соединения **12** также поддержана 2D спектрами ЯМР ^1H – ^1H -COSY, ^1H – ^{13}C -HSQC и ^1H – ^{13}C -HMBC. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 (26) [M] $^+$, 156 (100) [M – $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$], 142 (12), 141 (36) [156 – CH_3], 126 (11), 113 (6), 101 (7), 86 (9), 73 (18), 45 (20), 42 (20). Найдено, %: С 52.42; Н 6.78; N 6.28; S 13.79. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 52.38; Н 6.59; N 6.11; S 13.98.

Проведение реакции в тех же условиях, но без добавления CuBr , также завершается образованием тиофена **12** с выходом 22% (0.76 г). Как и в вышеописанном опыте, ни целевой пиррол **9**, ни 2,3-дигидропиридин **10** в спектрах реакционной смеси и продуктов реакции идентифицированы не были. По данным спектра ЯМР ^1H сырой продукт реакции содержал 65% непрореагировавшего 2-(бромметил)-1,3-диоксолана и 35% тиофена **12**.

б. Раствор 16.2 ммоль BuLi в 6.5 мл гексана прибавляли к раствору 2.00 г (28.6 ммоль) метоксиаллена в 20 мл ТГФ при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона при –90°C, перемешивали 6 мин при –45÷–40°C, охлаждали до –90°C и одной порцией прибавляли раствор 1.10 г (15.0 ммоль) метилизотиоцианата в 3 мл ТГФ. Реакционную

смесь перемешивали 10 мин при –45÷–40°C, затем прибавляли 1.11 г (15.0 ммоль) *t*-BuOH и раствор 1.80 г (16.0 ммоль) *t*-BuOK в 8 мл ДМСО. Смесь нагревали до 25°C, охлаждали до 2°C и прибавляли 2.63 г (15.7 ммоль) 2-(бромметил)-1,3-диоксолана. Позволяли температуре повыситься до 20°C, нагревали смесь до 33°C, перемешивали 25 мин и прибавляли 15 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Органический слой отделяли, продукты реакции из водной фракции экстрагировали эфиром (3×15 мл), объединённую органическую фракцию промывали водой (4×20 мл), сушили MgSO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Из остатка методом колоночной хроматографии на нейтральном Al_2O_3 (элюент – гексан, гексан– Et_2O , 10:1) выделяли 0.94 г (27%) тиофена **12**.

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) [400.13 (^1H) и 100.62 (^{13}C) МГц]; гомо- и гетероядерные корреляции COSY, HSQC и HMBC проведены на приборе Bruker AV-400 (Германия) в CDCl_3 , рабочая частота 40.6 МГц (^{15}N), внутренние стандарты – 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 Varian 3100 FT-IR (США). Масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) получали на приборе Shimadzu GCMSQP5050A (Япония). Ход реакций контролировали методами ТСХ (на пластинах Silica gel 60 F₂₅₄) и ЯМР ^1H .

ТГФ очищали диспергированным КОН (~50 г/л), кипячением и перегонкой над Na в присутствии бензофенона в атмосфере аргона. Метоксиаллен синтезирован по методике [10]. Бутиллитий (2.5 М раствор в гексане) и другие использованные в работе реагенты и растворители – коммерческие препараты. Для охлаждения применяли жидкий азот.

ВЫВОДЫ

Использование 2-(бромметил)-1,3-диоксолана в качестве алкилирующего агента в реакции литиированного метоксиаллена с метилизотиоцианатом, независимо от условий реакции, приводит к *N*-(1,3-диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амину – соединению ряда тиофен-2-аминов, содержащих фармакофорный и высокореакционноспособный 1,3-диоксолановый

заместитель и являющихся многоцелевыми структурными блоками и перспективными объектами для биологических исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nedolya N.A. *Novel Chemistry Based on Isothiocyanates and Polar Organometallics*. Ph.D. Thesis of Utrecht University. Utrecht (The Netherlands). **1999**.
2. Brandsma L., Nedolya N.A. *Synthesis*. **2004**, *5*, 735–745. doi 10.1055/s-2004-816005
3. Брандсма Л., Тарасова О.А., Введенский В.Ю., де Йонг Р.Л.П., Веркрийссе Х.Д., Клыба Л.В., Недоля Н.А., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **1999**, *35*, 1255–1259. [Brandsma L., Tarasova O.A., Vvedensky V.Yu., de Yong R.L.P., Verkrujisse H.D., Klyba L.V., Nedolya N.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 1228–1233.]
4. Nedolya N.A., Brandsma L., Tarasova O.A., Verkrujisse H.D., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2409–2410. doi 10.1016/S0040-4039(98)00211-1
5. Недоля Н.А., Брандсма Л., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 658–676. [Nedolya N.A., Brandsma L., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 659–677.] doi 10.1134/S1070428011050034
6. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7519–7528. doi 10.1021/acs.joc.7b01217
7. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis*. **2018**, *50*, 1891–1900. doi 10.1055/s-0036-1591905
8. Шагун В.А., Недоля Н.А. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 985–993. [Shagun V.A., Nedolya N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 982–990.] doi 10.1134/S1070428012070160
9. Шагун В.А., Недоля Н.А. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 1803–1812. [Shagun V.A., Nedolya N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1841–1850.] doi 10.1134/S1070428011120104
10. Hoff S., Brandsma L., Arens J.F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1968**, *87*, 916–924.

Unexpected Formation of Thiophene Under Conditions of Pyrrole Synthesis from Methoxyallene and Methyl Isothiocyanate

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 24, 2020; accepted November 26, 2020

The sequential reaction of lithiated methoxyallene, methyl isothiocyanate, and 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane in the presence of CuBr instead of the expected pyrrole results in 2,3-disubstituted thiophene. The process is implemented in one preparative stage and proceeds through the intramolecular cyclization of the in situ generated lithium allenylimidothioate and *N*-alkylation of the resulting lithium thienylamide. Varying the reaction conditions does not affect its route: in all cases, the only product is *N*-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-*N*-methyl-3-methoxythiophen-2-amine.

Keywords: 3-methoxythiophen-2-amine, methoxyallene, methyl isothiocyanate, 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane, lithiation, cyclization, alkylation