

Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Р. З. Лытвын

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ 5-АРИЛ-2-ТИОФЕНКАРБАЛЬДЕГИДОВ*

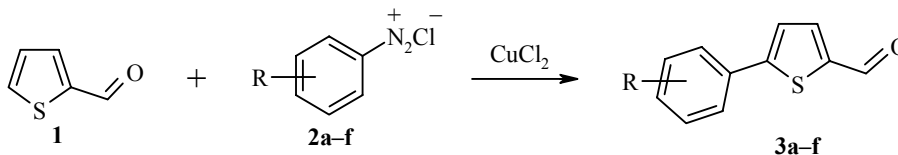
Взаимодействием 2-тиофенкарбальдегида с хлоридами арендиазония в присутствии катализатора хлорида меди(II) получены 5-арил-2-тиофенкарбальдегиды. При использовании в реакции хлорида 4-нитробензолдиазония образуется также изомерный альдегид – 3-(4-нитрофенил)-2-тиофенкарбальдегид. Получены продукты конденсации 5-арил-2-тиофенкарбальдегидов с эфирами циануксусной кислоты, цианацетамидом, барбитуровой и диметилбарбитуровой кислотами.

Ключевые слова: 5-арил-2-тиофенкарбальдегиды, 2-тиофенкарбальдегид, арилирование, реакция Меервейна.

Купрокаталитическое взаимодействие арендиазониевых солей с непредельными соединениями (реакция Меервейна) является удобным методом синтеза полифункциональных соединений [2–4]. Особое место среди непредельных субстратов, которые использовались в этой реакции, принадлежит гетероароматическим соединениям. Хорошо изучены в реакции арилирования диазониевыми солями некоторые производные фурана, особенно фурфурол, поскольку они оказались наиболее реакционноспособными [4–7]. Полученные арилфурановые соединения находят применение в качестве реагентов для введения 2-арилфурановых фрагментов в синтезе практически полезных веществ (см., например [8, 9]).

Широкое применение в качестве реагентов находят также 5-арил-2-тиофенкарбальдегиды [10–13]. Обычно их получают формилированием арилтиофенов [10] или палладий-каталитическим арилированием 2-тиофенкарбальдегида различными реагентами [11–15]. Следует отметить, что в последнем случае реакции не всегда селективны [16].

В условиях реакции Меервейна, как следует из литературных данных [17–19], 2-тиофенкарбальдегид арилируется с невысокими выходами. В то же время этот метод препаративно наиболее привлекателен, поскольку не требует труднодоступных исходных соединений и катализаторов.



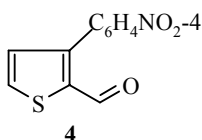
2, 3 a R = 4-NO₂, b R = 3-NO₂, c R = 4-Cl, d R = 2,4-Cl₂, e R = 2,5-Cl₂, f R = SCHF₂

* Сообщение 16 серии "Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования

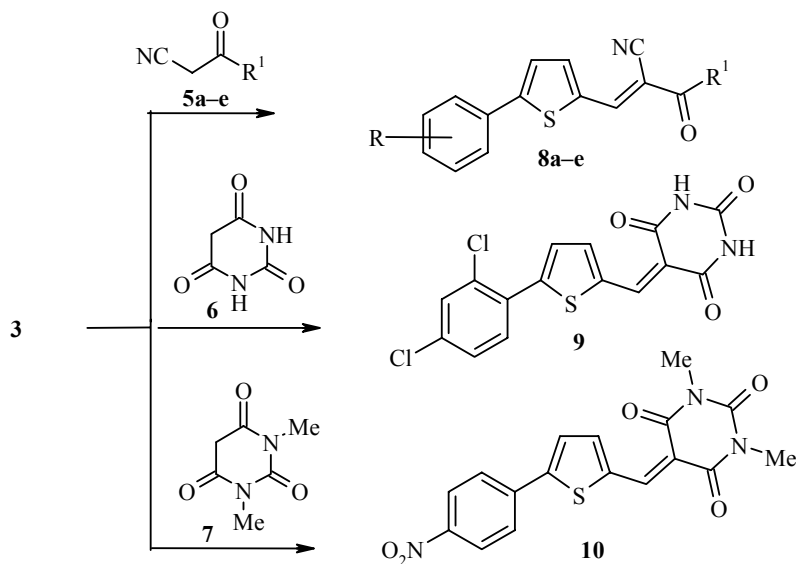
непредельных соединений". Сообщение 15 см. [1].

В связи с этим мы более детально исследовали арилирование 2-тиофенкарбальдегида **1** хлоридами аренидазона **2a–f**. Реакция протекает в присутствии катализатора хлорида меди(II) при комнатной температуре с образованием 5-арил-2-тиофенкарбальдегидов **3a–f** (табл. 1, 2).

Реакцию проводили в водно-органической среде. В качестве органического растворителя применяли ацетон, ацетонитрил, ДМФА, ДМСО. Соединения **3a–f** с наилучшими выходами (более высокими, чем в [17–19]) получены при использовании ДМСО. Отметим, что умеренные выходы (30–40%) характерны для реакции Меервейна [4]. Наиболее активно альдегид **1** реагирует с хлоридом 4-нитробензолдиазона. Однако оказалось, что в этом случае кроме соединения **3a** образуется также изомерный альдегид – 3-(4-нитрофенил)-2-тиофенкарбальдегид (**4**) (суммарный выход 77%). В спектре ЯМР ^1H соединения **4** (табл. 2) протоны тиофенового ядра проявляются двумя дублетами, один из которых смещен в слабое поле.

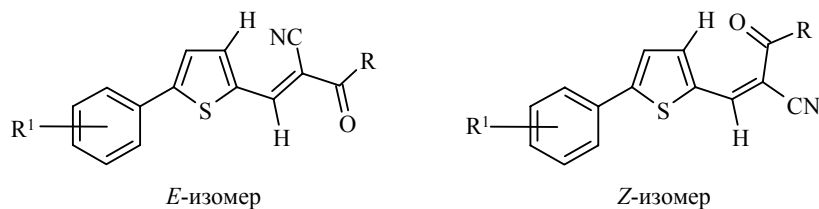


5-Арил-2-тиофенкарбальдегиды **3a–f**, как уже отмечалось, являются перспективными реагентами для органического синтеза. Мы исследовали их взаимодействие с некоторыми метиленактивными соединениями. Установлено, что они легко конденсируются с эфирами циануксусной кислоты **5a–d**, цианацетамидом (**5e**), барбитуровой (**6**) и диметилбарбитуровой кислотами **7**, образуя соединения **8–10** (табл. 1).



8 a R = 4-Cl, R¹ = OMe, **b** R = 2,4-Cl₂, R¹ = OMe, **c** R = 2,4-Cl₂, R¹ = OEt,
d R = 2,4-Cl₂, R¹ = OBu, **e** R = 4-Cl, R¹ = NH₂

Соединения **8a–e** могут существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров. Кроме того, тиофеновый цикл и экзоциклическая двойная связь могут принимать *s*-*цис*- или *s*-*транс*-конфигурацию, что обсуждалось для подобных соединений фуранового ряда в работах [6, 20, 21].



Как видно из спектров ЯМР ^1H (табл. 2), соединения **8a,c,e** образуются в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров, а вещества **8b,d** имеют *E*-конфигурацию. Алкоксикарбонильная или амидная группы (RCO) сильнее, чем группа CN, дезэкранируют протон, находящийся относительно них в *цис*-положении.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **3a,d–f, 4, 8a–e, 9, 10**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	S		
Смесь 3a, 4	C ₁₁ H ₇ NO ₃ S	<u>56.32</u>	<u>2.96</u>	<u>6.12</u>	<u>13.59</u>	–	50 (3a), 27 (4)
		56.64	3.03	6.01	13.75		
3d	C ₁₁ H ₆ Cl ₂ OS	<u>51.28</u>	<u>2.26</u>		<u>12.33</u>	112–113	42
		51.38	2.35		12.47		
3e	C ₁₁ H ₆ Cl ₂ OS	<u>51.43</u>	<u>2.14</u>		<u>12.52</u>	103–104	31
		51.38	2.35		12.47		
3f	C ₁₂ H ₈ F ₂ OS ₂	<u>53.43</u>	<u>2.75</u>		<u>23.66</u>	57–58	36
		53.32	2.98		23.72		
8a	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂ S	<u>59.60</u>	<u>3.10</u>	<u>4.45</u>	<u>10.39</u>	160–161	40
		59.31	3.32	4.61	10.56		
8b	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ NO ₂ S	<u>53.13</u>	<u>2.54</u>	<u>4.25</u>	<u>9.40</u>	174–175	45
		53.27	2.68	4.14	9.48		
8c	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂ S	<u>54.38</u>	<u>3.01</u>	<u>4.05</u>	<u>8.89</u>	150–152	55
		54.56	3.15	3.98	9.10		
8d	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ S	<u>56.64</u>	<u>3.84</u>	<u>3.87</u>	<u>8.40</u>	108–109	59
		56.85	3.98	3.68	8.43		
8e	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ OS	<u>58.17</u>	<u>2.91</u>	<u>9.59</u>	<u>11.01</u>	242–243	70
		58.23	3.14	9.70	11.10		
9	C ₁₅ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	<u>48.87</u>	<u>2.06</u>	<u>7.59</u>	<u>8.61</u>	>300	35
		49.06	2.20	7.63	8.73		
10	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	<u>54.87</u>	<u>3.76</u>	<u>11.19</u>	<u>8.69</u>	319–320	30
		54.98	3.53	11.31	8.63		

Спектры ЯМР ^1H соединений 3, 4, 8–10

Содинение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
3a	7.80–7.89 (2H, м, тиофен); 9.95 (1H, с, CHO)
4	7.42 (1H, д, $J = 4.5$, Н-4 тиофен); 8.12 (1H, д, $J = 4.5$, Н-5 тиофен); 9.84 (1H, с, CHO)
3a + 4	8.02–8.07 (2H, м, C_6H_4); 8.27–8.35 (2H, м, C_6H_4)
3d	7.47 (1H, д, д, $J = 2.2$ и $J = 8.4$, Н-5 C_6H_3); 7.56 (1H, д, $J = 3.8$, Н-4 тиофен); 7.65 (1H, д, $J = 2.2$, Н-3 C_6H_3); 7.69 (1H, д, $J = 8.4$, Н-6 C_6H_3); 7.98 (1H, д, $J = 3.8$, Н-3 тиофен); 9.94 (1H, с, CHO)
3e	7.44 (1H, д, $J = 8.2$, Н-3 C_6H_3); 7.49 (1H, д, $J = 3.8$, Н-4 тиофен); 7.63–7.67 (1H, м, Н-4 C_6H_3); 7.94 (1H, д, $J = 3.8$, Н-3 тиофен); 8.03 (1H, д, $J = 2.0$, Н-6 C_6H_3); 9.96 (1H, с, CHO)
3f	7.44 (1H, т, $J_{\text{HF}} = 56$, CHF_2); 7.53 (1H, д, $J = 3.8$, Н-4 тиофен); 7.55 (2H, д, $J = 8.0$, C_6H_4); 7.76 (2H, д, $J = 8.0$, C_6H_4); 7.84 (1H, д, $J = 3.8$, Н-3 тиофен); 9.95 (1H, с, CHO)
8a	3.83 (1.5H, с, OCH_3); 3.87 (1.5H, с, OCH_3); 7.37–7.58 (3.5H, м, C_6H_4 + Н-4 тиофен, <i>Z</i> -изомер); 7.69 (0.5H, д, $J = 4.8$, Н-4 тиофен, <i>E</i> -изомер); 7.78 (1H, д, $J = 8.8$, C_6H_4); 8.00 (0.5H, д, $J = 3.5$, Н-3 тиофен, <i>E</i> -изомер); 8.18 (0.5H, д, $J = 4.8$, Н-3 тиофен, <i>Z</i> -изомер); 8.19 (0.5H, с, $=\text{CH}$, <i>Z</i> -изомер); 8.51 (0.5H, с, $=\text{CH}$, <i>E</i> -изомер)
8b	3.88 (3H, с, OCH_3); 7.49 (1H, д, д, $J = 1.8$ и $J = 8.0$, Н-5 C_6H_3); 7.61 (1H, д, $J = 4.0$, Н-4 тиофен); 7.66 (1H, д, $J = 1.8$, Н-3 C_6H_3); 7.73 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6 C_6H_3); 8.04 (1H, д, $J = 4.0$, Н-3 тиофен); 8.56 (1H, с, CH)
8c	1.32 т и 1.36 т (3H, $J = 6.8$, CH_3); 4.24–4.39 (2H, м, OCH_2); 7.36–7.59 (2.4H, м, C_6H_3 + Н-4 тиофен, <i>Z</i> -изомер); 7.68 (0.6H, д, $J = 3.5$, Н-4 тиофен, <i>E</i> -изомер); 7.78 (2H, д, $J = 9.0$, C_6H_3); 7.99 (0.6H, д, $J = 3.5$, Н-3 тиофен, <i>E</i> -изомер); 8.17 (0.4H, д, $J = 4.8$, Н-3 тиофен, <i>Z</i> -изомер); 8.20 (0.4H, с, $=\text{CH}$, <i>Z</i> -изомер); 8.49 (0.6H, с, $=\text{CH}$, <i>E</i> -изомер)
8d	0.98 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.40–1.51 (2H, м, CH_2CH_2); 1.65–1.76 (2H, м, CH_2CH_2); 4.27 (2H, т, $J = 6.5$, OCH_2); 7.49 (1H, д, $J = 8.5$, Н-5 C_6H_3); 7.60 (1H, д, $J = 4.0$, Н-4 тиофен); 7.67 (1H, с, Н-3 C_6H_3); 7.73 (1H, д, $J = 8.5$, Н-6 C_6H_3); 8.04 (1H, д, $J = 4.0$, Н-3 тиофен); 8.52 (1H, с, $=\text{CH}$)
8e	7.32 (0.5H, д, $J = 4.8$, Н-4 тиофен, <i>Z</i> -изомер); 7.38–7.59 (4H, м, C_6H_4 + NH_2); 7.63 (0.5H, д, $J = 3.8$, Н-4 тиофен, <i>E</i> -изомер); 7.75 (2H, д, $J = 7.8$, C_6H_4); 7.81 (0.5H, д, $J = 3.8$, Н-3 тиофен, <i>E</i> -изомер); 8.03 (0.5H, д, $J = 4.8$, Н-3 тиофен, <i>Z</i> -изомер); 8.11 (0.5H, с, $=\text{CH}$, <i>Z</i> -изомер); 8.32 (0.5H, с, CH , <i>E</i> -изомер)
9	7.48 (1H, д, д, $J = 2.0$ и $J = 8.7$, Н-5 C_6H_3); 7.58 (1H, д, $J = 3.8$, Н-4 тиофен); 7.65 (1H, д, $J = 2.0$, Н-3 C_6H_3); 7.71 (1H, д, $J = 8.7$, Н-6 C_6H_3); 8.10 (1H, д, $J = 3.8$, Н-3 тиофен); 8.52 (1H, с, $=\text{CH}$); 11.22 (2H, с, NH)
10	3.33 (3H, с, NCH_3); 3.35 (3H, с, NCH_3); 7.88 (1H, д, $J = 3.8$, Н-4 тиофен); 8.09 (2H, д, $J = 8.0$, C_6H_4); 8.13 (1H, д, $J = 3.8$, Н-3 тиофен); 8.31 (2H, д, $J = 8.0$, C_6H_4); 8.62 (1H, с, $=\text{CH}$)

Для *E*-изомера такое влияние соответствует смещению в слабое поле сигнала протона у экзоциклической двойной связи ($\text{CH}=\text{}$). Для *Z*-изомера в

слабое поле сдвигается сигнал протона в положении 3 тиофенового кольца, что, в частности, может объясняться *s-cis*-конфигурацией. По соотношению интенсивностей соответствующих сигналов определено соотношение *E- : Z*-изомеров: **8a,e** – ~50:50, **8c** – 60:40.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ , 0.05 м. д.). Масс-спектр получен на хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT INKOS-50, энергия ионизации 70 эВ.

5-Арилтиофен-2-карбальдегиды 3a–f (общая методика). К охлажденному до 0–5 °С раствору 0.1 моль ароматического амина в 60 мл 20% HCl добавляют по каплям при перемешивании раствор 7 г NaNO₂ в 25 мл H₂O. Полученный раствор арендиазониевой соли **2a–f** фильтруют и добавляют по каплям при перемешивании к смеси 15 мл (12.25 г, 0.11 моль) альдегида **1**, 40 мл ДМСО и 1.5 г (8.7 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Реакцию ведут при 15–25 °С таким образом, чтобы азот выделялся с умеренной скоростью. После прекращения выделения азота к реакционной смеси прибавляют 150 мл воды. Образовавшийся осадок перекристаллизовывают из смеси этанол–ДМФА. Соотношение альдегидов **3a** и **4** (~2:1) определяют методом ЯМР ^1H в образовавшемся после проведения реакции осадке. Аналитический образец смеси альдегидов перекристаллизовывают из смеси этанол–ДМФА.

5-(3-Нитрофенил)-2-тиофенкарбальдегид (3b) получают с выходом 28%, т. пл. 144–145 °С ([22], т. пл. 147 °С), **5-(4-хлорфенил)-2-тиофенкарбальдегид (3c)** – с выходом 27%, т. пл. 88–89 °С ([23], т. пл. 89–90 °С).

Характеристики остальных альдегидов приведены в табл. 1, 2.

Эфиры 3-(5-арил-2-тиенил)-2-цианопропеновых кислот 8a–d. Растворяют 50 ммоль альдегида **3** и 50 ммоль эфира циануксусной кислоты в 20 мл этанола, прибавляют несколько капель пиридина и кипятят 0.5–1.5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и перекристаллизовывают из бензола. Соединение **8e** получают по аналогичной методике из цианоацетамида.

5-[5-(2,4-Дихлорфенил)-2-тиенилметил]гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион (9). Растворяют 2.58 г (10 ммоль) альдегида **3d** и 1.28 г (10 ммоль) барбитуровой кислоты **6** в 30 мл уксусной кислоты, прибавляют несколько капель пиридина и кипятят 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и перекристаллизовывают из этанола.

1,3-Диметил-5-[5-(4-нитрофенил)-2-тиенилметил]гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион (10) получают аналогично взаимодействием альдегида **3a** с диметилбарбитуровой кислотой **7**. Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 371 (100), 257 (49), 171 (24), 139 (90).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. D. Obushak, V. V. Каеруак, Y. V. Ostapiuk, V. S. Matiychuk, *Phosph. Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **182**, 1437 (2007).
2. K. H. Saunders, R. L. Allen, *Aromatic Diazocompounds*, Edward Arnold, London, 1985, 594.
3. H. Zollinger, *Diazo Chemistry. I. Aromatic and Heteroaromatic Compounds*, VCH, Weinheim, 1994, 243.
4. C. S. Rondestvedt, in: *Organic Reactions*, John Wiley, New York, London, 1976, 1170

vol. 24, p. 225.

5. Н. Д. Обушак, А. И. Лесюк, Н. И. Ганушак, Г. М. Мельник, Ю. П. Завалий, *ЖОрХ*, **22**, 2331 (1986).
6. Н. Д. Обушак, Н. И. Ганушак, А. И. Лесюк, Л. М. Дзиковская, П. П. Кисилица, *ЖОрХ*, **26**, 873 (1990).
7. А. Ф. Олейник, Т. И. Возякова, Г. А. Модникова, К. Ю. Новицкий, *ХГС*, 441 (1972). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **8**, (1972)].
8. D. Balachari, L. Quinn, G. A. O'Doherty, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4769 (1999).
9. S. Holla, R. Gonsalves, S. Shenoy, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 267 (2000).
10. T. Noguchi, M. Hasegawa, K. Tomisawa, M. Mitsukuchi, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 4729 (2003).
11. M. Michaelides, Y. Hong, S. DiDomenico, E. K. Bayburt, K. E. Asin, D. R. Britton, C. Wel Lin, K. Shiosaki, *J. Med. Chem.*, **40**, 1585 (1997).
12. A. Tanaka, T. Terasawa, H. Hagihara, Y. Sakuma, N. Ishibe, M. Sawada, H. Takasugi, H. Tanaka, *J. Med. Chem.*, **41**, 2390 (1998).
13. Т. Hosoya, Н. Aoyama, Т. Ikemoto, Y. Kihara, Т. Hiramatsu, М. Endo, М. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 663 (2003).
14. D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.*, **67**, 5588 (2002).
15. T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **6**, 2649 (2004).
16. T. Itahara, *J. Org. Chem.*, **50**, 5272 (1985).
17. R. Frimm, L. Fišera, J. Kovač, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 1809 (1973).
18. L. Racane, V. Tralić-Kulenović, D. W. Boykin, G. Karminski-Zamola, *Molecules*, **8**, 342 (2003).
19. L. Racane, V. Tralić-Kulenović, G. Karminski-Zamola, L. Fišer-Jakić, *Monatsh. Chem.*, **126**, 1375 (1995).
20. В. Г. Кульневич, П. А. Павлов, Г. Д. Крапивин, *ХГС*, 1169 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 943 (1986)].
21. S. Fisichella, G. Mineri, G. Scarlata, D. Sciotto, *Tetrahedron*, **31**, 2445 (1975).
22. W. Hanefeld, M. Schlitzer, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1019 (1995).
23. C. M. Beaton, N. B. Chapman, K. Clarke, J. M. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2355 (1976).

Львовский национальный университет
им. Ивана Франко, Львов 79005, Украина
e-mail: obushak@in.lviv.ua

Поступило 11.12.2007