

Изучение синтеза азиридинов из производных тиофена

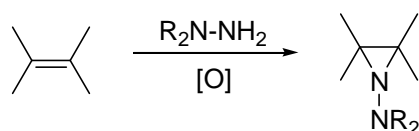
Бландов А.Н., Янайте М.К.

Санкт-Петербургский государственный университет
низкотемпературных и пищевых технологий.
shleikin@yandex.ru

Современная органическая химия уделяет большое внимание химии малых циклов. Одним из перспективных направлений в этой области является синтез азиридинов. В последние годы было изучено поведение в реакции фталимидоазиридинирования различных пятичленных гетероциклических систем – фуранов и бензофуранов, пиразолинов и пиразолов, 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазолов и их непредельных производных, однако реакционная способность тиофенового кольца в этой реакции изучена мало. В данной работе представлены методы синтеза соединений, полученных реакцией фталимидоазиридинирования тиофена и некоторых его производных.

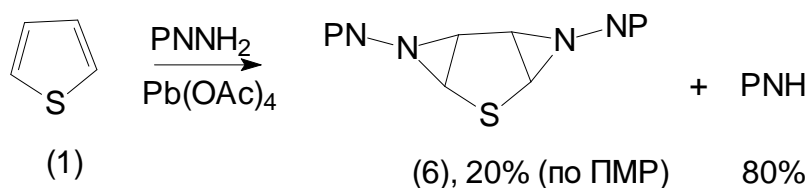
Ключевые слова: азиридины, синтез, тиофен и его производные.

Современная органическая химия уделяет большое внимание химии малых циклов. Одним из перспективных направлений в этой области является синтез азиридинов. На сегодняшний день разработано значительное число препаративных методов синтеза соединений, содержащих азиридиновое кольцо, одним из которых является окислительное присоединение N-аминогетероциклов к ненасыщенным субстратам. Такую реакцию называют окислительным аминоазиридинированием [1-3]:



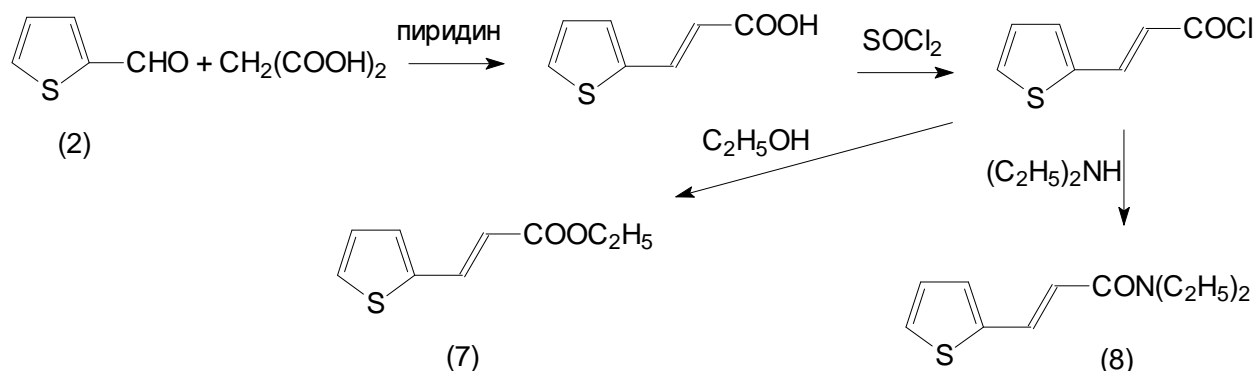
В последние годы было изучено поведение в реакции фталимидоазиридинирования различных пятичленных гетероциклических систем – фуранов и бензофуранов, пиразолинов и пиразолов, 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазолов и их непредельных производных. При этом было показано, что лишь фурановое кольцо способно непосредственно взаимодействовать с азиридинующим реагентом, тогда как в остальных случаях присоединение может протекать лишь по

Было установлено, что при взаимодействии фталимидонитреноида с соединениями (2), (4), (5), согласно спектрам ПМР реакционных смесей, продукта присоединения не образуется, а происходит только образование фталимида – обычного побочного продукта в случае малореакционноспособных соединений. Это может быть связано с наличием акцепторных заместителей, которые понижают реакционную способность, например, у бензольного кольца и также у тиофенового цикла. Однако при проведении реакции с самим тиофеном в спектре ПМР реакционной смеси наблюдался сигнал, отвечающий возможному продукту присоединения – АВ-система (а точнее, система АА`ВВ`) при 4,0-4,2 м.д. с константой 5,5 Гц, т.е. в области, характерной для азиридиновых протонов. При этом отсутствовали сигналы в области олефиновых протонов, и наблюдался мультиплет фталоильных протонов при 7,6-7,8 м.д. Это говорит о том, что произошло присоединение сразу 2 моль азиридилирующего реагента с образованием бис-азиридина, имеющего симметричную структуру. Вероятнее всего, присоединение происходит с разных сторон тиофенового цикла с образованием транс-изомера:



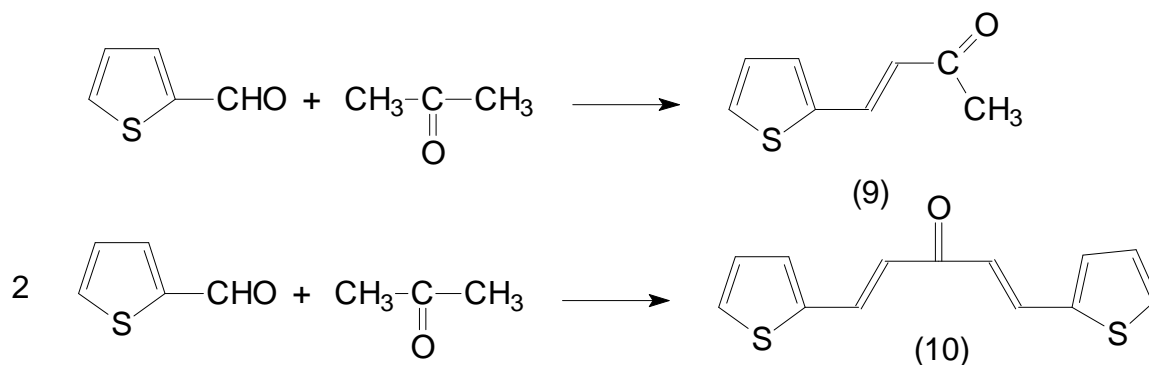
Это подтверждается и спектром ЯМР ^{13}C , в котором в области алифатических атомов углерода наблюдались 2 сигнала при 52,2 и 54,2 м.д., которые соответствуют азиридиновым атомам углерода. В спектре отсутствуют сигналы каких-либо других форм, что говорит о его существовании в виде единственного инвертомера. Полученный продукт находится в смеси с фталимидом в соотношении примерно 1:4. Не удалось выделить его в чистом виде, поскольку при перекристаллизации и при хроматографии на силикагеле в хлористом метиле он разлагается. Поэтому окончательная структура не может считаться доказанной. Учитывая, что донорные заместители обычно повышают реакционную способность ароматической системы (например, бензольного кольца), мы также ввели в реакцию 2-метилтиофен (2), полученный восстановлением альдегида по Кижнеру-Вольфу. В этом случае образования фталимида не наблюдалось, однако происходило значительное осмоление реакционной смеси, и выделить из нее индивидуальных продуктов не удалось. Таким образом, реакция с фталимидонитреноидом, по-видимому, протекает, но дает нестабильные продукты.

Кроме этого, мы решили изучить и ряд ненасыщенных производных тиофена. В качестве исходных были выбраны этиловый эфир (7) и диэтиламид (8) 2-тиенилакриловой кислоты, полученные последующей схеме:

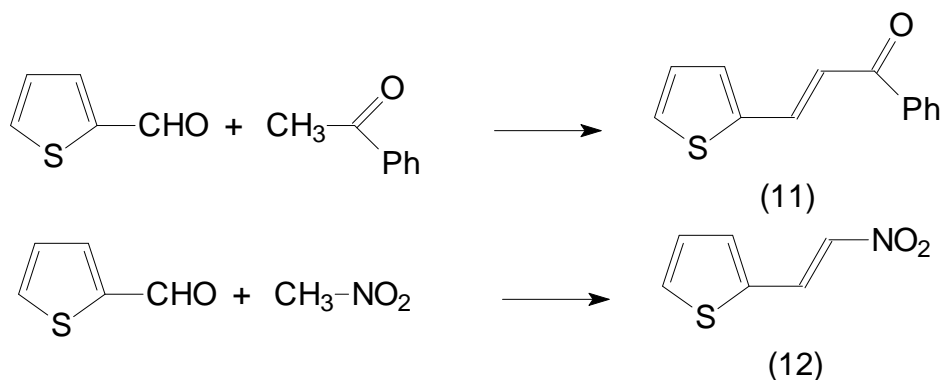


Тиофен-2-карбальдегид мы ввели в реакцию Кневенагеля с малоновой кислотой, затем из полученной 3-(2-тиенил)акриловой кислоты был синтезирован её хлорангидрид, а из него – этиловый эфир (7) и диэтиламид (8) 3-(2-тиенил)акриловой кислоты.

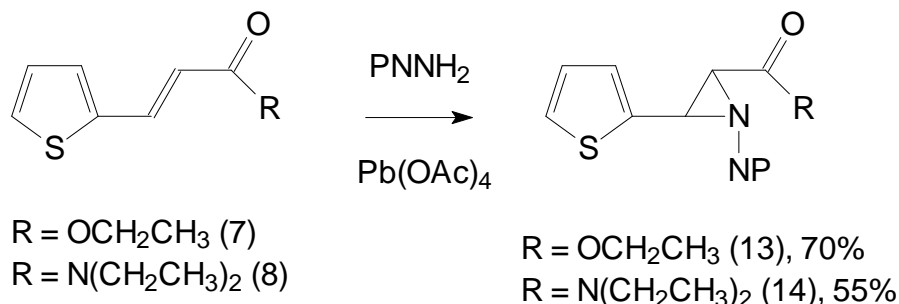
Кроме того, тиофен-2-карбальдегид был введен в реакцию конденсации с ацетоном и в зависимости от соотношения реагентов получены тиенальацетон (9) и дитиенальацетон (10):



Также были получены продукты конденсации тиофен-2-карбальдегида с ацетофеноном и нитрометаном:

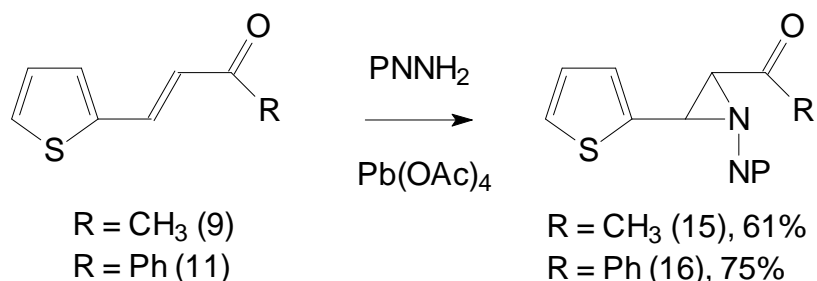


В реакциях фталимидонитреноидов с соединениями (7) и (8) были получены продукты присоединения по экзоциклическим связям, строение которых было установлено по спектрам ПМР и ЯМР ^{13}C и подтверждено элементным анализом:



В спектрах ПМР обоих полученных азиридинов наблюдаются сигналы двух инвертомеров, присутствующих в соотношении примерно 1:4. Это пары дублетов в области, характерной для азиридиновых протонов (от 3.5 до 5.0 м.д.) с константами спин-спинового взаимодействия, характерными для транс-расположения азиридиновых протонов (5.3-6.2 Гц). Видны также два комплекта сигналов тиофенового кольца, этильных групп, которые, как и в исходном соединении (8) являются диастереотопными, и мультиплеты фталоильных протонов. Также в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются две пары сигналов азиридиновых атомов углерода при 45-50 м.д., сигналы атомов углерода фталоильного фрагмента, тиофенового кольца и диастереотопных этильных групп.

Далее мы изучили фталимидазиридиновое присоединение других ненасыщенных производных с карбонильной функцией – тиенальацетона (9), тиенальацетофенона (11), дитиенальацетона (10), и 2-(2-нитровинил)тиофена (12). При этом в случае тиенальацетона (9) и тиенальацетофенона (11) с хорошими выходами были получены продукты присоединения по экзоциклическим двойным связям (15) и (16):



В их спектрах ПМР наблюдаются два комплекта дублетов в области азиридиновых протонов (3.7-5.3 м.д.) с константой 5,1 Гц, характерной для транс-расположения азиридиновых протонов, и с соотношением интенсивностей сиг-

налов инвертомеров ~1:5. Также наблюдаются два комплекта сигналов тиофеновых колец и мультиплет фталоильных протонов. Кроме того, в спектре соединения (15) видны два сигнала метильных групп обоих инвертомеров, а в спектре (16) – двойной комплект сигналов монозамещенного бензольного кольца. Также в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются две пары сигналов азиридиновых атомов углерода при 45-53 м.д., сигналы атомов углерода фталоильного фрагмента, тиофеновых циклов, кетонных групп (при 190-200 м.д.) и соответственно метильной группы и бензольного кольца. Следует заметить, что азиридин (15) термически весьма нестабилен и разлагается при попытках перекристаллизации из спирта и других растворителей, и его очистка возможна только переосаждением, например, гексаном из эфира. В связи с этим, нам не удалось достичь удовлетворительной сходимости данных элементного анализа с расчетом, и структура полученного продукта дополнительно подтверждена масс-спектром, в котором присутствует сигнал молекулярного иона с $m/z=312$, а основной осколочный ион с $m/z=270$ соответствует потере ацетильной группы. Напротив, азиридин (16) может быть легко очищен перекристаллизацией из спирта без разложения. Реакции с дитиенальацетоном и 2-(2-нитровинил)тиофеном к успеху не привели – в этих случаях наблюдалось значительное осмоление в реакционных смесях, и выделить индивидуальные продукты нам не удалось. Таким образом, в ходе вышеописанных реакций тиофеновое кольцо сохраняется неизменным, в отличие от аналогичных производных фурана. Это можно объяснить тем, что энергия ароматической стабилизации тиофенового кольца гораздо больше, чем фуранового. Этим же обусловлен и низкий выход в случае самого тиофена.

Полученные нами азиридины (13-16) относятся к неопisanному ранее классу азиридинилтиофенов. В спектрах ПМР главных инвертомеров соединений (13-15) разность химических сдвигов азиридиновых протонов достаточно велика и составляет примерно 1 м.д., тогда как у минорных инвертомеров она мала. Поскольку эффективный объем тиофенового кольца больше, чем групп COCH_3 , COOC_2H_5 , и $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, то основным инвертомером должен являться анти-инвертомер по отношению к тиофеновому циклу. Известно, что фталоильная группа дезэкранирует син-расположенные к ней протоны азиридинового кольца, поэтому можно утверждать, что в более слабых полях находятся протоны, расположенные рядом с тиофеновым циклом. В согласии с этим, в спектре ПМР соединения (16), в котором присутствует значительно больший по объему бензоильный фрагмент, соотношение химических сдвигов протонов главного и минорного инвертомера меняется на противоположное – разница хим. сдвигов

больше для минорного инвертомера. Очевидно, в данном случае основным является син-инвертомер по отношению к тиофеновому фрагменту.

Таким образом, тиофен проявляет низкую реакционную способность в реакции окислительного присоединения N-аминофталимида – эта реакция в основном приводит к фталимиду, образование которого характерно для малореакционных субстратов. Однако в реакционной смеси был обнаружен продукт, имеющий симметричную структуру и образовавшийся в результате присоединения сразу 2 моль азиридилирующего реагента по обеим связям тиофенового кольца.

Производные тиофена с акцепторными заместителями – альдегидной, сложноэфирной и амидной группами оказываются нереакционноспособными, и единственным продуктом оказывается фталимид. Реакция с 2-метилтиофеном протекает с осмолением, и индивидуальных продуктов выделить не удастся.

Окислительное фталимидоазиридиновое ненасыщенных производных тиофена – тиенальацетона, тиенальацетофенона, этилового эфира и диэтиламида 3-(2-тиенил)акриловой кислоты с хорошими выходами приводит к продуктам присоединения 1 моля азиридилирующего реагента только по экзоциклической двойной связи C=C без участия в реакции тиофенового кольца. Полученные соединения являются первыми представителями неопisanного ранее класса азиридинилтиофенов.

Список литературы

1. Иоффе Б.В., Кузнецов М.А. // Успехи химии, 1972, Т.72, вып.2, С. 241-271.
2. Иоффе Б.В., Кузнецов М.А. // Успехи химии, 1985, Т. 59, вып. 8, С. 1271-1297.
3. Игнатенко О.А., Бландов А.Н., Кузнецов М.А. // Журн. Орг. Химии, 2005, Т. 41, вып. 12, С. 1830-1837.
4. Игнатенко О.А. // Дисс. канд. хим. наук, СПб, 2007.

Study of aziridins synthesis from thiophene and thiophene derivatives

Blandov A.N., Yanayte M.K. shleikin@yandex.ru

Saint-Petersburg State University of Refrigeration
and Food Engineering

Present-day organic chemistry pays great attention to the chemistry of small cycles. One of the most promising trends in this field is synthesis of aziridins. Recently the behavior of phtalimidoaziridination of different heterocyclic systems has been analyzed, including furans and benzofurans, pirazolines and pirazoles, 1,3,4- and 1,2,4- oxadiazoles and their n unsaturated derivatives. However, reactivity of thiophene ring in this reaction is inadequately studied. The paper presents the methods of synthesis of compounds produced by phtalimidoaziridination from thiophene and some of its derivatives.

Keywords: aziridines, synthesis, thiophene and thiophene derivatives.