

УДК 547.576+547.789

НОВІ ВАРІАНТИ ДОМІНО-РЕАКЦІЇ МІЖ 2-(2-ПРОПІНІЛОКСИ)БЕНЗАЛЬДЕГІДАМИ ТА ПОХІДНИМИ ІЗОРОДАНИНУ

А. Бригас, В. Матійчук, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: andrew.bryhas@gmail.com*

Розроблено новий варіант доміно-реакції Кневенагеля–гетеро-Дільса–Альдера. 2-(2-Пропінілокси)бензальдегіди реагують з тіороданіном і N-заміщеними ізороданінами, утворюючи 6*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-2-они та 6*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-2-іони з високими виходами.

Ключові слова: доміно-реакції, реакція доміно Кневенагеля–гетеро-Дільса–Альдера, 2-(2-пропінілокси)бензальдегід, ізороданін, тіороданін.

З огляду на зростання уваги до екологічних проблем у сучасній хімії доміно-реакції стають щораз популярнішими. Цей тип реакцій дає змогу синтезувати однією процедурою складні сполуки з високими виходами та стереоселективністю із одночасним зменшенням кількості відходів. Однією з найперспективніших є реакція доміно Кневенагеля–гетеро-Дільса–Альдера. Її можна провести як двостадійну реакцію у разі конденсації 1,3-дикарбонільної сполуки та альдегіду, що містить діенофільний залишок, чи як тристадійну – у разі взаємодії 1,3-дикарбонільної сполуки з альдегідом та етером енолу чи енаміну [1, 2]. Цю реакцію, як і інші доміно-процеси, ретельно дослідив Л. Тітце [3].

Нещодавно ми розробили реакцію доміно Кневенагеля–гетеро-Дільса–Альдера за участю 2-(2-пропінілокси)бензальдегідів (**1**) та ізороданіну (**2**) [4–6]. Як виявилось, така реакція є тристадійною: після циклоприєднання отриманий інтермедіат **4** вступив у реакцію окиснення з утворенням продукту **5** (схема 1). Такий результат виявився досить цікавим, зважаючи, зокрема, на знижену реакційну здатність алкінів порівняно з алкенами. Описано небагато успішних прикладів застосування алкінів у реакції доміно Кневенагеля–гетеро-Дільса–Альдера. Переважно це реакції 2-(2-пропінілокси)бензальдегіду з барбітуровою кислотою та її похідними, 4-гідроксикумарином та індолін-2-тіонами [7–10].

Для з'ясування меж застосування цієї реакції ми модифікували метиленову компоненту реакції: замість ізороданіну **2** застосували N-заміщені ізороданіни **6** та тіороданін **7**. В обидвох випадках реакція проходила в киплячій оцтовій кислоті за наявності ацетату натрію. Нагрівання проводили до утворення осаду. Зазначимо, що у реакції з тіороданіном **7** осад випадав швидше (протягом 1 год), ніж у випадку ізороданінів **6**. Утворені осади відфільтрували та перекристалізували із суміші розчинників спирт–ДМФА, отримуючи чистий продукт.

З'ясовано, що у випадку з тіороданином **7** реакція проходить за тією ж схемою, що й реакція з ізороданином **2**: утворюються сполуки **9**. N-Заміщені ізороданини теж вступають у доміно-реакцію, проте стадія окиснення не відбувається, унаслідок чого одержано сполуки **8** (схема 2) [11].

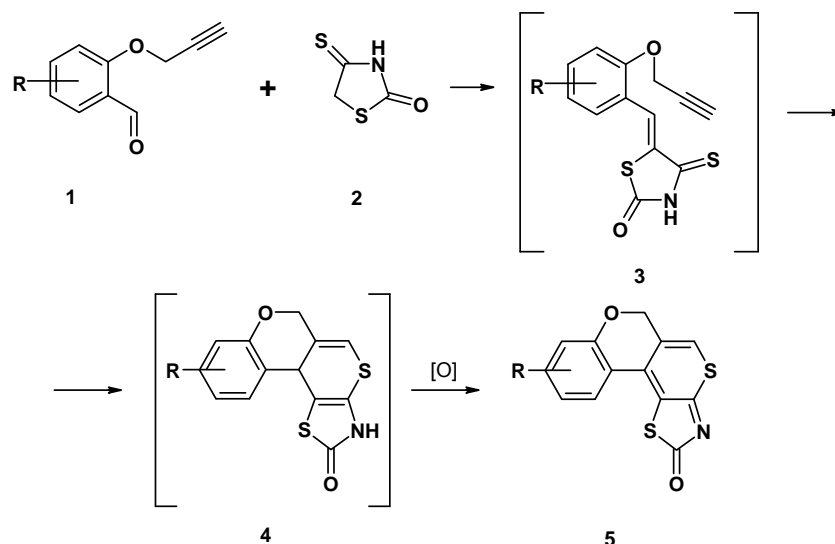


Схема 1. Доміно-реакція за участю ізороданину

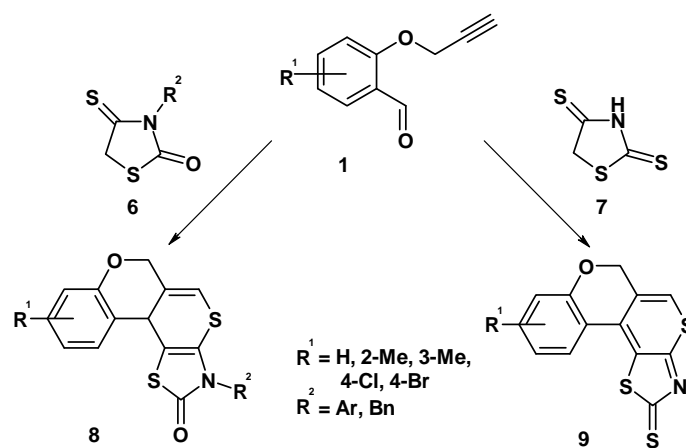
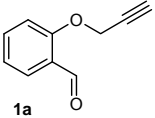
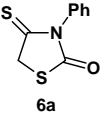
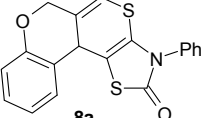
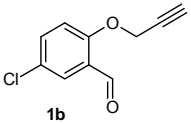
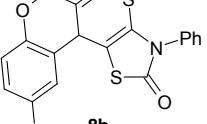
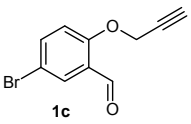
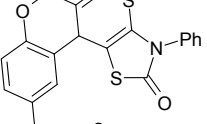
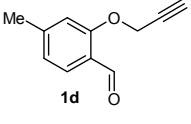
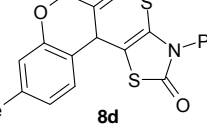
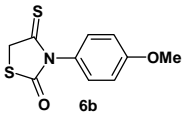
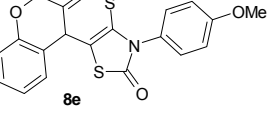
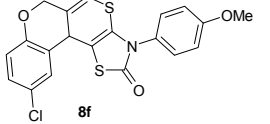
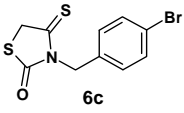
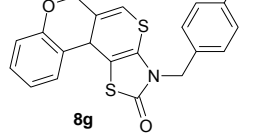
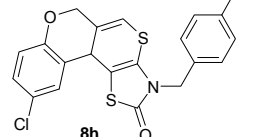


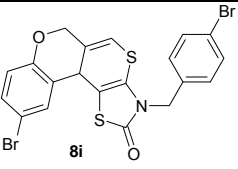
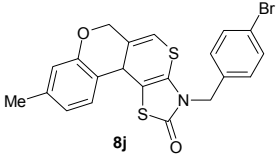
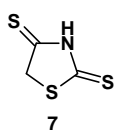
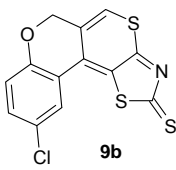
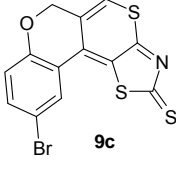
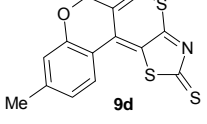
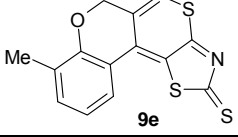
Схема 2. Нові варіанти доміно-реакції

З використанням заміщених 2-(2-пропінілокси)бензальдегідів **1a-e** та метиленактивних сполук **6a-c** і **7** за цією схемою ми отримали низку нових поліциклічних сполук **8a-j** та **9a-e** (див. таблицю).

6*H*-Хромено[4',3':4,5]гіопірано[2,3-*d*][1,3]гіазол-2-они **8a–j** та
6*H*-хромено[4',3':4,5]гіопірано[2,3-*d*][1,3]гіазол-2-тіони **9a–e**

Алкін	Метиленова сполука	Продукт	Вихід, %	$T_{пл}$, °C
			60	265 (з розкл)
	6a		65	295
	6a		51	267–268
	6a		70	258 (з розкл)
1a			71	245
1b	6b		55	256–258
1a			62	242–243
1b	6c		60	270 (з розкл)

Закінчення табл.

1c	6c		70	259
1d	6c		65	265
1a	7		47	>340
1b	7		38	310 (з розкл)
1c	7		35	300 (з розкл)
1d	7		60	303 (з розкл)
1e	7		52	265

Склад і будову сполук **8a–j** і **9a–e** підтвердили даними елементного аналізу і спектроскопії ЯМР ^1H та ^{13}C .

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС.

2-(2-Пропінілокси)бензальдегід 1a. До суміші 15 г (0,123 моль) саліцилового альдегіду та 50 мл етилового спирту додавали розчин 6,9 г (0,123 моль)

КОН у 25 мл EtOH. Суміш перемішували 10 хв, після чого до неї додавали 14,6 г (0,123 моль) пропаргил бромід і кип'ятили, перемішуючи, 3 год. Отриманий осад відділяли фільтруванням, промивали етиловим спиртом та перекристалізували з етилового спирту. Альдегіди **1b–e** одержували аналогічно.

6H-Хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-2-они (8a–j) та 6H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-2-іони (9a–e). Крижану оцтову кислоту (20 мл) додавали до суміші 3-феніл-4-тіоксо-1,3-тіазолідин-2-ону **6a** (1,3 г, 6,2 ммоль), 2-(2-пропінілокси)бензальдегіду **1a** (1 г, 6,2 ммоль) та натрій ацетату (0,08 г, 1 ммоль). Суміш кип'ятили протягом 4 год (для сполук **9** – 1 год). Утворений після охолодження осад відфільтровували, промивали водою, перекристалізували із суміші етанол–ДМФА й одержували речовину **8a**. Інші сполуки **8, 9** синтезували аналогічно.

Спектр ЯМР ^1H сполуки **8c**: 3,99 (1H, с, CH), 4,32 (1H, д, $J = 12,0$ Гц, CH_2), 4,64 (1H, д, $J = 12,0$ Гц, CH_2), 6,76 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, C_6H_3), 7,27–7,38 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3 + \text{C}_6\text{H}_5$), 7,46–7,60 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_3 + \text{C}_6\text{H}_5$), 7,65 (1H, с, CH).

Спектр ЯМР ^1H сполуки **8g**: 4,03 (1H, с, CH), 4,47 (1H, д, $J = 16,0$ Гц, OCH_2), 4,64 (1H, д, $J = 12,0$ Гц, OCH_2), 4,76 (1H, д, $J = 12,0$ Гц, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 5,09 (1H, д, $J = 16,0$ Гц, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 6,85 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, C_6H_4), 6,96–6,99 (1H, м, C_6H_4), 7,19 (1H, т, $J = 8,0$ Гц, C_6H_4), 7,25 (2H, д, $J = 8,0$ Гц, C_6H_4), 7,38–7,44 (1H, м, C_6H_4), 7,49 (2H, д, $J = 8,0$ Гц, C_6H_4), 7,54 (1H, с, CH).

Спектр ЯМР ^1H сполуки **9d**: 3,63 (3H, с, CH_3), 5,16 (2H, с, CH_2), 7,11 (1H, д, $J = 4,0$ Гц, C_6H_3), 7,44 (1H, д, $J = 4,0$ Гц, C_6H_3), 7,72 (1H, с, C_6H_3), 8,62 (1H, с, CH).

1. *Tietze L.F., Beifuss U.* Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future // *Angew. Chem., Int. Ed.* 1993. Vol. 52. N 32. P. 131–163.
2. *Tietze L.F.* Domino-Reactions: The Tandem Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction and its Application in Natural Product Synthesis // *J. Heterocycl. Chem.* 1990. Vol. 27. N 1. P. 47–69.
3. *Tietze L.F.* Domino Reactions in Organic synthesis // *Chem. Rev.* 1996. Vol. 96. N 1. P. 115–136.
4. *Bryhas A.O., Horak Y.I., Ostapiuk Y.V.* et al. A new three-step domino Knoevenagel–hetero-Diels–Alder oxidation reaction // *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52. N 18. P. 2324–2326.
5. *Бригас А.О., Матійчук В.С.* Нова тристадійна реакція доміно-Кневенагеля–гетеро-Дільса-Альдера // *Львівські хімічні читання–2011. Тези доп. XIII наук. конф. Львів, 2011. С. У74.*
6. *Бригас А., Остап'юк Ю., Матійчук В.* Потрійний зв'язок у реакції доміно Кневенагеля–гетеро-Дільса-Альдера // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2013. Вип. 54. Ч. 2. С. 230–235.
7. *Khoshkholgh M.J., Balalaie S., Gleiter R., Rominger F.* Intramolecular hetero-Diels-Alder reaction of 1-oxa-1,3-butadienes with terminal acetylenes in aqueous media using CuI // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. N 48. P. 10924–10929.
8. *Khoshkholgh M.J., Balalaie S., Bijanzadeh H.R.* et al. Synthesis of novel annulated uracils via domino-Knoevenagel–hetero-Diels–Alder reaction in aqueous media // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. N 49. P. 6965–6968.

9. *Majumdar K.C., Taher A., Nandi R.K.* Synthesis of heterocycles by domino-Knoevenagel–hetero-Diels–Alder reaction // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. N 29. P. 5693–5718.
10. *Khoshkholgh M.J., Lotfi M., Balalaie S., Rominger F.* Efficient synthesis of pyrano[2,3-*c*]coumarins via intramolecular domino Knoevenagel hetero-Diels–Alder reactions // *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65. N 21. P. 4228–4234.
11. *Бригас А.О., Матійчук В.С., Обушак М.Д.* Нові аспекти доміно-реакції Кневенагеля–гетеро-Дільса–Альдера за участю тіогетеродієнових систем // XXIII Укр. конф. з орган. хімії. Тези доп. Чернівці, 2013. С. Д 44.

**NEW VARIANTS OF DOMINO REACTION BETWEEN
2-(2-PROPYNYLOXY)BENZALDEHYDES AND ISORHODANINE
DERIVATIVES**

A. Bryhas, V. Matiychuk, M. Obushak

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya str., 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: andrew.bryhas@gmail.com*

A new variant of domino Knoevenagel–hetero-Diels–Alder reaction was proposed. 2-(2-Propynyloxy)benzaldehydes react with thiorhodanine and N-substituted isorhodanines to form 6*H*-Chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazol-2-ones and 6*H*-Chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazol-2-thiones in good yields.

Key words: domino reactions, domino Knoevenagel–hetero-Diels–Alder reaction, 2-(2-propynyloxy)benzaldehyde, isorhodanine, thiorhodanine.

**НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ДОМИНО-РЕАКЦИИ МЕЖДУ
2-(2-ПРОПИНИЛОКСИ)БЕНЗАЛЬДЕГИДАМИ И ПРОИЗВОДНЫМИ
ИЗОРОДАНИНА**

А. Брыгас, В. Матийчук, М. Обушак

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,
e-mail: andrew.bryhas@gmail.com*

Разработано новый вариант домино-реакции Кневенагеля–гетеро-Дильса–Альдера. 2-(2-Пропинилокси)бензальдегиды реагируют с тиороданином и N-замещенными изороданинами, образуя 6*H*-хромено[4',3':4,5]тиопирано[2,3-*d*][1,3]тиазол-2-оны и 6*H*-хромено[4',3':4,5]тиопирано[2,3-*d*][1,3]тиазол-2-тионы с высокими выходами.

Ключевые слова: домино-реакции, реакция домино Кневенагеля–гетеро-Дильса–Альдера, 2-(2-пропинилокси)бензальдегид, изороданин, тиороданин.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2013
рийнята до друку 19.12.2013