

УДК 547.576+547.789

ПОТРІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК У РЕАКЦІЇ ДОМІНО КНЕВЕНАГЕЛЯ–гетеро- ДІЛЬСА–АЛЬДЕРА

А. Бригас, Ю. Остап'юк, В. Матійчук

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

2-(2-Пропінілокси)бензальдегід та його похідні, а також 2-(2-пропінілокси)нафтальдегід вивчено в умовах реакції доміно–Кневенагеля–гетеро–Дільса–Альдера з ізороданіном. Одержано 2*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-2-они з високими виходами.

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

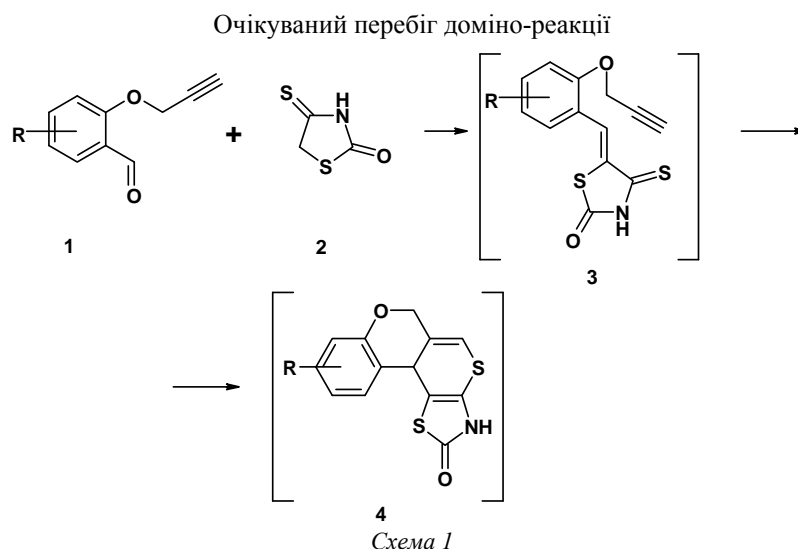
Звичайна процедура синтезу складної органічної сполуки є постадійним конструюванням окремих зв'язків у цільовій молекулі. Формування кожного зв'язку практично завжди передбачає окремий синтез з використанням нових реагентів, унаслідок чого зростає кількість відходів (реагенти, побічні продукти, розчинники, катализатори). З огляду на це набагато зручнішими є доміно-реакції. Доміно-реакцією називають послідовне формування кількох зв'язків без додавання нових реагентів чи катализаторів, виділення інтермедіатів та зміни реакційних умов, за якого реакційний центр для наступної стадії реакції утворюється внаслідок попередньої стадії [1]. Очевидно, що такий тип реакції дає змогу значно зменшити кількість відходів і використаної енергії та є екологічно й економічно вигіднішим. Крім того, ця методологія дає змогу проводити синтези швидше та ефективніше.

Реакцію доміно Кневенагеля–гетеро–Дільса–Альдера можна провести як двостадійний процес у разі конденсації 1,3-дикарбонільної сполуки та альдегіду, що містить дієнофільний залишок, чи як тристадійну реакцію у випадку використання суміші 1,3-дикарбонільної сполуки, альдегіду та етеру енолу чи енаміну [2, 3]. У першому варіанті циклоприєднання буде внутрішньомолекулярним, а в другому – міжмолекулярним. Циклічні 1,3-дикарбонільні сполуки (1,3-циклогександіони, індандіони, кислоти Мельдрума чи диметилбарбітурова кислота) чи гетероциклічні сполуки (піразолони чи ізооксазолони) так само, як і високореакційноздатні ациклічні 1,3-дикарбонільні сполуки, можна застосувати в цих реакціях.

Як метиленові компоненти для реакції доміно Кневенагеля–гетеро–Дільса–Альдера можна використати також сполуки з атомом сульфуру біля подвійного зв'язку. Через високу спорідненість атома S до π -електронів подвійного зв'язку, використання таких сполук дає змогу суттєво знизити температуру перебігу реакції та уникнути використання кислот Льюїса для активації кратного зв'язку [4].

Тривалий час використання алкінового фрагмента як дієнофілу в реакції доміно Кневенагеля–гетеро-Дільса–Альдера було обмеженим через нижчу реакційну здатність неактивованих алкінів порівняно з відповідними алкенами. Описано небагато прикладів перебігу реакції, де в другій стадії (циклоприсєднання) брав участь потрійний зв'язок. Вони обмежені, головню, реакцією 2-(2-пропінілокси)бензальдегіду з 2-(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрилом, барбітуровими кислотами, 4-гідроксикумарином та індолін-2-тіонами [5–9].

З огляду на наведені факти цікавою була спроба провести доміно-реакцію за участю потрійного зв'язку з тіогетеродієновою системою без використання кислоти Льюїса як каталізатора. Для цього синтезовані нами вихідні альдегіди **1** змішували з ізороданієм **2** в безводній оцтовій кислоті та отриману суміш кип'ятили протягом 4 год. Як основу для реакції Кневенагеля використовували ацетат натрію, а також солі амонію, такі як етилендіамонійдіацетат (ЕДДА), піперидиній ацетат, амоній ацетат. Утворювались осади, які відфільтровували та перекристалізували зі спирту/ДМФА, отримуючи чистий продукт. Передбачали, що реакція пройде за такою схемою (схема 1) [10–11].



Однак результати ЯМР ^1H -спектроскопії засвідчили, що очікуваний “класичний” продукт гетеродієнового синтезу **4** не виділено. В спектрі ЯМР ^1H виявили на два протони менше, ніж повинно бути в сполуці **4**, а також протон з хімічним зсувом $\sim 8,30$ м.ч., що характерно для електроннедефіцитних ароматичних сполук. Детальне вивчення ^{13}C ЯМР спектра дало підстави стверджувати, що продукт дієнового синтезу за умов реакції зазнає окиснення киснем повітря (схема 2).

З використанням заміщених 2-(2-пропінілокси)бензальдегідів **1a–f** ми отримали описаним вище способом низку 2*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-2-онів **5a–f** (див. таблицю).

Окиснення інтермедіату 4

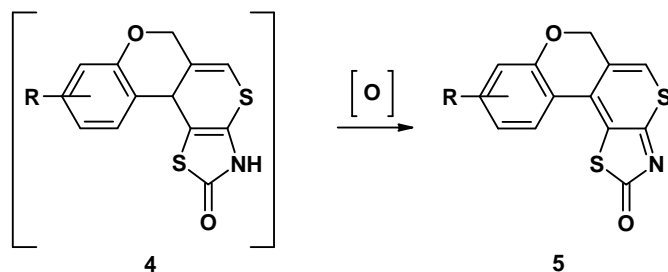


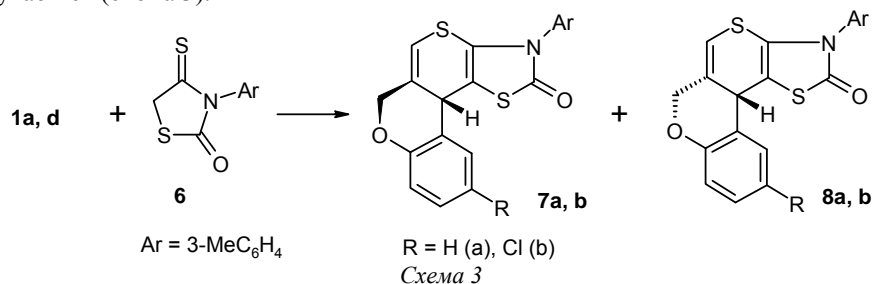
Схема 2

2*H*,6*H*-Хромено[4',3':4,5]гіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-2-они 5а-ф

Номер за пор.	Алкін	Продукт	Вихід, %	$t_{пл}$, °C
1			58	267
2			53	301
3			57	265–266
4			77	315 (з розкл)
5			65	320
6			26	301 (з розкл)

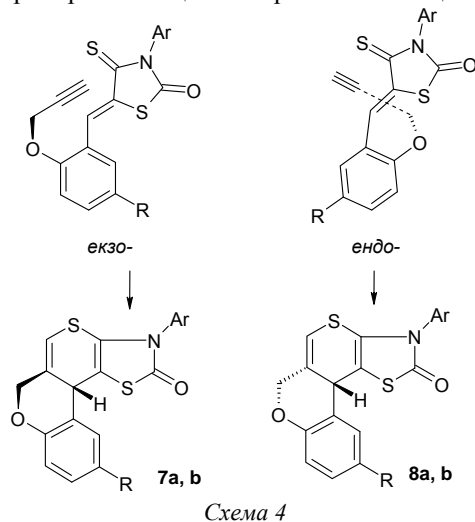
Вихід сполуки **5f** був значно нижчим, що, імовірно, спричинене стеричним напруженням перехідного стану в реакції Дільса–Альдера. Ця сполука була виділена як суміш двох стереоізомерів, що підтверджено сигналами групи CH_2 з константами спин-спінової взаємодії 12,0 та 12,8 Гц.

У реакції з 2-(2-пропінілокси)бензальдегідами **1** досліджено також N-заміщений 4-тіоксо-1,3-тіазолідин-2-он **6**. У цьому випадку проходить лише реакція доміно Кневенагеля–гетеро-Дільса–Альдера, окиснення гетеродієнової системи не відбувається (схема 3).



Продукти цієї реакції одержали у вигляді двох стереоізомерів **7** і **8** в однакових кількостях. Це можна пояснити обертанням 2-(2-пропінілокси)фенільної групи навколо С–С зв'язку з утворенням *екзо*- та *ендо*-форм проміжного стану (схема 4).

У випадку реакції з незаміщеним ізороданіном утворення *екзо*- та *ендо*-перехідних станів теж можливе, однак підтвердити їхнє існування та добути суміш ізомерів неможливо через ароматизацію тіопіранового кільця.



Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц для спектрів ^1H і 100 МГц – для спектрів ^{13}C , розчинник ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС.

2-(2-Пропінілокси)бензальдегіди (1a–e) та 2-(2-пропінілокси)нафтальдегіди 1f. До суміші 15 г (0,123 моль) саліцилового альдегіду та 50 мл етилового спирту додають розчин 6,9 г (0,123 моль) КОН у 25 мл EtOH. Суміш перемішують 10 хв, після чого до неї додають 14,6 г (0,123 моль) пропаргіл броміду і кип'яють, перемішуючи, 3 год. Отриманий осад відділяють фільтруванням, промивають етиловим спиртом і перекристалізують з етилового спирту.

2H,6H-Хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-2-они (5a–f, 7a,b та 8a,b). Крижану оцтову кислоту (20 мл) додають до суміші 4-тіоксо-1,3-тіазолідин-2-ону **2** (0,82 г, 6,2 ммоль), 2-(2-пропінілокси)бензальдегіду **1a** (1 г, 6,2 ммоль) та натрій ацетату (0,08 г, 1 ммоль). Суміш кип'яють протягом 4 год. Утворений після охолодження осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із етанолу/ДМФА.

Спектр ЯМР ^1H сполуки **5a**: 5,10 (2H, с, CH_2), 7,18 (1H, д, $J = 7,6$ Гц, C_6H_4), 7,31 (1H, т, $J = 6,8$ Гц, C_6H_4), 7,57 (1H, т, $J = 6,8$ Гц, C_6H_4), 8,06 (1H, д, $J = 7,2$, C_6H_4), 8,36 (1H, с, CH); спектр ЯМР ^{13}C сполуки **5a**: 69,2, 118,9, 121,5, 123,8, 124,9, 127,1, 128,9, 129,3, 134,8, 134,9, 159,2, 176,8, 177,4.

Спектр ЯМР ^1H сполуки **5f**: 4,84 (1H, д, $J = 12,0$ Гц, CH_2), 5,50 (1H, д, $J = 12,8$ Гц, CH_2), 7,39 (1H, д, $J = 8,8$ Гц, C_{10}H_6), 7,57 (1H, т, $J = 7,6$ Гц, C_{10}H_6), 7,61–7,70 (2H, м, C_{10}H_6), 8,04 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, C_{10}H_6), 8,19 (1H, д, $J = 8,8$ Гц, C_{10}H_6), 8,46 (1H, с, CH); спектр ЯМР ^{13}C сполуки **5f**: 70,3, 116,5, 118,4, 126,2, 126,3, 127,6, 127,8, 127,9, 129,7, 130,7, 131,5, 132,3, 134,4, 136,2, 161,4, 176,9, 177,6.

1. *Tietze L.F.* Domino Reactions in Organic synthesis // *Chem. Rev.* 1996. N 96. P. 115–136.
2. *Tietze L.F., Beifuss U.* Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1993. N 32. P. 131.
3. *Tietze L.F.* Domino-Reactions: The Tandem Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction and its Application in Natural Product Synthesis // *J. Heterocycl. Chem.* 1990. N 27. P. 47.
4. *Matiychuk V.S., Lesyk R.B., Obushak M.D.* et al. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. P. 4648–4651.
5. *Sakamoto M., Nozaka A., Shimamoto M.* et al. Diels-Alder reaction of benzylidene(cyano)methyl-1,3-benzoxa/thiazoles as stable 1-azabuta-1,3-dienes // *Chem. Soc. Perkin Trans.* 1995. Vol. 13. P. 1759–1770.
6. *Khoshkholgh M.J., Balalaie S., Gleiter R.* et al. Intramolecular hetero-Diels-Alder reaction of 1-oxa-1,3-butadienes with terminal acetylenes in aqueous media using CuI // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. P. 10924–10929.
7. *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. P. 6965–6968.
8. *Majumdar K.C., Taher A., Nandi R.K.* Synthesis of heterocycles by domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction // *Tetrahedron.* 2012. Vol. 68. P. 5693–5718.
9. *Khoshkholgh M.J., Lotfi M., Balalaie S.* et al. Efficient synthesis of pyrano[2,3-*c*]coumarins via intramolecular domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reactions // *Tetrahedron.* 2009. Vol. 65. Is. 21. P. 4228–4234.

10. *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. P. 2324–2326.
11. *Бригас А.О., Матійчук В.С.* Нова тристадійна реакція доміно-Кневенагеля–гетеро-Дільса-Альдера // Львів. хім. читання 2011: Тези доп. Львів, 2011. С. У74.

TRIPLE BOND IN THE DOMINO KNOEVENAGEL–HETERO-DIELS–ALDER REACTION

A. Bryhas, Y. Ostapiuk, V. Matiychuk

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

2-(2-Propynyloxy)benzaldehyde and its derivatives as well as 2-(2-propynyloxy)naphthaldehyde were studied in the domino Knoevenagel–hetero-Diels–Alder reaction conditions with isorhodanine. 2*H*,6*H*-Chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazol-2-ones are formed in good yields.

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

ТРОЙНА СВЯЗЬ В РЕАКЦИИ ДОМИНО КНЕВЕНАГЕЛЯ–гетеро-ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА

А. Брыгас, Ю. Остапюк, В. Матийчук

*Львовський національний університет імені Івана Франко,
ул. Кирилла і Мефодія, 6, 79005 Львов, Україна
e-mail: andrew.bryhas@gmail.com*

2-(2-Пропинилокси)бензальдегід и его производные, а также 2-(2-пропинилокси)нафталальдегід изучено в условиях реакции домино Кневенагеля–гетеро-Дильса–Альдера с изороданином. Получено ряд 2*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5]тиопирано[2,3-*d*][1,3]тиазол-2-онов с высокими выходами.

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

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2012

Прийнята до друку 26.12.2012