

## Синтез производных тиазолидин-4-онов и 3-окситиофенов из амидов малоновой кислоты

Климарева Е.Л., Обыденнов К.Л., Костерина М.Ф., Моржерин Ю.Ю.

УрФУ, ул. Мира 19, Екатеринбург. Факс: 375 375 4135; тел: 375 375 4135; E-mail: obydennovkl@e1.ru

Тиазолы и тиофены занимают достойное место в химии гетероциклических соединений. Это связано как с их биологической активностью, так и с различными уникальными физико-химическими свойствами. В данной работе рассматриваются способы получения тиазолидин-4-онов и 3-окситиофенов взаимодействием между дитиомалонамидами и ацетилендикарбоксилатом. При проведении реакции в этиловом спирте или ацетоне образуются производные тиазолидин-4-она. В условиях уксусной кислоты или при её присутствии в спирте образуются производные 3-окситиофена.

### Введение

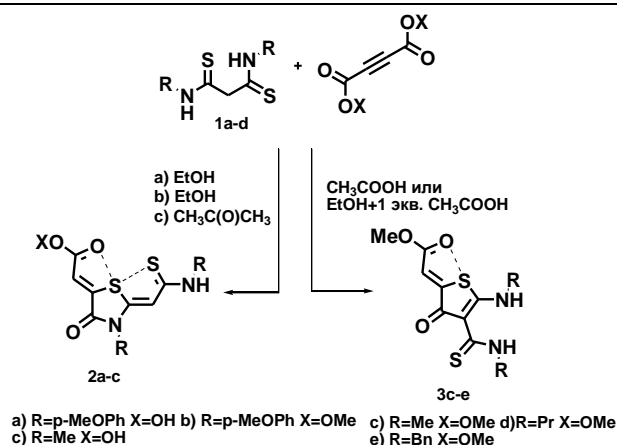
Тиаоацетамиды являются перспективными билдинг-блоками в органическом синтезе. Два нуклеофильных центра в тиаоамидных группах, локализованные на гетероатомах (сера и азот), и третий центр при  $\alpha$  углеродном атоме позволяют тиаоацетамидам по-разному взаимодействовать с диэлектрофилами в зависимости от условий проведения реакций и структуры тиаоацетамидов. Ранее нами было показано, что тиаоацетамиды с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты образуют 2,5-ди(алкоксикарбонилметилден)тиазолидин-4-оны<sup>1,2</sup>, а N,N'-дизамещенные тиаоацетамиды - 2-(алкоксикарбонилметилден)-4-арил-5-диалкиламино-3Н-тиофен-3-оны<sup>3</sup>. Добавление к структуре тиаоацетамидов еще одной тиаоамидной группы приводит к дополнительным возможностям для гетероциклизации с диэлектрофилами. Так метилпропионат<sup>4</sup> и фенилацетиленкетон<sup>5,6</sup> взаимодействуют с малондитиоамидами с образованием дитиоинового цикла.

Целью данной работы является продолжение исследования взаимодействия малондитиоамидов с ацетилендикарбоксилатом.

### Результаты и обсуждение

N,N'-дизамещенные малондитиоамиды **1a,b** взаимодействуют с ацетилендикарбоновой кислотой или её метиловым эфиром с образованием производных тиазолидин-4-она **2a-c**, продуктам гетероциклизации с участием S,N-нуклеофильных центров малонтиоамидов.

В работах<sup>1,2</sup> было показано, что двойная связь в 4-ом положении тиазолидин-4-онового кольца имеет Z-конфигурацию. По данным ЯМР  $H^1$  и ТСХ соединений **2a-c** образуется только один изомер. Мы предполагаем, что двойная связь во 2-ом положении имеет также Z-конфигурацию, которая стабилизируется за счет ван-дер-ваальсовского взаимодействия между атомами серы. В спектрах ЯМР  $H^1$  соединений **2a-c** мы наблюдали два сигнала в области 6.0-7.0 м.д., характерных для протонов при экзотрициклических двойных связях.



В условиях уксусной кислоты гетероциклизация N,N'-дизамещенных малондитиоамидов **1b-d** с метиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты происходит с образованием 3-окситиофенов **3a-c**. В спектрах ЯМР  $H^1$  соединений **3a-c** в области, характерной для  $CH=$  протонов, мы наблюдали только один сигнал. Структура соединения **3a** была подтверждена данными рентгено-структурного анализа.

### Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV-254" в системах: этилацетат: гексан (1:10), (1:5). Спектры ЯМР - на спектрофотометре "Bruker Advanced" (400 МГц для  $^1H$ , 100 МГц для  $^{13}C$ ) с внутренним стандартом ТМС; масс-спектры - на спектрометре "Varian MAT 311A" при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в источник.

### Общая методика получения дитиомалонамидов

К суспензии 2.0 г соответствующего малондиамида в 100 мл абсолютного диоксана при перемешивании добавляли 2.0 г тонко измельченного  $P_2S_5$ . Выдерживали реакционную массу при 50 °С в течении 2 ч. Затем, реакционную массу охлаждали и упаривали при пониженном давлении, к остатку

добавляли 100 мл воды и кристаллизовали с углем. Полученный малондифениламид сушили над  $P_2O_5$ .

**N,N'-ди(п-метоксифенил)малондифениламид (1a).** Выход 0.77 г (35%), т.пл. 142-143 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.8 (с, 6H,  $2OCH_3$ ), 4.2 (с, 2H,  $CH_2$ ), 6.9 (д, 4H,  $4H_{Ar}$ , 8.8), 7.8 (д, 4H,  $4H_{Ar}$ , 8.8), 11.64 (с, 2H, 2NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ( $I_{отн}$  (%)) 346 [ $M^+$ ] (100).

**N,N'-диметилмалондифениламид (1b).** Выход 0,99 г (40%), т.пл. 157-159 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.18 (д, 6H,  $CH_3$ , 4.8), 4.17 (с, 2H,  $CH_2$ ), 8.90-8.74 (уш. с., 2H, 2NH). Найдено (%): C, 36.72; H, 5.92; N, 17.93; S, 38.86.  $C_5H_{10}N_2S_2$ . Рассчитано (%): C, 37.01; H, 6.21; N, 17.26; S, 39.52.

**N,N'-дифенилмалондифениламид (1c).** Выход 1,02 г (46%), т.пл. 149-151 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 4.1 (с, 2H,  $CH_2$ ), 4.8 (д, 4H,  $PhCH_2$ , 5.2), 7.3-7.4 (м, 10H,  $2H_{Ph}$ ), 8.8 (уш. с., 2H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ( $I_{отн}$  (%)) 314 [ $M^+$ ] (10.89). Найдено (%): C, 64.90; H, 5.71; N, 8.96; S, 20.34.  $C_5H_{10}N_2S_2$ . Рассчитано (%): C, 64.93; H, 5.77; N, 8.91; S, 20.39.

**N,N'-дипропилмалондифениламид (1d).** Выход 0,80 г (34%), т.пл. 77-79 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 0.99 (т., 6H,  $CH_3$ , 7.4), 1.70 (т.к., 4H,  $CH_2$ , 7.4), 3.59 (м., 4H,  $CH_2$ ), 4.14 (с, 2H,  $CH_2$ ), 8.74 (уш. с., 2H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ( $I_{отн}$  (%)) 218 [ $M^+$ ] (100). Найдено (%): C, 49.45; H, 8.29; N, 12.86; S, 29.41.  $C_5H_{10}N_2S_2$ . Вычислено (%): C, 49.50; H, 8.31; N, 12.83; S, 29.37.

**Метилловый эфир {3-(4-метоксифенил)-2-[(4-метоксифенилтиокарбаонил)-метилден]-4-оксотиазолидин-5-илиден}-уксусной кислоты (2b).** К раствору 1.04 г (3.0 ммоль) малондифениламида **1a** в 50 мл ацетона добавляли 0.364 мл (3.0 ммоль) диметилацетилендикарбоксилата при 0 °С и перемешивании. Реакционную массу перемешивали при этой же температуре 3 ч, затем в течение 48 ч выдерживали при температуре -20 °С. Осадок отфильтровывали и кристаллизовали из спирта. Выход 0.62 г (45%), т.пл. 130 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.76 (с, 3H,  $CH_3O$ ), 3.83 (с, 3H,  $CH_3O$ ), 3.87 (с, 3H,  $CH_3O$ ), 6.18 (с, 1H, CH), 6.66 (с, 1H, CH), 6.85 (д, 2H, Ar-H, J=9.0), 7.15 (д, 2H, Ar-H, J=9.0), 7.31 (д, 2H, Ar-H, J=9.0), 7.58 (д, 2H, Ar-H, J=9.0), 11.15 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ( $I_{отн}$  (%)) 456 [ $M^+$ ] (33). Найдено (%): C, 57.88; H, 4.42; N, 6.14; S, 14.05.  $C_{22}H_{20}N_2O_5S_2$ . Вычислено (%): C, 57.88; H, 4.22; N, 6.14; S, 14.05.

Общая методика получения тиазолидин-4-онов **2a** и **2c**.

К раствору 3.0 ммоль малондифениламида в 40 мл этилового спирта добавляли 0.34 г (3.0 ммоль) диметилацетилендикарбоновой кислоты при комнатной температуре и перемешивании. Реакционную массу перемешивали при этой же температуре 48 ч, затем в течение 48 ч выдерживали при температуре -20 °С. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из спирта.

**(Z)-2-((Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(4-метоксифениламино)-2-тиооксоэтилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден} уксусная кислота (2a).** Выход 0.44 г (33%), т.разл. 208-230.0 °С. ЯМР  $^1H$

( $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.76 (с, 3H, OMe), 3.86 (с, 3H, OMe), 6.16 (с., 1H, CH=), 6.63 (с., 1H, CH=), 6.84 (д., 2H, ArH, 8.8), 7.14 (д., 2H, ArH, 9.2), 7.29 (д., 2H, ArH, 8.8), 7.56 (д., 2H, ArH, 8.8), 11.10 (с., 1H, COOH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ( $I_{отн}$  (%)) 442 [ $M^+$ ] (6). Найдено (%): C, 57.02; H, 4.15; N, 6.34; S, 14.45.  $C_{22}H_{20}N_2O_5S_2$ . Вычислено (%): C, 57.00; H, 4.10; N, 6.33; S, 14.49.

**(Z)-2-((Z)-3-метил-2-(2-(метиламино)-2-тиооксоэтилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден} уксусная кислота (2c).** Выход 0.25 г (32%) т. разл. 205-210 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.03 (д., 3H,  $NHCH_3$ , 4.8), 3.28 (с., 3H,  $CH_3$ ), 6.42 (с., 1H, CH=), 6.58 (с., 1H, CH=), 9.82 (уш.д., 1H, NH, 4.4). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ( $I_{отн}$  (%)) 258 [ $M^+$ ] (100). Найдено (%): C, 41.88; H, 3.85; N, 10.84; S, 24.85.  $C_{22}H_{20}N_2O_5S_2$ . Вычислено (%): C, 41.85; H, 3.90; N, 10.84; S, 24.83.

### Общая методика получения тиофенов **3a-c**.

К суспензии 3.0 ммоль малондифениламида **3a-c** в 30 мл уксусной кислоты добавляли 0.364 мл (3.0 ммоль) эфира диметилацетилендикарбоновой кислоты при 40 °С и перемешивании. Реакционную массу перемешивали при этой же температуре 2 ч, затем выливали реакционную массу в 30 мл ледяной воды и оставляли при перемешивании на 30 мин, отфильтровывали осадок и перекристаллизовывали из спирта.

**(Z)-метил 2-(2(3H)-илиден-5-(метиламино)-4-(метилкарбамотионил)-3-оксотиазолидин-5-илиден}-ацетат (3a).** Выход 0.42 г (51%), т.пл. 242-243 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.09 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.35 (с, 3H,  $NH-CH_3$ ), 3.82 (д, 3H, S=C-NHCH<sub>3</sub>, 5.2), 6.80 (с, 1H, =CH), 11.34 (уш. с, 1H, S=C-NHCH<sub>3</sub>), 12.79 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 30.57 (=C=C=S), 32.40 (C=CH), 52.48 (NHCH<sub>3</sub>), 102.48 (S=C-NHCH<sub>3</sub>), 116.49 (OCH<sub>3</sub>), 144.37 (C=CH), 166.74 (=C-NHMe), 179.37 (S=C), 182.38 (O=C-OMe), 186.84 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ( $I_{отн}$  (%)) 272 [ $M^+$ ] (100). Найдено (%): C, 44.05; H, 4.40; N, 10.25; S, 23.62.  $C_{22}H_{20}N_2O_5S_2$ . Вычислено (%): C, 44.10; H, 4.44; N, 10.29; S, 23.55.

**(Z)-метил 2-(2(3H)-илиден-5-(пропиламино)-4-(пропилкарбамотионил)-3-оксотиазолидин-5-илиден}-ацетат (3b).** Выход 0.13 г (43%), т.пл. 94.6-96.0 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.03 (т, 3H, S=C-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.4), 1.09 (т, 3H, NHCH<sub>3</sub>, 7.6), 1.74 (т.к., 2H, S=C-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.4, 7.4), 1.83 (т.к., 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.4, 7.4) 3.57 (т.д., 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.4, 7.4) 3.64 (м., 2H, S=C-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 9.65 (с, 1H, =CH), 11.57 (уш. с, 1H, S=C-NHCH<sub>3</sub>), 13.36 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 11.46 (S=C-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.65 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.38 (S=C-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.67 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.56 (=C-C=S), 48.75 (C=CH), 52.57 (NHCH<sub>3</sub>), 102.05 (S=C-NHCH<sub>3</sub>), 116.13 (OCH<sub>3</sub>), 144.78 (C=CH), 166.91 (=C-NHPr), 177.97 (S=C), 182.50 (O=C-OMe), 185.52 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ( $I_{отн}$  (%)) 328 [ $M^+$ ] (51). Найдено (%): C, 51.10; H, 6.20; N, 8.57; S,

19.48.  $C_{22}H_{20}N_2O_5S_2$ . Вычислено (%): С, 51.19; Н, 6.14; N, 8.53; S, 19.53.

**(Z)-метил 2-(5-(бензиламино)-4-(бензилкарбамотиоил)-2(3H)-пиримидин-3-оксопиридин-2-ил)ацетат (3с)**. Выход 0.83 г (65%). т.пл. 148-149 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.85 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.81 (д, 2H,  $NHCH_2$ , 6.4), 4.86, 4.88 (д, 2H,  $S=C-NHCH_2$ , 5.2), 3.82 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.94 (с, 1H, =CH), 7.29-7.43 (м, 10H, 2Ph), 11.83 (уш. с., 1H, C-NHBn), 13.68 (уш. с., 1H, S=C-NHBn). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 46.30 ( $=C-C=S$ ), 49.57 ( $C=CH$ ), 52.01 ( $NHCH_2$ ), 101.36 ( $S=CNHCH_2$ ), 115.85 ( $OCH_3$ ), 126.88, 127.08, 127.27, 127.59, 128.09, 128.43, 135.01, 136.64 ( $C=CH$ ), 143.19 ( $C=CH$ ), 165.40 ( $=C-NHBn$ ), 177.24 ( $S=C$ ), 181.36 ( $O=C-OMe$ ), 184.99 ( $C=O$ ). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)) 424 [ $M^+$ ] (33). Найдено (%): С, 66.25; Н, 4.80; N, 6.60; S, 15.10.  $C_{22}H_{20}N_2O_5S_2$ . Вычислено (%): С, 66.24; Н, 4.75; N, 6.60; S, 15.11.

## Библиографический список

- 1 Berseneva V.S., Tkachev A.V., Morzherin Yu.Yu., Dehaev W., Luyten I., Toppet S., Bakulev V.A. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. **1998**. 1. С. 2133.
- 2 Bakulev V.A., Berseneva V.S., Belskaia N.P., Morzherin Yu.Yu., Zaitsev A., W. Dehaev, Luyten I., Toppet S. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2003**. С. 134.
- 3 Костерина М.Ф., Моржерин Ю.Ю., Ткачев А.В., Рыбалова Т.В., Гатиллов Ю.В., Бакулев В.А. // *Известия АН, Серия химическая*. **2002**. С. 604.
- 4 Волкова К.А., Нахманович А.С., Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Ларина Л.И., Шулунова А.М., Амосова С.В. // *Журнал органической химии*. **2007**. С. 770.
- 5 Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Амосова С.В. // *Журнал органической химии*. **2006**. С. 2005.
- 6 Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Лопырев В.А., Калистратова Е.Ф. *Журнал органической химии*. **2002**. 38. С. 1256.