

В. И. Смирнов¹, А. В. Афанасьев¹,
И. С. Простакишин¹, Л. И. Беленький^{2*}

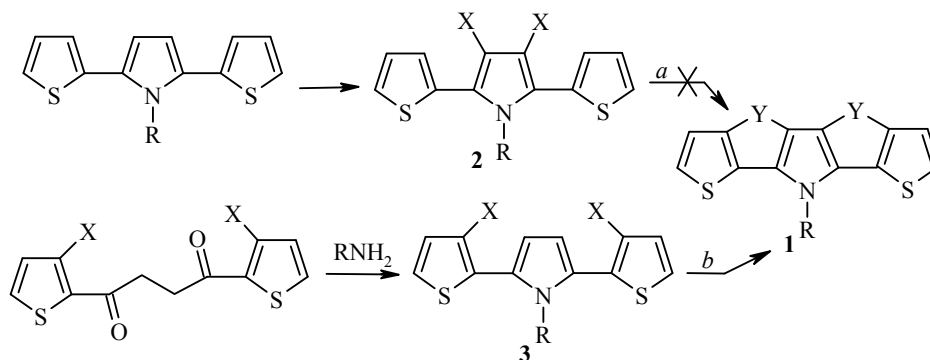
НАПРАВЛЕННОСТЬ АЦИЛИРОВАНИЯ 3-БРОМТИОФЕНА ХЛОРАНГИДРИДОМ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

В реакции 3-бромтиофена с хлорангидридом янтарной кислоты в присутствии $AlCl_3$ образуется смесь трёх изомерных дибромзамещённых 1,4-ди(2-тиенил)бутан-1,4-дионов, основным компонентом которой оказался не соответствующий правилам ориентации 1,4-бис(3-бром-2-тиенил)бутан-1,4-дион, а несимметричный 1-(3-бром-2-тиенил)-4-(4-бром-2-тиенил)бутан-1,4-дион.

Ключевые слова: 3-бромтиофен, дибром-1,4-(2-тиенил)бутан-1,4-дионы, тиофен, хлорангидрид янтарной кислоты, ацилирование.

2,5-Ди(2-тиенил)пирролы в последние годы всё чаще используются в качестве исходных соединений для получения органических полимеров и полупроводников [1, 2]. Известно также, что такого рода соединения способны проявлять фотохромные свойства [3, 4].

Кроме того, на основе дитиенилпирролов могут быть получены копланарные полициклические сопряжённые системы **1**, альтернативные пути синтеза которых представлены на схеме ниже. Видно, что в обоих случаях в процессе циклизации дитиенилпиррольный предшественник должен принять термодинамически невыгодную близкую к копланарной конформацию с сильными стерическими взаимодействиями между заместителями в гетероциклах.



Ранее наша попытка получить соединения **1** циклизацией дизамещённых по β -положениям пиррольного цикла дитиенилпирролов **2** ($R = Me, n-C_8H_{17}$, $X = CH_2OH$) (путь *a*) не удалась вследствие конкурирующих межмолекулярных процессов [5]. В то же время мы надеялись, что использование предшественников **3** с заместителями в положениях 3 и 3' тиофеновых колец позволит успешно синтезировать целевые полициклические соединения **1** (путь *b*).

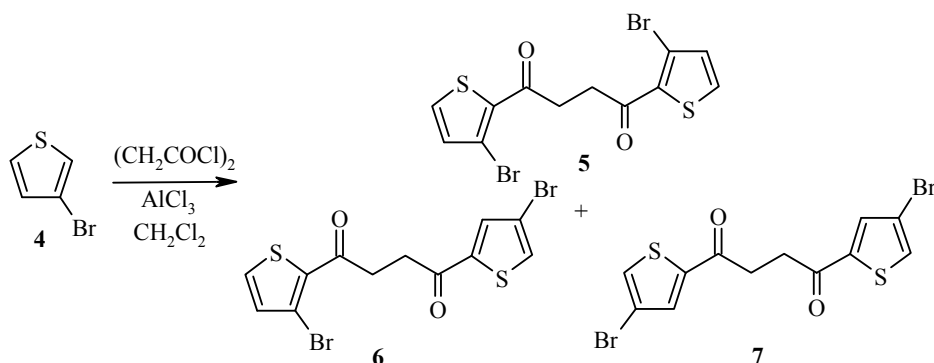
Наиболее часто для получения 2,5-ди(2-тиенил)пирролов используется реакция Паалы–Кнорра, в результате которой 1,4-бис(2-тиенил)бутан-1,4-дионы при действии первичных аминов в кислой среде циклизуются с высокими выходами в целевые соединения. Сходным образом из тех же diketонов

можно получать структуры, содержащие вместо пиррольного кольца тиофеновое или фурановое. Поэтому 1,4-дितिенилбутан-1,4-дионы являются удобными исходными соединениями для синтеза целого ряда систем, подобных тертиенилу.

В литературе описан ряд синтезов этих дикетонов, из которых можно упомянуть конденсацию Михаэля–Штеттера – присоединение альдегидов по активированной двойной связи енонов в присутствии цианида или соли тиазолия [6, 7]. Отметим также предложенный Кулинковичем и сотр. способ, основанный на конденсации ацетилтиофенов с бромацетилтиофенами под действием различных оснований [8]. Недостатком указанных методов, как и большинства прочих, является их многостадийность (если исходить из соответствующих тиофенов).

Наиболее перспективным вариантом синтеза симметричных 1,4-дितिенилбутан-1,4-дионов представляется одностадийное ацилирование соответствующих тиофенов сукцинилдихлоридом. Однако в стандартных для тиофенов условиях, при катализе SnCl_4 , образуется лишь продукт моноацилирования – 4-оксо-4-(2-тиенил)масляная кислота [9]. Получить этим путём 1,4-ди(2-тиенил)бутан-1,4-дион [10] и его аналоги удалось при проведении реакции в присутствии хлорида алюминия, но выходы целевых дикетонов почти никогда не превышали 50% [10–12], и только в случае 2-бромтиофена выход составил 61% [13]. Причины этого были рассмотрены нами в работе [12].

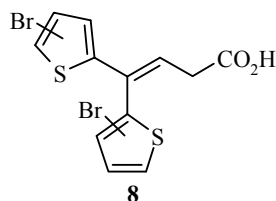
Следует отметить, что практически все работы по ацилированию тиофенов сукцинилдихлоридом касаются только первого члена ряда и его 2-замещённых. Единственное исключение – 3-метилтиофен, ацилирование которого кратко рассмотрено в работе [11]. Поэтому представлялось интересным исследовать ацилирование 3-бромтиофена (**4**) дихлорангидридом янтарной кислоты в условиях реакции Фриделя–Крафтса как возможный прямой метод синтеза 1,4-бис(3-бромтиофен-2-ил)бутан-1,4-диона (**5**). Следует подчеркнуть, что последующее замещение атомов брома в тиофеновых кольцах открывает широкие возможности модификации соединения **5**, и, кроме того, самый высокий выход соответствующего 1,4-дикетона был достигнут при реакции сукцинилдихлорида с 2-бромтиофеном [13].



Однако 3-бромтиофен (**4**) даёт при ацилировании многокомпонентную смесь, анализ спектра ЯМР ^1H которой позволил нам предположить, что кроме целевого дикетона **5** в ней присутствуют ещё два его изомера **6** и **7**. Суммарный выход соединений **5–7** составил ~42%.

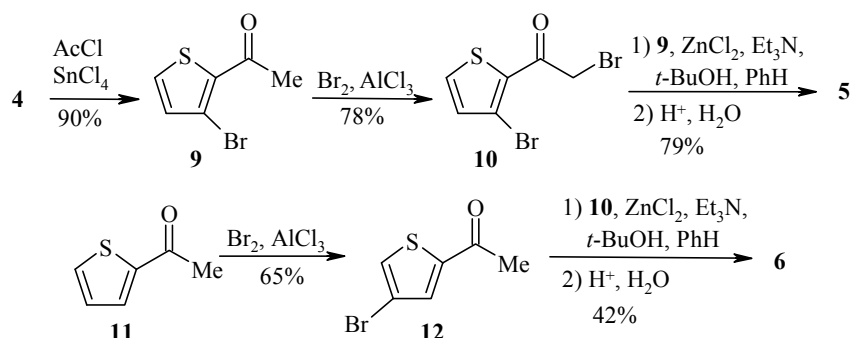
В спектре реакционной смеси имелись также сигналы, принадлежащие, по нашему мнению, непредельным кислотам **8**. В частности, химические сдвиги триплета 6.16 (1H, $J = 7.4$ Гц) и связанного с ним дублета 3.33 м. д. (2H,

$J = 7.4$ Гц) практически совпадают со значениями для винильного протона и группы CH_2 аналогичных соединений, полученных нами ранее действием сукцинилдихлорида на тиофен, 2-бром- и 2-метилтиофены [12].

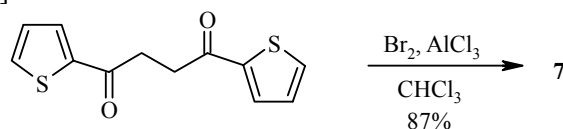


После обработки раствором NaHCO_3 полученная смесь продуктов была разделена на кетонную и кислотную фракции (выходы ~45 и ~35% соответственно). К сожалению, выделить из них индивидуальные кетоны и кислоты нам не удалось. Поэтому для установления соотношения соединений **5–7** в кетонной фракции были приготовлены их заведомые образцы.

Ранее неизвестные дикетоны **5** и **6** синтезированы по методу Кулинковича [8] из 3-бромтиофена (**4**) и 2-ацетилтиофена (**11**).



Уже описанный в литературе [14, 15] дикетон **7** получен с выходом 87% (т. пл. 134–136 °С) бромированием 1,4-ди(2-тиенил)бутан-1,4-диона в присутствии избытка хлорида алюминия аналогично получению 2-ацетил-4-бромтиофена (**12**) [16].



Заметим, что методика, приведённая в статье [14], имеет лишь незначительные отличия от использованной нами, и спектр ЯМР ^1H полученного нами соединения полностью соответствует описанному в работе [14], однако для продукта **7** там указана т. пл. 172 °С. Между тем для дикетона **7**, полученного по методу Штеттера и очищенного с помощью хроматографии на силикагеле и последующей перекристаллизации, дана т. пл. 142–143 °С [15], близкая к определённой нами. Поэтому можно полагать, что в статье [14] значение температуры плавления дикетона **7** – опечатка.

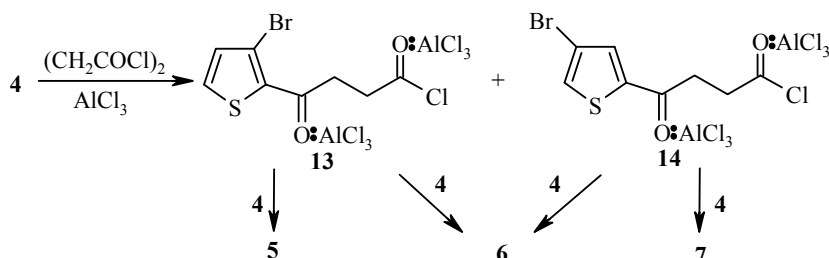
Строение дикетонов **5** и **6** было подтверждено спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а также элементарным анализом, ранее описанный дикетон **7** охарактеризован спектром ЯМР ^1H (таблица).

К сожалению, сигналы дикетона **6** в спектрах ЯМР ^1H , записанных в CDCl_3 , перекрываются сигналами двух других изомеров. Однако в дейтеробензоле часть сигналов трёх дикетонов разделяется, что даёт возможность установить их соотношение в реакционной смеси.

Спектры ЯМР ^1H 1,4-бис(бром-2-тиенил)бутан-1,4-дионов
 $\text{R}^1\text{C}_4\text{H}_2\text{SCOCH}_2\text{CH}_2\text{COC}_4\text{H}_2\text{SR}^2$ 5-7

Дикетоны		Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)					
		$\text{H}_{\text{алиф.}}$		$\text{H}_{\text{аром.}}(\text{R}^1\text{C}_4\text{H}_2\text{S})$		$\text{H}_{\text{аром.}}(\text{R}^2\text{C}_4\text{H}_2\text{S})$	
R^1	R^2	$\text{R}^1\text{C}_4\text{H}_2\text{SCOCH}_2$	$\text{CH}_2\text{COC}_4\text{H}_2\text{SR}^2$	$\beta\text{-H (д)}$	$\alpha\text{-H (д)}$	$\beta\text{-H (д)}$	$\alpha\text{-H (д)}$
Растворитель CDCl_3							
5	3-Br 3-Br	3.50 (с)	3.50 (с)	7.12 ($J=5.2$)	7.53 ($J=5.2$)	7.12 ($J=5.2$)	7.53 ($J=5.2$)
6	3-Br 4-Br	3.53 (т, $J=6.3$)	3.34 (т, $J=6.3$)	7.12 ($J=5.2$)	7.53-7.55 (м)	7.53-7.55 (м)	7.71 ($J=1.4$)
7	4-Br 4-Br	3.36 (с)	3.36 (с)	7.55 ($J=1.3$)	7.72 ($J=1.3$)	7.55 ($J=1.3$)	7.72 ($J=1.3$)
Растворитель C_6D_6							
5	3-Br 3-Br	3.16 (с)	3.16	6.52 ($J \sim 5$)	7.10 ($J \sim 5$)	6.52 ($J \sim 5$)	7.13 ($J \sim 5$)
6	3-Br 4-Br	3.13 (т, $J=6.3$)	2.70 (т, $J=6.3$)	6.52 ($J \sim 5$)	7.12 ($J \sim 5$)	6.67 ($J=1.4$)	7.13 ($J=1.4$)
7	4-Br 4-Br	2.66 (с)	2.66 (с)	6.67 ($J=1.5$)	7.10 ($J=1.4$)	6.67 ($J \sim 1.5$)	7.10 ($J=1.4$)

К нашему удивлению, оказалось, что соотношение дикетонов **5** : **6** : **7** = 1.0 : 1.6 : 0.5. Между тем в проведённой нами модельной реакции 3-бромтиофена (**4**) с ацетилхлоридом в присутствии AlCl_3 соотношение изомерных кетонов составило $\sim 10 : 1$ в пользу ожидаемого 2-ацетил-3-бромтиофена (**9**). Если бы сукцинилдихлорид и непосредственно образующиеся из него комплексы хлорангидридов **13** и **14** проявляли такую же региоселективность к 3-бромтиофену (**4**), как ацетилхлорид, то на первой стадии ацилирования комплексы **13** и **14** образовались бы в том же соотношении $\sim 10 : 1$, что должно было привести на второй стадии реакции к дикетонам **5**, **6** и **7** в соотношении $\sim 81 : 18 : 1$.



Подобное отклонение может быть объяснено стерическим экранированием соседним атомом брома положения 2 при атаке последнего объёмистыми комплексами хлорангидрида янтарной кислоты или хлорангидридов **13** и **14** с AlCl_3 . При образовании дикетона **4** рассматриваемое экранирование должно проявляться на обеих стадиях ацилирования, в то время как для дикетона **5** — лишь на одной.

Таким образом, ацилирование 3-бромтиофена сукцинилдихлоридом явно не может служить методом синтеза 1,4-бис(3-бром-2-тиенил)бутан-1,4-диола вследствие образования смеси по меньшей мере трёх изомерных дикетонов. Вместе с тем, некоторый интерес может представлять преимущественное образование в этой реакции несимметричного дикетона, хотя возможность его выделения требует дополнительного исследования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт для ядер ^1H – сигналы остаточных протонов хлороформа (7.27 м. д.) или бензола (7.16 м. д.), а для ядер ^{13}C – сигнал хлороформа (77.0 м. д.). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (Kavalier, Чехословакия) в системах этилацетат–гексан, 1:4, хлористый метилен – петролейный эфир (40–60 °С), 1:2, и др., проявление в парах иода или в УФ свете. Температуры плавления определены на микроскопном столике Voetius.

2-Ацетил-3-бромтиофен (**9**) [17], 3-бром-2-бромацетилтиофен (**10**) [18] и 2-ацетил-4-бромтиофен (**12**) [16], а также дихлорангидрид янтарной кислоты [19] получены по известным методикам. В работе использованы 2-ацетилтиофен (**11**) и 3-бромтиофен (**4**) фирмы Aldrich.

Реакция 3-бромтиофена с дихлорангидридом янтарной кислоты (общая методика). К суспензии 4.10 г (30.7 ммоль) AlCl_3 в 7 мл сухого CH_2Cl_2 при охлаждении и перемешивании медленно добавляют по каплям раствор 0.50 мл (4.5 ммоль) сукцинилдихлорида и 0.95 мл (10.0 ммоль) 3-бромтиофена (**4**) в 3 мл сухого CH_2Cl_2 . Далее смесь кипятят при перемешивании в течение 6 ч, затем выливают на 60–70 г льда, добавляют 1 мл конц. HCl и перемешивают в течение 1 ч. Органический слой отделяют, водный экстрагируют CH_2Cl_2 (2 × 30 мл), объединённый органический экстракт промывают раствором 2 н. HCl , 2 раза водой и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают на роторном испарителе, получают 1.85 г масла (смесь дикетонов **5–7** и кислот **8**).

Полученную смесь растворяют в CH_2Cl_2 и 3 раза промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 и упаривают на роторном испарителе. Получают 0.77 г (42%) масла (смесь продуктов **5–7**), по спектру ЯМР ^1H которого соотношение дикетонов **5 : 6 : 7** составляет 1.0 : 1.6 : 0.5.

К водному слою добавляют концентрированную соляную кислоту до pH 2, экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 25 мл), органический слой промывают раствором соляной кислоты (1:10) и водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Получают 0.66 г (36%) масла, предположительно, смесь кислот **8**. Потери 0.42 г обусловлены трудностью разделения устойчивых эмульсий (кислоты **8** обладают поверхностной активностью). В спектре ЯМР ^1H в CDCl_3 имеются характерные для таких кислот связанные триплет 6.16 (1H) и дублет 3.33 (2H), $J = 7.4$ Гц, химические сдвиги которых соответствуют значениям для ранее полученных нами аналогов [12], а также трудно разрешимые частично перекрывающиеся сигналы протонов изомерных бромзамещённых тиенильных групп.

1,4-Бис(3-бромтиофен-2-ил)бутан-1,4-дион (5). Прокаливают 2.65 г (19.4 ммоль) ZnCl_2 в вакууме 15 мин при температуре ~300 °С. Затем колбу охлаждают и вносят в неё раствор 1.4 мл (15.0 ммоль) *трет*-бутилового спирта и 2.1 мл (15.0 ммоль) триэтиламина в 10 мл сухого бензола. Перемешивают в течение 2 ч до полного растворения хлорида цинка, после чего добавляют 3.00 г (14.6 ммоль) 2-ацетил-3-бромтиофена (**9**) и 2.77 г (9.7 ммоль) 3-бром-2-бромацетилтиофена (**10**). Реакционную смесь перемешивают в течение 7 сут, после чего добавляют 5% H_2SO_4 и отфильтровывают выпавший осадок, который затем промывают бензолом. Полученный фильтрат промывают 5% раствором NaCl и сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают досуха на роторном испарителе. Остаток промывают на фильтре холодным метанолом, перекристаллизовывают из бензола и получают 3.14 г (79%) дикетона **5**. Т. пл. 136–138 °С. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 36.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 115.1; 132.9; 134.3; 138.7; 191.2 (CO). Найдено, %: С 35.37; Н 1.90. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 35.31; Н 1.98.

1-(3-Бромтиофен-2-ил)-4-(4-бромтиофен-2-ил)бутан-1,4-дион (6) получают по аналогичной методике из 1.48 г (5.2 ммоль) кетона **10** и 1.60 г (7.8 ммоль) 2-ацетил-4-бромтиофена (**12**), 0.75 мл (7.8 ммоль) *t*-BuOH, 1.10 мл (7.8 ммоль) триэтиламина в 5 мл сухого бензола и 1.42 г (10.4 ммоль) хлорида цинка. Перемешивание продолжают 14 сут. Полученный продукт **5** перекристаллизовывают из этанола, выход 0.88 г

(42%). Т. пл. 133–137 °С. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 32.5 ($\text{C}=\text{O}$); 35.4 ($\text{C}=\text{O}$); 110.6; 114.3; 130.7; 132.3; 133.5; 133.9; 137.8; 143.8; 190.1 (CO); 190.3 (CO). Найдено, %: С 35.45; Н 1.81. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 35.31; Н 1.98.

1,4-Бис(4-бромтиофен-2-ил)бутан-1,4-дион (7). К взвеси 0.375 г (2.3 ммоль) хлорида алюминия в 10 мл сухого хлороформа добавляют 0.200 г (0.8 ммоль) 1,4-ди(2-тиенил)бутан-1,4-диона, после чего постепенно при охлаждении добавляют по каплям раствор 0.12 мл (2.4 ммоль) брома в 3 мл сухого хлороформа. Реакционную смесь перемешивают в течение ~16 ч, после чего выливают в раствор 2 н. HCl , перемешивают в течение 20–30 мин, органический слой отделяют, экстрагируют хлороформом (3×10 мл), объединённый экстракт промывают разбавленным раствором соды и водой, сушат над MgSO_4 , упаривают, растирают в небольшом количестве холодного этанола, отфильтровывают осадок, сушат и получают 0.28 г (87%) продукта с т. пл. 134–136 °С (CHCl_3), спектр ЯМР ^1H которого полностью совпадает с приведённым в работе [14].

Реакция 3-бромтиофена (4) с ацетилхлоридом. Раствор 0.64 мл (6.8 ммоль) 3-бромтиофена (4) и 0.50 мл (7.0 ммоль) ацетилхлорида в 5 мл сухого CH_2Cl_2 добавляют по каплям к суспензии 1.6 г (12.0 ммоль) хлорида алюминия в 10 мл CH_2Cl_2 в течение 20 мин при перемешивании и охлаждении. После окончания добавления смесь в течение 6 ч нагревают при перемешивании до 40 °С, выливают на 100 г льда, добавляют 1 мл конц. HCl и перемешивают ещё в течение 1 ч. Органическую фазу отделяют, водный слой экстрагируют хлористым метиленом (3×25 мл). Объединённый экстракт промывают раствором соляной кислоты и водой, высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают, после чего получают 1.27 г (91%) смеси изомерных 2-ацетил-3-бромтиофена (9) и 2-ацетил-4-бромтиофена (12) в соотношении 10:1 (по данным спектра ЯМР ^1H).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Г. Абашев, А. Ю. Бушуева, Е. В. Шкляева, *XTC*, 167 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 130 (2011).]
2. K. Ogura, R. Zhao, H. Yanai, K. Maeda, R. Tozawa, Sh. Matsumoto, M. Akazome, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 2359 (2002).
3. S. Varis, M. Ak, C. Tanyeli, I. M. Akhmedov, L. Toppare, *Eur. Polymer J.*, **42**, 2352 (2006).
4. J. P. Zonde, M. R. J. Elsegood, K. S. Ryder, *Acta Cryst.*, **C60**, 0166 (2004).
5. Л. И. Беленький, Г. П. Громова, В. И. Смирнов, *XTC*, 1356 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 1092 (2008).]
6. H. Stetter, M. Schreckenberger, *Tetrahedron Lett.*, **14**, 1461 (1973).
7. H. Stetter, B. Rajh, *Chem. Ber.*, **109**, 534 (1976).
8. N. M. Nevar, A. V. Kel'in, O. G. Kulinkovich, *Synthesis*, 1259 (2000).
9. W. Horton, *J. Org. Chem.*, **14**, 761 (1949).
10. A. Merz, F. Ellinger, *Synthesis*, 462 (1991).
11. P. E. Just, K. I. Chahe-Ching, P. C. Lacaze, *Tetrahedron*, **58**, 3467 (2002).
12. В. И. Смирнов, А. В. Афанасьев, Л. И. Беленький, *XTC*, 1485 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1199 (2010).]
13. S. E. Ellinger, *Neue Synthesestrategie zu α - und α,ω -substituierten Oligo- und Polythiophenen und deren Selbstorganisation*, Diss., Ulm, 2006.
14. V. Duchenet, C. G. Andrieu, J.-M. Catel, G. Le Costumer, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **118**, 117 (1996).
15. P. Bilik, F. Tanious, A. Kumar, W. D. Wilson, D. W. Boykin, P. Colson, C. Houssier, M. Facompré, Ch. Tardy, Ch. Bailly, *ChemBioChem*, **2**, 559 (2001).
16. Я. Л. Гольдфарб, Г. П. Громова, Л. И. Беленький, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1228 (1971).

17. В. А. Смирнов, А. В. Зимичев, Г. А. Лыжова, А. Е. Липкин, *ХГС*, 35 (1982). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **18**, 28 (1982).]
18. В. А. Смирнов, А. Е. Липкин, Пат. СССР 341800; *Бюлл. изобрет.*, № 19, 101 (1972).
19. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1968, с. 234.

¹ *Московский государственный университет тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, пр. Вернадского, 86, Москва 119571, Россия, e-mail: mtht406@mail.ru*

*Поступило 8.08.2012
После доработки 25.01.2013*

² *Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия e-mail: libel@ioc.ac.ru*
