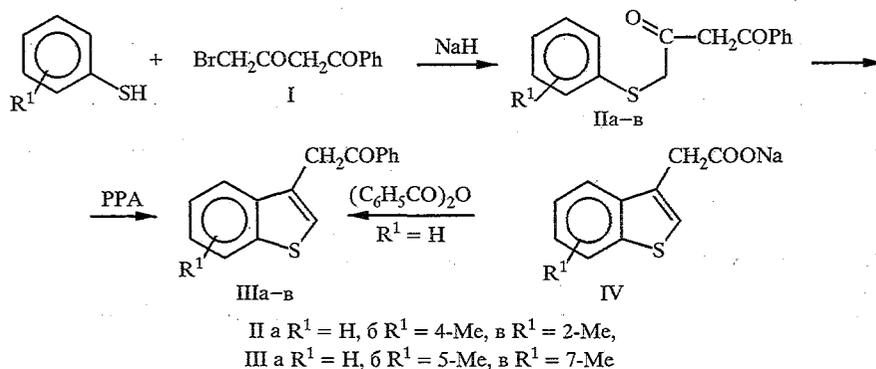


С. В. Толкунов

**КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИДИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ.
 НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ
 3-ФЕНАЦИЛБЕНЗО[*b*]ТИОФЕНОВ
 И 3-ФЕНАЦИЛ-5-ЭТИЛТИЕНО[2,3-*b*]ТИОФЕНА. СИНТЕЗ
 НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОТИЕНО[2,3-*c*]ПИРИЛИЯ
 И ТИЕНО[2',3':5,4]ТИЕНО[2,3-*c*]ПИРИЛИЯ И ПИРИДИНОВЫХ
 ОСНОВАНИЙ**

Предложен новый способ получения замещенных 3-фенацилбензо [*b*] тиофенов внутримолекулярной циклизацией 1-фенил-4-(5-этилтиенилтио-2)бутандионов-1,3 в ПФК. Аналогичная циклизация 1-фенил-4-(5-этилтиенилтио-2)бутандиона-1,3 приводит к 3-фенацил-5-этилтиено[2,3-*b*]тиофену. Ацилирование замещенных 3-фенацилбензо [*b*] тиофенов и 3-фенацил-5-этилтиено[2,3-*b*]тиофена ангидридами алифатических кислот в присутствии хлорной кислоты приводит к перхлоратам 1-алкил-3-фенилбензотиено[2,3-*c*]пирилия и перхлорату 2-этил-5-фенил-7-метилтиено[2',3':5,4]тиено[2,3-*c*]пирилия. При действии ацетата аммония на полученные соли образуются соответствующие пиридиновые основания.

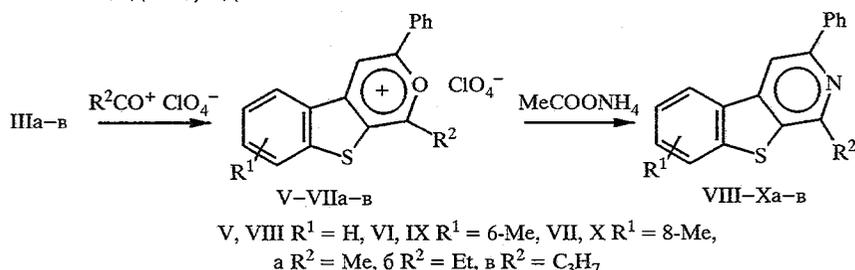
Одним из перспективных путей развития химии солей пирилия является синтез на их основе новых биологически активных соединений. Так, ранее нами был осуществлен синтез солей 1,3-диалкилбензо [*b*] тиено[2,3-*c*]пирилия и на их основе 1,3-диалкилбензо [*b*] тиено[2,3-*c*]пиридинов, среди которых найдены соединения, обладающие нейрорегуляторной активностью [1]. Для синтеза солей пирилия была использована реакция кислотно-катализируемой гетероциклизации [2], заключающаяся в ацилировании 3-ацетонилбензо [*b*] тиофена ангидридами алифатических кислот в присутствии хлорной кислоты. Данное сообщение является продолжением работ по изучению реакции кислотно-катализируемой гетероциклизации в ряду бензо [*b*] тиофена и тиено[2,3-*b*]тиофена [3,4]. Объекты гетероциклизации — 3-фенацилбензо [*b*] тиофены и 3-фенацил-5-этилтиено[2,3-*b*]тиофен. Последние в литературе не описаны. При синтезе фенацильных производных ароматических и гетероароматических систем обычно исходят из соответствующих арил(гетерил)уксусных кислот [5—6]. Ввиду труднодоступности исходных бензо [*b*] тиофен-3-уксусных кислот, получаемых по методу [7, 8], этот путь нам показался непривлекательным. Для синтеза 3-фенацилбензо [*b*] тиофенов был использован синтетический подход, аналогичный синтезу



3-фенацилбензо[*b*]фуранов [9] и заключающийся во внутримолекулярной циклизации 1-фенил-4-фенилтиобутандионов-1,3 Па—в в ПФК. Исходные 1-фенил-4-фенилтиобутандионы-1,3 Па—в получены взаимодействием тиофенолятов натрия с 1-фенил-4-бромбутандионом-1,3 (I).

Попытка получить дикетоны Па—в по реакции Кляйзена из эфиров (фенилтио)уксусных кислот и ацетофенона, аналогично получению 1-фенил-4-феноксипутандионов-1,3 [9], была неудачна, так как в этом случае происходит гидролиз эфиров. По данным ИК и ПМР спектров, дикетоны Па—в находятся в енольной форме. ИК спектры содержат группу полос поглощения связей С=C и С=О енольной формы в области 1610...1655 см⁻¹. В спектрах ПМР присутствует сигнал протона при двойной связи в области 5,5 м. д. и группы ОН енольной формы в области 14,3 м. д.

Циклизация 1-фенил-4-фенилтиобутандионов-1,3 Па—в в замещенные 3-фенацилбензо[*b*]тиофены IIIa—в проходит при нагревании в ПФК. Выходы кетонов достигают 60%. Встречный синтез 3-фенацилбензо[*b*]тиофена (IIIa) осуществлен нагреванием натриевой соли бензо[*b*]тиофен-3-уксусной кислоты с бензойным ангидридом. Соединение IIIa, полученное разными методами, идентично.



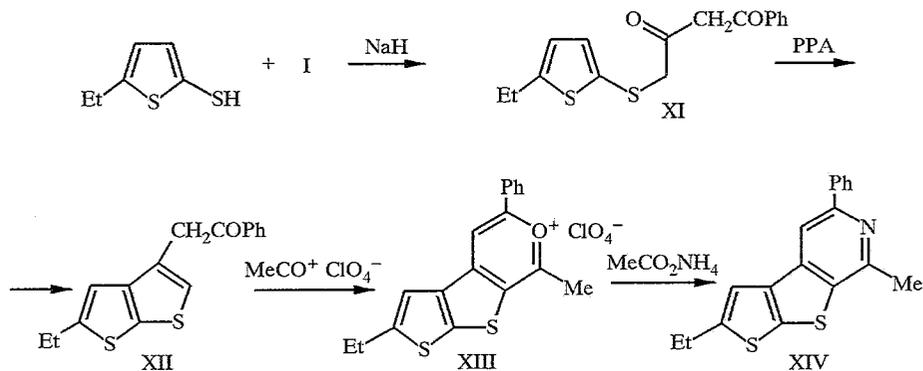
Ацилирование кетонов IIIa—в ангидридами алифатических кислот в присутствии хлорной кислоты приводит к перхлоратам 1-алкил-3-фенилбензотиено[2,3-*c*]пирилия V—VIIa—в, выделенным с выходами, близкими к количественным (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т _{пл.} , °С	Выход, %
		С	Н	Cl	S		
Va	C ₁₈ H ₁₃ ClO ₅ S	57,7	3,8	9,2	8,2	270...271	93
		57,4	3,5	9,4	8,5		
Vб	C ₁₉ H ₁₅ ClO ₅ S	58,1	3,9	9,4	8,4	255...256	91
		58,4	3,8	9,1	8,2		
Vв	C ₂₀ H ₁₇ ClO ₅ S	59,6	4,0	8,5	8,1	233...234	90
		59,3	4,2	8,8	7,9		
VIa	C ₁₉ H ₁₅ ClO ₅ S	58,6	3,6	9,0	8,5	265...266	92
		58,4	3,8	9,1	8,2		
VIб	C ₂₀ H ₁₇ ClO ₅ S	59,1	4,0	8,6	7,8	249...251	91
		59,3	4,2	8,8	7,9		
VIв	C ₂₁ H ₁₉ ClO ₅ S	60,4	4,2	8,7	7,5	244...245	91
		60,2	4,5	8,5	7,7		
VIIa	C ₁₉ H ₁₅ ClO ₅ S	58,5	3,6	9,3	8,0	275...276	94
		58,4	3,8	9,1	8,2		
VIIб	C ₂₀ H ₁₇ ClO ₅ S	59,0	4,0	8,7	7,7	258...259	91
		59,3	4,2	8,8	7,9		
VIIв	C ₂₁ H ₁₉ ClO ₅ S	60,4	4,7	8,4	7,6	256...257	90
		60,2	4,5	8,5	7,7		

В ИК спектрах солей V—VIIa—в имеются полосы поглощения в области 1610 и 1530 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям пирилевого цикла.



Представлялось интересным использовать разработанный способ для синтеза 3-фенацилтиено[2,3-*b*]тиофена. Взаимодействием 2-мерkapто-5-этилтиофена с бромдикетоном I получен 1-фенил-4-(5-этил-2-тиенилтио)-бутандион-1,3 (XI), циклизация которого в ПФК дает 3-фенацил-5-этилтиено[2,3-*b*]тиофен (XII). Ацилирование уксусным ангидридом проходит по свободному α -положению тиофенового ядра, давая перхлорат пирилия XIII. 1-Алкил-3-фенилбензотиено[2,3-*c*]пиридин VIII—Ха—в и 2-этил-5-фенил-7-метилтиено[2',3':5,4]тиено[2,3-*c*]пиридин получены нагреванием соответствующих солей пирилия с ацетатом аммония в уксусной кислоте (табл. 2).

Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т _{пл.} °С	Выход, %
		С	Н	N	S		
VIIa	C ₁₈ H ₁₃ NS	<u>78,4</u>	<u>4,9</u>	<u>5,0</u>	<u>11,5</u>	74...76	89
		78,6	4,7	5,1	11,6		
VIIIб	C ₁₉ H ₁₅ NS	<u>78,8</u>	<u>5,0</u>	<u>4,6</u>	<u>11,4</u>	97...98	88
		78,9	5,2	4,8	11,1		
VIIIв	C ₂₀ H ₁₇ NS	<u>79,5</u>	<u>5,8</u>	<u>4,7</u>	<u>10,4</u>	71...73	90
		79,2	5,6	4,6	10,6		
IXa	C ₁₉ H ₁₅ NS	<u>78,7</u>	<u>5,3</u>	<u>5,0</u>	<u>11,0</u>	94...95	91
		78,9	5,2	4,8	11,1		
IXб	C ₂₀ H ₁₇ NS	<u>79,4</u>	<u>5,8</u>	<u>4,4</u>	<u>10,5</u>	66...68	90
		79,2	5,6	4,6	10,6		
IXв	C ₂₁ H ₁₉ NS	<u>79,4</u>	<u>6,2</u>	<u>4,5</u>	<u>10,3</u>	59...60	87
		79,5	6,0	4,4	10,1		
Xa	C ₁₉ H ₁₅ NS	<u>78,7</u>	<u>5,0</u>	<u>4,7</u>	<u>11,4</u>	103...104	89
		78,9	5,2	4,8	11,1		
Xб	C ₂₀ H ₁₇ NS	<u>79,3</u>	<u>5,5</u>	<u>4,6</u>	<u>10,3</u>	128...129	87
		79,2	5,6	4,6	10,6		
Xв	C ₂₁ H ₁₉ NS	<u>79,3</u>	<u>6,2</u>	<u>4,6</u>	<u>10,3</u>	104...105	88
		79,5	6,0	4,4	10,1		
XIV	C ₁₈ H ₁₅ NS ₂	<u>69,5</u>	<u>4,7</u>	<u>4,8</u>	<u>20,5</u>	69...70	84
		69,9	4,9	4,5	20,7		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, спектры ПМР — на приборе Tesla BS-267 (60 МГц), внутренний стандарт ТМС. Спектры пирилиевых солей зарегистрированы в CF₃COOH, пиридиновых оснований — в CCl₄.

Т а б л и ц а 3

Спектральные характеристики соединений Va—Xa, XIII, XIV

Соединение	Спектр ПМР, δ, м. д.
Va	3,30 (3H, с, 1-CH ₃); 7,60...8,67 (9H, м, H _{аром}); 8,87 (1H, с, 4-H)
VIa	2,53 (3H, с, 6-CH ₃); 3,29 (3H, с, 1-CH ₃); 7,60...8,60 (8H, м, H _{аром}); 8,77 (1H, с, 4-H)
VIIa	2,67 (3H, с, 8-CH ₃); 3,30 (3H, с, 1-CH ₃); 7,81...8,78 (8H, м, H _{аром}); 8,90 (1H, с, 4-H)
VIIIa	2,71 (3H, с, 1-CH ₃); 7,21...8,15 (10H, м, H _{аром})
IXa	2,51 (3H, с, 6-CH ₃); 2,71 (3H, с, 1-CH ₃); 7,21...8,10 (9H, м, H _{аром})
Xa	2,57 (3H, с, 8-CH ₃); 2,70 (3H, с, 1-CH ₃); 7,20...8,10 (9H, м, H _{аром})
XIII	1,50 (3H, т, 2-CH ₂ CH ₃); 3,00 (2H, к, 2-CH ₂ CH ₃); 3,17 (3H, с, 7-CH ₃); 7,50 (1H, с, 3-H); 7,60...8,60 (6H, м, H _{аром})
XIV	1,38 (3H, т, 2-CH ₂ CH ₃); 2,64 (3H, с, 7-CH ₃); 2,90 (2H, к, 2-CH ₂ CH ₃); 7,10 (1H, с, 3-H); 7,20...8,10 (6H, м, H _{аром})

1-Фенил-4-бромбутандион-1,3 (I). К раствору 16,2 г (0,1 моль) бензоилацетона в 150 мл сухого эфира при охлаждении ледяной водой добавляют 16 г (0,1 моль) брома. Раствор перемешивают 2 ч и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Выливают на лед, эфирный раствор отделяют, промывают 5% раствором NaHCO₃, водой, сушат Na₂SO₄. Эфир удаляют, остаток кристаллизуют из гексана. Выход 20 г (83%). T_{пл} 32 °C. Спектр ПМР (C₇F₈): 3,43 (2H, с, CH₂); 5,87 (1H, с, -CH=); 6,80...7,20 (5H, м, H_{аром}); 14,3 м. д. (1H, с, HO—C=C). Найдено, %: C 50,1; H 3,5; Br 33,5%. C₁₀H₉BrO₂. Вычислено, %: C 49,8; H 3,7; Br 33,2.

1-Фенил-4-фенилтиобутандион-1,3 (IIa). К 2,4 г (0,1 моль) NaH в 100 мл сухого ТГФ добавляют по каплям раствор 11,0 г (0,1 моль) тиофенола в 30 мл ТГФ. К полученной суспензии тиофенолята натрия при перемешивании добавляют 24,1 г (0,1 моль) 1-фенил-4-бромбутандиона-1,3. Смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин и 1 ч при 60 °C. Тетрагидрофуран отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют 100 мл воды, кристаллы отфильтровывают. Выход 19,2 г (71%). T_{пл} 49...51 °C (из гексана). ИК спектр: 1650...1610 (C=C и C=O), 1570, 1300, 1270, 1080 см⁻¹. Спектр ПМР (C₅D₅N): 3,90 (2H, с, CH₂); 6,60 (1H, с, -CH=); 7,00...7,70 м. д. (10H, м, H_{аром}). Найдено, %: C 71,3; H 5,0; S 12,0. C₁₆H₁₄O₂S. Вычислено, %: C 71,1; H 5,2; S 11,9.

1-Фенил-4-(*п*-толилтио)бутандион-1,3 (IIб). Получают по методике, аналогичной получению соединения IIa, используя в качестве исходного *п*-тиокрезол. Выход 73%. T_{пл} 41...42 °C (из гексана). Найдено, %: C 71,5; H 5,8; S 11,5. C₁₇H₁₆O₂S. Вычислено, %: C 71,8; H 5,6; S 11,3.

1-Фенил-4-(*о*-толилтио)бутандион-1,3 (IIв). Получают по методике, аналогичной получению соединения IIa, используя в качестве исходного *о*-тиокрезол. Выход 70%. T_{пл} 35...36 °C (из гексана). Спектр ПМР (C₇F₈): 1,90 (3H, с, CH₃); 3,30 (2H, с, CH₂); 5,50 (1H, с, -CH=); 6,90...7,70 (9H, м, H_{аром}); 14,2 м. д. (1H, с, HO—C=C). Найдено, %: C 71,5; H 5,7; S 11,5. C₁₇H₁₆O₂S. Вычислено, %: C 71,8; H 5,6; S 11,3.

3-Фенацилбензо[*b*]тиофен (IIIa). А. К 200 г ПФК при интенсивном перемешивании добавляют 27 г (0,1 моль) diketона IIa. Полученную смесь выдерживают 2,5 ч при температуре 75...80 °C. Смесь охлаждают, выливают на 0,5 кг льда. Экстрагируют бензолом. Бензольный экстракт промывают 100 мл 3% раствора NaOH. Сушат Na₂SO₄. Бензол удаляют, остаток кристаллизуют из гексана. Выход 15 г (60%). T_{пл} 110...112 °C. ИК спектр: 1675 (C=O), 1585, 1330, 1210, 980, 775 см⁻¹. Найдено, %: C 76,4; H 5,1; S 12,4. C₁₆H₁₂OS. Вычислено, %: C 76,2; H 4,8; S 12,7.

Б. Натриевую соль бензо[*b*]тиофен-3-уксусной кислоты (0,1 моль) нагревают с двойным избытком бензойного ангидрида (0,2 моль) до 180 °С и выдерживают при этой температуре 1 ч. Смесь охлаждают, добавляют 100 мл 20% раствора NaOH. После растворения бензойной кислоты вещество извлекают бензолом, промывают бензольный слой водой, сушат Na₂SO₄. Бензол удаляют и остаток кристаллизуют из гексана. Выход 60%. ИК спектр продукта идентичен ИК спектру соединения IIIa, полученному циклизацией дикетона IIa по методу А. Проба смешения депрессии температуры плавления не дает.

5-Метил-3-фенацилбензо[*b*]тиофен (IIIb). Получают по аналогичной методике, циклизацией соединения IIb. Выход 63%. *T*_{пл} 57...59 °С. ИК спектр: 1680 см⁻¹ (C=O). Найдено, %: С 76,4; Н 5,0; S 12,1. С₁₇H₁₄OS. Вычислено, %: С 76,7; Н 5,3; S 12,0.

7-Метил-3-фенацилбензо[*b*]тиофен (IIIв). Получают по аналогичной методике, циклизацией дикетона IIв. Выход 63%. *T*_{пл} 101...102 °С. ИК спектр: 1680 см⁻¹ (C=O). Найдено, %: С 76,5; Н 5,2; S 12,3. С₁₇H₁₄OS. Вычислено, %: С 76,7; Н 5,3; S 12,0.

Общая методика получения перхлоратов 1-алкил-3-фенилбензотиено[2,3-*c*]пирилия V—VIIa—в и перхлората XIII. К раствору 0,01 моль кетонов IIIa—в или XII в 7 мл соответствующего ангидрида при комнатной температуре и перемешивании добавляют 1 мл 70% хлорной кислоты. Реакционная масса разогревается и через некоторое время затвердевает. Через 30 мин в реакционную смесь добавляют 20 мл эфира и осадок отфильтровывают. Промывают спиртом, эфиром и сушат. Кристаллизуют из уксусной кислоты (табл. 1).

Общая методика получения 1-алкил-3-фенилбензотиено[2,3-*c*]пиридинов VIII—Xa—в и пиридина XIV. Смесь 0,01 моль соединений V—VIIa—в, XIII, 10 г ацетата аммония и 80 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 3 ч. Упаривают раствор до половины и выливают в 100 мл холодной воды. Осадок отфильтровывают, кристаллизуют из гексана (табл. 2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. с. 770056 СССР / Алексеев Н. Н., Толкунов С. В., Комиссаров И. В., Ларина Т. Ф., Дуленко В. И. // Б. И. — 1985. — № 12. — С. 25.
2. Страдынь Я. П. // ХГС. — 1981. — № 10. — С. 1412.
3. Дуленко В. И., Толкунов С. В., Алексеев Н. Н. // ХГС. — 1981. — № 10. — С. 1351.
4. Дуленко В. И., Толкунов С. В., Алексеев Н. Н. // ХГС. — 1983. — № 1. — С. 37.
5. Дорофеев Г. Н., Кузнецов Е. В. // Химия гетероциклических соединений. Сб. 2. — Рига: Зинатне, 1970. — С. 207.
6. Кузнецов Е. В., Щербакоева И. В., Ушаков В. И., Дорофеев Г. Н. // ЖОрХ. — 1977. — № 3. — С. 631.
7. Sauter F., Barakay A. // Monatsh. Chem. — 1967. — Bd 98. — S. 2393.
8. Sauter F., Ecker F. // Monatsh. Chem. — 1968. — Bd 99. — S. 610.
9. Дуленко В. И., Толкунов С. В. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 889.

Институт физико-органической химии
и углехимии им. Л. М. Литвиненко
НАН Украины, Донецк 340114

Поступило в редакцию 08.10.97