

УДК 547.721+547.556.7

Роман ЛИТВИН, Юрій ГОРАК, Василь МАТІЙЧУК, Микола ОБУШАК

АРИЛЮВАННЯ 2-ТІОФЕНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ

Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: obushak@in.lviv.ua

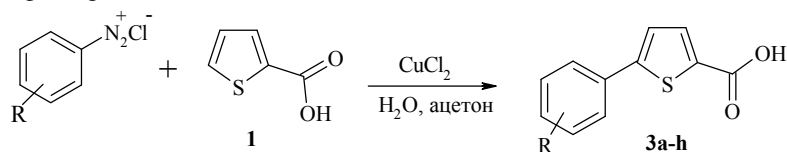
Показано, що 2-тіофенкарбонова кислота та її етиловий естер вступає в реакцію Меєрвейна: взаємодією 2-тіофенкарбонової кислоти та її етилового естеру з арендіазонієвими солями у присутності каталізатора CuCl_2 одержано низку 5-арил-2-тіофенкарбонових кислот та їхніх естерів.

Ключові слова: арилювання, 2-тіофенкарбонова кислота, реакція Меєрвейна, 5-арил-2-тіофенкарбонової кислоти, похідні тіофену.

Відомо, що, крім ненасичених аліфатичних сполук, арендіазонієвими солями арилюють і деякі гетероароматичні цикли [1, 2]. Найбільш реакційноздатними з-поміж них є похідні фурану [2]. З похідних тіофену в літературі описано арилювання цим методом тіофенкарбальдегіду [3–5] і 2-ацетилтіофену [6, 7]. Є також один приклад арилювання 2-тіофенкарбонової кислоти з невисоким виходом [4]. Арилтіофенкарбонові кислоти або їхні естери можна отримати паладій-каталітичною взаємодією похідних тіофенкарбонової кислоти з різними реагентами [8–10], але такі реакції не завжди селективні [11].

Враховуючи те, що серед похідних тіофену є чимало практично корисних речовин [12], що похідні тіофену з арильними замісниками важкодоступні, ми дослідили арилювання 2-тіофенкарбонової кислоти (**1**) та її етилового естеру (**2**) солями арендіазонію.

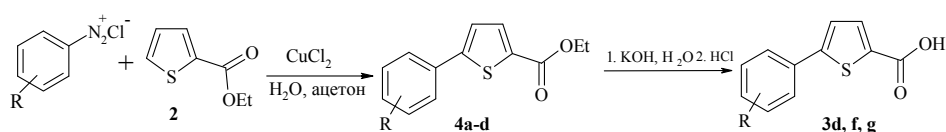
З'ясовано, що 2-тіофенкарбонова кислота **1** реагує з діазонієвими солями в присутності каталізатора купрум(II) хлориду за кімнатної температури, утворюючи 5-арил-2-тіофенкарбонові кислоти **3a-h**:



3: R = 2-NO₂ (**a**), 3-NO₂ (**b**), 2,4-Cl₂ (**c**), 2,5-Cl₂ (**d**),
2-OMe-4-NO₂ (**e**), 2-Cl (**f**), 4-Cl (**g**), 2-Cl-5-CF₃ (**h**).

Виходи сполук **3a-h** становлять 10–34%, що свідчить про значно меншу активність у цій реакції кислоти **2** порівняно з 2-фуранкарбонною кислотою [4, 13], що, ймовірно, зумовлено більшою ароматичністю тіофену порівняно з фураном.

Оскільки виходи сполук **3** при прямому арилюванні 2-тіофенкарбонною кислотою невисокі, то ми опрацювали метод одержання 5-арилтіофенкарбонних кислот **3** через відповідні естери **4a-d**. Варто зазначити, що арилювання етил 2-тіофенкарбоксилату **2** в умовах реакції Мерсвейна в літературі не описано. Ми проводили взаємодію сполуки **2** у водно-ацетоновому середовищі при кімнатній температурі. При цьому одержували естери **4a-d** з помірними виходами (20–35%).



4: R = 2,5-Cl₂ (**a**), 2-Cl (**b**), 3-Cl (**c**), 4-Cl (**d**). **3:** R = 2,5-Cl₂ (**d**), 2-Cl (**f**), 4-Cl (**g**).

Отримані етил 5-арил-2-тіофенкарбоксилати **4a, b, d** були легко переведені лужним гідролізом у відповідні кислоти **3d, f, g**, з виходами 80–90%. Константи цих кислот, одержаних двома методами, збіглися; депресії температури топлення змішаних зразків не спостерігали.

Хоча виходи сполук **3a-h** та **4a-d** невисокі, але арилювання відбувається в усіх випадках селективно (у положення 5 тіофенового циклу), а вихідними реагентами є доступні сполуки: ароматичні аміни й тіофенкарбонна кислота або її етиловий естер.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H записували на приладі Varian Mercury 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-d₆. Хімізміщення (δ, м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м.ч.).

5-Арил-2-тіофенкарбонні кислоти та етилові естери 5-арил-2-тіофенкарбонних кислот. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 3,2 г (0,025 моля) тіофен-2-карбонною кислоти **1**, або 3,9 г (0,025 моля) етилового естеру 2-тіофенкарбонною кислоти **2**, 0,5 г CuCl₂ · 2H₂O у 20 мл ацетону. До одержаного розчину при інтенсивному перемішуванні поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 0,027 моля відповідного аміну. Після закінчення виділення азоту продукти відфільтрували і перекристалізували з спирту (сполуки **3a-h**), або виділяли перегонкою у вакуумі (сполуки **4a-d**).

5-Арил-2-тіофенкарбонні кислоти (3d, f, g). До гарячого розчину відповідного естеру (0,05 моля) в етанолі поступово додавали гарячий етанольний розчин калій гідроксиду (4,2 г; 0,075 моля). Суміш залишали на ніч. Після підкислення соляною кислотою осад відфільтрували, промивали водою та перекристалізували зі спирту.

5-(2-Нітрофеніл)-2-тіофенкарбонна кислота (3a). Вихід 24%. T_{топл} 210–211 °С. Знайдено, %: С 53,19, Н 2,97, N 5,85, S 12,99. C₁₁H₇NO₄S. Обчислено, %: С 53,01, Н 2,83, N 5,62, S 12,86.

5-(3-Нітрофеніл)-2-тіофенкарбонна кислота (3b). Вихід 16%. T_{топл} 226–227 °С. Знайдено, %: С 53,24, Н 3,05, N 5,77, S 12,60. C₁₁H₇NO₄S. Обчислено, %: С 53,01, Н 2,83, N 5,62, S 12,86.

5-(2,4-Дихлорфеніл)-2-тіофенкарбонова кислота (3c). Вихід 34%. $T_{\text{топл}}$ 233–234°C. Знайдено, %: С 48,51, Н 2,42, S 11,43. $C_{11}H_6Cl_2O_2S$. Обчислено, %: С 48,37, Н 2,21, S 11,74.

5-(2,5-Дихлорфеніл)-2-тіофенкарбонова кислота (3d). Вихід 30%. $T_{\text{топл}}$ 227–228°C. Знайдено, %: С 48,24, Н 2,17, S 11,56. $C_{11}H_6Cl_2O_2S$. Обчислено, %: С 48,37, Н 2,21, S 11,74.

5-(2-Метокси-4-нітрофеніл)-2-тіофенкарбонова кислота (3e). Вихід 18%. $T_{\text{топл}}$ 273–274 °С. Знайдено, %: С 51,44, Н 3,06, N 5,28, S 11,61. $C_{12}H_9NO_5S$. Обчислено, %: С 51,61, Н 3,25, N 5,02, S 11,48.

5-(2-Хлорфеніл)-2-тіофенкарбонова кислота (3f). Вихід 22%. $T_{\text{топл}}$ 198–199°C. Знайдено, %: С 55,57, Н 3,13, S 13,28. $C_{11}H_7ClO_2S$. Обчислено, %: С 55,35, Н 2,96, S 13,43. Спектр ЯМР 1H : 7,37–7,42 (3 Н, м, C_6H_4 + 4-Н тіофен); 7,54 (1 Н, д, $J = 7,8$ Гц, C_6H_4); 7,62 (1 Н, д, $J = 7,8$ Гц, C_6H_4); 7,69 (1 Н, д, $J = 4,4$ Гц, 3-Н тіофен), 12,91 (1Н, ш.с, COOH).

5-(4-Хлорфеніл)-2-тіофенкарбонова кислота (3g). Вихід 10%. $T_{\text{топл}}$ 244–245°C. Знайдено, %: С 55,49, Н 2,74, S 13,21. $C_{11}H_7ClO_2S$. Обчислено, %: С 55,35, Н 2,96, S 13,43. Спектр ЯМР 1H : 7,09 (1 Н, д, $J = 5,2$ Гц, 4-Н тіофен); 7,37 (2 Н, д, $J = 8,4$ Гц, C_6H_4); 7,45 (2 Н, д, $J = 8,4$ Гц, C_6H_4), 7,72 (1 Н, д, $J = 5,2$ Гц, 3-Н тіофен); 12,74 (1Н, ш.с, COOH).

5-(2-Хлор-5-трифлуорометилфеніл)-2-тіофенкарбонова кислота (3h). Вихід 17%. $T_{\text{топл}}$ 180–181 °С. Знайдено, %: С 46,79, Н 1,78, S 10,24. $C_{12}H_6ClF_3O_2S$. Обчислено, %: С 47,00, Н 1,97, S 10,45.

Етил 5-(2,5-дихлорфеніл)-2-тіофенкарбоксилат (4a). Вихід 35%. $T_{\text{кип}}$ 190–200°C/2 мм. рт. ст. Знайдено, %: С 51,72, Н 3,17, S 10,45. $C_{13}H_{10}Cl_2O_2S$. Обчислено, %: С 51,84, Н 3,35, S 10,64.

Етил 5-(2-хлорфеніл)-2-тіофенкарбоксилат (4b). Вихід 20%. $T_{\text{кип}}$ 175–185°C/2 мм. рт. ст. Знайдено, %: С 58,34, Н 3,99, S 11,75. $C_{13}H_{11}ClO_2S$. Обчислено, %: С 58,54, Н 4,16, S 12,02.

Етил 5-(3-хлорфеніл)-2-тіофенкарбоксилат (4c). Вихід 34%. $T_{\text{кип}}$ 180–190°C/2 мм. рт. ст. Знайдено, %: С 58,72, Н 4,05, S 11,91. $C_{13}H_{11}ClO_2S$. Обчислено, %: С 58,54, Н 4,16, S 12,02.

Етил 5-(4-хлорфеніл)-2-тіофенкарбоксилат (4d). Вихід 30%. $T_{\text{кип}}$ 190–200°C/2 мм. рт. ст. Знайдено, %: С 58,39, Н 4,20, S 12,20. $C_{13}H_{11}ClO_2S$. Обчислено, %: С 58,54, Н 4,16, S 12,02.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Zollinger H.* Diazo chemistry. I. Aromatic and heteroaromatic compounds. Weinheim, 1994. – P. 243.
2. *Домбровский А.В.* Развитие и синтетическое использование реакции Меервейна // Успехи химии. – 1984. – Т. 3, № 10. – С. 1625–1647.
3. *Frimm R., Fišera L., Kovač J.* Thiophene Derivatives. I. Preparation of substituted 5-phenyl-2-thiophenecarbaldehydes // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1973. – Vol. 38, № 6. – P. 1809–1813.
4. *Racane L., Tralič-Kulenović V., Boykin D.W., Karminski-Zamola G.* Synthesis of new cyano-substituted bis-benzothiazolyl arylfurans and arylthiophenes // Molecules. – 2003. – Vol. 8. – P. 342–349.

5. *Обушак Н.Д., Матійчук В.С., Лытвын Р.З.* Синтез и реакции 5-арил-2-тиофенкарбальдегидов // Хим. гетероцикл. соед. – 2008. – № 8. – С. 1166–1171.
6. *Shridhar D. R., Sastry C. V., Reddy, Chaturvedi S. C., Gurumurthy R., Singh P. P. et al.* Synthesis and pharmacology of some new oxime ethers derived from 2-acetyl-5-arylthiofenes // Indian J. Chem. Sect. B. – 1984. – Vol 23, № 7. – P. 692–694.
7. *Лытвин Р., Матійчук В., Горак Ю., Обушак М.* 2-Ацетилтіофен у реакції Меєрвейна. Синтез 2-(5-арил-2-тієніл)хінолін-4-карбонових кислот // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2008. – Вип. 49, Ч. 2. – С. 30–34.
8. *Michael R. Michaelides, Yufeng Hong, Stanley DiDomenico, Jr., Erol K. Bayburt, Karen E. Asin, Donald R. Britton, Chun Wel Lin, and Kazumi Shiosaki* Substituted hexahydrobenzo[f]thieno[c]quinolines as dopamine d1-selective agonists: synthesis and biological evaluation in vitro and in vivo // J. Med. Chem. – 1997. – Vol 40. – P. 1585–1599.
9. *Kokovi M., Lawson Daku, Newton R.F., Pearce S.P., Vile J., Williams J.M.J.* Suzuki cross-coupling reactions using reverse-phase glass beads in aqueous media // Tetrahedron Letters. – 2003. – Vol. 44. – P. 5095–5098.
10. *Bobby Glover, Kimberly A. Harvey, Bing Liu, Matthew J. Sharp, and Maria F. Tymoschenko* Regioselective palladium-catalyzed arylation of 3-carboalkoxy furan and thiophene // Organic Letters. – 2003. – Vol. 5, № 3. – P.301–304.
11. *Itahara T.* Arylation of aromatic heterocycles with arenes and palladium(II) acetate // J. Org. Chem. – 1985. – Vol. 50. – P. 5272–5275.
12. *Hartough H. D.* Thiophene and its derivatives. New York. 1952.
13. *Горак Ю., Матійчук В., Лытвин Р., Обушак М.* Арилювання 2-ацетилфурану і синтез 2-ариламіно 4-(5-арил-2-фурил) тіазолів // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2006. – Вип. 47. – С. 193–200.

SUMMARY

Roman LYTVYN, Yuriy HORAK, Vasyl MATIYCHUK, Mykola OBUSHAK

ARYLATION OF 2-THIOPHENECARBOXYLIC ACID AND ETHYL 2-THIOPHENECARBOXYLATE

*Ivan Franko National University of Lviv
Kyryla & Mefodiya Str. 6, UA-79005 Lviv, Ukraine
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

It was shown, that 2-thiophenecarboxylic acid and ethyl 2-thiophenecarboxylate react with arenediazonium salts under Meerwein reaction conditions. 5-Aryl-2-thiophenecarboxylic acids and ethyl 5-aryl-2-thiophenecarboxylate were obtained by the reaction of 2-thiophenecarboxylic acid or ethyl 2-thiophenecarboxylate respectively with arenediazonium salts in the presence of catalyst CuCl_2 .

Key words: arylation, 2-thiophenecarboxylic acid, Meerwein reaction, 5-aryl-2-thiophenecarboxylic acids, thiophene derivatives.

Надійшла 17.11.2008
Прийнята до друку 21.11.2008