

УДК 547.583.5:547.235.4:547.39'05

## СИНТЕЗ АМІДІВ 3-АМІНО-2-КАРБМЕТОКСИТІОФЕНІВ

М. Шегедин, О. Барабаш, М. Кравець, Ю. Остап'юк\*

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

Описано метод отримання амідів 3-амінотіофен-2-карбоксилатів на основі продуктів бромарилування хлоракрилонітрилу та метил 3-[(сульфанілацетил)аміно]тіофен-2-карбоксилату в умовах циклізації Торпа–Циглера. Показано можливість застосування такого підходу для конструювання амідів заміщених 3-амінотіофенів та заміщених тіофен-2-карбонових кислот.

*Ключові слова:* реакція Торпа–Циглера,  $\alpha$ -хлоракрилонітрили, реакція Мервейна, 3-амінотіофен-2-карбонові кислоти.

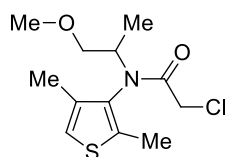
DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.308>

### 1. Вступ

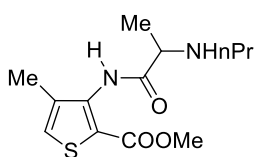
Похідні 3-амінотіофену широко застосовують як біологічно активні сполуки, барвники та аналітичні реагенти [1, 1]. Вони є також зручними синтетичними попередниками в органічному синтезі, оскільки аміногрупа дає змогу використовувати їх для подальшої модифікації [2]. Поєднання ж аміногрупи з іншими функційними групами у тіофеновому циклі відкриває можливості для анелювання інших гетероциклів до тіофенового кільця.

Похідні 3-амінотіофенів порівняно зі сполуками на основі 2-амінотіофенів, які також проявляють різноманітну біологічну активність, менш досліджені [3].

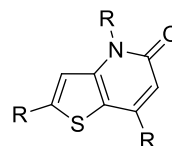
Тим не менш, вони є фрагментами структури численних біоактивних молекул, таких як гербіцид та фунгіцид диметенамід [5] чи місцевий анестетик артикаїн [6]. Чимало амідів 3-амінотіофену проявляють антимікробну [1, 7, 8] чи протипухлинну активність [9, 10]. Конденсовані системи, такі як тієно[3,2-*b*]піридин-5(4*H*)-они, розроблено відносно недавно як флуоресцентні барвники [11].



dimethenamid



articaïne



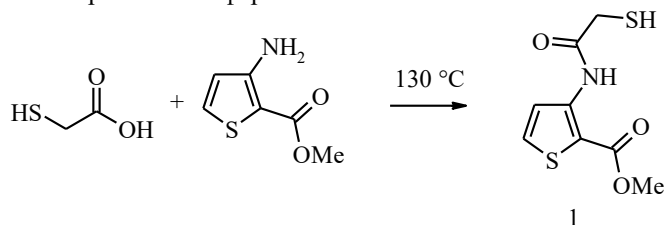
thieno[3,2-*b*]pyridine-5(4*H*)-ones

## 2. Результати досліджень та їх обговорення

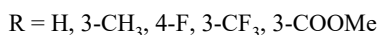
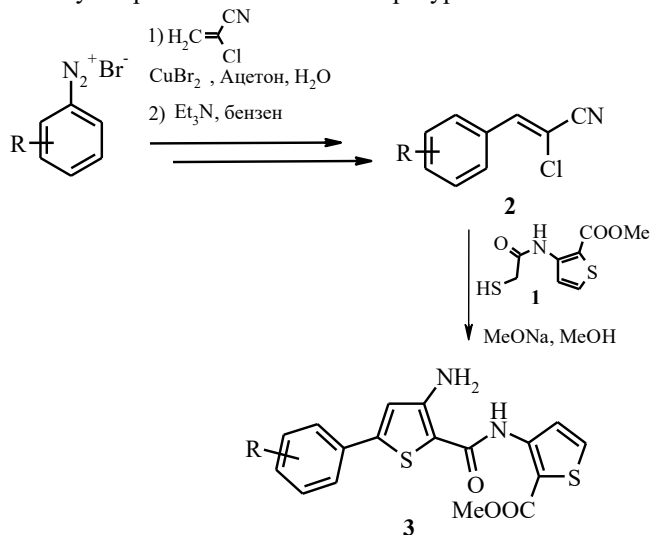
У цій праці описано метод синтезу амідів 3-аміно-2-карбметокситіофенів **3**, отриманих на основі 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів у циклізації Торпа-Циглера.

Раніше ми показали зручність використання продуктів бромарилування 2-хлоракрилонітрилу у синтезі 2-заміщених 3-аміно-5-арилтіофенів, зокрема амідів 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти [12–18]. Такий підхід нам вдалося застосувати також для синтезу амідів заміщених 3-амінотіофенів.

З метою дослідження можливості синтезу амідів 3-аміно-2-карбметокситіофенів **3** ми синтезували метил 3-(2-меркаптоацетамідо)тіофен-2-карбоксилат **1** та дослідили його взаємодію з 3-арил-2-хлоракрилонітрилами. Ми з'ясували, що метил 3-(2-меркаптоацетамідо)тіофен-2-карбоксилат **1** утворюється з високим виходом за нагрівання 3-аміно-2-карбметокситіофену з надлишком меркаптооцтової кислоти при 130 °С в інертній атмосфері:



3-Арил-2-хлоракрилонітрили отримали взаємодією арилдіазоній бромідів з 2-хлоракрилонітрилом в умовах реакції Меєрвейна [12] з наступним відщепленням HBr дією триетиламіну в бензені. Взаємодію 3-арил-2-хлоракрилонітрилів **2** з метил 3-(2-меркаптоацетамідо)тіофен-2-карбоксилатом **1** проводили у середовищі метанолу за наявності метилату натрію за кімнатної температури:



Метил 3-(3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідо)тіофен-2-карбоксилати **3** утворюються з високими виходами. Будову досліджуваних сполук підтверджено за допомогою ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії, а чистоту – хромато-мас-спектрометричним методом.

### 3. Висновки

На прикладі синтезу метил 3-(3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідо)тіофен-2-карбоксилатів продемонстровано зручний шлях селективного отримання амідів 3-амінотіофен-2-карбонових кислот, що створює перспективи для конструювання на їх основі комбінаторних бібліотек з метою пошуку біологічно активних сполук.

### 4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на приладі Bruker (500 МГц), розчинник –  $\text{DMSO-}D_6$ , внутрішній стандарт – ТМС.

3-Арил-2-бром-2-хлоропропіонітрили синтезували за методикою [12], 3-арил-2-хлоракрилонітрили **1** – за методикою [13].

**Метил 3-(2-меркаптоацетамідо)тіофен-2-карбоксилат 1.** У пробірку Шленка поміщають меркаптооцтову кислоту і метил 3-амінотіофен-2-карбоксилат заповнюють аргоном (інертна атмосфера). Реакційну суміш нагрівають при  $130\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 3 год. Після цього суміш виливають у воду. Осад метил 3-(2-меркаптоацетамідо)тіофен-2-карбоксилату **1** фільтрують і перекристалізують з метанолу.

**Метил 3-(2-меркаптоацетамідо)тіофен-2-карбоксилат 2.** Вихід 93 %;  $T_{\text{топл}} 96\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ): 2,03 (т,  $J = 9,1\text{ Hz}$ , 1H, SH), 3,45 (д,  $J = 9,1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,82 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,84 (д,  $J = 5,2\text{ Hz}$ , 1H, тіофен), 8,15 (д,  $J = 5,2\text{ Hz}$ , 1H, тіофен), 9,18 (1H, s, NH). Знайдено, %: C 41,40; H 3,85; N 5,95.  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 41,54; H 3,92; N 6,06.

**Метил 3-(3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідо)тіофен-2-карбоксилати 3.** У 25 мл метанолу розчиняють 0,7 г натрію. До отриманого розчину метилату натрію за температури  $20\text{ }^\circ\text{C}$  додають 10 ммоль (2,31 г) метил 3-(2-меркаптоацетамідо)тіофен-2-карбоксилату **1**, а тоді, підтримуючи температуру  $25\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$ , прикrapують за інтенсивного перемішування розчин 50 ммоль 3-арил-2-хлоракрилонітрилу **2** в 5 мл метанолу. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом години. Отже, утворюється осад. Суміш розводять 50 мл води. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують з суміші метанол–ДМФА (3:1).

**Метил 3-(3-аміно-5-фенілтіофен-2-карбоксамідо)тіофен-2-карбоксилат 3a.** Вихід 76 %.  $T_{\text{топл}} 186\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, DMSO): 10,31 (с, 1H, NH), 8,09 (д,  $J = 5,3\text{ Hz}$ , 1H, тіофен), 7,93 (д,  $J = 5,4\text{ Hz}$ , 1H, тіофен), 7,67 (д,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,53–7,34 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,07 (с, 1H, тіофен), 6,89 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, DMSO) д: 164,49, 161,06, 156,15, 145,75, 145,13, 133,47, 132,45, 129,39, 125,74, 121,57, 117,37, 108,29, 98,57, 56,09. Знайдено, %: C 56,88; H 3,87; N 7,85.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 56,97; H 3,94; N 7,82.

**Метил 3-[3-аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамідо]тіофен-2-карбоксилат 3b.** Вихід 72 %.  $T_{\text{топл}} 193\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, DMSO): 10,28 (с, 1H, NH), 8,09 (д,  $J = 5,4\text{ Hz}$ , 1H, тіофен), 7,93 (д,  $J = 5,3\text{ Hz}$ , 1H, тіофен), 7,56 (д,  $J = 7,8\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,28 (д,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,01 (с, 1H, тіофен), 6,87 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Знайдено, %: C 57,95; H 4,27; N 7,41.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 58,05; H 4,33; N 7,52.

**Метил 3-[3-аміно-5-(4-флуорофеніл)тіофен-2-карбоксамідо]тіофен-2-карбоксилат Зв.** Вихід 85 %.  $T_{\text{топл}}$  159 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO): 10,30 (с, 1H, NH), 8,08 (д,  $J = 5,2$  Hz, 1H, тіофен), 7,93 (д,  $J = 5,4$  Hz, 1H, тіофен), 7,75–7,69 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,30 (т,  $J = 8,6$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,03 (с, 1H, тіофен), 6,89 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,88 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Знайдено, %: C 54,17; H 3,42; N 7,36.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 54,24; H 3,48; N 7,44.

**Метил 3-[3-аміно-5-(3-(трифлуорометил)феніл)тіофен-2-карбоксамідо]тіофен-2-карбоксилат Зг.** Вихід 75 %.  $T_{\text{топл}}$  174 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO): 10,32 (с, 1H, NH), 8,09 (д,  $J = 5,4$  Hz, 1H, тіофен), 7,93 (д,  $J = 5,3$  Hz, 1H, тіофен), 7,93–7,75 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,38 (д,  $J = 8,6$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,05 (с, 1H, тіофен), 6,89 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Знайдено, %: C 50,59; H 3,00; N 6,51.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 50,70; H 3,07; N 6,57.

**Метил 3-[3-аміно-5-(3-(карбметокси)феніл)тіофен-2-карбоксамідо]тіофен-2-карбоксилат Зд.** Вихід 84 %.  $T_{\text{топл}}$  202 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) д: 10,31 (с, 1H, NH), 8,13 (с, 1H, тіофен), 8,08 (д,  $J = 5,4$  Hz, 1H, тіофен), 8,00–7,81 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,62 (т,  $J = 7,7$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,15 (с, 1H, тіофен), 6,88 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,90 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO): 165,73, 164,50, 160,95, 156,04, 145,06, 144,05, 133,43, 132,94, 130,63, 130,26, 130,02, 129,69, 125,77, 121,56, 118,21, 108,40, 99,10, 52,50, 52,36. Знайдено, %: C 54,71; H 3,84; N 6,71.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 54,80; H 3,87; N 6,73.

1. Radwan A. S., Makhoulf M. M., Abdel-Latif E. Azothiophene dyes nanotubes structure based thin films: synthesis, structural and optical characterization toward application in dye-sensitized solar cells // *Dyes and Pigments*. 2016. Vol. 134. P. 516–525. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.07.043>
2. Fekri A., Keshk E. M. Utility involving thioacetacetanilides as precursors for synthesis of new thiazole, thiadiazole and thiophene derivatives with antimicrobial activity // *J. Sulfur Chem.* 2016. Vol. 37 (2). P. 148–161. DOI: <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1114117>
3. Pat. WO2005066163A2. Thiophene derivatives as chk 1 inhibitors / Ashwell S., Gero T., Ioannidis S. et al. Publ. 5.2004.
4. Dagonneau D., Kolleth A., Lumbroso A. et al. Straightforward synthesis of 3-aminothiophenes using activated amides // *Helv. Chim. Acta*. 2019. Vol. 102 (4). P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/hlca.201900031>
5. Böger P. Finding the target site of chloroacetamides: a thorny subject // *J. Pesticide Sci.* 1997. Vol. 22. P. 257–262. DOI: <https://doi.org/10.1584/jpestics.22.257>
6. Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia // *Local Reg. Anesth.* 2012. Vol. 5. P. 23–33. DOI: <https://doi.org/10.2147/LRA.S16682>
7. Gaffer H. E., Fouda M. M. G., Khalifa M. E. Synthesis of some novel 2-amino-5-arylazothiazole disperse dyes for dyeing polyester fabrics and their antimicrobial activity // *Molecules*. 2016. Vol. 21 (1). P. 122–125. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21010122>
8. Abdel-Latif E., Amer F. A. Synthesis of some 4-arylazo-3-hydroxythiophene disperse dyes for dyeing polyester fabrics // *Monatsh. Chem.* 2008. Vol. 139(5). P. 561–567. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00706-007-0722-2>

9. *Abdel-Latif E., Keshk E. M., Khalil A. G. M.* et al. Synthesis, characterization, and anticancer activity (MCF-7) of some acetanilide-based heterocycles // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55(10). P. 2334–2341. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.3294>
10. *Fadda A.* Synthesis of some new arylazothiophene and arylazopyrazole derivatives as antitumor agents // *Pharmacol. Pharm.* 2012. Vol. 03(02). P. 148–157. DOI: <https://doi.org/10.4236/pp.2012.32022>
11. *Sung D. B., Mun B., Park S.* Synthesis, molecular engineering, and photophysical properties of fluorescent thieno[3,2-*b*]pyridine-5(4*H*)-ones // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 379–391. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01924>
12. *Batsyts S., Ostapiuk Y.* Synthesis of 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2013. Iss. 54. P. 265–269 (in Ukrainian).
13. *Batsyts S., Ostapiuk Y., Danyliv Ja.* et al. Synthesis of substituted 3-aminothiophenes and mechanism of their formation // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2014. No. 55. P. 325–331 (in Ukrainian).
14. *Ostapiuk Y., Kravets M., Shehedyn M.* et al. Synthesis of 3- and 5-azidopyrazoles // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2018. No. 59 (2). P. 305–310 (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.305>
15. *Kravets M., Shehedyn M., Ostapiuk Y.* Synthesis of 5-aryl-1*H*-pyrazol-3-amines // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2017. No. 58 (2). P. 270–274 (in Ukrainian).
16. *Shehedyn M., Kravets M., Ostapiuk Y.* Synthesis of 6-(*R*-phenyl)-3-phenylthieno[3,2-*d*][1,2,3]triazin-4(3*H*)-ones // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2017. No. 58 (2). P. 308–312 (in Ukrainian).
17. *Ostapiuk Y., Kravets M., Shehedyn M.* et al. Synthesis of 2-(*R*-phenyl)thieno[3,2-*b*]pyridine-5,7(4*H*,6*H*)-diones // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2016. No. 57 (2). P. 379–382 (in Ukrainian).
18. *Ostapiuk Y., Batsyts S., Obushak M.* Synthesis of substituted thieno[3,4-*d*][1,3]thiazolo-2-amines // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2015. No. 56. P. 232–236 (in Ukrainian).

## SYNTHESES OF METHYL 3-AMINOTHIOPHENE-2-CARBOXYLATE AMIDES

**M. Shehedyn, O. Barabash, M. Kravets, Y. Ostapiuk\***

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

Methods of the syntheses of 3-aminothiophene amides have not been developed enough yet. Nevertheless, they constitute partial structures of numerous bioactive molecules such as the herbicide and fungicide dimethenamid or the local anesthetic articaine among many others. A number of 3-aminothiophene amides display antimicrobial and anticancer activity. Fused heterocyclic systems such as thieno[3,2-*b*]pyridine-5(4*H*)ones were developed very recently as tunable fluorescent dyes.

In this work the methods of syntheses of amides of 3-aminothiophene-2-carboxylates are described. They are obtained by interaction of 2-chloro-3-arylacrylonitriles and methyl 3-[(sulfanylacetyl)amino]thiophene-2-carboxylate in Thorpe–Ziegler cyclization conditions. Reaction was carried out in methanolic solution at the sodium methylate presence. Convenient method of

obtaining of methyl 3-[(sulfanylacetyl)amino]thiophene-2-carboxylate by the interaction of methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate with thioglycolic acid in neat at 130 °C in the inert atmosphere has been worked out.

Aryl-2-chloroacrylonitriles were obtained by elimination of hydrogen bromide from 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles by the action of triethylamine with quantity yields. Started 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles have been obtained by interaction of aryldiazonium bromides and 2-chloroacrylonitrile at the Meerwein reaction conditions. This is convenient way for amides of substituted 3-aminothiophenes and substituted 5-aryl-3-aminothiophene-2-carboxylic acids obtaining. The formation of aryl substitute depends on chosen corresponding substituted aniline. That provides a high variability of the obtained derivatives.

*Keywords:* Thorpe–Ziegler-type cyclizations,  $\alpha$ -chloroacrylonitriles, Meerwein reactions, 3-aminothiophene-2-carboxylic acid.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.19

Прийнята до друку 19.02.20