

УДК 547.732.7

СИНТЕЗ 3-Н-2-АМІНОТІОФЕНІВ РЕАКЦІЄЮ ДЕКАРБОКСИЛЮВАННЯ ПОХІДНИХ АМІНОТІОФЕНІВ ГЕВАЛЬДА

М. Тупичак, Н. Походило, О. Шийка, М. Обушак

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

Розроблено методику одержання незаміщених у третьому положенні 2-амінотіофенів реакцією декарбоксілювання доступних похідних естерів 2-амінотіофен-3-карбонових кислот Гевальда.

Ключові слова: 2-амінотіофени, декарбоксілювання, реакція Гевальда, тієно[2,3-*b*]піридини.

Останніми десятиліттями похідні 2-амінотіофенів виявили себе як привабливі структурні блоки в синтезі різноманітних конденсованих гетероциклічних систем [1–3]. Зокрема, незаміщені в третьому положенні 2-амінотіофени є зручними реагентами при анелюванні піридинового циклу з утворенням функціоналізованих тієно[2,3-*b*]піридинів [4–8]. Тієнопіридини є привабливим об'єктом дослідження, оскільки вони виявляють широкий спектр біологічної активності: протизапальну [9], протипухлинну [10, 11] дії, протидіють раку молочної залози [12], мають противірусну активність [13], є інгібіторами РНК реплікації вірусу Гепатиту С [14], інгібіторами біосинтезу холестерину [15]. Тому розробка методів одержання 3-Н-2-амінотіофенів є актуальним завданням для хіміків-синтетиків.

У літературі описано низку підходів до синтезу незаміщених у третьому положенні 2-амінотіофенів. Найпоширенішим методом синтезу таких 2-амінотіофенів є відновлення відповідних 2-нітротіофенів [16–20] та 2-азидотіофенів [21, 22].

Як відновники використовували низку систем: водень на Pd/C каталізаторі [16,17], залізо в трифтороцтовій кислоті [18], хлорид Стануму(II) SnCl₂ в концентрованій хлоридній кислоті [19, 20]. Метод відновлення 2-азидотіофенів за допомогою водного розчину сірководню дозволяє одержати незаміщені в третьому положенні 2-амінотіофени, проте передбачає тристадійний процес синтезу вихідних реагентів через літійорганічні речовини з подальшою взаємодією з натрій азидом [21]. Схожим є метод відновлення тіофен-2-карбонілазидів до нітренів з подальшим перегрупованням Гофмана [22]. Недоліками цих методів є використання дорогих реагентів, каталізаторів, застосування високих тисків і температур, та/або труднощі на етапі виділення і, відповідно, недостатньо високий вихід продукту.

Ще один відомий синтетичний підхід до формування 2-амінотіофенів полягає в Cu(I)-каталітичному крос-сполученні 2-галогенотіофенів [23, 24] або 2-тієнілборних кислот [25] з аміаком. Обмеженнями методу є використання малодоступних каталізаторів – комплексів Cu(I) з органічними лігандами та важкодоступних тієнілборних кислот.

З огляду на перелічені вище недоліки ми запропонували метод синтезу незаміщених у третьому положенні 2-амінотіофенів з амінотіофенів Гевальда послідовними реакціями гідролізу естерної групи та подальшим декарбоксілюванням.

Функціоналізовані амінотіофени Гевальда одержували за відомою методикою з комерційно доступних реагентів (схема 1).

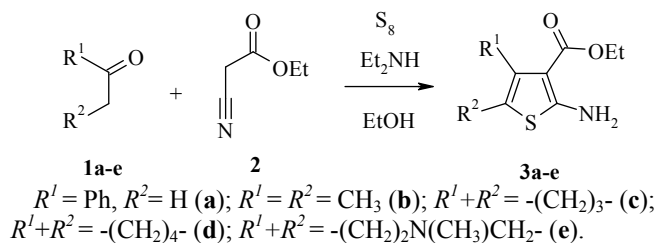


Схема 1. Одержання 2-амінотіофенів мультикомпонентною реакцією Гевальда.

*У випадку етил 2-аміно-4-феніл-тіофен-3-карбоксилату **3a** реакцію проводили у дві стадії:

1) конденсація Кневенегаля; 2) приєднання сірки та циклізація.

Одержані амінотіофени Гевальда **3** з естерною групою в положенні 3 *in situ* перетворено у відповідні карбонові кислоти, які в умовах реакції при кип'ятінні декарбоксілювали з утворенням цільових незаміщених у третьому положенні 2-амінотіофенів **4** з помірним виходом (схема 2).

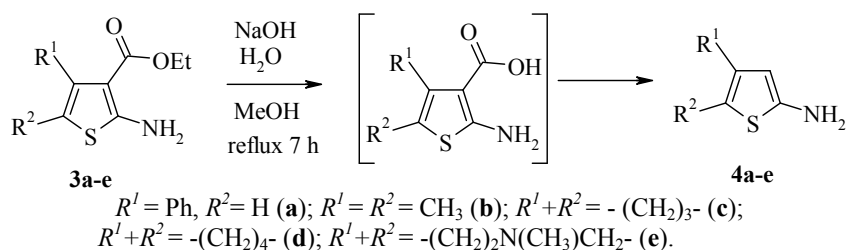


Схема 2. Одержання 3-Н-2-амінотіофенів.

Отже, ми запропонували препаративний спосіб одержання 3-Н-2-амінотіофенів, виходячи з доступних естерів 2-амінотіофен-3-карбонових кислот Гевальда.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник – $\text{DMSO-}d_6$. Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено відносно сигналу ТМС. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (С, Н, N).

Загальна методика одержання амінотіофенів Гевальда:

Морфолін (0,8 мл) докrapують до розчину метиленактивного нітрилу (0,01 моль), карбонільної сполуки (0,01 моль), сірки (0,32 г, 0,01 моль) в етанолі (3 мл). Реакційну суміш перемішують при нагріванні до 50–60 °С до повного розчинення сірки та випадання осаду. Утворену суспензію охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують, осад перекристалізують зі спирту.

Характеристики одержаних амінотіофенів Гевальда **3a-e** співпадають з літературними даними [26].

Загальна методика одержання 2-амінотіофенів 4a-e:

До розчину амінотіофену Гевальда **3** (8,9 ммоль) в 10 мл метанолу додають розчин 1,4г (35 ммоль) NaOH в 10 мл води. Реакційну суміш кип'ятять протягом 7 год, упарюють у вакуумі метанол і екстрагують амін **4** за допомогою DCM (3×15 мл). DCM упарюють у вакуумі, амін **4** перетворюють у гідрохлорид додаванням діоксану насиченого HCl . Водну фракцію підкислюють і упарюють у вакуумі з бензолом до сухого залишку. Промивають сіль бензолом, висушують та екстрагують гарячим метанолом. Висаджують гідрохлорид аміну ацетоном. Об'єднані фази гідрохлориду аміну перекристалізують з суміші метанол/ацетон, розчиняють у воді, підлужнюють розчином NaOH , одержуючи цільовий амін **4**.

4-Фенілтіофен-2-амін 4a. Біла кристалічна речовина. Вихід – 38%. Спектр ^1H ЯМР: δ 7,51 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7,33 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7,21 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, Ph-4), 6,55 (с, 1H, 5-H_{тіофен}), 6,29 (с, 1H, 3-H_{тіофен}), 5,56 (ш. с, 2H, NH_2). MS, m/z: 176 ($\text{M}^+ + 1$). Знайдено, %: С 68,61; Н 8,09; N 18,43. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NS}$. Обчислено, %: С 68,53; Н 7,99; N 18,30.

4,5-Диметилтіофен-2-амін 4b. Біла кристалічна речовина. Вихід – 36%. Спектр ^1H ЯМР: δ 5,58 (с, 1H, 3-H_{тіофен}), 4,72 (ш. с, 2H, NH_2), 2,11 (с, 3H, CH_3), 1,91 (с, 3H, CH_3). MS, m/z: 128 ($\text{M}^+ + 1$). Знайдено, %: С 56,74; Н 7,27; N 11,23. $\text{C}_6\text{H}_9\text{NS}$. Обчислено, %: С 56,65; Н 7,13; N 11,01.

5,6-Дигідро-4H-циклопента[b]тіофен-2-амін 4c. Біла кристалічна речовина. Вихід – 39%. Спектр ^1H ЯМР: δ 5,56 (с, 1H, 3-H_{тіофен}), 4,48 (ш. с, 2H, NH_2), 2,82–2,84 (м, 2H, CH_2), 2,71–2,73 (м, 2H, CH_2), 2,58–2,60 (м, 2H, CH_2). MS, m/z: 140 ($\text{M}^+ + 1$). Знайдено, %: С 60,49; Н 6,67; N 10,32. $\text{C}_7\text{H}_9\text{NS}$. Обчислено, %: С 60,39; Н 6,52; N 10,06.

4,5,6,7-Тетрагідро-бензо[b]тіофен-2-амін 4d. Біла кристалічна речовина. Вихід – 42%. Спектр ^1H ЯМР: δ 5,52 (с, 1H, 3-H_{тіофен}), 4,74 (ш. с, 2H, NH_2), 2,53–2,55 (м, 2H, CH_2), 2,34–2,36 (м, 2H, CH_2), 1,77–1,78 (м, 2H, CH_2), 1,69–1,71 (м, 2H, CH_2). MS, m/z: 154 ($\text{M}^+ + 1$). Знайдено, %: С 62,82; Н 7,47; N 9,30. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NS}$. Обчислено, %: С 62,70; Н 7,24; N 9,14.

6-Метил-4,5,6,7-тетрагідро-тісно[2,3-с]піридин-2-амін 4e. Біла кристалічна речовина. Вихід – 43%. Спектр ^1H ЯМР: δ 6,05 (с, 1H, 3-H_{тіофен}), 4,42 (дд, $J = 11,1$; 5,8 Гц, 1H, 7- CH_2), 3,43 (дд, $J = 10,9$; 5,4 Гц, 1H, 7- CH_2), 2,82–2,84 (м, 1H, CH_2), 2,61–2,63 (м, 1H, CH_2), 2,35 (с, 3H, CH_3), 2,09–2,11 (м, 1H, CH_2), 2,01–2,03 (м, 1H, CH_2). MS, m/z: 169 ($\text{M}^+ + 1$). Знайдено, %: С 57,28; Н 7,37; N 16,74. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 57,11; Н 7,19; N 16,65.

1. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Savka R. D., Obushak M. D.* Novel selected tandem transformations of the amino and carbonyl/nitrile groups in the Gewald thiophenes // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2010. Vol. 185. № 10. P. 2092–2100.
2. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Matiychuk V. S., Obushak M. D.* New convenient strategy for annulation of pyrimidines to thiophenes or furans via the one-pot multistep cascade reaction of 1H-tetrazoles with aliphatic amines // *ACS Comb. Sci.* 2015. Vol. 17. № 7. P. 399–403.
3. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Obushak M. D.* Ethyl 2-Aminothiophene-3-carboxylates in the synthesis of isomeric thienopyridines // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. № 12. P. 1748–1755.
4. *Mityuk A. P., Kolodych S. E., Mytnyk S. A.* et al. An Efficient Synthesis of Fused 3-Formylpyridines and 5-Formylpyrimidines // *Synthesis* 2010. N.16. P. 2767–2770.
5. *Ryabukhin S. V., Plaskon A. S., Volochnyuk D. M.* et al. Chlorotrimethylsilane-Mediated Synthesis of Functionalized Fused Pyridines: Reaction of 3-Formylchromones with Electron-Rich Aminoheterocycles // *Synthesis* 2007. N. 12. P. 1861–1871.
6. *Mityuk A. P., Volochnyuk D. M., Ryabukhin S. V.* et al. Recyclization Reactions of 5-Formyl-1,3-dimethyluracil with Electron-Rich Aminoheterocycles // *Synthesis* 2009. N. 11. P. 1858–1864.
7. *Volochnyuk D. M., Ryabukhin S. V., Plaskon A. S.* et al. Approach to the Library of Fused Pyridine-4-carboxylic Acids by Combes-Type Reaction of Acyl Pyruvates and Electron-Rich Aminoheterocycles // *J. Comb. Chem.* 2010. Vol. 12. P. 510–517.
8. *Volochnyuk D. M., Pushechnikov A. O., Krotko D. G.* et al. Electron-Rich Amino Heterocycles for Regiospecific Synthesis of Trifluoromethyl-Containing Fused Pyridines // *Synthesis* 2003. N. 10. P. 1531–1540.
9. *Zhu G.-D., Arendsen D. L., Gunawardana I. W.* et al. Selective Inhibition of ICAM-1 and E-Selectin Expression in Human Endothelial Cells. 2. Aryl Modifications of 4-(Aryloxy)thieno[2,3-c]pyridines with Fine-Tuning at C-2 Carbamides // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. P. 3469–3487.
10. *Curtin M. L., Frey R. R., Heyman H. R.* et al. Thienopyridine ureas as dual inhibitors of the VEGF and Aurora kinase families // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. P. 3208–3212.
11. *Pevet I., Brulé C., Tizot A.* et al. Synthesis and pharmacological evaluation of thieno[2,3-b]pyridine derivatives as novel c-Src inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. P. 2517–2528.
12. *Hung J. M., Arabshahi H. J., Leung E.* et al. Synthesis and cytotoxicity of thieno[2,3-b]pyridine and furo[2,3-b]pyridine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 86. P. 420–437.
13. *Bernardino A. M., Pinheiro L. C., Rodrigues C. R.* et al. Design, synthesis, SAR, and biological evaluation of new 4-(phenylamino)thieno[2,3-b]pyridine derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. P. 5765–5770.

14. Wang N.-Yu., Zuo W.-O., Xu Y. et al. Discovery and structure–activity relationships study of novel thieno[2,3-b]pyridine analogues as hepatitis C virus inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. P.1581–1588.
15. Suzuki M., Iwasaki H., Fujikawa Y. et al. Synthesis and Biological Evaluations of Condensed Pyridine and Condensed Pyrimidine-Based HMG-CoA Reductase Inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001. Vol. 11. P.1285–1288.
16. Arnould J. Cl., Delouvie B., Boutron P. et al. Synthesis and structure–activity relationships of thieno[2,3-b]pyrroles as antagonists of the GnRH receptor // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007 Vol. 17. P. 6448–6454.
17. Jin J., Wang Yo., Shi D. et. al. Muscarinic acetylcholine receptor antagonists: SAR and optimization of tyrosine ureas // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 5481–5486.
18. Pat. WO 2008156614 A2; Imidazopyrazines as protein kinase inhibitors / Tao Yu., David B. Belanger, Angela D. Kerekes, Zhaoyang Meng, Jayaram R. Tagat, Sara J. Esposite, Amit K. Mandal, Yushi Xiao, Bheemashankar A. Kulkarni, Yonglian Zhang, Patrick J. Curran, Ronald Doll, M. Arshad Siddiqui . Filed: Jun. 11, 2008. Pub. Date: Dec. 24, 2008.
19. Pat. US 5519015 A; Carbapenem antibiotic compounds / Frederic H. Jung. Filed: Mart 24, 1993. Pub. Date: May 21, 1996.
20. Marques M. A., Doss R. M., Urbach A. R. et al. Toward an Understanding of the Chemical Etiology for DNA Minor-Groove Recognition by Polyamides // *Helvetica Chimica Acta.* 2002. Vol. 85. P. 4485–4517.
21. Fevrier B., Dupas G., Bourguignon J. et al. Synthesis of New 4-Quinolone-type Compounds in the Benzo[b]thiophene Series // *J. Heterocyclic Chem.* 1993. Vol. 30. P. 1085–1088.
22. Lin X., Murray Je. M., Rico A. C. et. al. Discovery of 2-pyrimidyl-5-amidothiophenes as potent inhibitors for AKT: Synthesis and SAR studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 4163–4168.
23. Ntaganda R., Dhudshia Bh., Macdonaldz Ch. L. B. et al. Cross-coupling of aryl/heteroaryl bromides with ammonia using a copper-carbene catalyst // *Chem. Commun.* 2008. Vol. 46. P. 6200–6202.
24. Kim J., Chang S. Ammonium salts as an inexpensive and convenient nitrogen source in the Cu-catalyzed amination of aryl halides at room temperature // *Chem. Commun.* 2008. Vol. 26. 3052–3054.
25. Rao H., Fu H., Jiang Yu. et al. Easy Copper-Catalyzed Synthesis of Primary Aromatic Amines by Coupling Aromatic Boronic Acids with Aqueous Ammonia at Room Temperature // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. Vol. 48. P. 1114–1116.
26. Gewald K., Schinke E., Bottcher H. 2-Amino-tiophene aus methylenaktiven nitrilen, carbonylverbindungen und schwefel // *Chem. Ber.* 1966. Vol. 99 P. 94–100.

**SYNTHESIS OF 3-H-2-AMINOTHIOPHENES VIA DECARBOXYLATION
REACTION OF GEWALD AMINOTHIOPHENE DERIVATIVES****M. Tupyhak, N. Pokhodylo, O. Shyika, M. Obushak***Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: shiyka.olya@gmail.com*

A number of ethyl 2-aminothiophene-3-carboxylates were obtained via multicomponent Gewald reaction of ethyl 2-cyanoacetate with carbonyl compounds, sulphur in the presence of morpholine as catalyst. Such Gewald aminothiophene derivatives were found to be suitable reagents in synthesis of annulated heterocyclic derivatives with thiophene core. Hence, the method for 3-unsubstituted-2-aminothiophenes was here proposed. 3-H-2-aminothiophenes were obtained via decarboxylation reaction of 2-aminothiophene-3-carboxylic acids in satisfactory yields.

Key words: 2-aminothiophenes, decarboxylation, Gewald reaction, thieno[2,3-*b*]pyridines.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2015
Прийнята до друку 12.01.2016