

УДК 547.583.5:547.235.4:547.39'05

СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ ТІЕНО[3,4-*d*][1,3]ТІАЗОЛ-2-АМІНІВ

Ю. Остап'юк, С. Бациц, М. Обушак

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

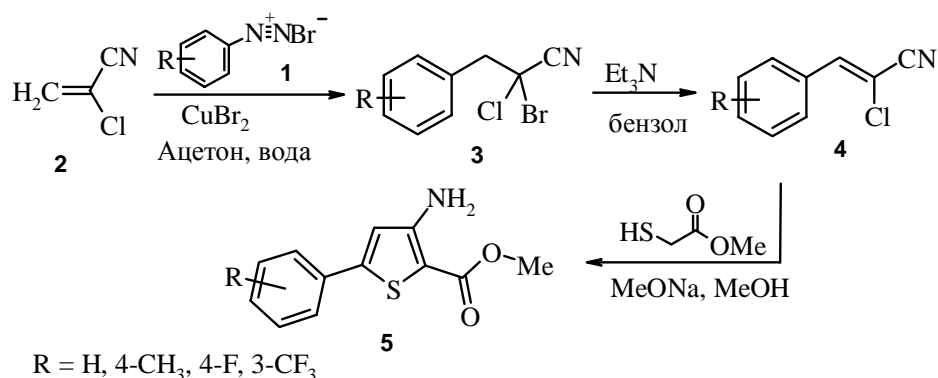
Описано метод отримання метил-2-аміно-6-арилтієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилатів з використанням метилових естерів 3-аміно-5-*R*-фенілтієніл-2-карбонових кислот та родану як родануючого агента. Цим методом отримано ряд метил 2-аміно-6-*R*-фенілтієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилатів.

Ключові слова: 3-амінотіофен, тіоціанатування, 2-амінотієно-[3,4-*d*][1,3]тіазоли.

3-Амінотіофени – добре відомі проміжні сполуки в органічному синтезі, оскільки можуть бути використані для подальших перетворень та одержання ряду сполук [1]. Вони є зручними вихідними речовинами для синтезу похідних тіофену та фармацевтичних препаратів [2–4]. Цікавою та практично не дослідженою гетероциклічною системою є 2-амінотієно[3,4-*d*][1,3]тіазоли. Єдиний описаний спосіб одержання заміщених 2-амінотієно[3,4-*d*][1,3]тіазолів – перетворення тіофен-3,4-діолів у відповідні 3,4-дихлорпохідні з подальшою циклізацією при взаємодії з тіосечовиною [5]. Заміщені 2-амінотієно[3,4-*d*][1,3]тіазоли є цікавими з погляду потенційної біологічної активності тієнотіазольних похідних [4], а також завдяки наявності аміногрупи їх можна застосовувати для подальшої модифікації. З огляду на відому реакцію роданування анілінів в *орто*-положення та подальшу циклізацію з утворенням конденсованих похідних амінотіазолу ми дослідили можливість застосування у такій реакції доступних похідних 3-амінотіофенів.

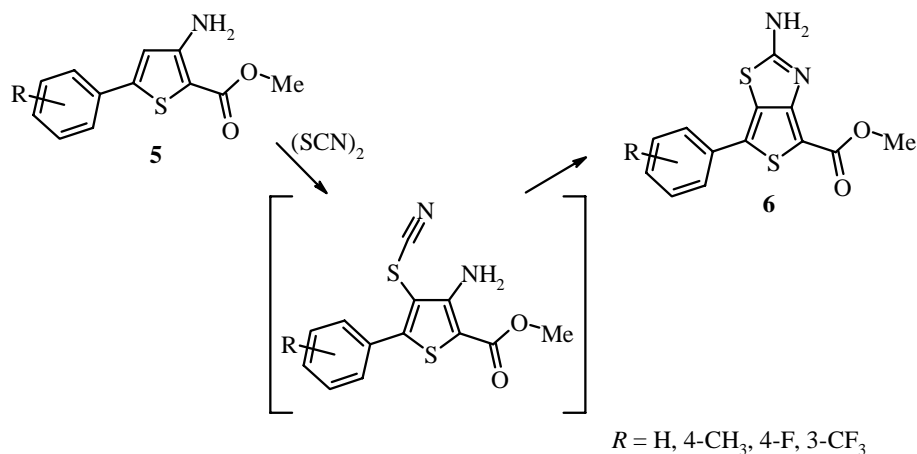
У цій праці описано метод синтезу метил-2-аміно-6-арилтієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилатів з використанням реакції роданування метилових естерів 3-аміно-5-*R*-фенілтієніл-2-карбонових кислот.

Вихідні метилові естери 3-аміно-5-*R*-фенілтієніл-2-карбонових кислот отримано взаємодією 3-арил-2-хлороакрилонітрилів з метилтіогліколятом у метанолі за наявності метилату натрію. Взаємодією арилдіазоній бромідів (**1**) з 2-хлороакрилонітрилом (**2**) в умовах реакції Меєрвейна [6] та відщеплення бромоводню у 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів (**3**) отримано 3-арил-2-хлороакрилонітрили (**4**) [7], які реагують з метилтіогліколятом за наявності метилату натрію у середовищі метанолу, утворюючи метилові естери 3-аміно-5-*R*-фенілтієніл-2-карбонових кислот **5**:



Аміноестери **5** утворюються з виходами 70–90 % у розрахунку на відповідний 3-арил-2-хлороакрилонітрил, а арильний замісник у положенні 5 тіофенового циклу визначається вихідним аміном, що забезпечує широку варіативність замісників у бензольному ядрі.

Наші дослідження засвідчили, що аміноестери **5** здатні легко вступати у взаємодію з дитроданом. Утворений продукт тіоціанатування в *орто*-положення до аміногрупи в умовах реакції циклізується з утворенням відповідного тієнотіазолу **6**:



Реакція відбувається у середовищі оцтової кислоти, а дитродан утворюється *in situ* дією бромів на тіоціанат калію [8]. Амінотієнотіазоли **6** утворюються з високими виходами.

Отже, розроблено зручний і простий метод отримання метил 2-аміно-6-*R*-фенілтієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилатів, перспективних для дослідження на біологічну активність та як реагентів у синтезі гетероциклів. Зазначимо, що наявність аміно- та карбметоксигруп надає широкі можливості для модифікації отриманих сполук. Замісник у бензольному ядрі визначається використаним вихідним замісником аніліном, що забезпечує високу варіативність одержаних похідних.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Bruker (400 МГц), розчинник – ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт – ТМС. 3-Арил-2-бром-2-хлоропропіонітрили **3** синтезовано за методиками, наведеними у статті [6]. 3-Арил-2-хлороакрилонітрили **4** синтезовано за методиками, наведеними у статті [7].

Метиллові естери 3-аміно-5-R-фенілтієніл-2-карбонових кислот 5 синтезовано за методиками, що ґрунтуються на наведених у статті [9]. У круглодонну колбу на 50 мл, оснащену крапельною лійкою на 10 мл, термометром і магнітною мішалкою, вносять 25 мл метанолу та 3,5 г натрію. До отриманого розчину метилату натрію при 20 °С додають 50 ммоль (5,3 г) метилтіогліколяту, а потім, підтримуючи температуру 25-30 °С прикрапають 0,05 ммоль 3-арил-2-хлороакрилонітрилу **4**. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год, упарюють до об'єму 5 мл та розводять 30 мл води. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують з метанолу.

Метилловий естер 3-аміно-5-фенілтієніл-2-карбонової кислоти 5а. Вихід – 65 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 97$ °С.

Метилловий естер 3-аміно-5-(4-метилфеніл)тієніл-2-карбонової кислоти 5б. Вихід – 60 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 105$ °С.

Метилловий естер 3-аміно-5-(4-флуорофеніл)тієніл-2-карбонової кислоти 5в. Вихід 70 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 107$ °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO) δ : 3,73 (с, 3H, CH_3), 6,61 (с, 2H, NH_2), 6,95 (с, 1H, H-тієніл), 7,26–7,29 (м, 2H, C_6H_4), 7,66–7,68 (м, 2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO) δ : 51,04, 96,72, 116,16, 116,37 (д, $J = 9,1$ Гц, $3,5\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_4$), 127,88 (д, $J = 8,4$ Гц, $2,6\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_4$), 129,48 (д, $J = 3,1$ Гц, $1\text{-C}_6\text{H}_4$), 146,46, 155,62, 162,57 (д, $J = 247$ Гц, $4\text{-C}_6\text{H}_4$), 163,98.

Метилловий естер 3-аміно-5-(3-трифлуорометилфеніл)тієніл-2-карбонової кислоти 5г. Вихід 67 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 88$ °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO) δ : 3,74 (с, 3H, CH_3), 6,62 (с, 2H, NH_2), 7,13 (с, 1H, H-тієніл), 7,67–7,69 (м, 1H, C_6H_4), 7,73–7,75 (м, 1H, C_6H_4), 7,89 (с, 1H, C_6H_4), 7,92 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO) δ : 51,13, 97,64, 121,88 (д, $J = 3,8$ Гц, C_6H_4), 123,93 (кв, $J = 272,6$ Гц, CF_3), 125,56 (д, $J = 3,3$ Гц, $1\text{-C}_6\text{H}_4$), 129,66, 130,08 (д, $J = 31,8$ Гц), 130,54, 133,89, 145,38, 155,44, 163,92.

Метил 2-аміно-6-R-фенілтієно[3,4-d][1,3]тіазоло-4-карбоксилати 6 (загальна методика синтезу сполук **6**). У круглодонну колбу на 100 мл, оснащену крапельною лійкою на 20 мл і магнітною мішалкою, вносять 10 ммоль метилового естеру 3-аміно-5-R-фенілтієніл-2-карбонової кислоти в 50 мл крижаної оцтової кислоти та 22 ммоль (2,13 г) калій тіоціанату. За температури 10–20 °С та інтенсивного перемішування прикрапають 10 ммоль (0,51 мл) у 5 мл крижаної оцтової кислоти, після чого продовжують перемішування за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розводять водою (250 мл), а утворений осад фільтрують та перекристалізують з етанол-ДМФА (2:1). Сполуки **6** – білі кристалічні речовини.

Метил 2-аміно-6-фенілтієно[3,4-d][1,3]тіазоло-4-карбоксилат (6а). Вихід – 75 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 207$ °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO) δ : 7,56–7,41 (м, 5H, C_6H_4), 6,67 (с, 2H, NH_2), 3,64 (с, 3H, CH_3). Знайдено, %: С 53,21; Н 3,18; N 9,54. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: С 53,78; Н 3,47; N 9,65.

Метил 2-аміно-6-(4-метилфеніл)тієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилат (6б). Вихід 75 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 195$ °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO) δ : 7,66 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,50 (с, 2H, NH_2), 3,78 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). Знайдено, %: C 55,01; H 3,78; N 9,04. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: C 55,24; H 3,97; N 9,20.

Метил 2-аміно-6-(4-флуорофеніл)тієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилат (6в). Вихід 84 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 198$ °C. Спектр ЯМР ^1H : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO) δ : 7,69 (дд, 2H, $J_{\text{HH}} = 7,9$, $J_{\text{HF}} = 5,6$ Гц, C_6H_4), 7,34–7,38 (м, 2H, C_6H_4), 6,50 (с, 2H, NH_2), 3,78 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO) δ : 163,20, 162,62 (д, $J = 247,8$ Гц), 151,69, 141,37, 130,93 (д, $J = 8,6$ Гц, 2C- C_6H_4), 128,38 (д, $J = 3,0$ Гц, 1C- C_6H_4), 116,00 (д, $J = 21,9$ Гц, 3C- C_6H_4), 100,68, 96,70, 51,45 (CH_3). Знайдено, %: C 49,99; H 2,82; N 8,93. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: C 50,64; H 2,94; N 9,08.

Метил 2-аміно-6-(3-трифлуорометилфеніл)тієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилат (6г). Вихід 82 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 217$ °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO) δ : 7,94–7,91 (м, 2H, C_6H_4), 7,77–7,75 (м, 1H, C_6H_4), 7,70–7,66 (м, 1H, C_6H_4), 7,14 (с, 1H, C_6H_4), 6,62 (с, 2H, NH_2), 3,75 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO) δ : 163,81, 155,34, 145,27, 133,76, 130,45, 129,95 (к, $J = 32,0$ Гц, 3C- C_6H_4), 129,57, 125,48 (д, $J = 3,3$ Гц), 123,84 (к, $J = 272,6$ Гц, CF_3), 121,77 (д, $J = 3,7$ Гц), 117,62, 97,46, 51,03 (CH_3). Знайдено, %: C 46,80; H 2,38; N 7,51. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: C 46,92; H 2,53; N 7,82.

1. Migianu E., Kirsch G. Synthesis of new thieno[*b*]azepinediones from α -methylene ketones // Synthesis. 2002. Vol. 8. P. 1096–1100.
2. Brault L., Migianu E., Neguesque A. et al. New thiophene analogues of kenpaullone: synthesis and biological evaluation in breast cancer cells // Eur. J. Med. Chem. 2005. Vol. 40. P. 757–763.
3. Yannopoulos C. G., Xu P., Ni F. et al. HCV NS5B polymerase-bound conformation of a soluble sulfonamide inhibitor by 2D transferred NOESY // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14. P. 5333–5337.
4. Vega S., Madroneroi R., Diaz J. A. et al. Thiophene isosteres: synthesis and pharmacological study of 3-(azol-1-yl)thieno isothiazole-1,1-dioxides // Eur. J. Med. Chem. 1988. Vol. 23. P. 329–334.
5. Rangnekar D. W., Mavlankar S. V. Synthesis of novel c-heterofused thiophene derivatives // J. Heterocycl. Chem. 1991. Vol. 28. N 5. P. 1449–1451.
6. Баціц С., Остап'юк Ю. Синтез 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 2013. Вип. 54. С. 265–269.
7. Баціц С., Остап'юк Ю., Данилів Я., Обушак М. Синтез заміщених 3-амінотієнінів та механізм їхнього утворення // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 2014. Вип. 55. С. 325–331.
8. Brewster R. Q., Dains F. B. Studies on the Thiazoles Obtained by Direct Thiocyanogenation // J. Am. Chem. Soc. 1936. Vol. 58. N 8. P. 1364–1366.
9. Huddleston P. R., Barker J. M. A convenient synthesis of 2-substituted 3-hydroxy- and 3-amino-thiophens from derivatives of 2-chloroacrylic acid // Synth. Commun. 1979. Vol. 9. P. 731–734.

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED THIENO[3,4-*d*][1,3]THIAZOLO-2-AMINES**Yu. Ostapiuk, S. Batsyts, M. Obushak***Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str. 6, UA-79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

A new method for the preparation of methyl 2-amino-6-R-phenylthieno[3,4-*d*][1,3]thiazole-4-carboxylates (**6**) by the reaction of methyl 3-amino-5-R-phenylthiophene-2-carboxylates (**5**) with dirhodan has been developed.

Started methyl 3-amino-5-R-phenylthiophene-2-carboxylates were obtained by the reaction of 3-aryl-2-chloroacrylonitriles (**4**) with methylthioglycolate in methanol medium at the presence of sodium methylate. 3-Aryl-2-chloroacrylonitriles (**4**) have been obtained by elimination of HBr from 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles (**3**) after interaction of aryldiazonium bromides (**1**) and 2-chloroacrylonitrile (**2**) at the Meerwein reaction conditions. Aminoesters **5** were interacted with dirhodan easily as it has been found out by our research. The product of thiocyanation was cyclized with obtaining of thienothiazole **6** at the reaction conditions. The formation of aryl substitute depends on chosen corresponded substituted aniline. That provides a high variability of the obtained derivatives.

Key words: 3-aminothiophenes, thiocyanation, 2-aminothieno[3,4-*d*][1,3]thiazoles.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2014

Прийнята до друку 30.12.2014