

УДК 547.732

## СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ 3-АМІНОТІОФЕНІВ ТА МЕХАНІЗМ ЇХНЬОГО УТВОРЕННЯ

С. Бащиц, Ю. Остап'юк, Я. Данилів, М. Обушак

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

3-Арил-2-бром-2-хлорпропіонітрили взаємодіють з бромнітромаганом та сульфідом натрію з утворенням 3-аміно-2-нітро-5-арилтіофенів за реакцією Дікмана–Торпа. Розглянуто можливі механізми утворення заміщених 3-амінотіофенів у реакціях галогенонітрилів з етилтіогліколятом чи з натрій сульфідом і галогенопохідним.

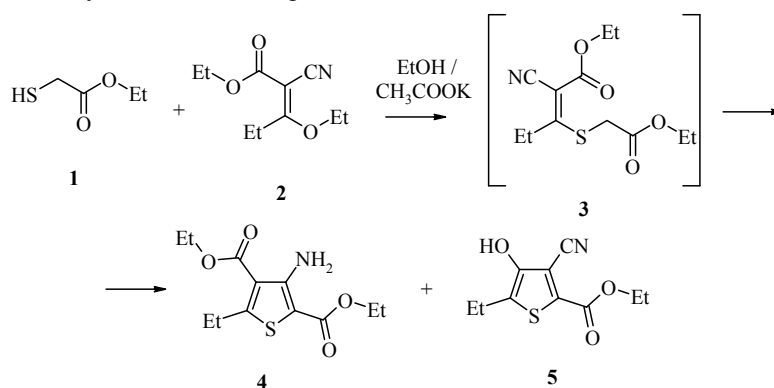
*Ключові слова:* реакція Дікмана–Торпа,  $\alpha$ -хлоронітрили, циклізації, 3-амінотіофени.

Комбінація аміногрупи з іншими функційними групами в тіофеновому кільці надає можливості для подальшої модифікації молекули, що викликає значний інтерес до синтезу функціоналізованих похідних тіофену та дослідження їхніх властивостей. На їхній основі отримано багато речовин, що виявляють біологічну активність [1–4].

У літературі описано декілька методів одержання заміщених 3-амінотіофенів з  $\alpha$ - чи  $\beta$ -галогеннітрилів та інших заміщених нітрилів [5–11]. Однак описані вихідні реагенти для таких циклізацій важкодоступні. Зазначимо, що і механізм таких циклізацій не до кінця з'ясований, а опубліковані версії механізму відрізняються між собою.

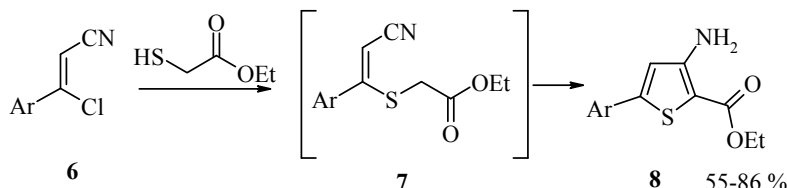
Як джерело атомів сульфуру використовують алкілтіоли з акцепторними замісниками [5–7, 9] або галогеноалкани з такими ж замісниками і натрій сульфід [6, 8]. Найчастіше застосовують етилтіогліколят, що приводить до одержання заміщених 3-аміно-2-карбетокситіофенів [5–7, 9].

У праці [5] описано отримання заміщеного 3-амінотіофену **4** взаємодією етилтіогліколяту **1** з 3-алкоксинітрилом **2**:



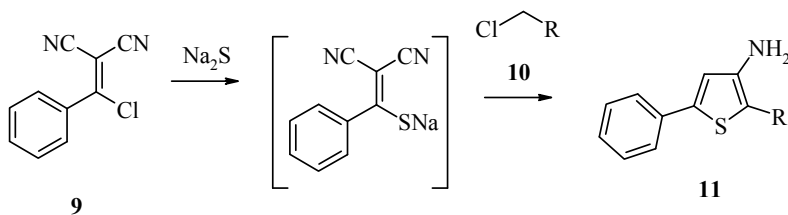
На першій стадії, як вважають автори, утворюється проміжний продукт **3**, який їм вдалося виділити. Далі калій ацетат є основою, унаслідок чого відбувається замикання тіофенового циклу з утворенням сполук **4** та **5**.

У праці [6] описано синтез заміщених тіофенів **8** з етилмеркаптоацетату **1** і  $\beta$ -хлоркоричного нітрилу **6**:



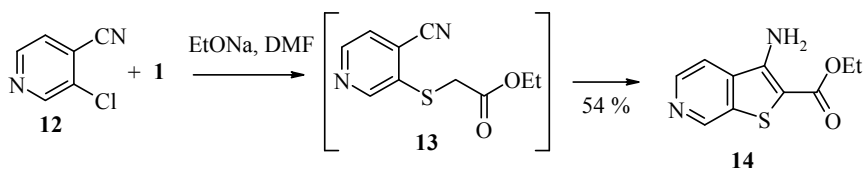
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>.

Автори припускають, що спочатку відбувається заміщення атома хлору молекули **6** на меркаптогрупу, а далі – циклізація Дікмана–Торпа з утворенням тіофенового циклу. Однак проміжної сполуки **7** вони не виділяли. Аналогічно трактують механізм у праці [7], де описано взаємодію нітрилу **9** з натрій сульфідом і акцепторвмісними галогенопохідними **10**, унаслідок якої утворюються тіофени **11**:

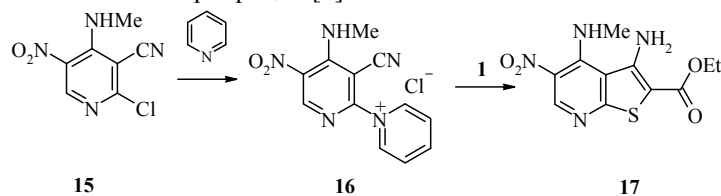


R = -CO<sub>2</sub>K; -CHO; -CO<sub>2</sub>Et; -COMe; -COPh; -CN; -NO<sub>2</sub>.

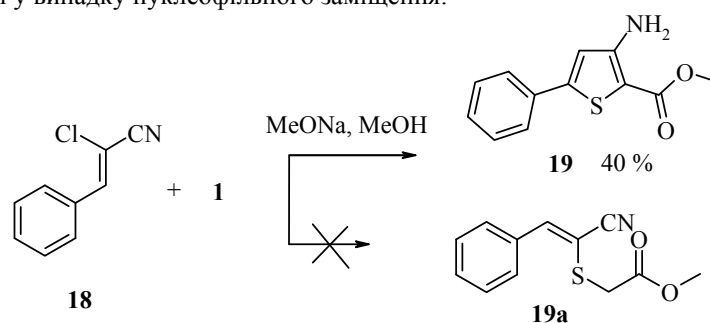
Реакцію проводили у водно-етанольному розчині, а основою слугував карбонат калію. Отже, в обидвох наведених вище джерелах стверджують, що на першій стадії циклізації утворюється продукт нуклеофільного заміщення атома хлору. Імовірно, такий висновок зроблено за аналогією з нуклеофільним заміщенням хлору у 3-хлор-4-ціанпіридині **12** дією меркаптооцетового естеру [8]:



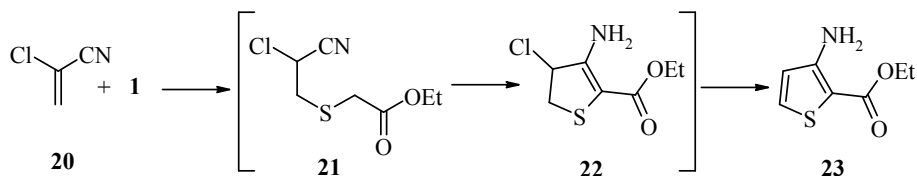
Подібний результат одержали в реакції сполуки **15** з етилтіогліколятом **1**, використавши як каталізатор піридин [9]:



Натомість у разі використання  $\alpha$ -хлоракрілонітрилу **18** в реакції з етилтіогліколятом утворюється 3-амінотіофен **19** [10], а не нітрил **19a**, як можна було б очікувати у випадку нуклеофільного заміщення:

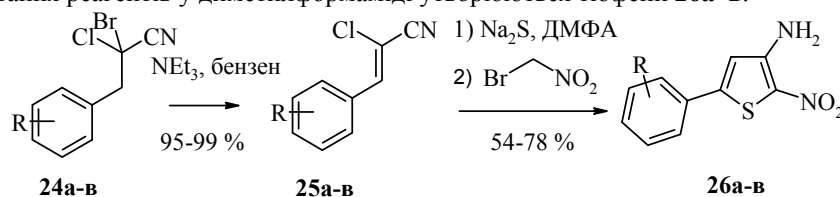


Автори праці [11] описали взаємодію нітрилу **20** з тіогліколятом **1** так:



Спочатку відбувається приєднання меркаптогрупи до C=C зв'язку молекули нітрилу **20** з утворенням проміжної сполуки **21**, а далі – замикання п'ятичленного кільця реакцією Дікмана–Торпа і відщеплення гідроген хлориду з утворенням сполуки **23**.

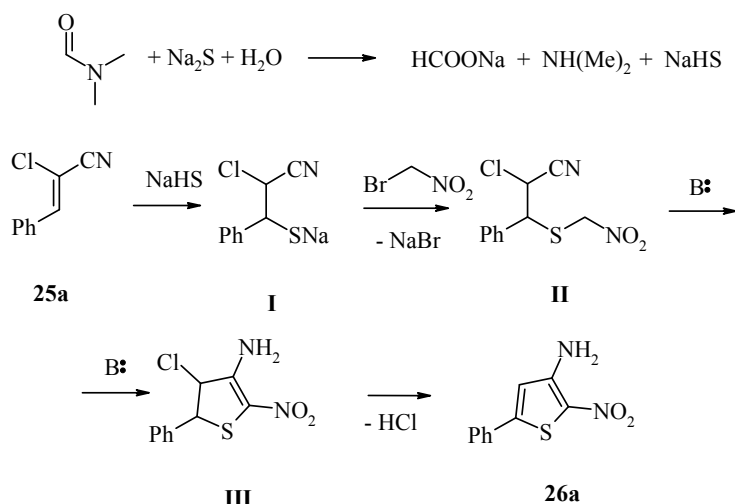
Описані нами раніше нітрили **24a–в** [12] виявились зручними реагентами у синтезі заміщених 3-амінотіофенів. Під час взаємодії **24a–в** з триетиламіном у бензені, внаслідок відщеплення бромоводню майже з кількісними виходами отримали  $\alpha$ -хлорокоричні нітрили **25a–в**. Ми дослідили взаємодію сполук **25** з бромонітромаетаном [13] і сульфідом натрію та з'ясували, що у разі короткотривалого нагрівання реагентів у диметилформаміді утворюються тіофени **26a–в**.



R=H, 3-Me, 4-F.

Зазначимо, що варіативність замісників в арильному ядрі досить широка і визначена використаним ароматичним аміном [12], а вихід продукту **26a–в** зростає за наявності в арильному ядрі акцепторних замісників.

Як розчинники в реакціях такого типу найчастіше використовують спирт [6, 7] і ДМФА [14], а основи – гідроксиди і солі лужних металів. Наші дослідження засвідчили, що у разі проведення реакції в ДМФА циклізація Дікмана–Торпа проходить без додаткового додавання основи в реакційну суміш. На нашу думку, реакція відбувається за такою схемою:



Натрій сульфід взаємодіє з ДМФА, утворюючи натрій гідросульфід (простежується інтенсивне виділення диметиламіну як наслідок гідролізу ДМФА під дією натрій сульфиду), який приєднується до С=C зв'язку молекули хлорокоричного нітрилу, утворюючи натрієву сіль меркаптани **I**. Далі відбувається нуклеофільне заміщення атома бром у бромнітротетані атомом сульфуру меркаптани з утворенням сполуки **II**. Непрореагований натрій сульфід, наявний у реакційній суміші, виступає основою і каталізує замикання п'ятичленного кільця нуклеофільним приєднанням метиленактивного атома карбону до карбону нітрильної групи з утворенням молекули **III**. Основою тут може бути і диметиламін. Далі відбувається відщеплення гідроген хлориду з формуванням ароматичної системи сполуки **26a**.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на приладі Bruker (400 МГц), розчинник – ДМСО- $\text{D}_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. Сполуки **24a–b** синтезували за методикою, наведеною у статті [12].

**Нітрил  $\alpha$ -хлорокоричної кислоти 25a.** До розчину 0,1 моль (2,44 г) 2-бром-3-феніл-2-хлоропропіонітрилу **24a** в бензені під час перемішування прикrapують 0,1 моль (14 мл) триетиламіну. Після закінчення додавання триетиламіну кип'ятять 1 год зі зворотним холодильником; після охолодження осад триетиламін гідроброміду відфільтровують, промивають бенzenом. З бензольного розчину відганяють бензен, залишок переганяють у вакуумі. Сполуки **25b, в** одержували аналогічно.

**Нітрил  $\alpha$ -хлорокоричної кислоти (25a).** Вихід 95 %. Жовта рідина;  $T_{\text{кип}} = 110\text{--}112\text{ }^\circ\text{C}/2\text{ мм рт. ст.}$  Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7,22 с (1H, CH); 7,26–7,37 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Знайдено, %: С 66,23; Н 3,48; N 8,34.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}$ . Обчислено, %: С 66,07; Н 3,70; N 8,56.

**$\alpha$ -Хлор- $\beta$ -(4-фторофеніл)-акрилонітрил (25b).** Вихід 99 %. Жовті кристали;  $T_{\text{пл}} = 52\text{ }^\circ\text{C}$ .  $T_{\text{кип}} = 93\text{--}94\text{ }^\circ\text{C}/3\text{ мм рт. ст.}$  Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7,22–7,26 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,38 с (1H, CH=); 7,51 д.д (2H,  $J_{\text{HH}} = 8,1$ ,  $J_{\text{HF}} = 5,6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Знайдено, %: С 59,75; Н 2,92; N 7,43.  $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClFN}$ . Обчислено, %: С 59,53; Н 2,78; N 7,71.

**$\alpha$ -Хлор- $\beta$ -(3-метилфеніл)-акрилонітрил (25в).** Вихід 95 %. Жовто-коричнева рідина;  $T_{\text{кип}} = 120\text{--}125$  °C/2 мм рт. ст. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 2,42 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,29–7,32 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,34 с (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ); 7,35–7,38 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,49 с (1H, 2H- $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,52–7,55 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Знайдено, %: С 67,40; Н 4,62; N 7,43.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}$ . Обчислено, %: С 67,62; Н 4,54; N 7,89.

**3-Аміно-2-нітро-5-фенілтіофен 26а.** Суспензію 0,05 моль (12 г)  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  в ДМФА (98 мл), перемішують протягом 30 хв за температури 40 °C. Після цього додають 0,05 моль (8,18 г)  $\alpha$ -хлорокоричного нітрилу **25а**. Суміш продовжують перемішувати 90 хв за температури 55 °C. Охолоджують до кімнатної температури. Бромонітромаган (0,05 моль, 3,48 мл) повільно додають за кімнатної температури, після чого перемішують при 55 °C протягом 90 хв. Після завершення реакції додають NaOH (0,05 моль, 2 г) у воді (10 мл) і перемішують ще 30 хв за цієї ж температури. Далі суміш виливають у воду (500 мл), інтенсивно перемішуючи. Осад відфільтровують, промивають водою, перекристалізують із суміші ДМФА-етанол. Сполуки **26 б, в** одержували аналогічно.

**3-Аміно-2-нітро-5-фенілтіофен (26а).** Вихід 54 %. Світло-жовті кристали;  $T_{\text{пл}} = 222$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 6,90 с (1H, тіофен); 7,26–7,45 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8,05 ш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Знайдено, %: С 54,35; Н 3,45; N 12,54.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  Обчислено, %: С 54,43; Н 3,66; N 12,72.

**3-Аміно-2-нітро-5-(4-фторофеніл)тіофен (26 б).** Вихід 78 %. Світло-жовті кристали;  $T_{\text{пл}} = 235$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 6,93 с (1H, тіофен); 7,25 т (2H,  $J=8,6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,72 д.д (2H,  $J_{\text{FH}}=5,4$ ,  $J_{\text{HH}}=8,1$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8,05 ш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ). Знайдено, %: С 50,72; Н 2,57; N 11,94.  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 50,41; Н 2,96; N 11,76.

**3-Аміно-2-нітро-5-(3-метилфеніл)тіофен (26в).** Вихід 58 %. Світло-жовті кристали;  $T_{\text{пл}} = 210$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 2,40 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,92 с (1H, тіофен); 7,23–7,25 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,30–7,34 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,42–7,44 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,89–8,09 ш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ). Знайдено, %: С 56,57; Н 4,52; N 11,57.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 56,39; Н 4,30; N 11,96.

1. *Brault L., Migianu E., Néguesque A.* et al. New thiophene analogues of kenpaullone: synthesis and biological evaluation in breast cancer cells // *Eur. J. Med. Chem.* 2005. Vol. 40. N 8. P. 757–763.
2. *Andersen H.S., Olsen O.H., Iversen L.F.* et al. Discovery and SAR of a novel selective and orally bioavailable nonpeptide classical competitive inhibitor class of protein-tyrosine phosphatase 1B // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. P. 4443.
3. *Chan L., Das S.K., Reddy T.J.* et al. HCV NS5B polymerase-bound conformation of a soluble sulfonamide inhibitor by 2D transferred NOESY // *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. P. 5333–5337.
4. *Morley J.O., Matthews T.P.* Studies on the biological activity of some nitrothiophenes // *Org. Biomol. Chem.* 2006. Vol. 4. N 2. P. 359–366.
5. *Saito K., Kambe S., Sakurai A., Midorikawa H.* A one-step synthesis of thiophene derivatives // *Synthesis.* 1982. N 12. P. 1056–1059.
6. *Gewald K., Hain U.* Substituierte 3-Amino-thiophene und 3-Amino-selenophene aus  $\beta$ -Chlor- $\alpha$ -cyan-zimtsäurenitril // *Monats. Chem.* 1992. Vol. 123. N 5. P 455–459.

7. *Hartmann H., Liebscher J.* A Simple Method for the Synthesis of 5-Aryl-3-amino-2-alkoxycarbonylthiophenes // *Synthesis*. 1984. N 3. P. 275–276.
8. *Rokach J., Girard Y.* An unexpected and efficient synthesis of 3-chloro-4-cyanopyridine // *J. Heterocycl. Chem.* 1978. Vol. 15. P. 683–684.
9. *Krichevsky E.S., Alekseeva L.M., Granik V.G.* Synthesis and chemical conversions of 2-chloro-3-cyano-4-methylamino-5-nitropyridine // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2003. Vol. 39. N 3. P. 328–334.
10. *Scholberg K., Schäfer H., Gewalt K.* Vereinfachte Darstellung von  $\alpha$ -Chlor- und  $\beta$ -Chlor- $\alpha$ -cyanzimtsäurenitrilen // *J. prakt. Chem.* 1983. Bd. 325. N 5. S. 876–879.
11. *Huddleston P.R., Barker J.M.* A convenient synthesis of 2-substituted 3-hydroxy- and 3-amino-thiophenes from derivatives of 2-chloroacrylic acid // *Synthetic commun.* 1979. Vol. 9. N 8. P. 731–734.
12. *Баціц С., Остап'юк Ю.* Синтез 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2013. Вип. 54. Ч. 2. С. 265–269.
13. *Fishwick B.R., Rowles D.K., Stirling C.J.M.* Bromonitromethane – A Versatile Electrophile // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1986. P. 1171–1179.
14. *Thomae D., Dominguez J.C.R., Kirsch G., Seck P.* One-pot synthesis of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes and selenophenes // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. N 14. P. 3232–3235.

### SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 3-AMINOTHIOPHENS AND MECHANISM OF THEIR FORMATION

**S. Batsyts, Y. Ostapiuk, Ja. Danyliv, M. Obushak**

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

A combination of amino and other groups at the thiophene ring opens wide synthetic opportunities for further modifications. Based on their derivatives quite a number of biologically active substances were obtained. However, the described reagents for cyclization is difficult. The mechanism of cyclization not fully elucidated and published versions of the mechanism is different.

By the reaction of 3-aryl-2-bromo-2-chloropropanenitriles with sodium sulfide and bromonitromethane in the Dieckmann–Thorpe cyclization 3-amino-2-nitro-5-arylthiophenes were obtained. Possible mechanisms for formation of substituted 3-aminothiophens by the reaction of halogenonitrile with ethyl thioglycolate or with sodium sulfide and halogen derivatives were presented.

*Key words:* Dieckmann–Thorpe reaction,  $\alpha$ -chloronitriles, cyclization, 3-aminothiophenes.

## СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНОТИОФЕНОВ И МЕХАНИЗМ ИХ ОБРАЗОВАНИЯ

С. Бациц, Ю. Остапюк, Я. Данылив, М. Обушак

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,  
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,  
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

3-Арил-2-бром-2-хлорпропионитрилы взаимодействуют с бромнитрометаном и сульфидом натрия с образованием 3-амино-2-нитро-5-арилтиофенив по реакции Дикмана–Торпа. Рассмотрено возможные механизмы образования замещенных 3-аминотиофенов в реакциях галогенонитрилов с этилтиогликолятом или с натрий сульфидом и галогенпроизводным.

*Ключевые слова:* реакция Дикмана–Торпа,  $\alpha$ -хлорнитрилы, циклизации, 3-аминотиофены.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2013

Прийнята до друку 19.12.2013