

УДК 547.735+547.792.9

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОФЕНУ З 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ

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

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

Розроблено спосіб одержання [3-(4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазин-6-іл]-*n*-толіламіну з етил 4,5,6,7-тетрагідробензо [b]тіофен-3-карбоксилату. Мультикомпонентною реакцією 3-ціано-2-амінотіофенів з гідразидами кислот та триетилортоформіатом одержано заміщені тієно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідини. Досліджено 2,3-діамінотієно[2,3-*d*] піримідин у синтезі тієно[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину.

Ключові слова: 2-амінотіофен, 1,2,4-триазол, тієно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин, тієно[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазин.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.294>

У попередній праці ми повідомляли про одержання нових похідних тієніл-1,2,4-триазолів [1]. Сполуки цих класів зарекомендували себе як перспективні об'єкти для біологічних досліджень. Зокрема, нові літературні дані свідчать про те, що речовини, які поєднують у молекулі тіофеновий та 1,2,4-триазольний цикли, активно досліджують на протиракову активність [2]. Більше того, останні вагомим досягненням у використанні 2-амінотіофенів, їх кон'югатів та споріднених сполук у медичній хімії [3, 4] зумовлюють подальші розробки нових методів синтезу тіофеновісних гетероциклічних сполук та роблять цей напрям досліджень актуальним і затребуваним.

Аналізуючи сучасні фармакологічні дослідження функціоналізованих 1,2,4-триазолів, ми виявили, що похідні [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазинів активно вивчають як протиракові препарати [5], проте тієнілзаміщені триазологіадіазини досі не описані. Отже, розроблення методів синтезу нових функціоналізованих похідних 1,2,4-триазолів, що містять тіофеновий цикл, зокрема тієнілтриазологіадіазинів з метою подальших досліджень на протиракову активність, є актуальним завданням.

Препаративно зручним є метод отримання [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазинів з 4-аміно[1,2,4]триазол-3-тіолів [6, 7]. Використовуючи такий підхід, ми одержали тієніл-4-аміно[1,2,4]триазол-3-тіол **2** постадійною взаємодією естеру тіофен-3-карбонової кислоти **1** з гідразиним, сірковуглецем з подальшим закриттям бажаного 4-аміно-3-меркапто-[1,2,4]триазольного циклу під дією гідразину (схема 1). Варто зазначити, що естер **1** був раніше одержаний дезамінуванням відповідного амінотіофену Гевальда [8].

Алкілювання тієніл-4-аміно-3-меркапто[1,2,4]триазолу **2** хлорацетамідом **3** і наступна циклізація продукту **4** в надлишку POCl_3 призвели до утворення раніше неопisanого тієнілзаміщеного [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину **5** з хорошим виходом. Більше того, можливість варіювання замісників у вихідних амініотіофенах та хлорацетамідах робить такий підхід зручним та перспективним для створення комбінаторних бібліотек сполук цього класу.

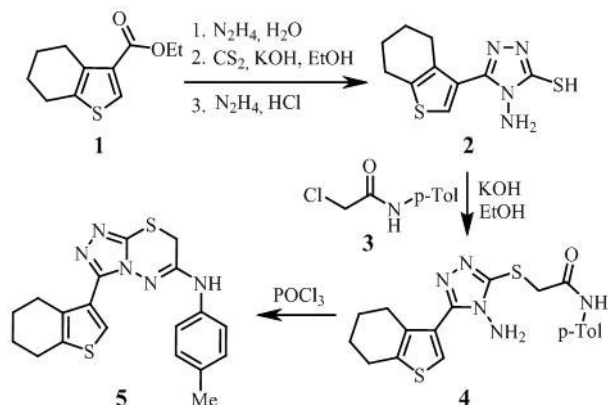


Схема 1. Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину **5**
Diagram 1. Synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine **5**

З точки зору розширеного дослідження залежності структура–активність у сполуках, що одночасно поєднують в молекулі тіофеновий та 1,2,4-триазольний цикл, головним фактором є не лише наявність фармакофорних фрагментів, а й їх взаємне розташування. З цих міркувань ми вирішили отримати тіофен-[1,2,4]триазоловісні сполуки з анельованими циклами, які позбавлені можливості конформаційного обертання та жорстко зафіксовані в просторі.

Відомо, що значну увагу у пошуку лікарських препаратів заслуговують анельовані піримідинові системи, зокрема такі, що поєднують у каркасі тіофеновий, піримідиновий та 1,2,4-триазольний цикли. Для прикладу, тієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піримідини [9] та тієно[3,2-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини [10] досліджують на протипухлинну активність. Однак ізомерні поліконденсовані системи вищезгаданих тієнотриазолопіримідинів є малодосліджені, що ймовірно зумовлено складністю їхнього одержання. Тому під час наших досліджень синтезовано нові тієнотриазолопіримідинові системи.

Вихідними реагентами у синтезі заміснених тієно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідинів слугували доступні 2-амінотіофен-3-карбонітрили **6**, що можуть бути легко отримані в мультикомпонентній реакції Гевальда між малонодинітрилом та метиленактивними кетонами [11]. Амініотіофени **6** ми дослідили в реакції з гідрозидами кислот та ортоестером. Показано, що 2-амінотіофени, взаємодіючи з триетил ортоформіатом, утворюють відповідні етоксиметилен-амінотіофени, що зазнають атаки нуклеофільним атомом Нітрогену молекули гідрозиду, що приводить до подальших каскадних циклізацій з утворенням цільових тієно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідинів **8** з хорошими виходами (схема 2). Методику апробовано на гідрозидиціанооцтової та низці ароматичних кислот, вона дає змогу легко варіювати замісники в триазольному та тіофеновому циклах для отримання маловивчених трициклічних анельованих систем тіофену різноманітної будови (схема 2, табл. 1).

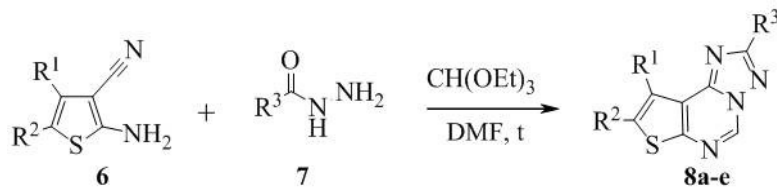


Схема 2. Синтез тієно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідинів **8 a-e**
Diagram 2. Synthesis of thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines **8 a-e**

Таблиця 1

Характеристики одержаних сполук **8 a-e**

Table 1

Characteristics of the obtained compounds **8 a-e**

Продукт	R ¹ , R ²	R ³	Вихід, %
8a	R ¹ +R ² =(CH ₂) ₄ -	Ph	81
8b	R ¹ =R ² =Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	84
8c	R ¹ =R ² =Me	3-Me-C ₆ H ₄	80
8d	R ¹ =R ² =Me	CH ₂ CN	79
8e	R ¹ +R ² =(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CN	77

З метою одержання маловивчених ізомерних тієно[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів ми дослідили властивості раніше отриманих тієнопіримідинів [12] та виявили, що під час нагрівання суміші 2,3-діамінотієно[2,3-*d*]піримідину **9** з бензальдегідом і сіркою в ДМФА утворюється тієно[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин **10**. Такий результат відкриває шлях до синтезу нових тієнотриазолопіримідинів (схема 3).

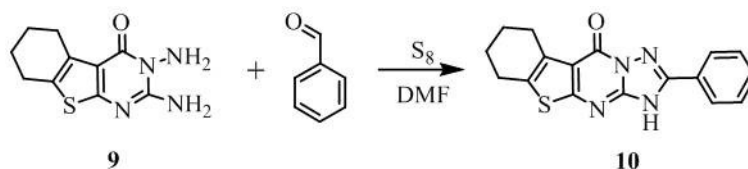


Схема 3. Синтез тієно[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину **11**
Diagram 3. Synthesis of thieno[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **11**

Отже, ми одержали нові гетероциклічні сполуки, які поєднують у молекулі тіофеновий та 1,2,4-тріазольний цикли та представляють значний інтерес як потенційні біологічно активні речовини, зокрема протипухлинні агенти.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆. Хімічні зміщення (δ, м. ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (С, Н, N).

4-Аміно-5-(4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіол

2. Естер **1** (0,01 моль) кип'яють з 20 мл NH₂NH₂·H₂O протягом 2 год. Охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують та висушують. До 250 мл розчину КОН (0,015 моль) в етанолі додають утворений гідрозид кислоти (0,01 моль) та CS₂ (0,015 моль). Розчин перемішують за кімнатної температури протягом 24 год, потім додають 50 мл етеру та залишають на 2 год. Осад відфільтровують, промивають (етанол та етер) та сушать. Твердий залишок розчиняють у надлишку гідрозин гідрату

та кип'ять протягом 6 год, охолоджують та виливають у кислоту льодяну воду (рН=2), одержуючи осад, який відфільтровують, сушать та перекристалізують з етанолу.

2-[4-Аміно-5-(4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілсульфініл]-*N*-*n*-голіл-ацетамід 4. До розчину тіолу **2** (0,0012 моль) та КОН (0,0012 моль) в етанолі (5 мл) додають розчин хлорацетаміду **3** (0,0012 моль) в етанолі (8 мл). Суміш кип'ять за перемішування протягом 30 хв. Охолоджують, розводять водою, утворений осад відфільтровують, сушать та перекристалізують з етанолу.

[3-(4,5,6,7-Тetraгідробензо[*b*]тіофен-3-іл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-іл]-*p*-голіламін 5. Амід **4** (0,25 г) розчиняють у надлишку POCl₃ (1,5 мл) та кип'ять протягом 3 год. Охолоджують, надлишок POCl₃ упарюють у вакуумі. До залишку додають 5 мл 10 % розчину КОН та залишають кристалізуватись. Осад відфільтровують та перекристалізують з суміші EtOH-ДМФА. Вихід 78 %. Спектр ¹H ЯМР: δ 9,61 (с, 1H, NH), 7,92 (с, 1H, H_{тіофен}), 7,55 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H, Ar), 7,13 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H, Ar), 3,96 (с, 2H, CH₂ тіадіазин.), 2,81 (м, 4H, 2CH₂), 2,27 (с, 3H, CH₃), 1,75–1,82 (м, 4H, 2CH₂). MS, *m/z*: 382 (M⁺+1). C₁₉H₁₉N₅S₂, обчислено/знайдено, % – С 59,82/59,89; Н 5,02/5,09; N 18,36/18,40.

Загальна методика одержання заміщених тісно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідинів 8а-е.

Відповідний амініотіофен **6** (0,005 моль) розчиняють в 1,7 мл триетил-ортоформіату (0,01 моль) та кип'ять протягом години. Реакційну суміш охолоджують, упарюють у вакуумі. Твердий залишок розчиняють в 20 мл ДМФА, додають гідрозид **7** (0,005 моль) та кип'ять протягом 3 год. Утворений осад сполук **8** відфільтровують та перекристалізують з суміші EtOH-ДМФА.

2-Феніл-8,9,10,11-тетрагідробензо[4,5]тісно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин 8а. Вихід 81 %. T_{топл.} 223–224 °С. Спектр ¹H ЯМР: δ 9,65 (с, 1H, C₂-H_{піримідин}), 8,26 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H, Ph), 7,57 (м, 3H, Ph), 3,16 (м, 2H, CH₂), 2,93 (м, 2H, CH₂), 1,94–1,92 (м, 4H, 2CH₂). MS, *m/z*: 307 (M⁺+1). C₁₇H₁₄N₄S, обчислено/знайдено, % – С 66,64/66,70; Н 4,61/4,63; N 18,29/18,32.

8,9-Диметил-2-(4-нітрофеніл)тісно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин 8б. Вихід 84 %. T_{топл.} 287–289 °С. Спектр ¹H ЯМР: δ 9,71 (с, 1H, C₂-H_{піримідин}), 8,52 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H, Ar), 8,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H, Ar), 2,72 (с, 3H, CH₃), 2,57 (с, 3H, CH₃). MS, *m/z*: 326 (M⁺+1). C₁₅H₁₁N₅O₂, обчислено/знайдено, % – С 55,38/55,45; Н 3,41/3,44; N 21,53/21,65.

8,9-Диметил-2-(*m*-голіл)тісно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин 8с. Вихід 80 %. T_{топл.} 191–192 °С. Спектр ¹H ЯМР: δ 9,59 (с, 1H, C₂-H_{піримідин}), 8,08–8,04 (м, 2H, Ar), 7,46–7,36 (м, 2H, Ar), 2,68 (с, 3H, CH₃), 2,43 (с, 6H, 2CH₃). MS, *m/z*: 295 (M⁺+1). C₁₆H₁₄N₄S, обчислено/знайдено, % – С 65,28/65,32; Н 4,79/4,82; N 19,03/19,05.

2-Ціанометил-8,9-диметилтісно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин 8д. Вихід 79 %. T_{топл.} 185–186 °С. Спектр ¹H ЯМР: δ : δ 9,58 (с, 1H, C₂-H_{піримідин}), 4,53 (с, 2H, CH₂CN), 2,42 (с, 6H, 2CH₃). MS, *m/z*: 244 (M⁺+1). C₁₁H₉N₅S, обчислено/знайдено, % – С 54,31/54,32; Н 3,73/3,80; N 28,79/28,82.

2-Ціанометил-8,9,10,11-тетрагідробензо[4,5]тісно[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин 8е. Вихід 77 %. T_{топл.} 208–209 °С. Спектр ¹H ЯМР: δ 9,60 (с, 1H, C₂-H_{піримідин}), 4,52 (с, 2H, CH₂CN), 3,00 (м, 2H, CH₂), 2,90 (м, 2H, CH₂), 1,89–1,87 (м, 4H, 2CH₂). MS, *m/z*: 270 (M⁺+1). C₁₃H₁₁N₅S, обчислено/знайдено, % – 57,98/58,02; Н 4,12/4,15; N 26,00/26,05. Константи відповідають літературним даним [13].

2-Феніл-6,7,8,9-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-*d*][1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-10(3*H*)-он. 2,3-Діамінотієнопіримідин **9** (0.001 моль) розчиняють в 2 мл ДМФА. До розчину додають бензальдегід (0.001 моль) та сірку (0,001 моль) і кип'яють протягом 6 год. Реакційну суміш розводять водою, утворений осад відфільтровують та перекристалізують з суміші EtOH-ДМФА. Жовті кристали; Вихід 79 %; $T_{пл.} > 300$ °C; Спектр 1H ЯМР: δ 9,41 (с. 1H, NH), 8.12 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H, Ph), 7,62–7,55 (м, 3H, Ph), 2,97-2,91 (м, 2H, CH₂), 2,72-2,66 (м, 2H, CH₂), 1,86–1,75 (м, 4H, CH₂). MS, m/z: 323 (M⁺+1). C₁₇H₁₄N₄OS, обчислено/знайдено, % – C 63,34/63,38; H 4,38/4,41; N 17,38/17,40.

1. *Shyyka O., Pokhodylo N., Tupychak M., Obushak M.* Thienylaminohydrazones: synthesis and development of cyclization reactions based of them // *Visn. Lviv. Univ., Ser. Khim.* 2017. Vol. 58. Pt. 2. P. 253–260 (in Ukrainian).
2. *Saidov N. B., Georgiyants V. A., Lipakova E. Yu.* Synthesis and pharmacological potential of new 3-mercapto-4-amino(pyrrolyl-1)-5-(thienyl-2)-1,2,4-triazole(4*H*) derivatives // *Pharm. Chem. J.* 2017. Vol. 51. No. 1. P. 26–29.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1551-1>
3. *Bozorov K., Nie L. F., Jiangyu Zhao J. et al.* 2-Aminothiophene scaffolds: Diverse biological and pharmacological attributes in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 465–493. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.039>
4. *Wilding D., Klempier N.* Newest Developments in the Preparation of Thieno[2,3-*d*]pyrimidines // *Org. Prep. Proc. Int.* 2017. Vol. 49. No. 3. P. 183–215.
DOI: <https://doi.org/10.1080/00304948.2017.1320513>
5. *Zhang B., Li Y.-H., Liu Y. et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines bearing furan and thiophene nucleus // *Eur. J. Med. Chem.* 2015 Vol. 103. P. 335–350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.053>
6. *Demchenko A.M., Yanchenko V.A., Lozinskii M.O.* Synthesis of 3-Alkyl-6-aryl(arylamino)-7H-[1,2,4]triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines // *Rus. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 39. No. 7. P. 1025–1028. DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.200429156>
7. *Obushak N. D., Pokhodylo N. T., Krupa I. I. et al.* Synthesis of Substituted 4-([1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)quinolines // *Russ. J. Org. Chem.* 2007. Vol. 43. No. 8. P. 1223–1227. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428007080246>
8. *Pokhodylo N., Shyyka O., Obushak M.* Ethyl 2-aminothiophene-3-carboxylates in the synthesis of isomeric thienopyridines // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 50. N 12. P. 1748–1755. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1647-z>
9. *Botros S., Khalil O. M., Kamel M. M. et al.* Synthesis, Characterization and Cytotoxicity of Substituted [1]Benzothieno[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidines // *Acta Chim. Slov.* 2017. Vol. 64. P. 102–116.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17344/acsi.2016.2901>
10. *Hafez H. N., Alsalaman S. A., El-Gazzar A-R. B.* A Synthesis of thiophene and N-substituted thieno[3,2-*d*] pyrimidine derivatives as potent antitumor and antibacterial agents // *Acta Pharm.* 2017. Vol. 67. P. 275–292. DOI: <https://doi.org/10.1515/acph-2017-0028>
11. *Gewald K., Schinke E., Bottcher H.* 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven nitrilen, carbonylverbindungen und schwefel // *Chem. Ber.* 1966. Vol. 99. P. 94–100.

12. *Pokhodylo N. T., Matiychuk V. S., Obushak M. D.* New convenient synthesis of 2,3-diaminothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one derivatives from substituted alkyl 2-(1H-tetrazol-1-yl)thiophene-3-carboxylates // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. No. 7. P. 1430–1434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.11.045>
13. *Mahmoud R. M., Abu El-Azm F. S. M., Ali A. T.* et al. Design, synthesis, and antimicrobial evaluation of novel thienopyrimidines and triazolothienopyrimidines // *Synth. Commun.* 2015. Vol 45. P. 982–992. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2014.999340>

SYNTHESIS OF NEW THIOPHENE-BASED HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH 1,2,4-TRIAZOLE RING

M. Tupyachak*, O. Shyyka, N. Pokhodylo, M. Obushak

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

Some chemical modifications of the 2-amino-thiophenes prepared via Gewald method were established. A number of new substituted thienotriazolopyrimidines, thienotriazoles and thiophenyl-triazolothiadiazine were obtained. This study provides new approaches to the construction of substituted 1*H*-1,2,4-triazoles bearing thiophene core and allows to use data in medical chemistry for further drug discovery. The obtained compounds could have significant potential for biological research, in particular, to discover new anticancer drugs.

The ethyl thiophene-3-carboxylate, formed in deamination reaction of 2-aminothiophene, was converted to 4-amino-[1,2,4]triazole-3-thiol. Alkylation of the last with chloroacetamide and subsequent cyclization of the product in excess of POCl₃ resulted in the previously unknown thienyl substituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine formation. Moreover, 2-aminothiophenes were studied in a three-component reaction with hydrazides and orthoester leading to the thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines in high yields. Thus, 2-aminothiophene reacting with triethylorthoformate forms an appropriate ethoxymethylene-aminothiophene, which undergoes an attack by the nucleophilic nitrogen atom of the hydrazide molecule. Further cascade cyclization leads to the formation of thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [1,5-*c*]pyrimidines. Finally, the properties of previously obtained thienopyrimidines were studied and it was found that heating a mixture of 2,3-diaminothieno[2,3-*d*]pyrimidine with benzaldehyde and sulphur in DMF afford fused thieno[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

A number of new substituted thienyl-1,2,4-triazoles, 3-(thiopen-3-yl)-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines, thieno[2,3-*d*][1,2,4]triazolo [1,5-*a*]pyrimidine were obtained. New heterocyclic compounds that combine thiophene and 1,2,4-triazole cycles in one molecule were synthesized and are of considerable interest as potential biologically active substances, in particular, anti-tumor agents.

Keywords: 2-aminothiophene, 1,2,4-triazole, thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*] pyrimidine, thieno[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazine

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017

Прийнята до друку 11.04.2018