

Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко, А. В. Добрыднев

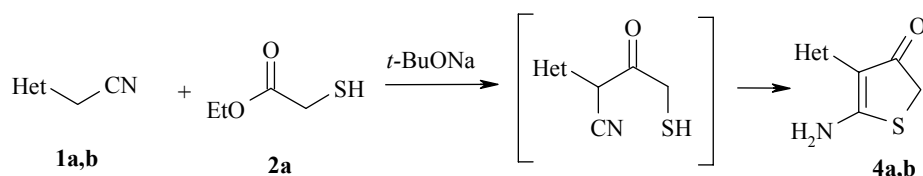
### НОВЫЙ СИНТЕЗ 2-АМИНО-3-ГЕТАРИЛ-4(5Н)-ОКСОТИОФЕНОВ

Ацилированием гетарилацетонитрилов хлорангидридом ацетилмеркаптоуксусной кислоты получены S-3-гетарил-2-оксо-3-цианопропилтиоацетаты. При их взаимодействии с аминами образуются 2-амино-3-гетарил-4(5Н)-оксотииофены.

**Ключевые слова:** 2-амино-3-гетарил-4(5Н)-оксотииофены, гетарилацетонитрилы, S-3-гетарил-2-оксо-3-цианопропилэтантиоаты, хлорангидрид ацетилмеркаптоуксусной кислоты.

Ранее было изучено ацилирование арил- и гетарилацетонитрилов различными ацилирующими агентами: ангидридами, галогенангидридами, эфирами amino- [1–3], меркапто- [4–6], гидроксид- [7, 8] и хлорзамещенных [9–12] карбоновых кислот алифатического, ароматического и гетероциклического рядов, протекающее с образованием производных пиридина [2, 3], пиррола [2, 10, 11], тииофена [4, 6], хинолина [9], бензопирана [7, 8]. Наличие функциональных групп в молекулах этих соединений позволяет модифицировать их для получения веществ, обладающих полезными свойствами, и прежде всего биологически активных препаратов.

Ранее описано [6] ацилирование гетарилацетонитрилов **1a,b** этиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты (**2a**) в присутствии *tert*-бутилата натрия, которое, очевидно, проходит через стадию C-ацилирования. Однако, возникающие 3-гетарил-2-оксо-3-цианопропилтиолы выделить не удается, так как в условиях реакции они циклизуются с образованием 2-амино-3-гетарил-4(5Н)-оксотииофенов.



В данной работе мы предприняли попытку подтвердить предложенную схему реакции. Использование более активного ацилирующего агента (хлорангидрида **2b**) позволило проводить ацилирование в более мягких условиях – в ДМФА при комнатной температуре. Выделенные в индивидуальном виде и с хорошими выходами продукты оказались C-ацилпроизводными **3a–j**.



**Характеристики 3-(2-гетарил)-2-оксо-3-цианопропил этантиоатов 3a–j**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С*	Выход, %
		N	S		
<b>3a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>15.41</u>	<u>11.83</u>	>300	78
		15.37	11.79		
<b>3b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>14.69</u>	<u>11.20</u>	262	85
		14.62	11.16		
<b>3c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>14.01</u>	<u>10.68</u>	>300	65
		13.94	10.64		
<b>3d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>14.04</u>	<u>10.70</u>	193	80
		13.94	10.64		
<b>3e</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>9.70</u>	<u>22.19</u>	253	82
		9.65	22.08		
<b>3f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>8.53</u>	<u>19.54</u>	205	68
		8.48	19.41		
<b>3g</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>8.02</u>	<u>18.33</u>	245	68
		7.98	18.28		
<b>3h</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>7.16</u>	<u>16.26</u>	247	65
		7.09	16.22		
<b>3i</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>11.61</u>	<u>8.90</u>	159	75
		11.56	8.82		
<b>3j</b>	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>7.95</u>	<u>17.94</u>	303–304	69
		7.82	17.89		

\* Соединения **3a,c,f–j** перекристаллизовали из ДМФА, **3b** – из толуола, **3d,e** – из *n*-BuOH.

Т а б л и ц а 2

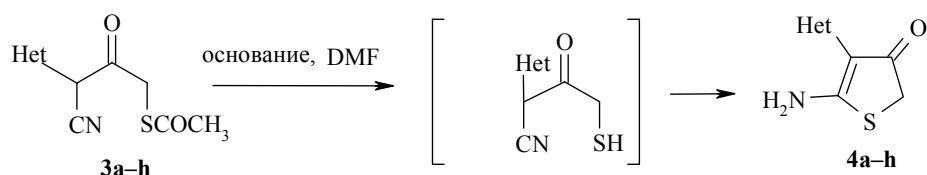
**Спектральные характеристики соединений 3a–j**

Соединение	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>		Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д. (J, Гц)
	C=O (SCOCN <sub>3</sub> )	CN	
<b>3a</b>	1693	2180	2.38 (3H, c); 4.04 (2H, c); 7.25 (1H, т, J = 3.2); 7.27 (1H, т, J = 2.8); 7.49 (1H, д, J = 2.8); 7.51 (1H, д, J = 3.2); 12.92 (2H, c)
<b>3b</b>	1690	2180	2.37 (3H, c); 3.95 (3H, c); 4.10 (2H, c); 7.32 (2H, т, J = 6.8); 7.61 (1H, д, J = 8); 7.65 (1H, д, J = 7.6); 13.26 (1H, c)
<b>3c</b>	1695	2180	2.28 (6H, c); 2.38 (3H, c); 4.02 (2H, c); 7.27 (2H, c); 12.74 (2H, c)
<b>3d</b>	1690	2200	1.4 (3H, м); 2.38 (3H, c); 4.13 (2H, c); 4.54 (2H, м); 7.34 (2H, т, J = 6.8); 7.68 (2H, д, J = 7.6)
<b>3e</b>	1700	2180	2.39 (3H, c); 4.13 (2H, c); 7.36 (1H, т, J = 7.6); 7.52 (1H, т, J = 7.6); 7.68 (1H, д, J = 8); 7.97 (1H, д, J = 8); 13.67 (1H, c)
<b>3f</b>	1690	2180	2.30 (3H, c); 2.38 (3H, c); 4.09 (2H, c); 7.32 (2H, д, J = 8.4); 7.43 (1H, c); 7.65 (2H, д, J = 7.6); NH – обмен. с водой
<b>3g</b>	1690	2180	2.38 (3H, c); 4.09 (2H, c); 7.55 (1H, c); 7.57 (2H, д, J = 9.2); 7.80 (2H, д, J = 8); NH – обмен. с водой
<b>3h</b>	1695	2180	2.37 (3H, c); 4.09 (2H, c); 7.55 (1H, c); 7.69 (2H, д, J = 8.4); 7.73 (2H, д, J = 8); NH – обмен. с водой
<b>3i</b>	1690	2200	2.38 (3H, c); 4.11 (2H, c); 5.83 (2H, c); 7.20–7.72 (9H, м); 13.48 (1H, c)
<b>3j</b>	1690	2180	2.38 (3H, c); 4.14 (2H, c); 7.69 (1H, д, J = 8.8); 7.90 (1H, c); 8.2 (1H, д, J = 7.2); 13.61 (1H, c)

## Характеристики 2-амино-3-гетарил-4(5H)-оксотиофенов 4 с–h

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С*	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д. (J, Гц)	Выход, %
		N	S			
<b>4c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>16.34</u> 16.20	<u>12.51</u> 12.36	>300	2.28 (6H, c); 3.89 (2H, c); 7.30 (1H, c); 7.35 (1H, c); 9.48 (1H, c); 10.07 (1H, c); 11.78 (1H, c)	71
<b>4d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>16.21</u> 16.20	<u>12.42</u> 12.36	228	1.26 (3H, м); 3.83 (2H, c); 4.26 (2H, м); 7.20 (2H, т, J = 7.2); 7.56 (1H, д, J = 7.2); 7.59 (1H, д, J = 6.8); 8.66 (1H, c); 8.97 (1H, c)	80
<b>4e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	<u>11.32</u> 11.28	<u>26.00</u> 25.82	>300	3.83 (2H, c); 7.29 (1H, т, J = 8); 7.39 (1H, т, J = 6.8); 7.83 (1H, д, J = 7.2); 7.92 (1H, д, J = 7.2); 9.75 (1H, c); 10.09 (1H, c)	69
<b>4f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	<u>9.83</u> 9.71	<u>22.27</u> 22.23	>300	2.34 (3H, c); 3.89 (2H, c); 7.25 (2H, д, J = 8); 7.75 (1H, c); 7.90 (2H, д, J = 8); 9.56 (1H, c); 9.73 (1H, c)	65
<b>4g</b>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	<u>9.13</u> 9.07	<u>20.73</u> 20.72	>300	3.90 (2H, c); 7.49 (2H, д, J = 8.4); 7.90 (1H, c); 8.08 (2H, д, J = 8.4); 9.62 (2H, c)	65
<b>4h</b>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	<u>8.00</u> 7.93	<u>18.17</u> 18.15	>300	3.90 (2H, c); 7.62 (2H, д, J = 8); 7.91 (1H, c); 8.00 (2H, д, J = 8.4); 9.61 (2H, c)	68

\* Соединение **4c** перекристаллизовали из ДМФА, **4d–h** – из *n*-BuOH.



2-Амино-3-гетарил-4(5H)оксотиофены **4a-h** – устойчивые, кристаллические высокоплавкие вещества. Оксотиофены **4a,b** оказались идентичны по физико-химическим характеристикам соединениям, полученным ранее [4, 6]. Структура соединений **4a-h** подтверждается данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров, а также элементным анализом. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы протонов аминогруппы наблюдаются либо в виде двух однопротонных синглетов в области 8.66–9.75 и 8.97–10.09 м. д., появление которых обусловлено неэквивалентностью протонов амино-группы из-за наличия ВМВС, либо в виде широкого двухпротонного сигнала. Эти сигналы исчезают при добавлении  $\text{D}_2\text{O}$ . Двухпротонный синглет в области 3.83–3.92 м. д. принадлежит протонам метиленовой группы тиофенового цикла. В ИК спектрах соединений **4a-h** отсутствует поглощение нитрильной группы в области  $2200\text{--}2180\text{ см}^{-1}$ , характерное для исходных соединений **3a-h**, а наблюдаются две полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями первичной аминогруппы: в области  $3340\text{--}3330$  (асимметричные колебания) и  $3260\text{--}3250\text{ см}^{-1}$  (симметричные колебания). Поглощение карбонильной группы в ИК спектрах данных соединений не наблюдается, что согласуется с данными для соединений с  $\beta$ -енаминокетонным фрагментом [10]. Таким образом, согласно спектральным данным, соединения **4a-h** существуют в виде аминокетонных, а не в альтернативных таутомерных формах: енольной или гидроксиминной.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 9:1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измеряли на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записывали на приборе SP 3-300 Pye-Unicam. Температуры плавления измеряли на малогабаритном нагревательном столе типа Voetius с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEB Analytik.

**S-3-Гетарил-2-оксо-3-цианопропилтиацетаты 3a-j** (общая методика). К раствору 5 ммоль гетарилацетонитрила **1a-j** в 5 мл ДМФА добавляют при комнатной температуре ( $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) 5.5 ммоль хлорангидрида ацетилмеркаптоуксусной кислоты **2b**. Реакционную смесь оставляют на 12 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

**2-Амино-3-гетарил-4(5H)-оксотиофены 4a-h** (общая методика). К раствору 5 ммоль соответствующего соединения **3a-j** в 5 мл ДМФА добавляют 10 ммоль основания (аммиак, диэтиламин, пиперидин) и оставляют при температуре  $30\text{--}40\text{ }^\circ\text{C}$  на 24 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, В. С. Таланов, *ДАН УССР, Сер. Б.*, 508 (1977).
2. Ю. М. Воловенко, Л. В. Гофман, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **45**, 857 (1979).
3. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, *ХГС*, 557 (1977).
4. Ю. М. Воловенко, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 1425 (1977).
5. Ю. М. Воловенко, В. А. Литенко, Е. В. Дашковская, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 1047 (1982).
6. Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко, *ХГС*, 202 (2005).
7. Ю. М. Воловенко, В. А. Литенко, А. Д. Капустян, Ф. С. Бабичев, *ДАН УССР, Сер. Б.*, 40 (1981).
8. Ю. М. Воловенко, В. А. Литенко, Т. В. Храпак, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 1476 (1983).
9. Ю. М. Воловенко, Ю. М. Пустовит, Ф. С. Бабичев, *ДАН УССР, Сер. Б.*, 44 (1981).
10. Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко, А. В. Твердохлебов, И. Г. Рябоконт, *ЖОрХ*, **37**, 1389 (2001).
11. Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко, А. В. Твердохлебов, *ХГС*, 1102 (2001).
12. Ю. М. Воловенко, О. В. Хиля, Т. А. Воловненко, А. В. Туров, *Доповіді НАН України*, 128 (2003).

*Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко,  
Киев 01033, Украина  
e-mail: tavolov@mail.univ.kiev.ua*

*Поступило в редакцию 11.03.2003*