

Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловенко

### НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА 2-АМИНО-4(5Н)-ОКСОТИОФЕНОВ

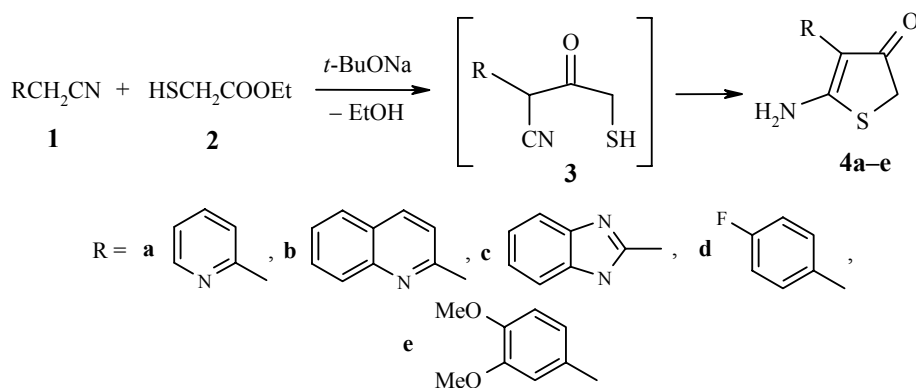
Предложен новый метод синтеза 2-амино-4(5Н)-оксотиофенов с арильными и гетарильными заместителями в положении 3 молекулы ацилированием арил- и 2-азагетарилацетонитрилов этиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты.

**Ключевые слова:** арил- и 2-азагетарилацетонитрилы, меркаптоуксусный эфир, 2-амино-3-арил-4(5Н)-оксотиофены, 2-амино-3-гетарил-4(5Н)-оксотиофены.

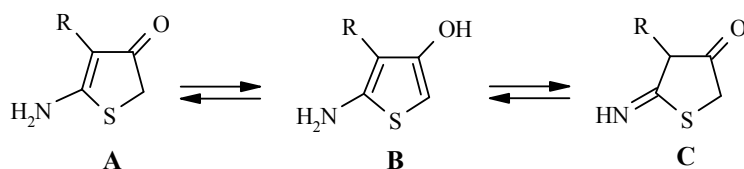
Интерес к химии 2-аминотиофенов обусловлен широким спектром их полезных свойств. На их основе созданы лекарственные препараты [1–4], средства защиты растений [5–7], полупродукты синтеза красителей [8–10]. В настоящее время основными методами получения замещенных 2-аминотиофенов являются циклизация  $\gamma$ -меркаптонитрилов [11, 12] и синтеза на основе  $\alpha$ -меркаптокарбонильных соединений (реакция Гевальда) [13–15]. Синтез 2-амино-4(5Н)-оксотиофенов с арильными и гетарильными заместителями в положении 3 молекулы практически не разработан. Известна работа японских ученых [16], в которой описаны 2-амино-(5Н)-тиофен-4-оны с фенильным и 4-хлорфенильным заместителями в положении 3 молекулы, проявляющие спазмолитические свойства.

Ранее мы синтезировали 2-амино-4(5Н)-оксотиофены реакцией 2-гетарил-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов с гидросульфидом натрия [17]. Реакция проходит через стадию обмена атома хлора на сульфгидрильную группу с последующим присоединением этой группы по тройной связи нитрильной группы.

В настоящей работе предложен новый метод синтеза 2-амино-3-арил- и 3-гетарил-4(5Н)-оксотиофенов, основанный на ацилировании арил- и азагетарилацетонитрилов меркаптоуксусным эфиром. Реакция проходит в присутствии *трет*-бутилата натрия в *трет*-бутиловом спирте.

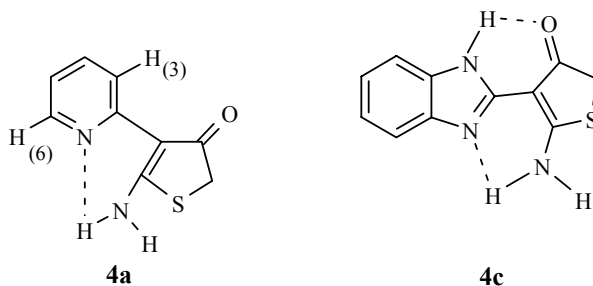


При действии основания на замещенный ацетонитрил **1**, генерируется карбанион, который атакует атом углерода эфирной группы меркаптоуксусного эфира **2**, и образуется С-ацилпроизводное **3**. Наличие в молекуле двух реакционноспособных центров (нуклеофильной меркаптогруппы и электрофильной нитрильной группы) приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием 2-амино-4(5Н)-оксотиафенов **4a–e**. Полученные соединения могут существовать в трех таутомерных формах **A**, **B** и **C**.



Анализ спектральных данных показал, что продукты **4a–e** существуют в кетоформе **A**, а не в таутомерной – енольной **B**. Об этом свидетельствует наличие двухпротоного синглета метиленовой группы тиафенового цикла в области 3.69–3.92 м. д., полоса поглощения сопряженной кетогруппы в ИК спектрах в области 1630–1620 см<sup>-1</sup>. В то же время наличие двух полос поглощения аминогруппы в области 3400–3150 см<sup>-1</sup> исключает иминную форму **C**.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4a–e**, записанных в ДМСО-d<sub>6</sub>, в области поглощения ароматических протонов имеются некоторые особенности. Так, для 2-амино-3-(пиридин-2-ил)-4(5Н)-оксотиафена **4a** в слабых полях находятся два дублета при 8.46 м. д. (1H, *J* = 5.5 Гц) и 8.60 м. д. (1H, *J* = 8.0 Гц), принадлежащие протонам пиридинового ядра. Величины констант спин-спинового взаимодействия позволяют отнести дублет при 8.46 м. д. к протону H(6), а при 8.60 м. д. – к H(3). Однако хорошо известно [18], что в самом слабом поле резонируют α-протоны пиридина. Столь необычный парамагнитный сдвиг протона в положении 3 пиридинового ядра объясняется его близостью к атому кислорода в β-положении тиафенового цикла. Для осуществления подобного взаимодействия молекула должна быть копланарной, что может реализоваться только за счет наличия внутримолекулярной водородной связи между протонами аминогруппы и атомом азота пиридинового ядра. Действительно, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H протоны аминогруппы дают два сигнала: синглет при 10.73 м. д. (хелатированный протон) и синглет при 9.22 м. д.



В случае 2-амино-3-(хинолин-2-ил)-4(5H)-оксотиофена **4b** протоны аминогруппы резонируют при 11.34 м. д. (хелатированный протон) и при 9.49 м. д.

Особый интерес представляет спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-амино-3-(бензимидазол-2-ил)-4(5H)-оксотиофена **4c**. В нем наблюдаются три сигнала обменивающихся протонов при 9.55, 10.07 и 12.01 м. д. Первые два синглета относятся к протонам аминогруппы, а последний, в самом слабом поле, соответствует протону N–H бензимидазольного ядра. Значительный парамагнитный сдвиг его обусловлен образованием внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода оксогруппы в тиофеновом ядре. Структура синтезированных 2-амино-3-арил-4(5H)-оксотиофенов **4d,e** полностью подтверждается спектральными данными. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается дупротонный синглет метиленовой группы тиофена при 3.7 м. д., а протоны аминогруппы в отсутствие хелатирующего центра дают уширенный синглет в области 7.86 (соединение **4d**) и 7.81 м. д. (соединение **4e**).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 9:1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе SP 3-300 Pye Unicam. Температуры плавления измерены на малогабаритном нагревательном столе типа Voetius с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEB Analytik.

**2-Амино-4(5H)-оксотиофены 4a-e** (общая методика). К раствору 0.005 моль соответствующего ацетонитрила **1** в 30 мл *трет*-бутилового спирта добавляют 0.005 моль *трет*-бутилата натрия и 0.0055 моль этилового эфира меркаптоуксусной кислоты (**2**). Реакционную смесь кипятят в течение 2–4 ч, контролируя полноту превращения хроматографически. Реакционную смесь упаривают в вакууме, добавляют 20 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до pH 7, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

**2-Амино-3-(пиридин-2-ил)-4(5H)-оксотиофен (4a)**. Т. пл. 182–183 °С (из толуола). Выход 75%. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 (NH), 1620 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.75 (2H, с, H-5); пиридиновые протоны: 7.11 (1H, т,  $J = 6.0$ , H-5); 7.75 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-4); 8.46 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-6); 8.60 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-3); 9.22 (1H, с, N–H); 10.73 (1H, с, N–H). Найдено, %: N 14.31; S 16.73.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: N 14.57; S 16.68.

**2-Амино-3-(хинолин-2-ил)-4(5H)-оксотиофен (4b)**. Т. пл. 278 °С (из ДМФА). Выход 62%. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (NH), 1620 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.80 (2H, с, H-5); хинолиновые протоны: 7.48 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-7); 7.69 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-6); 7.87 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5); 8.06 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-8); 8.28 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-4); 8.81 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-3); 9.49 (1H, с, N–H); 11.34 (1H, с, N–H). Найдено, %: N 11.70; S 13.34.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: N 11.56; S 13.23.

**2-Амино-3-(бензимидазол-2-ил)-4(5H)-оксотиофен (4c)**. Т. пл. 273 °С (из *n*-бутанола). Выход 65%. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3350 (NH), 1630 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.92 (2H, с, H-5); бензимидазольные протоны: 7.12 (2H, т,  $J = 3.4$ , H-5, H-6); 7.52 (1H, д,  $J = 5.21$ , H-4); 7.61 (1H, д,  $J = 4.0$ , H-7); 9.55 (1H, с, N–H); 10.07 (1H, с, N–H); 12.01 (1H, с, N–H). Найдено, %: N 18.12; S 13.90.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: N 18.17; S 13.86.

**2-Амино-3-(4-фторфенил)-4(5H)-оксотиофен (4d)**. Т. пл. 198 °С (из *o*-ксилола). Выход 70%. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3200 (NH), 1630 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.70 (2H, с, H-5); ароматические протоны: 7.18 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-3, H-6); 7.30 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-2, H-5); 7.86 (2H, уш. с, N–H). Найдено, %: N 6.70; S 15.50.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNOS}$ . Вычислено, %: N 6.69; S 15.32.

**2-Амино-3-(3,4-диметоксифенил)-4(5Н)-оксотиофен (4е).** Т. пл. 192 °С (из этилацетата). Выход 65%. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (NH), 1630 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.69 (2H, с, Н-5); 3.72 (3H, с, OCH $_3$ ); 3.75 (3H, с, OCH $_3$ ); ароматические протоны: 6.79 (1H, д,  $J$  = 8.4, Н-5); 6.82 (1H, с, Н-2); 6.95 (1H, д,  $J$  = 8.4, Н-6); 7.81 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: N 5.62; S 12.80.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 5.5 ; S 12.76.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Nakanishi, T. Tahara, K. Araki, *J. Med. Chem.*, **16**, 214 (1973).
2. C. Horig, H. Koch, *Pharmazie*, **28**, 553 (1973).
3. J. D. Ramanathan, D. G. Namboothiri, G. F. Shah, *J. Indian Chem. Soc.*, **55**, 822 (1978).
4. D. Binder, O. Hromatka, Ch. R. Noe, *Arch. Pharm.*, **313**, 587 (1980).
5. J. V. Karabinos, L. G. Nickell, US Pat. 4013681; *РЖХим*, 220321П (1977).
6. K. Dickore, K. Lurssen., Ger. Pat. 2817449; *РЖХим*, 60388П (1980).
7. Ю. А. Паранин, В. К. Промоненков, *Синтез аминотиофенов* (Обзор. информ./ НИИТЭХИМ. Сер. Хим. средства защиты растений), Москва, 1981.
8. R. D. McClelland, D. B. Baird, J. S. Campbell, B. R. Fishwick, G. Brit. Pat. 1546574; *РЖХим*, 3Н216П (1980).
9. С. Тада, Пат. Япония 56100780; *РЖХим*, 11Н177П (1983).
10. П. Гордон, П. Грегори, *Органическая химия красителей*, под ред. Г. Н. Ворожцова, Мир, Москва, 1987, 344 с.
11. E. Benary, *Ber.*, **43**, 1943 (1910).
12. J. L. Isidor, R. L. Mc Kee, *J. Org. Chem.*, **38**, 3615 (1973).
13. K. Gewald, *Chem. Ber.*, **98**, 3571 (1965).
14. H. Schafer, K. Gewald, *J. Prakt. Chem.*, **316**, 684 (1974).
15. К. Гевальд, *ХГС*, 1299 (1976).
16. U. Suminori, K. Kazuo, T. Kunihiko, Jpn. Pat. 19090; *Chem. Abstr.*, **69**, 10352 (1968).
17. Ю. М. Воловенко, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 1425 (1977).
18. В. А. Миронов, С. А. Янковский, *Спектроскопия в органической химии*, Химия, Москва, 1985.

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

Поступило в редакцию 12.09.2002