

Корисна модель належить до органічної хімії, а саме способів одержування корисних органічних сполук, які можуть використовуватись для отримання лікарських препаратів, зокрема сполук, що виявляють протиракову, противікову, антибактерійну, антипаразитарну, зокрема антилейшманіозну, анестетичну активності, а також знаходять застосування для отримання рідких кристалів, нелінійних оптичних матеріалів, струмопровідних полімерів, напівпровідників та фотолюмінесцентних матеріалів.

Відомий спосіб одержування 2,5-заміщених похідних 3-амінотіофену, за яким β -галогеноцинамонітрили взаємодіють з естерами тіоглікової кислоти і одержують похідні 3-амінотіофену з виходами 30-80 %, а β -галогеноцинамонітрили одержують з ацетофенонів та комплексу Вільсмайєра-Хаака [Q. Zhang, Z. Hu, Q. Shen, Y. Chen, W. Lu, *Molecules* 2017, 22, 788-804; H. J. Sahner, M. Groh, M. Negri, J. Hauptenthal, R. W. Hartmann, *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 65, 223-231].

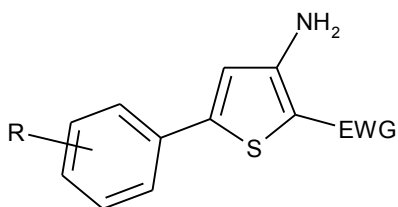
Недоліками способу є те, що вихідні β -галогеноцинамонітрили здебільшого одержують уводячи заміщені ацетофенони у взаємодію з комплексом Вільсмайєра-Хаака, що суттєво обмежує ряд доступних вихідних речовин та варіативність замісників у положенні 5 тіофенового циклу цільових сполук, а також, що лише естери тіоглікової кислоти уведені у таку взаємодію, як тіольна компонента.

Як найближчий аналог вибрано спосіб одержування 3-аміно-5-арил-2-карбетокситіофенів реакцією етил тіогліколяту з α -галогеноцинамонітрилами, які отримують взаємодією арилкарбальдегідів з трихлороацетонітрилом [J.R. Falck, A. Bandyopadhyay, D.K. Barma, D.-S. Shin, A. Kundu, R.V. Krishna Kishore, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45(75), 3039-3042; J. R. Falck, R. Bejot, D.K. Barma, A. Bandyopadhyay, S. Joseph, C. Mioskowski, *Org. Chem.* 2006, 71(27), 8178-8182; K. Schollberg, H. Schtifer, K. GewakU *Prakt. Chem.* 1983, 325(5), 876-879].

Недоліком способу є застосування для синтезу заміщених арилкарбальдегідів, трихлороацетонітрилу та виключно етилтіогліколяту, що суттєво знижує діапазон доступних замісників у положеннях 2 та 5 тіофенового циклу.

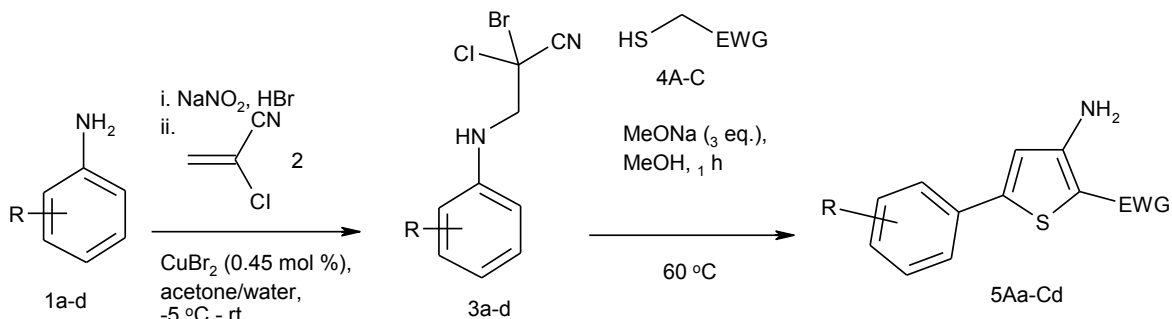
В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб одержування 2-заміщених 3-аміно-5-арилтіофенів шляхом введення 2-хлороакрилонітрилу в реакцію бромарилування за Меєрвейном та подальшої взаємодії отриманих при цьому 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів з функціоналізованими тіолами, які містять активну метиленову групу, що дасть змогу значно розширити діапазон замісників у положеннях 2 та 5 тіофенового циклу і одержати цільові продукти з більшими виходами з використанням доступних вихідних анілінів.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержування 2-заміщених 5-арил-3-амінотіофенів, за яким тіоли, що містять активну метиленову групу, реагують з α -галогензаміщеними нітрилами, причому як α -галогензаміщений нітрил використовують 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрил, отриманий реакцією 2-хлоракрилонітрилу з арендіазоній бромідом за наявності CuBr_2 як каталізатора і який уводять в реакцію з функціоналізованими тіолами, що містять активну метиленову групу, і одержують сполуки загальної формули:



де $\text{R}=\text{H}$, 3- CH_3 , 3- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, 3- COOCH_3
 $\text{EWG}=\text{C}(\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

Автори вперше запропонували використати 2-хлоракрилонітрил, як субстрат в реакції бромарилування за Меєрвейном. Він реагує з арендіазонію бромідами, утворюючи 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрили. Останні взаємодіють з функціоналізованими тіолами, які містять активну метиленову групу, за наявності алкоголяту натрію як основи, за нагрівання при 60 °C, утворюють відповідні 2-заміщені 5-арил-3-амінотіофени за схемою:



де R=H, 3-CH₃, 3-C(O)CH₃, 3-COOCH₃
EWG=C(O)NHC₆H₅, C(O)NHCH₂C₆H₅, C(O)CH₃.

Спосіб ілюструють приклади, результати яких зведено у таблицях, де виходи вказані після очистки. Склад і будову усіх сполук підтверджують елементним аналізом та спектроскопією ЯМР ¹H і ¹³C.

Таблиця 1

3-Арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрили				
Номер сполуки	R	Вихід, %	Т кип., °C	Т пл., °C
3a	H	40	116-120 °C/2 мм рт.ст.	-
3b	3-CH ₃	58	119-120 °C/2 мм рт. ст.	-
3c	3-C(O)CH ₃	69	170-172 °C/2 мм рт. ст.	43-44
3d	3-COOCH ₃	69	167-169 °C/2 мм рт. ст.	74-75

Таблиця 2

2-Заміщені 5-арил-3-амінотіофени

Номер сполуки	R	EWG	Вихід, %	Т пл., °C
5Aa	H	C(O)NHPh	81	203-204
5Ab	3-CH ₃	C(O)NHPh	87	171-172
5Ac	3-C(O)CH ₃	C(O)NHPh	78	187-188
5Ad	3-COOCH ₃	C(O)NHPh	75	152-153
5Ba	H	C(O)NHCH ₂ Ph	65	135-136
5Bb	3-CH ₃	C(O)NHCH ₂ Ph	71	150-151
5Bc	3-C(O)CH ₃	C(O)NHCH ₂ Ph	80	186-187
5Bd	3-COOCH ₃	C(O)NHCH ₂ Ph	80	141-142
5Ca	H	C(O)CH ₃	79	133-134
5Cb	3-CH ₃	C(O)CH ₃	56	125-126
5Cc	3-C(O)CH ₃	C(O)CH ₃	90	154-155
5Cd	3-COOCH ₃	C(O)CH ₃	66	129-130

Приклад 1. Анілін у кількості 9,1 мл додають до 34,3 мл 40 % водного розчину бромідної кислоти. Охолоджують розчин до -5 °C і по краплях додають насичений розчин 7,6 г нітриту натрію з такою швидкістю, щоб температура реакційного середовища не перевищувала 5 °C. Холодний розчин одержаної діазонієвої солі докrapують за інтенсивного перемішування до суміші 50 мл ацетону, 100 мг купрум(II) броміду та 2-хлоракрилонітрилу 8,0 мл. Розчин діазосолі докrapують так, щоб азот виділявся зі швидкістю 2-3 бульбашки за секунду (лічильник бульбашок). Після прикrapування всього розчину діазонієвої солі суміш перемішують до припинення виділення азоту, після чого додають 200 мл води, органічний шар відділяють, а водний екстрагують дихлорметаном (3×15 мл). Об'єднаний екстракт сушать над безводним MgSO₄, розчинник упарюють, а залишок переганяють у вакуумі.

2-Бромо-2-хлоро-3-фенілпропанонітрил (3a): Вихід 9.78 г (40 %), світло-жовта рідина, т. кип. 116-120 °C/2 мм рт.ст. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]DMSO), δ (м.ч.): 4.06 д (J=14.2 Hz, 1H, CH₂), 4.00 д (J=14.2 Hz, 1H, CH₂), 7.41-7.46 м (3H, C₆H₅), 7.46-7.50 м (2H, C₆H₅). ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]DMSO), δ (м.ч.): 51.2, 51.7, 116.3, 128.5, 128.7, 131.1, 133.2. ІЧ-спектр (ATR): 3033, 2930, 1757, 1741, 1515, 1427, 1258, 1202, 1081, 1023, 1011, 958, 882, 812, 771, 726, 699, 627, 602, 577, 513, 496, 479, 425 см⁻¹. MS (ESI):

$m/z=244.0$ $[M+H]^+$. Дані елементного аналізу: розраховано для C_9H_7BrClN С 44.21, Н 2.89, N 5.73; виявлено: С 44.03, Н 2.81, N 5.60.

Приклад 2. Розчин 3-(3-ацетилфеніл)-2-бromo-2-хлоропропанонітрилу 0,86 г в метанолі 5 мл докраплюють за інтенсивного перемішування до суміші відповідного меркаптоацетаніліду 0,51 г та розчину 1М MeONa в метанолі 9 мл, за кімнатної температури. Отриману суміш кип'ятять зі зворотним холодильником за інтенсивного перемішування упродовж 1 год. Розчинник упарюють за зниженого тиску. До залишку додають 20 мл 2 % ацетатної кислоти. Продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші метанол-ДМФА.

5-(3-Ацетилфеніл)-3-аміно-іУ-фенілтіофентіофен-2-карбоксамід: Вихід 0.786 g, 78 %, світло-жовті кристали, т.пл. 187-188 °С. 1H NMR (500 MHz, $[D_6]DMSO$): $\delta=2.64$ с (3H, CH_3), 6.72 с (2H, NH_2), 7.04 т ($J=7.3$ Hz, 1H, Ar), 7.14 с (1H, thiophene), 7.30 т ($J=7.9$ Hz, 2H, Ar), 7.63 т ($J=7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.69 д ($J=1.1$ Hz, 2H, Ar), 7.92 д ($J=8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.98 д ($J=7.7$ Hz, 1H, Ar), 8.16 с (1H, 2H- C_6H_4), 9.37 с (1H, NH). ^{13}C NMR (126 MHz, $[D_6]DMSO$): $\delta=26.9, 100.5, 117.6, 120.7, 123.1, 124.6, 128.5, 128.7, 129.7, 129.9, 133.4, 137.6, 139.3, 143.3, 155.2, 163.1, 197.6$ ppm. IR (ATR): 3433, 3400, 3311, 1671, 1634, 1590, 1551, 1515, 1463, 1428, 1365, 1313, 1269, 1235, 1071, 948, 900, 830, 786, 748, 717, 690, 677, 592, 492, 437 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z=337.1$ $[M+H]^+$. Дані елементного аналізу: розраховано для $C_{19}H_{16}N_2O_2S$: С 67.84, Н 4.79, N 8.33; виявлено: С 67.73, Н 4.70, N 8.25.

Запропонований спосіб дає змогу одержувати цільові продукти - 2-функціоналізовані 5-арил-3-амінотіофени, використовуючи дешеві та легкодоступні вихідні реагенти - ароматичні аміни, 2-хлоракрилонітрил та функціоналізовані тіоли, що підтверджує одержування передбачуваного технічного результату.