



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **163917** (13) **U**  
(51) МПК (2026.01)**C07D 333/00****C07D 333/02** (2006.01)**C07D 333/36** (2006.01)**C07D 333/40** (2006.01)

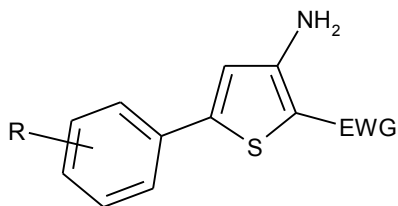
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

|                                                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2026 00007</b>                                                | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Остап'юк Юрій Володимирович (UA),<br/>Барабаш Оксана Василівна (UA),<br/>Остап'юк Марія-Софія Юріївна (UA),<br/>Обушак Микола Дмитрович (UA)</b> |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>02.01.2026</b>                                           |                                                                                                                                                                                   |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними<br>права інтелектуальної<br>власності: <b>13.08.2026</b>  |                                                                                                                                                                                   |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей<br>про державну<br>реєстрацію: <b>12.08.2026, Бюл.№ 32</b> | <b>(73)</b> Володілець (володільці):<br><b>ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ<br/>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА,<br/>вул. Університетська, 1, м. Львів, 79000<br/>(UA)</b>                  |

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖУВАННЯ 2-ЗАМІЩЕНИХ 3-АМІНО-5-АРИЛТІОФЕНІВ****(57) Реферат:**

Спосіб одержування 2-заміщених 5-арил-3-амінотіофенів, за яким тіоли, що містять активну метиленову групу, реагують з  $\alpha$ -галогензаміщеними нітрилами. Як  $\alpha$ -галогензаміщений нітрил використовують 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрил, отриманий реакцією 2-хлоракрилонітрилу з арендіазонію бромідом за наявності  $\text{CuBr}_2$  як каталізатора і який уводять в реакцію з функціоналізованими тіолами, що містять активну метиленову групу, і одержують сполуки загальної формули:

де R=H, 3-CH<sub>3</sub>, 3-C(O)CH<sub>3</sub>, 3-COOCH<sub>3</sub>EWG=C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>.

Як функціоналізований меркаптан використовують меркаптоацетанлід (EWG=C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), як функціоналізований меркаптан використовують N-бензил меркаптоацетанлід (EWG=C(O)NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) або меркаптоацетон (EWG=C(O)CH<sub>3</sub>).

Як сіль арендіазонію використовують бромід фенілдіазонію (R=H) або бромід толілдіазонію (R=4-CH<sub>3</sub>) або бромід 3-3-ацетилфенілдіазонію (R=3-C(O)CH<sub>3</sub>) або бромід 3-(метоксикарбоніл)фенілдіазонію (R=3-COOCH<sub>3</sub>).

UA 163917 U

UA 163917 U

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, протигрибкову, 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  $\beta$ -галогеноцинамонітрили взаємодіють з естерами тіогліколевої кислоти і одержують похідні 3-амінотіофену з виходами 30-80 %, а  $\beta$ -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. Sahnner, M. Groh, M. Negri, J. Hauptenthal, R. W. Hartmann, *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 65, 223-231].

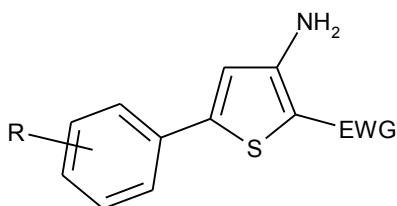
Недоліками способу є те, що вихідні  $\beta$ -галогеноцинамонітрили здебільшого одержують уводячи заміщені ацетофенони у взаємодію з комплексом Вільсмайєра-Хаака, що суттєво обмежує ряд доступних вихідних речовин та варіативність замісників у положенні 5 тіофенового циклу цільових сполук, а також, що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

Як найближчий аналог вибрано спосіб одержування 3-аміно-5-арил-2-карбетокситіофенів реакцією етил тіогліколяту з  $\alpha$ -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. Gewak, *U. 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.

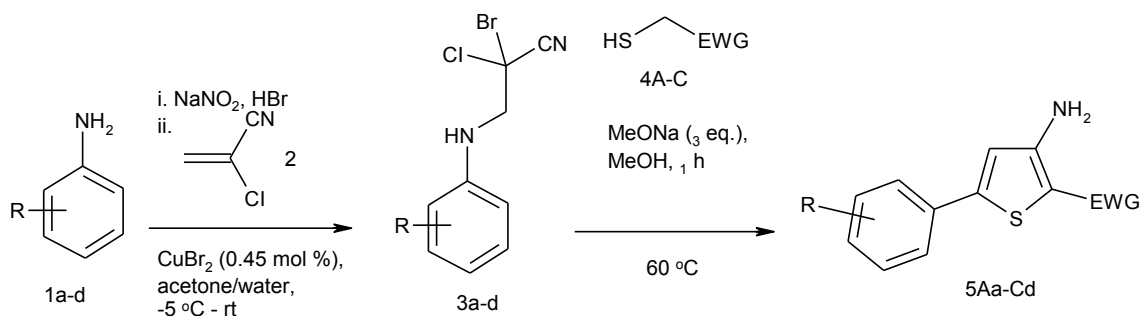
В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб одержування 2-заміщених 3-аміно-5-арилтіофенів шляхом уведення 2-хлоракрилонітрилу в реакцію бромарилювання за Меєрвейном та подальшої взаємодії отриманих при цьому 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрилів з функціоналізованими тіолами, які містять 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  $\alpha$ -галогензаміщеними нітрилами, причому як  $\alpha$ -галогензаміщений нітрил використовують 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрил, отриманий реакцією 2-хлоракрилонітрилу з арендіазоній бромідом за наявності  $\text{CuBr}_2$  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- $\text{CH}_3$ , 3- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , 3- $\text{COOCH}_3$   
 $\text{EWG}=\text{C}(\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ .

Автори вперше запропонували використати 2-хлоракрилонітрил, як субстрат в реакції бромарилювання за Меєрвейном. Він реагує з арендіазонію бромідами, утворюючи 3-арил-2-бromo-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-CH<sub>3</sub>, 3-C(O)CH<sub>3</sub>, 3-COOCH<sub>3</sub>

EWG=C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>.

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

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 <sub>3</sub>     | 58       | 119-120 °C/2 мм рт. ст. | -         |
| 3c            | 3-C(O)CH <sub>3</sub> | 69       | 170-172 °C/2 мм рт. ст. | 43-44     |
| 3d            | 3-COOCH <sub>3</sub>  | 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 <sub>3</sub>     | C(O)NHPh                 | 87       | 171-172   |
| 5Ac           | 3-C(O)CH <sub>3</sub> | C(O)NHPh                 | 78       | 187-188   |
| 5Ad           | 3-COOCH <sub>3</sub>  | C(O)NHPh                 | 75       | 152-153   |
| 5Ba           | H                     | C(O)NHCH <sub>2</sub> Ph | 65       | 135-136   |
| 5Bb           | 3-CH <sub>3</sub>     | C(O)NHCH <sub>2</sub> Ph | 71       | 150-151   |
| 5Bc           | 3-C(O)CH <sub>3</sub> | C(O)NHCH <sub>2</sub> Ph | 80       | 186-187   |
| 5Bd           | 3-COOCH <sub>3</sub>  | C(O)NHCH <sub>2</sub> Ph | 80       | 141-142   |
| 5Ca           | H                     | C(O)CH <sub>3</sub>      | 79       | 133-134   |
| 5Cb           | 3-CH <sub>3</sub>     | C(O)CH <sub>3</sub>      | 56       | 125-126   |
| 5Cc           | 3-C(O)CH <sub>3</sub> | C(O)CH <sub>3</sub>      | 90       | 154-155   |
| 5Cd           | 3-COOCH <sub>3</sub>  | C(O)CH <sub>3</sub>      | 66       | 129-130   |

10

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 докраплюють за інтенсивного перемішування до суміші 50 мл ацетону, 100 мг купрум(II) броміду та 2-хлоракрилонітрилу 8,0 мл. Розчин діазосолі докраплюють так, щоб азот виділявся зі швидкістю 2-3 бульбашки за секунду (лічильник бульбашок). Після прикрапування 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 MgSO<sub>4</sub>, розчинник упарюють, а залишок переганяють у вакуумі.

15

20

2-Бромо-2-хлоро-3-фенілпропанонітрил (3a): Вихід 9,78 г (40 %), світло-жовта рідина, т. кип. 116-120 °C/2 мм рт.ст. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, [D<sub>6</sub>]DMSO), δ (м.ч.): 4.06 д (J=14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.00 д (J=14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.41-7.46 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.46-7.50 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, [D<sub>6</sub>]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  $\text{cm}^{-1}$ . MS (ESI):  $m/z=244.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Дані елементного аналізу: розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrClN}$  C 44.21, H 2.89, N 5.73; виявлено: C 44.03, H 2.81, N 5.60.

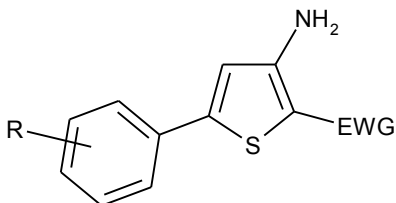
Приклад 2. Розчин 3-(3-ацетилфеніл)-2-бromo-2-хлоропропанонітрилу 0,86 г в метанолі 5 мл докраплюють за інтенсивного перемішування до суміші відповідного меркаптоацетаніліду 0,51 г та розчину 1М MeONa в метанолі 9 мл, за кімнатної температури. Отриману суміш кип'яють зі зворотним холодильником за інтенсивного 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 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta=2.64$  с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.72 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 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- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.37 с (1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta=26.9$ , 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  $\text{cm}^{-1}$ . MS (ESI):  $m/z=337.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Дані елементного аналізу: розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C 67.84, H 4.79, N 8.33; виявлено: C 67.73, H 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-хлоракрilonітрил та функціоналізовані тіоли, що підтверджує одержування передбачуваного технічного результату.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб одержування 2-заміщених 5-арил-3-амінотіофенів, за яким тіоли, що містять активну метиленову групу, реагують з  $\alpha$ -галогензаміщеними нітрилами, який **відрізняється** тим, що як  $\alpha$ -галогензаміщений нітрил використовують 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрил, отриманий реакцією 2-хлоракрilonітрилу з арендіазонію бромідом за наявності  $\text{CuBr}_2$  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- $\text{CH}_3$ , 3- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , 3- $\text{COOCH}_3$

$\text{EWG}=\text{C}(\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ .

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як функціоналізований меркаптан використовують меркаптоацетанілід ( $\text{EWG}=\text{C}(\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_5$ ).

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як функціоналізований меркаптан використовують N-бензил меркаптоацетанілід ( $\text{EWG}=\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як функціоналізований меркаптан використовують меркаптоацетон ( $\text{EWG}=\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як сіль арендіазонію використовують бромід фенілдіазонію ( $\text{R}=\text{H}$ ).

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як сіль арендіазонію використовують бромід толілдіазонію ( $\text{R}=4\text{-CH}_3$ ).

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як сіль арендіазонію використовують бромід 3-3-ацетилфенілдіазонію ( $\text{R}=3\text{-C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як сіль арендіазонію використовують бромід 3-(метоксикарбоніл)фенілдіазонію ( $\text{R}=3\text{-COOCH}_3$ ).

