

УДК 547.583.5:547.235.4:547.39'05

СИНТЕЗ 2-(R-ФЕНІЛ)ТІЄНО[3,2-*b*]ПІРИДИН-5,7(4*H*,6*H*)-ДІОНІВ

Ю. Остап'юк, М. Кравець, М. Шегедин, Л. Остап'юк

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

Описано метод отримання тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів з використанням взаємодії продуктів бромоарилування хлороакрилонітрилу та 4-хлороацетооцтового естеру в умовах циклізації Дікмана–Торпа. Цим способом отримано ряд метил 2-(R-феніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів.

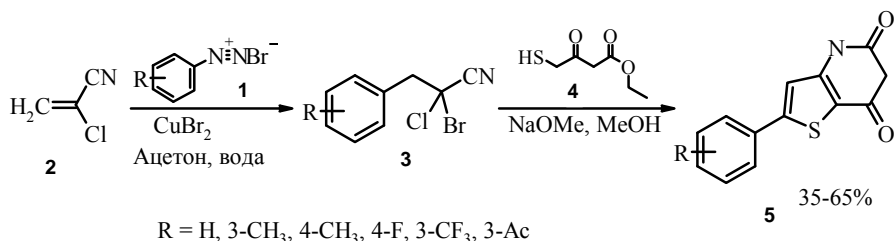
Ключові слова: реакція Дікмана–Торпа, α -хлоронітрили, 3-амінотіофени, тієно-піридиндіони.

Заміщені 3-амінотіофени – добре відомі проміжні сполуки в органічному синтезі, оскільки їх можна бути використані для подальших перетворень та одержання ряду сполук [0]. Комбінація аміногрупи з іншими функційними групами в тіофеновому кільці робить можливою подальшу модифікацію молекули, що викликає значний інтерес до синтезу функціоналізованих похідних тіофену та дослідження їхніх властивостей. Вони є зручними вихідними речовинами для синтезу похідних тіофену та фармацевтичних препаратів [2–4]. Цікавою та практично не дослідженою гетероциклічною системою є тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діони [5, 6], для яких 3-амінотіофени можуть слугувати зручними попередниками. Заміщені 2-(R-феніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діони є цікавими з огляду на потенційну біологічну активність тіофенових похідних [4–7], а також їх можна застосовувати для подальшої модифікації.

Описані нами раніше 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрили [8] виявились зручними реагентами в синтезі заміщених 3-амінотіофенів [9]. З огляду на можливість застосування різноманітних меркаптопохідних для синтезу заміщених 3-амінотіофенів, ми вирішили дослідити поведінку в такій реакції 4-меркаптоацетооцтового естеру.

У цій праці описано метод синтезу 2-(R-феніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів з використанням 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів у циклізації Дікмана–Торпа та подальшої циклоконденсації.

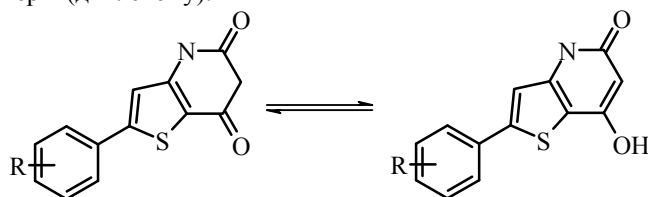
Взаємодією арилдіазоній бромідів **1** з 2-хлороакрилонітрилом **2** в умовах реакції Меєрвейна [8] отримано ряд 3-арил-2-бром-2-хлоропропіонітрилів **3**. Хлорпропіонітрили **3** реагують з 4-меркаптоацетооцтовим естером **4** за наявності метилату натрію у середовищі метанолу з утворенням 2-(R-феніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів **5**.



Тієнопіридинони **5** утворюються з 35–65%-м виходом у розрахунку на відповідний 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрил **3**, а арильний замісник у положенні 2 тієфенового циклу визначений вихідним аніліном, що забезпечує широку варіативність сполук **5**.

4-Меркаптоацетооцтовий естер **4** ми отримали *in situ* взаємодією 4-хлороацетооцтового естеру з натрій гідросульфідом у метанолі, у середовищі аргону. Реакцію проводять як однореакторний синтез – послідовним додаванням до отриманого розчину 4-меркаптоацетооцтового естеру трьох еквівалентів метилату натрію та нітрилу **3**.

Дані ЯМР-спектроскопії засвідчують, що тієнопіридиндіонам **5** властива кето-єнольна таутомерія (див. схему).



Наприклад, у спектрі ПМР наявні сигнали протонів CH₂ в області 2,7 та 2,9 м.ч. та сигнал =CH в області 5,6–5,8 м.ч., а співвідношення кето- і єнольного таутомерів становить 7:3–1:4.

Отже, розроблено зручний і простий метод отримання 2-(R-феніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів, перспективних для дослідження на біологічну активність та як реагентів у синтезі гетероциклів. Зазначимо, що наявність метиленактивної групи надає широкі можливості для модифікації отриманих сполук. Замісник у бензольному ядрі визначений використаним вихідним заміщеним аніліном, що забезпечує високу варіативність одержаних похідних.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H записували на приладі Bruker (500 МГц), розчинник – ДМСО-*D*₆, внутрішній стандарт – ТМС. 3-Арил-2-бром-2-хлорпропіонітрили **3** синтезували за методикою [8].

2-(R-феніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діони **5** (загальна методика синтезу сполук **5**). У пробірку Шленка на 50 мл, оснащену магнітною мішалкою, вносять 5 мл 14 % NaSH (10 ммоль) у MeOH. За температури 0–10 °C та інтенсивного перемішування в середовищі аргону прикрапають 10 ммоль (1,36 мл) етил 4-хлороацетоацетату, після чого продовжують перемішування за кімнатної температури протягом 1 год. Вносять 30 ммоль MeONa (еквівалентно 0,69 г Na) у 5 мл MeOH, після чого при інтенсивному перемішуванні, за температур 20 °C прикрапають 10 ммоль відповідного 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилу **3**.

Реакційну суміш перемішують протягом 1 год за 20 °С, після чого – протягом 3 год за 50 °С. Розчинник упарюють у вакуумі, залишок обробляють 50 мл води, а утворений осад фільтрують та перекристалізують з етанол-ДМФА (1:3). Сполуки **5** – білі кристалічні речовини.

2-Фенілтієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діон (5a). Вихід – 40 %. $T_{пл} = 223$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, DMSO) δ : 2,75 (с, 0,3H, CH₂), 2,90 (с, 0,3H, CH₂), 5,61 (с, 0,7 H, CH), 7,29 (с, 1 H, H_{тіофен}), 7,60–7,68 (м, 3 H, C₆H₄), 7,82–7,86 (м, 2H, C₆H₄), 12,07 (ш.с, 1,7 H, NH, OH). Знайдено, %: C 63,92; H 3,58; N 5,55. C₁₃H₉NO₂S. Обчислено, %: C 64,18; H 3,73; N 5,76.

2-(3-Метилфеніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діон (5b). Вихід – 45 %. $T_{пл} = 215$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, DMSO) δ : 2,36 (с, 3H, CH₃), 2,72 (с, 0,3H, CH₂), 2,88 (с, 0,3H, CH₂), 5,74 (с, 0,7H, =CH), 7,20–7,22 (м, 1H, C₆H₄), 7,28 (с, 1H, H_{тіофен}), 7,32–7,36 (м, 1H, C₆H₄), 7,47–7,51 (м, 2H, C₆H₄), 11,67 (ш.с, 0,7H, OH), 11,77 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, DMSO) δ : 21,40 (CH₃), 89,39, 96,31, 113,32, 119,31, 123,38, 126,65, 129,72, 130,2, 133,36, 139,18, 146,66. Знайдено, %: C 65,07; H 4,15; N 5,28. C₁₄H₁₁NO₂S. Обчислено, %: C 65,35; H 4,31; N 5,44.

2-(4-Метилфеніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діон (5c). Вихід – 35 %. $T_{пл} = 205$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, DMSO) δ : 2,36 (с, 3H, CH₃), 2,72 (с, 0,3H, CH₂), 2,88 (с, 0,3H, CH₂), 5,74 (с, 0,7H, =CH), 7,20–7,22 (м, 1H, C₆H₄), 7,28 (с, 1H, H_{тіофен}), 7,32–7,36 (м, 1H, C₆H₄), 7,47–7,51 (м, 2H, C₆H₄), 11,67 (ш.с, 0,7H, OH), 11,77 (ш.с, 1H, NH). Знайдено, %: C 65,01; H 4,11; N 5,35. C₁₄H₁₁NO₂S. Обчислено, %: C 65,35; H 4,31; N 5,44.

2-(4-Флуорофеніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діон (5d). Вихід 60 %. $T_{пл} = 194$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, DMSO) δ : 2,84 (с, 0,3H, CH₂), 2,92 (с, 0,3H, CH₂), 5,79 (с, 0,7H, =CH), 7,22 (м, 2H), 7,28 (с, 1H, H_{тіофен}), 7,36 (д,д, 2H, $J_{FH}=5,7$, $J_{HH}=7,3$, C₆H₄), 11,70 (ш.с, 0,7H, OH), 11,79 (ш.с, 1H, NH). Знайдено, %: C 59,49; H 2,97; N 5,20. C₁₃H₈FNO₂S. Обчислено, %: C 59,76; H 3,09; N 5,36.

2-(3-Трифлуорометилфеніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діон (5e). Вихід – 65 %. $T_{пл} = 232$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, DMSO) δ : 2,71–2,72 (м, 0,2H, CH₂), 2,87–2,88 (м, 0,2H, CH₂), 5,78 (с, 0,8H, =CH), 7,46–7,47 (м, 1H, C₆H₄), 7,68–7,74 (м, 2H, C₆H₄, H-thien), 7,98–8,00 (м, 2H, C₆H₄), 11,75–11,90 (ш.с, 1,8H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, DMSO) δ : 96,33, 111,2, 114,64, 122,05 (д, $J = 3,4$ Hz), 123,96 (к, $J = 272,5$ Hz), 125,39 (д, $J = 3,9$ Hz), 129,86, 130,14 (к, $J = 31,8$ Hz), 130,63, 133,99, 143,71, 143,89, 161,43, 162,40, 164,43, 186,87. Знайдено, %: C 53,74; H 2,48; N 4,33. C₁₄H₈F₃NO₂S. Обчислено, %: C 54,02; H 2,59; N 4,50.

2-(3-Ацетилфеніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діон (5f). Вихід 50 %. $T_{пл} 211$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, DMSO) δ : 2,65 (с, 3H, CH₃), 2,73 (с, 0,7H, CH₂), 2,88 (с, 0,7H, CH₂), 5,68 (с, 0,3H, =CH), 7,38 (с, 0,6H), 7,62 (с, 0,7H), 7,80 (с, 0,7H, C₆H₄), 7,95–8,15 (м, 3H, C₆H₄), 11,20–11,79 (ш.с, 1,3H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, DMSO) δ : 27,00, 34,31, 96,08, 112,80, 113,92, 124,96, 127,74, 128,51, 128,71, 129,89, 129,96, 130,25, 130,43, 130,87, 131,14, 132,72, 133,30, 137,42, 137,70, 143,81, 145,01, 151,11, 152,39, 157,68, 161,35, 162,40, 164,35, 186,68, 197,23, 197,73. Знайдено, %: C 62,83; H 3,70; N 4,73. C₁₅H₁₁NO₃S. Обчислено, %: C 63,14; H 3,89; N 4,91.

1. *Migianu E., Kirsch G.* Synthesis of new thieno[b]azepinediones from α -methylene ketones // *Synthesis*. 2002. Vol. 8. P. 1096–1100.
2. *Braut L., Migianu E., Neguesque A.* et al. New thiophene analogues of kenpaullone: synthesis and biological evaluation in breast cancer cells // *Eur. J. Med. Chem.* 2005. Vol. 40. P. 757–763.
3. *Yannopoulos C. G., Xu P., Ni F.* et al. HCV NS5B polymerase-bound conformation of a soluble sulfonamide inhibitor by 2D transferred NOESY // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. P. 5333–5337.
4. *Vega S., Madroneroi R., Diaz J. A.* et al. Thiophene isosteres: synthesis and pharmacological study of 3-(azol-1-yl)thieno isothiazole-1,1-dioxides // *Eur. J. Med. Chem.* 1988. Vol. 23. P. 329–334.
5. *Lee D. J., Kim K.* Facile synthesis of 4-alkyl (and aryl)-2-aryl-6-diazo-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyridine-5,7-diones // *J. Org. Chem.* 2004. Vol. 69. P. 4867–4869.
6. *Buchstaller H.-P., Siebert C. D., Steinmetz R.* et al. Synthesis of thieno[2,3-*b*]pyridinones acting as cytoprotectants and as inhibitors of [³H]glycine binding to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. P. 864–871.
7. US20040167123 A1 Anti-infective agents / Pratt John K. US 10/699,513; fill. date 31.10.2003; publ. date 26.8.2004. 278 p.
8. *Бацци С., Остап'юк Ю.* Синтез 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів // Вісн. Львів ун-ту. Сер. хім. 2013. Вип. 54. С. 265–269.
9. *Бацци С., Остап'юк Ю., Данилів Я., Обушак М.* Синтез заміщених 3-амінотіофенів та механізм їхнього утворення // Вісн. Львів ун-ту. Сер. хім. 2014. Вип. 55. С. 325–331.

SYNTHESIS OF 2-(R-PHENYL)THIENO[3,2-B]PYRIDINE-5,7(4H,6H)-DIONES

Y. Ostapiuk, M. Kravets, M. Shehedyn, L. Ostapiuk

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

A new method for the preparation of thieno[3,2-*b*]pyridine-5,7(4*H*,6*H*)-diones by the reaction of 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles with ethyl 3-oxo-4-sulfanylbutanoate at the presence sodium methylat. Started 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles have been obtained by interaction of aryldiazonium bromides and 2-chloroacrylonitrile under Meerwein reaction conditions. Ethyl 3-oxo-4-sulfanylbutanoate was obtained by reaction ethyl 4-chloro-3-oxobutanoate and sodium hydrosulfide by nucleophilic substitution. Ethyl 3-oxo-4-sulfanylbutanoate was utilized *in situ*. By the one pot synthesis under Dieckmann-Torp cyclization conditions have been obtained 2-(4-methylphenyl)thieno[3,2-*b*]pyridine-5,7(4*H*,6*H*)-diones. The formation of aryl substitute depends on chosen corresponded substituted aniline. That provides a high variability of the obtained derivatives.

Key words: 3-aminothiophenes, Dieckmann-Torp cyclization, α -chloronitriles, 2-(R-phenyl)thieno[3,2-*b*]pyridine-5,7(4*H*,6*H*)-diones.

Стаття надійшла до редколегії 03.11.2015
Прийнята до друку 12.01.2016