

УДК 547.484.34:547.732

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ ГЕВАЛЬДА ДЛЯ СИНТЕЗА 5-АМИНО-3-МЕТИЛ- N^2 -АРИЛТИОФЕН-2,4-ДИКАРБОКСАМИДОВ И N^2 -(АРИЛ)-5-АМИНО-4-ЦИАНО-3-МЕТИЛ-2-ТИОФЕНКАРБОКСАМИДОВ

С.Н.Коваленко, С.В.Власов, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua

Ключевые слова: тиофен; реакция Гевальда; ацетоуксусная кислота

Изучено взаимодействие анилидов ацетоуксусной кислоты 1 с цианацетамидом и малоновым динитрилом в условиях реакции Гевальда. В результате был получен ряд 5-амино-3-метил- N^2 -арилтиофен-2,4-дикарбоксамидов 2 {1-10}, а также N^2 -(2,4-диметилфенил)-5-амино-4-циано-3-метил-2-тиофенкарбоксамид 2 {11}.

THE USE OF THE GEWALD REACTION FOR THE SYNTHESIS OF 5-AMINO-3-METHYL- N^2 -ARYLTHIOPHEN-2,4-DICARBOXAMIDES AND N^2 -5-AMINO-4-CYANO-3-METHYL-2-THIOPHENCARBOXAMIDES

S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, V.P.Chernykh

The interaction of the acetoacetic acid anilides 1 with cyanacetamide and malonic dinitrile in the conditions of the Gewald reaction has been studied. As a result of this work a number of 5-amino-3-methyl- N^2 -arylthiophen-2,4-dicarboxamides 2 {1-10} as well as N^2 -(2,4-dimethylphenyl)-5-amino-4-cyano-3-methyl-2-thiophencarboxamide 2 {11} have been obtained.

ВИКОРИСТАННЯ РЕАКЦІЇ ГЕВАЛЬДА ДЛЯ СИНТЕЗУ 5-АМІНО-3-МЕТИЛ- N^2 -АРИЛТІОФЕН-2,4-ДИКАРБОКСАМІДІВ ТА N^2 -(АРИЛ)-5-АМІНО-4-ЦИАНО-3-МЕТИЛ-2-ТІОФЕНКАРБОКСАМІДІВ

С.М.Коваленко, С.В.Власов, В.П.Черних

Досліджено взаємодію анілідів ацетооцтової кислоти 1 з ціанацетамідом та малоновим динітрилом в умовах реакції Гевальда. В результаті було одержано ряд 5-аміно-3-метил- N^2 -арилтіофен-2,4-дикарбоксамідів 2 {1-10}, а також N^2 -(2,4-диметилфеніл)-5-аміно-4-ціано-3-метил-2-тіофенкарбоксамід 2 {11}.

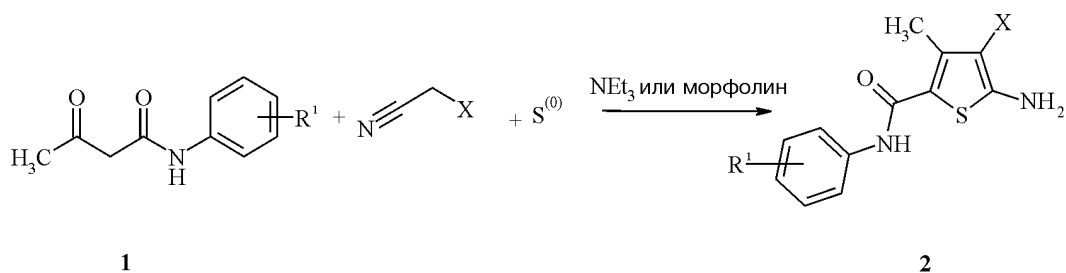
Известно, что 2-аминотиофен-3-карбоксамиды могут служить хорошими синтонами для получения тиено[2,3-d]пиридиновой системы на их основе [1-4]. При этом одной из наиболее эффективных реакций для синтеза производных 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот является метод трехкомпонентной реакции Гевальда [4, 5], который позволяет получать их при конденсации кетонов с метиленактивными нитрилами и элементарной серой в условиях катализа вторичными и третичными аминами.

Данные анализа литературы свидетельствуют о возможности получения подобным методом производных диэфиров 5-амино-3-метил-2,4-тиофендикарбоновой кислоты. Кроме того, в литературе описаны различные методы гетероциклизации, синтеза красителей и лекарственных средств на основе производных 5-амино-3-метил-2,4-тиофендикарбоновой кислоты [6-25]. Однако сведения о получении методом Гевальда эфиров 2-амино-5-карбамоил-4-метил-3-тиофенкарбоновой кислоты

носят разрозненный характер [26-31], а данные и препаративные методики получения различных производных диамидов 5-амино-3-метил-2,4-тиофендикарбоновой кислоты в литературе почти не освещены [32]. Принимая во внимание то, что реакция Гевальда с использованием анилидов ацетоуксусной 1 кислоты недостаточно исследована, мы изучили их взаимодействие с цианацетамидом и малондинитрилом в условиях данной реакции (схема).

Синтез соединений 2 осуществляли в одну стадию согласно трехкомпонентной процедуре, предложенной Гевальдом и соавторами [5]. В качестве катализатора нами был использован морфолин или триэтиламин. Следует отметить, что применение обоих катализаторов дает хорошие результаты.

В результате был получен ряд разнообразных замещенных 5-амино-3-метил- N^2 -арилтиофен-2,4-дикарбоксамидов 2 {1-10}, а также N^2 -(2,4-диметилфенил)-5-амино-4-циано-3-метил-2-тиофен-



$R^1 = H, p\text{-OCH}_3, o\text{-OCH}_3, m\text{-OCH}_3, p\text{-CH}_3, o\text{-CH}_3, m\text{-CH}_3, m\text{-F}, 3,5\text{-CH}_3,$
 $3,4\text{-CH}_3, 2,4\text{-CH}_3, 2,4\text{-F}$
 $X = \text{CONH}_2, \text{CN}$

Схема

Таблица 1

Физико-химические данные синтезированных 5-амино-3-метил- N^2 -арилтиофен-2,4-дикарбоксамидов 2 {1-10}, а также N^2 -(2,4-диметилфенил)-5-амино-4-циано-3-метил-2-тиофенкарбоксамида 2 {11}

Индекс	R^1	X	Мол. ф-ла М.м.	Выход	Тпл., °C	ИК-спектры			
						$\nu \text{C}\equiv\text{N}$	$\nu \text{N-H}$	$\nu \text{C=O}$	$\nu \text{C=C}$
2 {1}	H	CONH ₂	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S 275,33	75	234-35	-	3415 3260 3157	1636	1595 1578 1531 1498
2 {2}	4-OCH ₃	CONH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S 305,36	78	223-25	-	3480 3411 3264	1629	1579 1557 1538 1510
2 {3}	2-OCH ₃	CONH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S 305,36	63	210-11	-	3404 3335 3271 3151	1638	1597 1530 1485
2 {4}	3-OCH ₃	CONH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S 305,36	57	198-200	-	3430 3384 3271 3190	1639	1610 1590 1527 1467
2 {5}	3-F	CONH ₂	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O ₂ S 293,32	54	236-38	-	3462 3416 3267	1639	1605 1579 1534
2 {6}	4-CH ₃	CONH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ S 289,36	67	231-33	-	3481 3408 3269	1633	1616 1593 1557 1538
2 {7}	2-CH ₃	CONH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ S 289,36	73	224-25	-	3473 3436 3270	1631	1586 1537 1455
2 {8}	3-CH ₃	CONH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ S 289,36	51	185-87	-	3465 3414 3256 3154	1638	1578 1536 1483
2 {9}	3,5-CH ₃	CONH ₂	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 303,39	82	216-17	-	3524 3331 3236 3159	1645	1604 1551 1522
2 {10}	2,4-CH ₃	CONH ₂	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 303,39	65	243-45	-	3473 3270	1630	1560 1535 1455
2 {11}	2,4-CH ₃	CN	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ OS 285,37	46	252-53	2204	3379 3321 3214	1632	1593 1541 1502

Таблица 2

Спектры-ПМР синтезированных соединений 2

Индекс	Химический сдвиг, δ , м.д.			
	CH ₃ (3H, с.)	NH	H _{Ar}	H _{Alk}
2 {1}	2,55	6,97 (2H, с.уш., NH ₂); 9,48 (1H, с., CONHAr)	7,59 (2H, д., 2'-H+6'-H); 7,26 (4H, м., 3'-H+5'-H+CONH ₂); 7,02 (1H, т., 4'-H)	-
2 {2}	(в ДМСО)	6,97 (2H, с.уш., NH ₂); 7,23 (2H, с.уш., CONH ₂); 9,39 (1H, с., CONHAr)	6,83 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,38 (2H, д., 2'-H+6'-H)	3,69 (3H, с., ArOCH ₃)
2 {3}	2,53	7,24 (2H, с.уш., CONH ₂); 8,31 (1H, с., CONHAr)	7,62 (1H, д., 4'-H); 7,0 (5H, м., 3'-H+5'-H+6'-H+NH ₂)	3,68 (3H, с., ArOCH ₃)
2 {4}	(в ДМСО)	6,96 (2H, с.уш., NH ₂); 7,23 (2H, с.уш., CONH ₂); 9,47 (1H, с., CONHAr)	7,28 (3H, м., 2'-H+CONH ₂); 7,18 (2H, д., 6'-H+4'-H); 6,60 (1H, м., 5'-H)	3,69 (3H, с., ArOCH ₃)
2 {5}	(в ДМСО)	6,99 (2H, с.уш., NH ₂); 9,62 (1H, с., CONHAr)	7,61 (1H, д., 4'-H); 7,3 (4H, м., 2'-H+6'-H+CONH ₂); 6,93 (1H, т., 5'-H)	-
2 {6}	(в ДМСО)	6,94 (2H, с.уш., NH ₂); 7,24 (2H, с.уш., CONH ₂); 9,37 (1H, с., CONHAr)	7,07 (2H, д., 2'-H+6'-H); 7,46 (3H, д., 3'-H+5'-H)	2,15 (3H, с., ArCH ₃)
2 {7}	(в ДМСО)	6,95 (2H, с.уш., NH ₂); 8,94 (1H, с., CONHAr)	7,07 (6H, м., ArH+CONH ₂)	2,12 (3H, с., ArCH ₃)
2 {8}	2,56	6,95 (2H, с.уш., NH ₂); 7,25 (2H, с.уш., CONH ₂); 9,39 (1H, с., CONHAr)	6,93 (1H, д., 4'-H); 7,22 (1H, т., 5'-H); 7,39 (1H, д., 6'-H); 7,44 (1H, с., 2'-H);	2,18 (3H, с., ArCH ₃)
2 {9}	(в ДМСО)	6,97 (2H, с.уш., NH ₂); 9,32 (1H, с., CONHAr)	6,65 (1H, с., 4'-H); 7,22 (4H, м., 2'-H+6'-H+CONH ₂)	2,15 (6H, с., 3,5-CH ₃ Ar)
2 {10}	(в ДМСО)	8,89 (1H, с., CONHAr)	6,95 (4H, м., 3'-H+5'-H+NH ₂); 7,19 (3H, м., 6'-H+CONH ₂)	2,12 (6H, с.+с., 2,4-CH ₃ Ar)
2 {11}	2,49	8,92 (1H, с., CONHAr); 7,63 (2H, с.уш., NH ₂)	6,95 (2H, м., 3'-H+5'-H); 7,15 (1H, д., 6'-H+CONH ₂)	2,12 (6H, с.+с., 2,4-CH ₃ Ar)

карбоксамид 2 {11}. Физико-химические данные синтезированных соединений 2 приведены в табл. 1.

В спектрах ПМР синтезированных диамидов 2 {1-10} наблюдается интенсивный сигнал амино-группы 6,94-7,0 м.д., который значительно сдвигается в слабое поле в случае нитрила 2 {11} до 7,63 м.д.; также в спектрах всех соединений 2 наблюдаются сигналы спиновых систем ароматических протонов и сигнал амидного протона N²-арил-2-тиофенкарбоксамидной группировки при 8,31-9,48 м.д. Интересно отметить то, что зачастую сигнал метильной группы в положении 4 тиофенового фрагмента маскируется сигналом ДМСО, который использовался в качестве растворителя для измерения спектров. В ИК-спектрах синтезированных соединений 2 наблюдаются интенсивные полосы валентных колебаний C=O при 1629-1645 см⁻¹, для соединения 2 {11} также наблюдается интенсивная полоса поглощения C≡N при 2204 см⁻¹.

Экспериментальная часть

Спектры ¹H ЯМР записаны на спектрометре Varian Mercury 200 в ДМСО-D₆ (внутренний стан-

дарт ТМС). ИК-спектры измерены на спектрометре Bruker Tensor-27 в таблетках KBr.

Общая методика синтеза 2

К суспензии ацетоацетанилида (0,06 Моль), серы (0,06 Моль), цианацетамида (0,06 Моль) или малонового динитрила (0,06 Моль) в 30 мл метанола добавляли 12 мл морфолина или триэтиламина. Смесь нагревали в течение 1 часа при 80-100°C до образования прозрачного раствора. Далее продолжали перемешивание при комнатной температуре до образования обильного осадка 2.

Выводы

Исследовано взаимодействие анилидов ацетоксусной кислоты 1 с цианацетамидом и малоновым динитрилом в условиях реакции Гевальда. В результате был получен ряд 5-амино-3-метил-N²-арилтиофен-2,4-дикарбоксамидов 2 {1-10}, а также N²-(2,4-диметилфенил)-5-амино-4-циано-3-метил-2-тиофенкарбоксамид 2 {11}. Полученные соединения 2 могут быть использованы в качестве синтонов для дальнейших гетероциклизаций на их основе.

Література

1. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1999. — Vol. 36, №2. — P. 333-345.
2. Bilokin Y.V., Vasylyev M.V., Branytska O.V. et al. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55. — P. 13757-13766.
3. Vasylyev M.V., Bilokin Y.V., Branytska O.V. et al. // *Heterocycl. Commun.* — 1999. — Vol. 5. — P. 241-242.
4. Kovalenko S.M., Vlasov S.V., Chernykh V.P. // *Synthesis.* — 2006. — №5. — P. 847-852.
5. Gewald K., Schinke E., Boettcher H. // *Chem. Ber.* — 1966. — Vol. 99, №1. — P. 94-100.
6. Huang W., Li J., Tang J. et al. // *Syn. Commun.* — 2005. — Vol. 35, №10. — P. 1351-1357.
7. Yen M.S., Wang I.J. // *Dyes and Pigments.* — 2005. — Vol. 67, №3. — P. 183-188.
8. Пат. WO 2005020977 (2005) // C.A. — 2005. — Vol. 142. — 274032.
9. Hu Y., Chen Z-C., Le Z-G., Zheng Q-G. // *Syn. Commun.* — 2004. — Vol. 34, №20. — P. 3801-3806.
10. Zhang H., Yang G., Chen J., Chen Z. // *J. Chem. Res.* — 2004. — №5. — P. 360-361.
11. Yen M. S., Wang I. J. // *Dyes and Pigments.* — 2004. — Vol. 62, №2. — P. 173-180.
12. Yen M.S., Chen S.W., Lee Y.Y., Lin Y.F. // *Jiemiao Kexue Huizhi.* — 2002. — Vol. 24, №2-4. — P. 59-70.
13. Kidwai M., Mishra A.D. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 24, №7. — P. 1038-1040.
14. Afifi T.H. // *Advances in Colour Science and Technology.* — 2003. — Vol. 6, №3. — P. 63-72.
15. Пат. WO 2003053944 (2003) // C.A. — 2003. — Vol. 139. — 85360.
16. Maradiya H.R., Patel V.S. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2002. — Vol. 38, №11. — P. 1324-1330.
- 17 Пат. WO 2002064598 (2002) // C.A. — 2002. — Vol. 137. — 185504.
- 18 Maradiya H.R., Patel V.S. // *J. of Textile Association.* — 2002. — Vol. 62, №6. — P. 241-244.
19. Maradiya H.R., Patel V.S. // *Ind. J. of Chem. Technol.* — 2001. — Vol. 8, №2. — P. 140-148.
20. Rathod I.S., Pillai A.S., Shirsath V.S. // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* — 2000. — Vol. 10, №2. — P. 93-96.
21. Gruner M., Rehwald M., Eckert K., Gewald K. // *Heterocycles.* — 2000. — Vol. 53, №11. — P. 2363-2377.
22. Пат. DE 19900545 (2000) // C.A. — 2000. — Vol. 133. — 89541.
23. McKibben B.P., Cartwright C.H., Castelano A.L. // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — Vol. 40, №30. — P. 5471-5474.
24. Пат. WO 9854116 (1998) // C.A. — 1998. — Vol. 130. — 38287.
25. Pech R., Boehm R. // *Pharmazie.* — 1989. — Vol. 44, №11. — P. 790-791.
26. Пат. WO 2005033102 (2005) // C.A. — 2005. — Vol. 142. — 386023.
27. Пат. WO 2004089416 (2004) // C.A. — 2004. — Vol. 141. — 360694.
28. Пат. WO 2004089470 (2004) // C.A. — 2004. — Vol. 141. — 366223.
29. Ivashtchenko A., Kovalenko S., Tkachenko O.V., Parkhomenko O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6, №4. — P. 573-583.
30. Guetschow M., Kuerschner L., Neumann U. et al. // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42, №26. — P. 5437-5447.
31. Пат. WO 9856792 (1998) // C.A. — 1999. — Vol. 130. — 66510.
32. Osman A.I., Abdel A. El-T.F.M., El-Awaad S.M.H., Elagamey A.G.A. // *Ind. J. Chem.* — 1998. — Vol. 37B, №4. — P. 399-403.
33. Пат. WO 2004110357 (2004) // C.A. — 2004. — Vol. 142. — 69180.

Надійшла до редакції 13.04.2006 р.