

УДК 54.057:547.732

СИНТЕЗ 2-АРОІЛ-3-АМІНО-4-АРИЛСУЛЬФОНІЛ-5-АРИЛАМІНОТІОФЕНІВ

Ю.Д.Власенко, О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко, І.С.Гриценко

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua*Ключові слова:* 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофени; циклізація за Торпом; one pot синтез**Розроблена однореакторна (one pot) методика синтезу 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофенів з використанням циклізації за Торпом. Будова синтезованих сполук доведена ПМР-спектроскопією та мас-спектрометриєю.****SYNTHESIS OF 2-AROYL-3-AMINO-4-ARYLSULFONYL-5-ARYLAMINO-THIOPHENES**

Yu.D.Vlasenko, A.A.Parkhomenko, S.N.Kovalenko, I.S.Gritsenko

The one pot method for the synthesis of 2-aroyl-3-amino-4-arylsulfonyl-5-arylaminothiophenes has been developed. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.**СИНТЕЗ 2-АРОИЛ-3-АМИНО-4-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-5-АРИЛАМИНОТИОФЕНОВ**

Ю.Д.Власенко, А.А.Пархоменко, С.Н.Коваленко, І.С.Гриценко

Разработана однореакторная (one pot) методика синтеза 2-ароил-3-амино-4-арилсульфонил-5-ариламинотиофенов с использованием циклизации по Торпу. Структура синтезированных соединений подтверждена ПМР-спектроскопией и масс-спектрометрией.

Тіофеновий фрагмент є важливою фармакофорною частиною структури багатьох біологічно активних сполук. Похідні тіофену застосовуються як антибіотики, анагетика, антипаразитарні, протизапальні, протигельмінтні, антихолінергічні, протівіразкові, антигістамінні, антисеротонінові та противокашльові засоби [1, 2]. У літературі також зустрічаються відомості про використання цих похідних як антихолестеринемічних засобів та для лікування розладів, пов'язаних з амілоїдогенними пептидами [1]. Крім медицини тіофенвімісні речовини знайшли застосування в агрохімії як гербіциди [3] та в лакофарбовій промисловості [4].

Слід відзначити, що в літературі описано кілька підходів до синтезу 3-амінотіофенів (схема 1, реакції 1-3) [1, 5-9], але разом з тим відомостей про 3-амінотіофени, які містять у положенні 2 ароїльну групу, в положенні 4 — арилсульфонільну групу та в 5 — ариламиногрупу, немає.

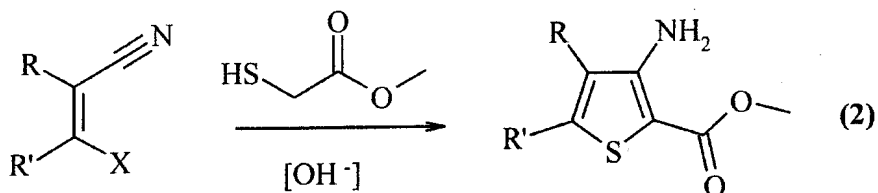
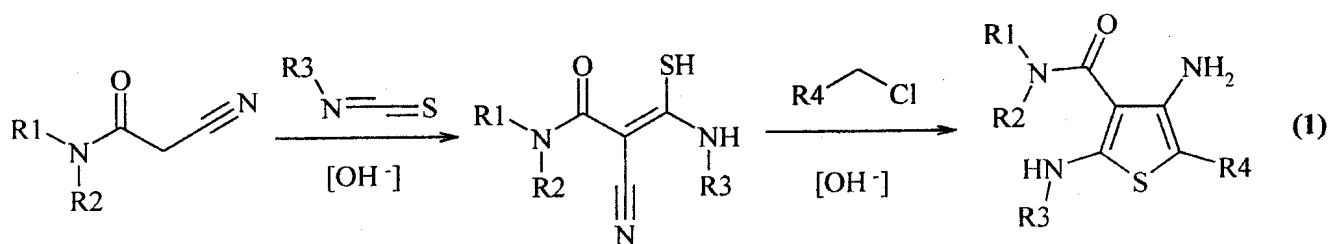
На наш погляд, поєднання в одній молекулі ариламиного, арилсульфонільного та ароїльного фрагментів може привести до отримання біологічно активних сполук з новими властивостями. Згідно з прогнозами за програмою PASS [10] для 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофенів 4 {1-27} очікуються: антипротозойна активність (antiprotzoal (toxoplasma)) (Pa~0,67-0,87 Pa/Pi>130), інгібування циклінзалежної кінази 2 (cyclin-dependent kinase 2 inhibitor) (Pa~0,52-0,68 Pa/Pi>55), наявність властивостей агоністів інтер-

лейкіну (interleukin agonist) (Pa~0,52-0,68 Pa/Pi>15) (діаграма).

З метою розробки препаративної методики синтезу нами був запропонований однореакторний (one pot) метод синтезу 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофенів 4 {1-27} з використанням послідовного введення вихідних сполук у синтез без виділення інтермедіату з подальшою циклізацією за Торпом.

Нами було з'ясовано, що найбільш придатними умовами проведення зазначеної реакції є використання метанольного розчину калію або натрію гідроксиду. При спробі проведення синтезу в розчині метанолу з додаванням триетиламіну як основи циклізація за Торпом не відбувалась, а синтез зупинявся на стадії утворення продукту алкілування інтермедіату фенацилбромідом. На першій стадії реакції відбувається взаємодія арилсульфонілацетонітрилу 1 {1-7} та арилізотіоціанату 2 {1-3} (схема 2) з утворенням інтермедіату А. Після цього до реакційної суміші, не виділяючи інтермедіат А, додають фенацилбромід 3 {1-3} та еквімолярну кількість калію гідроксиду в метанолі. В кінці реакційну масу підкислюють оцтовою кислотою і виливають у колбу з водою. Смолоподібну речовину, що утворюється, відокремлюють декантацією та кристалізують із суміші метанол-диметилформамід.

Будова синтезованих речовин доведена даними ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопії (табл. 1, 2) та мас-спектрометрії (табл. 2).



X = -OAlk, -Hal, -NR₂

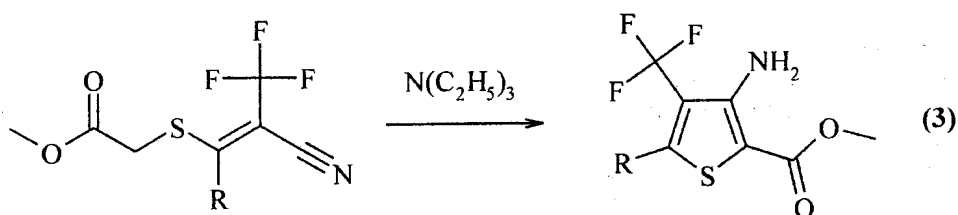
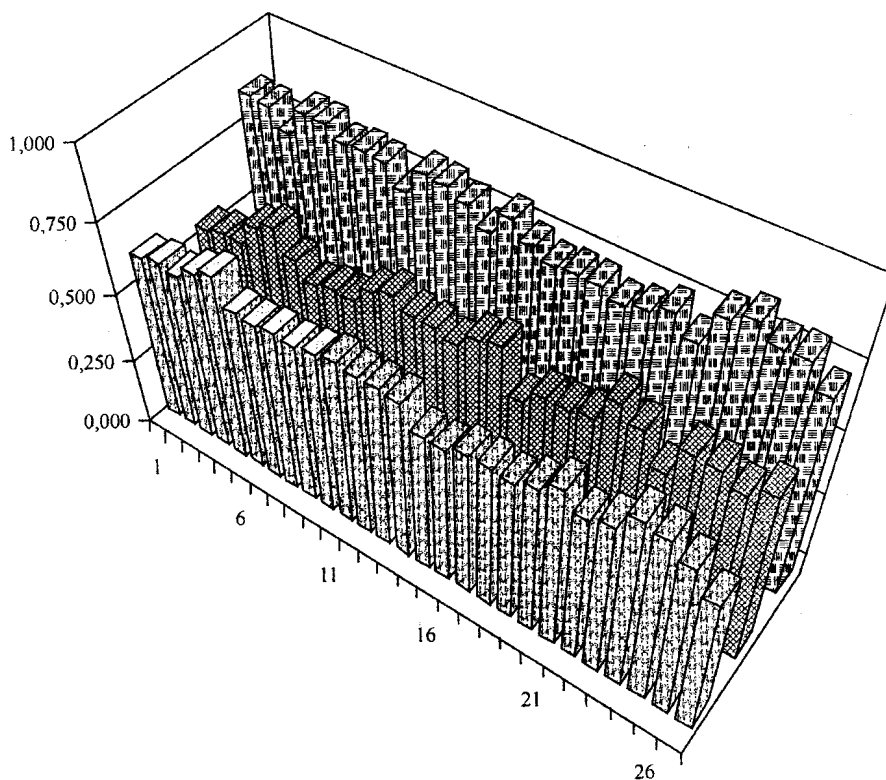




Схема 1

Прогнози біологічної активності для 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофенів 4{1 - 27} за програмою PASS



 Агоніст інтерлейкіну
  Інгібітор циклін-залежної кінази 2
  Антипротозойна

Діаграма

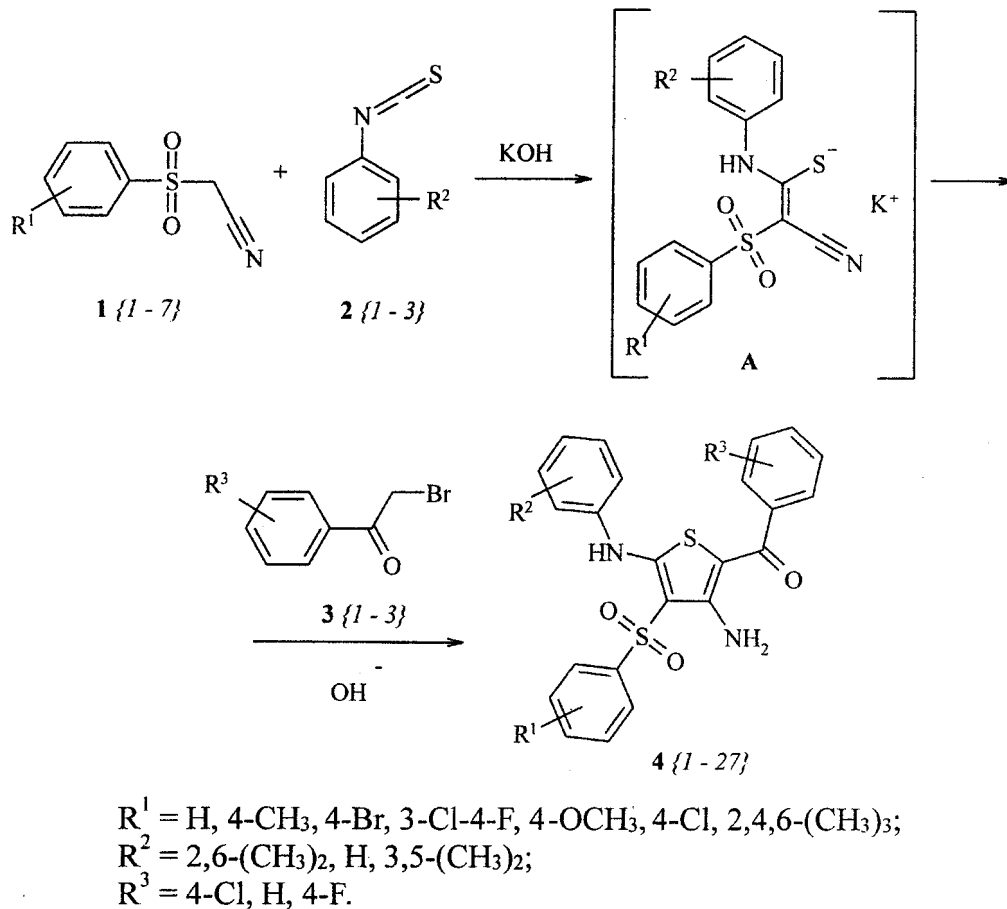


Схема 2

На ІЧ-спектрах у межах 1339-1353 та 1132-1139 cm^{-1} спостерігаються інтенсивні піки, які можна віднести до коливань SO_2 групи. Коливання аміно- та іміно-груп спостерігається в межах 3301-3474 cm^{-1} у вигляді двох смуг середньої та однієї слабкої інтенсивності, що також підтверджує наявність водневого зв'язку в молекулі син-

тезованих сполук. Коливання карбонільної групи не спостерігається або є малоінтенсивним. У ПМР-спектрах мультиплетний сигнал ароматичних протонів спостерігається в межах 6,9-8,6 м.д., сигнал протона аміно-групи анілінового протона в положенні 5 — у вигляді синглету в області 9,3-9,6 м.д., протони первинної NH_2 -групи — зна-

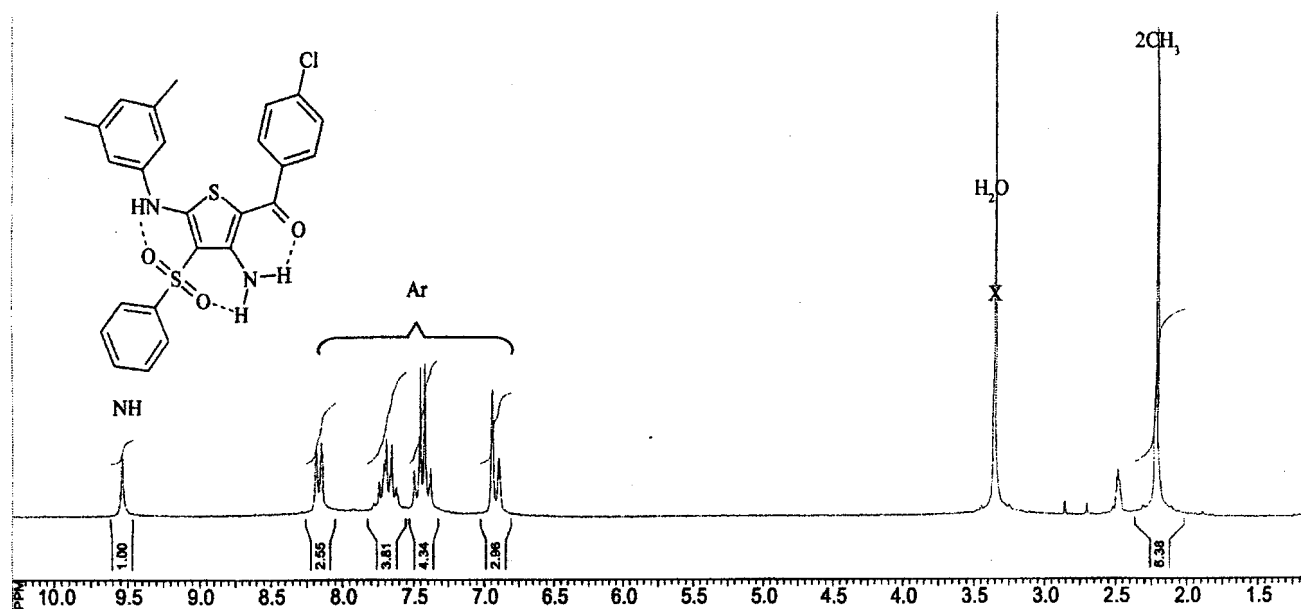
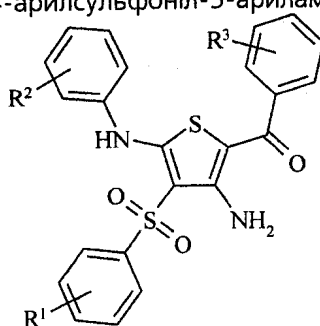


Рис. 1. ПМР-спектр 2-(4'-хлорбензоїл)-3-аміно-4-фенілсульфоніл-5-(3,5-диметилфеніламіно)-тіофену (4 {6}).

2-Ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламініотіофени 4 {1-27}



№	R ¹	R ²	R ³	T пл., °C	УФ-спектри ν, см ⁻¹ (log ε, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹)	Вихід, %
1	2	3	4	5	6	7
4 {1}	H	2,6-(CH ₃) ₂	4-Cl	238-240	32900 (1,64) 27900 (1,52)	57
4 {2}	H	2,6-(CH ₃) ₂	H	223-225	35800 (1,03) 28100 (0,90)	51
4 {3}	H	2,6-(CH ₃) ₂	4-F	238 - 240	35800 (1,05) 28100 (0,93)	38
4 {4}	H	H	4-Cl	186-188	39800 (1,86) 34000 (1,93) 27000 (1,98)	27
4 {5}	H	H	H	153-155	34100 (1,48) 27200 (1,43)	22
4 {6}	H	3,5-(CH ₃) ₂	4-Cl	218-220	39400 (0,95) 34100 (0,95) 26900 (1,07)	53
4 {7}	4-CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂	4-Cl	239-241	35700 (1,18) 27800 (1,05)	51
4 {8}	4-CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂	H	244-246	35800 (1,08) 28100 (0,91)	52
4 {9}	4-CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂	4-F	241 - 243	35600 (0,70) 28100 (0,59)	37
4 {10}	4-CH ₃	H	4-Cl	190-192	39900 (0,95) 34100 (0,96) 27100 (0,97)	22
4 {11}	4-CH ₃	H	H	160-162	34100 (1,73) 27200 (1,64)	22
4 {12}	4-CH ₃	3,5-(CH ₃) ₂	H	153-154	34100 (0,66) 27100 (0,69)	48
4 {13}	4-CH ₃	3,5-(CH ₃) ₂	4-F	174-175	34100 (0,91) 27200 (0,93)	22
4 {14}	4-CH ₃	3,5-(CH ₃) ₂	4-Cl	187-189	39700 (0,70) 34100 (0,64) 26900 (0,72)	43
4 {15}	4-Br	3,5-(CH ₃) ₂	4-Cl	233-235	41800 (1,73) 34500 (1,25) 27100 (1,19)	28
4 {16}	4-Br	3,5-(CH ₃) ₂	H	189-191	42000 (1,28) 34500 (0,97) 27300 (0,91)	29
4 {17}	3-Cl-4-F	2,6-(CH ₃) ₂	H	248-250	35900 (0,81) 28100 (0,70)	54
4 {18}	3-Cl-4-F	3,5-(CH ₃) ₂	4-Cl	237-238	34500 (0,91) 27100 (0,91)	54

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
4 {19}	3-Cl-4-F	3,5-(CH ₃) ₂	H	205-207	34600 (0,76) 27300 (0,76)	44
4 {20}	4-OCH ₃	2,6-(CH ₃) ₂	H	252-255	42200 (1,13) 36200 (1,34) 28100 (0,97)	60
4 {21}	4-OCH ₃	H	H	183-185	41600 (1,28) 34000 (1,20) 27100 (1,09)	42
4 {22}	4-OCH ₃	3,5-(CH ₃) ₂	H	196-198	41300 (2,62) 33900 (2,21) 27100 (2,12)	54
4 {23}	4-Cl	2,6-(CH ₃) ₂	H	274-276	35700 (1,11) 28100 (0,90)	39
4 {24}	4-Cl	H	H	226-228	34400 (0,92) 27300 (0,83)	60
4 {25}	4-Cl	H	4-F	193-195	34400 (1,04) 27300 (0,94)	37
4 {26}	4-Cl	3,5-(CH ₃)	H	177-179	42900 (1,24) 34500 (0,91) 27300 (0,83)	52
4 {27}	2,4,6-(CH ₃) ₃	H	H	215-217	42300 (1,21) 34700 (0,99) 27400 (0,97)	29

Таблиця 2

ІЧ- та ПМР-спектри 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламініотіофенів 4 {1-27}

№	ІЧ	ПМР
1	2	3
4 {1}	3457 (c), 3323 (c), 3264 (cn), 3066 (cn), 1578 (c), 1524 (c), 1458 (c), 1346 (c), 1291 (c), 1139 (c), 1091 (c).	2,02 (s, 6H) 7,07-7,22 (m, 3H) 7,38 (s, 4H) 7,58-7,78 (m, 3H) 8,22 (d, 2H, J = 7,8 Гц) 9,40 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {2}	3465 (c), 3428 (cep), 3301 (c), 3061 (c), 1591 (c), 1523 (c), 1454 (c), 1341 (c), 1289 (c), 1269 (c), 1140 (c), 1092 (c).	2,05 (s, 6H) 7,06-7,20 (m, 3H) 7,31 (m, 5H) 7,62-7,80 (m, 3H) 8,22 (d, 2H, J = 7,7 Гц) 9,35 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {3}	3450 (c), 3327 (c), 3265 (cn), 3074 (c), 1564 (c), 1527 (c), 1458 (c), 1346 (c), 1291 (c), 1229 (c), 1160 (cep), 1140 (c), 1088 (c).	2,04 (s, 6H) 7,08-7,22 (m, 5H) 7,37-7,49 (m, 2H) 7,61-7,80 (m, 3H) 8,23 (d, 2H, J = 7,9 Гц) 9,39 (s, 1H) NH ₂ - exch.
4 {4}	3464 (c), 3306 (c), 3207 (cn), 3067 (cn), 1574 (c), 1541 (c), 1464 (c), 1440 (c), 1397 (cep), 1355 (c), 1294 (c), 1138 (c), 1085 (c).	7,20-7,49 (m, 9H) 7,58-7,78 (m, 3H) 8,15 (d, 2H, J = 7,6 Гц) 9,69 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {5}	3450 (c), 3416 (cn), 3293 (c), 3065 (cn), 1558 (c), 1449 (c), 1410 (cn), 1344 (c), 1286 (c), 1137 (c), 1084 (c).	7,20-7,48 (m, 10H) 7,60-7,78 (m, 3H) 8,19 (d, 2H, J = 7,7 Гц) 9,63 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {6}	3444 (c), 3295 (c), 3216 (cn), 3061 (cep), 2916 (cep), 1558 (c), 1453 (c), 1344 (c), 1283 (c), 1137 (c), 1089 (c).	2,19 (s, 6H) 6,89 (s, 1H) 6,93 (s, 2H) 7,32-7,53 (m, 4H) 7,58-7,79 (m, 3H) 8,16 (d, 2H, J = 7,7 Гц) 9,52 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {7}	3449 (c), 3312 (c), 3301 (cn), 3067 (cep), 3034 (cep), 1578 (c), 1525 (c), 1456 (c), 1429 (c), 1348 (c), 1287 (c), 1139 (c), 1091 (c).	2,04 (s, 6H) 2,38 (s, 3H) 7,02-7,22 (m, 3H) 7,36 (s, 4H) 7,46 (d, 2H, J = 7,8 Гц) 8,11 (d, 2H, J = 7,8 Гц) 9,39 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {8}	3455 (c), 3325 (c), 3372 (cn), 3064 (c), 1584 (c), 1563 (c), 1525 (c), 1458 (c), 1427 (c), 1349 (c), 1284 (c), 1137 (c), 1086 (c).	2,04 (s, 6H) 2,37 (s, 3H) 7,07-7,21 (m, 3H) 7,22-7,40 (m, 5H) 7,47 (d, 2H, J = 7,7 Гц) 8,10 (d, 2H, J = 7,7 Гц) 9,35 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {9}	3449 (c), 3318 (c), 3045 (c), 1564 (c), 1526 (c), 1509 (c), 1459 (c), 1349 (c), 1287 (c), 1230 (c), 1139 (c), 1086 (c).	2,04 (s, 6H) 2,37 (s, 3H) 7,07-7,22 (m, 4H) 7,33-7,54 (m, 4H) 8,11 (d, 2H, J = 7,8 Гц) 9,36 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {10}	3474 (c), 3418 (cn), 3336 (cn), 3301 (c), 3064 (cn), 1588 (cn), 1546 (c), 1467 (c), 1400 (cep), 1350 (c), 1294 (c), 1211 (cep), 1136 (c), 1085 (c).	2,16 (s, 3H) 7,20-7,51 (m, 11H) 8,05 (d, 2H, J = 7,8 Гц) 9,54 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {11}	3462 (c), 3326 (c), 3356 (cn), 3031 (cn), 1585 (c), 1569 (c), 1531 (c), 1352 (c), 1289 (cn), 1270 (c), 1136 (c), 1087 (c).	2,37 (s, 3H) 7,21-7,53 (m, 12H) 8,06 (d, 2H, J = 7,9 Гц) 9,57 (s, 1H) NH ₂ -exch.
4 {12}	3405 (c), 3330 (c), 3266 (cep), 3038 (cn), 2915 (cep), 1543 (c), 1447 (c), 1344 (c), 1295 (c), 1138 (c), 1089 (c).	2,21 (s, 6H) 2,37 (s, 3H) 6,89 (s, 1H) 6,93 (s, 2H) 7,28-7,55 (m, 7H) 8,05 (d, 2H, J = 7,7 Гц) 9,45 (s, 1H) NH ₂ - exch.

Продовження табл. 2

1	2	3
4 {13}	3428 (с), 3407 (сер), 3327 (с), 3267 (сл), 3041 (сл), 2916 (сл), 1587 (сер), 1565 (с), 1531 (с), 1461 (с), 1434 (с), 1353 (с), 1316 (сер), 1279 (с), 1229 (с), 1138 (с), 1089 (с).	2,21 (с, 6H) 2,39 (с, 3H) 6,90 (с, 1H) 6,94 (с, 2H) 7,18 (т, 2H) 7,41-7,51 (м, 4H) 7,94 (с, 2H, уширен) 8,05 (д, 2H) 9,47 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {14}	3454 (с), 3423 (сер), 3319 (с), 2917 (сер), 1547 (с), 1460 (с), 1348 (с), 1282 (с), 1135 (с), 1090 (с).	2,21 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 6,89 (с, 1H) 6,93 (с, 2H) 7,32-7,57 (м, 6H) 8,02 (д, 2H, J = 7,8 Гц) 9,49 (с, 1H) NH ₂ - exch.
4 {15}	3445 (с), 3324 (с), 3084 (сер), 2917 (сер), 1562 (с), 1458 (с), 1345 (с), 1275 (сер), 1135 (с), 1090 (с).	2,19 (с, 6H) 6,90 (с, 1H) 6,93 (с, 2H) 7,34-7,52 (м, 4H) 7,89 (д, 2H, J = 7,8 Гц) 8,09 (д, 2H, J = 7,8 Гц) 9,52 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {16}	3409 (с), 3320 (с), 3280 (сл), 3063 (сер), 2920 (сер), 1537 (с), 1448 (с), 1339 (с), 1289 (с), 1134 (с), 1088 (с).	2,19 (с, 6H) 6,89 (с, 1H) 6,93 (с, 2H) 7,27-7,51 (м, 5H) 7,89 (д, 2H, J = 7,6 Гц) 8,10 (д, 2H, J = 7,6 Гц) 9,49 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {17}	3473 (с), 3423 (сл), 3313 (с), 3087 (с), 1585 (с), 1568 (с), 1528 (с), 1459 (с), 1349 (с), 1269 (с), 1148 (с), 1134 (с), 1096 (с).	2,01 (с, 6H) 7,05-7,23 (м, 3H) 7,25-7,41 (м, 5H) 7,77 (т, 1H) 8,16-8,29 (м, 1H) 8,63 (д, 1H, J = 7,7 Гц) 9,22 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {18}	3457 (сер), 3428 (сер), 3317 (с), 3272 (сл), 3064 (сер), 2919 (сер), 1580 (с), 1430 (с), 1394 (сер), 1347 (с), 1286 (сер), 1267 (сер), 1145 (с), 1091 (с).	2,20 (с, 6H) 6,92 (с, 3H) 7,44 (т, 4H) 7,73 (т, 1H) 8,16-8,28 (м, 1H) 8,53 (д, 1H, J = 7,6 Гц) 9,55 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {19}	3418 (с), 3322 (с), 3275 (сл), 3056 (сер), 1537 (с), 1425 (с), 1348 (с), 1287 (с), 1146 (с), 1092 (с).	2,19 (с, 6H) 6,90 (с, 1H) 6,93 (с, 2H) 7,25-7,49 (м, 5H) 7,75 (т, 1H) 8,17-8,28 (м, 1H) 8,55 (д, 1H, J = 7,7 Гц) 9,52 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {20}	3420 (с), 3305 (с), 3269 (сл), 3099 (с), 2965 (с), 1585 (с), 1541 (с), 1461 (с), 1427 (с), 1353 (с), 1264 (с), 1134 (с), 1086 (с).	2,03 (с, 6H) 3,82 (с, 3H) 7,05-7,26 (м, 5H) 7,26-7,39 (м, 5H) 8,15 (д, 2H, J = 7,8 Гц) 9,31 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {21}	3387 (с), 3323 (с), 3276 (с), 3047 (сл), 2841 (с), 1584 (с), 1568 (с), 1542 (с), 1447 (с), 1349 (сер), 1286 (с), 1262 (с), 1133 (с), 1084 (с).	3,84 (с, 3H) 7,16 (д, 2H, J = 7,6 Гц) 7,25-7,49 (м, 10H) 8,12 (д, 2H, J = 7,7 Гц) 9,56 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {22}	3424 (сер), 3304 (с), 3022 (сер), 2966 (сер), 1589 (с), 1535 (с), 1463 (с), 1349 (с), 1262 (с), 1138 (с), 1086 (с).	2,18 (с, 6H) 3,33 (с, 3H) 6,88 (с, 1H) 6,95 (с, 2H) 7,16 (д, 2H, J = 7,8 Гц) 7,37 (т, 3H) 7,42-7,51 (м, 2H) 8,11 (д, 2H, J = 7,8 Гц) 9,45 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {23}	3457 (с), 3417 (сер), 3328 (с), 3284 (сл), 3059 (сл), 2921 (сер), 1583 (с), 1526 (с), 1458 (с), 1349 (с), 1271 (с), 1139 (с), 1092 (с).	2,01 (с, 6H) 7,05-7,21 (м, 3H) 7,22-7,40 (м, 5H) 7,77 (д, 2H, J = 7,8 Гц) 8,24 (д, 2H, J = 7,8 Гц) 9,38 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {24}	3407 (с), 3289 (с), 3090 (сл), 1587 (с), 1559 (с), 1430 (с), 1351 (с), 1294 (с), 1279 (с), 1136 (с), 1087 (с).	7,22-7,50 (м, 10H) 7,76 (д, 2H, J = 7,7 Гц) 8,20 (д, 2H, J = 7,7 Гц) 9,62 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {25}	3453 (с), 3395 (с), 3318 (с), 3069 (сл), 1598 (сер), 1598 (сер), 1541 (с), 1437 (с), 1351 (с), 1292 (с), 1223 (с), 1156 (с), 1138 (с), 1086 (с).	7,12-7,45 (м, 7H) 7,47-7,58 (м, 2H) 7,76 (д, 2H, J = 7,6 Гц) 8,19 (д, 2H, J = 7,6 Гц) NH ₂ - exch.
4 {26}	3408 (с), 3322 (с), 3275 (сер), 3089 (сл), 1535 (с), 1448 (с), 1340 (с), 1276 (с), 1136 (с), 1088 (с).	2,20 (с, 6H) 6,90 (с, 1H) 6,93 (с, 2H) 7,27-7,52 (м, 5H) 7,76 (д, 2H, J = 7,9 Гц) 8,18 (д, 2H, J = 7,9 Гц) 9,49 (с, 1H) NH ₂ -exch.
4 {27}	3445 (с), 3412 (с), 3301 (с), 3061 (сер), 2972 (сер), 1547 (с), 1463 (с), 1350 (с), 1287 (с), 1227 (с), 1158 (с), 1122 (с), 1074 (сер).	2,24 (с, 3H) 2,56 (с, 6H) 7,09 (с, 2H) 7,15-7,48 (м, 8H) 7,53-7,65 (м, 2H) 9,39 (с, 1H) NH ₂ -exch.

с - сильний; сер - середній; сл - слабкий

ходяться в обміні (рис. 1), тому дані ІЧ- та ПМР-спектроскопії були додатково підтверджені мас-спектрометрією (рис. 2).

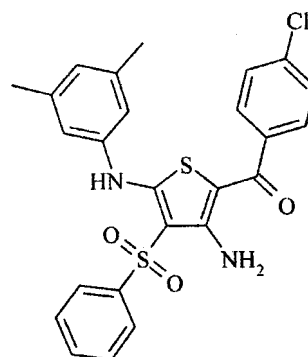
У результаті проведених досліджень була розроблена препаративна методика синтезу 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофенів 4 {1-27}, яка може бути використана для отримання комбінаторних бібліотек зазначених похідних 3-амінотіофенів та продуктів їх циклізації.

Експериментальна частина

Спектри ¹H ЯМР записані на приладі "Varian WXR-400" (робоча частота 200 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри отримані на приладі "PE SCIEX API ISO EX". ІЧ-спектри записані на приладі "Bruker Tensor 27" в таблетках калію броміду. Вихідні сполуки, які

застосовуються в синтезі, виготовлені фірмою "Acros Organics".

Методика синтезу 2-(4'-хлорбензоїл)-3-аміно-4-фенілсульфоніл-5-(3,5-диметилфеніламіно)-тіофену (4 {6}).



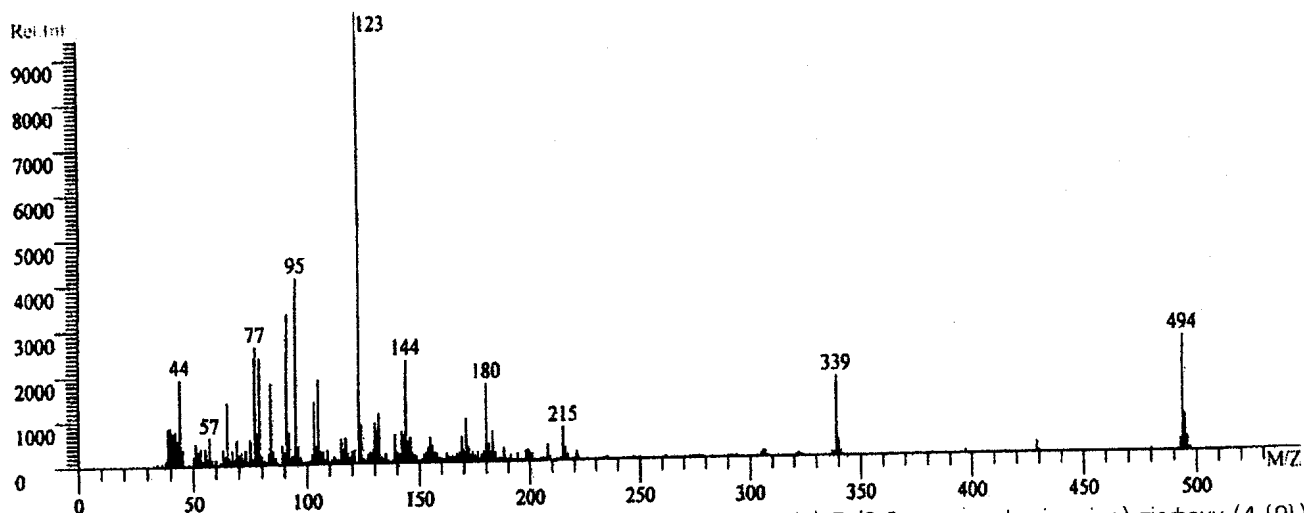


Рис. 2. Мас-спектр 2-(4'-фторбензоїл)-3-аміно-4-(4"-метилфенілсульфоніл)-5-(2,6-диметилфеніламіно)-тіофену (4 {9}).

До розчину калію гідроксиду (0,11 г; 1,99 ммоль) у метанолі додають при перемішуванні фенілсульфонілацетонітрил (1 {1}) (0,3 г; 1,66 ммоль) і еквімолярну кількість 3,5-диметилфенілізотіоціанату (2 {3}). Інтенсивно перемішують на магнітній мішалці при 50-70°C протягом 1-2 год. Потім у колбу з реакційною сумішшю додають 0,46 г (1,99 ммоль) 2-(4'-хлорфенацил)броміду (3 {1}) та продовжують перемішувати при температурі 50-70°C протягом 1 год. До реакційної суміші додають 0,11 г (1,99 ммоль) калію гідроксиду в 3 мл метанолу та перемішують на протязі 1-2 год. В кінці синтезу суміш нейтралізують оцтовою кислотою до рН = 7 і вливають у колбу з водою. Осад, що утворився 4 {6}, фільтрують та кристалізують із суміші метанол-диметилформамід.

2-Ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламіно-тіофени (4 {1-5, 7-27}) були отримані аналогічно.

Висновки

1. Розроблена однореакторна (one pot) методика синтезу 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламіно-тіофенів, заснована на реакції арилсульфонілацетонітрилів з арилізотіоціанатами та послідовною взаємодією інтермедіату, що утворився, без виділення останнього з фенацилбромідами та подальшою циклізацією за Торпом.

2. Прогнозування біологічної активності за програмою PASS показало, що у сполук даного класу очікуються: антипротозойна активність (Pa~0,67), інгібування циклінзалежної кінази 2 (Pa~0,52), наявність властивостей агоністів інтерлейкіну (Pa~0,52).

Література

1. Пат. 6136984 США. / Florencio Zaragoza Dorwald. — Онубл.: 24.10.2000.
2. Компендиум 2001/2002 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2001. — 1536 с.
3. Пат. 4847386 США. / Barker M.John, Huddleston Patrick R. — Онубл.: 11.07.1989.
4. Пат. 4994564 США. / Etzbach K.H., Reichelt H., Hansen G., Hagen H., Lamm G. — Онубл.: 19.02.1991.
5. Stephens Chad E., Price Matthew B., Sowell J. Walter // *J. Heterocyclic Chem.* — 1999. — Vol. 36. — P. 659-665.
6. Migiani E., Kirsch G. // *Synthesis.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1096-1100.
7. Пат. 3076817 США. / H.Fiesselmann. — Онубл.: 05.02.1963.
8. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г. // *Изв. Нац. акад. наук. Сер. химическая.* — 2002. — №5. — С. 789-793.
9. Kovregin A.N., Sizov A.Yu., Ermolov A.F. // *Organic Chemistry.* — 2002. — Vol. 6. — P. 1028.

Надійшла до редакції 22.08.2005 р.