

УДК 54.057:547.73:542.953

СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ 2-АРОЇЛ-3-АМІНО-4-АРИЛ(АЛКІЛ)СУЛЬФОНІЛ-5-АРИЛАМІНОТІОФЕНІВ

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

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua

Ключові слова: комбінаторний синтез; 2-ароїл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламінотіофени; циклізація Торпа; паралельний рідиннофазний синтез

Методом паралельного рідиннофазного синтезу отримані комбінаторні бібліотеки заміщених 3-амінотіофенів з використанням конденсації метиленактивних нітрילів з арилізотіоціанатами та наступною взаємодією з фенацилбромідами і циклізацією за Торпом. Будову отриманих сполук доведено даними ІЧ-, УФ- та ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрією.

SYNTHESIS OF THE SUBSTITUTED 2-AROYL-3-AMINO-4-ARYL(ALKYL)SULFONYL-5-ARYLAMINO THIOPHENES

Yu.D.Vlasenko, O.O.Parkhomenko, S.M.Kovalenko

Combinatorial libraries of the substituted 3-aminothiophenes have been obtained by the method of parallel liquid-phase synthesis using the Thorpe cyclization of the products of condensation of methylene active nitriles with arylisothiocyanates and phenacil bromides. The structure of the compounds obtained has been proven by the data of IR-, UV- and PMR-spectroscopy and mass-spectrometry.

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АРОИЛ-3-АМИНО-4-АРИЛ(АЛКИЛ)СУЛЬФОНИЛ-5-АРИЛАМИНО-ТИОФЕНОВ

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

Методом паралельного жидкофазного синтеза получены комбинаторные библиотеки замещенных 3-аминотиофенов с использованием конденсации метиленактивных нитрилов с арилизотиоцианатами и последующим взаимодействием с фенацилбромидом и циклизацией по Торпу. Структуру полученных соединений доказано данными ИК-, УФ- и ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрией.

Останнім часом суттєво збільшилось число робіт щодо синтезу комбінаторних бібліотек похідних гетероциклічних сполук [1-3]. Перспективними об'єктами для пошуку біологічно активних речовин є заміщені 3-амінотіофени як сполуки з широким спектром фармакологічної дії. Серед них впроваджено в медичну практику як місцевий анестетик артикаїн (метил 4-метил-3-[2-(н-пропіламіно)пропіонаміно]-тіофен-2-карбоксилату гідрохлорид) [4]. Запатентовано використання амінотіофенів для лікування інсулінорезистентності та гіперглікемії [5]. Дані про протипухлинну активність амінотіофенів наведені в патенті [6]. Доведена протизапальна та жарознижуюча активність тіофеновмісних сполук та їх фізіологічно активних солей [7, 8].

У літературі є відомості про методи, які дозволяють отримувати похідні 3-амінотіофенів як рідиннофазним синтезом з виділенням напівпродуктів, так і паралельним синтезом на твердому носії.

Наприклад, 3-амінотіофени були отримані конденсацією похідних ціаноацетаміду та ізотіоціанату в присутності основи (DBU) з наступним алкілюванням відповідним галоїдалкілом та циклізацією за Торпом. Як розчинник використовували DMF, THF, толуол, етиловий спирт або ацетонітрил. Методика має своє застосування у твердофазному синтезі. До атому азоту в ізотіоціанаті ковалентно приєднується зв'язуюча речовина (linker), яка, у свою чергу, фіксується на твердому носії (substrate) [9-11] (схема 1).

За аналогічною методикою [12] 3-амінотіофени були отримані взаємодією фенілсульфонілацетонітрилу та фенілізотіоціанату в сухому DMF при кімнатній температурі з подальшим алкілюванням та конденсацією в киплячому DMF (схема 2).

Є відомості про твердофазний синтез заміщених 3-амінотіофенів [13, 14], де вихідною речовиною є ціаноацетилпіперазин. Кінцеві продукти були отримані S-алкілюванням у середовищі третинних амінів або алкоголятів в DMF з наступ-

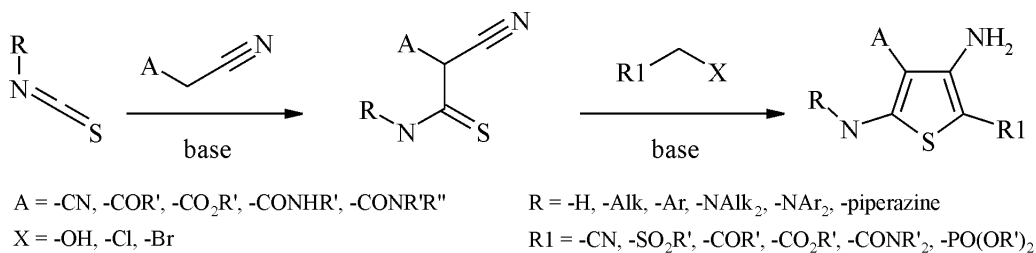


Схема 1

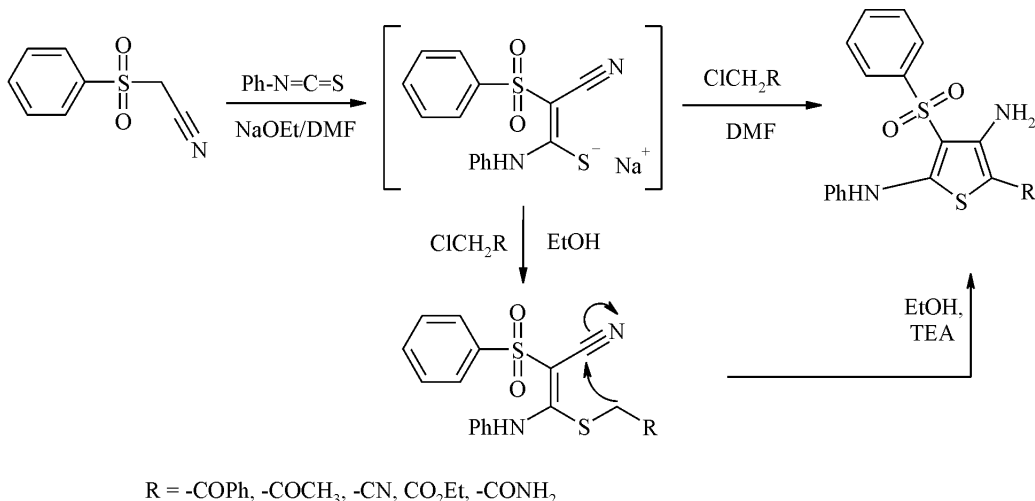


Схема 2

ним ацидолітичним відщепленням зв'язуючої речовини за допомогою TFA.

Рідиннофазний синтез 3-амінотіофенів наведено у роботах [15-17]. За цією методикою алкіл-3-аміно-4-арил(метил)-сульфонілітіофен-2-карбоксилати, які не містять гетероциклічний атом у замісниках у положенні 5, були отримані взаємодією акрилонітрилів з метил(етил)тіогліколятом у присутності основи (триетиламіну) (схема 3).

Недоліками зазначених методик є необхідність попередньої підготовки розчинників, використання дорогих реагентів і тривалість синтезу.

Нами було поставлено за мету створення комбінаторних бібліотек заміщених 3-амінотіофенів з подальшим цілеспрямованим пошуком серед них біологічно активних речовин. Для створення комбінаторних бібліотек 3-амінотіофенів нами був розроблена методика паралельного рідиннофазного синтезу з використанням реакторів "Combi-Syn-012-3000", яка дозволяє отримувати похідні 3-амінотіофену швидко з достатньою чистотою, помірними виходами та мінімальними працезатратами.

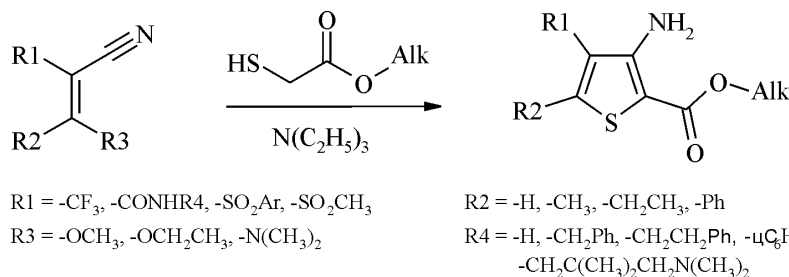
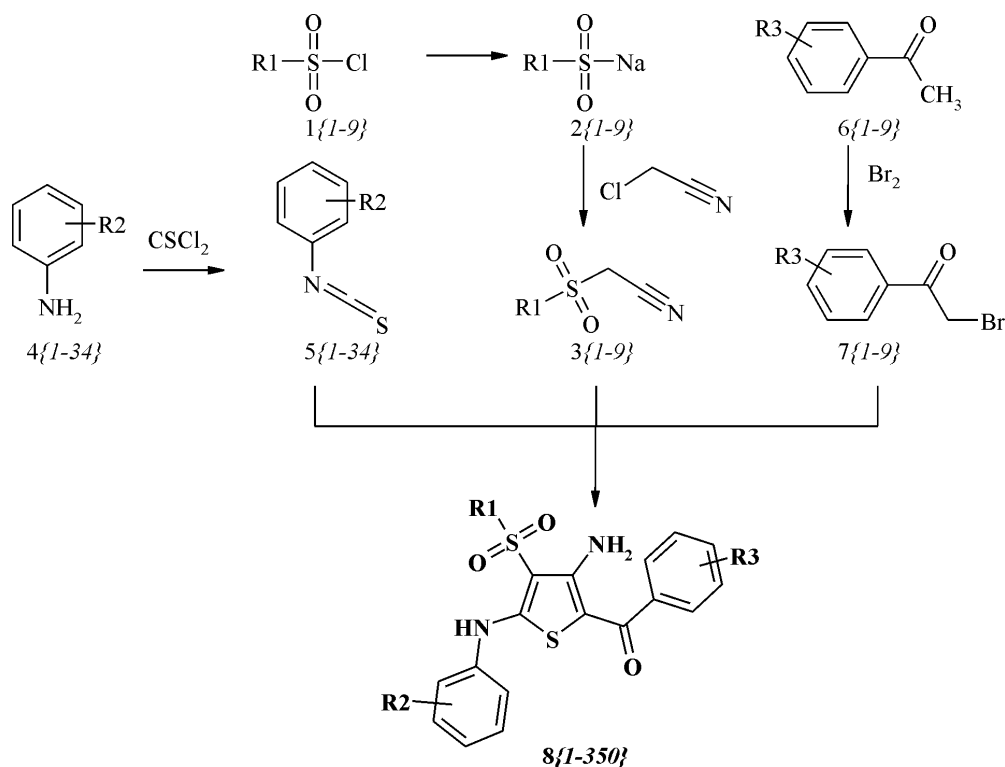


Схема 3

Ключовою реакцією запропонованого методу є конденсація заміщених нітрилів з арилізоціанатами та наступною взаємодією з фенацільбромідами й подальшою циклізацією за Торпом. Ця методика дозволяє отримувати амінотіофени, що містять у положенні 2 аромільну групу, в положенні 4 — арил(алкіл)сульфонільну групу та в положенні 5 — ариламіногрупу.

Вихідні R-сульфонілацетонітрили 3{1-9} були синтезовані з відповідних заміщених сульфохлоридів 1{1-9}. Реакцію проводили у водному розчині натрію сульфату та натрію гідрокарбонату з отриманням сульфінових солей 2{1-9}. Взаємодія сульфінатів з хлорацетонітрилами відбувалася в DMF при нагріванні. Алкілпохідні ацетонітрилів 3{1-9} завдяки своїй високій розчинності у воді потребували іншої методики виділення, за якою була проведена екстракція органічними розчинниками. Арилпохідні ацетонітрили 3{1-6} були отримані з виходами близько 85%, алкілсульфонілацетонітрили 3{7-9} мали значно менші виходи — 35-50%. Додаткового очищення отримані сполуки не потребували.



- R1 = Ph, 4-CH₃Ph, 4-OCH₃Ph, 4-ClPh, 4-BrPh, 2,4,6-(CH₃)₃Ph, CH₃, C₂H₅, C₃H₇
 R2 = H, 2,4-(CH₃)₂, 2,5-(CH₃)₂, 2,6-(CH₃)₂, 3,4-(CH₃)₂, 2-Cl, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 4-OC₂H₅, 2,5-(F)₂,
 3,4-F₂, 2,5-(OCH₃)₂, 2-F, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 4-C₂H₅, 4-C₃H₇, 2-C₂H₅, 3,5-(CH₃)₂
 R3 = H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-Cl, 4-Br, 2,4,6-(CH₃)₃, 3-OCH₃, 2,4-(CH₃)₂, 3,4-O₂CH₂

Схема 4

Фенацилброміди 7{1-9} були отримані бромванням заміщених ацетофенонів 6{1-9} [18]. Ізотіоціанати 5{1-34} отримані взаємодією амінів 4{1-34} з тіофосгеном згідно з методикою [19] (схема 4).

Найбільш придатними умовами отримання заміщених тіофенів є використання метанольного розчину калію або натрію гідроксиду як основи. При проведенні синтезу в середовищі триетиламіну чисті кінцеві 3-амінотіофени отримані не були. Надлишковий еквівалент лугу, необхідний для циклізації за Торпом, вводили в реакцію після алкілювання фенацилбромідом 7{1-9}. Спроби додавання подвійного еквіваленту основи на стадії конденсації ізотіоціанату 5{1-34} з метиленактивним нітрилом 3{1-9} приводили до утворення суміші речовин.

У результаті досліджень нами було синтезовано комбінаторну бібліотеку 2-аріл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламінотіофенів, яка включає понад 350 сполук (рис. 1). Структура всіх отриманих сполук підтверджена методами елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

На 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 NH₂-групи тіофенів з алкілсульфонілгрупою в положенні

4 мають вигляд уширеного синглету в області 7,8-7,9 м.д. У арилсульфонілзаміщених тіофенів протони NH₂-групи знаходяться в обміні, тому дані ПМР-спектроскопії були додатково підтверджені мас-спектрометрією (табл. 2) [20].

Експериментальна частина

Температури плавлення (°C) синтезованих речовин визначили за допомогою приладу Buchi (Швейцарія) модель В-520. ¹H NMR спектри були записані на приладі фірми "Varian WXR-400" в DMSO-d₆, використовуючи TMS як внутрішній стандарт. ІЧ-спектри записані на приладі "Bruker Tensor 27" в таблетках калію броміду. Мас-спектри отримані на приладі "PE SCIEX API ISO EX". ЕСП зняті на спектрофотометрі "Specord M40" в діоксані.

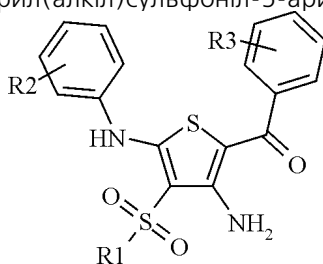
При створенні бібліотеки були використані комерційні розчинники та реактиви або отримані за основними методиками. Паралельний рідинно-фазний синтез сполук 8{1-350} був виконаний з використанням лабораторного синтезатора CombiSyn-012-3000 з 50-100 мг наважками. Синтез бібліотек 3{1-9}, 7{1-9}, 5{1-34} виконаний на стандартному лабораторному обладнанні.

Загальна методика синтезу заміщених ацетонітрилів 3{1-9}

До водного розчину натрію гідрокарбонату (0,15 Моль) та натрію сульфату (0,15 Моль) дода-

Таблиця 1

2-Ароїл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламініотіофени 8{1-350}



№	R ¹	R ²	R ³	Т.пл, °С	УФ-спектри ν, см ⁻¹ (log ε, л•моль ⁻¹ •см ⁻¹)	Вихід, %
8 {1}	Ph	2-OCH ₃	4-F	182-184	43100 (1,10) 32600 (0,91) 26900 (1,12)	60
8 {2}	4-Cl-Ph	2-F	H	215-217	43700 (1,59) 34800 (1,22) 27500 (1,07)	69
8 {3}	Ph	2,6-(CH ₃) ₂	3-OCH ₃	220-222	35800 (1,09) 28100 (0,94)	60
8 {4}	4-Cl-Ph	2-CH ₃	H	232-234	43800 (1,48) 35300 (1,19) 27900 (1,05)	71
8 {5}	CH ₃	2-CH ₃ -6-C ₂ H ₅	4-CH ₃	208-210	41800 (1,12) 36500 (1,11) 28100 (1,24)	59
8 {6}	C ₂ H ₅	4-C ₂ H ₅	4-F	152-154	41300 (1,45) 34500 (1,54) 27300 (1,67)	57
8 {7}	C ₂ H ₅	2-CH ₃ -5-Cl	H	197-199	35600 (1,04) 27700 (1,23)	86
8 {8}	C ₂ H ₅	2-CH ₃ -5-CH ₃	H	193-195	41800 (1,42) 35600 (1,12) 27800 (1,38)	82
8 {9}	C ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	4-Cl	199-201	40900 (1,31) 34500 (1,01) 27300 (1,19)	54
8 {10}	C ₃ H ₇	4-C ₂ H ₅	H	168-169	41400 (0,95) 34400 (0,96) 27200 (1,03)	56
8 {11}	Ph	2-CH ₃	3,4-CH ₂	204-206	35600 (0,98) 27600 (0,92)	56
8 {12}	4-CH ₃ Ph	4-OC ₂ H ₅	3,4-CH ₂	176-178	44300 (1,52) 34900 (1,04) 27300 (0,92)	55
8 {13}	4-CH ₃ Ph	2,4,6-(CH ₃) ₃	4-Cl	250-252	35600 (1,41) 27900 (1,22)	55
8 {14}	4-CH ₃ Ph	3,4-(CH ₃) ₂	4-CH ₃	183-185	34400 (1,40) 27200 (1,32)	62
8 {15}	4-OCH ₃ Ph	4-OC ₂ H ₅	2,4-(CH ₃) ₂	229-231	35200 (1,16) 28100 (0,93)	58
8 {16}	4-OCH ₃ Ph	2,4,6-(CH ₃) ₃	2,4-(CH ₃) ₂	273-275	36100 (1,50) 28600 (1,10)	62
8 {17}	4-OCH ₃ Ph	2,6-(CH ₃) ₂	4-Cl	243-245	41900 (1,30) 36400 (1,58) 27900 (1,16)	57
8 {18}	Ph	2,6-(CH ₃) ₂	4-Br	227-229	35800 (1,19) 27800 (1,04)	53
8 {19}	4-BrPh	2-OC ₂ H ₅	H	182-184	41500 (1,94) 32600 (1,28) 26700 (1,49)	59
8 {20}	3-Cl-4-F	2,6-(CH ₃) ₂	4-Br	237-239	36000 (1,25) 28000 (1,06)	57

Таблиця 2

ІЧ- та ПМР-спектри 2-ароїл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламініотіофени 8{1-350}

№	ІЧ	ПМР
8 {1}	3461 (с), 3324 (с), 3064 (сл), 3008 (сл), 2965 (сл), 2839 (сл), 2170 (сл), 1536 (с), 1458 (с), 1347 (с), 1283 (с), 1251 (с), 1139 (с), 1085 (сеп).	3,84 (с, 3H) 6,96 (t, 1H) 7,09-7,31 (m, 4H) 7,37 (d, 1H J = 7,6 Гц) 7,56 (q, 2H) 7,62-7,79 (m, 3H) 8,12 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,62 (s, 1H) NH ₂ -exch.
8 {2}	3406 (с), 3274 (с), 3081 (сл), 3056 (сл), 2170 (с), 1560 (с), 1448 (с), 1347 (с), 1296 (с), 1241 (с), 1137 (с), 1087 (с).	7,15-7,30 (m, 1H) 7,30-7,54 (m, 7H) 7,77 (d, 2H J = 7,5 Гц) 8,19 (d, 2H J = 7,5 Гц) 9,55 (s, 1H) NH ₂ -exch.
8 {3}	3441 (с), 3292 (с), 3065 (сл), 2954 (сл), 2914 (сл), 2835 (сл), 2170 (с), 1568 (с), 1540 (с), 1462 (с), 1343 (с), 1274 (с), 1134 (с), 1085 (с).	2,04 (с, 6H) 3,64 (с, 3H) 6,88-6,94 (m, 3H) 7,06-7,28 (m, 4H) 7,60-7,82 (m, 3H) 8,22 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,87 (s, 1H) NH ₂ -exch.
8 {4}	3462 (сеп), 3319 (с), 3062 (сл), 3031 (сл), 2170 (сл), 1531 (с), 1461 (с), 1353 (сеп), 1272 (с), 1140 (с), 1090 (сеп).	2,06 (с, 3H) 7,13-7,52 (m, 8H) 7,76 (d, 2H J = 7,4 Гц) 8,22 (d, 2H J = 7,4 Гц) 9,48 (s, 1H) NH ₂ -exch.
8 {5}	3419 (с), 3311 (с), 3029 (сл), 2966 (сеп), 2919 (сл), 2874 (сл), 2170 (с), 1580 (с), 1543 (с), 1459 (с), 1347 (с), 1274 (с), 1120 (с).	1,10 (t, 3H) 2,21 (d, 6H J = 7,4 Гц) 2,48-2,63 (m, 2H) 3,35 (с, 3H) 7,09-7,26 (m, 5H) 7,31 (d, 2H J = 7,4 Гц) 7,84 (с, 2H, шир.) 9,09 (s, 1H)
8 {6}	3453 (с), 3298 (с), 3036 (сл), 2965 (сл), 2933 (сл), 2871 (сл), 2170 (с), 1570 (с), 1547 (с), 1461 (с), 1357 (с), 1285 (с), 1222 (с), 1120 (с), 1050 (сл).	1,13 (t, 3H) 1,24 (t, 3H) 2,59 (q, 2H) 3,40 (q, 2H) 7,18-7,33 (m, 6H) 7,58 (dd, 2H J = 7,4 Гц) 7,90 (с, 2H, шир.) 9,29 (s, 1H)
8 {7}	3431 (с), 3305 (с), 3028 (сл), 2966 (сл), 2929 (сл), 2170 (с), 1586 (с), 1528 (с), 1461 (с), 1354 (с), 1292 (с), 1118 (с).	1,29 (t, 3H) 2,16 (с, 3H) 3,40 (q, 2H) 7,19- 7,58 (m, 8H) 7,86 (с, 2H, шир.) 9,26 (s, 1H)
8 {8}	3435 (с), 3328 (с), 3290 (с), 3033 (сл), 2937 (сл), 2917 (сл), 2876 (сл), 2170 (с), 1584 (с), 1531 (с), 1451 (с), 1352 (с), 1269 (с), 1120 (с), 1047 (с).	1,30 (t, 3H) 2,30 (с, 3H) 2,44 (с, 3H) {2,18 (d, 6H)} 3,39 (q, 2H) 6,98- 7,24 (m, 3H) 7,31-7,53 (m, 5H) 7,87 (с, 2H, шир.) 9,18 (s, 1H)
8 {9}	3455 (с), 3296 (с), 3066 (сл), 2976 (сл), 2875 (сл), 2170 (с), 1580 (с), 1539 (с), 1460 (с), 1345 (с), 1240 (с), 1170 (сл), 1116 (с).	1,30 (tt, 6H) 3,40 (q, 2H) 3,99 (q, 2H) 6,93 (d, 2H J = 7,6 Гц) 7,26 (d, 2H J = 7,4 Гц) 7,50 (dd, 4H) {7,40-7,60 (m, 4H)} 7,92 (с, 2H, шир.) 9,34 (с, 1H)
8 {10}	3439 (с), 3301 (с), 3266 (с), 3039 (сл), 2965 (сл), 2930 (сл), 2867 (сл), 2170 (с), 1585 (с), 1547 (с), 1454 (с), 1347 (с), 1288 (с), 1115 (с).	0,98 (t, 3H) 1,14 (t, 3H) 1,75 (q, 2H) 2,58 (q, 2H) 3,39 (с, 2H) 7,24 (dd, 4H) 7,37-7,53 (m, 5H) 7,87 (с, 2H, шир.) 9,28 (с, 1H)
8 {11}	3445 (с), 3295 (с), 3064 (сл), 3025 (сл), 2975 (сл), 2886 (сл), 2170 (с), 1559 (с), 1445 (с), 1328 (с), 1288 (с), 1136 (с), 1037 (с).	2,06 (с, 3H) 6,00 (с, 2H) 6,83-6,97 (m, 3H) 7,19-7,34 (m, 4H) 7,63-7,77 (m, 3H) 8,20 (d, 2H J = 7,5 Гц) 9,43 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {12}	3436 (с), 3338 (с), 3260 (с), 3061 (сл), 2983 (сл), 2881 (сеп), 2170 (с), 1544 (с), 1459 (с), 1335 (с), 1239 (с), 1139 (с), 1036 (с).	1,30 (t, 3H) 2,36 (с, 3H) 4,00 (q, 2H) 6,00 (с, 2H) 6,83-6,99 (m, 5H) 7,22 (d, 2H J = 7,6 Гц) 7,46 (d, 2H J = 7,5 Гц) 8,05 (d, 2H J = 7,5 Гц) 9,39 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {13}	3461 (с), 3307 (с), 3050 (сл), 2979 (сл), 2915 (сеп), 2170 (с), 1579 (с), 1530 (с), 1461 (с), 1349 (с), 1280 (с), 1138 (с), 1089 (с).	1,99 (с, 3H) 2,21 (с, 3H) 2,36 (с, 3H) 6,92 (с, 2H) 7,34-7,48 (sd, 6H) 8,09 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,09 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {14}	3424 (с), 3330 (с), 3291 (с), 3025 (сл), 2946 (сл), 2916 (сл), 2170 (с), 1556 (с), 1453 (с), 1342 (с), 1274 (с), 1136 (с), 1084 (с).	2,21 (ss, 9H) 2,39 (с, 3H) 6,97-7,23 (m, 5H) 7,40 (dd, 4H) 7,92 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,42 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {15}	3401 (с), 3293 (с), 3049 (сл), 2979 (сл), 2908 (сл), 2840 (сл), 2170 (с), 1581 (с), 1541 (с), 1461 (с), 1347 (с), 1258 (с), 1133 (с), 1084 (с).	1,27 (t, 3H) 2,15 (d, 6H) 3,84-3,99 (m, 5H) 6,83-6,99 (m, 5H) 7,18 (d, 4H J = 7,4 Гц) 8,10 (d, 2H J = 7,4 Гц) 9,36 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {16}	3448 (с), 3318 (с), 2997 (сл), 2964 (сл), 2917 (сл), 2838 (сл), 2170 (с), 1574 (с), 1534 (с), 1463 (с), 1353 (с), 1260 (с), 1134 (с), 1085 (сеп).	1,85-2,28 (m, 15H) 3,86 (с, 3H) 6,70-7,06 (m, 5H) 7,20 (d, 2H J = 7,6 Гц) 8,15 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,19 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {17}	3438 (с), 3299 (с), 3074 (сл), 2962 (сл), 2902 (сл), 2836 (сл), 2170 (с), 1581 (с), 1531 (с), 1463 (с), 1350 (с), 1255 (с), 1140 (с), 1088 (с).	2,07 (с, 6H) 3,83 (с, 3H) 7,01-7,29 (m, 5H) 7,40 (d, 4H J = 7,6 Гц) 8,15 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,34 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {18}	3462 (с), 3322 (с), 3063 (сл), 3028 (сл), 2913 (сл), 2170 (с), 1578 (с), 1458 (с), 1345 (с), 1292 (с), 1139 (с), 1086 (сеп).	2,03 (с, 6H) 7,04-7,24 (m, 3H) 7,32 (d, 2H J = 7,5 Гц) 7,51 (d, 2H J = 7,5 Гц) 7,58-7,83 (m, 4H) 8,22 (d, 2H J = 7,5 Гц) 9,42 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {19}	3442 (с), 3245 (с), 3060 (сл), 2983 (сл), 2892 (сл), 2170 (с), 1553 (с), 1452 (с), 1344 (с), 1242 (с), 1134 (с), 1066 (сеп).	1,29 (t, 3H) 4,09 (q, 2H) 6,95 (t, 1H) 7,06-7,25 (m, td, 2H) 7,31-7,55 (m, 6H) 7,88 (d, 2H J = 7,4 Гц) 8,03 (d, 2H J = 7,4 Гц) 9,74 (с, 1H) NH ₂ -exch.
8 {20}	3462 (с), 3351 (с), 3321 (с), 3018 (сл), 2170 (с), 1579 (с), 1460 (с), 1348 (с), 1264 (с), 1133 (с), 1094 (с).	2,02 (с, 6H) 7,05-7,24 (m, 3H) 7,33 (d, 2H J = 7,5 Гц) 7,51 (d, 2H, J = 7,5 Гц) 7,77 (t, 1H) 8,15-8,33 (m, 1H) 8,64 (d, 2H J = 7,4 Гц) 9,48 (с, 1H) NH ₂ -exch.

ють невеликими кількостями сульфохлорид 1{1-9} (0,11 Моль). Інтенсивно перемішують протягом 1,5-2 год. Отриманий напівпродукт (сульфінат натрію) висушують. Після цього додають до сульфінату DMF та при ретельному перемішуванні в реакційну суміш частками вводять хлорацетонітрил (0,16 Моль). При 70-100°C суміш перемішують протягом 1,5-2 год. Кінцевий продукт 3{1-9} вливають у колбу з водою, після цього фільтрують, ретельно промиваючи водою.

Загальна методика синтезу ізотіоціанатів 5{1-34}

У колбу з водним розчином натрію карбонату (0,40 Моль) вливають хлороформний розчин тіофосгену (0,24 Моль). При перемішуванні на магнітній мішалці невеликими кількостями додають амін 4{1-34} (0,20 Моль). Після закінчення реакції органічний шар відділяють від водного. З кінцевого продукту 5{1-34} відганяють хлороформ; при необхідності отриманий ізотіоціанат може бути очищений перегонкою.

Загальна методика синтезу фенацилбромідів 7{1-9}

У колбі в оцтовій кислоті розчиняють ацетофенон 6{1-9}. При ретельному перемішуванні невеликими частками додають Br_2 . Після знебарвлення реакційної суміші розчин вливають у воду і продовжують перемішувати. Кінцевий продукт 7{1-9} відфільтровують.

Загальна методика синтезу похідних 3-амінотіофенів 8{1-350}

До розчину калію гідроксиду (1,99 ммоль) у метанолі додають при перемішуванні ацетонітрил 3{1-9} (1,66 ммоль) і еквімолярну кількість арилізотіоціанату 5{1-34}. Інтенсивно перемішують на магнітній мішалці при 50-70°C протягом 1-2 год. Потім у колбу з реакційною сумішню додають (1,99 ммоль) фенацилбромід 3{1-9} та продовжують перемішувати при температурі 50-70°C 1 год. До реакційної суміші додають (1,99 ммоль) калію гідроксиду в 3 мл метанолу та перемішують протягом 1-2 год. У кінці синтезу суміш нейтралізують оцтовою кислотою до $\text{pH} = 7$ і вливають у колбу з водою. Кінцевий продукт 8{1-350} у вигляді осаду фільтрують та кристалізують із суміші метанол-диметилформамід.

Висновки

1. Розроблена методика паралельного рідинно-фазного синтезу похідних 3-амінотіофену, ключовою реакцією якої є конденсація заміщених нітрилів з арилізотіоціанатами та наступною взаємодією з фенацилбромідами та подальшою циклізацією за Торпом.

2. Синтезовано комбінаторну бібліотеку 2-арил-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламінотіофенів, яка включає 350 сполук.

Література

1. *Solid-Phase Organic Syntheses: Volume One* / Ed. Anthony W. Czarnik — John Wiley & Sons, Inc, 2001. — 157 p.
2. Franzen R.G. // *J. Comb. Chem.* — 2000. — Vol. 2. — P. 195-214.
3. Ivashchenko A., Kovalenko S., Tkachenko O., Parkhomenko O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6. — P. 573- 583.
4. Пат. России № 2184730, МКИ С 07 D 333/36, А 61 К 31/381, А 61 Р 23/00. Способ получения гидрохлорида метилового эфира 4-метил-3-[2-(*n*-пропиламино)пропиониламино]тиофен-2- карбоновой кислоты // А.В.Кадушкин, Ю.И.Трофимкин, В.Г.Граник. — Заявл.: 16.05.2001. Оpubл.: 10.07.2002.
5. Пат. США № 6103708, МКИ А 61 К 31/19. Furans, benzofurans and thiophenes useful in the treatment of insulin resistance and hyperglycemia. // Paul J. Dollings, McDevitt Robert E., Adebayo Folake O. — Заявл.: 10.05.1999. Оpubл.: 15.08.2000.
6. Пат. Німеччини № 10163426 МКИ С 07 D 333/06. Pharmakologisch wirksame Iden-Derivate // Karaguni Joanna-Maria, Herter Peter, Courzoulidou Eleni, Carpintero Mercedes, Muller Oliver, Waidmann Herbert. — Заявл.: 21.12.2001. Оpubл.: 03.07.2003.
7. Пат. Німеччини № 29686 МКИ С 07 D 63/12. Amino thiophene derivatives // HOECHST AG. — Заявл.: 10.04.1955. Оpubл.: 12.04.1966.
8. Пат. США № 3445473 МКИ С 07 D 63/16, 99/06, А 61 К 27/00. 3-Anilino-thiophene-4-carboxylic acids, esters and amids // Heinrich Ruschig, Bad Soden, Willi Meixner. — Заявл.: 10.04.1965. Оpubл.: 20.05.1969.
9. Пат. США № 6136984 С 07 D 331/02, 333/36, А 01 N 43/02. Solid phase and combinatorial synthesis of substituted thiophenes and of arrays of substituted thiophenes // Florencio Zaragoza. — Заявл.: 16.04.1997. Оpubл.: 24.10.2000.
10. Пат. WO 9837078 С 07 D 333/38, 333/30, А 61 К 31/38, 31/495. Solid phase and combinatorial synthesis of substituted thiophenes and of arrays of substituted thiophenes // Florencio Zaragoza. — Заявл.: 29.01.1998. Оpubл.: 27.08.1998.
11. Пат. WO 9740034 С 07 D 331/02, 333/02, 333/36, А 01 N 43/02. Solid phase and combinatorial synthesis of substituted thiophenes and of arrays of substituted thiophenes // Florencio Zaragoza. — Заявл.: 22.04.1997. Оpubл.: 30.10.1997.
12. Fadda A.A., Refat Hala M., Zaki M.E.A. // *Molecules.* — 2000. — Vol. 5. — P. 701-709.
13. Florencio Zaragoza // Pergamon. — 1996. — Vol. 37. — P. 6213-6216.
14. Nefzi Adel, Ostresh John M., Houghten Richard A. // *Chem. Rev.* — 1997. — Vol. 97. — P. 449-472.
15. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г. // *Org. Chem.* — 2002. — Vol. 5. — P. 789-793.
16. Kovregin A.N., Sizov A.Yu., Ermolov A.F. // *Org. Chem.* — 2002. — Vol. 6. — P. 1028.
17. Stephens Chad E., Price Matthew B. Sowell J. Walter // *J. Heterocyclic Chem.* — 1999. — Vol. 36. — P. 659.
18. Langley W.D. // *Organic Syntheses.* — CV 1, 127.
19. Пат. США № 5962457 Chenard B.L., Elliot M.L., Welch W.M. — 1999; *Chem. Abstr.* 1998, 128, 034776j.
20. Власенко Ю.Д., Пархоменко О.О., Коваленко С.М., Гриценко І.С. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вип. 4 (12). — С. 43-49.

Надійшла до редакції 14.03.2006 р.