

УДК 547.583.5:547.235.4:547.39'05

## СИНТЕЗ 3-ФЕНІЛ-6-(R-ФЕНІЛ)ТІЄНО[3,2-*d*][1,2,3]ТРИАЗИН-4(3*H*)-ОНІВ

М. Шегедин, М. Кравець, Ю. 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 3-феніл-6-арилтієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-онів з використанням 3-аміно-*N*-феніл-5-(*R*-феніл)тіофен-2-карбоксамідів, отриманих взаємодією продуктів бромоарилування хлороакрилонітрилу та меркаптоацетаніліду в умовах циклізації Дікмана–Торпа. Цим методом отримано ряд метил 3-феніл-6-(*R*-феніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-онів.

*Ключові слова:* реакція Дікмана–Торпа,  $\alpha$ -хлоронітрили, циклізації, аміді 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонових кислот, тієнотріазинони.

Заміщені 3-амінотіофени – добре відомі проміжні сполуки в органічному синтезі, оскільки можуть бути використані для подальших перетворень та одержання сполук, перспективних для дослідження на біологічну активність [0]. Комбінація аміногрупи з іншими функційними групами в тіофеновому кільці надає можливості для подальшої модифікації 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 недослідженою гетероциклічною системою є тієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-они. Заміщені тієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-они є цікавими з огляду на потенційну біологічну активність тіофенових похідних загалом [4–6] та тієнотріазинонів зокрема [7, 8], а також їх можна застосовувати для подальшої модифікації. Описані раніше 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрили [9] є зручними реагентами у синтезі заміщених 3-амінотіофенів [10], і, як було показано, можливе застосування різноманітних меркаптопохідних для синтезу заміщених 3-амінотіофенів.

У праці описано метод синтезу 3-феніл-6-арилтієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-онів з використанням 3-аміно-*N*-феніл-5-(*R*-феніл)тіофен-2-карбоксамідів, отриманих на основі 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів у циклізації Дікмана–Торпа.

Взаємодією арилдіазоній бромідів **1** з 2-хлороакрилонітрилом **2** в умовах реакції Меєрвейна [9] та відщепленням бромоводню у 3-арил-2-бром-2-хлоропропіонітрилів **3** отримано 3-арил-2-хлороакрилонітрили **4** [10], які реагують з меркаптоацетанілідом за наявності метилату натрію у середовищі метанолу, утворюючи 3-аміно-*N*-феніл-5-(*R*-феніл)тіофен-2-карбоксаміді **5** з виходами 70–87 % (схема 1).

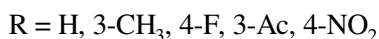
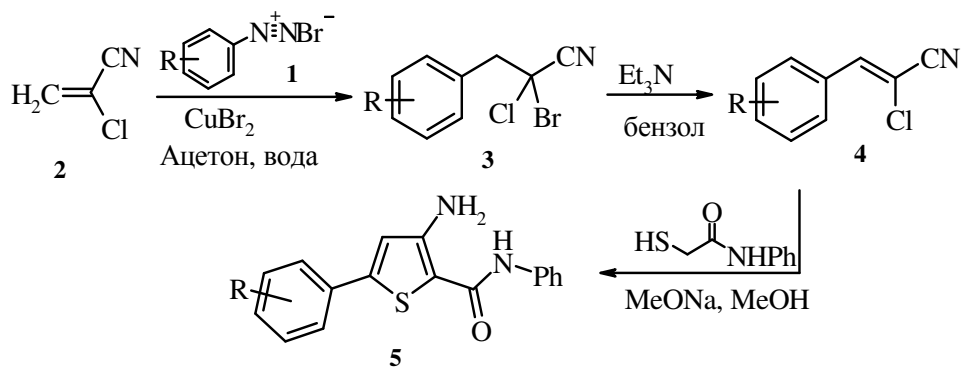


Схема 1

З огляду на відому реакцію циклізації діазосолей при взаємодії з амідною групою в *орто*-положенні та утворення триазинів [11] ми дослідили можливість застосування у такій реакції отриманих похідних 3-амінотіофенів. 3-Аміно-*N*-феніл-5-(*R*-феніл)тіофен-2-карбоксаміди **5** легко утворюють солі з хлоридною кислотою при 50–60 °С, а діазотування проводять при 0 °С. Наступна циклізація відбувається за температури 20 °С (схема 2).

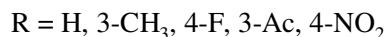
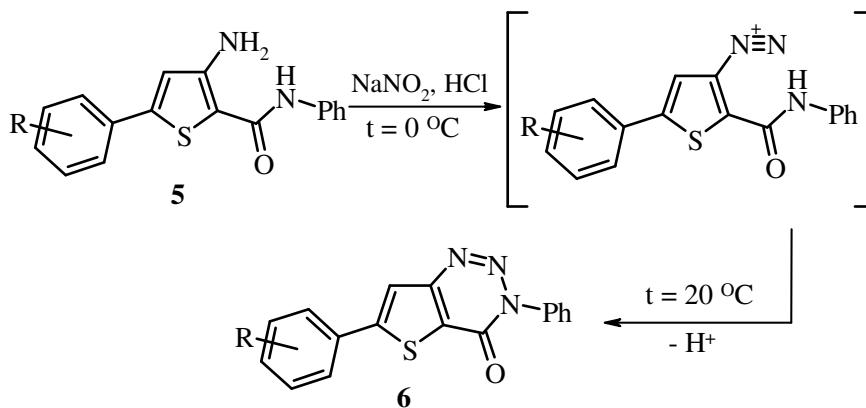


Схема 2

3-Феніл-6-арилтієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-они **6** утворюються з виходами 60–75 % у розрахунку на відповідний 3-аміно-*N*-феніл-5-(*R*-феніл)тіофен-2-карбоксамід **5**, а арильний замісник у 5 положенні тіофенового циклу визначається аніліном, використаним для арилювання хлороакрилонітрилу, що забезпечує широку варіативність замісників у бензольному ядрі.

Отже, розроблено зручний і простий метод отримання 3-феніл-6-арилтієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-онів, перспективних для дослідження на біологічну активність.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на приладі Bruker (500 МГц), розчинник – ДМСО- $D_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. 3-Арил-2-бром-2-хлорпропіонітрили **3** синтезували за методикою [9], 3-арил-2-хлороакрилонітрили **4** синтезували за методикою [10].

**3-Аміно-*N*-феніл-5-арилтіофен-2-карбоксамід **5**** (загальна методика синтезу сполук **5**). У круглодонну колбу на 50 мл, оснащену крапельною лійкою на 10 мл, термометром і магнітною мішалкою, вводять 25 мл метанолу та 3,5 г натрію. До отриманого розчину метилату натрію при 20 °С додають 50 ммоль (8,35 г) меркаптоацетаніліду, а потім, підтримуючи температуру 25–30 °С, прикrapують розчину 50 ммоль 3-арил-2-хлороакрилонітрилу **4** в 5 мл метанолу. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год, та ще 1 год при 45–50 °С. Суміш охолоджують та розводять 50 мл води. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують з суміші етанол-ДМФА (2:1). Сполуки **5** – білі кристалічні речовини.

**3-Аміно-*N*-феніл-5-фенілтіофен-2-карбоксамід.** Вихід 75 %.  $T_{\text{пл}}$  204 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, DMSO)  $\delta$ : 6,66 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,03–7,05 (м, 2H, Ar, H-thien), 7,30 (т, 2H,  $J = 7,7$  Гц, Ar), 7,38–7,41 (м, 1H, Ar), 7,45–7,48 (м, 2H, Ar), 7,65 (д, 1H,  $J = 7,6$  Гц, Ar), 7,68 (д, 1H,  $J = 7,9$  Гц, Ar), 9,29 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 69,01; Н 4,68; N 9,34.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 69,36; Н 4,79; N 9,52.

**3-Аміно-*N*-феніл-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід.** Вихід 70 %.  $T_{\text{пл}}$  174 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO)  $\delta$ : 2,36 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,69 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,01–7,05 (м, 2H, Ar, H-thien), 7,21 (д, 1H,  $J = 7,2$  Гц, Ar), 7,29 (т, 2H,  $J = 7,6$  Гц, Ar), 7,35 (т, 1H,  $J = 7,6$  Гц, Ar), 7,44–7,46 (м, 2H, Ar), 7,68 (д, 1H,  $J = 7,9$  Гц, Ar), 9,31 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 69,32; Н 5,08; N 8,97.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 70,10; Н 5,23; N 9,08.

**3-Аміно-*N*-феніл-5-(4-флуорофеніл)тіофен-2-карбоксамід.** Вихід 87 %.  $T_{\text{пл}}$  232 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, DMSO)  $\delta$ : 6,68 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,99 (с, 1H, H-thien), 7,02–7,05 (м, 1H, Ar), 7,28–7,31 (м, 4H, Ar), 7,67–7,69 (м, 4H, Ar), 9,31 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 65,05; Н 4,00; N 8,73.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 65,37; Н 4,19; N 8,97.

**3-Аміно-*N*-феніл-5-(3-ацетилфеніл)тіофен-2-карбоксамід.** Вихід 83 %.  $T_{\text{пл}}$  190 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, DMSO)  $\delta$ : 2,65 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,69 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,09–7,12 (м, 1H, Ar), 7,29 (с, 1H, H-thien), 7,40–7,33 (м, 2H, Ar), 7,62 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H, Ar), 7,67 (дд,  $J = 8,5, 1,0$  Гц, 2H, Ar), 7,94–7,98 (м, 2H, Ar), 8,15 (т,  $J = 1,6$  Гц, 1H, Ar), 9,56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, DMSO)  $\delta$ : 197,58, 160,32, 156,81, 144,28, 138,23, 137,56, 133,18, 129,75, 129,74, 128,86, 128,57, 124,53, 123,64, 119,82, 116,83, 112,08, 26,85. Знайдено, %: С 67,60; Н 4,68; N 8,07.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 67,84; Н 4,79; N 8,33.

**3-Аміно-*N*-феніл-5-(4-нітрофеніл)тіофен-2-карбоксамід.** Вихід 85 %.  $T_{\text{пл}}$  231 °С. Знайдено, %: С 66,98; Н 3,79; N 12,20.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 60,17; Н 3,86; N 12,38.

**3-Феніл-6-арилтієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3H)-он **6**** (загальна методика синтезу сполук **6**). У колбу об'ємом 30 мл, оснащену магнітною мішалкою, вводять 1,06 мл 35 %-ї  $\text{HCl}$  (12 ммоль) та 1 ммоль 3-аміно-*N*-феніл-5-(*R*-феніл)тіофен-2-карбоксаміду **5**. Суміш нагрівають при 50–60 °С протягом 1 хв та охолоджують у крижаній бані. За температури 0 °С та інтенсивного перемішування прикrapують розчин 0,21 г  $\text{NaNO}_2$  (3 ммоль) в 1 мл води, після чого продовжують перемішування

при 0 °С протягом 1 год. До суміші додають 20 мл води та продовжують перемішування за кімнатної температури протягом 4 год. Утворений осад фільтрують та перекристалізують з суміші етанол-ДМФА (1:2). Сполуки **6** – білі кристалічні речовини.

**3,6-Дифенілтієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-он.** Вихід 67 %.  $T_{пл}$  257 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7,45–7,51 (м, 3H, Ar), 7,54–7,65 (м, 5H, Ar), 7,70–7,73 (м, 2H, Ar), 7,78 (с, 1H, H-thien). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$ : 119,5, 125,4, 126,7, 128,4, 129,4, 129,7, 130,2, 132,2, 135,5, 138,2, 153,3, 153,8, 155,1. Знайдено, %: C 66,56; H 3,59; N 13,60.  $C_{17}H_{11}N_3OS$ . Обчислено, %: C 66,87; H 3,63; N 13,76.

**3-Феніл-6-(3-метилфеніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-он.** Вихід 60 %.  $T_{пл}$  199 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,42 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7,19–7,42 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,56–7,68 (м, 3H), 7,70–7,75 (м, 2H), 7,76 (с, 1H, H-thien). Знайдено, %: C 67,59; H 3,99; N 13,01.  $C_{18}H_{13}N_3OS$ . Обчислено, %: C 67,69; H 4,10; N 13,16.

**3-Феніл-6-(4-флуорофеніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-он.** Вихід 75 %.  $T_{пл}$  280 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7,34–7,38 (м, 2H), 7,47–7,53 (м, 3H), 7,69 (дд,  $J = 7,9, 5,6$  Гц, 2H), 7,67–7,71 (м, 2H), 7,81 (с, 1H). Знайдено, %: C 62,97; H 3,01; N 12,93.  $C_{17}H_{10}FN_3OS$ . Обчислено, %: C 63,15; H 3,12; N 13,00.

**3-Феніл-6-(3-ацетилфеніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-он.** Вихід 75 %.  $T_{пл}$  229 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,74 (с, 3H), 7,45–7,51 (м, 3H), 7,61–7,65 (м, 2H), 7,69–7,76 (м, 4H), 7,80 (с, 1H). Знайдено, %: C 65,54; H 3,71; N 12,00.  $C_{19}H_{13}N_3O_2S$ . Обчислено, %: C 65,69; H 3,77; N 12,10.

**3-Феніл-6-(4-нітрофеніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]тріазин-4(3*H*)-он.** Вихід 65 %.  $T_{пл}$  308 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7,47–7,53 (м, 3H), 7,67–7,71 (м, 2H), 7,63 (д, 2H,  $J = 8,4$  Гц, Ar), 7,81 (с, 1H), 8,01 (д, 2H,  $J = 8,3$  Гц, Ar). Знайдено, %: C 58,03; H 2,79; N 15,81.  $C_{17}H_{10}N_4O_3S$ . Обчислено, %: C 58,28; H 2,88; N 15,99.

1. Migianu E., Kirsch G. Synthesis of new thieno[b]azepinediones from  $\alpha$ -methylene ketones // *Synthesis*. 2002. Vol. 8. P. 1096–1100.
2. Brault L., Migianu E., Néguesque 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. Pat. US 20080269110 A1; United States; Non-basic melanin concentrating hormone receptor-1 antagonists / N. William (US), A. Saleem (US), S.H. Andres (US); Cor. Adress Bristol-Myers Squibb Company, Pub. Date Oct. 3, 2008; Date: Apr. 25, 2008.
8. Pat. US 20100068178 A1; United States; Anti-cancer drugs and uses relating thereto for metastatic malignant melanoma and other cancers / G. Gokaraju (US); Cor. Adress kramer and amado, rc.1725 duke street, suite 240 alexsandriy, VA 22314 (US), Pub. Date Mar. 18, 2010; Date: Sep. 15, 2009.
9. Бацци С., Остап'юк Ю. Синтез 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів // Вісн. Львів ун-ту. Сер. хім. 2013. Вип. 54. С. 265–269.
10. 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. Ч. 2. С. 325–331.
11. Clark A. S., Deans B., Stevens M. F. G. Antitumor Imidazotetrazines. 32.1 Synthesis of Novel Imidazotetrazinones and Related Bicyclic Heterocycles To Probe the Mode of Action of the Antitumor Drug Temozolomide // Journal of Medicinal Chemistry. 1995. Vol. 38. P. 1493–1504.

#### SYNTHESIS OF 6-(R-PHENYL)-3-PHENYLTHIENO[3,2-*d*][1,2,3]TRIAZIN-4(3*H*)-ONES

M. Shehedyn, M. Kravets, Y. Ostapiuk

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

A new method for the preparation of 6-(R-phenyl)-3-phenylthieno[3,2-*d*][1,2,3]triazin-4(3*H*)-ones by the diazotization reaction of 3-amino-5-aryl-*N*-phenylthiophene-2-carboxamides in the typically conditions. 3-amino-5-aryl-*N*-phenylthiophene-2-carboxamides were obtained from 3-aryl-2-chloroacrylonitriles by reaction with ethyl *N*-phenyl-2-sulfanylacetamide at the presence sodium methylate. 3-Aryl-2-chloroacrylonitriles were obtained by elimination of hydrogen bromide from 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles with quantity yields. Started 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles have been obtained by interaction of aryl diazonium bromides and 2-chloroacrylonitrile at the Meerwein reaction conditions. The formation of aryl substitute depends on chosen corresponded substituted aniline. That provides a high variability of the obtained derivatives.

*Key words:* 3-aminothiophenes, Dickman-Torp cyclization, 6-(R-phenyl)-3-phenylthieno[3,2-*d*][1,2,3]triazin-4(3*H*)-ones, 3-amino-5-aryl-*N*-phenylthiophene-2-carboxamides.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2016  
Прийнята до друку 04.01.2017