

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(АРИЛТИО)МАЛЕИМИДА

© 2019 г. А. А. Панов*, А. Ю. Симонов, А. М. Королёв

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»),
119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская 11, стр. 1

*e-mail: 7745243@mail.ru

Поступила в редакцию 20 мая 2019 г.

После доработки 18 октября 2019 г.

Принята к публикации 24 октября 2019 г.

Синтезированы ранее неописанные производные 3-(арилтио)-4-гидроксималеимида и 3-(арилтио)-4-хлормалеимида, а также испытаны несколько подходов к синтезу 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеимидов. Выявлена реакционная способность 3-хлор-4-(*n*-толилтио)малеимида и 3,4-бис(*n*-толилтио)малеимида в отношении *N*- и *S*-нуклеофилов, приводящая к замещению одного или двух тиоарильных радикалов.

Ключевые слова: малеимиды, тиоарилмалеимиды, антибактериальные препараты, реакция Фол, аминок-арилмалеимиды.

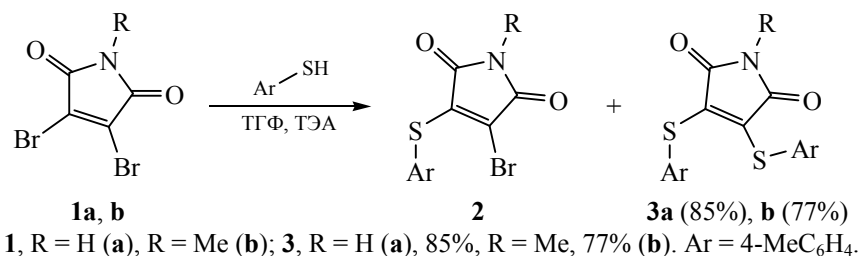
DOI: 10.1134/S0514749219120061

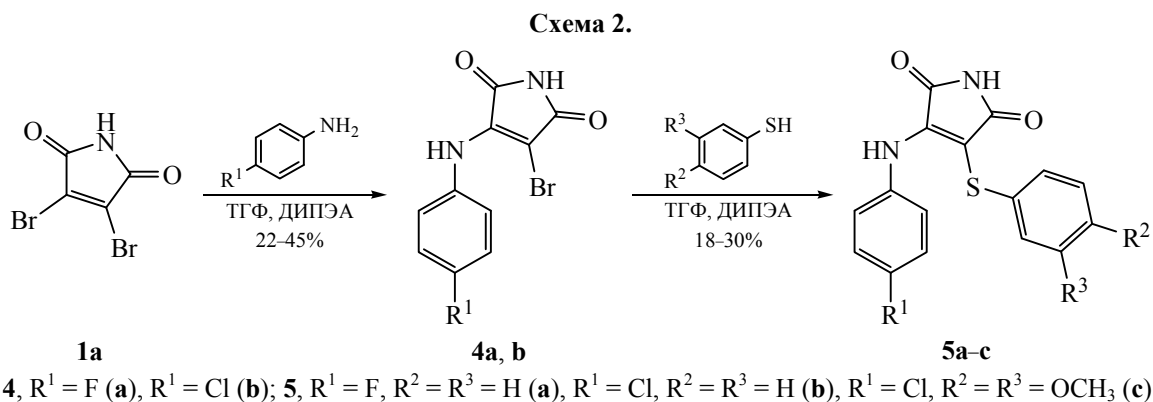
Производные малеимида находят применение не только как полимеры [1, 2] или флуоресцентные красители [3], но и в качестве биологически активных веществ. В частности, некоторые противоопухолевые препараты [4], а также ингибиторы протеинкиназ [5] являются производными малеимида. Фрагмент 3,4-бис(арилтио)малеимида использовали для модификации антибиотика тейкоплатина с целью расширения спектра его действия [6]. Известно также об антибактериальной и противогрибковой активности *N*-алкил-3-(арилтио)малеимидов [7]. Нами ранее была получена серия производных 3,4-бис(фенилтио)малеимида, которые проявили противомикробную активность [8, 9]. С целью дальнейшего изучения синтетических возможностей была получена серия новых родственных соединений.

Новые симметричные производные 3,4-бис(арилтио)малеимида **3a, b** были получены при реакции диброммалеимида (**1a**) или *N*-метил-3,4-диброммалеимида (**1b**) с *n*-метилтиофенолом в присутствии триэтиламина (ТЭА) (схема 1) [9]. 3-Бром-4-(арилтио)малеимида **2** образуются в следовых количествах, что предположительно объясняется их высокой реакционной способностью.

Ближайшими аналогами вышеописанных соединений можно считать производные 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеимидов **5a–c**. На первой стадии при реакции 3,4-диброммалеимида с ариламидами в присутствии диизопропилэтиламина (ДИПЭА) образуются преимущественно монозамещённые 3-(ариламино)-4-броммалеимида **4a, b**. Надо отметить, что некоторые производные 3-(ариламино)-4-

Схема 1.





броммалеимида реагируют с аминами (бутил-амином, пиперидином или морфолином) с образованием 3,4-диаминомалеимидов [10]. В нашем же случае соединения **4a, b** обладали сравнительно малой реакционной способностью, реагировали только с тиофенолами и приводили к 3-(арил-амино)-4-(арилтио)малеимидам **5a-c**.

Монозамещённые 3-(арилтио)малеимида **7, 8** удалось получить, используя модификацию метода Фол [11, 12]. При этом 2-(*n*-толилтио)ацетамид (**6**) конденсируется с диэтилоксалатом с образованием 3-(арилтио)-4-гидроксималеимида (**7**). Под дейст-

вием оксалилхлорида в ТГФ 3-(арилтио)-4-гидроксималеимида (**7**) превращается в 3-хлор-4-(арилтио)-малеимид (**8**) (схема 3) [13]. Другие реагенты, в частности хлорокись фосфора или хлористый тионил, не дали желаемого продукта.

3-Гидрокси-4-(арилтио)малеимид (**7**), подобно производным 3-гидрокси-4-(ариламино)малеимида [12], вступает в реакцию конденсации с арил-аминами (анилином или индолином) и приводит к продуктам замещения гидроксильной группы **9, 10** (схема 4). Однако продукт аналогичной конденсации с тиофенолом получить не удалось. При

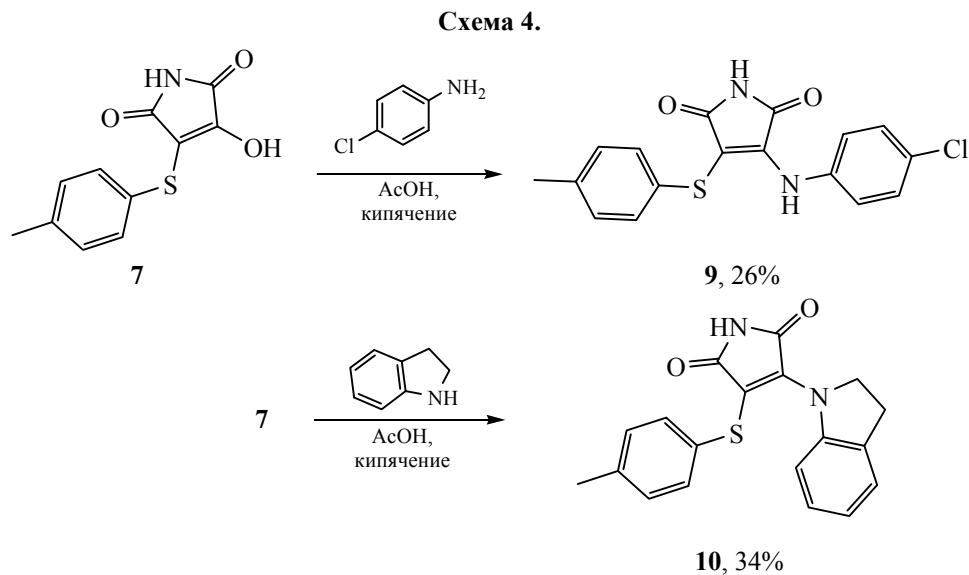
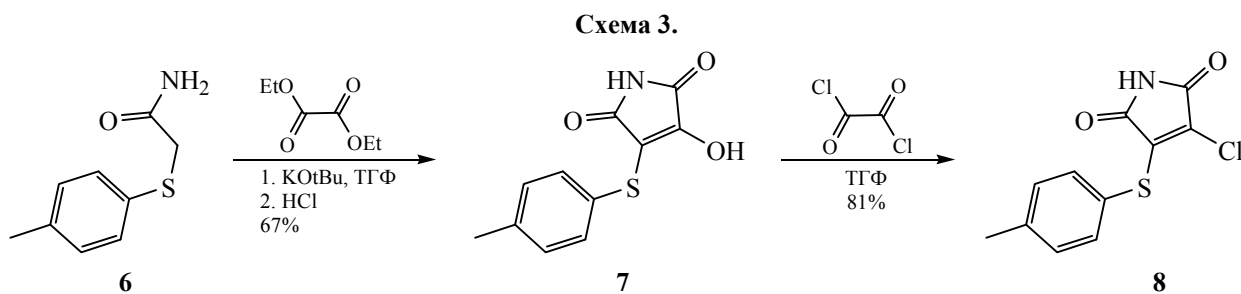
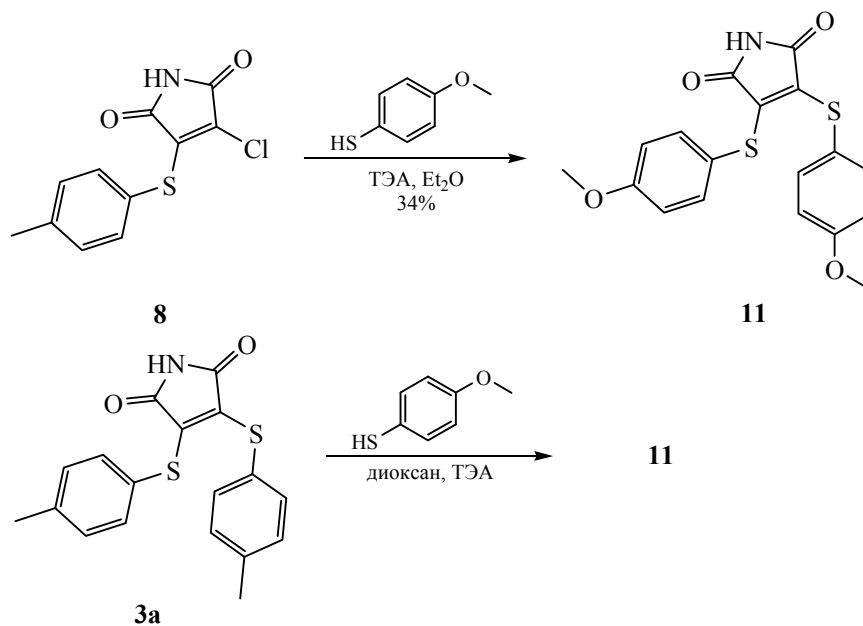
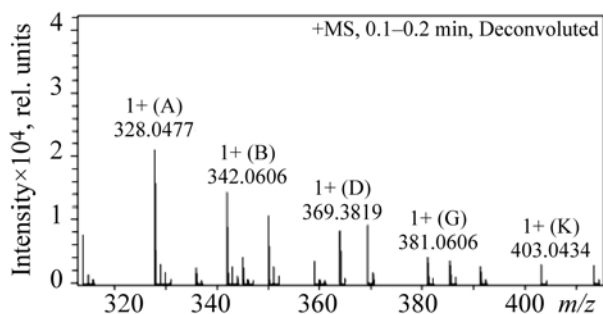


Схема 5.



взаимодействии же 3-хлор-4-(*n*-толилтио)малеимида (**8**) с замещённым тиофенолом в ТГФ в присутствии ТЭА как основания был получен продукт **11**, который отличался от ожидаемого (схема 5). По-видимому, в условиях протекания реакции проис-

ходит замещение также и тиоарильного фрагмента, в результате чего образуется симметричное производное – 3,4-бис(4-метоксифенилтио)малеимид. Тот же самый продукт **11** был получен при нагревании раствора **3a** с большим избытком 4-метокситиофенола в диоксане в присутствии ТЭА.



№	<i>m/z</i>	<i>I</i>	<i>I</i> , %
1	314.0321	7656	36.0
2	328.0477	21283	100.0
3	342.0606	15259	71.7
4	345.0712	4279	20.1
5	350.0257	11047	51.9
6	359.0881	3968	18.6
7	364.0425	8401	39.5
8	369.3819	9696	45.6
9	381.0604	4348	20.4
10	385.3795	3717	17.5

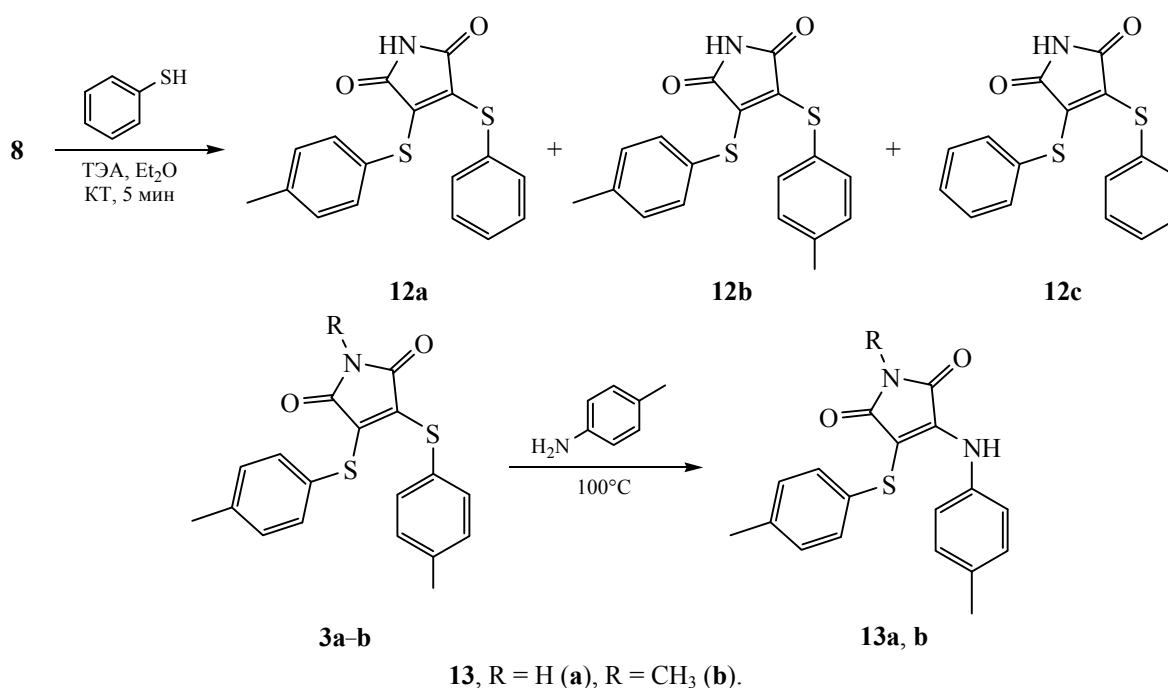
Масс-спектр смеси продуктов реакции **12a–c**.

Эксперимент был повторён с незамещённым тиофенолом. При использовании 1 эквивалента тиофенола продукты реакции были изучены на масс-спектрометре (см. рисунок). Масс-спектр показывает наличие пиков *m/z* 327 (соединение **12a**), *m/z* 342 (соединение **12b**) и *m/z* 314 (соединение **12c**). По-видимому, производные 3,4-бис(арилтио)малеимида достаточно реакционноспособны в отношении нуклеофилов, из-за чего несимметричные соединения оказываются неустойчивы. Способность 3,4-бис(арилтио)малеимидов реагировать с нуклеофилами удалось продемонстрировать также и в следующей реакции: при нагревании **3a** или **3b** в *n*-толуидине были получены продукты замещения – 3-[(*n*-толил)тио]-4-[(*n*-толил)амино]малеимид (**13a**) и *N*-метил-3-[(*n*-толил)тио]-4-[(*n*-толил)амино]малеимид (**13b**) соответственно (схема 6).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измеряли на приборе Buchi SMP-20 и приводятся неисправленными. ЯМР спектры регистрировали на приборе Varian

Схема 6.



VXR-400 при частоте 400 МГц (ЯМР ¹H) и при 100 МГц (ЯМР ¹³C), используя сигнал TMS в качестве стандарта. Значения химических сдвигов приводятся в миллионных долях (м.д.), а константы спин-спинового взаимодействия в герцах (Гц). Масс-спектры высокого разрешения ESI регистрировали на приборе «MicroTOF-Q II» («Bruker Daltonics GmbH», Германия). Растворы образцов (0.1 мг/мл в MeOH или AcCN) прямо вводили в ESI-источник с помощью шприцевого насоса со скоростью потока 3 μl мин⁻¹. Положительно и отрицательно заряженные ионы анализировали при следующих условиях: напряжение на капилляре -4.5 кВ и +4 кВ соответственно, давление азота в небулайзере (распылителе) 0.4 Бар (5.8 psi), скорость потока осушающего газа 4.0 л/мин и температура источника 180°C. Инструмент калибровали с помощью 1%-го калибровочного раствора для ESI (Sigma-Aldrich, Швейцария) в 95%-ном водном MeCN. Точность измерений составляла 0.43 ppm в интервале масс между 118.086255 и 2721.894829. Для измерений использовали растворители с содержанием более 98%, предназначенные для LC-MS. Масс-спектры регистрировали на приборе SAQ 710 Finnigan (Великобритания) при напряженности 70 эВ (прямое введение, температура источника ионов 150°C) методом электронного удара (EI-MS).

Аналитическую ТСХ выполняли на пластинках Silica Gel F₂₅₄ (Merck), колоночную хроматографию —

на силикагеле Silica Gel Merck 60. Экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Индивидуальность полученных веществ подтверждена данными ВЭЖХ. Аналитическую ВЭЖХ проводили с использованием хроматографа Shimadzu LC10 на колонке Gemini 110A-C18 размером 4.6×250 мм с зернением 5 мкм (Phenomenex, США). Детектирование проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-VIS 10A (Япония) при длинах волн, соответствующих максимумам поглощения. Подвижная фаза состояла из 0.2% HCOONH₄ (рН 4.5) и ацетонитрила. Реагенты и растворители были получены из коммерческих источников.

Соединение 6 было получено, как описано ранее [14]. Соединения 3a, b были получены, как описано ранее [9], их характеристики полностью соответствовали литературным данным.

3,4-Бис[(4-метилфенил)тио]-1H-пиррол-2,5-дион (3a). Выход 290 мг (85%), жёлтые кристаллы, т.пл. 104–106°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2.27 с (6H, CH₃), 7.09 д (4H, J 8.1 Гц), 7.16 д (4H, J 8.1 Гц), 11.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 20.65, 125.97, 129.64, 131.08, 136.37, 137.71, 167.42. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для C₁₈H₁₅NO₂S₂: [M + H]⁺ 342.0617. Найдено: m/z 342.0622.

1-Метил-3,4-бис[(4-метилфенил)тио]-1H-пиррол-2,5-дион (3b). Выход 273 мг (77%), кристаллы

желтого цвета, т.пл. 114–115°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.26 с (6H, CH_3), 2.84 с (3H, NCH_3), 7.08 д (4H, J 8.1 Гц), 7.15 д (4H, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.12, 24.90, 126.33, 130.11, 131.58, 136.32, 138.27, 166.81. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$: $[M + \text{H}]^+$ 356.0773. Найдено: m/z 356.0778.

3-Бром-4-[(4-фторфенил)амино]-1H-пиррол-2,5-дион (4a). Растворяли 2.0 г (7.84 ммоль) диброммалеимида **1a** в сухом ДМФА (15 мл) и приливали 0.9 мл (9.51 ммоль) 4-фторанилина и 2 мл (11.5 ммоль) ДИПЭА. Смесь перемешивали в течение 1 сут при 50°C, затем выливали в смесь воды и этилацетата. Органический слой отделяли, промывали разбавленной соляной кислотой, упаривали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 503 мг (22%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 208–210°C (разл.). ВЭЖХ: R_t 11.09 мин, 96%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.15–7.23 м (4H), 9.60 с (1H, Ar-NH), 10.96 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 80.39, 114.83 д (J 22.8 Гц), 126.64 д (J 8.5 Гц), 132.89, 141.73, 159.63 д (J 242.0 Гц), 167.04, 168.4. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrFN}_2\text{O}_2$: $[M + \text{H}]^+$ 284.9669. Найдено: m/z 284.9703.

3-Бром-4-[(4-хлорфенил)амино]-1H-пиррол-2,5-дион (4b). Получен аналогично соединению **4a** из 2.0 г (7.84 ммоль) диброммалеимида **1b** и 1.1 г (8.66 ммоль) 4-хлоранилина в 20 мл ДМФА. Выход 1.16 г (45% на анилин), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 230–235°C (разл.) (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.17 д (2H, J 8,6 Гц), 7.38 д (2H, J 8.6 Гц), 9.68 с (1H, Ar-NH), 11.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 82.67, 125.81, 128.07, 128.96, 135.68, 141.30, 167.16, 168.38. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}_2$: $[M + \text{H}]^+$ 300.9374. Найдено: m/z 300.9296.

3-(Фенилтио)-4-[(4-фторфенил)амино]-1H-пиррол-2,5-дион (5a). Растворяли 150 мг (0.53 ммоль) соединения **4a** в 5 мл ДМФА, приливали 0.2 мл (1.81 ммоль) тиофенола и 0.3 мл (1.72 ммоль) ДИПЭА. Раствор перемешивали при нагревании до 50°C в течение 12 ч, затем выливали в смесь вода–этилацетат, органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали 20 мл этилацетата. Экстракты упаривали и соупаривали с то-

луолом. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 50 мг (30%), жёлтые кристаллы, т.пл. 203–204°C (этилацетат). ВЭЖХ: R_t 8.4 мин, 96.6%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.54–6.66 м (9H), 9.88 с (1H), 10.92 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 114.5, 114.73, 125.53, 126.32, 126.78, 129.13, 132.85, 136.34, 146.66, 158.9, 161.31, 167.73, 171.96. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: $[M - \text{H}]^-$ 313.0453. Найдено: m/z 313.0616.

3-(Фенилтио)-4-[(4-хлорфенил)амино]-1H-пиррол-2,5-дион (5b). Получен аналогично соединению **5a**. Выход 31 мг (18%), жёлтые кристаллы, т.пл. 205–207°C. ВЭЖХ: R_t 10.9 мин, 96.5%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.84 д (2H, J 8.6 Гц), 6.95 д (2H, J 8.0 Гц), 7.07–7.16 м (5H), 9.94 с (1H, NH), 10.97 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 125.66, 125.97, 126.53, 127.75, 129.11, 129.53, 135.48, 135.74, 145.74, 167.79, 171.81. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: $[M - \text{H}]^-$ 329.0157. Найдено: m/z 329.0364.

3-[(4-Хлорфенил)амино]-4-[(3,4-диметоксифенил)тио]-1H-пиррол-2,5-дион (5c). Получен аналогично **5a**. Выход 62 мг (30%), жёлтые кристаллы, т.пл. 176–181°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.60 с (1H), 3.65 с (1H), 6.28 с (1H), 6.36 д (1H, J 8.2 Гц), 6.69 д (1H, J 8.4 Гц), 6.91 д (1H, J 8.7 Гц), 7.19 д (1H, J 8.7 Гц), 10.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.73, 56.13, 111.68, 112.79, 120.43, 125.39, 125.70, 127.76, 128.95, 135.58, 135.61, 143.75, 147.86, 149.13, 168.08, 171.95. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: $[M + \text{H}]^+$ 391.0514. Найдено: m/z 391.0577.

3-Гидрокси-4-(*n*-толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (7). Растворяли 1.03 г (5.7 ммоль) 2-(4-толилтио)ацетамида (**6**) в 25 мл сухого ДМФА, добавляли 0.83 г (5.6 ммоль) диэтилоксалата и присыпали 2.5 г (22.3 ммоль, 3.9 экв.) *трет*-бутилата калия одной порцией. Смесь желтела и разогревалась. Спустя сутки в колбу вливали 50 мл 25% соляной кислоты, выдерживали 10 мин и продукт экстрагировали этилацетатом (20 + 20 мл). Органические экстракты упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат–этанол, 10:1). Выход 912 мг (67%), жёлтые кристаллы, т.пл. 175–180°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.18 с (3H, CH_3), 6.89 д (2H, J 8.1 Гц), 6.97 д

(2H, J 8.1 Гц), 9.66 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.87, 80.48, 125.17, 129.43, 133.09, 138.26, 169.84, 174.65, 175.62. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$: $[M - \text{H}]^-$ 234.0230. Найдено: m/z 234.0168.

3-Хлор-4-(*n*-толилтио)-1*H*-пиррол-2,5-дион (8). Растворяли 82 мг (0.39 ммоль) 3-гидрокси-4-(арилтио)малеимида (7) в 5 мл ДМФА и при перемешивании по каплям приливали 0.1 мл (1.16 ммоль) оксалилхлорида. Спустя 2 ч ТСХ показала полную конверсию. Раствор выливали в воду (15 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 80 мг (81%), т.пл. 169–171°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 7.21 д (2H, J 7.8 Гц), 7.44 д (2H, J 7.8 Гц), 11.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.21, 123.48, 130.35, 130.53, 133.83, 137.42, 139.70, 165.73, 167.10. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$: $[M - \text{H}]^-$ 251.9892. Найдено: m/z 251.9931.

3-[(4-Хлорфенил)амино]-4-(*n*-толилтио)-1*H*-пиррол-2,5-дион (9). Растворяли 117 мг (0.5 ммоль) 3-гидрокси-4-(арилтио)малеимида (7) в 10 мл уксусной кислоты, добавляли 70 мг (0.55 ммоль) 4-хлоранилина и раствор кипятили при перемешивании в течение 3 ч. Затем раствор упаривали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 46 мг (26%), т.пл. 224–225°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.18 с (3H, CH_3), 6.73 д (2H, J 8.0 Гц), 6.90–6.97 м (4H), 7.16 д (2H, J 8.6 Гц), 9.86 с (1H, NH), 10.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.89, 91.30, 125.93, 126.95, 127.79, 129.47, 129.77, 132.12, 135.19, 135.61, 145.45, 167.84, 171.81. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: $[M + \text{H}]^+$ 345.0459. Найдено: m/z 345.0440.

3-(Индолин-1-ил)-4-(*n*-толилтио)-1*H*-пиррол-2,5-дион (10). Растворяли 150 мг (0.64 ммоль) 3-гидрокси-4-(арилтио)малеимида (7) в 10 мл уксусной кислоты, добавляли 100 мг (0.84 ммоль) индолина и раствор кипятили при перемешивании в течение 1 ч. Затем раствор упаривали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 73 мг (34%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3), 2.82 т (2H, CH_2), 4.20 т (2H, CH_2), 6.84–

6.93 м (6H_{аром}), 7.04 т (2H_{аром}), 11.01 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.87, 29.20, 53.91, 100.91, 116.12, 123.30, 124.52, 126.24, 127.39 (2C), 129.70 (2C), 131.33, 133.13, 135.43, 141.91, 144.12, 167.70, 170.61. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: $[M + \text{H}]^+$ 337.1005. Найдено: m/z 337.1008.

3,4-Бис[(4-метоксифенил)тио]-1*H*-пиррол-2,5-дион (11). Растворяли 80 мг (0.316 ммоль) 3-хлор-4-(*n*-толилтио)малеимида (8) в 10 мл диэтилового эфира и порциями в течение 30 мин добавляли раствор 150 мг (1.22 ммоль) 4-метокситиофенола и 0.2 мл (1.43 ммоль) ТЭА в 5 мл диэтилового эфира. Раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч до полного протекания реакции (контроль по ТСХ). Раствор упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 40 мг (34%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.74 с (6H, OCH_3), 6.87 д (4H, J 8.8 Гц), 7.26 д (4H, J 8.8 Гц), 11.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.30, 114.70, 119.64, 133.58, 136.13, 159.58, 167.51. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$: $[M + \text{H}]^+$ 374.0515. Найдено: m/z 374.0552.

3-[(4-Метилфенил)амино]-4-[(4-метилфенил)тио]-1*H*-пиррол-2,5-дион (13а). Растворяли 341 мг (1 ммоль) соединения 3а при нагревании в 3 мл *n*-толуидина и нагревали при перемешивании до 100°C в течение 2 ч. Затем раствор выливали в воду (20 мл), подкисляли соляной кислотой до кислой реакции и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 150 мг (46%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.19 с (3H), 2.22 с (3H), 6.80 д (2H, J 8.1 Гц), 6.95 м (2H), 9.83 уш.с (1H), 10.75 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.39, 20.50, 88.48, 124.21, 126.31, 128.04, 129.30, 132.80, 133.78, 134.41, 134.51, 146.42, 167.32, 171.43. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: $[M + \text{H}]^+$ 325.1005. Найдено: m/z 325.1037.

***N*-Метил-3-[(4-метилфенил)амино]-4-[(4-метилфенил)тио]-1*H*-пиррол-2,5-дион (13б).** Получен аналогично соединению 13а. Выход 128 мг (38%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.19 с (3H), 2.22 с (3H), 2.93 с (3H), 6.82 д (2H, J 7.0 Гц), 6.95 м (6H), 9.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.45, 20.55, 24.09, 87.19,

124.31, 126.27, 128.09, 129.35, 132.85, 133.77, 134.45, 134.72, 146.56, 166.26, 170.66. Масс-спектр высокого разрешения. Вычислено для $C_{19}H_{18}N_2O_2S$: $[M + H]^+$ 339.1162. Найдено: m/z 339.1185.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300П).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Buono P., Duval A., Averous L., Habibi Y. *ChemSusChem*. **2017**, *10*, 984. doi 10.1002/cssc.201601738
- Iredale R.J., Ward C., Hamerton I. *Prog. Polym. Sci.* **2017**, *69*, 1. doi 10.1016/j.progpolymsci.2016.12.002
- Xie Y., Husband J.T., Torrent-Sucarrat M., Yang H., Liu W., O'Reilly R.K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3339. doi 10.1039/C8CC00772A
- Ali B., Kanda Kupa L.D., Heluany C.S., Drewes C.C., Vasconcelos S.N.S., Farsky S.H.P., Stefani H.A. *Bioorg. Chem.* **2017**, *72*, 199. doi 10.1016/j.bioorg.2017.04.013
- van Eis M.J., Evenou J., Schuler W., Zenke G., Vangrevelinghe E., Wagner J., von Matt P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 781. doi 10.1016/j.bmcl.2017.01.038
- Szücs Z., Bereczki I., Csávás M., Róth E., Borbás A., Batta G., Ostorházi E., Szatmári R., Herczegh P. *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 664. doi 10.1038/ja.2017.2
- Igarashi Y., Watanabe S. *J. Ind. Microbiol.* **1992**, *9*, 91.
- Лакатош С.А., Тренин А.С., Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Бычкова О.П., Цвигун Е.А. *Антибиот. химиотер.* **2017**, *62*, 3.
- Panov A.A., Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Mirchink E.P., Isakova E.B., Trenin A.S. *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 122. doi 10.1038/s41429-018-0122-3
- Awuah E., Capretta A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3122. doi 10.1021/jo1025805
- Faul M.M., Winneroski L.L., Krumrich C.A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1109.
- Tanaka M., Sagawa S., Hoshi J.-I., Shimoma F., Yasue K., Ubukata M., Ikemoto T., Hase Y., Takahashi M., Sasase T., Ueda N., Matsushita M., Inaba T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5781. doi 10.1016/j.bmcl.2004.07.061
- Xu G.-Q., Zhang C., Zhang L., Zhou X.-L., Yang B., He Q.-J., Hu Y.-Z. *Arch. Pharm.* **2008**, *341*, 273. doi 10.1002/ardp.200700190
- Fujii M., Nishimura T., Koshiba T., Yokoshima S., Fukuyama T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 232. doi 10.1021/ol303320c

Synthesis of New 3-(Arylthio)maleimide Derivatives

A. A. Panov*, A. Yu. Simonov, and A. M. Korolev

Gause Institute of new antibiotics, 119021, Russia, Moscow, Bol'shaya Pirogovskaya ul. 11, str.1
*e-mail: 7745243@mail.ru

Received May 20, 2019; revised October 18, 2019; accepted October 24, 2019

Novel derivatives of 3-(arylthio)-4-hydroxymaleimide and 3-(arylthio)-4-chloromaleimide were synthesized. Some new synthetic approaches for 3-(arylthio)-4-arylaminoimide compounds were evaluated. It is shown that 3-chloro-4-(p-tolylthio)maleimide and 3,4-bis(p-tolylthio)maleimide react with thiophenol derivatives lead to an unexpected symmetrical product. The reactivity of 3,4-bis(arylthio)maleimide derivatives is evaluated in a substitution reaction with aromatic amine.

Keywords: maleimides, thioarylmaleimides, antibacterial, Faul reaction, aminoarylmaleimides