

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛ
4Н-ТИЕНО[3.2-В]ПИРРОЛ-5-КАРБОКСИЛАТА**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Торосян С.А.

Уфа – 2022

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
Синтез и биологическая активность тиенопирролов и их производных	8
1.1 Синтез тиенопирролов	8
1.1.1 Синтез из азидов.....	10
1.1.2 Синтез из аминопроизводных.....	15
1.1.3 Синтез из нитросоединений.....	17
1.2 Синтез и изучение биологической активности производных 4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоксилата	19
1.2.1 Синтез производных 4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пиррола в поиске перспективных агентов для лечения нейродегенеративных заболеваний	20
1.2.2 Синтез производных 4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоксилата, обладающих противовоспалительной активностью	25
1.2.3 Синтез производных 4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоксилата и изучение их противовирусной активности	26
1.2.4 Производные 4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоксилата с противоопухолевой активностью.....	28
1.2.5 Синтез производных 4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пирролов в поиске перспективных агентов в лечении вируса гепатита С.....	34
1.3 Синтез гетероароматических производных для полупроводниковых материалов	39
1.4 Заключение к литературному обзору.....	49
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	50
2.1 Получение <i>N</i> -замещенных производных метил 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоксилата.....	50
2.2 Синтез новых карбоксамидов 4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пирролового ряда	52
2.3 Синтез конъюгатов 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоновой кислоты с производными таурина	56
2.4 Синтез гидразидов <i>N</i> -замещенных 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоновых	

кислот и реакции на их основе	58
2.5 Синтез гидразонов из гидразида 4-бензил-4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоновой кислоты.....	60
2.6 Синтез оксадиазолов, триазолов и азетидинонов на основе гидразида	62
4-бензил-4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоновой кислоты	62
2.7 Бис-тиенопиррометаны	67
2.8 Реакции бромирования тиенопиррометанов.....	69
2.9 Электрохимические и оптические свойства производных 4 <i>H</i> -тиено[3.2- <i>b</i>]пиррол-5-карбоновой кислоты	72
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	147
Приложение А	149
Приложение Б	151
Приложение В	153
Приложение Г	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Более 60% известных природных и синтетических лекарственных средств созданы на основе гетероциклических соединений. Разработка практичных методов и синтез новых гетероциклов в том числе практически важных из числа известных, а также «scaffold»-структур в поиске эффективных фармакологических агентов, является одной из важнейших задач синтетической органической химии. При этом отметим важность роли в медицинской химии соединений, содержащих фрагменты пиррола и тиюфена, а также замещенных би- и трициклических систем на их основе.

Среди многочисленных гетероциклов весьма перспективными представляются производные тиенопирролов, в частности метиловых и этиловых эфиров 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Здесь модифицированием структур найдены высокоактивные против вирусных и онкологических заболеваний соединения. Они представляют интерес также как базисные матрицы в синтезе π -сопряженных конденсированных систем для оптоэлектроники. В связи с этим разработка подходов к новым производным тиено[3.2-*b*]пирролового ряда на основе 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты является перспективной и актуальной для синтетической органической химии пирролов.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по теме: «Направленные синтезы природных и неприродных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники» (№ АААА-А17-117011910032-4, № АААА-А20-120012090021-4, 2017-2021 г), «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилов и аналогов» (№122031400261-4, 2022 г), при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-33-90113, 2019-2022 г).

Степень разработанности темы. Синтезу и изучению свойств производных тиено[3.2-*b*]пиррола посвящено довольно большое количество работ отечественных и зарубежных авторов. Из модификатов получена серия

карбоксамидов тиенопирроловой природы и их производные, для исследования наличия биологической активности (противовирусной, противоопухолевой и т.д.). Однако синтезу и изучению производных *N*-замещенных тиено[3.2-*b*]пирролов, включающих в себя гидразидный фрагмент, уделено незначительное внимание, что открывает широкую область исследования.

Цель работы. Синтез и превращения производных метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата в поиске перспективных биологически активных соединений и полимерных материалов.

Задачи работы: а) разработка методов получения базисных *N*-замещенных производных эфира 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролкарбоновой кислоты и их трансформированных продуктов (спиртов, кислот и др.); б) синтез новой серии амидов *N*-замещенных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты; в) получение гидразидов *N*-замещенных тиено[3.2-*b*]пирролкарбоновой кислоты и их превращения в направлении к новым арилиден- и гетарилиден гидразидам; г) синтез новых производных 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,3-триазолов, δ-связанных с фрагментом 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррола; д) изучение реакции конденсации с пирролом и самоконденсации *N*-замещенных тиено[3.2-*b*]пирролов для исследования полимерных материалов; е) оценка биологической активности синтезированных соединений.

Научная новизна. Получены новые *N*-замещенные производные метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата как удобные синтоны для дальнейшей функционализации. На основе полученных производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты синтезирован ряд новых амидов, гидразидов, 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,3-триазолов для изучения их фунгицидной, противораковой и противотуберкулезной активности. Обнаружена реакция самоконденсации спиртов *N*-замещенных тиено[3.2-*b*]пирролов с образованием новых дитиенопиррометанов. Бромированием продуктов перекрестной конденсации *N*-замещенных (4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)метанолов с незамещенным пирролом получены новые соединения полимерного типа.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные амиды,

гидразиды и их производные, а также 1,3,4-оксадиазолы и 1,2,3-триазолы тиенопирролового ряда являются перспективными фармакологическими агентами. Разработан новый подход к получению *бис*-тиенопиррометанов, разработан оригинальный путь синтеза полимеров из тиенопиррометанов и *бис*-тиенопиррометанов.

Методология и методы исследования. В работе использовались современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ.

Положения, выносимые на защиту. Синтез новых производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (эфиры, спирты, альдегиды, кислоты). Синтез амидов с использованием аминокислот, первичных и вторичных аминов; синтез гидразидов *N*-замещенных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и модификатов на его основе, таких как ацилгидразины, арилиден- и гетарилиденгидразиды. Изучение превращений гидразидной функции 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты в фрагменты 1,3,4-оксадиазола и лактамный цикл. Изучение наличия биологической активности отдельных представителей синтезированных соединений. Разработка синтеза *бис*-тиенопиррометанов на основе *N*-замещенных (4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)метанолов, а также несимметричных тиенопиррометанов, сочлененных с пиррольным кольцом метиленовым фрагментом. Бромирование *бис*- и тиенопиррометанов для получения продуктов конденсации.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Структуры полученных соединений однозначно подтверждены методами физико-химического анализа: ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Основные результаты научной квалификационной работы докладывались на II всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных

соединений» (г. Уфа, 2017 г.), VI междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (г. Нижний Новгород, 2020 г.), VII международной молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современного материаловедения: материалы» (г. Уфа, 2020 г.), XXVIII международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (г. Москва, 2021 г.), II всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых» (г. Уфа, 2021 г.), II школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (г. Москва, 2022 г.).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК и тезисы 11 докладов на конференциях.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в обсуждении постановки задач, выполнении синтеза и выделении всех полученных соединений, анализе спектральных данных, подготовке данных к публикациям в статьях и тезисах докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы (143 наименования). Содержит 1 таблицу, 16 рисунков и 69 схем, 4 приложения.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Синтез и биологическая активность тиенопирролов и их производных

Наиболее востребованные области применения достижений науки в реалиях современного мира – медицина и нанoeлектроника. Актуальная проблема медицины на сегодня – борьба с вирусными, онкологическими и другими заболеваниями. Известны разнообразные классы соединений, среди которых весьма перспективными представляются производные тиенопирролов, в частности метиловых и этиловых эфиров 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Они представляют интерес в поиске биоактивных структур тиенопирролового ряда, а также как базисные матрицы в синтезе π -сопряженных конденсированных систем для оптоэлектроники.

В связи с этим разработка подходов к новым производным тиено[3.2-*b*]пирролового ряда на основе 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата является перспективной и актуальной.

В данном литературном обзоре рассматриваются методы получения тиено[3.2-*b*]пиррольного ряда, синтеза производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты и исследования их биологической активности, синтеза гетероароматических соединений для полупроводниковых материалов.

1.1 Синтез тиенопирролов

Тиенопирролы – гетероциклические соединения, состоящие из конденсированных циклов тиафена и пиррола. Среди тиенопирролов можно выделить несколько структурных изомеров приведенных на рисунке 1.1, а именно:

- тиено[3,2-*b*]пиррол 1
- тиено[2,3-*b*]пиррол 2
- тиено[2,3-*c*]пиррол 3
- тиено[3,4-*b*]пиррол 4
- производное тиено[3,4-*c*]пиррола 5

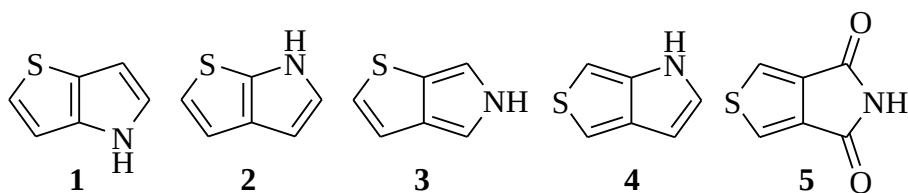


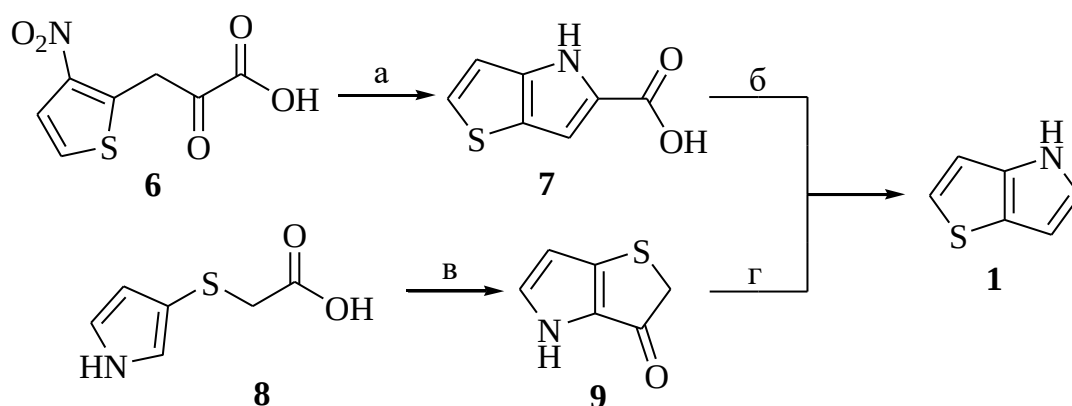
Рисунок 1.1 – Структурные изомеры тиенопирролов

Наибольшее применение нашли первые два представителя. Их считают перспективными скаффолдами для построения молекул, как для полупроводниковых устройств, так и биологически активных соединений.

Существуют следующие стратегии для их синтеза:

- формирование пиррольного кольца у производного тиофена;
- либо тиофенового кольца у производного пиррола;
- либо синхронный синтез как тиофенового, так и пиррольного кольца из ациклического соединения.

Тиено[3,2-*b*]пиррол **1** был синтезирован в 1957 году путем восстановительной циклизации 3-нитро-2-тиенилпировиноградной кислоты с последующим декарбоксилированием образующейся тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты [1], а также восстановлением 2*H*,3*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-3-она, полученного путем циклизации пиррол-3-тиоуксусной кислоты (схема 1.1) [2].



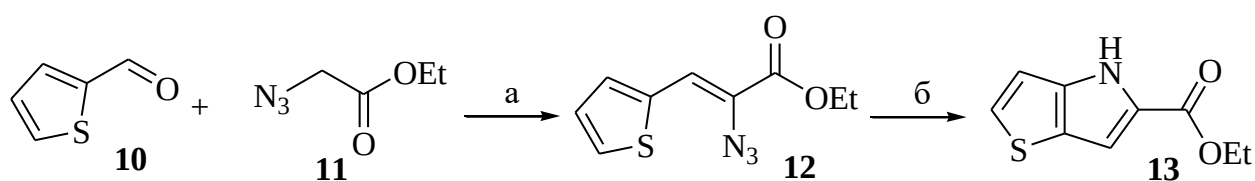
Реагенты и условия: а) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NH_3 , H_2O ; б) Δ , 220°C ; в) полифосфорная кислота; г) NaBH_4 .

Схема 1.1

1.1.1 Синтез из азидов

Наиболее подходящим вариантом является синтез из соединений, содержащих азидогруппу, позволяющий получать тиенопирролы достаточно просто и с высокими выходами.

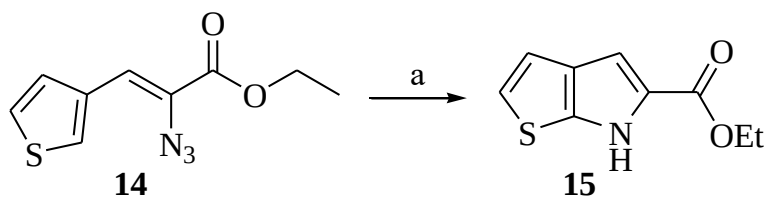
Одно из ранних упоминаний подобного синтеза относится к 1972 году: получение индолов по Хеметсбергеру – Книттелю путем термического разложения 3-арил-2-азидопропионового эфира. Так в работе [3] рассмотрен синтез различных структурных аналогов индола, в том числе тиено[3,2-*b*]пиррола и тиено[2,3-*b*]пиррола. Суть метода заключается в реакции внутримолекулярной циклизации продукта конденсации по Кнёвенагелю соответствующего альдегида **10** и эфира азидоуксусной кислоты **11** (схема 1.2). Полученное соединение **12** вовлекается в последующую реакцию циклизации при кипячении в *p*-ксилоле с получением тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата **13** с высоким выходом.



Реагенты и условия: а) EtONa, EtOH; б) *n*-ксилол, Δ.

Схема 1.2

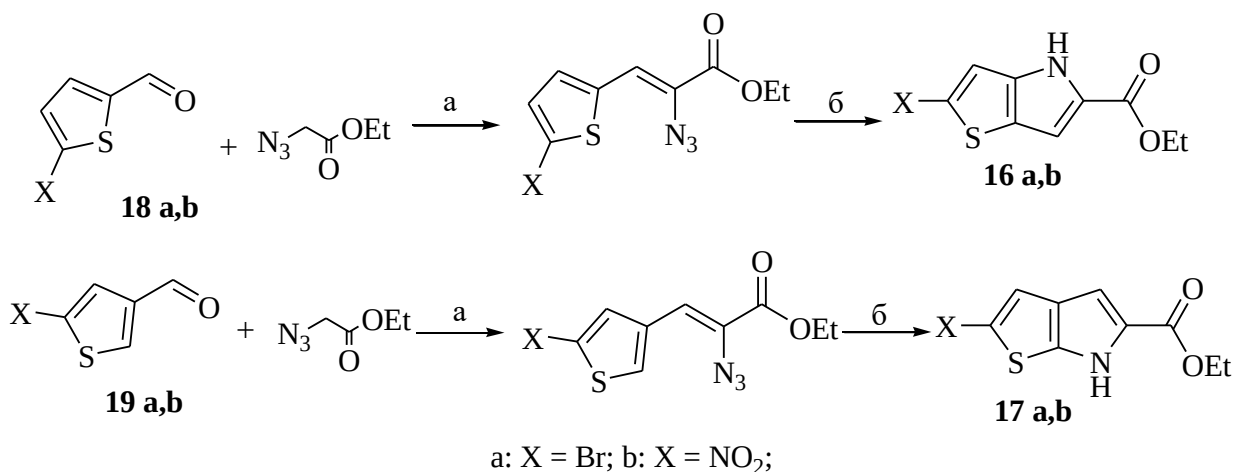
Аналогичная циклизация азидоэфира **14** приводит к тиено[2,3-*b*]пиррол-5-карбоксилату **15** (схема 1.3).



Реагенты и условия: а) *n*-ксилол, Δ.

Схема 1.3

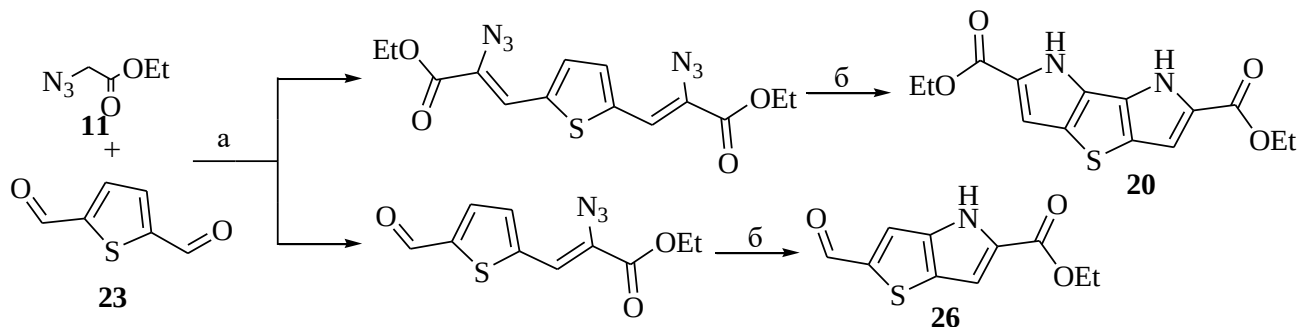
В 1983 году была опубликована работа [4], в которой была представлена информация о получении бром- и нитрозамещенных в тиофеновом кольце тиенопирролов **16** и **17** по аналогичной методике. Отличие заключалось в применении в качестве исходного альдегида бром или нитрозамещенного тиофенового альдегидов **18** и **19** (схема 1.4).



Реагенты и условия: а) NaOEt, EtOH; б) *n*-ксилол, Δ.

Схема 1.4

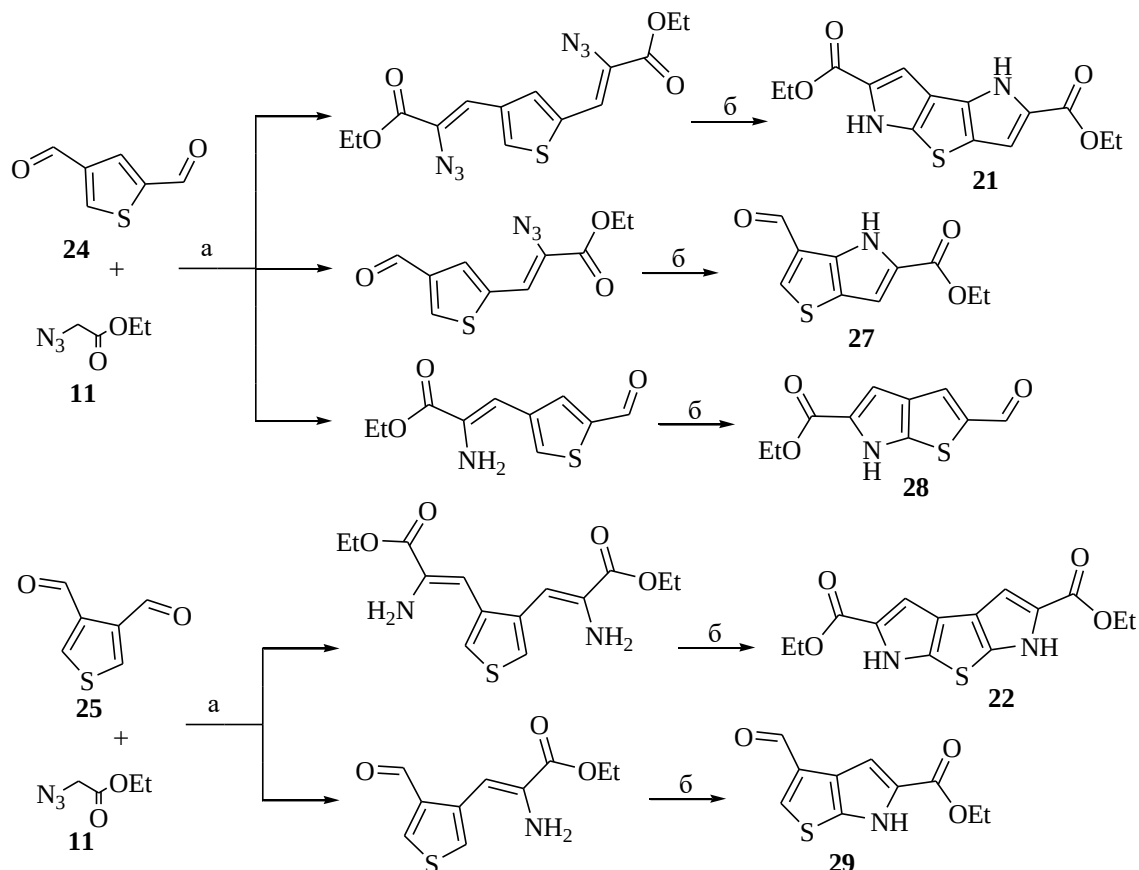
Следует обратить внимание на тот факт, что по этой методике можно получить более сложные молекулы, состоящие из трех конденсированных циклов – пиррола, тиофена и пиррола. Такая работа была опубликована в 1976 году [5], в которой направленно получили три изомерных тиенодипирролов **20**, **21**, **22**, исходя из тиофеновых диальдегидов **23**, **24**, **25** (схема 1.5).



Реагенты и условия: а) NaOEt, EtOH; б) *n*-ксилол, Δ.

Схема 1.5

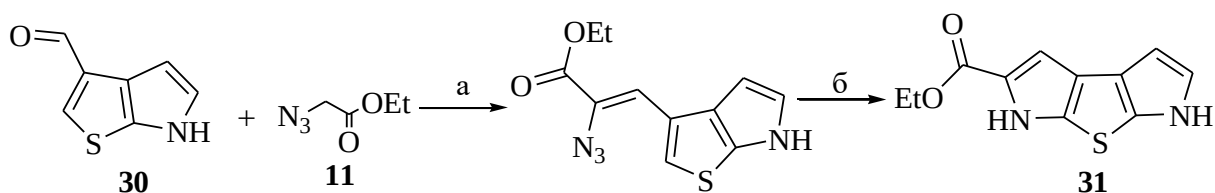
Показано, что при неполной конденсации исходных диальдегидов с этиловым эфиром азидоуксусной кислоты наблюдается образование также продуктов **26**, **27**, **28**, **29** (схема 1.6).



Реагенты и условия: а) NaOEt, EtOH; б) *n*-ксилол, Δ.

Схема 1.6

Авторы этой работы также описали возможность дальнейших превращений на примере соединения **30**, взаимодействие которого с азидоэфиром **11** и последующая циклизация дает соединение **31**, аналогичное **22** (схема 1.7).



Реагенты и условия: а) NaOEt, EtOH; б) *n*-ксилол, Δ.

Схема 1.7

Особый интерес представляет следующий способ применения соединений с азидной группой в гетероцикле. Так, в 1982 году была представлена работа [6] по получению таких соединений как **32-35**, включающих в себя азидогруппу и два ароматических цикла, одним из которых является тиофен (рисунок 1.2).

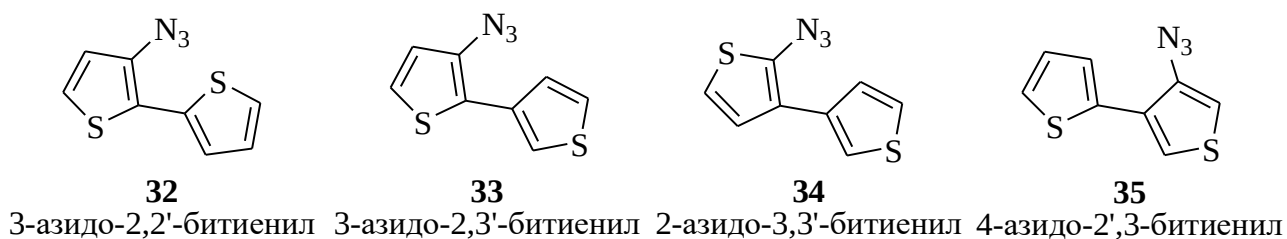


Рисунок 1.2 – Азидобителинилы **32-35**

А в 1983 году эти же авторы в следующей статье [7] представили метод конденсации полученных азидосоединений **32** и **33** в тиенопирролы **36** и **37**, а также предложили механизм этого превращения (схема 1.8). Таким методом можно получить также молекулы с замещенным остовом тиенопиррола.

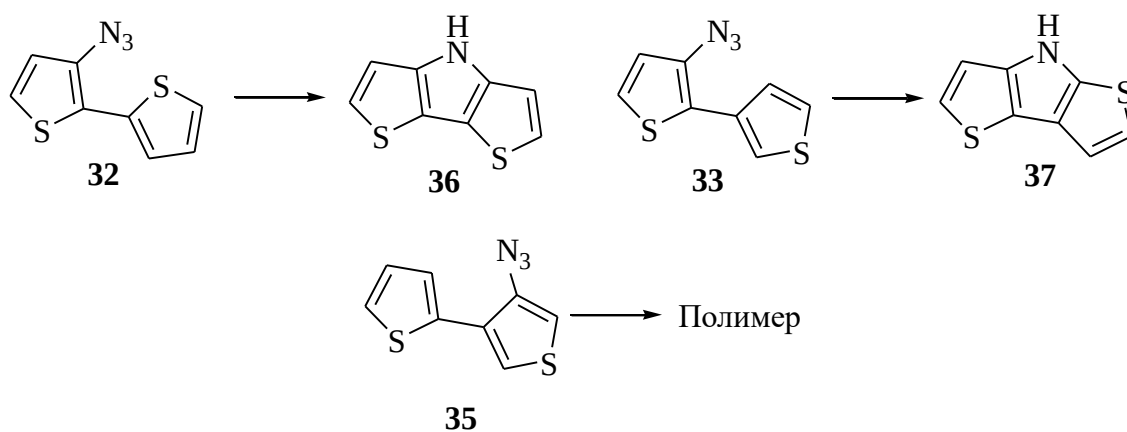
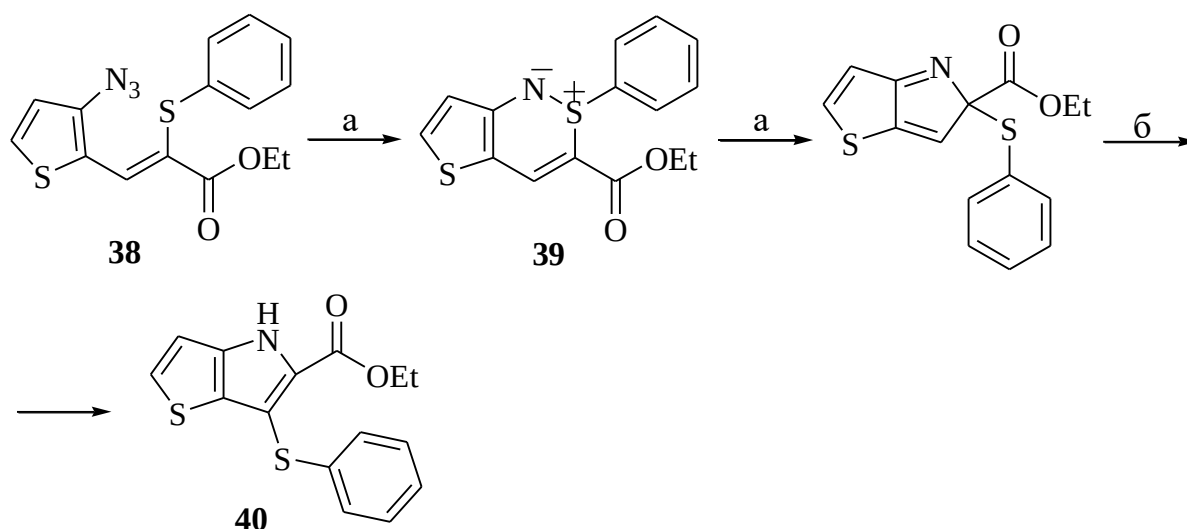


Схема 1.8

Не менее интересным вариантом является представленный в 1981 году Кристофером Муди с коллегами вариант синтеза тиенопиррольной системы из молекулы **38**, содержащей сопряженные азидозамещенный тиофен и меркаптозамещенную двойную связь [8]. Превращение протекает через промежуточное образование сульфимида **39**. При дальнейшем облучении

соединения **39** происходит перегруппировка с образованием меркаптозамещенного тиенопиррола **40** (схема 1.9).



Реагенты и условия: а) Δ или $\lambda\nu$; б) 1. [1,5] SPh, 2. [1,5] H.

Схема 1.9

Данная тема оказалась интересной в исследовательском плане, что доказывает целый ряд публикаций 1986 года, которые представили Раймонд Гарнс с коллегами [9-11]. В первой работе [9] рассмотрены общие вопросы, касающиеся перегруппировки бициклических сульфимидов **41**, в том числе описаны пути получения тиенопирролов **42** (схема 1.10).

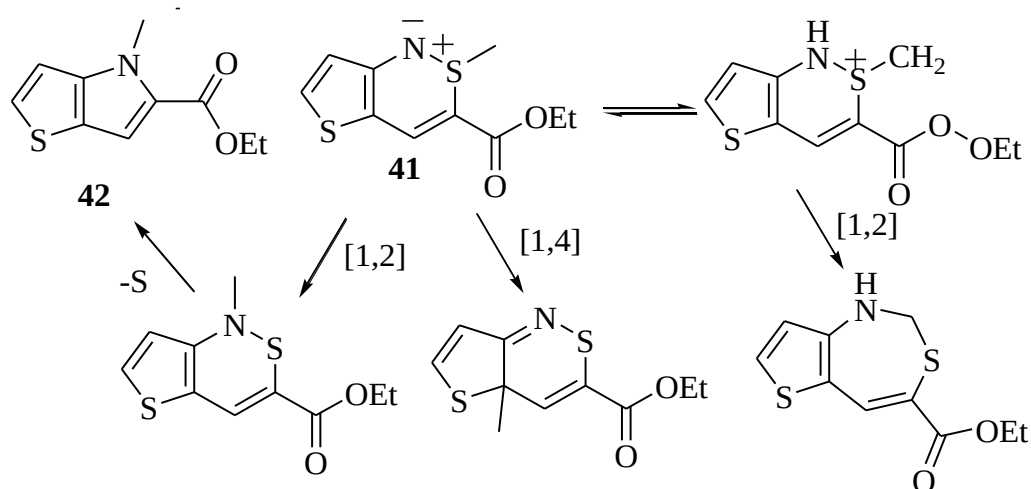


Схема 1.10

Следующая работа посвящена получению замещенных тиенопирролов **43** по разработанной выше методике [10] (схема 1.11).

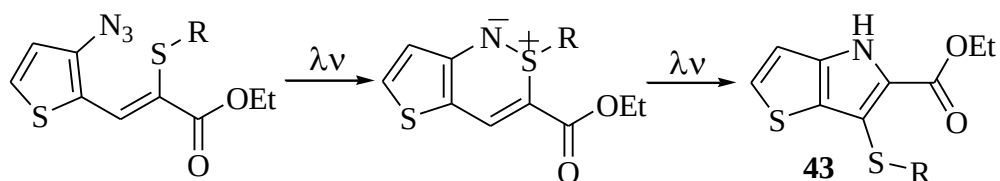


Схема 1.11

Заключительная работа в этой серии посвящена рассмотрению механизма перегруппировки [11]. Также приведены методики получения разнообразных замещенных производных тиенопирролов. Работа интересна и тем, что в ней представлены аналогичные превращения сульфоксидов **44** и сульфонов **45**, а не только меркаптанов (схема 1.12).

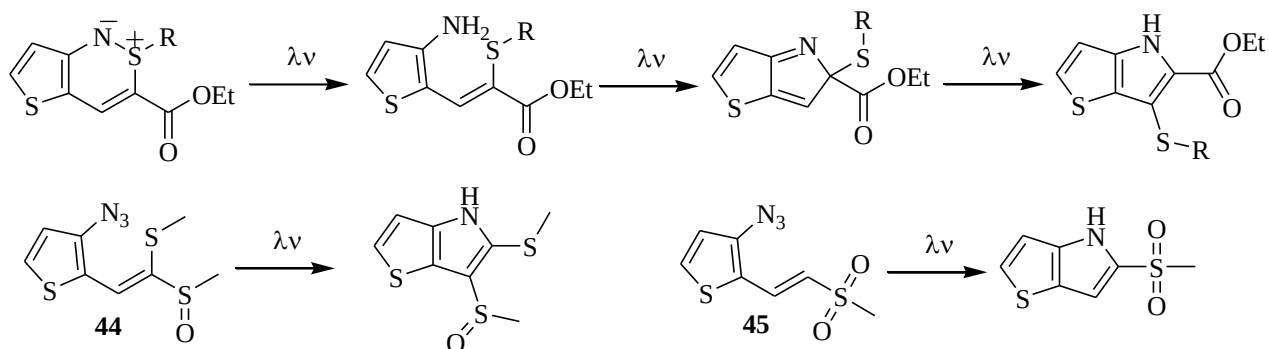
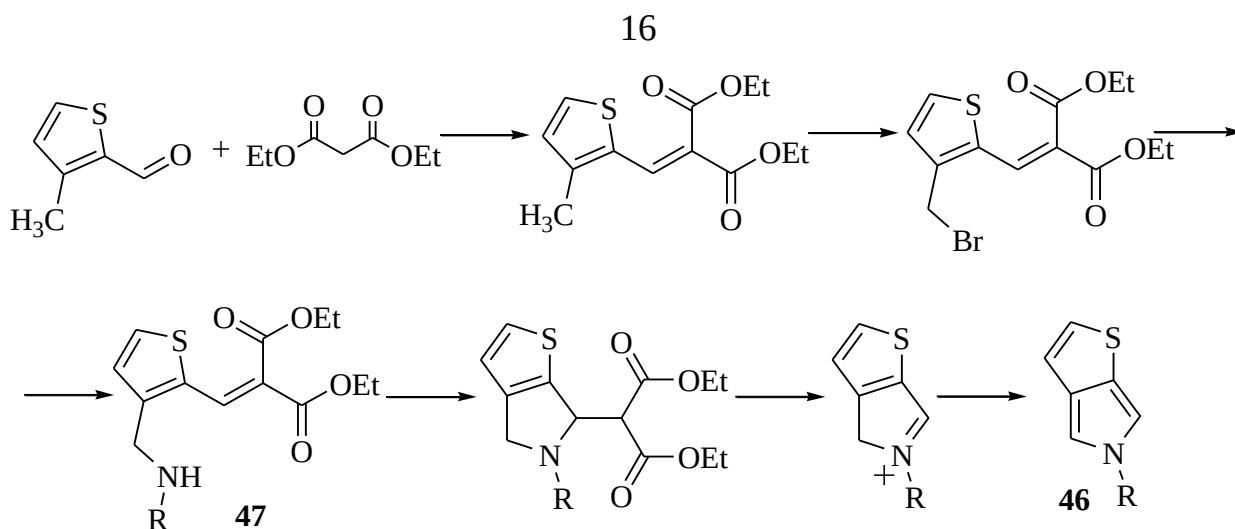


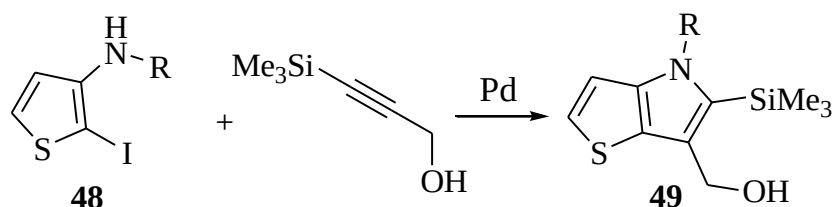
Схема 1.12

1.1.2 Синтез из аминопроизводных

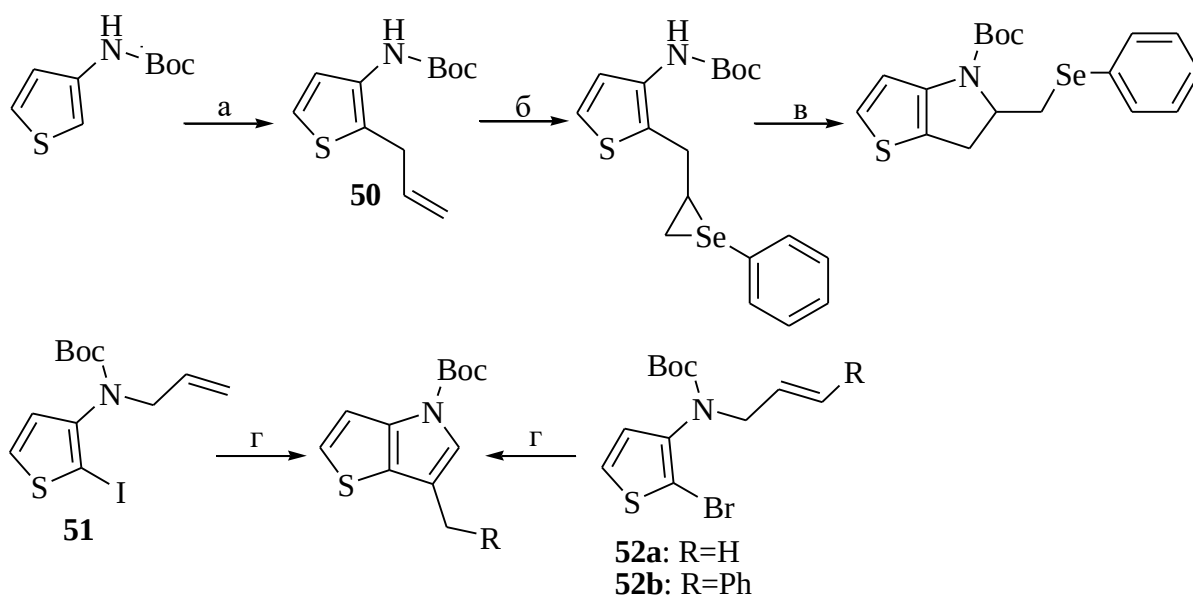
Одно из первых упоминаний подобного синтеза можно отнести к 1990 году, когда исследователями Чин-Кан Ша и Чиу-Пен Цоу получен целый ряд N-замещенных тиено[2,3-с]пирролов **46** путем циклизации соединений **47**, содержащих аминогруппу. Следует отметить, что полученные соединения не являлись целевыми молекулами, а служили промежуточными для дальнейшего использования в реакции Дильса-Альдера [12] (схема 1.13).



Следующий вариант синтеза тиенопирролов был навеян синтезом индолов по Лароку. Данный подход был рассмотрен в работе Давида Венсбо и его коллег 1993 года [13]. Ими получен целый ряд соединений по аналогичной методике, в том числе, и тиено[3,2-*b*]пиррола **49**, из иод- и аминозамещенного тиафена **48**, (схема 1.14).



В статье, опубликованной Делфином Бругером с коллегами, описаны возможные превращения, по которым можно осуществить получение тиено[3,2-*b*]пирролов и 5,6-дигидротиено[3,2-*b*]пирролов из соединений **50-52**, общим для которых является наличие Вос-защитенной аминогруппы [14] (схема 1.15).

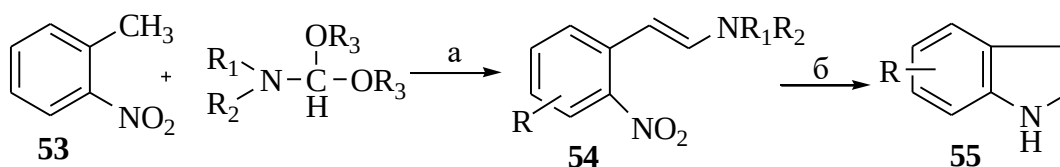


Реагенты и условия: а) *n*-BuLi, -78°C , аллилбромид, ТГФ, -10°C ; б) PhSeCl, $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DCM}$ или PhSeSePh, $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{CH}_3\text{CN}$; в) SiO_2 , DCM; г) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , ДМФА, 60°C .

Схема 1.15

1.1.3 Синтез из нитросоединений

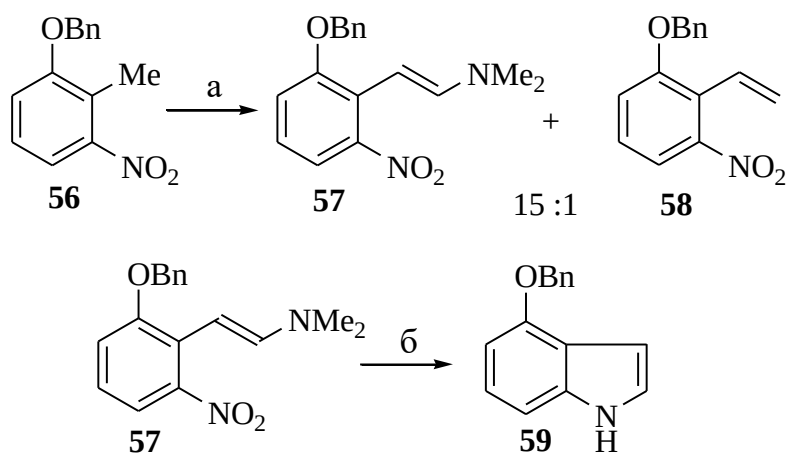
В поисках удобного препаративного метода синтеза тиено[3,2-*b*]пирролов Краюшкин М.М. и соавторы [15] опираются на синтез производных индола по Бутчу и Леймгруберу [16]. Данный синтез представляет собой серию реакций по которым получают индолы из *o*-нитротолуолов **53** (схема 1.16). Первым этапом является образование енамина **54** из **53** с использованием *N,N*-диметилацетата диметилформамида и пирролидина. Целевой индол **55** образуется на второй стадии восстановительной внутримолекулярной циклизации.



Реагенты и условия: а) ДМФА, Δ ; б) 1. Pd/C , H_2 , 2. 5% HCl.

Схема 1.16

В качестве примера Бутч и соавтор используют нитробензилпроизводное **57**, из которого получен индол **59** (схема 1.17).

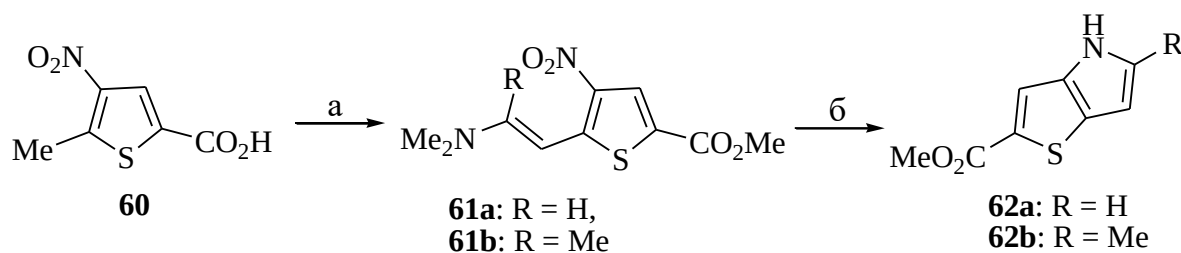


Реагенты и условия: а) $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$, пирролидин, ДМФА, 110°C ; б) Ni , NH_2NH_2 , ТГФ, MeOH .

Схема 1.17

В приведенной схеме восстановительная циклизация осуществляется с помощью никеля Ренея и гидразина. Также эффективными восстановителями являются палладий на угле и водород, хлорид олова, гидросульфит натрия или железа в уксусной кислоте

Так как тиено[3,2-*b*]пирролы близкие аналоги индола, Краюшкин М.М. и соавторы обнаружили, что эта реакция синтеза индола может быть распространена на метилнитротиофены, обладающие значительной СН-кислотностью метильной группы. 3-Нитро-5-карбокси-2-метилтиофен **60** (схема 1.18) был выбран в качестве подходящего исходного соединения. Реакции **60** с диметилацетальми *N,N*-диметилформамида и *N,N*-диметилацетамида дают енамины **61a** и **61b** с выходами 80% и 60% соответственно. Конденсация сопровождается превращением карбоксильной группы в сложноэфирную. Соединения **61a** и **61b** легко восстанавливаются системой формиат аммония – Pd/C с образованием соответствующих тиенопирролов **62a** и **62b** с выходами 71% и 72% соответственно.



Реагенты и условия: а) $\text{NMe}_2\text{CH}(\text{OMe})_2\text{R}$, **a:** R = H, **b:** R = Me; б) HCO_2NH_4 , Pd/C, MeOH.

Схема 1.18

С учетом возможности введения различных алкильных групп в 5-положение тиенопиррола, варьирования амидацеталя, хороших выходов продуктов и простоты экспериментов, указанный выше метод можно считать удобным и универсальным для синтеза тиенопирролов [15].

1.2 Синтез и изучение биологической активности производных 4H-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбоксилата

Общий синтетический подход к замещенному алкилтиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилату включает превращение соединений **63** в многочисленные производные **64a-r** под действием различных реагентов (схема 1.19) [4,5,17-21].

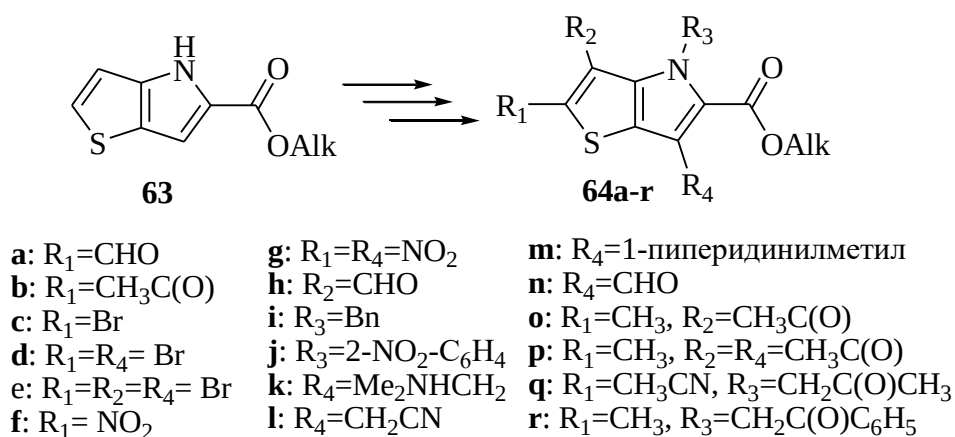


Схема 1.19

Некоторые из упомянутых сложных эфиров затем гидролизовали до соответствующих кислот, которые обычно служили удобными исходными

материалами для последующих превращений, например, для синтеза соответствующих амидов [5, 22] или декарбоксилированных продуктов [1].

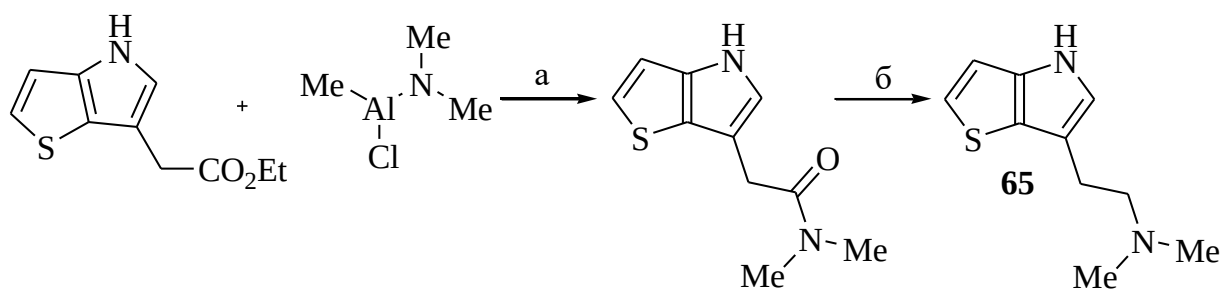
Среди синтезированных соединений, содержащих фрагмент тиено[3,2-*b*]-пиррола, найден ряд физиологически активных агентов, например, ингибитор фосфолипазы A₂, который обладает противоаллергическими, противоастматическими и лечебными свойствами при септическом шоке [23], агонисты каннабиноидных рецепторов [24], ингибиторы люцефиразы производных от *Oplophorus* [25], ингибиторы NLRP3, которые обладают противовоспалительными свойствами [26], ингибиторы гликогенфосфорилазы [27-30].

Аннелированные тиено[3,2-*b*]пирролы являются полезными фармакофорами для разработки перспективных противораковых [31-33], антибактериальных соединений [34], также найдены представители, имеющие sPLA₂-ингибиторную активность [23].

Приведенные примеры подчеркивают высокий интерес химиков-органиков к синтезу различных производных тиено[3,2-*b*]пирролов.

1.2.1 Синтез производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррола в поиске перспективных агентов для лечения нейродегенеративных заболеваний

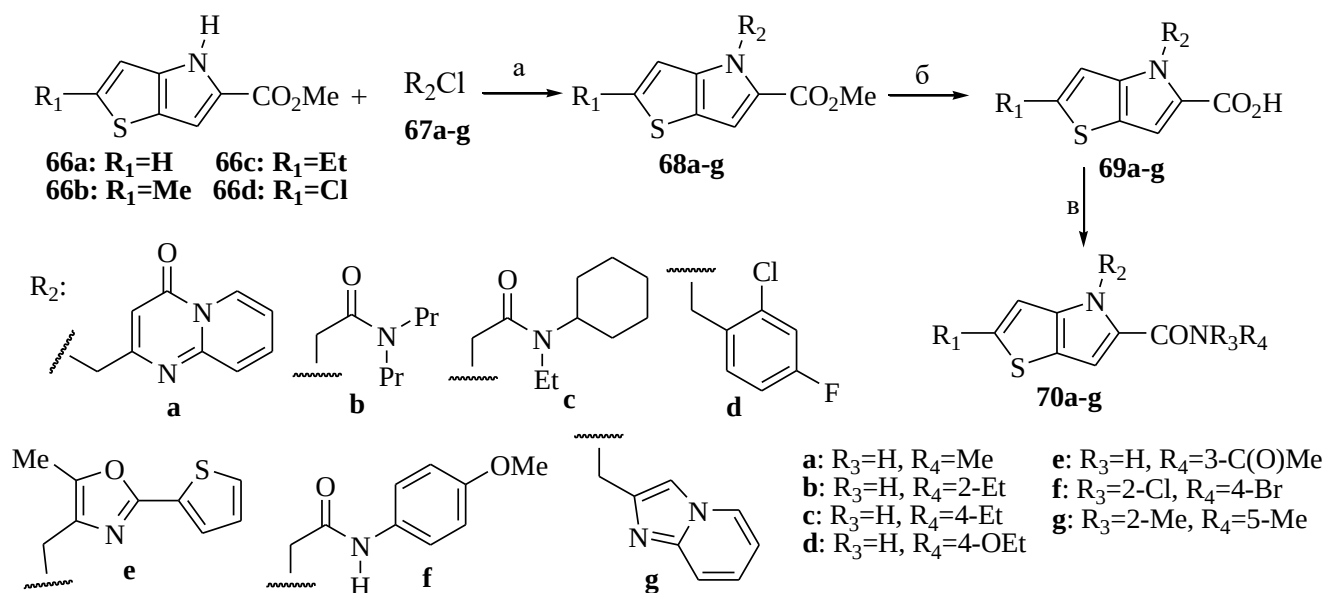
Биоизостеры - изостерические молекулы, которые обладают аналогичными свойствами в биологических системах. Блэр Дж. Б. и др. провели синтез и изучение биологической активности 6-[2-(*N,N*-диметиламино)этил]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррола **65** (схема 1.20), как потенциального биоизостера *N,N*-диметил-триптамина [35]. Исследования показали, что **65** вызывал кратковременный «серотониновый синдром» и слюноотделение, свидетельствующее об активации рецептора 5-HT_{1A}. Тиенопиррольное ядро вполне может служить мощным биоизостером индольного ядра в соединениях, которые связываются с рецептором серотонина 5-HT_{1A}.



Реагенты и условия: а) C_6H_6 , Δ ; б) $LiAlH_4$, ТГФ, Δ .

Схема 1.20

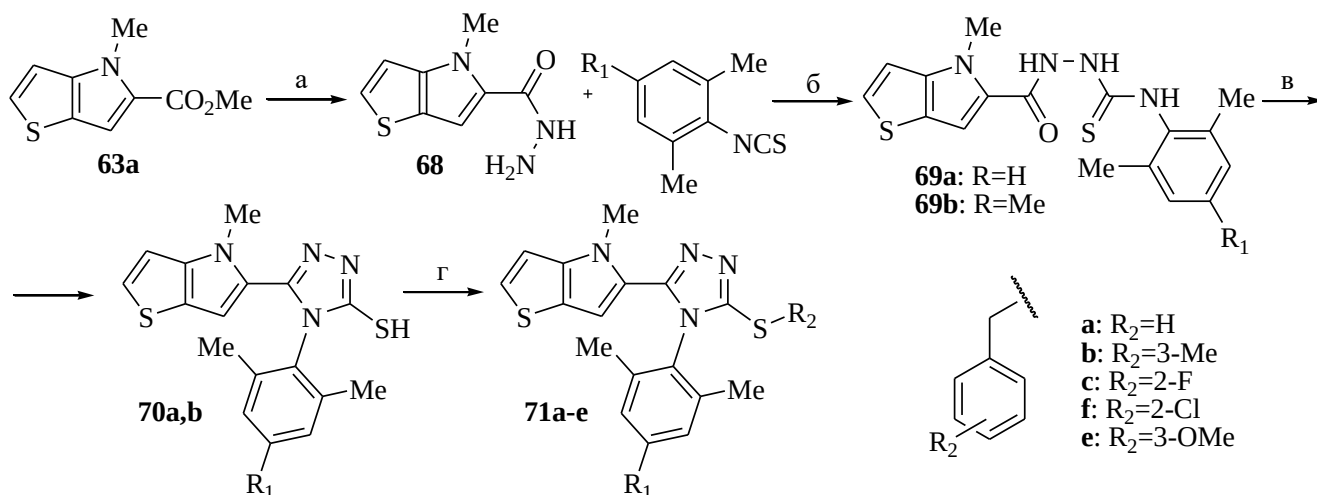
Данные о комбинаторных библиотеках, содержащих тиено[3,2-*b*]-пиррольный фрагмент с замещенным кором, необходимые для эффективного поиска активных соединений на ранних стадиях разработки лекарств представлены в работе [36]. Алкилирование карбоксилатов **66a-d** различными алкилирующими агентами **67a-g** в MeCN в присутствии K_2CO_3 и 18-краун-6 в качестве катализатора (схема 1.21) привело к серии новых 4-замещенных метилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилатов **68a-g**. Эфиры **68a-g**, превращенные в соответствующие кислоты **69**, были использованы для синтеза большой комбинаторной библиотеки соответствующих тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамидов **70a-g**. Последние были получены реакцией кислот **69a-g** с первичными и вторичными аминами активацией карбоксильной группы – N,N-карбонилдиимидазолом (CDI). Авторы в общей сложности оценили 65 алифатических и ароматических аминов, таких как замещенные анилины и бензиламины, гетероариламины, циклические и ациклические алифатические амины, а также кислород- и азотсодержащие соединения. Ими было обнаружено, что стерически доступные алифатические амины всегда претерпевают быстрое превращение в желаемые продукты и обеспечивают самый высокий выход и чистоту амидов. В свою очередь стерически затрудненные алкиламины, анилины и их гетероциклические аналоги реагируют медленнее и требуют повышенной температуры и увеличения времени для полного превращения исходных реагентов.



Реагенты и условия: а) R_2Cl , K_2CO_3 , MeCN, 18-краун-6, Δ ; б) NaOH, $H_2O/MeOH$, 40 °С; в) 1. CDI, ДМФА, 50-60 °С; 2. R_3R_4NH , 70 °С.

Схема 1.21

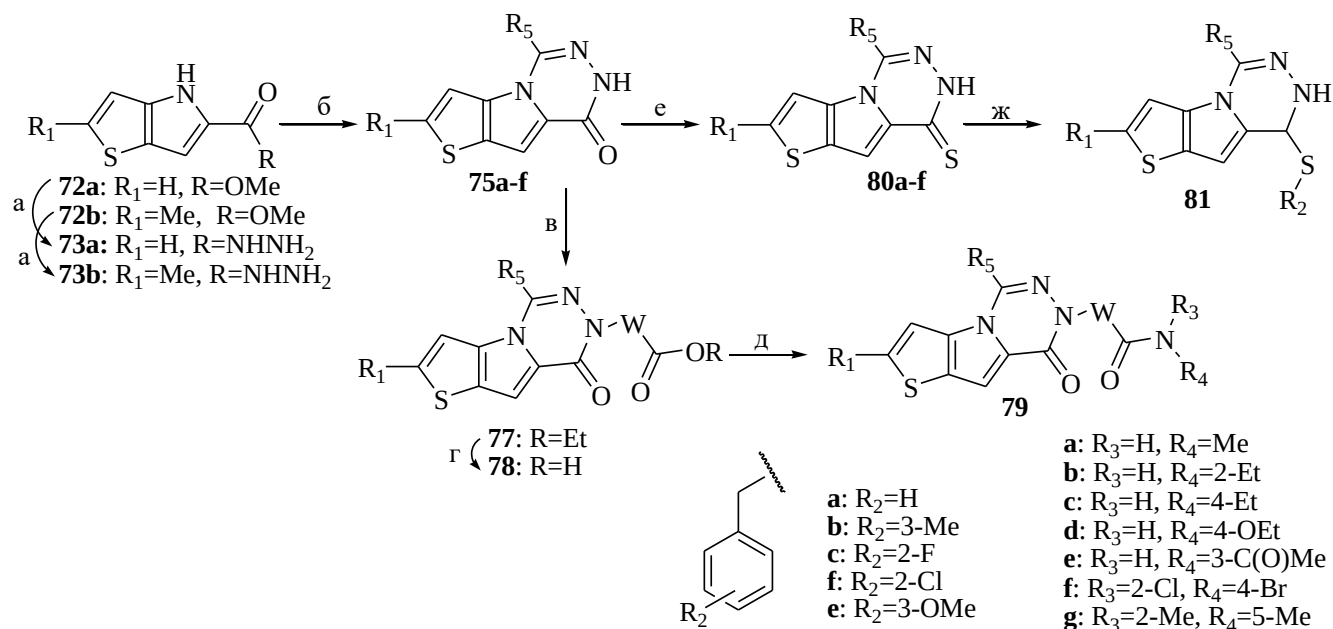
Этими же авторами [36] предложен синтетический путь к другой библиотеке новых 4-метил-5-(5-сульфанил-4-арил-4*H*-[1,2,4]триазол-3-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]-пирролов **71a-e** (схема 1.22).



Реагенты и условия: а) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, EtOH, Δ ; б) NEt_3 , диоксан, 20 °С; в) NaOH, H_2O , 40-50 °С; г) R_2Cl , MeCN, K_2CO_3 , 18-краун-6, 60 °С

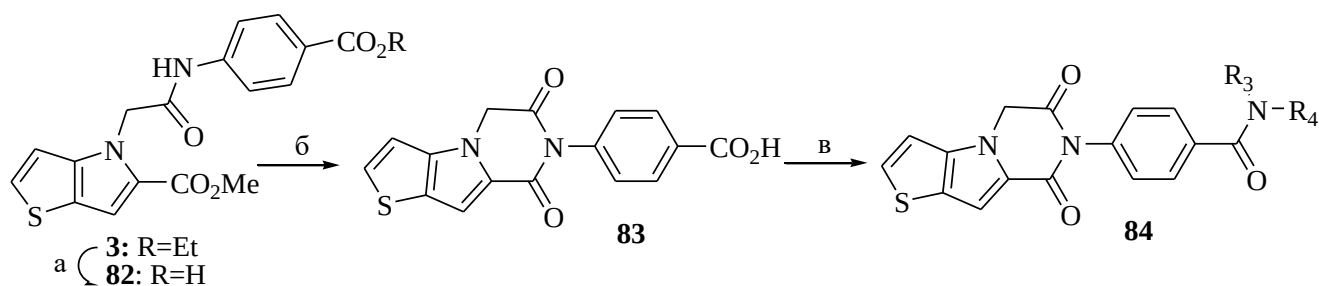
Схема 1.22

Разработаны эффективные подходы к ряду замещенных тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазинов **75**, **77-81** (схема 1.23) и 4,5,6,7-тетрагидротиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазинов **82-84** (схема 1.24).



Реагенты и условия: а) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, Δ ; б) $\text{R}_5\text{C(OMe)}_3$, **74a:** $\text{R}_4=\text{H}$; **74b:** $\text{R}_5=\text{Me}$; **74c:** $\text{R}_5=\text{Et}$, ДМФА, Δ ; в) ClWCO_2R_2 , W: **76a:** CH_2 , **76b:** CHMe , **76c:** CHEt , **76d:** $(\text{CH}_2)_3$, MeCN, K_2CO_3 , KI, 18-crown-6, Δ ; г) NaOH, H_2O ; д) 1. CDI, ДМФА, 50-60 °C; 2. $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$, 70 °C; е) реагент Лавессона, C_6H_6 , Δ ; ж) R_2Cl , MeCN, K_2CO_3 , 18-краун-6, 60 °C.

Схема 1.23



Реагенты и условия: а) NaOH, H_2O ; б) Δ ; в) 1. CDI, ДМФА, 50-60 °C; 2. $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$, 70 °C.

Схема 1.24

Было описано несколько аннелированных гетероциклов **85-89**, содержащих 4H-тиено[3,2-b]пиррольный фрагмент: тиено[2,3-b]индолизин **85** [23], 5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[3',2':2,3]пирроло[4,5-c]пиридин **86** [37], 8-оксо-5,6,7,8-тетрагидротиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин **87** [21], 3H, 4H, 5H-

тиено[3',2':2,3]пиридазин-4-он **88** [17,19], и 5-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[е]тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]-дiazепин **89** (рисунок 1.3) [34].

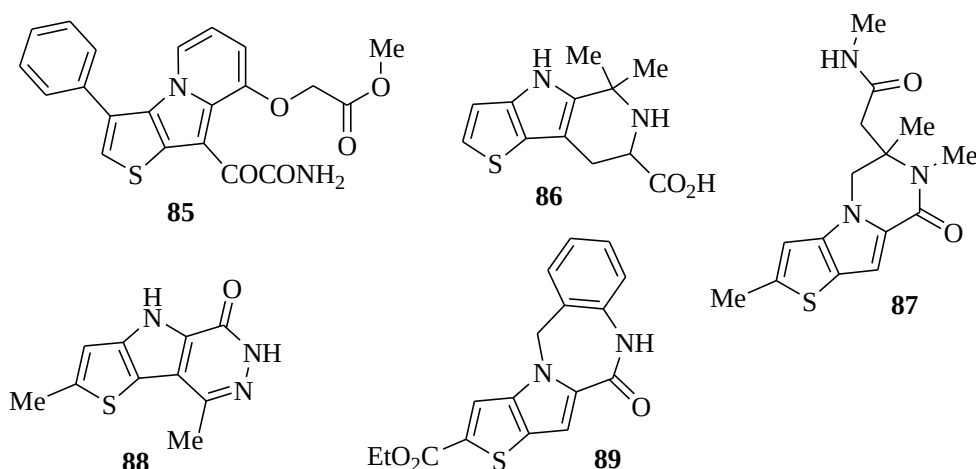
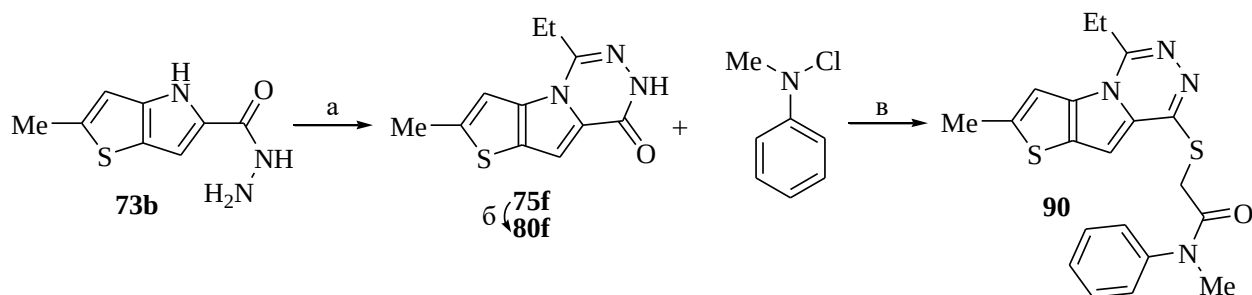


Рисунок 1.3 – Аннелированные гетероциклы **85-89**

Считается, что митохондрии могут стать потенциальной терапевтической мишенью при нейродегенеративных заболеваниях, поскольку наиболее важными функциями митохондрий являются клеточный метаболизм и выработка энергии, которые имеют решающее значение для поддержания здоровых нейронных структур и нормальных функций мозга [38-41]. Некоторые митохондриальные белки были изучены как возможные мишени для лечения болезни Альцгеймера [42-48]. Авторами [49] в результате виртуального скрининга было отобрано двадцать шесть соединений и была оценена *in vitro* их биологическая активность, связанная с функциями митохондрий. В итоге было выделено соединение с эффективным действием, содержащее тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]-триазиновую группу в качестве основного каркаса. На основании этих данных была разработана и синтезирована библиотека аналогов тиенопирролотриазина и оценена их биологическая активность в отношении A β -индуцированной митохондриальной дисфункции. Анализы связывания *in vitro* показали, что соединение **90** (схема 1.25) имеет высокое сродство к TSPO со значением IC₅₀ в наномолярном диапазоне. Авторы полагают, что это соединение является многообещающим для разработки митохондриальных функциональных

модуляторов, нацеленных на TSPO, с терапевтическим потенциалом при болезни Альцгеймера.

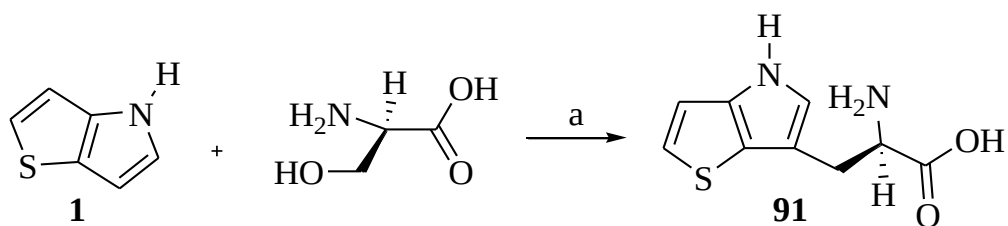


Реагенты и условия: а) EtC(OMe)_3 , ДМФА, Δ ; б) реагент Лавессона, C_6H_6 , Δ ; в) NEt_3 , MeCN, 60°C .

Схема 1.25

1.2.2 Синтез производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата, обладающих противовоспалительной активностью

Филлипс Р.С. и др. сделали сообщение о получении β -3-тиено[3,2-*b*]-пирролил-*L*-аланина **91** (схема 1.26), как о потенциальном лекарстве с антибиотической активностью [50]. Тиенопиррол инкубировали с *L*-серином в фосфатном буфере, содержащем триптофансинтазу, в течение 18 часов в темноте при 37°C . Однако, полученное соединение сохраняло стабильность только при -20°C в течение двух недель.



Реагенты и условия: а) триптофансинтаза

Схема 1.26

В работе [51] представлены результаты синтеза серии производных тиено[3.2-*b*]пирролов **92a-c** и изучена их способность проявлять противовоспалительную активность *in vivo* (схема 1.27). Соединения **92a-c** подвергались *N*-алкилированию с использованием гидрида натрия в присутствии

диметилформаида с различными алкилгалогеновыми эфирами с получением соответствующих продуктов **93a-c**, **94a-c**, **95a,c**, которые после обработки спиртовым гидроксидом натрия приводили к кислотам **96a-c**, **97a-c**, **98a,c**. Кислоты **98a,c** при обработке этилатом натрия давали соответствующие соли **99a,c**. Испытания показали, что противовоспалительная активность, полученных биоизостеров, ниже, чем у препаратов сравнения – диклофенак натрия и пироксикам.

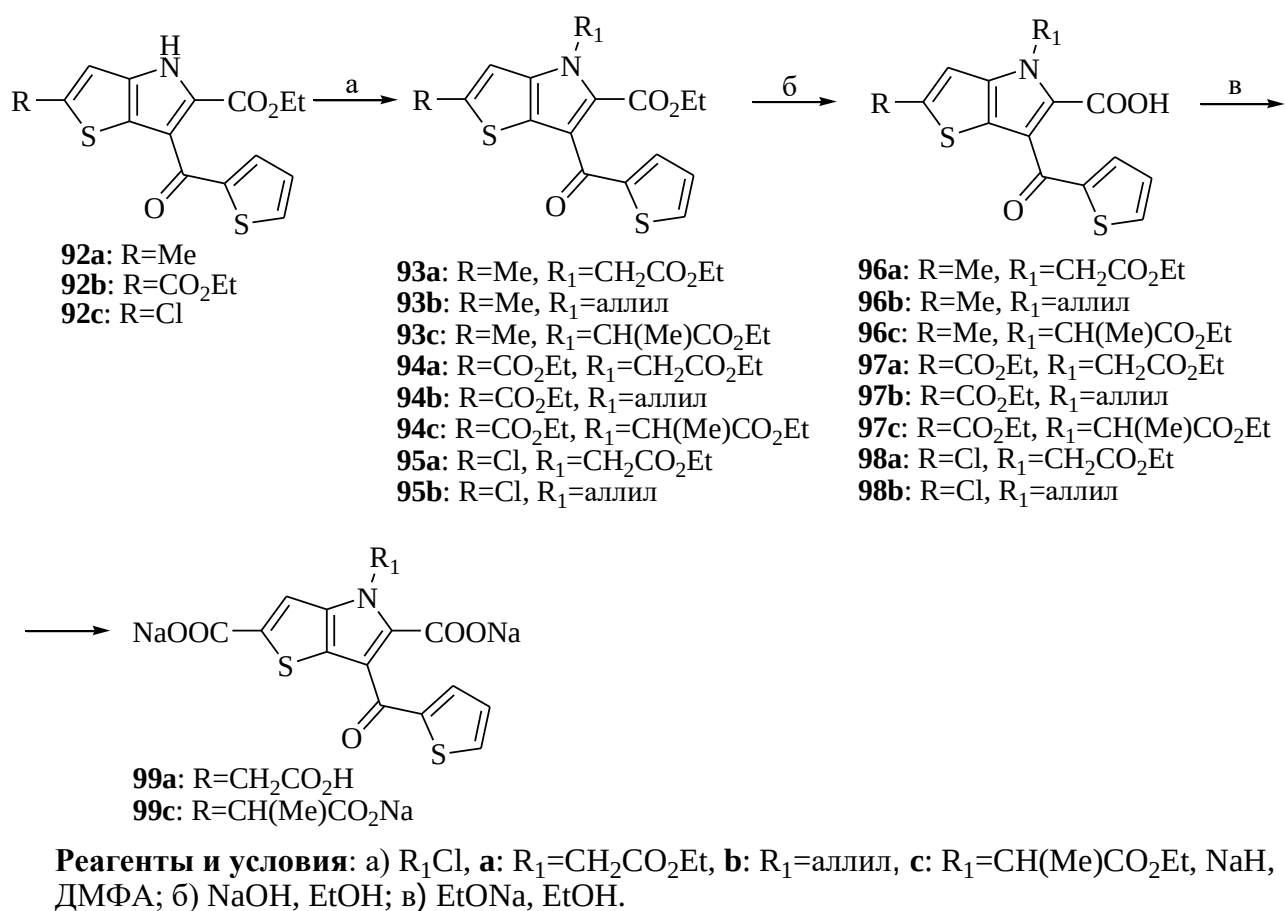


Схема 1.27

1.2.3 Синтез производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата и изучение их противовирусной активности

В 2009 году авторы [52] сообщили об идентификации класса малых молекул, которые ингибируют репликацию РНК нейротропного альфавируса – вируса западного конского энцефалита (WEEV). Соединение **100** (рисунок 1.4)

обладало умеренной эффективностью с низкой цитотоксичностью.

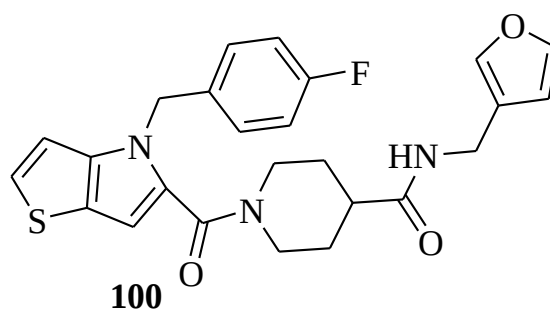
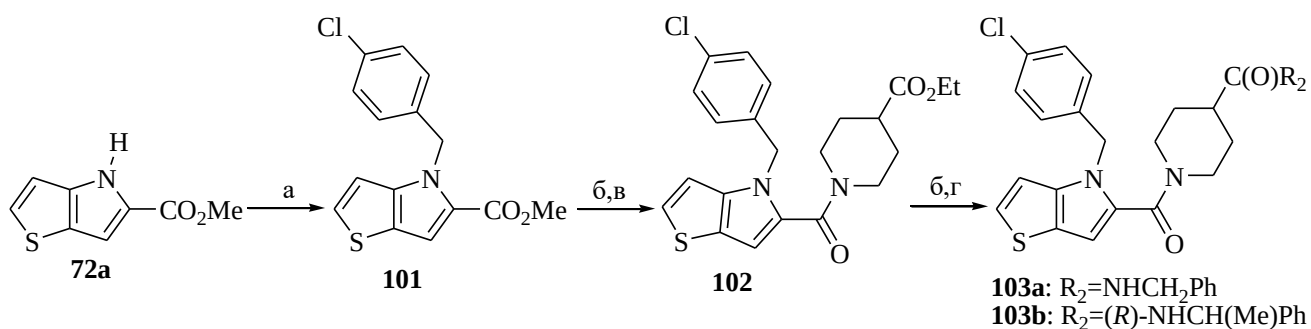


Рисунок 1.4 – *N*-замещенный тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксамид **100**

В продолжение этих исследований группой Синдака с целью улучшения активности при сохранении низкой цитотоксичности были получены новые производные - соединения **102-103**(схема 1.28) [53].



Реактивы и условия: а) K_2CO_3 , ДМФА, 1-хлор-4-хлорметилбензол; б) KOH, EtOH, 40 °C; в) этилизонипекотат, EDC, HOBT, DIEA, DCM, rt.; г) NH_2R_2 , EDC, HOBT, DIEA, rt.

Схема 1.28

Эти результаты представляют собой существенный прогресс в ранней доклинической разработке многообещающего класса новых препаратов против опасных нейротропных альфавирусов.

В работе [54] сообщается об идентификации тиено[3.2-*b*]пирролов как мощных ингибиторов вируса Чикунгунья (CHIKV). Трансформации по положениям C⁵, C² и C⁶ исходного соединения **104** (схема 1.29) дало возможность получить обширный ряд производных для проведения биологических испытаний. Среди исследованных соединений C²-бромзамещенный тиено[3.2-*b*]пиррол **105**,

проявлял высокую противовирусную активность, а также имеет хороший профиль цитотоксичности.

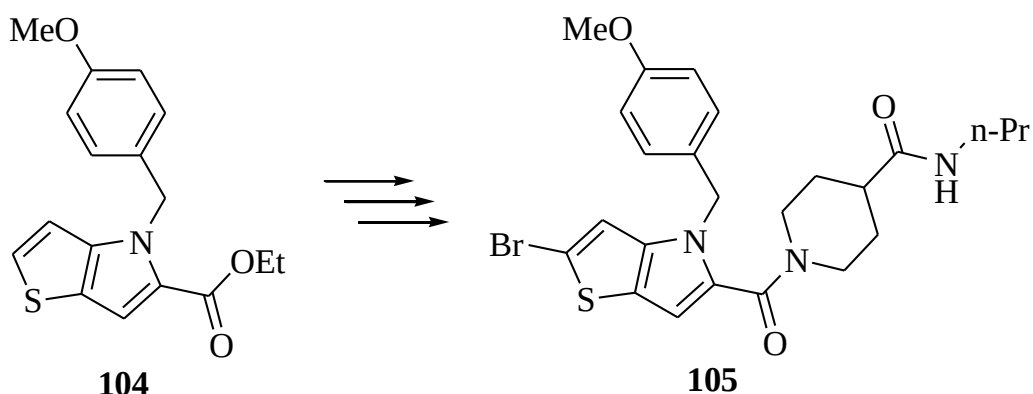


Схема 1.29

Оптимизация перспективных соединений была продолжена в работе [55] с целью увеличения метаболической стабильности. Исследования взаимосвязи структура-активность и структура-метаболизм показали, что тиено[3.2-*b*]пиррол **106** (рисунок 1.5) улучшает метаболическую стабильность *in vitro*.

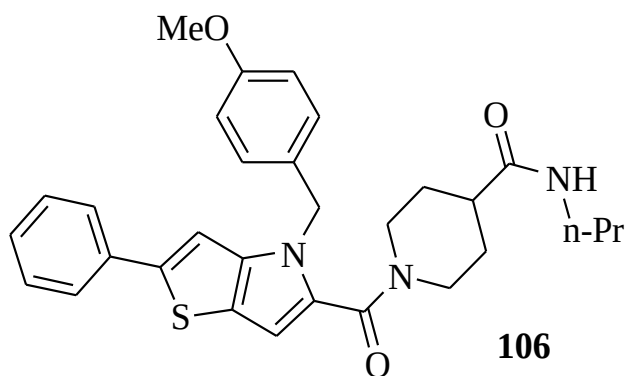


Рисунок 1.5 – Тиено[3.2-*b*]пиррол **106**

1.2.4 Производные 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата с противоопухолевой активностью

Лизинспецифическая деметилаза 1 KDM1A (LSD1), представляет собой FAD-зависимый фермент и является одним из регуляторов метилирования гистонов и все чаще признается в качестве потенциальной терапевтической

мишени в онкологии [56,57].

Авторы [58] сообщили о проведении высокопроизводительного скрининга для выявления обратимых ингибиторов. Среди 115 соединений был выделен химический ряд *N*-фенил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксамид, из которых наиболее эффективной оказалась структура **107** (рисунок 1.6) в комплексе с ферментом.

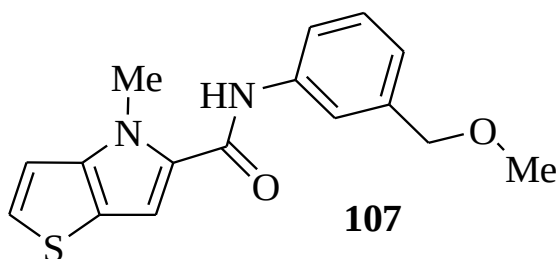


Рисунок 1.6 – Тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксамид **107**

Расширение ряда этого класса изменением структуры ядра, а также трансформацией бензамидного фрагмента было направлено на определение фрагментов, ответственных за взаимодействие с ферментом. Предварительная оптимизация привела к соединению **108** (рисунок 1.7), которое способно ингибировать мишень в клетках.

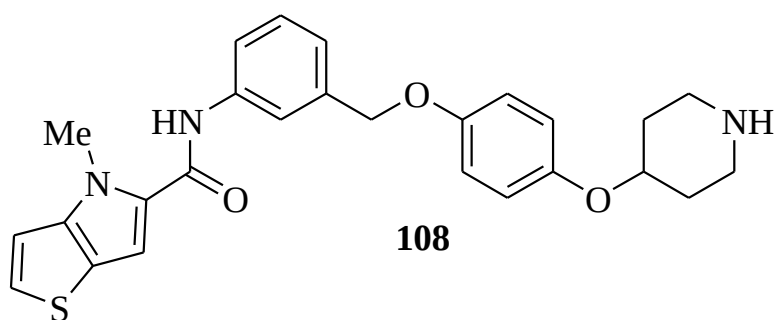
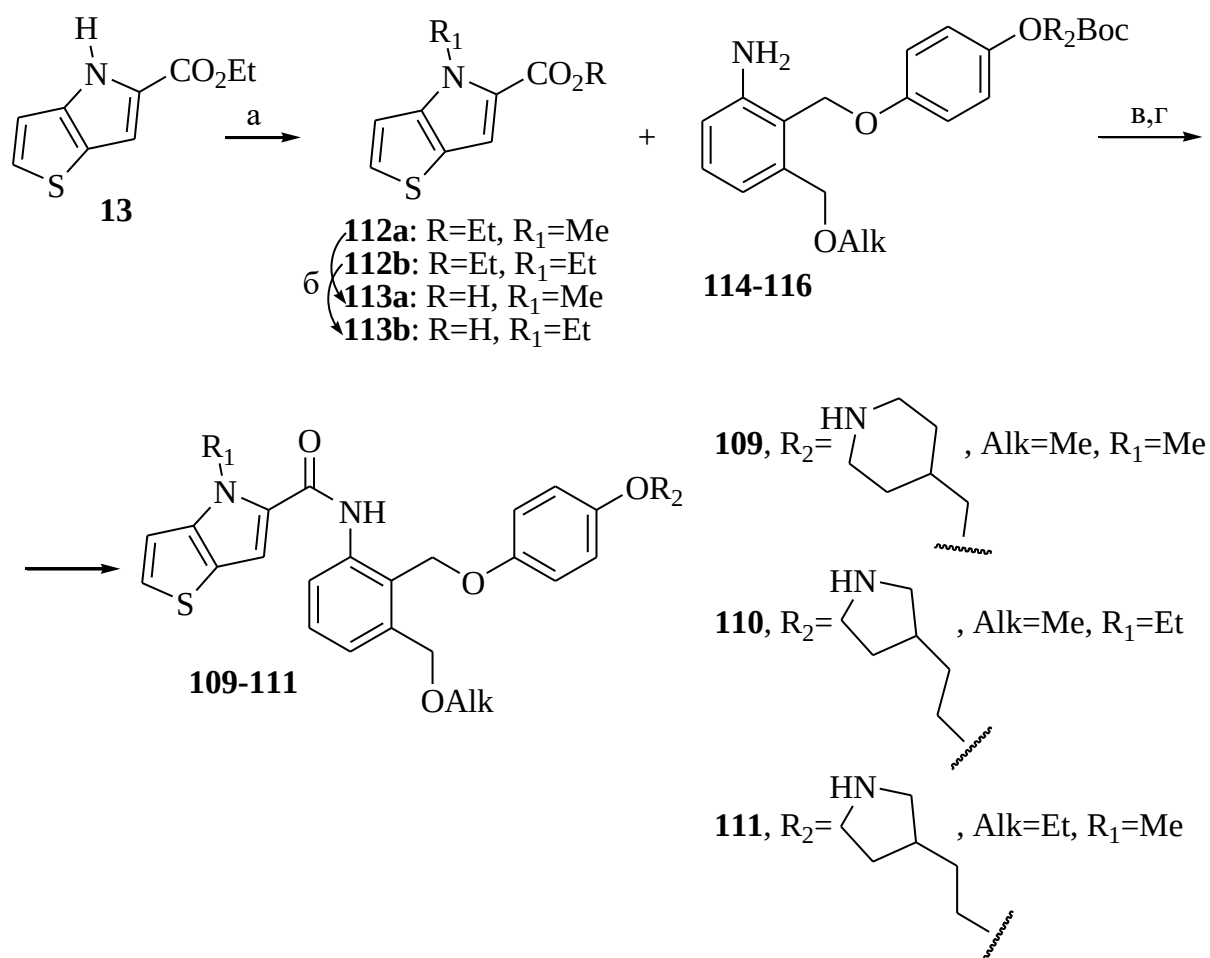


Рисунок 1.7 – Тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксамид **108**

Во второй части [59] исследований, упомянутых выше, сообщается о структурно-ориентированной оптимизации этого химического ряда, основанной на нескольких сокристаллических структурах лиганд/KDM1A-CoRest, что

привело к появлению нескольких чрезвычайно мощных ингибиторов. В частности, соединения **109-111** (схема 1.30) показали однозначные наномолярные значения IC_{50} для *in vitro* ингибирования KDM1A с высокой селективностью во вторичных анализах. Более того, **110** и **111** показали замечательный антиклоногенный эффект на клетки лейкемии человека MLL-AF9.



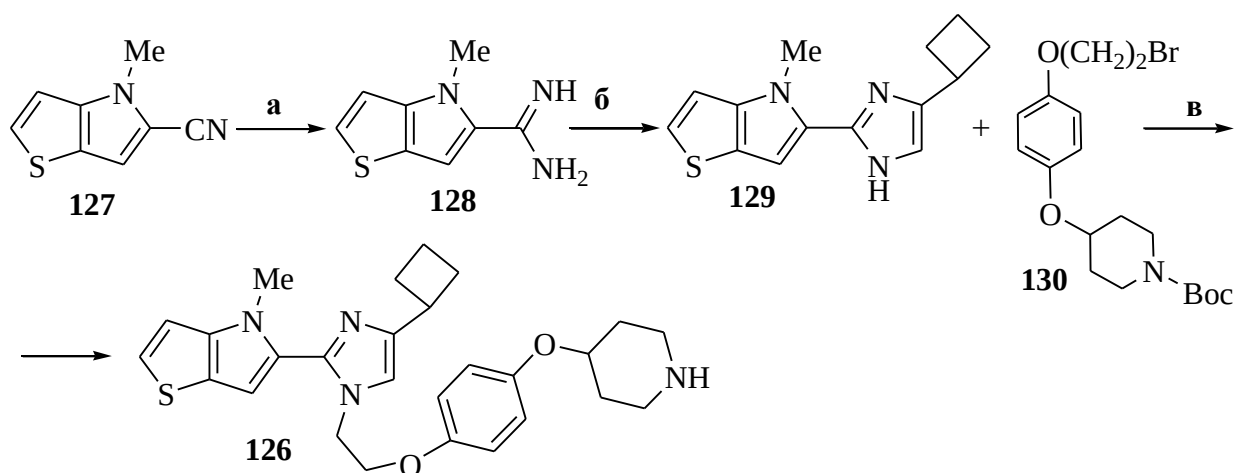
Реагенты и условия: а) NaH, R_1 I, ДМФА, rt.; б) LiOH, H_2O , EtOH, Δ ; в) 1. **113a,b**, $SOCl_2$, ДМФА(кат), ТГФ, Δ ; 2. **114-116**, Py, rt.; г) 4M HCl, 1,4-диоксан.

Схема 1.30

В статье [60] представлены результаты исследований с использованием методов молекулярного докинга и 3D-QSAR 54 соединений, ранее полученных в работах [58,59]. На основе 3D-QSAR моделей *in silico* были сконструированы восемь новых малых молекул **117-124** (рисунок 1.8). Для этих соединений были



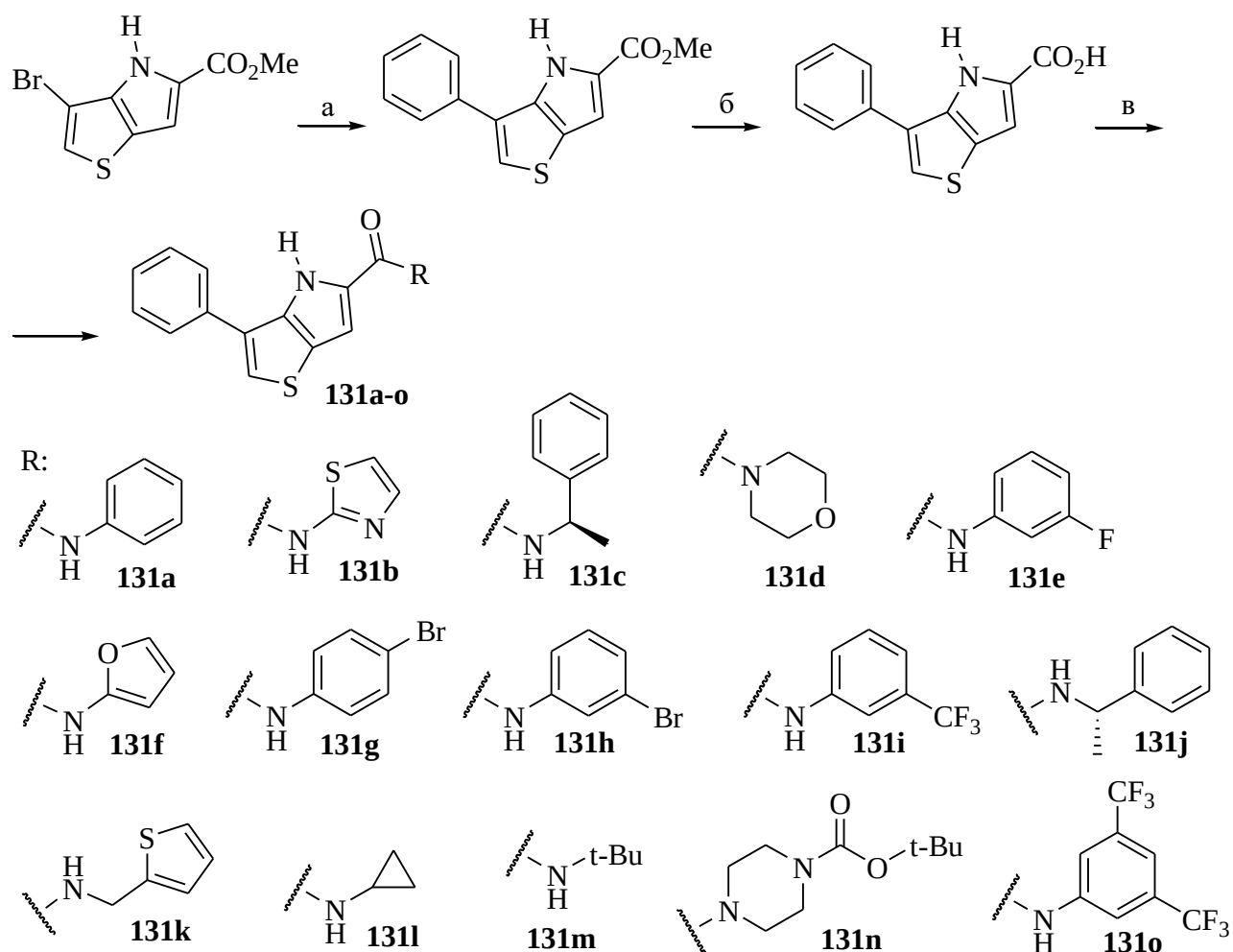
В работе [61] сообщается о выявлении новой серии ингибиторов KDM1A 5-имидазолилтиено[3,2-*b*]пирролов, обладающих пикомолярным ингибирующим действием, активных в клетках и эффективных после перорального введения на моделях лейкемии мышей. Наибольшую эффективность показало соединение **126**, синтез которого представлен на схеме 1.31.



Реагенты и условия: а) 1M LiHMDS, ТГФ; 2. 2Н HCl, 0 °C; б) BrCH₂C(O)cy-Bu, KHCO₃, ТГФ, H₂O, 80 °C; в) 1. NaN, DMA; 2. 4Н HCl в 1,4-диоксане, MeOH, rt.

Схема 1.31

В статье [62] представлены результаты синтеза каркаса 4*H*-тиено[3,2-*b*]-пиррола, оптимизации структуры, исследования взаимосвязи структура-активность и механизма действия производных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррола на основе стратегий скрининга библиотек соединений, молекулярного докинга и целевого фишинга. Результаты показали, что соединение **131o** (схема 1.32), несущее гидрофобную трифторметильную группу, было наиболее активным против всех тестируемых линий опухолевых клеток, особенно в клетках HCT116 и HT29. Результаты биологических исследований предполагают, что соединение **131o** индуцировало апоптоз клеток рака толстой кишки HCT116 и HT29.



Реагенты и условия: а) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , толуол, EtOH, H_2O , 100 °C; б) NaOH, H_2O , HCl; в) амин, DMAP, EDC, HOBT, ДМФА.

Схема 1.32

В работе [63] авторами были выполнены методами 3D-QSAR-моделирования, молекулярного докинга, моделирования MD и исследования MM-GBSA на наборе из 43 производных тиенопирролов в качестве обратимых ингибиторов LSD1. Были получены шесть новых ингибиторов LSD1 путем трансформации соединения **132** (рисунок 1.9) для которых была предсказана лучшая активность моделями 3D-QSAR.

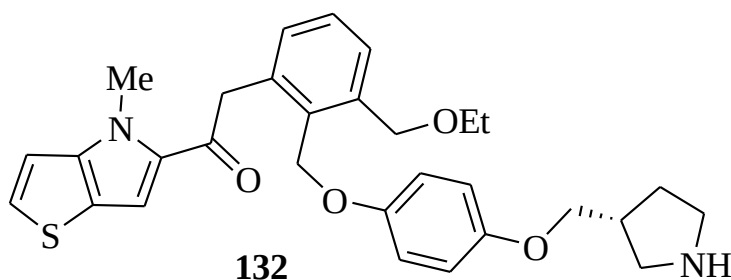


Рисунок 1.9 – Тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксамид **132**

1.2.5 Синтез производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролов в поиске перспективных агентов в лечении вируса гепатита С

Вирус гепатита С является основным этиологическим агентом хронической инфекции гепатита С, поражающей 170 миллионов человек во всем мире [64]. При отсутствии лечения у более чем 60% больных развивается хроническое заболевание печени, которое приводит к хроническому гепатиту, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Обычно применяемое лечение – пегилированный α -интерферон (IFN) отдельно или в комбинации с рибавирином – плохо переносится больными. Кроме того, имеет ограниченную эффективность у пациентов, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, на который приходится около 70% инфекций в западной части мира. Таким образом, необходимы новые схемы лечения и новые препараты. РНК-зависимая РНК-полимераза NS5B играет центральную роль в репликации вируса и считается привлекательной мишенью для усилий по поиску новых лекарств. В последние годы было обнаружено несколько ненуклеозидных ингибиторов, которые связываются с различными участками этого фермента [65].

Сравнительно недавно индол-*N*-ацетамиды были идентифицированы как мощные аллостерические ингибиторы полимеразы вируса гепатита С [66]. Существенными характеристиками для связывания индольного каркаса с NS5B являются циклогексильный заместитель у C³, карбоксильная группа у C⁶ и арильная группа у C². Кроме того было обнаружено, что ацетамидный фрагмент придает клеточную активность [67].

Параллельно с работой над индольным рядом типа **133** исследовалась также

замена системы с ядром индола биоизостерическими структурами. В этом контексте тиено[3.2-*b*]пирролы **134** были идентифицированы как эквипотентные ингибиторы полимеразы вируса гепатита С (рисунок 1.10) [68].

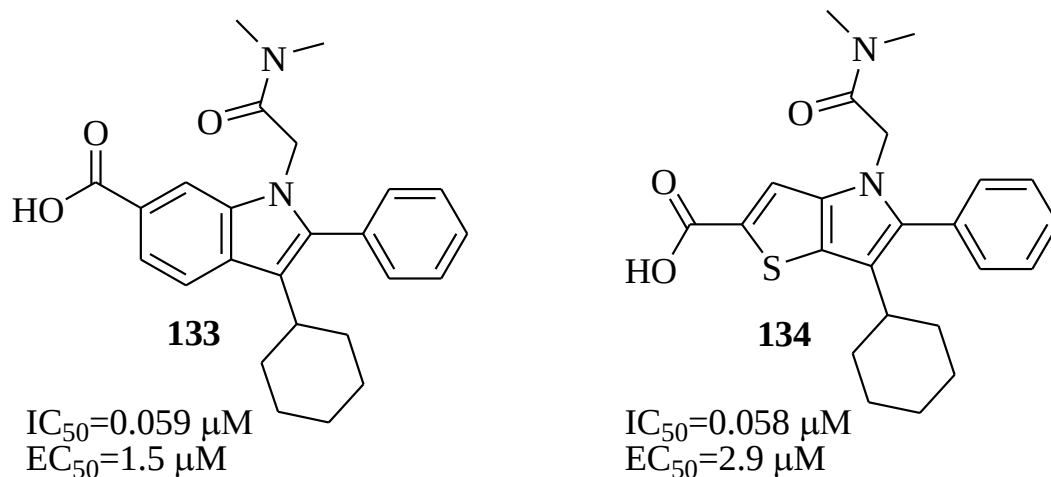
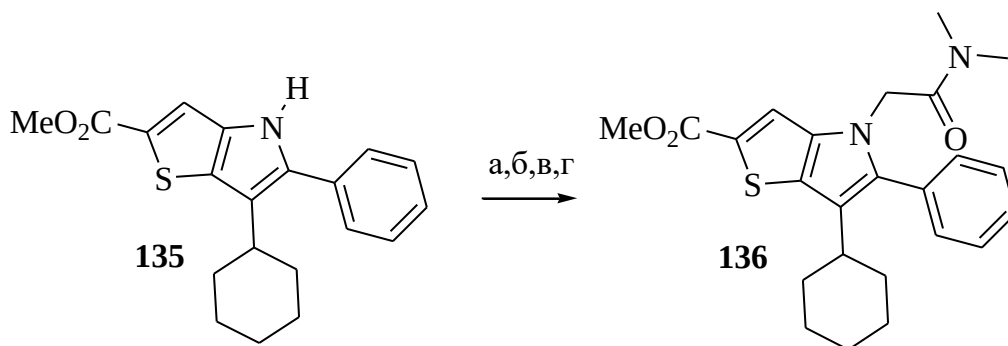


Рисунок 1.10 – Замещенный индол **133** и тиено[3.2-*b*]пиррол **134**

Введение полярного заместителя в положение N¹ соединения **135** привело к **136** (схема 1.33), которое эффективно блокирует субгеномную репликацию РНК вируса гепатита С в клетках HUH-7 при низкой микромолярной концентрации.

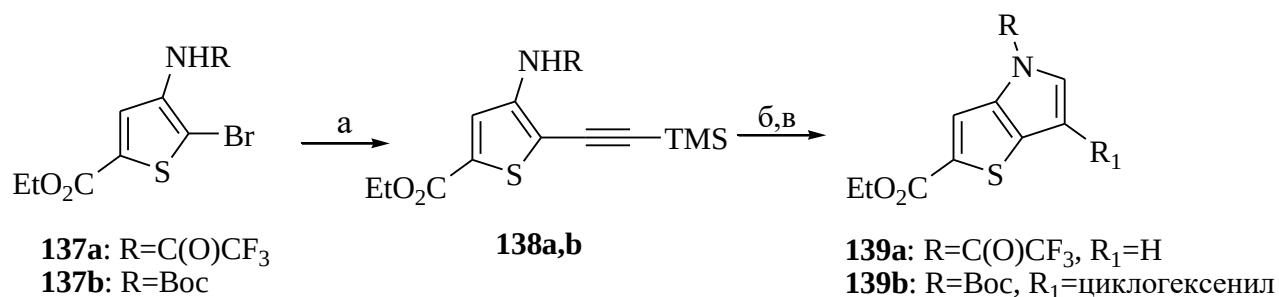


Реагенты и условия: а) $BrCH_2CO_2t\text{-Bu}$, NaH, ДМФА, rt.; б) TFA, DCM; в) $Me_2NH \cdot HCl$, NATU, DIPEA, ДМФА, rt.; г) 2Н NaOH, MeOH/ТГФ.

Схема 1.33

Дальнейшая оптимизация этой серии ингибиторов описана в работе [69]. Разработанный ими подход синтеза тиено[3,2-*b*]пирролов расширяет возможности исследования взаимосвязи структура-активность. Гибкость метода позволяет

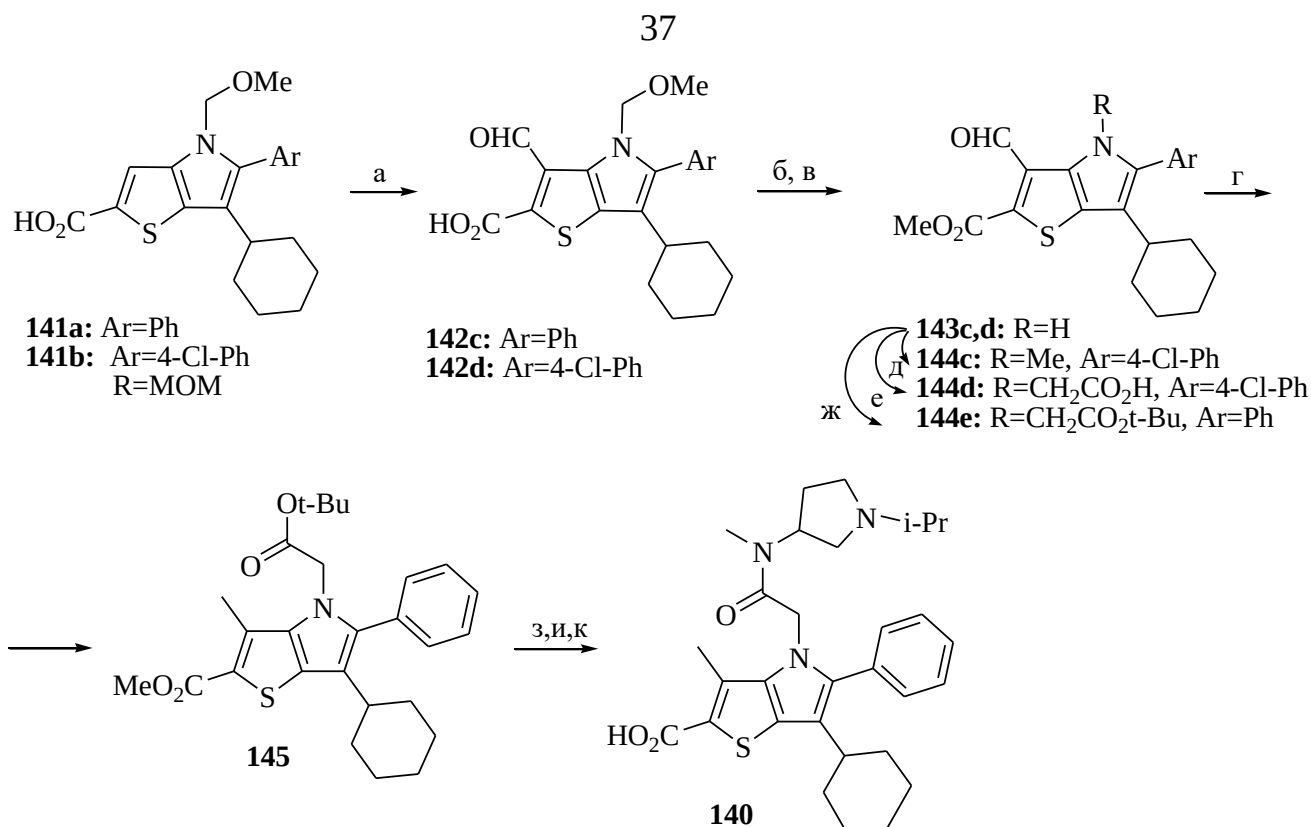
модифицировать положения C⁴, C⁵ и C⁶ ядра тиенопиррола. Например, введение ацетиленовой группы в замещенный тиофен **137a,b** приводит к соединениям **138a,b**, которые в дальнейшем под действием соответствующих реагентов превращаются в производные тиено[3.2-*b*]пиррола **139a,b** (схема 1.34).



Реагенты и условия: а) Me₃SiCCH, CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, NEt₃, ТГФ, 50 °С; б) CuI, ДМФА, 100 °С; в) циклогексенилтрифлат ДМФА, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, MeCN, rt.

Схема 1.34

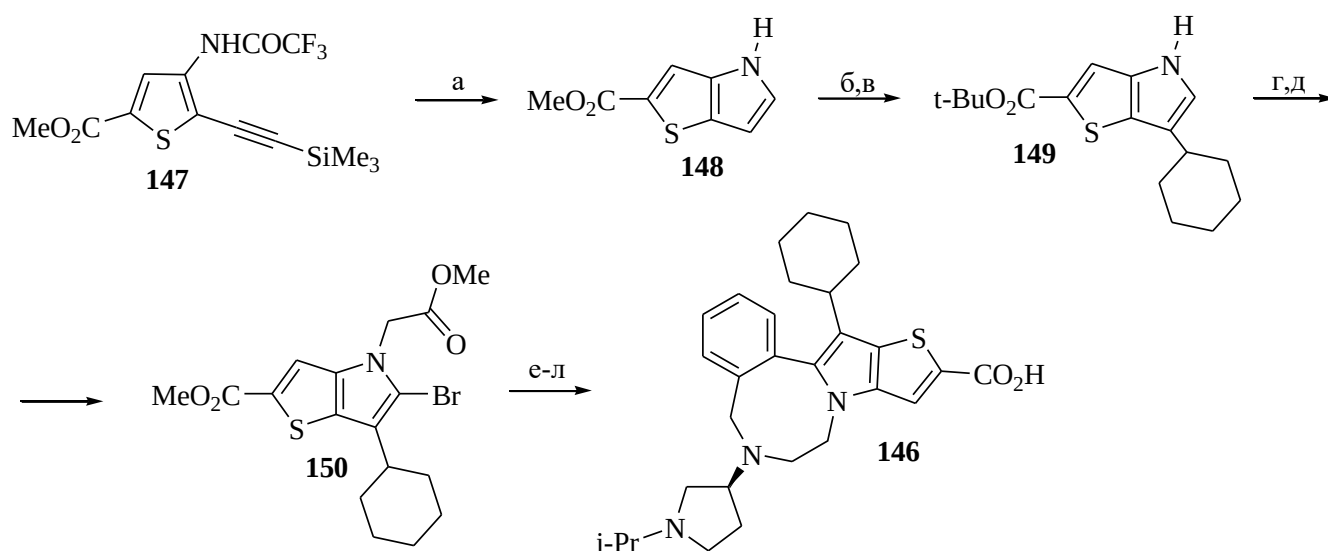
В работе [70] раскрывается дальнейшее развитие класса ингибиторов полимеразы NS5B вируса гепатита С в ряду тиенопирролов. Рентгеноструктурный анализ (РСА) кристаллов тиенопиррола, связанного с полимеразой NS5B подтвердил, что эти соединения связываются с одним и тем же карманом в NS5B, который был описан для класса ингибиторов из ряда индола. Введение заместителей во все возможные положения тиенопиррольного каркаса привело к соединению **140** (схема 1.35), обладающего значительными ингибиторными свойствами. Интересным фактом стало то, что соединение **140** было получено путем упрощения заместителя в положении C³ до метильной группы, однако при испытаниях на крысах пероральная биодоступность отсутствовала.



Реагенты и условия: а) *n*-BuLi, ТГФ, -78 °С, ДМФА; б) K₂CO₃, MeI, ДМФА; в) 6N, HCl/диоксан, MW, 130 °С, 10 мин; г) NaH, ТГФ, Me₂SO₄; д) 1. этиленгликоль, *p*-TsOH; 2. BrCH₂CO₂t-Bu, NaH, ДМФА, 50 °С; 3. TFA, DCM, rt.; е) BrCH₂CO₂t-Bu, NaH, ДМФА, 50 °С; ж) H₂, 10% Pd/C, EtOAc, rt.; з) TFA, DCM, rt.; и) N-метил-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-амин, HATU, DIPEA, ДМФА, rt.; к) 1H, KOH, MeOH/ТГФ, 50 °С.

Схема 1.35

Выявить соединения с эффективностью, сравнимой с их индольными аналогами и с многообещающими фармакокинетическими свойствами у доклинических видов удалось только получением тетрациклических производных, где *o*-положение арильной группы связано с азотом, в частности соединение **146** (схема 1.36).



Реагенты и условия: а) [74]; б) NaOEt, циклогексанон, EtOH; в) 1. Pd(OH)₂, H₂; 2. 2-трет-бутил-1,3-диизопропилмочевина, ТГФ, Δ; г) BrCH₂CO₂Me, NaN, ДМФА; д) NBS, DCM, rt.; е) 2-формилбензолборная кислота, KF, Pd(PtBu₃)₂, 1,4-диоксан, rt.; ж) (3S) or (3R)-1-изопропилпирролидин-3-аминдигидрохлорид, NaBH₃CN, NEt₃, MeOH; з) LiOH, MeOH/ТГФ; и) NATU, DIPEA, ДМФА; к) BH₃·SiMe₂, ТГФ, rt., HCl/MeOH, 70 °C; л) KOH, H₂O, 1,4-диоксан.

Схема 1.36

Данные о 191 соединении ряда тиено[3.2-*b*]пиррола, которые способны лечить вирусные инфекции у млекопитающих, опосредованных, частично, членами семейства вирусов *Flaviviridae*, такими как вирус гепатита С, приведены в работе [71], которые получали в виде соли, сложного эфира и т.п. Как видно из структуры **151**, представленного на рисунке 1.11, данные соединения в своем составе имеют хинолиновые фрагменты.

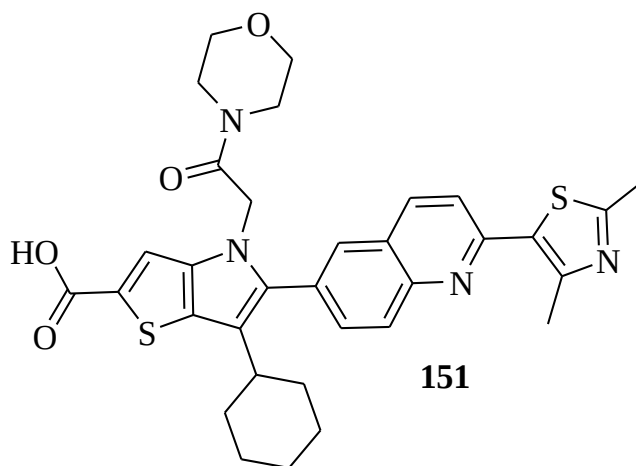


Рисунок 1.11 – Тиено[3.2-*b*]пиррол **151** с хинолиновым фрагментом

1.3 Синтез гетероароматических производных для полупроводниковых материалов

Органические солнечные элементы, как правило, основаны на смеси материалов-доноров электронов и материалов-акцепторов электронов на основе фуллеренов, которые образуют объемные гетеропереходы в устройствах. Однако в последнее время акцент при разработке органических солнечных элементов сместился на органические нефуллереновые акцепторы [72-80].

Наличие в структурах тиено[3,2-*b*]пирролов гетероароматического остова в сочленении делает их перспективными мономерами в создании новых «удлиненных» π -сопряженных систем донорного типа для использования в оптоэлектронике. На эту тему публикаций мало и достижения не столь значимы. Интерес к полупроводниковым структурам из π -сопряженных ароматических молекул обусловлен возможностями использования их для переноса заряда и преобразования энергии как недорогую альтернативу неорганическим материалам.

Авторы [20] исходя из 2-метил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пирролкарбоксилата **152** синтезировали фотохромный продукт **153** (схема 1.37), выдержавший более 20 циклов в фотоиндуцированном переходе открытой формы в циклическую и обратно.

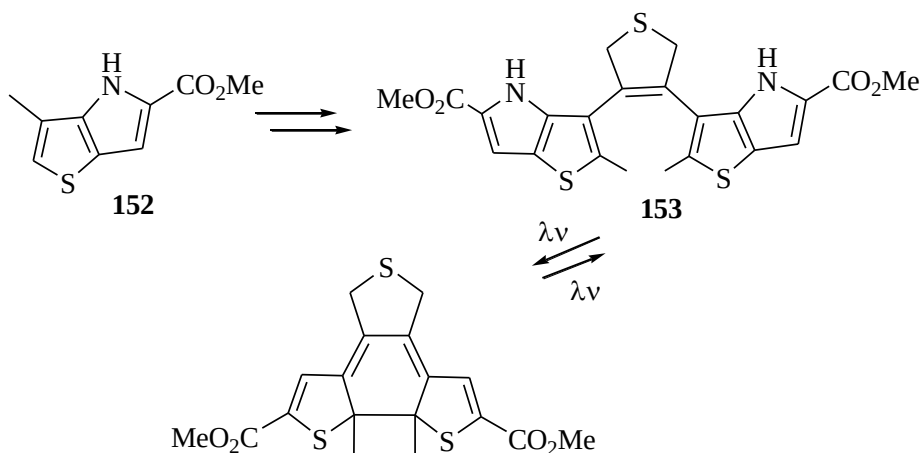


Схема 1.37

В работе [81] структуры, содержащие фрагменты тиено[3,2-*b*]пиррола и бензо[*c*][1,2,5]тиадиазола, представлены как донорно-акцепторного типа

полупроводники. Здесь *p*-типа малые молекулы **154** и **155** были синтезированы для исследования влияния кривизны основной цепи на характеристики органических полевых транзисторов (Organic Field-Effect Transistors) (рисунок 1.12). Симметричный блок **154** с двумя дитиофеновыми звеньями в цепи, имеет 2 искривления в остоле. После отжига этих полимеров наблюдается резкое повышение подвижности заряда в полимере **155**, что объяснено увеличением кристалличности и межмолекулярных взаимодействий.

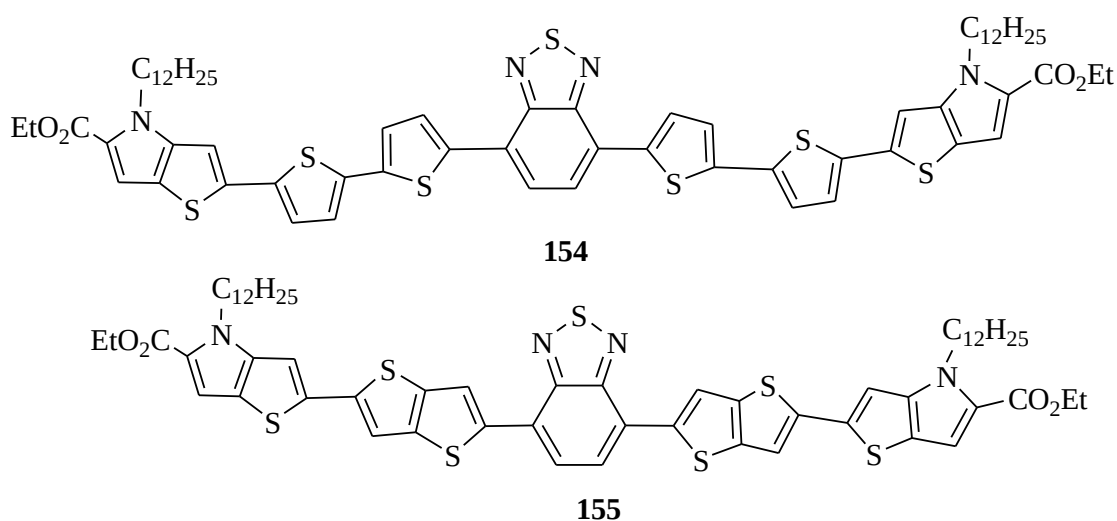


Рисунок 1.12 – Тиено[3,2-*b*]пиррола **154** и **155**, содержащие фрагмент бензо[*c*][1,2,5]тиадиазола

Интересная серия связанных линкером бис-пирролотиофенов представлена на рисунке 1.13. Из их числа бис-тиенопирролы **156f** [82], где линкером выступает бензтиазольная связующая, проявила значительную подвижность дырок. Более низкие характеристики были получены для соединений с ареновыми линкерами; более низкие подвижности получены для систем без линкеров и объемистым флуореновым связующим (рисунок 1.13).

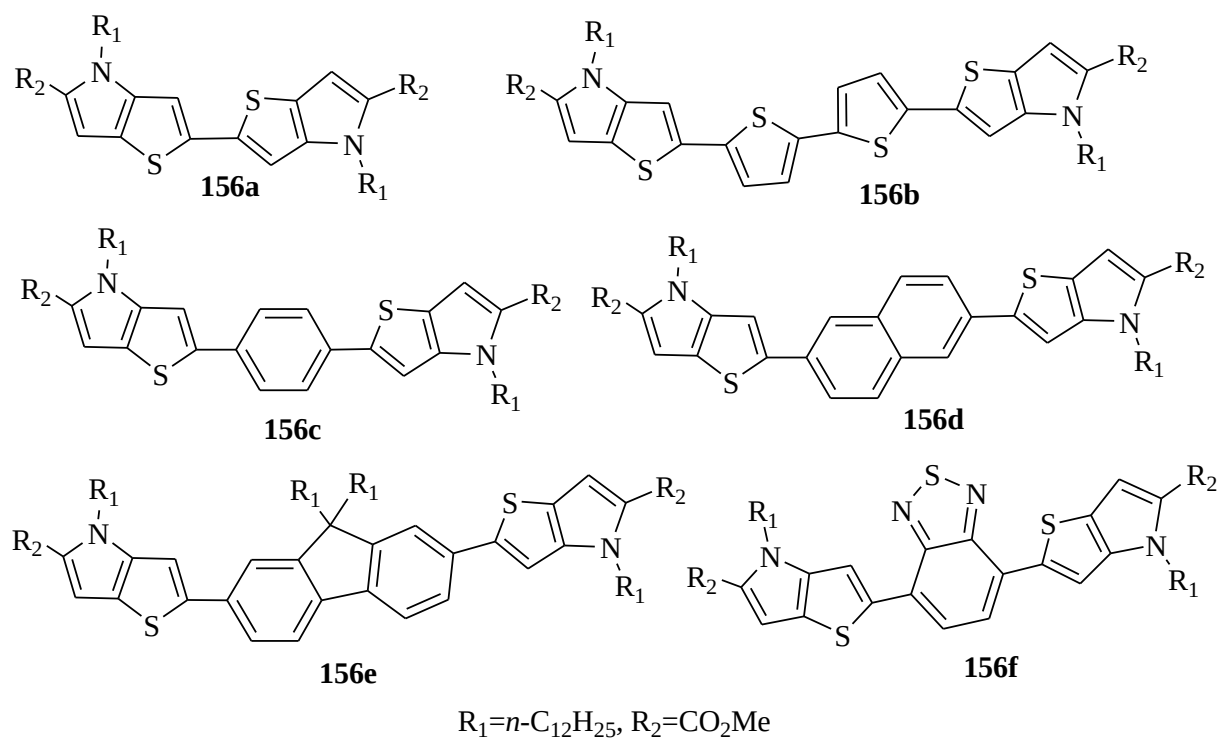
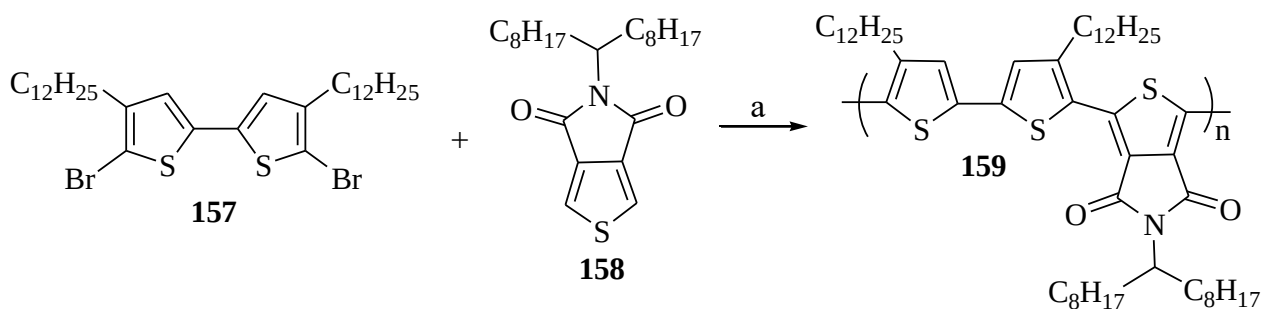


Рисунок 1.13 – Серия связанных линкером бис-пирролотиофенов **156a-f**

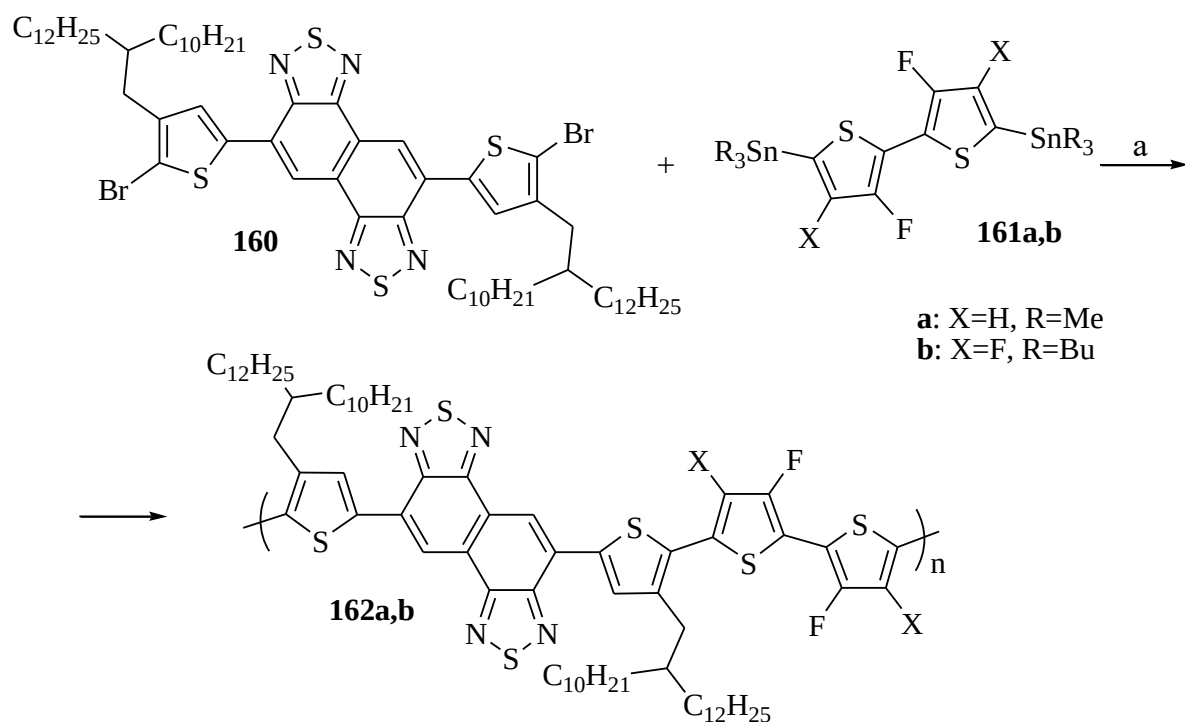
Реакция замещенного бис-тиофена **157** и производного 4*H*-тиено[3,4-*c*]-пиррола **158** в присутствии катализатора Херрманна и трис(*o*-метоксифенил)-фосфина в качестве каталитической системы давала продукт **159** (схема 1.38) [83].



Реагенты и условия: а) катализатор Херрманна, $\text{P}(o\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4)_3$, Cs_2CO_3 , ТГФ, 120 °С, 22 ч.

Схема 1.38

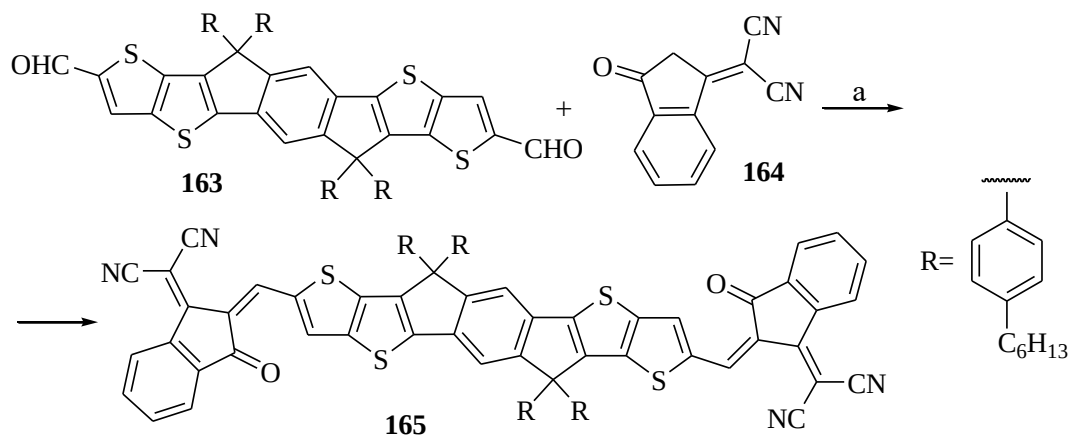
Реакцией производного нафто-бис-тиадиазола **160** и фторированных производных бис-тиофена **161a,b** получили полимерное соединение **162a,b** и исследовали влияние введения атома фтора на его полупроводниковые свойства (схема 1.39) [84].



Реагенты и условия: а) Pd(PPh₃)₄, толуол.

Схема 1.39

Реакцией диальдегида **163** и замещенного 1,2-дигидроинденона **164** получили соединение **165** с выходом 52% (схема 1.40). Соединение **165** показало хорошую растворимость в хлороформе и хлорбензоле [85].

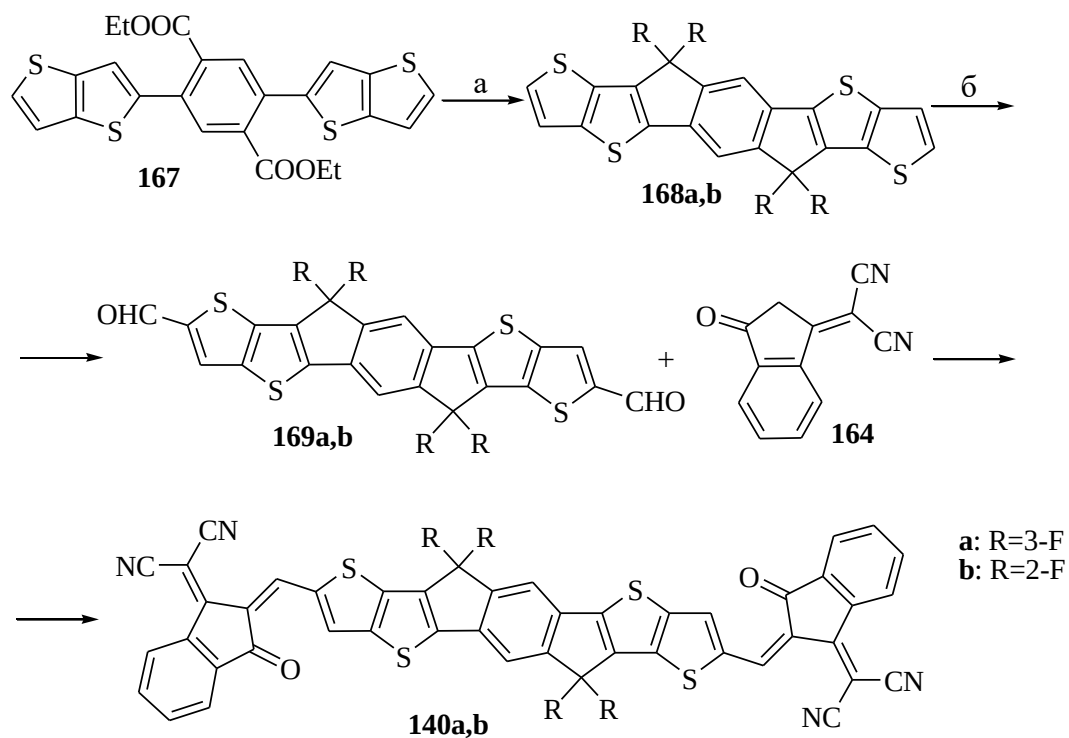


Реагенты и условия: а) Py, CHCl₃, Δ.

Схема 1.40

Ксин и сотр. [86] использовали замещенные бензолы **166a,b** для введения

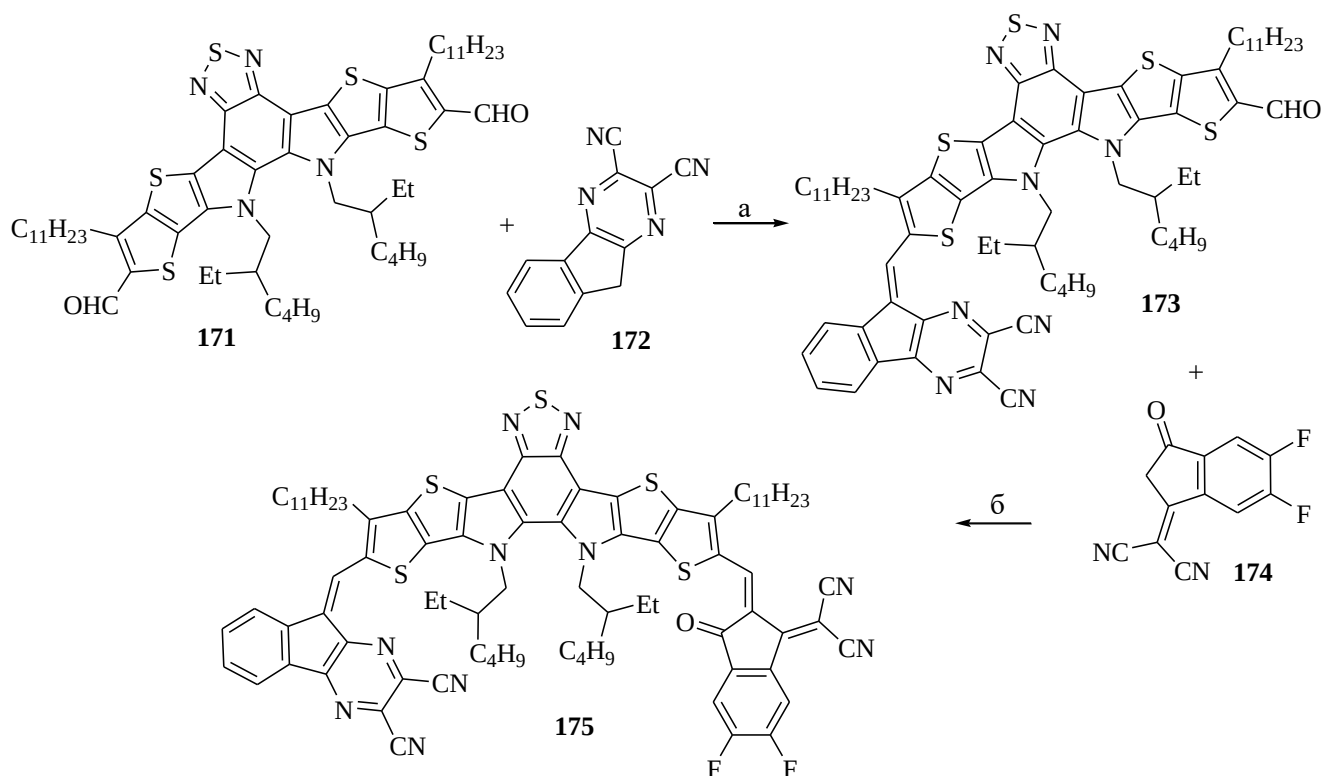
боковых фторированных заместителей в структуру соединения **167**. Затем образовавшиеся соединения **168a,b** действием POCl_3 в ДМФА превращали в диальдегиды **169a,b** и конденсировали с производным 1,2-дигидроинденона **164** с образованием гибридных соединений **170a,b** (схема 1.41).



Реагенты и условия: а) $\text{RBr} = \mathbf{166a,b}$, BuLi , -78°C , ТГФ; б) ДМФА, POCl_3 ; в) Py .

Схема 1.41

Авторы [87] конденсацией Кневенагеля диальдегида **171** и 9*H*-индено[1.2-*b*]пирозин-2,3-дикарбонитрила **172** получили соединение **173** с выходом 45% (схема 1.42). Дальнейшая реакция соединения **173** с замещенным 1,2-дигидроинденоном **174** приводила к целевому соединению **175**.



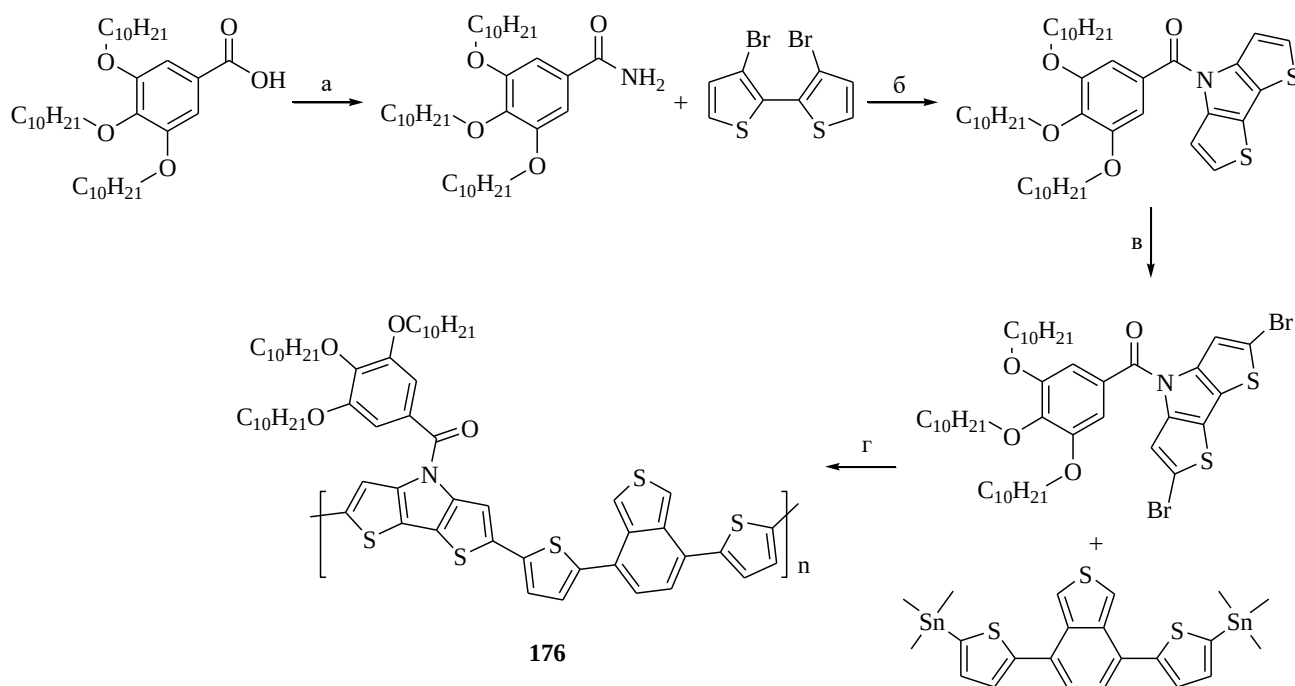
Реагенты и условия: а) Pu , CHCl_3 , 65°C , 20 ч.; б) Pu , CHCl_3 , 65°C , 2 ч.

Схема 1.42

Поиск новых высокомолекулярных соединений, характеризующихся малой шириной запрещенной зоны – возможных ключевых компонентов для создания tandemных солнечных элементов с другими соединениями, имеющими широкую запрещенную зону, для большой области поглощения солнечного спектра был проведен в работе [88]. Соединение с блоком *N*-ацилдитиено[3,2-*b*;2'3'-*d*]пиррола (DTP) используется для синтеза полимеров с малой шириной запрещенной зоны. Это связано с его сильной донорной способностью и относительно низким уровнем высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) в сравнении со структурным блоком *N*-алкил DTP. Выяснено, что дополнительные солубилизирующие группы необходимы в акцепторных блоках для синтеза растворимых донорно-акцепторных полимеров на основе *N*-бензоил DTP блоков.

Комбинируя *N*-бензоил DTP со строительным блоком 4,7-дителиено-2,3,1-бензотиадиазола, получен полимер **176** с низкой запрещенной зоной 1,44 эВ, обеспечивающий высокий ток короткого замыкания $17,1 \text{ mA/cm}^2$ и эффективность

преобразования энергии порядка 3,95%, что является самым высоким для устройств, базирующихся на ДТР-содержащих полимерах (схема 1.43).



Реагенты и условия: а) SOCl_2 , $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; б) CuI , DMEDA , K_2CO_3 , толуол, Δ ; в) NBS , CH_3COOH , CHCl_3 ; г) $\text{Pd}(\text{dba})_3 \cdot \text{P}(o\text{-tol})_3$, хлорбензол, MW , 150°C .

Схема 1.43

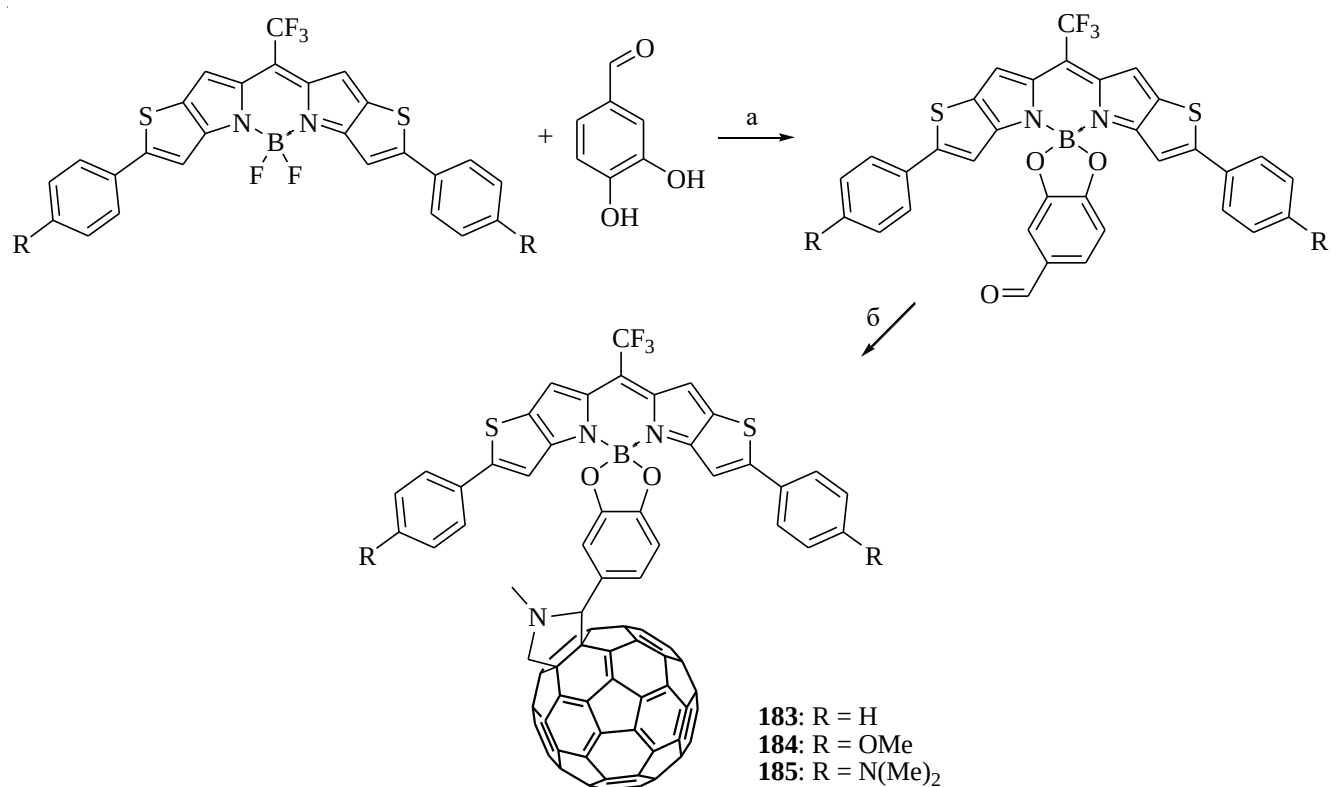
Другим не менее важным направлением применения соединений на основе тиенопирролов в области оптоэлектроники является использование BODIPY комплексов. В этом контексте стоит отметить работу Казуо Танака с коллегами [89], где было предложено в качестве эффективных поглотителей света несколько синтезированных BODIPY комплексов **180**, **181**, **182** (схема 1.44).

Они установили две стратегии для эволюции оптических свойств, такие как пиковые положения длин волн поглощения и коэффициенты молярной экстинкции, которые зависят от заместителей: например, путем введения в молекулу атомов йода были обнаружены батохромные сдвиги положения пика (+15 нм) и наблюдалось усиление коэффициентов экстинкции.

Схема 1.44

Далее этими исследователями было обнаружено, что модификация соединения **177** трифторметильной группой способствовало большему батохромному сдвигу (+60 нм) из-за понижения энергии низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) соединения. Итогом же работы стало то, что авторами получены красители **180-182**, характеризующиеся высокими коэффициентами молярной экстинкции, резкими полосами поглощения и низкой эмиссией.

Работа [90] посвящена исследованию возможности синтеза донорно-акцепторных диад, включающих BODIPY блок на основе тиенопиррола в качестве донора и фуллереновую часть, как акцептор электронов, которые могут проявить поглощающие свойства в ближней инфракрасной области (схема 1.45). У полученных соединений **183**, **184**, **185** наблюдался эффект сверхбыстрого фотоиндуцированного переноса электронов (PET), приводящий к разделению зарядов.

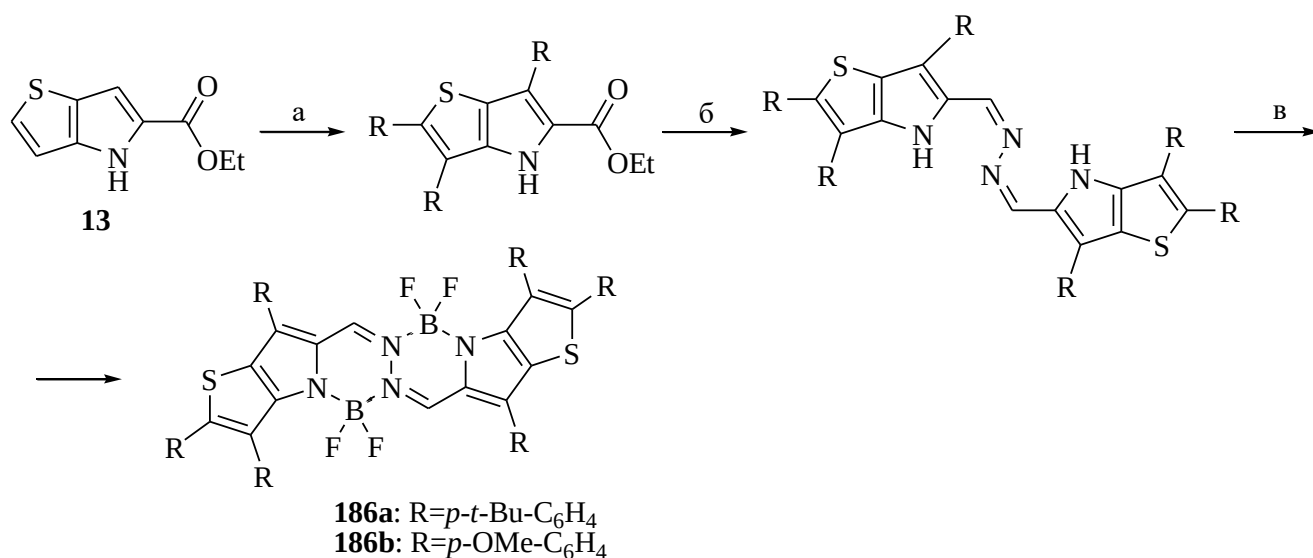


Реагенты и условия: а) AlCl₃, DCM; б) C₆₀, саркозин, толуол.

Схема 1.45

Довольно перспективной можно считать работу [91], выполненную Юн Ванг с коллегами. Исследователи представляют синтез новых соединений, родственных по структуре комплексу ВОРНУ. Выбор этого класса соединений не случаен, так как они, во-первых, обладают жесткой планарной структурой, во-вторых, авторы рассчитывали на потенциальное проявление благоприятных свойств.

В ходе исследования были разработаны методы эффективного синтеза ряда α -бензоконденсированных ВОРНУ и β -тиофенконденсированных ВОРНУ **186a,b** (схема 1.46).

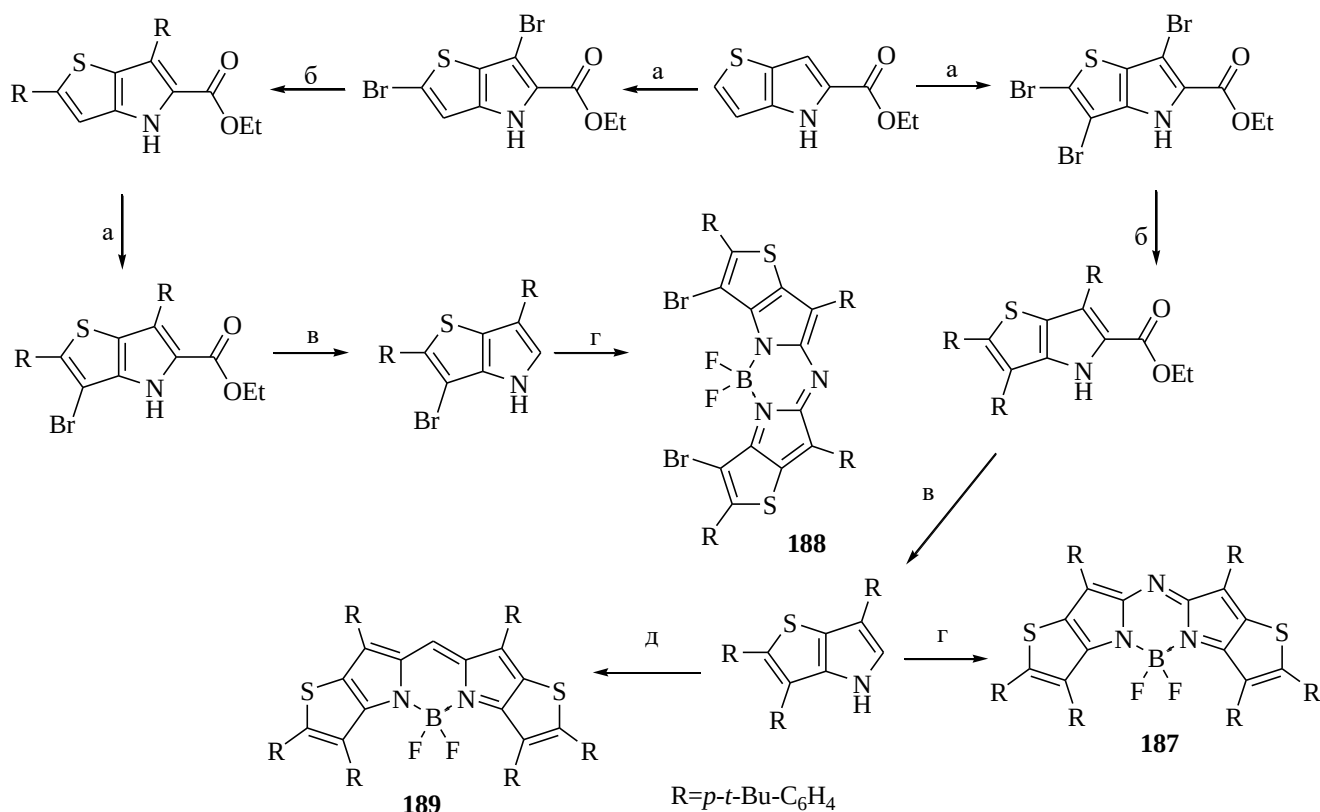


Реагенты и условия: а) 1. Br₂/CHCl₃; 2. ArSnMe₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂ / ТГФ; 3. KOH/гликоль;
 4. POCl₃, ДМФА, AlCl₃, DCM; б) CH₃COOH, H₂NNH₂, EtOH; в) NEt₃, BF₃·Et₂O, Et₂O.

Схема 1.46

Полученные соединения обладают высокой степенью фотостабильности и превосходными оптоэлектронными свойствами, включая интенсивное поглощение излучения в растворителе в диапазоне 450-700 нм. Легкий синтез, уникальное молекулярное строение и их привлекательные фотофизические свойства указывают на применение в ближайшие годы этих новых красителей в биотехнологии и оптических материалах.

Джун Ван с коллегами в 2016 году представили еще одну работу [92]. В этом исследовании они осуществили синтез ряда новых BODIPY и aza-BODIPY комплексов из доступных тиено[3,2-*b*]пирролов и тиено[2,3-*b*]пирролов, провели исследование структуры и фотофизических свойств полученных соединений **187**, **188**, **189** (схема 1.47).



Реагенты и условия: а) 1. Br₂, CHCl₃; б) RB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, 80 °С; в) KOH, гликоль, 130 °С; г) 1. NaNO₂; 2. Et₃N, BF₃·Et₂O; д) 1. ДМФА, POCl₃; 2. POCl₃; 3. Et₃N, BF₃·Et₂O.

Схема 1.47

1.4 Заключение к литературному обзору

Таким образом, для синтеза тиено[3.2-*b*]пиррольного кора предложено достаточно много методик, что открывает путь для исследования его дальнейших трансформаций. Также литературные данные подтверждают, что производные 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилатов являются перспективными агентами в лечении различных заболеваний, поэтому синтез и исследование их биологической активности остается актуальной задачей на сегодняшний день. Кроме того, наличие сопряженной структуры производных тиено[3.2-*b*]пирролового ряда делает их перспективными в создании полупроводниковых материалов и органических солнечных батарей, что является чрезвычайно актуальной и практической важной задачей. Поэтому разработка методов синтеза производных тиено[3.2-*b*]пирролового остается актуальной целью как для органического синтеза, так и для практического приложения.

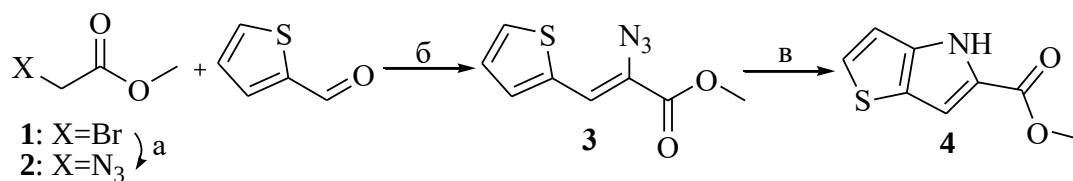
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Получение *N*-замещенных производных метил 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата

Производные метиловых и этиловых эфиров 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты представляют интерес в поиске биоактивных структур тиенопирролового ряда [93], а также как базисные матрицы в синтезе π -сопряженных конденсированных систем для оптоэлектроники [94,95].

В последние годы соединениям ряда тиено[3,2-*b*]пирролкарбоксамидов уделяется большое внимание в связи с появлением новых перспективных направлений приложения [95], в т.ч. в медицинской практике. Так, из числа амидов этой кислоты найдены представители, обладающие высокой активностью против вируса гепатита С [68-70], ингибиторы альфавирусов CHIKV [54], флавивирусов [52,53] и нейротропных арбавирусов [96], и др. [55].

Нами в качестве базисной структуры для получения новых производных тиенопиррола был выбран метиловый эфир 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты **4**, легко получаемый конденсацией метилового эфира азидоуксусной кислоты **2** с тиофен-2-карбальдегидом в метаноле в присутствии K₂CO₃ и последующей внутримолекулярной циклизацией кипячением в толуоле (схема 2.1) [3].



Реагенты и условия: а) NaN₃, ДМФА; б) K₂CO₃, MeOH; в) толуол, Δ .

Схема 2.1

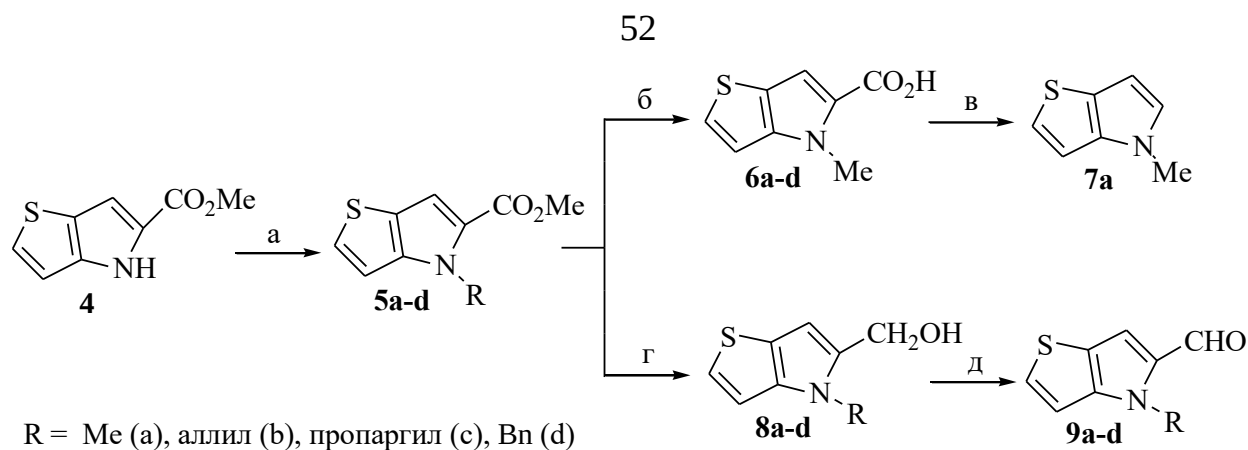
Для исследования дальнейших превращений и с целью синтеза новых *N*-модифицированных производных на основе **4** были получены *N*-алкилированные производные. Так, *N*-алкилированием активированного гидридом натрия эфира **4**

аллил-, пропаргил- и бензилбромидами в присутствии катализатора межфазового переноса тетрабутиламмоний йодида в ТГФ получили соответствующие продукты замещения **5b-d** с хорошими выходами. Стоит отметить, что *N*-алкилирование метилом йодистым протекало без участия катализатора с получением известного продукта **5a**.

Образование продуктов *N*-алкилирования подтверждалось появлением в спектрах ЯМР ^1H сигналов протонов метильной группы при 4.06 м.д. в виде синглетного сигнала для соединения **5a**. Протоны при двойной связи аллильного заместителя соединения **5b** регистрированы в спектре ЯМР в виде двух дублета дублетов при 4.98 м.д. с J 17.1 и 1.1 Гц и при 5.13 м.д. с J 16.6 и 1,2 Гц, а метиновый протон – при 6.01 м.д. в виде мультиплета с J 17.0, 5.3, 5.1 Гц. Для соединения **5c** протон пропаргильной группы регистрировался при 2.32 м.д. с J 2.3 Гц, а метиленовые протоны – при 5.38 м.д. в виде дублетного сигнала с J 2.4 Гц. Соединение **5d** характеризовалось появлением сигналов протонов метиленовой группы при 5.76 м.д. в виде синглета, а также мультиплета в области 7.23-7.28 м.д. для бензольного кольца.

Дальнейшие превращения эфиров **5** осуществлялись в нескольких направлениях: получения кислот, спиртов и альдегидов. Так, водно-щелочной гидролиз эфиров **5a-d** с высокими выходами приводил к кислотам **6a-d**, что сопровождалось исчезновением синглетных сигналов метиловых эфиров в сильном поле при 3.83-3.88 м.д. в спектрах ЯМР ^1H . На примере кислоты **6a** была проведена реакция декарбоксилирования с получением продукта **7a** как возможного мономера для полимеризационных превращений. Восстановление эфиров **5a-d** LiAlH_4 в ТГФ приводило к спиртам **8a-d** с выходами 63-81%, которые окислением $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ при катализе TEMPO, были превращены в альдегиды **9a-d** с хорошими выходами (схема 2.2) [97,98].

Образование спиртов **8** приводило к появлению сигналов протонов CH_2OH в спектрах ЯМР ^1H в области 4.64-4.72 м.д. Переход к альдегидам **9a-c** подтверждался появлением сигналов альдегидных протонов в слабом поле в области 9.63-9.64 м.д., для альдегида **9d** наблюдался сигнал при 7.89 м.д.



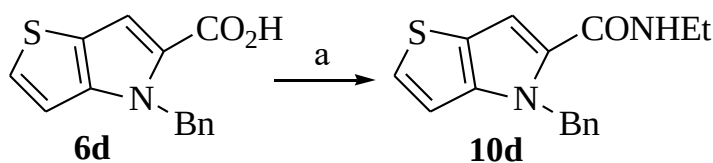
Реагенты и условия: а) NaH, MeI или RBr, Bu₄NI, ТГФ, Δ, 65-95%; б) LiOH, EtOH, H₂O, Δ, 83-87%; в) K₁₀, Δ; г) LiAlH₄, ТГФ, Δ, 63-81%; д) PhI(OAc)₂, TEMPO, ТГФ, 68-82%.

Схема 2.2

Получены *N*-алкилированные эфиры **5a-d**, кислоты **6a-d**, спирты **8a-d** и альдегиды **9a-d** тиено[3.2-*b*]пирролового ряда, которые являются удобными блоками для дальнейших трансформаций в более сложные структуры.

2.2 Синтез новых карбоксамидов 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролового ряда

С целью выхода к новым *N*-модифицированным в карбоксамидной частях тиенопирролам были изучены превращения кислот **6a-d** (схема 2.3). Были реализованы несколько вариантов выхода к целевым карбоксамидам. Первый из них – это получение этиламида **10d** прямой реакцией кислоты **6d** с 70%-ным водным раствором этиламина перемешиванием при комнатной температуре.

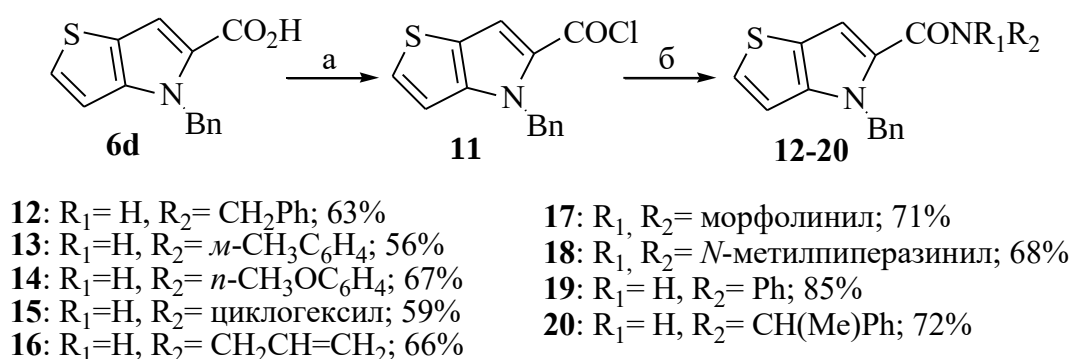


Реагенты и условия: а) EtNH₂ (водн., 65%), 96%.

Схема 2.3

Реакция проходила в течение ~7 суток и приводила к амиду **10d** с выходом 96%. Однако этот путь специфичен и не пригоден для получения более сложных амидов [98].

Второй вариант синтеза амидов был осуществлен на примере кислоты **6d** превращением её в хлорангидрид **11** действием SOCl_2 или оксалилхлорида в присутствии каталитических количеств ДМФА в хлороформе при кипячении. Далее полученный хлорангидрид **11** без предварительной очистки вводили в реакции с первичными и вторичными аминами (бензиламин, *m*-толуидин, *n*-анизидин, циклогексиламин, аллиламин, морфолин, *N*-метилпиперазин, анилин, *R*(+)- α -метилбензиламин) с получением соответствующих продуктов **12-20** с хорошими выходами (схема 2.4) [99,100]. Образование амидов **12-14**, **16**, **19** подтверждалось наличием в спектрах ЯМР ^1H уширенных синглетных сигналов NH группы в интервале 6.09-9.25 м.д., в случае амида **20** наблюдался дублетный сигнал NH группы при 6.30 м.д. с J 7.3 Гц.

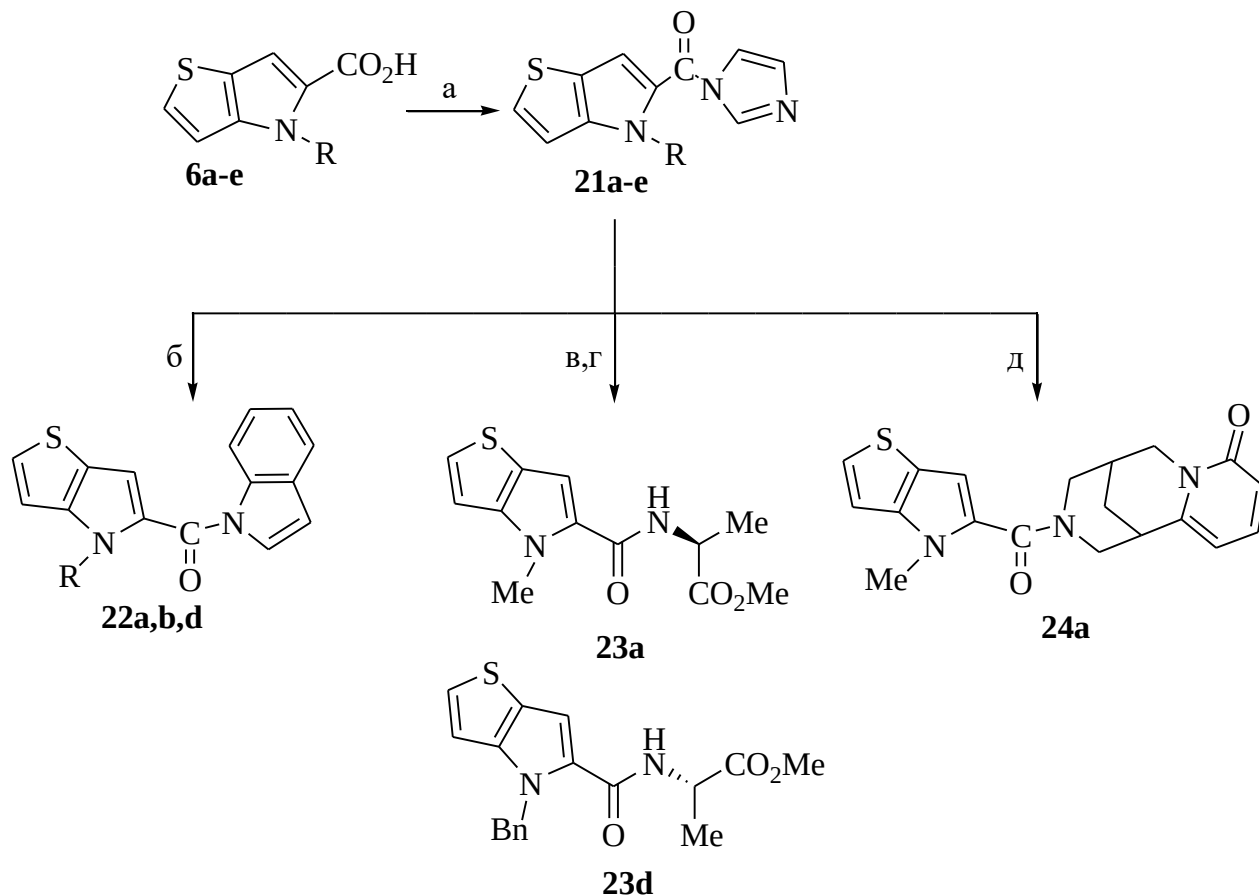


Реагенты и условия: а) SOCl_2 или $(\text{COCl})_2$, ДМФА, CHCl_3 , Δ ;
 б) NHR_1R_2 , Py, Δ .

Схема 2.4

Еще один вариант синтеза более сложных амидов предполагает предварительную активацию карбоксильной группы в виде ацилимидазолидов **21a-e** и последующую их реакцию с соответствующими аминопроизводными. Так, взаимодействием имидазолидов **21a,b,d** с индолом, метиловыми эфирами *L*- и *D*-аланина, цитизинном были получены амиды **22-24** (схема 2.5). В случае получения соединений **22a,b,d** индол был дополнительно активирован действием NaN в ТГФ. Амиды **23** и **24** были получены кипячением имидазолида **21a** и **21d** с соответствующими аминами в хлороформе в присутствии пиридина. Метиловые

эфиры *L*- и *D*-аланина были получены предварительным перемешиванием гидрохлоридов соответствующих эфиров в 0.5 мл раствора пиридина в течение 20 минут при комнатной температуре [98,99].



R = Me (a), аллил(b), пропаргил (c), Bn (d), H (e)

Реагенты и условия: а) CDI, DCM, 3-4 ч; б) индол, NaH, ТГФ, Δ, 71-78%; в) CH₃CH(NH₂)CO₂Me, CHCl₃, Py, Δ, 81%; г) CH₃CH(NH₂)CO₂Me, CHCl₃, Py, Δ, 45%; д) цитизин, CHCl₃, Py, Δ, 43%.

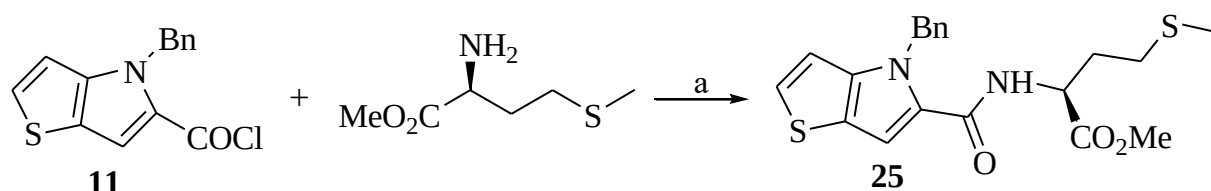
Схема 2.5

Образование амидов **23a** и **23d** подтверждено наличием в спектрах ЯМР ¹H дублетных сигналов протонов NH группы при 6.67 и 6.55 м.д. с *J* 7.0 и 7.1 Гц соответственно, дублетных сигналов протонов метильной группы фрагмента аланина при 1.50 и 1.47 м.д. с *J* 7.2 Гц, а также синглетных сигналов протонов группы CO₂Me при 3.78 и 3.76 м.д.

Включение индола [101,102], *L*- или *D*-аланина [103] и цитизина [104-106] в соединения, изначально обладающие биологической активностью, позволяет

добиться не только улучшения уже имеющихся показателей, но также открывает возможность появления новых направлений оказываемого действия. В связи с этим, вполне целесообразно ожидать фармакологическую перспективность для синтезированных амидов **22-24**, содержащих в своей структуре как фрагменты индола, аланина и цитизина соответственно, так и тиено[3.2-*b*]пиррольный остаток.

Амид **25** на основе *L*-метионина был синтезирован взаимодействием его метилового эфира с хлорангидридом **11** с выходом 64% (схема 2.6). Гидрохлорид метилового эфира метионина предварительно перемешивали в 0.5 мл пиридина в течение 20 минут при комнатной температуре [99].



Реагенты и условия: а) Py , CHCl_3 , Δ , 64%.

Схема 2.6

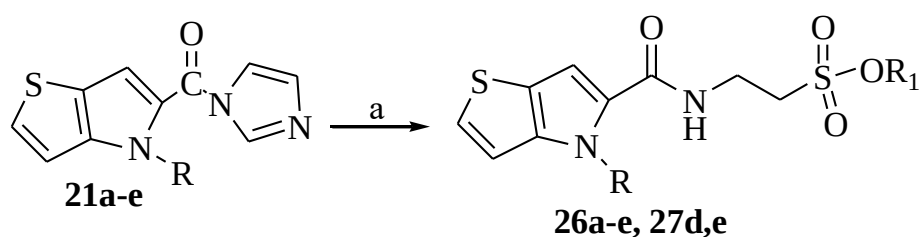
В спектрах ЯМР ^1H соединения **25** характерными являются дублетный сигнал NH группы при 7.81 м.д., а также синглетные сигналы при 2.08 м.д. для протонов SMe группы и при 3.68 м.д. для протонов CO_2Me группы. Стоит отметить, что попытка получения амида **25** посредством реакции имидазолида **21e** с метиловым эфиром метионина не давала желаемого результата даже после многодневного кипячения реакционной массы. Следует добавить, что метионин является незаменимой аминокислотой и играет значительную роль в организме человека [107]. В частности, в нашей лаборатории ранее были получены производные хлорциклопентенонов, содержащие в своей структуре фрагмент *L*-метионина, которые показали высокую противовирусную активность в отношении штамма птичьего гриппа H1N1 [108,109]. В этом аспекте для соединения **25** также можно ожидать широкий профиль биологической

активности.

Таким образом, синтезированы новые амиды ряда тиено[3,2-*b*]пиррола, содержащие фрагменты природных аминокислот, первичные и вторичные амины циклической и ациклической природы. Отдельные представители полученных амидов были проверены на наличие бактерицидной и фунгицидной активности и показали удовлетворительные результаты (приложение 1). В частности, соединение **18** показало максимальную антигрибковую активность в наименьшей концентрации (1,8 мг/мл) по сравнению с амидами **16** и **17**, которые показывали фунгистатический характер действия на большинство тестируемых грибов. Исследования проводились в отношении как темноокрашенных грибов *Alternaria alternata* и *Bipolaris sorokiniana*, так и в отношении светлоокрашенных грибов *Fusarium culmorum* и *Fusarium oxysporum*.

2.3 Синтез конъюгатов 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты с производными таурина

Конденсация имидазолидов **21a-e** с тетрабутиламмониевой солью таурина и самим таурином в присутствии DIPEA или Py приводила к конъюгатам **26a-e**, **27d,e** с выходами 69-74% и 68-83% соответственно (схема 2.7) [110].



$R_1 = \text{N}^+\text{Bu}_4$ (**26a-e**), 69-74%; $R_1 = \text{H}$ (**27d,e**), 68-83%

$R = \text{Me}$ (a), аллил (b), пропаргил (c), Bn (d), H (e)

Реагенты и условия: а) NHR_1R_2 , DIPEA или Py, MeCN, Δ .

Схема 2.7

Характерным для полученных соединений **26a-e** стало детектирование положительных ионов тетрабутиламмониевого остатка $[\text{NBu}_4]^+$ с m/z 242 методом

масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H наблюдалось наличие двух триплетных сигналов метиленовых групп тауринового фрагмента в интервале 3.02-3.93 м.д. для амидов **26a-e** и **27d,e**.

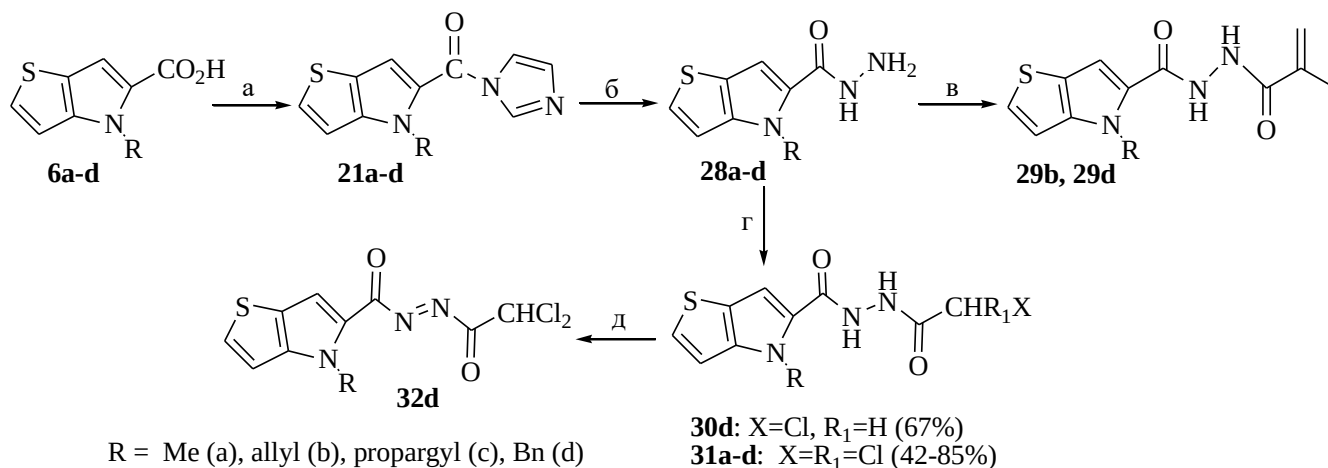
Следует отметить, что примеров введения в структуру биоактивного соединения природной аminosульфокислоты таурина достаточно много [111, 112]. Таурин и другие специфические аминокислоты сами по себе являются интересными переносчиками лекарственных препаратов, способствуя улучшению не только физико-химических свойств, но также ослаблению их побочных действий. Так, в патенте США [113] получены производные таксола и таурина для увеличения растворимости таксола в воде, что приводит к увеличению его биодоступности и стабильности в химиотерапевтических формулах. Другие примеры ослабления побочных и вредных эффектов с использованием таурина основаны на получении производных нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП) и таурина. В частности, эта цель достигнута введением амидной связи между молекулами НПВП и таурина с образованием новых соединений. Дополнительная активность в этих соединениях возникает в результате ингибирования продуцирования оксида азота, индуцированного в воспалительном процессе специфическими ферментами, присутствующими в макрофагах и нейтрофилах, а также в результате ингибирования циклооксигеназы и вероятно медленного высвобождения активных компонентов *in vivo*, что позволяет контролировать токсичность НПВП с сохранением их противовоспалительной активности [114-116].

Модифицирование структур кислот **6** таурином или в виде заряженной объемистой четвертичной аммониевой соли позволяет ожидать для соединений **26** и **27** новых свойств, в том числе растворимость в воде. Реакции конденсации проводились при нагревании в пиридине или ацетонитриле в присутствии DIPEA, во избежание потерь водная обработка была исключена.

В целом, синтезированные тауринсодержащие карбоксамиды **26** и **27**, представляют безусловный интерес в поиске новых противовирусных и антираковых средств.

2.4 Синтез гидразидов *N*-замещенных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и реакции на их основе

В русле поиска новых антитуберкулоstaticеских агентов, исходя из базисных кислот **6a-d**, были получены соединения **29-32** ацилгидразидного типа (схема 2.8). В синтезе гидразидов **28a-d** карбоксильные группы **6a-d** активировали в виде имидазолилпроизводных **21a-d**, которые вводили в реакцию с коммерчески доступным 60%-ным водным раствором гидразингидрата в кипящем этаноле. Стоит отметить, что получение гидразидов **28a-d** по стандартной методике через прямую реакцию эфиров **5a-d** с гидразингидратом в условиях кипячения в этаноле оказалось более длительным процессом, приводило к малым выходам целевых соединений и большому количеству побочных продуктов, либо реакция не проходила совсем. В то же время реакция имидазолидов **21a-d** с гидразингидратом проходила в течение 20-30 минут и с хорошими выходами приводила к гидразидам **28a-d** [117].



Реагенты и условия: а) CDI, DCM, 82-84%; б) N₂H₄·H₂O, EtOH, Δ, 60-80%; в) ClC(O)CMe=CH₂, Py, CHCl₃, Δ, 60-62%; г) CClH₂C(O)Cl или Cl₂HC(O)Cl, Py, CHCl₃, Δ; д) Pb(OAc)₄, DCM, 50%.

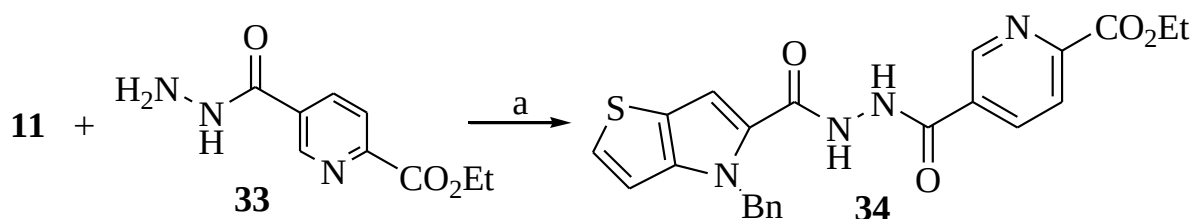
Схема 2.8

Ацилирование гидразидов **28a-d** хлорангидридами метакриловой, моно- и дихлоруксусной кислот приводило к блокам **29b,d**, **30d**, **31a-d**, содержащим удобную для последующего модифицирования терминальную функционализацию (схема 2.8). Окисление замещенного гидразида **31d** тетраацетатом свинца привело

к диазосоединению **32d** с π -сопряженной системой двойных связей.

Включение гидразинового фрагмента в целевые соединения **28a-d** подтверждалось наличием в спектрах ЯМР ^1H уширенных синглетных сигналов протонов аминогрупп в интервале 9.43-9.60 м.д. В спектрах продуктов ацилирования появлялись синглетные сигналы протонов метильной группы при 2.01 Гц и 2.0 Гц для производных **29b,d** и протонов фрагментов CH_2Cl и CHCl_2 при 5.75 м.д. и в интервале 6.38-6.53 м.д. для монохлорпроизводного **30d** и для дихлорпроизводных **31a-d** соответственно.

Смешанный гидразид **34** получен реакцией хлорангидрида **11** с гидразидом моноэтилового эфира пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты **33** (схема 2.9). Гидразид **33** был синтезирован реакцией диэтилового эфира 2,5-пиридиндикарбоновой кислоты с 1,8-кратным избытком водного раствора гидразингидрата.



Реагенты и условия: а) Ру, Δ , 55%.

Схема 2.9

Соединения **28d**, **29d** и **31d** были исследованы в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере на наличие противотуберкулезной активности, при этом соединение **31d** показало умеренную активность (приложение 2) [118].

Таким образом, нами предложен ряд функционализированных 1,2-бис-ацилпроизводных гидразина, предназначенных для последующего наращивания и усложнения структур в скрининговом поиске биоактивных молекул. Среди синтезированных производных соединение **31d** проявлял противотуберкулезную активность.

2.5 Синтез гидразонов из гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты

Следует отметить, что наиболее эффективными для лечения туберкулеза остаются препараты, являющиеся гидрамидами ароматических и гетероароматических кислот (изониазид, фтивазид, метаизид и др.) [119,120]. Имеются также публикации о синтезе и высокой противотуберкулезной активности гидразидов тритерпеновых кислот [121], других гетероароматических кислот и их производных [122-124].

В плане поиска новых противотуберкулезных средств изучены реакции гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты **28d** с некоторыми ароматическими и гетероароматическими альдегидами, а также рядом предельных и непредельных альдегидов.

Реакции проводили в стандартных условиях кипячением в этаноле (схема 2.10) [36]. Продукты конденсации **35-48** получены с высокими выходами и представляют собой кристаллические высокоплавкие окрашенные соединения. Очистка полученных продуктов производилась кристаллизацией из смеси ацетон-петролейный эфир.

В отличие от остальных продуктов, которые были выделены в виде единственных изомеров, соединения **37**, **39** и **40** были выделены в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров в соотношении ~3:1, 7:2 и 2:3 соответственно (по интегральной интенсивности протонов CH₂Ph-группы в спектрах ЯМР ¹H) [125]. Структуры соединений **35-48** доказаны наличием в спектрах ЯМР ¹H синглетных сигналов протонов CH=N-групп в интервале 7.76-8.61 м.д и сигналов углеродных атомов этого фрагмента в области 144-150 м.д. в спектре ЯМР ¹³C.

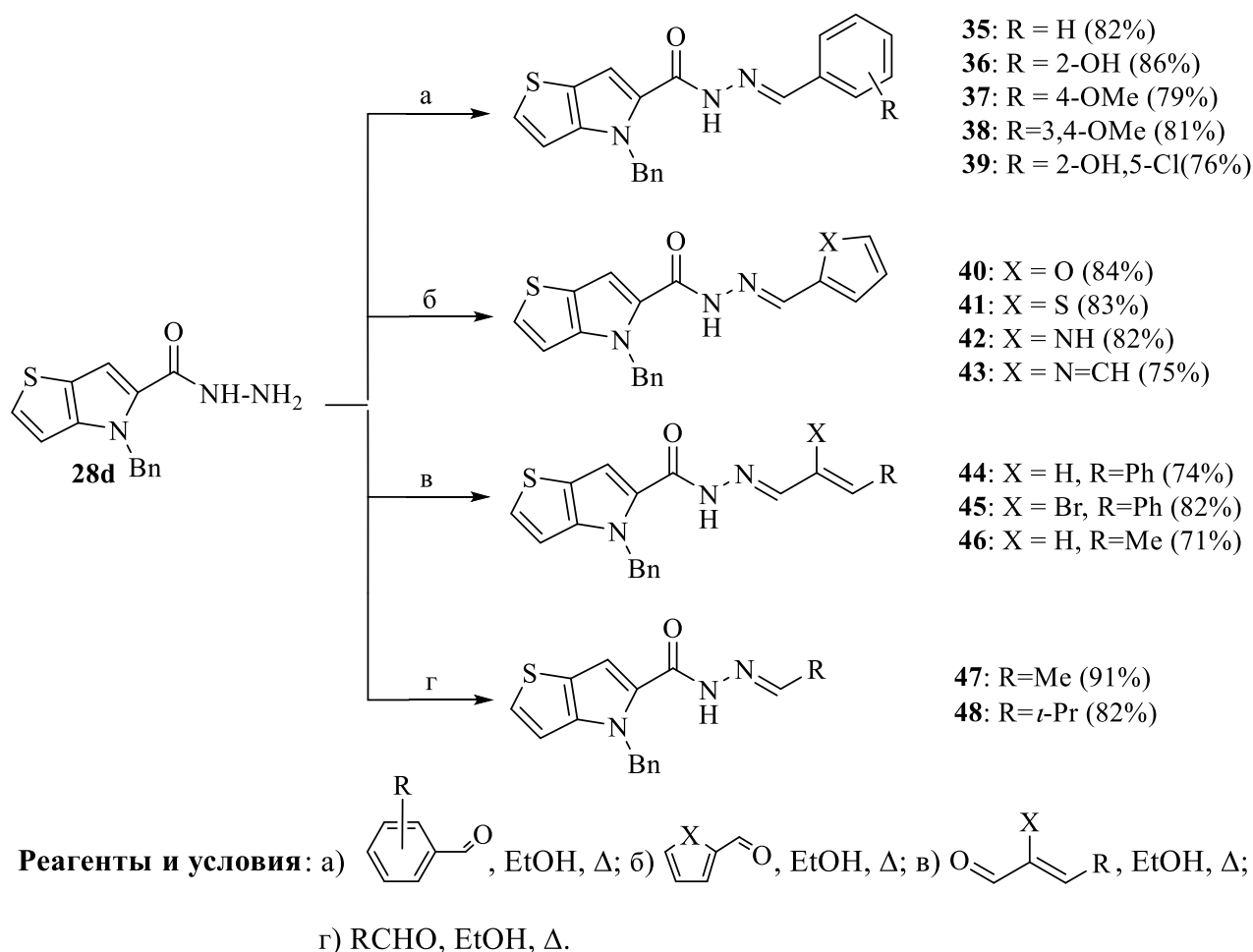


Схема 2.10

Гидразон **36**, переданный на оценку противотуберкулезной активности, к сожалению, не показал ожидаемых результатов. Однако исследования на наличие цитотоксических и бактерицидных свойств показали неожиданные результаты. Исследование в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН на цитотоксичность выявило, что соединение **36** с фрагментом салицилового альдегида показало высокую активность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 (IC₅₀ 4.97 мкМ) и культуры клеток эмбриональной почки HEK293 (IC₅₀ 4.88 мкМ). Производное **37** с фрагментом анисового альдегида показало умеренную активность по отношению этих же линий клеток (приложение 3).

Исследование бактерицидной активности в Институте биологии УФИЦ РАН, показало, что соединение **36** оказывало преимущественно бактериостатическое влияние, приводя только к задержке роста тест-штаммов грамположительных *Bacillus cereus* и грамотрицательных *Enterobacter cloacae*

бактерий (приложение 4).

Таким образом, получен ряд гидразонов на основе гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты, среди которых найдены соединения, имеющие высокую цитотоксическую, а также бактерицидную активность.

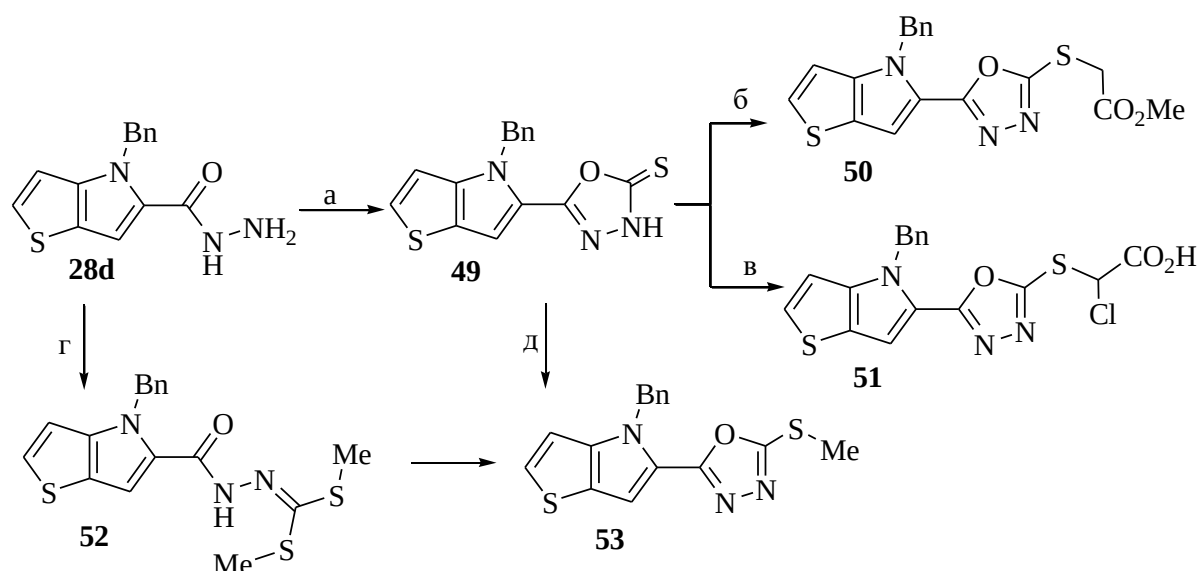
2.6 Синтез оксадиазолов, триазолов и азетидинонов на основе гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты

Многие производные четырех и пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,3-триазолов, азетидинонов, обладают высокой биологической активностью [126-130]. С учетом этого было осуществлено построение δ -связанных с тиенопиррольным фрагментом 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,3-триазолов и азетидинонов на основе гидразида **28d**.

Так, взаимодействие гидразида **28d** с CS₂, которое гладко протекает в среде водного КОН с образованием соединения **49**, и последующая обработка последнего метилбромацетатом и дихлоруксусной кислотой приводили к производным 1,3,4-оксадиазола **50** и **51** соответственно (схема 2.11).

Проведение реакции **28d** с CS₂ в этаноле и присутствии водного раствора КОН и последующая обработка реакционной массы MeI дает соединение **52**, которое легко циклизуется в оксадиазольное производное **53**. Соединение **52** удалось выделить в чистом виде повторной хроматографией смеси с **53**. В свою очередь оксадиазол **53** получен в индивидуальном виде взаимодействием тиона **49** с MeI в присутствии K₂CO₃ в ацетоне.

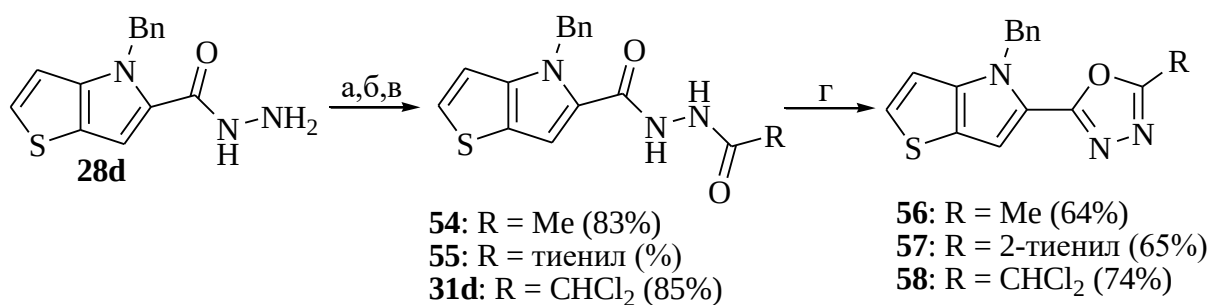
Образование замещенных оксадиазольных производных **50** и **51** подтверждается наличием синглетных сигналов протонов CO₂Me группы при 3.79 м.д. и протона фрагмента CHCl при 5.07 м.д. соответственно. Кроме того, для оксадиазольного фрагмента соединений **50**, **51** и **53** характерными являются сигналы углеродных атомов при 160-161 м.д.



Реагенты и условия: а) CS_2 , KOH (водн.), EtOH , Δ , 83%; б) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, K_2CO_3 , Me_2CO , 55%; в) $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{H}$, KOH , $\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$, 54%; г) CS_2 , KOH (водн.), $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$; CH_3I ; д) CH_3I , K_2CO_3 , Me_2CO , 73%.

Схема 2.11

Для синтеза 1,3,4-оксадиазолов **56-58** гидразид **28d** вначале ацилировали действием ацетилхлорида, хлорангирида тиофен-2-карбоновой кислоты и дихлорацетилхлорида с получением ацилгидразонов **54**, **55** и **31d** соответственно. Кипячение последних в толуоле в присутствии POCl_3 [131] сопровождается внутримолекулярной циклизацией и образованием соединений **56-58** соответственно с достаточно хорошими выходами (схема 2.12).

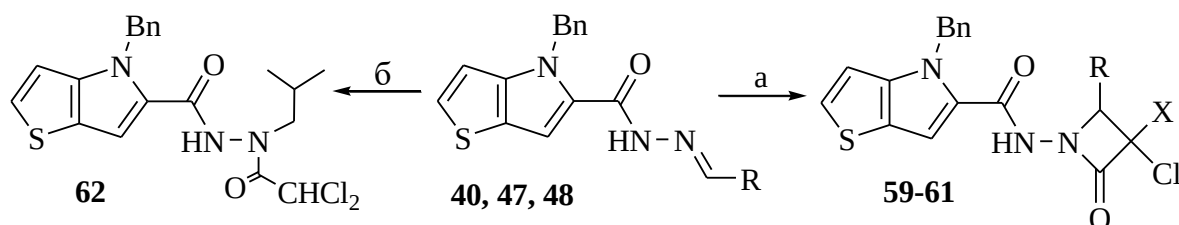


Реагенты и условия: а) AcCl , Py , DCM ; б) хлорангидрид 2-тиофенкарбоновой кислоты, Py ; в) $\text{Cl}_2\text{CHC}(\text{O})\text{Cl}$, Py , DCM ; г) POCl_3 , толуол, Δ .

Схема 2.12

Структура продуктов циклизации доказана отсутствием в спектрах ЯМР ^1H соединений **56-58** уширенных синглетных сигналов NH и появлением в спектрах ЯМР ^{13}C слабополюных сигналов углеродных атомов оксадиазольного фрагмента при 159-161 м.д.

Серия азетидиноновых производных **59-61** получена реакцией [2+2]-циклоприсоединения гидразонов **40** и **47** с соответствующими хлоркетенами, генерируемыми из моно- или дихлорацетилхлоридов действием DIPEA (схема 2.13). В случае же гидразона **48** реакция с дихлоркетеном сопровождается простым присоединением по двойной связи и образованием ациклического соединения **62** [132].



40: R = 2-фурил; **47:** R = CH₃; **48:** R = i-Pr; **59:** X = Cl, R = 2-фурил, 59%; **60:** X = Cl, R = CH₃, 68%; **61:** X = H, R = CH₃, 51%.

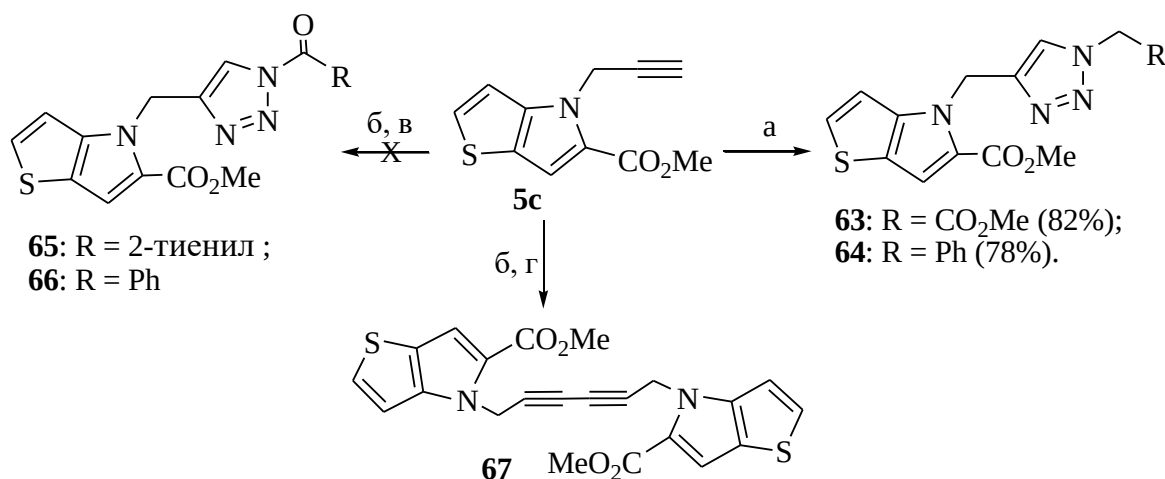
Реагенты и условия: а) Cl₂CHC(O)Cl или ClCH₂C(O)Cl, DIPEA, CHCl₃, Δ;
б) Cl₂CHC(O)Cl, DIPEA, CHCl₃, Δ, 52%.

Схема 2.13

Реакция [2+2]-циклоприсоединения соединений **40** и **47** с хлоркетенами сопровождается сдвигом сигналов протонов гидразонового фрагмента в более сильное поле к интервалу значений 6.22-6.32 м.д. и исчезновением синглетного сигнала протона при двойной связи. В соединении **62** наличие мультиплетного сигнала CH₂-группы при 1.26-1.36 м.д. и синглета протона в CHCl₂ при 6.14 м.д. подтверждает отсутствие азетидинонового фрагмента.

Синтез 1,2,3-триазольных производных осуществляли с использованием «клик-реакции» азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения [133,134] между соединением **5с** и азидами, полученными из метилбромацетата и бензилбромидом, в диоксане в присутствии ацетата меди. Соединения **63** и **64**

получаются с высокими выходами и представляют собой кристаллические вещества (схема 2.14). По аналогичной схеме из тиенопиррола **5с** и азидов тиофен-2-карбоновой и бензойной кислот планировалось получить 1,2,3-триазольные производные **65** и **66** с дополнительным гетероциклическим и ароматическим фрагментами. Однако анализ данных ЯМР спектров и масс-спектрометрии показал, что вместо желаемых продуктов **65** и **66** в обоих случаях образуется димерное производное **67** с выходом более 60%, которое ранее было получено в условиях сочетания по Глазеру с умеренным выходом [135,136] (схема 2.15). Проведение реакции эфира **5с** с 2-тиенокарбонилазидом в присутствии двукратного избытка CuI и DIPEA в ацетонитриле не привело ни к продукту циклизации **65**, ни к димерному соединению **67**.



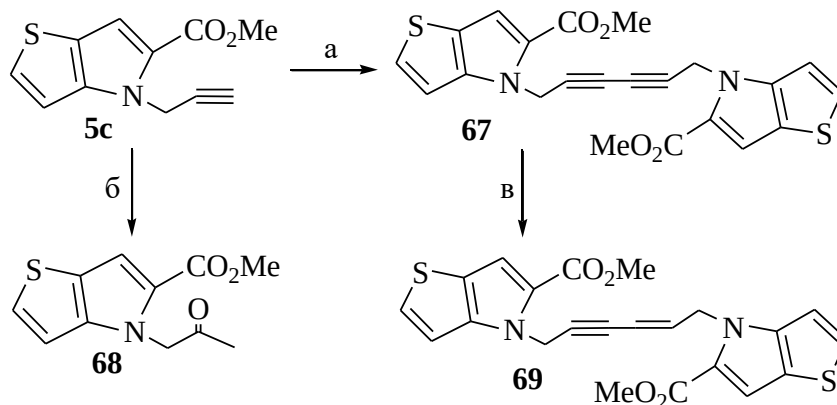
Реагенты и условия: а) N₃CH₂CO₂Me или N₃CH₂C₆H₅, Cu(OAc)₂, диоксан, Δ; б) 2-тиофенкарбонилазид или бензоилазид, Cu(OAc)₂, диоксан, Δ, 62%; в) CuI, DIPEA, MeCN, Δ; г) Cu(OAc)₂, диоксан, Δ.

Схема 2.14

Проведение этой же реакции в отсутствии азидов с использованием двукратного избытка моногидрата ацетата меди (II) также приводило к димерному соединению **67** с выходом 62% (схема 2.14).

В целом, выход к димерным структурам представляется достаточно интересным в плане получения перспективного блока **67** для дальнейших модификаций. Попытка оптимизации выхода димера **67** с использованием ацетата

ртути (II) привела лишь к продукту гидратации **68** (схема 2.15). Восстановлением диацетиленового производного **67** действием LiAlH_4 в ТГФ при -5°C получен енин **69** [97].



Реагенты и условия: а) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Py}/\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$, 62%;
б) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, $\text{Py}/\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$, 79%; в) LiAlH_4 , ТГФ, 50%.

Схема 2.15

Образование димера **67** подтверждается удвоением интегральной интенсивности в спектрах ЯМР ^1H и отсутствием сигнала терминального протона ацетиленового заместителя. Неполное восстановление до енина **69** доказано наличием однопротонного дублетного сигнала при 5.61 м.д. с J 1.6 Гц и однопротонного мультиплета при 6.08 м.д.

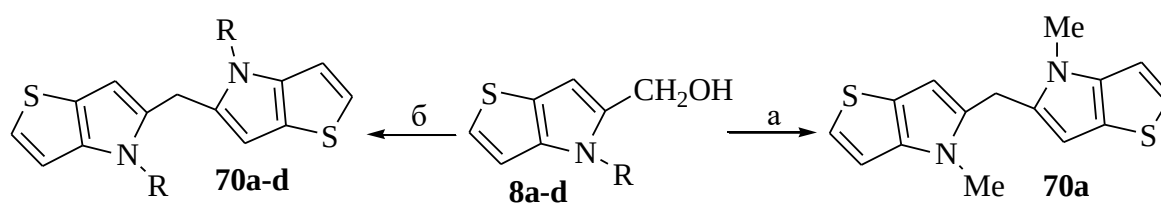
Полученные соединения **50**, **51**, **53** и **59-61**, содержащие в структуре две активные фармакофорные субъединицы, представляют интерес с одной стороны, как новые потенциально биоактивные гетероциклы, и с другой стороны – как синтетически привлекательные базисные платформы для последующего модифицирования. Эти производные будут исследованы на предмет обнаружения противотуберкулезной и противогрибковой активностей.

Таким образом, на основе гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты были получены соединения, содержащие в своей структуре фрагменты 1,3,4-оксадиазолов **49-51**, **53**, **57**, **58**, 1,2,3-триазолов **63**, **64** и азетидинонов **59-61**, связанных с тиено[3,2-*b*]пирроловым кором δ -связью. В попытке получения 1,2,3-триазольных производных **65** и **66**, содержащих

тиенильные и бензоильные остатки, было обнаружено, что реакции приводят к образованию продукта димеризации **67** по терминальному алкинильному концу с хорошим выходом.

2.7 Бис-тиенопиррометаны

В цикле превращений, представленных на схеме 2.2, несколько ранее в ходе очистки на SiO_2 спирта **8a** было замечено образование незначительных количеств нового продукта. Заинтересовавшись этим фактом, было проведено несколько опытов по оптимизации выхода побочного соединения, в частности, выдерживанием спирта **8a** в системах SiO_2 -DCM и p -TSA- C_6H_6 при нагревании. Во всех опытах наблюдалось образование данного продукта, но конверсия спирта была неполной даже при многодневном выдерживании. В то же время в системе Амберлит-15(H^+)-DCM спирт **8a** практически нацело превратился в новый продукт, спектральные данные и анализ масс-спектра которого указывали на образование бис-тиенопиррометана **70a** (схема 2.16). Аналогично, спирты **8b-d** выдерживанием в системе Амберлит-15(H^+)-DCM трансформированы в бис-тиенопиррометаны **70b-d** (схема 2.16). В спектрах ЯМР ^1H характерными являются сигналы протонов CH_2 -мостика в области 3.90-4.30 м.д. и удвоенные сигналы остальных протонов тиенопиррольного ядра.



R = Me (a), аллил (b), пропаргил (c), Bn (d)

Реагенты и условия: а) SiO_2 , DCM / p -TSA, C_6H_6 ; б) Amberlyst-15 (H^+), DCM, 43-62%.

Схема 2.16

Предполагаемый механизм самоконденсации представлен на схеме 2.17. Спирт **8** при перемешивании с Амберлит-15(H^+) превращается в карбокатион **A**, который в дальнейшем региоселективно атакует центр C^2 второй молекулы **8**.

Предполагается, что образовавшийся таким образом аддукт **B** со вторичным карбокатионным центром высвобождает молекулу формальдегида и протон, давая конечный стабильный *бис*(тиенопирролил)метан **70** [137].

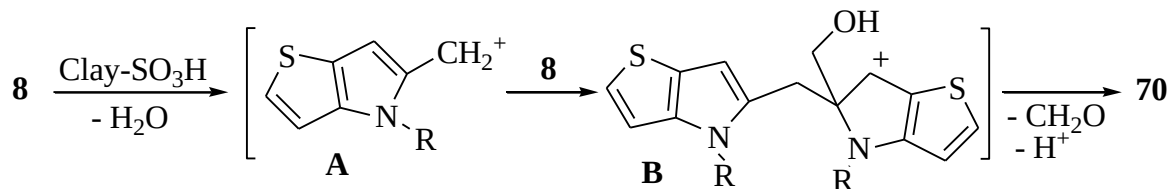


Схема 2.17

Сведений о синтезе подобных **70** симметричных *бис*-тиенопиррометанов в литературе нами не обнаружены. Наиболее близкий прецедент – конденсация альдегида **71** (рисунок 2.1) с незамещенными при C⁵ пирролами с генерированием соответствующих несимметричных тиенопиррометанов – промежуточных соединений в синтезе BODIPY-комплексов [95].

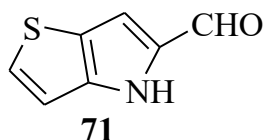
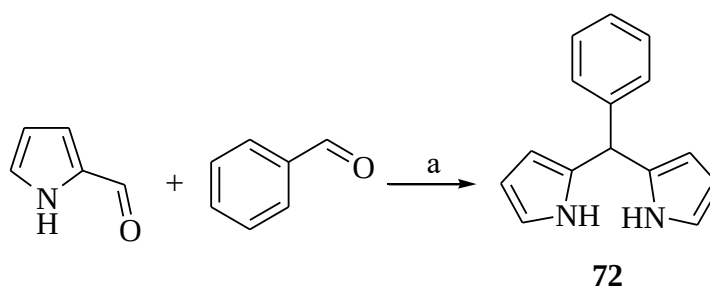


Рисунок 2.1 – 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбальдегид

В то же время синтезы более простого строения дипиррометанов **72** (схема 2.18) хорошо разработаны [138,139]. Известна также реакция самоконденсации ацетилметилпирролов в присутствии монтмориллонита [140].



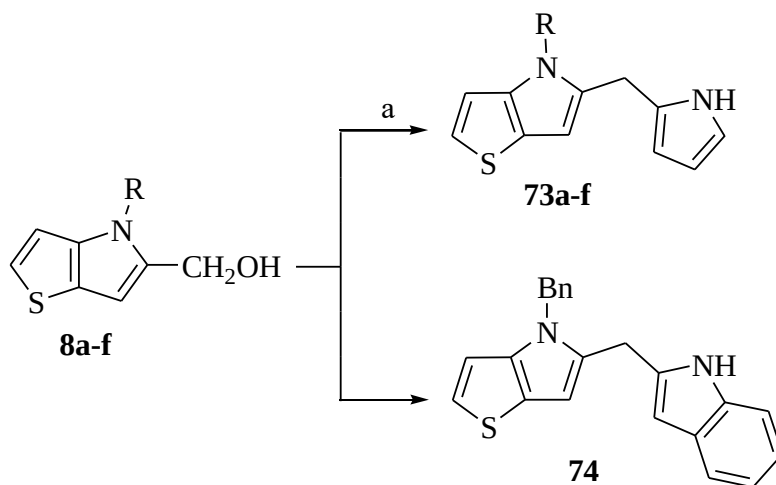
Реагенты и условия: а) H₂O, HCl, rt.

Схема 2.18

Таким образом, полученные бис-тиенопиррометаны **70** представляют интерес как новые «скаффолды» в дизайне и поиске новых биоактивных соединений, конструировании кросс-сопряженных структур и др.

2.8 Реакции бромирования тиенопиррометанов

Полагая, что в переходе **8**→**70** реакции протекают с участием карбокатионных интермедиатов, генерируемых H^+ -катализируемым отщеплением воды от спиртов **8**, был реализован перекрестный вариант этого превращения, путем введения в конденсацию со спиртами **8** незамещенного пиррола. В условиях получения тиенопиррометанов **70b-e** спирты **8a-f** гладко реагировали с пирролом, приводя с выходами 59-90% к ожидаемым продуктам перекрестной конденсации **73a-f**. В аналогичных условиях также была проведена реакция спирта **8d** с индолом с получением соединения **74** (схема 2.19).



R = Me (a), аллил (b), пропаргил (c), Bn (d), H (e), $(CH_2)_{19}CH_3$ (f)

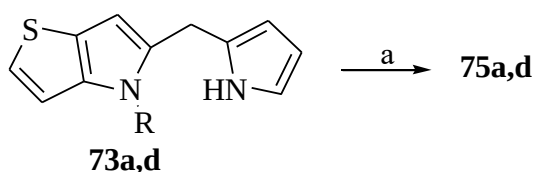
Реагенты и условия: а) пиррол, Amberlyst-15 (H^+), DCM, rt, 59-90%;
б) индол, Amberlyst-15 (H^+), DCM, rt, 35%.

Схема 2.19

В спектрах синтезированных несимметричных димеров **73** наблюдается появление характерных сигналов протонов метиленовой группы в области 4.00-4.16 м.д.

Одним из вариантов использования соединений типа **73** является выход к π -сопряженным материалам донорного типа. Для превращения метиленразделенной системы π -связей тиенопиррометанов **73a,d** в сопряженную исследовали их реакции с *N*-бромсукцинимидом (NBS). Было предположено, что под действием NBS произойдет окислительная полимеризация соединений **73** и здесь возможно образование олигомеров и полимеров с единой сопряженной системой π -связей (схема 2.20).

Реакции эквимольных количеств соединений **73a,d** с NBS проводили в растворе тетрахлорметана при комнатной температуре, контролируя ход реакции по ТСХ (3-5 ч). По мере израсходования исходного тиенопиррола реакционная масса окрашивалась в синий цвет и наблюдалось выпадение осадка. Осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром, дихлорметаном и сушили на воздухе. В результате были получены порошкообразные вещества **75a,d** глубокого темно-синего или темно-фиолетового цвета с выходами 80-90%. Эти вещества не растворялись в органических растворителях, кислотах (H_2SO_4 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) и водных растворах щелочей. Они не претерпевали изменений при действии NEt_3 и NaBH_4 . Из-за плохой растворимости нам не удалось получить спектры ЯМР ^1H и ^{13}C этих продуктов.



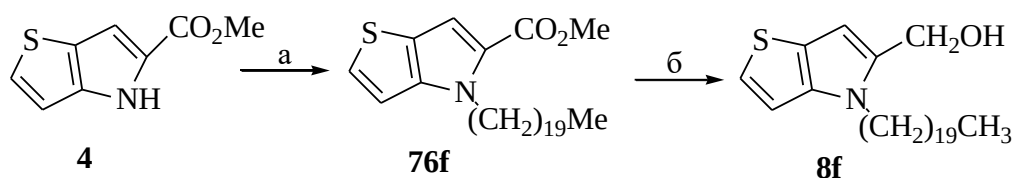
R = Me (a), аллил (b), пропаргил (c), Bn (d), H (e), $(\text{CH}_2)_{19}\text{CH}_3$ (f)

Реагенты и условия: а) NBS, CCl_4 .

Схема 2.20

Как известно, одним из приемов улучшения растворимости в органических растворителях является введение в структуру соединения длинных липофильных алкильных заместителей. С этой целью *N*-алкилированием арахидиновым спиртом ранее описанного соединения **4** в условиях реакции Мицунобу (схема 2.21)

получили эфир **76f**, который после восстановления в спирт **8f** действием LiAlH_4 и конденсации с пирролом, трансформировали в производное тиенопиррометана **73f** (схема 2.20).

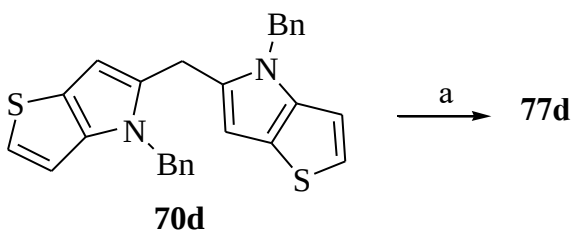


Реагенты и условия: а) $\text{Me}(\text{CH}_2)_{19}\text{OH}$, PPh_3 , DEAD, ТГФ, 72%;
б) LiAlH_4 , ТГФ, 80%.

Схема 2.21

Реакция соединения **73f** с NBS также протекала гладко с окрашиванием реакционной массы в сине-фиолетовый цвет (схема 2.20). После обработки реакционной массы был получен темно-синего цвета осадок, который не растворялся в органических растворителях [141].

В аналогичных условиях было опробовано бромирование с помощью NBS ранее полученного димера **70d** (схема 2.22); при этом также образуется продукт полимерного типа **77d**, что подтверждает общий характер этого превращения.



Реагенты и условия: а) NBS, CCl_4 .

Схема 2.22

Таким образом, были получены продукты перекрестной конденсации спиртов **8** с пирролом, которые после бромирования под действием NBS приводили к нерастворимым осадкам, структуры которых пока не установлены. Введение длинного алкильного заместителя не дало ожидаемого повышения

растворимости продукта бромирования для установления структуры получаемого полимера спектральными методами.

2.9 Электрохимические и оптические свойства производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты

При исследовании новых функционально замещенных производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролов особое внимание уделяется изучению электрохимических свойств. Основная задача, решаемая электрохимическими методами – это определение потенциалов восстановления и окисления как меры энергии граничных орбиталей сольватированных молекул и оценка устойчивости продуктов электронного переноса. Абсолютное большинство публикаций в обозначенной области посвящено вольтамперометрическому изучению процессов окисления (например, [142]). Потенциалы окисления являются своего рода «паспортной» характеристикой производных тиенопирролов. Закономерный интерес к этим данным обусловлен их широким практическим применением.

Влияние электронодонорных или электроноакцепторных функциональных групп синтезированных кислот **6a-d** оценивали исходя из полученных методом циклической вольтамперометрии величин потенциалов окисления. Измерения проводили в растворе *o*-дихлорбензола в присутствии 0.1М Bu₄NPF₆, относительно Fe/Fe⁺. Приведенные на рисунке 2.2 циклические вольтамперограммы для производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты демонстрируют схожесть электрохимического поведения.

Несимметричные аддукты **6a-d** показали одноэлектронную стадию восстановления с необратимыми волнами (их восстановление затрудняется эффективной конъюгацией с сильными донорами тиенопиррола). Пик окисления на циклических кривых соответствует окислению пиррольного атома азота. Пик окисления для соединения **6a** показал более низкий потенциал окисления, чем для включающих ненасыщенную >C=C< связь соединений **6b**, **6d**. Величина начала окисления (E_{ox}^{onset}) сдвигается к более низкому потенциалу в ряду **6c**→**6d**→**6b**→**6a**, четко отражая различия в донорной или акцепторной

способности функциональных групп.

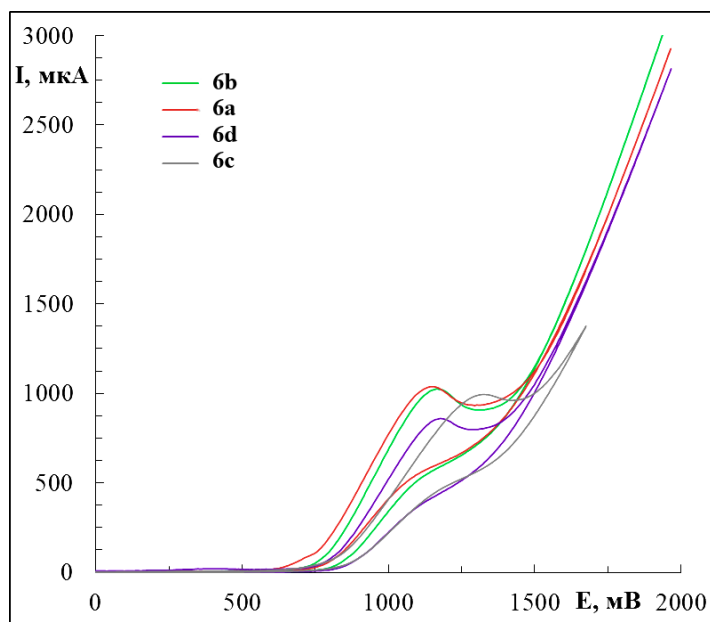


Рисунок 2.2 – Циклические вольтамперограммы кислот **6a-d**

Например, для метильной группы соединений **6a** (-0.71 В) начало окисления катодно сдвинуто по сравнению с электроноакцепторными непредельными **6b** (-0.75 В), **6c** (-0.78 В) и бензильным **6d** (-0.76 В) заместителями (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Электрохимические и фотофизические параметры для кислот **6a-d**

Экспериментальные данные	Соединение			
	6a	6b	6c	6d
$E_{\text{ox}}^{\text{onset}, a}$ В	0.71	0.75	0.78	0.76
$E_{\text{pa}},^b$ В	1.13	1.16	1.32	1.17
$E_{\text{НОМО}},^c$ эВ	-5.51	-5.55	-5.58	-5.56
$E_{\text{LUMO}},^d$ эВ	-1.20	-1.24	-1.26	-1.25
$E_{\text{gap}}^{\text{Opt}, e}$ эВ	4.31	4.31	4.32	4.31
Расчетные данные f , эВ	6a	6b	6c	6d
$E_{\text{НОМО}}$	-5.70	-5.72	-5.79	-5.74

Продолжение таблицы 2.1

Экспериментальные данные	Соединение			
	6a	6b	6c	6d
E_{LUMO}	-1.14	-1.17	-1.23	-1.15
СЭ	2.07	2.10	2.17	2.11
$E_{\text{gap}}^{\text{DFT},g}$	4.56	4.55	4.56	4.59

Потенциалы приведены относительно стандартного потенциала редокс-системы Fc/Fc^+ .

$^a E_{\text{ox}}^{\text{onset}}$ – потенциал начала окисления, В;

$^b E_{\text{pa}}$ – потенциал пика окисления, В;

$^c E_{\text{HOMO}} = - (E_{\text{ox}}^{\text{onset}} + 4.8)$, эВ;

$^d E_{\text{LUMO}} = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{gap}}^{\text{Opt}})$, эВ;

$^e E_{\text{gap}}^{\text{Opt}}$ – оптический зазор, рассчитан из края полосы спектра поглощения;

f расчёт методом B3LYP/6-31G(d)

$^g E_{\text{gap}}^{\text{DFT}}$ – энергетический зазор.

Введение электронодонорных заместителей в структуру тиенопиррола, вызывающее катодные сдвиги значений $E_{\text{ox}}^{\text{onset}}$, в свою очередь приводит к повышению энергетического уровня НОМО, рассчитывающегося из уравнения $E_{\text{HOMO}} = - (E_{\text{ox}}^{\text{onset}} + 4.8)$ [21]. В свою очередь, энергетический уровень LUMO соединений определяют по краю полосы поглощения в электронных спектрах $^d E_{\text{LUMO}} = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{gap}}^{\text{Opt}})$, где оптический зазор $E_{\text{gap}}^{\text{Opt}}$ находят из минимальной энергии ($h\nu$) фотонов, которые поглощаются веществами.

Исследование электронных спектров поглощения производных 4H-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты **6a-d** в растворе ацетонитрила выявило, что для всех производных (**6a-d**) имеет место аналогия спектров поглощения с максимумами при 287-288 нм, следовательно, и величины оптического зазора $E_{\text{gap}}^{\text{Opt}}$, оцененной по пику поглощения УФ-видимой области (рисунок 2.3 и таблица 2.1).

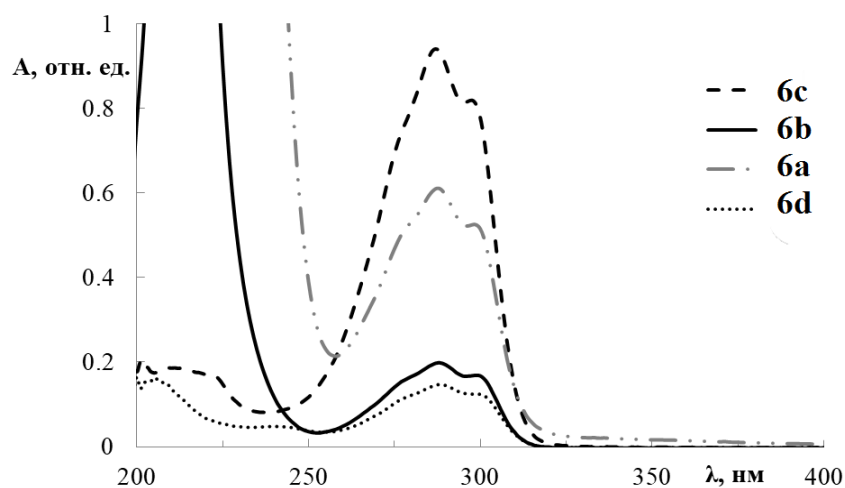


Рисунок 2.3 – Электронные спектры поглощения кислот **6a-d** в ацетонитриле

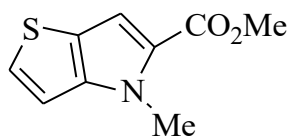
Необходимо отметить, что все соединения имеют низко лежащую НОМО и относительно большую ширину запрещенной зоны $E_{\text{gap}}^{\text{Opt}}$, что придает стабильность и устойчивость к окружающей среде и делает эти молекулы жизнеспособными кандидатами на роль компонентов электронных материалов.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры (ХИ, вода) зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV (шприцевой ввод раствора образца в $\text{CHCl}_3\text{--MeCN}$ при расходе 0.1 мл/мин, элюент $\text{MeCN--H}_2\text{O}$, 95:5, в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250 °С, напряжение на капилляре интерфейса 5 В). Углы вращения измерены на поляриметре «Perkin-Elmer341М». Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA3000». Для определения наличия брома в структуре использовали колбовый метод определения галогенов Шёнигера (раствор поглощения – 1 мл раствора 2 н. КОН, 0.5 мл раствора H_2O_2 и 5 мл бидистиллята для смачивания стенок колбы) [143]. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Сорбфил (Россия), проявление раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150 °С. Продукты выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (30-60 г адсорбента на 1 г вещества).

Метил 4Н-тиено[3,2-*b*]пирроло-5-карбоксилат (**4**) получен согласно [3, 22], спектральные характеристики совпадают с приведенными в указанных работах.

Метил 4-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пирроло-5-карбоксилат 5a. К суспензии

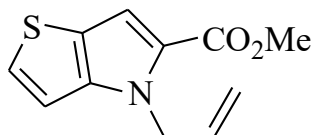


0.06 г (2.29 ммоль) NaN (предварительно отмытый безводным гексаном из 55% суспензии в минеральном масле) в 10 мл безводного ТГФ при перемешивании в атмосфере аргона

добавляли по каплям раствор 0.20 г (1.10 ммоль) пиррола **4** в 2 мл ТГФ, массу перемешивали в течение 15 мин. Затем в реакционную массу по каплям добавляли 0.14 мл (2.19 ммоль) метила йодистого, перемешивали при нагревании до израсходования исходного пиррола (контроль по ТСХ). Массу охлаждали до

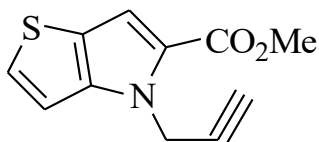
комнатной температуры и разлагали добавлением насыщенного раствора NH_4Cl , продукт экстрагировали DCM (3×20 мл), сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1) и получили 0.14 г (65%) соединения **5a** в виде слабо-желтых кристаллов. Т. пл. 62-63 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710, 1695, 1532, 1464, 1445, 1378, 1369, 1235, 1209, 1179, 1095, 1075, 962, 728. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.86 с (3H, OMe), 4.06 с (3H, NMe), 6.95 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.18 с (1H, H^6), 7.34 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 51.27 (NMe), 109.00 (C^6), 110.04 (C^3), 114.83 (C^{6a}), 121.90 (C^5), 129.13 (C^2), 135.01 ($\text{C}^{2'}$), 138.00 (C^{3a}), 164.60 (CO_2Me) [97].

Метил 4-аллил-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-карбоксилат 5b получали



аналогично **5a** из 0.06 г (0.33 ммоль) пиррола **4**, 0.01 г (0.39 ммоль) NaH и 0.08 г (0.66 ммоль) аллила бромистого с использованием 0.006 г Bu_4NI в качестве межфазного катализатора. Получили 0.70 г (95%) соединения **5b** в виде маслообразного вещества. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2948, 1703, 1699, 1532, 1464, 1441, 1395, 1303, 1256, 1216, 1175, 1103, 759, 719. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.86 с (3H, OMe), 4.98 д.д (1H, $=\text{CH}_2$, J 17.1 Гц, J 1.1 Гц) и 5.13 д.д (1H, $=\text{CH}_2$, J 16.6 Гц, J 1.2 Гц), 5.15 м (2H, NCH_2), 6.01 м (1H, $=\text{CH}$, J 17.0 Гц, J 5.3 Гц, J 5.1 Гц), 6.92 д (1H, H^3 , J 5.5 Гц), 7.21 с (1H, H^6), 7.33 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 49.38 (CH_2), 51.31 (OMe), 109.51 (C^6), 110.44 ($=\text{CH}_2$), 116.34 (C^3), 122.24 (C^{6a}), 125.86 (C^5), 129.32 (C^2), 133.95 ($\text{C}^{2'}$), 145.14 (C^{3a}), 161.92 (CO_2Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 221 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ [97].

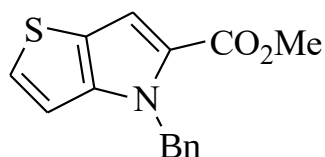
Метил 4-(2-пропин-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-карбоксилат 5c



получили аналогично **5b** из 0.37 г (2.04 ммоль) пиррола **7** и 0.45 мл (4.10 ммоль) 80%-го раствора пропаргила бромистого в толуоле. Ярко-желтые кристаллы, выход 0.42 г (94%). Т.пл. 83-86 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3106, 3265, 2953, 1692, 1534, 1492, 1464, 1438, 1394, 1377, 1306, 1261, 1220, 1181, 1171, 1111, 776, 732, 659. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.32 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.3 Гц), 3.88 с (3H, OMe),

5.38 д (2H, CH₂, *J* 2.4 Гц), 7.09 д (1H, H³, *J* 5.2 Гц), 7.22 с (1H, H⁶), 7.38 д (1H, H², *J* 5.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 36.13 (CH₂), 51.46 (OMe), 72.52 (≡CH), 78.41 (≡C), 110.10 (C⁶), 110.54 (C³), 122.60 (C^{6a}), 125.47 (C⁵), 129.73 (C²), 145.30 (C^{3a}), 162.30 (CO₂Me). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 219 (100) [M+H]⁺ [97].

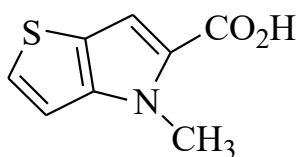
Метил 4-бензил-4H-тиено[3,2-*b*]пирроло-5-карбоксилат 5d получили



аналогично **5b** из 0.06 г (0.33 ммоль) пиррола **3** и 0.084 г (0.66 ммоль) бензила хлористого. Кристаллы желтоватого цвета, т.пл. 81-83 °С. Выход 82.0 мг (92%). ИК спектр, ν,

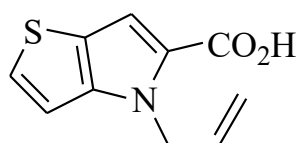
см⁻¹: 2950, 1703, 1532, 1490, 1464, 1441, 1395, 1303, 1257, 1216, 1175, 1103, 1085, 991, 918, 781, 759, 719, 666. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.83 с (3H, OMe), 5.76 с (1H, NCH₂), 6.86 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.13 д (2H, H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 7.25 с (1H, H⁶), 7.23-7.28 м (3H, H_{аром}), 7.32 д (1H, H², *J* 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 50.39 (CH₂), 51.28 (OMe), 109.78 (C⁶), 110.58 (C³), 122.39 (C^{6a}), 126.09 (C⁵), 126.65 (C_{аром}), 127.34 (C_{аром}), 128.56 (C_{аром}), 129.44 (C²), 137.94 (C_{аром}), 145.43 (C^{3a}), 161.90 (CO₂Me). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 271 (100) [M+H]⁺ [97].

4-Метил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновая кислота 6a. Было получено аналогично [144]. Т.пл. 172-174 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3445, 3094, 3080,



272, 2655, 2593, 1657, 1545, 1493, 1417, 1366, 1249, 1176, 1080, 908, 717. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 4.04 с (3H, NMe), 7.05 д (1H, H³, *J* 5.1 Гц), 7.16 с (1H, H⁶), 7.42 д (1H, H², *J* 5.1 Гц). ¹³C NMR (125 МГц, CDCl₃) δ: 33.37 (NCH₃), 108.73 (C⁶), 109.81 (C³), 121.47 (C^{6a}), 126.75 (C⁵), 128.66 (C²), 134.80 (C^{3a}), 163.31 (CO₂H). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 180 (100) [M-H]⁺.

(4-Аллил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбоновая кислота 6b. К

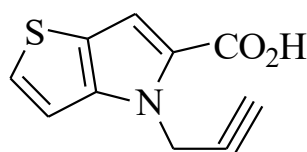


раствору 0.04 г (0.18 ммоль) эфира **5b** в 10 мл смеси этанол-вода (3:1) добавляют 0.02 мг (0.90 ммоль) LiOH и реакционную массу кипятят с обратным холодильником 1 ч (контроль методом ТСХ). Массу охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 2М раствором HCl до pH 2, осадок отфильтровывали.

Этанол упаривали, продукт экстрагировали DCM, объединенные органические экстракты промывали дистиллированной водой, сушили над MgSO_4 , растворитель упаривали. Выход 0.033 г (86%). Т.пл. 162-165 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3097, 3082, 2726, 2670, 1663, 1653, 1534, 1420, 1366, 1351, 1303, 1290, 1267, 1179, 926, 774, 721. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.01 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 17.1 Гц) и 5.15 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 10.2 Гц), 5.16 д (2H, NCH_2 , J 4.4), 6.02 м (1H, $=\text{CH}$), 6.93 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.37 с (1H, H^6), 7.39 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 49.54 (NCH_2), 110.45 (C^6), 111.48 (C^3), 116.54 ($=\text{CH}_2$), 122.52 (C^{6a}), 124.98 (C^5), 130.47 (C^2), 133.83 ($=\text{CH}$), 146.10 (C^{3a}), 166.01 (CO_2H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 208 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 164 (54) $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2]^+$, (53) 121. Найдено, %: С 58.27; Н 4.22; N 6.58; S 15.79. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 57.95; Н 4.38; N 6.76; S 15.47 [98].

[4-(Проп-2-ин-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил]карбоновая кислота 6с.

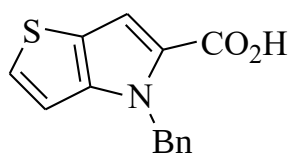
Получают аналогично **6b** из 0.15 г (0.78 ммоль) эфира **5с** и 0.093 г (3.90 ммоль)



LiOH . Выход 0.14 г (87%). Т.пл. 204-206 °С (с разлож.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1670, 1496, 1468, 1439, 1377, 1301, 1266, 724, 669. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.69 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J = 2.4 Гц), 5.49 с (2H, NCH_2), 7.15 д (1H, H^3 , J 5.5 Гц), 7.21 с (1H, H^6), 7.47 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 35.33 (CH_2), 72.08 ($\equiv\text{CH}$), 78.47 ($\equiv\text{C}$), 109.78 (C^6), 110.34 (C^3), 122.45 (C^{6a}), 125.88 (C^5), 129.17 (C^2), 145.09 (C^{3a}), 163.01 (CO_2H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 206 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 58.76; Н 3.32; N 6.57; S 15.96. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.52; Н 3.44; N 6.82; S 15.62 [98].

(4-Бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)карбоновая кислота 6d.

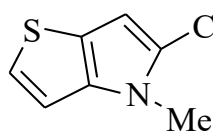
Получают аналогично **6с** из 0.16 г (0.59 ммоль) эфира **5d** и 0.071 г (2.95 ммоль)



LiOH . Выход 0.13 г (83%). Т.пл. 180-182 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2726, 2870, 1673, 1668, 1491, 1367, 1311, 1298, 1269, 1177, 736, 722, 709. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.84 с (2H, NCH_2), 7.13 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.16 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.22 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31 с (1H, H^6), 7.49 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц). Спектр

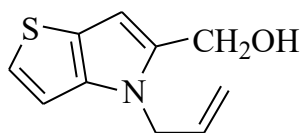
ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 49.61 (CH_2), 109.62 (C^6), 111.04 (C^3), 122.20 (C^{6a}), 123.10 (C^5), 126.80 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.15 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.35 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.39 (C^2), 131.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.60 (C^{3a}), 161.93 (CO_2H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (100) $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2]^+$. Найдено, %: С 65.72; Н 4.42; N 5.58; S 12.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.35; Н 4.31; N 5.44; S 12.46 [98].

(4-Метил-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-ил)метанол 8a. К перемешиваемой



суспензии 0.04 г (1.05 ммоль) LiAlH_4 в безводном ТГФ в атмосфере аргона прибавляли по каплям раствор 0.07 г (0.36 ммоль) соединения **5a** в безводном ТГФ. Реакционную массу перемешивали до полного израсходования исходного (контроль методом ТСХ), затем разлагали добавлением раствора NH_4Cl . ТГФ упаривали, экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 , упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1). Выход 63% (0.038 г). Т.пл. 71-73 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3527, 3230, 2727, 1530, 1377, 1366, 1337, 1295, 1241, 1135, 1078, 987, 975, 823, 763, 713, 654. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.79 с (3H, NCH_3), 4.01 т (1H, OH, J 5.6 Гц), 4.64 д (2H, OCH_2 , J 5.5 Гц), 6.27 с (1H, H^6), 7.02 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.11 д (1H, H^2 , J 5.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 31.28 (NMe), 56.29 (OCH_2), 99.58 (C^6), 110.23 (C^3), 120.70 (C^{6a}), 121.30 (C^5), 122.18 (C^2), 138.36 (C^{3a}). Масс-спектр, m/z (I , %): 168 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [97].

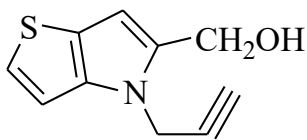
(4-Аллил-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-ил)метанол 8b получен аналогично **8a** из 0.06 г (0.27 ммоль) соединения **5b** действием 0.012 г (0.32 ммоль) LiAlH_4 .



Выход 0.038 г (72%), маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2948, 1703, 1699, 1532, 1464, 1441, 1395, 1303, 1256, 1216, 1175, 1103, 759, 719. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.82 уш.с (1H, OH), 4.65 с (2H, OCH_2), 4.75 д (2H, NCH_2 , J 4.8 Гц), 4.99 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 17.1 Гц) и 5.16 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 10.1 Гц), 5.99 м (1H, $=\text{CH}$, J 5.1, 10.2, 5.3 Гц), 6.38 с (1H, H^6), 6.89 д (1H, H^3 , J 5.1 Гц), 7.09 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц), δ , м.д.: 48.04 (NCH_2), 57.51 (OCH_2), 101.17 (C^6),

110.46 ($=\text{CH}_2$), 116.57 (C^3), 121.94 (C^{6a}), 122.01 (C^5), 123.78 (C^2), 134.06 ($=\text{CH}$), 141.47 (C^{3a}). Найдено, %: С 62.48, Н 5.49, N 7.46, S 16.98. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NOS}$ Вычислено, %: С 62.15, Н 5.74, N 7.25, S 16.59 [97].

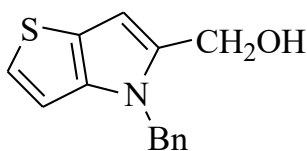
4-[(2-Пропин-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-ил]метанол 8с получен



аналогично **8a** восстановлением 0.06 г (0.27 ммоль) соединения **5с** действием 0.012 мг (0.33 ммоль) LiAlH_4 в ТГФ. Выход 81% (0.042 г), светло-желтые кристаллы, т.пл.

66-68°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3312, 3270, 3203, 2950, 1462, 1400, 1438, 1377, 1364, 1330, 1295, 1013, 782, 721, 682, 655. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.79 с (1H, OH), 2.87 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.3 Гц), 4.73 с (2H, OCH_2), 5.06 д (2H, CH_2 , J 2.3 Гц), 6.33 с (1H, H^6), 7.12 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.15 д (2H, H^2 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 34.40 (CH_2), 56.38 (OCH_2), 73.08 ($\equiv\text{CH}$), 78.91 ($\equiv\text{C}$), 100.47 (C^6), 110.72 (C^3), 122.10 (C^{6a}), 122.77 (C^2), 125.86 (C^5), 144.10 (C^{3a}). Найдено, %: С 62.46, Н 4.49, N 7.46, S 16.49. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$. Вычислено, %: С 62.80, Н 4.74, N 7.32, S 16.77 [97].

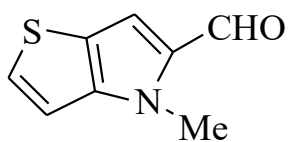
(4-Бензил-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-ил)метанол 8d получен аналогично **8a** из 0.06 г (0.22 ммоль) соединения **5d** действием 0.01 г (0.27 ммоль) LiAlH_4 .



Выход 0.034 г (64%), маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.д.: 2.17 с (1H, OH), 4.65 с (2H, OCH_2), 5.39 с (1H, NCH_2), 6.45 с (1H, H^6), 6.78 д (1H, H^3 , J

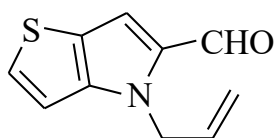
5.3 Гц), 7.06 д (1H, H^2 , J 5.2 Гц), 7.09 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 7.29 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 49.24 (CH_2), 57.68 (OCH_2), 101.56 (C^6), 110.50 (C^3), 122.60 (C^{6a}), 123.93 (C^2), 126.44 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.56 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.80 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.98 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.70 (C^{3a}). Масс-спектр, m/z (I , %): 244 (5) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 226 (100) $[\text{M}-\text{OH}]^+$. Найдено, %: С 69.10, Н 5.39, N 5.76, S 13.18. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$. Вычислено, %: С 68.89, Н 5.47, N 5.44, S 13.44 [97].

4-[(2-Метил)-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-карбальдегид 9a. К раствору 0.03 г (0.18 ммоль) спирта **8a** в 5 мл DCM в атмосфере аргона добавили в один прием 0.087 г (0.27 ммоль) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в присутствии каталитических количеств ТЕМПО, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до



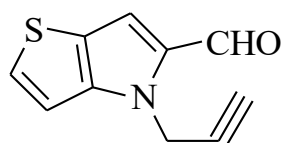
израсходования исходного (~3 ч, контроль методом ТСХ). Затем растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 5:1) и получили 0.02 г (68%) соединения **9a** в виде маслообразного вещества. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1662, 1539, 1472, 1382, 1291, 1154, 1135, 1085, 846, 835, 763, 726, 669, 601. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.д.: 4.09 с (3H, Me), 6.96 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.10 с (1H, H⁶), 7.48 д (1H, H², *J* 5.4 Гц), 9.64 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 34.47 (NMe), 109.82 (C⁶), 115.39 (C³), 123.15 (C^{6a}), 132.33 (C²), 136.10 (C^{3a}), 147.82 (C⁵), 180.69 (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 166 (100) [M+H]⁺, 183 (14) [M+H+H₂O]⁺, 207 (50) [MH+MeCN]⁺ [97].

4-Аллил-4H-тиено[3,2-*b*]пирроло-5-карбальдегид 9b получен аналогично



9a окислением 0.06 г (0.31 ммоль) соединения **8b** с помощью 0.15 г (0.47 ммоль) PhI(OAc)₂ в присутствии каталитических количеств TEMPO. Выход 0.048 г (82%) в виде маслообразного вещества. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2924, 2850, 1730, 1652, 1648, 1533, 1472, 1409, 1388, 1298, 831, 726. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.02 д (1H, =CH₂, *J* 17.1 Гц) и 5.16 м (1H, =CH₂), 5.17 д (2H, NCH₂, *J* 4.9 Гц), 6.0 м (1H, =CH), 6.94 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.13 с (1H, H⁶), 7.46 д (1H, H², *J* 5.4 Гц), 9.63 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц), δ , м.д.: 49.43 (NCH₂), 110.29 (C⁶), 115.84 (C³), 116.81 (=CH₂), 123.65 (C^{6a}), 132.35 (=CH), 133.48 (C²), 135.54 (C^{3a}), 150.52 (C⁵), 180.36 (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 191 (100) [M+H]⁺ [97].

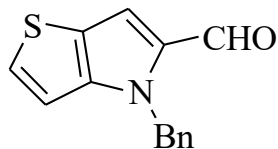
4-[(2-Пропин-1-ил)-4H-тиено[3,2-*b*]пирроло-5-карбальдегид 9c получен аналогично **9a** окислением 0.06 г (0.31 ммоль) соединения **8c** с помощью 0.15 г (0.47 ммоль) PhI(OAc)₂ в присутствии каталитических количеств TEMPO. Выход 78% (0.046 г) в виде бледно-желтых кристаллов, т.пл. 60-62 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹:



3215, 3102, 2828, 2798, 2112, 1651, 1534, 1467, 1387, 1337, 1295, 1248, 1188, 1134, 1055, 968, 776, 728, 675, 601. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.д.: 2.35 с (1H, $\equiv$ CH), 5.41 д (2H, CH₂, *J* 7.3 Гц), 7.12 д (1H, H³, *J* 5.8 Гц), 7.13 с (1H, H⁶), 7.51 д (1H, H², *J* 5.4 Гц), 9.63 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 36.19 (CH₂),

73.09 ($\equiv\text{CH}$), 76.99 ($\equiv\text{C}$), 110.55 (C^6), 116.47 (C^3), 124.60 (C^{6a}), 127.40 (C^5), 132.77 (C^2), 146.80 (C^{3a}), 180.56 (CHO). Масс-спектр, m/z (I , %): 189 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [97].

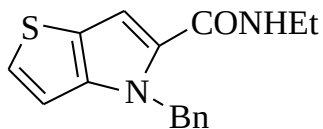
4-Бензил-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-карбальдегид 9d получили



аналогично **9a** из 0.034 г (0.14 ммоль) неочищенного спирта **8d** окислением 0.069 г (0.21 ммоль) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в присутствии каталитических количеств ТЕМРО. Выход 0.023 г (68%) в виде маслообразного вещества. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500

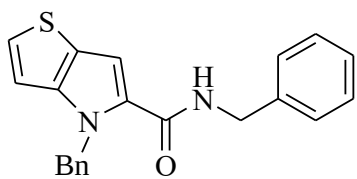
МГц), δ , м.д.: 4.86 с (2H, OCH_2), 6.54 д (1H, H^6 , J 5.0 Гц), 7.28-7.38 м (6H, H^3 , $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.43 д (1H, H^2 , J 5.5 Гц), 7.89 д (1H, CHO , J 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 45.69 (CH_2), 105.10 (C^6), 113.55 (C^3), 124.60 (C^{6a}), 127.0 (C^5), 127.71 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.36 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.10 (C^2), 134.50 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.76 (C^{3a}), 161.50 (CO_2Me). Найдено, %: С 69.29, Н 4.36, N 5.68, S 13.66. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}$. Вычислено, %: С 69.68, Н 4.59, N 5.80, S 13.29 [97].

N-Этил-4-бензил-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-карбоксамид 10d. К 0.03 г (8.13 ммоль) кислоты **6d** добавляют 3 мл 70%-ного водного раствора этиламина,

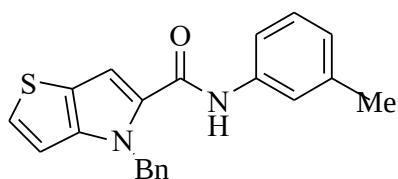


массу перемешивают до израсходования исходной кислоты (~7 суток, контроль по ТСХ). Затем воду частично упаривали, экстрагировали DCM, органические экстракты

сушили MgSO_4 , упаривали и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход 0.03 г (96%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3508, 2956, 2833, 1753, 1737, 1723, 1464, 1380, 1228, 1198, 1067, 1045, 1012, 981, 925, 899, 783. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.19 т (3H, Me , J 7.3 Гц), 3.42 к.д (2H, NCH_2 , J 7.3 Гц, J 13.1 Гц), 5.76 с (2H, CH_2Ph), 5.99 уш.с (1H, NH), 6.79 с (1H, H^6), 6.84 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.16 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 7.20 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.26 т (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.96 (Me), 34.33 (NCH_2), 50.27 (NCH_2), 103.30 (C^6), 110.80 (C^3), 121.96 (C^{6a}), 126.93 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.26 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.32 (C^5), 128.50 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.40 (C^2), 138.23 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 141.50 (C^{3a}), 158.40 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 (5) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6]^+$, 222 (15), 191 (51), 173 (100), 111 (48). Найдено, %: С 67.96; Н 5.86; N 9.68; S 11.54. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.58; Н 5.67; N 9.85; S 11.27 [98].

N'*,4-Дибензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид*12. К**

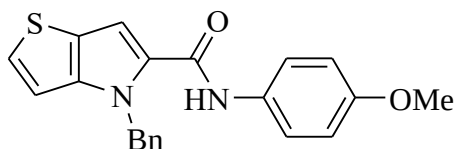
перемешиваемому раствору 0.053 г (0.206 ммоль) кислоты **6d** в 15 мл CHCl_3 при 0°C добавляли 0.12 г (1.031 ммоль) тионилхлорида и каталитические количества (1-2 капли) ДМФА. Температуру реакционной массы довели до комнатной, затем кипятили до израсходования исходной кислоты (контроль методом ТСХ). Массу охлаждали, упаривали CHCl_3 и ДМФА (азеотропно с толуолом), получали 0.057 г хлорангидрида **11**, который без очистки вводили в следующую стадию. К раствору 0.057 г (0.206 ммоль) полученного хлорангидрида **11** в 15 мл CHCl_3 добавляли по каплям раствор 0.027 г (0.247 ммоль) бензиламина в 0.3 мл пиридина, реакционную массу кипятили, после окончания реакции (контроль методом ТСХ) массу охлаждали, промывали холодным 5%-м раствором HCl , органический слой сушили MgSO_4 , растворитель упаривали. Продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход 0.045 г (63.4%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 125–127 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322, 3087, 3083, 3029, 2924, 1633, 1544, 1537, 1514, 1496, 1453, 1439, 1393, 1353, 1299, 1262, 1225, 1204, 1184, 1086, 1029, 908, 752, 717, 697, 665. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 4.56 д (2H, NCH_2 , *J* 5.6 Гц), 5.79 с (2H, CH_2Ph), 6.32 уш.с (1H, NH), 6.82 с (1H, H^6), 6.87 д (1H, H^3 , *J* 5.3 Гц), 7.16 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, *J* 7.1 Гц), 7.22 д (1H, H^2 , *J* 5.3 Гц), 7.24–7.29 м (6H, Ph), 7.31–7.34 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 43.40 (CH_2), 50.40 (CH_2), 103.84 (C^6), 110.79 (C^3), 122.11 (C^{6a}), 126.98 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.36 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.49 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.53 (C^5), 127.67 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.70 (C^2), 128.74 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.08 (C^5), 138.28 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.40 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.32 (C^{3a}), 162.04 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, *m/z* (*Иотн*, %): 347 (100) [$\text{M}+\text{H}$]⁺ [99].

4-Бензил-*N'*-(3-метилфенил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид 13.

Получили аналогично **12** из 0.053 г (0.206 ммоль) кислоты **6d**, 0.12 г (1.031 ммоль) тионилхлорида, 0.027 г (0.247 ммоль) *m*-толуидина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.04 г (56%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 139-141 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3316,

2922, 2860, 1643, 1611, 1593, 1536, 1453, 1354, 1307, 1295, 1245, 1199, 1184, 1169, 1115, 1087, 1078, 1029, 780, 744, 718, 691, 665. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.35 с (3H, Me), 5.79 с (2H, CH_2Ph), 6.85 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 6.94 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 6.96 с (1H, H^6), 7.18–7.21 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.22–7.28 м (3H, Ph), 7.39 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.33 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.44 с (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.77 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21.52 (Me), 50.39 (NCH_2), 104.32 (C^6), 110.87 (C^3), 117.12 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 120.66 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 122.30 (C^{6a}), 125.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.00 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.44 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.63 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.89 (C^2), 130.31 (C^5), 137.85 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.00 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.77 (C^{3a}), 139.03 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 160.02 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [99].

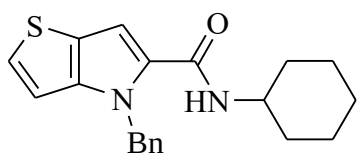
4-Бензил- N' -(4-метоксифенил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид



14. Получили аналогично **12** из 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **6d**, 0.12 г (0.973 ммоль) тионилхлорида, 0.026 мг (0.214 ммоль) *n*-анизида в 0.3 мл

пиридина. Выход 0.016 г (66.7%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 172–174 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3334, 2929, 2726, 1734, 1636, 1598, 1517, 1465, 1456, 1377, 1367, 1354, 1293, 1251, 1243, 1173, 1076, 1026, 825, 742, 720, 664. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.73 с (3H, OMe), 5.89 с (2H, CH_2Ph), 6.89 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 7.12 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.19–7.22 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.23–7.26 м (3H, Ph), 7.28 с (1H, H^6), 7.39 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.68 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.1 Гц), 9.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 49.74 (OMe), 54.77 (NCH_2), 104.70 (C^6), 111.15 (C^3), 113.72 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 121.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 122.0 (C^{6a}), 127.31 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.16 (C^5), 127.69 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.36 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.30 (C^2), 132.40 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.98 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.45 (C^{3a}), 156.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 160.0 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [99].

4-Бензил- N' -циклогексил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **15.**

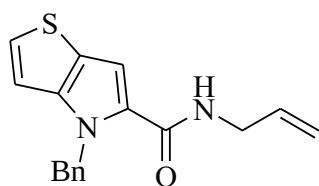


Получили аналогично **12** из 0.053 г (0.206 ммоль) кислоты **6d**, 0.12 г (1.031 ммоль) тионилхлорида, 0.02 г (0.227 ммоль) циклогексиламина и 0.3 мл пиридина. Выход 0.041 г (58.7%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 212–214 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3301,

2931, 2851, 1749, 1618, 1546, 1519, 1496, 1452, 1437, 1392, 1357, 1314, 1297, 1256,

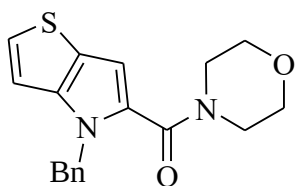
1242, 1232, 1204, 1185, 1139, 1086, 1059, 1029, 964, 855, 837, 815, 782, 755, 720, 668. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.16–1.26 м (4H, CH_2), 1.36–1.43 (2H, CH_2), 1.62–1.65 м (1H, CH_2), 1.71–1.74 м (1H, CH_2), 1.96–1.99 м (2H, CH_2), 5.74 с (2H, NCH_2), 5.83 м (1H, CH), 6.78 с (1H, H^6), 6.85 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.17 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.19 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.22 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц), 7.25–7.28 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 24.90 (CH_2), 25.67 (CH_2), 33.29 (CH_2), 48.20 (CH), 50.35 (NCH_2), 103.17 (C^6), 110.80 (C^3), 122.01 (C^{6a}), 127.03 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.24 (C^2), 127.29 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.53 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.79 (C^5), 138.27 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.98 (C^{3a}), 161.31 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [99].

4-Бензил- N' -аллил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид 16. Получили аналогично **12** из 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **6d**, 0.12 г (0.973 ммоль) тионилхлорида, 0.013 г (0.233 ммоль) аллиламина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.038 г (65.5%), светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330, 3086, 3030, 2924,



2858, 1734, 1633, 1606, 1541, 1515, 1496, 1454, 1440, 1394, 1373, 1357, 1299, 1265, 1229, 1203, 1186, 1141, 1086, 1029, 992, 919, 821, 783, 751, 718, 695, 666. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.01 уш.с (2H, CH_2), 5.15 д.д (1H, $=\text{CH}_2$, J 10.3 Гц, J 1.3 Гц) и 5.19 д.д (1H, $=\text{CH}_2$, J 17.1 Гц, J 1.3 Гц), 5.16 д (2H, NCH_2 , J 4.4 Гц), 5.77 с (2H, CH_2Ph), 5.89 м (1H, $=\text{CH}$, J 10.6 Гц и J 5.4 Гц), 6.09 уш.с (1H, NH), 6.84 с (1H, H^6), 6.85 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.15 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 7.21 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.22 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц), 7.25–7.28 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 41.78 (CH_2), 50.36 (NCH_2), 103.65 (C^6), 110.82 (C^3), 116.32 ($=\text{CH}_2$), 122.09 (C^{6a}), 125.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.96 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.56 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.62 (C^2), 130.10 (C^5), 134.31 ($=\text{CH}$), 138.23 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.24 (C^{3a}), 161.95 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 297 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [99].

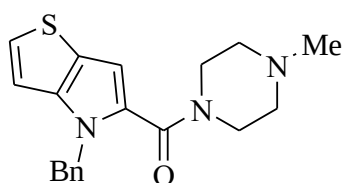
4-Бензил- N' -морфолинил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид 17.



Получили аналогично **12** из 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **6d**, 0.12 мг (0.973 ммоль) тионилхлорида, 0.02 г (0.233 ммоль) морфолина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.045 г (71.4%), светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085, 3062, 2964, 2922,

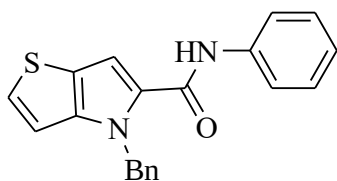
2856, 1614, 1530, 1515, 1496, 1454, 1440, 1342, 1300, 1271, 1245, 1179, 1114, 1086, 1017, 1007, 839, 789, 748, 718, 665. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.47 м (2H, NCH_2), 3.62 т (2H, NCH_2 , J 4.7 Гц), 5.48 с (2H, CH_2Ph), 6.53 с (1H, H^6), 6.92 д (1H, H^3 , J 5.2 Гц), 7.11 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 7.18 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.22-7.28 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 38.74 (CH_3), 45.57 (NCH_2), 50.17 (NCH_2), 66.73 (OCH_2), 104.47 (C^6), 110.47 (C^3), 121.88 (C^{6a}), 126.26 (C^2), 127.28 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.71 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.54 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.81 (C^5), 138.22 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.16 (C^{3a}), 162.94 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [99].

4-Бензил- N' -(4-метилпиперазин-1-ил)-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид 18. Получили аналогично **12** из 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **6d**, 0.12 мг (0.973 ммоль) тионилхлорида, 0.023 г (0.233 ммоль) *N*-метилпиперазина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.045 г (68.2%), коричневое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} :



3443, 3087, 3064, 3030, 2933, 2858, 2795, 1724, 1614, 1529, 1497, 1473, 1457, 1420, 1388, 1369, 1342, 1291, 1256, 1220, 1202, 1182, 1171, 1147, 1073, 1020, 1001, 975, 841, 788, 748, 732, 718, 700, 665, 654, 585. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.24 с (3H, Me), 3.67 м (2H, NCH_2), 4.18-4.25 м (2H, NCH_2), 5.47 с (2H, CH_2Ph), 6.54 с (1H, H^6), 6.91 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.12 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.19 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.22-7.27 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 38.74 (Me), 45.73 (NCH_2), 50.16 (NCH_2), 54.63 (NCH_2), 104.43 (C^6), 110.44 (C^3), 121.87 (C^{6a}), 126.52 (C^2), 127.36 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.08 (C^5), 138.26 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.04 (C^{3a}), 162.91 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [99].

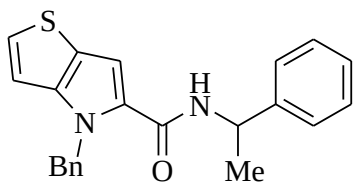
4-Бензил- N -фенил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид 19. Получают аналогично **25** из 0.12 г (0.467 ммоль) кислоты **6d**, 0.12 г (0.934 ммоль) оксалилхлорида, 0.056 г (0.61 ммоль) анилина и 0.5 мл пиридина. Выход 0.11 г (85%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 158-160 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} :



3319, 2925, 2853, 1762, 1741, 1654, 1643, 1596, 1534, 1518, 1497, 1454, 1437, 1394, 1356, 1315, 1241, 1182, 1157, 1086, 1077, 1030, 908, 840, 755, 718, 693. Спектр ЯМР

^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.79 с (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 6.87 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 6.98 с (1H, H^6), 7.36 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.14 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.19 (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.22–7.28 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.33 т (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.36–7.43 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.57 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.08 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^1H (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 50.37 (NCH_2), 104.31 (C^6), 110.81 (C^3), 119.99 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 122.25 (C^{6a}), 124.20 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.95 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.39 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.30 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.04 (C^2), 130.13 (C^5), 137.85 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.95 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.78 (C^{3a}), 159.95 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [100].

4-Бензил-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-4*H*-тиено-[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид

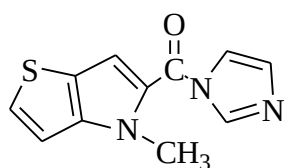


20. Получают аналогично **12** из 0.1 г (0.389 ммоль) кислоты **5a**, 0.099 г (0.778 ммоль) оксалилхлорида, 0.057 г (0.467 ммоль) (*R*)-(+)- α -метилбензиламина в 0.5 мл пиридина. Выход 0.11 г (72%), бледно-желтые кристаллы,

т.пл. 137–138°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -50° (c 0.14, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3306, 3029, 2975, 2931, 1701, 1629, 1536, 1513, 1496, 1453, 1395, 1375, 1355, 1299, 1254, 1230, 1183, 1085, 1059, 1029, 910, 839, 784, 752, 717, 698, 668. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.55 д (3H, Me, J 6.9 Гц), 5.26 к (1H, NCH, J 7.0 Гц), 5.75 д.д (2H, CH_2Ph , J 5.7 Гц, J 15.5 Гц), 6.30 д (1H, NH, J 7.3 Гц), 6.83 с (1H, H^6), 6.86 д (1H, H^3 , J 5.2 Гц), 7.15 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.22 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.24–7.29 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32–7.36 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21.96 (Me), 48.67 (NCH), 50.33 (NCH_2), 103.76 (C^6), 111.81 (C^3), 122.10 (C^{6a}), 126.13 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.07 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.35 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.57 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.72 (C^5), 128.68 (C^2), 138.24 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.37 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.19 (C^{3a}), 161.39 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [100].

5-(1*H*-Имидазол-1-илкарбонил)-4-метил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол **21a**. К

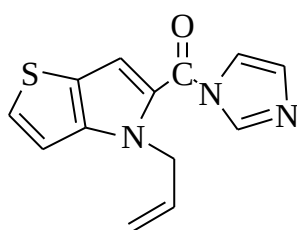
перемешиваемому раствору 0.02 г (0.11 ммоль) кислоты **6a** в 10 мл безводного DCM добавляют 0.022 г (0.13 ммоль) *N,N*-карбонил-диимидазола (CDI), массу перемешивают при комнатной температуре 3–4 ч до израсходования исходной кислоты **6a** (контроль методом ТСХ). Затем растворитель упаривали, продукт очищали



колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 1:1). Выход 0.022 г (85%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298, 3061, 2925, 2852, 2375, 1672, 1664, 1437, 1375, 1275, 1234, 1187, 1097, 1062, 1022, 904, 748, 724. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 4.09 с (3H, NMe), 7.01 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.09 с (1H, H⁶), 7.18 с (1H, H⁴_{имидазол}), 7.51 д (1H, H², *J* 5.4 Гц), 7.62 с (1H, H⁵_{имидазол}), 8.25 с (1H, H²_{имидазол}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 34.74 (NMe), 110.02 (C⁶), 112.62 (C³), 118.38 (H⁴_{имидазол}), 122.84 (C^{6a}), 127.32 (H⁵_{имидазол}), 130.45 (H²_{имидазол}), 132.52 (C²), 137.90 (C⁵), 147.96 (C^{3a}), 157.83 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 273 (50) [MH+MeCN]⁺, 232 (100) [M+H]⁺, 164 (49) [M-Im]⁺. Найдено, %: C 57.46, H 4.08, N 18.35, S 14.13. C₁₁H₉N₃OS. Вычислено, %: C 57.13, H 3.92, N 18.17, S 13.86 [98].

5-(1*H*-Имидазол-1-ил)карбонил-4-аллил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол 21b.

Получают аналогично **21a** из 0.03 г (0.15 ммоль) соединения **6b** и 28 мг (0.17 ммоль) CDI. Выход 0.03 г (84%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675, 1533, 1449, 1387, 1306, 1274, 1249, 1222, 1186, 910, 724. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц):

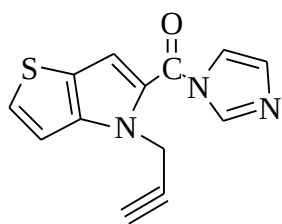


5.14 д (2H, NCH₂, *J* 5.4 Гц), 5.11 д (1H, *J* 17.1 Гц) и 5.22 д.д (1H, =CH₂, *J* 1.0 Гц, *J* 10.3 Гц), 6.07 д.д.д (1H, =CH, *J* 5.5 Гц, *J* 6.7 Гц, *J* 10.5 Гц), 7.07 д (1H, H³, *J* 5.3 Гц), 7.14 с (1H, H⁶), 7.20 с (1H, H⁴_{имидазол}), 7.53 д (1H, H², *J* 5.4 Гц), 7.74 с (1H, H⁵_{имидазол}), 8.27 с (1H, H²_{имидазол}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц,

CDCl₃), δ , м.д.: 49.69 (NCH₂), 110.40 (C⁶), 113.02 (C³), 117.27 (=CH₂), 118.36 (H⁴_{имидазол}), 123.22 (H⁵_{имидазол}), 126.77 (C^{6a}), 130.43 (H²_{имидазол}), 132.55 (C²), 133.27 (=CH), 137.86 (C⁵), 147.40 (C^{3a}), 157.61 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 299 (21) [MH+MeCN]⁺, 258 (100) [M+H]⁺, 190 (61) [M-Im]⁺, 162 (22) [M-ImCO]⁺. Найдено, %: C 60.99, H 4.39, N 16.58, S 12.79. C₁₃H₁₁N₃OS. Вычислено, %: C 60.68, H 4.31, N 16.33, S 12.46 [98].

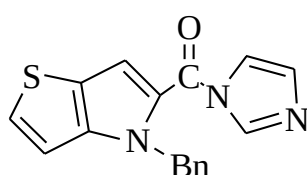
5-(1*H*-Имидазол-1-илкарбонил)-4-(проп-2-ин-1-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол 21c. Получают аналогично **21a** из 0.02 г (0.098 ммоль) соединения **6c** и 0.019 г (0.12 ммоль) CDI. Выход 0.021 г (84%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3289, 3119, 2923, 2852, 2375, 1672, 1449, 1384, 1304, 1276, 1222, 1186, 1097, 1050, 1014, 898,

776, 723. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.37 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.2 Гц), 5.33 д (2H, NCH_2 , J 2.3 Гц), 7.14 с (1H, H^6), 7.15 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.19 с (1H, $\text{H}^4_{\text{имидазол}}$), 7.56 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.63 с (1H, $\text{H}^5_{\text{имидазол}}$), 8.25 с (1H, $\text{H}^2_{\text{имидазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 36.62 (NCH_2), 73.44 ($\equiv\text{CH}$), 77.66 ($\equiv\text{C}$), 110.56 (C^6), 113.77 (C^3), 118.41 ($\text{H}^4_{\text{имидазол}}$), 123.76 ($\text{H}^5_{\text{имидазол}}$), 126.52 (C^{6a}), 130.58 ($\text{H}^2_{\text{имидазол}}$), 133.06 (C^2), 137.92 (C^5), 147.15 (C^{3a}), 157.74 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 188 (77) $[\text{M}-\text{Im}]^+$, 297 (54) $[\text{MH}+\text{MeCN}]^+$ [98].



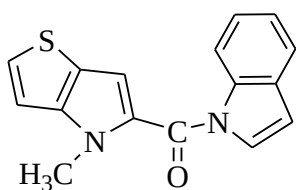
5-(1H-Имидазол-1-ил)карбонил-4-бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол 21d.

Получают аналогично **21a** из 0.03 г (0.12 ммоль) соединения **6d** и 0.023 г (0.14 ммоль) CDI. Выход 0.03 г (82%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2924, 1672, 1449, 1385, 1308, 1274, 1243, 1221, 1182, 1097, 1073, 908, 888, 745, 723. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.72 с (2H, NCH_2), 6.91 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.15 м (3H, H^6 , $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26 с (1H, $\text{H}^4_{\text{имидазол}}$), 7.29 т (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.47 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.59 с (1H, $\text{H}^5_{\text{имидазол}}$), 8.21 с (1H, $\text{H}^2_{\text{имидазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 50.79 (NCH_2), 110.60 (C^6), 113.46 (C^3), 118.42 ($\text{H}^4_{\text{имидазол}}$), 123.42 ($\text{H}^5_{\text{имидазол}}$), 127.09 (C^{6a}), 126.82 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.89 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.84 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.43 ($\text{H}^2_{\text{имидазол}}$), 132.77 (C^2), 137.90 (C^5), 148.10 (C^{3a}), 157.76 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 349 (39) $[\text{M}+\text{MeCN}]^+$, 308 (94) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 240 (100) $[\text{M}-\text{ImH}]^+$. Найдено, %: C 66.76, H 4.34, N 13.93, S 10.77. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 66.43, H 4.26, N 13.67, S 10.43 [98].



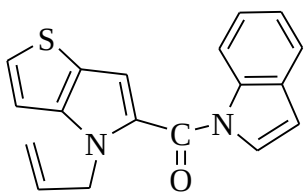
(4-Метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)(1H-индол-1-ил)метанон 22a. К

перемешиваемой суспензии 0.011 г (0.45 ммоль) NaH (предварительно отмытого безводным гексаном) в 10 мл ТГФ добавляют 0.042 г (0.36 ммоль) индола в 5 мл ТГФ, смесь перемешивают 15-20 мин. К этой смеси добавляли неочищенный продукт **21a**, полученный из 0.055 г (0.30 ммоль) кислоты **6a** и 0.059 г (0.36 ммоль) CDI. Реакционную массу кипятили до израсходования имидазолида **21a** (контроль методом ТСХ), затем охлаждали до комнатной температуры,



разлагали добавлением насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, экстрагировали DCM (3×4 мл), объединенные экстракты сушили MgSO_4 . Растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 1:10). Выход 0.06 г (71%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2925, 2852, 1664, 1449, 1437, 1382, 1368, 1319, 1294, 1231, 1207, 1183, 1122, 1059, 1017, 889, 873, 815, 766, 751, 719. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.09 с (3H, NMe), 6.65 д (1H, $\text{H}^3_{\text{индол}}$, J 3.6 Гц), 6.96 с (1H, H^6), 7.02 д (1H, $\text{H}^3_{\text{тиоф}}$, J 5.3 Гц), 7.32 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.36 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.41 д (1H, $\text{H}^2_{\text{тиоф}}$, J 5.4 Гц) 7.63 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.75 д (1H, $\text{H}^2_{\text{индол}}$, J 3.6 Гц), 8.38 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 34.41 (NMe), 107.64 (C^6), 110.07 ($\text{C}^3_{\text{индол}}$), 110.80 (C^3), 115.80 ($\text{C}^7_{\text{индол}}$), 120.86 ($\text{C}^2_{\text{индол}}$), 122.21 (C^{6a}), 123.48 и 124.47 ($\text{C}^4_{\text{индол}}$, $\text{C}^5_{\text{индол}}$), 128.05 ($\text{C}^6_{\text{индол}}$), 128.50 (C^5), 130.64 ($\text{C}^{3a}_{\text{индол}}$), 136.07 ($\text{C}^{7a}_{\text{индол}}$), 130.06 (C^2), 146.34 (C^{3a}), 160.76 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 281 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 164 (18) $[\text{M}-\text{индолил}]$. Найдено, %: С 68.92, Н 4.45, N 10.13, S 11.68. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 68.55, Н 4.31, N 9.99, S 11.44 [98].

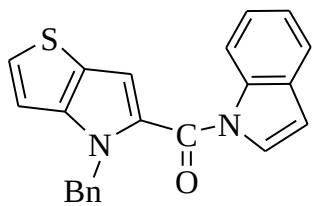
(1H-Индол-1-ил)[4-(проп-2-ен-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]-пиррол-5-



ил]метанон 22b получают аналогично **22a** из 0.1 г (0.39 ммоль) соединения **21b** и 0.07 г (0.47 ммоль) индола. Выход 0.085 г (71%), желтое вязкое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1712, 1665, 1532, 1472, 1446, 1387, 1348, 1324, 1295, 1207, 1123, 1073, 1016, 885, 868, 837, 768, 750, 721. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.13 д (2H, NCH_2 , J 5.3 Гц); 5.14–5.15 м (1H) и 5.19 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 10.3 Гц); 6.09 д.д.д (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.3 Гц, J 7.0 Гц, J 5.2 Гц); 6.62 д (1H, $\text{H}^3_{\text{индол}}$, J 3.6 Гц); 6.97 с (1H, H^6); 7.01 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц); 7.28–7.38 м (2H, $\text{H}_{\text{индол}}$); 7.41 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц); 7.67 д (1H, $\text{H}_{\text{индол}}$, J 7.8 Гц); 7.73 д (1H, $\text{H}^2_{\text{индол}}$, J 3.6 Гц); 8.39 д (1H, $\text{H}_{\text{индол}}$, J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 49.6 (NCH_2); 107.7 (C^6); 110.6 ($\text{C}^3_{\text{индол}}$); 111.2 (C^3); 114.9 ($\text{C}^7_{\text{индол}}$); 117.1 ($=\text{CH}_2$); 120.9 ($\text{C}^2_{\text{индол}}$); 122.7 (C^{6a}); 123.6 ($\text{C}^{5(4)}_{\text{индол}}$); 124.8 ($\text{C}^{4(5)}_{\text{индол}}$); 128.1 ($\text{C}^6_{\text{индол}}$); 128.7 (C^5); 130.1 (C^2); 130.7 ($\text{C}^{3a}_{\text{индол}}$); 133.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 136.1 ($\text{C}^{7a}_{\text{индол}}$); 145.6 (C^{3a}); 160.7 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 (24) $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$, 307 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 116 (35). Найдено, %: С 70.77, Н 4.70, N 9.33, S

10.78. $C_{18}H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: С 70.56, Н 4.61, N 9.14, S 10.47 [98].

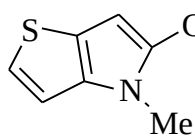
(4-Бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)(1H-индол-1-ил)метанон 22d



получают аналогично **22a** из **0.06** г (0.39 ммоль) соединения **21d**, 0.025 г (0.43 ммоль) индола и 0.011 г (0.234 ммоль) NaH. Выход 0.054 г (78%), воскообразное вещество белого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2956, 2923, 2850, 1734, 1664, 1532,

1496, 1473, 1447, 1387, 1324, 1294, 1246, 1207, 1201, 1181, 1123, 1073, 886, 867, 839, 769, 750, 721, 698. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 5.33 с (2H, NCH_2), 6.62 д (1H, $H^3_{индол}$, J 3.6 Гц), 6.89 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 6.99 с (1H, H^6), 7.19 д (1H, $H_{аром}$, J 7.6 Гц), 7.28 м (2H, $H_{аром}$, H^2), 7.35 т (1H, $H_{аром}$, J 8.3 Гц), 7.62 д (1H, $H_{аром}$, J 7.7 Гц), 7.68 д (1H, $H^2_{индол}$, J 3.5 Гц), 8.35 д (1H, $H_{аром}$, J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 50.51 (NCH_2), 107.66 ($C^3_{индол}$), 110.76 (C^6), 111.57 (C^3), 115.90 ($C_{аром}$), 120.87 ($C^2_{индол}$), 122.86 (C^{6a}), 123.52 ($C_{аром}$), 124.46 ($C_{аром}$), 126.98 ($C_{аром}$), 127.69 ($C_{аром}$), 128.03 ($C_{аром}$), 128.74 ($C_{аром}$), 130.67 ($C_{аром}$), 136.11 ($C_{аром}$), 137.54 ($C_{аром}$), 128.89 (C^5), 130.21 (C^2), 145.83 (C^{3a}), 160.75 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 357 (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: С 73.92, Н 4.41, N 7.99, S 9.28. $C_{22}H_{16}N_2OS$. Вычислено, %: С 74.13, Н 4.52, N 7.86, S 9.00 [98].

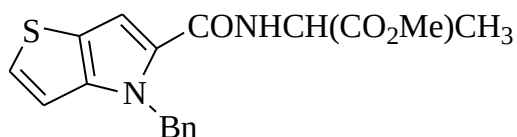
(S)-метил N-[(4-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)карбонил]аланинат 23a. 0.194 г (1.40 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *L*-аланина



перемешивали с 0.5 мл пиридина в течении 20 мин, затем к реакционной смеси добавляли 0.27 г (1.17 ммоль) имидазолида **21a** в 15 мл $CHCl_3$, массу кипятили до израсходования исходного имидазолида (контроль методом ТСХ). По окончании реакции смесь промывали 5%-ным раствором HCl, органический слой сушили $MgSO_4$. Растворитель упаривали, осаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1). Выход 0.25 г (81%), вязкое масло. $[\alpha]_D^{20} +51^\circ$ (c 0.12, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3347, 2951, 1733, 1640, 1634, 1540, 1506, 1460, 1456, 1436, 1387, 1373, 1255, 1217, 1194, 1163, 1081, 837, 755, 719, 666. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.50 д (3H, Me, J 7.2 Гц), 3.78 с (3H, CO_2Me), 3.96 с (3H, NMe), 4.74 кв (1H, CH, J

7.2 Гц), 6.67 д (1H, NH, J 7.0 Гц), 6.85 с (1H, H⁶), 6.89 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.24 д (1H, H², J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 18.52 (Me), 34.46 (CH), 47.96 (NMe), 52.53 (OMe), 103.65 (C⁶), 110.10 (C³), 121.43 (C^{6a}), 127.64 (C²), 129.62 (C⁵), 144.75 (C^{3a}), 161.65 (CO), 173.87 (CO₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 (100) $[M+H]^+$, 164 (25) $[M+H-NHCH(Me)CO_2CH_3]^+$ [100].

(R)-метил N-[(4-бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)карбонил]аланинат 23d. Получали аналогично **23a** из **0.076 г** (0.547 ммоль) гидрохлорида метилового эфира D-аланина и **0.14 г** (0.456 ммоль) имидазолида **21d** Выход **0.07 г** (45%),



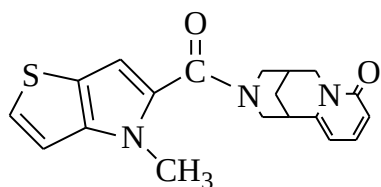
бледно-желтые кристаллы, т.пл. 122-123 °С.

$[\alpha]_D^{20} +17^\circ$ (c 0.44, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3263, 1742, 1639, 1540, 1517, 1460, 1448, 1393,

1377, 1266, 1230, 1182, 1124, 1061, 882, 753, 714, 700, 632. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 1.47 д (3H, Me, J 7.2 Гц), 3.76 с (3H, CO₂Me), 4.72 кв (1H, CH, J 7.2 Гц), 5.74 с (2H, CH₂Ph), 6.83 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 6.55 д (1H, NH, J 7.1 Гц), 6.92 с (1H, H⁶), 7.14 д (2H, H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.22 д (1H, H², J 5.3 Гц), 7.25-7.27 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 18.60 (Me), 47.98 (NCH), 50.51 (NCH₂), 52.45 (OMe), 104.26 (C⁶), 110.69 (C³), 122.15 (C^{6a}), 126.88 (C_{аром}), 127.26 (C_{аром}), 127.88 (C_{аром}), 128.49 (C²), 129.51 (C⁵), 138.10 (C_{аром}), 144.36 (C^{3a}), 162.43 (CO), 173.58 (CO₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 (100) $[M+H]^+$, 240 (26) $[M+H-NHCH(Me)CO_2Me]^+$ [100].

3-[(4-Метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)карбонил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-8-он 24a. К **0.05 г** (0.216 ммоль) имидазолида **21a** в 25 мл CHCl₃ в один прием добавляли **0.04 г** (0.216



ммоль) цитизина и **0.033 г** (0.259 ммоль) DIPEA

(диизопропилэтиламина). Реакционную массу кипятили до израсходования исходного имидазолида **21a** (контроль методом ТСХ). По окончании реакции

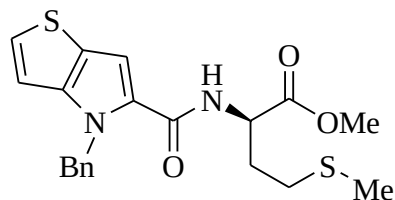
растворитель упаривали, продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 5:1). Выход **0.03 г** (43%), белый порошок, т.пл. 189-191 °С. $[\alpha]_D^{20} -202^\circ$ (c 1.5, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2937, 2920, 1696,

1653, 1536, 1623, 1578, 1566, 1547, 1472, 1436, 1426, 1357, 1343, 1265, 1233, 1185, 1159, 1140, 1123, 915, 798, 769, 733. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.92 д (1H, CH_2 , J 13.1 Гц), 1.99 д (1H, CH_2 , J 13.0 Гц), 2.06 уш.с (1H, CH), 2.44–2.49 м (2H, NCH_2), 3.28 д (1H, CH, J 13.1 Гц), 3.55 с (3H, NMe, J 6.9 Гц), 3.84 д.д (2H, NCH_2 , J 6.5 Гц, J 16.5 Гц), 4.13–4.22 м (2H, NCH_2), 6.03–6.05 м (2H, NH), 6.43 д.д (1H, $=\text{CH}_{\text{цитиз}}$, J 1.1 Гц, J 9.0 Гц), 6.46 д.д (1H, $=\text{CH}_{\text{цитиз}}$, J 1.1 Гц, J 9.1 Гц), 6.86 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.17 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.26 с (1H, H^6), 7.28 д.д (1H, $=\text{CH}_{\text{цитиз}}$, J 8.8 Гц, J 15.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 25.92 (CH_2), 26.46 (CH_2), 27.85 (Me), 33.28 (CH), 35.13 (CH), 48.85 (NCH_2), 48.93 (NCH_2), 103.80 (C^6), 105.70 ($=\text{CH}_{\text{цитиз}}$), 110.22 (C^3), 117.46 ($=\text{CH}_{\text{цитиз}}$), 121.42 (C^{6a}), 126.50 (C^2), 128.96 (C^5), 138.68 ($=\text{CH}_{\text{цитиз}}$), 143.48 (C^{3a}), 148.54 ($=\text{C}_{\text{цитиз}}$), 163.46 (CO), 163.35 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354 (24) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 263 (100) $[\text{M}+\text{H}-\text{Bn}]^+$ [100].

(S)-метил

N-[(4-бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-

ил)карбонил]метионинат **25**. К перемешиваемому раствору 0.12 г (0.467 ммоль)



кислоты **6d** в 15 мл CHCl_3 при 0°C добавляли 0.12 г

(0.934 ммоль) оксалилхлорида и каталитические

количества (1-2 капли) ДМФА. Температуру

реакционной массы доводили до комнатной, затем

кипятили до израсходования исходной кислоты (контроль методом ТСХ). Массу

охлаждали, упаривали CHCl_3 и ДМФА (азеотропно с толуолом), получали 0.12 г

хлорангидрида **11**, который без очистки вводили в следующую стадию. Раствор

0.12 г (0.61 ммоль) гидрохлорида метилового эфира метионина в 0.5 мл пиридина

перемешивали 20 мин, реакционную массу охлаждали до 0°C , затем по каплям

добавляли раствор 0.1 г (0.36 ммоль) полученного хлорангидрида **11** в 15 мл

CHCl_3 . Реакционную массу кипятили, после окончания реакции (контроль

методом ТСХ) массу охлаждали, промывали холодным 5%-ным раствором HCl ,

органический слой сушили MgSO_4 , растворитель упаривали. Продукт реакции

выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход 0.12 г (64%), бледно-

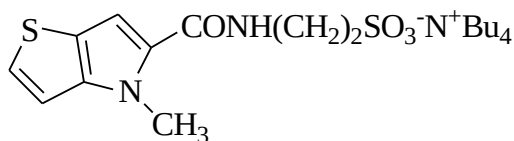
желтые кристаллы, т.пл. $111-113^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} +10.1^\circ$ (с 3.25, CHCl_3). ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 3313, 2919, 2854, 1745, 1701, 1630, 1542, 1520, 1496, 1456, 1399, 1375, 1354, 1297, 1281, 1257, 1232, 1182, 1086, 1032, 989, 915, 836, 748, 718, 697, 666, 625. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 2.08 с (3H, SMe), 2.20–2.29 м (2H, CH₂), 2.52 т (2H, CH₂, J 7.3 Гц), 3.68 с (3H, CO₂Me), 4.84 д.д (1H, CH, J 7.4 м, J 12.4 Гц) 5.83 с (2H, CH₂Ph), 7.09 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.17 с (1H, H⁶), 7.36 д (1H, H², J 5.3 Гц), 7.19–7.28 м (5H, H_{аром}), 7.81 д (1H, NH, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.38 (Me), 30.14 (CH₂), 31.0 (CH₂), 49.62 (CH₂), 51.43 (NCH), 51.51 (OMe), 104.71 (C⁶), 111.08 (C³), 121.92 (C^{6a}), 127.15 (C_{аром}), 127.23 (C_{аром}), 129.70 (C⁵), 128.30 (C_{аром}), 128.39 (C²), 138.82 (C_{аром}), 144.18 (C^{3a}), 162.12 (CO), 172.30 (CO₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 403 (100) [M+H]⁺ [100].

Тетрабутиламмоний

2-{{(4-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)карбониламино}этансульфонат 26a.

К смеси 0.02 г (0.087 ммоль) имидазолида **21a** и 0.035 г (0.088 ммоль) соли таурина в 10 мл безводного

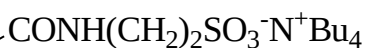
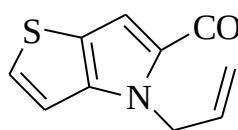


ацетонитрила при перемешивании добавляли по каплям 0.014 г (0.11 ммоль) диизопропилэтиламина (DIPEA), реакцию

массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного амида (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃–MeOH, 10:1). Выход 0.036 г (78%), светло-желтое воскообразное вещество, хорошо растворимое в воде. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3247, 3089, 2962, 2933, 1645, 1559, 1489, 1382, 1349, 1266, 1243, 1212, 1188, 1037, 883, 799, 761, 736. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.07 т (12H, CH₃, J 7.4), 1.41 секст (8H, CH₂, J 7.4 Гц), 1.65 м (8H, CH₂), 3.07 т (2H, SCH₂, J 6.8 Гц), 3.23 т (8H, NCH₂, J 8.5 Гц), 3.77 т (2H, NCH₂, J 6.8 Гц), 4.01 с (3H, NCH₃), 6.96 с (1H, H⁶), 7.05 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.34 д (1H, H², J 5.3 Гц), 7.64 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.53 (CH₃), 19.28 (CH₂), 23.34 (CH₂), 33.29 (NCH₃), 35.15 (NCH₂), 50.03 (SCH₂), 58.02 (NCH₂), 103.62 (C⁶), 109.82 (C³), 121.42 (C^{6a}), 130.09 (C⁵), 127.04 (C²), 144.72 (C^{3a}), 162.86 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 242 (60) [NBu₄]⁺, 186 (100) [NBu₃]⁺, 287 (100) [M–NBu₄][–].

Найдено, %: С 59.33; Н 8.77; N 7.68; S 12.47. $C_{26}H_{47}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 58.94, Н 8.94, N 7.93, S 12.10 [110].

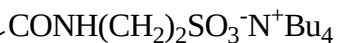
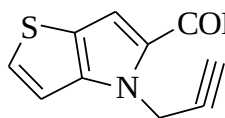
Тетрабутиламмоний 2-{{(4-аллил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)-карбониламино}этансульфонат 26b получен аналогично **26a** из 0.1 г (0.39 ммоль) имидазолида **21b**, 0.16 г (0.43 ммоль) тауриновой соли и 0.06 г (0.47 ммоль) DIPEA. Выход 0.16 г (74%), светло-желтое воскообразное вещество, хорошо растворимое в воде. ИК спектр, ν ,



cm^{-1} : 3264, 3099, 3073, 1638, 1554, 1526, 1488, 1378, 1309, 1270, 1244, 1211, 1193, 1171, 1063, 1041, 1029, 825, 797, 755, 734. Спектр

ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.97 т (12H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.40 секст (8H, CH_2 , J 7.3 Гц), 1.58 м (8H, CH_2), 2.99 т (2H, SCH_2 , J 5.5 Гц), 3.24 т (8H, NCH_2 , J 8.3 Гц), 3.93 т (2H, NCH_2 , J 5.4 Гц), 4.98 д (1H, $=CH_2$, J 17.1 Гц), 5.08 д (1H, $=CH_2$, J 10.3 Гц), 5.17 д (2H, NCH_2 , J 5.2 Гц), 6.01 д.д.д (1H, $=CH$, J 5.1 Гц, J 10.4 Гц, J 17.0 Гц), 6.88 с (1H, H^6), 6.89 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.18 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 8.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 13.59 (CH_3), 19.65 (CH_2), 23.91 (CH_2), 35.43 (NCH_2), 49.29 (SCH_2), 49.97 (NCH_2), 58.69 (NCH_2), 103.69 (C^6), 110.62 (C^3), 116.02 ($=CH_2$), 121.79 (C^{6a}), 126.62 (C^2), 130.42 (C^5), 134.52 ($=CH$), 143.51 (C^{3a}), 161.63 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 242 (100) $[NBu_4]^+$, 313 (100) $[M-NBu_4]^-$. Найдено, %: С 60.86, Н 8.67, N 7.76, S 11.85. $C_{28}H_{49}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 60.50, Н 8.89, N 7.56, S 11.54 [110].

Тетрабутиламмоний 2-{{(4-проп-2-ин-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил]карбониламино}этансульфонат 26c получен аналогично **26a** из 0.03 г (0.118 ммоль) имидазолида **21c**, 0.047 г (0.13 ммоль) тауриновой соли и 0.018 г (0.14 ммоль) DIPEA. Выход 0.046 г (77%), светло-желтое воскообразное вещество,



хорошо растворимое в воде. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3264, 3099, 3073, 1638, 1554, 1526, 1488, 1378, 1309, 1270, 1244, 1211, 1193, 1171, 1063, 1041, 1029, 825, 797, 755, 734. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.01 т (12H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.41 секст (8H, CH_2 , J 7.4 Гц), 1.65 м (8H, CH_2),

2.69 т (2H, $\equiv\text{CH}$, J 2.4 Гц), 3.07 т (2H, SCH_2 , J 6.7 Гц), 3.22 т (8H, NCH_2 , J 8.5 Гц), 3.77 т (2H, NCH_2 , J 6.7 Гц), 5.41 д (2H, NCH_2 , J 2.5 Гц), 7.14 д (1H, H^3 , J 5.2 Гц), 7.01 с (1H, H^6), 7.37 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.71 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 12.50 (CH_3), 19.26 (CH_2), 23.34 (CH_2), 35.17 (NCH_2), 50.03 (SCH_2), 58.05 (NCH_2), 58.08 (NCH_2), 72.20 ($\equiv\text{CH}$), 78.60 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 104.59 (C^6), 110.38 (C^3), 122.38 (C^{6a}), 127.45 (C^2), 129.26 (C^5), 143.86 (C^{3a}), 162.45 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 (100) $[\text{NBu}_4]^+$, 311 (100) $[\text{M}-\text{NBu}_4]^-$. Найдено, %: С 60.98, Н 8.66, N 7.80, S 11.89. $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 60.72, Н 8.55, N 7.59, S 11.58 [110].

Тетрабутиламмоний

2-[(4-бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)карбониламино]этансульфонат 26d

получен аналогично 26a из 0.11 г (0.36 ммоль) имидазолида 21d, 0.144 г (0.39 ммоль) тауриновой соли и 0.055 г (0.61



ммоль) DIPEA. Выход 0.16 г (73%), светло-желтое воскообразное вещество, растворимое в воде. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3275, 3069, 2958, 2933,

2872, 1716, 1639, 1556, 1485, 1456, 1356, 1314, 1270, 1246, 1213, 1195, 1175, 1146, 1063, 1046, 1029, 883, 746, 741, 696. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.01 т (12H, CH_3 , J 7.3), 1.41 секст (8H, CH_2 , J 7.4), 1.65 м (8H, CH_2), 3.02 т (2H, SCH_2 , J 6.7), 3.22 т (8H, NCH_2 , J 8.5), 3.74 т (2H, NCH_2 , J 6.7), 5.76 с (2H, NCH_2), 6.94 д (1H, H^3 , J 5.3), 7.02 с (1H, H^6), 7.07–7.24 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.21–7.24 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29 д (1H, H^2 , J 5.3), 7.73 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 12.54 (CH_3), 19.28 (CH_2), 23.36 (CH_2), 35.17 (NCH_2), 49.59 (SCH_2), 50.03 (NCH_2), 58.05 (NCH_2), 104.29 (C^6), 110.45 (C^3), 122.09 (C^{6a}), 126.52 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.86 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.25 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.06 (C^2), 129.92 (C^5), 138.51 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.28 (C^{3a}), 162.69 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 (100) $[\text{NBu}_4]^+$, 363 (100) $[\text{M}-\text{NBu}_4]^-$, 258 (50). Найдено, %: С 63.84, Н 8.56, N 6.79, S 10.86. $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 63.43, Н 8.48, N 6.94, S 10.58 [110].

Тетрабутиламмоний

2-[(4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)-карбониламино]этансульфонат 26e

получен аналогично 26a из 0.6 г (0.74 ммоль) имидазолида 21e, 0.3 г (0.81 ммоль) тауриновой соли и 0.16 г (0.13

ммоль) DIPEA. Выход 0.99 г (70%), воскообразное вещество слабо-желтого цвета,

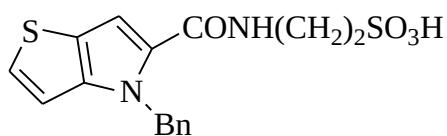


хорошо растворимое в воде. ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3155, 3123, 3118, 3035, 2964, 2935, 2877,
2695, 2608, 1709, 1641, 1539, 1533, 1486,

1381, 1325, 1255, 1244, 1218, 1192, 1175, 1094, 1062, 1036, 931, 827, 749, 665, 620. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.01 т (12H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.39 секст (8H, CH_2 , J 7.4 Гц), 1.59–1.65 м (8H, CH_2), 3.07 т (2H, SCH_2 , J 6.8 Гц), 3.19 м (8H, NCH_2), 3.79 т (2H, NCH_2 , J 6.8 Гц), 6.97 с (1H, H^6), 6.98 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.09 уш.с (1H, NH), 7.29 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.77 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 12.53 (CH_3), 19.26 (CH_2), 23.33 (CH_2), 35.25 (NCH_2), 50.19 (SCH_2), 58.02 (NCH_2), 102.16 (C^6), 111.06 (C^3), 123.82 (C^{6a}), 127.06 (C^2), 130.05 (C^5), 141.11 (C^{3a}), 162.17 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 (100) $[\text{NBu}_4]^+$, 273 (100) $[\text{M}-\text{NBu}_4]^-$. Найдено, %: С 58.56, Н 8.59, N 8.36, S 12.79. $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58.22, Н 8.79, N 8.15, S 12.43 [110].

2-[(4-Бензил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбониламино]этан-сульфо́кислота 27d. К раствору 0.04 г (0.13 ммоль) имидазолида **21d** и 0.018

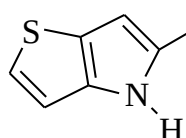


г (0.14 ммоль) таурина в 10 мл пиридина при перемешивании добавляли 0.02 г (0.16 ммоль) DIPEA. и реакционную массу кипятили до

израсходования исходного имидазолида **11d** (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (CHCl_3 -MeOH, 50:1→30:1). Выход 0.04 г (83%), бесцветное воскообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250, 2727, 2455, 1614, 1554, 1377, 1348, 1262, 1204, 1186, 1172, 1072, 1058, 962, 747, 719. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.04 т (2H, SCH_2 , J 6.8 Гц), 3.73 т (2H, NCH_2 , J 6.7 Гц), 4.26 с (2H, CH_2Ph), 6.94 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.03 с (1H, H^6), 7.09 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.18–7.24 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.36 уш.с (1H, NH), 8.41 уш.с (1H, SO_3H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 35.15 (NCH_2), 49.62 (SCH_2), 50.05 (NCH_2), 104.44 (C^6), 110.43 (C^3), 122.18 (C^{6a}), 126.49 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.88 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.32 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.08 (C^2), 129.89 (C^5),

138.58 ($C_{аром}$), 144.37 (C^{3a}), 162.92 ($\underline{C}O_2Me$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 363 (100) $[M-H]^-$, 343 (25). Найдено, %: C 53.11, H 4.58, N 7.88, S 17.97. $C_{16}H_{16}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: C 52.73, H 4.43, N 7.69, S 17.60 [110].

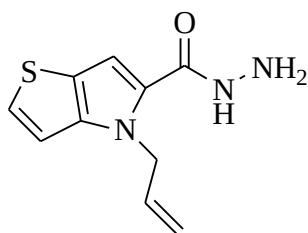
2-[(4-Метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)карбониламино]этан-сульфо кислота 27e получали аналогично **27d** из 0.07 г (0.32 ммоль)



имидазолида **21e**, **0.048 г** (0.384 ммоль) таурина и **0.083 г** (0.64 ммоль) DIPEA. Выход 60 мг (68%), бесцветное воскообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3264, 3153, 1628, 1559, 1377, 1313, 1257, 1216, 1067, 1049, 834, 723. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 3.09 т (2H, SCH_2 , J 6.9 Гц), 3.79 т (2H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 6.96 д (1H, H^3 , J 5.2 Гц), 6.97 с (1H, H^6), 7.28 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.20 уш.с (1H, NH), 8.01 уш.с (1H, SO_3H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 35.20 (SCH_2), 50.23 (NCH_2), 102.24 (C^6), 110.98 (C^3), 123.91 (C^{6a}), 127.12 (C^2), 131.36 (C^5), 137.50 (C^{3a}), 161.68 ($C=O$). Найдено, %: C 39.88, H 3.55, N 10.56, S 23.81. $C_9H_{10}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: C 39.41, H 3.67, N 10.21, S 23.38 [110].

Гидразид **28a** получен согласно [36].

4-Аллил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразид 28b. К раствору 0.423 г

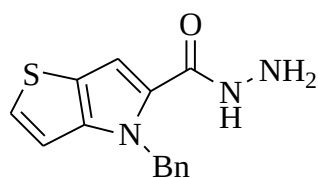


(1.63 ммоль) имидазолида **21b** в 10 мл энантола при перемешивании добавляли 0.165 г (3.30 ммоль) 65%-ного раствора гидразина, реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного имидазолида **21b** (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл дистиллированной воды, массу экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, отфильтровали, растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 ($CHCl_3$ -MeOH, 30:1). Выход 0.21 г (58%), белый порошок, т.пл. 157-168 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3238, 3103, 3090, 2939, 2855, 1708, 1654, 1633, 1540, 1537, 1494, 1454, 1384, 1271, 1235, 1183, 1125, 1089, 909, 838, 768, 717, 665. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 5.01–5.07 м

(2H, =CH₂), 5.20 д (2H, NCH₂, *J* 5.4 Гц), 6.02 д.д.д (1H, =CH, *J* 5.2 Гц, *J* 10.4 Гц, *J* 17.0 Гц), 7.11 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.15 с (1H, H⁶), 7.16 уш.с (2H, NH), 7.40 д (1H, H², *J* 5.2 Гц), 9.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆, 125 МГц), δ , м.д.: 48.96 (NCH₂), 110.88 (C⁶), 110.94 (C³), 115.61 (=CH₂), 121.70 (C^{6a}), 127.53 (C²), 129.0 (C⁵), 135.04 (=CH), 144.10 (C^{3a}), 164.30 (C=O). Найдено, %: С 53.98, Н 4.88, N 49.23, S 14.66. С₈H₁₁N₃OS. Вычислено, %: С 54.29, Н 4.98, N 19.00, S 14.48 [117].

4-Бензил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид **28d** получен

аналогично **28b** из 0.63 г (2.05 ммоль) имидазолида **21c** в 10 мл этанола, 0.18 г

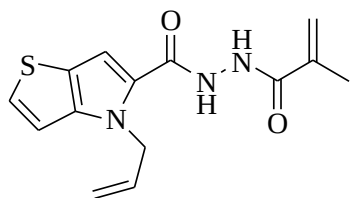


(3.59 ммоль) 65%-ного раствора гидразина, Выход 0.45 г

(81%). Белые кристаллы, т.пл. 192-193 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3450, 2539, 1633, 1435, 1350, 1214, 1199, 1183, 1131.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.75 с (2H, NCH₂), 6.95 д (1H, H³, *J* 5.4), 6.98 с (1H, H⁶), 7.09 д (2H_{аром}, *J* 7.2), 7.19 д (1H, H_{аром}, *J* 7.1), 7.23 м (2H, H_{аром}), 7.29 д (1H, H², *J* 5.3), 9.60 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 49.74 (NCH₂), 104.21 (C⁶), 110.40 (C³), 121.95 (C^{6a}), 126.42 (C_{аром}), 126.88 (C²), 127.27 (C_{аром}), 128.07 (C_{аром}), 129.02 (C⁵), 138.94 (C_{аром}), 144.39 (C^{3a}), 163.70 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 272 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: С 61.43, Н 4.77, N 15.68, S 12.09. С₁₄H₁₃N₃OS. Вычислено, %: С 61.97, Н 4.83, N 15.49, S 11.82 [117].

4-Аллил-N'-метакрилоил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид **29b**.

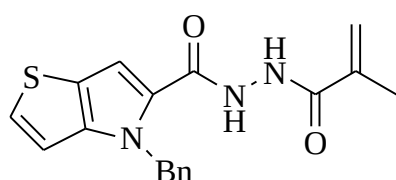


К охлажденному до 0°C раствору 0.04 г (0.19 ммоль) гидразида **28b** в 10 мл CHCl₃ добавляли по каплям 0.056 г (0.54 ммоль) хлорангидрида метакриловой кислоты в 0.5 мл пиридина. Реакционную массу доводили до комнатной температуры, затем кипятили до израсходования (контроль методом ТСХ). По окончании реакции массу разбавляли CHCl₃ (10 мл) и промывали холодным 5%-ным раствором HCl (1×10 мл), холодной дистиллированной водой (1×10 мл). Органический слой сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 30:1). Выход 0.03 г (60%),

т.пл. 159-160 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3203, 1670, 1641, 1617, 1542, 1515, 1510, 1377, 1430, 1076, 1027, 783, 719, 655. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.01 с (3H, Me), 4.93 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 16.8 Гц) и 5.08 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 10.3 Гц), 4.94 д (2H, NCH_2 , J 5.3 Гц), 5.46 с (1H, $=\text{CH}_2$), 5.92 с (1H, $=\text{CH}_2$), 5.94–5.98 м (1H, $=\text{CH}$), 6.86 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.09 с (1H, H^6), 7.29 д (1H, H^2 , J 5.2 Гц), 8.76 уш.с (1H, NH), 9.44 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 18.24 (Me), 49.30 (NCH_2), 105.38 (C^6), 110.30 (C^3), 116.28 ($=\text{CH}_2$), 122.12 ($=\text{CH}_2$), 122.41 (C^{6a}), 126.45 (C^5), 128.80 (C^2), 134.08 ($=\text{CH}$), 137.08 ($\text{MeC}=\text{}$), 144.70 (C^{3a}), 159.71 ($\text{C}=\text{O}$), 165.91 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [118].

4-Бензил- N' -метакрилоил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид 29d.

Получен аналогично **29b** из 0.1 г (3.70 ммоль) гидразида **28b** и 0.115 г (1.11 ммоль) хлорангида метакриловой кислоты. Выход

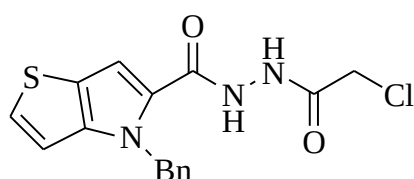


0.08 г (62%), порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 203–205 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3201, 1674, 1639, 1617, 1541, 1518, 1495, 1456, 1395, 1377, 1356, 1309, 1198, 1080,

933, 720. Спектр ЯМР ^1H (метанол-*d*, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.0 с (3H, Me), 5.77 с (2H, NCH_2), 5.49 с (1H, $=\text{CH}_2$), 5.85 с (1H, $=\text{CH}_2$), 6.96 д (1H, H^3 , J 5.4), 7.14 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2), 7.21 с (1H, H^6), 7.18–7.25 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.35 д (1H, H^2 , J 5.4), 7.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (метанол-*d*, 125 МГц), δ , м.д.: 17.28 (Me), 49.71 (NCH_2), 105.52 (C^6), 110.46 (C^3), 120.35 ($=\text{CH}_2$), 122.37 (C^{6a}), 126.61 (C^2), 126.88 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.19 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.40 (C^5), 132.80 ($=\text{CMe}$), 138.42 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.93 (C^{3a}), 159.56 ($\text{C}=\text{O}$), 169.20 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340 (52) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 240 (100) $[\text{M}-\text{NHNHC}(\text{O})\text{CMeCH}_2]^+$ [118].

4-Бензил- N' -хлорацетил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид 30d.

Получен аналогично **29b** из 0.05 г (0.19 ммоль) гидразида **28c** и 0.064 г (0.57 ммоль) хлорангида монохлоруксусной кислоты. Выход



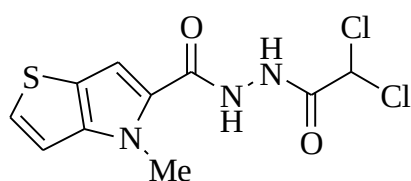
0.04 г (67%), порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 174–175 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3198, 1691, 1639, 1510, 1430, 1377, 1076, 1027, 783, 719, 655. Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: (J , Гц): 4.16 с (2H, NCH_2), 5.75 с (2H, CH_2Cl),

6.97 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.14 д (2H, H_{аром}, *J* 7.2), 7.19 с (1H, H⁶), 7.23 т (3H, H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 7.36 д (1H, H², *J* 5.3 Гц), 7.90 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 40.26 (CH₂Cl), 49.73 (NCH₂), 105.68 (C⁶), 110.45 (C³), 122.39 (C^{6a}), 126.62 (C²), 126.91 (C_{аром}), 127.03 (C⁵), 128.09 (C_{аром}), 128.41 (C_{аром}), 138.37 (C_{аром}), 145.04 (C^{3a}), 162.5 (C=O), 167.39 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 348 (9.4) [M+H]⁺, 312 (47) [M-Cl]⁺, 240 (100) [M-NHNHC(O)CH₂Cl]⁺ [118].

4-Метил-*N'*-дихлорацетил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид **31a**.

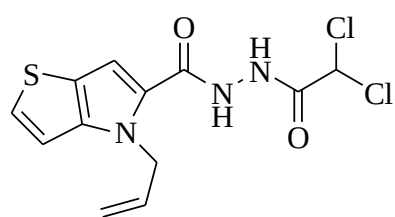
Получен аналогично **29b** из 0.15 г (0.77 ммоль) гидразид **28a** [9] и 0.34 г (2.32 ммоль) хлорангирида дихлоруксусной кислоты.



Выход 0.13 г (52%), порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 197-199 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3183, 3157, 1682,

1615, 1572, 1544, 1489, 1467, 1377, 1368, 1244, 1220, 1183, 1081, 878, 805, 779, 769, 718, 664. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: (*J*, Гц): 4.03 с (3H, NMe), 6.52 с (1H, CHCl₂), 7.14 д (1H, H³, *J* 5.3 Гц), 7.25 с (1H, H⁶), 7.45 д (1H, H², *J* 5.3 Гц), 9.53 с (1H, NH), 9.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 33.86 (NMe), 65.22 (CHCl), 104.69 (C⁶), 110.53 (C³), 121.46 (C^{6a}), 127.67 (C⁵), 128.24 (C²), 145.24 (C^{3a}), 160.83 (C=O), 163.22 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 304 (306, 308) (100) [M-H]⁻ [118].

4-Аллил-*N'*-дихлорацетил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид **31b**.



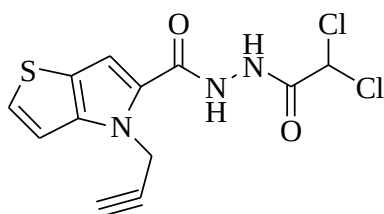
Получен аналогично **29b** из 0.17 г (0.77 ммоль) гидразид **28b** и 0.34 г (2.32 ммоль) хлорангирида дихлоруксусной кислоты. Выход 0.12 г (47%), порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 182-184 °С. ИК спектр, ν,

см⁻¹: 3151, 1689, 1609, 1575, 1533, 1493, 1480, 1450, 1377, 1300, 1256, 1214, 1181, 1085, 992, 938, 798, 778, 721, 639. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: (*J*, Гц): 5.03 д.д (1H, =CH₂, *J* 1.4 Гц, 17.1 Гц), 5.06 д.д (1H, =CH₂, *J* 1.3 Гц, *J* 10.3 Гц), 5.18 д (2H, NCH₂, *J* 5.5 Гц), 5.97-6.05 м (1H, =CH), 7.12 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.28 с (1H, H⁶), 7.45 д (1H, H², *J* 5.2 Гц), 9.59 уш.с (1H, NH), 9.83 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 49.01 (NCH₂), 65.23 (CHCl), 105.17 (C⁶), 110.90 (C³), 115.79 (=CH₂), 121.97 (C^{6a}), 127.11 (C⁵), 128.43 (C²), 134.73 (=CH), 144.61

(C^{3a}), 160.73 (C=O), 163.17 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 (8) $[M+H]^+$, 230 (100), 190 (51) $[M-H-(NH)_2C(O)CHCl_2]^+$, 330 (332, 334) (100) $[M-H]^-$ [118].

4-(2-Пропин-1-ил)-N'-дихлорацетил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-

карбогидразид **31c**. Получен аналогично **29b** из 0.07 г (0.32 ммоль) гидразида **28c**

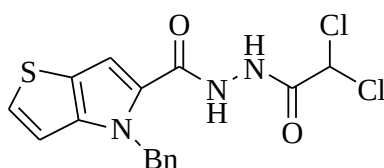


и 0.14 г (0.958 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты. Выход 0.044 г (42%), порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 165-167 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3152, 3003, 1689, 1613, 1577, 1533, 1495, 1455, 1377,

1336, 1287, 1256, 1209, 1183, 1086, 803, 773, 719. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: (J , Гц): 2.80 т (1H, C≡H), 5.49 с (2H, NCH₂), 6.53 с (1H, CHCl₂), 7.25 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.33 с (1H, H⁶), 7.52 д (1H, H², J 5.4 Гц), 9.66 с (1H, NH), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 35.61 (NCH₂), 65.21 (CHCl₂), 73.01 (C≡H), 79.02 (C≡), 105.84 (C⁶), 111.01 (C³), 122.48 (C^{6a}), 126.64 (C⁵), 128.92 (C²), 144.49 (C^{3a}), 160.65 (C=O), 163.18 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 (17) $[M+H]^+$, 190 (34) $[M+H-(NH)_2C(O)CHCl_2]^+$, 170 (100) $[C(O)(NH)_2C(O)CHCl_2]^+$ [118].

4-Бензил-N'-дихлорацетил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразид **31d**.

Получен аналогично **29b** из 0.09 г (0.33 ммоль) гидразида **28d** и 0.146 г (0.996 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты. Выход 0.11 г (85%), порошок



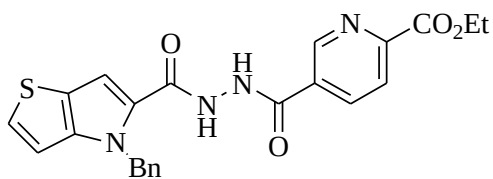
бледно-желтого цвета, т.пл. 200-202 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3151, 1691, 1639, 1614, 1577, 1494, 1456, 1377, 1304, 1251, 1211, 1189, 1084, 927, 799, 716. Спектр ЯМР

¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: (J , Гц): 5.76 с (2H, NCH₂), 6.38 с (1H, CHCl₂), 6.98 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.14 д (2H, H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.19 с (1H, H⁶), 7.24 т (3H, H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.37 д (1H, H², J 5.4м), 8.44 уш.с (1H, NH), 9.19 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 49.71 (NCH₂), 64.79 (CHCl₂), 105.77 (C⁶), 110.46 (C³), 122.41 (C^{6a}), 126.62 (C²), 126.93 (C_{аром}), 128.09 (C_{аром}), 128.60 (C⁵), 128.47 (C_{аром}), 138.33 (C_{аром}), 145.08 (C^{3a}), 162.10 (C=O), 165.10 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 381 (382, 383) (100) $[M+H]^+$ [118].

4-Бензил-5-[(дихлорацетил)дiazенил]карбонил-4H-тиено[3,2-b]пиррол

32d. К раствору 0.06 г (0.157 ммоль) соединения **31d** в 10 мл смеси DCM–MeOH (2:1) добавляли при 0–5°C при перемешивании в один прием 0.14 г (0.314 ммоль) Pb(OAc)₄. Температуру реакционной массы доводили до комнатной, затем кипятили (контроль методом ТСХ). Реакционную массу упаривали, продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂. Выход 0.03 г (50%), маслообразное вещество светло-коричневого цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2954, 2928, 1703, 1688, 1533, 1496, 1455, 1445, 1396, 1375, 1298, 1251, 1217, 1197, 1175, 1108, 1077, 1027, 720, 668. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 3.83 с (2H, NCH₂), 5.76 с (1H, CHCl₂), 6.85 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.12 д (2H, H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.25–7.28 м (3H, H_{аром}), 7.25 с (1H, H⁶), 7.31 д (1H, H², J 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 50.44 (NCH₂), 51.34 (CHCl₂), 109.84 (C⁶), 110.63 (C³), 122.45 (C^{6a}), 126.70 (C²), 127.39 (C_{аром}), 127.67 (C⁵), 128.62 (C_{аром}), 129.49 (C_{аром}), 137.98 (C_{аром}), 145.48 (C^{3a}), 161.96 (C=O). Найдено, %: С 50.92, Н 2.67, Cl 18.48, N 11.34, S 8.81. C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₂S. Вычислено, %: С 50.54, Н 2.92, Cl 18.65, N 11.05, S 8.43 [118].

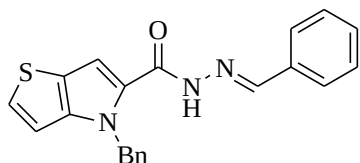
Этил 5-({2-[(4-бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)карбонил]гидразино}-карбонил)пиридино-2-карбоксилат 34. К 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **6d** в 15 мл CHCl₃ добавляли при 0 °C по каплям 0.049 г (0.39 ммоль) оксалилхлорида и каталитическое количество ДМФА (2-3 капли). Реакционную массу доводили сначала до комнатной температуры, затем кипятили до полного израсходования кислоты (контроль по ТСХ). Далее в реакционную массу добавляли при комнатной температуре 0.04 г (0.195 ммоль) гидразида **33** в 3 мл CHCl₃ и 0.5 мл пиридина. Массу кипятили до израсходования хлорангидрида (контроль по ТСХ). Промывали холодным 5%-ным раствором HCl, органический слой сушили над MgSO₄, упаривали растворитель. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃–MeOH, 30:1). Выход 0.048 г (55%), бледно-желтый порошок, т.пл. 180-183 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3243, 2992, 1722, 1716, 1683, 1652, 1597, 1574, 1496, 1455, 1394,



1378, 1368, 1272, 1238, 1174, 1114, 1024, 854, 742, 732. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.45 т (3H, Me, J 7.1 Гц), 4.48 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 5.70 с (2H, NCH_2), 6.84 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.15 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц), 7.25 с (1H, H^6), 7.22–7.26 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 8.28 д (1H, $\text{H}^4_{\text{пиридин}}$, J 8.1 Гц), 8.46 д.д (1H, $\text{H}^3_{\text{пиридин}}$, J 2.1 Гц, J 8.1 Гц), 9.16 д (1H, $\text{H}^6_{\text{пиридин}}$, J 2.1 Гц), 8.93 уш.с (1H, NH), 9.19 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 14.25 (Me), 50.49 (NCH_2), 61.93 (OCH_2), 105.48 (C^6), 110.64 (C^3), 122.06 ($\text{C}_{\text{пиридин}}$), 122.62 (C^{6a}), 126.66 ($\text{C}_{\text{пиридин}}$), 126.82 (C^2), 127.47 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.60 (C^5), 129.16 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.62 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.69 ($\text{C}_{\text{пиридин}}$), 145.15 (C^{3a}), 149.71 ($\text{C}_{\text{пиридин}}$), 149.76 ($\text{C}_{\text{пиридин}}$), 164.44 ($\text{C}=\text{O}$), 175.18 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 (90) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 371 (100) [118].

4-Бензил- N' -[(1*E*)-(2-фенилметилден)]-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-

карбогидразид **35**. К раствору 0.03 г (0.11 ммоль) гидразида **28d** в 10 мл этанола



добавляли 0.012 г (0.11 ммоль) бензальдегида и реакцию кипятили до полного израсходования гидразида **28d** (контроль по ТСХ). По окончании реакции раствор охлаждали, растворитель упаривали, из остатка

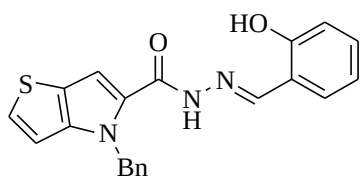
продукт выделяли кристаллизацией из смеси ацетон-петролейный эфир (~1:2).

Выход 0.032 г (82%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 202-204 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3210, 3179, 3145, 3050, 3031, 2986, 1645, 1631, 1601, 1554, 1550, 1525, 1492, 1455, 1445, 1399, 1361, 1300, 1250, 1192, 1111, 1092, 1065, 950, 908, 766, 732, 698, 651, 634. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 5.91 с (2H, CH_2Ph), 7.15 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.21–7.26 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.37–7.44 м (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$, H^6), 7.77 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 8.36 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 10.78 (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 49.81 (NCH_2), 107.94 (C^6), 111.14 (C^3), 121.18 (C^{6a}), 123.00 (C^5), 127.06 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.12 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.19 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.38 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.69 (C^2), 129.59 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.75 ($\text{N}=\text{CH}$), 134.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 141.50 (C^{3a}), 164.20 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [125].

4-Бензил- N' -[(1*E*)-(2-гидроксифенил)метилден]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-

5-карбогидразид **36**. Получали аналогично **35** из 0.03 г (0.11 ммоль) гидразида

28d и 0.014 г (0.11 ммоль) салицилового альдегида. Выход 0.024 мг (86%), светло-

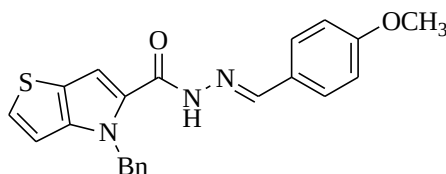


желтые кристаллы, т.пл. 213-215 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} :

1640, 1635, 1607, 1545, 1489, 1452, 1395, 1352, 1299, 1274, 1251, 1196, 1185, 1114, 753, 719, 695, 617, 601. Спектр

ЯМР ^1H (500 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 5.91 с (2H, CH_2Ph), 6.89 д.д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 0.9 Гц и 7.5 Гц), 6.93 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.16 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.22–7.34 м (7H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 с (1H, H^6), 7.46 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 8.48 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 11.18 с (1H, OH), 11.65 (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 49.84 (NCH_2), 105.56 (C^6), 111.15 (C^3), 116.69 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 118.26 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 119.11 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 122.25 (C^{6a}), 124.10 (C^5), 127.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.25 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.79 (C^2), 130.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.73 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.14 (C^{3a}), 148.52 ($\text{CH}=\text{N}$), 158.46 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.80 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 67.49, Н 4.77, N 11.33, S 8.88. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.18, Н 4.56, N 11.19, S 8.54 [125].

4-Бензил-N'-[(1Z,E)-(4-метоксифенил)метилен]-4H-тиено[3,2-b]-пиррол-5-карбогидразид 37. Получали аналогично **35** из 0.03 г (0.11 ммоль) гидразида



28d и 0.015 г (0.11 ммоль) анисового альдегида.

Выход 0.039 г (79%) в виде смеси изомеров в соотношении ~3:2, бледно-желтые кристаллы, т.пл.

196-198 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2953, 2931, 1634, 1602, 1538, 1511, 1453, 1398,

1357, 1326, 1303, 1289, 1243, 1199, 1168, 1109, 1082, 1033, 794, 754, 725, 693.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Основной изомер. Спектр ЯМР ^1H (300

МГц, ацетон- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 3.85 с (3H, OMe), 5.90 с (2H, CH_2Ph), 6.99 д (2H,

$\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.14 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.19–7.28 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.35 с (1H, H^6), 7.43 д

(1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.69 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 8.31 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 9.90 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 49.60 (NCH_2), 54.82 (OMe), 106.24

(C^6), 111.13 (C^3), 114.15 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 119.0 (C^{6a}), 123.62 (C^5), 127.13 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.17

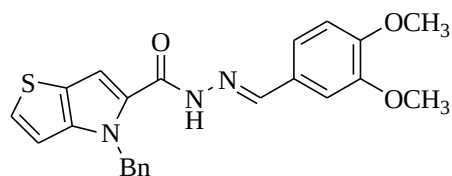
($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.25 (C^2), 128.37 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.61 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.99 ($\text{C}^1_{\text{аром}}$, $\text{C}^1_{\text{аром}}$), 145.05 (C^{3a}),

154.61 ($\text{N}=\text{CH}$), 160.38 ($\text{C}^4_{\text{аром}}$), 176.72 ($\text{C}=\text{O}$). Минорный изомер. Спектр ЯМР ^1H

(300 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 3.91 с (3H, OMe), 5.85 с (2H, CH_2Ph), 6.99 д (2H,

$H_{аром}$, J 8.7 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.19–7.28 м (5H, $H_{аром}$), 7.27 с (1H, H^6), 7.40 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.88 д (2H, $H_{аром}$, J 8.9 Гц), 8.31 уш.с (1H, N=CH), 9.90 (1H, NH) [125].

4-Бензил- N' -(3,4-диметоксифенил)метилден]-4H-тиено[3,2-*b*]-пиррол-5-карбогидразид 38. Получали аналогично **35** из 0.04 г (0.148 ммоль) гидразида **28d**



и 0.025 г (0.148 ммоль) 3,4-диметоксибензальдегида.

Выход 0.051 г (82%), светло-желтые кристаллы, т.пл.

195–197 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220, 3087, 3031,

3003, 2958, 2837, 1710, 1640, 1602, 1576, 1550, 1518,

1496, 1454, 1422, 1395, 1354, 1331, 1268, 1241, 1224, 1192, 1111, 1092, 1065, 950,

908, 766, 732, 698, 651, 634. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.86

с (6H, OMe), 5.76 с (2H, CH_2Ph), 6.79 д (1H, $H_{аром}$, J 8.2 Гц), 6.84 д (1H, H^3 , J 5.3

Гц), 7.02 д (1H, $H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.15–7.21 м (6H, $H_{аром}$), 7.23 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц),

7.40 с (1H, H^6), 8.05 с (1H, N=CH), 9.70 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц,

CDCl_3), δ , м.д.: 50.53 (NCH_2), 55.89 и 55.99 (OMe), 104.96 ($\text{C}^1_{аром}$), 108.30 ($\text{C}^2_{аром}$),

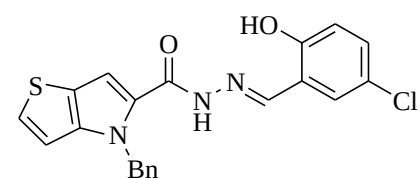
110.55 (C^3 , C^6), 110.80 ($\text{C}^5_{аром}$), 122.46 (C^{6a}), 122.39 (C^2), 123.93 (C^5), 126.91 ($\text{C}^6_{аром}$),

127.04 ($\text{C}_{аром}$), 127.34 ($\text{C}_{аром}$), 128.52 ($\text{C}_{аром}$), 138.06 ($\text{C}_{аром}$), 147.12 (C^{3a}), 144.95

(CH=N), 149.40 и 151.13 ($\text{C}^3_{аром}$, $\text{C}^4_{аром}$), 161.15 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %):

419 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

4-Бензил- N' -[(1*E*)-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-метилден]-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид 39. Получали аналогично **35** из 0.03 г (0.11 ммоль)



гидразида **28d** и 0.017 г (0.11 ммоль) 2-гидрокси-5-

хлорбензальдегида. Выход 0.034 г (76%) в виде смеси

изомеров в соотношении 7:2, воскообразная масса,

т.пл. 196–198 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2953, 2931, 1634, 1602, 1538, 1511, 1453, 1398,

1357, 1326, 1303, 1289, 1243, 1199, 1168, 1109, 1082, 1033, 794, 754, 725, 693.

Основной изомер. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 5.91 с (2H,

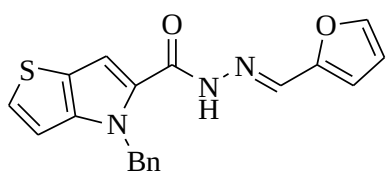
CH_2Ph), 6.94 д (1H, $H_{аром}$, J 8.7 Гц), 7.16 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.20–7.27 м (6H,

$H_{аром}$), 7.36 д (1H, $H_{аром}$, J 2.5 Гц), 7.38 с (1H, H^6), 7.46 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 8.50 с

(1H, N=CH), 11.60 (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 49.87

(NCH₂), 105.97 (C⁶), 111.12 (C³), 118.38 (C_{аром}), 119.78 (C_{аром}), 121.64 (C_{аром}), 122.30 (C^{6a}), 127.13 (C⁵), 127.05 (C_{аром}), 127.24 (C_{аром}), 128.41 (C_{аром}), 128.96 (C²), 129.50 (C_{аром}), 130.54 (C_{аром}), 138.73 (C_{аром}), 145.26 (C^{3a}), 146.80 (N=CH), 157.07 (C_{аром}). *Минорный изомер*. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ацетон-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 5.85 с (2H, CH₂Ph), 6.94 д (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.12 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.20–7.27 м (5H, H_{аром}), 7.28 д (1H, H_{аром}, J 2.3 Гц), 7.39 с (1H, H⁶), 7.47 д (1H, H², J 5.4 Гц), 8.55 с (1H, N=CH), 11.60 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ацетон-d₆), δ, м.д.: 49.87 (NCH₂), 105.97 (C⁶), 111.12 (C³), 118.38 (C_{аром}), 119.56 (C_{аром}), 121.64 (C_{аром}), 123.21 (C^{6a}), 127.13 (C⁵), 127.10 (C_{аром}), 127.18 (C_{аром}), 128.35 (C_{аром}), 128.96 (C²), 129.34 (C_{аром}), 131.10 (C_{аром}), 135.09 (C_{аром}), 145.26 (C^{3a}), 147.30 (N=CH), 157.07 (C_{аром}). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 390 (100) [M+H]⁺ [125].

4-Бензил-N'-[(1Z,E)-(2-фурилметилен)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразид 40. Получали аналогично **35** из 0.03 г (0.11 ммоль) гидразида **28d**

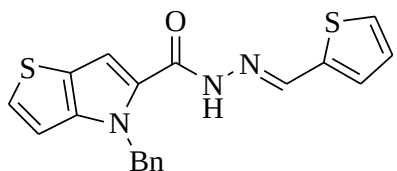


и 0.01 г (0.11 ммоль) фурфурола в виде смеси изомеров в соотношении ~3:2. Выход 0.032 г (84%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 145-147 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹:

2925, 2854, 1780, 1718, 1706, 1652, 1581, 1554, 1507, 1464, 1456, 1448, 1398, 1374, 1357, 1308, 1254, 1224, 1199, 1181, 1087, 1018, 928, 752, 719, 695, 666. *Основной изомер*. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 5.88 с (2H, CH₂Ph), 6.37 с (1H, H⁶), 6.56 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 1.8 Гц и J 3.5 Гц), 6.82 д (1H, H³_{фурил}, J 3.5 Гц), 7.13 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.19-7.26 м (5H, H_{аром}), 7.29 д (1H, H², J 5.3 Гц), 7.39 д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.3 Гц), 8.29 с (1H, CH=N), 11.15 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 50.63 (NCH₂), 110.66 (C⁶), 111.89 (C³), 113.13 (C⁴_{фурил}), 115.92 (C³_{фурил}), 122.50 (C^{6a}), 127.05 (C⁵), 127.35 (C_{аром}), 127.49 (C_{аром}), 128.53 (C_{аром}), 128.58 (C²), 137.91 (C_{аром}), 144.53 (CH=N), 145.11 (C^{3a}, C²_{фурил}), 149.44 (C⁵_{фурил}), 171.20 (C=O). *Минорный изомер*. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 5.69 с (2H, CH₂Ph), 6.38 уш.с (1H, H⁴_{фурил}), 6.62 д (1H, H³_{фурил}, J 3.2 Гц), 6.80 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.13-7.26 м (6H, H_{аром}, H⁶), 7.29 д (1H, H², J 5.3 Гц), 7.39 с (1H, H⁵_{фурил}), 8.00 с (1H, CH=N), 10.10 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 50.36 (NCH₂), 110.90 (C⁶), 112.19 (C³), 113.13 (C⁴_{фурил}), 115.92 (C³_{фурил}), 122.56

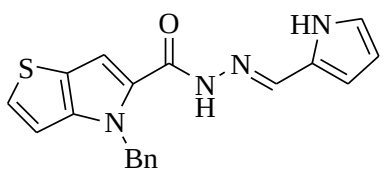
(C^{6a}), 127.05 (C⁵), 127.35 (C_{аром}), 127.49 (C_{аром}), 128.53 (C_{аром}), 128.86 (C²), 137.91 (C_{аром}), 144.40 (CH=N), 145.26 (C^{3a}, C²_{фурил}), 149.14 (C⁵_{фурил}), 171.20 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 350 (100) [M+H]⁺ [125].

4-Бензил-N'-[(1E)-(2-тиенилметилден)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразид 41. Получали аналогично **35** из 0.03 г (0.11 ммоль) гидразида **28d**



и 0.012 г (0.11 ммоль) тиофен-2-карбальдегида. Выход 0.033 г (83%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 167-169 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1714, 1641, 1635, 1594, 1554, 1511, 1454, 1394, 1363, 1305, 1258, 1227, 1199, 1137, 1093, 1040, 719. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д. (J , Гц): 5.88 с (2H, CH₂Ph), 7.09 д.д (1H, H⁴_{тиенил}, J 3.7 Гц, 5.0 Гц), 7.13 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.19–7.27 м (6H, H_{аром}, H⁶), 7.34 д (1H, H³_{тиенил}, J 3.2 Гц), 7.43 д (1H, H², J 5.3 Гц), 7.54 д (1H, H⁵_{тиенил}, J 5.0 Гц), 8.61 с (1H, N=CH), 10.81 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 49.85 (NCH₂), 111.13 (C⁶, C³), 122.12 (C^{6a}), 127.12 (C_{аром}), 127.49 (C_{аром}), 128.37 (C_{аром}), 127.18 (C⁴_{тиенил}), 128.09 (C²), 128.34 (C³_{тиенил}), 128.54 (C⁵), 128.58 (C²_{тиенил}), 129.83 (C⁵_{тиенил}), 138.86 (C_{аром}), 139.94 (C^{3a}), 144.82 (CH=N), 169.80 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366 (58) [M+H]⁺; 364 (100) [M–H][–]. Найдено, %: С 62.78, Н 4.22, N 11.34, S 17.87. C₁₉H₁₅N₃OS₂. Вычислено, %: С 62.44, Н 4.14, N 11.50, S 17.55 [125].

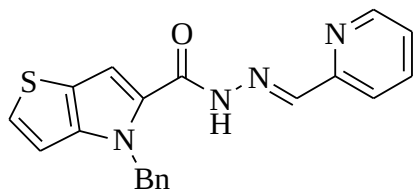
4-Бензил-N'-[(1E,Z)-(1H-пиррол-2-илметилден)-4H-тиено[3,2-b]-пиррол-5-карбогидразид 42. Получали аналогично **35** из 0.025 г (0.092 ммоль) гидразида



28d и 0.009 г (0.095 ммоль) пиррол-2-карбальдегида. Выход 0.024 г (75%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 195-197 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3220, 3087, 3031, 3003, 2958, 2837, 1710, 1640, 1602, 1576, 1550, 1518, 1496, 1454, 1422, 1395, 1354, 1331, 1268, 1241, 1224, 1192, 1111, 1092, 1065, 950, 908, 766, 732, 698, 651, 634. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 5.89 с (2H, CH₂Ph), 6.16 д (1H, H⁴_{пиррол}, J 2.7 Гц), 6.42 с (1H, H³_{пиррол}), 6.98 с (1H, H⁶), 7.13 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.21-7.27 м (6H, H_{аром}, H⁵_{пиррол}), 7.41 д (1H, H², J 5.3 Гц), 8.36 с (1H, N=CH), 9.53 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 49.77 (NCH₂), 109.18 (C⁶), 110.43

(C³_{пиррол}), 111.12 (C³), 113.35 (C⁴_{пиррол}), 121.95 (C⁵_{пиррол}), 123.50 (C^{6a}, C⁵), 127.15 (N=CH), 127.19 (C_{аром}), 127.97 (C_{аром}), 128.37 (C_{аром}), 128.69 (C²), 138.94 (C_{аром}, C²_{пиррол}), 144.30 (C^{3a}), 178.56 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 419 (100) [*M*+H]⁺.

4-Бензил-*N'*-[(1*E*)-(2-пиридин-2-ил)метилен]-4*H*-тиено[3,2-*b*]-пиррол-5-карбогидразид 43. Получали аналогично **35** из 0.03 г (0.11 ммоль) гидразида **28d**



и 0.012 г (0.11 ммоль) пиридин-2-карбальдегида.

Выход 0.03 г (75%), бледно-желтые кристаллы, т.пл.

151-153 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1714, 1641, 1635, 1594,

1554, 1511, 1454, 1394, 1363, 1305, 1258, 1227, 1199,

1137, 1093, 1040, 719. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.91 с

(2H, CH₂Ph), 7.15 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.19–7.28 м (5H, H⁴_{пиридин}, H_{аром}, H⁶), 7.42 д.д

(2H_{аром}, *J* 4.8 Гц, *J* 7.9 Гц), 7.45 д (1H, H², *J* 5.3 Гц), 8.14 д.т (1H, H⁵_{пиридин}, *J* 1.6 Гц, *J*

3.4 Гц), 8.41 уш.с (1H, N=CH), 8.58 д.д (1H, H³_{пиридин}, *J* 1.4 Гц, *J* 4.6 Гц), 8.83 д (1H,

H⁶_{пиридин}, *J* 1.1 Гц), 11.10 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.:

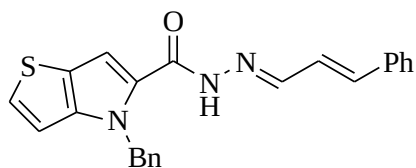
49.88 (NCH₂), 111.12 (C⁶, C³), 122.19 (C^{6a}), 123.70 (C³_{пиридин}), 127.07 (C_{аром}), 127.21

(C_{аром}), 128.39(C_{аром}), 128.61 (C², C⁵_{пиридин}), 130.78 (C⁵), 133.11 (C⁴_{пиридин}), 138.86

(C_{аром}), 145.00 (C^{3a}, C²_{пиридин}), 148.93 (CH=N), 150.56 (C⁶_{пиридин}), 163.12 (C=O). Масс-

спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 361 (100) [*M*+H]⁺ [125].

4-Бензил-*N'*-[(2*E*)-(3-фенилпроп-2-ен-1-илиден)-4*H*-тиено[3,2-*b*]-пиррол-5-карбогидразид 44. Получали аналогично **35** из 0.06 г (0.22 ммоль) гидразида



28d и 0.033 г (0.22 ммоль) коричневого альдегида.

Выход 0.063 г (74%), светло-желтые кристаллы, т.пл.

225-227 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3205, 3026, 1645,

1632, 1544, 1520, 1456, 1447, 1377, 1301, 1249, 1206, 1192, 981, 754, 717. Спектр

ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.78 с (2H, CH₂Ph), 7.02 с (1H, =CH),

7.13 д (2H, H_{аром}, *J* 6.7 Гц), 7.18 д (1H, H³, *J* 5.3 Гц), 7.27-7.39 м (7H, Ph, =CH), 7.35

с (1H, H⁶), 7.49 д (1H, H², *J* 5.3 Гц), 7.59 д (2H, H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 8.12 с (1H, N=CH),

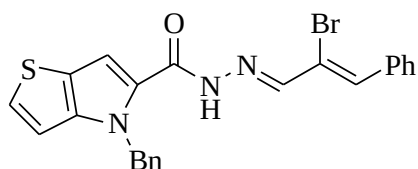
11.68 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 49.60 (NCH₂), 54.82

(OMe), 106.24 (C⁶), 111.88 (C³), 114.15 (C_{аром}), 114.34 (C_{аром}), 119.0 (C^{6a}), 123.62

(C⁵), 125.91 (=CH), 127.46 (C_{аром}), 127.77 (C_{аром}), 128.04 (=CH). 128.92 (C_{аром}),

128.61 ($C_{аром}$), 129.34 (N=CH), 129.49 (C^2), 134.99 ($C_{аром}$), 138.95 ($C_{аром}$), 139.26 (C^{3a}), 172.10 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 386 (100) $[M+H]^+$.

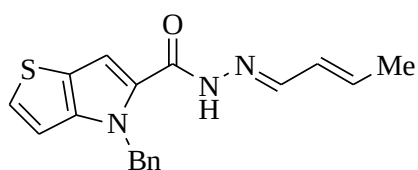
4-Бензил- N' -'[(2*E*)-2-бром-3-фенилпроп-2-ен-1-илиден]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид 45. Получали аналогично **35** из 0.03 г (0.11 ммоль) гидразида **28d** и 0.023 г (0.12 ммоль) α -бромкоричного альдегида. Выход 0.042 г



(82%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 188-190 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3242, 1632, 1574, 1555, 1522, 1449, 1424, 1377, 1288, 1250, 1225, 1206, 1188, 1125, 1082,

750, 720, 698. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 5.82 с (2H, $\underline{CH_2}Ph$), 7.15 д (2H, $H_{аром}$, J 7.2 Гц), 7.22-7.24 м (2H, $H_{аром}$, =CH), 7.24 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.29 т (2H, $H_{аром}$, J 7.4 Гц), 7.39-7.43 м (1H, $H_{аром}$), 7.47 т (2H, $H_{аром}$, J 7.4 Гц), 7.54 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.63 с (1H, H^6), 7.87 д (2H, $H_{аром}$, J 7.4 Гц), 8.28 уш.с (1H, N=CH), 11.86 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 39.77 (NCH_2), 111.55 (C^6 , C^3), 119.71 (C^{6a}), 122.20 (=C-Br), 123.00 (C^5), 126.84 ($C_{аром}$), 127.22 ($C_{аром}$), 128.44 ($C_{аром}$), 128.46 ($C_{аром}$), 129.26 (C^2), 129.71 ($C_{аром}$), 137.40 (N=CH), 134.68 ($C_{аром}$), 144.69 (C^{3a}), 161.40 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 464 (72) $[M+H]^+$.

4-Бензил- N' -'[(2*E*)-(2-бутен-1-илиден)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид 46. Получали аналогично **35** из 0.041 г (0.15 ммоль) гидразида **28d**

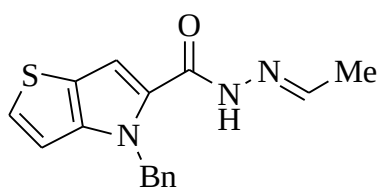


и 0.011 г (0.15 ммоль) кротонового альдегида. Выход 0.035 г (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 167-169 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3221, 3088, 3030, 2241, 1648,

1634, 1549, 1524, 1495, 1454, 1395, 1376, 1354, 1298, 1254, 1223, 1202, 1184, 1134, 1086, 978, 908, 718, 696, 667. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.86 д (3H, Me, J 6.7 Гц), 5.87 с (2H, $\underline{CH_2}Ph$), 6.13 д.д (1H, $H^{2'}$, J 6.8 Гц и J 15.6 Гц), 6.26 д.д (1H, $H^{3'}$, J 9.0 Гц и J 15.6 Гц), 7.12 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.18-7.27 м (6H, $H_{аром}$, H^6), 7.41 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.94 д (1H, N=CH, J 8.7 Гц), 10.54 (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 17.66 (Me), 49.75 (NCH_2), 111.12 (C^6 , C^3), 122.02 (C^{6a} , C^5), 127.13 ($C_{аром}$), 127.17 ($C_{аром}$), 128.09 (C^2 , =CH), 128.35 ($C_{аром}$), 129.18 (=CH), 137.09 (N=CH), 138.90 ($C_{аром}$), 144.61 (C^{3a}), 161.40 (C=O). Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (100) $[M+H]^+$.

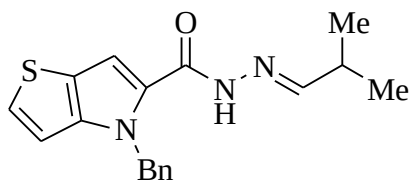
4-Бензил-N'-[(1E)-2-этилиден]-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразид



47. Получали аналогично **35** из 0.16 г (0.590 ммоль) гидразида **28d** и 0.026 г (0.590 ммоль) ацетальдегида.

Выход 0.16 г (91%), маслообразное светло-желтое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3230, 3100, 1700, 1642, 1560, 1522, 1496, 1456, 1391, 1346, 1299, 1250, 1224, 1203, 1185, 1100, 1063, 1028, 883, 838, 816, 783, 748, 719, 697, 668. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.93 д (6H, Me, J 5.3 Гц), 5.87 с (2H, CH_2Ph), 7.13 д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 5.3 Гц), 7.21-7.28 м (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $\text{H}^{6'}$), 7.40 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 5.4 Гц), 7.66 д (1H, =CH, J 5.3 Гц), 10.50 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 (100) $[M+H]^+$.

4-Бензил-N'-[(1E)-2-метилпропилиден]-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразид 48. Получали аналогично **35** из 0.094 г (0.347 ммоль) гидразида **28d** и 0.025 г (0.347 ммоль) изомасляного альдегида. Выход 0.09 г (82%), белые

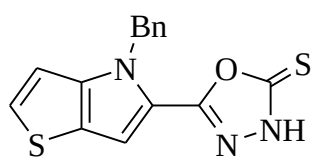


кристаллы, т.пл. 170-172 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3230, 3100, 1700, 1642, 1560, 1522, 1496, 1456, 1391, 1346, 1299, 1250, 1224, 1203, 1185, 1100, 1063, 1028, 883, 838, 816, 783, 748, 719, 697, 668. Спектр ЯМР ^1H (500

МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.09 д (6H, Me, J 6.8 Гц), 2.52 м (1H, CH, J 6.7 Гц), 5.87 с (2H, CH_2Ph), 7.09 с (1H, $\text{H}^{6'}$), 7.11 д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 5.3 Гц), 7.20-7.27 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.40 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 5.3 Гц), 7.59 уш.с (1H, NH), 7.76 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.17 (Me), 31.37 (CH), 49.73 (NCH_2), 111.12 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{6'}$), 121.50 ($\text{C}^{6a'}$), 122.00 ($\text{C}^{5'}$), 127.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.35 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.30 ($\text{C}^{2'}$), 144.60 ($\text{C}^{3a'}$), 158.00 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 326 (100) $[M+H]^+$ [132].

5-(4-Бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион

49. К раствору 0.05 г (0.185 ммоль) гидразида **28d** и 0.035 г (0.461 ммоль)

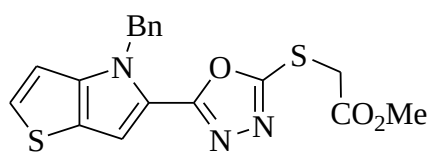


сероуглерода в 10 мл этанола добавляли раствор 0.016 г (0.276 ммоль) KOH в 0.5 мл воды. Реакционную массу кипятили при перемешивании ~2 ч (контроль по ТСХ).

После окончания реакции массу подкисляли 5% HCl, экстрагировали CHCl_3 (3×15

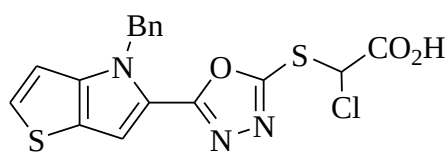
мл). Объединенные органические слои сушили MgSO_4 , растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 3:1). Выход 0.048 г (83%), кристаллы бледно-желтого цвета, т.пл. 207-208 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3112, 3099, 1620, 1612, 1512, 1462, 1456, 1444, 1412, 1377, 1306, 1177, 1159, 1086, 1068, 972, 962, 935, 723, 700. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.80 с (2H, CH_2Ph), 7.10 д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 5.4 Гц), 7.18 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.24-7.30 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28 с (1H, $\text{H}^{6'}$), 7.49 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 50.32 (NCH_2), 106.77 ($\text{C}^{6'}$), 111.03 ($\text{C}^{3'}$), 120.19 ($\text{C}^{6a'}$), 123.66 ($\text{C}^{5'}$), 126.81 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.50 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.59 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.50 ($\text{C}^{2'}$), 137.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.51 ($\text{C}^{3a'}$), 155.91 (C^5), 177.00 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314 (13) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 312 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$ [132].

Метил 2-[5-((4-бензил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио]-ацетат 50. К раствору 0.03 г (0.096 ммоль) тиона **49** и 0.016 г (0.105 ммоль) метилбромацетата в 10 мл ацетона при перемешивании добавляли 0.066 г



(0.479 ммоль) K_2CO_3 , реакционную массу кипятили с обратным холодильником 48 ч (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15 мл дистиллированной воды, массу экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO_4 , отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 3:1). Выход 0.021 мг (55%), бесцветные кристаллы, т.пл. 145-147 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1731, 1602, 1482, 1453, 1446, 1426, 1378, 1356, 1307, 1279, 1207, 1155, 1097, 995, 785, 731, 725, 706. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.79 с (3H, OMe), 4.07 с (2H, SCH_2), 5.85 с (2H, CH_2Ph), 6.83 д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 5.3 Гц), 7.10 с (1H, $\text{H}^{6'}$), 7.16 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц), 7.21-7.28 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $\text{H}^{2'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 34.13 (SCH_2), 50.88 (OMe), 53.20 (NCH_2), 106.25 ($\text{C}^{6'}$), 110.74 ($\text{C}^{3'}$), 121.00 ($\text{C}^{6a'}$), 123.82 ($\text{C}^{5'}$), 127.00 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.60 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.66 ($\text{C}_{\text{аром}}$, $\text{C}^{2'}$), 137.04 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.00 ($\text{C}^{3a'}$), 160.77 ($\text{C}^{2''}$), 161.16 ($\text{C}^{5''}$), 167.94 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [132].

[5-(4-Бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-2-хлор-уксусная кислота 51. К раствору 0.03 г (0.096 ммоль) тиона **2** и 0.012 г



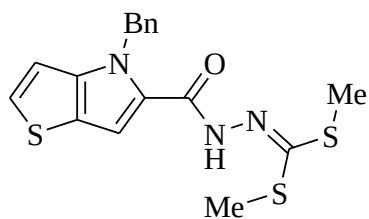
(0.096 ммоль) дихлоруксусной кислоты в 10 мл смеси ацетон – вода при перемешивании добавляли 0.016 г (0.288 ммоль) КОН, реакционную массу

кипятили с обратным холодильником 48 ч (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15-20 мл раствора HCl (до pH ~2-3), массу экстрагировали DCM (3×15 мл.). Объединенные органические слои сушили MgSO₄, отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 50:1). Выход 0.021 г (54%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 180-182 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1724, 1596, 1479, 1454, 1430, 1356, 1268, 1221, 1161, 1074, 958, 944, 840, 783, 756, 709, 696. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.07 с (1H, CHCl), 5.85 с (2H, CH₂Ph), 6.83 д (1H, *J* 5.4 Гц, H^{3'}), 7.11 с (1H, H^{6'}), 7.16 д (2H, H_{аром}, *J* 6.9 Гц), 7.21-7.29 м (4H, Ph, H^{2'}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 50.93 (NCH₂), 68.18 (CHCl), 106.47 (C^{6'}), 110.70 (C^{3'}), 120.85 (C^{6a'}), 123.87 (C^{5''}), 126.96 (C_{аром}), 127.63 (C_{аром}), 128.69 (C_{аром}, C^{2'}), 128.82 (C^{3'}), 137.15 (C_{аром}), 145.13 (C^{3a'}), 161.08 (C^{2'}), 161.16 (C^{5''}), 167.80 (C=O). Найдено, %: C 50.65, H 2.86, Cl 8.58, N 10.11, S 16.01. C₁₇H₁₂ClN₃O₃S₂. Вычислено, %: C 50.31, H 2.98, Cl 8.73, N 10.35, S 15.80 [132].

Взаимодействие гидразида 28d с CS₂ и метилом йодистым. К раствору 0.22 г (0.812 ммоль) гидразида **28d** и 0.31 г. (4.059 ммоль) сероуглерода в этаноле добавляли раствор 0.07 г (1.218 ммоль) КОН в 1 мл воды. Реакционную массу перемешивали 4 ч при 0°C, затем 24 ч при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 0.23 г (1.624 ммоль) MeI в этаноле и перемешивали 6 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ) растворитель упаривали, продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 3:1). Выход 0.145 мг смеси соединений **52** и **53** в соотношении ~6:5.

Диметил 2-[(4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]-дитиогидразонокarbonат 52 выделен из смеси с оксадиазолом **53** повторной колоночной хроматографией на SiO₂. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*,

Гц): 2.55 с (3H, Me), 2.56 с (3H, Me), 5.81 с (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 6.85 д (1H, H^{3'}, J 5.3 Гц), 7.21 с (H^{6'}), 7.19-7.23 м (2H, H_{аром}), 7.25-7.28 м (4H, H_{аром}, H^{2'}), 9.42 уш.с (1H, NH).

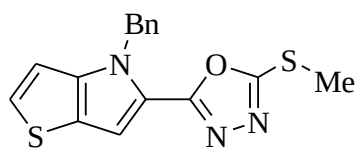


Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 15.19 (Me), 16.07 (Me), 50.52 (NCH₂), 110.85 (C^{3'}, C^{6'}), 122.45 (C^{5'}, C^{6a'}), 127.09 (C_{аром}), 127.37 (C_{аром}), 128.57 (C_{аром}), 128.66 (C^{2'}), 137.98 (C_{аром}), 145.02 (C^{3a'}), 156.02 (C-SMe), 161.60

(C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 (71) [$M+H$]⁺ [132].

4-Бензил-5-(5-метилтио-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол

53. К раствору 0.17 г (0.543 ммоль) тиона **49** и 0.085 г (0.597 ммоль) метила



йодистого в 20 мл ацетона при перемешивании добавляли

0.11 г (0.815 ммоль) K₂CO₃, реакционную массу кипятили

с обратным холодильником 20 ч (до израсходования

исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до

комнатной температуры, добавляли 15 мл дистиллированной воды, массу

экстрагировали DCM (3×15 мл.). Объединенные органические слои сушили

MgSO₄, отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли

колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 3:1). Выход

0.13 г (73%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 117-118 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2954,

2925, 2854, 1600, 1585, 1481, 1456, 1442, 1377, 1359, 1263, 1222, 1165, 1094, 1075,

982, 965, 946, 842, 757, 724, 705, 665. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J ,

Гц): 2.74 с (3H, Me), 5.91 с (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 6.85 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.10 с (H⁶), 7.17 д

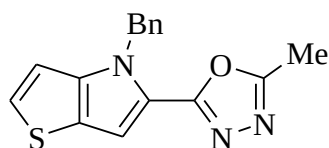
(2H, H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.22-7.28 м (4H, H_{аром}, H²). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃),

δ , м.д.: 14.65 (Me), 50.89 (NCH₂), 105.94 (C⁶), 110.74 (C³), 121.24 (C^{6a}), 123.73 (C⁵),

127.05 (C_{аром}), 127.58 (C_{аром}), 128.40 (C²), 128.65 (C_{аром}), 137.29 (C_{аром}), 144.86 (C^{3a}),

160.48 (C^{5'}), 163.39 (C^{2'}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 (100) [$M+H$]⁺ [132].

4-Бензил-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол **56.**



Соединение **54** получено аналогично **29b** из 0.18 г (0.66

ммоль) гидразида **28b** и 0.06 г (0.79 ммоль) хлорангидрида

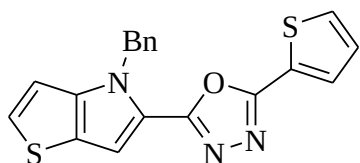
уксусной кислоты. Выход 0.11 г (52%), светло-желтое

маслообразное вещество. К раствору 0.05 г (0.160 ммоль) соединения **54** (без

проведения ЯМР-спектроскопии) в 10 мл толуола при охлаждении добавляли по каплям 0.3 мл POCl_3 , реакционную массу кипятили при перемешивании ~2 ч (контроль по ТСХ). После окончания реакции массу выливали в холодную воду (30 мл), продукт реакции экстрагировали CHCl_3 (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили MgSO_4 , растворитель упаривали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 1:1). Выход 0.03 г. (64%), бесцветные кристаллы, т.пл. 121-123 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3122, 3109, 3088, 2924, 1604, 1676, 1533, 1454, 1430, 1416, 1355, 1322, 1289, 1177, 1159, 1045, 958, 843, 826, 784, 757, 717, 691, 670. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.57 с (3H, Me), 5.91 с (2H, CH_2Ph), 6.84 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.10 с (1H, H^6), 7.17 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 7.23-7.27 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 10.89 (Me), 50.86 (NCH_2), 105.69 (C^6), 110.83 (C^3), 121.74 (C^{6a}), 123.66 (C^5), 127.07 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.63 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.15 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.50 (C^2), 137.38 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.55 (C^2), 144.71 (C^{3a}), 159.62 ($\text{C}^{2'}$), 161.97 (C^5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

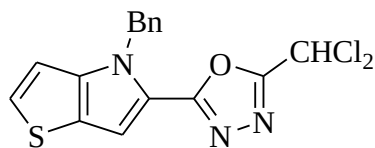
4-Бензил-5-[5-(2-тиенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол

57. Соединение **56** получено аналогично **29b** из 0.11 г (0.369 ммоль) гидразида **28b** и 0.07 г (0.443 ммоль) хлорангидрида тиофен-2-карбоновой кислоты. Выход 0.09 г (60%), светло-желтое маслообразное вещество. Получен аналогично **56** из 0.02 г (0.052 ммоль) соединения **55** (без проведения ЯМР-спектроскопии) и 0.3 мл POCl_3 . Выход 0.014 г. (74%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 165-167 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3107, 1593, 1580, 1490, 1420, 1362, 1173, 1086, 1065, 1030, 908, 716, 664. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.96 с (2H, CH_2Ph), 6.91 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.21 д.д (1H, $\text{H}^4_{\text{тиенил}}$, J 3.8 Гц, J 4.9 Гц), 7.26 с (1H, H^6), 7.23-7.25 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28-7.31 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, H^2), 7.58 д (1H, $\text{H}^3_{\text{тиенил}}$, J 5.0 Гц), 7.81 д (1H, $\text{H}^5_{\text{тиенил}}$, J 3.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 51.04 (NCH_2), 106.28 (C^6), 110.81 (C^3 , $\text{C}^4_{\text{тиенил}}$), 121.40 (C^{6a}), 123.85 (C^5), 125.18 ($\text{C}^2_{\text{тиенил}}$), 127.13 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.61 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.64 (C^2), 128.20 ($\text{C}^3_{\text{тиенил}}$), 129.65 (C^2), 130.04 ($\text{C}^5_{\text{тиенил}}$), 137.35 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.12 (C^{3a}), 158.78 ($\text{C}^{2'}$), 159.33 (C^5). Масс-спектр, m/z



($I_{\text{отн}}$, %): 364 (100) [$M+H$] $^+$.

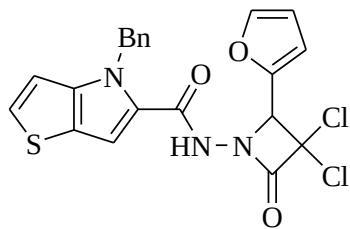
4-Бензил-5-(5-дихлорметил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-тиено[3,2-



b]пиррол 58. Получен аналогично **56** из 0.025 г (0.063

ммоль) соединения **31d** и 0.3 мл POCl_3 . Выход 0.015 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл. 107-109 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2993, 1593, 1496, 1455, 1429, 1337, 1175, 1097, 981, 913, 792, 772, 714, 687. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.91 с (2H, CH_2Ph), 6.88 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 6.90 с (1H, H^6), 7.20 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.9 Гц), 7.26-7.30 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 с (1H, CHCl), 7.34 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 51.05 (NCH_2), 57.99 (CHCl_2), 107.71 (C^6), 110.73 (C^3), 120.33 (C^{6a}), 124.03 (C^5), 127.02 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.74 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$, $\text{C}^{2'}$), 136.99 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.69 (C^{3a}), 160.24 ($\text{C}^{2'}$), 160.93 ($\text{C}^{5'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (100) [$M+H$] $^+$.

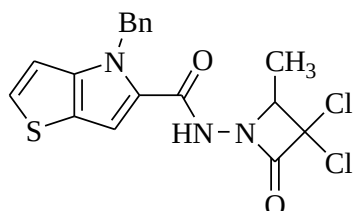
4-Бензил-N-(3,3-дихлор-2-(2-фурил)-4-оксоазетидин-1-ил)-4H-тиено[3,2-



b]-пиррол-5-карбоксамида 59. К раствору 0.13 г (0.372 ммоль) гидразона **40** и 0.22 г (1.477 ммоль) дихлорацетилхлорида в 10 мл хлороформа при перемешивании добавляли 0.19 г (1.487 ммоль) DIPEA. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, упаривали растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1). Выход 0.1 г (59%), желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1761, 1694, 1631, 1595, 1532, 1496, 1472, 1448, 1436, 1370, 1302, 1259, 1211, 1179, 1088, 1014, 974, 927, 806, 751, 730, 724. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.85 д (2H, CH_2Ph), 5.86 с (1H, $\text{H}^{2'}$), 6.49 д.д (1H, $\text{H}^4_{\text{фурил}}$, J 1.5 Гц, J 3.1 Гц), 6.76 д (1H, $\text{H}^3_{\text{фурил}}$, J 3.3 Гц), 6.89 с (1H, H^6), 7.15 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.18 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.3 Гц), 7.23-7.35 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $\text{H}^{2'}$), 7.50 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.62 с (1H, $\text{H}^5_{\text{фурил}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 50.80 (NCH_2), 64.65 ($\text{C}^{2'}$), 84.17 (CCl_2), 108.00 (C^6), 110.86 (C^3), 111.02 ($\text{C}^4_{\text{фурил}}$), 111.72 ($\text{C}^3_{\text{фурил}}$), 120.70 (C^{6a}), 123.25 (C^5), 126.74 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.40 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.60 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.69 (C^2), 138.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.73 ($\text{C}^5_{\text{фурил}}$), 146.20 (C^{3a}), 151.25 ($\text{C}^{2'}_{\text{фурил}}$), 158.71

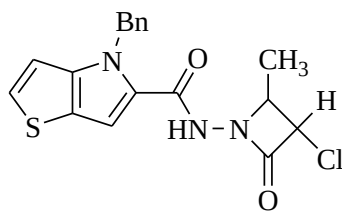
(C=O), 164.40 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 460 (461, 462) (76) $[M+H]^+$, 391 (30) $[M-2Cl]^+$, 332 (333) (100) [132].

4-Бензил-N-(3,3-дихлор-2-метил-4-оксоазетидин-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид 60. Получали аналогично **59** из 0.16 г (0.539 ммоль) гидразона **47**, 0.26 г (0.162 ммоль) дихлорацетилхлорида и 0.21 г (1.616 ммоль)



DIPEA. Выход 0.15 г (68%), желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1683, 1679, 1629, 1533, 1496, 1475, 1449, 1435, 1379, 1265, 1212, 1194, 1185, 1047, 818, 796, 733, 724. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.63 д (3H, Me, J 5.4 Гц), 5.83 д (2H, CH_2Ph , J 8.6 Гц), 6.32 к (1H, CH, J 5.4 Гц), 6.81 с (1H, H⁶), 7.14 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.18-7.25 м (3H, H_{аром}), 7.29-7.32 м (2H, H_{аром}), 7.51 д (1H, H², J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 18.41 (Me), 50.53 (NCH₂), 64.62 (CH), 88.95 (CCl₂), 107.71 (C⁶), 111.0 (C³), 121.11 (C^{6a}), 123.15 (C⁵), 126.64 (C_{аром}), 127.32 (C_{аром}), 128.55 (C_{аром}), 129.43 (C²), 138.17 (C_{аром}), 146.06 (C^{3a}), 151.36 (C=O), 158.56 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (100) $[M+H]^+$ [132].

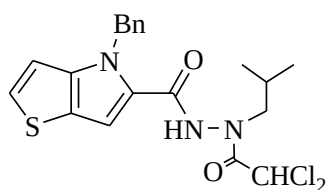
4-Бензил-N-(3-хлор-2-метил-4-оксоазетидин-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид 61. Получали аналогично **59** из 0.09 г (0.303 ммоль)



гидразона **47**, 0.061 г (0.606 ммоль) хлорацетилхлорида и 0.078 мг (6.06 ммоль) DIPEA. Выход 0.06 г (51%), бесцветные кристаллы, т.пл. 115-117 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678, 1628, 1534, 1497, 1474, 1449, 1434, 1379, 1356,

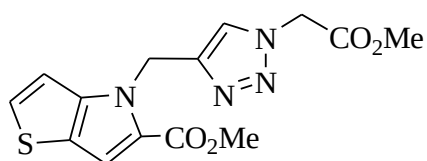
1320, 1262, 1237, 1213, 1185, 1087, 1076, 1047, 1029, 909, 888, 818, 796, 731, 723. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.68 д (3H, Me, J 5.4 Гц), 5.67 д.д (2H, CH_2Ph , J 16.2 Гц), 6.22 к (1H, CH, J 5.4 Гц), 6.39 с (1H, CHCl), 6.87 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.11 с (1H, H⁶), 7.10 д (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.26-7.34 м (4H, H_{аром}, H²). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.20 (Me), 51.10 (NCH₂), 64.04 (CH), 88.95 (CHCl), 108.16 (C⁶), 111.37 (C³), 120.94 (C^{6a}), 123.32 (C⁵), 126.20 (C_{аром}), 127.66 (C_{аром}), 128.84 (C_{аром}), 129.54 (C²), 137.35 (C_{аром}), 145.99 (C^{3a}), 151.64 (C=O), 158.86 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 (100) $[M+H]^+$, 338 (90) $[M-Cl]^+$ [132].

4-Бензил-*N'*-(дихлорацетил)-*N'*-изобутил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбо-гидразид 62. Получали аналогично **59** из 0.05 г (0.154 ммоль) гидразона **48**,



0.045 г (0.615 ммоль) дихлорацетилхлорида и 0.039 г (0.615 ммоль) DIPEA. Выход 0.067 г (52%), бесцветное маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1684, 1631, 1532, 1496, 1474, 1449, 1438, 1393, 1370, 1357, 1263, 1212, 1194, 1178, 1087, 1028, 979, 920, 802, 783, 735, 722. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.82 д (3H, Me, J 6.8 Гц), 1.07 д (3H, Me, J 7.0 Гц), 1.26-1.36 м (2H, CH), 2.40 м (1H, CH, J 2.6 Гц, J 7.1 Гц), 5.83 с (2H, CH_2Ph), 6.14 д (1H, CHCl_2 , J 2.5 Гц), 6.87 с (1H, H^6), 7.18 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.16-7.17 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.23-7.25 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28-7.31 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.51 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.05 (Me), 16.07 (Me), 30.93 (CH), 50.52 (CH_2Ph), 64.78 (CH_2), 94.89 (CHCl_2), 107.75 (C^6), 111.02 (C^3), 120.90 (C^{6a}), 123.15 (C^5), 126.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.30 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.52 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.47 (C^2), 138.17 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.14 (C^{3a}), 152.10 ($\text{C}=\text{O}$), 159.23 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 438 (438, 440) (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [132].

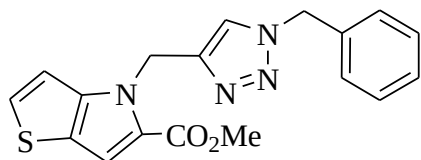
Метил 4-[(1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-4*H*-тиено-[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат 63. К раствору 0.11 г (0.502 ммоль) соединения **5с** и 0.069 г (0.603 ммоль) метил азидоацетата в 10 мл 1,4-диоксана



добавляли 0.05 г (0.275 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, реакцию кипятили с обратным холодильником 2 ч (до израсходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем растворитель упаривали, продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (CHCl_3 -MeOH, 30:1). Выход 0.132 г (82%), бесцветные кристаллы, т.пл. 121-123 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 1758, 1751, 1704, 1696, 1533, 1492, 1465, 1441, 1397, 1371, 1251, 1246, 1223, 1214, 1174, 1107, 1050, 778, 759, 754, 724, 668. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.76 с (3H, OMe), 3.87 с (3H, OMe), 5.11 с (2H, NCH_2), 5.83 с (2H, CH_2Ph), 6.85 д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 5.3 Гц), 7.18 с (H^6), 7.22 м (2H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{3'}$), 7.90 уш.с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 41.98 (CH_2), 51.43 и 53.02 (OMe), 67.08 (NCH_2),

109.92 (C^{6'}), 111.16 (C^{3'}), 122.48 (C^{6a'}), 125.30 (C^{5'}), 129.84 (C^{2'}, C⁵), 145.38 (C^{3a'}, C⁴), 162.20 (C=O), 166.43 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 (100) [$M+H$]⁺.

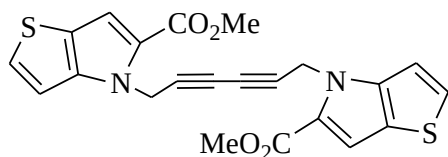
Метил 4-[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат 64. Получен аналогично **63** из 0.05 г (0.228 ммоль)



соединения **5с** и 0.036 г (0.274 ммоль) бензилазида с использованием 0.023 г (0.126 ммоль) Cu(OAc)₂, кипятили ~14-15 ч. Выход 0.06 г (78%), светло-

желтые кристаллы, т.пл. 145-147 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1698, 1532, 1494, 1463, 1440, 1397, 1362, 1325, 1249, 1222, 1208, 1176, 1107, 1085, 842, 820, 778, 728, 696. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 3.85 с (3H, OMe), 5.45 с (2H, NCH₂), 5.79 с (2H, CH₂Ph), 7.16 с (1H, H^{6'}), 7.22 д (1H, H^{3'}, J 5.4 Гц), 7.24 д (2H, H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.33-7.35 м (4H, H_{аром}, H^{2'}), 7.48 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 42.10 (NCH₂), 54.20 (CH₂Ph), 51.40 (OMe), 109.86 (C^{6'}), 111.24 (C^{3'}), 122.45 (C^{6a'}), 122.79 (C⁵), 125.21 (C^{5'}), 128.01 (C_{аром}), 129.05 (C_{аром}), 128.83 (C_{аром}), 128.75 (C^{2'}), 134.40 (C_{аром}), 144.84 (C^{3a'}), 145.42 (C⁴), 162.25 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 (100) [$M+H$]⁺.

Диметил 4,4'-гекса-2,4-диин-1,6-диил-бис(4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат 67. К раствору 0.04 г (0.18 ммоль) пиррола **5с** в 10 мл смеси

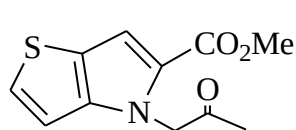


пиридин-метанол-Et₂O (1:1:3) добавляли 0.008 г ацетата меди(II) и кипятили 2 ч. Реакционную массу охлаждали, подкисляли 5%-ным раствором

HCl, продукт экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные органические слои сушили MgSO₄, упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 5:1→2:1). Выход 0.015 г (38%), бесцветные кристаллы, т.пл. 182-184 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3306, 3210, 1712, 1688, 1465, 1436, 1391, 1377, 1342, 1303, 1259, 1253, 1211, 1173, 1105, 714. ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 3.85 с (6H, OMe), 5.42 с (4H, CH₂, J 2.4 Гц), 7.00 д (2H, H³, H^{3''}, J 5.5 Гц), 7.18 с и 7.26 с (2H, H⁶, H^{6''}), 7.36 д (1H, H², H^{2''}, J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 36.68 (CH₂), 51.46 (OMe), 68.36 и 73.60 (C≡C), 110.35 (C⁶), 110.26 (C³), 122.85 (C^{6a}), 125.41 (C⁵), 129.93 (C²), 144.69 (C^{3a}), 161.83

(CO₂Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 437 (100) [$M+H$]⁺ [97].

Метил 4-(2-оксопропил)-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-карбоксилат 68. К раствору 0.07 г (0.23 ммоль) соединения **5с** добавляли 0.11 г (0.34 ммоль)

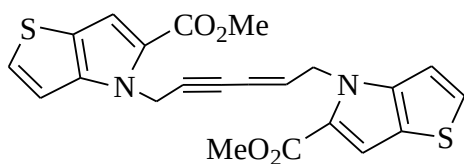


Hg(OAc)₂ в 5 мл MeOH и перемешивали при кипении 1 ч.

Затем к окрашенному оранжево-красному раствору при 0°C добавляли 20 мл DCM, 0.5 мл 1М раствора NaOH, 0.021 г

(0.58 ммоль) NaBH₄. Реакционную массу перемешивали 1 ч, избыток NaBH₄ разложили 3 мл H₂O, водную фазу экстрагировали DCM (3×10 мл), объединенные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO₄, фильтровали, упаривали и остаток очищали на колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Выход 0.06 мг (79%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2880, 2820, 1729, 1699, 1491, 1469, 1441, 1398, 1376, 1347, 1304, 1256, 1234, 1189, 1174, 1116, 723. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 2.19 с (3H, CH₃C(O)), 3.83 с (3H, OMe), 5.21 с (2H, CH₂), 6.83 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.25 с (1H, H⁶), 7.36 д (1H, H², J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 26.87 (CH₃C(O)), 56.59 (CH₂), 51.45 (OMe), 109.53 (C⁶), 109.97 (C³), 122.57 (C^{6a}), 125.91 (C⁵), 130.05 (C²), 145.39 (C^{3a}), 162.22 (CO₂Me), 202.64 (CH₃CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 237 (100) [$M+H$]⁺ [97].

Диметил 4,4'-гекс-2-ен-4-ин-1,6-диил-бис(4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилат 69. К перемешиваемой суспензии 0.06 г (1.01 ммоль) LiAlH₄ в 20 мл



безводного ТГФ в атмосфере аргона при -5°C

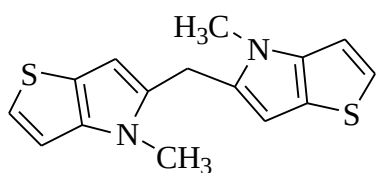
прибавляли по каплям раствор 0.1 г (0.25 ммоль)

димера **67** в 5 мл безводного ТГФ. Реакционную

массу перемешивали до израсходования исходного (контроль методом ТСХ) и после обработки, аналогичной соединению **67**, выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 5:1). Выход 0.05 г (50%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 122-124 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3101, 3085, 2722, 1709, 1490, 1436, 1377, 1339, 1303, 1259, 1209, 1174, 1107, 1085, 1057, 1042, 971, 937, 823, 773, 757, 721, 664. ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 3.84 с (3H, OMe), 3.86 с (3H, OMe), 5.28 д (2H, CH₂, J 6.8 Гц), 5.59 с (2H, CH₂), 5.61 д (1H,

=CH, J 1.6 Гц),), 6.08 м (1H, =CH), 6.68 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.11 д (1H, H^{3'}, J 5.3 Гц), 7.14 д (1H, H², J 5.3 Гц), 7.14 с (1H) и 7.24 с (1H, H⁶, H^{6'}), 7.38 д (1H, H^{2''}, J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 37.07 (CH₂), 46.27 (CH₂), 51.34 (OMe), 51.50 (OMe), 80.00 и 90.03 (C $\equiv$ C), 109.60 (C⁶), 110.21 (C^{6'}), 110.48 (C³), 110.80 (C^{3'}), 110.86 (=CH), 122.20 (C^{6a}), 122.86 (C^{6a'}), 125.53 (C⁵), 125.57 (C^{5'}), 129.22 (C²), 129.95 (C^{2'}), 144.86 (C^{3a}), 145.08 (C^{3a'}), 161.95 (CO₂Me), 162.01 (CO₂Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 439 (10) [M+H]⁺, 407 (4) [M-ОСН₃]⁺, 391 (100), 281 (10) [97].

бис-(4-Метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)метан 70а. К раствору 0.14 г

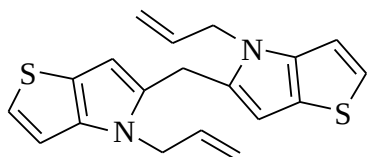


(0.84 ммоль) спирта **8а** в 10 мл DCM добавляли 0.15 г

Амберлист 15, реакцию перемешивали на магнитной мешалке до израсходования исходного спирта

(контроль методом ТСХ). Амберлист 15 отфильтровали, растворитель упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 1:5). Выход 0.07 г (58%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3097, 3083, 2953, 2853, 1662, 1537, 1471, 1438, 1382, 1334, 1291, 1133, 1083, 845, 765, 725. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.68 с (6H, NMe), 4.13 с (2H, CH₂), 6.14 с (2H, H⁶), 6.90 д (2H, H³, J 5.3 Гц), 7.03 д (2H, H², J 5.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц), δ , м.д.: 26.20 (CH₂), 32.18 (NMe), 100.05 (C⁶), 109.95 (C^{3'}), 121.65 (C^{6a'}), 121.96 (C^{2'}), 134.69 (C^{5'}), 140.1 (C^{3a'}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: C, 63.16, H, 4.66, N, 9.49, S, 22.76. C₁₅H₁₄N₂S₂. Вычислено, %: C, 62.90, H 4.93, N, 9.78, S, 22.39 [137].

бис-(4-Аллил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)метан 70b. Получали



аналогично **70а**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3099, 3081, 3009,

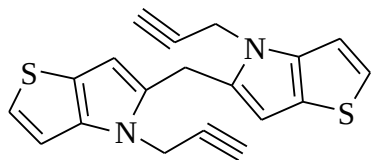
2982, 2954, 2919, 2867, 1517, 1476, 1442, 1395, 1345,

1337, 1298, 1285, 1082, 988, 921, 773, 798, 648. Спектр

ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 4.07 с (2H, CH₂), 4.60 д.д (2H, NCH₂, J 1.6, J 3.4 Гц), 4.61 д (2H, NCH₂, J 1.6, J 3.4 Гц), 4.92 д.д (2H, =CH₂, J 1.2, J 7.1 Гц), 5.13 д.д (2H, =CH₂, J 1.2 Гц), 5.88 м (2H, =CH, J 5.1, 10.1 Гц), 6.15 с (2H, H⁶), 6.85 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 6.87 д (1H, H³, J 5.2 Гц), 7.01 д (2H, H², J 5.3 Гц). Спектр ЯМР

^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц), δ , м.д.: 25.99 (CH_2), 47.92 (NCH_2), 100.49 ($\text{C}^{6'}$), 110.31 ($\text{C}^{3'}$), 116.49 ($=\text{CH}_2$), 122.17 ($\text{C}^{6a'}$), 121.99 ($\text{C}^{2'}$), 133.72 ($=\text{CH}$), 134.54 ($\text{C}^{5'}$), 140.47 ($\text{C}^{3a'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [137].

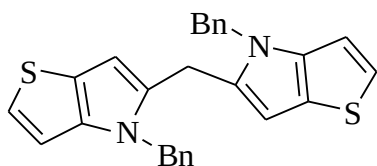
бис-[(4-(Пропин-2-ил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-ил)метан 70с. Получали



аналогично **70а** ИК спектр, ν , см^{-1} : 3285, 3259, 3106, 3081, 2954, 2923, 2850, 2125, 1661, 1647, 1531, 1517, 1472, 1436, 1394, 1334, 1296, 1248, 1133, 1086, 1055,

1042, 910, 773, 715, 653. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.33 с (2Н, $\equiv\text{CH}$), 4.32 с (2Н, CH_2), 4.75 д (4Н, NCH_2 , J 2.5 Гц), 6.23 с (2Н, $\text{H}^{6'}$), 6.98 д (2Н, $\text{H}^{2'}$, J 5.3 Гц), 7.06 д (2Н, $\text{H}^{3'}$, J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 26.06 (CH_2), 35.02 (CH_2), 72.95 ($\equiv\text{CH}$), 76.72 ($\equiv\text{C}$), 101.35 ($\text{C}^{3'}$), 110.12 ($\text{C}^{6'}$), 121.50 ($\text{C}^{6a'}$), 122.77 ($\text{C}^{2'}$), 133.76 ($\text{C}^{5'}$), 140.30 ($\text{C}^{3a'}$). Масс-спектр, m/z (I , %): 334 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [137].

бис-(4-Бензил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-ил)метан 70d. Получали

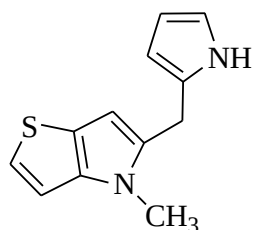


аналогично **70а**. Выход 62%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.92 с (2Н, CH_2), 5.13 с (4Н, NCH_2), 6.19 с (2Н, H^6), 6.77 д (2Н, H^3 , J 5.3 Гц), 6.99 д

(2Н, H^2 , J 5.2 Гц), 6.89 м (4Н, Ph), 7.21 м (6Н, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц), δ , м.д.: 29.66 (CH_2), 53.41 (NCH_2), 109.95 ($\text{C}^{6'}$), 110.0 ($\text{C}^{3'}$), 122.30 ($\text{C}^{6a'}$), 127.30 ($\text{C}^{5'}$), 126.19 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.92 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.25 ($\text{C}^{2'}$), 130.90 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.57 ($\text{C}^{3a'}$), 164.60 (CO_2Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 438 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [137].

4-Метил-5-(1Н-пиррол-2-илметил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол 73а. К

раствору 0.06 г (0.36 ммоль) соединения **8а** в 10 мл безводного DCM добавляли 0.029 г (0.43 ммоль) пиррола и 0.06 г Amberlyst 15 (H^+), реакционную массу



перемешивали при комнатной температуре до израсходования исходного спирта ~4-5 ч (контроль методом ТСХ).

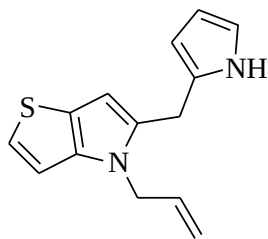
Реакционную смесь отфильтровывали, растворитель упаривали, очищали методом колоночной хроматографии на

SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1). Выход 0.07 г (90%), маслообразное вещество желтого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3398, 3101, 2925, 2853, 1650, 1617,

1577, 1560, 1508, 1396, 1342, 1302, 1132, 1114, 1081, 1025, 1003, 957, 842, 788, 768, 709, 652. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.56 с (3H, Me), 4.08 с (2H, CH_2), 6.04 с (1H, $\text{H}^3_{\text{пиррол}}$), 6.15 д.д (1H, $\text{H}^4_{\text{пиррол}}$, J 2.9 Гц, J 5.8 Гц), 6.28 с (1H, H^6), 6.65 д.д (1H, $\text{H}^5_{\text{пиррол}}$, J 2.4 Гц, J 4.0 Гц), 6.89 д (1H, H^3 , J 5.2 Гц), 7.04 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.89 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 26.33 (Me), 31.90 (CH_2), 99.89 (C^6), 105.94 ($\text{C}^3_{\text{пиррол}}$), 108.47 ($\text{C}^4_{\text{пиррол}}$), 110.02 (C^3), 117.00 ($\text{C}^5_{\text{пиррол}}$), 121.53 (C^{6a}), 122.14 (C^2), 128.26 (C^5), 135.23 ($\text{C}^2_{\text{пиррол}}$), 141.21 (C^{3a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [141].

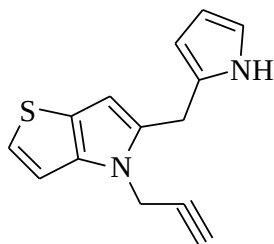
4-Проп-2-ен-1-ил-5-((1H-пиррол-2-ил)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол 73b.

Получен аналогично **73a** из 0.065 г (0.337 ммоль) соединения **8b**, 0.025 г (0.37 ммоль) пиррола и 0.06 г Amberlyst 15 (H^+). Выход 0.073 г (89%),



маслообразное вещество желтого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3406, 3099, 2969, 2921, 1517, 1419, 1399, 1343, 1302, 1286, 1085, 1026, 992, 923, 776, 712, 654, 546. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.06 с (2H, CH_2), 4.51 д (2H, NCH_2 , J 5.1 Гц), 4.94 д.д (1H, J 1.4 Гц, J 17.1 Гц) и 5.11 д.д (1H, $=\text{CH}_2$, J 1.3 Гц, J 10.3 Гц), 5.76 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.03 с (1H, $\text{H}^3_{\text{пиррол}}$), 6.14 д.д (1H, $\text{H}^4_{\text{пиррол}}$, J 2.8 Гц, J 5.5 Гц), 6.29 с (1H, H^6), 6.64 д (1H, $\text{H}^5_{\text{пиррол}}$, J 1.5 Гц), 6.86 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.03 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.89 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 26.27 (CH_2), 47.83 (NCH_2), 100.30 (C^6), 105.97 ($\text{C}^3_{\text{пиррол}}$), 108.50 ($\text{C}^4_{\text{пиррол}}$), 110.43 (C^3), 116.61 ($=\text{CH}_2$), 116.99 ($\text{C}^5_{\text{пиррол}}$), 122.06 (C^{6a}), 122.20 (C^2), 128.33 (C^5), 133.55 ($=\text{CH}$), 134.96 ($\text{C}^2_{\text{пиррол}}$), 140.63 (C^{3a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 243 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 176 (18) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]^+$, 283 (19) $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$. Найдено, %: С 69.68, Н 5.63, N 11.74, S 13.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 69.39, Н 5.82, N 11.56, S 13.23 [141].

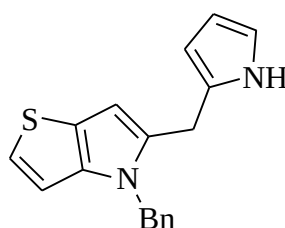
4-Проп-2-ин-1-ил-5-(1H-пиррол-2-илметил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол 73c.



Получен аналогично **73a** из 0.03 г (0.157 ммоль) соединения **8c**, 0.012 г (0.18 ммоль) пиррола и 0.06 г Amberlyst 15 (H^+). Выход 0.033 г (88%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3403, 1517, 1430, 1420, 1338, 1294, 1086, 774, 711, 654. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.31 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.5 Гц), 4.16 с (2H, CH_2), 4.66 д

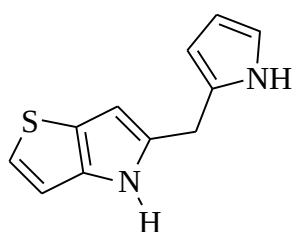
(2H, NCH₂, *J* 2.4 Гц), 6.08 с (1H, H³_{пиррол}), 6.16 д.д (1H, H⁴_{пиррол}, *J* 2.8 Гц, *J* 5.8 Гц), 6.31 с (1H, H⁶), 6.64 д (1H, H⁵_{пиррол}, *J* 2.4 Гц), 6.99 д (1H, H³, *J* 5.3 Гц), 7.08 д (1H, H², *J* 5.3 Гц), 7.91 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 26.22 (CH₂), 34.69 (NCH₂), 72.76 (≡CH), 78.08 (C≡CH), 101.04 (C⁶), 106.20 (C³_{пиррол}), 108.53 (C⁴_{пиррол}), 110.28 (C³), 117.23 (C⁵_{пиррол}), 122.52 (C^{6a}), 122.67 (C²), 127.87 (C⁵), 134.70 (C²_{пиррол}), 140.30 (C^{3a}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 241 (100) [M+H]⁺, 174 (7) [M-C₃H₄N₂]⁺ [141].

4-Бензил-5-(1H-пиррол-2-илметил)-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол 73d. Получен



аналогично **73a** из 0.04 г (0.164 ммоль) соединения **8d**, 0.012 г (0.18 ммоль) пиррола и 0.06 г Amberlyst 15 (H⁺). Выход 0.04 г (88%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3415, 3064, 3031, 2825, 2871, 1605, 1565, 1517, 1496, 1454, 1398, 1343, 1300, 1285, 1133, 1084, 1026, 971, 909, 823, 781, 734, 710, 655. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.99 с (2H, CH₂), 5.11 с (2H, NCH₂), 6.01 с (1H, H³_{пиррол}), 6.15 д (1H, H⁴_{пиррол}, *J* 2.1 Гц), 6.35 с (1H, H⁶), 6.65 с (1H, H⁵_{пиррол}), 6.77 д (1H, H³, *J* 5.2 Гц), 6.97 д (2H, H_{аром}, *J* 7.1 Гц), 7.01 д (1H, H², *J* 5.2 Гц), 7.28 т (3H, Ph, *J* 7.4 Гц), 7.86 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 26.37 (CH₂), 48.93 (CH₂), 100.64 (C⁶), 106.06 (C³_{пиррол}), 108.48 (C⁴_{пиррол}), 110.48 (C³), 117.05 (C⁵_{пиррол}), 122.13 (C^{6a}), 122.32 (C²), 126.42 (C_{аром}), 127.15 (C_{аром}), 128.35 (C_{аром}), 127.46 (C⁵), 128.75 (C_{аром}), 135.25 (C²_{пиррол}), 137.63 (C_{аром}), 141.06 (C^{3a}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 293 (100) [M+H]⁺, 226 (30) [M-C₃H₄N₂]⁺. Найдено, %: C 73.65, H 5.43, N 9.77, S 11.28. C₁₈H₁₆N₂S. Вычислено, %: C 73.94, H 5.52, N 9.58, S 10.97 [141].

5-(1H-Пиррол-2-илметил)-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол 73e. Получен

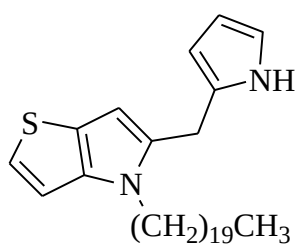


аналогично **73a** из 0.06 г (0.392 ммоль) спирта **8e**, 0.029 г (0.43 ммоль) пиррола и 0.06 г Amberlyst 15 (H⁺). Выход 0.065 г (82%), темно-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3390, 3084, 2923, 1650, 1617, 1577, 1560, 1508, 1341, 1136, 1114, 1089, 1025, 957, 829, 783, 711, 657. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 4.07 с (2H, CH₂), 6.09 с (1H, H³_{пиррол}), 6.17 д.д (1H, H⁴_{пиррол}, *J* 2.9 Гц, *J* 5.8 Гц), 6.29 с (1H, H⁶), 6.67 д.д (1H, H⁵_{пиррол}, *J* 2.5 Гц, *J* 4.0 Гц), 6.85 д (1H, H³, *J* 5.1

Гц), 7.02 д (1H, H², *J* 5.2 Гц), 7.88 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.36 (CH₂), 99.79 (C⁶), 106.64 (C³_{пиррол}), 108.46 (C⁴_{пиррол}), 111.08 (C³), 117.55 (C⁵_{пиррол}), 122.58 (C²), 123.80 (C^{6a}), 128.47 (C⁵), 134.68 (C²_{пиррол}), 138.19 (C^{3a}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 203 (100) [M+H]⁺, 136 (23) [M+H-C₃H₄N₂]⁺, 244 (14) [M+H+CH₃CN]⁺. Найдено, %: C 65.58, H 5.13, N 13.64, S 15.51. C₁₄H₁₀N₂S. Вычислено, %: C 65.32, H 4.98, N 13.85, S 15.85 [141].

4-Эйкозил-5-(1H-пиррол-2-илметил)-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол

73f.



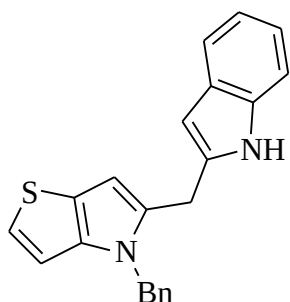
Получен аналогично **73a** из 0.04 г (0.092 ммоль) соединения **8f**, 0.006 г (0.092 ммоль) пиррола и 0.06 г Amberlyst 15 (H⁺).

Выход 0.026 г (59%), маслообразное вещество бледно-желтого цвета. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3384, 3255, 2915, 2850, 1543, 1472, 1403, 1381, 1339, 1261, 1122, 1087, 1024, 779, 713,

661. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.89 т (3H, Me, *J* 7.0 Гц), 1.22-1.32 м (34H, CH₂), 1.51 т (2H, CH₂, *J* 6.8 Гц), 3.87 т (2H, NCH₂, *J* 7.4 Гц), 4.07 с (2H, CH₂), 6.03 с (1H, H³_{пиррол}), 6.13 д.д (1H, H⁴_{пиррол}, *J* 2.8 Гц, *J* 5.4 Гц), 6.26 с (1H, H⁶), 6.63 д (1H, H⁵_{пиррол}, *J* 1.1 Гц), 6.88 д (1H, H³, *J* 5.2 Гц), 7.02 д (1H, H², *J* 5.2 Гц), 7.88 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.13 (CH₃), 22.70 (CH₂), 26.43 (CH₂), 26.90, 29.27, 29.37, 29.47, 29.57, 29.63, 29.67, 29.71, 30.53, 31.94 (CH₂), 45.68 (NCH₂), 99.87 (C⁶), 105.84 (C³_{пиррол}), 108.54 (C⁴_{пиррол}), 110.40 (C³), 116.89 (C⁵_{пиррол}), 121.80 (C^{6a}), 122.00 (C²), 128.43 (C⁵), 134.79 (C²_{пиррол}), 140.51 (C^{3a}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 483 (100) [M+H]⁺, 416 (33) [M-C₃H₄N₂]⁺. Найдено, %: C 77.48, H 10.53, N 5.66, S 6.38. C₃₁H₅₀N₂S. Вычислено, %: C 77.12, H 10.44, N 5.80, S 6.64 [141].

2-[(4-Бензил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)метил]-1H-индол (**74**)

Получен аналогично **73a** из 0.18 г (0.741 ммоль) соединения **8d** и 0.09 г (0.741 ммоль)



индола с использованием 0.06 г Amberlyst 15 (H⁺). Выход 0.08

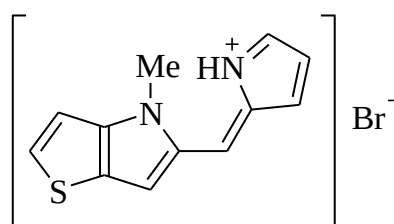
г (35%), маслообразное вещество бледно-желтого цвета. ИК

спектр, ν, см⁻¹: 3408, 3059, 2918, 1707, 1603, 1516, 1454, 1422, 1400, 1356, 1337, 1298, 1223, 1084, 1009, 970, 742, 700, 652.

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 4.11 с (2H,

CH₂), 5.19 с (2H, NCH₂), 6.30 с (1H, H³_{индол}), 6.77 д (1H, H^{3'}, *J* 5.2 Гц), 6.87 с (1H, H⁶), 6.96-6.99 м (2H, H_{аром}, H²), 7.08 т (1H, H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.20 т (1H, H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.23-7.27 м (4H, H_{аром}), 7.36 д (1H, H_{индол}, *J* 8.1 Гц), 7.51 д (1H, H_{индол}, *J* 8.0 Гц), 7.94 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.82 (CH₂), 49.04 (CH₂), 100.33 (C³_{индол}), 110.47 (C⁶), 111.08 (C_{аром}), 119.57 (C³), 119.45 (C_{аром}), 121.07 (C_{аром}), 122.15 (C³), 122.44 (C_{аром}), 123.51 (C^{6a}), 126.34 (C_{аром}), 127.32 (C_{аром}), 128.68 (C_{аром}), 136.42 (C⁵), 137.33 (C²_{индол}), 140.63 (C⁷_{индол}), 147.20 (C^{3a}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 343 (100) [M+H]⁺.

Соединение полимерного типа 73а. К раствору 2.4 г (11.11 ммоль)

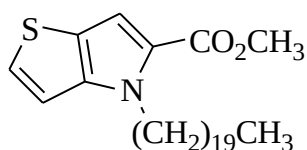


соединения **73а** в 15 мл CCl₄ (или DCM) добавляли порциями 1.98 г (11.11 ммоль) NBS, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до израсходования исходного тиенопиррометана ~1 ч

(контроль методом ТСХ). Выпавший осадок насыщенного темно-синего цвета отфильтровывали, промывали 6-8 раз органическими растворителями (петролейный эфир, этилацетат, хлороформ, ацетон, DCM и др.), сушили в вакууме. Получили 2.10 г порошка насыщенного темно-синего цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3600-3800, 2800-3000, 1714, 1581, 1456, 1377, 1298, 1215, 1074, 970, 783, 721. Найдено, %: С 47.23, Br 25.93, N 8.90, S 9.24.

Соединение полимерного типа 73d. Получен аналогично соединению полимерного типа **73а** из 2.04 г (6.99 ммол.) соединения **73d** и 1.24 г (6.99 ммоль) NBS. Получили 1.80 г порошка насыщенного темно-синего цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3600-3800, 1701, 1995, 1458, 1377, 1074, 968, 720. Найдено, %: С 56.77, Н 2.30, Br 17.07, N 7.29, S 7.16.

Метил 4-эйкозил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат 76f. К



перемешиваемой смеси 0.1 г (0.55 ммоль) метил 4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата **4**, 0.2 г (0.77 ммоль) PPh₃ и 0.23 г (0.77 ммоль) 1-эйкозанола в 30 мл безводного ТГФ

при 0°C в атмосфере аргона по каплям добавляли 0.13 г (0.77 ммоль) диэтилдiazодикарбоксилата в 5 мл ТГФ. Реакционную массу перемешивали 5

мин, затем температуру смеси доводили до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 7:1). Выход 0.18 г (72%), бесцветные кристаллы, т.пл. 50-52 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2955, 2849, 1704, 1700, 1685, 1560, 1522, 1473, 1463, 1437, 1405, 1363, 1303, 1239, 1207, 1123, 1063, 988, 827, 759, 719. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.88 т (3H, Me, *J* 5.2 Гц), 1.24-1.30 м (34H, CH₂), 1.79 т (2H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 3.86 с (3H, OMe), 4.47 (2H, NCH₂, *J* 7.3 Гц), 6.93 д (1H, H³, *J* 5.4 Гц), 7.21 с (1H, H⁶), 7.32 д (1H, H², *J* 5.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 14.13 (Me), 22.71 (CH₂), 26.89 (CH₂), 29.34, 29.38, 29.55, 29.59, 29.65, 29.67, 29.72, 31.13, 31.94 (CH₂), 47.61 (NCH₂), 51.25 (OMe), 109.27 (C⁶), 110.36 (C³), 121.82 (C^{6a}), 125.80 (C⁵), 129.05 (C²), 145.20 (C^{3a}), 161.93 (CO₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 462 (100) [M+H]⁺, 503 (18) [M+H+MeCN]⁺. Найдено, %: C 73.05, H 10.43, N 3.17, S 6.66. C₂₈H₄₇N₂O₂S. Вычислено, %: C 72.83, H 10.26, N 3.03, S 6.94 [141].

Соединение полимерного типа 70d. Получен аналогично соединению полимерного типа **73a** из 0.037 г (0.09 ммоль) димера **70d** и 0.016 г (0.09 ммоль) NBS. Получили 0.035 г порошка насыщенного темно-синего цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3600-3800, 2800, 1600, 1458, 1377, 1147-1124, 721. Найдено, %: C 61.70, H 3.67, Br 13.23, N 5.70, S 10.80.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения диссертационной работы получена линейка новых *N*-замещенные метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилаты, которые реакциями гидролиза и восстановления превращены в соответствующие производные. На основе *N*-производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты были получены различной природы амиды и гидразиды. Синтезированные гидразиды стали удобной платформой для дальнейшей функционализации путем ацилирования хлорангидридами кислот, конденсацией с альдегидами, взаимодействием с CS₂. Среди производных гидразида *N*-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты найдены соединения с перспективной противотуберкулезной и противоопухолевой активностью. Обнаружена новая реакция самоконденсации *N*-замещенных (4*H*-тиено[3,2-*b*]пирроло-5-ил)метанолов с образованием *бис*-тиенопиррометанов. Изучены реакции бромирования тиенопиррометанов NBS, получены окрашенные в темно-синий цвет соединения полимерного типа.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые *N*-замещенные производные метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата и изучены их превращения (гидролиз, восстановление, окисление).

2. На основе ряда *N*-замещенных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролкарбоновых кислот получены соответствующие ацилимидазолиды и хлорангидриды, реакцией которых с первичными и вторичными аминами (циклические и ациклические насыщенные и непредельные амины, ароматические амины и др.), с природными аминокислотами и сульфаминокислотами (*L*, *D*-аланин, таурин, *L*-метионин), а также алкалоидом цитизином синтезированы соответствующие амиды.

3. Вовлечением в реакцию ацилирования хлорангидридами монохлор-, дихлоруксусной и метакриловой кислот гидразиды *N*-замещенные 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновые кислоты превращены в соответствующие смешанные бис-ацилгидразины. Аналогично взаимодействием хлорангидрида 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты с моногидразидом этилпиридин-2,5-дикарбоксилата синтезирован этил-5-($\{2-[(4\text{-бензил-}4H\text{-тиено}[3,2-b]\text{пиррол-5-ил)карбонил}]\text{гидразино}\}$ карбонил)-пиридино-2-карбоксилат. Среди синтезированных производных найдено соединение с умеренной противотуберкулезной активностью.

4. Конденсацией гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты с ароматическими и гетероароматическими альдегидами синтезированы соответствующие арилиден- и гетарилиденгидразиды с высокими выходами, среди которых найдены соединения обладающие высокой цитотоксической активностью.

5. Превращениями в гидразидной части 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты получены δ -связанные с фрагментом 4-бензилтиено[3.2-*b*]пиррол-5-ила 1,3,4-оксадиазолы и производные лактамной природы. На основе метил-4-пропинил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата синтезированы новые 1,2,3-триазолы, соединенные метиленовым мостиком с тиено[3.2-*b*]пирроловым остовом.

6. Для продуктов восстановления производных метил(4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)карбоксилата – *N*-замещенных (4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)метанолов обнаружена склонность к самоконденсации с образованием соответствующих *бис*-тиенопиррометанов.

7. Осуществлен перекрестный вариант конденсации спиртов с незамещенным пирролом и синтезированы соответствующие тиенопиррометаны, которые при обработке NBS в CCl₄ при комнатной температуре привели к нерастворимым в органических растворителях продуктам полимерного типа. Аналогичный результат выявлен и для *бис-N*-бензил-тиенопиррометана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Synthesis of the thieno[3,2-b]pyrrole system / H. R. Snyder, L. A. Carpino, J. F. Zack, J. F. Mills // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – V. 79. – I. 10. – P. 2556-2559.
2. Metteson, D. S. A practical synthesis of thieno[3,2-b]pyrrole / D. S. Metteson, H. R. Snyder // J. Org. Chem. – 1957. – V. 22. – P. 1500-1504.
3. Hemetsberger, H. Synthese und thermolyse von α -azidoacrylestern / H. Hemetsberger, D. Knittel // Monatsh. Chem. – 1972. – V. 103. – P. 194-204.
4. Eras, J. Reactivity of thienopyrroles. synthesis of isomeric nitro and bromothienopyrroles / J. Eras, C. Gálvez, F. García // J. Heterocycl. Chem. – 1984. – V. 21. – P. 215-271.
5. Farnier, M. Recherches en serie heterocyclique. XXVII. Etude de la condensation de l'azidoacetate d'ethyle sur les thiophknedicarbaldehydes-2,5, -2,4 et -3,4 / M. Farnier, S. Soth, P. Fournari // Can. J. Chem. – 1976. – V. 54. – P. 1074-1082.
6. Spagnolo, P. General route for the facile transformation of ortho-substituted lithiobithienyls into amino derivatives / P. Spagnolo, P. Zanirato, S. Gronowitz // J. Org. Chem. – 1982. – V. 16. – P. 3177-3180.
7. Zanirato, P. Thermal decomposition of o-azidobithienyls / P. Zanirato, P. Spagnolo, G. Zanardi // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1983. – I. 10. – P. 2551-2554.
8. Synthesis and X-ray structure of an azathiabenzene derivative, a cyclic sulphimide / C. J. Moody, C. W. Rees, S. C. Tsoi, D. J. Williams // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1981. – I. 17. – P. 927-928.
9. Thermal rearrangements of fused 1 λ 4,2-thiazines (2-azathiabenzenes); [1;4] shifts in cyclic sulphur-nitrogen ylides / R. S. Gairns, R. D. Grant, C. J. Moody [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1986. – № 3. – P. 491-495.
10. Photochemical rearrangement of fused 1 λ 4,2-thiazines (2-azathiabenzenes); rapid migration of methylthio and phenylthio groups / R. S. Gairns, C. J. Moody, C. W. Rees, S. C. Tsoi // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1986. – P. 497-499.
11. Gairns, R. S. Photochemical conversion of 3-azido-2-vinylthiophenes into thienopyrroles and of 2-azidostyrenes into indoles. high migratory aptitude of sulphur substituents / R. S. Gairns, C. J. Moody, C. W. Rees // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. –

1986. – P. 501-506.

12. Sha, C. K. Thieno[2,3-b]pyrroles: synthesis, Diels-Alder reaction, and synthetic utility / C. K. Sha, C. P. Tsou // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – P. 2446-2450.

13. Palladium-catalysed synthesis of heterocondensed pyrroles / D. Wensbo, A. Eriksson, T. Jeschke [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – I. 17. – P. 2823-2826.

14. Brugier, D. Studies on the reactivity of N-(3-thienyl)carbamates / D. Brugier, F. Outurquin, C. Paulmier // *Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – P. 37-43.

15. Krayushkin, M. M. A novel approach to 4H-thieno[3,2-b]pyrroles / M. M. Krayushkin, F. M. Stoyanovich, S. V. Shorunov // *Mendeleev Commun.* – 2004. – V. 14. – № 1. – P. 29.

16. Batcho, A.D. Indoles from 2-methylnitrobenzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-benzyloxyindole / A. D. Batcho, W. Leimgruber // *Org. Synth.* – 1985. – V. 63. – P. 214.

17. Gale, W. W. Preparation and reactions of 5-carbethoxythieno[3,2-b]pyrrole and some of its derivatives / W. W. Gale, A. N. Scott, H. R. Snyder // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 29. – I. 8. – P. 2160-2165.

18. Holmes, E. T. Reactions of N-benzylthieno[3,2-b]pyrrole. I. Metalation and an electrophilic substitution / E. T. Holmes, H. R. Snyder // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 29. – I. 8. – P. 2155-2160.

19. Regioselective acylation of methyl 2-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylate / V. N. Yarovenko, S. L. Semenov, I. V. Zavarzin [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2003. – V. 52. – I. 2. – P. 451-456.

20. Synthesis of photochromic 1,2-dihetarylethene using regioselective acylation of thienopyrroles / M. M. Krayushkin, V. N. Yarovenko, S. L. Semenov [et al.] // *Org. Lett.* 2002. – V. 4. – I. 22. – P. 3879-3881.

21. Synthesis of annelated azaheterocycles containing a 5-carbamoylpyrazin-3-one fragment by a modification of the four-component Ugi reaction / A. P. Ilyin, V. V. Kobak, I. G. Dmitrieva [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – V. 11. – P. 4670-4679.

22. Antimicrobial activity of the marine alkaloids, clathrodin and oroidin, and their synthetic analogues / N. Zidar, S. Montalvão, Ž. Hodnik [et al.] // *Mar. Drugs*. – 2014. – V. 12. – P. 940-963.

23. Patent WO2001005789A1. Япония. Tricyclic compounds having SPLA₂ – inhibitory activities: PCT/JP00/04722: заявл. 14.07.2000: опубл. 25.01.2001 / M. Ohtani, M. Fuji, M. Adachi, T. Ogawa. – 78 P.

24. Patent WO2011/100359A1. США. Cannabinoid agonists: № PCT/US2011/024237: заявл. 09.02.2011: опубл. 18.08.2011 / J. Rohde, B. Peng, T. Nakai, K. Sprott, A. Mermerian, W. C. Schairer. – 146 P.

25. Patent WO2018/125992A1. США. Functionalized nanoluc inhibitors: № PCT/US2017/068686: заявл. 28.12.2017: опубл. 05.07.2018 / R. G. Flemming, M. Hall, T. Machleidt, P. Meisenheimer, N. Nath, M. B. Robers, J. R. Walker, W. Zhou. – 197 P.

26. Patent WO2020/021447A1. Швейцария. NLRP3 inflammasome inhibitors: № PCT/IB2019/056278: заявл. 23.07.2019: опубл. 30.01.2020 / C. Farady, N. Gommermann, P. Janser, A. Mackay, H. Mattes, N. J. Stiefl, J. Velcicky. – 144 P.

27. Patent WO2005/020987A1. . Heterocyclic amide derivatives which possess glycogen phosphorylase inhibitory activity: № PCT/GB2004/003648: заявл. 27.08.2004: опубл. 10.03.2005 / A.M. Birch, I. Simpson, A. Stocker, P.R.O. Whittamore. – 79 P.

28. Patent EP1136071A2. США. Use of glycogen phosphorylase inhibitors: № 01301979.9: опубл. 05.03.2001: заявл. 25.09.2001 / J. R. Hayles. – 78 P.

29. Patent WO 0220530A1. США. Bicyclic pyrrolyl amides as glucogen phosphorylase inhibitors: № PCT/SE01/01880: заявл. 31.08.2001: опубл. 14.03.2002 / J. B. Bartlett, S. Freeman, P. Kenny, A. Morley, P. Whittamore. – 134 P.

30. Patent US6399601B1. США. Bicyclic pyrrolyl amides as glucogen phosphorylase inhibitors: № 09/670,759: заявл. 27.09.2000: опубл. 4.06.2002 / D. Joe. – 44 P.

31. Lu, C. Regioselective bromination of thieno[2',3':4,5]pyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-8(7H)-one and sequential suzuki couplings / C. Lu, M. Dong, H. Y. Zhu

// J. Org. Chem. – 2017. – V. 82. – I. 17. – P. 9229-9234.

32. Synthesis and CHK1 inhibitory potency of hymenialdisine analogues / J.-G. Parmentier, B. Portevin, R. M. Golsteyn [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – P. 841-844.

33. Analogues of the marine alkaloids oroidin, clathrocin, and hymenidin induce apoptosis in human HepG2 and THP-1 cancer cells / T. Tomašič, D. Nabergoj, S. Vrhek [et al.] // MedChemComm. – 2014. – V. 6. – I. 1. – P. 105-110.

34. Goud, S. A facile syntheses of ethyl 5-substituted allyloxy 11H-benzo[e]thieno[2',3':4,5]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepine-2-carboxylates / S. Goud, P. M. Goud, D. Ashok // Heterocycl. Commun. – 2001. – V. 7. – I. 2. – P. 123-128.

35. Thieno[3,2-b]- and thieno[2,3-b]pyrrole bioisosteric analogues of the hallucinogen and serotonin agonist N,N-dimethyltryptamine / J. B. Blair, D. Marona-Lewicka, A. Kanthasamy [et al.] // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42. – P. 1106-1111.

36. Synthesis of heterocyclic compounds possessing the 4H-thieno[3,2-b]pyrrole moiety / A. P. Ilyin, I. G. Dmitrieva, V. A. Kustova [et al.] // J. Comb. Chem. – 2007. – V. 9. – P. 96-106.

37. The synthesis of 6-substituted thieno[3,2-b]pyrroles. Analogs of tryptophan, tryptamine, and indoleacetic acid / A. J. Humphries, R. L. Keener, K. Yano [et al.] // J. Org. Chem. – 1972. – V. 37. – I. 23. – P. 3626-3629.

38. Lin, M. T. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases / M. T. Lin, M. F. Beal // Nature. – 2006. – V. 443. – P. 787-795.

39. The key role of mitochondria in Alzheimer's disease / P. I. Moreira, S. M. Cardoso, M. S. Santos, C. R. Oliveira // J. Alzheimer's Dis. – 2006– V. 9. – I. 2. – P. 101-110.

40. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology / P. I. Moreira, C. Carvalho, X. W. Zhu [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – Mol. Basis Dis. – 2010. – V. 1802. – I. 1. – P. 2-10.

41. Lee, J. Mitochondrial drug targets in neurodegenerative diseases / J. Lee // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – V. 26. – I. 3. – P. 714-720.

42. Starkov, A. A. Portal to Alzheimer's disease / A. A. Starkov, F. M. Beal // *Nat. Med.* – 2008. – V. 14. – I. 10. – P. 1020-1021.
43. Mitochondrial dysfunction – a pharmacological target in Alzheimer's disease / G. P. Eckert, K. Renner, S. H. Eckert [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2012. – V. 46. – I. 1. – P. 136-150.
44. Ligand for translocator protein reverses pathology in a mouse model of Alzheimer's disease / A. M. Barron, L. M. Garcia-Segura, D. Caruso [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013. – V. 33. – I. 20. – P. 8891-8897.
45. Reddy, P. H., Is the mitochondrial outermembrane protein VDAC1 therapeutic target for Alzheimer's disease? / P. H. Reddy // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – V. 1832. – I. 1. – P. 67-75.
46. Identification of human ABAD inhibitors for rescuing Abeta-mediated mitochondrial dysfunction / K. R. Valaasani, Q. Sun, G. Hu [et al.] // *Curr Alzheimer Res.* – 2014. – V. 11. – I. 2. – P. 128-136.
47. Identification of human presequence protease (hPreP) agonists for the treatment of Alzheimer's disease / J. R. Vangavaragu, K. R. Valasani, X. Gan, S. S. Yan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 76. – P. 506-516.
48. Selvaraj, V. The changing landscape in translocator protein (TSPO) function / V. Selvaraj, D. M. Stocco // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2015. – V. 26. – I. 7. – P. 341-348.
49. Discovery of thienopyrrolotriazine derivatives to protect mitochondrial function against A β -induced neurotoxicity / T. Kim, W. S. Son, M. N. Morshed [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 141. – P. 240-256.
50. Enzymatic synthesis of thia-L-tryptophans / R. S. Phillips. L. A. Cohen, U. Annby [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1995. – V. 5. – I. 11. – P. 1133-1134.
51. Synthesis and biological evaluation of thiophene[3,2-b]pyrrole derivatives as potential anti-inflammatory agents / P. R. Kumar, S. Raju, P. S. Goud [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – V. 12. – P. 1221-1230
52. Identification of thieno[3,2-b]pyrrole derivatives as novel small molecule inhibitors of neurotropic alphaviruses / W. Peng, D. C. Peltier, M. J. Larsen [et al.] // *J.*

Infect. Dis. – 2009. – V. 199. – P. 950-957.

53. Novel inhibitors of neurotropic alphavirus replication that improve host survival in a mouse model of acute viral encephalitis / J. A. Sindac, B. D. Yestrepky, S. J. Barraza [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – V. 55. – P. 3535-3545.

54. Trisubstituted thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxamides as potent inhibitors of alphaviruses / K.-C. Ching, Y.-W. Kam, A. Merits [et al.] // J. Med. Chem. – 2015. – V. 58. – I. 23. – P. 9196-9213.

55. Structural optimizations of thieno[3,2-b]pyrrole derivatives for the development of metabolically stable inhibitors of chikungunya virus / K.-C. Ching, T.N. Q. Tran, S. N. Amrun [et al.] // J. Med. Chem. – 2017. – V. 60. – P. 3165-3186.

56. Design, synthesis and biological evaluation of tetrahydroquinoline based reversible LSD1 inhibitors / X.Wang, C. Zhang, X. Zhang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – V. 194. – P. 112243-112262.

57. The lysine specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) regulates VEGF-A expression in prostate cancer / V. Kashyap, S. Ahmad, E. M.Nilsson [et al.] // Mol. Oncol. – 2013. – V. – I. 3. – P. 555-566.

58. Thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxamides as new reversible inhibitors of histone lysine demethylase KDM1A/LSD1. Part 1: High throughput screening and preliminary exploration / L. Sartori, C. Mercurio, F. Amigoni [et al.] // J. Med. Chem. – 2017. – V. 60. – I. 5. – P. 1673-1692.

59. Thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxamides as new reversible inhibitors of histone lysine demethylase KDM1A/LSD1. Part 2: Structure based drug design and structure-activity relationship / P. Vianello, L. Sartori, F. Amigoni [et al.] // J. Med. Chem. – 2017. – V. 60. – I. 5. – P. 1693-1715.

60. 3D-QSAR, molecular docking, and molecular dynamics simulation study of thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxamide derivatives as LSD1 inhibitors / Y. Xu, Z. He, H. Liu [et al.] // RSC Adv. – 2020. – V. 10. – P. 6927-6943.

61. Discovery of reversible inhibitors of KDM1A efficacious in acute myeloid leukemia models / A. Romussi, A. Cappa, P. Vianello [et al.] // ACS Med. Chem. Lett. – 2020. – V. 11. – P. 754-759.

62. Discovery of 4H-thieno[3,2-b]pyrrole derivatives as potential anticancer agents / B. Fang, C. Hu, Y. Ding [et al] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2021. – V. 58. – I. 8. – P. 1610-1627.

63. Molecular docking, 3D-QSAR, and molecular dynamics simulations of thieno[3,2-b]pyrrole derivatives against anticancer targets of KDM1A/LSD1 / X. Zhang, J. Yan, H. Wang [et al] // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2021. – V. 39. – I. 4. – P. 1189-1202.

64. De Francesco, R. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C / R. De Francesco, G. Migliaccio // *Nature*. – 2005. – V. 436. – I. 7053. – P. 953-960.

65. Koch, U. Recent progress in the development of inhibitors of the hepatitis C virus rna-dependent rna polymerase / U. Koch, F. Narjes // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2007. – V. 7. – I. 13. – P. 1302-1329.

66. Improved replicon cellular activity of non-nucleoside allosteric inhibitors of HCV NS5B polymerase: From benzimidazole to indole scaffolds / P. L. Beaulieu, J. Gillard, D. Bykowski [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – I. 19. – P. 4987-4993.

67. Potent Inhibitors of Subgenomic Hepatitis C Virus RNA Replication through Optimization of Indole-N-Acetamide Allosteric Inhibitors of the Viral NS5B Polymerase / S. Harper, S. Avolio, B. Pacini [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – P. 4547-4557.

68. Identification of thieno[3,2-b]pyrroles as allosteric inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase / J. M. Ontoria, J. I. M. Hernando, S. Malancona [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – P. 4026-4030.

69. Improved modular synthesis of thieno[3,2-b]pyrroles and thieno[2,3-b]pyrroles / S. Malancona, J. I. M. Hernando, B. Attenni [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – P. 1625-1628.

70. Optimization of thienopyrrole-based finger-loop inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase / J. I. M. Hernando, J. M. Ontoria, S. Malancona [et al.] // *ChemMedChem*. – 2009. – V. 4. – P. 1695- 1713.

71. Patent WO2008/008912A1. США. Antiviral agents: № PCT/US2007/073391: заявл. 12.07.2007: опубл. 17.01.2008 / F.U. Schmitz, C.D. Roberts, R.C. Griffith, J. Botyanszki, S.M. Pham. –127 P.
72. Non-fullerene acceptors for organic solar cells / C. Yan, S. Barlow, Z. Wang [et al.] // *Nature Rev. Mater.* – 2018. – V. 3. – I. 3. – P. 18003-18021.
73. Progress in non-fullerene acceptor based organic solar cells / L. Duan, N. K. Elumalaib, Y. Zhanga, A. Uddin // *Sol. Energy Mater. Sol. Cells.* – 2019. – V. 193. – P. 22-65.
74. Trukhanov, V. A. Non fullerene acceptors for organic solar cells / V. A. Trukhanov, D. Yu. Paraschuk // *Polym. Sci., Ser. C.* – 2014. – V. 56. – I. 1. – P. 72-83.
75. Аккуратов, А. В. Сопряженные полимеры с фрагментами бензотиадиазола, бензоксадиазола и бензотриазола как перспективные полупроводниковые материалы для органических солнечных батарей / А. В. Аккуратов, П. А. Трошин // *Высокомолекуляр. соединения. Сер. В.* – 2014. – Т. 56. – № 4. – С. 371-400.
76. Recent advances in non-fullerene acceptors of the IDIC/ITIC families for bulk-heterojunction organic solar cells / G. Forti, A. Nitti, P. Osw [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21. – P. 8085-8100.
77. Impact of alkyl side chain on photostability and optoelectronic properties of indacenodithieno[3,2-b]thiophene-alt-naphtho[1,2-c:5,6-c']bis[1,2,5]thiadiazole medium bandgap copolymers / L. An, J. Tong, C. Yang [et al.] // *Polym. Int.* – 2020. – V. 69. – P. 192-205.
78. Elevated photovoltaic performance in medium bandgap copolymers composed of indacenodithieno[3,2-b]thiophene and benzothiadiazole subunits by modulating the π -bridge / L. An, J. Tong, Y. Huang [et al.] // *Polymers.* – 2020. – V. 12. – P. 368-389.
79. Optimized synthesis of fluorinated dithienyl-diketopyrrolopyrroles and new copolymers obtained via direct heteroarylation polymerization / M. Mamone, T. Bura, S. Brassard [et al.] // *Mater. Chem. Front.* – 2020. – V. 4. – P. 2040-2046.
80. Synthesis and characterization of benzobisthiazole based polymers as donor

materials for organic solar cells / P. M. Kuznetsov, I. E. Kuznetsov, I. V. Klimovich [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2021. – V. 31. – P. 30-32.

81. Thieno[3,2-b]pyrrole and benzo[c][1,2,5]thiadiazole donor – acceptor semiconductors for organic field-effect transistors / R. Gunawardhana, C. Bulumulla, P. L. Gamage [et al.] // *ACS Omega.* – 2019. – V. 4. – I. 22. – P. 19676-19682.

82. Synthesis and properties of semiconducting bispyrrolothiophenes for organic field effect transistors / C. Jones, D. Boudinet, Y. Xia [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 5938-5944.

83. A new terthiophene-thienopyrrolodione copolymer-based bulk heterojunction solar cell with high open-circuit voltage / J. Jo, A. Pron, P. Berrouard [et al.] // *Adv. Energy Mater.* – 2012. – V. 2. – P. 1397-1403.

84. Implication of fluorine atom on electronic properties, ordering structures, and photovoltaic performance in naphthobisthiadiazole-based semiconducting polymers / K. Kawashima, T. Fukuhara, Y. Suda [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – P. 10265-10275.

85. Achieving over 10% efficiency by new acceptor ITTC and its blends with hexafluoroquinoxaline based polymer / Z. Zhanga, L. Fenga, S. Xu [et al.] // *J. Mater. Chem. A.* – 2017. – V. 5. – P. 11286-11293.

86. Enhancing thermal stability of nonfullerene organic solar cells via fluoro-side-chains engineering / Y. Xin, G. Zeng, J. Y. O. Yang [et al.] // *J. Mater. Chem. C.* – 2019. – V. 7. – P. 9513-9522.

87. Impact of symmetry-breaking of non-fullerene acceptors for efficient and stable organic solar cells / P. Gopikrishna, H. Choi, D. H. Kim [et al.] // *Chem. Sci.* – 2021. – V. 12. – P. 14083-14097.

88. N-acyldithieno[3,2-b:2',3'-d]pyrrole-based low-band-gap conjugated polymer solar cells with amine-modified [6]-phenyl-c61-butyric acid ester cathode interlayers / D. Hong, M. Lv, M. Lei [et al.] // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2013. – V. 5. – P. 10995-11003.

89. Efficient light absorbers based on thiophene-fused boron dipyrromethene (BODIPY) dyes / K. Tanaka, H. Yamane, R. Yoshii, Y. Chujo // *Bioorg. Med. Chem.* –

2013. – V. 21. – P. 2715-2719.

90. Thienopyrrole fused 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-fullerene dyads: utilization of near-infrared sensitizers for ultrafast charge separation in donor-acceptor systems / V. Bandi, S. K. Das, S. G. Awuah [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2014. – V. 136. – P. 7571-7574.

91. Aromatic ring fused bophys as stable red fluorescent dyes / J. Wang, Q. Wu, C. Yu [et al.] // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – P. 11316-11323.

92. Synthesis, structure and properties of thiophene-fused BODIPYs and azaBODIPYs as near-infrared agents / J. Wang, J. Li, N. Chen [et al.] // New J. Chem. – 2016. – V. 40. – P. 5966-5975.

93. Synthesis and antimicrobial activity of ethyl-2-chloro-4-substituted-6-(4-methoxybenzoyl)-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylates / D. Ashok, P.S. Gold, D. Sravani [et al.] // Asian J. Chem. – 2011. – V. 23. – I. 6. – P. 2528-2530.

94. Dithienoquinazolines – a convenient synthesis by the oxidative photocyclization of 4,5-dithienyl-substituted pyrimidines and their photophysical properties / E.V. Verbitskiy, P.A. Slepukhin, Valova M.S. [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – V. 2014. – I. 36. – P. 8133-8141.

95. Development of non-symmetric thiophene-fused BODIPYs / X.-D. Jiang, H. Zhang, Y. Zhang, W. Zhao // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – I. 47. – P. 9795-9801.

96. Synthesis of ethyl 2-chloro-4-substituted-6-(5-methyl-2-thienylcarbonyl)-4H-thieno [3,2-b] pyrrole-5 car-boxylates and their antimicrobial activity / D. Ashok, P. S. Goud, D. Sravani [et al.] // Ind. J. Het. Chem. – 2010. – V. 20. – I. 1. – P. 81-82.

97. Синтез N-замещенных метил 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилатов / С.А.Торосян, Ф.А. Гималова, В.В. Загитов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2018. – Т. 54. – № 6. – С. 909-913.

98. Новые 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамиды / С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова, В.В. Загитов [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2018. – Т. 54. – № 8. – С. 819-822.

99. Новые амиды N-бензил-4H-тиено[3,2-b]пирролкарбоновой кислоты / С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова, Э.М. Миннибаева, Н.В. Журба // Вестник

Башкирск. ун-та. – 2021. – Т. 26. – №3. – С. 707-712.

100. Новые карбоксамида ряда тиено[3,2-*b*]пирролов / С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2020. – Т. 56. – №10. – С. 1624-1629.

101. Coumarin-containing indoles and their biological activities / D. Jagtap, G. Gavande, V. Dhakane [et al] // Curr. Trends Pharm. Pharm. Chem. – 2020. – V. 2. – I. 4. – P. 19-25.

102. Kumar, S. A brief review of the biological potential of indole derivatives / S. Kumar, Ritika // Future J. Pharm. Sci. – 2020. – V. 6. – I. 121. – P. 1-19.

103. Biological activity of 3-(2-benzoxazol-5-yl)alanine derivatives / K. Guzow, E. Mulkiewicz, M. Obuchowski, W. Wiczak // Amino Acids. – 2021. – V. 53. – P. 1257-1268.

104. (–)-Cytisine and derivatives: synthesis, reactivity, and applications / J. Rouden, M.-C. Lasne, J. Blanchet, J. Baudoux // Chem. Rev. – 2013. – V. 114. – I. 1. – P. 712-778.

105. Synthesis of N-(2-aminoethyl)- and N-(3-aminopropyl)cytosine / D.V. Shishkin, A.N. Lobov, N.Z. Baibulatova [et al] // Chem. Nat. Compd. – 2012. – V. 48. – I. 3. – P. 436-439.

106. Synthesis and cytotoxic activity of conjugates of (–)-cytosine and thermopsin amine derivatives with 1,3-dimethyl-5-formyluracil / I.P. Tsypysheva, P.R. Petrova, A.V. Koval'skaya [et al] // Chem. Nat. Compd. – 2018. – V. 54. – I. 5. – P. 938-946.

107. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических заболеваний и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла / Е.Я. Гречанина, В.Н. Лесовой, В.В. Мясоедов [и др] // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2010. – Т. 29. – С. 27-59.

108. Егоров, В.А. Синтез 3N-производных 5-(гекса-1,4-диен-3-ил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она, обладающих антивирусной активностью / В.А. Егоров, Ф.А. Гималова, Э.М. Миннибаева // Вестник Башкирск. ун-та. – 2019. – Т. 24. – № 4. – С. 810-813.

109. Патент RU2599792C1. Российская Федерация. Противовирусное

средство и способ его получения: № 2015116400/04, 30.04.2015: заявл. 30.04. 2015: опубл. 20.10.2016 / Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов, В.А. Егоров, К.Т. Еримбетов, В.К. Подгородниченко. – 17 С.

110. Конъюгаты 4Н-тиено[3.2-б]пиррол-5-карбоксилата с таурином и его тетрабутиламмониевой солью / С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 55. – № 12. – С. 1916-1920.

111. Humljan, J. A new approach towards peptidosulfonamides: synthesis of potential inhibitors of bacterial peptidoglycan biosynthesis enzymes MurD and MurE / J. Humljan, M. Kotnik, A. Boniface // Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – I. 47. – P. 10980-10988.

112 Vertesljai, P. Synthesis of taurine-containing peptides, sulfonopeptides, and N- and O-conjugates / P. Vertesljai, S. Biswas, I. Lebedeva [et al] // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79. – I. 6. – P. 2688-2693.

113. Patent US5059699A. США. Water soluble derivatives of taxol: № 573,731: заявл. 28.08. 1990: опубл. 22.10.1991 / D.G.I. Kingston, Z-Y. Zhao. – 14 P.

114. Protective effect of taurine againstalendronate-induced gastric damage in rats / G. Şener, A.Ö. Şehirli, Ş. Çetinel [et al] // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2005. – V. 19. – I. 1. – P. 93-100.

115. Taurine treatment protects against chronic nicotine-induced oxidative changes / G. Şener, A.Ö. Şehirli, Y. İpçi [et al] // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2005. – V. 19. – I. 1. – P. 155-164.

116. Patent US8569335B2. США. Compounds derived from taurine, process of their preparation and pharmaceutical compositions containing these: № 2/937,188: заявл. 09.04. 2009: опубл. 29.10.2013 / E.D. Vizioli, C.M. Chin, R.F. Menegon, L. Blau, J.L. DosSantos, M.D. Longo. – 34 P.

117. Синтез новых гидразидов п-замещенных производных метил 4н-тиено[3.2-б]пиррол-5-карбоксилата / А.Р. Зинатуллина, Э.М. Миннибаева, С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова // Докл. Башкирск. ун-та. – 2019. – Т. 4. – № 6. – С. 587-591.

118. Гидразиды 4Н-тиено[3.2-б]пиррол-5-карбоновых кислот и производные

/ С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова, Ф.А. Гималова [и др.] // Журн. орг. химии. – 2020. – Т. 56. – №9. – С. 1369-1375.

119. Рогоза, Л.Н. Противотуберкулезная активность природных и синтетических соединений / Л.Н. Рогоза, Н.Ф. Салахутдинов, Г.А. Толстиков // Хим. в интересах уст. разв. – 2010. – Т. 18. – № 4. – С. 423-455.

120. Isoniazid derivatives and their anti-tubercular activity / Y.Q. Hu, S. Zhang, F. Zhao [et al] // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – V. 133. – P. 255-267.

121. The introduction of hydrazone, hydrazide, or azepane moieties to the triterpenoid core enhances an activity against *M. Tuberculosis* / O.B. Kazakova, N.I. Medvedeva, I.E. Smirnova [et al] // Med. Chem. – 2021. – V. 17. – I. 2. – P. 134-145.

122. Synthesis and antituberculosis activity of indole–pyridine derived hydrazides, hydrazide–hydrazones, and thiosemicarbazones / V. Velezheva, P. Brennan, P. Ivanov [et al] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – V. 26. – I. 3. – P. 978-985.

123. Aleksanyan, I.L. Synthesis and transformationsof 4-hydroxy-2-methylquinoline-6-carbohydrazide / I. L. Aleksanyan, L. P. Hambardzumyan // Russ. J. Org. Chem. – 2019. – V. 55. – P. 262-265.

124. Mikhailovskii, A.G. Synthesis and acylation for enaminketohydrazides derived from 2,2-dialkyl-2,3-dihydrobenzo[f]isoquinolines / A.G. Mikhailovskii, D.A. Pere-tyagin, M.V. Dmitriev // Russ. J. Org. Chem. –2019. – V. 55. – P. 633–639.

125. Ароматические и гетероароматические гидразиды 4-бензил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты / С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2021. – Т. 57. – №1. – С. 115-120.

126. Synthesis and anticancer activity of new 1,3,4-thiadiazolyl-1,2,4-triazolyl and 1,3,4-oxadiazolyl hybrids, their thioglycosides, and acyclic analogs / M.T. Abdel-Aal, E.S. Sharshar, H.H. Elganzory [et al.] // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2021. – V. 47. – I. 6. – P. 1324-1334.

127. Synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole fused tetrazole amide derivatives as anticancer agents / R. Kotla, A.C. Murugulla, R. Ruddaraju [et al.] // Chem. Data Collect. – 2020. – V. 30. – P. 100548-100554.

128. Asif, M. Pharmacological activities of Triazole analogues as antibacterial, antifungal, antiviral agents / M. Asif // *Pharm. Sci. Asia.* – 2017. – V. 44. – I. 2. – P. 59-74.

129. Recent accomplishments on the synthetic/biological facets of pharmacologically active 1H-1,2,3-triazoles / S. Kumar, B. Sharma, V. Mehra, V. Kumar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 212. – P. 113069-113159.

130. Azetidinone (β -lactam) derivatives :an emerging antimicrobials / Y. Rokade, N. Dongre, G. Engla [et al] // *Asian J. Microbiol. Biotechnol. Environ. Sci.* – 2009. – V. 11. – I. 2. – P. 109-114.

131. Discovery of 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antitumor agents inhibiting the programmed cell death-1/programmedcell death-ligand1 interaction / L. Fang, J. Tian, K. Zhang [et al] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2021. – V. 46. – P. 116370-116383.

132. Производные 4-бензилтиено[3,2-b]пиррола, несущие остатки 1,3,4-оксадиазола и азетидинона / С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова, Н.С. Востриков, Ф.А. Гималова // *Журн. орг. химии.* – 2021. – Т. 57. – № 9. – С. 1314-1321.

133. Kolb, H.C. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions / H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. – V. 40. – P. 2004-2021.

134. Tornøe, C.W. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminalalkynes to azides / C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – P. 3057-3062.

135. Синтез N-замещенных метил 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилатов / С.А.Торосян, Ф.А.Гималова, В.В.Загитов [и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2018. – Т. 54. – №. 6. – С. 909-913.

136. Li, J.J. Name reactions: a collection of detailed reaction mechanisms / J.J. Li. – New York: Springer, 2003. – 465 p.

137. Self-condensation of N-substituted (4H-thieno[3,2-b]-pyrrol-5-yl)methanols into bis(thienopyrrolyl)methanes / S.A. Torosyan, V.V. Zagitov, F.A. Gimalova [et al] //

Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – P. 192-194.

138. Pereira, N.A.M. Recent Developments in the Synthesis of Dipyrromethanes. A Review / N.A.M. Pereira, T.M.V.D.P. Melo // Org. Prep. Proced. Int. – 2014. – V. 46. – I. 3. – P. 183-213.

139. Sharma, A. Dipyrromethane as sensors / A. Sharma, S. Obrai // Der Chim. Sinica. – 2015. – V. 6. – I. 5. – P. 57-66.

140. Reactions on solid supports part II: a convenient method for synthesis of pyrromethanes using a montmorillonite clay as catalyst / A.H. Jackson, R.K. Pandey, R.K.R. Nagaraja, E. Roberts // Tetrahedron Lett. – 1985. – V. 26. – I. 6. – P. 793-796.

141. Новые 4R-5-(1H-пиррол-2-илметил)-4H-тиено[3,2-b]пирролы в реакциях с NBS / С.А. Торосян, З.Ф. Нуриахметова, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 55. – № 12. – С. 1921-1925.

142. (a) Ghosh, S. Thienopyrrole and selenophenopyrrole donor fused with benzotriazole acceptor: Microwave assisted synthesis and electrochemical polymerization / S. Ghosh, A. Bedi, S.S. Zade // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 5312-5320; (б) p-Extended thiadiazoles fused with thienopyrrole or indole moieties: synthesis, structures, and properties / S.-I. Kato, T. Furuya, A. Kobayashi [et al.] // J. Org. Chem. – V. 77. – 2012. – P. 7595-7606.

143. Климова, В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений. / В.А. Климова. – Москва: Химия, 1975. – 224 с.

144. Di-tungsten bis-carbene complexes linked by condensed heteroaromatic spacers / S. Lotz, M. Landman, H. Gorls [et al.] // Chem. Sci. – 2007. – V. 62, № 3. – P. 419-426.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 3D-QSAR – трехмерное количественное соотношение структура-активность
- ADME – всасывание, распределение, метаболизм, выведение
- CDI – карбонилдиимидазол
- CHIKV – вирус Чикунгунья
- DCM – дихлорметан
- DIPEA – диизопропилэтиламин
- DIAD – диизопропил азодикарбоксилат
- DMAP – диметиламинопиридин
- DMEDA – 1,2-диметилэтилендиамин
- DTP – дитиено[3.2- *b*;2'3'-*d*]пиррол
- EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
- HATU – 1-[бис(диметиламино) метилен]-1H-1,2,3-триазол[4,5-*b*]пиридин-3-оксид
гексафторфосфат
- HOBT – 1-гидроксибензотриазол
- KDM1A (LSD1) – лизин-специфичная диметилаза 1
- LiHMDS – гексаметилдисилазид лития
- MD – молекулярная динамика
- MM-GBSA – молекулярная механика обобщающая площадь поверхности Борна
- NLRP3 – криопирин
- NBS – *N*-бромсукцинимид
- NIS – *N*-иодсукцинимид
- ONNV – вирус О'ньонг-ньонг
- PET – фотоиндуцированный перенос электронов
- p*-TSA – *p*-толуолсульфокислота
- qRT-PCR – количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени
- SINV – вирус синдбис
- sPLA₂ – фосфолипаза A2
- TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
- TFA – трифторуксусная кислота

TSPO – транслокаторный белок

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь

ДМФА – диметилформамид

РНК – рибонуклеиновая кислота

ТГФ – тетрагидрофуран

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь

ТСХ – тонкослойная хроматография

Приложение А

(Справочное)

Данные *in vitro* фунгицидной активности соединений **28d** (П-293), **36** (П-422), **16** (П-480), **17** (П-479), **18** (П-434) в отношении штаммов темноокрашенных фитопатогенных грибов (*Alternaria alternata*, *Bipolaris sorokiniana*) и светлоокрашенных (*Fusarium culmorum*, *Fusarium oxysporum*).



«Утверждаю»

Директор Уфимского института
биологии УФИЦ РАН
д.б.н., профессор
Веселов Д.С.

2022 г.

Заключение об изучении биологической активности производных 4Н-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбаксилата

Определена фунгицидная активность 5 новых химических соединений. Фунгицидную активность исследуемых соединений определяли в отношении штаммов темноокрашенных фитопатогенных грибов *Alternaria alternata* ВКМ F-3047 и *Bipolaris sorokiniana* IB Г-12, а также в отношении светлоокрашенных грибов *Fusarium culmorum* ВКМ F-844 и *Fusarium oxysporum* ВКМ F-137.

Таблица 1. Подготовка рабочих растворов соединений

Соединение	Вес, мг	Растворители, V, мл	Итоговый объем, мл	Концентрация, мг/мл
П-293	13,6	1 мл этанол+0,5 мл ацетона	1,5	9,1
П-422	6,1	1 мл этанол+0,5 мл ацетона	1,5	4,1
П-434	5,4	1 мл этанол+0,5 мл ацетона	1,5	3,6
П-479	23,9	1 мл этанол+0,5 мл ацетона	1,5	15,9
П-480	9,8	1 мл этанола	1	9,8

Питательная среда – картофельно-глюкозный агар (КГА), инкубация в чашках Петри диаметром 50 мм при 28 °С

В лунки диаметром 9 мм, вырезанные в КГА, вносили сначала по 0,1 мл исследуемого соединения, затем по 0,1 мл суспензии спор тест-гриба в стерильном физ. растворе. Оценку роста колонии гриба по его диаметру проводили на 2, 4 и 6-е сутки инкубации.

При используемых концентрациях соединений, фунгицидная активность практически не обнаруживалась у соединения П-422 – оно обладало минимальным эффектом по сравнению со всеми остальными и не подавляло роста большинства микромицетов. Максимальную антигрибную активность показывало соединение П-

434, однако его действие в отношении темноокрашенных грибов *Alternaria alternata* и *Bipolaris sorokiniana* носило в основном фунгистатический характер, при этом подавление грибов снижалось в 2,5-3 раза на 4-е и 6-е сутки культивирования. Тем не менее, светлоокрашенные грибы рода *Fusarium* подавлялись полностью в течение наблюдаемого срока инкубации. При этом соединение П-434 показывало свою эффективность в наименьшей рабочей концентрации (1,8 мг/мл) по сравнению со всеми остальными (2-8 мг/мл). Удовлетворительную активность показывали также соединения П-479 и П-480, но их действие на большинство грибов носило фунгистатический характер, в отличие от П-434. Соединение П-293 умеренно подавляло рост грибов, за исключением *F. culmorum*, показывая промежуточные значения фунгицидной активности.

Таблица 2. Влияние исследуемых соединений на радиальный рост колоний фитопатогенных грибов при концентрациях 1,8-7,95 мг/мл.

Соединение	Время культивирования	Степень подавления роста фитопатогенных грибов, %			
		<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Fusarium culmorum</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
П-293	48 ч	35±2,1	34±2,1	45±3,4	43±3,4
	96 ч	39,8±3,4	61±4,1	100	42±2,7
	144 ч	33,3±2,1	42±3,4	100	30±2,1
П-422	48 ч	2,4±0,4	—	9,3±1,4	7±0,8
	96 ч	60,4±7,4	—	2,2±0,4	7,4±0,8
	144 ч	—	—	3,8±0,4	6,6±1,4
П-434	48 ч	100	100	100	100
	96 ч	41±2,1	38±2,1	100	100
	144 ч	32,5±1,7	28±1,4	100	100
479	48 ч	44±3,2	100	100	100
	96 ч	52,4±4,8	68±6,4	100	57±4,8
	144 ч	50,4±4,8	63,6±4,8	80±6,4	45±3,4
П-480	48 ч	34±2,1	100	100	100
	96 ч	32±2,7	63±5,7	56±6,4	46±5,4
	144 ч	28±1,4	62±4,8	51±4,8	43±3,8

Таким образом, все соединения, за исключением П-422 показывали заметную фунгицидную активность. Наиболее выраженный эффект отмечен у соединения П-434, П-479 и П-480.

В. И. с. лаборатории прикладной
микробиологии УИБ УФИЦ РАН, к.б.н.



Г.Э. Актуганов

Подпись Актуганова Г.Э.
Подпись С.С. Ситникова с.п.

Приложение Б (Справочное)

Данные *in vitro* противотуберкулезной активности соединений **28d** (П-293), **29d** (П-363), **31d** (П-345) в отношении музейного штамма *M. tuberculosis*.

Протокол №1

выполненных работ по изучению противотуберкулёзной активности
химических соединений:

- П-363;
- П-345;
- П-293.

В бак. лабораторию ГБУЗ РКПТД поступили 3 соединения в пробирках. Условно считаем, что все химические соединения содержат 100% действующего вещества.

1. Проведение подготовительных работ по приготовлению растворов химических соединений в среде «Новая»:

- разведение химического соединения П-363 – раствор 0,0107 г вещества в 0,3 мл ДМСО (доставлен в растворённом виде) в 49,7 мл среды «Новая». Разлит по 5 мл в 10 пробирок. Содержание химического соединения в одной пробирке 0,00107 г;
- разведение химического соединения п-345 – раствор 0,0134 г вещества в 0,3 мл ДМСО (доставлен в растворённом виде) - в 49,7 мл среды «Новая». Разлит по 5 мл в 10 пробирок. Содержание химического соединения в одной пробирке 0,00134 г;
- разведение химического соединения П-293 раствор 0,015 гр вещества в 0,3 мл ДМСО (доставлен в виде раствора) в 49,7 мл среды «Новая». Разлит по 5 мл в 10 пробирок. Содержание химического соединения в одной пробирке 0,0015 г.

2. Засев в пробирки по 5 мл с действующим веществом и средой «Новая»:

- музейного штамма *M. tuberculosis* H₃₇R_w #102 серия 040817 № 700403;
- культуры *M. tuberculosis*, выделенной от больных туберкулёзом (инфильтративный, фиброзно-кавернозный, диссеминированный):

1. № 28763 – 3+ КОЕ
2. № 27160 – 3+ КОЕ
3. № 27093 – 3+ КОЕ

3. Результаты исследования:

- химическое соединение П-363: рост культуры интенсивностью 3 КОЕ во всех пробирках
- химическое соединение П-293: рост культуры интенсивностью 1-2 КОЕ во всех пробирках
- химическое соединение П-345: отсутствие роста во всех пробирках

Примечание: 1 КОЕ – рост 1-20 видимых колоний на поверхности плотной питательной среды

2 КОЕ - 21-100 видимых колоний

3 КОЕ - >100 видимых колоний

Врач-бактериолог ГБУЗ РКПТД



Галеева Л.Р.

Подпись Галеевой Люции Редовны
заверяю.

Начальник отдела
кадров ГБУЗ РКПТД



Имаева

Приложение В (Справочное)

Данные *in vitro* исследований цитотоксических свойств соединений **36** (П-422), **37** (П-423), **38** (П-508) на клеточных линиях условно-нормального (НЕК293) и опухолевого происхождения (HepG2, SH-SY5Y, MCF7, A549, Jurkat).

«Утверждаю»
Директор Института биохимии и
генетики УФИЦ РАН
академик АН РБ, д.б.н., профессор
 Хуснутдинова Э.К.
« 03 »  2022 г.



Заключение об изучении биологической активности производных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбаксилата

Было проведено исследование по изучению влияния производных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбаксилата на жизнеспособность клеток линий условно-нормального и опухолевого происхождения.

Цитотоксические свойства соединений определяли *in vitro* с помощью витального красителя PrestoBlue® согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). В работе использовали клеточные линии условно-нормального (НЕК293 - линия эмбриональных почек человека) и опухолевого происхождения (HepG2 – линия гепатоцеллюлярной карциномы человека; SH-SY5Y — линия нейробластомы человека, MCF7 – линия инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека, A549 – линия карциномы легкого человека, Jurkat — линия Т-лимфобластной лейкемии человека). Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург.

Клетки линии НЕК293 (2.5×10⁴ клеток/лунке), HepG2 (1.5×10⁴ клеток/лунке), SH-SY5Y (5.0×10⁴ клеток/лунке), MCF7 (1.2×10⁴ клеток/лунке), A549 (1.0×10⁴ клеток/лунке) культивировали в среде ДМЕМ (Gibco, UK) в присутствии 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), 2 мМ L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. Клетки линии Jurkat (5.0×10⁴ клеток/лунке) культивировали в среде RPMI (Gibco, UK) в присутствии 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), 2 мМ L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. После 24 ч культивирования в каждую лунку вносили исследуемые соединения в конечной

концентрации 1, 10 и 100 мкМ (в 0.1 % ДМСО) и инкубировали в течение 48 ч. По окончании инкубации к клеткам добавляли коммерческий раствор PrestoBlue® в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire® Multimode Plate Readers ("Perkin Elmer", США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100%, где клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0,1%). Данные представлены в таблице 1.

Вычисление значения IC_{50} , характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50 % ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*), построение графиков зависимости $\log C$ от % ингибирования и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0 (Miller, J.R., GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples, GraphPad Software Inc., San Diego CA, 2003).

Таблица 1. Цитотоксическая активность соединений

№	Шифр	М.м., г/моль	Растворимость (100% DMSO)	IC_{50} , мкМ					
				Hek293	SH-SY5Y	HepG2	MCF-7	A549	Jurkat
1	П-508	419.13	+	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	П-345	381.01	+	96.44 ± 0.52	>100	>100	106.50 ± 2.25	101.65 ± 6.16	99.45 ± 3.01
3	П-427	359.11	+	>100	>100	>100	>100	>100	>100
4	П-422	375.10	+	4.88 ± 0.13	>100	4.97 ± 0.88	2.86 ± 0.87 (p = 0.004)	82.09 ± 3.46	0.97 ± 0.06 (p = 0.00003)
5	П-423	389.00	+	34.67 ± 2.05	>100	76.33 ± 6.25 (p = 0.000005)	9.72 ± 0.74 (p = 0.00001)	>100	3.18 ± 0.12 (p = 0.000006)

Полученные исследования показали, что две линии опухолевого происхождения SH-SY5Y (линия нейробластомы человека) и A549 (линия карциномы легкого человека) практически нечувствительны к данным соединениям. Также было выявлено два соединения-лидера с лабораторными шифрами П-422 и П-423, которые обладали более выраженной цитотоксической активностью по отношению к клеткам линий

опухолевого происхождения MCF7 – линия инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека и Jurkat — линия Т-лимфобластной лейкемии человека.

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать вывод о необходимости продолжить поиск соединений с цитотоксической активностью в исследуемом ряду.

Младший научный сотрудник
лаборатории молекулярной фармакологии и
иммунологии ИБГ УФИЦ РАН



Ишметова Д.В.



Приложение Г (Справочное)

Данные оценки бактерицидной активности соединений **28d** (П-293), **36** (П-422), **16** (П-480), **17** (П-479), **18** (П-434) в отношении штаммов условно патогенных бактерий (*Bacillus cereus*, *Enterobacter cloacae*)

«Утверждаю»
Директор Уфимского института
биологии УФИЦ РАН
д.б.н., профессор
Веселов Д.С.
«06» июня 2022 г.



Заключение об изучении биологической активности производных 4Н-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбаксилата

Определена бактерицидная активность 5 новых химических соединений. Бактерицидную активность исследуемых соединений определяли в отношении штаммов условно патогенных видов грамположительных и грамотрицательных бактерий *Bacillus cereus* ВКМ В-688 и *Enterobacter cloacae* IB-34 4СРА.

Таблица 1. Пробоподготовка соединений.

Соединение	Вес, мг	Растворители, V, мл	Итоговый объем, мл	Концентрация соединения, мг/мл
П-293	13,6	1 мл этанол+0,5 мл ацетона	1,5	9,1
П-422	6,1	1 мл этанол+0,5 мл ацетона	1,5	4,1
П-434	5,4	1 мл этанол+0,5 мл ацетона	1,5	3,6
П-479	23,9	1 мл этанол+0,5 мл ацетона	1,5	15,9
П-480	9,8	1 мл этанола	1	9,8

Среда – LB агар, инкубация при 35°C.

На поверхность агара засевали суспензию спор тест-бактерий (штаммы условно патогенных видов грамположительных и грамотрицательных бактерий *Bacillus cereus* и *Enterobacter cloacae*) при 10-кратном разведении (оптическая плотность при 600 нм $\Delta \sim 0.10-0.15$ ед). Затем в агаре вырезали стерильно лунки диаметром 9 мм и вносили в них по 0,1 мл каждого препарата.

Оценку бактерицидной активности проводили на основе измерения диаметра стерильной зоны вокруг лунки с образцом после 1-2-х суток инкубации.

Таблица 2. Влияние исследуемых соединений на радиальный рост колоний бактерий при концентрациях 3,6-15,9 мг/мл.

Соединение	Диаметр зоны подавления бактерий после 48 ч инкубации на LB агаре, мм	
	<i>Bacillus cereus</i> В-688	<i>Enterobacter cloacae</i> IB-34 4CPA
П-293	16,3±1,1	12,5±0,7
П-422	15,5±3,5	10,5±0,7
П-434	11,8±0,4	13,5±0,7
П-479	13,5±0,7	13,5±0,7
П-480	12,5±0,7	12,3±1,1

Все соединения, кроме П-422, показывали слабое бактерицидное действие в агаре. Соединение П-422 оказывало преимущественно бактериостатическое влияние, приводя только к задержке роста тест-штаммов бактерий. Максимальная бактерицидная активность в отношении этих штаммов отмечена для соединения П-293.

Однако, анализ действия соединений П-434 и П-480 на штамм условно патогенной бактерии *Pseudomonas aeruginosa* IB-39D с помощью метода предельных разведений не выявил у них бактерицидной активности – численность бактериальных клеток в опытном образце практически не изменялась после 1 часа совместной инкубации с соединениями П-434 и П-480. Действие (за исключением П-422) остальных препаратов должно быть уточнено в дальнейшем в аналогичном эксперименте.

В.н.с. лаборатории прикладной
микробиологии УИБ УФИЦ РАН, к.б.н.



Г.Э. Актуганов

Актуганов Г.Э. заверено
Пред. инст. ОК Сау Саттаров с.п.

