

*На правах рукописи*

**БОГЗА Юлия Петровна**

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4*H*-ТИЕНО[3,2-*C*]ХРОМЕНОВ И  
4,5-ДИГИДРОТИЕНО[3,2-*C*]ХИНОЛИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Фисюк Александр Семёнович**

Официальные оппоненты: **Масливец Андрей Николаевич**  
доктор химических наук,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,  
профессор кафедры органической химии

**Груздев Дмитрий Андреевич**  
кандидат химических наук,  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,  
научный сотрудник лаборатории асимметрического синтеза

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Защита состоится «6» июня 2016 года в 16:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=255761>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Производные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и тиено[3,2-*c*]хинолина привлекают внимание исследователей в первую очередь как вещества, обладающие биологической активностью. Среди них найдены соединения, проявляющие жаропонижающее, противовоспалительное, анальгетическое, мукорегулирующее свойства, обладающие диуретической, антипаркинсонической и противомаларийной активностями. Ярко выраженные флуоресцентные свойства позволяют использовать эти соединения для получения длинноволновых красителей, полупроводниковых материалов и фотохромных соединений.

В то же время известные методы получения производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина не всегда рациональны, а их свойства недостаточно изучены. Поэтому разработка эффективных методов получения и изучение свойств этих соединений **является актуальной задачей**.

Одним из эффективных путей построения 2-функционально замещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов является палладий катализируемое внутримолекулярное арилирование 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов. Такой подход ранее был осуществлен лишь на единичных примерах и систематически не был изучен.

Работа выполнена при поддержке Государственного задания "Новые методы синтеза, изучение свойств и областей практического использования карбо- и гетероциклических систем" № 3.15497/2011, грантов РФФИ № 12-03-98013 р-сибирь и «Молодые учёные ОмГУ» (проект МУ-4/2014).

**Цель работы:** разработка методов синтеза 2-функционально замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина, основанных на внутримолекулярном арилировании 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов, а также изучение свойств этих соединений.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи:** разработать метод получения исходных 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов; исследовать влияние строения 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов и условий реакции на выход продуктов циклизации; исследовать превращения производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина в реакциях, протекающих по углеводородному скелету и функциональным группам; изучить спектры поглощения и люминесценции в УФ- и видимой областях производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина и влияние на них строения этих соединений.

**Научная новизна.** Разработан способ получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов, основанный на палладий катализируемой циклизации ранее неизвестных 4-(арилоксиметил)-5-йодтиофен-2-карбальдегидов.

Впервые показана возможность получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов фотохимической циклизацией 4-(арилоксиметил)тиофен-2-карбальдегидов, содержащих атом йода в положении С(5) тиофенового цикла или С(2) бензольного фрагмента.

Установлено, что внутримолекулярная циклизация 4-[(2-йодфенил)-аминометил]тиофен-2-карбальдегидов протекает в условиях как гомогенного, так и гетерогенного катализа палладием и приводит к образованию 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов-2-карбальдегидов с высокими выходами.

Найдено, что 2-функционально замещенные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромены при взаимодействии с 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном в присутствии спирта подвергаются окислению по метиленовой группе с образованием 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов. Исследованы свойства этих соединений в реакциях с нуклеофилами.

Выявлены закономерности влияния структуры 2-функционально замещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов на их электронные спектры. В ряду полученных соединений найдены новые люминофоры с высоким квантовым выходом и аномально большим Стоксовым сдвигом.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате биологического исследования установлено, что 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид проявляет высокую противоязвенную активность.

На основе синтезированных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновых кислот были получены органические полупроводники – 2,5-ди-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолы и 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазол, представляющие интерес как активные материалы светодиодов.

2-Функционально замещенные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромены и 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолины с высоким квантовым выходом флуоресценции могут найти применение в качестве люминесцентных зондов.

**Методология и методы исследования.** При выполнении диссертационной работы использовали методы классической синтетической органической химии и современные инструментальные методы исследования (спектроскопия ЯМР, ЭПР, хромато-масс-спектрометрия, ИК-, УФ-спектроскопия) для характеристики полученных соединений и подтверждения их строения.

**Положения, выносимые на защиту:**

- способ получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов, основанный на палладий катализируемой циклизации ранее неизвестных 4-(арилоксиметил)-5-йодтиофен-2-карбальдегидов, а также на фотохимической циклизации 4-(арилоксиметил)тиофен-2-карбальдегидов, содержащих атом йода в положении С(5) тиофенового цикла или С(2) бензольного фрагмента;
- способ получения 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов, основанный на палладий катализируемой циклизации 4-[(2-йод-фенил)аминометил]тиофен-2-карбальдегидов;
- способ получения новых 4-замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и их химические превращения при взаимодействии с нуклеофилами;
- общие закономерности и специфические особенности влияния структуры 2-функционально замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов на их спектры поглощения и люминесценции в УФ- и видимой областях.

**Личный вклад автора** состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных о способах получения и свойствах 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолинов. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментов, в обсуждении и обобщении полученных результатов, написании научных статей.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Материалы диссертации представлены на всероссийских и международных конференциях: Всероссийской научной молодежной школе-конференции «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2010), III Международной

конференции «Химия гетероциклических соединений» (Москва, 2010), II Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011), IV Всероссийской научно-технической конференции «Россия молодая: передовые технологии – в промышленность» (Омск, 2011), XXXVI Международной научной конференции с элементами научной школы для молодежи «Молодежь третьего тысячелетия» (Омск, 2012), Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012), III Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), IV Международной конференции "Техническая химия. От теории к практике" (Пермь, 2014), Молодёжной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии – 2015» (Шерегеш, 2015).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК, 10 тезисов докладов в материалах конференций, получен 1 патент РФ на изобретение.

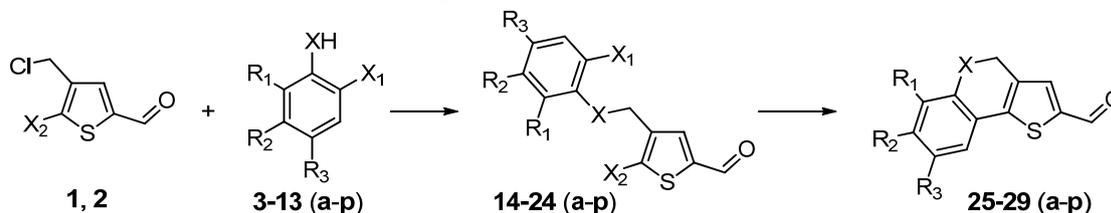
**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и приложения. Работа содержит 172 ссылки на литературные источники, 11 рисунков, 115 схем, 15 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **литературном обзоре** (глава 1) рассмотрены известные методы синтеза и свойства 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов. В **главе 2** представлены **результаты** собственных исследований и их **обсуждение**. В **экспериментальной части** (глава 3) приведены оборудование, реактивы, методики проведения синтезов и спектральные данные.

### ГЛАВА 2 Синтез и свойства 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов (Обсуждение результатов)

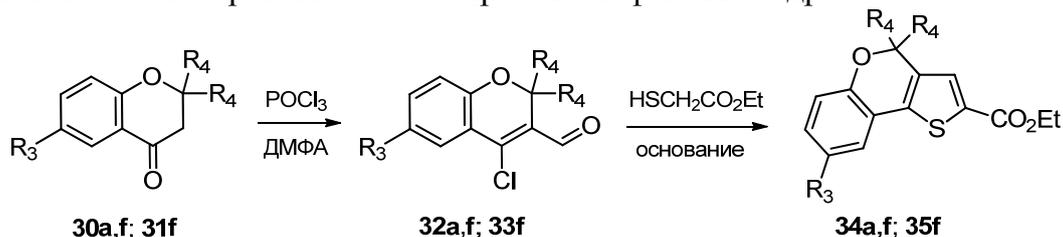
С целью изучения циклизации 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)-тиофен-2-карбальдегидов (**14-24**) нами был осуществлен их синтез реакцией 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**1**) или 5-йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**2**) с фенолами **3-5** или производными анилинов **6-13**, содержащими у атома азота тозилый, алкоксикарбонильный или ацетильный заместители.



**1** X<sub>2</sub>=H; **2** X<sub>2</sub>=I; **3** X=O, X<sub>1</sub>=H; **4** X=O, X<sub>1</sub>=I; **5** X=O, X<sub>1</sub>=Br; **6** X=NTs, X<sub>1</sub>=I; **7** X=NTs, X<sub>1</sub>=Br; **8** X=NTs, X<sub>1</sub>=H; **9** X=NBoc, X<sub>1</sub>=I; **10** X=NBoc, X<sub>1</sub>=Br; **11** X=NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>=I; **12** X=NAc, X<sub>1</sub>=I; **13** X=NAc, X<sub>1</sub>=Br; **14** X=O, X<sub>1</sub>=H, X<sub>2</sub>=I; **15** X=O, X<sub>1</sub>=I, X<sub>2</sub>=H; **16** X=O, X<sub>1</sub>=Br, X<sub>2</sub>=H; **17** X=NTs, X<sub>1</sub>=I, X<sub>2</sub>=H; **18** X=NTs, X<sub>1</sub>=Br, X<sub>2</sub>=H; **19** X=NTs, X<sub>1</sub>=H, X<sub>2</sub>=I; **20** X=NBoc, X<sub>1</sub>=I; X<sub>2</sub>=H; **21** X=NBoc, X<sub>1</sub>=Br; X<sub>2</sub>=H; **22** X=NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>=I, X<sub>2</sub>=H; **23** X=NAc, X<sub>1</sub>=I, X<sub>2</sub>=H; **24** X=NAc, X<sub>1</sub>=Br, X<sub>2</sub>=H; **25** X=O; **26** X=NTs; **27** X=NBoc; **28** X=NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **29** X=NAc.

**a** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **b** R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **c** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>; **d** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; **e** R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **f** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>; **g** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; **h** R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **i** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl; **j** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Cl; **k** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=F; **l** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=NHAc; **m** R<sub>1</sub>=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **n** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **o** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OC(O)Ph; **p** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=Br, R<sub>2</sub>=H.

Кроме того, для изучения некоторых свойств 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов нами были получены их 4,4-дизамещённые производные ранее известным методом, основанным на аннелировании бензопиранов тиофеновым ядром.

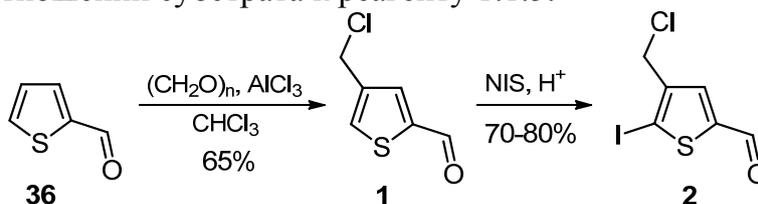


**30, 32, 34**  $R_4=H$ ; **31, 33, 35**  $(R_4+R_4)=-(\text{CH}_2)_5-$ ; **a**  $R_3=H$ ; **f**  $R_3=\text{OCH}_3$

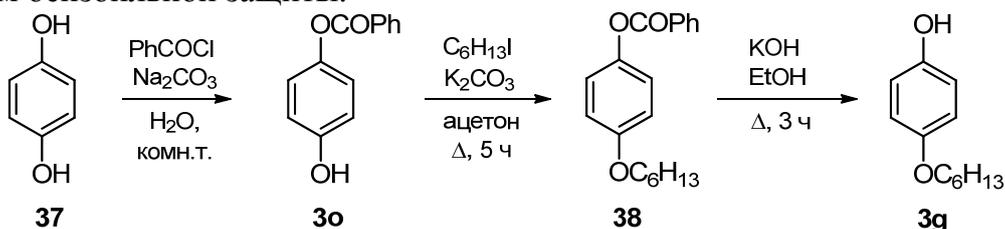
## 2.1 Синтез исходных соединений

В качестве исходного соединения для синтеза большинства 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов был использован 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегид (**1**), который получали по известной методике действием параформа в присутствии избытка хлористого алюминия на коммерчески доступный тиофен-2-карбальдегид (**36**).

5-Йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегид (**2**) впервые синтезирован йодированием соединения **1** *N*-йодсукцинимидом (NIS) в присутствии кислот (серной, полифосфорной (ПФК), метансульфо- и *n*-толуолсульфокислоты (ПТСК)) без растворителя. Лучшие выходы (70–80%) были достигнуты при использовании ПФК и ПТСК и отношении субстрата к реагенту 1:1.5.



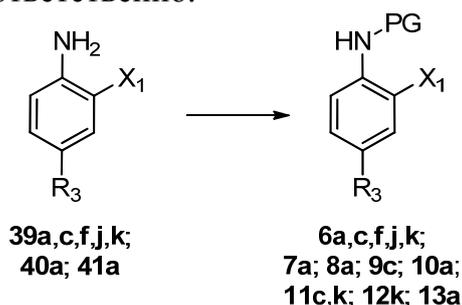
Для получения соединений **14a-f,h-n** и **16p** были использованы коммерчески доступные фенолы **3a-f,h-n** и **5p**. Синтез 4-гексилорифенола (**3g**) был осуществлен алкилированием 4-гидроксибензилбензоата (**3o**) гексил йодидом с последующим удалением бензоильной защиты.



2-Йоданилины **39c,j,k** были получены по известной методике взаимодействием соответствующих анилинов с йодом в воде в присутствии гидрокарбоната натрия. 2-Йоданилин (**39a**) и 2-йод-4-метоксианилин (**39f**) синтезированы реакцией диазотирования 2-нитроанилинов с последующим восстановлением нитрогруппы хлоридом олова в соляной кислоте.

Синтез *N*-тозилзамещённых анилинов **6-8** был осуществлен взаимодействием анилинов **39a,c,f,j,k**, **41a** с *n*-толуолсульфохлоридом в пиридине (**6a,c,f,j,k,8a**) или в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  в воде (**7a**) с выходами 70-81%. Реакцией анилинов **39c,k** и **40a** с ди-*трет*-бутил дикарбонатом в присутствии сульфаминовой кислоты или с метиловым эфиром хлоругольной кислоты в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  были получены карбаматы **9c**, **10a**, **11c,k** с выходами 81-90%. Ацилирование анилинов **39k**, **40a**

уксусным ангидридом привело к образованию ацетанилидов **12k**, **13a** с выходами 65 и 99%, соответственно.



**Условия реакции:**

**(6a, c, f, j, k; 8a)** TsCl, Py, 100°C, 4 ч;

**(7a)** TsCl, NaHCO<sub>3</sub>, 60 °C, 3 ч;

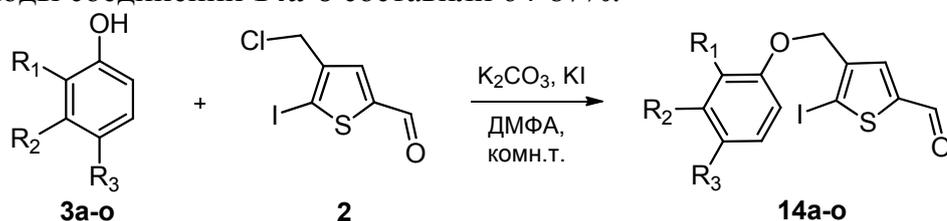
**(9c; 10a)** Voc<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, комн.т., 48 ч;

**(11c, k)** ClC(O)OCH<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, ацетон, комн.т., 8 ч;

**(12k; 13a)** Ac<sub>2</sub>O, 60-70°C, 15 мин

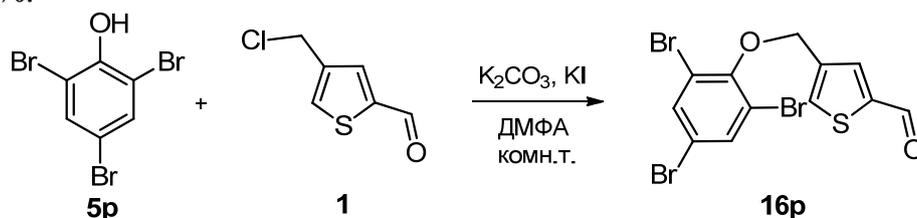
**6** PG=Ts, X<sub>1</sub>=I; **7** PG=Ts, X<sub>1</sub>=Br; **8** PG=Ts, X<sub>1</sub>=H; **9** PG=Voc, X<sub>1</sub>=I; **10** PG=NBoc, X<sub>1</sub>=Br; **11** PG=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>=I; **12** PG=Ac, X<sub>1</sub>=I; **13** PG=Ac, X<sub>1</sub>=Br; **39** X<sub>1</sub>=I; **40** X<sub>1</sub>=Br; **41** X<sub>1</sub>=H. **a** R<sub>3</sub>=H; **c** R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>; **f** R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>; **j** R<sub>3</sub>=Cl; **k** R<sub>3</sub>=F.

Синтез 4-(арилоксиметил)тиофен-2-карбальдегидов **14a-o** осуществляли взаимодействием соединения **2** с фенолами **3a-o** в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и каталитических количеств KI в среде ДМФА при комнатной температуре в течение 2 сут. Выходы соединений **14a-o** составили 64-87%.

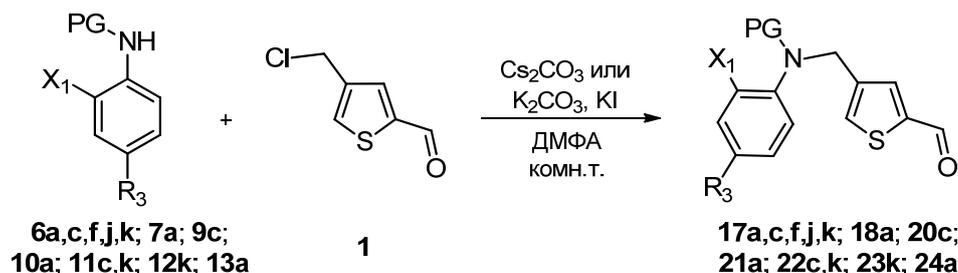


**a** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **b** R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **c** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>; **d** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; **e** R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **f** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>; **g** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; **h** R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **i** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl; **j** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Cl; **k** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=F; **l** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=NHAc; **m** R<sub>1</sub>=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **n** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **o** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OC(O)Ph

Аналогично из 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**1**) и 2,4,6-трибромфенола (**5p**) был получен 4-[(2,4,6-трибромфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (**16p**) с выходом 87%.

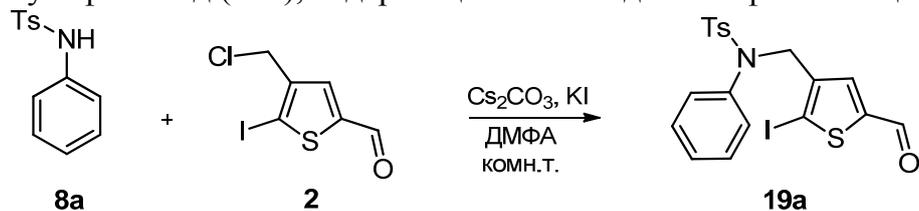


4-(Ариламинометил)тиофен-2-карбальдегиды **17-18**, **20-24** синтезировали реакцией 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**1**) с *N*-замещёнными анилинами **6-7**, **9-13** при комнатной температуре в растворе ДМФА в присутствии основания с выходами 69-81%.



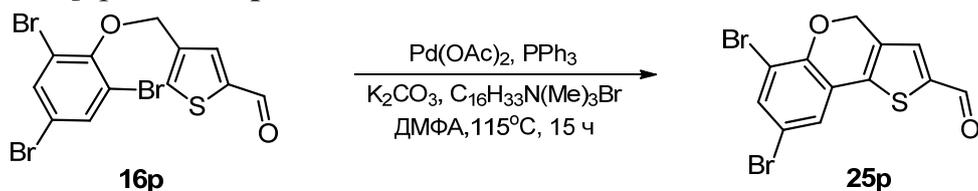
**6, 17** PG=Ts, X<sub>1</sub>=I; **7, 18** PG=Ts, X<sub>1</sub>=Br; **9, 20** PG=Voc, X<sub>1</sub>=I; **10, 21** PG=Voc, X<sub>1</sub>=Br; **11, 22** PG=COOCH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>=I; **12, 23** PG=Ac, X<sub>1</sub>=I; **13, 24** PG=Ac, X<sub>1</sub>=Br; **a** R<sub>3</sub>=H; **c** R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>; **f** R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>; **j** R<sub>3</sub>=Cl; **k** R<sub>3</sub>=F

Взаимодействием 5-йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**2**) с 4-метил-*N*-фенилбензолсульфонамидом (**8a**) в присутствии карбоната цезия с выходом 80% был получен *N*-[(2-йод-5-формилтиофен-3-ил)метил]-4-метил-*N*-фенилбензолсульфонамид (**19a**), содержащий атом йода в тиофеновом цикле.

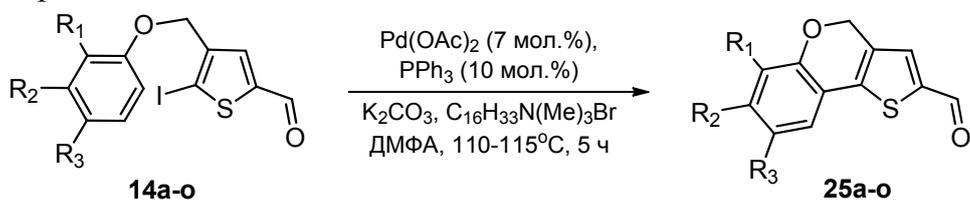


## 2.2 Синтез 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов и этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилатов

Ранее было показано, что 4-[(2-йодарилокси)метил]тиофен-2-карбальдегиды в условиях реакции Хека способны замыкать пирановый цикл с образованием 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов с выходами 20-69%. Мы изучили возможность циклизации бромзамещенного производного **16p** в аналогичных условиях: Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N(Me)<sub>3</sub>Br, в среде ДМФА при 110-115 °С. Однако даже после длительного нагревания реакционной смеси (15 ч) выход 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена **25p** составил всего 35%.



Нами разработан альтернативный подход к синтезу 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов, основанный на палладий-катализируемой внутримолекулярной циклизации 4-арилоксиметил-5-йодтиофен-2-карбальдегидов **14a-o**. Было установлено, что нагревание соединений **14a-o** в течение 5–6 ч в среде ДМФА в присутствии диацетата палладия, трифенилфосфина и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводит к образованию целевых продуктов **25a-o** с выходами 17-85%. Для ускорения циклизации в реакционную среду добавляли четвертичную аммониевую соль - бромид гексадецилтриметиламмония.



**a** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **b** R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **c** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>; **d** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; **e** R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H;  
**f** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>; **g** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; **h** R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **i** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl; **j** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Cl;  
**k** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=F; **l** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=NHAc; **m** R<sub>1</sub>=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; **n** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;  
**o** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OC(O)Ph;

Для 4-арилоксиметил-5-йодтиофен-2-карбальдегидов **14d,i**, содержащих заместитель в *мета*-положении бензольного ядра, продукты циклизации **25d,i** образуются с несколько меньшими выходами (44-55%), чем для их изомеров с заместителями в *орто*- **14b,h** и *пара*-положениях **14c,j** (61-75%). Несмотря на то, что внутримолекулярная циклизация таких соединений может протекать в двух направлениях, с помощью метода ЯМР было подтверждено образование стерически менее затруднённых соединений **25d,i** с заместителем в положении C(7).

В процессе проведения исследований было обнаружено, что при облучении УФ-светом 4-арилоксиметил-5-йодтиофен-2-карбальдегиды на пластинах ТСХ начинают флуоресцировать также, как 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиды. Это позволило предположить, что протекает фотохимическая реакция. Мы изучили превращения 4-{[4-(гексилокси)фенокси]метил}-5-йодтиофен-2-карбальдегида (**14g**) при его облучении УФ-светом (253.7 нм) в различных условиях (таблица 1).

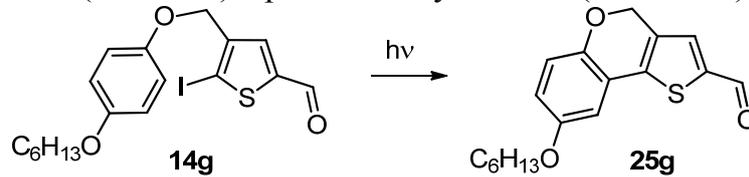
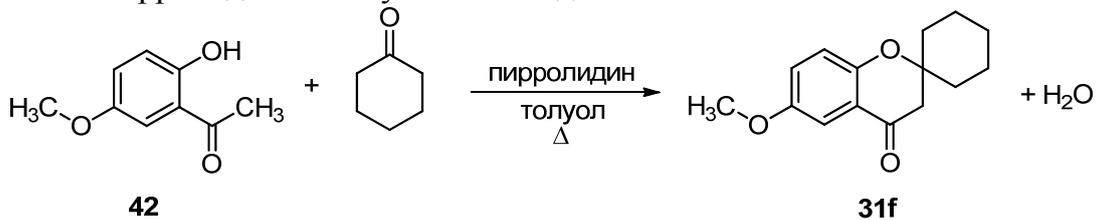


Таблица 1 – Условия фотохимической циклизации **14g** и выходы соединения **25g**

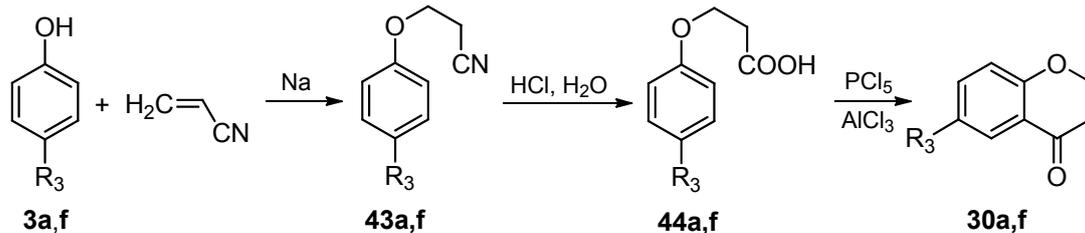
Условия реакции	Время реакции, ч	Выход, %
CH <sub>3</sub> CN, hv	2	11
CH <sub>3</sub> CN, hv	6	26
CH <sub>3</sub> CN, hv	19	75
КОAc, CH <sub>3</sub> CN, hv	19	83
CH <sub>3</sub> CN-H <sub>2</sub> O (7:1), Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> (1экв.), hv	19	80
CH <sub>3</sub> CN-H <sub>2</sub> O (7:1), Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> (1экв.), hv	30	81

Было установлено, что при облучении растворов соединения **14g** в ацетонитриле содержание продукта реакции **25g** постепенно увеличивается и достигает 75-83% через 19 ч (таблица 1). Дальнейшее облучение к увеличению выхода продукта практически не приводит, несмотря на то, что исходное соединение в реакционной смеси фиксируется. Небольшая разница в выходах при проведении реакции в присутствии водного сульфита натрия и ацетата калия свидетельствует о том, что фотохимическая циклизация соединения **14g** практически не зависит от наличия основания, воды и образующегося в реакционной смеси молекулярного йода.

С целью изучения свойств 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов мы осуществили синтез соединений **34a,f** и **35f**. Для этого были получены 4-хрораноны **30a,f** и **31f** ранее известными методами. 6-Метоксиспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-4(3*H*)-он (**31f**) синтезировали нагреванием 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона (**42**), циклогексанона в присутствии пирролидина в толуоле с выходом 95%.



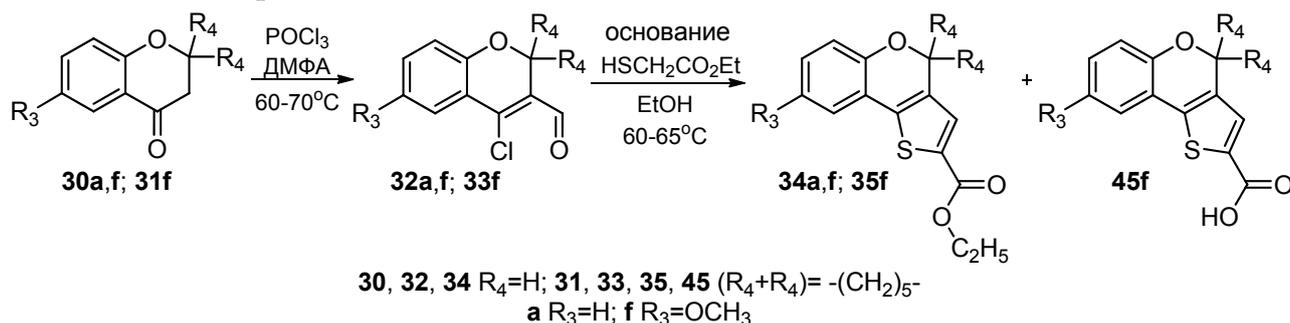
2,3-Дигидро-4*H*-хромен-4-оны **30a,f** получали по приведенной ниже схеме.



a R<sub>3</sub> = H; f R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>

Действием POCl<sub>3</sub> и ДМФА на 4-хрораноны **30a,f** и **31f** были получены соединения **32a,f** и **33f** с выходами 53-75%, которые реакцией с эфиром

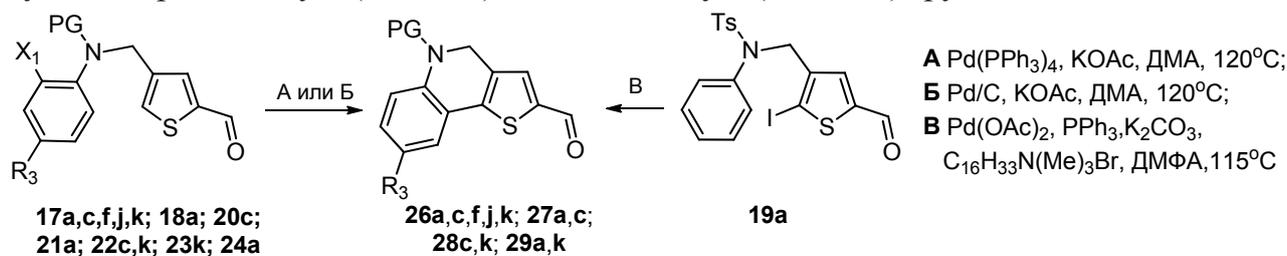
меркаптоуксусной кислоты в присутствии оснований превращались в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромены **34a,f**, **35f**.



Установлено, что оптимальным основанием в данной реакции является карбонат цезия. Выходы продуктов **34a,f** и **35f** составили 75-90%. При проведении синтеза соединения **35f** в присутствии гидрокарбоната калия образования целевого продукта не наблюдалось, а использование эквимольного количества этилата натрия в данной реакции приводило к частичному гидролизу сложного эфира **35f** до карбоновой кислоты **45f**.

### 2.3 Синтез 4,5-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов

При изучении возможности внутримолекулярного арилирования *N*-[(2-йод-5-формил-3-тиенил)метил]-4-метил-*N*-фенилбензолсульфонамида **19a** в условиях циклизации его кислородного аналога **14a** было установлено, что реакция протекает дольше (15 ч) и с более низким выходом (23%) по сравнению с соединением **14a** (5 ч, 85%). При использовании в качестве катализатора  $Pd(PPh_3)_4$  или  $Pd/C$  образования продуктов циклизации вообще не наблюдалось. Поэтому нами был изучен альтернативный подход, основанный на циклизации 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов **17-18**, **20-24**, содержащих атом галогена в бензольном ядре, а у атома азота тозилную (**17a,c,f,j,k**; **18a**), метоксикарбонильную (**22c,k**), *трет*-бутоксикарбонильную (**20c**, **21a**) или ацетильную (**23k**, **24a**) группы.



**17** PG=Ts,  $X_1=I$ ; **18** PG=Ts,  $X_1=Br$ ; **20** PG=Voc,  $X_1=I$ ; **21** PG=Voc,  $X_1=Br$ ; **22** PG=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $X_1=I$ ; **23** PG=Ac,  $X_1=I$ ;  
**24** PG=Ac,  $X_1=Br$ ; **26** PG=Ts; **27** PG=Voc; **28** PG=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **29** PG=Ac.  
**a**  $R_3=H$ ; **c**  $R_3=CH_3$ ; **f**  $R_3=OCH_3$ ; **j**  $R_3=Cl$ ; **k**  $R_3=F$ .

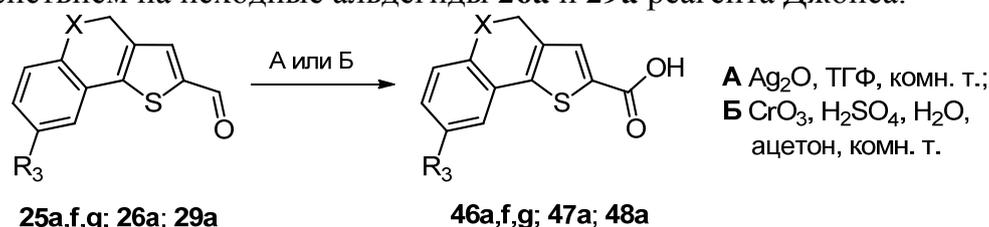
Циклизацию соединений **17-18**, **20-24** проводили в сухом *N,N*-диметилацетамиде в атмосфере инертного газа при 120 °С с использованием  $Pd(PPh_3)_4$  в присутствии ацетата калия в качестве основания. В этих условиях 4,5-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолины **26a,c,f,j,k** были получены с выходами 91-93%. С более низкими выходами (65-75%) образовывались соединения, содержащие у атома азота метоксикарбонильную (**28c,k**), *трет*-бутоксикарбонильную (**27c**) или ацетильную (**29k**) защитные группы. Циклизация соединений **21a**, **24a**, содержащих атом брома в бензольном ядре, протекала в 2 раза медленнее, но практически с такими же выходами (73-74%), что и для соединений **20c**, **23k** (70-75%). Выход продукта при циклизации соединения **18a** (PG=Ts,  $X_1=Br$ ), однако, оказался несколько ниже (75%), чем для йодзамещенного субстрата **17a** (93%).

Использование гетерогенных катализаторов для реакций кросс-сочетания является одной из современных тенденций в катализе, поскольку упрощает выделение продукта, позволяет использовать катализатор повторно и делает реакцию экологически более чистой. Мы осуществили циклизацию соединений **17a,c,j,k** с использованием в качестве катализатора палладия на угле. Реакцию указанных соединений проводили при нагревании в течение 4-6 ч в *N,N*-диметилацетамиде в присутствии Pd/C (10 вес.%) с выходами целевых продуктов 81-85%. Циклизация бромпроизводного **18a** в этих условиях протекает медленнее (10 ч) и с выходом 72%.

#### 2.4 Химические свойства производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина

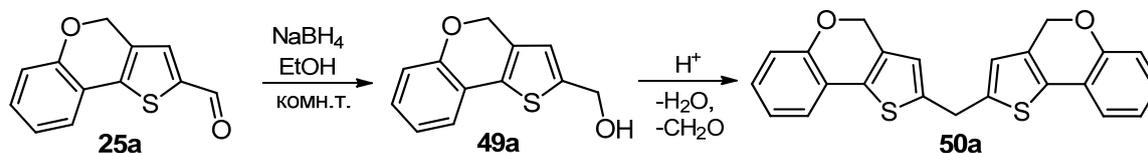
Для 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов мы изучили реакции, протекающие по бензольному ядру, метиленовому мостику, провели превращения функциональных групп в положении С(2).

Окисление 2-формилзамещённых 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов **25a,g,f** влажной окисью серебра в ТГФ привело к образованию 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновых кислот **46a,g,f** с выходами 83-85%. Соединения **47a** и **48a** получены с выходами 58-59% действием на исходные альдегиды **26a** и **29a** реагента Джонса.



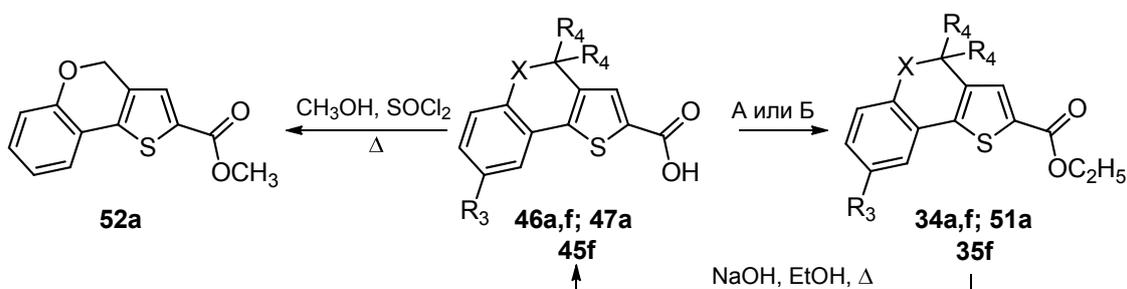
**25, 46** X=O; **26, 47** X=N-Ts; **29, 48** X=N-Ac; **a** R<sub>3</sub>=H; **g** R<sub>3</sub>=OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; **f** R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>

Восстановлением формильной группы соединения **25a** боргидридом натрия в этаноле получен (4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил)метанол (**49a**) с выходом 97% в виде масла, которое при комнатной температуре через несколько дней начинало кристаллизоваться. Изучение строения образующегося кристаллического продукта методами спектроскопии ЯМР и ИК спектроскопии показало, что им является 2,2'-метиленбис-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен (**50a**). Синтез соединения **50a** с выходом 65% был осуществлён также в среде ТГФ при добавлении к спирту **49a** каталитических количеств соляной кислоты.



Этерификацию карбоновых кислот **46a,f**, **47a** осуществляли несколькими способами. Реакцией хлористого тионила и соединения **46a** в метаноле был получен метиловый эфир **52a** с выходом 95%. Этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилаты **34a,f** были синтезированы нагреванием карбоновых кислот **46a,f** в этаноле в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> с выходами 75 и 50% соответственно. Эфиры **34f** и **51a** получены последовательным действием SOCl<sub>2</sub> на соединения **46f** и **47a**, а затем этанола в присутствии пиридина в среде CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Выход **34f** составил 75%, а **51a** – 60%.

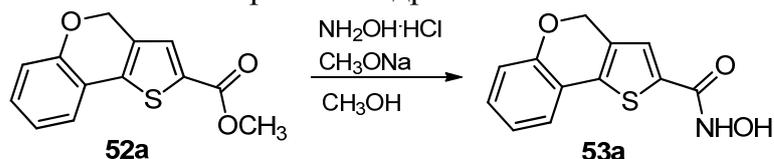
Гидролизом эфира **35f** в спиртовом растворе щелочи была получена карбоновая кислота **45f** с выходом 98%.



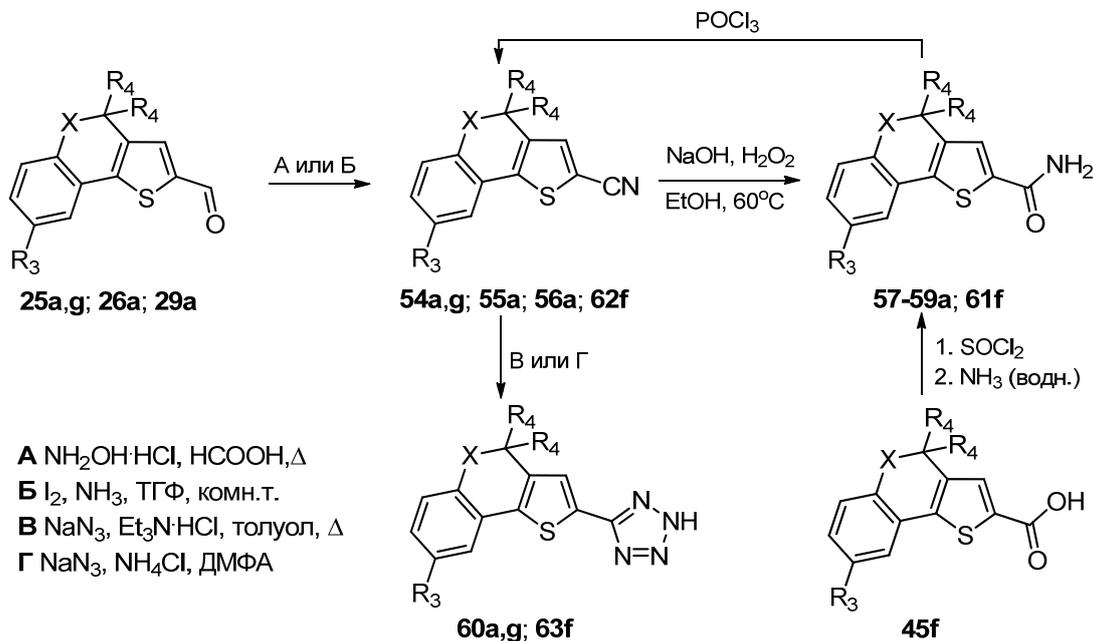
**A** H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, EtOH, Δ, 8 ч; **Б** 1 SOCl<sub>2</sub>, бензол, Δ, 1.5 ч; 2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOH, Py, комн.т.

**34, 46** X=O, R<sub>4</sub>=H; **35, 45** X=O, (R<sub>4</sub>+R<sub>4</sub>)=-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; **47, 51** X=NTs, R<sub>4</sub>=H; **a** R<sub>3</sub>=H; **f** R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>

Реакцией гидрохлорида гидроксилamina и соединения **52a** в присутствии метилата натрия в метаноле синтезирована гидроксамовая кислота **53a**.



Нагревание соединения **25a** с гидрохлоридом гидроксилamina в среде концентрированной муравьиной кислоты привело к превращению формильной группы в нитрильную (Метод А). В этом случае выход нитрила **54a** не превышал 35%. Лучший выход (76%) соединения **54a** был достигнут реакцией альдегида **25a** с водным раствором аммиака и йодом в ТГФ при комнатной температуре (Метод Б). Аналогичным образом получены соединения **54g**, **55a**, **56a** с выходами в пределах 76-91 %.



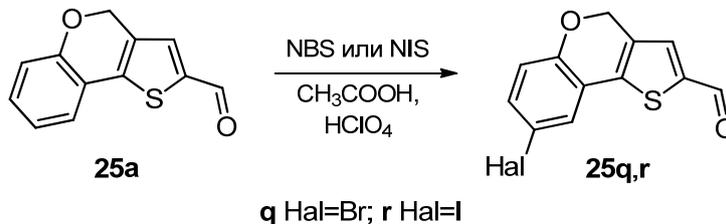
**A** NH<sub>2</sub>OH·HCl, HCOOH, Δ  
**Б** I<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, ТГФ, комн.т.  
**В** NaN<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>NHCl, толуол, Δ  
**Г** NaN<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, ДМФА

**25, 54, 57, 60** X=O; R<sub>4</sub>=H; **26, 55, 58** X=NTs; R<sub>4</sub>=H; **29, 56, 59** X=NAc; R<sub>4</sub>=H;  
**45, 61, 62, 63** X=O; (R<sub>4</sub>+R<sub>4</sub>)=-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; **a** R<sub>3</sub>=H; **f** R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>; **g** R<sub>3</sub>=OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>.

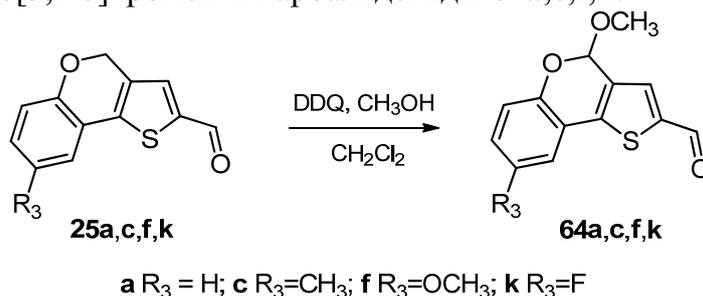
При действии гидроксида натрия и перекиси водорода на нитрилы **54-56a** были получены амиды **57-59a** с выходами 58-90%. Низкий выход соединения **59a** (58%), по-видимому, обусловлен частичным удалением ацетильной защиты в условиях гидролиза. Реакцией нитрилов **54a,g** с азидоводородной кислотой, которую генерировали из гидрохлорида триэтиламина и азидата натрия в толуоле, синтезированы тетразолы **60a,g** с выходами 65-70%. Взаимодействием кислоты **45f** с тионилхлоридом был получен хлорангидрид, обработка которого водным раствором аммиака привела к образованию амида **61f** с выходом 82%. Реакцией амида **61f** с POCl<sub>3</sub>

синтезирован нитрил **62f** с количественным выходом. Тетразол **63f** получен нагреванием нитрила **62f** с азидом натрия и хлоридом аммония в среде ДМФА.

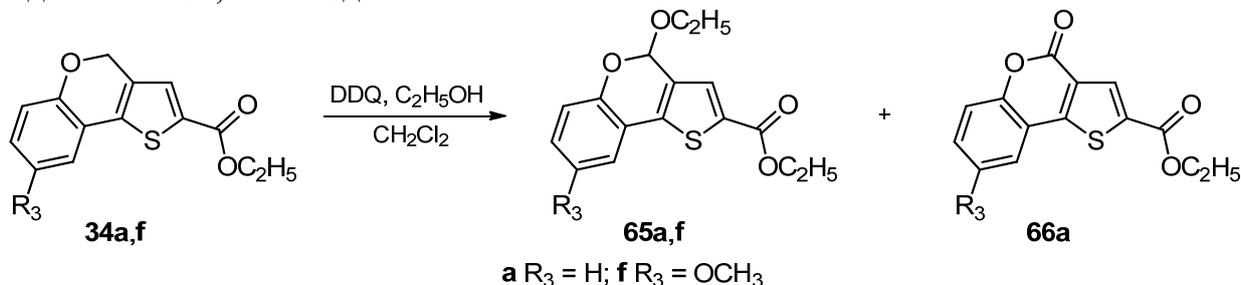
С целью изучения направления электрофильного замещения в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиде (**25a**) мы осуществили его бромирование и йодирование. Взаимодействие соединения **25a** с *N*-бромсукцинимидом, также как и с *N*-йодсукцинимидом, в ледяной уксусной кислоте протекает очень медленно, однако при добавлении в реакционную смесь каталитических количеств HClO<sub>4</sub> в течение 4 ч образуются производные **25q,r**, содержащие атом галогена в положении С-8, с выходами 90 и 68% соответственно.



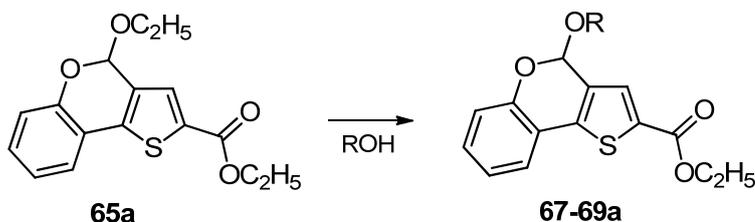
Окисление метиленового фрагмента в присутствии альдегидной группы является нетривиальной задачей. Окислить метиленовый мостик в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидах **25a,c,f,k** нам удалось при действии на эти соединения 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) в хлористом метиле в присутствии метанола. Продуктами данной реакции, полученными с выходами 78-90%, являлись 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиды **64a,c,f,k**.



Помимо окисления 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов нами изучено окисление этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилатов **34a,f**. Реакцию проводили аналогично окислению альдегидов - в присутствии DDQ и этанола. Однако в этом случае при использовании 20%-ного избытка DDQ превращение соединения **34a** протекало глубже и наблюдалось образование побочного продукта - этил 4-оксо-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилата **66a**. Взаимодействие эквимольных количеств исходных соединений **34a,f** и DDQ с избытком спирта приводит к образованию соединений **65a,f** с выходами 90 и 84% соответственно.



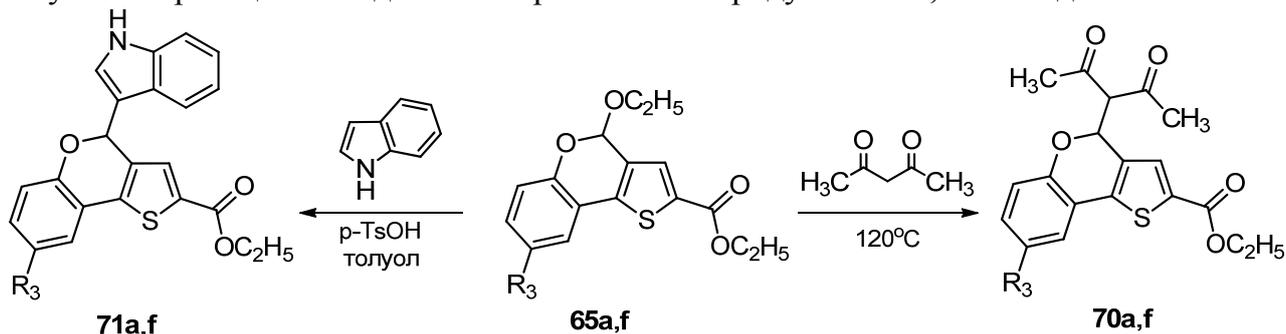
Циклические ацетали **65a,f** являются реакционноспособными соединениями и могут быть использованы для получения производных 4-замещенных-4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов. Реакцией соединения **65a** со спиртами при нагревании в присутствии ПТСК были получены этил 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилаты **67-69a** с выходами 95-98%.



**Условия реакции:**  
**(67a)** 70°C, ПТСК  
**(68a)** 90°C, ПТСК  
**(69a)** 100°C

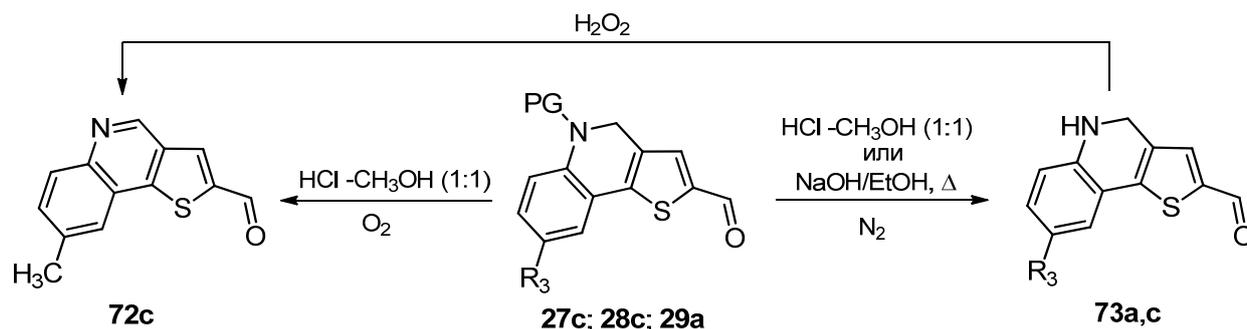
**67a** R=CH<sub>3</sub>; **68a** R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **69a** R=CH<sub>2</sub>Ph

Взаимодействием соединений **65a,f** с ацетилацетоном при нагревании до 120 °С без растворителя получены продукты **70a,f** с выходами 74 и 89% соответственно. Этил 4-этокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилаты **65a,f** в сухом толуоле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств ПТСК легко вступают в реакцию с индолом с образованием продуктов **71a,f** с выходами 70-81%.



**a** R<sub>3</sub> = H; **f** R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>

Для 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов **27c**, **28c**, **29a** мы изучили условия удаления защитных групп с атома азота. Было установлено, что при обработке соединения **27c** смесью метанол-соляная кислота (1:1) 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегид **73c**, образующийся в результате расщепления *tert*-бутоксикарбамоильной группы, на воздухе окисляется до тиено[3,2-*c*]хинолина **72c**. Это соединение было выделено как основной продукт реакции с выходом 90%. Продуктом гидролиза карбамата **27c** в инертной атмосфере являлся 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегид **73c**, полученный с выходом 84%.



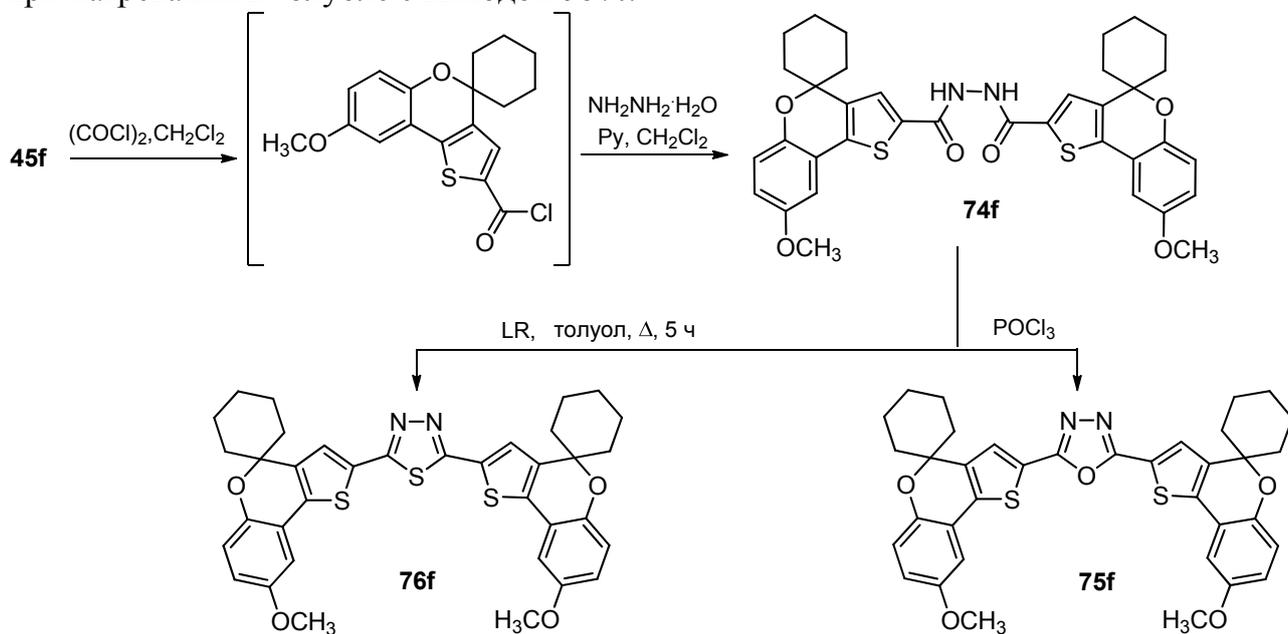
**27** PG=Вос; **28** PG=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **29** PG=Ac; **a** R<sub>3</sub>=H; **c** R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>

Метоксикарбонильная и ацетильная группы были удалены при кипячении *N*-ацил- и *N*-метоксикарбонилзамещенных 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов **28c** и **29a** в спиртовом растворе щёлочи в атмосфере азота с образованием соединений **73a,c**. Время реакции составило 24 и 12 ч, а выходы – 65 и 60% соответственно. Окисление соединения **73c** перекисью водорода в присутствии каталитических количеств щёлочи привело к тиено[3,2-*c*]хинолину **72c** с высоким выходом.

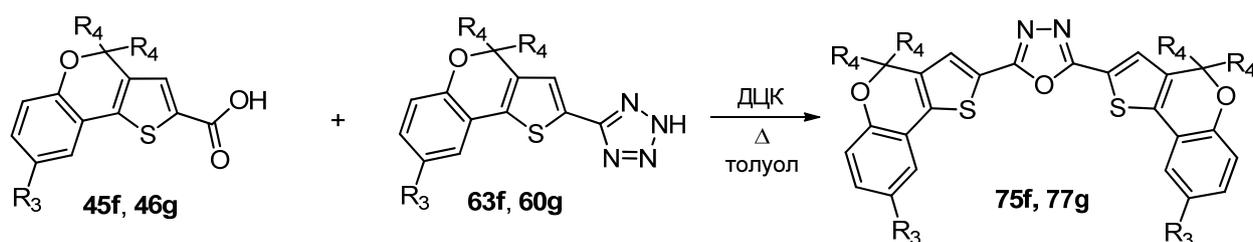
## 2.5 Синтез 2,5-ди-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолов и 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазола на основе 2-функционально замещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов

2,5-Ди-2,2'-битиен-5-ил-1,3,4-оксадиазолы и 2,5-ди-2,2'-битиен-5-ил-1,3,4-тиадиазолы представляют интерес в качестве материалов для органической электроники. С целью получения новых органических полупроводников мы разработали способ получения ранее неизвестных аналогов этих соединений - 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-ил)-1,3,4-оксадиазола **75f** и 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазола **76f** на основе карбоновой кислоты **45f**.

Для этого карбоновую кислоту **45f** превращали в хлорангидрид действием оксалилхлорида, а затем вводили в реакцию с гидразин-гидратом. Продуктом этой реакции являлся диацилгидразин **74f**. Нагревание соединения **74f** с оксихлоридом фосфора привело к образованию 1,3,4-оксадиазола **75f** с выходом 82%. 1,3,4-Тиадиазол **76f** получен взаимодействием соединения **74f** с реагентом Лавессона при нагревании в толуоле с выходом 95%.



Нами также изучен альтернативный подход к синтезу 2,5-ди-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолов **75f** и **77g**, основанный на взаимодействии тетразолов **60g**, **63f** и карбоновых кислот **46g**, **45f** в присутствии 1,3-дихлоргексилкарбодиимида (ДЦК) в кипящем толуоле в течение 15 мин. Выходы полученных этим методом 1,3,4-оксадиазолов **75f** и **77g** в обоих случаях составили 83%.



**46**, **60**, **77**  $\text{R}_4 = \text{H}$ ; **45**, **63**, **75** ( $\text{R}_4 + \text{R}_4$ ) =  $-(\text{CH}_2)_5-$ ; **f**  $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$ ; **g**  $\text{R}_3 = \text{OC}_6\text{H}_{13}$

## 2.6 Электронные спектры 2-функционально замещённых 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов и полученных на их основе соединений

Производные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина обладают ярко выраженными флуоресцентными свойствами. В то же время информация об электронных спектрах этих соединений в литературе практически отсутствует. Нами были зарегистрированы спектры поглощения и флуоресценции их разбавленных растворов ( $10^{-7}$ - $10^{-5}$  моль/л) в хлористом метиле или этаноле, а также рассчитаны квантовые выходы флуоресценции относительно стандарта – 9,10-дифенилантрацена.

На рисунке 1 приведен спектр поглощения соединения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**25a**) и результат его декомпозиции. В спектре видны две серии электронно-колебательных полос (по 3 полосы в каждой). Наиболее интенсивные полосы поглощения (362 нм, 384 нм), по-видимому, обусловлены внутримолекулярным переносом заряда (ВПЗ) в молекуле **25a**, вторая серия полос относится к  $n\text{-}\pi^*$ -переходам (290 нм, 316 нм), третья – к  $\pi\text{-}\pi^*$ -переходам (238 нм, 258 нм).

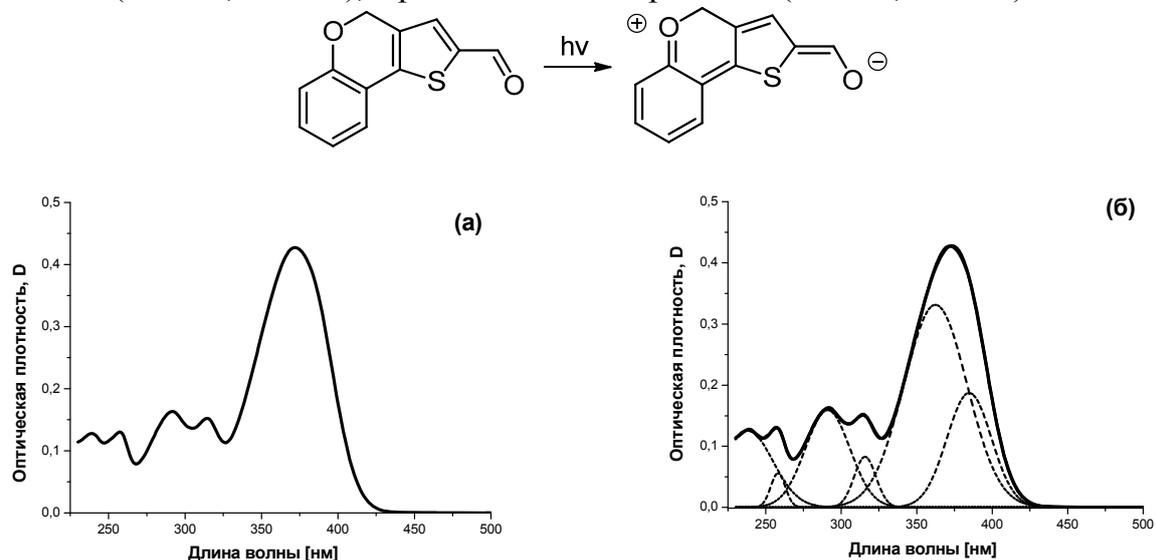


Рисунок 1 – Спектр поглощения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **25a** (а) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , гауссово разложение спектра поглощения **25a** (б)

Спектр поглощения соединения **25a** не изменяется при использовании более полярного растворителя – этанола (рисунок 2). В то же время в спектре флуоресценции наблюдается bathochromный сдвиг полосы испускания вследствие взаимодействия с молекулами растворителя (сольватифлюорохромия).

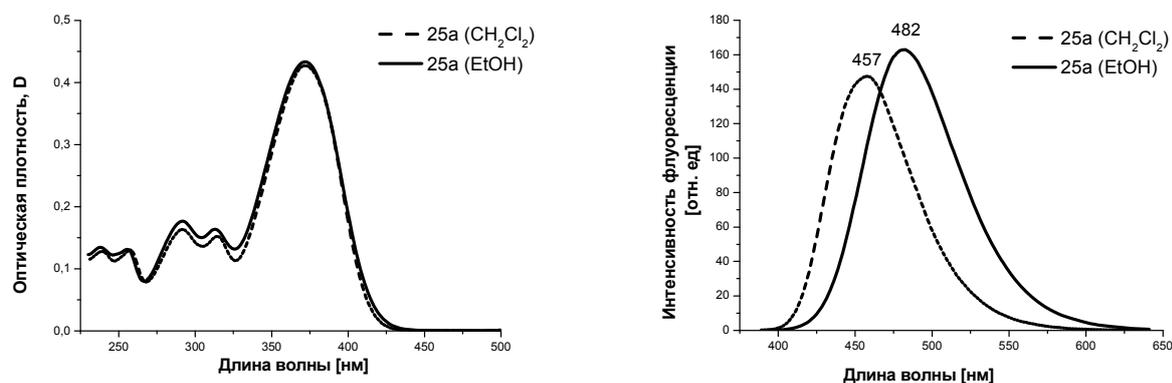


Рисунок 2 – Спектры поглощения и флуоресценции 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **25a** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и в этаноле

Наличие батохромного сдвига в спектре флуоресценции **25a** (рисунок 2) свидетельствует об увеличении полярности возбужденного состояния по сравнению с основным. Восстановление карбонильной группы соединения **25a** приводит к исчезновению полосы, отвечающей ВПЗ (рисунок 3). В спектре (4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил)метанола (**49a**), однако, присутствует ряд электронно-колебательных полос, которые принадлежат  $n\text{-}\pi^*$  и  $\pi\text{-}\pi^*$  переходам.

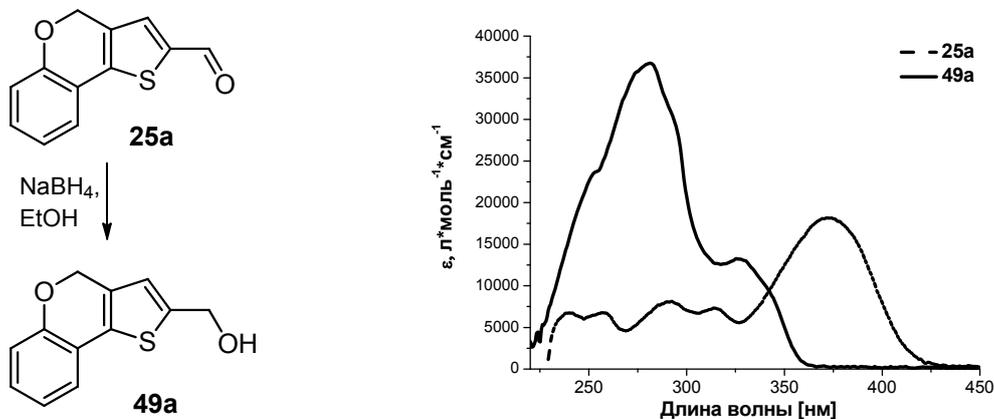


Рисунок 3 – Спектры поглощения растворов соединений **25a** и **49a** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Замена кислорода на амидную группу при условии сопряжения неподеленной электронной пары азота с электронами бензольного кольца должна приводить к батохромному сдвигу. В то же время в спектрах *N*-тозил-, *N*-трет-бутоксикарбонил- и *N*-ацетилзамещенных 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов: **26a** (354 нм), **27a** (363 нм), **29a** (356 нм), максимумы поглощения, наоборот, сдвигаются в коротковолновую область по сравнению с максимумом 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**25a**) (371 нм) (таблица 2).

Положения максимумов в спектрах поглощения этил 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбоксилата (**51a**) (335 нм) и этил 4,5-дигидронафто[1,2-*b*]тиофен-2-карбоксилата (**78**) (334 нм), не содержащего связанного с ароматическим ядром гетероатома, отличаются от значения для этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилата (**34a**) (351 нм) (рисунок 4). Это свидетельствует о том, что неподеленная пара электронов азота соединения **51a** не включена в сопряжение с бензольным ядром.

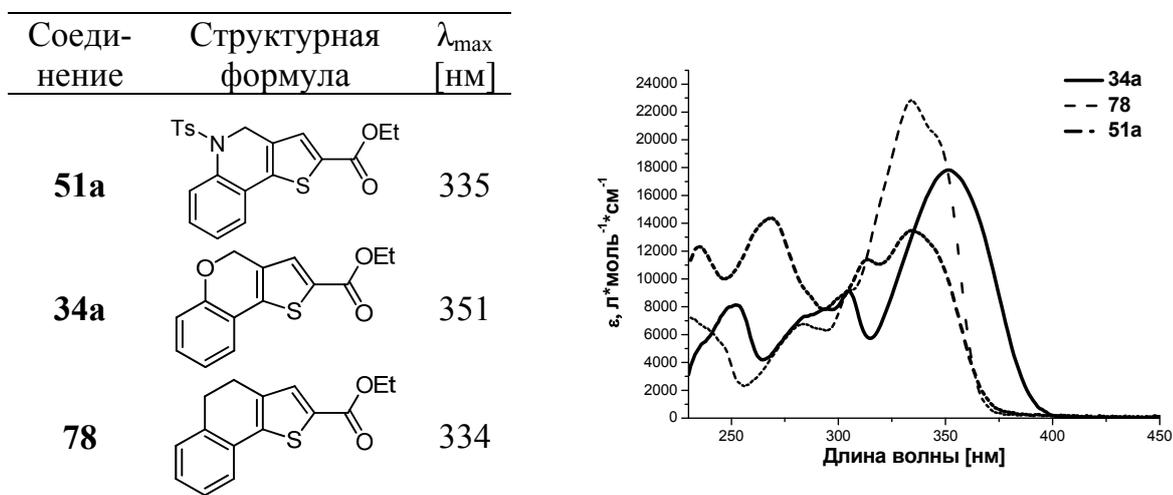
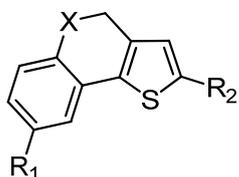


Рисунок 4 – Спектры поглощения соединений **34a**, **51a**, **78** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Интенсивность полосы, обусловленной внутренним переносом заряда, в спектре поглощения 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина **51a** существенно уменьшается по сравнению с полосами  $n\text{-}\pi^*$ - и  $\pi\text{-}\pi^*$ -переходов (рисунок 4). Вместе с тем, Стоксов сдвиг, отражающий различие энергии между основным и возбужденным состоянием, существенно возрастает, приобретая для некоторых 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов аномально большие значения (**26f**, 159 нм) (таблица 2).



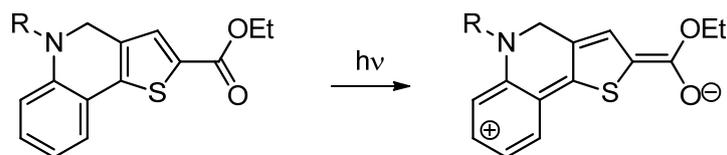
**25** X=O, R<sub>2</sub>=CHO; **26** X=N-Ts, R<sub>2</sub>=CHO; **27** X=N-Boc, R<sub>2</sub>=CHO;  
**29** X=N-Ac, R<sub>2</sub>=CHO; **34** X=O, R<sub>2</sub>=COOEt; **46** X=O, R<sub>2</sub>=COOH;  
**51** X=N-Ts, R<sub>2</sub>=COOEt; **54** X=O, R<sub>2</sub>=CN; **60** X=O, R<sub>2</sub>=тетразол-1-ил;

**a** R<sub>1</sub>=H; **c** R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; **f** R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>; **g** R<sub>1</sub>=OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>.

Таблица 2 – Данные электронных спектров производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена **25**, **34**, **46**, **54**, **60** и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина **26**, **27**, **29**, **51** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Соединение	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	УФ-	Фотолюминесценция			
				видимая область	λ <sub>ex</sub> [нм]	λ <sub>em</sub> [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
				λ <sub>max</sub> [нм]				
<b>25a</b>	O	H	CHO	371	368	450	79	0.45
<b>25c</b>	O	CH <sub>3</sub>	CHO	377	372	466	89	0.87
<b>25f</b>	O	OCH <sub>3</sub>	CHO	390	383	506	116	0.52
<b>25g</b>	O	OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CHO	394	385	511	117	0.57
<b>26a</b>	N-Ts	H	CHO	354	355	479	125	0.31
<b>26c</b>	N-Ts	CH <sub>3</sub>	CHO	359	355	493	134	0.50
<b>26f</b>	N-Ts	OCH <sub>3</sub>	CHO	368	355	527	159	0.49
<b>27a</b>	N-Boc	H	CHO	363	355	486	123	0.77
<b>27c</b>	N-Boc	CH <sub>3</sub>	CHO	368	355	505	137	0.68
<b>29a</b>	N-Ac	H	CHO	356	355	478	122	0.57
<b>34a</b>	O	H	COOEt	351	350	418	67	0.73
<b>51a</b>	N-Ts	H	COOEt	335	336	440	105	0.03
<b>46a</b>	O	H	COOH	353	353	424	71	0.79
<b>46g</b>	O	OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	COOH	377	370	476	99	0.54
<b>54g</b>	O	OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CN	374	370	459	85	0.36
<b>60g</b>	O	OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	тетразолил	371	370	461	90	0.45

Увеличение объема заместителя у атома азота существенно не влияет на Стоксов сдвиг (**26a**, **27a**, **29a**) (таблица 2). Это говорит о том, что при изменении геометрии в результате возбуждения молекулы этот фрагмент практически не затрагивается.



В то же время, квантовые выходы люминесценции существенно зависят от заместителя у атома азота. Для *N*-тозилзамещенных 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов (**26a, c, f**) он оказывается меньше (0.30-0.50), чем для ацетамида **29a** (0.57) и карбаматов **27a, c** (0.68 – 0.77) (таблица 2).

Как и следовало ожидать, введение донорных заместителей (-CH<sub>3</sub>, -OAlk) в положение C(8) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов (**25c**, **25f**, **25g**) и

4,5-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов **26c**, **26f**, **27c** приводит к батохромному сдвигу максимума полосы ВПЗ относительно полос соединений **25-27a** на 5-23 нм. При этом Стоксовы сдвиги и квантовый выход, как правило, растут (таблица 2).

В случае 8-алкоксизамещенных производных **25f**, **26f** в спектрах поглощения увеличивается интенсивность полос, относящихся к  $n-\pi^*$ -переходам (324 нм для **25f**) (рисунок 5). И наоборот, в случае этил 2-формил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-8-карбоксилата (**25n**) наблюдается увеличение полосы  $\pi-\pi^*$ -перехода (278 нм) и уменьшение полосы  $n-\pi^*$ -перехода (320 нм) (рисунок 5), а также снижение квантового выхода люминесценции до 0.18 относительно незамещенного 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**25a**) (квантовый выход – 0.45).

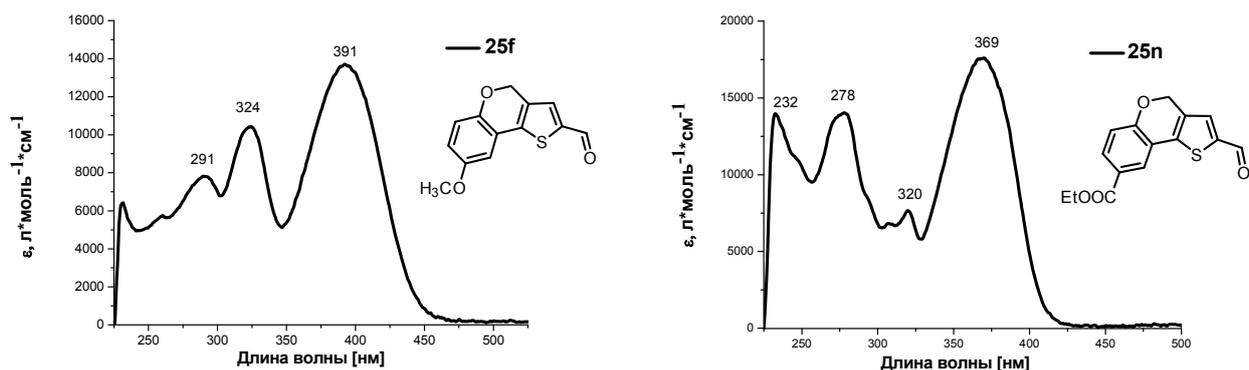


Рисунок 5 – Спектры поглощения соединений **25f**, **25n** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Введение атома хлора в бензольное ядро 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида приводит к незначительному батохромному сдвигу (5-10 нм) в ряду замещенных в положениях С(6), С(7), С(8) производных и росту квантового выхода люминесценции в том же порядке от 0.15 (**25h**), 0.30 (**25i**) до 0.64 (**25j**).

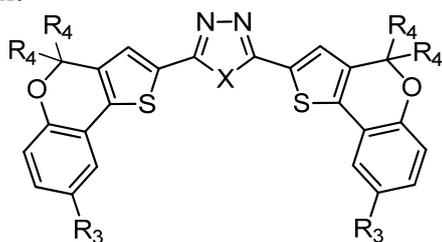
Сравнение спектров карбоновых кислот **45f** ( $\lambda_{\text{max}}=377$  нм,  $\lambda_{\text{em}}=466$  нм) и **46f** ( $\lambda_{\text{max}}=374$  нм,  $\lambda_{\text{em}}=469$  нм), содержащих в положении С(4) циклогексильный фрагмент и атомы водорода соответственно, показывает, что алкильные заместители в пирановом цикле на вид электронных спектров влияют лишь в незначительной степени. Квантовые выходы флуоресценции составили 0.52 (для **45f**) и 0.60 (для **46f**).

Замена формильной группы в положении С(2) соединений **25g**, **25a**, **26a** на карбоксильную (**46g**, **46a**) или алкоксикарбонильную группы (**34a**, **51a**), а также нитрильную группу (**54g**) или тетразольный цикл (**60g**) приводит к гипсохромному сдвигу полосы ВПЗ. При этом в случае незамещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов **34a**, **46a** квантовые выходы люминесценции существенно возрастают, для алкоксизамещенных хроменов **46g**, **54g**, **60g** – изменяются незначительно, а для *N*-тозил-4,5-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолина **51a** снижаются (таблица 2).

Для 2,5-ди-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолов **75f**, **77g** и 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазола **76f**, синтезированных из соответствующих 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, были также зарегистрированы спектры поглощения и флуоресценции (таблица 3).

В отличие от исходных соединений **45f**, **46g**, **60g**, оксадиазолы **75f**, **77g** имеют уширенную полосу поглощения в области длинных волн 409-413 нм. Спектр флуоресценции также имеет один уширенный сигнал с максимумом в области 478-482 нм. Квантовые выходы флуоресценции этих соединений достаточно высоки: 0.64 для **77g** и 0.67 для **75f**. Полосы поглощения и флуоресценции соединения **76f** имеют такую же форму, но смещены в длинноволновую область. Снижение квантового выхода флуоресценции соединения **76f** до 0.23 является проявлением

эффекта тяжелого атома. Близость и доступность 3d-подуровней серы 1,3,4-тиадиазола **76f** способствует безызлучательной релаксации возбужденных состояний.



**75f** X=O; R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>; (R<sub>4</sub>+R<sub>4</sub>)= -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;  
**76f** X=S; R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>; (R<sub>4</sub>+R<sub>4</sub>)= -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;  
**77g** X=O; R<sub>3</sub> = OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; R<sub>4</sub>=H

Таблица 3 – Данные электронных спектров соединений **75f**, **76f**, **77g** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Соединение	УФ-видимая область		Фотолюминесценция			
	$\lambda_{\max}$ [нм]	E <sub>g</sub> [эВ]	$\lambda_{\text{ex}}$ [нм]	$\lambda_{\text{em}}$ [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
<b>77g</b>	409	2.72	405	482	73	0.64
<b>75f</b>	413	2.71	414	478	65	0.67
<b>76f</b>	440	2.52	444	521	81	0.23

## 2.7 Биологическая активность синтезированных соединений.

Синтезированные нами соединения были испытаны на различные виды биологической активности: противовирусную, противовоспалительную и противоязвенную. Ряд соединений: **25l**, **27c**, **34f**, **35f**, **55a**, **56a**, **65f**, был исследован в отношении вируса оспы в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Исследования показали, что эти соединения не проявляют заметной активности.

В лаборатории фармакологических исследований ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН было проведено изучение противоязвенной и противовоспалительной активности 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **64a**. Изучение проводили на 12 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г. Противовоспалительный эффект определяли по индексу отека лапы мышей, индуцированного введением гистамина. К сожалению, соединение **64a** не проявило заметной противовоспалительной активности. Для исследования противоязвенного эффекта была использована стандартная модель экспериментальной язвы, которая воспроизводилась внутрижелудочным введением индометацина в дозе 20 мг/кг. Исследуемый препарат вводили однократно в дозе 100 мг/кг внутрижелудочно, за 1 ч до воспроизведения язв. Из данных таблицы 4 видно, что соединение **64a** в дозе 100 мг/кг в значительной степени блокировало развитие деструктивных поражений желудка, вызванных индометацином, соответственно уменьшая индекс Паулса до 0.75 и тем самым проявляя высокую (7.3) противоязвенную активность.

Таблица 4 – Противоязвенная активность 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**64a**).

Группы	Количество язв	Индекс Паулса	Противоязвенная активность
I. Контрольная группа индометацин (20мг/кг per os)	33	5.5	-
II. Опытная группа индометацин (20мг/кг per os) +соединение <b>64a</b> (100мг/кг per os)	9	0.75	7.3

На способ получения соединений **64a,c,f,k**, проявляющих противоязвенную активность, был получен патент на изобретение №2571094(406).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе доступных соединений был разработан простой способ получения 2-формилзамещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов, изучены их химические свойства. Установлены общие закономерности и специфические особенности влияния структуры 2-функционально замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов на спектральные характеристики. В ряду этих соединений выявлены вещества, представляющие интерес с практической точки зрения.

### Выводы

1. Реакцией 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида или его йодированного производного с фенолами или *N*-тозил-, *N*-алкоксикарбонил-, *N*-ацетилзамещенными анилинами был осуществлен синтез ранее неизвестных 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов.
2. Разработаны методы получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов, основанные на палладий катализируемом внутримолекулярном арилировании йод(бром)производных 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов. Найдены условия, позволяющие получать производные 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов в условиях гетерогенного катализа с использованием в качестве катализатора Pd/C.
3. Установлено, что фотохимическая циклизация 4-(арилоксиметил)-2-карбальдегидов, содержащих атом йода либо в положении С(5) тиофенового цикла, либо в положении С(2) бензольного фрагмента, приводит к образованию 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов.
4. Изучены превращения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов по функциональным группам. Найдены условия, позволяющие удалять защитную группу у атома азота в *N*-замещенных 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинах. Впервые установлено, что 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромены подвергаются окислению 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном в спирте по метиленовому мостику с образованием 4-алкоксипроизводных. Изучено замещение алкоксигруппы в 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменах на различные нуклеофилы.
5. Выявлены общие закономерности и специфические особенности влияния структуры 2-функционально замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов на их спектры поглощения и люминесценции в УФ- и видимой областях
6. На основе 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновых кислот разработан способ получения 2,5-бис(4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил)-1,3,4-оксадиазолов и 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазола, представляющих интерес в качестве органических полупроводников. Выявлена высокая противоязвенная активность 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида.

### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

#### *Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК*

1. Богза, Ю. П. Синтез 5-йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида / А. С. Фисюк, Ю. П. Богза, В. Б. Беляев, Л. В. Беляева // Вестник Омского университета. – 2011. – № 2. – С. 110-112 (0,35 п.л. / 0,12 п.л.).
2. Богза Ю. П. Синтез 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов внутримолекулярным арилированием 4-арилоксиметил-5-йодтиофен-2-карбальдегидов / А. С. Фисюк, Ю. П. Богза, Л. В. Беляева, В. Б. Беляев // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – №7. – С. 1160-1166 (0,81 п.л. / 0,27 п.л.).
3. Богза, Ю. П. Синтез тиено[3,2-*c*]хинолин- и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов / В. В. Нидер, Ю. П. Богза, А. С. Фисюк // Вестник Омского университета. – 2014. – № 2. – С. 79-82 (0,46 п.л. / 0,15 п.л.).
4. Богза, Ю. П. Синтез и биологическая активность производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена / Ю. П. Богза, А. Л. Кацнель, А. Н. Шарыпова, Т. Г. Толстикова, А. С. Фисюк // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – №12. – С. 1862-1868 (0,81 п.л. / 0,40 п.л.).

#### *Патент*

5. Пат. №2571094(406) Российская Федерация, С07D495/04. Способ получения 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов, обладающих противоязвенной активностью / Ю. П. Богза, Т. Г. Толстикова, А. С. Фисюк; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского"(RU). – заявл. 11.02.2015; опубл. 20.12.2015.

#### *Тезисы докладов и другие публикации*

6. Богза, Ю. П. Новый подход к синтезу замещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов / Л. В. Беляева, Ю. П. Богза, В. Б. Беляев, А. С. Фисюк // Химия под знаком Сигма: труды Всероссийской научной молодежной школы-конференции. Омск, 2010. – С. 218 (0,12 п.л. / 0,04 п.л.).
7. Богза, Ю. П. Новый подход к синтезу производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина / Ю. П. Богза, Л. В. Беляева, В. С. Дворжецкий, В. Б. Беляев, А. С. Фисюк // Химия гетероциклических соединений: сборник тезисов докладов III Международной конференции, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста. Москва, 2010. – С. 29 (0,12 п.л. / 0,03 п.л.).
8. Богза, Ю. П. Синтез 2,5-ди-4*H*-тиено[3,2-*c*][1]бензопиран-2-ил-1,3,4-оксадиазола / Ю. П. Богза, А. С. Фисюк // Новые направления в химии гетероциклических соединений: сборник трудов Второй Международной научной конференции. Железноводск, 2011. – С. 108 (0,12 п.л. / 0,06 п.л.).
9. Богза, Ю. П. Синтез аннелированных тиофенов на основе 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида / Ю. П. Богза, Л. В. Беляева, А. А. Растрепин, В. Б. Беляев, А. С. Фисюк // Материалы IV Всероссийской научно-технической конференции «Россия молодая: передовые технологии – в промышленность». Омск, 2011. – Т.1. – С. 343 (0,35 п.л. / 0,09 п.л.).
10. Богза, Ю. П. Новые подходы к синтезу производных тиено[3,2-*c*]хинолинов - потенциальных биомаркеров / В. В. Нидер, Ю. П. Богза, А. С. Фисюк / XXXVI Международная научная конференция с элементами научной школы для

- молодежи «Молодежь третьего тысячелетия». Тезисы докладов. Омск, 2012. – С. 483 (0,46 п.л. / 0,15 п.л.).
11. Богза, Ю. П. Синтез производных тиено[3,2-*c*]хинолинов / В.В. Нидер, Ю. П. Богза, А. С. Фисюк // Актуальные проблемы органической химии: сборник тезисов Всероссийской молодежной научной конференции. Новосибирск, 2012. – С. 87 (0,12 п.л. / 0,04 п.л.).
  12. Богза, Ю. П. Синтез производных тиено[3,2-*c*]хинолина / В. В. Нидер, Ю. П. Богза, А. С. Фисюк // Новые направления в химии гетероциклических соединений: тезисы докладов Третьей Международной научной конференции. Пятигорск, 2013. – С. 303 (0,12 п.л. / 0,04 п.л.).
  13. Богза, Ю. П. Синтез 2,5-дизамещенного 1,3,4-оксадиазола на основе спиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромена / Ю. П. Богза, В. В. Нидер, А. С. Фисюк // Современные проблемы органической химии: сборник тезисов Уральского научного форума. Екатеринбург, 2014. – С. 120 (0,12 п.л. / 0,04 п.л.).
  14. Богза, Ю. П. Синтез и оптические свойства производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена / Ю. П. Богза, А. С. Фисюк // Техническая химия. От теории к практике: сборник тезисов докладов IV Международной конференции. Пермь, 2014. – С. 94 (0,12 п.л. / 0,06 п.л.).
  15. Богза, Ю. П. Синтез и оптические свойства производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена / Ю. П. Богза, А. Л. Кацнель, А. Н. Шарыпова, Т. Ю. Железнова, А. С. Фисюк // Актуальные проблемы органической химии-2015: сборник тезисов Молодёжной научной школы-конференции. Шерегеш, 2015. – С. 102 (0,12 п.л. / 0,04 п.л.).