

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-дигидротиено[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-дигидротиено[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.

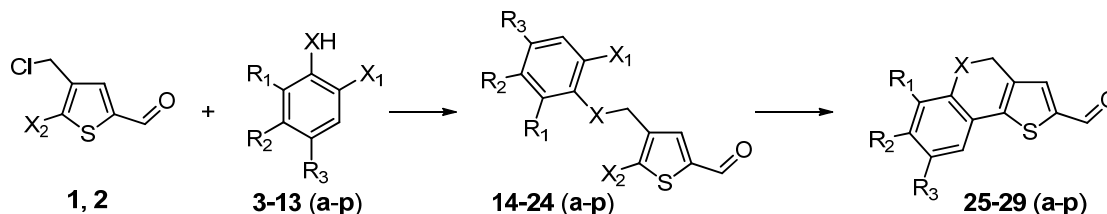
Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и приложения. Работа содержит 172 ссылки на литературные источники, 11 рисунков, 115 схем, 15 таблиц.

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)

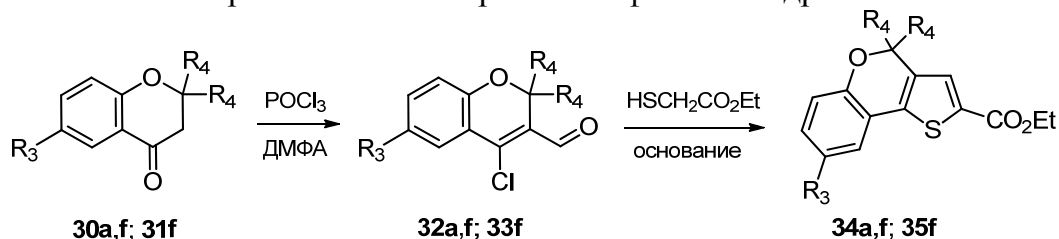
С целью изучения циклизации 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)-тиофен-2-карбальдегидов (**14-24**) нами был осуществлен их синтез реакцией 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**1**) или 5-йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**2**) с фенолами **3-5** или производными анилинов **6-13**, содержащими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



1 X₂=H; **2** X₂=I; **3** X=O, X₁=H; **4** X=O, X₁=I; **5** X=O, X₁=Br; **6** X=NTs, X₁=I; **7** X=NTs, X₁=Br; **8** X=NTs, X₁=H; **9** X=NBoc, X₁=I; **10** X=NBoc, X₁=Br; **11** X=NCO₂CH₃, X₁=I; **12** X=NAc, X₁=I; **13** X=NAc, X₁=Br; **14** X=O, X₁=H, X₂=I; **15** X=O, X₁=I, X₂=H; **16** X=O, X₁=Br, X₂=H; **17** X=NTs, X₁=I, X₂=H; **18** X=NTs, X₁=Br, X₂=H; **19** X=NTs, X₁=H, X₂=I; **20** X=NBoc, X₁=I; X₂=H; **21** X=NBoc, X₁=Br; X₂=H; **22** X=NCO₂CH₃, X₁=I, X₂=H; **23** X=NAc, X₁=I, X₂=H; **24** X=NAc, X₁=Br, X₂=H; **25** X=O; **26** X=NTs; **27** X=NBoc; **28** X=NCO₂CH₃; **29** X=NAc.

a R₁=R₂=R₃=H; **b** R₁=CH₃, R₂=R₃=H; **c** R₁=R₂=H, R₃=CH₃; **d** R₁=R₃=H, R₂=CH₃; **e** R₁=OCH₃, R₂=R₃=H; **f** R₁=R₂=H, R₃=OCH₃; **g** R₁=R₂=H, R₃=OC₆H₁₃; **h** R₁=Cl, R₂=R₃=H; **i** R₁=R₃=H, R₂=Cl; **j** R₁=R₂=H, R₃=Cl; **k** R₁=R₂=H, R₃=F; **l** R₁=R₂=H, R₃=NHAc; **m** R₁=CO₂CH₃, R₂=R₃=H; **n** R₁=R₂=H, R₃=CO₂C₂H₅; **o** R₁=R₂=H, R₃=OC(O)Ph; **p** R₁=R₃=Br, R₂=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.

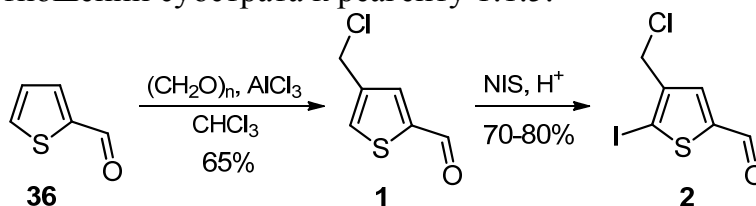


30, 32, 34 $R_4=H$; 31, 33, 35 (R_4+R_4)= $-(\text{CH}_2)_5-$; a $R_3=H$; f $R_3=\text{OCH}_3$

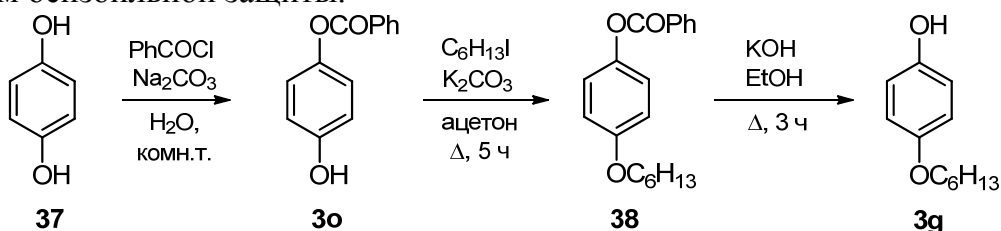
2.1 Синтез исходных соединений

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.



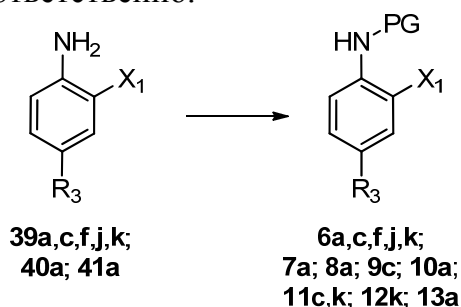
Для получения соединений **14a-f,h-n** и **16p** были использованы коммерчески доступные фенолы **3a-f,h-n** и **5p**. Синтез 4-гексилорифенола (**3g**) был осуществлен алкилированием 4-гидроксибензилбензоата (**3o**) гексил йодидом с последующим удалением бензоильной защиты.



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 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 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, NaHCO₃, 60 °C, 3 ч;

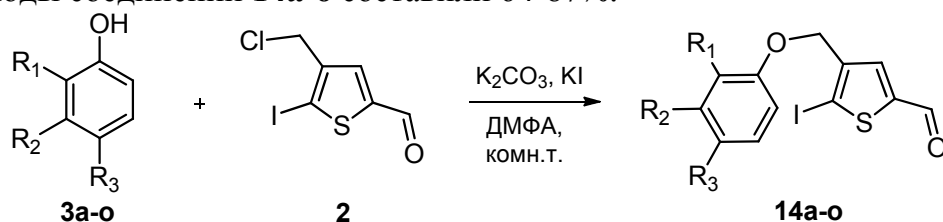
(9c; 10a) Voc₂O, NH₂SO₃H, комн.т., 48 ч;

(11c, k) ClC(O)OCH₃, NaHCO₃, ацетон, комн.т., 8 ч;

(12k; 13a) Ac₂O, 60-70°C, 15 мин

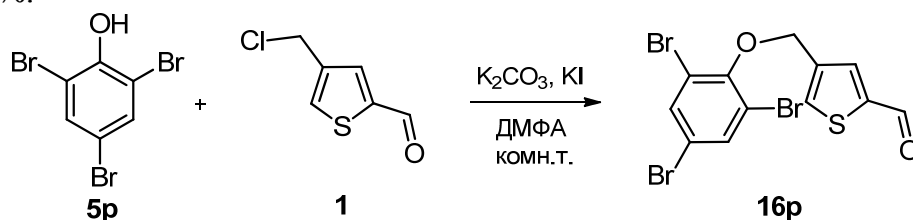
6 PG=Ts, X₁=I; **7** PG=Ts, X₁=Br; **8** PG=Ts, X₁=H; **9** PG=Voc, X₁=I; **10** PG=NBoc, X₁=Br; **11** PG=CO₂CH₃, X₁=I; **12** PG=Ac, X₁=I; **13** PG=Ac, X₁=Br; **39** X₁=I; **40** X₁=Br; **41** X₁=H. **a** R₃=H; **c** R₃=CH₃; **f** R₃=OCH₃; **j** R₃=Cl; **k** R₃=F.

Синтез 4-(арилоксиметил)тиофен-2-карбальдегидов **14a-o** осуществляли взаимодействием соединения **2** с фенолами **3a-o** в присутствии K₂CO₃ и каталитических количеств KI в среде ДМФА при комнатной температуре в течение 2 сут. Выходы соединений **14a-o** составили 64-87%.

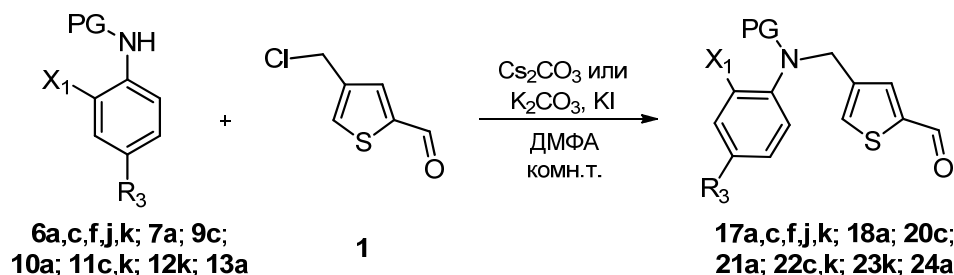


a R₁=R₂=R₃=H; **b** R₁=CH₃, R₂=R₃=H; **c** R₁=R₂=H, R₃=CH₃; **d** R₁=R₃=H, R₂=CH₃; **e** R₁=OCH₃, R₂=R₃=H; **f** R₁=R₂=H, R₃=OCH₃; **g** R₁=R₂=H, R₃=OC₆H₁₃; **h** R₁=Cl, R₂=R₃=H; **i** R₁=R₃=H, R₂=Cl; **j** R₁=R₂=H, R₃=Cl; **k** R₁=R₂=H, R₃=F; **l** R₁=R₂=H, R₃=NHAc; **m** R₁=CO₂CH₃, R₂=R₃=H; **n** R₁=R₂=H, R₃=CO₂C₂H₅; **o** R₁=R₂=H, R₃=OC(O)Ph

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

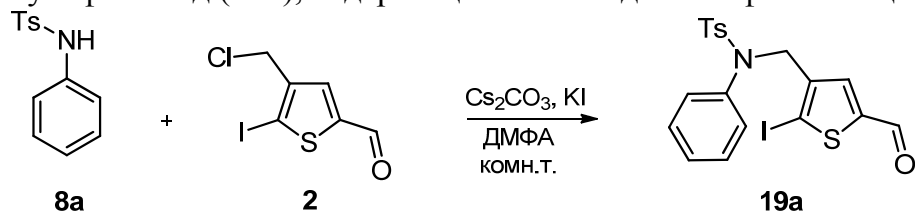


4-(Ариламинометил)тиофен-2-карбальдегиды **17-18**, **20-24** синтезировали реакцией 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**1**) с *N*-замещёнными анилинами **6-7**, **9-13** при комнатной температуре в растворе ДМФА в присутствии основания с выходами 69-81%.



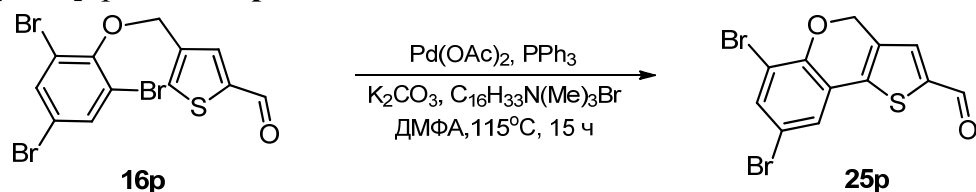
6, 17 PG=Ts, X₁=I; **7, 18** PG=Ts, X₁=Br; **9, 20** PG=Voc, X₁=I; **10, 21** PG=Voc, X₁=Br; **11, 22** PG=COOCH₃, X₁=I; **12, 23** PG=Ac, X₁=I; **13, 24** PG=Ac, X₁=Br; **a** R₃=H; **c** R₃=CH₃; **f** R₃=OCH₃; **j** R₃=Cl; **k** R₃=F

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.

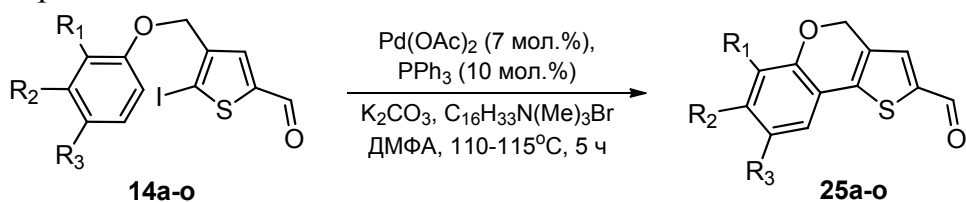


2.2 Синтез 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов и этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилатов

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)₂, PPh₃, K₂CO₃, C₁₆H₃₃N(Me)₃Br, 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 K₂CO₃ приводит к образованию целевых продуктов **25a-o** с выходами 17-85%. Для ускорения циклизации в реакционную среду добавляли четвертичную аммониевую соль - бромид гексадецилтриметиламмония.



a R₁=R₂=R₃=H; **b** R₁=CH₃, R₂=R₃=H; **c** R₁=R₂=H, R₃=CH₃; **d** R₁=R₃=H, R₂=CH₃; **e** R₁=OCH₃, R₂=R₃=H;
f R₁=R₂=H, R₃=OCH₃; **g** R₁=R₂=H, R₃=OC₆H₁₃; **h** R₁=Cl, R₂=R₃=H; **i** R₁=R₃=H, R₂=Cl; **j** R₁=R₂=H, R₃=Cl;
k R₁=R₂=H, R₃=F; **l** R₁=R₂=H, R₃=NHAc; **m** R₁=CO₂CH₃, R₂=R₃=H; **n** R₁=R₂=H, R₃=CO₂C₂H₅;
o R₁=R₂=H, R₃=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).

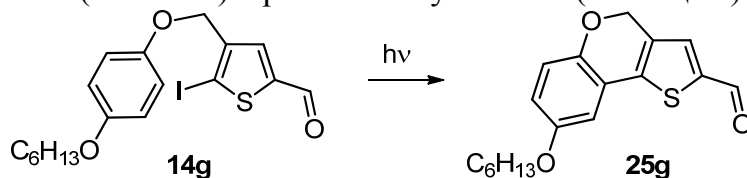
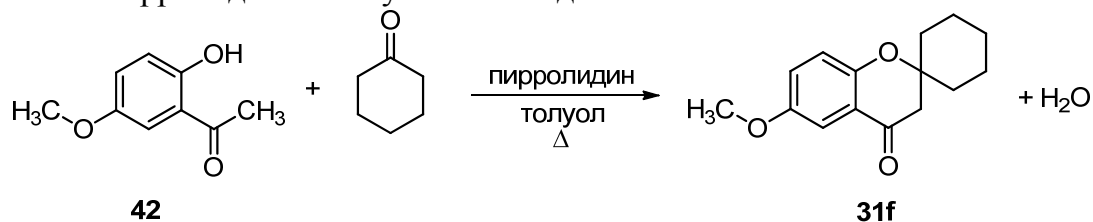


Таблица 1 – Условия фотохимической циклизации **14g** и выходы соединения **25g**

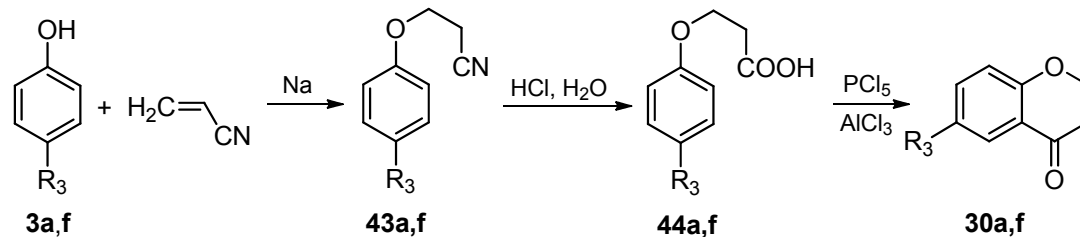
Условия реакции	Время реакции, ч	Выход, %
CH ₃ CN, hv	2	11
CH ₃ CN, hv	6	26
CH ₃ CN, hv	19	75
КОAc, CH ₃ CN, hv	19	83
CH ₃ CN-H ₂ O (7:1), Na ₂ SO ₃ (1экв.), hv	19	80
CH ₃ CN-H ₂ O (7:1), Na ₂ SO ₃ (1экв.), hv	30	81

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-хроманоны **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%.



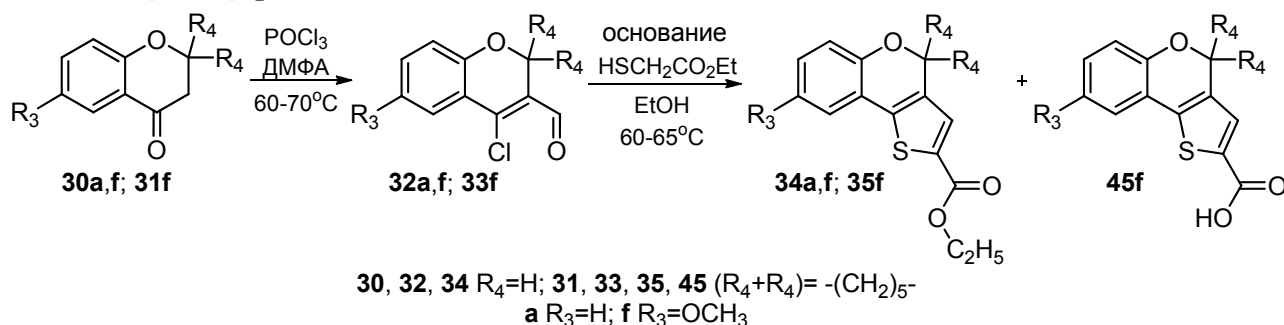
2,3-Дигидро-4*H*-хромен-4-оны **30a,f** получали по приведенной ниже схеме.



a R₃ = H; f R₃ = OCH₃

Действием POCl₃ и ДМФА на 4-хроманоны **30a,f** и **31f** были получены соединения **32a,f** и **33f** с выходами 53-75%, которые реакцией с эфиром

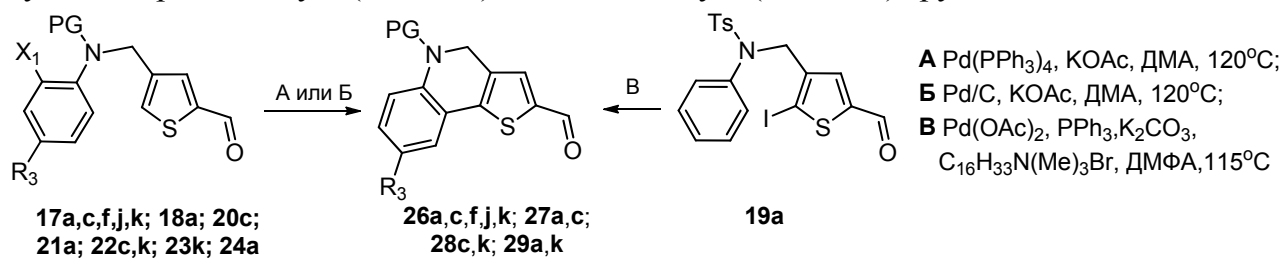
меркаптоуксусной кислоты в присутствии оснований превращались в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромены **34a,f**, **35f**.



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-дигидротиено[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=CO₂CH₃, $X_1=I$; **23** PG=Ac, $X_1=I$;
24 PG=Ac, $X_1=Br$; **26** PG=Ts; **27** PG=Voc; **28** PG=CO₂CH₃; **29** PG=Ac.
a $R_3=H$; **c** $R_3=CH_3$; **f** $R_3=OCH_3$; **j** $R_3=Cl$; **k** $R_3=F$.

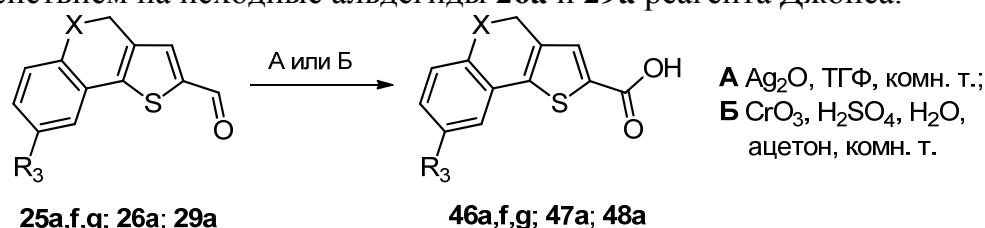
Циклизацию соединений **17-18**, **20-24** проводили в сухом *N,N*-диметилацетамиде в атмосфере инертного газа при 120 °С с использованием $Pd(PPh_3)_4$ в присутствии ацетата калия в качестве основания. В этих условиях 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолины **26a,c,f,j,k** были получены с выходами 91-93%. 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

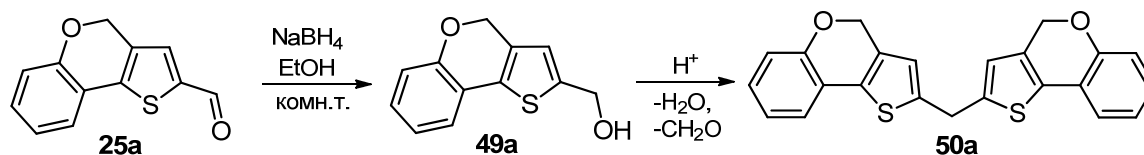
Для 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов мы изучили реакции, протекающие по бензольному ядру, метиленовому мостику, провели превращения функциональных групп в положении С(2).

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.



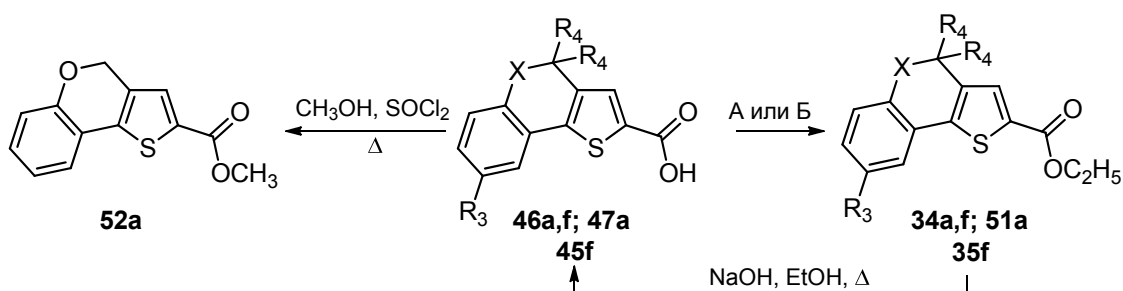
25, 46 X=O; **26, 47** X=N-Ts; **29, 48** X=N-Ac; **a** R₃=H; **g** R₃=OC₆H₁₃; **f** R₃=OCH₃

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 H₂SO₄ с выходами 75 и 50% соответственно. Эфиры **34f** и **51a** получены последовательным действием SOCl₂ на соединения **46f** и **47a**, а затем этанола в присутствии пиридина в среде CH₂Cl₂. Выход **34f** составил 75%, а **51a** – 60%.

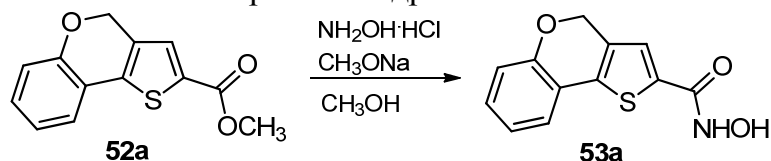
Гидролизом эфира **35f** в спиртовом растворе щелочи была получена карбоновая кислота **45f** с выходом 98%.



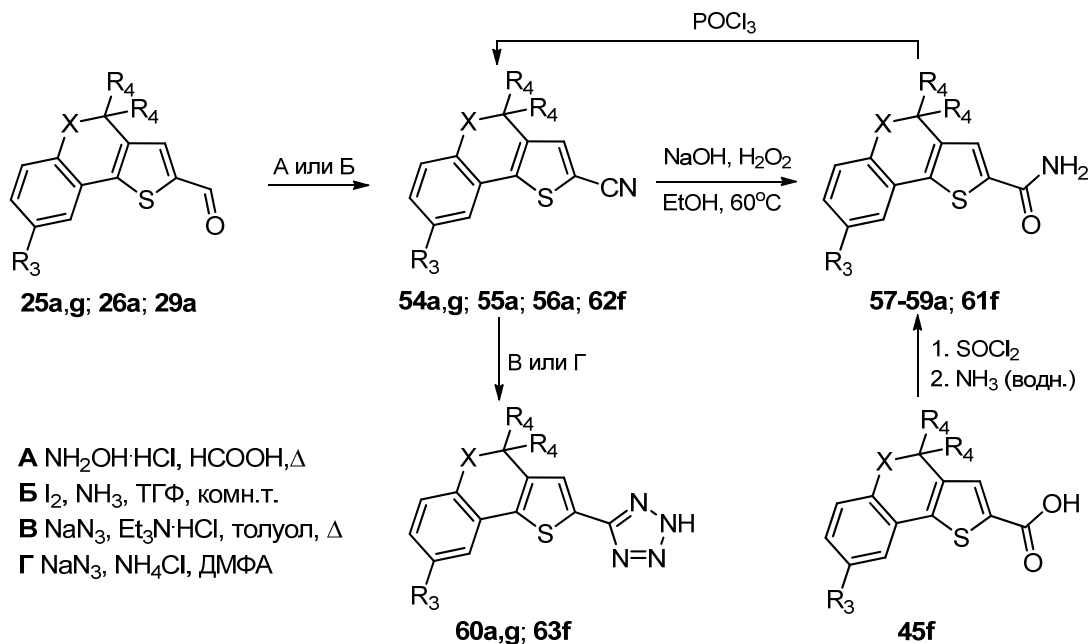
A H₂SO₄, EtOH, Δ, 8 ч; **Б** 1 SOCl₂, бензол, Δ, 1.5 ч; 2 CH₂Cl₂, EtOH, Py, комн.т.

34, 46 X=O, R₄=H; **35, 45** X=O, (R₄+R₄)=-(CH₂)₅-; **47, 51** X=NTs, R₄=H; **a** R₃=H; **f** R₃=OCH₃

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



Нагревание соединения **25a** с гидрохлоридом гидросиламина 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 %.



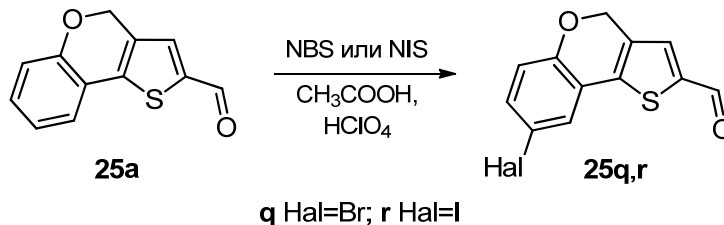
A NH₂OH·HCl, HCOOH, Δ
Б I₂, NH₃, ТГФ, комн.т.
В NaN₃, Et₃N·HCl, толуол, Δ
Г NaN₃, NH₄Cl, ДМФА

25, 54, 57, 60 X=O; R₄=H; **26, 55, 58** X=NTs; R₄=H; **29, 56, 59** X=NAc; R₄=H;
45, 61, 62, 63 X=O; (R₄+R₄)=-(CH₂)₅-; **a** R₃=H; **f** R₃=OCH₃; **g** R₃=OC₆H₁₃.

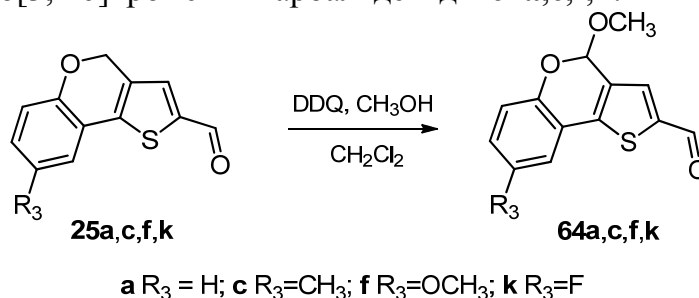
При действии гидроксида натрия и перекиси водорода на нитрилы **54-56a** были получены амиды **57-59a** с выходами 58-90%. Низкий выход соединения **59a** (58%), по-видимому, обусловлен частичным удалением ацетильной защиты в условиях гидролиза. Реакцией нитрилов **54a,g** с азидоводородной кислотой, которую генерировали из гидрохлорида триэтиламина и азиды 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 POCl₃

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

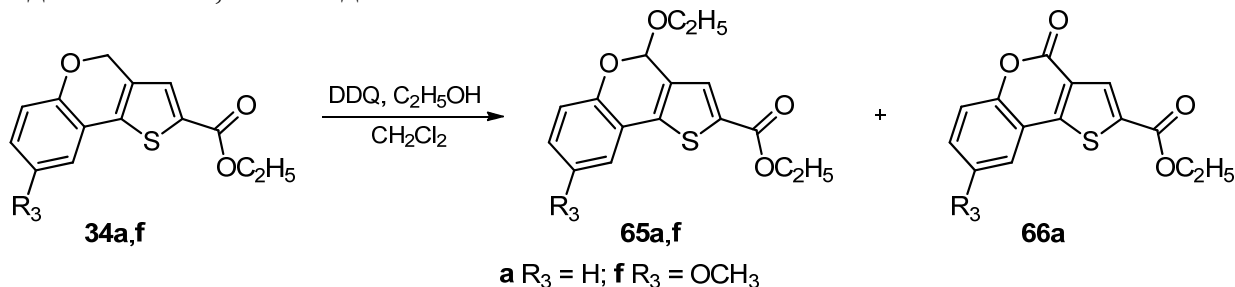
С целью изучения направления электрофильного замещения в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиде (**25a**) мы осуществили его бромирование и йодирование. Взаимодействие соединения **25a** с *N*-бромсукцинимидом, также как и с *N*-йодсукцинимидом, в ледяной уксусной кислоте протекает очень медленно, однако при добавлении в реакционную смесь каталитических количеств HClO₄ в течение 4 ч образуются производные **25q,r**, содержащие атом галогена в положении С-8, с выходами 90 и 68% соответственно.



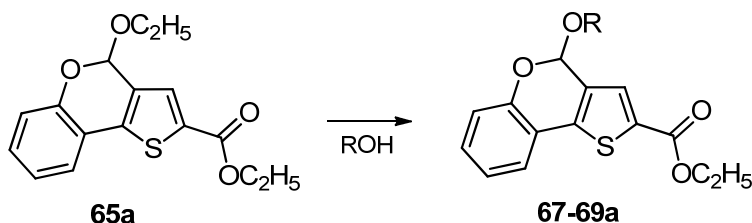
Окисление метиленового фрагмента в присутствии альдегидной группы является нетривиальной задачей. Окислить метиленовый мостик в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидах **25a,c,f,k** нам удалось при действии на эти соединения 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) в хлористом метиле в присутствии 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.



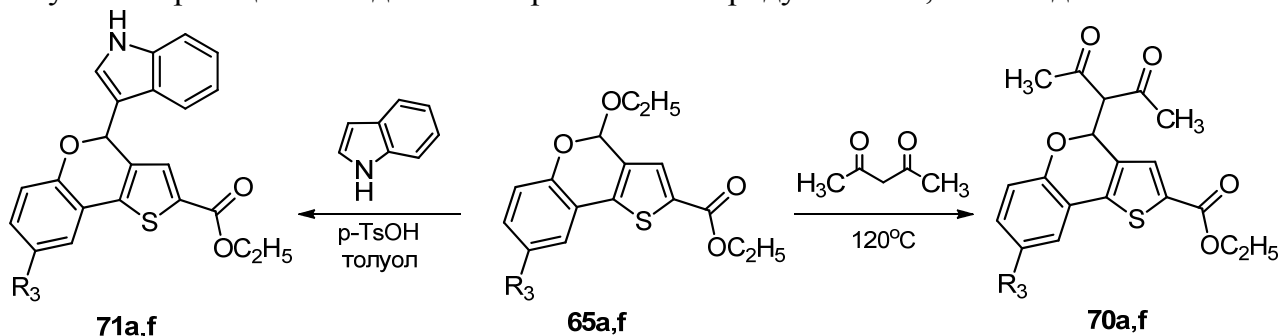
Циклические ацетали **65a,f** являются реакционноспособными соединениями и могут быть использованы для получения производных 4-замещенных-4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов. Реакцией соединения **65a** со спиртами при нагревании в присутствии ПТСК были получены этил 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилаты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



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

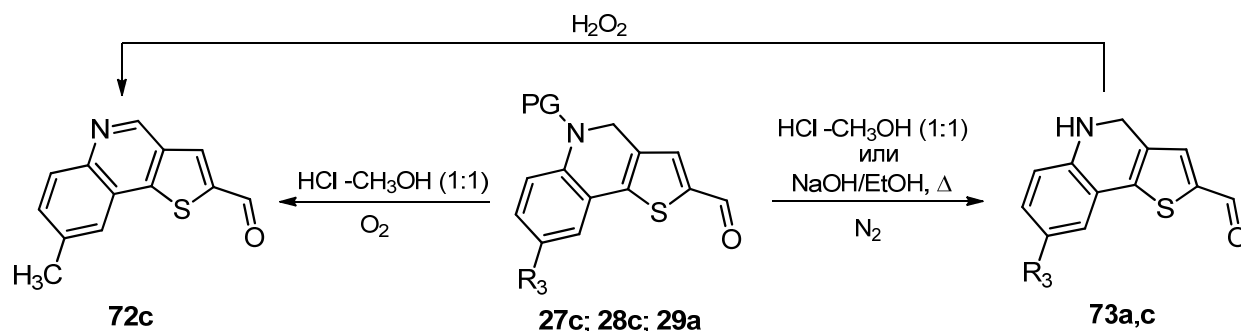
67a R=CH₃; **68a** R=CH(CH₃)₂; **69a** R=CH₂Ph

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 R₃ = H; **f** R₃ = OCH₃

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 *трет*-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%.



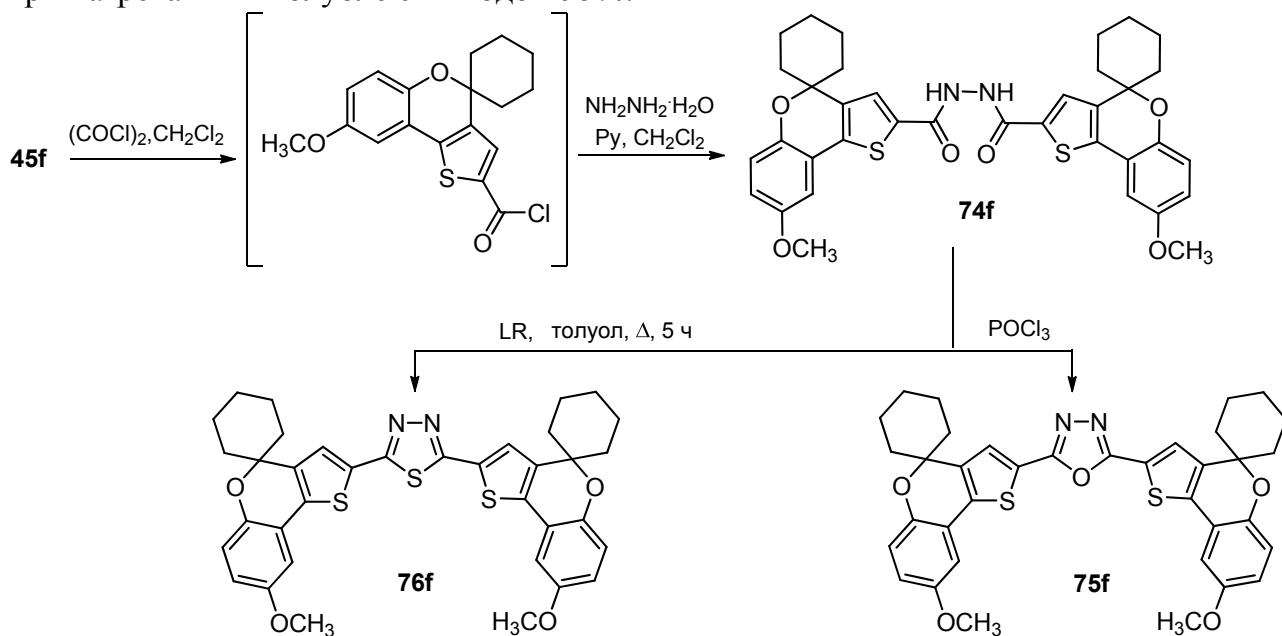
27 PG=Вос; **28** PG=CO₂CH₃; **29** PG=Ac; **a** R₃=H; **c** R₃=CH₃

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.

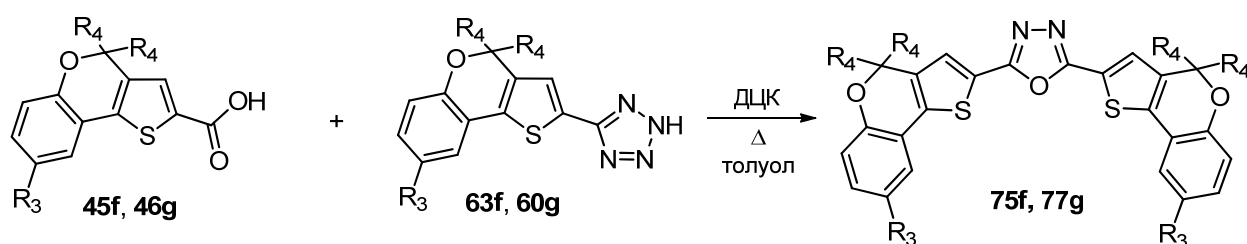
2.5 Синтез 2,5-ди-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолов и 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазола на основе 2-функционально замещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов

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-дициклогексилкарбодиимида (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 - π^* -переходам (290 нм, 316 нм), третья – к π - π^* -переходам (238 нм, 258 нм).

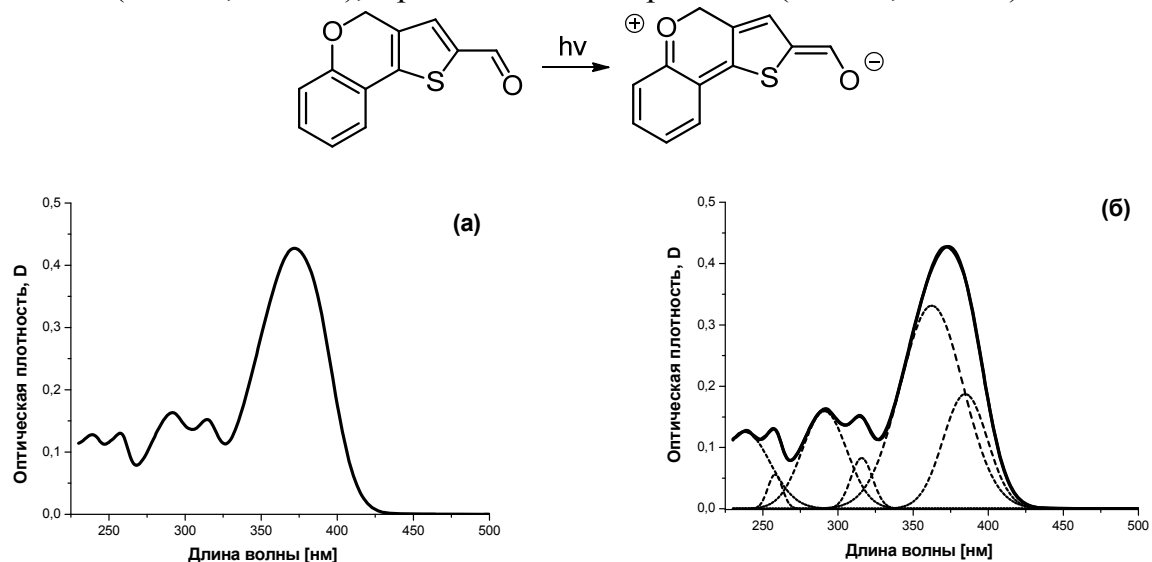


Рисунок 1 – Спектр поглощения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **25a** (а) в CH_2Cl_2 , гауссово разложение спектра поглощения **25a** (б)

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

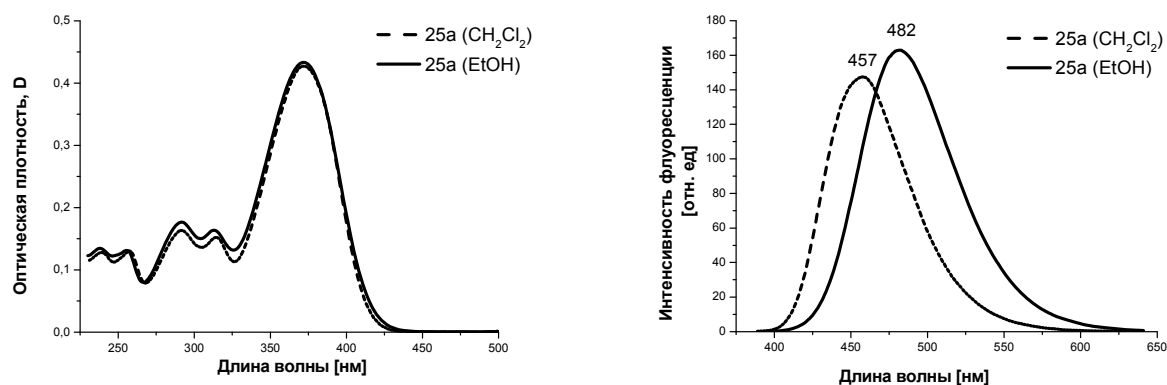


Рисунок 2 – Спектры поглощения и флуоресценции 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **25a** в CH_2Cl_2 и в этаноле

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.

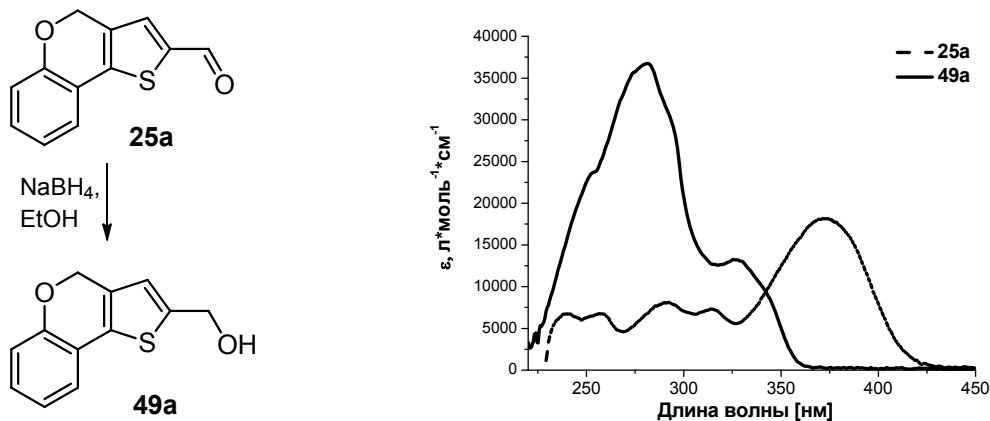


Рисунок 3 – Спектры поглощения растворов соединений **25a** и **49a** в CH_2Cl_2

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.

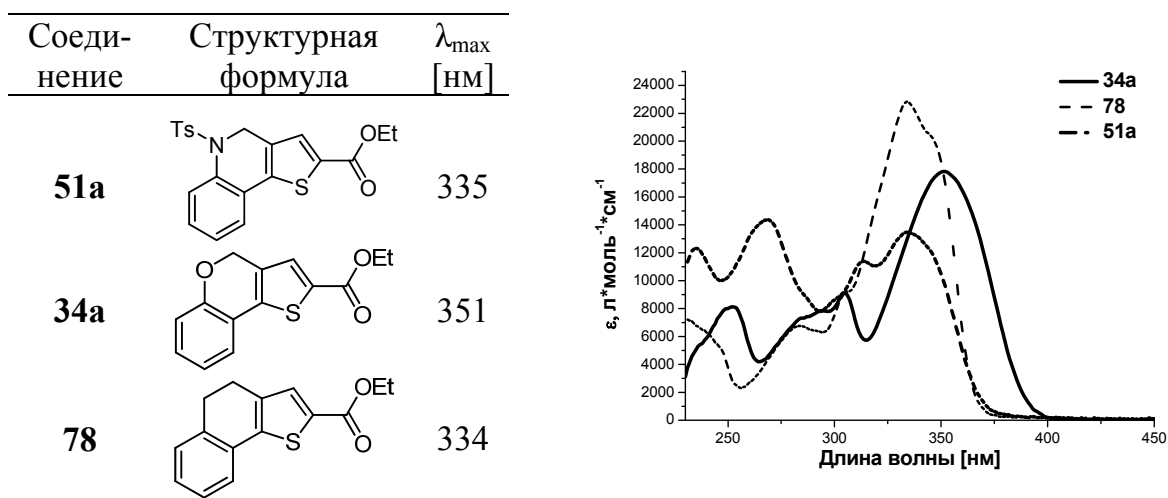
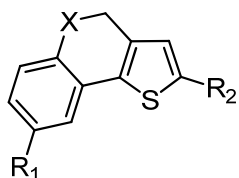


Рисунок 4 – Спектры поглощения соединений **34a**, **51a**, **78** в CH_2Cl_2

Интенсивность полосы, обусловленной внутренним переносом заряда, в спектре поглощения 4,5-дигидроотиено[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-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолинов аномально большие значения (**26f**, 159 нм) (таблица 2).



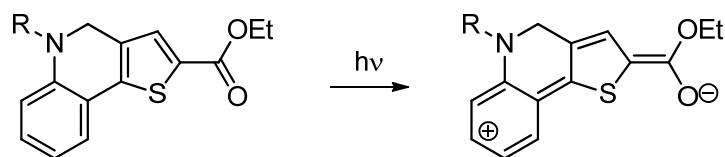
25 X=O, R₂=CHO; **26** X=N-Ts, R₂=CHO; **27** X=N-Boc, R₂=CHO;
29 X=N-Ac, R₂=CHO; **34** X=O, R₂=COOEt; **46** X=O, R₂=COOH;
51 X=N-Ts, R₂=COOEt; **54** X=O, R₂=CN; **60** X=O, R₂=тетразол-1-ил;

a R₁=H; **c** R₁=CH₃; **f** R₁=OCH₃; **g** R₁=OC₆H₁₃.

Таблица 2 – Данные электронных спектров производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена **25**, **34**, **46**, **54**, **60** и 4,5-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолина **26**, **27**, **29**, **51** (CH₂Cl₂)

Соединение	X	R ₁	R ₂	УФ-	Фотолюминесценция			
				видимая область	λ _{ex} [нм]	λ _{em} [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
				λ _{max} [нм]				
25a	O	H	CHO	371	368	450	79	0.45
25c	O	CH ₃	CHO	377	372	466	89	0.87
25f	O	OCH ₃	CHO	390	383	506	116	0.52
25g	O	OC ₆ H ₁₃	CHO	394	385	511	117	0.57
26a	N-Ts	H	CHO	354	355	479	125	0.31
26c	N-Ts	CH ₃	CHO	359	355	493	134	0.50
26f	N-Ts	OCH ₃	CHO	368	355	527	159	0.49
27a	N-Boc	H	CHO	363	355	486	123	0.77
27c	N-Boc	CH ₃	CHO	368	355	505	137	0.68
29a	N-Ac	H	CHO	356	355	478	122	0.57
34a	O	H	COOEt	351	350	418	67	0.73
51a	N-Ts	H	COOEt	335	336	440	105	0.03
46a	O	H	COOH	353	353	424	71	0.79
46g	O	OC ₆ H ₁₃	COOH	377	370	476	99	0.54
54g	O	OC ₆ H ₁₃	CN	374	370	459	85	0.36
60g	O	OC ₆ H ₁₃	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-дигидроотиено[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 (-CH₃, -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).

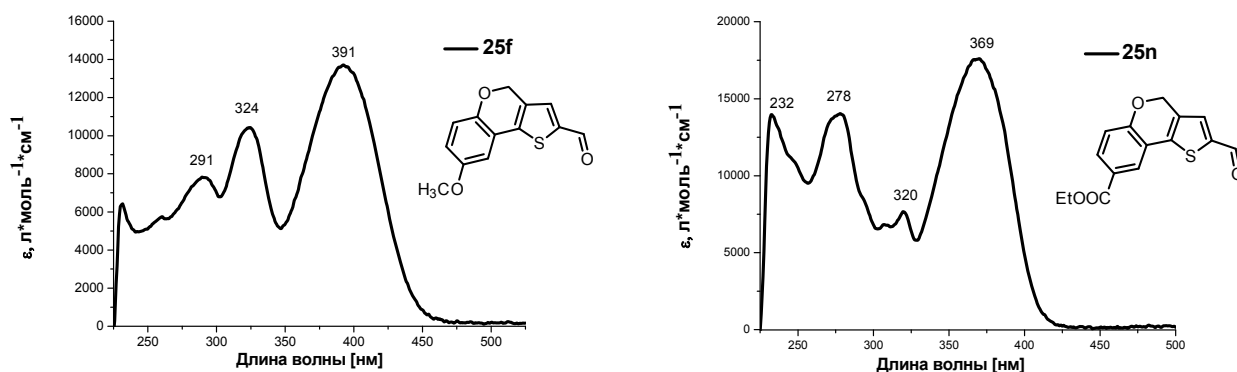


Рисунок 5 – Спектры поглощения соединений **25f**, **25n** в CH_2Cl_2

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**).

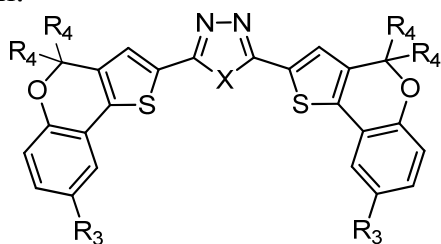
Сравнение спектров карбоновых кислот **45f** ($\lambda_{\text{max}}=377$ нм, $\lambda_{\text{em}}=466$ нм) и **46f** ($\lambda_{\text{max}}=374$ нм, $\lambda_{\text{em}}=469$ нм), содержащих в положении С(4) циклогексильный фрагмент и атомы водорода соответственно, показывает, что алкильные заместители 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; R₃ = OCH₃; (R₄+R₄)= -(CH₂)₅-;
76f X=S; R₃ = OCH₃; (R₄+R₄)= -(CH₂)₅-;
77g X=O; R₃ = OC₆H₁₃; R₄=H

Таблица 3 – Данные электронных спектров соединений **75f**, **76f**, **77g** в CH₂Cl₂

Соединение	УФ-видимая область		Фотолюминесценция			
	λ_{\max} [нм]	E _g [эВ]	λ_{ex} [нм]	λ_{em} [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
77g	409	2.72	405	482	73	0.64
75f	413	2.71	414	478	65	0.67
76f	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 64a (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-арил оксиметил-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.).