

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор
Фисюк Александр Семёнович

Омск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 Синтез и свойства 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]тиохроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов (Литературный обзор).....	9
1.1 Методы получения 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]тиохроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов, основанные на образовании связи C(2)-C(3).....	10
1.2 Методы получения 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]тиохроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов, основанные на образовании связи C(2)-S.....	16
1.3 Методы получения 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов, основанные на образовании связи C(3)-C(3a) и S-C(9b).....	22
1.4 Методы получения 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов, основанные на образовании связи C(4)-X.....	27
1.5 Методы получения тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов, основанные на образовании связи C(3a)-C(4).....	32
1.6 Методы получения 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов, основанные на образовании связи C(9a)-C(9b).....	37
1.7 Другие методы получения 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов.....	40
1.8 Химические свойства 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]тиохроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов.....	42
1.8.1 Реакции 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]тиохроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов, протекающие по тиофеновому ядру, и превращения функциональных групп в положении C(2).....	42

1.8.2 Реакции 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, протекающие по бензольному ядру.....	47
1.8.3 Реакции 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]тиохроменов, тиено[3,2- <i>c</i>]хино-линов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов по пирановому, тиопирановому, пиридиновому циклам	48
ГЛАВА 2 Синтез и свойства 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов (Обсуждение результатов).....	52
2.1 Синтез исходных соединений.....	53
2.2 Синтез 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хромен-2-карбальдегидов и этил 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хромен-2-карбоксилатов.....	58
2.3 Синтез 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолин-2-карбальдегидов.....	68
2.4 Химические свойства производных 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолина.....	70
2.5 Синтез 2,5-ди-4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолов и 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2- <i>c</i>]хромен]-2'-ил)-1,3,4-триадиола на основе 2-функционально замещенных 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов.....	79
2.6 Электронные спектры 2-функционально замещённых 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хроменов, 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолинов и полученных на их основе соединений.....	80
2.7 Биологическая активность синтезированных соединений.....	89
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146
БЛАГОДАРНОСТЬ.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ А Спектры ЯМР ¹ H и ¹³ C 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов, 4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хромен-, 4-метокси-4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i>]хромен- и 4,5-дигидротиено[3,2- <i>c</i>]хинолин-2-карбальдегидов.....	167

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Производные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена, тиено[3,2-*c*]хинолина и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина привлекают интерес исследователей в первую очередь, как вещества, обладающие биологической активностью. В их числе найдены соединения, проявляющие жаропонижающие, противовоспалительные, анальгетические [1-5], мукорегулирующие [6-8] свойства, обладающие диуретической [9], антипаркинсонической [10] и противомаларийной [11] активностями. Некоторые производные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена, тиено[3,2-*c*]хинолина и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина являются ингибиторами различных киназ (CK2, Pim, FGFR1) [11-21] и, как следствие, перспективными соединениями для лечения онкологических заболеваний, ингибиторами протеинтирозинфосфатазы - терапевтической мишени для лечения сахарного диабета 2 типа и ожирения [22-23], а также ингибиторами воздействия кислородсодержащих свободных радикалов [24]. Особое место в ряду этих соединений занимают 2-функционально замещенные производные.

Ярко выраженные флуоресцентные свойства позволяют использовать эти соединения для получения длинноволновых красителей [25-30], полупроводниковых материалов [31-34] и фотохромных соединений [35].

В то же время, известные методы получения производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена, тиено[3,2-*c*]хинолина 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:**

1. Разработать метод получения исходных 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов.
2. Исследовать влияние строения 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов и условий реакции на выход продуктов циклизации.
3. 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.
4. 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-йод-фенил)аминометил]тиофен-2-карбальдегидов протекает в условиях как гомогенного, так и гетерогенного катализа палладием и приводит к образованию 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолинов-2-карбальдегидов с высокими выходами.

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

Выявлены закономерности влияния структуры 2-функционально замещенных 4*H*-тиено[3,2-с]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-с]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-с]хромен-2-карбальдегид проявляет высокую противоязвенную активность.

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

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

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы использовались методы классической синтетической

органической химии, 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*]хинолинов-2-карбальдегидов, основанный на палладий-катализируемой циклизации 4-[(2-йодфенил)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 видимой и УФ 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, входящих в перечень 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.

**ГЛАВА 1 Синтез 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
(Литературный обзор)**

Несмотря на широкое использование производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена, 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохромена, тиено[3,2-*c*]хинолина и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина, обзорные работы, посвященные методам синтеза этих соединений, отсутствуют [1-35].

Известные способы получения данных соединений можно разделить на 7 типов, различающихся образованием связи на заключительном этапе синтеза, представленных на рисунке 1.1 в виде формальных схем. Другие варианты построения 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 вынесены в отдельный раздел.

Поиск информации осуществляли по базам данных SciFinder, Reaxys.

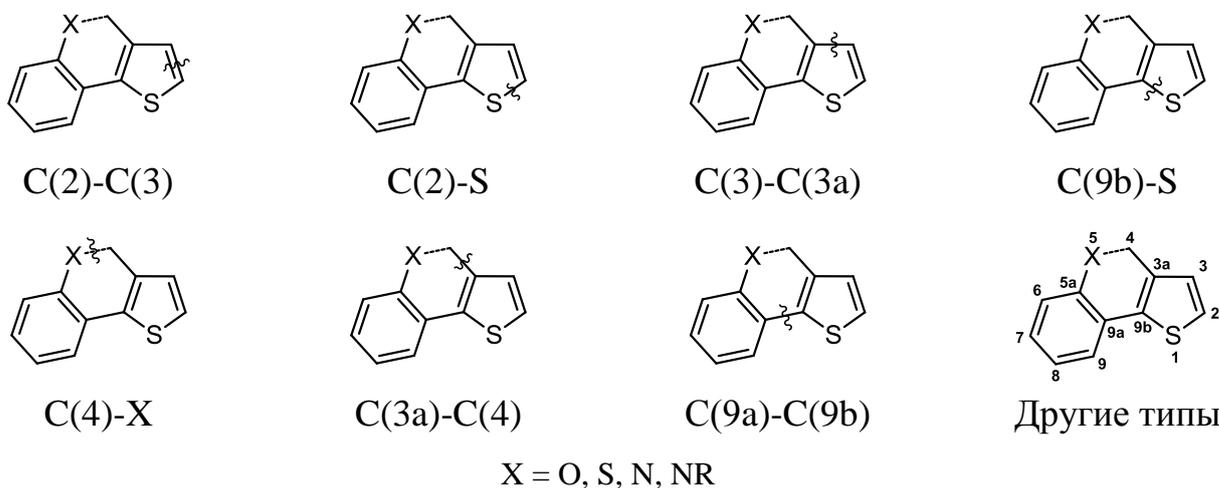
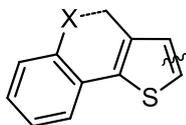
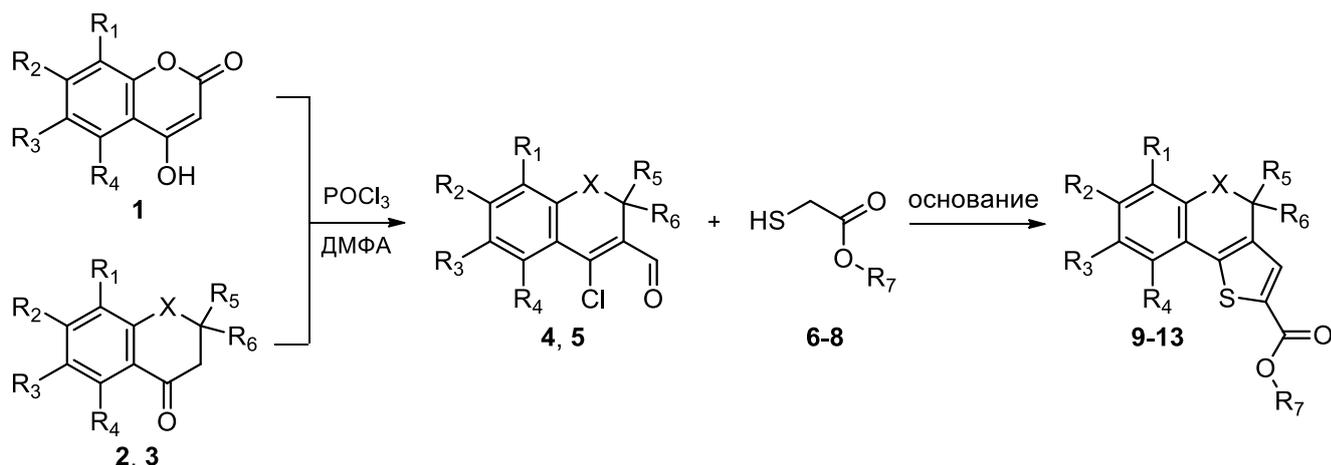


Рисунок 1.1 – Образование связей на заключительном этапе синтеза 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов

1.1 Методы получения 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, основанные на образовании связи C(2)-C(3)



Методы синтеза 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов, основанные на аннелировании бензопиранов и бензотиопиранов тиофеновым ядром, представлены в литературе наиболее широко. В этом случае исходными соединениями являлись 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оны **1**, 2,3-дигидро-4*H*-хромен-4-оны **2**, 2,3-дигидро-4*H*-тиохромен-4-оны **3**, которые реакцией Вильсмейера-Хаака-Арнольда превращали в 4-хлор-2*H*-хромен- **4**, 4-хлор-2*H*-тиохромен-3-карбальдегиды **5** (Схема 1.1).



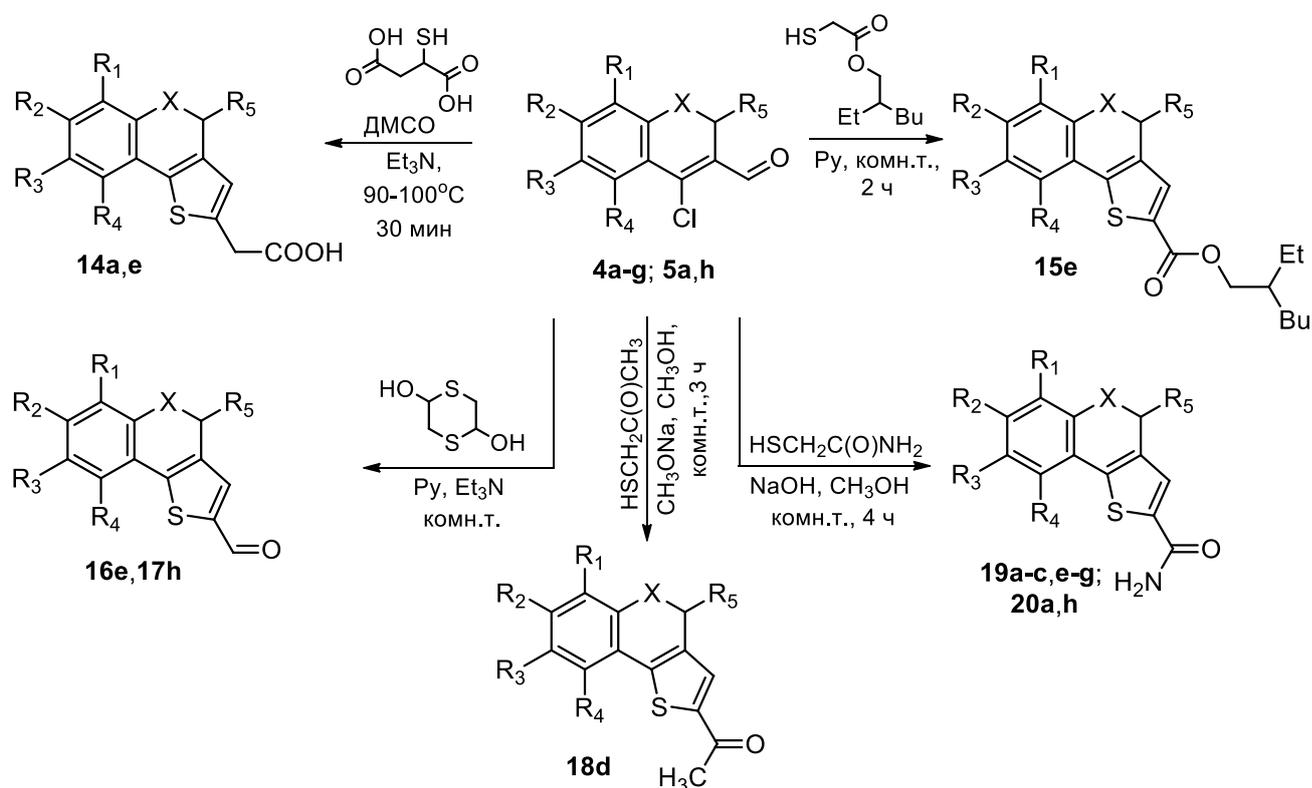
2, 4 X=O; **3, 5** X=S; **6** R₇=CH₃; **7** R₇=C₂H₅; **8** R₇=H; **9** X=O, R₇=CH₃; **10** X=O, R₇=C₂H₅; **11** X=O, R₇=H;
12 X=S, R₇=CH₃; **13** X=S; R₇=C₂H₅
 R₁=H, F; R₂=H, OCH₃, N(CH₃)₂, пиперидин-1-ил; R₃=H, Cl, F, CH₃, OCH₃; R₄=H, F; R₅=R₆=H, CH₃;
 (R₅+R₆)=O, -(C₅H₁₀)-

Схема 1.1

Построение тиофенового цикла в соединениях **9-13** происходило в результате взаимодействия альдегидов **4, 5** с меркаптоуксусной кислотой (**8**) или её эфирами **6-7** в присутствии различных оснований (C₂H₅ONa, KHCO₃, K₂CO₃, NEt₃, KOH, KF/Al₂O₃, CH₃COONa) (Схема 1.1) [6, 10, 36-42]. Реакцию проводили при комнатной температуре [36, 40-42] или при нагревании до 50-80 °С [6, 10, 37-

39]. Выходы продуктов в большинстве случаев находились в пределах 50-80%. Наиболее высокие выходы (80%) наблюдались в случае использования триэтиламина [40, 41] или $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ в PEG-400 [42]. В то же время выход 8-фтор-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2,4-дикарбоксилата в данной реакции составил 93% [37].

Для получения 2-функционально замещённых 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов **14-20** были также использованы меркаптоянтарная кислота, 2-этилгексил тиогликолят, 2,5-дигидрокси-1,4-дитиан, 2-меркаптоацетамид [6] и меркаптоацетон (Схема 1.2) [43].



4, 14-16, 18, 19 X=O; **5, 17, 20** X=S

a $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$; **b** $R_1=R_2=R_4=R_5=H$, $R_3=F$; **c** $R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$; **d** $R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=Br$;
e $R_1=R_2=R_3=R_4=H$, $R_5=Ph$; **f** $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=OH$, $R_5=Ph$; **g** $R_1=R_2=R_3=R_4=H$, $R_5=C_6H_4-4-OH$;
h $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=R_4=H$, $R_5=Ph$.

Схема 1.2

Получение тиено[3,2-*c*]хинолинов аналогичным образом осложняется меньшей доступностью исходных β -хлор- α,β -непредельных альдегидов [44]. Попытки превратить хинолин-4(1*H*)-оны непосредственно в хлоральдегиды по реакции Вильсмейера-Хаака-Арнольда не приводят к желаемому результату [17, 44]. Альдегид **23** удаётся получить из 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-она (**21**) только

через стадию образования промежуточного 3-[(фениламино)метилен]хинолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**22**) (Схема 1.3) [44].

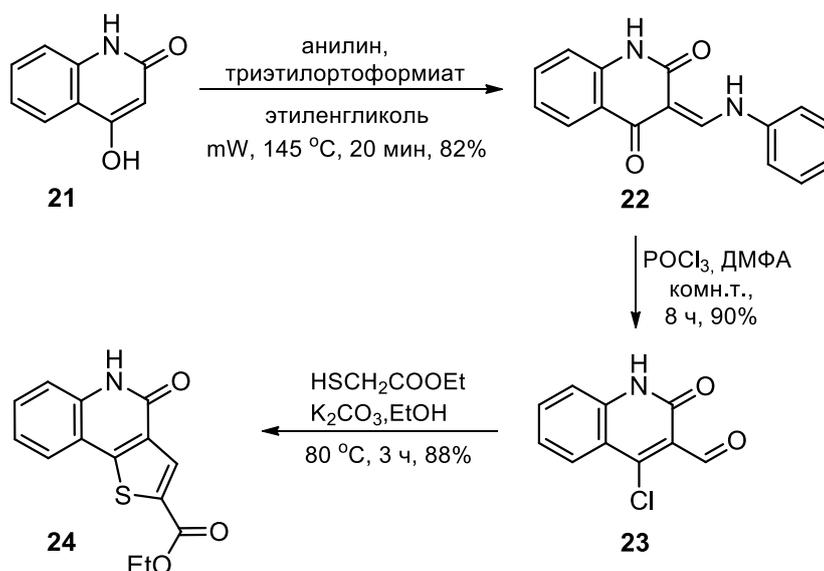


Схема 1.3

Этил 4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбоксилат (**24**) получали взаимодействием соединения **23** с этил 2-меркаптоацетатом (**7**) (Схема 1.3). Авторы установили, что для проведения данной реакции лучшим основанием является поташ. Выходы продукта **24** в присутствии различных оснований приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Условия получения соединения **24**

Растворитель	Основание	Время, ч	T, °C	Выход, %
EtOH	NaOEt	3	80	0
EtOH	Na ₂ CO ₃	3	80	48
EtOH	K ₂ CO ₃	24	30	22
EtOH	K ₂ CO ₃	3	80	88

Образование 4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбоксилата (**24**), по-видимому, протекает по механизму, представленному на Схеме 1.4 [44].

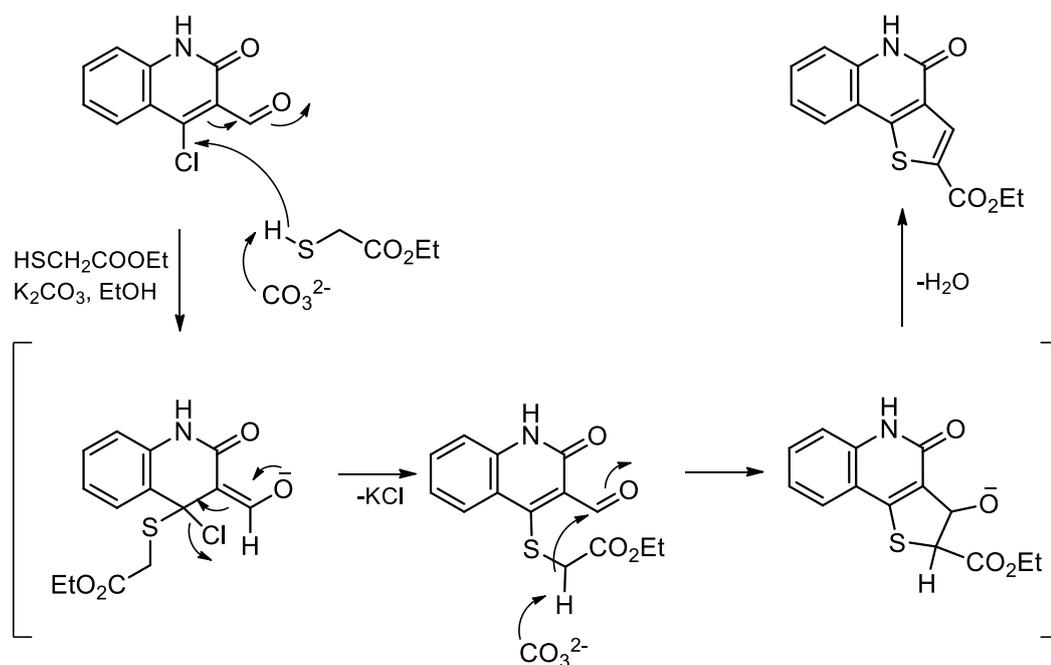
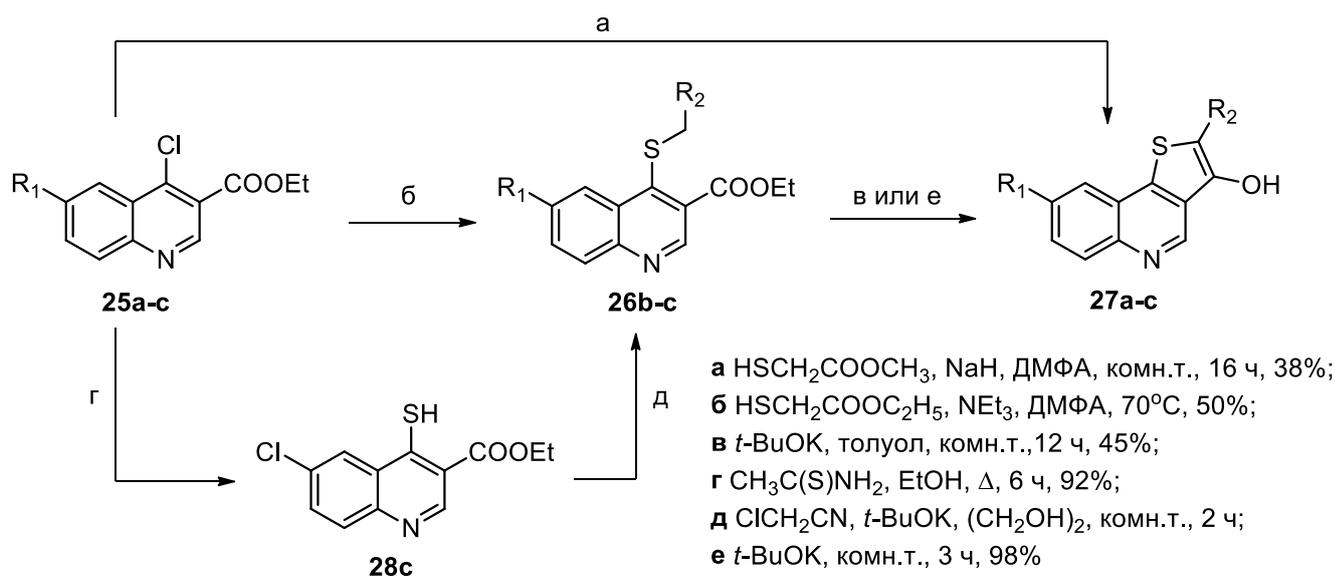


Схема 1.4

Для синтеза тиено[3,2-*c*]хинолинов в качестве субстратов используют не только 4-хлорхинолин-3-карбальдегиды **23**, но и 4-хлорхинолин-3-карбоксилаты или 4-хлорхинолин-3-карбонитрилы. Так, синтез эфиров 3-гидрокси-тиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбоновых кислот **27a-b** в работах [23-24] был осуществлён взаимодействием соединений **25a-b** с эфирами 2-меркаптоуксусной кислоты **6,7** в присутствии NaH [23], NEt₃ или *t*-BuOK [24] в качестве оснований (Схема 1.5).



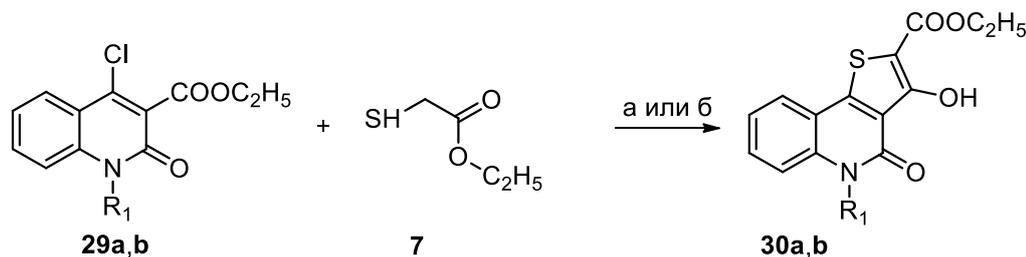
25a, 27a R₁=H, R₂=COOCH₃; **25-27b** R₁=N(C₂H₅)₂, R₂=COOC₂H₅; **25-28c** R₁=Cl, R₂=CN

Схема 1.5

Следует отметить, что при использовании NaH в среде ДМФА в реакции соединения **25a** с метил меркаптоацетатом (**6**) при комнатной температуре образуется продукт **27a** [23], в то время как нагревание этил 6-(диэтиламино)-4-хлорхинолин-3-карбоксилата (**25b**) в присутствии NEt₃ в среде ДМФА приводит к получению промежуточного соединения **26b**, которое далее циклизуется при действии *t*-BuOK в толуоле в течение 12 ч при комнатной температуре (Схема 1.5) [24]. Суммарные выходы конечных продуктов в обоих случаях не превышают 38%.

Авторы работы [45] осуществили двухстадийный синтез 3-гидрокси-8-хлортиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбонитрила **27c** (Схема 1.5). На первой стадии был получен этил 4-меркапто-6-хлорхинолин-3-карбоксилат **28c** реакцией соединения **25c** с тиацетамидом. Последующее взаимодействие меркаптопроизводного **28c** с хлорацетонитрилом в присутствии *трет*-бутилата калия приводило к получению соединения **26c**, которое без выделения подвергали обработке дополнительным количеством основания с образованием циклизованного продукта **27c**. Суммарный выход 8-хлор-3-гидрокси-тиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбонитрила (**27c**) по всем стадиям составил 90%.

Аналогичным способом в работах [19, 20, 46] на основе хинолонов **29a,b** синтезированы *N*-замещенные этил 3-гидрокси-4-оксо-4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбоксилаты **30a,b** (Схема 1.6).

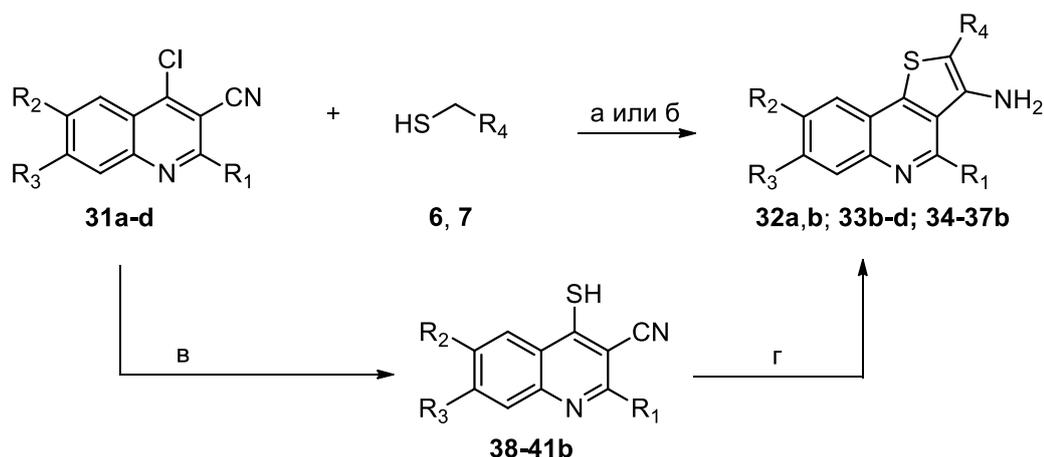


a NaH, ДМА, 85°C, 37% ; **б** NaOEt, EtOH, комн.т., 18 ч, 96%
29,30 a R₁=CH₃; **b** R₁=CH₂C(O)Ph

Схема 1.6

3-Аминотиено[3,2-*c*]хинолины **32-33** были получены реакцией 4-хлорхинолин-3-карбонитрилов **31a-d** с эфирами меркаптоуксусной кислоты **6-7** в присутствии триэтиламина в ДМФА [47-48] или карбоната калия в ацетоне [18]

(Схема 1.7). Выходы продуктов **32a,b**, **33b-d** составили 66-98%. Был также использован двухстадийный синтез **34-37b**, включающий получение промежуточных меркаптопроизводных хинолина **38-41b** реакцией тиомочевины и соединения **31b** в этаноле, с последующим взаимодействием соединений **38-41b** с α -галогензамещенным эфиром, нитрилом или кетоном в основной среде. Выход соединений **34-37b** составил 76-86%.

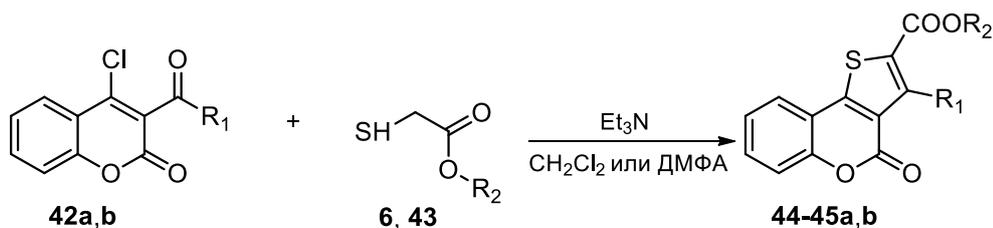


а TEA, ДМФА, комн.т., 30 мин; б K_2CO_3 , ацетон, Δ ; в $(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{S}$, EtOH, 50°C ;
г $\text{R}_4\text{CH}_2\text{X}$ (X=Cl,Br), NaOH, MeOH, 3-15 ч.

32 $\text{R}_4=\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$; **33** $\text{R}_4=\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; **34**, **38** $\text{R}_4=\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$; **35**, **39** $\text{R}_4=\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$;
36, **40** $\text{R}_4=\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; **37**, **41** $\text{R}_4=\text{CN}$. а $\text{R}_1=\text{Cl}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$; б $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OCH}_3$;
с $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{OCH}_3$; $\text{R}_3=\text{OCH}_2\text{Ph}$; д $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{OCH}_2\text{Ph}$; $\text{R}_3=\text{OCH}_3$

Схема 1.7

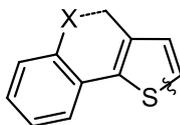
В качестве исходных соединений для синтеза тиено[3,2-с]хроменов **44-45a,b** были использованы 4-хлор-4-(трифторацетил)кумарин **42a** и 4-хлор-4-(метоксиалил)кумарин **42b**. Реакцию соединений **42a,b** с алкил тиогликолятами **6**, **43** проводили в дихлорметане или ДМФА в присутствии триэтиламина в течение нескольких часов при комнатной температуре. Выход соединений **44-45a,b** составил 47-83% (Схема 1.8) [49].



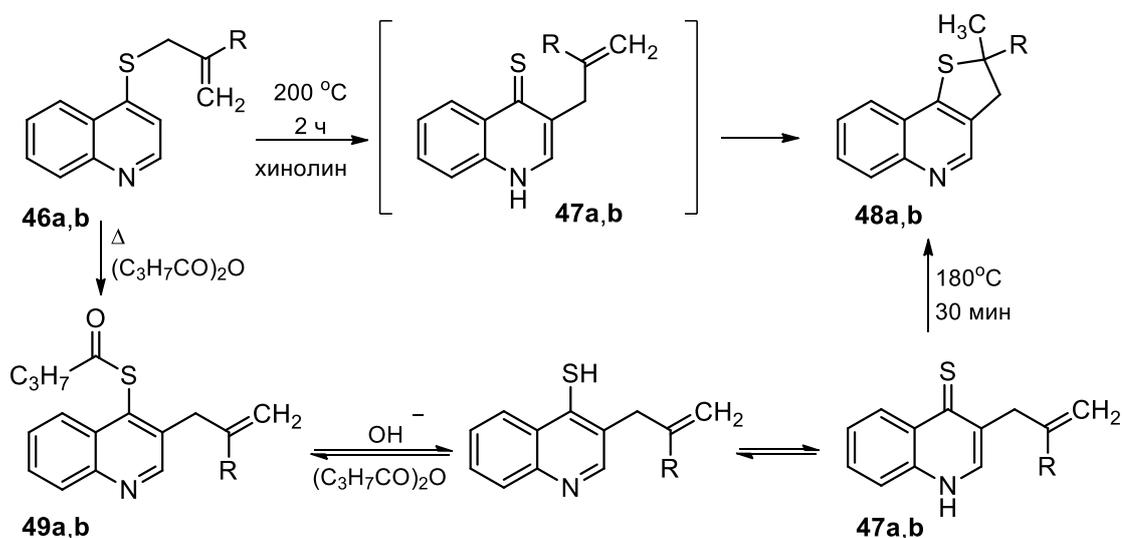
6, **44** $\text{R}_2=\text{CH}_3$; **43**, **45** $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{Bu}$ а $\text{R}_1=\text{CF}_3$; б $\text{R}_1=\text{CO}_2\text{CH}_3$

Схема 1.8

1.2 Методы получения 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, основанные на образовании связи C(2)-S



Для синтеза 2,3-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов **48a,b** была использована перегруппировка тио-Кляйзена аллил 4-хинолил сульфидов **46a,b**, протекающая через стадию образования 3-аллил-4(1*H*)-хинолинтиона **47a,b** (Схема 1.9) [3, 50].



a R=H; b R=CH₃

Схема 1.9

Перегруппировку соединений **46a,b** осуществляли при нагревании до 200 °С в течение 2 ч без растворителя или в хинолине. Выходы соединений **48a,b** составили 85-90%. Реакцией соединений **46a,b** с ангидридом бутановой кислоты были получены эфиры **49a,b**, щелочной гидролиз которых приводил к тиопроизводным **47a,b**. Соединения **47a,b** при нагревании до 180 °С в течение 30 мин превращались в 2,3-дигидротиено[3,2-*c*]хинолины **48a,b** с количественным выходом (Схема 1.9). На основании этих данных авторы сделали вывод о том, что 3-аллил-4(1*H*)-хинолинтион **47** является единственным промежуточным соединением в перегруппировке.

Авторами статьи [50] было показано, что пропаргил 4-хинолин сульфид **50**

также подвергается перегруппировке тио-Кляйзена с образованием 2-метил-тиено[3,2-с]хинолина (**51**) (Схема 1.10).

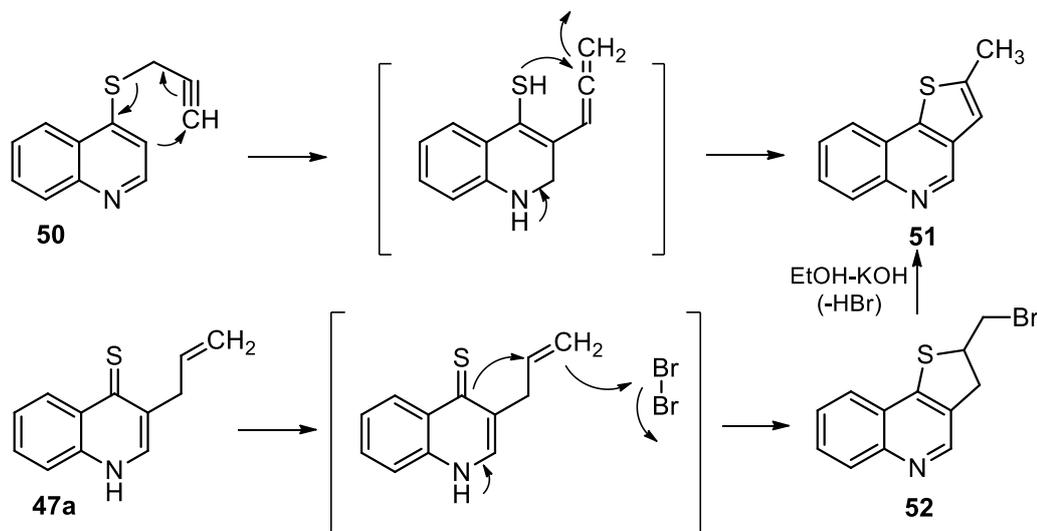
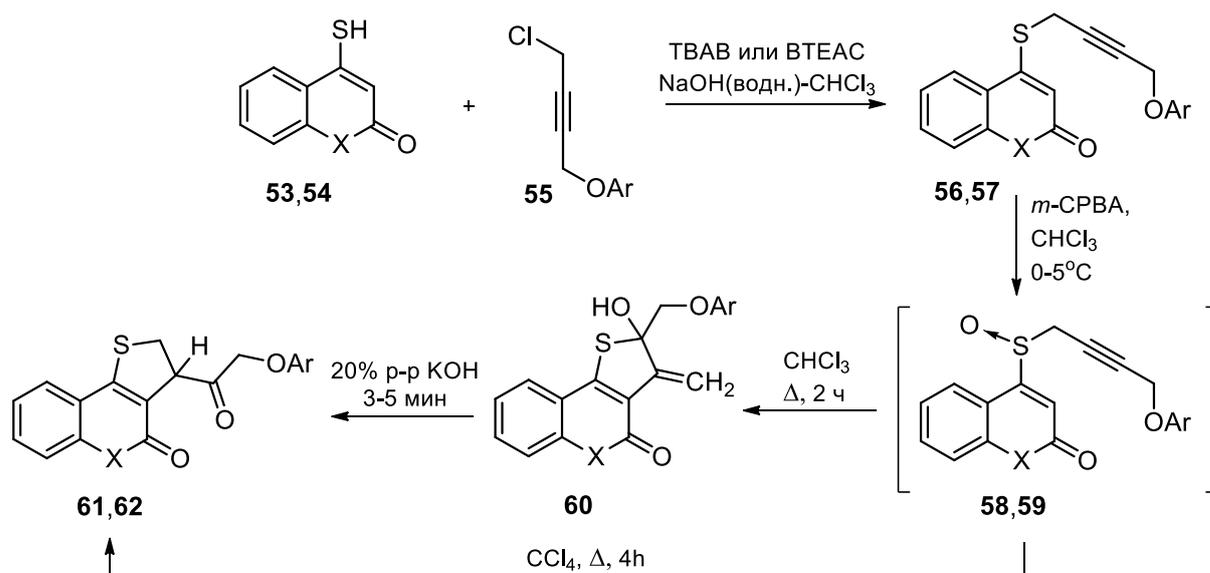


Схема 1.10

Окисление пропаргил сульфидов **56-57** до сульфоксидов **58-59** *m*-хлорпероксибензойной кислотой с последующим нагреванием в галогенуглеводородном растворителе приводит к их тандемной циклизации с образованием 4*H*-тиено[3,2-с]хромен-4-онов **62** с выходами 70-75% или соединений **60** с выходами 93-96%, обработке которых 20%-ным раствором KOH получены стабильные производные тиено[3,2-с]хинолин-4(5*H*)-она **61** с выходами 80-90% (Схема 1.11) [51-52].

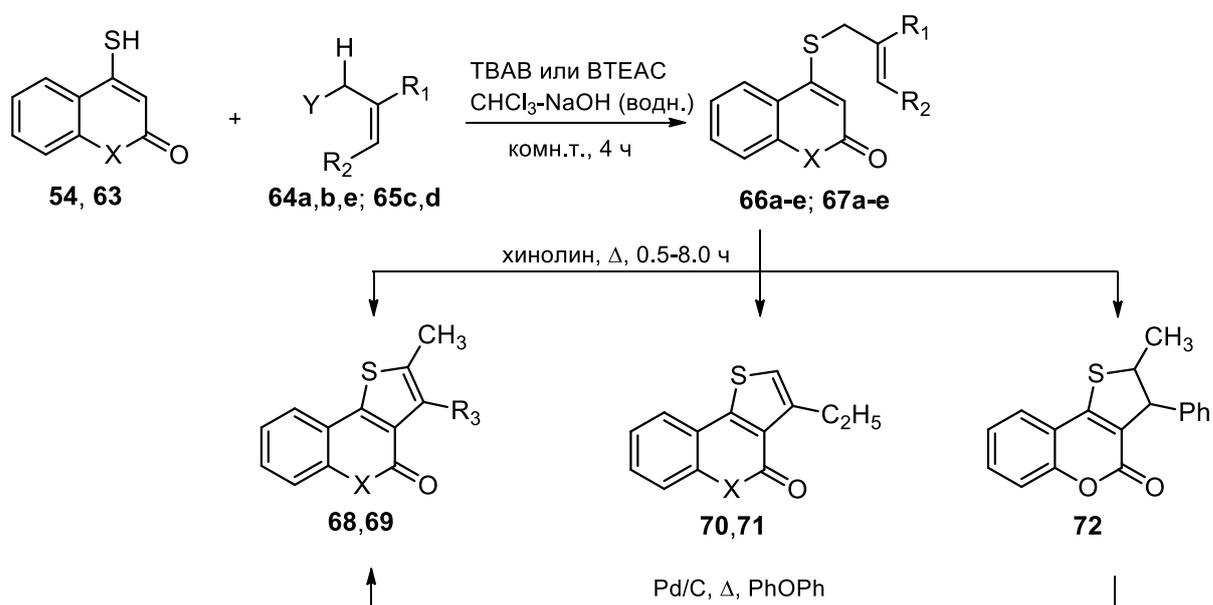


53, 56, 58, 60, 61 X=N-CH₃; **54, 57, 59, 62** X=O
Ar = C₆H₅; 2-MeC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 2-ClC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 2,4-Cl₂C₆H₃; 2,5-Me₂C₆H₃

Схема 1.11

В работах [53-54] была изучена перегруппировка тио-Кляйзена 4-тиоаллилзамещенных кумаринов **66a-e** и тиокумаринов **67a-e**.

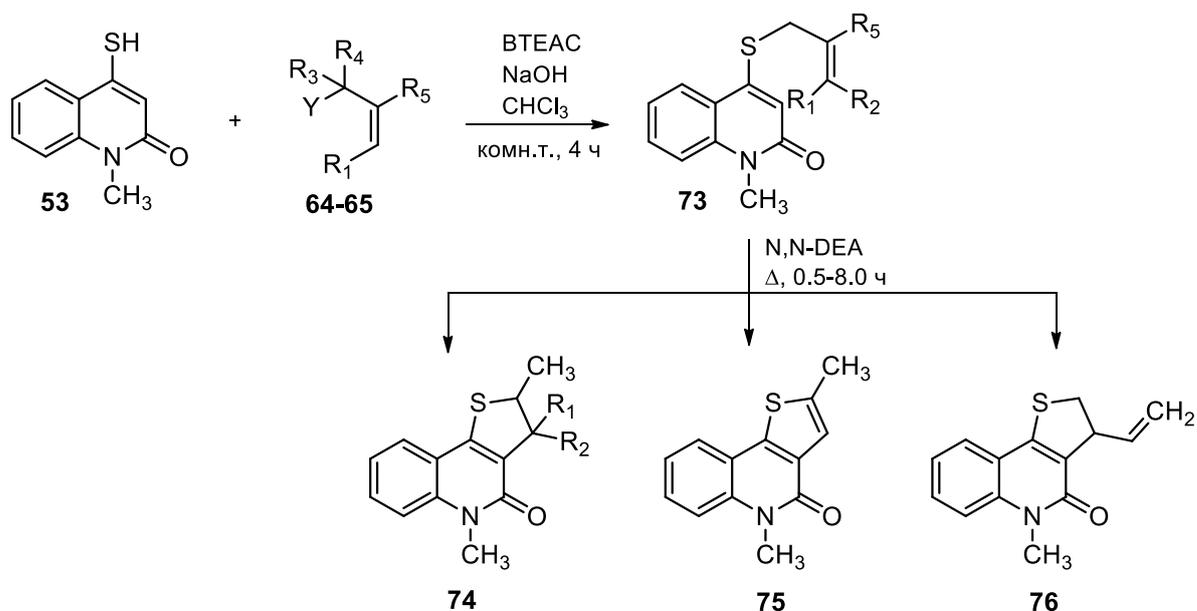
При длительном нагревании соединений **66a-d** и **67a-e** в хинолине наблюдалось образование тиено[3,2-*c*]хроменов и тиено[3,2-*c*]тиохроменов **68-71** с выходами 62-80%. В то же время соединение **66e** в аналогичных условиях превращалось в дигидропроизводное **72**, ароматизация которого в соответствующий продукт **68** ($X=O$, $R_3=Ph$) протекает только при нагревании в дифениловом эфире в присутствии палладия на угле (Схема 1.12).



54, 66, 68, 70 $X=O$; **63, 67, 69, 71** $X=S$ **64** $Y=Br$; **65** $Y=Cl$
a $R_1=R_2=H$; **b** $R_1=H$, $R_2=CH_3$; **c** $R_1=H$, $R_2=CH_2Cl$; **d** $R_1=Cl$, $R_2=H$; **e** $R_1=H$, $R_2=Ph$
 $R_3= H, CH_3, Ph$

Схема 1.12

Аналогичным образом с помощью термической [3,3]-сигматропной перегруппировки тио-Кляйзена 1-метил-4-(проп-2-енилтио)хинолинов **53** были получены тиено[3,2-*c*]хинолоны **74-76** (Схема 1.13) [55].



Y=Br, Cl; R₁=H, CH₃, CH₂Cl; R₂=H, CH₃; R₃=H, CH₃; R₄=H, CH₃; R₅=H, Cl.

Схема 1.13

Соединение **77** при нагревании в хлороформе в течение суток превращалось в 2-метил-2*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-4(3*H*)-тион **78** с выходом 75% (Схема 1.14) [56].

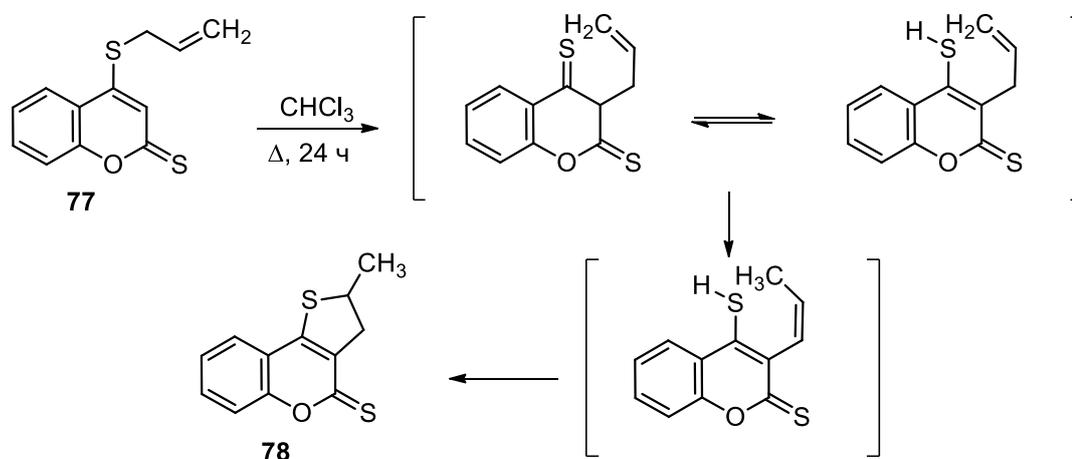
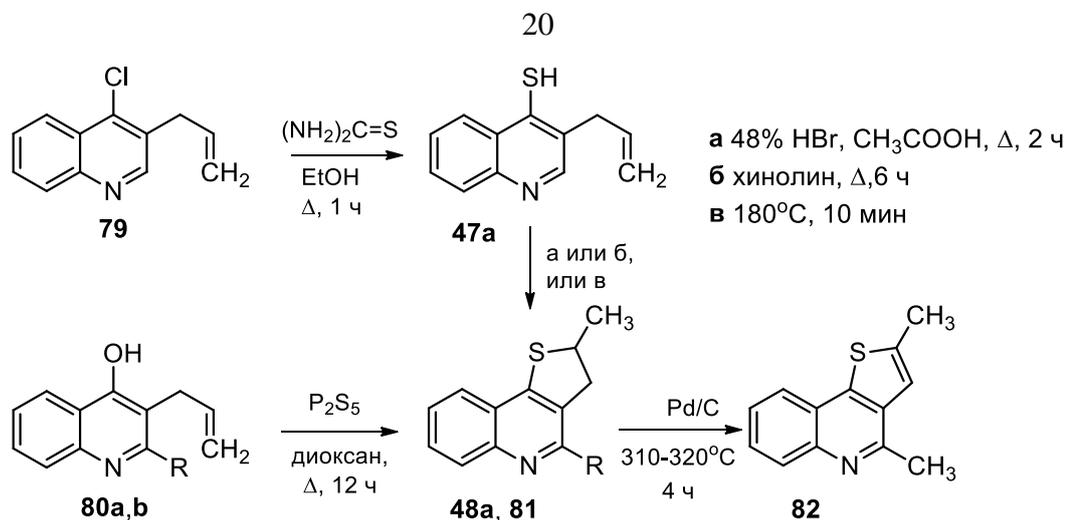


Схема 1.14

В работе [3] 2-метил-2,3-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин **48a** получали из 3-аллилзамещенных хинолинов **47a**, **80a-b** (Схема 1.15).

Циклизацию 3-аллил-4-меркаптохинолина (**47a**) проводили в кипящем хинолине, в кипящей уксусной кислоте в присутствии 48%-ого раствора HBr или при нагревании до 180 °С без растворителя. Лучшие выходы (97.5%) были получены при проведении реакции в хинолине (Схема 1.15).

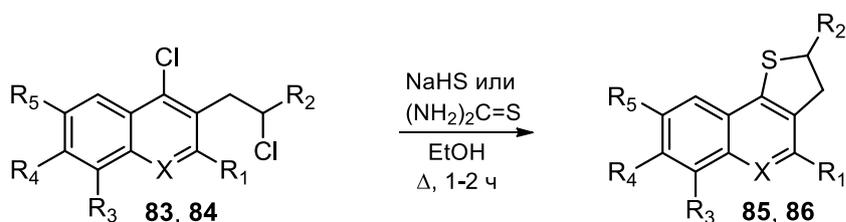


48a, 80a R=H; 80b, 81 R=CH₃

Схема 1.15

Альтернативный путь синтеза **48a, 81** был осуществлен реакцией 3-аллил-4-гидроксихинолинов **80a-b** с пентасульфидом фосфора в диоксане (Схема 1.15) [3, 57]. Дегидрированием соединения **81** в присутствии палладия на угле при нагревании в запаянной ампуле получен 2,4-диметилтиено[3,2-*c*]хинолин **82** [57].

2-Алкил-2,3-дигидротиено[3,2-*c*]хинолины **85** [3, 58] и их *N*-оксиды **86** [4, 59] синтезированы из 3-(2-хлоралкил)-4-хлорхинолинов **83** и их *N*-оксидов **84** нагреванием с тиомочевинной или гидросульфидом натрия в спирте (Схема 1.16).



83, 85 X=N; **84, 86** X=N-O

R₁=H, CH₃; R₂=CH₃, C₂H₅, C₄H₉, C₅H₁₁; R₃=H, Cl; R₄=H, Cl, OCH₃; R₅=H, Cl, OCH₃, CH₃, COOEt, NHC(O)CH₃

Схема 1.16

Синтез 2-фенил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-4-она (**89**) был выполнен достройкой тиофенового цикла по реакции Паалы-Кнорра соединения **88**, полученного алкилированием 4-гидроксикумарина (**1a**) фенацил бромидом (**87**). Выход продукта **89** составил 75% (Схема 1.17) [60].

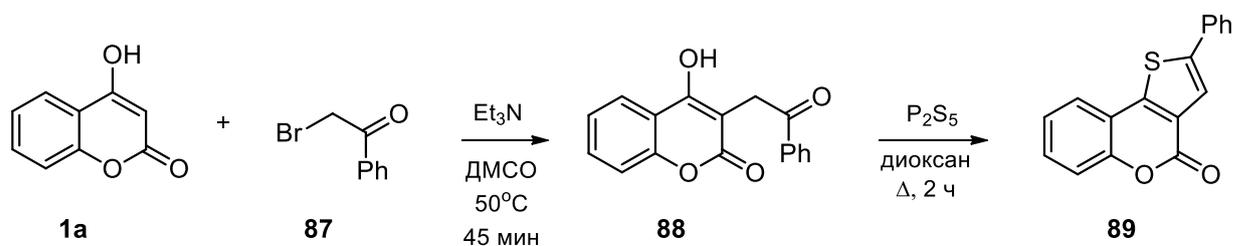


Схема 1.17

В статье [61] описан метод получения 2,4-диметилтиено[3,2-*c*]хинолинов **82a-d**. Для этого 4-хлорхинолины **90,91a-d** превращали в соли хинолантиуруния **92, 94a-d**, а затем в 4-меркаптохинолины **93, 95a-d**, которые под действием 96%-ной серной кислоты подвергались внутримолекулярной циклизации с образованием тиенохинолинов **82a-d** с выходами 85-99% (Схема 1.18).

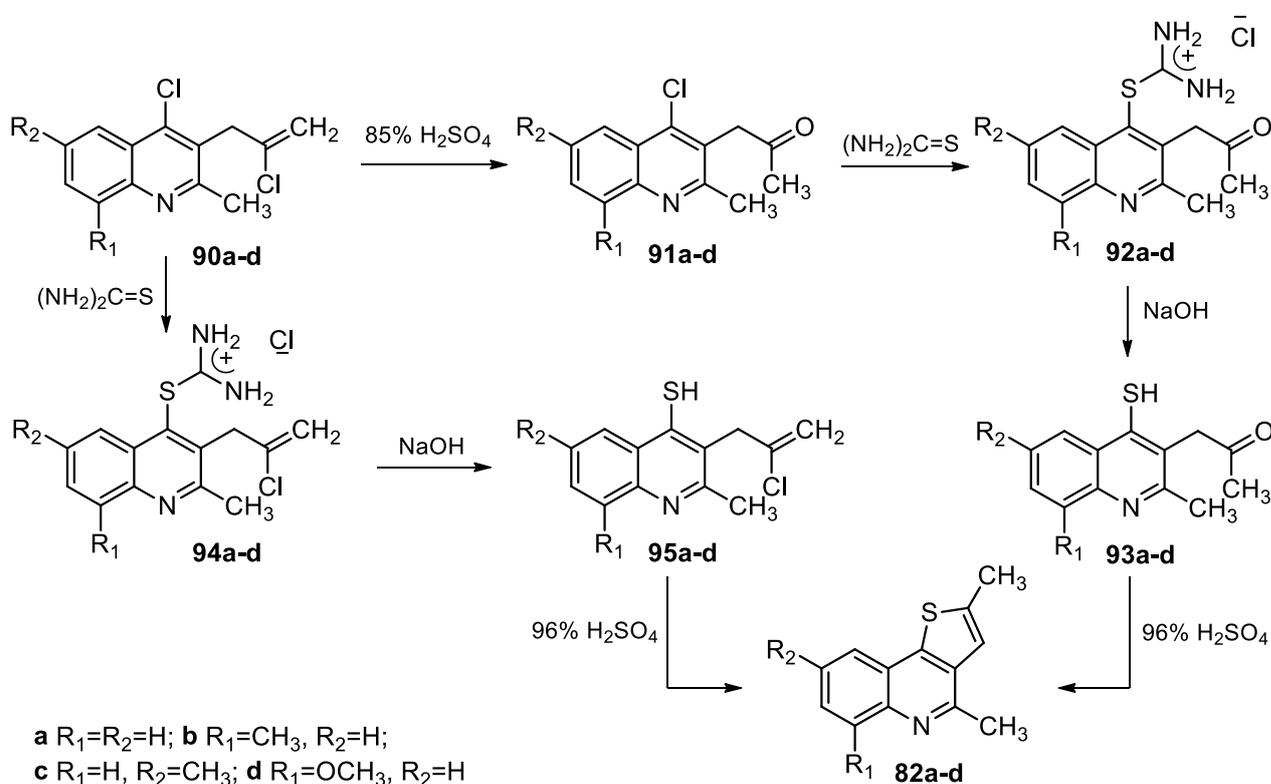


Схема 1.18

В работе [62] осуществлен многостадийный синтез тиено[3,2-*c*]хинолина **101** исходя из 4-гидрокси-2-фенилхинолин-3-карбальдегида **96** (Схема 1.19).

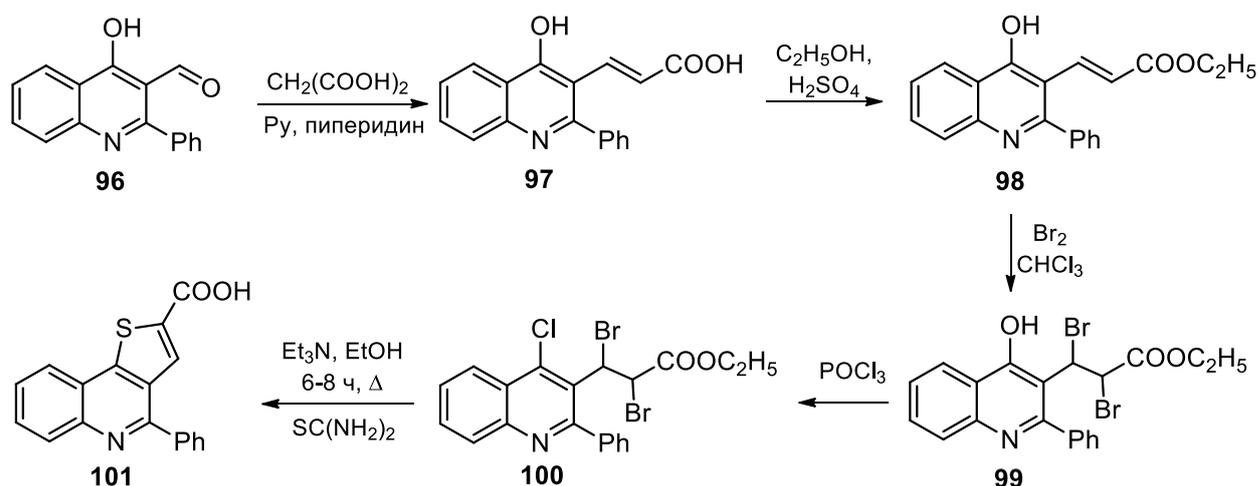


Схема 1.19

Авторами работы [63] было показано, что действие на 3-алкинил-4-метилтио-2*H*-хромены **102a,b** 2-х эквивалентов йода в хлористом метиле приводит к тиено[3,2-*c*]хроменам **103a,b** с выходами 50-80% (Схема 1.20).

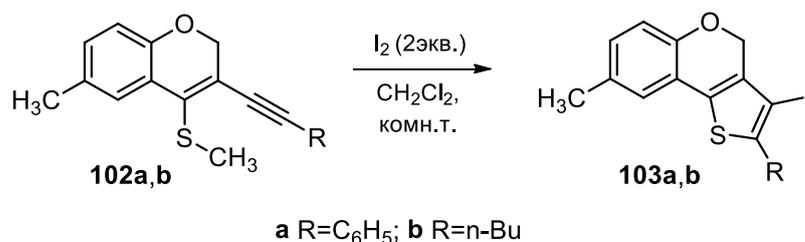


Схема 1.20

1.3 Методы получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротииено[3,2-*c*]хинолинов, основанные на образовании связей C(3)-C(3a) и S-C(9b)



К числу таких методов относится циклизация 3-ацетонилтиокумарина (**104**) в полифосфорной кислоте [64], приводящая к образованию 3-метилтиено[3,2-*c*][1]бензопиран-4(4*H*)-она (**105**) (Схема 1.21). Метод позволяет получить труднодоступные 3-замещенные производные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена.

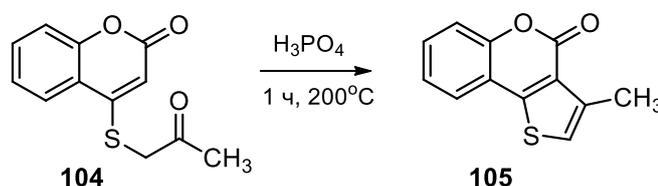


Схема 1.21

Найден одностадийный метод получения бензо[*h*]тиено[3,2-*c*]хинолинонов **112** (Схема 1.22) [65]. Взаимодействием 4-меркаптобензо[*h*]хинолин-2(1*H*)-она (**106**) с диэтил ацеталем хлорацетальдегида (**107**), феноцил бромидом (**108**), хлорацетонитрилом (**109**), а также с 2-броммалонитрилом (**110**) в присутствии карбоната калия были получены бензотиенохинолоны **112a-d** с выходами 68-79%. В единственном случае, при взаимодействии соединения **106** с этил хлорацетатом (**111**) был получен промежуточный продукт *S*-алкилирования **113**, который при действии полифосфорной кислоты превращался в бензо[*h*]тиено[3,2-*c*]хинолон **112f**. Реакция эфира **113** с диметилацеталем диметилформаида (ДМФА-ДМА) приводила к образованию соединения **112e** с высоким выходом (88%).

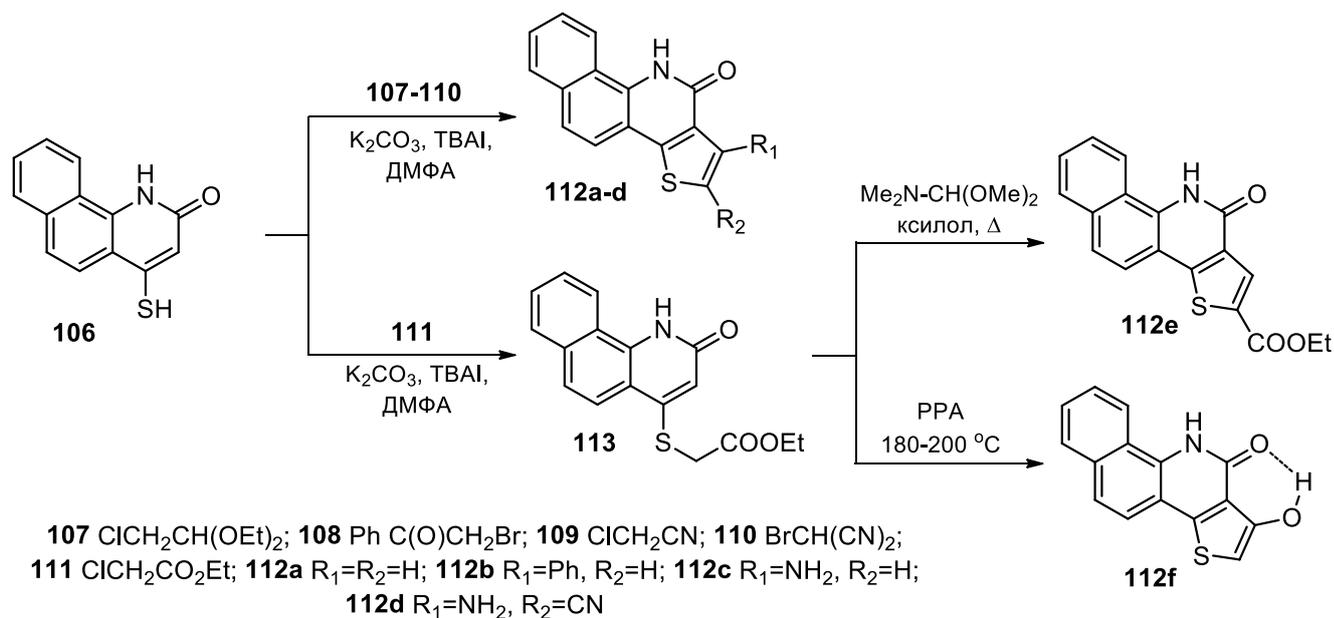


Схема 1.22

Взаимодействием 4-меркаптокумарина (**54**) с пирокатехинами **114a-c** в присутствии гексацианоферрата (III) калия были получены тиокуместаны **115a-c** с выходами 70-82% (Схема 1.23) [66].

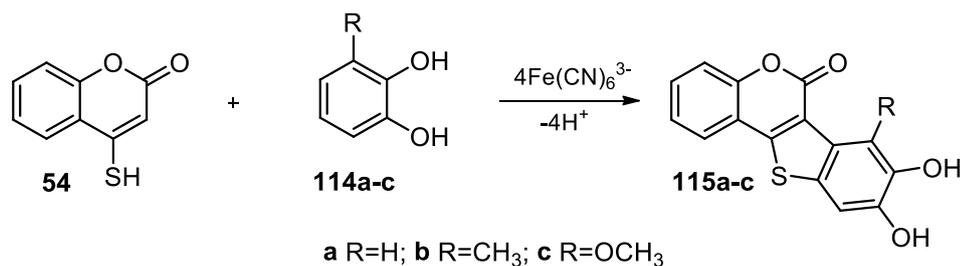
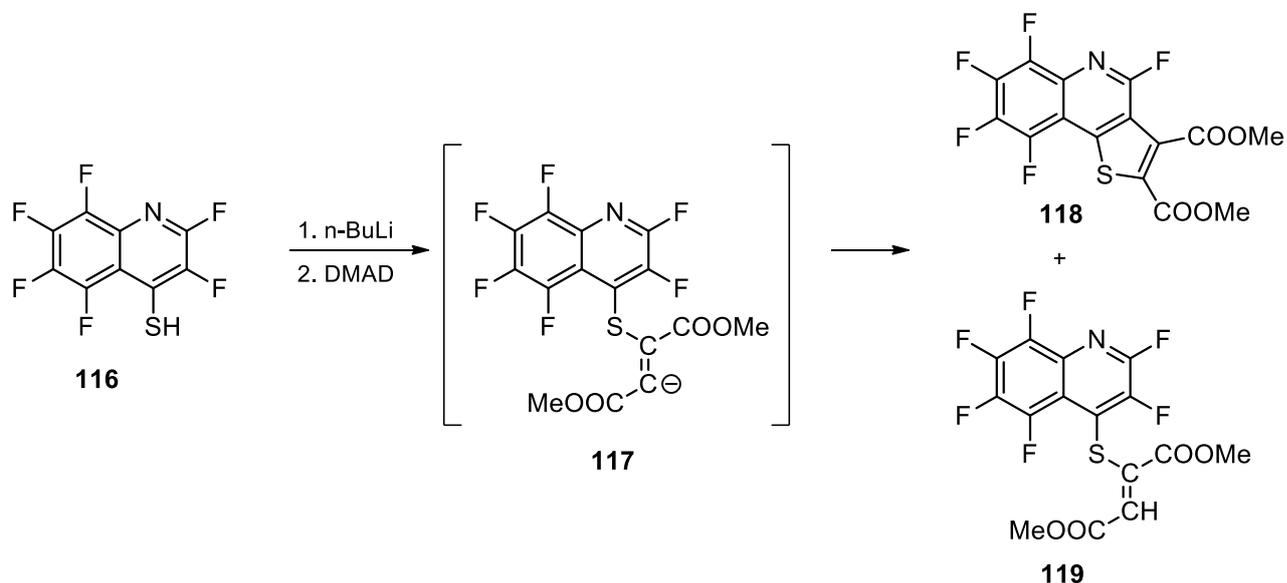
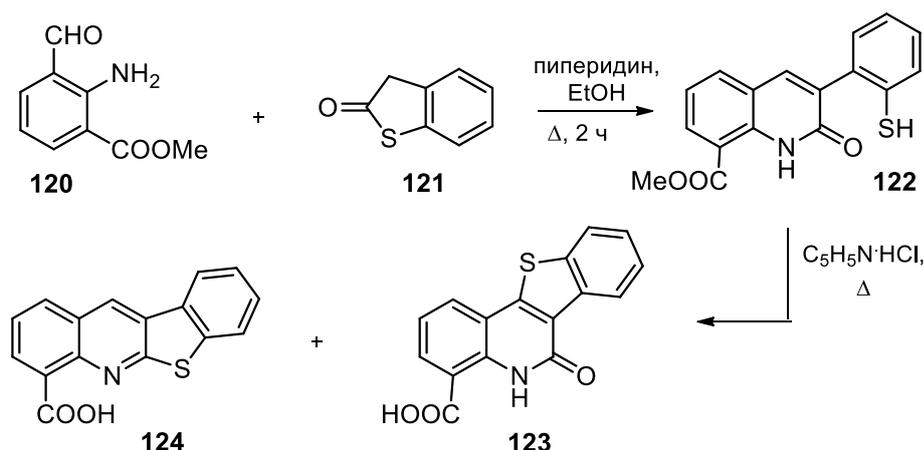


Схема 1.23

Для синтеза тиено[3,2-*c*]хинолина **118** была использована реакция 4-хинолинтиола **116** с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии *n*-бутиллития. Тиено[3,2-*c*]хинолин **118** был получен вместе с соединением **119** с выходами 74 и 13% соответственно (Схема 1.24) [67].

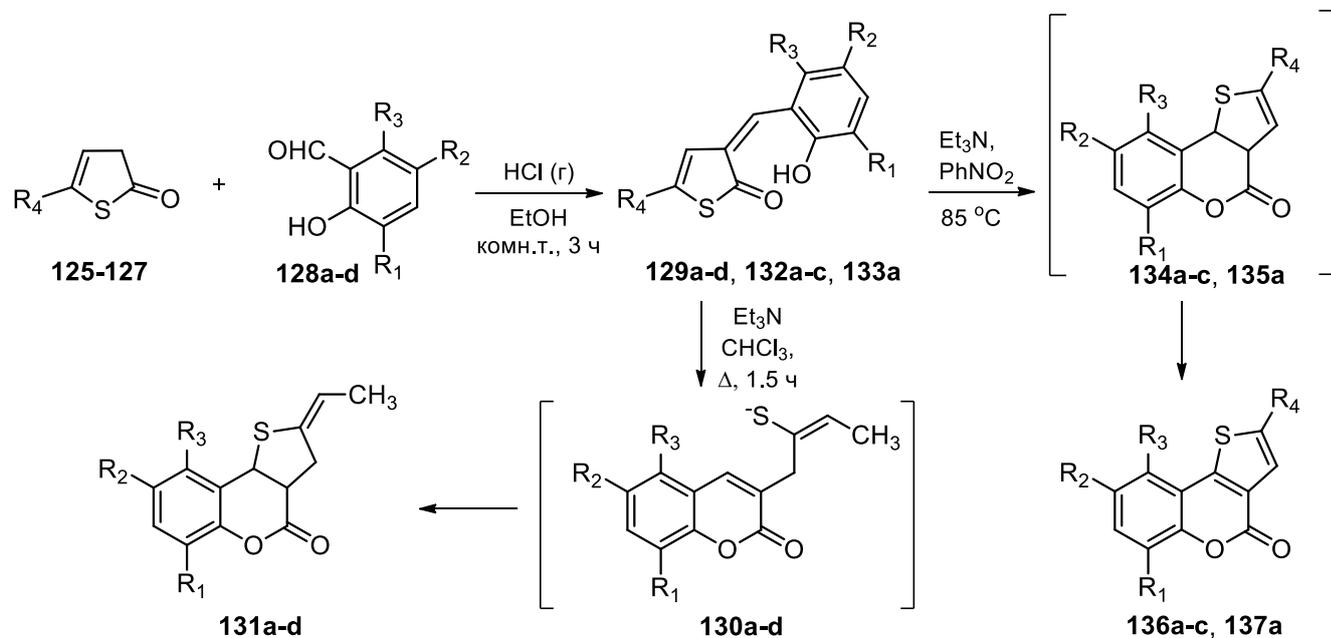


Реакцией метил 2-амино-3-формилбензоата (**120**) с бензо[*b*]тиофен-2-оном (**121**) в присутствии пиперидина при нагревании было получено соединение **122** с выходом 67%, которое при нагревании превращалось в изомерную смесь бензотиенохинолинов **123** и **124** с выходами 29 и 59% соответственно (Схема 1.25) [68].



В работе [69] 4*H*-тиено[3,2-*c*][1]бензопиран-4-оны **131a-d** синтезировали с выходом 25-63% с помощью катализируемой основанием перегруппировки

салицилиден 5-этил-4-тиолен-2-онов **129a-d**, протекающей через образование тиолят-анионов **130a-d**. Соединения **129a-d** получали конденсацией 5-этилтиофен-2(3*H*)-она (**125**) с салициловым альдегидом (**128a**) и его производными **128b-c**, а также с 2-гидрокси-1-нафталальдегидом (**128d**) в кислой среде с выходами 56-85% (Схема 1.26).



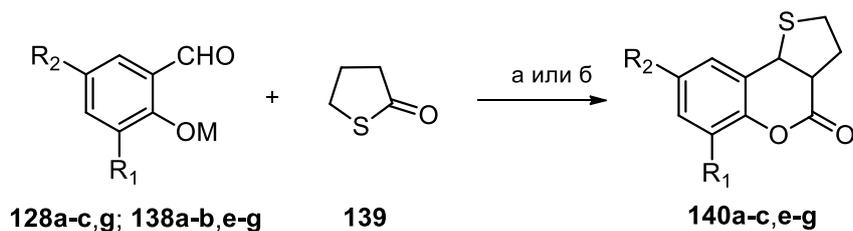
125, 129 $R_4 = \text{C}_2\text{H}_5$; **126, 132, 134, 136** $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5$; **127, 133, 135, 137** $R_4 = \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$
a $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$; **b** $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{Cl}$; **c** $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$; **d** $R_1 = \text{H}$, $R_2 + R_3 = -(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH})-$.

Схема 1.26

В результате взаимодействия 5-арил-4-тиолен-2-онов **126-127** и производных салицилового альдегида (**128 a-c**) в кислой среде были получены соединения **132a-c** и **133a**. Нагревание продуктов конденсации **132a-c**, **133a** до $85\text{ }^\circ\text{C}$ в нитробензоле в присутствии триэтиламина привело к образованию 4*H*-2-арилтиено[3,2-*c*][1]бензопиран-4-онов **136a-c**, **137a** с выходами 43-74% (Схема 1.26) [70].

В работах [71-72] конденсацию салицилальдегида и γ -тиобутиролактона проводили в основной среде. В случае использования в качестве исходных соединений безводных натриевых солей салицилальдегида **138a-b,e-g** реакция приводила к тиенокумаринам **140a-b,e-g** с выходами 7-30%. Получение фенолята из **128a-c,g** непосредственно в реакционной смеси при использовании гидроксида

калия в среде ацетонитрила и диметилформаида способствовало увеличению выходов целевых продуктов **140a-c,g** до 28-51% (Схема 1.27).



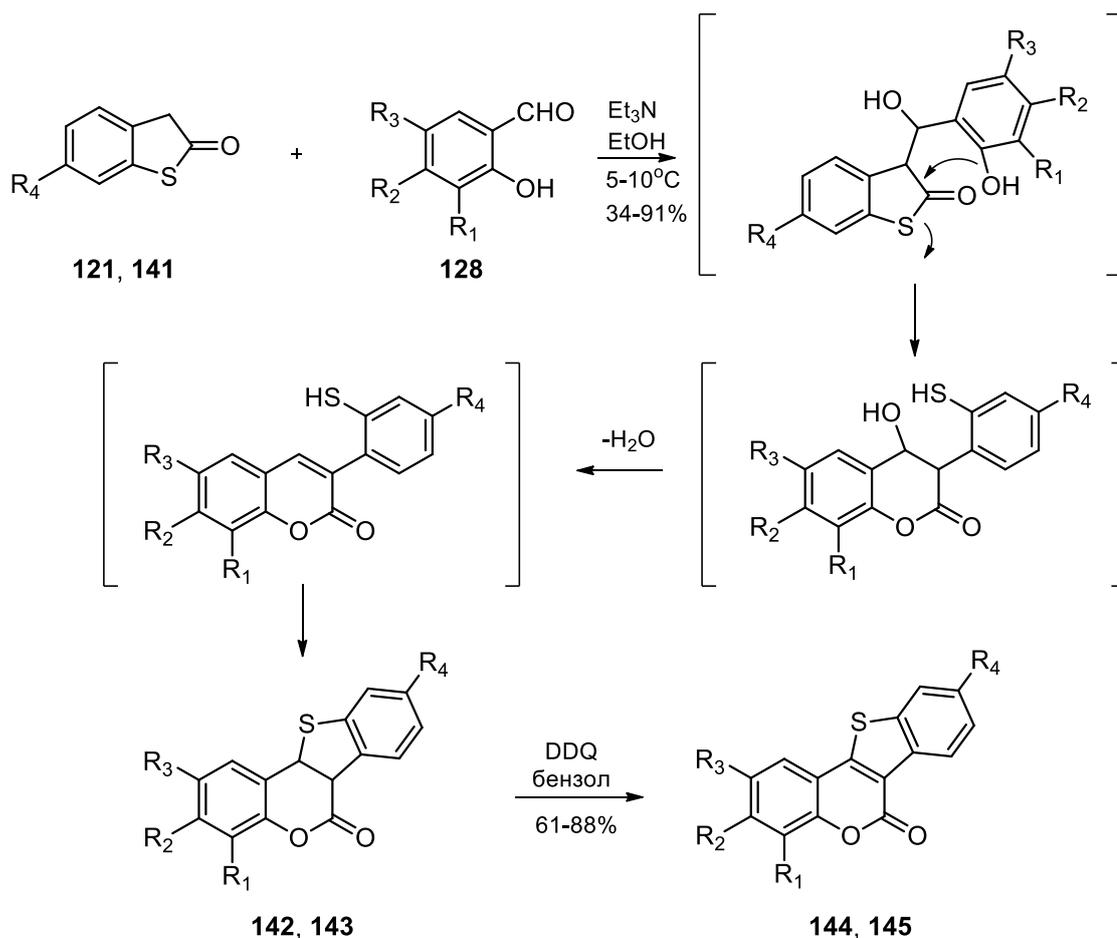
а 1. ДМСО, комн.т.; 2. HCl/H₂O; б 1. КОН/CH₃CN/ДМФА; 2. HCl/H₂O, Δ

128 M=H; 138 M=Na

а R₁=R₂=H; б R₁=H, R₂=Cl; в R₁=OCH₃, R₂=H; е R₁=H; R₂=CH₃; ф R₁=H, R₂=OCH₃; г R₁=H, R₂=Br

Схема 1.27

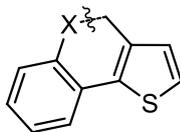
Аналогично были получены дигидро-6*H*-бензотиено[3,2-*c*][1]бензопиран-6-оны **142-143**, окисление которых 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном привело к соединениям **144-145** (Схема 1.28) [73-76].



121, 142, 144. R₄= H; 141, 143, 145. R₄=OMe.
R₁=H, OCH₃; R₂=H, OCH₃; R₃=H, OCH₃, Cl.

Схема 1.28

1.4 Методы получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов, основанные на образовании связи C(4)-X



В синтезе тиено[3,2-*c*]хинолина (**149**) была использована реакция Сузуки для арилирования бромацетиланилином (**146**) *o*-формилтиофенборной кислоты (**147**) в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия (0). Последующий гидролиз амидной группы полученного в результате этого продукта **148** привел к образованию тиено[3,2-*c*]хинолина **149** с выходом 38% (Схема 1.29) [77].

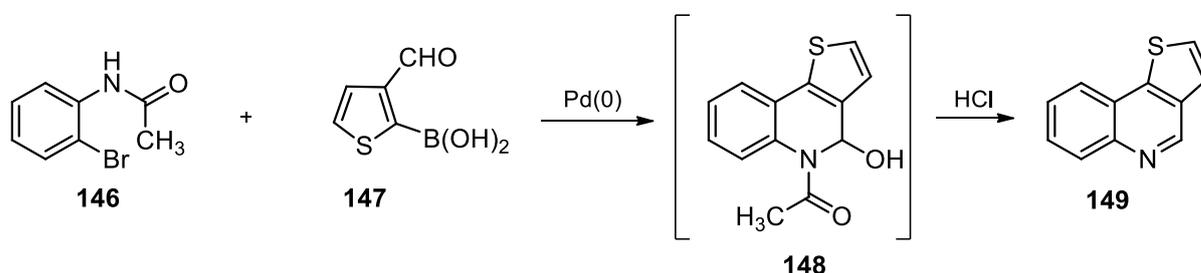


Схема 1.29

В работе [78] на первой стадии синтеза *o*-нитроарилтиофена **152** была использована реакция Стилле для создания связи C-C между ядрами тиофена и нитробензола. Восстановление нитрогруппы 2-(2-нитрофенил)-3-тиофенкарбоксальдегида (**152**) действием аммиачного раствора сульфата железа привело к *N*-оксиду тиено[3,2-*c*]хинолина (**153**) с выходом 77% (Схема 1.30).

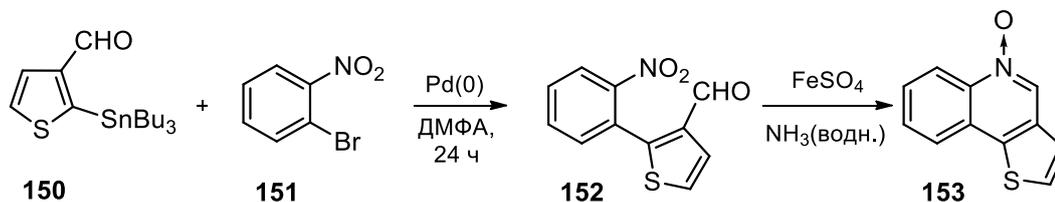


Схема 1.30

Тиено[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-оны **157-158** были получены тандемным синтезом, включающим сочетание Сузуки и последующее замыкание пиридинового цикла. В качестве исходных соединений использовались эфиры 2-бром-3-тиофенкарбоновых кислот **154**, **155** и (*o*-аминофенил)борные кислоты

156a-c (Схема 1.31) [21, 79]. Наибольшие выходы соединений **157** и **158** получены при использовании микроволнового излучения.

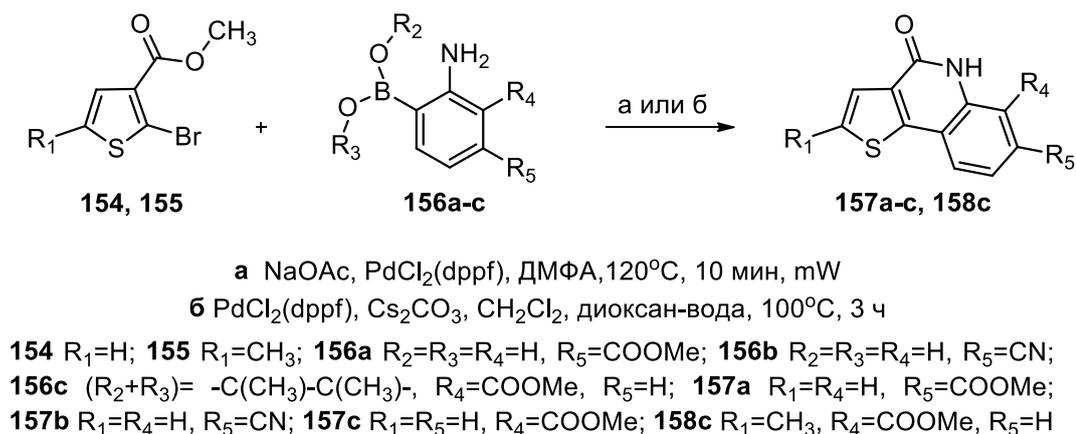


Схема 1.31

В работе [11] для синтеза соединений **162**, **163** был использован 2-(3-нитро-2-тиенил)бензоат (**161**), полученный по реакции Сузуки 2-нитрофенилборной кислоты (**160**) с эфиром 2-йодтиофен-3-карбоновой кислоты **159** (Схема 1.32). Восстановление нитрогруппы соединения **161** железом в уксусной кислоте привело к образованию тиено[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-она (**162**) с выходом 97%, а при использовании цинковой пыли в этаноле была получена гидроксамовая кислота **163** (43.5%).

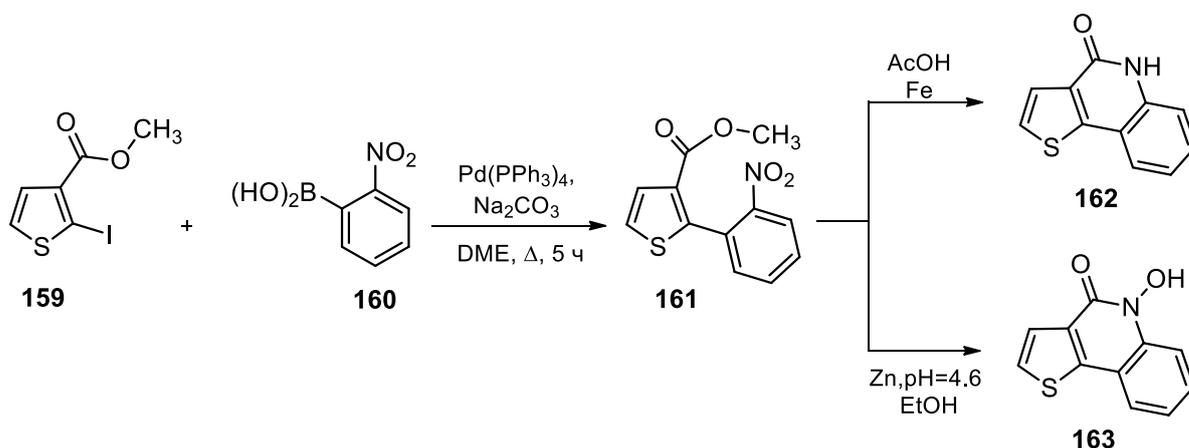


Схема 1.32

Аналогичный подход был использован для получения тиено[3,2-*c*]хромен-4-онов **167a-f**. Лактонизацию соединений **166** осуществляли последовательным действием на него трехбромистого бора, а затем *трет*-бутилата калия (Схема 1.33) [80]. Выходы соединений **167a-f** составили 75-85%.

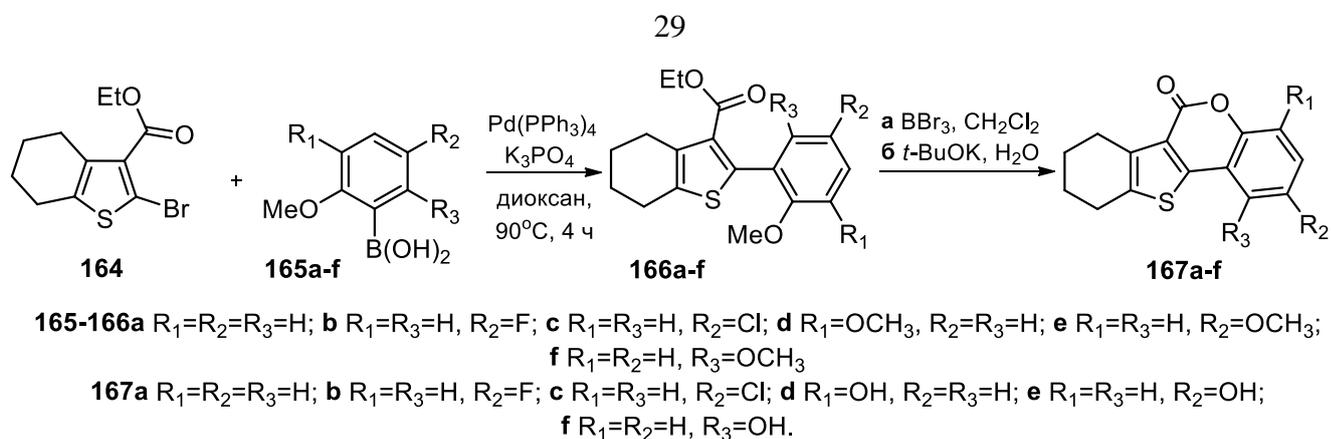


Схема 1.33

В работе [81] для построения бензопиранового цикла были использованы 2-арилбензотиофены **170**, полученные по реакции Сузуки *О*-карбамоил орто-борных кислот **168** с йодбензотиофеном (**169**) с выходом 79-96%. Обработка соединений **170** диизопропиламидом лития приводила к образованию амидов **171**, которые подвергали катализируемой кислотой циклизации в бензопираноны **144** с выходами 77-96% (Схема 1.34).

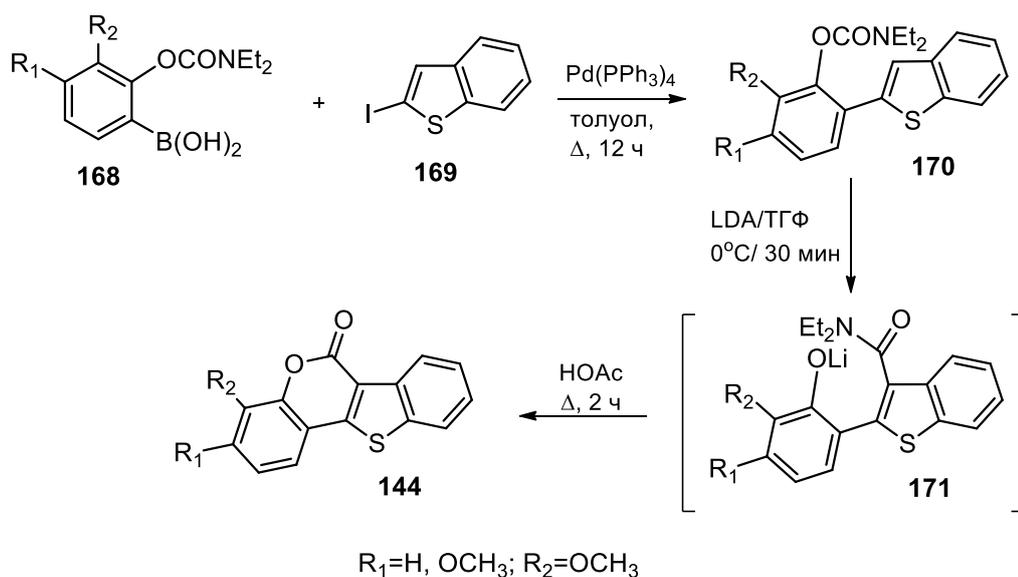


Схема 1.34

Аналогично, действие на карбамат **172** триметилхлорсилана (TMSCl) и диизопропиламида лития (LDA) привело к замыканию цикла и образованию смеси продуктов **173** и **174** с общим выходом 79% (Схема 1.35) [81]. Десилилирование **173** проводили с помощью фторида тетрабутиламмония с образованием 4*H*-тиено[3,2-*c*][1]бензопиран-4-она (**174**) с умеренным выходом.

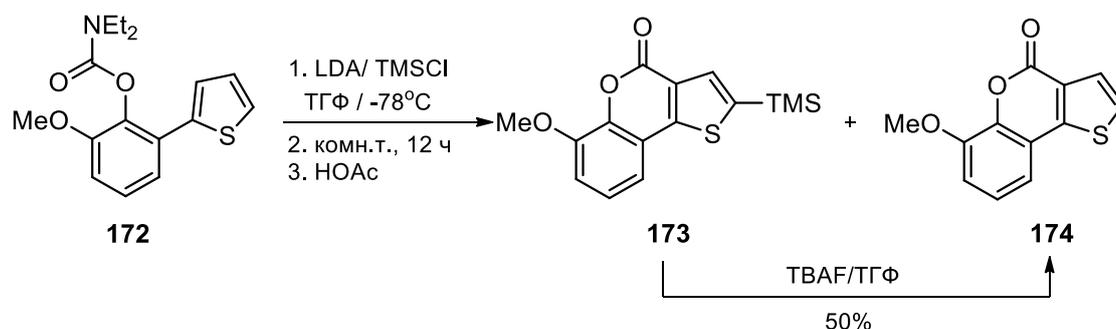


Схема 1.35

Палладий-катализируемой реакцией кросс-сочетания Сузуки *o*-гидроксифенилборной кислоты (**176**) с замещенным 2-бромтиофеном **175** было синтезировано соединение **177** с выходом 88%, циклизация которого под действием BF_3 в дихлорметане привела к спиротиенохромену **178** (Схема 1.36) [82].

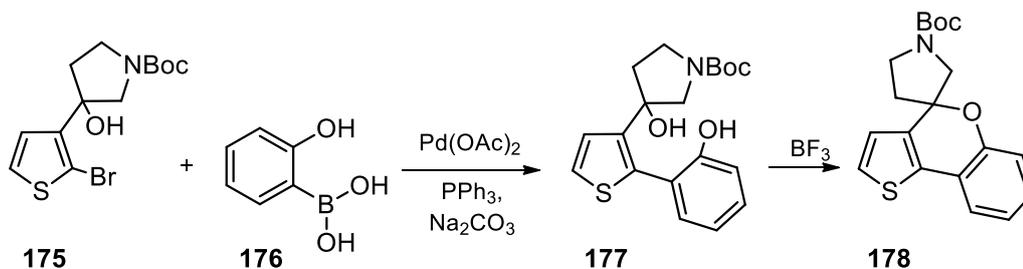


Схема 1.36

4-(Нитрометил)-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен (**180**) был получен тандемным синтезом, включающим в себя последовательно протекающие реакции Сузуки и Михаэля (Схема 1.37) [82].

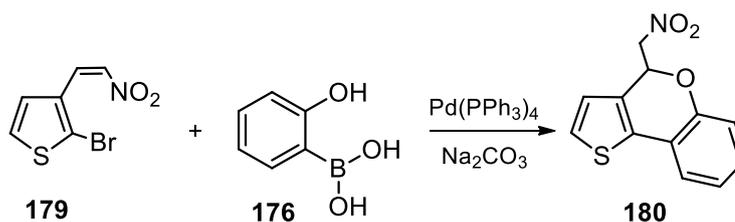


Схема 1.37

Для синтеза сернистого аналога куместана **144a** в качестве исходного соединения был использован бензотиофен **182**, полученный циклизацией соответствующего функционально замещенного арилацетилену **181** при действии йода в хлористом метиле (Схема 1.38) [83]. Карбонилирование соединения **182** окисью углерода в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и поташа в среде ДМФА привело к

6*H*-бензотиено[3,2-*c*]бензопиран-6-ону (11-тиакуместану) (**144a**) с выходом 76% [83].

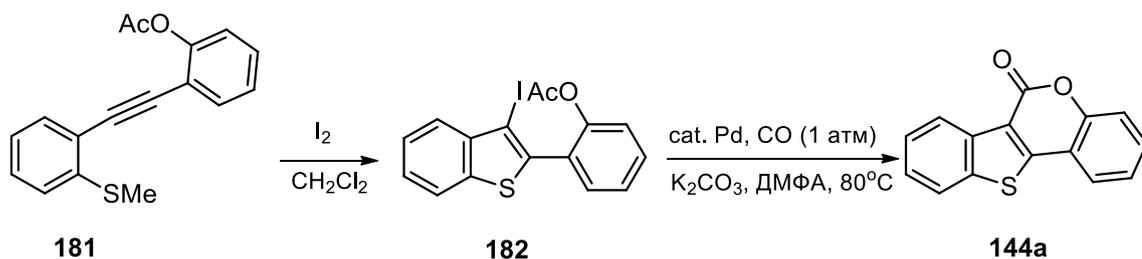


Схема 1.38

Предположительный механизм карбонилирования представлен на схеме 1.39 [83].

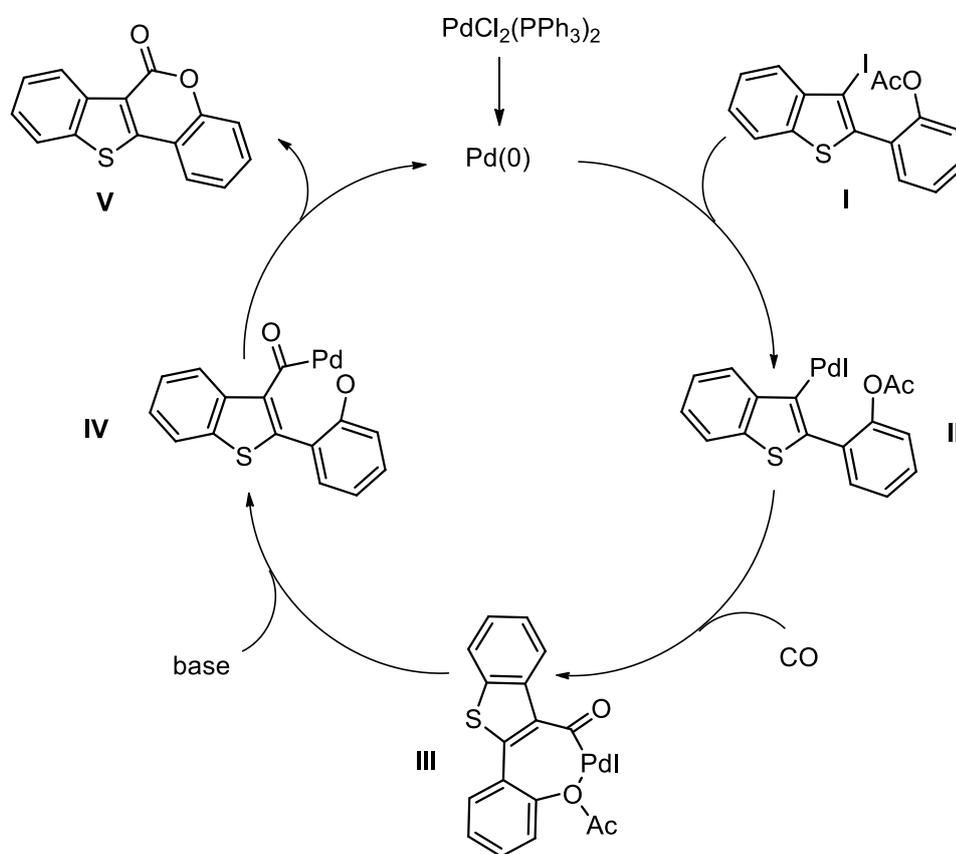
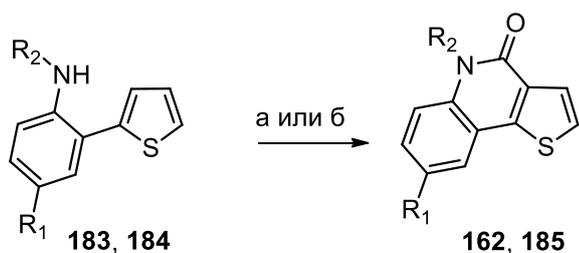


Схема 1.39

Палладий-катализируемым карбонилированием арилтиофенов **183**, **184** синтезированы также тиено[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-оны **162**, **185** [84-85] (Схема 1.40). В работе [84] сообщалось, что наиболее эффективным катализатором являлся $Pd(OAc)_2$, а окислительным агентом - ацетат серебра. Реакцию проводили при нагревании до $80^\circ C$ в ацетонитриле в течение суток. Выход продукта **185** составил 86% (Схема 1.40).



а Pd(OAc)₂(10 мол%), CH₃COOAg (5 экв.), CH₃CN, 80°C, 24 ч, CO (1атм)

б Pd(OAc)₂(3 мол%), Cu(TFA)₂ (1.5 экв.), TFEtOH, 70°C, 3 ч, CO (1атм)

162, 184 R₁=R₂=H; **183, 185** R₁=CH₃, R₂=Ts

Схема 1.40

Тиено[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-он (**162**) был получен с выходом 65% в трифторэтаноле (TFEtOH) из 2-(2-тиенил)анилина **184** и газообразного монооксида углерода в присутствии Pd(OAc)₂ и трифторацетата меди (II) (Cu(TFA)₂) в качестве окислительного реагента при нагревании (Схема 1.40) [85].

Депротонирование спиртовой группы соединения **186** гидридом натрия в ТГФ привело к внутримолекулярному нуклеофильному замещению брома с образованием тиено[3,2-*c*]хромена **187** с выходом 79%. Реакцию проводили в условиях микроволнового излучения (Схема 1.41) [86].

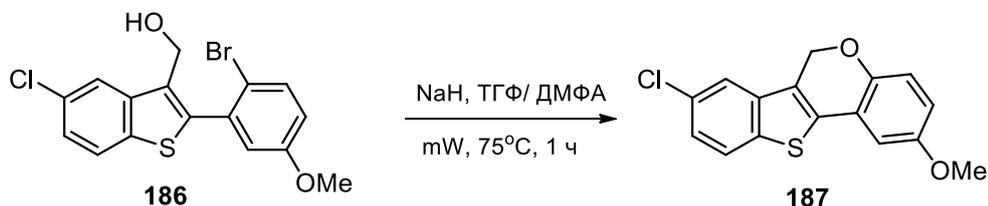
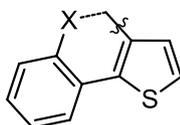


Схема 1.41

1.5 Методы получения тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолинов, основанные на образовании связи C(3a)-C(4)



Тиено- и бензотиено[3,2-*c*]хинолины **195**, **196** были получены реакцией Бишлера-Напиральского при нагревании с POCl₃ амидов **193**, **194** с выходами 62-84%. Исходные соединения **190**, **191** для этой реакции были синтезированы из 1-бром-2-нитробензолов **151a,b** и тиофенборных кислот **188**, **189** с помощью модифицированной реакции Сузуки (Схема 1.42) [25, 26, 87].

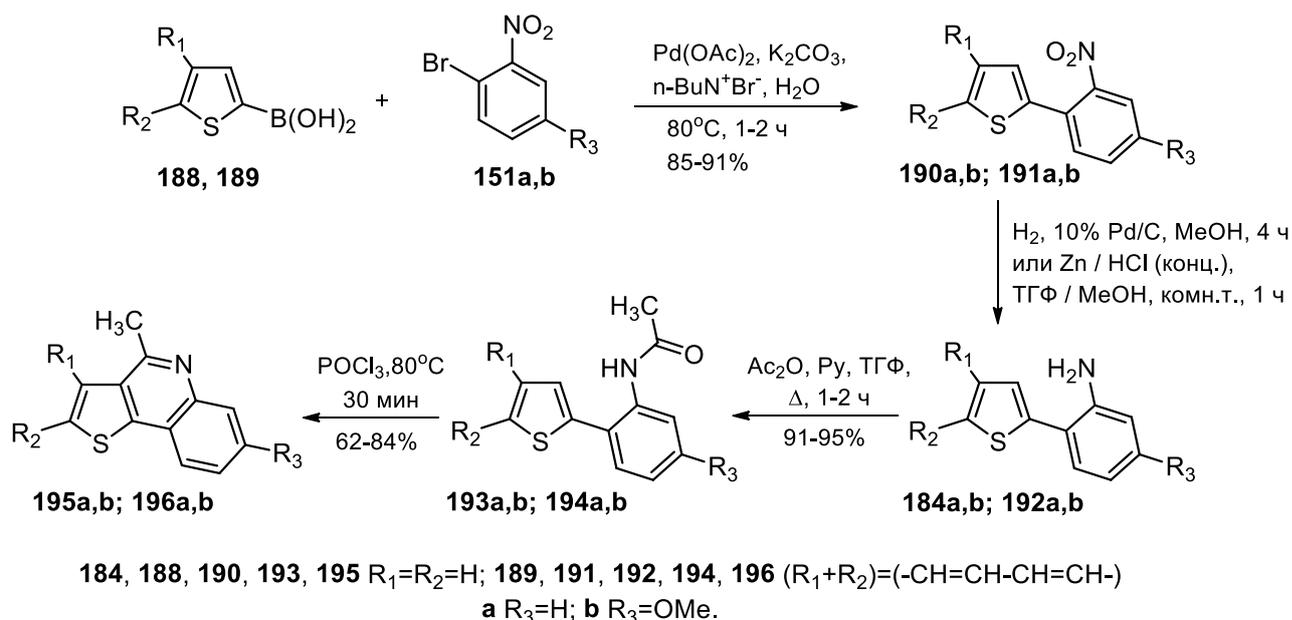


Схема 1.42

В работе [88] получены тиено[3,2-*c*]хинолины фотохимической циклизацией амидинов. Йодамидины **199a,b** были синтезированы термической перегруппировкой триазилинов **198a,b**, полученных из соответствующих альдегидов **197a,b** и 2-йодфенил азид. Взаимодействие йодамидинов **199a,b** с трибутил(2-тиенил)станнаном в присутствии дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия получены соединения **200a,b**, облучение которых ультрафиолетовым светом привело к образованию тиено[3,2-*c*]хинолинов **201a** и **201b** с выходами 44 и 95% соответственно (Схема 1.43).

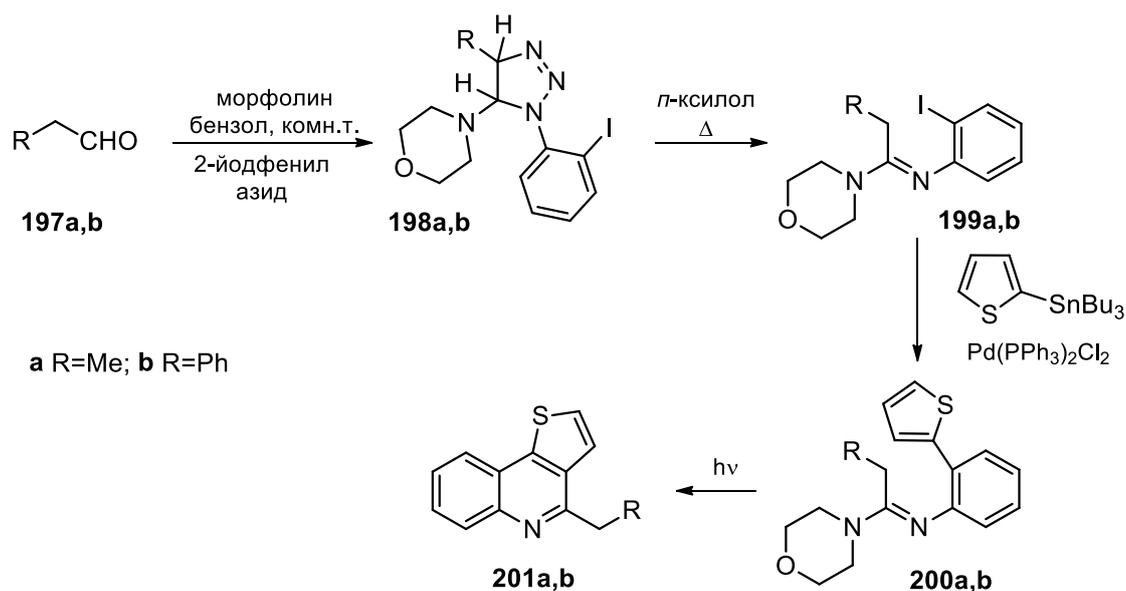


Схема 1.43

Реакция 2-(2-изотиоцианатофенил)тиофена (**202**) с трифлатом дифенилиодония (**203**) в присутствии хлорида меди приводит к 4-(фенилтио)тиено[3,2-*c*]хинолину (**204**) с выходом 78% (Схема 1.44) [89].

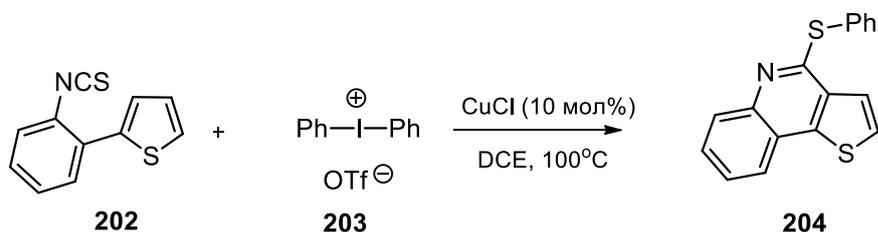


Схема 1.44

В работе [90] для замыкания пиридинового цикла использована реакция амидоалкилирования. При обработке *N*, *O*-ацетала триметилсилилового эфира **205** трифторуксусной кислотой в мягких условиях происходит образование 4-метилтиено[3,2-*c*]хинолин-5(4*H*)-карбоксилата (**206**) с выходом 88% (Схема 1.45).

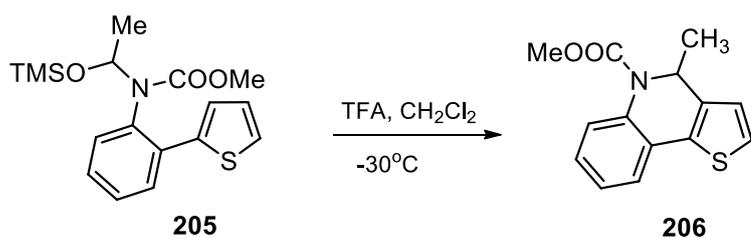


Схема 1.45

В работах [27, 91] предложен метод синтеза 6-арилбензотиено[3,2-*c*]хинолинов **210**, основанный на реакции Пикте-Шпенглера. Исходные соединения для этого получали восстановлением 2-(*o*-нитроарил)бензо[*b*]тиофенов **191** водородом в присутствии Pd/C до 2-(бензо[*b*]тиофен-2-ил)анилинов **192** с выходами 62-94% (Схема 1.46).

Взаимодействием соединений **192** с бензальдегидами **208** при кипячении в толуоле были получены соответствующие основания Шиффа, которые для последующей реакции Пикте-Шпенглера нагревали в присутствии трифторуксусной кислоты с образованием 6-арилбензотиено[3,2-*c*]хинолинов **210** с выходами 29-74%. Циклизация протекала независимо от положения электроноакцепторного заместителя R₂ в производных бензальдегида, однако, в

случае, когда $R_2=p\text{-OMe}$, циклизация не происходит, что объясняется повышенной электронной плотностью на sp^2 -гибридном атоме углерода образующегося имида (Схема 1.46).

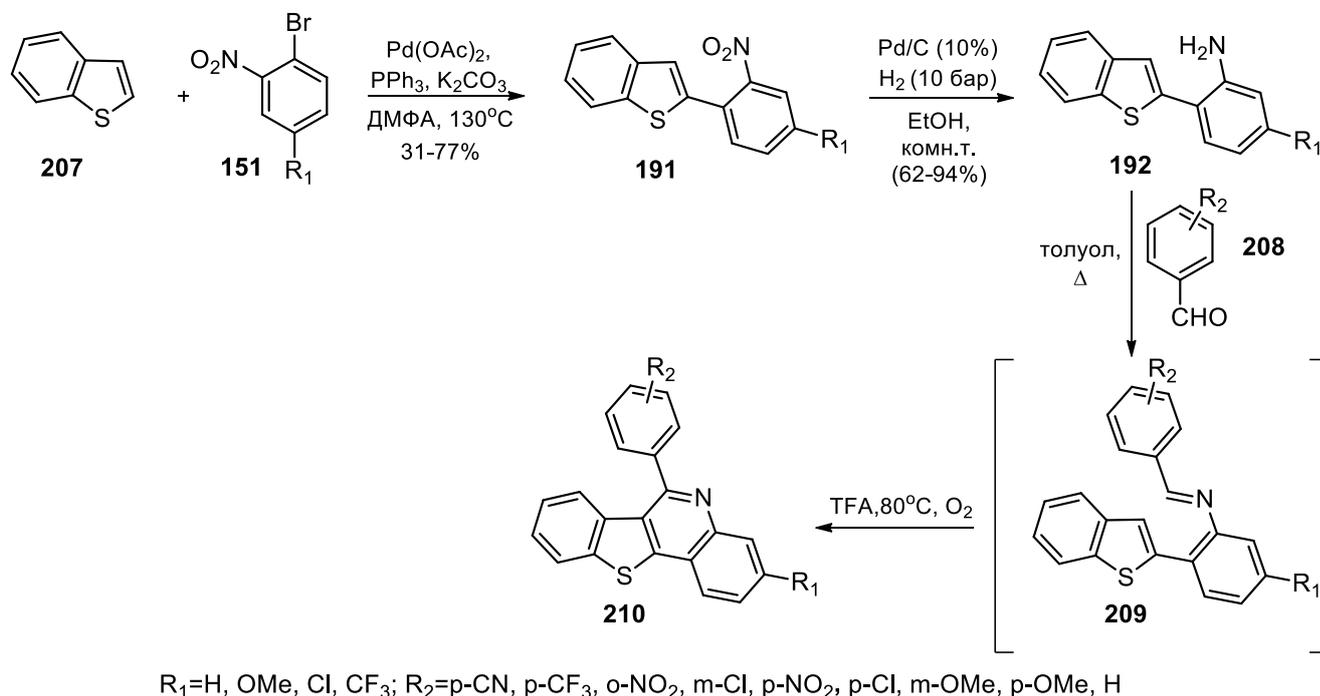


Схема 1.46

Аналогичным образом, реакцией 2-(2-тиенил)анилина (**184a**) и бензальдегида (**208a**) при нагревании в трифторуксусной кислоте в течение нескольких дней был получен 4-фенилтиено[3,2-*c*]хинолин (**211**) с выходом 45% (Схема 1.47) [92].

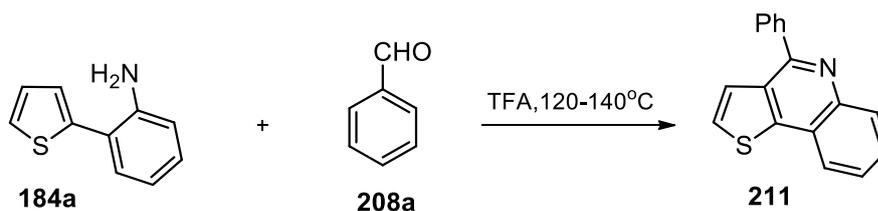


Схема 1.47

В работе [93] было изучено палладий-катализируемое окислительное кросс-сочетание 2-ариланилинов и активированных олефинов. Взаимодействием 4-метил-*N*-[2-(2-тиенил)фенил]бензолсульфонамида (**212**) с этил акрилатом (**213**) в присутствии диацетата палладия и пероксидисульфата калия как окислительного агента были получены продукты **214** и **215** с выходами 68 и 26% соответственно (Схема 1.48).

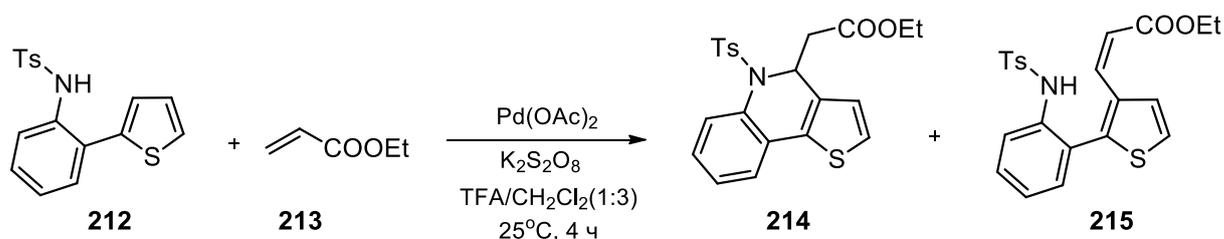


Схема 1.48

В то же время реакция 2-(2-тиенил)анилина (**184a**) и метилакрилата (**216**) в присутствии PdCl_2 , $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ в среде трифторэтанола привела к смеси тиено[3,2-*c*]хинолинов **217** и **218** в соотношении 4:1 с общим выходом 50% (Схема 1.49) [94].

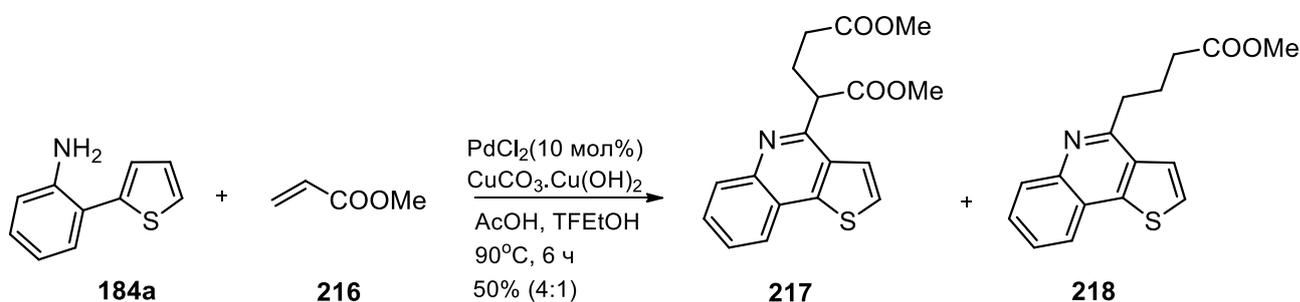
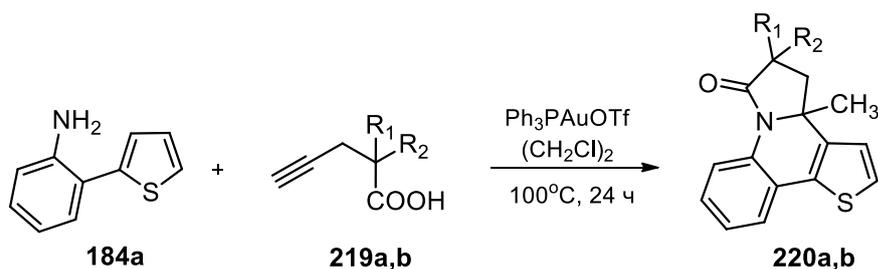


Схема 1.49

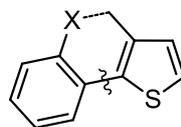
Взаимодействием 2-(2-аминофенил)тиофена (**184a**) с алкиновыми кислотами в дихлорэтаноле в присутствии Ph_3PAuOTf при нагревании были получены 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*c*]хинолины **220a** и **220b** с выходами 71 и 79% соответственно (Схема 1.50) [95].



219-220a $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$; **b** $\text{R}_1+\text{R}_2=(\text{CH}_2)_5$

Схема 1.50

1.6 Методы получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротииено[3,2-*c*]хинолинов, основанные на образовании связи C(9a)-C(9b)



В работе [96] для построения связи арил-гетарил была использована реакция Ульмана. Обработка 2-бром-3-[(1-бромнафтален-2-ил)оксиметил]тиофена (**221**) *tert*-бутиллитием, а затем цианидом меди привела к образованию бисарилкупрата (**222**), который при окислении кислородом при -120°C превращался в 4*H*-тиено[3,2-*c*][1]нафтопиран (**223**) с выходом 72% (Схема 1.51).

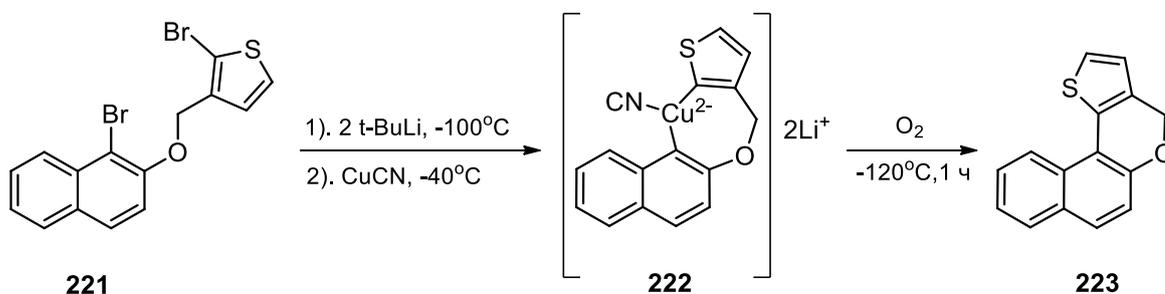


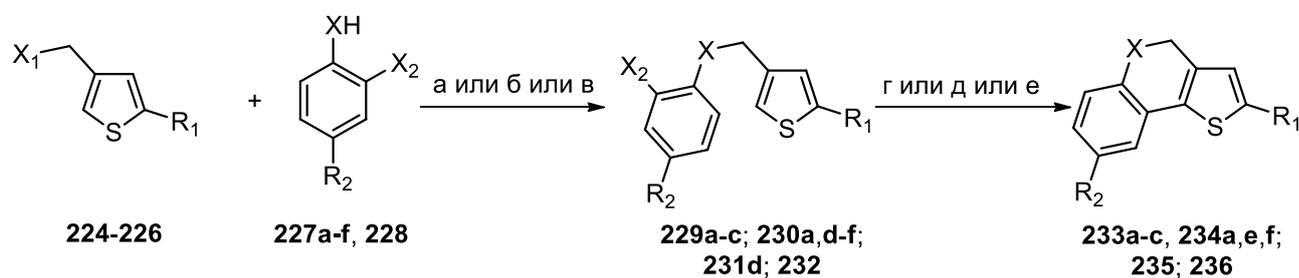
Схема 1.51

В работах [97-99] изучено палладий-катализируемое внутримолекулярное арилирование соединений **229-232**, которые были синтезированы реакцией 2-галогенфенолов **227a-f** или *N*-(2-йодфенил)-4-метилбензолсульфонамида (**228**) с 4-галогенметилтиофенами **224-226** в присутствии карбоната калия с выходами 42-97% (Схема 1.52).

Было установлено, что замыкание цикла протекало в присутствии диацетата палладия и K_2CO_3 [98, 99] или KOAc [97] в среде ДМСО [98], CH_3CN [99] или ДМА [97] при нагревании.

Внутримолекулярная циклизация 3-[(2-йодфеноксид)метил]тиофена (**230a**) и 3-[(2-бромфеноксид)метил]тиофена (**230d**) в условиях «г» (Схема 1.52) приводила к образованию одного продукта **234a** с выходами 92 и 57%, соответственно [98]. Соединение **234a** также было получено с помощью одnoreакторного синтеза в работе [98]. Для этого соединения **225** и **227a**

обрабатывали карбонатом калия в ДМСО при 100°C в течение 1 ч с последующим добавлением каталитической системы (Pd(OAc)₂, PPh₃) и нагреванием в течение 24 ч. Выход **234a** в этом случае составил 82%.



а K₂CO₃, ДМСО, 100°C, 1 ч; **б** K₂CO₃, ДМФА, 70°C, 15 ч; **в** K₂CO₃, ДМФА, комн.т.;
г Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃, ДМСО, N₂, 100°C, 24 ч; **д** Pd(OAc)₂, KOAc, ДМА, 80°C, 3 ч;
е Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃, CH₃CN, N₂, 80°C, 5 ч

224 R₁=CHO, X₁=Cl; **225** R₁=H, X₁=Br; **226** R₁=CH₂Ph, X₁=Br; **227a** X=O, X₂=I, R₂=H; **227b** X=O, X₂=I, R₂=Cl; **227c** X=O, X₂=I, R₂=CH₃; **227d** X=O, X₂=Br, R₂=H; **227e** X=O, X₂=I, R₂=*t*-Bu; **227f** X=O, X₂=I, R₂=NO₂; **228** X=N-Ts, X₂=I, R₂=H; **229a** R₁=CHO, X=O, X₂=I, R₂=H; **229b** R₁=CHO, X=O, X₂=I, R₂=Cl; **229c** R₁=CHO, X=O, X₂=I, R₂=CH₃; **230a** R₁=H, X=O, X₂=I, R₂=H; **230d** R₁=H, X=O, X₂=Br, R₂=H; **230e** R₁=H, X=O, X₂=I, R₂=*t*-Bu; **230f** R₁=H, X=O, X₂=I, R₂=NO₂; **231d** R₁=CH₂Ph, X=O, X₂=Br, R₂=H; **232** R₁=CH₂Ph, X=N-Ts, X₂=I, R₂=H; **233a** R₁=CHO, X=O, R₂=H; **233b** R₁=CHO, X=O, R₂=Cl; **233c** R₁=CHO, X=O, R₂=CH₃; **234a** R₁=H, X=O, R₂=H; **234e** R₁=H, X=O, R₂=*t*-Bu; **234f** R₁=H, X=O, R₂=NO₂; **235** R₁=CH₂Ph, X=O, R₂=H; **236** R₁=CH₂Ph, X=N-Ts, R₂=H

Схема 1.52

Внутримолекулярное арилирование тиофенового цикла соединений **229a-c**, содержащих формильную группу в тиофеновом ядре, протекало с образованием продуктов **233a-c** с выходами 20-69% (Схема 1.52) [99]. Реакцию проводили в присутствии Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃, а также четвертичной аммониевой соли при температуре 80°C в ацетонитриле в течение 5 ч. В работе [97] было показано, что аналогичное палладий-катализируемое внутримолекулярное арилирование может быть применено для синтеза 2-бензил-5-[(4-метилфенил)сульфонил]-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина **236** с выходом 85% (условия «д», Схема 1.52).

Синтез 5-метилтиено[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-онов **242a,b** был осуществлен внутримолекулярной циклизацией **241a,b** в присутствии тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (0) и ацетата калия (Схема 1.53) [100]. Реакцию проводили при нагревании в течение 24 ч в среде диметилацетамида или при воздействии микроволнового излучения в течение 12 мин. Выходы продуктов **242** составили 60-68%. Исходные соединения для этой реакции **241a,b**, получали ацилированием *o*-йоданилинов **239a,b** хлорангидридом 3-тиофенкарбоновой

кислоты (**238**) с последующим алкилированием полученных вторичных амидов **240a,b** метилиодидом в присутствии гидрида натрия (Схема 1.53).

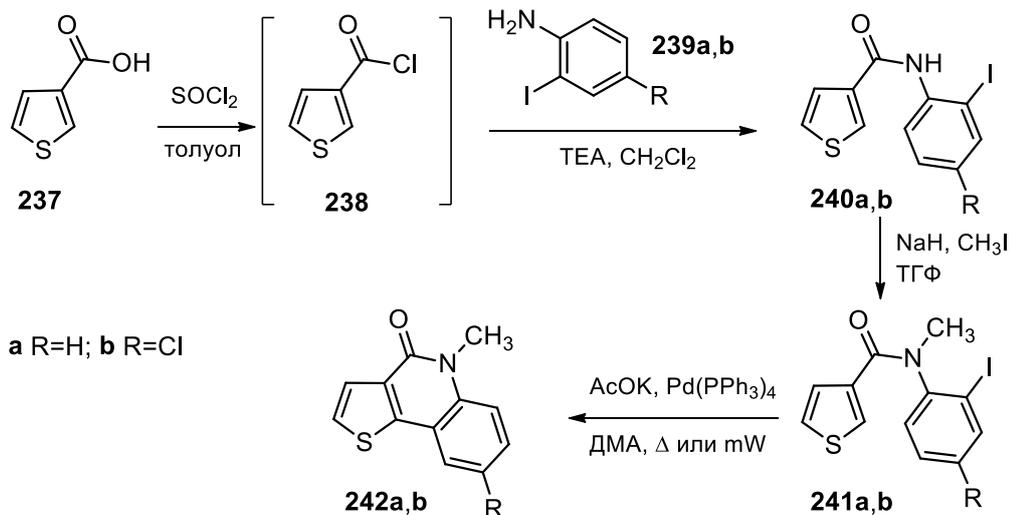


Схема 1.53

Для внутримолекулярного арилирования *N*-замещенного *o*-бромбензанилида **243b** был использован комплекс палладия **245**, ацетат калия в качестве основания и смесь диметилацетамид-вода как растворитель. Продуктом реакции являлся тиено[3,2-*c*]хинолин **244b** (Схема 1.54) [101].

Авторы статьи [102] предложили альтернативный путь синтеза тиено[3,2-*c*]хинолина **162** (Схема 1.54) на основе 2-галогенбензамидов с использованием мягких условий реакции: *tert*-бутилата калия и каталитических количеств азоизобутилонитрила в качестве радикального инициатора в среде бензола или мезитилена. Тиено[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-он (**162**) был получен с выходом 75% [102].

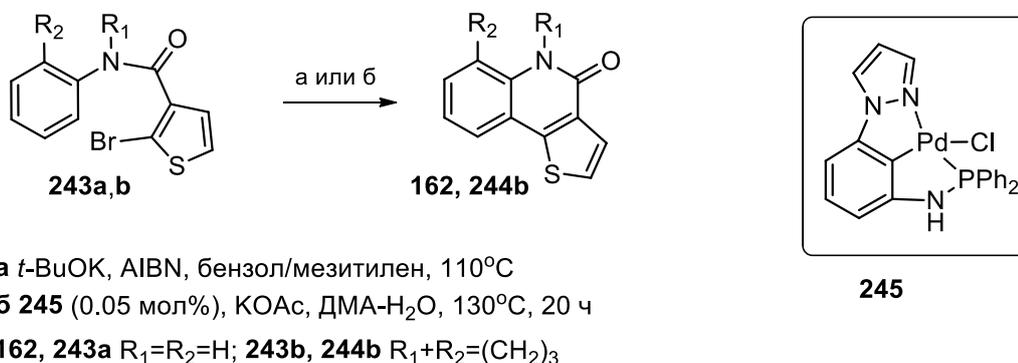
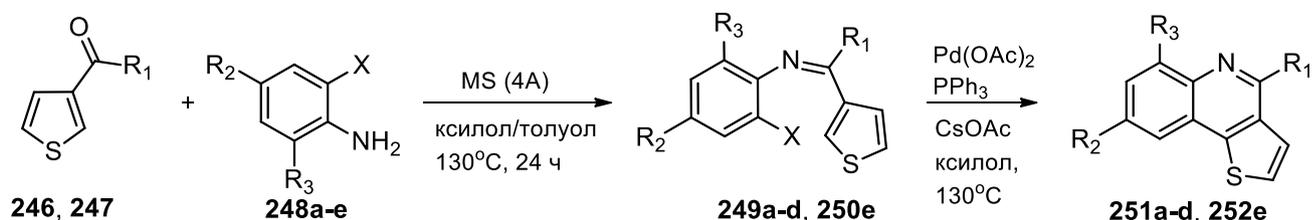


Схема 1.54

N-(2-Галогенфенил)тиофен имины **249-250**, полученные взаимодействием 2-галогенанилинов **248a-e** и тиофен-3-карбальдегида (**246**) или 1-(3-тиенил)этанона (**247**), также подвергаются внутримолекулярному палладий-катализируемому арилированию с образованием тиено[3,2-*c*]хинолинов **251a-d** с выходами 70-93% и **252e** с выходом 55% (Схема 1.55) [103].



246 $R_1=H$; **247** $R_1=CH_3$; **248a** $R_2=R_3=H$, $X=Br$; **248b** $R_2=R_3=F$, $X=Br$; **248c** $R_2=CF_3$, $R_3=H$, $X=I$; **248d** $R_2=Me$, $R_3=H$, $X=Br$; **248e** $R_2=R_3=H$, $X=Br$; **249a** $R_1=H$, $R_2=R_3=H$, $X=Br$; **249b** $R_1=H$, $R_2=R_3=F$, $X=Br$; **249c** $R_1=H$, $R_2=CF_3$, $R_3=H$, $X=I$; **249d** $R_1=H$, $R_2=Me$, $R_3=H$, $X=Br$; **250e** $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$, $X=Br$; **251a** $R_1=H$, $R_2=R_3=H$; **251b** $R_1=H$, $R_2=R_3=F$; **251c** $R_1=H$, $R_2=CF_3$, $R_3=H$; **251d** $R_1=H$, $R_2=Me$, $R_3=H$; **252e** $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$

Схема 1.55

1.7 Другие методы получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов

В работах [104-105] описано внутримолекулярное циклоприсоединение 1,3-диполя гидроксида ангидро-4-гидрокситиазолия к тройной связи в соединении **254** с образованием неустойчивого аддукта **255**, который в условиях реакции превращался в 1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-2(5*H*)-оны **256** и 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромены **11a**, **234a**, **257** (Схема 1.56).

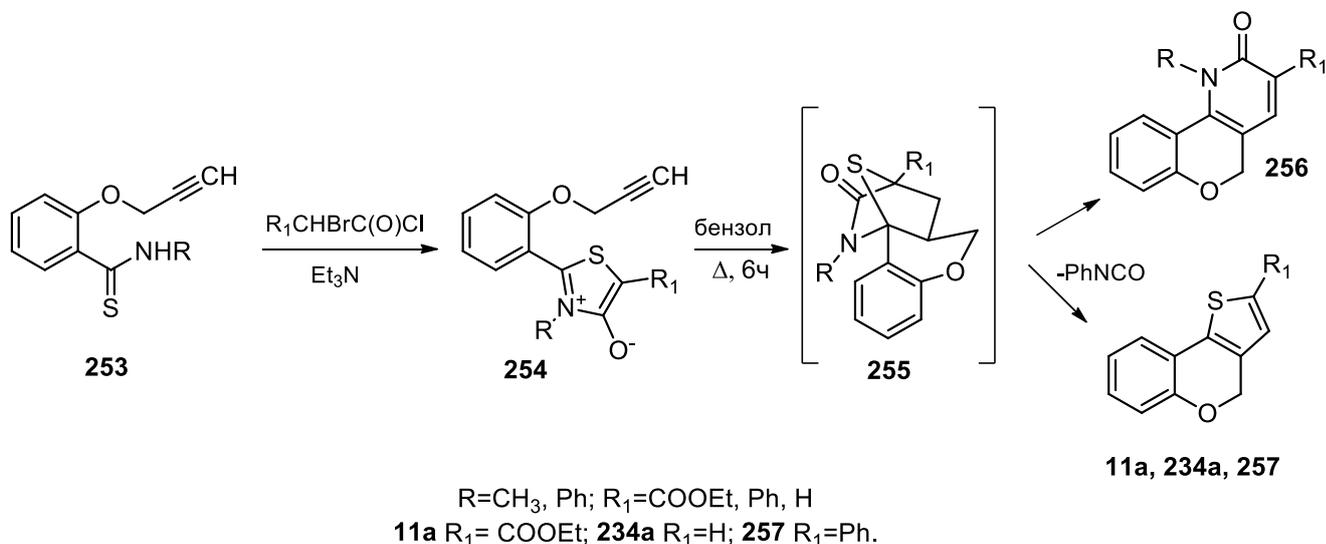


Схема 1.56

Подобные превращения мезоионных соединений **258** и **259** были использованы для синтеза тиенохроменов **257** (Схема 1.57) [106].

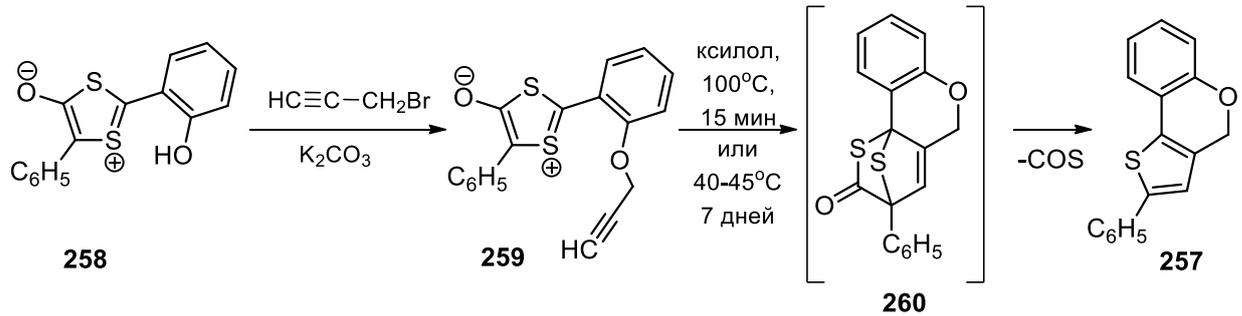


Схема 1.57

В работе [107] было установлено, что перегруппировка Бекмана оксима **265**, полученного из производного индено[1,2-*b*]тиофена **264**, приводит к тиено[3,2-*c*]хинолину **266** (Схема 1.58).

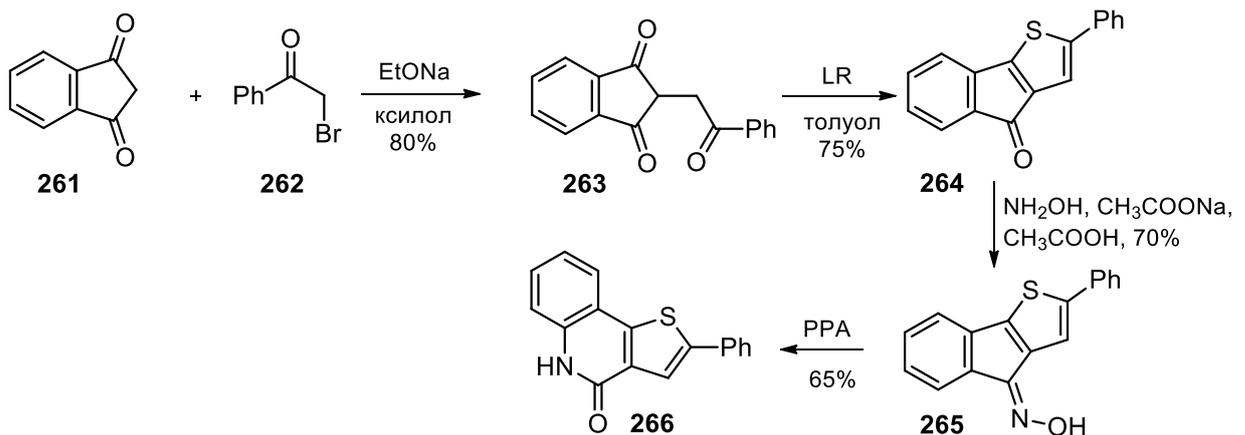


Схема 1.58

Тиено[3,2-*c*]хинолины **273** были получены с выходом 53-86% в результате скелетной перегруппировки спиро[тиено-оксиндолов] **272**, протекающей в кислой среде (Схема 1.59) [108].

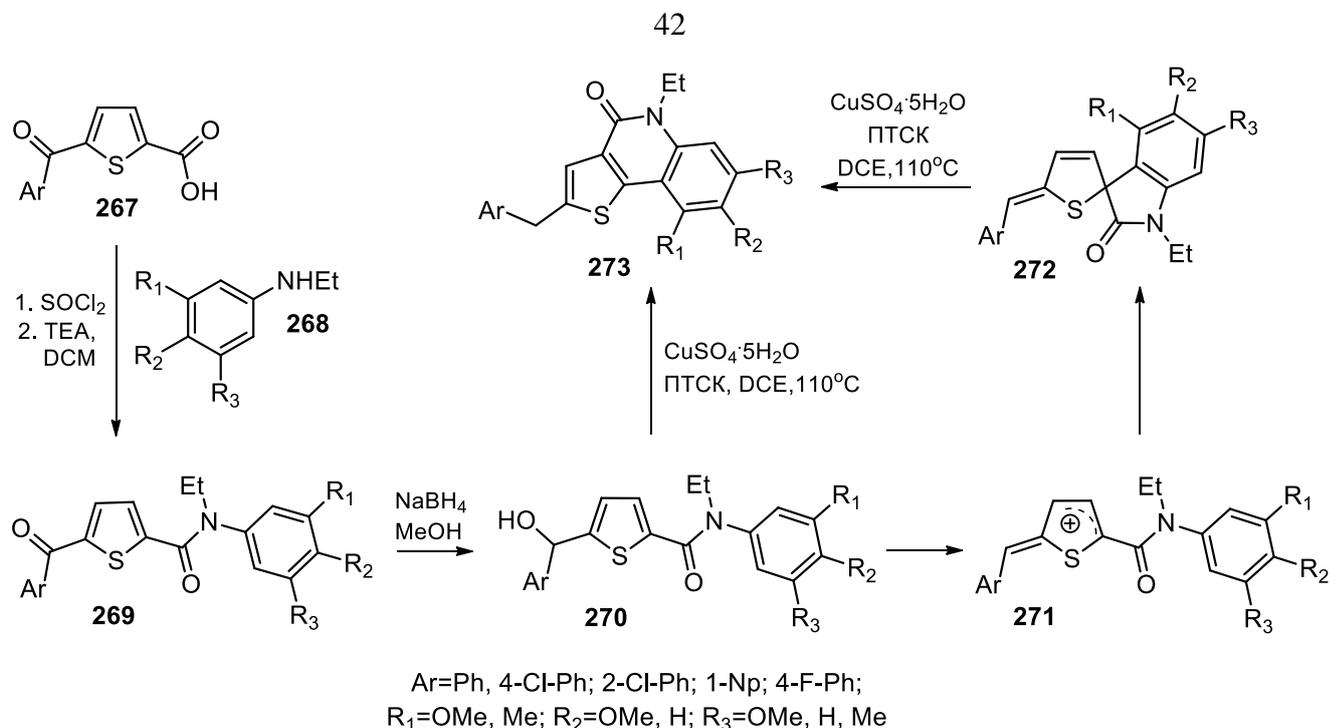


Схема 1.59

В присутствии *трет*-бутил-гидропероксида и трифлата меди (II) *N,N*-диметиланилины **274** и тетрагидротиофен (**275**) вступают в реакцию Поварова с образованием 5-метил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидротиено[3,2-с]хинолина с выходами 50-67% (Схема 1.60) [109].

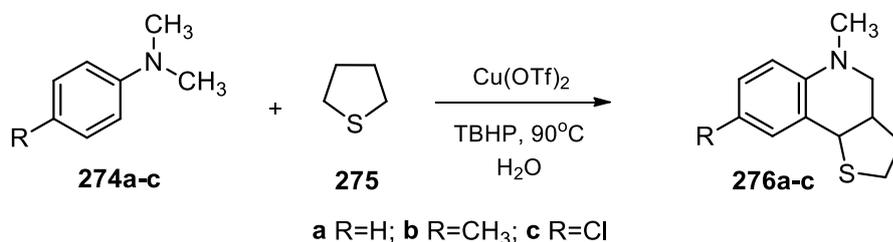


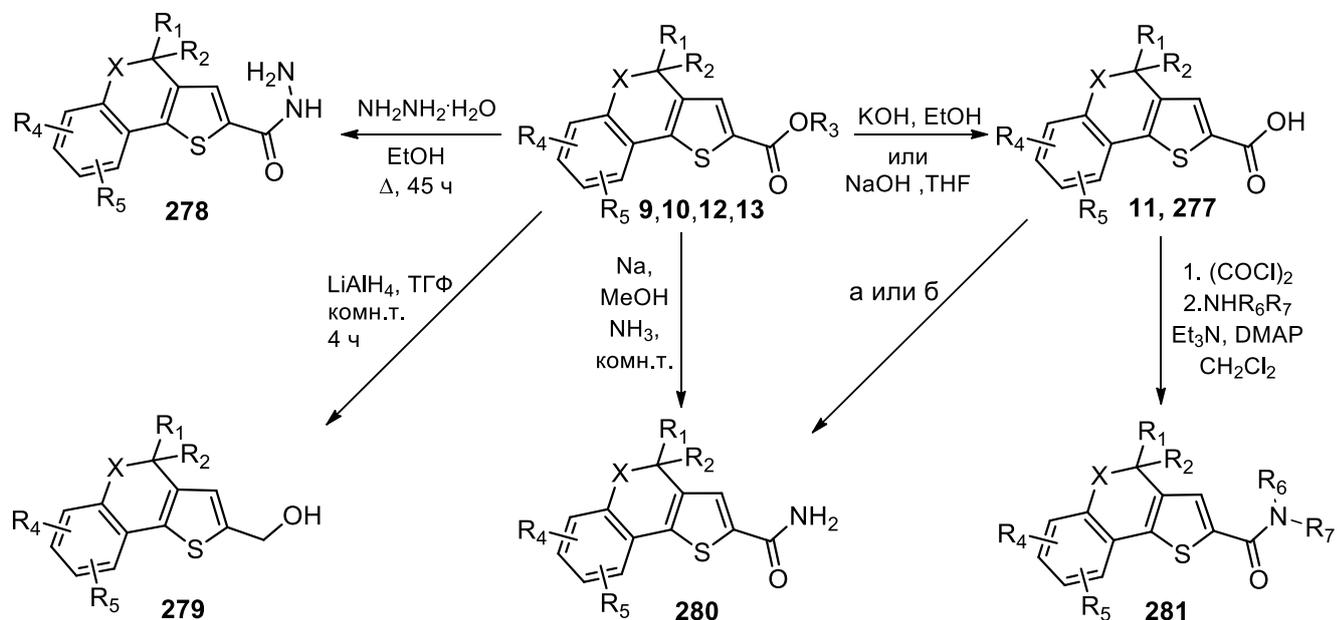
Схема 1.60

1.8 Химические свойства 4*H*-тиено[3,2-с]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-с]тиохроменов, тиено[3,2-с]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолинов

1.8.1 Реакции 4*H*-тиено[3,2-с]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-с]тиохроменов и тиено[3,2-с]хинолинов, протекающие по тиофеновому ядру, и превращения функциональных групп в положении С(2)

В работах [6, 36, 38, 110] исследован гидролиз, гидразиолиз и восстановление алюмогидридом лития сложноэфирной группы, находящейся в

положении С(2) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов (Схема 1.61). В результате этих реакций были получены карбоновые кислоты **11**, **277** [6, 36], гидразиды **278** [6] и спирты **279** [38]. Амиды **280** были получены из эфиров **9**, **10**, **12**, **13** [6] или из ангидридов карбоновых кислот **11**, **277** [6, 36, 110].

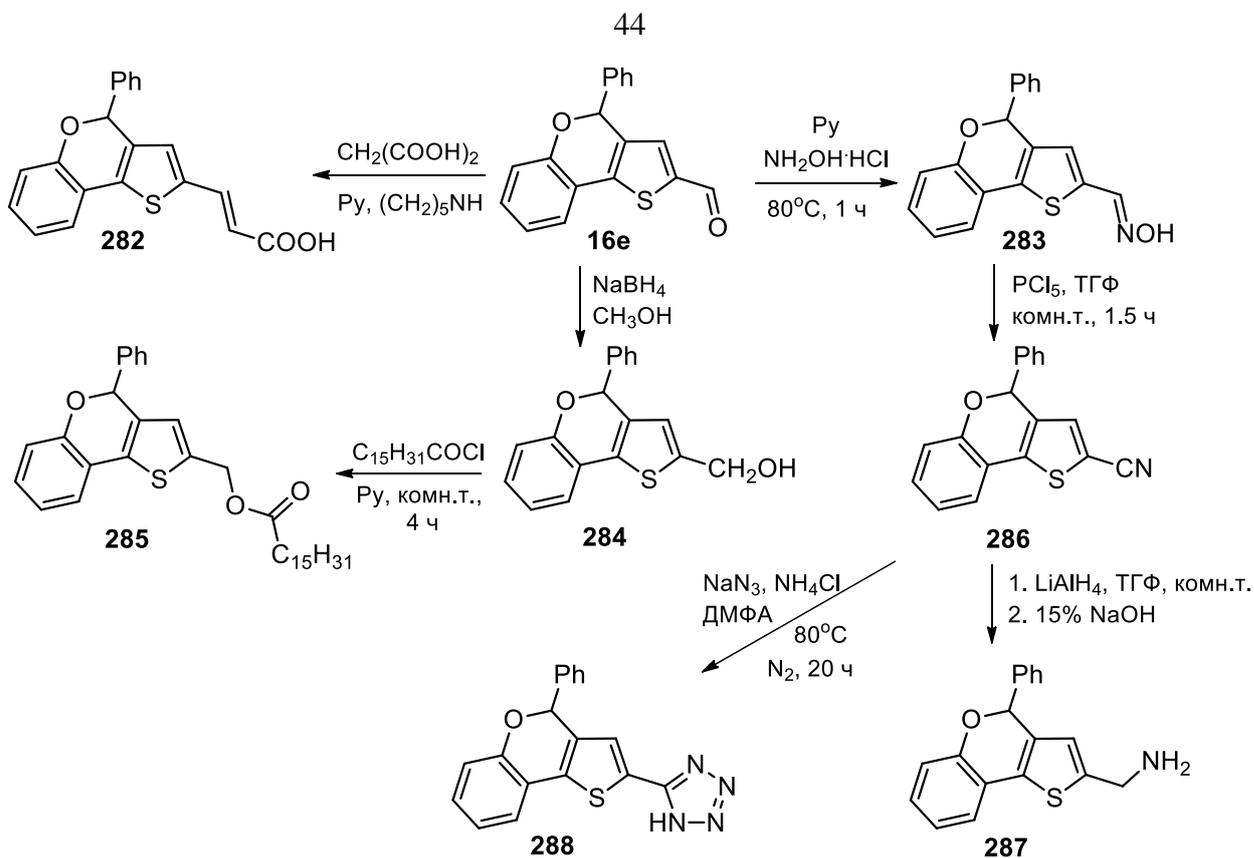


а NH_4Cl , Et_3N , BOP , DMFA , комн.т. , 2 ч; б 1. SOCl_2 , Δ , 2 ч; 2. NH_4OH , CH_2Cl_2

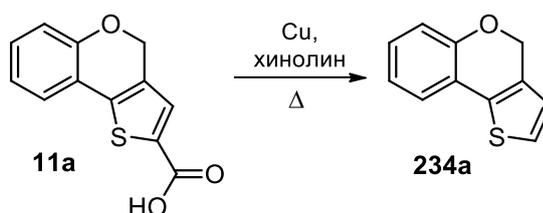
$\text{X}=\text{O}$, S ; $\text{R}_1=\text{H}$, CH_3 , Ph ; $\text{R}_2=\text{H}$, CH_3 ; $(\text{R}_1+\text{R}_2)=(\text{CH}_2)_5$; $\text{R}_3=\text{CH}_3$, C_2H_5 ; R_4 , $\text{R}_5=\text{H}$, Me , Cl , OMe , F , NO_2 , Br , CN , CF_3 , $i\text{-Pr}$; $\text{R}_6=\text{H}$, CH_3 ; $\text{R}_7=2\text{-Br-Ph}$; 2-Cl-Ph ; 2-F-Ph ; $2,4\text{-di-Cl-Ph}$; $2,4\text{-di-F-Ph}$; 2-Cl-5-CN-Ph

Схема 1.61

Изучены реакции альдегидной группы 4-фенил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**16e**): оксимирования, конденсации с малоновой кислотой, восстановления NaBH_4 и синтеза на основе полученных соединений (Схема 1.62) [6]. Нитрил **286** был использован для получения амина **287** и тетразола **288**.



В работе [111] сообщалось о декарбоксилировании кислоты **11a** при нагревании с медью в хинолине с образованием незамещённого 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена **234a** (Схема 1.63):



Авторами работы [112] изучено формилирование, ацилирование, нитрование и бромирование 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов **234a**, **289**. Во всех случаях реакция электрофильного замещения протекала по положению С-2 (Схема 1.64, таблица 1.2).

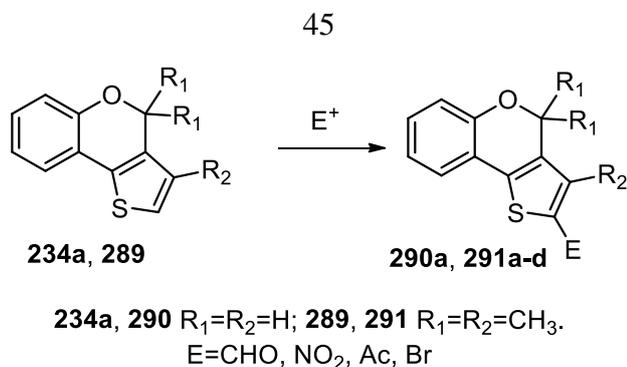


Схема 1.64

Таблица 1.2 – Заместители и выходы соединений **290, 291**

Соединение	R ₁	R ₂	E	Реагенты	Выходы, %
290a	H	H	CHO	POCl ₃ /DMF-CH ₂ Cl ₂	25
291a	CH ₃	CH ₃	CHO	POCl ₃ /DMF-CH ₂ Cl ₂	85
291b	CH ₃	CH ₃	NO ₂	HNO ₃ -Ac ₂ O	86
291c	CH ₃	CH ₃	Ac	Ac ₂ O/TiCl ₄ -Ac ₂ O	41
291d	CH ₃	CH ₃	Br	NBS-AcOH	71

Выходы продуктов менялись в широких пределах в зависимости от строения субстрата и природы электрофильного реагента. Так, формилирование соединения (**234a**) в условиях реакции Вильсмейера приводило к альдегиду **290a** с выходом всего 25%, однако, в случае соединения **289**, выход целевого продукта **291a** составил 85%. Бромирование и нитрование **289** протекают достаточно гладко и с хорошими выходами 71 и 86%, но при ацилировании системой Ac₂O/TiCl₄ 2-ацетильное производное **291c** было выделено с выходом 41%. Отмечено, что во всех реакциях наблюдалась высокая региоселективность, продукты взаимодействия по арильному фрагменту и 2,6-дизамещённые продукты детектировались на уровне менее 5%.

В работе [98] было осуществлено палладий-катализируемое сочетание тиенохромена **234a** с 4-йодбензотрифторидом (**292**). Продукт **293** был получен с выходом 40% (Схема 1.65).

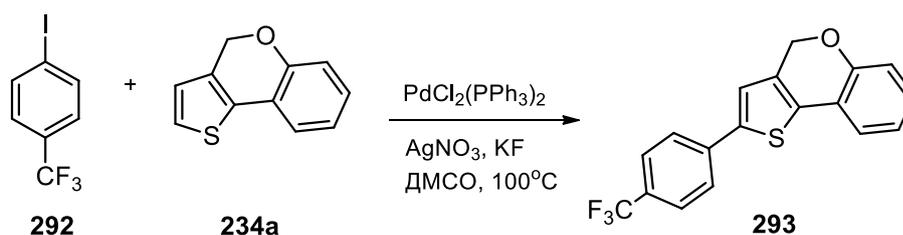


Схема 1.65

В работе [35] проведено кросс-сочетание 1,2-дихлорперфторциклопентена с тиенохинолинами с образованием фотохромных соединений **296-298** (Схема 1.66). В качестве катализатора использовали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в присутствии трициклогексилфосфина и KOAc .

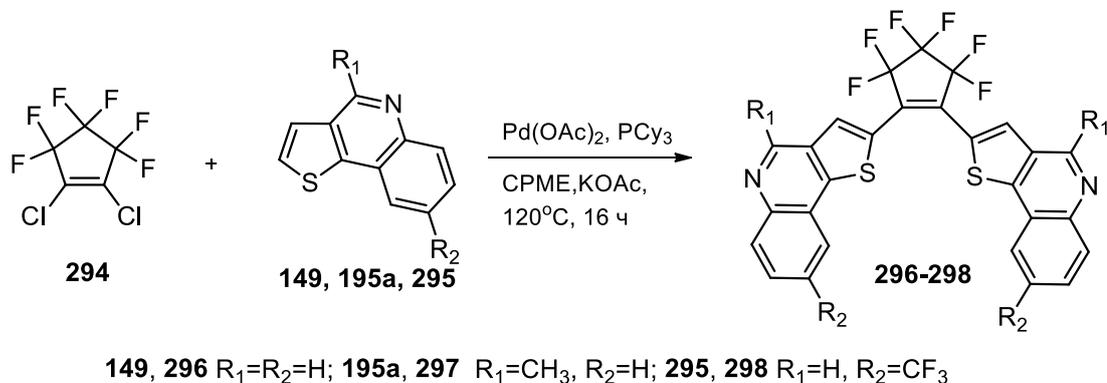


Схема 1.66

Палладий-катализируемое арилирование тиено[3,2-*c*]хинолинов **149**, **299** бромаренами **300** и гетероаренами **302** протекает по положению С(2) ядра тиофена с выходами тиенохинолинов **301**, **302** в пределах 68-95% (Схема 1.67) [103].

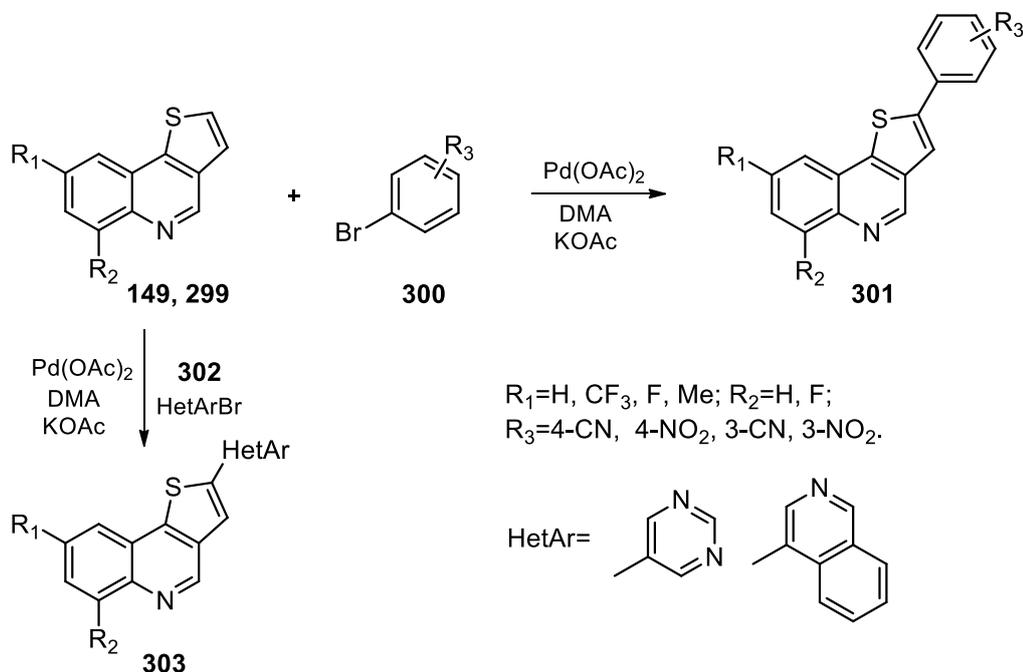


Схема 1.67

3-Йод-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромены **304** вступают в реакции кросс-сочетания Соногаширы и Сузуки [63] с образованием продуктов **306** и **307** с выходами 40-66% (Схема 1.68).

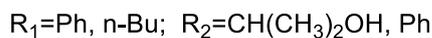
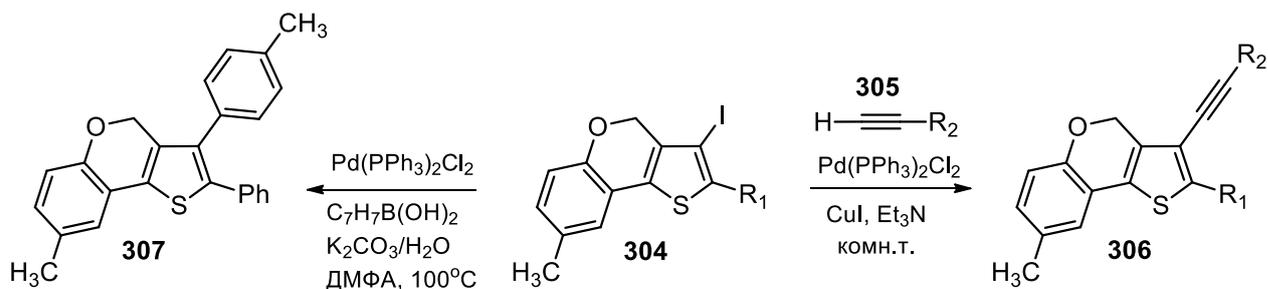


Схема 1.68

1.8.2 Реакции 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, протекающие по бензольному ядру

В работе [110] было показано, что эфиры 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновых кислот подвергаются бромированию *N*-бромсукцинимидом в среде ДМФА по положению С(8) (Схема 1.69).

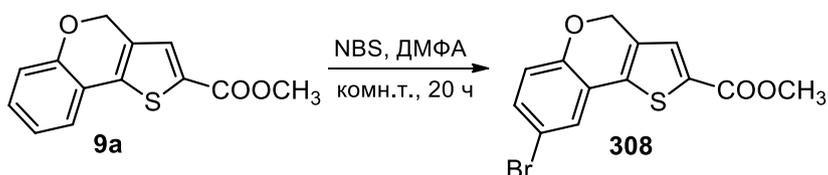


Схема 1.69

8-Бром-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен (**309**) вступает в реакцию с монооксидом углерода при повышенном давлении в присутствии Pd(OAc)_2 в среде спирта с образованием 8-карбоксилат-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксамид (**310**), который был использован для получения 8-карбоксамид-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена-2-карбоксамид (**312**) (Схема 1.70) [110].

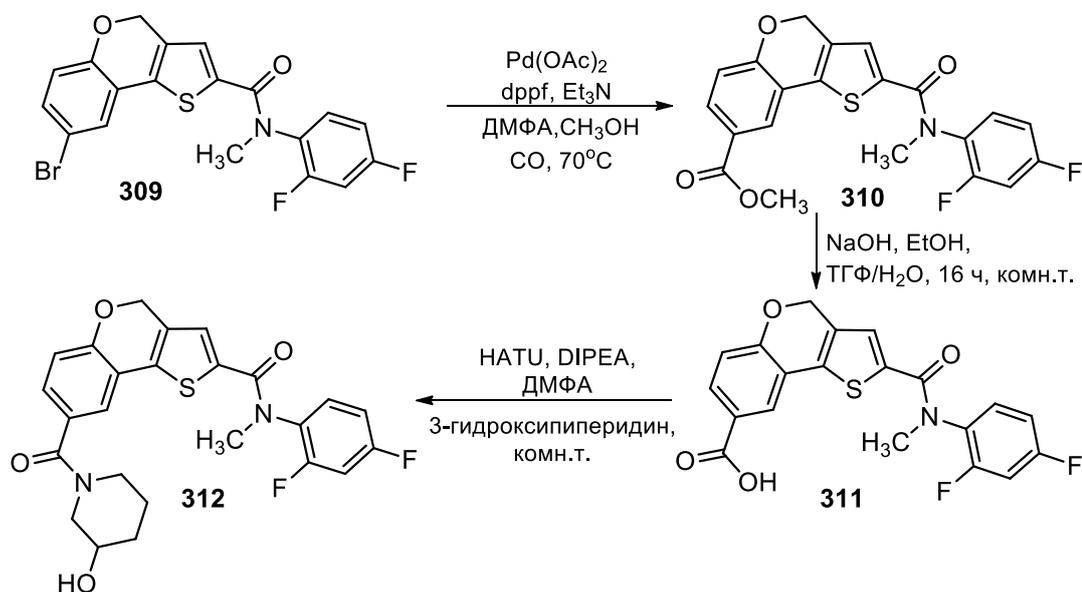
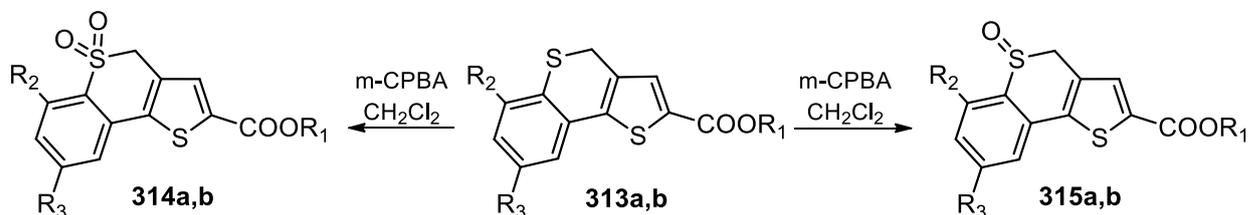


Схема 1.70

1.8.3 Реакции 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротииено[3,2-*c*]хинолинов по пирановому, тиопирановому и пиридиновому циклам

4*H*-Тиено[3,2-*c*]тиохромены **313** окисляли по атому серы в тиопирановом цикле до 5-оксида 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов **315** под действием эквивалентного количества 3-хлорпербензойной кислоты (*m*-CPBA) в хлористом метиле (Схема 1.71) [6, 36]. В присутствии двойного избытка *m*-CPBA происходило образование диоксидов **314**. Выход целевых соединений в обоих случаях не превышал 14%. При использовании в качестве окислительного реагента перуксусной кислоты выход диоксида **314a** составил 59%.



313-315a R₁=H, R₂=R₃=F; **b** R₁=Et, R₂=H, R₃=Me

Схема 1.71

Взаимодействием соединения **105** с метилмагний йодидом был получен 3,4,4-триметил-4*H*-тиено[3,2-*c*][1]бензопиран (**316**) [112] (Схема 1.72).

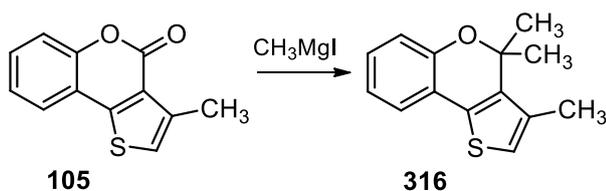


Схема 1.72

Реакцией 7-метокси-4-метилтиено[3,2-*c*]хинолина с метилтозилатом в хлорбензоле получена хинолиниевая соль, которая при действии реактива Гриньяра превращалась в *N*-замещенные 4,5-дигидротииено[3,2-*c*]хинолины **318a,b** (Схема 1.73) [26].

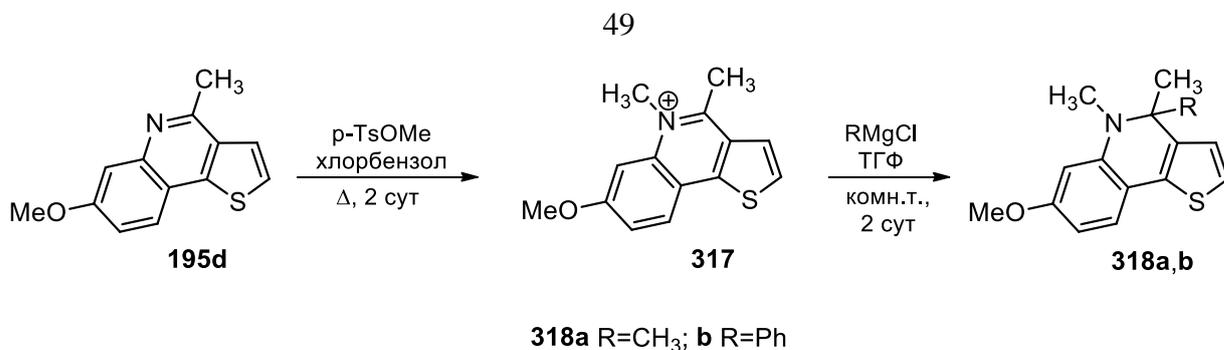


Схема 1.73

При действии на *N*-оксид тиено[3,2-*c*]хинолина **153** уксусного ангидрида или тозилхлорида и водного карбоната калия были получены пиридоны **162**. Второй метод давал лучшие выходы. Соединение **162** было использовано для синтеза *N*-алкилированного продукта **319** (Схема 1.74) [113].

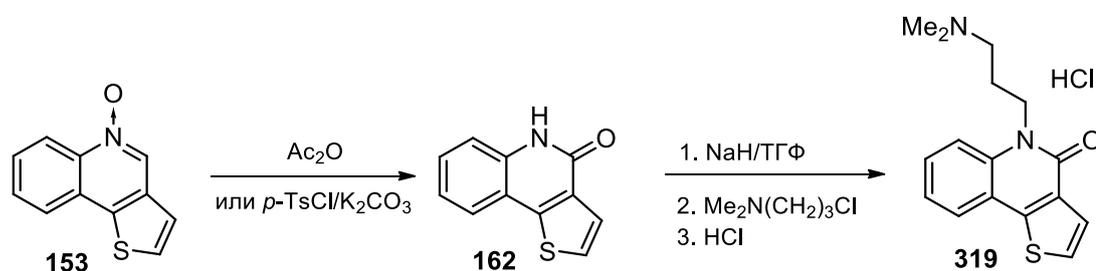


Схема 1.74

При нагревании лактамов **162**, **320** с оксихлоридом и пентахлоридом фосфора [11] или с оксихлоридом фосфора и диизопропилэтиламином в толуоле [21] были получены 4-хлорпроизводные тиено[3,2-*c*]хинолины **321** (Схема 1.75).

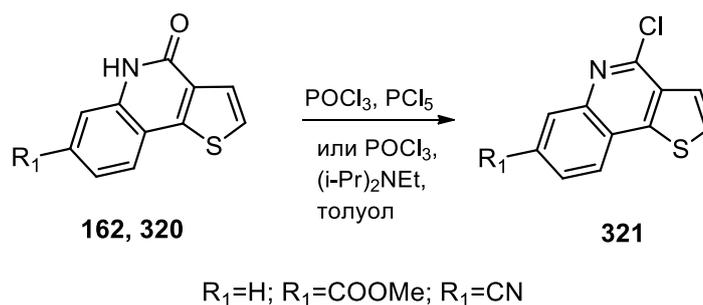


Схема 1.75

Взаимодействие соединений **321** с аминами приводит к замещению атома хлора с образованием 4-аминотиено[3,2-*c*]хинолинов **322** (Схема 1.76) [11, 21].

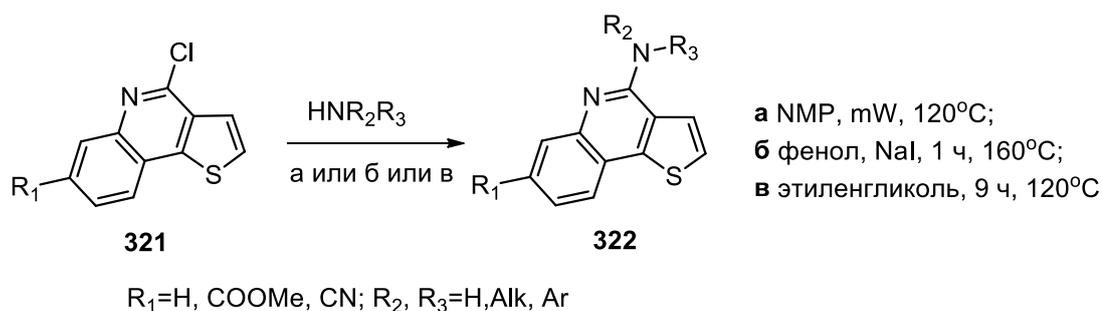


Схема 1.76

Реакцией соединения **323** с азидом натрия в ДМФА был получен тетразолохинолин **324** (Схема 1.77) [47].

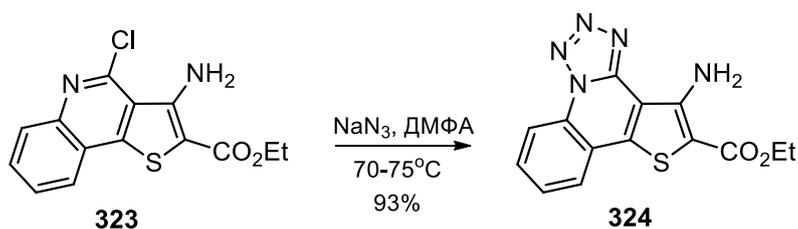


Схема 1.77

Восстановление 6*H*-тиено[*b*]тиено[3,2-*c*][1]бензопиран-6-онов **144b,c** действием алюмогидрида лития приводит к раскрытию пиранового цикла и образованию спиртов **325b,c** (Схема 1.78) [75].

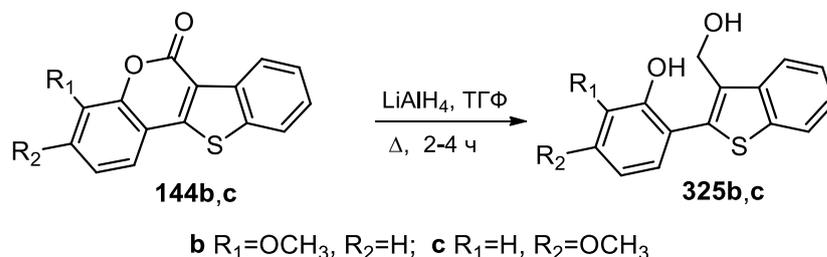


Схема 1.78

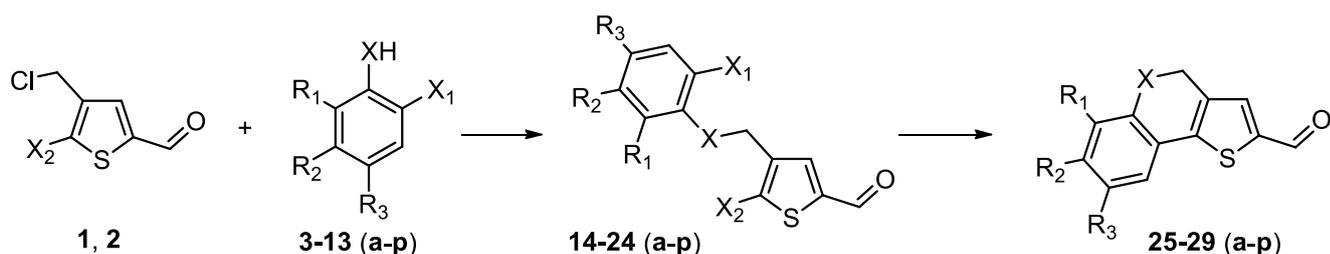
Таким образом, анализ литературных данных показал, что для синтеза 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов используется широкий круг методов. Наибольшее применение нашел удобный способ получения этих соединений, основанный на аннелировании бензопиранов, бензотиопиранов и хинолинов тиофеновым ядром по реакции Фиссельмана (раздел 1.1 [6, 10, 18, 20, 23, 24, 36-49]). Для получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, 4*H*-тиено[3,2-*c*]тиохроменов и тиено[3,2-*c*]хинолинов активно используется

перегруппировка тио-Кляйзена доступных 4-тиоаллилзамещённых кумаринов, тиокумаринов и хинолинов (раздел 1.2 [3, 50, 53-56]). Наиболее эффективными способами, позволяющими получать эти соединения с хорошими выходами на основе доступных предшественников, являются внутримолекулярные циклизации замещённых 2-арилтиофенов, которые предварительно получают реакциями кросс-сочетания (Сузуки, Стиле, Хека) (разделы 1.4, 1.5 [11, 21, 25-27, 77-82, 87, 88, 91]). Подход к синтезу 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов, тиено[3,2-*c*]хинолинов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов, в котором для образования связи арил-гетарил на последней стадии используют палладий-катализируемое внутримолекулярное арилирование, также является эффективным. Однако примеры его применения немногочисленны (раздел 1.6 [97-101, 103]).

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

В ряду 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов особый интерес представляют 2-функционально замещенные производные. Среди них найдены вещества, проявляющие противовоспалительный, анальгетический, антипаркинсонический [10] и мукорегулирующий [8] эффекты, а также соединения, которые являются ингибиторами ряда киназ, оказывая существенное торможение роста раковых клеток [12, 13, 17].

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 на единственном примере и систематически не изучался [99]. С целью изучения циклизации этих соединений (**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 (Схема 2.1) (раздел 2.1-2.3).

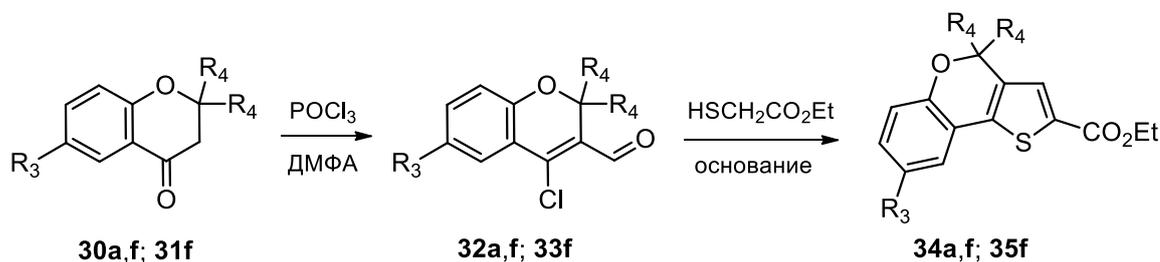


1 X₂=H; **2** X₂=I; **3** X=O, X₁=H; **4** X=O, X₁=I; **5** X=O, X₁=Br; **6** X=NTs, X₁=I; **7** X=NTs, X₁=Br; **8** X=NTs, X₁=H; **9** X=NBoc, X₁=I; **10** X=NBoc, X₁=Br; **11** X=NCO₂CH₃, X₁=I; **12** X=NAc, X₁=I; **13** X=NAc, X₁=Br; **14** X=O, X₁=H, X₂=I; **15** X=O, X₁=I, X₂=H; **16** X=O, X₁=Br, 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.

Схема 2.1

* нумерация соединений в главах 1 и 2, 3 независимая

Кроме того, для изучения некоторых свойств тиено[3,2-*c*]хроменов нами были получены их 4,4-дизамещённые производные ранее известным методом [10, 38], основанным на аннелировании бензопиранов тиофеновым ядром (Схема 2.2).



30, 32, 34 $R_4=H$; 31, 33, 35 $(R_4+R_4) = -(CH_2)_5-$; а $R_3=H$; f $R_3=OCH_3$

Схема 2.2

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**) [114].

5-Йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегид (**2**) синтезирован нами впервые йодированием соединения **1**. Попытки провести реакцию 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**1**) с *N*-йодсукцинимидом (NIS) в растворе оказались неудачными – наблюдалось образование трудноразделимой смеси продуктов. Йодирование соединения **1** было осуществлено *N*-йодсукцинимидом (NIS) в присутствии кислот (серной, полифосфорной (ПФК), метансульфо- и *n*-толуолсульфо-кислоты (ПТСК)) без растворителя.

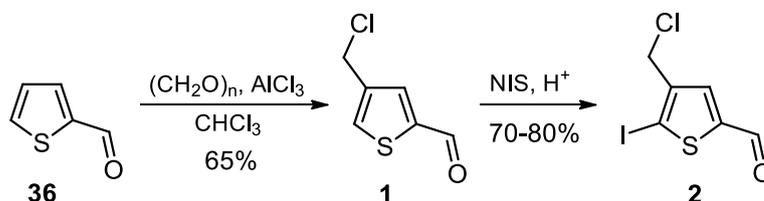


Схема 2.3

Реакцию 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**1**) с NIS проводили в молярных соотношениях 1:1; 1:1.5; 1:1.8; 1:2. Выходы продукта йодирования **2**

находились в пределах от 20 до 80%. Лучшие выходы (70–80%) были достигнуты при использовании ПФК и ПТСК и отношении субстрата к реагенту 1:1.5.

Строение соединения **2** подтверждено данными ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, а также спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , приведёнными в Главе 3. В ИК спектре присутствует полоса поглощения в области 1650 см^{-1} , характерная для колебаний карбонильной группы. В спектре ЯМР ^1H регистрируется синглет двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 4.54 м.д., присутствует сигнал ароматического атома водорода в области 7.60 м.д. и водорода карбонильной группы при 9.79 м.д.

Для получения соединений **14a-f,h-n** и **16p** были использованы коммерчески доступные фенолы **3a-f,h-n** и **5p**. Синтез 4-гексилоксифенола (**3g**) был осуществлен алкилированием 4-гидроксибензилбензоата (**3o**) гексил йодидом с последующим удалением бензоильной защиты (Схема 2.4), поскольку прямое алкилирование гидрохинона приводит к образованию продукта моноалкилирования с низким выходом [115].

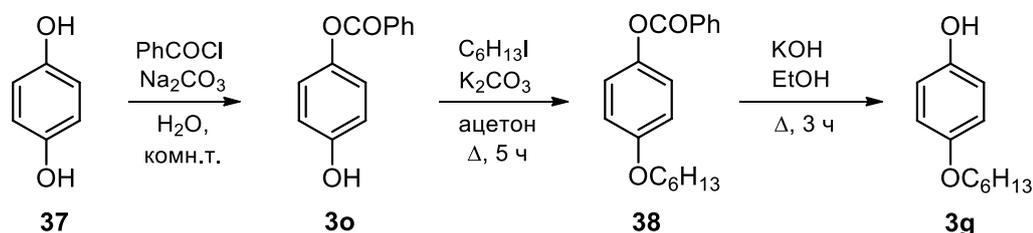


Схема 2.4

2-Йоданилины **39c,j,k** были получены по известной методике взаимодействием соответствующих анилинов с йодом в воде в присутствии гидрокарбоната натрия [116]. 2-Йоданилин (**39a**) и 2-йод-4-метоксианилин (**39f**) синтезированы реакцией диазотирования 2-нитроанилинов с последующим восстановлением нитрогруппы хлоридом олова в соляной кислоте по методикам работ [117, 118]. Физические константы и спектральные характеристики полученных соединений соответствуют литературным данным [116, 119-122].

Синтез *N*-тозилзамещенных анилинов **6-8** был осуществлен взаимодействием анилинов с *n*-толуолсульфохлоридом в пиридине (**6a,c,f,j,k,8a**) или в присутствии NaHCO_3 в воде (**7a**) (Схема 2.5). Выходы полученных

соединений составили 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 бикарбоната натрия были получены карбаматы **9c**, **10a**, **11c,k** с выходом 81-90%. Ацилирование анилинов **39k**, **40a** уксусным ангидридом по известной методике [123] привело к образованию ацетанилидов **12k**, **13a** с выходом 65 и 99%.

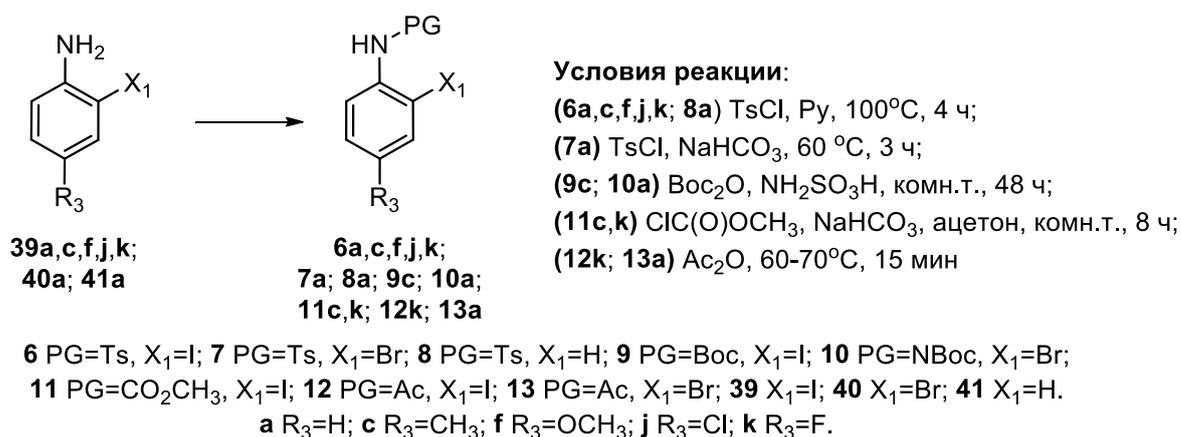
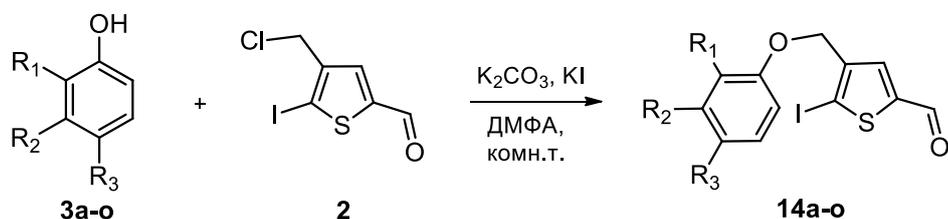


Схема 2.5

4-(Арилоксиметил)тиофен-2-карбальдегиды **14a-o** получали нуклеофильным замещением атома хлора в 5-йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегиде (**2**) на арилоксигруппу. Для этого соединение **2** с фенолами (**3a-o**) в присутствии K₂CO₃ и каталитических количеств KI перемешивали в сухом ДМФА при комнатной температуре в течение 2 сут. Выходы соединений **14a-o** составили 64-87% (Схема 2.6).



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

Схема 2.6

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% (Схема 2.7).

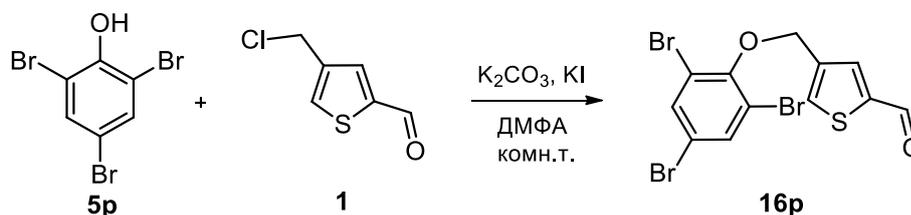


Схема 2.7

Строение соединений **14a-o**, **16p** подтверждено совокупностью методов: элементным анализом, ИК спектроскопией, масс-спектрометрией и данными спектров ЯМР 1H , ^{13}C . В ИК спектрах полученных соединений **14a-o** в области $1644-1679\text{ см}^{-1}$ фиксируются полосы поглощения, характерные для карбонильной группы. В спектрах ЯМР 1H присутствуют сигналы протона альдегидной группы при 9.76-9.94 м.д., тиофенового ядра в области 7.59-7.91 м.д., протонов метиленовой группы при 4.91-5.04 м.д. и арильных заместителей в области 6.74-8.15 м.д. Данные спектров ЯМР 1H хорошо согласуются с приведёнными в литературе значениями для подобных структур [99].

4-(Ариламинометил)тиофен-2-карбальдегиды **17-18**, **20-24** были получены взаимодействием 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**1**) с *N*-замещёнными анилинами **6-7**, **9-13** при комнатной температуре в растворе ДМФА в присутствии основания (Схема 2.8, таблица 2.1). Необходимо отметить, что замена тозильной группы (**17c,k**) у атома азота на менее акцепторную метоксикарбонильную (**22c,k**) приводит к уменьшению выхода продуктов нуклеофильного замещения с 73-75% для **17c,k** до 48-52% для **22c,k** при использовании в качестве основания поташа. При замене поташа на более сильное основание – карбонат цезия – выход продуктов **22c,k** увеличился до 76-81%, а время реакции сократилось с 5-7 до 2-3 суток. Выходы полученных соединений **17-18**, **20-24** составили 69-81%.

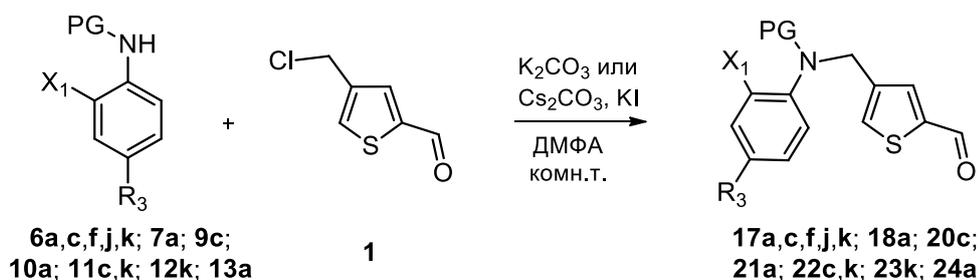


Схема 2.8

Таблица 2.1 – Заместители и выходы соединений **17-18, 20-24**

Соединение	PG	R ₃	X ₁	Выход, %*	
				А	Б
17a	Ts	H	I	69	75
17c	Ts	CH ₃	I	75	-
17f	Ts	OCH ₃	I	76	-
17j	Ts	Cl	I	69	-
17k	Ts	F	I	73	76
18a	Ts	H	Br	-	80
20c	Вос	CH ₃	I	-	70
21a	Вос	H	Br	-	75
22c	C(O)OCH ₃	CH ₃	I	52	81
22k	C(O)OCH ₃	F	I	48	76
23k	Ac	F	I	-	71
24a	Ac	H	Br	-	77

*Метод А: K₂CO₃, KI, ДМФА, комн. т., 4-5 дней (для **17a, c, f, j, k**) / 5-7 дней (для **22c, k**); Метод Б: Cs₂CO₃, KI, ДМФА, комн. т., 36-48 ч (для **17a, k**) / 48-56 ч (для **18a, 20c, 21a, 22c, 23k, 24a**).

Аналогично, 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.

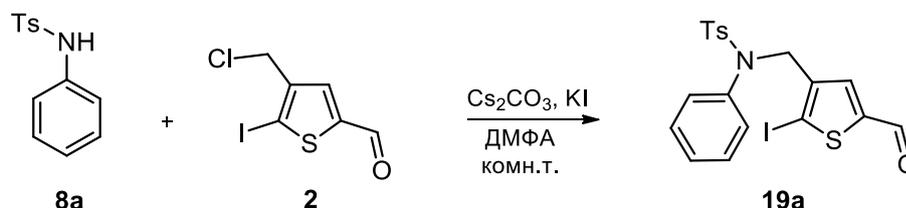


Схема 2.9

Данные элементного анализа, спектров ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопии подтверждают структуры соединений **17-24** (Глава 3 и Приложение А, таблицы

А.3, А.4). В спектрах ЯМР ^1H соединений **17-18** и **20-24** присутствуют сигналы протонов тиофенового ядра в области 7.28-7.83 м.д., карбонильной группы при 9.83-9.88 м.д. Протоны метиленовой группы *N*-тозилзамещённых производных **17** регистрируются в виде синглета или мультиплетов в области 4.66-4.75 м.д. В то же время в спектрах карбаматов **20-22** сигналы протонов метиленовой группы присутствуют в виде двух дублетов в области 4.27-4.31 м.д. и 5.02-5.08 м.д. с геминальной константой спин-спинового взаимодействия 15 Гц. Аналогичные сигналы наблюдаются в спектрах ацетамидов **23-24** в области 4.10-4.30 м.д. и 5.30-5.40 м.д. с КССВ 14.7-14.8 Гц. Отсутствие магнитной эквивалентности метиленовых протонов свидетельствует о заторможенности вращения вокруг связи $\text{CH}_2\text{-N}$, в результате чего один из протонов попадает в область дезэкранирования карбамоильной группы и фиксируется в слабом поле.

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 [99]. Этот метод синтеза не лишен ограничений. К ним относится в первую очередь доступность исходных *o*-йодфенолов. Мы изучили возможность циклизации более доступных бромзамещенных аналогов этих соединений на примере 4-[(2,4,6-трибромфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегида **16p** в аналогичных условиях: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , K_2CO_3 , $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}(\text{Me})_3\text{Br}$, нагревание в ДМФА (Схема 2.10). Внутримолекулярная циклизация соединения **16p** протекала очень медленно. Даже при нагревании реакционной смеси в течение 15 ч выход тиено[3,2-*c*]хромена **25p** составил всего 35%.

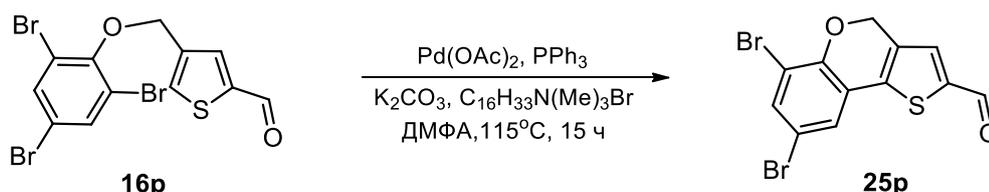


Схема 2.10

С целью устранения этих недостатков 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 (Схема 2.11, таблица 2.2), для получения которых были использованы фенолы **3a-o** и 5-йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегид (**2**) (Схема 2.6).

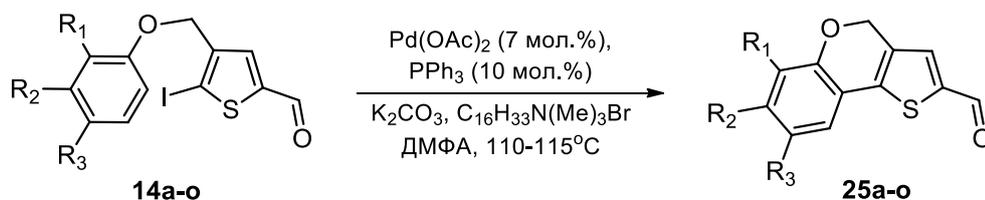


Схема 2.11

Таблица 2.2 – Выходы 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов **25a-o**

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	Выход %
25a	H	H	H	85
25b	CH ₃	H	H	61
25c	H	H	CH ₃	62
25d	H	CH ₃	H	55
25e	OCH ₃	H	H	65
25f	H	H	OCH ₃	82
25g	H	H	OC ₆ H ₁₃	83
25h	Cl	H	H	74
25i	H	Cl	H	44
25j	H	H	Cl	75
25k	H	H	F	58
25l	H	H	NHC(O)CH ₃	35
25m	C(O)OCH ₃	H	H	17
25n	H	H	C(O)OC ₂ H ₅	39
25o	H	H	OC(O)Ph	30

Было установлено, что 4-арилоксиметил-5-йодтиофен-2-карбальдегиды **14a-o** замыкают пирановый цикл при нагревании в ДМФА при 110–115 °С в присутствии диацетата палладия, трифенилфосфина и K₂CO₃ в течение 5–6 ч. Для ускорения циклизации в реакционную среду добавляли четвертичную аммониевую соль [124, 125] - бромид гексадецилтриметиламмония. В отсутствие соли время реакции увеличивается более чем в 2 раза, наблюдается осмоление реакционной смеси и, как следствие, снижаются выходы целевых продуктов.

Строение соединений **25a-o** подтверждено совокупностью данных элементного анализа, масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии (Глава 3; Приложение А, таблицы А.5, А.6).

Вероятный механизм внутримолекулярного арилирования соединений **14a-o** представлен на схеме 2.12.

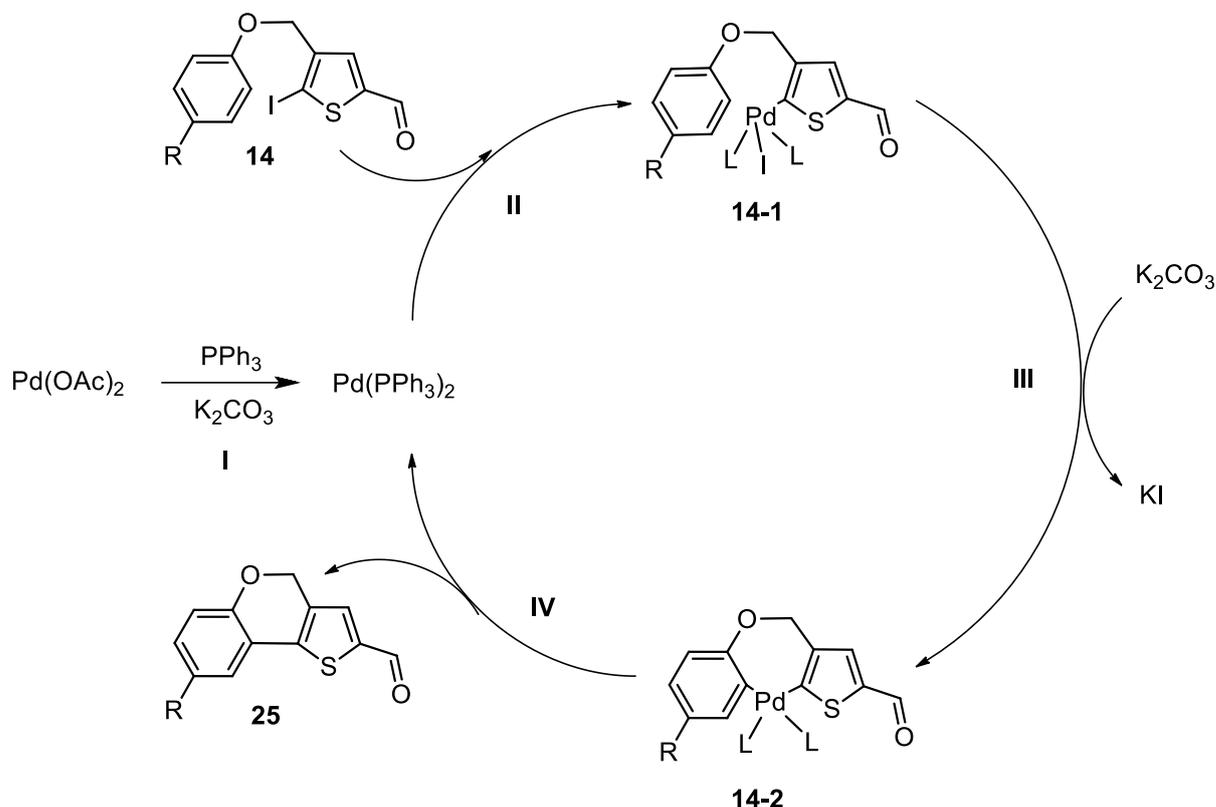


Схема 2.12

При изучении палладий-катализируемого сочетания 2-тиофенкарбонитрила с арилгалогенидами было установлено, что эта реакция не чувствительна к электронным и структурным эффектам заместителей в ароматическом ядре [125]. Несмотря на то, что в нашем случае выходы продуктов циклизации (таблица 2.2) варьируются в широком диапазоне (17-85%), зависимости влияния электронных эффектов на выход и скорость реакции нам также установить не удалось.

Самые низкие выходы 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов (17-35%) наблюдались у соединений **25i-o**, содержащих сложноэфирные и амидную группы, что может быть связано с превращением этих функциональных групп в

реакционной среде или в процессе выделения продукта. Увеличение времени реакции приводило к осмолению реакционной смеси.

Для 4-(арилоксиметил)тиофен-2-карбальдегидов **14d,i**, содержащих заместитель в *мета*-положении бензольного ядра, продукты циклизации **25d,i** также образуются с несколько меньшими выходами (44-55%), чем для их аналогов с заместителями в *орто*- **14b,h** и *пара*-положениях **14c,j** (61-75%). Внутримолекулярное арилирование таких соединений может протекать по двум положениям в бензольном ядре (Схема 2.13). Подобное образование изомерных соединений с преобладанием «орто»-продукта наблюдалось для внутримолекулярного сочетания 3-[(2-йодфенокси)метил]фенолов [126].

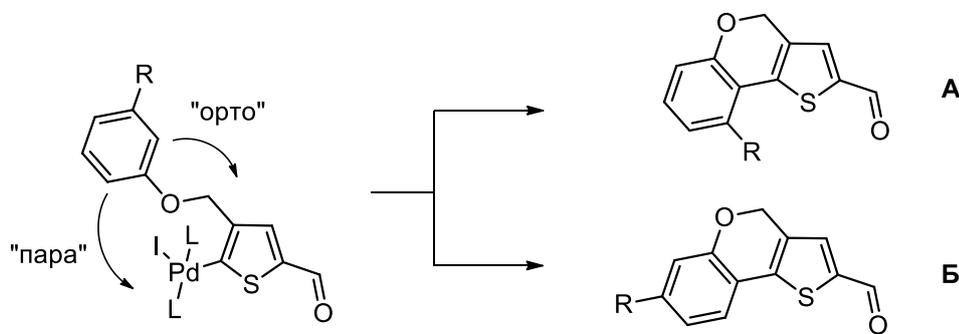


Схема 2.13

Хромато-масс-спектрометрический анализ продуктов циклизации соединения **14d** показал наличие 2-х изомерных соединений в соотношении 24:1 с одинаковыми значениями молекулярного иона (m/z : 229 $[M-1]^+$) и разными временами удерживания (19.796 (96) и 19.929 (4) мин). В спектре ЯМР 1H основного продукта **25d** регистрируется синглет протонов метильной группы при 2.32 м.д., метиленовой группы при 5.24 м.д., сигналы протонов альдегидной группы и тиофенового протона (H-3) в области 9.83 м.д. и 7.45 м.д. соответственно. Сигналы ароматических протонов присутствуют в виде кажущихся синглета (H-6) и двух дублетов (H-8,9) с вицинальными константами спин-спинового взаимодействия, равными 7.8 Гц. Согласно протонному спектру соединения **25i** внутримолекулярное арилирование в исходном соединении **14i**, также как и в представленном выше случае, протекает по наиболее стерически выгодному «пара»-положению (**Б**, Схема 2.13).

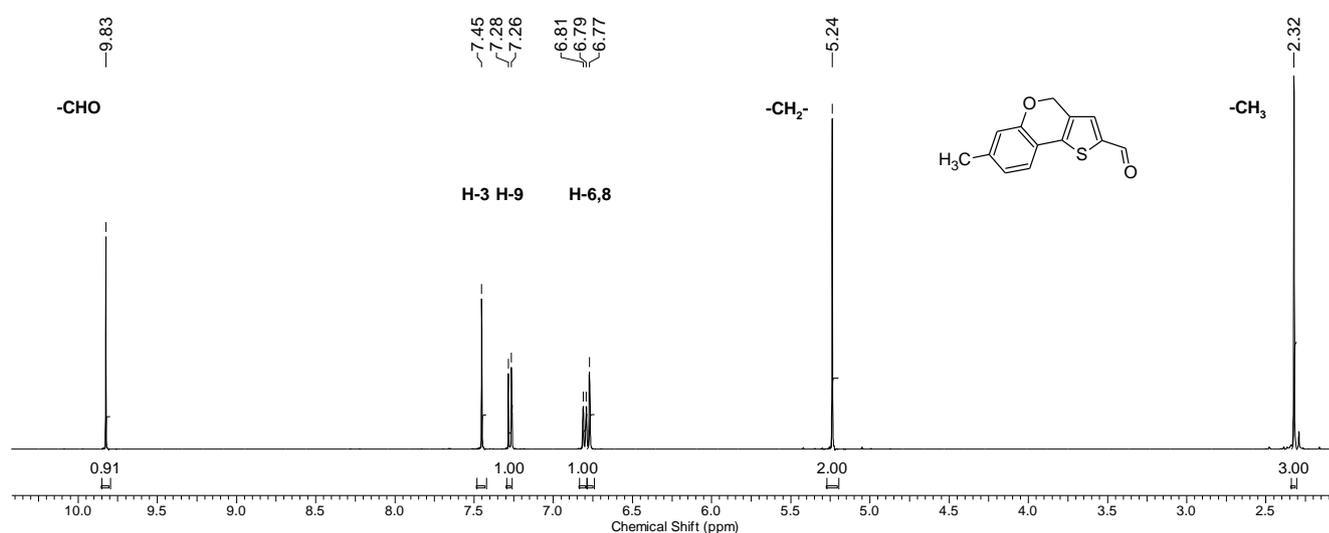
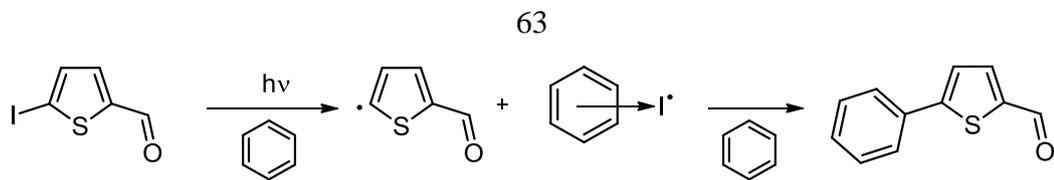


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР ¹H 7-метил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (25d)

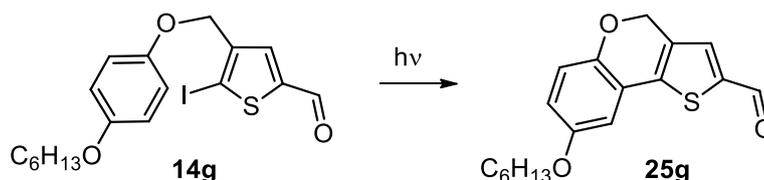
Для контроля за протеканием циклизации 4-(арил оксиметил)тиофен-2-карбальдегидов мы использовали тонкослойную хроматографию. Было замечено, что пятна исходных веществ на пластинах ТСХ через некоторое время после облучения УФ-светом (254 нм) начинают флуоресцировать также, как и 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиды. Это позволило предположить, что при облучении протекает фотохимическая реакция.

Фотохимическое арилирование, в котором свет активирует связь Ar-X, является экологически чистой альтернативой реакциям сочетания, катализируемым переходными металлами. Основные преимущества таких реакций – низкая чувствительность к примесям и остаточной воде, использование более доступных и дешёвых исходных материалов.

Фотохимический синтез арилтиофенов из галогентиофенов и аренов известен достаточно давно [127-133]. Однако, для получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов он не применялся. Известно, что при использовании в качестве исходных соединений 5-галогентиофен-2-карбальдегида и ароматических углеводородов происходит образование арилтиофенов с высокими выходами [129-130]. Предположительно, механизм фотоарилирования заключается в гомолитическом разрыве связи C-Hal с формированием тиенильного радикала и комплекса ароматического соединения с атомом галогена (Схема 2.14) [133-134].



Мы изучили превращения 4-[[4-(гексилокси)фенокси]метил]-5-йодтиофен-2-карбальдегида **14g** при его облучении УФ-светом (253.7 нм) (Схема 2.15).



Реакцию проводили в различных условиях: при облучении раствора соединения **14g** в ацетонитриле, а также с добавлением к раствору ацетата калия или водного раствора сульфита натрия (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Условия фотохимической циклизации **14g** и выход 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

При облучении реакционной смеси содержание продукта реакции **25g**, которое мы определяли исходя из интегральных интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР, постепенно увеличивается (рисунок 2.2, таблица 2.3) и достигает 75-83% через 19 ч. Дальнейшее облучение к увеличению выхода продукта практически не приводит, несмотря на то, что исходное соединение в реакционной смеси фиксируется. Необходимо отметить, что 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиды поглощают в области 250 нм. Уменьшение скорости циклизации, по-видимому, связано не только с уменьшением концентрации исходного соединения, но также с тем, что часть световой энергии поглощается продуктом реакции.

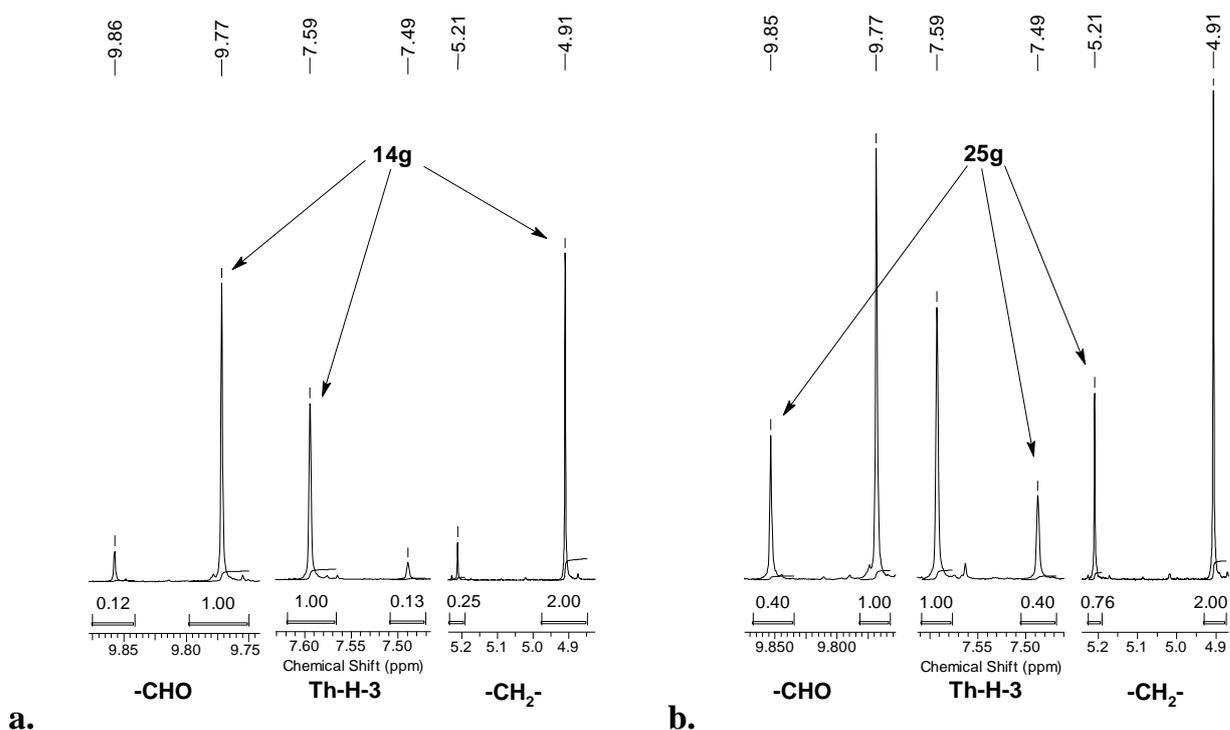


Рисунок 2.2 - Фрагменты спектров ЯМР ^1H реакционной смеси через 2 ч (**a**) и 6 ч (**b**) облучения раствора соединения **14g** УФ-светом

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. Необходимо отметить, что соединение **15a**, содержащее атом йода в арильном фрагменте, также вступает в фотохимическую циклизацию. Облучение УФ-светом (253.7 нм) соединений **14a**, **15a** в растворе ацетонитрила в течение 6 ч приводило к образованию 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**25a**) с выходом 28% (для **14a**) и 20% (для **15a**) (Схема 2.16).

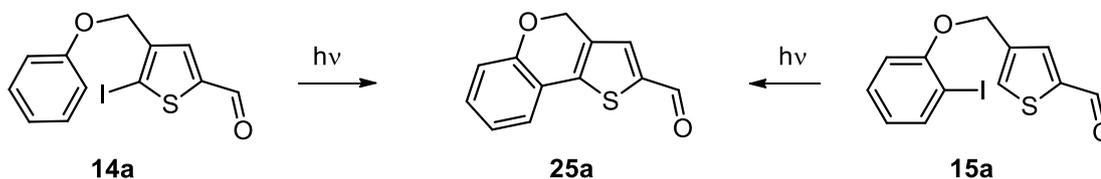


Схема 2.16

По-видимому, лимитирующей стадией реакции является образование радикала, циклизация которого протекает достаточно быстро. В пользу этого предположения свидетельствовали спектры ЭПР, записанные при действии

УФ-света на 5-йод-4-(феноксиметил)тиофен-2-карбальдегид (**14a**) и 4-[(2-йодфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (**15a**) (Схема 2.16, рисунок 2.3).

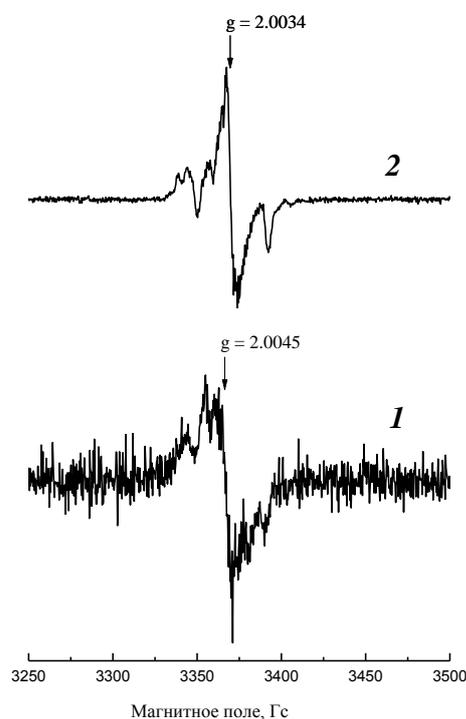


Рисунок 2.3 – Спектры *in situ* ЭПР продуктов облучения соединений **14a** (спектр 1) и **15a** (спектр 2) УФ-светом застеклованных растворов в ацетоне при температуре жидкого азота (~77 К)

В спектре ЭПР при облучении ацетоновых растворов субстратов **14a** и **15a** УФ-светом (ртутная лампа, 200–600 нм, 100 Вт) при комнатной температуре никаких линий не наблюдается. Отсутствие сигналов в ЭПР спектре, по-видимому, связано с низкой концентрацией или коротким временем жизни (менее 10^{-8} с) образующихся радикальных частиц. Облучение соединений **14a** и **15a** в виде застеклованных растворов в ацетоне при температуре жидкого азота приводит к появлению сигналов в ЭПР спектрах (рисунок 2.3). Их наличие свидетельствует об образовании радикальных частиц (радикалов, либо катион- / анион-радикалов) в ходе фотохимической реакции, а анализ растворов после облучения показывает протекание циклизации. Проведение холостого опыта с облучением УФ-светом застеклованного при температуре жидкого азота ацетона

в отсутствие субстратов не выявило образования значимых количеств радикальных частиц.

Спектры представляют собой мультиплеты, обусловленные расщеплением ЭПР сигнала на ароматических протонах, а также, вероятно, в меньшей степени на ядрах ^{13}C . В связи с низким разрешением и интенсивностью получаемых сигналов, их анализ затрудняет определение структуры образующихся в ходе реакции радикальных частиц. Однако, большее значение g -фактора для субстрата **14a** (2.0045) в сравнении с субстратом **15a** (2.0034) свидетельствует о локализации неспаренного электрона в тиофеновом ядре, в отличие от субстрата **15a**, где электрон локализован в фенильном фрагменте. Подобное увеличение g -фактора неспаренного электрона при нахождении в серосодержащих гетероциклах объясняют большей константой спин-орбитальной связи S , чем атома C [135].

Для изучения некоторых свойств тиено[3,2- c]хроменов нами были получены их производные ранее известным методом [10, 38], основанным на аннелировании бензопиранов тиофеновым ядром. Для этих целей были синтезированы 2,3-дигидро-4*H*-хромен-4-оны **30a,f**, **31f**.

6-Метоксиспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-4(3*H*)-он (**31f**) получали нагреванием 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона (**42**), циклогексанона в присутствии пирролидина в толуоле с выходом 95% по методике работы [136].

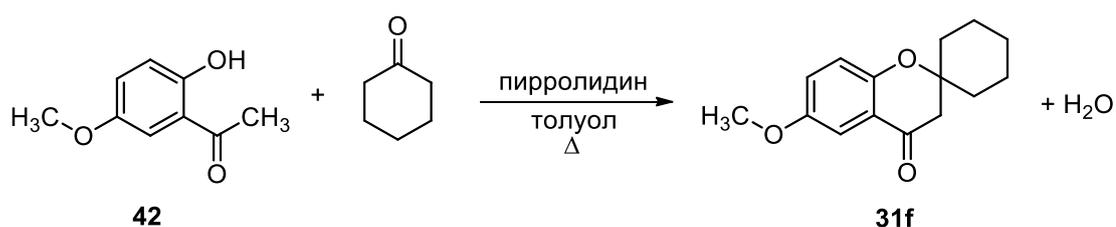
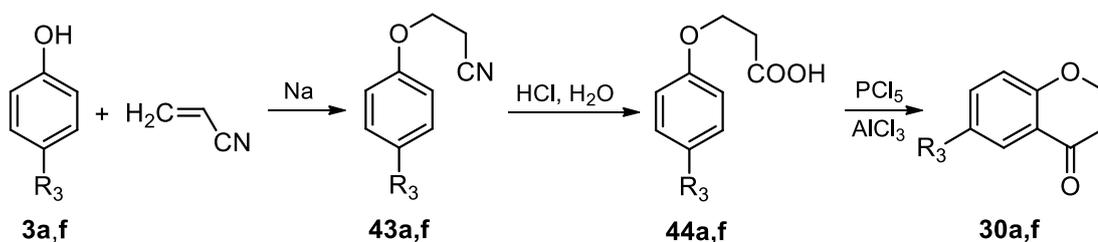


Схема 2.17

2,3-Дигидро-4*H*-хромен-4-оны **30a,f** получали исходя из фенолятов натрия и акрилонитрила [137] по приведенной ниже Схеме 2.18.



a $R_3 = H$; f $R_3 = OCH_3$

Схема 2.18

Действием на 2,3-дигидро-4*H*-хромен-4-оны **30a,f** и **31f** $POCl_3$ и ДМФА 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** (Схема 2.19).

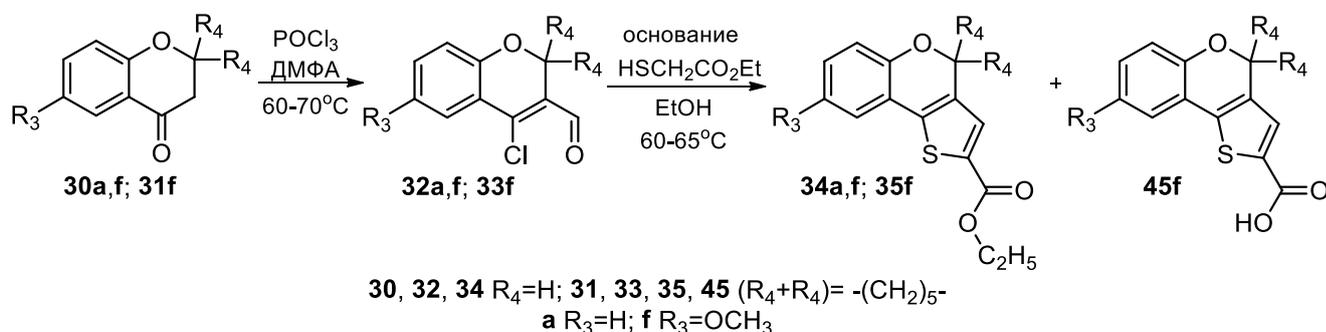


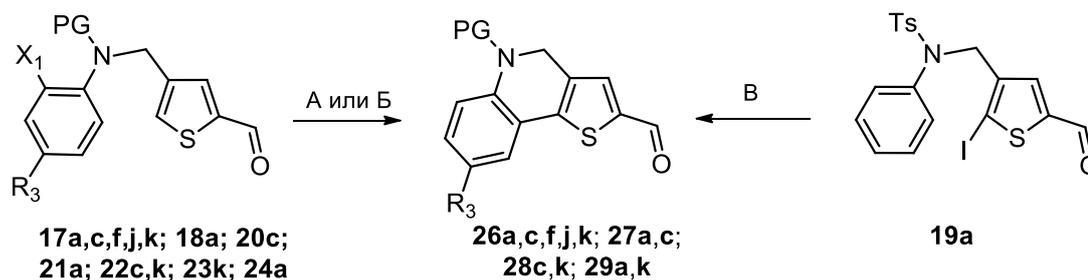
Схема 2.19

С целью улучшения выхода продукта и сокращением продолжительности реакции последняя стадия реакции нами была модифицирована. В качестве основания мы использовали карбонат цезия. Выходы продуктов **34a,f** и **35f** составили 75-90%. При проведении синтеза соединения **35f** по методике работы [10], где в качестве основания применялся $KHCO_3$, целевого продукта не образуется, а использование эквимольного количества этилата натрия в данной реакции приводит к частичному гидролизу сложного эфира **35f** до карбоновой кислоты **45f**. Выход эфира **35f** и кислоты **45f** в этом случае составил 57% и 22%, соответственно.

Строение всех полученных соединений подтверждено совокупностью данных спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C , ИК спектроскопии (Глава 3).

2.3 Синтез 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегидов

С целью разработки нового подхода к синтезу 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегидов мы изучили палладий-катализируемую циклизацию гетероаналога соединения **14a** – *N*-[(2-йод-5-формил-3-тиенил)метил]-4-метил-*N*-фенилбензолсульфонамида **19a** в аналогичных условиях (Условия В, Схема 2.20). В результате этого было показано, что реакция протекает дольше (**19a** – 15 ч, **14a** – 5 ч) и с более низким выходом (**19a** – 23%) по сравнению с его кислородным аналогом (**14a** – 83%). При использовании в качестве катализатора Pd(PPh₃)₄ или палладия на угле образования продуктов циклизации 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 тозилльную (**17a,c,f,j,k**; **18a**), метоксикарбонильную (**22c,k**), *трет*-бутоксикарбонильную (**20c**, **21a**) или ацетильную (**23k**, **24a**) защитные группы (Схема 2.20, таблица 2.4).



А Pd(PPh₃)₄, KOAc, ДМА, 120°C; **Б** Pd/C, KOAc, ДМА, 120°C;
В Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃, C₁₆H₃₃N(Me)₃Br, ДМФА, 115°C

Схема 2.20

Циклизацию соединений **17-18**, **20-24** проводили в сухом *N,N*-диметилацетамиде в атмосфере инертного газа при 120 °С с использованием тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) в присутствии ацетата калия в качестве основания. В этих условиях 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолины **26a,c,f,j,k** были получены с выходами 91-93% (Схема 2.20, таблица 2.4). Несколько ниже выходы 65-75% оказались для соединений, содержащих у атома азота метоксикарбонильную (**28c,k**), *трет*-бутоксикарбонильную (**27c**) или ацетильную (**29k**) защитные группы. Циклизации соединений **21a**, **24a**, содержащих атом брома в бензольном ядре, протекает в 2 раза медленнее и

практически с такими же выходами, что и для соединений **20c**, **23k**. Выход в циклизации **18a** оказался несколько ниже (75%), чем для йодзамещенного субстрата **17a** (93%).

Таблица 2.4 – Условия реакции и выходы соединений **26-29**

Субстрат	PG	R ₃	X ₁	Продукт	Выход, % (время циклизации, ч)	
					А	Б
17a	Ts	H	I	26a	93 (4)	81 (4)
17c	Ts	CH ₃	I	26c	91 (4)	85 (6)
17k	Ts	F	I	26k	93 (4)	80 (4)
17j	Ts	Cl	I	26j	92 (4)	83 (5)
17f	Ts	OCH ₃	I	26f	92 (4)	-
18a	Ts	H	Br	26a	75 (8)	72 (10)
20c	Voc	CH ₃	I	27c	75 (4)	-
21a	Voc	H	Br	27a	74 (8)	-
22c	C(O)OCH ₃	CH ₃	I	28c	79 (4)	-
22k	C(O)OCH ₃	F	I	28k	65 (4)	-
24a	Ac	H	Br	29a	73 (8)	-
23k	Ac	F	I	29k	70 (4)	-

Использование гетерогенных катализаторов для реакций кросс-сочетания является одной из современных тенденций в катализе [138], поскольку упрощает выделение продукта, позволяет использовать катализатор повторно и делает реакцию экологически более чистой.

Мы изучили циклизацию соединений **17a,c,j,k** с использованием в качестве катализатора палладия на угле. Реакцию проводили при нагревании в течение 4-6 ч указанных соединений в *N,N*-диметилацетамиде в присутствии Pd/C (10 вес.%). Выходы продуктов находились в пределах 81-85%. Циклизация бромпроизводного **18a** в этих условиях протекает медленнее (10 ч) и с выходом 72%. Выходы продуктов, полученные этим способом, оказываются несколько ниже, чем в случае гомогенного катализа. Возможно, это связано с частичной сорбцией продукта на развитой поверхности угля.

Строение полученных 4,5-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолинов **26-29** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, элементного анализа, ИК спектроскопии (Глава 3, Приложение А, таблицы А.7, А.8). В спектрах ЯМР ¹H

этих соединений присутствуют сигналы протонов метиленовой группы в области 4.86-5.01 м.д., тиофенового ядра в области 7.37-7.89 м.д., альдегидной группы при 9.79-9.94 м.д. Сигналы ароматических протонов тиено[3,2-с]хинолиновой системы регистрируются в области 6.80-7.84 м.д.

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

Как уже упоминалось ранее, химические свойства 4*H*-тиено[3,2-с]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолинов мало изучены.

С целью восполнения этого пробела мы осуществили реакции этих соединений, протекающие по бензольному ядру, метиленовому мостику, провели превращения функциональных групп в положении С(2).

Окисление 2-формилзамещённых 4*H*-тиено[3,2-с]хроменов **25a,g,f** влажной окисью серебра в ТГФ привело к образованию 4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновых кислот **46a,g,f** с выходами 83-85% (Схема 2.21, таблица 2.5). Соединения **47a** и **48a** получены с выходами 58-59% действием на исходные альдегиды **26a** и **29a** реагента Джонса. Строение полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и ИК спектров.

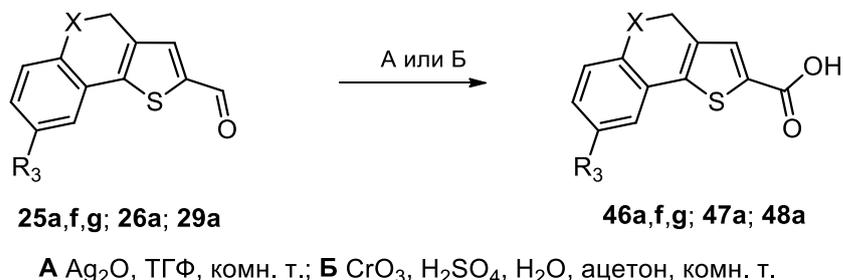


Схема 2.21

Таблица 2.5 – Заместители и выходы соединений **46-48**

Субстрат	X	R ₃	Продукт	Выходы 46-48 , % (Метод)
25a	O	H	46a	85 (А)
25g	O	OC ₆ H ₁₃	46g	85 (А)
25f	O	OCH ₃	46f	83 (А)
26a	N-Ts	H	47a	58 (Б)
29a	N-Ac	H	48a	59 (Б)

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 (Схема 2.22). При хранении через несколько дней масло начинает 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**. Возможный механизм этого превращения указан на Схеме 2.22. Синтез соединения **50a** с выходом 65% был осуществлён также в среде ТГФ при добавлении к спирту **49a** каталитических количеств соляной кислоты.

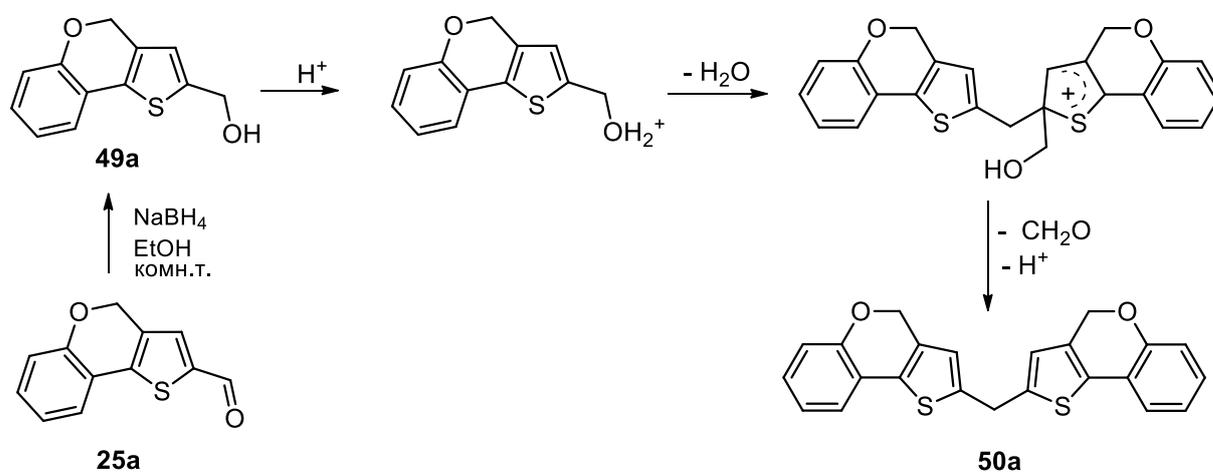


Схема 2.22

В протонном спектре спирта **49a** регистрируется уширенный синглет при 2.02 м.д., соответствующий протону гидроксильной группы, синглеты при 4.78 и 5.21 м.д., соответствующие метиленовым фрагментам в спиртовой группе и тиенохроменовой системе (H-4) соответственно (рисунок 2.4). Протон тиофенового ядра даёт сигнал с химическим сдвигом 6.71 м.д., а мультиплеты четырёх ароматических протонов бензольного ядра наблюдаются в области 6.89-7.25 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **50a** сигналы протонов метиленовой группы в положении С(2) и протонов тиофенового ядра смещены в более сильное поле (4.29 и 6.63 м.д.) по сравнению с сигналами в спирте.

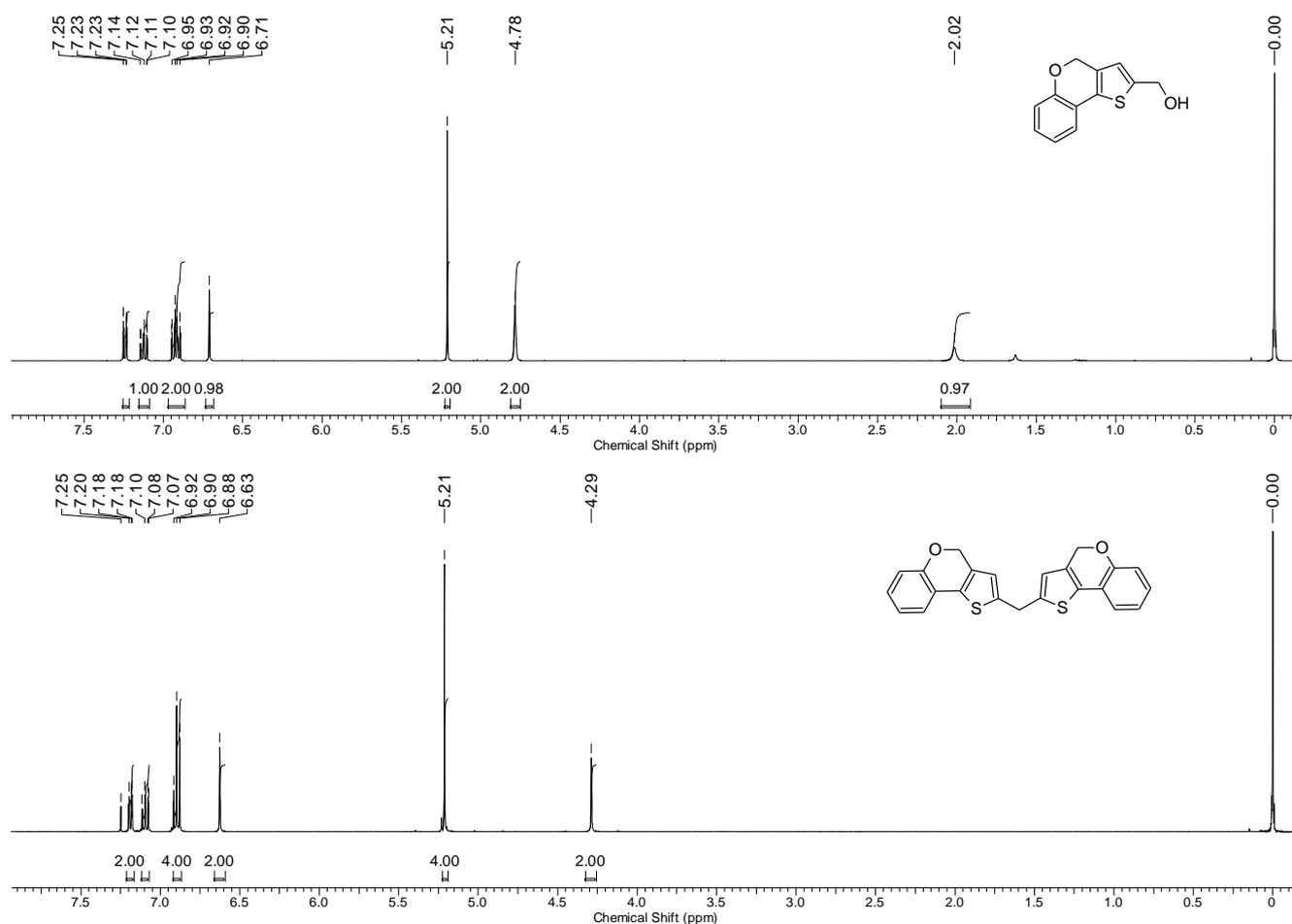
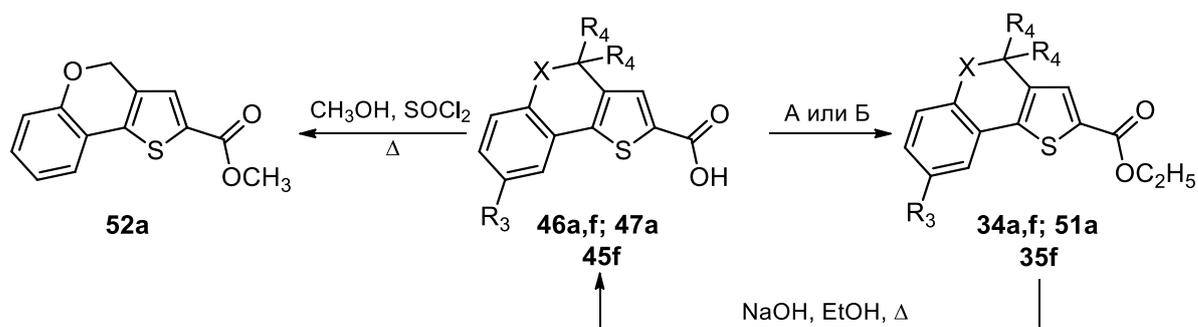


Рисунок 2.4 – Спектры ЯМР ¹H соединений **49a** и **50a**

Этерификацию карбоновых кислот **46a,f**, **47a** осуществляли различными 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

Схема 2.23

Реакция гидрохлорида гидросиламина и соединения **52a** в присутствии метилата натрия в метаноле привела к гидроксамовой кислоте **53a**.

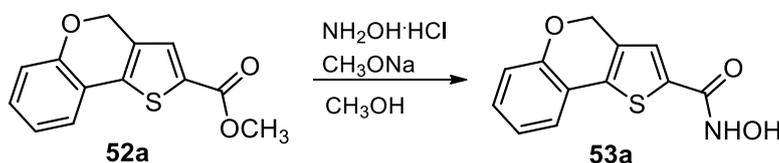


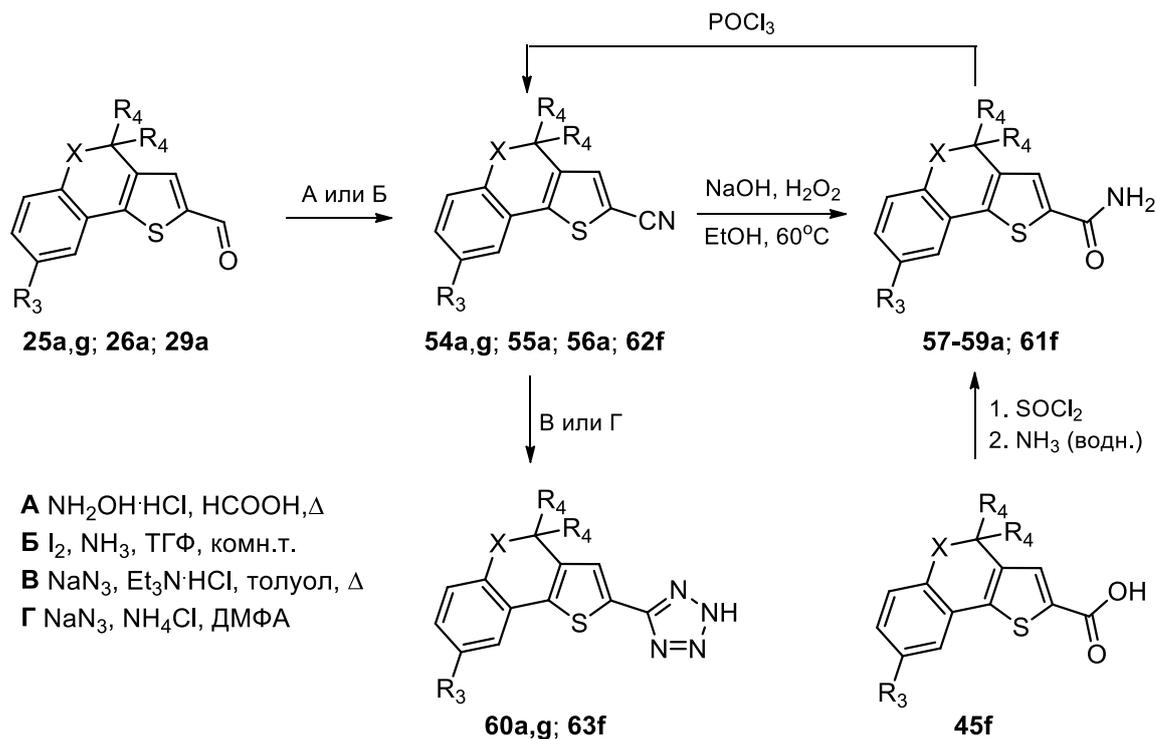
Схема 2.24

Нагревание соединения **25a** с гидрохлоридом гидросиламина в среде концентрированной муравьиной кислоты привело к превращению формильной группы в нитрильную (Схема 2.25, Метод А) [139]. В этом случае выход нитрила **54a** не превышал 35%. Лучший выход (76%) соединения **54a** был достигнут реакцией альдегида **25a** с аммиаком и йодом в ТГФ при комнатной температуре в течение 36-48 ч (Схема 2.25, Метод Б) по методике работы [140]. Аналогичным образом были получены соединения **54g, 55-56a** с выходами в пределах 76-91%. Строение соединений **54-56a, 54g** подтверждено данными спектроскопии ЯМР, элементного анализа, ИК спектров (Глава 3).

Гидролизом нитрилов **54-56a** действием гидроксида натрия и перекиси водорода при нагревании были получены амиды **57-59a** с выходами 58-90% (Схема 2.25). Низкий выход соединения **59a** (58%), по-видимому, обусловлен частичным удалением ацетильной защиты в условиях гидролиза нитрильной группы.

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% (Схема 2.25).

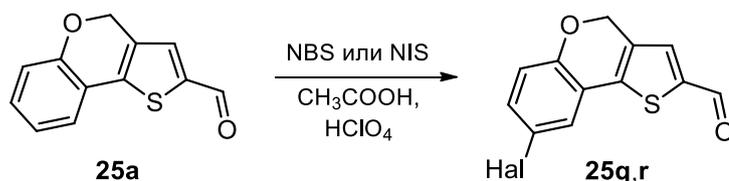


25, 54, 57, 60 $\text{X}=\text{O}$; $\text{R}_4=\text{H}$; **26, 55, 58** $\text{X}=\text{NTs}$; $\text{R}_4=\text{H}$; **29, 56, 59** $\text{X}=\text{NAc}$; $\text{R}_4=\text{H}$;
45, 61, 62, 63 $\text{X}=\text{O}$; $(\text{R}_4+\text{R}_4)=-(\text{CH}_2)_5-$; **a** $\text{R}_3=\text{H}$; **f** $\text{R}_3=\text{OCH}_3$; **g** $\text{R}_3=\text{OC}_6\text{H}_{13}$.

Схема 2.25

Взаимодействием кислоты **45f** с тионилхлоридом был получен хлорангидрид, обработка которого водным аммиаком привела к образованию амида **61f** с выходом 82% (Схема 2.25). Дегидратацией амида с помощью POCl_3 синтезирован нитрил **62f** количественным выходом. Тетразол **63f** получен нагреванием нитрила в среде азидата натрия и хлорида аммония в ДМФА.

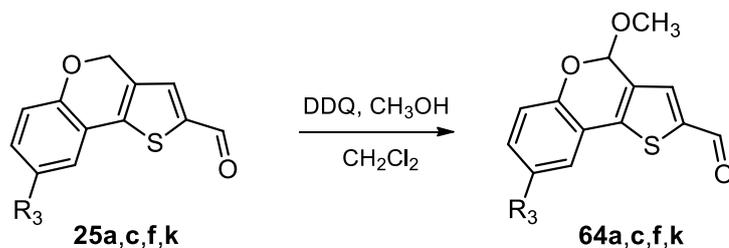
С целью изучения направления электрофильного замещения в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиде (**25a**) мы осуществили его бромирование и йодирование. Взаимодействие соединения **25a** с *N*-бромсукцинимидом, также как и с *N*-йодсукцинимидом в ледяной уксусной кислоте протекает очень медленно, однако при добавлении в реакционную смесь каталитических количеств HClO_4 в течение 4 ч образуются производные **25q,r**, содержащие атом галогена в положении С-8, с выходами 90 и 60% соответственно. Бромирование 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов **26a** и **29a** в этих условиях не протекает.



q Hal=Br; r Hal=I

Схема 2.26

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 (Схема 2.27). Продуктами данной реакции, полученными с выходами 78-90%, являлись 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиды **64a,c,f,k**.



a R₃ = H; c R₃=CH₃; f R₃=OCH₃; k R₃=F

Схема 2.27

Для спектров ЯМР ¹H соединений **64a,c,f,k** характерны сигналы протонов метокси-группы в области 3.54-3.57 м.д. и сигнал протона О-СН-О ацетальной группы с химическим сдвигом 6.10-6.16 м.д. (Приложение А, таблицы А.9, А.10). Сигналы тиофенового протона при С-3 смещены слабое поле (7.64-7.67 м.д.) по сравнению со значениями, характерными для соединений **25a,c,f,k**. В области 6.90-7.54 м.д. регистрируются протоны бензольного ядра. Синглет протона формильной группы находится при 9.87-9.90 м.д.

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** (Схема 2.28). 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 исходного соединения и DDQ и избытка спирта приводит к образованию соединений **65a,f** с выходами 90 и 84% соответственно.

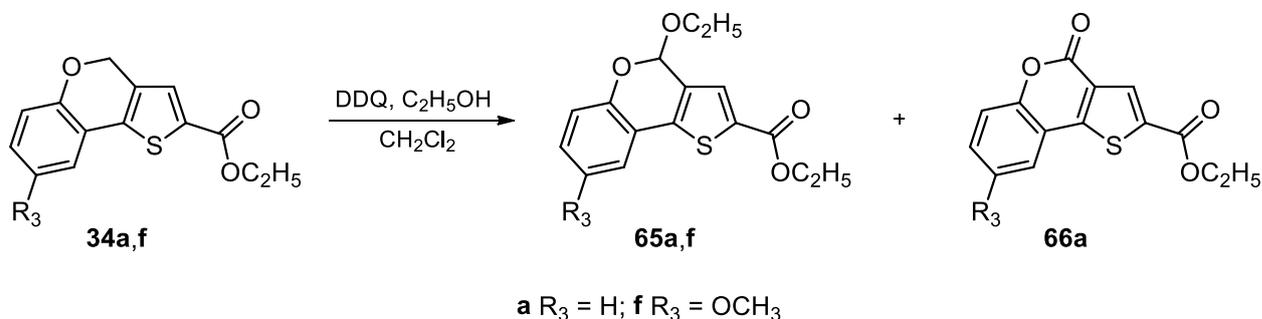


Схема 2.28

Циклические ацетали **65a,f** являются реакционноспособными соединениями [141] и могут быть использованы для получения производных 4-замещенных-4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов. Нами изучены некоторые превращения соединений **65a,f**.

Реакцией соединения **65a** с различными спиртами при нагревании в присутствии *n*-толуолсульфокислоты были получены этил 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилаты **67-69a** с высокими выходами (Схема 2.29). В таблице 2.6 приведены заместители R, условия реакции и выходы полученных соединений.

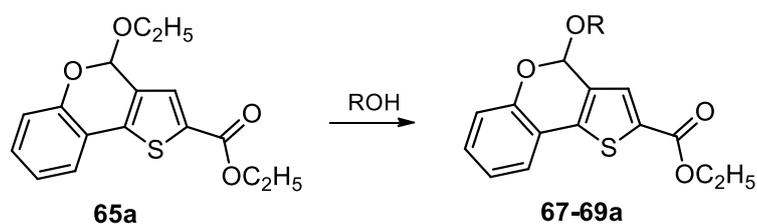


Схема 2.29

Таблица 2.6 – Условия реакции и выходы соединений **67-69a**

Соединение	R	Условия реакции	Выход, %
67a	CH ₃	70 °С, ПТСК	98
68a	CH(CH ₃) ₂	90 °С, ПТСК	99
69a	PhCH ₂	110 °С	95

Взаимодействием соединений **65a,f** с ацетилацетоном при нагревании до 120 °С без растворителя получены продукты **70a,f** с выходами 74 и 89%, соответственно (Схема 2.30).

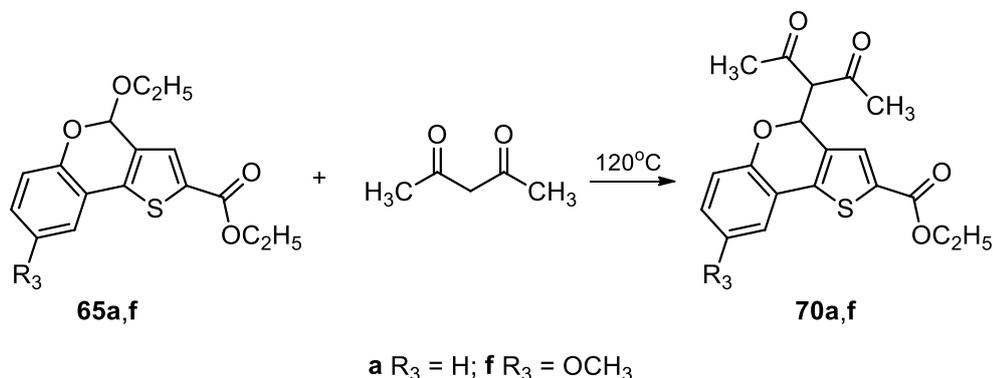


Схема 2.30

Этил 4-этоксидигидро-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилаты **65a,f** в сухом толуоле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств ПТСК легко вступают в реакцию замещения с индолом с образованием продуктов **71a,f** с выходами 70-81% (Схема 2.31).

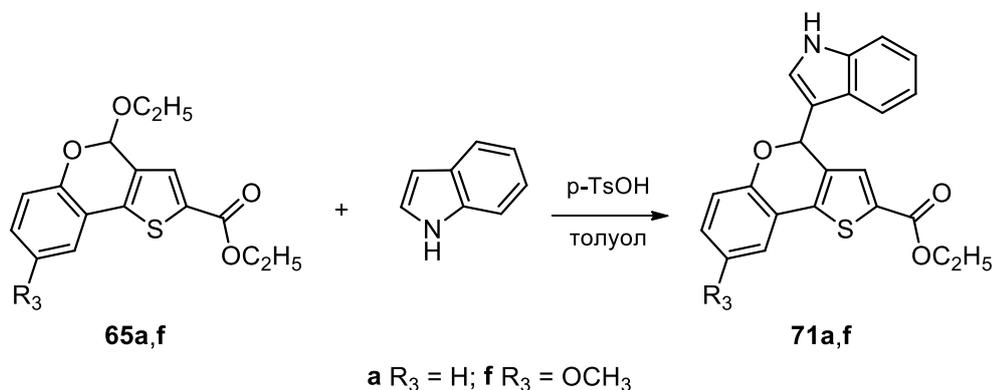


Схема 2.31

Строение соединений **65-71** подтверждено данными ИК спектров и элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C (Глава 3).

Для 4,5-дигидро-тиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегидов **27с**, **28с**, **29а** мы изучили условия удаления защитных групп у атома азота. Было установлено, что при обработке соединения **27с** смесью метанол-соляная кислота (1:1) 4,5-дигидро-тиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид **73с**, образующийся в результате расщепления *tert*-бутоксикарбамоильной группы, на воздухе окисляется до тиено[3,2-с]хинолина **72с** (Схема 2.32). Это соединение было выделено как

основной продукт реакции с выходом 90%. При проведении гидролиза карбамата **27c** в инертной атмосфере продуктом, полученным с выходом 84%, являлся 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегид **73c**.

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 составляет 24 и 12 ч, а выходы 65 и 60% соответственно. Окисление соединения **73c** перекисью водорода в присутствии каталитических количеств щёлочи приводит к тиено[3,2-*c*]хинолину **72c** с высоким выходом.

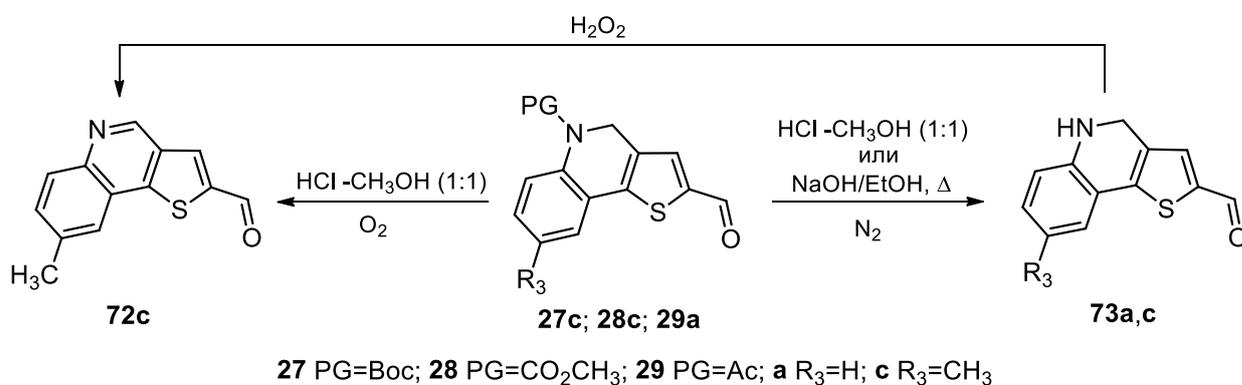


Схема 2.32

Строение соединений **72-73** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также данными ИК спектроскопии и элементного анализа (Глава 3), которые полностью отвечают структуре полученных соединений и литературным данным, известным для близких структурных аналогов [77].

В протонном спектре соединения **73c** присутствуют сигналы протонов метильной группы при 2.24 м.д., метиленовой группы при 4.58 м.д., протона группы NH при 3.74 м.д., ароматических протонов в области 6.49-7.41 м.д. и протона альдегидной группы при 9.79 м.д. В спектре соединения **72c** сигналы протонов смещены в более слабое поле: синглет протона тиофенового ядра регистрируется при 8.20 м.д., а протона СНО-группы – при 10.13 м.д., а также появляется синглет при 9.24 м.д., соответствующий метиновой группе (N=CH).

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

Ранее было показано, что 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 существенный интерес в качестве материалов для органической электроники. На основе этих соединений были получены эффективные светодиоды [142-150]. 2,5-Ди-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолы и 2,5-ди-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил-1,3,4-тиадиазолы являются близкими аналогами этих соединений, однако методы их синтеза и свойства до недавнего времени не были известны. Такие π -сопряженные гетероциклические системы могут быть получены на основе 2-функционально замещенных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов.

Мы разработали способ получения 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** (Схема 2.33).

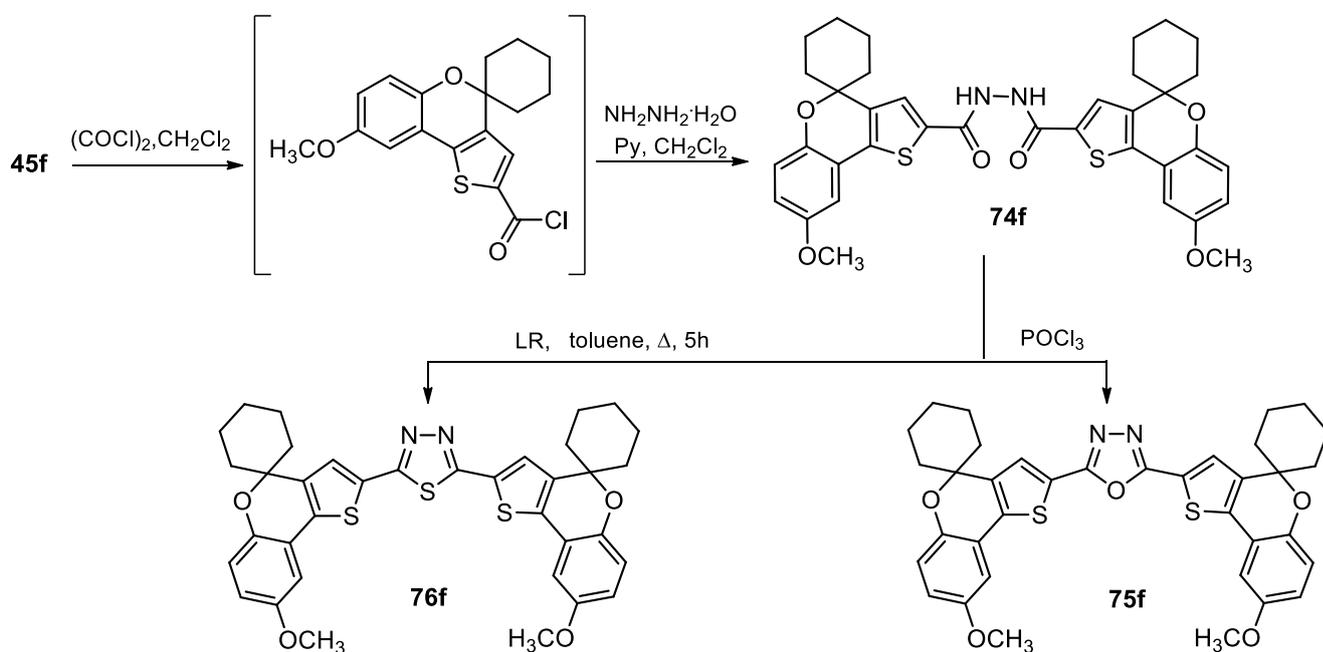
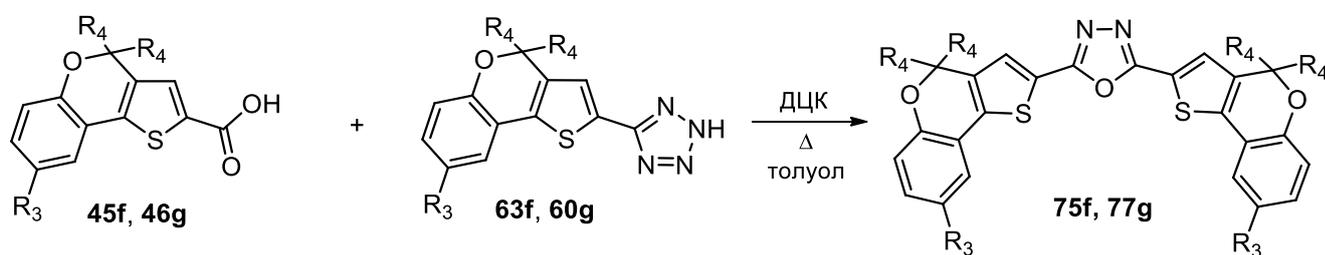


Схема 2.33

Карбоновую кислоту **45f** превращали в хлорангидрид действием оксалилхлорида, а затем вводили в реакцию с гидразин-гидратом (Схема 2.33). Реакция соединения **74f** с оксихлоридом фосфора привела к образованию

1,3,4-оксадиазола **75f** с выходом 82%. Взаимодействием соединения **74f** с реагентом Лавессона при нагревании в толуоле получен 1,3,4-тиадиазол **76f** 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 дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) в кипящем толуоле в течение 15 мин (Схема 2.34) [151]. Выходы полученных этим методом 1,3,4-оксадиазолов **75f** и **77g** в обоих случаях составили 83%.



46, **60**, **77** $R_4=H$; **45**, **63**, **75** $(R_4+R_4) = -(CH_2)_5-$; **f** $R_3 = OCH_3$; **g** $R_3 = OC_6H_{13}$

Схема 2.34

Строение соединений **75f** и **77g** подтверждено данными спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C , элементного анализа и ИК спектров (Глава 3).

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

Производные тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина обладают ярко выраженными флуоресцентными свойствами [40]. Они используются для получения красителей [25-30], полупроводниковых материалов [31-34] и фотохромных соединений [35]. В то же время информация об электронных спектрах производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолина в научной литературе практически отсутствует. С целью изучения оптических свойств этих соединений 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 2.5 приведен спектр соединения 4*H*-тиено[3,2-с]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** (Схема 2.35), вторая серия полос относится к $n\text{-}\pi^*$ -переходам (290 нм, 316 нм), третья – к $\pi\text{-}\pi^*$ -переходам (238 нм, 258 нм).

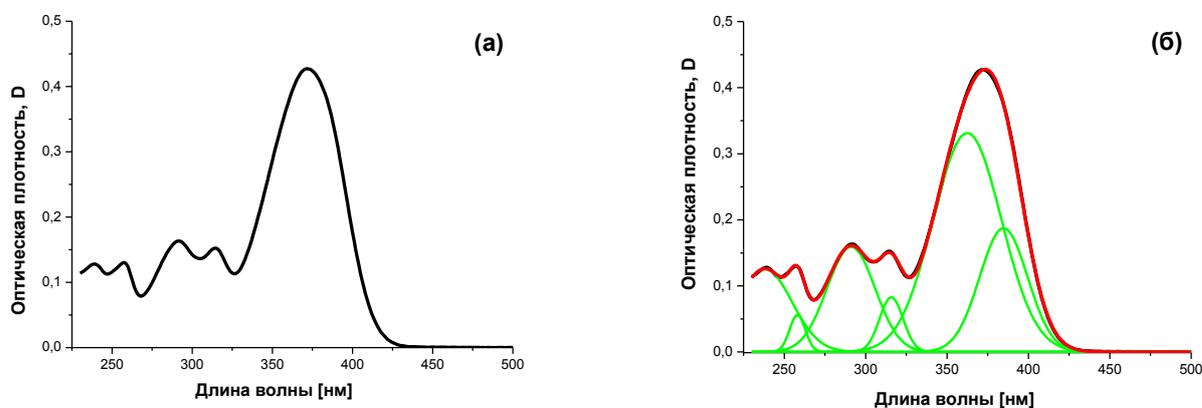


Рисунок 2.5 – Спектр поглощения раствора 4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегида **25a** (а) в CH_2Cl_2 , гауссово разложение спектра поглощения **25a** (б)

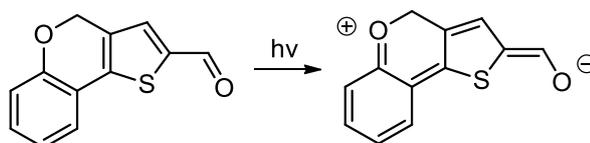


Схема 2.35

Спектр поглощения соединения **25a** не изменяется при использовании более полярного растворителя – этанола [152] (рисунок 2.6). В то же время в спектре флуоресценции наблюдается батохромный сдвиг полосы испускания вследствие взаимодействия с молекулами растворителя (сольватифлуорохромия).

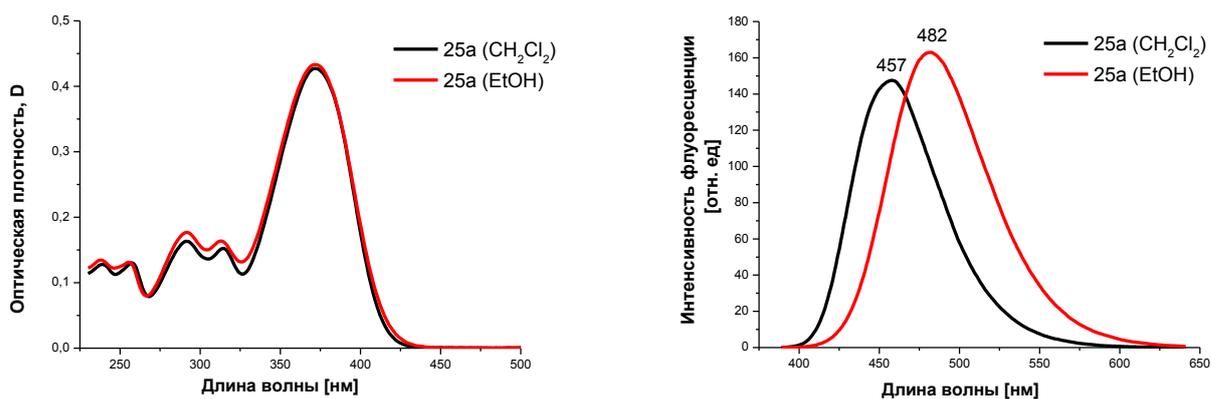


Рисунок 2.6 – Спектры поглощения и флуоресценции растворов *4H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **25a** в CH_2Cl_2 и в этаноле

Наличие батохромного сдвига в спектре флуоресценции **25a** (рисунок 2.6) свидетельствует об увеличении полярности возбужденного состояния по сравнению с основным. Восстановление карбонильной группы соединения **25a** приводит к исчезновению полосы, отвечающей ВПЗ (рисунок 2.7). В спектре (*4H*-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.

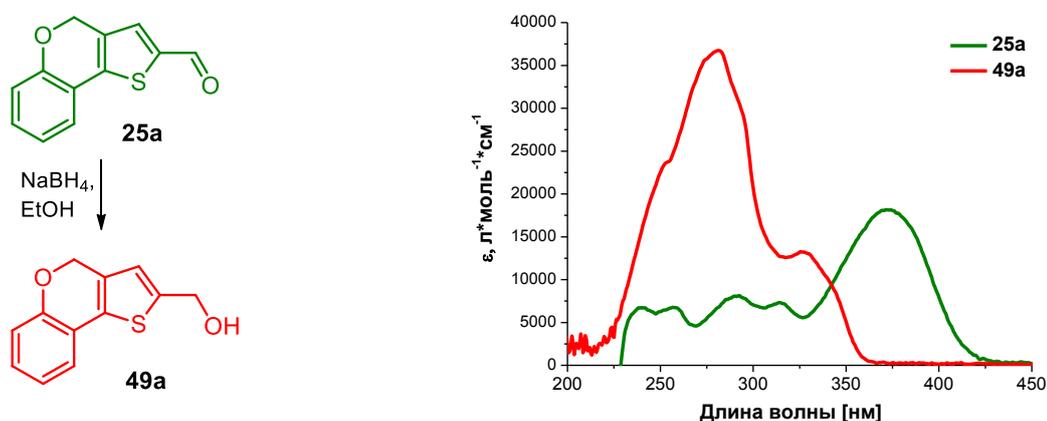
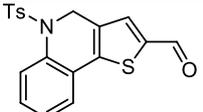
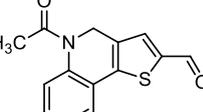
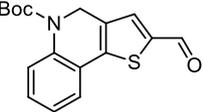


Рисунок 2.7 – Спектры поглощения растворов соединений **25a** и **49a** в CH_2Cl_2

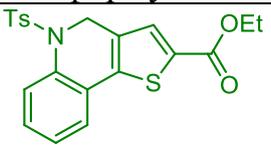
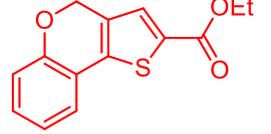
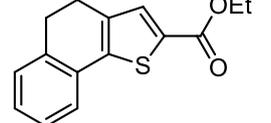
Замена кислорода на амидную группу при условии сопряжения неподеленной электронной пары азота с электронами бензольного кольца должно приводить к батохромному сдвигу [153]. В то же время в спектрах *N*-тозил-, *N*-трет-бутоксикарбонил- и *N*-ацетилзамещенных 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов: **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 2.7).

Таблица 2.7 – Данные электронных спектров *N*-замещенных 4,5-дигидротие-но[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов **26**, **29**, **27a** (CH₂Cl₂)

Соединение	Структура	УФ-видимая область	Фотолюминесценция			
		λ_{\max} [нм]	λ_{ex} [нм]	λ_{em} [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
26a		354	355	479	125	0.31
29a		356	355	478	122	0.57
27a		363	355	486	123	0.77

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 2.8). Это свидетельствует о том, что неподеленная пара электронов азота соединения **51a** не включена в сопряжение с бензольным ядром. 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 2.8). 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) (таблицы 2.7, 2.8) [154].

Соединение	Структурная формула	λ_{\max} [нм]
51a		335
34a		351
78		334

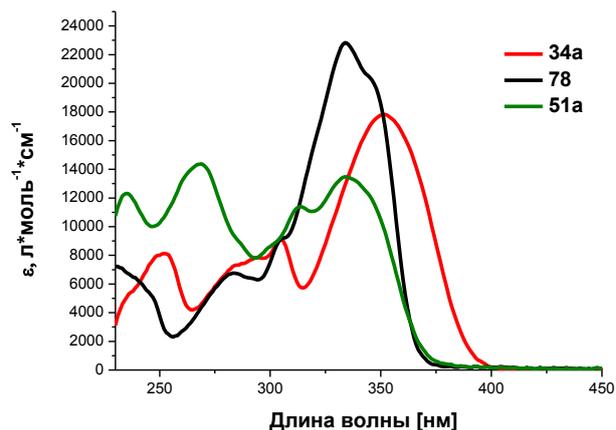


Рисунок 2.8 – Спектры поглощения растворов соединений **34a**, **51a**, **78** в CH_2Cl_2

Увеличение объема заместителя у атома азота существенно не влияет на Стоксов сдвиг (**26a**, **27a**, **29a**) (таблица 2.7). Это говорит о том, что при изменении геометрии в результате возбуждения молекулы этот фрагмент практически не затрагивается (Схема 2.36).

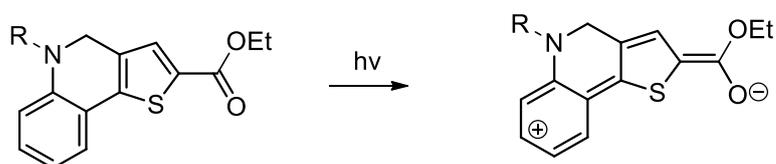
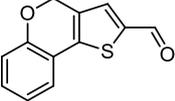
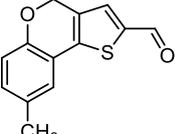
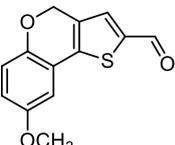
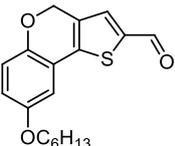
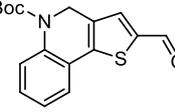
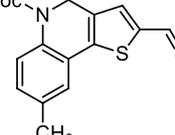
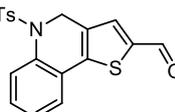
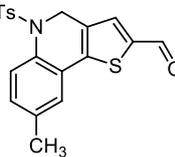
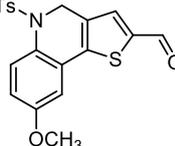


Схема 2.36

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-карбальдегида (**26a,c,f**) он оказывается меньше (0.3-0.5), чем для ацетамида **29a** и карбаматов **27a,c** (0.57 – 0.77) (таблица 2.7 и 2.8).

Как и следовало ожидать, введение донорных заместителей ($-\text{CH}_3$, $-\text{OAlk}$) в положение С(8) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов (**25c**, **25f**, **25g**) и 4,5-дигидротиено[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, увеличиваются.

Таблица 2.8 – Влияние заместителей в положении С(8) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен- и 4,5-дигидротииено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов на изменение электронных спектров

Соединение	Структура	УФ-видимая область	Фотолюминесценция			
		λ_{\max} [нм]	λ_{ex} [нм]	λ_{em} [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
25a		371	368	450	79	0.45
25c		377	372	466	89	0.87
25f		390	383	506	116	0.52
25g		394	385	511	117	0.57
27a		363	355	486	123	0.77
27c		368	355	505	137	0.68
26a		354	355	479	125	0.31
26c		359	355	493	134	0.50
26f		368	355	527	159	0.49

В случае 8-алкоксизамещенных производных **25f**, **26f** в спектрах поглощения увеличивается интенсивность полос, относящихся к $n\text{-}\pi^*$ -переходам (324 нм) (рисунок 2.9). И наоборот, в случае этил 2-формил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-8-карбоксилата (**25n**) наблюдается увеличение полосы $\pi\text{-}\pi^*$ -перехода (278 нм) и

уменьшение полосы $n\text{-}\pi^*$ -перехода (320 нм) (рисунок 2.9), 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).

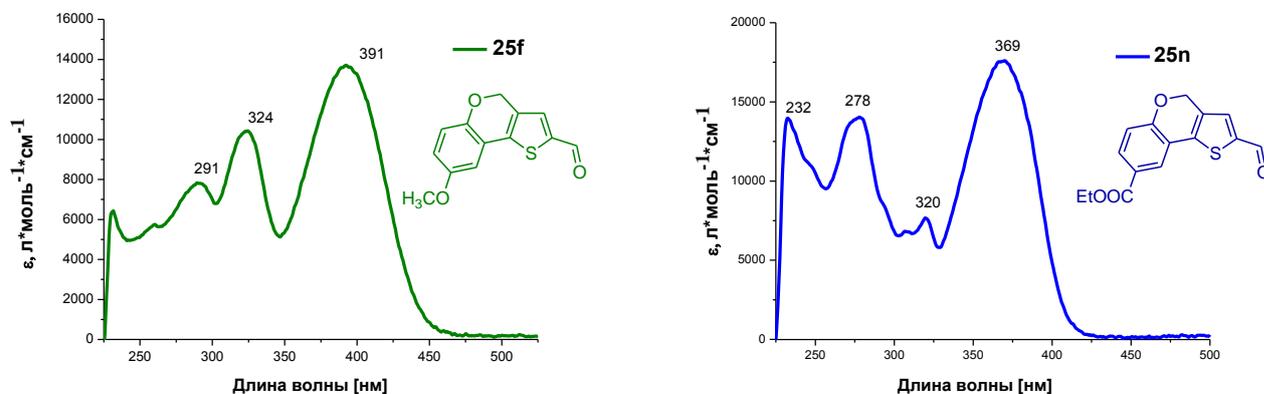


Рисунок 2.9 – Спектры поглощения растворов соединений **25f**, **25n** в CH_2Cl_2

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**) (таблица 2.9).

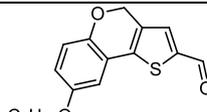
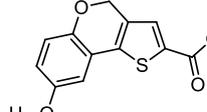
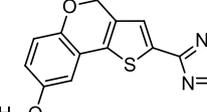
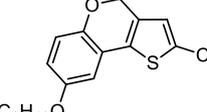
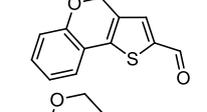
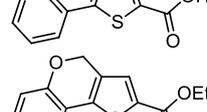
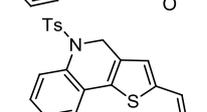
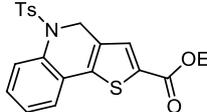
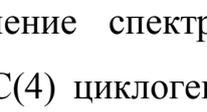
Таблица 2.9 – Влияние заместителей в положениях С(6), С(7), С(8) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида на изменение электронных спектров

Соединение	Структура	УФ-видимая область	Фотолюминесценция			
		λ_{max} [нм]	λ_{ex} [нм]	λ_{em} [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
25h		366	367	443	77	0.15
25i		371	369	445	74	0.30
25j		376	371	455	79	0.64

Как и следовало ожидать [153], 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-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов **51a** – снижаются (таблица 2.10).

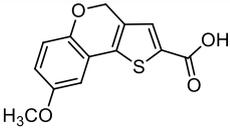
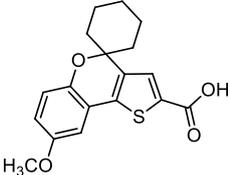
Таблица 2.10 – Влияние заместителей в положении С(2) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов на изменение электронных спектров

Соединение	Структура	УФ-видимая область	Фотолюминесценция			
		λ_{\max} [нм]	λ_{ex} [нм]	λ_{em} [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
25g		394	385	511	117	0.57
46g		377	370	476	99	0.54
60g		371	370	461	90	0.45
54g		374	370	459	85	0.36
25a		371	368	450	79	0.45
46a		353	353	424	71	0.79
34a		351	350	418	67	0.73
26a		354	355	479	125	0.31
51a		335	336	440	105	0.03

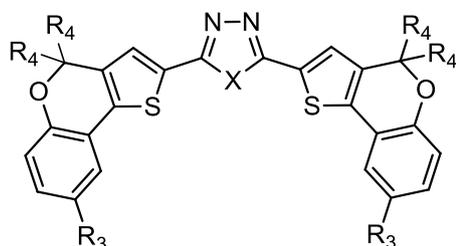
Сравнение спектров карбоновых кислот **45f** и **46f**, содержащих в положении С(4) циклогексильный фрагмент и атомы водорода соответственно,

показывает, что алкильные заместители в пирановом цикле на вид электронных спектров влияют лишь в незначительной степени (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Влияние заместителей в положении С(4) тиено[3,2-с]хроменов на изменение электронных спектров

Соединение	Структура	УФ-видимая область	Фотолюминесценция			
		λ_{\max} [нм]	λ_{ex} [нм]	λ_{em} [нм]	Стоксов сдвиг [нм]	Квантовый выход
46f		374	370	469	95	0.60
45f		377	371	466	89	0.52

Для 2,5-ди-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолов **75f**, **77g** и 2,5-бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-с]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазола **76f**, синтезированных из соответствующих 4*H*-тиено[3,2-с]хроменов, были также зарегистрированы спектры поглощения и флуоресценции (таблица 2.12).



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

Схема 2.37

Таблица 2.12 – Данные электронных спектров растворов 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

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 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 соединения **76f** до 0.23 является проявлением эффекта тяжелого атома. Близость и доступность 3d-подуровней серы 1,3,4-тиадиазола способствует безызлучательной релаксации возбужденных состояний.

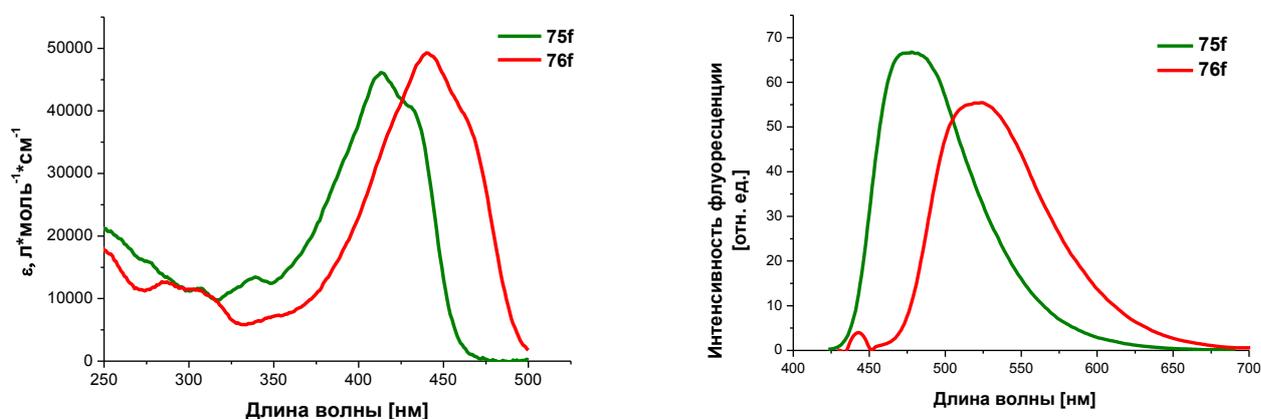


Рисунок 2.10 – Спектры поглощения и флуоресценции растворов соединений **75f** (зелёный) и **76f** (красный) в CH_2Cl_2

2.7 Биологическая активность синтезированных соединений.

Синтезированные нами соединения были испытаны на различные виды биологической активности: противовирусную, противовоспалительную и противоязвенную.

Этил 8-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (**34f**), этил 8'-метоксиспиро(циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен)-2-карбоксилат (**35f**), этил 4-этокси-8-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (**65f**), *N*-{4-[(2-йод-5-формилтиофен-3-ил)метокси]фенил}ацетамид (**25f**), *N*-тозил-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбонитрил (**55a**), *N*-ацетил-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбонитрил (**56a**), трет-бутил 8-метил-2-

формилтиено[3,2-*c*]хинолин-5(4*H*)-карбоксилат (**27c**) были исследованы в отношении в вируса оспы в ФГБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Исследования показали, что эти соединения не проявляют заметной активности.

В Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института 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. Мышей делили на группы и трижды с интервалами в 1 ч вводили изучаемое соединение в дозе 100 мг/кг. Через 1 ч после первого введения агентов всем мышам субпланарно в подушечку задней лапы вводили 0.1% водный раствор гистамина (флогогена) в объёме 0.05 мл. Через 3 ч после последнего введения животных умерщвляли путём краниоцервикальной дислокации, отсекали задние лапы ниже голеностопного сустава и определяли массу каждой. Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению, по сравнению с контролем, индекса отёка, который определяли в процентах как отношение разности здоровой и воспалённой лапы к массе здоровой [155]. К сожалению, соединение **64a** не проявило заметной противовоспалительной активности.

Для исследования противоязвенного эффекта 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. Через 24 ч животных забивали под эфирным наркозом путём декапитации.

Для оценки противоязвенного эффекта были определены следующие параметры:

- 1) уменьшение количества язв и площади язвенных поражений на слизистой желудка путём вычисления индекса Паулса (произведение среднего количества язв на количество животных с язвами, делённое на 100);

2) противоязвенная активность (ПА), представляющая собой частное от деления индекса Паулса (ИП) контрольной группы на индекс Паулса опытной партии ($ПА = ИП \text{ контр.} / ИП \text{ опытн.}$) [155]. Исследуемые препараты считаются эффективными, если ПА составляет 2 и более единиц.

Из данных таблицы 2.13 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 2.13 – Противоязвенная активность 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида.

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).

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходных соединений в работе использованы коммерчески доступные реагенты: фенол (**3a**); *o*-, *m*-, *n*-крезолы (**3b,c,d**); *o*-, *m*-, *n*-хлорфенолы (**3h,i,j**); *o*-, *n*-метоксифенолы (**3e,f**); *n*-фторфенол (**3k**); парацетамол (**3l**); этиловый эфир *n*-гидроксibenзойной кислоты (**3n**); метиловый эфир *o*-гидроксibenзойной кислоты (**3m**); 2,4,6-трибромфенол (**5p**); гидрохинон (**37**); тиофен-2-карбальдегид (**36**); *o*-броманилин (**40**); *n*-фторанилин; *n*-толуидин; *n*-хлоранилин; *o*-нитроанилин; *n*-нитроанилин.

4-Хлорметилтиофен-2-карбальдегид (**1**) [114], *N*-йодсукцинимид [156], 2-йод-4-метиланилин (**39c**) [116], 2-йод-4-хлоранилин (**39j**) [116], 4-[(2-йодфенокс)метил]тиофен-2-карбальдегид (**15a**) [99], *N*-(2-бромфенил)ацетамид (**13a**) [123], *трет*-бутил (2-бромфенил)карбамат (**10a**) [157], 2,3-дигидро-4*H*-хромен-4-он (**30a**) [137], тетраakis(трифенилфосфин)палладия [158], диацетат палладия [159], этил 4,5-дигидронафто[1,2-*b*]тиофен-2-карбоксилат (**78**) [160] получены по известным методикам.

4-Гидроксифенил бензоат (**3o**) [161], 4-(гексилокси)фенил бензоат (**38**) [161], 2-йод-4-фторанилин (**39k**) [116], 2-йоданилин (**39a**) и 2-йод-4-метоксанилин [117, 118], 6-метоксиспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-4(3*H*)-он (**31f**) [136], 6-метокси-2,3-дигидро-4*H*-хромен-4-он (**30f**) [137] синтезированы по аналогии с литературными методиками.

Растворители очищены по стандартным методикам [162-163]. Температуры плавления определены на столике Кофлера. ИК спектры зарегистрированы на ИК фурье-спектрометре “ФТ-801” в таблетках KBr или в растворе CHCl₃. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц, соответственно), химические сдвиги измерены по отношению к сигналу внутреннего стандарта – ТМС ($\delta=0.00$ ppm) или остаточным сигналам растворителей: CDCl₃ (¹H $\delta=7.26$ ppm; ¹³C $\delta=77.16$ ppm), (CD₃)₂CO (¹H $\delta=2.05$ ppm; ¹³C $\delta=29.84, 206.26$ ppm), DMSO-D₆ (¹H $\delta=2.50$ ppm, ¹³C $\delta=39.52$ ppm) [164]. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 6890N

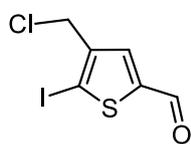
(энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230–250 °С). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba 1106. Контроль протекания реакции и чистоты полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254. Для флэш-хроматографии использовали силикагель 0.035–0.070 мм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 0.060–0.200 мм. УФ-спектры разбавленных растворов соединений в дихлорметане, этаноле (10^{-7} - 10^{-5} моль/л) зарегистрированы на спектрометре Hewlett Packard 8453, а также на приборе UV/VIS/NIR Spectrometer Lambda 750 (Perkin Elmer), спектры флуоресценции – на спектрометре Hitachi F-2500 и на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Agilent) с использованием кварцевых кювет толщиной 1 см. Границу молекулярных орбиталей (ВЗМО-НСМО) исследуемых соединений определяли оптическим методом (по полосе поглощения ВПЗ). Квантовый выход исследованных соединений рассчитывали по отношению к 9,10-дифенилантрацену – стандарту с известным квантовым выходом, используя сравнительный метод [165-166]. Согласно этому методу квантовый выход соединений рассчитывали по следующему уравнению:

$$\Phi = \Phi_R \left(\frac{m}{m_R} \right) \cdot \left(\frac{n^2}{n_R^2} \right),$$

где: Φ – квантовый выход, m – угол наклона (градиент) линейного участка зависимости интегральной интенсивности флуоресценции от поглощения, n – показатель преломления растворителя, а индекс R относится к данным для раствора флуорофора с известным квантовым выходом – в данном случае: 9,10-дифенилантрацена в этаноле ($\Phi_R=0.950$ для длин возбуждения 330-380 нм) [167]. Полученные УФ спектры обрабатывали в программах MS Excel и OriginPro. Для осуществления фотохимических реакций использовали 2 лампы Philips TUV 30W T8-G30T8 мощностью 30 Вт каждая, с максимумом излучения при длине волны 253.7 нм, кварцевые пробирки и стаканы. Измерения ЭПР проведены на спектрометре Bruker EMXplus, работающем в X-диапазоне, с использованием резонатора ER 4104OR-R (9.44 ГГц), оснащённого окном для оптического воздействия, при мощности микроволнового излучения 0.20–0.63

мВт с частотой модуляции 100 кГц и амплитудами модуляции 0.5–1.0 Гс. Облучение образца для записи спектра ЭПР проводили как при комнатной температуре в твёрдой фазе и растворе ацетона, так и при температуре жидкого азота (~77 K) с применением специализированной кварцевой криогенной ампулы в твёрдой фазе и в застеклованном виде в ацетоне. Для облучения использовали систему ER 203 UV (лампа LSB610 100 W Hg, 200–600 нм, 100 Вт). Определение g -факторов проводили с применением маркера Bruker ER 4119HS-2100 ($g = 1.9800 \pm 0.0006$). Полученные ЭПР спектры обрабатывали с применением программы WinEPR Processing.

5-Йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегид (2). К 0.632 г (2.80 ммоль)



мелкорастертого *N*-йодсукцинимид добавляют 0.300 г (1.87 ммоль) 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (1), смесь тщательно растирают, добавляют 1–2 капли полифосфорной кислоты, снова

растирают, затем помещают смесь на 2 сут в тёмное место. По истечении указанного времени реакционную массу измельчают, добавляют 20 мл воды и экстрагируют CHCl_3 (3×15 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором Na_2SO_3 , затем водой и сушат над MgSO_4 или Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход 0.407 г (76%). Т. пл. 88–89 °С (гексан). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 4.54 (2H, с, CH_2); 7.60 (1H, с, H-3); 9.79 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 41.8 (CH_2); 91.0 (C-5); 135.8 (C-3); 143.6 (C-2); 148.7 (C-4); 181.13 (CHO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285.9 [$\text{M}-1$] $^+$ (42), 252.9 (5), 251.9 (8), 250.9 (100), 96.0 (12), 95.0 (10), 70.0 (7), 69.0 (11). Найдено, %: С 25.04; Н 1.37. $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClIOS}$. Вычислено, %: С 25.15; Н 1.41.

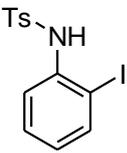
***n*-Гексилоксифенол (3g).** Бензоат *n*-гексилоксифенола **38** (5.6 г, 0.0188 моль) в растворе КОН (2.3 г, 0.041 моль) в 50 мл этанола кипятят в течение 3 ч. По истечении указанного времени реакционную массу охлаждают, нейтрализуют добавлением уксусной кислоты (~1.3 мл). Этанол отгоняют с помощью роторного испарителя. К остатку добавляют 20 мл воды и проводят экстракцию диэтиловым эфиром (4×30 мл). Экстракт сушат над MgSO_4 , растворитель отгоняют на

ротормом испарителе. Полученный продукт перекристаллизовывают из *n*-гептана. Выход 3.4 г (93%). Т. пл. 45-46 °С (гептан) (лит. [115] Т. пл. 47-47.5 °С)

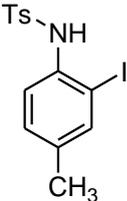
***N*-тозилзамещённые 2-йоданилины (6a,c,f,j,k). Общая методика.**

Раствор 2-йоданилина **39a,c,f,j,k** (5.0 ммоль) и *n*-толуолсульфохлорида (1.048 г, 5.5 ммоль) в 3 мл пиридина кипятят с обратным холодильником в течение 4-х часов. После окончания реакции смесь выливают в 10 мл холодной воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из диизопропилового эфира.

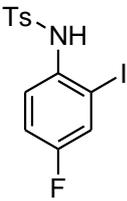
***N*-(2-йодфенил)-4-метилбензолсульфонамид (6a).** Выход 1.381 г (74 %).

 Бежевые кристаллы. Т. пл. 91-93 °С (диизопропиловый эфир) (лит. т. пл. 87-88 °С [168], лит. т. пл. 85 °С [169]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3287 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH_3), 6.80 (1H, уш.с, NH), 6.81-6.85 (1H, м, H-4), 7.20-7.23 (2H, м, H-3',5', Ts), 7.28-7.34 (1H, м, H-5), 7.62-7.68 (4H, H-3,6, H-2',6', Ts). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.6 (CH_3), 92.3 (C-2), 122.4 (C-6), 126.8 (C-4), 127.4 (C-2', Ts), 129.5 (C-5), 129.6 (C-3', Ts), 135.9 (C-1', Ts), 137.5 (C-1), 139.1 (C-3), 144.2 (C-4', Ts).

***N*-(2-йод-4-метилфенил)-4-метилбензолсульфонамид (6c).** Выход 1.491 г

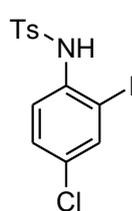
 (77 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 113-114 °С (диизопропиловый эфир). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3254 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, 4- CH_3), 2.38 (3H, с, Ts- CH_3), 6.66 (1H, уш.с, NH), 7.08-7.13 (1H, м, H-5), 7.17-7.23 (2H, м, H-3',H-5', Ts), 7.46 (1H, дд, $^3J=1.9$, $^4J=0.7$, H-3), 7.53 (1H, д, $^3J=8.3$, H-6), 7.58-7.63 (2H, м, H-2', H-6', Ts). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.2 (4- CH_3), 21.6 (CH_3 , Ts), 92.8 (C-2), 122.8 (C-6), 127.4 (C-2', Ts), 129.6 (C-3',Ts), 130.2 (C-5), 134.9 (C-4), 135.9 (C-1', Ts), 137.2 (C-1), 139.3 (C-3), 144.0 (C-4', Ts).

***N*-(2-йод-4-фторфенил)-4-метилбензолсульфонамид (6k).** Выход 1.467 г (75 %).

 Бесцветные кристаллы. Т. пл. 100-102 °С (диизопропиловый эфир). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3254 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, Ts- CH_3), 6.62 (1H, уш.с, NH), 7.04-7.10 (1H, м, H-5), 7.20-7.24 (2H, м, H-3',H-5', Ts), 7.37 (1H, дд, $^3J=7.6$, $^4J=2.9$, H-3), 7.56-7.61

(2H, м, Н-2', Н-6', Ts), 7.64 (1H, дд, $^3J=9.0$, $^4J=5.3$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.6 (CH_3), 92.8 (C-2), 116.4, 116.6 (C-5), 124.6 (C-6), 125.6, 125.8 (C-3), 127.5 (C-2', Ts), 129.7 (C-3', Ts), 134.0 (C-1), 135.7 (C-1', Ts), 144.3 (C-4', Ts), 158.3, 160.8 (C-4).

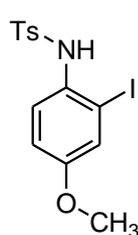
***N*-(2-йод-4-хлорфенил)-4-метилбензолсульфонамид (6j).** Выход 1.651 г (81 %).



Бесцветные кристаллы. Т. пл. 117-118 °С (диизопропиловый эфир). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3254 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, Ts- CH_3), 6.73 (1H, уш.с, NH), 7.21-7.25 (2H, м, Н-3', Н-5', Ts), 7.27-7.31 (1H, м, Н-5), 7.58 (1H, с, Н-3), 7.60-7.62 (2H, м, Н-2', Н-6', Ts), 7.62-7.64 (1H, м, Н-6).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.6 (CH_3), 92.3 (C-2), 123.1 (C-6), 127.4 (C-2', C-5', Ts), 129.6 (C-5), 129.8 (C-3', Ts), 131.3 (C-4), 135.6 (C-1', Ts), 136.4 (C-1), 138.2 (C-3), 144.5 (C-4', Ts).

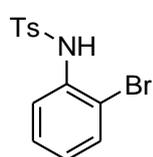
***N*-(2-йод-4-метоксифенил)-4-метилбензолсульфонамид (6f).** Выход 1.472 г



(73 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 116-118 °С (диизопропиловый эфир). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3257 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, Ts- CH_3), 3.75 (3H, с, 4- OCH_3), 6.48 (1H, уш.с, NH), 6.88 (1H, дд, $^3J=8.9$, $^4J=2.9$, Н-5), 7.16 (1H, д, $^4J=2.9$, Н-3), 7.18-7.22

(2H, м, Н-3', Н-5', Ts), 7.54-7.58 (3H, м, Н-6, Н-2', Н-6', Ts). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.6 (Ts- CH_3), 55.6 (OCH_3), 94.6 (C-2), 115.1 (C-5), 123.9 (C-6), 125.3 (C-3), 127.5 (C-2', Ts), 129.5 (C-3', Ts), 130.5 (C-1), 135.9 (C-1', Ts), 144.0 (C-4', Ts), 157.8 (C-4).

***N*-(2-бромфенил)-4-метилбензолсульфонамид (7a).** Суспензию 0.258 г (1.50

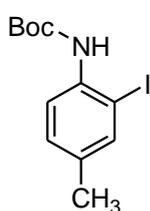


ммоль) *o*-броманилина в 1 мл воды нагревают при перемешивании до 60 °С. За 3 часа одновременно, небольшими порциями добавляют 0.318 г (1.67 ммоль) *p*-толуолсульфохлорида и 0.115 г (1.37 ммоль)

гидрокарбоната натрия, следя за тем, чтобы реакция среды была нейтральной. Затем реакционную массу перемешивают еще 2 часа при температуре 60 °С, охлаждают до комнатной температуры и добавляют соляную кислоту до кислой реакции (рН~4). После 30-ти минутного перемешивания кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Продукт

перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.391 г (80%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 94-96 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3298 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH_3), 6.93-7.03 (2H, м, H-4, NH), 7.21 (2H, д, $^3J=8.7$, H-3',5', Ts), 7.24-7.30 (1H, м, H-5), 7.41 (1H, дд, $^3J=7.8$, $^4J=1.4$, H-3), 7.62-7.69 (3H, H-6, H-2',6',Ts). Спектр ЯМР ^{13}C (без развязки от протонов, CDCl_3), δ , м. д.: 21.6 (кв, CH_3), 115.6 (C-2), 122.5 (д, C-6), 126.2 (д, C-4), 127.3 (д, C-2', C6'), 128.5 (д, C-5), 129.6 (д, C3', C5', Ts), 132.5 (д, C-3), 134.6 (C-1), 135.7 (C-1', Ts), 144.2 (C-4', Ts).

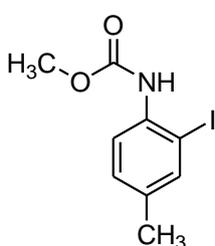
Трет-бутил (2-йод-4-метилфенил)карбамат (9с). К смеси 0.31 г (1.4 ммоль) ди-



трет-бутил дикарбоната, 0.12 г (1.2 ммоль) сульфаминовой кислоты при комнатной температуре добавляют (1.2 ммоль) 2-йод-4-метиланилина (**39с**) и продолжают перемешивание в течение 48 ч. К реакционной массе добавляют 20 мл воды и экстрагируют

этилацетатом (3×10 мл). Органические вытяжки объединяют и промывают насыщенным раствором хлорида натрия (2×15 мл), сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Выход 0.36 г (90%). Жёлтое масло. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3397 (NH), 1732 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, 3CH_3), 2.25 (3H, с, 4- CH_3), 6.71 (1H, уш.с, NH), 7.08-7.14 (1H, м, H-5), 7.57 (1H, дд, $^4J=2.0$, $^4J=0.5$, H-3), 7.87 (1H, д, $^3J=8.4$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.2 (4- CH_3), 28.3 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 80.8 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 85.2 (C-1), 120.2 (C-6), 129.8 (C-5), 134.6 (C-4), 136.3 (C-1), 139.0 (C-3), 152.7 (C=O).

Метил (2-йод-4-метилфенил)карбамат (11с). В колбу помещают 2.7 мл (35.3

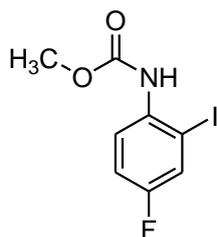


ммоль) метилового эфира хлоругольной кислоты, 4.50 г (53.5 ммоль) NaHCO_3 и 15 мл сухого ацетона. Затем небольшими порциями вносят 2.04 г (8.8 ммоль) 2-йод-4-метиланилина (**39с**), охлаждая реакционную смесь на ледяной бане (до 0°C). Ледяную баню убирают, колбу закрывают пробкой и продолжают

перемешивание ещё 8 ч. Ацетон отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 50 мл воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×20 мл). Экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель

отгоняют с помощью роторного испарителя. Продукт перекристаллизовывают из *n*-гексана. Выход 2.07 г (81 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 78-80 °С (гексан). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1745 (C=O), 3380 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.27 (3H, с, 4- CH_3), 3.79 (3H, с, COOCH_3), 6.84 (1H, уш.с, NH), 7.12-7.15 (1H, м, H-5), 7.57-7.60 (1H, м, H-3), 7.86 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.2 (4- CH_3), 52.5 (OCH_3), 120.4 (C-6), 129.9 (C-5), 135.1 (C-4), 135.8 (C-1), 139.0 (C-3), 154.0 (C=O).

Метил (2-йод-4-фторфенил)карбамат (11k). Получают аналогично метил (2-



йод-4-метилфенил)карбамату (**11c**). Взято 2.086 г (8.8 ммоль)

2-йод-4-фторанилина (**39k**). Получают 2.181 г (84%) **11k**. Т.пл.

102-104 °С (гексан-этилацетат). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1716

(C=O), 3269 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.81

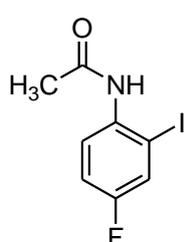
(3H, с, COOCH_3), 6.82 (1H, уш.с, NH), 7.06-7.12 (1H, м, H-5), 7.50 (1H, дд, H-3),

7.91-8.01 (1H, м, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 52.6 (CH_3), 116.0, 116.2 (д,

C-5), 116.4 (C-I), 125.2 (C-6), 125.5 (C-3), 134.9 (C-1), 154.0 (C=O), 157.0, 159.5 (C-

F).

N-(2-йод-4-фторфенил)ацетамид (12k). К 1.991 г (8.4 ммоль) исходного 2-йод-4-



фторанилина добавляют 0.80 мл Ac_2O , реакционную смесь

нагревают до 60 °С в течении 30 мин, а затем выливают в 50 мл

ледяной воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и

перекристаллизовывают из этанола. Получают 1.520 г (65%).

Бесцветные кристаллы. Т. пл. 146-147°С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1658

(C=O); 3270 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.23 (3H, с, CH_3), 7.07

(1H, ддд, $^3J=9.0$, $^4J=7.9$, $^4J=2.8$, H-5), 7.35 (1H, уш.с, NH), 7.50 (1H, дд, $^3J=7.7$,

$^4J=2.8$, H-3), 8.06 (1H, дд, $^3J=9.0$, $^4J=5.5$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:

24.5 (CH_3), 89.9, 90.0 (C-I), 115.9, 116.1 (C-5), 123.3, 123.4 (C-6), 125.2, 125.5 (C-3),

134.8 (C-1), 157.5 (C=O), 160.0, 168.3 (C-F).

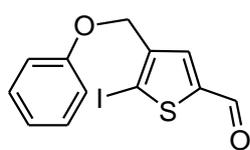
4-(Арилоксиметил)-5-йодтиофен-2-карбальдегиды (14a-o). Общая методика.

Смесь 0.287 г (1.0 ммоль) 5-йод-4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (**2**),

1.1 ммоль соответствующего фенола **3a-o**, 0.138 г (1.0 ммоль) K_2CO_3 и 0.017 г (0.1

ммоль) KI в 3 мл безводного ДМФА перемешивают 24–48 ч до исчезновения исходных соединений (контроль по ТСХ). Реакционную смесь выливают в 25–30 мл холодной воды, кристаллические продукты реакции отфильтровывают, маслообразные – экстрагируют Et₂O. Экстракт промывают водой и сушат MgSO₄. Растворитель отгоняют в вакууме. Продукт реакции перекристаллизовывают из этанола. Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C соединений **14a-o** приведены в Приложении А, таблицы А.1, А.2.

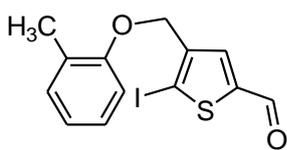
5-Йод-4-(феноксиметил)тиофен-2-карбальдегид (14a). Выход 0.224 г (65%).



Т. пл. 85-86 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1667 (C=O).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 344 [M]⁺(4.3). Найдено, %: С 41.78; Н 2.60. С₁₂Н₉IO₂S. Вычислено, %: С 41.88; Н 2.64.

5-Йод-4-[(2-метилфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14b). Выход 0.236 г



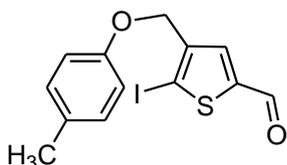
(66%). Т. пл. 110-111 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹:

1651 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 358 [M]⁺ (7.5).

Найдено, %: С 43.51; Н 3.14. С₁₃Н₁₁IO₂S. Вычислено, %: С

43.59; Н 3.10.

5-Йод-4-[(4-метилфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14c). Выход 0.240 г



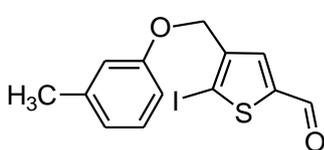
(67%). Т. пл. 101-103 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹:

1651 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 358 [M]⁺ (11.0).

Найдено, %: С 43.48; Н 3.03. С₁₃Н₁₁IO₂S. Вычислено, %: С

43.59; Н 3.10.

5-Йод-4-[(3-метилфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14d). Выход 0.251 г

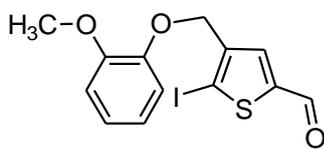


(70%). Масло. ИК спектр (CHCl₃), ν , см⁻¹: 1668 (C=O). Масс-

спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 358 [M]⁺ (4.4). Найдено, %: С 43.53; Н

3.05. С₁₃Н₁₁IO₂S. Вычислено, %: С 43.59; Н 3.10.

5-Йод-4-[(2-метоксифенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14e). Выход

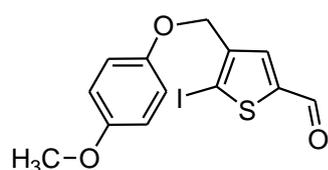
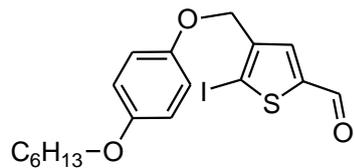
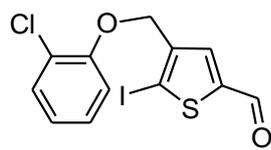
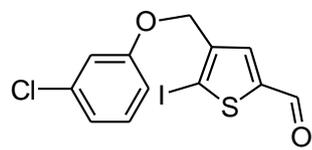
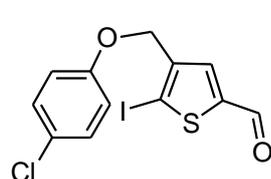
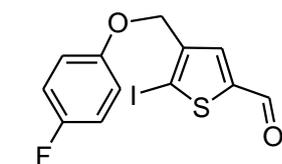


0.292 г (78%). Т. пл. 68-69 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν ,

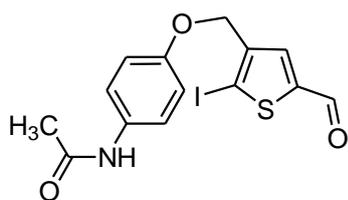
см⁻¹: 1669 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 374 [M]⁺

(12.8). Найдено, %: С 41.66; Н 2.92. С₁₃Н₁₁IO₃S. Вычислено,

%: С 41.73; Н 2.96.

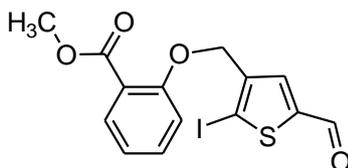
5-Йод-4-[(4-метоксифенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14f). Выход0.239 г (64%). Т. пл. 78–79 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1644 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 374 $[\text{M}]^+$ (18.7). Найдено, %: С 41.60; Н 2.89. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 41.73; Н 2.96.**4-[[4-(гексилокси)фенокси]метил]-5-йодтиофен-2-карбальдегид (14g).** Выход0.324 г (73%). Т. пл. 65–66 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1644 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 444 $[\text{M}]^+$ (18.6). Найдено, %: С 48.73; Н 4.80. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{IO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 48.66; Н 4.76.**5-Йод-4-[(2-хлорфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14h).** Выход 0.288 г(76%). Т. пл. 114–115 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1656 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 378 $[\text{M}]^+$ (3.7). Найдено, %: С 37.94; Н 2.08. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClIO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 38.07; Н 2.13.**5-Йод-4-[(3-хлорфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14i).** Выход 0.329 г(87%). Т. пл. 55–57 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1668 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 378 $[\text{M}]^+$ (1.5). Найдено, %: С 37.97; Н 2.10. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClIO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 38.07; Н 2.13.**5-Йод-4-[(4-хлорфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14j).** Выход 0.272 г(72%). Т. пл. 98–100 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1659 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 378 $[\text{M}]^+$ (5.8). Найдено, %: С 38.01; Н 2.16. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClIO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 38.07; Н 2.13.**5-йод-4-[(4-фторфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (14k).** Выход 0.297 г(82%). Т. пл. 115–116 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1645 (C=O). Найдено, %: С 39.97; Н 2.29. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FIO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 39.80; Н 2.23.

N-{4-[(2-йод-5-формилтиофен-3-ил)метокси]фенил}ацетамид (14l). Выход



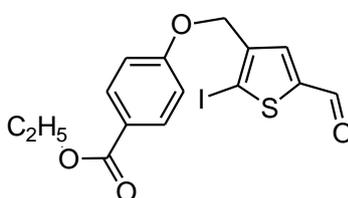
0.349 г (87 %). Порошок бежевого цвета. Т. пл. 152-153 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1633 (C=O), 1671 (C=O), 3233 (NH). Найдено, %: С 41.82; Н 3.04; N 3.36 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{INO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 41.91; Н 3.01; N 3.49.

Метил 2-[(2-йод-5-формилтиофен-3-ил)метокси]бензоат (14m). Выход 0.326 г



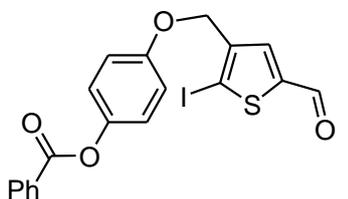
(81%). Т. пл. 124-125 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1668(C=O), 1715(C=O, COOCH₃). Найдено, %: С 41.74; Н 2.71. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 41.81; Н 2.76.

Этил 4-[(2-йод-5-формилтиофен-3-ил)метокси]бензоат (14n). Выход 0.279 г



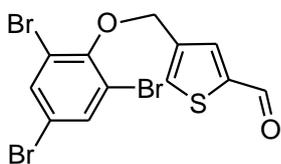
(67%). Порошок бежевого цвета. Т. пл. 84-86 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1650 (C=O), 1709 (C=O). Найдено, %: С 43.37; Н 3.19. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 43.28; Н 3.15.

4-[(2-Йод-5-формилтиофен-3-ил)метокси]фенил бензоат (14o). Выход 0.334 г



(72%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 127-129 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1679 (C=O), 1723 (C=O). Найдено, %: С 49.30; Н 2.94. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{IO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 49.15; Н 2.82.

4-[(2,4,6-Трибромфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (16p). Получен



аналогично 4-(арилосиметил)-5-йодтиофен-2-карбальдегидам (14a-o). Взято 0.161 г (1.0 ммоль) 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида (1), 0.364 г (1.1 ммоль) 2,4,6-трибромфенола, 0.138 г (1.0 ммоль) K_2CO_3 и 0.017 г (0.1 ммоль) KI в 3 мл ДМФА. Получено 0.396 г (87%) соединения **16p**. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 122-123 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1673 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 5.04 (2H, CH₂), 7.69 (2H, с, Н-3,Н-5, Ar), 7.84-7.86 (1H, м, Н-5, Th), 7.94-7.96 (1H, д, $^4J=1.4$, Н-3, Th), 9.94-9.95(1H, д, $^4J=1.3$, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 69.3 (CH₂), 118.2 (C-2, C-6, Ar), 119.1 (C-4, Ar), 133.7 (C-5, Th), 135.2 (C-3, C-5, Ph),

136.2 (C-3, Th), 138.3 (C-4, Th), 144.4 (C-2, Th), 151.9 (C-1, Ar), 182.8 (CHO).
Найдено, %: С 31.79; Н 1.61. $C_{12}H_7Br_3O_2S$. Вычислено, %: С 31.68; Н 1.55.

***N*-Замещенные 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегиды (17-18, 20-24).**

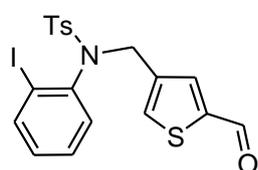
Общая методика.

К раствору 0.321 г (2.0 ммоль) 4-(хлорметил)тиофен-2-карбальдегида в 5 мл абсолютного ДМФА добавляют 0.276 г (2.0 ммоль) карбоната калия (метод А) или 0.652 г (2.0 ммоль) карбоната цезия (метод Б), 2.0 ммоль *N*-замещенного 2-галогенанилина **6-7**, **9-13** и 0.017 г (0.1 ммоль) йодида калия. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 4-7 дней (метод А) или 2-3 сут (метод Б) (контроль по ТСХ). После окончания реакции смесь выливают в 15-20 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Данные спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C *N*-(2-йодфенил)-*N*-[(5-формилтиофен-3-ил)метил]-4-метилбензолсульфонамидов

17a,c,f,j,k представлены в Приложении А, таблицы А.3, А.4.

***N*-(2-йодфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]-4-метилбензолсульфонамид**

(17a). Получают 0.686 г (69 %) по методу А или 0.746 г (75%) по методу Б.

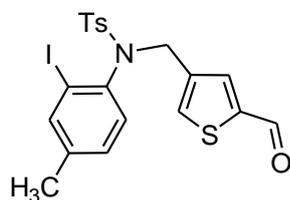


Бежевые кристаллы. Т. пл. 142-144 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1668 (C=O). Найдено, %: С 45.98; Н 3.30; N 2.91.

$C_{19}H_{16}INO_3S_2$. Вычислено, %: С 45.88; Н 3.24; N 2.82.

***N*-(2-йод-4-метилфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]-4-метилбензолсульфонамид (17c)**

Получают 0.767 г (75 %) по методу А. Светло-жёлтые кристаллы.

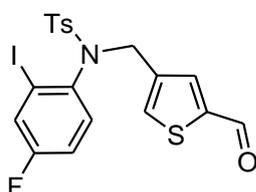


Т. пл. 151-153 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1658 (C=O). Найдено, %: С 46.89; Н 3.50; N 2.69. $C_{20}H_{18}INO_3S_2$.

Вычислено, %: С 46.97; Н 3.55; N 2.74.

***N*-(2-йод-4-фторфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]-4-метилбензолсульфонамид (17k)**

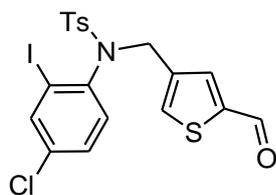
Получают 0.752 г (73 %) по методу А или 0.783 г (75%) по методу



Б. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 114-115 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1662 (C=O). Найдено, %: С 44.34; Н 2.95;

N, 2.78. $C_{19}H_{15}FINO_3S_2$. Вычислено, %: С 44.28; Н 2.93; N 2.72.

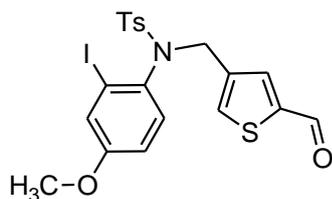
***N*-(2-йод-4-хлорфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]-4-метилбензолсульфонамид (17j).** Получают 0.734 г (69 %) по методу А. Светло-жёлтые кристаллы.



Т. пл. 129-130 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1658 (C=O). Найдено, %: С 42.78; Н 2.79; N 2.57. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClINO}_3\text{S}_2$.

Вычислено, %: С 42.91; Н 2.84; N 2.63.

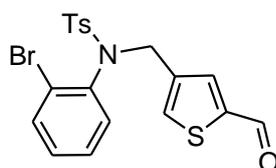
***N*-(2-йод-4-метоксифенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]-4-метилбензолсульфонамид (17f).** Получают 0.802 г (76 %) по методу А. Светло-жёлтые кристаллы.



Т. пл. 137-138 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1662 (C=O). Найдено, %: С 45.61; Н 3.47; N 2.71. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{INO}_4\text{S}_2$.

Вычислено, %: С 45.55; Н 3.44; N 2.66.

***N*-(2-бромфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]-4-метилбензолсульфонамид (18a).** Получают 0.721 г (80%) по методу Б. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл.

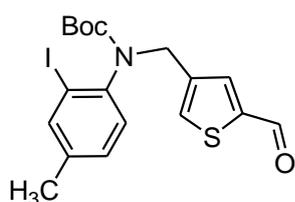


143-145 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1668 (C=O).

Найдено, %: С 50.79; Н 3.65; N 3.02. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3\text{S}_2$.

Вычислено, %: С 50.67; Н 3.58; N 3.11.

Трет-бутил (2-йод-4-метилфенил)[(5-формил-3-тиенил)метил] карбамат (20c). Получают 0.640 г (70 %) по методу Б. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 106-



107 °С (изопропанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1665 (C=O),

1697 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38

(major) 1.56 (minor) (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.30 (3H, с, Ph-4- CH_3),

4.27 (1H, д, $^2J = 15.0$, CH_2), 5.03 (1H, д, $^2J = 15.0$, CH_2), 6.69

(1H, д, $^3J = 8.0$, Ph-Н-6), 7.03 (1H, д, $^3J = 8.0$, Ph-Н-5), 7.47 (1H, с, Th-Н-4), 7.68

(1H, с, Ph-Н-3), 7.73 (1H, с, Th-Н-2), 9.88 (1H, д, $^4J = 1.2$, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C

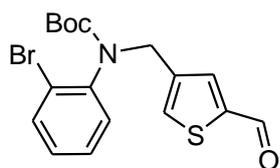
(CDCl_3), δ , м. д.: 20.5 (Ph- CH_3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.6 (CH_2), 80.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 99.9 (C-

I), 129.1 (Ph-C-6), 129.7 (Ph-C-5), 133.6 (Th-C-2), 137.8 (Th-C-4), 139.1 (Ph-C-4),

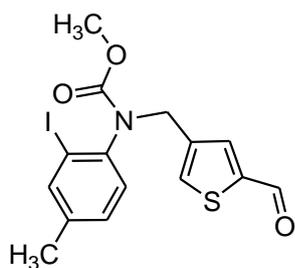
139.9 (Ph-C-3), 140.1 (Th-C-3), 141.3 (Th-C-5), 144.1 (Th-C-1), 154.3 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$),

183.0 (CHO). Найдено, %: С 47.18; Н 4.35; N 3.01. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{INO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С

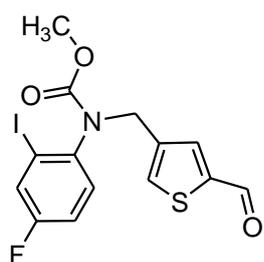
47.27; Н 4.41; N 3.06.

Трет-бутил (2-бромфенил)[(5-формил-3-тиенил)метил]карбамат (21a).

Получают 0.594 г (75 %) по методу Б. Жёлтое масло. ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 1698 (C=O), 1674 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (major) 1.55 (minor) (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.39 (1H, д, $^2J = 15.0$, CH_2), 5.02 (1H, д, $^2J = 15.0$, CH_2), 6.90 (1H, д, $^3J = 7.4$, Ph-H-6), 7.10-7.26 (2H, м, Ph-H-4,5), 7.48 (1H, с, Th-H-4), 7.60 (1H, д, $^3J = 7.8$, Ph-H-3), 7.73 (1H, с, Th-H-2), 9.87 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.1 (CH_2), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 123.7 (C2, Ph), 128.0 (C6, Ph), 128.9 (C4, Ph), 130.3 (C5, Ph), 133.27 (C3, Ph), 133.4 (C4, Th), 137.6 (C2, Th), 139.2 (C3, Th), 140.0 (C1, Ph), 140.6 (C5, Th), 154.3 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 183.0 (CHO). Найдено, %: С 51.45; Н 4.54; N 3.48. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 51.52; Н 4.58; N 3.53.

Метил (2-йод-4-метилфенил)[(5-формил-3-тиенил)метил]карбамат (22c).

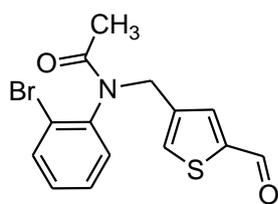
Получают 0.432 г (52%) по методу А и 0.673 г (81 %) по методу Б. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 100-102 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 1708 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, Ph- CH_3), 3.68 (3H, с, O- CH_3), 4.32 (1H, д, $^2J = 15.0$, CH_2), 5.07 (1H, д, $^2J = 15.0$, CH_2), 6.73 (1H, д, $^3J = 8.0$, Ph-H-6), 7.07 (1H, ддд, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.9$, $^4J = 0.6$, Ph-H-5), 7.48 (1H, с, Th-H-4), 7.71 (1H, д, $^4J = 1.0$, Ph-H-3), 7.74 (1H, с, Th-H-2), 9.87 (1H, д, $^4J = 1.3$, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.5 (CH_3), 48.4 (CH_2), 53.4 (COOCH_3), 99.9 (Ph-C-2), 129.0 (Ph-C-6), 129.9 (Ph-C-5), 133.8 (Th-C-2), 137.7 (Th-C-4), 139.3 (Ph-C-4), 139.8 (Th-C-3), 140.2 (Ph-C-3), 140.6 (Th-C-5), 144.2 (Ph-C-1), 155.8 (COOCH_3), 183.0 (CHO). Найдено, %: С 43.46; Н 3.33; N 3.30. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 43.39; Н 3.40; N 3.37.

Метил (2-йод-4-фторфенил)[(5-формил-3-тиенил)метил]карбамат (22k).

Получают 0.402 г (48%) по методу А и 0.637 г (76 %) по методу Б. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 120-122 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.68 (3H, с, O- CH_3), 4.31 (1H, д, $^2J = 15.0$, CH_2), 5.08 (1H, д, $^2J = 15.0$, CH_2), 6.81 (1H, м, Ph-H-6), 6.99 (1H, м, Ph-H-5), 7.48 (1H, с, Th-H-4), 7.59 (1H, $^3J = 7.3$, 4J

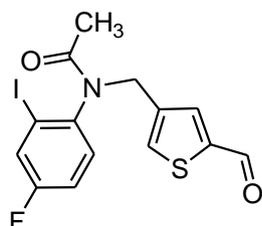
=2.2, Ph-H-3), 7.73 (1H, с, Th-H-2), 9.88 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 48.3 (CH₂), 53.4 (COOCH₃), 93.3 (Ph-C-2), 126.7 (Ph-C-6), 115.9 (Ph-C-5), 120.0 (Ph-C-3), 130.2 (Th-C-5), 133.8 (Th-C-2), 137.4 (Th-C-4), 139.0 (Th-C-3), , 144.3 (Ph-C-1), 156.1 (COOCH₃), 161.0 (Ph-C-4), 182.9 (CHO). Найдено, %: 40.23; Н 2.60; N 3.28. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FINO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 40.11; Н 2.64; N 3.34.

***N*-(2-Бромфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]ацетамид (24а).** Получают



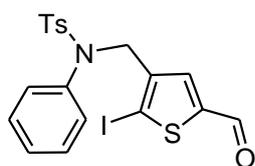
0.521 г (77 %) по методу Б. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 97-98 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1659 (C=O), 1651 (CH₃-C=O). Спектр ЯМР ^1H (acetone-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.82 (3H, с, COCH₃), 4.34 (1H, д, $^2J = 14.8$, CH₂), 5.30 (1H, д, $^2J = 14.8$, CH₂), 7.17 (1H, д, $^3J = 7.6$, Ph-H-6), 7.38 (2H, м, Ph-H-4,5), 7.73 (1H, с, Th-H-4), 7.78 (1H, м, Ph-H-3), 7.89 (1H, с, Th-H-2), 9.93 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (acetone-d6), δ , м. д.: 22.4 (C(O)CH₃), 46.8 (CH₂), 124.4 (C-Br), 129.9 (Th-C-2), 131.1 (Ph-C-6), 132.2 (Ph-C-4), 134.2 (Ph-C-5), 134.7 (Ph-C-3), 139.0 (Th-C-4), 140.8 (Th-C-3), 142.2 (Th-C-5), 145.1 (Ph-C-1), 170.0 (C(O)CH₃), 184.1 (CHO). Найдено, %: С 49.63; Н 3.51; N 4.08. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 49.72; Н 3.58; N 4.14.

***N*-(2-йод-4-фторфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]ацетамид (23к).** Выход



0.573 г (71%) по методу Б. Т.пл. 118-119 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1655 (C=O); 1677 (C=O). Спектры ЯМР. ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.83 (3H, с, N-Ac), 4.10 (1H, д, $^2J=14.7$, CH₂), 5.40 (1H, д, $^2J=14.7$, CH₂), 6.79 (1H, дд, $^3J=8.8$, $^4J=5.3$, Ph-H-6), 7.05 (1H, ддд, $^3J=8.7$, $^4J=7.5$, $^3J=2.9$, Ph-H-5), 7.47 (1H, с, Th-H-2), 7.68 (1H, д, $^3J=7.6$, $^4J=2.7$, Ph-H-3), 7.74 (1H, д, $^2J=1.6$, Th-H-4), 9.87 (1H, д, $^2J=1.4$, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 22.6 (CH₃), 46.6 (CH₂), 100.2, 100.3 (C-I), 116.6, 116.8 (Ph-C-5), 127.2, 127.5 (Ph-C-6), 130.7, 130.8 (Ph-C-3), 133.9 (Th-C-2), 137.7 (Th-C-4), 139.0 (Th-C-3), 140.8, 140.9 (Th-C-5), 144.4 (Ph-C-1), 160.2, 162.7 (C-F), 170.2 (CH₃-C=O), 182.8 (CHO). Найдено, %: С 41.58; Н 2.69; N 3.40. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FINO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 41.70; Н 2.75; N 3.47.

***N*-[(2-йод-5-формил-3-тиенил)метил]-4-метил-*N*-фенилбензолсульфонамид (19a).** Получают аналогично соединениям **17-18, 20-24**.



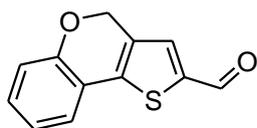
К 0.573 г (2.0 ммоль) 5-йод-4-(хлорметил)тиофен-2-карбальдегида в 5 мл абсолютного ДМФА прибавляют 0.652 г (2.0 ммоль) карбоната цезия, 0.495 г (2.0 ммоль) 4-метил-*N*-фенилбензолсульфонамида и 0.017 г (0.1 ммоль) йодида калия. Выход 0.796 г (80%). Т. пл. 118-120 °С (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.45 (3H, с, CH₃), 4.67 (2H, с, CH₂), 6.97-7.03 (2H, м, Ph-C-2,6), 7.23-7.27 (3H, м, Ph-H-3,4,5), 7.28-7.32 (2H, м, H-3',5', Ts), 7.52-7.56 (2H, м, H-2',6', Ts), 7.61 (1H, с, Th-H-4), 9.74 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.6 (CH₃), 51.7 (CH₂), 89.7 (C-I), 127.8 (Ph-C-2,6), 128.3 (Ph-C-4), 128.9 (C-2',6', Ts), 129.2 (Ph-H-3,5), 129.7 (C-3',5', Ts), 135.2 (C-1', Ts), 136.4 (Th-C-4), 138.7 (Ph-C-1), 142.8 (Th-C-5), 143.9 (C-4', Ts), 148.6 (Th-C-3), 181.4 (CHO). Найдено, %: С 45.80; Н 3.21; N 2.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{INO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 45.88; Н 3.24; N 2.82.

4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромены 25а-о. Общая методика.

К суспензии 0.502 г (3.60 ммоль) K_2CO_3 и 0.531 г (1.41 ммоль) бромида гексадецилтриметиламмония в 10 мл безводного ДМФА после перемешивания в течение 20 мин в инертной атмосфере добавляют последовательно 0.038 г (0.15 ммоль) PPh_3 , 4-(арилоксиметил)-5-йодтиофен-2-карбальдегида **14а-о** (1.40 ммоль) и 0.024 г (0.10 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Реакционную смесь нагревают 5–6 ч при 110-115 °С до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ), поддерживая инертную атмосферу. После охлаждения смесь выливают в 30 мл воды, экстрагируют Et_2O (3 × 15 мл), экстракт фильтруют от твердых частиц. Органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 10 мл) и сушат MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме, соединение очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель 0.035–0.070 мм, элюент CHCl_3 –гексан, 1:1) и перекристаллизовывают из EtOH .

Данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **25а-о** приведены в Приложении А, таблицы А.5-А.6.

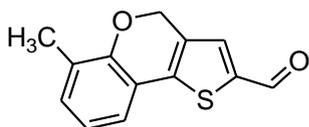
4H-Тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (25a). Выход 0.257 г (85%). Ярко-жёлтые иглы. Т. пл. 114-115 °С (этанол) (113 °С (EtOH) [B13]).



ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1658 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 215 (100). Найдено, %: С 66.58; Н 3.69. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$.

Вычислено, %: С 66.65; Н 3.73.

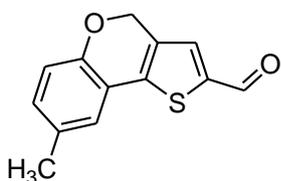
6-Метил-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (25b). Выход 0.197 г (61%).



Оранжевые кристаллы. Т. пл. 132-134 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1650 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 229 [M-1]⁺ (100). Найдено, %: С 67.75; Н 4.42. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$.

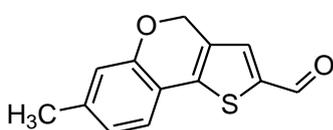
Вычислено, %: С 67.80; Н 4.38.

8-Метил-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (25c). Выход 0.200 г (62%).



Жёлто-оранжевые кристаллы. Т. пл. 135-137 °С (этанол) (136 °С (EtOH) [99]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1666 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 229 [M-1]⁺ (100). Найдено, %: С 67.68; Н 4.32. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.80; Н 4.38.

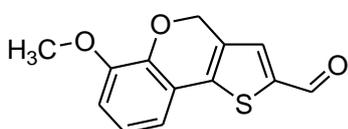
7-Метил-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (25d). Выход 0.177 г (55%).



Жёлто-оранжевые кристаллы. Т. пл. 135-137 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1650 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 229 [M-1]⁺ (100). Найдено, %: С 67.72; Н 4.35. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.80; Н 4.38.

Вычислено, %: С 67.80; Н 4.38.

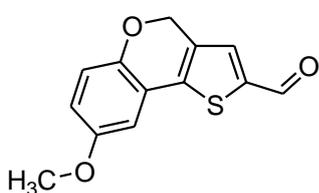
6-Метокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (25e). Выход 0.224 г (65%).



Оранжевые иглы. Т. пл. 134-136 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1657 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 245 [M-1]⁺ (100). Найдено, %: С 63.22; Н 4.02. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$.

Вычислено, %: С 63.40; Н 4.09.

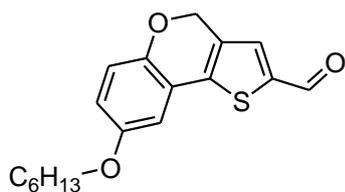
8-Метокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (25f). Выход 0.283 г (82%).



Ярко-жёлтые иглы. Т. пл. 115-117 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1661 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 245 [M-1]⁺ (100). Найдено, %: С 63.31; Н 4.05. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$.

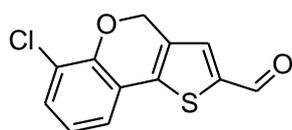
Вычислено, %: С 63.40; Н 4.09.

8-Гексилокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (25g). Выход 0.368 г



(83%). Ярко-жёлтые иглы. Т. пл. 70-71 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1647 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 316 [M]⁺ (47.0). Найдено, %: С 68.58; Н 6.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 68.33; Н 6.37.

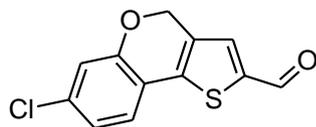
6-Хлор-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (25h). Выход 0.260 г (74%).



Светло-жёлтые пластины. Т. пл. 187-189 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1657 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 249 [M-1]⁺ (100). Найдено, %: С 57.38; Н 2.75. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$.

Вычислено, %: С 57.49; Н 2.81.

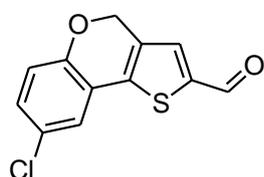
7-Хлор-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (25i). Выход 0.154 г (44%).



Жёлтые иглы. Т. пл. 191-193 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1678 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 249 [M-1]⁺ (100). Найдено, %: С 57.32; Н 2.74. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$.

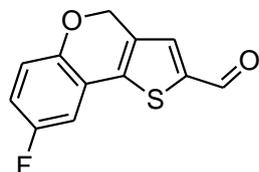
Вычислено, %: С 57.49; Н 2.81.

8-Хлор-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (25j). Выход 0.263 г (75%).



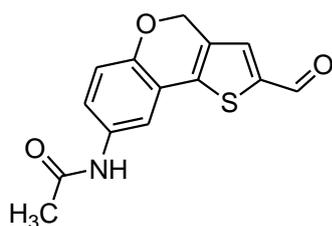
Оранжевые кристаллы. Т. пл. 191-193 °С (этанол) (192 °С (EtOH) [21]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1678 (C=O). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 249 [M-1]⁺ (100). Найдено, %: С 57.58; Н 2.83. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 57.49; Н 2.81.

8-Фтор-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (25k). Выход 0.190 г (58%).



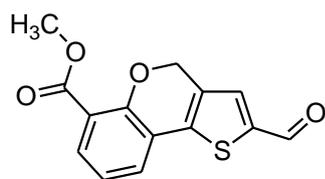
Жёлтые кристаллы. Т. пл. 171 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1656 (C=O). Найдено, %: С 61.62; Н 2.97. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.53; Н 3.01.

N-(2-формил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-8-ил)ацетамид (25l). Выход 0.134 г (35%).



Т. пл. 241-241.5 °С (этанол). Ярко-жёлтые кристаллы. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1654 (C=O), 1688 (C=O), 3335 (NH). Найдено, %: С 61.43; Н 4.01; N 5.06. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 61.52; Н 4.06; N 5.12.

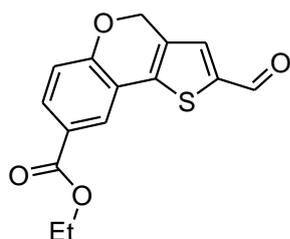
Метил 2-формил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-6-карбоксилат (25m). Выход 0.065 г



61.30; Н 3.67.

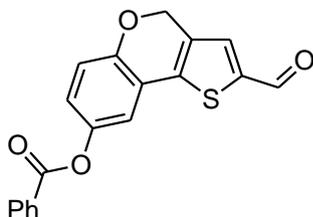
(17%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 151-153°C (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1681 (C=O), 1724 (C=O, COOCH₃). Найдено, %: С 61.39; Н 3.73. C₁₄H₁₀O₄S. Вычислено, %: С

Этил 2-формил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-8-карбоксилат (25n).



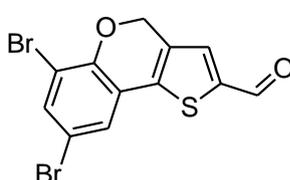
Выход 0.157 г (39%). Т. пл. 146-148 °С (этанол). Жёлтые кристаллы. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1671 (C=O), 1709 (C=O). Найдено, %: С 62.38; Н 4.13. C₁₅H₁₂O₄S. Вычислено, %: С 62.49; Н 4.20.

2-Формил-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-8-ил бензоат (25o). Выход 0.141 г (30%). Т.



пл. 158-160 °С (этанол). Ярко-желтые кристаллы. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1650 (C=O), 1736 (C=O). Найдено, %: С 67.98; Н 3.66. C₁₉H₁₂O₄S. Вычислено, %: С 67.84; Н 3.60.

6,8-Дибром-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (25p). Получен аналогично



4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменам (25а-о), но в качестве исходного соединения взято 0.634 г (1.40 ммоль) 4-[(2,4,6-трибромфенокси)метил]тиофен-2-карбальдегида (16р). Время реакции – 15 ч. Выход 0.183 г (35%). Жёлтые кристаллы. Т.

пл. 210-211 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1657 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-D₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.47(2H, с, CH₂), 7.66-7.65 (2H, м, H-7, H-9), 7.85 (1H, с, H-3), 9.92 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-D₆), δ , м. д.: 66.2 (CH₂), 111.1 (C-8), 113.3(C-6), 121.4 (C-9a), 125.3 (C-9), 133.5 (C-9b), 133.8(C-3), 135.2 (C-7), 137.4 (C-3a), 143.1 (C-2), 148.7 (C-5a), 183.5 (CHO). Найдено, %: С 38.41; Н 1.57. C₁₂H₆Br₂O₂S. Вычислено, %: С 38.53; Н 1.62.

Синтез 8-гексилокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (25g) под действием УФ-облучения.

(а) Раствор 0.100 г (0.22 ммоль) 4-(4-(гексилокси)фенокси)метил)-5-йодтиофен-2-карбальдегида 14g в 3.0 мл ацетонитрила помещают в кварцевую пробирку и при

перемешивании облучают УФ-светом в течение 19 ч. По истечении указанного времени растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл CH_2Cl_2 и промывают полученный раствор насыщенным раствором Na_2SO_3 (2×10 мл), затем рассолом, отделяют органический слой и сушат его над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют, продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент: CHCl_3 -гексан, 1:1). Получают 0.052 г (75%) **25g**.

(b) Аналогично (a), но к реакционной смеси добавляют 0.022 г (0.22 ммоль) KOAc . Получают 0.058 г (83%) **25g**.

(c) Аналогично (a), но с добавлением к реакционной смеси раствора 0.028 г (0.22 ммоль) Na_2SO_3 в 0.4 мл воды. Получают 0.056 г (80%) **25g**.

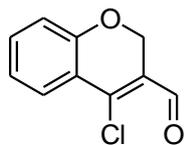
Синтез 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (25a) под действием УФ-облучения.

Получают аналогично соединению **25g** по методу (a). Взято 0.150 г (0.44 ммоль) 5-йод-4-(феноксиметил)тиофен-2-карбальдегида (**14a**) или 4-((2-йодфенокси)метил)-тиофен-2-карбальдегида (**15a**). Раствор облучают УФ-светом в течение 6 ч. Получают 0.027 г (28%) соединения **25a** из **14a** или 0.019 г (20%) из **15a**.

4-Хлор-2*H*-хромен-3-карбальдегиды (32-33). Общая методика.

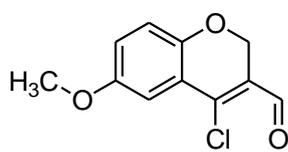
При охлаждении льдом к 2.32 мл (27.7 ммоль) безводного *N,N*-диметилформамида прикапывают 2.11 мл (23.1) ммоль POCl_3 . Раствор перемешивают в течение 10 мин при охлаждении, затем 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждают до 0-4 °С и добавляют по каплям раствор (5.9 ммоль) исходного хроман-4-она в 20 мл сухого ДМФА, перемешивают 15 минут при охлаждении, 15 мин при комнатной температуре и затем нагревают в течение 6 ч при $T_b=60^\circ\text{C}$. По окончании реакции к смеси добавляют колотый лед (~50 г) и воду (50 мл). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды, а затем сушат в вакуумном шкафчике при комнатной температуре.

4-Хлор-2H-хромен-3-карбальдегид (32a). Выход 0.861 г (75%). Т. пл. 59-60 °С



(Т. пл. 62 – 64 °С [170]; Т. пл. 60 °С [171]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1666 (C=O), 1603 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 5.00 (2H, с, OCH_2), 6.91 (1H, дд, $^3J=8.2$, $^4J=1.0$, H-8), 7.06 (1H, тд, $^3J=7.6$, $^4J=1.0$, H-6), 7.37 (1H, м, H-7), 7.69 (1H, дд, $^3J=7.8$, $^4J=1.6$, H-5), 10.16 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 64.4 (OCH_2), 116.7 (C-8), 120.6 (C-4a), 122.2 (C-6), 124.8 (C-3), 126.6 (C-7), 134.1 (C-5), 143.2 (C-Cl), 156.7 (C-8a), 187.7 (C=O).

6-Метокси-4-хлор-2H-хромен-3-карбальдегид (32f). Выход 0.941 г (71 %). Т. пл.

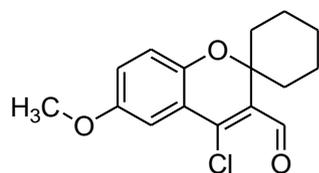


70-71° С . ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 1294 (C-O-C).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.83 (3H, с, OCH_3), 4.95 (2H, с, OCH_2), 6.86 (1H, д, $^3J=9.0$, H-8), 6.95 (1H, м, H-7),

7.19 (1H, д, $^4J=2.9$, H-5), 10.16 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 55.9 (OCH_3), 64.4 (OCH_2), 110.35 (C-5), 117.6 (C-7), 120.6 (C-8), 121.2 (C-4a), 125.42 (C-3), 143.2 (C-4), 150.8 (C-8a), 154.7 (C-6), 187.8 (C=O).

4-Хлор-6-метоксиспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-3-карбальдегид (33f).



Продукт перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.915 г (53%). Т.пл. 91-92°С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1671(C=O).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.20-2.18 (10H, м, 2-(CH_2)₅); 3.83 (3H, с, O- CH_3); 6.86 (1H, д, $^3J=8.8$, H-8); 6.96

(1H, дд, $^3J=8.8$, $^4J=3.0$, H-7); 7.19 (1H, д, $^4J=3.0$, H-5); 10.24 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.2 (C-3', C-5'); 24.8 (C-4'); 32.2 (C-2', C-6'), 55.9 (O- CH_3); 81.3 (C-2); 109.9 (C-5); 118.0 (C-7); 120.4 (C-8); 121.0 (C-4a); 132.7 (C-3); 144.7 (C-4); 148.1 (C-8a); 154.2 (C-6); 189.3 (CHO).

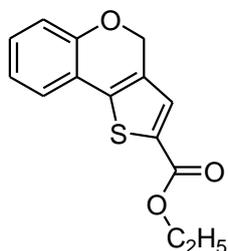
Синтез этил 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилатов 34-35 из соединений 32-

33. Общая методика.

Этилмеркаптоацетат 0.13 мл (1.2 ммоль) добавляют к раствору 4-хлор-2H-хромен-3-карбальдегида **32a,f** или **33f** (1.0 ммоль) и карбоната цезия 0.391 г (1.2 ммоль) в 10 мл этанола. Реакционную смесь нагревают в течение 4 ч ($T=65^\circ\text{C}$) при

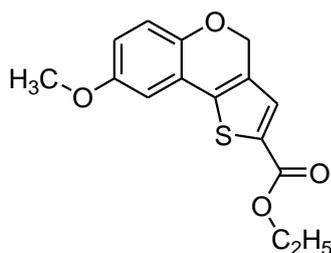
перемешивании. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 20 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой.

Этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (34а). Выход 0.234 г (90%). Т. пл.



98-100°C (Т. пл. = 93-94 °С [105]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1704 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $^3J=7.1$, OCH_2CH_3), 4.36 (2H, к, $^3J=7.2$, OCH_2CH_3), 5.25 (2H, с, OCH_2), 6.92-7.00 (2H, м, H-6, H-8), 7.18-7.24 (1H, м, H-7), 7.35 (1H, дд, $^3J=7.5$, $^4J=1.5$, H-9), 7.51 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.4 (CH_3), 61.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 65.8 (C-4), 117.0 (C-6), 119.5 (C-9a), 122.2 (C-8), 123.6 (C-9), 130.0 (C-7), 130.4 (C-3), 131.6 (C-3a), 132.1 (C-9b), 139.3 (C-2), 152.8 (C-5a), 162.2 (C(O)OEt).

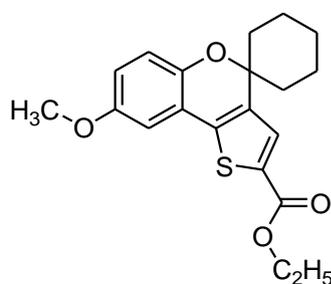
Этил 8-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (34f). Выход 0.218 г



(75%). Т. пл. 92-94°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1712 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $^3J=7.1$, OCH_2CH_3), 3.80 (3H, с, OCH_3), 4.35 (2H, к, $^3J=7.2$, OCH_2CH_3), 5.17 (2H, с, OCH_2), 6.77 (1H, дд, $^3J=8.8$, $^4J=2.9$, H-7), 6.86 (1H, д, $^4J=2.9$, H-9), 6.88 (1H, д, $^3J=9.0$, H-6), 7.51 (1H, с, H-3).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.4 (OCH_2CH_3), 55.8 (OCH_3), 61.3 (OCH_2CH_3), 65.7 (C-4), 108.2 (C-9), 116.1 (C-7), 117.8 (C-6), 120.1 (C-9a), 130.0 (C-3), 132.2 (C-3a), 132.3 (C-9b), 139.4 (C-2), 146.9 (C-5a), 154.7 (C-8), 162.1 (C=O).

Этиловый эфир 8'-метоксиспиро(циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен)-2-карбоновой кислоты (35f). Выход 0.312 г (87%). Т.пл. 142-143°C (этанол),



желто-зеленые кристаллы. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.25-1.34 (1H, м, циклогексил), 1.40 (3H, т, CH_2CH_3), 1.58-1.66 (4H, м, циклогексил), 1.77-1.87 (3H, м, циклогексил), 2.12-2.18 (2H, м, циклогексил), 3.81 (3H, с, O-CH_3), 4.37 (2H, кв., $^3J=7.1$, CH_2CH_3), 6.79 (1H, дд, $^3J=8.8$, $^4J=2.9$, H-7'), 6.88 (1H, д, $^4J=2.9$, H-9'), 6.98 (1H, д, $^3J=8.8$, H-6'), 7.56 (1H, с, H-3').

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 21.3 (C-3, C-5), 25.2 (C-4), 35.5 (C-2, C-6), 55.8 (O-CH_3), 61.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 78.1 (C-4'),

108.0 (C-9'), 116.1 (C-7'), 118.4 (C-6'), 119.9 (C-9a'), 130.0 (C-3'), 131.7 (C-3a'), 138.6 (C-9b'), 141.4 (C-2'), 145.7 (C-5a'), 154.3 (C-8'), 162.2 (C=O).

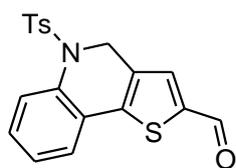
***N*-Замещенные 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолины (26-29). Общая методика.**

Метод А. Раствор 0.6 ммоль соединения **17-24**, 0.069 г (0.06 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) и 0.880 г (0.9 ммоль) ацетата калия в 3 мл *N,N*-диметилацетамида перемешивают в атмосфере азота при температуре 120 °С в течение 4-8 ч (контроль по ТСХ). После окончания реакции смесь выливают в 10 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Очистку производят с помощью колоночной хроматографии (элюент - хлороформ).

Метод Б. Суспензию 0.6 ммоль соединения **17-18**, г 0.064 г (0.06 ммоль) Pd/C (10 вес.%) и 0.880 г (0.9 ммоль) ацетата калия в 3 мл *N,N*-диметилацетамида перемешивают при температуре 120 °С в течение 4-10 ч (контроль по ТСХ). После окончания реакции горячую смесь фильтруют. Фильтрат выливают в 10 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Очистку производят с помощью колоночной хроматографии (элюент - хлороформ).

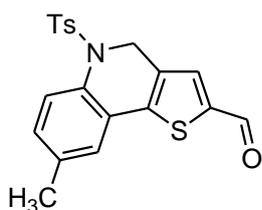
Данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C соединений **26a,c,f,j,k** приведены в Приложении А, таблицы А.7-А.8.

5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегид (26a). Выход: метод А – 0.206 г (93%); метод Б – 0.180 г (81%).



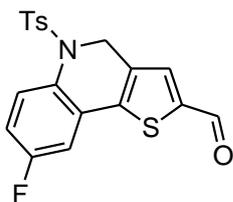
кристаллы. Т. пл. 174-176 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1656 (C=O). Найдено, %: С 61.89; Н 4.01; N 3.74 С₁₉Н₁₅NO₃S₂. Вычислено, %: С 61.77; Н 4.09; N 3.79.

8-Метил-5-[(4-метилфенил)сульфонил]-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегид (26c). Выход: метод А – 0.209 г (91%); метод Б – 0.196 г (85%).



Бежевые кристаллы. Т. пл. 173-175 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1659 (C=O). Найдено, %: С 62.53; Н 4.42; N 3.59. С₂₀Н₁₇NO₃S₂. Вычислено, %: С 62.64; Н 4.47; N 3.65.

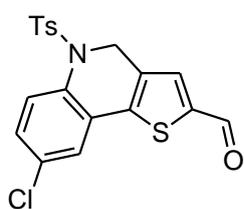
5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-8-фтор-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид (26k). Выход: метод А – 0.216 г (93%); метод Б – 0.186 г (80%).



Бежевые кристаллы. Т. пл. 127-129 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1665 (C=O). Найдено, %: С 58.78; Н 3.69; N 3.60.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58.90; Н 3.64; N 3.62.

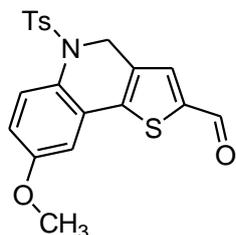
5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-8-хлор-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид (26j). Выход: метод А – 0.223 г (92%); метод Б – 0.201 г (83%).



Бежевые кристаллы. Т. пл. 161-163 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1663 (C=O). Найдено, %: С 56.63; Н 3.43; N 3.39.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 56.50; Н 3.49; N 3.47.

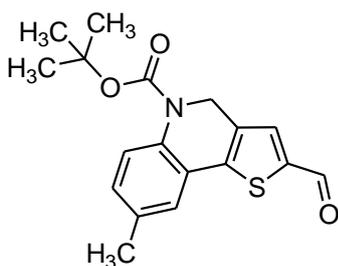
5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-8-метокси-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид (26f).



Выход: метод А – 0.221 г (92%). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 158-160 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1658 (C=O).

Найдено, %: С 60.02; Н 4.25; N 3.47. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 60.13; Н 4.29; N 3.51.

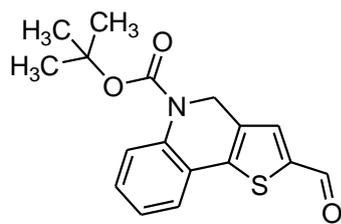
Трет-бутил 8-метил-2-формилтиено[3,2-с]хинолин-5(4H)-карбоксилат (27 с).



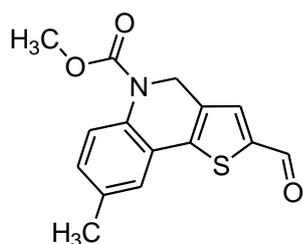
Выход: метод А – 0.170 г (86 %). Т. пл. 148-150 °С (этанол).

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1690, 1669 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.51 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.37 (3H, с, 8- CH_3), 4.86 (2H, с, CH_2), 7.11-7.15 (1H, м, H-7), 7.27-7.29 (1H, м, H-9), 7.50 (1H, д, $^3J = 8.3$, H-6), 7.58 (1H, с, H-3),

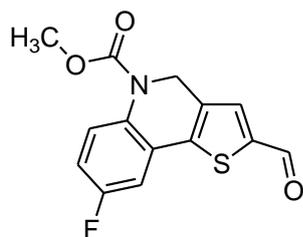
9.87 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.8 (8- CH_3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 43.4 (C-4), 81.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.0 (C-9a), 124.7 (C-9), 125.1 (C-6), 129.9 (C-7), 133.9 (C-3), 133.9 (C-8), 134.8 (C-9b), 135.6 (C-3a), 141.6 (C-2), 144.1 (C-5a), 153.0 ($\text{COO } t\text{-Bu}$), 182.6 (CHO). Найдено, %: С 65.52; Н 5.76; N 4.22. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ Вычислено, %: С 65.63; Н 5.81; N 4.25.

Трет-бутил 2-формилтиено[3,2-с]хинолин-5(4H)-карбальдегид (27 а). Выход:

метод А – 0.140 г (74 %). Т. пл. 153-155 °С (этанол). Светло-коричневые кристаллы. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1657, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (acetone- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.50 (9H, с, C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$), 4.93 (2H, с, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 7.22 (1H, тд, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.2$, H-7), 7.35 – 7.41 (1H, м, H-8), 7.56 (1H, дд, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.2$, H-9), 7.70 (1H, дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 0.7$, H-6), 7.89 (1H, с, H-3), 9.94 (CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.3 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$), 43.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 82.0 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$), 124.2 (C-5a), 124.4 (C6), 125.0 (C8), 125.3 (C-9), 129.0 (C7), 133.8 (C-3), 135.7 (C-9a), 136.3 (C3a), 141.7 (C9b), 143.8 (C2), 152.8 (COO*t*-Bu), 182.6 (CHO). Найдено, %: С 64.65; Н 5.39; N 4.40. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.74; Н 5.43; N 4.44.

Метил 8-метил-2-формилтиено[3,2-с]хинолин-5(4H)-карбоксилат (28 с).

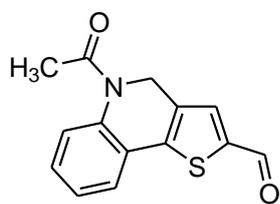
Выход: метод А – 0.136 г (79 %). Т. пл. 125-126 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1701, 1668 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, 8- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.80 (3H, с, $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4.91 (2H, с, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 7.16 (1H, дд, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.6$, H-7), 7.29 (1H, с, H-9), 7.51-7.53 (1H, м, H-6), 7.58 (1H, с, H-3), 9.87 (1H, с, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.8 (8- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 43.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 53.4 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 124.1 (C-9a), 124.7 (C-9), 124.9 (C-6), 130.2 (C-7), 133.3 (C-9b), 133.7 (C-3), 135.4 (C-3a), 141.7 (C-2), 143.8 (C-5a), 154.6 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 182.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$). Найдено, %: С 62.57; Н 4.49; N 4.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.70; Н 4.56; N 4.87.

Метил 2-формил-8-фтортиено[3,2-с]хинолин-5(4H)-карбоксилат (28k)

Выход: метод А – 0.114 г (65 %). Т. пл. 184-186 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1673, 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.79 (3H, с, $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4.91 (2H, с, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 7.00-7.07 (1H, м, H-7), 7.17 (1H, дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 2.9$, H-9), 7.58 (1H, с, H-3), 7.59-7.62 (1H, м, H-6), 9.88 (1H, с, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 43.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 53.5 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 110.5, 110.8 (C-9), 115.9, 116.2 (C-7), 124.1, 124.2 (C-9b), 125.8, 125.9 (C-9a), 127.0, 127.1 (C-6), 131.7 (C-3a), 133.4 (C-

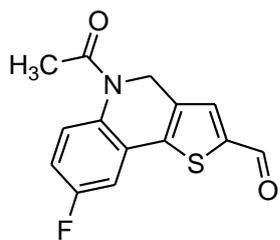
3), 142.0 (C-5a), 142.5 (C-2), 154.5 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 182.5 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$). Найдено, %: С 57.84; Н 3.39; N 4.75. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 57.72; Н 3.46; N 4.81.

5-Ацетил-4,5-дигидроотиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид (29a).



Выход: метод А – 0.113 г (73 %). Т. пл. 159-160 °С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1659, 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 5.01 (2H, с, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 7.28 – 7.41 (3H, м, H-7,8,9), 7.52-7.58 (1H, м, H-6), 7.62 (1H, с, H-3), 9.89 (1H, с, $\underline{\text{C}}\text{HO}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 22.4 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 41.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 124.9 (C-9), 125.0 (C-8), 125.5(C-9a), 126.6 (C-7), 129.1 (C-6), 134.0 (C-3), 136.5 (C-9b), 137.2 (C-3a), 142.0 (C-2), 143.0 (C-5a), 170.0 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 182.7 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$). Найдено, %: С 65.47; Н 4.33; N 5.39. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.35; Н 4.31; N 5.44.

5-Ацетил-8-фтор-4,5-дигидроотиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид (29k).



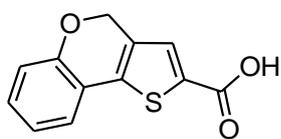
Выход: метод А – 0.237 г (70%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 142-144°С (этанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1645 (C=O); 1676 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.21 (3H, с, N-Ас); 5.00 (2H, с, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 7.08 (1H, м, $^3J=8.8$, $^4J=2.9$, H-5'); 7.64 (1H, с, H-3); 9.90 (1H, с, $\underline{\text{C}}\text{HO}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 22.3 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 41.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 111.4, 111.6 (C-9), 115.7, 115.9 (C-7), 126.7 (C-6), 127.2 (C-9a), 132.6 (C-3a), 133.7 (C-3), 138.2 (C-9b), 141.8 (C-5a), 142.8 (C-2), 159.3, 161.8 (C-F), 169.9 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 182.6 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$). Найдено, %: С 61.21; Н 3.60; N 5.15. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.08; Н 3.66; N 5.09.

4H-Тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновые кислоты (46a,f,g). Общая методика.

Суспензию оксида серебра, полученную из концентрированного водного раствора 0.493 г (2.9 ммоль) AgNO_3 и 1.45 мл 5М водного раствора NaOH, прибавляют при перемешивании к раствору 1.4 ммоль альдегида **25a,f,g** в 3 мл ТГФ при $T \leq 10^\circ\text{C}$. Охлаждение убирают и продолжают перемешивание реакционной смеси в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтруют через бумажный фильтр под вакуумом, фильтрат разбавляют водой до объема 20 мл и при охлаждении подкисляют HCl

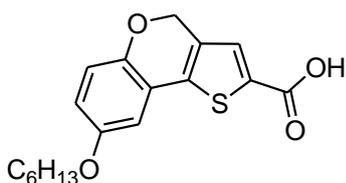
(конц.). Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ТГФ-гексан.

4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновая кислота (46a). Взято 0.303 г (1.4 ммоль)



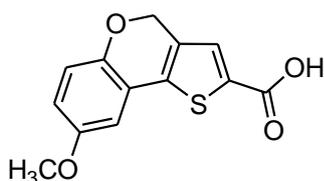
4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **25a**. Получают 0.276 г (85%) соединения **46a**. Т.пл. 210-212 °С (ТГФ-гексан). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1655 (C=O); 2500-3250 (COOH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- D_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.26 (2H, с, CH_2); 6.95 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 6.99 (1H, м, H-8); 7.24 (1H, м, H-7); 7.42 (1H, дд, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.3$, H-9); 7.58 (1H, с, H-3); 13.21 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- D_6), δ , м. д.: 65.3 (CH_2); 116.8 (C-6); 119.1 (C-9a); 122.3 (C-8); 123.6 (C-9); 130.5 (C-3); 130.7 (C-7); 132.5 (C-9b); 133.0 (C-3a); 137.6 (C-2); 152.5 (C-5a); 162.8 (COOH). Найдено, %: С 62.19; Н 3.58. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.06; Н 3.47.

8-Гексилокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновая кислота (46 g). Взято



0.443 г (1.4 ммоль) 8-гексилокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **25 g**. Получают 0.396 г (85%) соединения **46 g**. Т. пл. 215-217°С. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1657 (C=O), 3200-3600 (OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- D_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.80-0.96 (3H, м, CH_3), 1.22-1.36 (4H, м, 2CH_2), 1.37-1.47 (2H, м, CH_2), 1.65-1.72 (2H, м, CH_2), 3.94 (2H, т, $^3J=6.5$, OCH_2CH_2), 5.19 (2H, с, H-4), 6.80-6.86 (1H, м, H-7), 6.90 (1H, д, $^3J=8.7$, H-6), 6.96 (1H, д, $^4J=2.9$, H-9), 7.60 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- D_6), δ , м. д.: 13.8 (CH_3), 20.0 (CH_2), 25.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 31.0 (CH_2), 65.1 (C-4), 68.0 (OCH_2CH_2), 108.7 (C-9), 116.6 (C-7), 117.6 (C-6), 119.6 (C-9a), 130.5 (C-3), 133.0 (C-2), 137.8 (C-3a), 146.3 (C-5a), 153.7 (C-8), 162.7 (COOH). Найдено, %: С 65.19; Н 6.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 65.04; Н 6.06.

8-Метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновая кислота (46f). Взято 0.345 г



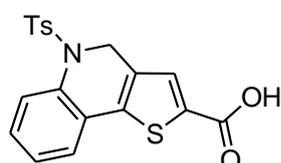
(1.4 ммоль) 8-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида **25f**. Получают 0.305 г (83%) соединения **46f**. Т. пл. > 225 °С (ТГФ-гексан). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1652 (C=O); 3429 (COOH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- D_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.74 (3H, с, CH_3), 5.17 (2H, с, CH_2), 6.82 (1H, дд, $^3J=8.8$, $^4J=2.9$, H-7), 6.90

(1H, д, $^3J=8.8$, H-6), 6.96 (1H, д, $^4J=2.7$, H-9), 7.58 (1H, с, H-3), 13.19 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-D6), δ , м. д.: 55.6 (CH₃), 65.1 (CH₂), 108.1 (C-9), 116.2 (C-7), 117.7 (C-6), 119.6 (C-9a), 130.6 (C-3), 133.0 (C-9b), 133.1 (C-2), 137.8 (C-3a), 146.4 (C-5a), 154.3 (C-8), 162.8 (COOH). Найдено, %: С 59.67; Н 3.80. С₁₃Н₁₀О₄С. Вычислено, %: С 59.53; Н 3.84.

N-замещенные 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбоновые кислоты (47-48). Общая методика.

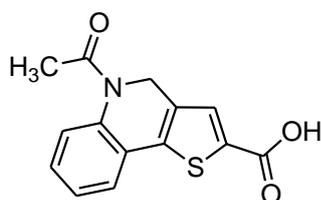
При перемешивании к раствору альдегида **26a** или **29a** (1.6 ммоль) в ацетоне (5 мл) при 0-5 °С по каплям добавляют реактив Джонса (1.2 мл) [172]. Перемешивание при пониженной температуре продолжают ещё 30 минут, затем - 2 часа при комнатной температуре. По окончании реакции смесь выливают в 50 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Осадок растворяют в водном растворе NaOH, фильтруют и фильтрат подкисляют HCl (конц.). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбоновая кислота (47a). Выход 0.358 г (58%). Т. пл. > 250 °С. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1705



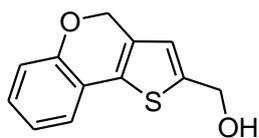
(C=O), 2413 (уш. OH), 3434 (уш. OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D6), δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, CH₃), 4.92 (2H, с, CH₂), 6.97-7.06 (4H, м, H-2',3',5',6', Ts), 7.34-7.41 (2H, м, H-7,9), 7.42-7.48 (1H, м, H-8), 7.52 (1H, с, H-3), 7.66 (1H, д, $^3J=7.8$, H-6), 13.16 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-D6), δ , м. д.: 20.8 (CH₃), 45.4 (CH₂), 123.9 (C-6), 126.4 (C-9a), 126.5 (C-2',6', Ts), 127.9 (C-9), 128.0 (C-8), 128.8 (C-7), 128.8 (C-3',5', Ts), 131.6 (C-3), 133.2 (C-9b), 133.7 (C-2), 133.8 (C-1'), 134.2 (C-3a), 138.1 (C-4'), 143.5 (C-5a), 162.6 (COOH). Найдено, %: С 59.31; Н 3.88; N 3.57. С₁₉Н₁₅NO₄С₂. Вычислено, %: С 59.20; Н 3.92; N 3.63.

5-Ацетил-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбоновая кислота (48a).



Получают 0.258 г (59 %). Т. пл. > 250 °С. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1659 (C=O), 1711 (C=O), 2742 (уш. OH), 3366 (уш. OH). Найдено, %: С 61.45; Н 4.13; N 5.09. С₁₄Н₁₁NO₃С. Вычислено, %: С 61.52; Н 4.06; N 5.12.

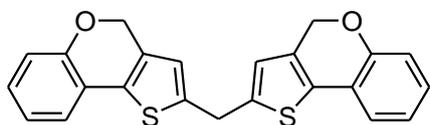
(4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил)метанол (49а). 4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-



карбальдегид (**25а**) 0.216 г (1.0 ммоль) растворяют в абсолютном этаноле (5 мл) и добавляют 0.038 г (1.0 ммоль) NaBH₄.

Реакционную смесь перемешивают в течение 1-1.5 ч при комнатной температуре. По окончании реакции добавляют 10 мл воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×10 мл). Органические вытяжки объединяют, сушат над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.060-0.200 мм, CH₂Cl₂). Получают 0.212 г (97%) соединения **49а** в виде масла. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3445 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.02 (1H, уш.с, ОН); 4.78 (2H, с, CH₂ОН); 5.21 (2H, с, CH₂); 6.71 (1H, с, Н-3); 6.88-6.96 (2H, м, Н-6, Н-8); 7.10-7.15 (1H, м, Н-7); 7.22-7.26 (1H, м, Н-9). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 60.1 (CH₂ОН); 66.2 (С-4); 116.6 (С-6); 120.3 (С-9а); 121.9 (С-3); 122.6 (С-8); 122.8 (С-9); 128.7 (С-7); 131.2 (С-9b); 132.5 (С-3а); 143.4 (С-2); 152.0 (С-5а). Найдено, %: С 65.92; Н 4.70. С₁₂Н₁₀О₂S. Вычислено, %: С 66.03; Н 4.62.

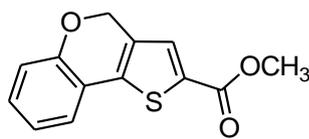
2,2'-Метиленбис-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен (50а). К раствору спирта 0.218 г (1.0



ммоль) **49а** в 3.0 мл ТГФ добавляют 0.05 мл соляной кислоты (конц.) и оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 4-х дней в

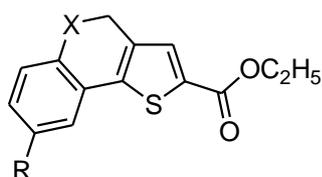
инертной атмосфере. Реакционную смесь выливают в 15 мл воды и экстрагируют хлористым метиленом (3×10 мл). Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.060-0.200 мм, CH₂Cl₂). Получают 0.126 г (65 %) **50а**. Т. пл.=174-175 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.29 (2H, с, 2,2'-CH₂); 5.21 (4H, с, Н-4, Н-4'); 6.63 (2H, с, Н-3, Н-3'); 6.87-6.93 (4H, м, Н-6, Н-8); 7.07-7.12 (1H, м, Н-7); 7.17-7.21 (1H, м, Н-9). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.8 (2,2'-CH₂); 66.3 (С-4); 116.5 (С-6); 120.4 (С-9а); 121.9 (С-3); 122.7 (С-8); 122.8 (С-9); 128.5 (С-7); 131.4 (С-9b); 131.4 (С-3а); 142.3 (С-2); 152.0 (С-5а). Найдено, %: С 71.23; Н 4.09. С₂₃Н₁₆О₂S₂. Вычислено, %: С 71.11; Н 4.15.

Метил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (52а). К раствору 0.929 г (4.0 ммоль) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновой кислоты (**46а**) в 6.0 мл метанола при



охлаждении в течение 10 мин добавляют 0.43 мл (6.0 ммоль) тионилхлорида. Смесь кипятят в течение 2.5 ч (контроль по ТСХ). Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола. Получают 0.936 г (95%) соединения **52a**. Т.пл. 93-94 °С (MeOH) (94-96 °С(петролейный эфир 40-60 °С) [38]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1714 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (3H, с, CH_3); 5.25 (2H, с, CH_2); 6.96 (2H, м, H-6, H-8); 7.21 (1H, м, H-7); 7.34 (1H, дд, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.5$, H-9); 7.51 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 52.2 (CH_3); 65.8 (C-4); 117.0 (C-6); 119.5 (C-9a); 122.2 (C-8); 123.6 (C-9); 130.2 (C-7); 130.4 (C-3); 131.6 (C-2); 131.7 (3a); 139.5 (C-9b); 152.9 (C-5a); 162.6 (C=O). Найдено, %: С 63.29; Н 4.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 63.40; Н 4.09.

Этил **4H**-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилаты (**34 a, f**) и этил 5-[(4-метилфенил)сульфонил]-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбоксилат (**51a**).



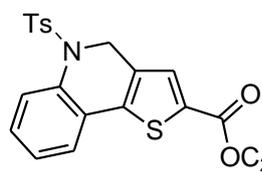
X=O; N-Ts.
R=H; OCH_3

Метод А. Смешивают карбоновую кислоту **46 a, f** (1.0 ммоль), 0.3 мл (5.0 ммоль) этанола и 0.01 мл (0.2 ммоль) серной кислоты (конц.) и кипятят без доступа влаги воздуха с обратным холодильником в течение 8 ч. Отгоняют спирт при пониженном давлении, остаток разбавляют пятикратным объемом воды. Органический слой отделяют, водный – экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические вытяжки нейтрализуют насыщенным раствором Na_2CO_3 , промывают водой, сушат над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент – CHCl_3). Получают 0.195 г (75%) **34a** или 0.145 г (50%) **34f**. Физические константы и спектральные характеристики совпадают с полученными ранее значениями для соединений **34a, f** (см. выше).

Метод Б. Суспензию карбоновой кислоты **46f, 47a** (2.0 ммоль) в 2 мл бензола, содержащего 0.48 мл хлористого тионила кипятят в течение 1.5 ч. Бензол и избыток тионил хлорида отгоняют при пониженном давлении. Образовавшийся осадок хлорангидрида растворяют в 10 мл CH_2Cl_2 . Готовят раствор 0.58 мл этанола (10.0 ммоль, 0.461 г), 0.80 мл пиридина (10.0 ммоль, 0.791 г) в

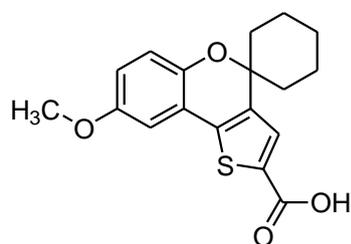
абсолютном CH_2Cl_2 (5 мл). При охлаждении ледяной баней к этому раствору добавляют по каплям раствор хлорангидрида. Перемешивают при охлаждении ещё 30 мин, затем оставляют на ночь при комнатной температуре. По окончании реакции смесь разбавляют 15 мл CH_2Cl_2 и промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Продукты очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент - CH_2Cl_2). Получают 0.435 г (75%) **34f**. Физические константы и спектральные характеристики совпадают с полученными ранее значениями для соединений **34f** (см. выше).

Этил 5-[(4-метилфенил)сульфонил]-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбоксилат (51a). Выход: метод Б – 0.496 г (60%). Т. пл.



114-115°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $^3J=7.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.22 (3H, с, Ts- CH_3), 4.35 (2H, кв, $^3J=7.2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.87 (2H, с, Н-4), 6.85 (2H, д, $^3J=7.8$, Н-3', Н-5'), 7.00-7.05 (2H, м, Н-2', Н-4'), 7.25-7.32 (2H, м, Н-6, Н-8), 7.36-7.42 (2H, м, Н-3, Н-7), 7.81 (1H, м, Н-9). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 21.4 (Ts- CH_3), 46.1 (C-4), 61.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 123.8 (C-6), 126.9 (C-9a), 126.9 (C-2',6'), 127.8 (C-9), 128.5 (C-8), 128.7 (C-3',5'), 129.1 (C-3), 130.8 (C-7), 132.6 (C-9b), 133.0 (C-2), 134.4 (C-1'), 134.6 (C-3a), 139.8 (C-4'), 143.6 (C-5a), 161.9 (C=O). Найдено, %: С 60.89; Н 4.68; N 3.34. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.00; Н 4.63; N 3.39.

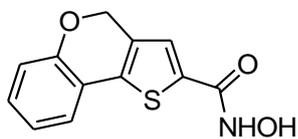
8'-Метоксиспиро(циклогексан-1,4'-тиено[3,2-с]хромен)-2'-карбоновая кислота (45f). Смесь 0.136 г (0.38 ммоль) сложного эфира **35f**, 0.061 г NaOH (1.52



ммоль) в этаноле (2 мл) кипятят в течение 1 часа. Этанол отгоняют, к остатку добавляют 5 мл воды и подкисляют HCl . Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 0.121 г (96%). Т. пл. 213-214° С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1659 (C=O), 3250-3600 (OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.24-2.01 (10H, м, 5CH_2 , циклогексил), 3.75 (3H, с, O- CH_3), 6.82 (1H, д.д, $^3J=8.8$, $^4J=3.1$, Н-7'), 6.91 (1H, д, $^3J=8.8$, Н-6'), 6.96 (1H, д, $^4J=3.0$, Н-9'), 7.60 (1H, с, Н-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-D_6), δ , м. д.: 20.9 (C-3, C-5), 24.4 (C-4), 34.5 (C-2, C-6), 55.5 (O-

$\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 77.7 (C-4'), 107.9 (C-9'), 116.0 (C-7'), 118.2 (C-6'), 119.5 (C-9a'), 129.4 (C-3'), 134.2 (C-2'), 136.5 (C-3a'), 141.5 (C-9b'), 144.8 (C-5a'), 154.0 (C-8'), 162.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$).
Найдено, %: С 65.57; Н 5.40. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 65.43; Н 5.49.

***N*-Гидрокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксамид (53a).** К раствору 0.101 г



(4.4 ммоль) натрия в 3 мл абсолютного метанола добавляют раствор 0.140 г (2.0 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в 10 мл абсолютного метанола. Выпавший NaCl отфильтровывают, промывают 10 мл абсолютного метанола и к фильтрату добавляют 0.492 г (2.0 ммоль) метилового эфира карбоновой кислоты **52a**. Полученный раствор нагревают на паровой бане до окончания реакции (контроль по ТСХ). Метанол отгоняют с помощью роторного испарителя, остаток растворяют в минимальном количестве воды и подкисляют раствор уксусной кислотой до pH=4. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси спирт-вода. Выход 0.331 г (67%). Т. пл. 194-196 °C (EtOH-H₂O). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1645 (C=O); 2500-3250 (OH); 3000-3500 (NH); 3355 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-D₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.24 (2H, с, CH₂); 6.93 (1H, д, ³*J* = 8.0, H-6); 6.98 (1H, т, ³*J* = 7.5, H-8); 7.21 (1H, м, H-7); 7.38 (1H, д, ³*J* = 7.5, H-9); 7.43 (1H, с, H-3); 9.24 (1H, уш.с, NH); 11.32 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-D₆), δ , м. д.: 65.4(C-4); 116.8 (C-6); 119.3 (C-9b); 122.4 (C-8); 123.5 (C-9); 125.0 (C-7); 130.2 (C-3); 132.4 (C-3a); 132.6 (C-2); 135.0 (C-9a); 152.2 (C=O); 152.5 (C-5a).
Найдено, %: С 57.98; Н 3.78; N 5.81. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 58.29; Н 3.67; N 5.66.

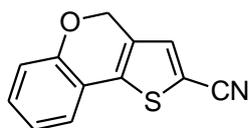
4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбонитрилы (54a,g) и *N*-замещенные 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбонитрилы (55a, 56a).

Метод А. Смесь 0.324 г (1.5 ммоль) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**25a**) и 0.208 г (3.0 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в среде концентрированной муравьиной кислоты (3 мл) кипятят в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные вытяжки промывают водой, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель

с помощью роторного испарителя. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (оксид алюминия, элюент: CHCl_3 -петролейный эфир, 1:1).

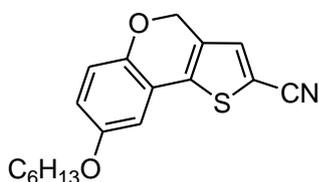
Метод Б. Общая методика. К смеси 1.5 ммоль 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**25a,g**) или 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегида (**26a, 29a**) в 9 мл 28%-ного водного раствора аммиака и в 7.5 мл ТГФ при комнатной температуре прибавляют 0.761 г (3.0 ммоль) йода и оставляют перемешивание на 36-48 часов (контроль по ТСХ). Затем к реакционной массе прибавляют 12 мл 5%-ного раствора тиосульфата натрия и экстрагируют водный слой этилацетатом (3×10мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют на роторном испарителе. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (силикагель 0.035 – 0.070 мм, элюент – CHCl_3 -Гексан (1:1)) и перекристаллизовывают из метанола или этанола.

4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбонитрил (54a**).** Выход: метод А – 0.112 г (35%), метод Б – 0.243 г (76%) соединения **54a**. Т.пл. 121-122 °С (EtOH).



ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2209 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.25 (2H, с, CH_2); 6.95-7.02 (2H, м, H-6, H-8); 7.23-7.29 (1H, м, H-7); 7.32 (1H, дд, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4$, H-9); 7.34 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 65.5 (C-4); 107.6 (C-2); 114.3 (CN); 117.2 (C-6); 118.6 (C-9a); 122.5 (C-8); 123.7 (C-9); 131.2 (C-3a); 131.2 (C-7); 134.1 (C-3); 140.0 (C-9b); 153.0 (C-5a). Масс-спектр (m/z , $I_{\text{отн}}$, %): 213 (57), 212 (100), 140 (10). Найдено, %: С 67.39; Н 3.36; N 6.71. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NOS}$. Вычислено, %: С 67.58; Н 3.31; N 6.57.

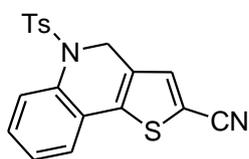
8-Гексилокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбонитрил (54g**).** Выход: метод Б – 0.357 г (76%). Т. пл. 64-65 °С (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} :



ν , cm^{-1} : 2211 (CN). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.80-0.96 (3H, м, CH_3), 1.31-1.38 (4H, м, 2CH_2), 1.42-1.52 (2H, м, CH_2), 1.74-1.82 (2H, м, CH_2), 3.94 (2H, т, $^3J = 6.6$, OCH_2CH_2), 5.17 (2H, с, H-4), 6.79-6.84 (1H, м, H-6,7), 6.88-6.92 (1H, м, H-9), 7.35 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 31.6 (CH_2), 65.4 (C-4), 68.8 (OCH_2CH_2), 107.5 (C-2) 109.1 (C-9), 114.4 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117.5 (C-7), 118.0 (C-6), 119.1 (C-9a), 131.8 (C-3a), 134.1 (C-3), 140.2 (C-9b), 146.9 (C-8),

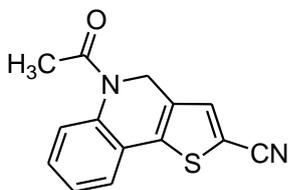
154.4 (C-5a). Найдено, %: С 68.81; Н 6.04; N 4.39. C₁₈H₁₉NO₂S. Вычислено, %: С 68.98; Н 6.11; N 4.47.

5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4,5-дигидроотиено[3,2-с]хинолин-2-карбонитрил (55 а). Выход: метод Б – 0.473 г (86%). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 181-



183°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2209 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.28 (CH₃, Ts), 4.89 (2H, с, CH₂), 6.88-6.93 (2H, м, H-3',5', Ts), 7.00-7.04 (2H, м, H-2',6', Ts), 7.23-7.26 (2H, м, H-3,8), 7.33 (1H, тд, ³*J*=7.6, ⁴*J*=1.3, H-7), 7.43-7.48 (1H, м, H-9), 7.82-7.86 (1H, м, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 21.4 (CH₃), 45.8 (CH₂), 107.9 (C-2), 113.9 (C≡N), 123.9 (C-6), 125.8 (C-9a), 126.9 (C-9), 128.0 (C-2',6', Ts), 128.7 (C-8), 128.9 (C-3',5', Ts), 130.0 (C-7), 132.7 (C-9b), 134.4 (C-1'), 134.7 (C-3a), 134.9 (C-3), 140.4 (C-4'), 144.0 (C-5a). Найдено, %: С 62.39; Н 3.81; N 7.57. C₁₉H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 62.27; Н 3.85; N 7.64.

5-Ацетил-4,5-дигидроотиено[3,2-с]хинолин-2-карбонитрил (56а). Выход: метод



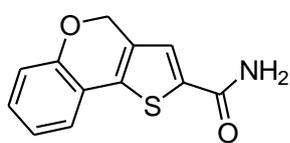
Б – 0.347 г (91 %). Светло-жёлтые или бесцветные кристаллы. Т. пл. 163-164 °С. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1656 (C=O), 2216 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H ((CH₃)₂C=O), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.12 (3H, с, C(O)CH₃), 4.92 (2H, с, CH₂), 7.24 – 7.30 (1H, м, H-8), 7.38 (1H, тд, ⁴*J*= 1.5, H-7), 7.49 – 7.56 (2H, м, H-6,9), 7.75 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 22.4 (C(O)CH₃), 41.6 (C-4), 107.9 (C-2), 114.2 (C≡N), 124.6 (C-9), 124.9 (C-9a, 9b), 125.2 (C-6), 126.7 (C-8), 129.1 (C-7), 135.2 (C-3), 136.4 (C-3a), 140.8 (C-5a), 169.9 (C(O)CH₃). Найдено, %: С 65.97; Н 3.90; N 11.07. C₁₄H₁₀N₂OS. Вычислено, %: С 66.12; Н 3.96; N 11.02.

4H-Тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксамид (57а) и N-замещенные 4,5-дигидроотиено[3,2-с]хинолин-2-карбоксамиды (58-59а). Общая методика.

К раствору 3.0 ммоль нитрила **54а** или **55-56а** и 0.136 г (3.4 ммоль) NaOH в 23 мл этанола добавляют при комнатной температуре при перемешивании 2 раза по 3 мл 40%-ного раствора H₂O₂ с интервалом в 1 час. Реакционную смесь нагревают при T=55-60 °С до окончания реакции (контроль по ТСХ, ~ 4-6 ч). Выпавшие

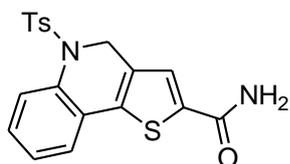
кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксамид (57а). Выход 0.624 г (90%) соединения



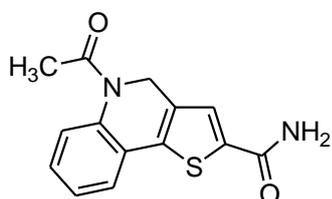
57а. Т. пл. 182-185 °С (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3346, 3208 (NH_2), 1650 ($\text{C}=\text{O}$, амид I), 1595 ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$, амид II). Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м. д. (J , Гц): 5.26 (2H, с, CH_2); 6.92 (1H, дд, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.0$, H-6); 7.00 (1H, тд, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.0$, H-8); 7.22 (1H, м, H-7); 7.40 (1H, дд, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.5$, H-9); 7.55 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- D_6), δ , м. д. (J , Гц): 5.26 (2H, с, CH_2); 6.95 (1H, дд, $^3J = 8.0$, $^4J = 0.8$, H-6); 6.99 (1H, тд, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.1$, H-8); 7.22 (1H, м, H-7); 7.39 (1H, дд, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.5$, H-9); 7.44 (1H, уш.с, NH_2); 7.57 (1H, с, H-3), 8.00 (1H, уш.с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м. д.: 66.5 (C-4); 117.7 (C-6); 120.7 (C-9a); 123.1 (C-8); 124.3 (C-9); 126.7 (C-7); 130.9 (C-3); 133.3 (C-3a); 137.4 (C-9b); 139.9 (C-2); 153.7 (C-5a); 163.8 (CONH_2). Найдено, %: С 62.15; Н 4.01; N 6.11. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.32; Н 3.92; N 6.06.

5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4,5-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбоксамид (58а). Выход 0.957 г (83 %). Светло-жёлтые иглы. Т. пл. 235-236 °С. ИК



спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1615 ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$, амид II), 1672 ($\text{C}=\text{O}$, амид I), 3143, 3436 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- D_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.20 (3H, с, CH_3), 4.86 (2H, с, CH_2), 6.85-7.10 (4H, м, H-6,8, H-3', H-5', Ts), 7.26-7.75 (6H, м, H-7,9, H-2',6', Ts, NH_2), 7.95 (3H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- D_6), δ , м. д.: 20.8 (CH_3), 45.8 (C-4), 123.7 (C-6), 126.4 (C-9), 126.7 (C-9a), 126.8 (C-2',6', Ts), 127.7 (C-8), 128.0 (C-7), 128.8 (C-3',5', Ts), 133.3 (C-1'), 133.4 (C-3a), 134.2 (C-9b), 136.1 (C-4', Ts), 139.5 (C-2), 143.5 (C-5), 162.5 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$). Найдено, %: С 59.22; Н 4.14; N 7.27. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 59.35; Н 4.19; N 7.29.

5-Ацетил-4,5-дигидроотиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбоксамид (59а). Выход 0.474 г



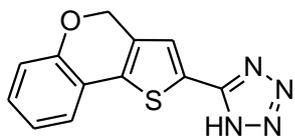
(58 %). Светло-жёлтые кристаллы. Т. разл. 244 -245 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1636 ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$, амид II), 1650 ($\text{C}=\text{O}$, амид I), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 3178, 3424 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- D_6),

δ , м. д. (J , Гц): 2.13 (3H, с, CH₃), 4.84 (2H, с, CH₂), 7.20-7.40 (2H, м, H-8,9), 7.44-7.62 (3H, м, H-6,7, NH), 7.68 (1H, с, H-3), 8.04 (NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-D₆), δ , м. д.: 25.5 (CH₃), 59.8 (CH₂), 123.9 (C-6), 125.2 (C-9a), 125.4 (C-9), 126.3 (C-8), 126.9 (C-3), 130.0 (C-7), 133.8 (C-9b), 137.0 (C-3a), 141.4 (C-2), 145.5 (C-5a), 162.7 (C(O)NH₂), 169.3 (C(O)CH₃). Найдено, %: С 61.63; Н 4.40; N 10.32. C₁₄H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 61.75; Н 4.44; N 10.29.

5-(4H-Тиено[3,2-с]хромен-2-ил)-1H-тетразолы (60a.g). Общая методика.

Смесь 1.0 ммоль 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбонитрила (**54a.g**), 0.206 г (1.5 ммоль) триэтиламина гидрохлорида и 0.098 г (1.5 ммоль) азид натрия в толуоле кипятят в течение 40-48 часов (контроль по ТСХ). После охлаждения смесь экстрагируют водой, водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси этанол-этилацетат.

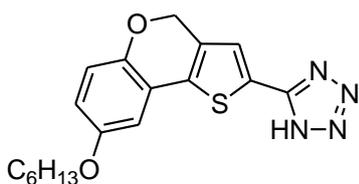
5-(4H-Тиено[3,2-с]хромен-2-ил)-1H-тетразол (60a). Взято 0.213 г (1.0 ммоль)



4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбонитрила (**54a**). Выход 0.166 г (65%) соединения **60a**. Т.пл. 220-222 °С (EtOH–EtOAc). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1600 (C=N); 3487(NH). Спектр ЯМР ¹H

((CD₃)₂CO), δ , м. д. (J , Гц): 3.12 (1H, уш.с, NH); 5.33 (2H, с, CH₂); 6.94 (1H, д, ³J = 8.1, H-6); 6.98-7.03 (1H, м, H-8); 7.21-7.26 (1H, м, H-7); 7.42 (1H, д, ³J = 7.6, H-9); 7.66 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м. д.: 66.5 (C-4); 117.6 (C-6); 120.2 (C-9b); 122.8 (C-9a); 123.1 (C-8); 124.2 (C-9); 127.0 (C-7); 130.9 (C-3); 131.2 (C-3a); 133.8 (C-2); 136.4 (2-C); 153.6 (C-5a). Найдено, %: С 56.30; Н 3.23; N 22.01. C₁₂H₈N₄OS. Вычислено, %: С 56.24; Н 3.15; N 21.86.

5-(8-Гексилокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-ил)-1H-тетразол (60g). Взято 0.313 г

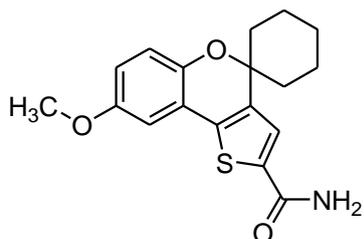


(1.0 ммоль) 8-гексилокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбонитрила (**54g**). Выход 0.249 г (70%). Т.пл. 207-209 °С (EtOH–EtOAc). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹:

1598 (C=N), 3457 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-D₆), δ , м. д. (J , Гц): 0.80-1.00 (3H, м, CH₃), 1.15-1.50 (6H, м, 3CH₂), 1.63-1.76 (2H, м, CH₂), 3.96 (2H, т, ³J=6.4, OCH₂CH₂), 5.26 (2H, с, H-4), 6.81 (1H, дд, ³J=8.8, ⁴J=2.6, H-7), 6.91 (1H, д, ³J=8.7,

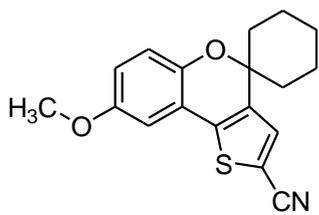
H-6), 6.98 (1H, д, $^4J=2.6$, H-9), 7.72 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-D6), δ , м. д.: 13.8 (CH₃), 22.0 (CH₂), 25.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 31.0 (CH₂), 65.2 (C-4), 68.0 (OCH₂CH₂), 108.6 (C-9), 116.2 (C-7), 117.4 (C-6), 119.6 (C-9b), 124.5 (C-9a), 126.4 (C-3), 133.4 (C-2), 134.8 (C-3a), 145.9 (tetrazolyl), 151.5 (C-5a), 153.7 (C-8). Найдено, %: С 60.51; Н 5.62; N 15.78. С₁₈H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 60.65; Н 5.66; N 15.72.

8'-Метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-с]хромен]-2'-карбоксамид (61f).



К суспензии 0.826 г (2.5 ммоль) карбоновой кислоты **45f** в 5 мл бензола добавляют 0.6 мл SOCl₂ и кипятят реакционную смесь в течение 10 мин. Бензол и избыток тионилхлорида отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 10 мл бензола и перемешивают с 10 мл концентрированного водного аммиака в течение 10 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси диоксан-спирт-вода. Выход 0.675 г (82%). Т.пл. 231°C. ИК спектр (KBr), см⁻¹: 3338, 3456 (NH), 1639 (C=O, амид I), 1599 (N-C=O, амид II). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D6), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19-1.75(8H, м, циклогексил), 1.99 (2H, д, $^2J=11.8$, CH₂, циклогексил), 3.75 (3H, с, OCH₃), 6.81 (1H, д.д., $^3J=8.8$, $^4J=3.1$, H-7'), 6.92 (2H, м, H-6', H-9'), 7.43 (1H, уш.с, NH), 7.71 (1H, с, H-3'), 7.94 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-D6), δ , м. д.: 20.9 (C-3, C-5), 24.7 (C-4), 34.8 (C-2, C-6), 55.5 (OCH₃), 77.4 (C-4'), 107.8 (C-9'), 115.5 (C-6'), 118.2 (C-7'), 119.8 (C-9a'), 125.6 (C-9b'), 134.9 (C-3'), 139.1 (C-3a'), 141.5 (C-2'), 144.5 (C-5a'), 154.0 (C-8'), 162.6 (C=O). Найдено, %: С 65.72; Н 5.76; N 4.22. С₁₈H₁₉NO₃S. Вычислено, %: С 65.63; Н 5.81; N 4.25.

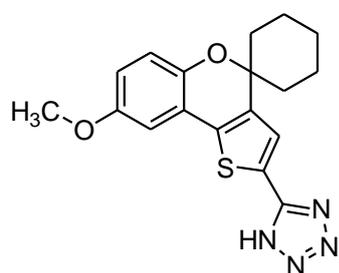
8'-Метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-с]хромен]-2'-карбонитрил (62f).



Амид **61f** (0.330 г, 1.0 ммоль) кипятят с POCl₃ в течение 10 мин. Реакционную смесь выливают в пятикратный объем воды, экстрагируют хлороформом (3x10 мл). Экстракт сушат над Na₂SO₄, отгоняют растворитель. Продукт перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.288 г (93%). Т.пл. 143-144°C. ИК спектр (KBr), см⁻¹: 2212 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.24-1.36

(1H, м, CH₂, циклогексил), 1.55-1.67 (4H, м, CH₂, циклогексил), 1.76-1.88 (3H, м, CH₂, циклогексил), 2.15 (2H, д, J=12.6, CH₂, циклогексил), 3.81 (3H, с, OCH₃), 6.84 (2H, м, H-7', H-9'), 6.95 (1H, м, H-6'), 7.36 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.2 (C-3, C-5), 25.0 (C-4), 35.4 (C-2, C-6), 55.8 (OCH₃), 78.1 (C-4'), 107.1 (C-2'), 108.0 (C-9'), 114.5 (C≡N), 116.9 (C-7'), 118.4 (C-6'), 119.0 (C-9a'), 134.0 (C-3'), 139.2 (C-9b'), 140.9 (C-3a'), 145.7 (C-5a'), 154.4 (C-8'). Найдено, %: С 69.32; Н 5.54; N 4.43. C₁₈H₁₇NO₂S. Вычислено, %: С 69.43; Н 5.50; N 4.50.

5-(8'-Метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-с]хромен]-2'-ил)-1H-тетразол (63f). Смесь нитрила **62f** 0.311 г (1.0 ммоль), азида натрия 0.065 г (1.0 ммоль) и



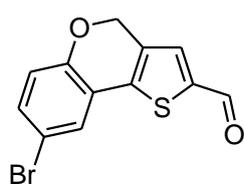
хлорида аммония 0.059 г (1.1 ммоль) в ДМФА кипятят при перемешивании на масляной бане в течение 17 часов. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют холодную воду и подкисляют соляной кислотой. Продукт отфильтровывают. Получают 0.308 г

(87%). Т. пл. 210°C. ИК спектр (KBr), см⁻¹: 1596 (C=N), NH (3497 уш.с). Найдено, %: С 61.24; Н 5.19; N 15.92. C₁₈H₁₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 61.00; Н 5.12; N 15.81.

8-Галоген-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегиды (25q,r). Общая методика.

Смесь 0.260 г (1.2 ммоль) 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (**25a**), N-бром-или N-йодсукцинимид (1.3 ммоль) в 3 мл уксусной кислоты с добавлением каталитического количества хлорной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь выливают в воду и отфильтровывают выпавший осадок. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (силикагель 0.035 – 0.070 мм, элюент – CHCl₃).

8-Бром-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (25q). Получают 0.319 г (90%).

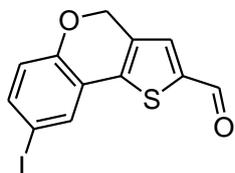


Т.пл. 207-208 °С (EtOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1648 (C=O).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 5.28 (2H, с, CH₂); 6.84 (1H, д, ³J = 8.7, H-6); 7.33 (1H, дд, ³J = 8.6, ⁴J = 2.3, H-7); 7.49 (2H, м, H-3, H-9); 9.87 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 65.8 (C-4); 114.5 (C-8); 118.9 (C-6); 120.9 (C-9a); 126.5 (C-7); 132.5 (C-3a); 132.6 (C-3); 133.7 (C-9);

140.6 (C-9b); 142.7 (C-2); 152.1 (C-5a); 182.2 (CHO). Найдено, %: С 48.94; Н 2.48. $C_{12}H_7BrO_2S$. Вычислено, %: С 48.83; Н 2.39.

8-Йод-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (25r). Получают 0.246 г (60%).

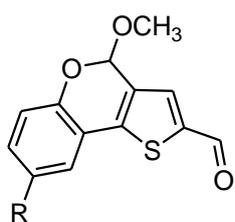


Т.пл. 197-198 °С (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1650 (C=O).

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 5.29 (2H, с, CH_2); 6.72 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-6); 7.48 (1H, с, H-3); 7.51 (1H, дд, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.1$, H-7); 7.66 (1H, д, $^4J = 2.1$, H-9); 9.86 (1H, с, CHO). Спектр

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 65.8 (C-4); 84.2 (C-8); 119.3 (C-6); 119.6 (C-9a); 121.4 (C-3a); 132.4 (C-9); 132.4 (C-3); 139.7 (C-7); 140.4 (C-9b); 142.7 (C-2); 152.9 (C-5a); 182.1 (CHO). Найдено, %: С 42.27; Н 2.15. $C_{12}H_7IO_2S$. Вычислено, %: С 42.12; Н 2.06.

4-Метокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегиды (64a,c,f,k). Общая методика.



64a R=H;
64c R=CH₃;
64f R=OCH₃;
64k R=F.

К раствору 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (**25a,c,f,k**) (1.00 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляют CH_3OH (0.048 мл, 1.20 ммоль) и DDQ (0.272 г, 1.20 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч к реакционной смеси добавляют 5%-ный водный раствор $NaHCO_3$ (22 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки промывают

насыщенным раствором NaCl и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.035–0.070 мм, элюент - CH_2Cl_2). Продукт перекристаллизовывают из метанола.

Данные спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C соединений **64a,c,f,k** приведены в Приложении, таблицы А.9-А.10.

4-Метокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (64a). Выход 0.199 г (81%).

Т.пл. = 97-99 °С (метанол). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1663 (C=O). Найдено, %: С 63.25; Н 4.17. $C_{13}H_{10}O_3S$. Вычислено, %: С 63.40; Н 4.09.

8-Метил-4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (64с). Выход 0.234 г (90%). Т.пл. 99-101 °С (метанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1657 (C=O). Найдено, %: С 64.32; Н 4.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ Вычислено, %: С 64.60; Н 4.65.

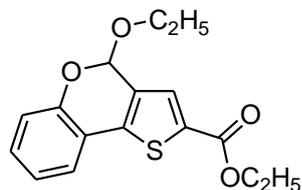
4,8-Диметокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (64f). Выход 0.216 г (78%). Т.пл. 112-113 °С (метанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1668 (C=O). Найдено, %: С 60.75; Н 4.31. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 60.86; Н 4.38.

4-Метокси-8-фтор-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (64к). Выход 0.230 г (87%). Т.пл. 141-143° С (метанол). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1673 (C=O). Найдено, %: С 59.15; Н 3.49. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.08; Н 3.43.

Этил 4-этокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилаты (65а, f). Общая методика.

К раствору этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилата **34а, f** (1.00 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляют CH_3OH (0.048 мл, 1.20 ммоль) и DDQ (0.227 г, 1.00 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч к реакционной смеси добавляют 5%-ный водный раствор NaHCO_3 (22 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки промывают насыщенным раствором NaCl и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.035–0.070 мм, элюент - CH_2Cl_2).

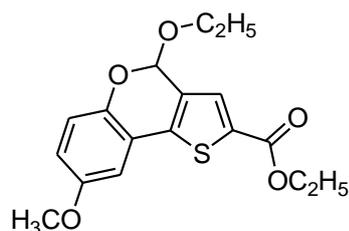
Этил 4-этокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (65а). Получают 0.274 г (90%). Т. пл. 71-72° С. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1707 (C=O).



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $^3J=7.0$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 1.38 (3H, т, $^3J=7.1$, $\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 3.71-4.01 (2H, м, OCH_2CH_3), 4.36 (2H, к, $^3J=7.1$, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 6.23 (1H, с, Н-4), 7.04 (1H, дд, $^3J=7.6$, $^4J=1.2$, Н-8), 7.08 (1H, дд, $^3J=8.3$, $^4J=0.9$, Н-6), 7.29 (1H, м, Н-7), 7.47 (1H, дд, $^3J=7.6$, $^4J=1.4$, Н-9), 7.70 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C

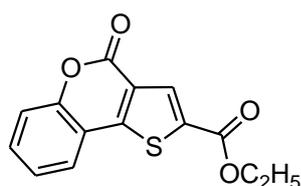
(CDCl_3), δ , м. д.: 14.4 (OCH_2CH_3), 15.2 ($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 61.4 (OCH_2CH_3), 63.9 ($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 95.5 (С-4), 117.6 (С-6), 118.2 (С-9а), 122.3 (С-8), 123.7 (С-9), 130.4 (С-4), 131.1 (С-3а), 131.2 (С-7), 132.4 (С-9b), 140.5 (С-2), 150.2 (С-5а), 162.0 (C=O). Найдено, %: С 63.22; Н 5.39. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30.

Этил 4-этокси-8-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (65f). Выход



0.281 г (84%). Т. пл. = 92-93° С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1704 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, т, $^3J=7.1$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 1.38 (3H, т, $^3J=7.1$, $\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 3.75 (1H, м, OCH_2CH_3), 3.82 (3H, с, OCH_3), 3.94 (1H, м, OCH_2CH_3), 4.36 (2H, к, $^3J=7.0$, $\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 6.17 (1H, с, H-4), 6.86 (1H, дд, $^3J=8.8$, $^4J=2.9$, H-7), 6.96 (1H, д, $^4J=2.9$, H-9), 7.02 (1H, д, $^3J=8.8$, H-6), 7.70 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.4 (OCH_2CH_3), 15.2 ($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 55.8 (OCH_3), 61.4 (OCH_2CH_3), 63.9 ($\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 95.3 (C-4), 107.7 (C-9), 116.8 (C-7), 118.5 (C-6), 118.6 (C-9a), 131.2 (C-3), 131.5 (C-3a), 132.4 (C-9b), 140.4 (C-2), 144.1 (C-5a), 154.7 (C-OCH₃), 162.0 (C=O). Найдено, %: С 60.93; Н 5.48. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 61.06; Н 5.43.

Этил 4-оксо-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (66a). Образуется в качестве



побочного продукта в синтезе этил 4-этокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилата (65a) при избытке DDQ. Взято 0.260 г этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилата **34 a** (1.00 ммоль), 10 мл CH_2Cl_2 , 0.048 мл CH_3OH (1.20 ммоль) и 0.272 г DDQ (1.20 ммоль). Выход 0.240 г (79%) соединения **65a** и 0.036 г (13%) соединения **66a**.

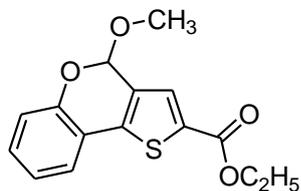
66 a: ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1738, 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $^3J=7.1$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 4.36 (2H, к, $^3J=7.0$, $\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 6.35 (1H, м, H-8), 7.43 (1H, м, H-6), 7.56 (1H, м, H-7), 7.74 (1H, м, H-9), 8.28 (1H, с, H-3).

Этил 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилаты (67a, 68a). Общая методика.

Исходное соединение **65a** (0.130 г, 0.427 ммоль) растворяют в 1.0 мл соответствующего спирта (метиловый, изопропиловый) и добавляют каталитические количества *n*-толуолсульфокислоты (0.005 г, 0.029 ммоль). Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч (контроль по ТСХ). По

окончании реакции отгоняют растворитель при пониженном давлении, к остатку добавляют воду и отфильтровывают выпавшие кристаллы.

Этил 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (67а). Выход 0.121 г



(98%). Т. пл. 91-92 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1709 (C=O).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $^3J=7.1$,

$\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 3.54 (3H, с, OCH_3), 4.36 (2H, к, $^3J=7.2$,

$\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 6.13 (1H, с, H-4), 7.05 (1H, т, $^3J=7.2$, H-8),

7.11 (1H, д, $^3J=8.2$, H-6), 7.29 (1H, м, H-7), 7.47 (1H, дд, $^3J=7.6$, $^4J=1.4$, H-9), 7.70

(1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.4 ($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 55.3 (OCH_3),

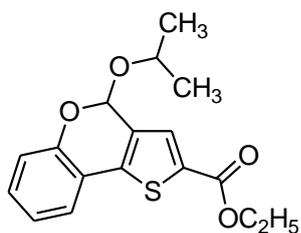
61.4 ($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 96.6 (C-4), 117.7 (C-6), 118.2 (C-9a), 122.4 (C-8), 123.7 (C-9),

130.4 (C-7), 130.8 (C-3a), 131.2 (C-3), 132.6 (C-9b), 140.6 (C-2), 150.2 (C-5a), 162.0

(C=O). Найдено, %: С 62.24; Н 4.79. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 62.05; Н 4.86.

Этил 4-изопропокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (68 а). Выход

0.134 г (99%). Т. пл. 73-74 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1692 (C=O). Спектр ЯМР



^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, д, $^3J=6.3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$),

1.26 (3H, д, $^3J=6.3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (3H, т, $^3J=7.1$, $\text{C(O)OCH}_2\text{-}$

CH_3), 4.25 (1H, sept, $^3J=6.2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.36 (2H, к, $^3J=7.0$,

$\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 6.30 (1H, с, H-4), 7.04 (2H, м, H-6, H-8), 7.28

(1H, м, H-7), 7.47 (1H, дд, $^3J=7.7$, $^4J=1.4$, H-9), 7.67 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl_3), δ , м. д.: 14.4 ($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 22.2 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 23.4 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 61.3

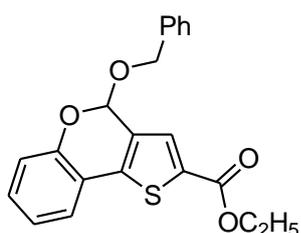
($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 71.0 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 94.5 (C-4), 117.7 (C-6), 118.4 (C-9a), 122.2 (C-

8), 123.7 (C-9), 130.3 (C-7), 131.1 (C-3), 131.6 (C-3a), 132.4 (C-9b), 140.4 (C-2),

150.3 (C-5a), 162.1 (C=O). Найдено, %: С 64.02; Н 5.65. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %:

С 64.13; Н 5.70.

Этил 4-бензилокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (69а). Исходное



соединение **65а** (0.100 г, 0.329 ммоль) растворяют в 1 мл

бензилового спирта. Раствор нагревают при 110-120 °С с

обратным холодильником в течении 10 часов. В реакционную

смесь добавляют 10 мл воды и экстрагируют диэтиловым

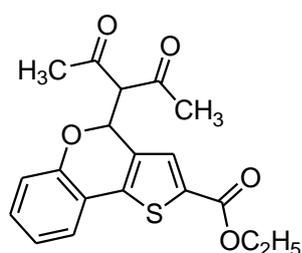
эфиром (3x5 мл). Объединенные органические вытяжки промывают несколько раз

водой и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.060–0.200 мм, элюент - CHCl_3 : Гексан, 1:1). Выход 0.114 г (95%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 75-76 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1704 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $^3J=7.1$, $\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 4.36 (2H, к, $^3J=7.2$, $\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 4.83 (2H, м, OCH_2Ph), 6.28 (1H, с, Н-4), 7.02-7.08 (2H, м, Н-6, Н-8), 7.26-7.34 (6H, м, Н-7, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.47 (1H, м, Н-9), 7.65 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.4 ($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 61.4 ($\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 69.7 (OCH_2Ph), 94.6 (C-4), 117.7 (C-6), 118.3 (C-9a), 122.4 (C-8), 123.7 (C-9), 128.0 (4-Ph), 128.1 (2,6-Ph), 128.5 (3,5-Ph), 130.4 (C-7), 130.9 (C-3a), 131.1 (C-3), 132.5 (C-9b), 137.2 (1-Ph), 140.7 (C-2), 150.1 (C-5a), 162.0 (C=O). Найдено, %: С 68.62; Н 4.86. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 68.83; Н 4.95.

Этил 4-(1-ацетил-2-оксопропил)-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилаты (70a,f).

В круглодонной колбе к исходному соединению **65a,f** (0.493 ммоль) добавляют ацетилацетон (0.4 мл) и перемешивают при нагревании при 110-120 °С с обратным холодильником (контроль по ТСХ). По окончании реакции в реакционную смесь добавляют 10 мл воды и экстрагируют эфиром (3x5 мл). Объединенные органические вытяжки промывают несколько раз водой и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.060–0.200 мм, элюент - CHCl_3 : Гексан, 1:1).

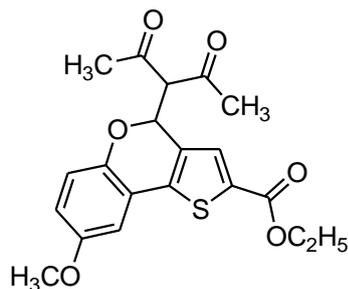
Этил 4-(1-ацетил-2-оксопропил)-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (70a).



Время реакции 10 ч. Выход 0.131 г (74%) . Жёлтые кристаллы. Т. пл. 132-133 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1726, 1702, 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $^3J=7.1$, $\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$), 2.06 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.36 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 4.29-4.37 (3H, м, $\text{C(O)OCH}_2\text{-CH}_3$, CH_3COCH), 6.12 (1H, д, $^3J=10.2$, Н-4), 6.87 (1H, д, $^3J=8.2$, Н-6), 7.02 (1H, т, $^3J=7.5$, Н-8), 7.24 (1H, м, Н-7), 7.38 (1H, дд, $^3J=7.5$, $^4J=1.3$, Н-9), 7.45 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3),

δ , м. д.: 14.4 (C(O)OCH₂CH₃), 28.8 (CH₃C=O), 31.3 (CH₃C=O), 61.5 (C(O)OCH₂CH₃), 73.2 (CH₃COCH), 73.8 (C-4), 117.7 (C-6), 118.9 (C-9a), 122.9 (C-8), 123.7 (C-9), 130.6 (C-7), 131.2 (C-3), 131.8 (C-3a), 132.7 (C-9b), 139.2 (C-2), 150.4 (C-5a), 161.9 (C(O)OCH₂CH₃), 200.2, (CH₃C=O), 200.6 (CH₃C=O). Найдено, %: С 63.84; Н 5.18. C₁₉H₁₈O₅S. Вычислено, %: С 63.67; Н 5.06.

Этил 4-(1-ацетил-2-оксопропил)-8-метокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (70f). Время реакции 12 ч. Выход 0.170 г (89%). Жёлтые кристаллы.

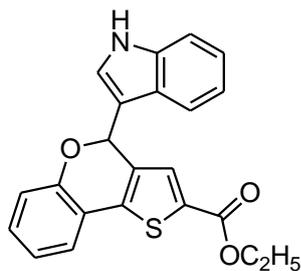


Т. пл. 113-114 °С. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1732, 1702 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.38 (3H, т, ³*J*=7.1, C(O)OCH₂-CH₃), 2.06 (3H, с, CH₃C=O), 2.35 (3H, с, CH₃C=O), 3.81 (3H, с, OCH₃), 4.30 (1H, д, ³*J*=10.2, CH₃COCH), 4.36 (2H, к, ³*J*=7.1, C(O)OCH₂-CH₃), 6.06 (1H, д, ³*J*=10.2, H-4), 6.80 (1H, д, ⁴*J*=1.6, H-9), 6.87-6.90 (2H, м, H-7, H-8), 7.45 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 14.4 (C(O)OCH₂CH₃), 28.7 (CH₃C=O), 31.3 (CH₃C=O), 55.8 (OCH₃), 61.5 (C(O)OCH₂CH₃), 72.9 (CH₃COCH), 73.6 (C-4), 108.2 (C-9), 116.7 (C-7), 118.6 (C-6), 119.4 (C-9a), 131.2 (C-3), 132.4 (C-3a), 132.7 (C-9b), 139.2 (C-2), 144.2 (C-5a), 155.2 (C-8), 161.9 (C(O)OCH₂CH₃), 200.3, (CH₃C=O), 200.6 (CH₃C=O). Найдено, %: С 61.69; Н 5.25. C₂₀H₂₀O₆S. Вычислено, %: С 61.84; Н 5.19.

Этил 4-(1H-индол-3-ил)-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилаты (71a,f).

К смеси 0.493 ммоль исходного соединения **65a,f** и 0.058 г (0.493 ммоль) индола в 2.0 мл толуола добавляют 0.005 г (0.029 ммоль) *n*-толуолсульфоикислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 12-24 ч.

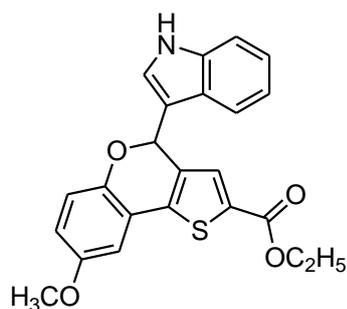
Этил 4-(1H-индол-3-ил)-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (71a). Время



реакции 24 ч. Обработка: по окончании реакции отгоняют растворитель при пониженном давлении. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.060–0.200 мм, элюент - CHCl₃ : Гексан, 1:1). Выход 0.130 г (70%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 170-171 °С. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3401(NH), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т, ³*J*=7.1,

C(O)OCH₂-CH₃), 4.31 (2H, м, C(O)OCH₂-CH₃), 6.67 (1H, с, Н-4), 6.89 (1H, дд, ³J=8.2, ⁴J=1.0, Н-6), 6.93-6.98 (2H, м, Н-8, Н-2'), 7.11 (1H, м, Н-5'), 7.15 (1H, м, Н-7), 7.20 (1H, тд, ³J=7.6, ⁴J=1.2, Н-6'), 7.33 (1H, д, ³J=8.2, Н-7'), 7.41 (1H, дд, ³J=7.6, ⁴J=1.6, Н-9), 7.67 (1H, д, ³J=8.0, Н-4'), 8.19 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.3 (C(O)OCH₂-CH₃), 61.3 (C(O)OCH₂-CH₃), 72.0 (C-4), 111.4 (C-2'), 115.0 (C-3a'), 117.6 (C-6), 119.4 (C-9a), 119.9 (C-7'), 120.4 (C-5'), 121.9 (C-4'), 122.7 (C-8), 123.5 (C-9), 124.6 (C-6'), 126.0 (C-3a), 130.5 (C-7), 131.6 (C-9b), 131.6 (C-3), 134.7 (C-3'), 136.8 (C-7a'), 139.6 (C-2), 152.7 (C-5a), 162.3 (C(O)OCH₂-CH₃). Найдено, %: С 70.57; Н 4.43; N 3.65. C₂₂H₁₇NO₃S. Вычислено, %: С 70.38; Н 4.56; N 3.73.

Этил 4-(1H-индол-3-ил)-8-метокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (71f). Время реакции 12 ч. Обработка: к реакционной смеси добавляют гексан и

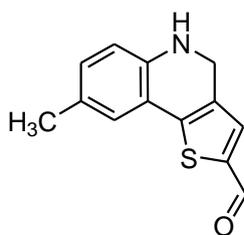


растирают, отфильтровывают выпавшие кристаллы и промывают гексаном. Выход 0.147 г (74%). Красно-оранжевые кристаллы. Т. пл. 165-166 °С. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3333 (NH), 1679 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.34 (3H, т, ³J=7.1, C(O)OCH₂-CH₃), 3.79 (3H, с, OCH₃), 4.31 (2H, м, C(O)OCH₂-CH₃), 6.60 (1H, с, Н-4),

6.72 (1H, дд, ³J=8.8, ⁴J=2.9, Н-7), 6.84 (1H, д, ³J=8.8, Н-6), 6.93 (1H, д, ⁴J=2.9, Н-9), 6.98 (1H, д, ⁴J=2.5, Н-2'), 7.11 (1H, м, Н-5'), 7.20 (1H, м, Н-6'), 7.32-7.36 (2H, м, Н-7', Н-3), 7.67 (1H, д, ³J=7.8, Н-4'), 8.22 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.3 (C(O)OCH₂-CH₃), 55.8 (OCH₃), 61.3 (C(O)OCH₂-CH₃), 71.9 (C-4), 108.1 (C-9), 111.4 (C-2'), 114.8 (C-3a'), 116.3 (C-7), 118.4 (C-6), 119.9 (C-9a), 119.9 (C-7'), 120.3 (C-5'), 122.7 (C-4'), 124.6 (C-6'), 126.0 (C-3a), 131.6 (C-9b), 131.6 (C-3), 135.3 (C-3'), 136.7 (C-7a'), 139.6 (C-2), 146.7 (C-5a), 154.5 (C-8), 162.3 (C=O). Найдено, %: С 68.31; Н 4.64; N 3.38. C₂₃H₁₉NO₄S. Вычислено, %: С 68.13; Н 4.72; N 3.45.

Удаление трет-бутоксикарбонильной группы.

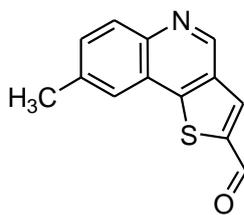
8-Метил-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид (73с). В колбу с раствором 5 мл соляной кислоты и 5 мл метанола помещают 0.50 г (1.5 ммоль) трет-бутил 8-метил-2-формилтиено[3,2-с]хинолин-5(4H)-карбоксилата (27с) и



кипятят в атмосфере азота в течение 12 ч. Полученную реакцию смесь охлаждают и выливают на лёд. Нейтрализуют полученный раствор добавлением карбоната калия. Оранжевый осадок отфильтровывают и сушат. Очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.060–0.200

мм, элюент CHCl_3). Выход 0.29 г (84%) Т. возг. 190 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3374 (NH), 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, с, CH_3), 3.74 (1H, уш.с, NH), 4.58 (2H, с, CH_2), 6.49 (1H, д, $^3J = 8.1$, H-6), 6.89 – 6.92 (1H, м, H-7), 7.08–7.10 (1H, м, H-9), 7.41 (1H, с, H-3), 9.79 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.4 (CH_3), 43.2 (CH_2), 114.3 (C-6), 117.0 (C-9a), 124.7 (C-9), 128.2 (C-8), 131.7 (C-7), 132.2 (C-9b), 134.5 (C-3), 140.5 (C-3a), 141.8 (C-2), 145.3 (C-5a), 182.2 (CHO). Найдено, %: С 68.26; Н 4.77; N 6.02. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOS}$. Вычислено, %: С 68.09; Н 4.84; N 6.11.

8-Метилтиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид (72с). Метод А. Синтез проводят



аналогично синтезу соединения **73с**, но без защиты от кислорода воздуха. Полученную реакцию смесь охлаждают и выливают на лёд. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат. Продукт очищают с помощью колоночной

хроматографии (силикагель 0.060–0.200 мм, элюент CHCl_3). Выход 0.30 г (90 %). Т. возг. 200 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1658 (C=O), 1666 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.61 (3H, с, CH_3), 7.60 – 7.66 (1H, дд, $^3J = 8.5$, $^4J = 1.7$, H-7), 7.89–7.92 (1H, м, H-9), 8.09–8.13 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-6), 8.20 (1H, с, H-3), 9.24 (1H, с, N=CH), 10.13 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.7 (CH_3), 123.1 (C-9), 123.7 (C-3a), 130.3 (C-7), 132.6 (C-6), 132.9 (C-9a), 133.5 (C-3), 138.2 (C-8), 143.3 (C-9b), 143.4 (C-2), 146.8 (C-4), 148.6 (C-5a), 183.6 (CHO). Найдено, %: С 68.58; Н 3.93; N 6.09. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOS}$. Вычислено, %: С 68.70; Н 3.99; N 6.16.

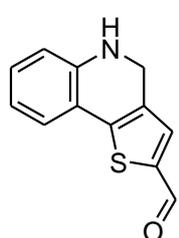
Метод Б. В колбу помещают 0.23 г (1.0 ммоль) 8-метил-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегида (**73с**) в 5 мл этанола, 0.1 мл (1.0 ммоль) 30%-ного раствора перекиси водорода и каталитическое количество гидроксида натрия (5 %). Реакционную массу перемешивают в течение

нескольких минут и по окончании реакции (контроль по ТСХ) добавляют 10 мл воды. Экстрагируют реакционную смесь диэтиловым эфиром (3×10 мл), органические вытяжки сушат над сульфатом натрия. Отгоняют растворитель, продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.060–0.200 мм, элюент CHCl_3). Выход 0.20 г (90 %).

Удаление метоксикарбонильной и ацетильной групп. Общая методика.

Раствор *N*-замещённого тиено[3,2-*c*]хинолина (**28с**, **29а**) (1.0 ммоль) в этаноле (20 мл) и 1*n* растворе гидроксида натрия (6 мл) кипятят в течение 12 (для **28с**) или 24 ч (для **29а**). Реакционную смесь выливают в ледяную воду, нейтрализуют уксусной кислотой, экстрагируют диэтиловым эфиром (4×15 мл), объединённые фракции промывают водой, сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент - CHCl_3). Получают 0.137 г (60 %) 8-метил-4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегида (**73с**) или 0.140 г (65 %) 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегида (**73а**).

4,5-Дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегид (73а). Т. пл. > 250°C. Спектр



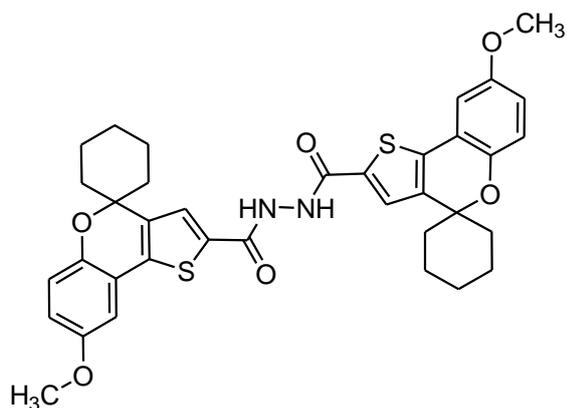
ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.63 (1H, уш.с, NH), 4.63 (2H, с, CH_2), 6.49-6.57 (1H, м, H-6), 6.65-6.72 (1H, м, H-8), 7.03 – 7.10 (1H, м, H-7), 7.26 (1H, дд, $^3J=7.6$, H-9), 7.39 (1H, с, H-3), 9.79 (1H, с, CHO).

Найдено, %: С 66.84; Н 4.15; N 6.43. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}$. Вычислено, %: С 66.95; Н 4.21; N 6.51.

***N'*-(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-илкарбонил)-8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-карбогидразид (74f).** К

суспензии 0.63 г (1.90 ммоль) кислоты **45f** в 6 мл CH_2Cl_2 при охлаждении льдом добавляют 0.64 мл (7.60 ммоль, 0.97 г) оксалилхлорида, затем каплю ДМФА. Продолжают перемешивание при охлаждении еще 30 минут, после чего – при комнатной температуре в течение 2.5 часа. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток без очистки используют в следующей стадии.

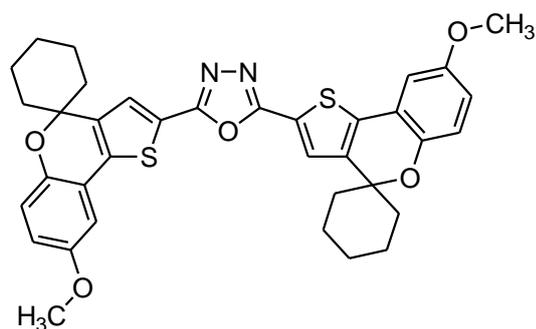
К полученному хлорангидриду добавляют 12 мл CH_2Cl_2 (абс.), после чего при охлаждении льдом прикапывают смесь 0.05 мл (0.95 ммоль, 0.05 г) гидразин-



гидрата и 0.92 мл (11.00 ммоль, 0.90 г) сухого пиридина в 3 мл CH_2Cl_2 (абс.). Полученную массу перемешивают при охлаждении льдом еще 30 мин, затем оставляют на ночь при комнатной температуре. По окончании реакции растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток смешивают с

10 мл ледяной воды, перемешивают 10-15 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси ДМФА- EtOH - H_2O . Выход 0.36 г (58%). Т.пл. $> 255^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1587 (амид II) 1659 ($\text{C}=\text{O}$), 3234 (NH), 3440 (NH). Найдено, %: С 66.06; Н 5.65; N 4.16. $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 65.83; Н 5.52; N 4.27.

2,5-Бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-с]хромен]-2'-ил)-1,3,4-оксадиазол (75f). Смесь 0.210 г (0.32 ммоль) исходного диацилгидразина **74f** в 3

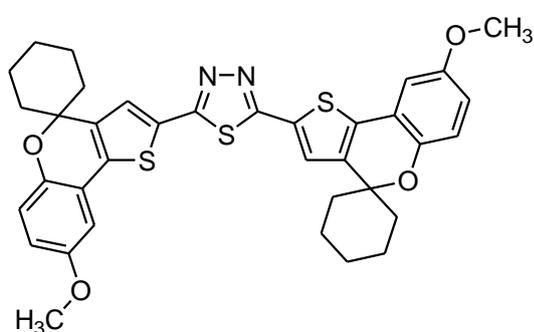


мл хлорокси фосфора перемешивают при температуре $60-70^\circ\text{C}$ в течение 7-8 ч (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают небольшими порциями в 100 г измельченного льда. Экстрагируют

хлороформом (4×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают 30 мл холодной воды. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0.060-0.200 мм, элюент $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$, 10:1). Выход 0.168 г (82%). Т. пл. $250-251^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1576 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.33-2.12 (20H, м, циклогексил), 3.80 (6H, с, OCH_3), 6.82-7.04 (6H, м, H-6', H-7', H-9'), 7.83 (2H, с, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 20.5 (C-3, C-5), 24.1 (C-4), 34.4 (C-2, C-6), 55.4 (OCH_3), 77.7 (C-4'), 107.8 (C-9'), 116.2 (C-7'), 117.8 (C-6'), 118.7 (C-9a'), 121.9 (C-2'), 126.9 (C-3'), 135.4 (C-9b'), 141.7 (C-3a'), 144.6 (C-5a'), 153.9

(C-8'), 159.3 (2'-C, оксадиазол). Найдено, %: С 67.52; Н 5.25; N 4.30. $C_{36}H_{34}N_2O_5S_2$. Вычислено, %: С 67.69; Н 5.36; N 4.39.

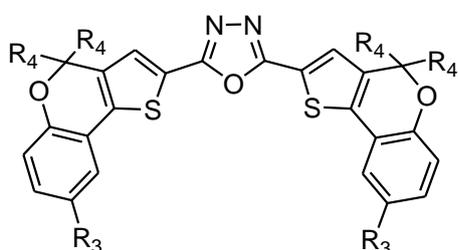
2,5-Бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-с]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазол (76f). Смесь исходного диацилгидразина **74f** 0.657 г (1.0 ммоль) и



реагента Лавессона 0.808 г (2.0 ммоль) в 20 мл толуола кипятят в течение 5 ч (контроль по ТСХ). По окончании реакции толуол отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0.060-0.200 мм, элюент - $CHCl_3$).

Выход 0.622 г (95%). Т.пл. >230 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.24-1.37 (2H, м, CH_2 , циклогексил), 1.55-1.70 (8H, м, CH_2 , циклогексил), 1.75-1.92 (6H, м, CH_2 , циклогексил), 2.14-2.24 (4H, м, CH_2 , циклогексил), 3.81 (6H, с, 2 OCH_3), 6.77 (2H, дд, $^3J=8.8$, $^4J=2.9$, H-7'), 6.87 (2H, д, $^4J=2.9$, H-9'), 6.91 (2H, д, $^3J=8.8$, H-6'), 7.31 (2H, с, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 21.4 (4 CH_2 , циклогексил), 25.3 (2 CH_2 , циклогексил), 35.7 (4 CH_2 , циклогексил), 55.9 (2 OCH_3), 78.3 (C-4'), 108.1 (C-9'), 116.0 (C-7'), 118.4 (C-6'), 120.0 (C-9a'), 126.0 (C-3'), 130.5 (C-2'), 136.0 (C-9b'), 142.1 (C-3a'), 145.6 (C-4a'), 154.6 (C-8'), 160.6 (2'-C, тиадиазолил). Найдено, %: С 66.21; Н 5.15; N 4.19. $C_{36}H_{34}N_2O_4S_3$. Вычислено, %: С 66.03; Н 5.23; N 4.28.

2,5-Ди-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-ил-1,3,4-оксадиазолы (75f, 77g). Общая методика.



75 f (R_4+R_4)= $-(CH_2)_5$; $R_3=OCH_3$
77 g $R_4=H$; $R_3=OC_6H_5$.

Тетразол (**63f**, **60g**) (1.0 ммоль) добавляют к раствору 0.356 г (1.0 ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида и карбоновой кислоты (**45f**, **46g**) (1.0 ммоль) в 3 мл толуола. Смесь нагревают до 120 °С. После 15 мин кипячения (контроль по ТСХ) отгоняют растворитель, продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель 0.060-0.200, элюент CH_2Cl_2).

2,5-Бис(8-гексилокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил)-1,3,4-оксадиазол (77g).

Получают 0.534 г (83%). Т. пл. 164-166 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1579 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.86-0.98 (6H, м, 2CH₃), 1.20-1.85 (18H, м, 6CH₂), 3.90 (4H, т, $^3J=6.7$, 2 -OCH₂CH₂), 5.20 (4H, с, H-4), 6.71-6.76 (2H, м, H-7), 6.80 (2H, д, $^4J=2.7$, H-9), 6.85 (2H, д, $^3J=8.7$, H-6), 7.43 (2H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 31.6 (CH₂), 65.7 (C-4), 68.7 (OCH₂CH₂), 108.9 (C-9), 116.5 (C-7), 117.6 (C-6), 119.7 (C-9a), , 122.8 (C-2), 126.6 (C-3), 132.8 (C-9b), 137.7 (C-3a), 146.5 (C-5a), 154.2 (C-8), 160.0 (2-C, оксадиазол). Найдено, %: C 67.39; H 6.03; N 4.41. C₃₆H₃₈N₂O₅S₂. Вычислено, %: C 67.26; H 5.96; N 4.36.

2,5-Бис(8'-метоксиспиро[циклогексан-1,4'-тиено[3,2-*c*]хромен]-2'-ил)-1,3,4-

оксадиазол (75f). Получают 0.530 г (83%). Т. пл. 250-251°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.26-1.39 (2H, м, CH₂, циклогексил), 1.62-1.73 (8H, м, CH₂, циклогексил), 1.79-1.92 (6H, м, CH₂, циклогексил), 2.17-2.26 (4H, м, CH₂, циклогексил), 3.81 (6H, с, OCH₃), 6.79 (2H, дд, $^3J=8.8$, $^4J=3.0$, H-7'), 6.87 (2H, д, $^4J=3.0$, H-9'), 6.93 (2H, д, $^3J=8.8$, H-6'), 7.56 (2H, с, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.3 (C-3, C-5), 25.2 (C-4), 35.5 (C-2, C-6), 55.8 (OCH₃), 78.2 (C-4'), 108.0 (C-9'), 116.0 (C-7'), 118.4 (C-6'), 119.7 (C-9a'), 122.6 (C-2'), 126.4 (C-3'), 136.9 (C-9b'), 142.0 (C-3a'), 145.5 (C-5a'), 154.4 (C-8'), 160.1 (2'-C).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований, на основе доступных 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида, фенолов или анилинов были разработаны методы синтеза 4-(арилоксиметил)-5-йодтиофен-2-карбальдегидов и 4-[(2-йодарил)амино]метил}тиофен-2-карбальдегидов. Изучена палладий-катализируемая циклизация этих соединений и показано, что ее продуктами являются 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиды и 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегиды. Была также показана возможность использования альтернативных более экологичных методов синтеза этих соединений: фотохимической циклизации 4-(арилоксиметил)тиофен-2-карбальдегидов для получения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов и гетерогенного катализа в синтезе 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов.

Для производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолина были изучены некоторые их химические свойства. Осуществлены превращения функциональных групп в положении С(2). Показано, что при взаимодействии 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов и этил 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилатов с DDQ происходит селективное окисление метиленового фрагмента с образованием 4-алкоксипроизводных, которые являются реакционноспособными соединениями и легко вступают в реакции с нуклеофилами по положению С(4).

Были зарегистрированы электронные спектры поглощения и испускания в УФ- и видимой областях, вычислены сдвиги Стокса, найден квантовый выход фотолюминесценции для широкого набора производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена и 4,5-дигидро-тиено[3,2-*c*]хинолинов. В результате этого были выявлены новые люминофоры с высоким квантовым выходом и аномально большим сдвигом Стокса.

На основе 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновых кислот синтезированы ранее неизвестные 2,5-бис(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-с]хромен]-2'-ил)-1,3,4-тиадиазол, представляющие интерес в качестве органических полупроводников. Эти соединения являются хорошими люминофорами (квантовый выход 0.23-0.67) и имеют ширину запрещенной зоны 2.62-2.72 эВ, а также обладают хорошей растворимостью в большинстве органических растворителей, что важно с технологической точки зрения для изготовления на их основе электронных устройств. В результате проведения испытаний на биологическую активность, было найдено, что 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид проявляет высокую противоязвенную активность. На способ получения 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегидов, проявляющих противоязвенную активность, был получен патент РФ на изобретение №2571094(406).

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Необходимо отметить, что потенциальные возможности разработанного нами метода далеко не исчерпаны и могут быть использованы, например, для аннелирования других гетероциклических соединений. Дальнейшее изучение фотохимической циклизации позволит разработать подход, исключающий использование в синтезе палладия. Разработанный в диссертации способ получения 4-алкокси-4*H*-тиено[3,2-с]хроменов открывает путь синтеза библиотек 4-замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-с]хромена. Полученные таким образом соединения будут использованы для поиска в их ряду новых биологически активных веществ. Люминесцентные производные 4*H*-тиено[3,2-с]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолинов будут изучены в качестве люминесцентных зондов и материалов для скрытого маркирования, а синтезированные на их основе производные 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола - в качестве материалов для органической электроники.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПЗ – внутренний перенос заряда

ДМА - *N,N*-диметилацетамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформаид

ТГФ – тетрагидрофуран

ТМС - тетраметилсилан

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Ac – ацетил

AIBN – азоизобутилонитрил

Alk – алкил

Ar – арил

Boc – трет-бутоксикарбонильная группа

BOP – (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфониум гексафторфосфат

BTEAC – хлорид бензилтриэтиламмония

t-Bu – *трет*-бутил

m-CPBA – *м*-хлорпероксибензойная кислота

CPME – циклопентил метиловый эфир

DCC - *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид

DCE – дихлорэтан

DCM – дихлорметан

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

N,N-DEA - *N,N*-диэтиланилин

DIPEA - *N,N*-диизопропилэтиламин

DMA – *N,N*-диметилацетамид

DMAD – диметил ацетилендикарбоксилат

DME – диметоксиэтан

drpf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

E_g – энергетическая щель, разность энергии между ВЗМО (высшая занятая молекулярная орбиталь) и НСМО (низшая свободная молекулярная орбиталь)

НАТУ – 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат

HetAr – гетероароматическая группа

LDA – диизопропиламид лития

LR – реагент Лавессона

Me – метил

MS – молекулярные сита

NBS – *N*-бромсукцинимид

NMP – *N*-метил-2-пирролидон

Ph – фенил

PPA – полифосфорная кислота

PTSA – *p*-толуолсульфо кислота

Pu – пиридин

TBAB – бромид тетрабутиламмония

TBAF – фторид тетрабутиламмония

TBAI – йодид тетрабутиламмония

TBHP – *tert*-бутил-гидропероксид

TEA – триэтиламин

TFA – трифторуксусная кислота

TFEtOH – трифторэтанол

Th – тиенил

TMSCl – триметилхлорсилан

Ts – тозил (*p*-толуолсульфонил)

Δ – кипячение

δ – химический сдвиг

λ_{ex} – длина волны возбуждения

λ_{em} – длина волны испускания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Makisumi, Y. Coumarin derivatives and production thereof / Y. Makisumi // Pat. CA 997770. – 28.09.1976.
2. Makisumi, Y. 2,3-Dihydro-4*H*-thieno[3,2-*c*][1]benzopyran-4-ones / Y. Makisumi // Pat. US 3801597. – 02.04.1974.
3. Makisumi, Y. 2-Lower alkyl-2,3-dihydrothieno[3,2-*c*]quinoline and pharmaceutically acceptable non-toxic salts thereof / Y. Makisumi // Pat. US 3532700. – 06.10.1970.
4. Makisumi, Y. 2-Lower alkyl-2,3-dihydrothieno[3,2-*c*]quinoline oxides / Y. Makisumi // Pat. US 3663550A. – 16.05.1972.
5. Makisumi, Y. 2-Lower alkyl-2,3-dihydrothieno[3,2-*c*]quinoline dioxides and pharmaceutically acceptable non-toxic salts thereof / Y. Makisumi // Pat. US 3770745. – 06.11.1973.
6. Rimbault, C. G. Tricyclic thieno derivatives, their preparation and pharmaceutical compositions containing them / C. G. Rimbault // Pat. EU 0193493. – 03.09.1986.
7. Webber, S. E. Action of a novel drug (Zy 16039) on mucus secretion in the ferret isolated trachea in vitro / S. E. Webber, J. G. Widdicombe // Agents and Actions. – 1988. – Vol. 24. – P.65.
8. Rogers, D. F. Effects of a new compound (Zy 15850A) on cigarette smoke-induced bronchitis in the rat / D. F. Rogers, R. W. Godfrey, K. Castro, S. Majumdar, P. K. Jeffery. // Agents and Actions. – 1991. – Vol. 33. – P. 358-366.
9. Ombetta, J. E. Preparation, spectral studies (IR, NMR) and pharmacologic approach to a series of 2-arylthieno(2,3-*c*)benzo(e)pyran-4-ones / J. E. Ombetta, A. Xicluna, J. F. Robert, J. J. Panouse // Ann. Pharm. Fr. – 1986. – Vol. 44. – P.107-116.
10. Hegab, M. I. 4-Chloro-2,2-disubstituted Chromen-3-carboxaldehyde: Synthesis of some Fused Polycyclic Heterocycles as Anti-inflammatory, Analgesic, Anticonvulsant, and Antiparkinsonian Agents / M. I. Hegab, M. M. Abdulla //

- Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2006. – Vol. 339. – P. 41-47. – DOI: 10.1002/ardp.200500124.
11. Görlitzer, K. Thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria / K. Görlitzer, B. Gabriel, H. Jomaa, J. Wiesner // Pharmazie. – 2006. – V. 4. – P. 278 – 284.
 12. Staben, S. T. Structure-based design of thienobenzoxepin inhibitors of PI3-kinase / S. T. Staben et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – Vol. 21. – Is. 13. – P. 4054–4058.
 13. Pierre, F. Novel potent dual inhibitors of CK2 and Pim kinases with antiproliferative activity against cancer cells / F. Pierre et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22. – P. 3327–3331.
 14. Liu, H. Structural determinants of CX-4945 derivatives as protein kinase CK2 inhibitors: A Computational Study / H. Liu, X. Wang, J. Wang, J. Wang, Ya. Li, L. Yang, G. Li // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – Vol. 12. – №.10. – P. 7004-7021. – DOI: 10.3390/ijms12107004.
 15. Ravindranathan, K. P. Discovery of novel fibroblast growth factor receptor 1 kinase inhibitors by structure-based virtual screening / K. P. Ravindranathan, V. Mandiyan, A. R. Ekkati, J. H. Bae, J. Schlessinger, W. L. Jorgensen // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53. – № 4. – P. 1662 – 1672.
 16. Theodorescu, D. Anticancer compounds targeting Ral GTPase / D. Theodorescu, M. F. Wempe, D. Ross, S. Meroueh, M. A. Schwartz, Ph. Reigan // Pat. WO 2013096820. – 27.06.2013.
 17. Chatterjee, A. Discovery of thienoquinolone derivatives as selective and ATP non-competitive CDK5/p25 inhibitors by structure-based virtual screening / A. Chatterjee, S. J. Cutler, R. J. Doerksen, I. A. Khan, J. S. Williamson // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 22. – №. 22. – P. 6409 – 6421. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.09.043>.
 18. Reddy, E. P. 3-Aminothieno[3,2-*c*]quinoline derivatives, methods of preparation and uses / E. P. Reddy, M. V. R. Reddy // Pat. WO 2013142010. – 26.09.2013.

19. Fujii, N. Fused heterocyclic derivative and use thereof / N. Fujii, Y. Oguro, S. Sasaki, Sh. Kondo // Pat. WO 2009107850. – 03.09.2009 (Pat. US 20090227561. – 10.09.2009.).
20. Ohashi, T. Discovery of pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-4-one derivatives as novel hedgehog signaling inhibitors / T. Ohashi et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20. – №. 18. – P. 5496-5506. – DOI: 10.1016/j.bmc.2012.07.039.
21. Pierre, F. Discovery and SAR of 5-(3-Chlorophenylamino)benzo[*c*][2,6]naphthyridine-8-carboxylic Acid (CX-4945), the First Clinical Stage Inhibitor of Protein Kinase CK2 for the Treatment of Cancer / F. Pierre et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54. – N. 2. – P. 635–654. – DOI: 10.1021/jm101251q.
22. Lee, J. PTP1B inhibitors / J. Lee // Pat. US 2006135488. – 22.06.2006.
23. Moretto, A. F. Bicyclic and tricyclic thiophenes as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors / A. F. Moretto et al. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 14. – №7. – P. 2162 – 2177. – DOI: 10.1016/j.bmc.2005.11.005.
24. Bachy, A. Heterocycle-coupled substituted pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-2-carboxylic acids / A. Bachy, L. Fraisse, P. Keane, E. Mendes, J.-C. Vernieres, J. Simiand // Pat. US 5468750. – 21.11.1995.
25. Liu, J. Rational design and synthesis of a novel class of highly fluorescent rhodamine dyes that have strong absorption at long wavelengths / J. Liu, Zh. Diwu, W.-Y. Leung, Y. Lu, B. Patch, R. P. Haugland // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – P. 4355–4359.
26. Diwu, Z. Derivatives of 1,2-dihydro-7-hydroxyquinolines containing fused rings / Z. Diwu, J. Liu, R. P. Haugland // Pat. US 20020059684. – 23.05.2002. (Pat. WO 0212195. – 14.02.2002.)
27. David, E. Synthesis of fluorescent rhodamine dyes using an extension of Heck reaction / E. David, J. Lejeune, S. Pellet-Rostaing, J. Schulz // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49. – P. 1860-1864.

28. Romieu, A. Water solubilization of xanthene dyes by post-synthetic sulfonation in organic media / A. Romieu, D. Tavernier-Lohr, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, P.-Yv. Renard // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – Is. 25. – P. 3304-3308. – DOI:10.1016/j.tetlet.2010.04.080.
29. Antoulinakis, E. Labeling reagents and methods of their use / E. Antoulinakis, K. Gee, A. Rukavishnikov // *Pat. US 8586743.* – 19.11.2013.
30. Verkman, A. Water-soluble, fluorescent compounds for detection of potassium ions with chromoionophore compound containing triazacryptand / A. Verkman, P. A. Padmawar // *Pat. WO 2007044866 A2.* – 19.04.2007.
31. Wigglesworth, A. J. Xanthene based semiconductor compositions / A. J. Wigglesworth, Yi. Wu, P. Liu, N.-X. Hu // *Pat. US8742403 B2.* – 03.06.2014.
32. Poduval, M. K. Novel thiophene-phenylene-thiophene fused bislactam-based donor-acceptor type conjugate polymers: synthesis by direct arylation and properties / M. K. Poduval, P. M. Burrezo, J. Casado, J. T. L. Navarrete, R. P. Ortiz, T.-H. Kim // *Macromolecules.* – 2013. – Vol. 46. – Is. 23. – P. 9220-9230. – DOI: 10.1021/ma4018907.
33. Kakiuchi, F. Tri-substituted aromatic compound / F. Kakiuchi, J. Oguma // *Pat. EP 2241563.* – 20.10.2010.
34. Ohya, K. Polymer compound and electronic device using the same / K. Ohya, K. Yoshimura // *Pat. US 20140084217 A1.* – 27.03.2014.
35. Beydoun, K. A straightforward access to photochromic diarylethene derivatives via palladium-catalysed direct heteroarylation of 1,2-dichloroperfluorocyclopente / K. Beydoun, J. Roger, J. Boixel, H. Le Bozec, V. Guerchais, H. Doucet // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P.11951–11953.
36. Barbosa, J. 4*H*-Thieno[3,2-*c*]chromene-based inhibitors of notum pectinacetylerase and methods of their use / J. Barbosa // *Pat. US 2012302562.* – 29.11.2012.
37. Kysil, A. I. Efficient synthesis of methyl 4-chloro-6-fluoro-3-formyl-2*H*-chromene-2-carboxylate and its derivatives / A. I. Kysil, V. S. Moskvina, M. V.

- Gorichko, V. P. Khilya // *Monatshefte für Chemie.* – 2012. – Vol. 143. – Is. 1. – P. 165-170.
38. Sekhar, B. Ch. A simple and convenient method for the synthesis of condensed thiophene derivatives starting from heterocyclic chloro aldehydes / B. Ch. Sekhar, D. V. Ramana, S. R. Ramadas // *Sulfur Lett.* – 1989. – Vol. 9. – P. 271-277.
39. Kile, B. T. Substituted sulfone-containing tricyclic compounds and uses thereof / B. T. Kile, G. L. Lessene, D. Ch. S. Huang, K. G. Watson, Ch. T. Bui, T. L. T. Nguyen, S. A. Chappaz // *Pat. WO 2014063193 A1.* – 01.05.2014.
40. Weißenfels, M. Synthese und Eigenschaften von 7-substituierten Thieno[3,2-*c*]cumarin-2-carbonsäureestern / M. Weißenfels, A. Hantschmann, Th. Steinführer, E. Birkner // *Z. Chem.* – 1989. – Vol. 29. – Is. 5. – P. 166.
41. Birckner, E. Verfahren zur Herstellung van substituirten Thieno[3,2-*c*]cumarin-2-carbonsäureestern / E. Birckner // *Pat. DD 272853.* – 25.10.1989.
42. Bezboruah, P. KF/Al₂O₃/PEG-400: An Efficient Catalytic System for the Fiesselmann-Type Synthesis of Thiophene Derivatives / P. Bezboruah, P. Gogoi, J. Gogoi, R.C. Boruah // *Synthesis.* – 2013. – Vol. 45. – Is.10. – P.1341-1348. – DOI: 10.1055/s-0033-1338299.
43. Ramdas, V. Antiviral compounds with a heterotricycle moiety / V. Ramdas, A. A. Joshi, M. M. Banerjee, A. K. Das, V. P. Palle, R. K. Kamboj // *Pat. WO 2013118102 A1.* – 15.08.2013.
44. Chatterjee, A. Efficient synthesis of 4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-*c*]quinoline-2-carboxylic acid derivatives from aniline / A. Chatterjee, S. J. Cutler, I. A. Khan, J. S. Williamson // *Molecular Diversity.* – 2014. – Vol.18. – P. 51-59. – DOI: 10.1007/s11030-013-9476-4.
45. Hoerlein, G. Thieno[3,2-*c*]pyridine-3-ole / G. Hoerlein, B. Kubel, A. Studeneer, G. Salbeck // *Liebigs Annalen der Chemie.* – 1979. – P. 387.
46. Coppola, G. M. Transformations in the 2-quinolone series / G. M. Coppola, G. E. Hardtmann // *J. Heterocyclic Chem.* – 1981. – Vol. 18. – P. 917-920.
47. Mekheimer, R. A. Fused quinoline heterocycles. VI: Synthesis of 5H-1-thia-3,5,6-triazaaceanthrylenes and 5H-1-thia-3,4,5,6-tetrazaaceanthrylenes / R. A.

- Mekheimer, K. U. Sadek, H. A. A. El-Nabi, A. A. E.-H. Mohamed, E. A. Ebraheem, M. B. Smith // *J. Heterocyclic Chem.* – 2005. – Vol. 42. – №. 4. – P. 567-574.
48. Mekheimer, R. A. Fused quinoline heterocycles VII: Synthesis of new isoxazolo[3',4':4,5]pyrrolo(or thieno)[2,3-*c*]quinolines / R. A. Mekheimer, A. M. Abdel Hameed, K. U. Sadek // *ARKIVOC.* – 2008. – Vol. 16. – P. 144-153.
49. Iaroshenko, V. O. 4-Chloro-3-(trifluoroacetyl)- and 4-chloro-3-(methoxalyl)coumarins as novel and efficient building blocks for the regioselective synthesis of 3,4-fused coumarins / V. O. Iaroshenko et al. // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – Is. 41. – P. 7946–7955.
50. Makisumi, Y. The Thio-Claisen Rearrangements of allyl and propargyl 4-quinolyl sulfides / Y. Makisumi, A. Murabayashi // *Tetrahedron Lett.* – 1969. – №. 24. – P. 1971 – 1974.
51. Majumdar, K. C. Tandem cyclization: one pot regioselective synthesis of thieno[3,2-*c*]quinolin-4(5H)-one derivatives / K. C. Majumdar, M. Ghosh // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58. – P. 10047-10052. – DOI: 10.1016/S0040-4020(02)01303-0.
52. Majumdar, K. C. Studies on sulfoxide rearrangements: regioselective synthesis of 3-(aryloxyacetyl)-2,3-dihydrothieno[3,2-*c*][1]benzopyran-4-ones / K. C. Majumdar, S. K. Ghosh // *Tetr. Lett.* – 2002. – Vol. 43. – №. 11. – P. 2123-2125. – DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00200-9.
53. Majumdar, K. C. Regioselective Synthesis of Thieno[3,2-*c*][1]benzopyran-4-ones by Thio-Claisen Rearrangement / K. C. Majumdar, A. Biswas // *Monatsh. Chem.* – 2004. – Vol. 135. – P. 1001.
54. Majumdar, K. C. Regioselective synthesis of thiopyrano[3,2-*c*][1]benzothiopyran-5(2*H*)-one and thieno[3,2-*c*][1]benzothiopyran-4(2*H*)-one / K. C. Majumdar, A. K. Pal, M. Ghosh // *Synthetic Communications.* – 2007. – Vol. 37. – №. 9. – P. 1525-1534. – DOI: 10.1080/00397910701229925.

55. Majumdar, K. C. Studies in thio-Claisen rearrangement: synthesis of thieno[3,2-*c*]quinolone derivatives from 4-allylthioquinolin-2-(1*H*)-ones / K. C. Majumdar, D. Saha, M. Ghosh // *Synthetic Communications*. – 2005. – V. 35. – P. 947. – DOI: 10.1081/SCC-200051698.
56. Zghab, I. A regioselective 1,3-dipolar cycloaddition for the synthesis of novel spiro-chromene thiadiazole derivatives / I. Zghab, B. Trimeche, D. Touboul, H. B. Jannet // *C. R. Chimie*. – 2014. – Vol. 17. – P. 171–178. – DOI: 10.1016/j.crci.2013.08.004.
57. Cliff, G. R. Intramolecular nitrene insertions into aromatic and heteroaromatic systems. Part II. Insertions into thiophen rings / G. R. Cliff, G. Jones, J. M. Woollard // *J. Chem. Soc., PerTrans1*. – 1974. – Vol. 17. – P. 2072-2076. – DOI: 10.1039/P19740002072.
58. Andersag, H. Furo- and thienoquinaldines and process for making same / H. Andersag, H. Timmler // *Pat. US 2650226*. – 25.08.1953.
59. Kobayashi, G. The reaction of 2,3-dihydrothieno[2,3-*b*]quinoline and 4-methyl-2,3-dihydrothieno[3,2-*c*]quinoline with phthalic monoperoacid / G. Kobayashi, Y. Kuwayama, Sh. Okamura // *Yakugaku Zasshi*. – 1963. – Vol. 83. – P. 234-239.
60. Trkovnik, M. Syntheses of furo-, pyrrolo- and thieno[3,2-*c*]coumarins / M. Trkovnik, R. Djudic, I. Tabakovic, Et. M. Kules // *Organic preparations and procedures international: The new journal for organic synthesis*. – 1982. – Vol. 14. – №.1-2. – P. 21-29.
61. Avetisyan, A. A. Synthesis of substituted 2,4-dimethylthieno[3,2-*c*]quinolines / A. A. Avetisyan, I. L. Aleksanyan, K. S. Sargsyan // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 43. – №.3. – P. 422-425.
62. Selvi, G. Convenient method for the synthesis of 2-phenyl-4-chloro-3-quinoline and its utility for the synthesis of thieno[3,2-*c*]-4-phenylquinoline-2-carboxylic acid / G. Selvi, S. P. Rajendran // *Heterocycl. Commun*. – 2009. – Vol.15. – №. 5. – P. 349-350.
63. Speranca, A. Electrophilic cyclization of 3-alkynyl-4-chalcogen-2H-chromenes: synthesis of 3-halo-chalcogenophene[3,2-*c*]chromene derivatives / A. Sperança, B.

- Godoi, M. D. Costa, P. H. Menezes, G. Zeni // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol.52. – №. 3. – P.388-391.
64. Darbarwar, M. Synthesis of Coumarins with 3:4-Fused Ring Systems and their Physiological Activity / M. Darbarwar , V. Sundaramurthy // *Synthesis.* – 1982. – № 5. – P.337.
65. Abass, M. Substituted quininones, Part 10: Synthesis of angular tetracyclic thieno and thiopyrano[3,2-*c*]benzo[*h*]quinolinones under PTC conditions as novel enzymatic enhancers / M. Abass // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* – 2007. – Vol. 182. – P. 735-748. – DOI: 10.1080/10426500601047511.
66. Nematollahi, D. A facile method for the synthesis of thiocoumestan derivatives / D. Nematollahi, J. Azizian, M. Sargordan-Arani, M. Hesari, B. Mirza // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2009. – Vol. 46. – Is. 5. – P. 1000-1002. – DOI: 10.1002/jhet.146.
67. Brooke, G. M. Partially fluorinated heterocyclic compounds. Part 30 [1]. Cyclisation reactions of lithium 1,3,4,5,7,8-hexafluoro-6-isoquinoline thiolate and lithium 2,3,5,6,7,8 – hexafluoro-4-quinolinethiolate with dimethyl acetylene dicarboxylate / G. M. Brooke, C. J. Drury // *J. Fluor. Chem.* – 1994. – Vol. 67. – P. 143-147. – DOI: 10.1016/0022-1139(93)02942-8.
68. Bu, X. Synthesis and cytotoxic activity of *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]carboxamide derivatives of benzofuro[2,3-*b*]quinoline 6*H*-quinindoline, indeno[2,1-*b*]quinoline and [1]benzothieno[2,3-*b*]quinoline / X. Bu, L. W. Deady, W. A. Denny // *Austr. J. Chem.* – 2000. – Vol. 53. - P. 143-147.
69. Heindel, N. D. A synthesis of 4*H*-thieno[3,2-*c*][1]benzopyran-4-ones by an application of the salicylidene-thiolactone rearrangement / N. D. Heindel, J. A. Minatelli // *J. Heterocyclic Chem.* – 1976. – Vol.13. – P.669.
70. Heindel, N. D. Salicylidene-Thiolactone Rearrangement. A direct synthesis of 4*H*-2-arylthieno[3,2-*c*][1]benzopyran-4-ones / N. D. Heindel, J. A. Minatelli, D. Herris // *J. Org. Chem.* – 1977. – Vol. 42. – No. 8. – P.1465 – 1466.
71. Miller, G. A. Rearrangement products of α -salicylidene- γ -thiobutyrolactones / G. A. Miller, N. D. Heindel // *J. Org. Chem.* – 1981. – № 46. – P. 4751-4753.

72. Miller, G. A. Facile synthesis of 2,3,3a,9b-tetrahydrothieno[3,2-c]coumarins / G. A. Miller, N. D. Heindel // *Synthesis*. – 1981. – № 11. – P. 894-895.
73. Conley R. A. Thianaphthen-2-one Chemistry. I. Synthesis of 6*H*-benzothieno[3,2-*c*][1]benzopyran-6-ones (11-Thiacoumestans) / R. A. Conley, N. D. Heindel // *J. Org. Chem.* – 1975. – Vol. 40. – No. 22. – P. 3169. – DOI: 10.1021/jo00910a002.
74. Grese, T. A. Pentacyclic compounds, intermediates, processes, compositions, and methods / T. A. Grese // *Pat. US 5726186 (A)*. – 10.03.1998.
75. Nakib, T.A.I. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-hydroxymethylbenzo[*b*]thiophenes / T.A.I. Nakib, M. J. Meegan, A. M. Looney, M. L. Burke // *Eur. J. Med. Chem.* – 1992. – № 27. – P. 971-976.
76. Grese, T. A. Synthesis and pharmacology of conformationally restricted raloxifene analogues: highly potent selective estrogen receptor modulators / T. A. Grese et al. // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1272 – 1283.
77. Yang, Y. The first synthesis of thieno[*c*]isoquinolines and an improved synthesis of phenanthridine and thieno[*c*]quinolines through Pd(0) catalyzed coupling of ortho-formylarylboronic acids with functionalized aryl halides / Y. Yang, A.-B. Hörnfeldt, S. Gronowitz // *J. Heterocyclic Chem.* – 1989. – Vol. 26. – Is. 3. – P. 865–868. – DOI: 10.1002/jhet.5570260366.
78. Gronowitz, S. On the synthesis of thieno[3,2-*c*]quinoline N-oxide and thieno[3,2-*c*]isoquinoline N-oxide. The nmr spectra of the six isomeric thieno-fused quinoline and isoquinoline N-oxides / S. Gronowitz, G. Timari // *J. Heterocyclic Chem.* – 1990. – Vol. 27. – Is. 4. – P. 1127–1129. – DOI:10.1002/jhet.5570270460.
79. Pierre, F. Condensed quinolines as protein kinase modulators / F. Pierre, M. Haddach, G.F. Regan, D. M. Ryckman // *Pat. WO 2011025859*. – 03.03.2011.
80. Iaroshenko, V. O. Design and synthesis of condensed thienocoumarins by Suzuki–Miyaura reaction/lactonization tandem protocol / V. O. Iaroshenko, S. Ali, S. Mkrtchyan, A. Gevorgyan, T. M. Babar, V. Semeniuchenko, Z. Hassan, A. Villinger, P. Langer // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 7135–7139.

81. James, C. A. Combined Directed ortho and Remote Metalation–Suzuki Cross-Coupling Strategies. Efficient Synthesis of Heteroaryl-Fused Benzopyranones from Biaryl O-Carbamates / C. A. James, A. L. Coelho, M. Gevaert, P. Forgione, V. Snieckus // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – Is.11. – P. 4094–4103. – DOI: 10.1021/jo900146d.
82. Shao, L. Multicyclic Compounds And Methods Of Use Thereof / L. Shao // *Pat. WO 2011069063 (A2)*. – 09.06.2011.
83. Yao, T. An Efficient Synthesis of Coumestrol and Coumestans by Iodocyclization and Pd-Catalyzed Intramolecular Lactonization / T. Yao, D. Yue, R. C. Larock // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 9985-9989. – DOI: 10.1021/jo0517038.
84. Rajeshkumar, V. Palladium-catalyzed oxidative insertion of carbon monoxide to N-sulfonyl-2-aminobiaryls through C-H bond activation: access to bioactive phenanthridinone derivatives in one pot / V. Rajeshkumar, T. H. Lee, S.-C. Chuang // *Org. Lett.* – 2013. – Vol.15. – №.7. – P. 1468-1471.
85. Liang, Z. Pd(II)-catalyzed C (sp²)-H carbonylation of biaryl-2-amine: synthesis of phenanthridinones / Z. Liang, J. Zhang, Zh. Liu, K. Wang, Yu. Zhang // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol.69. – Is. 31. – P. 6519-6526.
86. Kunz, T. Synthesis of Functionalized Benzo[*b*]thiophenes by the Intramolecular Copper-Catalyzed Carbomagnesiation of Alkynyl(aryl)thioethers / T. Kunz, P. Knochel // *Angewandte Chemie*. – 2012. – Vol. 51. – Is. 8. – P. 1958-1961.
87. Diwu, Z. Derivatives of 1,2-dihydro-7-hydroxyquinolines containing fused rings / Z. Diwu, J. Liu, G. Kyle // *Pat. US 20040147747*. – 29.07.2004.
88. Erba, E. *v*-Triazolines. Part 40. Thermal and photochemical transformations of 1-biaryl-5-amino-4,5-dihydro-*v*-triazoles: a new synthetic approach to 6-alkylphenanthridines and aza-analogs / E. Erba, D. Pocar, P. Trimarco // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1998. – P. 3535–3539.
89. Guo, W. Synthesis of 6-(arylthio)phenanthridines by copper-catalyzed tandem reactions of 2-biaryl isothiocyanates with diaryliodonium salts / W. Guo, S. Li, L. Tang, M. Li, L. Wen, Ch. Chen // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17. – Is. 5. – P. 1232–1235. – DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00197.

90. Lee, W.-I. Synthesis of 5,6-dihydrophenanthridines via N,O-acetal TMS ethers / W.-I. Lee, J.-W. Jung, J. Jang, H. Yun, Y.-G. Suh // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54. – P. 5167–5171. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.07.037.
91. David, E. Heck-coupling and Pictet-Spengler reaction for the synthesis of benzothieno[3,2-*c*]quinolines / E. David, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – P. 8999 – 9006.
92. Youn, S. W. Trifluoroacetic acid-mediated facile construction of 6-substituted / S. W. Youn, J. H. Bihn // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – P. 4589 – 4601. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.05.071.
93. Kim, B. S. Pd-Catalyzed Sequential CC and CN Bond Formations for the Synthesis of N-Heterocycles: Exploiting Protecting Group-Directed CH Activation under Modified Reaction Conditions / B. S. Kim, S. Y. Lee, S. W. Youn // *Chem. Asian J.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1952 – 1957. – DOI: 10.1002/asia.201100024.
94. Liang, Z. Free-amine-directed alkenylation of C(sp²)-H and cycloamination by palladium catalysis / Z. Liang, L. Ju, Y. Xie, L. Huang, Y. Zhang // *Chem. Eur. J.* – 2012. – Vol. 18. – P. 15816 – 15821. – DOI: 10.1002/chem.201202672.
95. Patil, N. T. Relay catalytic branching cascade: a technique to access diverse molecular scaffolds / N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Sridhar // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – P. 2251 – 2255. – DOI: 10.1002/anie.201208738.
96. Lipshutz, B. H. Inter- and Intramolecular Biaryl Couplings via Cyanocurpate Intermediates / B. H. Lipshutz, F. Kayser, N. Maullin // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35. – Is. 6. – P. 815 – 818.
97. Reddy, Ch. R. A Thioannulation Approach to Substituted Thiophenes from Morita–Baylis–Hillman Acetates of Acetylenic Aldehydes / Ch. R. Reddy, R. R. Valleti, M. D. Reddy // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78. – Is. 13. – P. 6495–4502.
98. Mori, A. Construction of Fused Thiophene Ring System via Intramolecular CH Arylation by Palladium Catalysis / A. Mori, N. Arai, T. Hatta, D. Monguchi // *Heterocycles.* – 2010. – Vol. 80. – P. 103 – 108.

99. Fisyuk, A. S. Synthesis of 4H-thieno[3,2-c][1]benzopyran-2-carboxaldehydes / A. S. Fisyuk, A. L. Katsiel, A. N. Sharipova // *Mendeleev Commun.* – 2008. – Vol. 18. – P. 169 – 170.
100. Beccalli, E. M. Synthesis of tricyclic quinolones and naphthyridones by intramolecular Heck cyclization of functionalized electron-rich heterocycles / E. M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, G. Paladino, C. Zoni // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – Is. 10. – P. 2091. – DOI: 10.1002/ejoc.200400817.
101. Conde N. A further decrease in the catalyst loading for the palladiumcatalyzed direct intramolecular arylation of amides and sulfonamides / N. Conde, F. Churruca, R. SanMartin, M. T. Herrero, E. Domínguez // *Adv. Synth. Catal.* 2015. – Vol. 357. – Is. 7. – P. 1525–1531. – DOI: 10.1002/adsc.201401129.
102. Bhakuni, B. S. KO^tBu Mediated synthesis of phenanthridinones and dibenzoazepinones / B. S. Bhakuni, A. Kumar, S. J. Balkrishna, J. A. Sheikh, S. Konar, S. Kumar // *Org. Lett.* – 2012. – Vol.14. – Is. 11. – P. 2838–2841. – DOI: 10.1021/ol301077y.
103. Beydoun, K. One-pot synthesis of furo- or thienoquinolines through sequential imination and intramolecular palladium-catalyzed direct arylation / K. Beydoun, H. Doucet // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – Is.34. – P. 6745–6751. – DOI: 10.1002/ejoc.201201142.
104. Potts, K. T. Intramolecular 1,S-dipolar cycloadditions with thiocarbonyl ylides / K. T. Potts, M. O. Dery // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1986. – P. 561-563. – DOI: 10.1039/C39860000561.
105. Potts, K. T. Carbon-carbon Bond Formation via Intramolecular Cycloaddition: Use of the Thiocarbonyl Ylide Dipole in anhidro-4-Hydroxythiazolium Hidroside / K. T. Potts, M. O. Dery, W. A. Jusukonis // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54. – P. 1077-1088.
106. Gotthardt, H. Neue intramolekulare [3 + 2]-Cycloadditionen mesoionischer 1,3-Dithiolone / H. Gotthardt, O. M. Huss // *Liebigs Ann. Chem.* – 1981. – P. 347.
107. Castle, L. W. A New Method for the Synthesis of Substituted Indeno[1,2-*b*]thiophene with Subsequent Ring Expantion to from Substituted

- Thieno[3,2-*c*]quinoline / L. W. Castle, T. A. Elmaaty // *J. Heterocyclic Chem.* – 2006. – Vol. 43. – P. 629 – 631.
108. Huang, L. Synthesis, Skeletal Rearrangement, and Biological Activities of Spirooxindoles: Exploration of a Stepwise C-Piancatelli Rearrangement / L. Huang, X. Zhang, J. Li, K. Ding, X. Li, W. Zheng, B. Yin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 2014. – Is. 2. – P 338–349. – DOI: 10.1002/ejoc.201301238.
109. Kawade, R. K. Cu-catalyzed oxidative Povarov reactions between N-alkyl N-methylanilines and saturated oxa- and thiacycles / R. K. Kawade, D. B. Huple, R.-J. Lin, R.-S. Liu // *Chem. Commun.* – 2015. – Vol. 51. – Is. 30. – P. 6625-6628. – DOI: 10.1039/C5CC01287B.
110. Do, S. Benzopyran and benzoxepin PI3K inhibitor compounds and methods of use / S. Do // *Pat. US 2009247567 (A1)*. – 01.10.2009.
111. Ricci, A. New heterocyclic system. III. Heterocycles containing a fused thiophene ring. / A. Ricci, D. Balucani, C. Rossi, A. Croisy // *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*. – 1969. – Vol. 27. – P. 279.
112. Navarro, R. A. Synthesis of 1*H*-[1]benzopyrano[4,3-*b*]pyrrol and 4*H*-thieno[3,2-*c*][1]benzopyran derivative. Functionalisation by aromatic electrophilic substitution / R. A. Navarro, L. C. Bleye, A. G. Gonzalez-Ortega, M. C. S. Ruiz // *Heterocycles*. – 2001. – Vol. 55. – P. 2369-2386.
113. Gronowitz, S. Some reactions of thieno-fused quinoline N-oxides / S. Gronowitz, G. Timari // *J. Heterocyclic Chem.* – 1990. – Vol. 27. – Is. 5. – P. 1501-1504.
114. Гольдфарб, Я. Л. Реакции ароматических и гетероароматических соединений, несущих электроноакцепторные заместители. XXIII. Новый способ хлорметилирования карбонильных соединений ряда тиофена и бензола / Я. Л. Гольдфарб, И. Б. Карманова, Ю. Б. Волькенштейн, Л. И. Беленький // *ХГС*. – 1978. – С. 1474. (*Chem. Heterocycl. Compd.* – 1978. – Vol. 14. – P. 1196.)
115. Платонова, В. А. Гидрохинона моноалкиловые эфиры / В. А. Платонова, Н. Б. Этинген, Г. С. Петрова, Б. М. Болотин, Н. И. Чернова, И. И. Ефимова, В. И. Хвостова // *Реактивы и особо чистые вещества: реф. сб.* / М: НИИТЭХИМ, 1975. – Вып. 1(27). – С. 11-15.

116. Xiao, W.-J. Regioselective carbonylative heteroannulation of o-iodothiophenols with allenes and carbon monoxide catalyzed by a palladium complex: a novel and efficient access to thiochroman-4-one derivatives / W.-J. Xiao, A. Howard // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – Is.26. – P. 9646.
117. Агрономов, Е. А. Лабораторные работы в органическом практикуме / Е. А. Агрономов, Ю. С. Шабаров. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Химия, 1974. – С. 201.
118. Woodward, R. B. m-Hydroxybenzaldehyde / R. B. Woodward // *Org. Syn. Coll.* – 1955. – Vol. 3. – P. 453. (*Org. Syn. Coll.* – 1945. – Vol. 25. – P. 55.) . – DOI: 10.15227/orgsyn.025.0055.
119. Wallace, R. G. Migration to electron-deficient nitrogen. a one pot synthesis of aromatic and heteroaromatic amines from carboxylic acids / R. G. Wallace, J. M. Barker, M. L. Wood // *Synthesis.* – 1990. – №. 2. – P. 1143-1144. – DOI: 10.1055/s-1990-27117.
120. Khan R. H. Tellurium mediated reduction of aromatic nitro groups // *J. Chem. Res., Synop.* – 2000. - № 6. – P. 290-291. – DOI: 10.3184/030823400103167336.
121. Beugelmans, R. Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 chaînons par une stratégie combinant des réactions S[N]Ar et S[RN]1 / R. Beugelmans, M. Chbani // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1995. – Vol. 132. – №. 3. – S. 306-313.
122. Lizos, D. E. Concise synthesis of (±)-horsfiline and (±)-coerulescine by tandem cyclisation of iodoaryl alkenyl azides / D. E. Lizos, J. A. Murphy // *Org. Biomol. Chem.* 2003. – Vol. 1. – P. 117–122. – DOI: 10.1039/B208114H.
123. Черонис Н. Микро- и полумикрометоды органической химии / Н. Черонис; перевод с англ. Т. Т. Березова, А. В. Веденева, А. В. Очкина; под ред. А. П. Терентьева. - М.: Издательство иностранной литературы, 1960. – С. 433.
124. Jeffery, T. On the efficiency of tetraalkylammonium salts in Heck type reactions / T. Jeffery // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52. – Is. 30. – P. 10113-10130. – DOI: 10.1016/0040-4020(96)00547-9.

125. Gozzi, Ch. Direct thiophene arylation catalysed by Palladium / Ch. Gozzi, L. Lavenot, K. Ilg, V. Penalva, M. Lemaire // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38. – Is. 51. – P. 8867-8870. – DOI: 10.1016/S0040-4039(97)10395-1.
126. Hennings, D. D. Anion-Accelerated Palladium-Catalyzed Intramolecular Coupling of Phenols with Aryl Halides / D. David Hennings, S. Iwasa, V. H. Rawal // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62. – P. 2-3. – DOI: 10.1021/jo961876k.
127. Wolf, W. Photolysis of iodoaromatic compounds in benzene / W. Wolf, N. Kharasch // *J. Org. Chem.* – 1965. – Vol. 30. - №8. – P. 2493. – DOI: 10.1021/jo01019a001.
128. Martelli, G. Homolytic aromatic substitution by heterocyclic free radicals. Part II. 3-Thienyl radicals / G. Martelli, P. Spagnolo, M. Tiecco // *J. Chem. Soc. B.* – 1968. – P. 901. – DOI: 10.1039/J29680000901.
129. Antonioletti, R. Photochemical Synthesis of Phenyl-2-thienyl Derivatives / R. Antonioletti, M. D'Auria, F. D'Onofrio, G. Piancatelli, A. Scettri // *J. Chem. Soc. Perkin trans. I.* – 1986. – P.1755-1758.
130. D'Auria, M. Photochemical synthesis of bithienyl derivatives / M. D'Auria, A. De Mico, F. D'Onofrio, G. Piancatelli // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1987. – P. 1777-1780. – DOI: 10.1039/P19870001777.
131. D'Auria, M. Photochemical Arylation of 2-Iodo-5-nitrothiophene / M. D'Auria // *Gazz. Chim. Ital.* – 1994. – Vol. 124. - №5. – P. 195-197.
132. D'Auria, M. Synthesis and photochemical properties of nitrothienyl derivatives / M. D'Auria, G. Mauriello // *Photochem. and Photobiol.* – 1994. – Vol. 60. – Is. 6. – P. 542–545. – DOI: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05146.x.
133. D'Auria, M. Applications of the photochemical reaction of iodoheterocyclic derivatives with aromatic compounds in the synthesis of new singlet oxygen sensitizers / Maurizio D'Auria // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 1995. – Vol. 91. – Is. 3. – P. 187–192. – DOI:10.1016/1010-6030(95)04107-4.
134. D'Auria, M. Photocoupling between Haloheterocyclic Derivatives and Arylalkenes and Arylalkynes: Instruments to Predict Reactivity / M. D'Auria, T. Ferri // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60. – Is. 26. P. 8360–8364. – DOI: 10.1021/jo00131a008.

135. Бучаченко, А. Л. Стабильные радикалы. Электронное строение, реакционная способность и применение / А. Л. Бучаченко, А. М. Вассерман. – М.: Химия, 1973. – 408 с.
136. Kabbe, H. J. Eine einfache Synthesis von 4-Chromanonen / H. J. Kabbe // *Synthesis: International Journal of Methods in Synthetic Organic Chemistry*. – 1978. – P. 887 – 888.
137. Синтезы гетероциклических соединений / под ред. А. А. Арояна, Н. А. Бабияна, С. А. Вартапяна, Э. А. Маркаряна, В. А. Мнацаканяна, О. Л. Мнджояна, М. О. Маркаряна, Н. М. Оганджяна, Г. Л. Папаяна, Г. Т. Татевосяна. – Ереван: АН армянской ССР, 1975. – Вып. 10. – 93 с.
138. Polshettiwara, V. Silica-supported palladium: Sustainable catalysts for cross-coupling reactions / V. Polshettiwara, C. Lenb, A. Fihri // *Coordination Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 253. – Is. 21–22. – P. 2599–2626.
139. Olah, G. A., Keumi T. Synthetic methods and reactions; 60 1. Improved one-step conversion of aldehydes into nitriles with hydroxylamine in formic acid solution / G. A. Olah, T. Keumi // *Synthesis*. – 1979. – P. 112-113.
140. Shie, J.-J. Direct conversion of aldehydes to amides, tetrazoles and triazines in aqueous media by one-pot tandem reactions / J.-J. Shie, J.-M. Fang // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 1158-1160.
141. Santos, R. G. Fries-type Reactions for the C-Glycosylation of Phenols / R. G. dos Santos, A. R. Jesus, J. M. Caio, A. P. Rauter // *Current Organic Chemistry*. – 2011. – 15. – P. 128-148.
142. Kostyuchenko, A. S. Synthesis of new, highly luminescent bis(2,2'-bithiophen-5-yl) substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole / A. S. Kostyuchenko, V. L. Yurpalov, A. Kurowska, W. Domogala, A. Pron, A. S. Fisyuk // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 10. – P. 1596-1602.
143. Kurach, E. Semiconducting Alkyl Derivatives of 2,5-Bis(2,2'-bithiophene-5-yl)-1,3,4-thiadiazole - Effect of the Substituent Position on the Spectroscopic, Electrochemical, and Structural Properties / E. Kurach, K. Kotwica, J. Zapala, M. Knor, R. Nowakowski, D. Djurado, P. Toman, J. Pflieger, M. Zagorska, A. Pron //

- J. Phys. Chem. C. – 2013. – Vol. 117. – P. 15316–15326. – DOI:10.1021/jp4033832.
144. Kotwica, K. Alternating copolymers of thiadiazole and quaterthiophenes – Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical characterization / K. Kotwica, E. Kurach, G. Louarn, A. S. Kostyuchenko, A. S. Fisyuk, M. Zagorska, A. Pron // *Electrochim. Acta.* – 2013. – Vol. 111. - P. 491–498. – DOI:10.1016/j.electacta.2013.07.209.
145. McCairn, M. C. Microwave accelerated synthesis and evaluation of conjugated oligomers based on 2,5-di-thiophene-[1,3,4]thiadiazole / M. C. McCairn, T. Kreouzis, M. L. Turner // *J. Mater. Chem.* – 2010. – Vol. 20. – P. 1999–2006. – DOI: 10.1039/b922714h.
146. Zapala, J. Self-Assembly Properties of Semiconducting Donor–Acceptor–Donor Bithienyl Derivatives of Tetrazine and Thiadiazole—Effect of the Electron Accepting Central Ring / J. Zapala, M. Knor, T. Jaroch, A. Maranda-Niedbala, E. Kurach, K. Kotwica, R. Nowakowski, D. Djurado, J. Pecaut, M. Zagorska , A. Pron // *Langmuir.* - 2013. – Vol. 29. - P. 14503–14511. – DOI: 10.1021/la4034707.
147. Baeuerle, P. Synthesis and Characterization of Mixed Oligoheterocycles Based on End-capped Oligothiophenes / P. Baeuerle, U. Mitschke, E. Mena-Osteritz, M. Sokolowski, D. C. Mueller, M. S. Gross, K. Meerholz // *Chem.–Eur. J.* – 1998. – Vol. 4. – P. 2211–2224. – DOI: 10.1117/12.332636.
148. Mitschke, U. Structure-Property Relationships in Mixed Oligoheterocycles Based on End-Capped Oligothiophenes / U. Mitschke, T. Debaerdemaeker, P. Bäuerle // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – P. 425–437. – DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(200002)2000:3<425::AID-EJOC425>3.0.CO;2-Z.
149. Fisyuk, A. S. Mixed alkylthiophene-based heterocyclic polymers containing oxadiazole units via electrochemical polymerisation: spectroscopic, electrochemical and spectroelectrochemical properties / A. S. Fisyuk, R. Demadrille, C. Querner, M. Zagorska, J. Bleuse, A. Pron // *New J. Chem.* 2005. – Vol. 29. – P. 707–713. – DOI: 10.1039/b415587d.

150. Lee, T. Synthesis, Structural Characterization, and Unusual Field-Effect Behavior of Organic Transistor Semiconductor Oligomers: Inferiority of Oxadiazole Compared with Other Electron-Withdrawing Subunits / T. Lee, C. A. Landis, B. M. Dhar, B. J. Jung, J. Sun, A. Sarjeant, H. J. Lee, H. E. Katz. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P. 1692–1705. – DOI: 10.1021/ja807219x.
151. Považanec, F. Preparation of 2- and 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles from tetrazoles and carboxylic acids / F. Považanec, Ja. Kováč, J. Svoboda // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1980. – Vol. 45. – P. 1299-1300. – DOI: 10.1135/cccc19801299.
152. Райхардт, К. Растворители и эффекты среды в органической химии / К. Райхардт; перевод с англ. – М.: Мир, 1991. – 763 с. – ISBN 5-03-0017607.
153. Scott, A. I. The electron-transfer absorption of substituted benzenes / A. I. Scott // *Experientia.* – 1961. – Vol. 17. – № 2. – P. 68-69. – DOI: 10.1007/BF02171423.
154. Болотин, Б. М. Органические люминофоры с аномально большим сдвигом Стокса / Б. М. Болотин // *Химическая промышленность сегодня.* – 2014. – №1. – С. 18-24.
155. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М: Гриф и К, 2012. – Ч.1. – 944 с.
156. Чайковский, В. К. Синтез и использование N-йодсукцинимиды в H_2SO_4 как эффективного реагента йодирования дезактивированных ароматических соединений / В. К. Чайковский, В. И. Скороходов, В. Д. Филимонов // *Журн. орг. химии.* – 2001. – Т. 37. – Вып. 10. – С. 1572-1573.
157. Upadhyaya, D. J. Efficient, solventless N-Boc protection of amines carried out at room temperature using sulfamic acid as recyclable catalyst / D. J. Upadhyaya, A. Barge, R. Stefaniab, G. Cravotto // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 8318–8322. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.09.126.
158. Колхаун, Х. М. Новые пути органического синтеза. Практическое использование переходных металлов / Х. М. Колхаун, Д. Холтон, Д. Томпсон, М. Твигг; перевод с англ. – М.: Химия, 1989. – 400 с. – ISBN 5-7245-0357-3.

159. Hausman, E. A. Palladium diacetate and method for its preparation / E. A. Hausman, J. R. Grasso, G. Pond // Pat. US 3318891 A. – 09.05.1967.
160. Taguchi, M. 4,5-Dihydronaphtho[1,2-*b*]thiophene derivative / M. Taguchi, R. Suzuki, A. Mikami // Pat. US 20060189678 A1. – 24.08.2006.
161. Титце, Л. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер; перевод с нем. – М.: Мир, 1999. - 704 с.
162. Беккер, Х. Органикум : в 2-х т./ Х. Беккер, Г. Домшке, Э. Фангхенель и др.; перевод с нем. К. Б. Заборенко и др. – М.: Мир, 1992. – Т. 2. – 474 с.
163. Armarego, W.L.F. Purification of Laboratory Chemicals / W.L.F. Armarego, C. Chai. – Fifth Edition. – Butterworth-Heinemann, 2003. – 608 p.
164. Fulmer, G. R. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist / G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg // Organometallics. – 2010. – Vol. 29. – P. 2176–2179. – DOI: 10.1021/om100106e.
165. Williams, A. T. R. Relative Fluorescence Quantum Yields Using a Computer-controlled Luminescence Spectrometer / A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller, // Analyst. – 1983. – Vol. 108. – P. 1067-1071.
166. Allen, M. W. Measurement of Fluorescence Quantum Yields: technical note / M. W. Allen // Madison: Thermo Fisher Scientific, 2010. – 4 p.
167. Brouwer, A. M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report) / A. M. Brouwer // Pure and Applied Chemistry. –2011. – Vol. 83. - №12. – P. 2213-2228.
168. Luo, F.-T. Conversion of 2-iodoaniline into (Z)-3-methylene-2,3-dihydroindole derivatives / F.-T. Luo, R.-T. Wang // Heterocycles. – 1991. – Vol. 32. –№ 12. – S. 2365-2372.
169. Hellwinkel, D. Die sulfonamid-aminosulfon-umlagerung / D. Hellwinkel, M. Supp // Chem. Ber. – 1976. – Vol. 106. – Is. 12. – P. 3749. – DOI: 10.1002/cber.19761091202.

170. Hardegger, L. A. Modular Synthesis of Highly Substituted Pyridines via Enolate α -Alkenylation / L. A. Hardegger, J. Habegger, T. J. Donohoe // *Org. Lett.* – 2015. - Vol. 17. – №. 13. - P. 3222 – 3225.
171. Andrieux, J. New method for the synthesis of pyrylium perchlorates / J. Andrieux, J.-P. Battioni, M. Giraud, D. Molho // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1973. – P. 2093 – 2097.
172. Bowden, K. Researches on acetylenic compounds. Part I. The preparation of acetylenic ketones by oxidation of acetylenic carbinols and glycols / K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon // *J. Chem. Soc.* – 1946. – P. 39-45. – DOI: 10.1039/JR9460000039.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаю искреннюю благодарность и глубокую признательность:

- Научному руководителю д.х.н., профессору Фисюку А. С. за бесценный опыт и помощь в исследованиях.
- Сотрудникам кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»: к.х.н. Сагитуллиной Г. П., к.х.н. Глиздинской Л. В., д.х.н. Кулакову И. В., к.х.н. Воронцовой М. А., к.х.н. Куратовой А. К., уч. мастеру Беляеву В. Б., зав. лаб. Барониной Т. М. за ценные советы, помощь и постоянное сотрудничество.
- Лаборатории фармакологических исследований (ЛФИ) ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН под руководством д.б.н., профессора Толстиковой Т. Г. за проведение биологических испытаний.
- Prof. A. Pron, (Faculty of Chemistry, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland), A. Kurowska (Department of Physical Chemistry and Technology of Polymers, Silesian University of Technology, Gliwice, Poland), Железновой Т. Ю. (Лаборатория новых органических материалов, ФГБОУ ВПО «Омский государственный технический университет») за регистрацию электронных спектров и помощь в анализе полученных данных.
- Сотрудникам ФГБУН Института проблем переработки углеводородов СО РАН: к.х.н. Дроздову В. А., инж. Евдокимову С. Н., асп. Юрпалову В. Л. за регистрацию спектров ЯМР, ЭПР и помощь в их анализе.

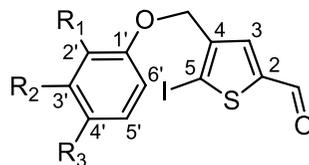
ПРИЛОЖЕНИЕ А

**Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов,
4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-, 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен- и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов**

Таблица А.1 – Спектры ЯМР ^1H 4-(арилоксиметил)-5-йодтиофен-2-карбальдегидов **14a-o**

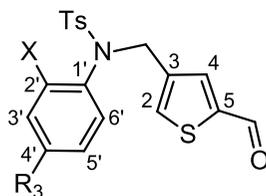
Соединение	Химические сдвиги (δ) и константы ССВ (J), Гц								R_1, R_2, R_3
	H-3	CH ₂	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	CHO	
	1H	2H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	
14a	7.61 (с)	4.97 (с)	6.94-7.04 (м)	7.29-7.36 (м)	6.94-7.04 (м)	7.29-7.36 (м)	6.94-7.04 (м)	9.78 (с)	$R_1=R_2=R_3=H$
14b	7.60 (с)	4.96 (с)	-	7.15-7.20 (м)	6.92 (тд, $^3J=7.4, ^4J=1.1$)	7.15-7.20 (м)	6.84-6.88 (м)	9.79 (с)	$R_1=CH_3$ 2.28 (3H, с)
14c	7.59 (с)	4.94 (с)	6.84-6.88 (м)	7.09-7.13 (м)	-	7.09-7.13 (м)	6.84-6.88 (м)	9.77 (с)	$R_3=CH_3$ 2.30 (3H, с)
14d	7.60 (с)	4.94 (с)	6.74–6.84 (м)	-	6.74–6.84 (м)	7.19 (т, $^3J=7.8$)	6.74–6.84 (м)	9.77 (с)	$R_2=CH_3$ 2.35 (3H, с)
14e	7.64 (с)	5.03 (с)	-	6.86–7.04 (м)				9.76 (с)	$R_1=OCH_3$ 3.89 (3H, с)
14f	7.60 (с)	4.91 (с)	6.83-6.96 (м)		-	6.83-6.96 (м)		9.77 (с)	$R_3=OCH_3$ 3.78 (3H, с)
14g	7.59 (с)	4.91 (с)	6.83–6.92 (м)		-	6.83–6.92 (м)		9.77 (с)	$R_3=OC_6H_{13}$ 0.85–0.99 (3H, м); 1.25–1.54 (6H, м); 1.71–1.81 (2H, м); 3.92 (2H, т, $^3J=6.6$)
14h	7.68 (с)	5.03 (с)	-	7.41 (дд, $^3J=8.2, ^4J=1.6$)	6.94–6.99 (м)	7.21–7.26 (м)	6.94–6.99 (м)	9.80 (с)	$R_1=Cl$
14i	7.59 (с)	4.94 (с)	6.96–7.04 (м)	-	6.96–7.04 (м)	7.20–7.27 (м)	6.82–6.88 (м)	9.78 (с)	$R_2=Cl$
14j	7.58 (с)	4.94 (с)	6.87–6.92 (м)	7.24–7.30 (м)	-	7.24–7.30 (м)	6.87–6.92 (м)	9.78 (с)	$R_3=Cl$
14k*	7.88 (с)	4.96 (с)	7.10-7.18 (м)	7.00-7.08 (м)	-	7.00-7.08 (м)	7.10-7.18 (м)	9.81 (с)	$R_3=F$
14l*	7.86 (с)	4.93 (с)	7.45-7.51 (м)	6.91-6.98 (м)	-	6.91-6.98 (м)	7.45-7.51 (м)	9.80 (с)	$R_3=NHC(O)CH_3$ 1.99 (3H, с), 9.80 (1H, уш.с)
14m	7.82 (с)	5.04 (с)	-	6.98-7.04 (м)	7.46-7.53 (м)	7.06 (тд, $^3J=7.5, ^4J=1.0$)	7.87 (дд, $^3J=7.6, ^4J=1.8$)	9.81 (с)	$R_1=C(O)OCH_3$ 3.91 (3H, с)
14n	7.60 (с)	5.02 (с)	8.01-8.06 (м)	6.96-7.01 (м)	-	6.96-7.01 (м)	8.01-8.06 (м)	9.78 (с)	$R_3=C(O)OC_2H_5$ 1.38 (3H, т, $^3J=7.0$); 4.35 (2H, к, $^3J=7.0$)
14o*	7.91 (с)	5.03 (с)	8.10-8.15 (м)	7.57-7.63 (м)	7.71-7.76 (м)	7.57-7.63 (м)	8.10-8.15 (м)	9.83 (с)	$R_3=OC(O)Ph$ 7.08-7.15(2H, м), 7.20-7.27 (2H, м)

* Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы в DMSO-D₆, все остальные – в CDCl₃

Таблица А.2 – Спектры ЯМР ^{13}C 4-(арилоксиметил)-5-йодтиофен-2-карбальдегидов **14a-o**

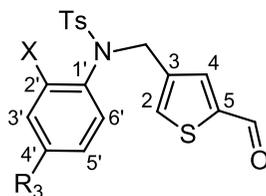
Соединение	Химические сдвиги (δ)												$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$
	C-2	C-3	C-4	C-5	CH_2	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	CHO	
14a	143.5	135.8	148.6	88.5	67.0	158.0	114.8	129.6	121.6	129.6	114.8	181.4	$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$
14b	144.0	135.7	148.6	88.1	67.2	156.1	126.9	131.0	121.3	127.1	111.4	181.4	$\text{R}_1=\text{CH}_3$ 16.4
14c	143.9	136.0	148.6	88.4	67.2	155.9	114.7	130.1	130.9	130.1	114.7	181.4	$\text{R}_3=\text{CH}_3$ 20.5
14d	143.8	135.9	148.6	88.5	66.9	158.1	115.7	139.8	122.4	129.4	111.6	181.4	$\text{R}_2=\text{CH}_3$ 21.5
14e	144.0	136.1	148.6	88.4	68.5	150.0	147.4	115.0	120.9	122.5	112.1	181.5	$\text{R}_1=\text{OCH}_3$ 55.9
14f	143.9	135.9	148.6	88.6	67.8	154.5	114.8	116.0	152.1	116.0	114.8	181.4	$\text{R}_3=\text{OCH}_3$ 55.7
14g	144.0	135.9	148.6	88.5	67.8	154.0	115.5	115.9	152.0	115.9	115.5	181.4	$\text{R}_3=\text{OC}_6\text{H}_{13}$ 14.3, 22.6, 25.7, 29.3, 31.6, 67.8, 68.6
14h	143.2	135.8	148.7	88.1	68.2	153.4	122.5	130.6	123.4	127.8	114.2	182.1	$\text{R}_1=\text{Cl}$
14i	143.0	135.7	148.8	89.0	67.2	158.8	115.4	135.1	121.8	130.5	113.2	181.4	$\text{R}_2=\text{Cl}$
14j	143.1	135.6	148.7	88.8	67.3	156.6	116.1	129.5	126.5	129.5	116.1	181.3	$\text{R}_3=\text{Cl}$
14k*	143.4	137.9	147.7	93.7	66.7	154.3	115.8 116.0	116.1 116.2	155.6 158.0	116.1 116.2	115.8 116.0	183.1	$\text{R}_3=\text{F}$
14l*	143.7	138.0	147.7	93.6	66.3	153.7	120.5	114.9	153.7	114.9	120.5	183.1	$\text{R}_3=\text{NHC(O)CH}_3$ 23.8, 167.8
14m	143.6	136.3	148.8	87.2	68.5	157.6	120.8	132.0	121.4	133.7	114.1	181.6	$\text{R}_1=\text{C(O)OCH}_3$ 52.1, 166.0
14n	142.9	135.6	148.9	88.9	67.1	161.6	114.4	131.7	123.9	131.7	114.4	181.3	$\text{R}_3=\text{C(O)OEt}$ 14.4, 60.8, 166.1
14o*	143.4	137.9	147.8	93.7	66.5	155.8	115.5	122.8	128.9	122.8	115.5	183.0	$\text{R}_3=\text{OC(O)Ph}$ 164.8

* Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы в DMSO-D₆, все остальные – в CDCl₃

Таблица А.3 – Спектры ЯМР ^1H * *N*-(2-йодфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]-4-метилбензолсульфонамидов **17-18**

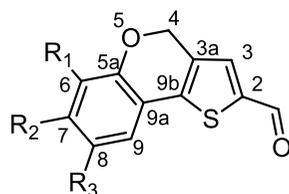
Соединение	Химические сдвиги (δ) и константы ССВ (J), Гц									R_3	Ts
	H-2 1H	H-4 1H	CH_2 2H	H-3' 1H	H-4' 1H	H-5' 1H	H-6' 1H	CHO 1H			
17a	7.68 (д, $^4J=1.5$)	7.83 (дд, $^3J=7.9$, $^4J=1.5$)	4.73 (с)	7.38-7.41 (м)	6.89 (дд, $^3J=7.9$, $^4J=1.6$)	7.00 (тд, $^3J=7.7$, $^4J=1.6$)	7.24 (тд, $^3J=7.7$, $^4J=1.5$)	9.83 (д, $^4J=1.3$)	$\text{R}_3=\text{H}$	2.45 (3H, с), 7.30 (2H, д, $^3J=8.0$) 7.63-7.67 (2H, м)	
17c	7.62-7.67 (м)	7.69 (д, $^4J=1.4$)	4.70 (с)	7.38-7.42 (м)	-	7.00-7.04 (м)	6.74 (д, $^3J=8.0$)	9.83 (д, $^4J=1.3$)	$\text{R}_3=\text{CH}_3$ 2.27 (3H, с)	2.45 (3H, с), 7.27-7.33 (2H, м) 7.62-7.67 (3H, м)	
17k	7.54 (дд, $^3J=7.7$, $^4J=2.9$)	7.68 (д, $^4J=1.5$)	4.66-4.75 (м)	7.38-7.42 (м)	-	6.93-7.00 (м)	6.82-6.86 (м)	9.84 (д, $^4J=1.3$)	$\text{R}_3=\text{F}$	2.46 (3H, с), 7.29-7.34 (2H, м) 7.62-7.67 (2H, м)	
17j	7.82 (д, $^4J=2.4$)	7.69 (д, $^4J=1.4$)	4.66-4.74 (м)	7.39-7.41 (м)	-	7.22 (дд, $^3J=8.5$, $^4J=2.4$)	6.80 (д, $^3J=8.5$)	9.84 (д, $^4J=1.3$)	$\text{R}_3=\text{Cl}$	2.46 (3H, с), 7.31 (2H, д, $^3J=8.1$) 7.62-7.67 (2H, м)	
17f	7.28-7.32 (м)	7.68 (д, $^4J=1.4$)	4.69 (с)	7.39-7.40 (м)	-	6.74-6.75 (м)		9.84 (д, $^4J=1.3$)	$\text{R}_3=\text{OCH}_3$ 3.76 (3H, с)	2.45 (3H, с) 7.28-7.32 (3H, м) 7.63-7.65 (2H, м)	
18a	7.42 (с)	7.71 (д, $^4J=1.4$)	4.69 (1H, д, $^3J=14.7$) 4.83 (1H, д, $^3J=14.8$)	7.55 (дд, $^3J=7.8$, $^4J=1.8$)	7.00 (1H, дд, $^3J=7.8$, $^4J=1.8$)	7.14-7.24 (м)		9.84 (д, $^4J=1.4$)	$\text{R}_3=\text{H}$	2.45 (3H, с) 7.30 (2H, д, $^3J=8.2$) 7.62-7.67 (2H, м)	

*Все спектры зарегистрированы в CDCl_3

Таблица А.4 – Спектры ЯМР ^{13}C * *N*-(2-йодфенил)-*N*-[(5-формил-3-тиенил)метил]-4-метилбензолсульфонамидов **17-18**

Соединение	Химические сдвиги (δ)												CHO	R ₃	Ts
	Th				CH ₂	Ph									
	C-2	C-3	C-4	C-5		C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'				
17a	131.4	137.7	137.7	137.7	49.7	144.0	102.0	140.5	130.2	134.4	128.8	182.9	R ₃ =H	21.6, 128.1, 129.6, 136.3, 140.6	
17c	130.8	140.6	137.8	140.6	49.7	144.0	101.8	140.9	136.4	134.4	129.6	182.9	R ₃ =CH ₃ 20.5	21.6, 128.1, 129.6, 137.9, 143.9	
17k	137.0	136.9	134.4	137.5	49.7	144.2	102.0, 102.1	127.2, 127.5	160.1, 162.6	115.8, 116.0	132.1, 132.2	182.8	R ₃ =F	21.6, 128.1, 129.8, 136.1, 137.6	
17j	131.9	139.4	137.4	137.5	49.6	144.3	102.3	139.9	135.2	134.4	129.1	182.8	R ₃ =Cl	21.6, 128.1, 129.7, 136.0, 144.2	
17f	133.1	137.8	134.4	136.4	49.8	144.0	102.4	125.2	159.5	114.6	131.5	182.9	R ₃ =OCH ₃ 55.6	21.6, 128.1, 129.6, 136.4, 143.9	
18a	132.8	138.2	137.4	137.1	49.2	144.0	125.2	134.0	130.1	134.1	128.0	182.9	R ₃ =H	21.6, 127.9, 129.6, 136.6, 144.2	

*Все спектры зарегистрированы в CDCl₃

Таблица А.5 – Спектры ЯМР ^{13}C * 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегидов **25a-o**

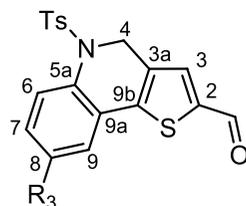
Соединение	Химические сдвиги (δ) и константы ССВ (J), Гц												
	4H-Тиено[3,2-с]хромен										Заместитель		
	C-2	C-3	C-3a	C-4	C-5a	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a	C-9b	CHO	R_1, R_2, R_3
25a	142.5	132.9	132.1	65.6	153.1	117.2	131.3	122.4	124.1	119.1	141.9	182.3	$R_1=R_2=R_3=H$
25b	143.1	132.9	131.9	65.5	151.2	126.7	132.7	121.8	121.7	118.5	141.7	182.3	$R_1=CH_3$ 15.9
25c	142.7	133.0	131.9	65.6	151.0	116.9	132.0	132.1	124.4	118.8	141.7	182.3	$R_3=CH_3$ 20.6
25d	142.9	133.0	131.3	65.6	153.0	117.5	142.2	123.2	123.9	116.4	141.2	182.2	$R_2=CH_3$ 21.6
25e	142.4	132.8	132.0	66.0	148.8	154.1	113.6	122.2	116.2	119.8	142.1	182.3	$R_1=OCH_3$ 56.2
25f	142.6	132.8	132.7	65.6	147.2	118.0	117.3	154.8	108.4	119.7	142.0	182.3	$R_3=OCH_3$ 55.8
25g	142.7	132.8	132.7	65.6	147.1	117.9	117.8	154.4	109.2	119.6	141.9	182.3	$R_3=OC_6H_{13}$ 14.0, 22.6, 25.7, 29.3, 31.6, 68.8
25h	142.8	132.6	132.2	66.3	148.9	138.8	131.6	122.6	122.5	120.5	141.3	182.3	$R_1=Cl$
25i	142.2	132.7	131.8	65.9	153.7	117.6	136.4	122.7	124.8	117.7	141.3	182.2	$R_2=Cl$
25j	142.6	132.5	132.5	65.8	151.5	118.5	130.8	127.2	123.5	120.3	140.7	182.2	$R_3=Cl$
25k*	142.4	134.7	133.7	65.3	148.9 149.0	118.2 118.3	117.3 117.6	155.9 158.2	110.2 110.5	119.6 119.7	139.2 139.3	183.9	$R_3=F$
25l*	141.5	134.1	133.4	65.2	148.6	114.0	117.1	135.2	122.2	118.4	140.4	183.9	$R_3=NHC(O)CH_3$ 23.9, 168.2
25m	142.6	132.7	132.2	66.1	152.7	120.3	132.8	121.6	127.8	120.5	141.3	182.3	$R_1=C(O)OCH_3$ 52.3, 165.8
25n	142.7	132.5	131.8	66.2	156.6	117.0	132.7	124.6	125.6	118.6	141.1	182.2	$R_3=C(O)OC_2H_5$ 14.4, 61.1, 165.6
25o	142.6	133.8	132.6	65.8	150.8	117.0	124.3	145.6	118.0	119.9	142.6	182.1	$R_3=OC(O)Ph$ 128.7, 129.4, 130.2, 132.5, 165.3

* Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы в DMSO-D₆, все остальные – в CDCl₃

Таблица А.6 – Спектры ЯМР ^1H * 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегидов **25a-o**

Соединение	Химические сдвиги (δ) и константы ССВ (J), Гц							
	4H-Тиено[3,2-с]хромен						Заместитель	
	H-3 1H	H-4 2H	H-6 1H	H-7 1H	H-8 1H	H-9 1H	CHO	R ₁ -R ₃
25a	7.48 (с)	5.28 (с)	6.96 (м)	7.26 (м)	7.00 (тд, $^3J=7.5, ^4J=1.2$)	7.40 (дд $^3J=7.6, ^4J=1.5$)	9.85 (с)	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H
25b	7.48 (с)	5.28 (с)	-	7.09–7.14 (м)	6.89, т, $^3J=7.6$	7.23–7.27 (м)	9.84 (с)	R ₁ = CH ₃ 2.24 (3H, с)
25c	7.47 (с)	5.23 (с)	6.85 (д, $^3J=8.2$)	7.06 (дд, $^3J=8.2,$ $^4J=1.6$)	-	7.19 (д, $^4J=1.6$)	9.84 (с)	R ₃ = CH ₃ 2.31 (3H, с)
25d	7.45 (с)	5.24 (с)	6.76–6.78 (м)	-	6.79–6.82 (м)	7.27 (д, $^3J=7.8$)	9.83 (с)	R ₂ = CH ₃ 2.32 (3H, с)
25e	7.50 (с)	5.35 (с)	-	6.88–6.92 (м)	6.96 (т, $^3J=7.9$)	7.02–7.06 (м)	9.86 (с)	R ₁ = OCH ₃ 3.91 (3H, с)
25f	7.48 (с)	5.21 (с)	6.80-6.92 (м)		-	6.80-6.92 (м)	9.85 (с)	R ₃ = OCH ₃ 3.81 (3H, с)
25g	7.49 (с)	5.21 (с)	6.87–6.92 (м)		-	6.80–6.84 (м)	9.85 (с)	R ₃ = OC ₆ H ₁₃ 0.88-0.95 (3H, м), 1.31–1.38 (4H, м), 1.42–1.52 (2H, м), 1.73–1.83 (2H, м), 3.94 (2H, т, $^3J=6.5$)
25h	7.51 (с)	5.41 (с)	-	7.29–7.34 (м)	6.94 (т, $^3J=7.9$)	7.29–7.34 (м)	9.87 (с)	R ₁ =Cl
25i	7.48 (с)	5.30 (с)	6.95–7.00 (м)	-	6.95–7.00 (м)	7.30–7.35 (м)	9.86 (с)	R ₂ =Cl
25j	7.49 (с)	5.28 (с)	6.90 (д, $^3J=8.7$)	7.19 (дд, $^3J=8.7, ^4J=2.5$)	-	7.35 (д, $^4J=2.4$)	9.87 (с)	R ₃ =Cl
25k*	7.86 (с)	5.30 (с)	6.95-7.05 (м)	7.07-7.17 (м)	-	7.37-7.45 (м)	9.90 (с)	R ₃ =F
25l*	7.86 (с)	5.27 (с)	6.93 (д, $^3J=8.8$)	7.42 (дд, $^3J=8.8,$ $^4J=2.4$)	-	7.76 (д, $^4J=2.5$)	9.88 (с)	R ₃ = NHC(O)CH ₃ 2.02 (3H, с), 9.96 (1H, уш.с)
25m	7.51 (с)	5.40 (с)	-	7.76 (дд, $^3J=7.9, ^4J=1.7$)	7.03 (т, $^3J=7.7$)	7.54 (дд, $^3J=7.6, ^4J=1.7$)	9.87 (с)	R ₁ = COOCH ₃ 3.92 (3H, с)
25n	7.48 (с)	5.37 (с)	6.96, (д, $^3J=8.4$)	7.92 (дд, $^3J=8.5,$ $^4J=2.0$)	-	8.05 (д, $^4J=2.0$)	9.86 (с)	R ₃ = COOC ₂ H ₅ 1.41 (3H, т, $^3J=$ 7.1), 4.38 (2H, к, $^3J=7.0$)
25o	7.48 (с)	5.30 (с)	7.01 (д, $^3J=8.8$)	7.11 (дд, $^3J=8.8,$ $^4J=2.5$)	-	7.26 (д, $^4J=2.7$)	9.86 (с)	R ₃ = OC(O)Ph 7.52 (2H, м), 7.64 (1H, м), 8.20 (2H, м)

* Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы в DMSO-D₆, все остальные – в CDCl₃

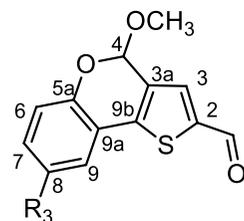
Таблица А.7 – Спектры ЯМР ^1H * 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегидов **26**

Соединение	Химические сдвиги (δ) и константы ССВ (J), Гц								
	Тиено[3,2-с]хинолин						Заместители		
	Н-3 1H	Н-4 2H	Н-6 1H	Н-7 1H	Н-8 1H	Н-9 1H	CHO	R ₃	Ts
26a	7.40 (с)	4.92 (с)	7.30-7.36 (м)	7.84 (дт, $^3J=7.9$, $^4J=0.9$)	7.30-7.36 (м)	7.41-7.49 (м)	9.80 (с)	R ₃ =H	2.21, 6.82-6.87 (2H, м), 6.97-7.05 (2H, м)
26c	7.37 (с)	4.89 (с)	7.71 (д, $^3J=8.2$)	7.22-7.28 (м)	-	7.10-7.15 (м)	9.79 (с)	R ₃ =CH ₃ 2.40 (с)	2.21 (3H, с), 6.81-6.88 (2H, м), 7.00-7.06 (2H, м)
26k	7.41 (с)	4.92 (с)	7.82 (дд, $^3J=8.9$, $^4J=5.1$)	6.98-7.05 (м)	-	7.10-7.16 (м)	9.82 (с)	R ₃ =F	2.23 (3H, с), 6.85-6.89 (2H, м), 6.98-7.05 (3H, м)
26j	7.37-7.42 (2H, м)	4.91 (с)	7.78 (1H, д, $^3J=8.7$)	7.37-7.42 (2H, м)	-	7.30 (1H, д, $^4J=2.4$)	9.81 (с)	R ₃ =Cl	2.23 (3H, с), 6.85-6.91 (2H, м), 7.03-7.08 (2H, м)
26f	7.38 (с)	4.88 (с)	7.75 (1H, д, $^3J=8.9$)	6.98 (1H, дд, $^3J=8.9$, $^4J=2.9$)	-	6.80 (1H, д, $^4J=2.9$)	9.79 (с)	R ₃ =OCH ₃ 3.87 (с)	2.22 (3H, с), 6.82-6.87 (2H, м), 7.00-7.04 (2H, м)

*Все спектры зарегистрированы в CDCl₃Таблица А.8 – Спектры ЯМР ^{13}C * 4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегидов **26**

Соединение	Химические сдвиги (δ) и константы ССВ (J), Гц													
	4H-Тиено[3,2-с]хромен											Заместители		
	C-2	C-3	C-3a	C-4	C-5a	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a	C-9b	CHO	R ₃	Ts
26a	142.2	133.5	134.3	45.9	143.8	124.3	129.9	128.5	127.9	126.5	134.5	182.3	-	21.4, 126.8, 128.7, 134.7, 142.7
26c	142.0	133.5	133.4	46.0	143.7	124.6	130.8	132.2	128.3	126.2	138.0	182.3	21.3	21.1, 126.9, 128.7, 134.4, 143.0
26k	142.9	133.2	130.6	46.0	144.0	128.0 128.1	116.6 116.8	160.2 162.7	110.6 110.9	130.6 130.6	134.1	182.2	-	21.4, 126.9, 128.8, 134.1, 141.4
26j	142.9	133.6	133.2	45.9	144.1	123.9	129.8	134.2	129.6	127.7	133.1	182.2	-	21.4, 126.8, 128.9, 134.1, 141.0
26f	142.2	133.7	133.5	46.1	143.7	129.9	115.3	158.9	109.0	127.5	127.6	182.3	55.6	21.4, 126.9, 128.7, 134.2, 142.7

*Все спектры зарегистрированы в CDCl₃

Таблица А.9 – Спектры ЯМР ^1H * 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов **64**

Соединение	Химические сдвиги (δ) и константы ССВ (J), Гц									
	4 <i>H</i> -Тиено[3,2- <i>c</i>]хромен						Заместители			
	H-3 1H	H-4 1H	H-6 1H	H-7 1H	H-8 1H	H-9 1H	4-OCH ₃ 3H	8-OCH ₃ 3H	8-CH ₃ 3H	CHO 1H
64a	7.67	6.16	7.12-7.15	7.32-7.37	7.05-7.10	7.50-7.54 (дд, $^3J=7.7$, $^4J=1.6$)	3.57	-	-	9.88
64c	7.64	6.12	7.01 (д, $^3J=8.4$)	7.14 (м)	-	7.30 (м)	3.54	-	2.34	9.87
64f	7.66	6.10	7.04-7.07 (д, $^3J=8.9$)	6.90-6.93 (дд, $^3J=8.9$, $^4J=2.9$)	-	6.99-7.00 (д, $^4J=2.9$)	3.54	3.82	-	9.88
64k	7.67	6.13	7.00-7.12 (м)	7.19-7.23 (дд, $^3J=8.1$, $^4J=2.8$)	-	7.00-7.12 м	3.56	-	-	9.90

*Все спектры зарегистрированы в CDCl_3 Таблица А.10 – Спектры ЯМР ^{13}C * 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов **64**

Соединение	Химические сдвиги (δ)														
	4 <i>H</i> -Тиено[3,2- <i>c</i>]хромен											Заместители			
	C-2	C-3	C-3a	C-4	C-5a	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a	C-9b	4-OCH ₃	8-OCH ₃	8-CH ₃	CHO
64a	143.4	134.2	131.2	96.4	150.3	117.8	124.2	122.7	131.3	117.8	142.1	55.5	-	-	182.4
64c	143.6	134.2	131.4	96.4	148.3	117.6	124.3	132.2	132.2	117.6	142.0	55.4	-	20.6	182.3
64f	143.4	134.0	131.8	96.4	144.4	118.7	118.0	155.1	108.1	118.3	142.2	55.4	56.0	-	182.2
64k	142.9	133.8	132.0	96.5	146.4 146.4	119.1 119.2	117.8 118.0	156.8 159.2	110.1 110.3	118.8 118.7	142.1 142.2	55.6	-	-	182.2

*Все спектры зарегистрированы в CDCl_3