

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Шегедин Максим Володимирович

УДК 547.732+547.734

**ДИСЕРТАЦІЯ
СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ ТІОФЕНІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ
АРИЛЮВАННЯ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ОЛЕФІНІВ ТА ЇХНІ
ПЕРЕТВОРЕННЯ**

102 – Хімія
10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ / М. В Шегедин /

Науковий керівник: Остап'юк Юрій Володимирович, к.х.н., доцент

Львів – 2022

АНОТАЦІЯ

Шегедин Максим Володимирович. **Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія. Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, 2022.

Дисертація присвячена розробці нових підходів до синтезу заміщених 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів і вивченню їх властивостей. Системний аналіз літературних джерел та доступних електронних баз даних дозволив визначити об'єкти та напрямки досліджень.

Хімія гетероциклічних сполук сьогодні є, без сумніву, основним розділом органічної, а також медичної хімії, а похідні тіофену є вагомим класом таких сполук. Сучасний стан хімії тіофенів потребує дослідження і розробки нових ефективних препаративних стратегій конструювання та модифікації тіофенового циклу. До таких синтетичних підходів належить використання продуктів реакції Меєрвейна, як біфункційних будівельних блоків.

Ми розробили реакції дво- та трикомпонентних циклоконденсацій, які дають змогу конструювати функціоналізовані у положенні 2 циклу похідні 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофенів. Розроблені нами методи синтезу є універсальними для введення різноманітних замісників в 5 та 2 положення тіофенового ядра, і придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук, які перспективні для вивчення біологічної активності.

Дослідження поведінки метилового естеру α -хлороакрилової кислоти, α -хлороакрилонітрилу та 2-метил-3-хлороакрилонітрилу в умовах реакції Меєрвейна показало можливість отримання естерів та нітрилів дигалогено-3-арилпропанових кислот таким методом. Ми показали, що з кращими виходами продукти утворюються у разі використання бромідів арендіазонію, порівняно з хлоридами. Проведено оптимізацію умов реакції та встановлено, що найкращі результати дає взаємодія бромідів арендіазонію з відповідним

функціоналізованим олефіном в суміші ацетон/вода (1:1), за наявності малих кількостей (0,45 мол.%) CuBr_2 , як каталізатора. Виявлено, що використання більших кількостей каталізатора сприяє перебігу побічної реакції Зандмеєра і, як наслідок, призводить до пониження виходу цільового продукту.

Отримані нітрили та метилові естери 3-арил-2-бromo-2-хлоропропанових кислот, а також 3-арил-2-хлоро-2-метил-3-бромпропіонітрили містять атоми галогену, що дозволяє розглядати їх як C-3 синтони для конструювання тіофенового ядра. Виявлено, що відщеплення бромоводню в 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрилах веде до отримання 3-арил-2-хлороакрилонітрilів з практично кількісними виходами, а аналогічне перетворення для 3-арил-2,2-дихлоропропіонітрilів дає гірші результати. Взаємодія 3-арил-2-хлороакрилонітрilів з метилтіогліколятом, за наявності метилату натрію, не зупиняється на стадії приєднання меркаптогрупи по $\text{C}=\text{C}$ зв'язку, а продовжується реакцією циклізації Торпа-Циглера з формуванням тіофенового циклу метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилатів.

Успішно реалізовано безпосереднє застосування 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрilів у реакції Торпа-Циглера, при взаємодії з функціоналізованими меркаптанами. Такий підхід дозволив отримати низку функціоналізованих 5-арил-3-амінотіофенів з карбметокси, карбамідною, нітрильною та ацильною групами чи етил акрилатним фрагментом у 2 положенні тіофенового циклу. Використання у цьому синтезі амідів меркаптооцтової кислоти, синтезованих прямою взаємодією амінів та меркаптооцтової кислоти, дозволило отримати комбінаторні бібліотеки N-заміщених 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідів. Водночас взаємодією 3-арил-2-бromo-2-метил-3-хлоропропіонітрilів, продуктів бромарилювання 2-метил-3-хлороакрилонітрilу в умовах реакції Меєрвейна, з функціоналізованими меркаптанами отримано 2-заміщені 3-аміно-5-арил-4-метилтіофени.

У взаємодії 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрilів з 4-хлороацетооцтовим естером та натрію гідросульфідом, реакція не зупиняється на стадії замикання

амінотіофенового циклу. Наступна тандемна циклізація приводить до утворення 2-арилтієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів.

Ми розробили новий варіант реакції Фіссельмана для синтезу заміщених гідрокситіофенів взаємодією метил 3-арил-2-бромо-2-хлоропропаноатів з функціоналізованими меркаптанами за наявності метилату натрію як основи. Показано синтетичну привабливість цього методу для отримання функціоналізованих по положенню 2 тіофенового циклу 5-арил-3-гідрокситіофенів.

Наявність аміно- чи гідроксигруп у 2-заміщених 5-арил-3-амінотіофенах та 5-арил-3-гідрокситіофенах відповідно, дозволяє проводити модифікацію таких сполук і використовувати їх як зручні будівельні блоки для синтезу тіофеновмісних цільових сполук. Ми встановили, що діазотування 3-амінотіофенів проходить у класичних умовах, а отримані 3-тієнілдіазонієві солі є доволі стійкими на відміну від 2-тієнілдіазонієвих солей. Досліджена можливість застосування 3-тієнілдіазонієвих солей в реакції Меєрвейна та внутрішньомолекулярної циклізації. Взаємодією 2-карбметокси-5-арилтіофен-3-діазоній бромідів з α -хлороакрилонітрилом чи метил 2-хлороакрилатом, отримано метил 3-(2-бромо-2-хлоро-2-ціаноетил)-5-арилтіофен-2-карбоксилати та метил 3-(2-бромо-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-арилтіофен-2-карбоксилати відповідно, які при взаємодії з функціоналізованими меркаптанами утворюють заміщені аміно- та гідроксибітіофени. 2-Карбметокси-5-арилтіофен-3-діазонієві солі легко вступають також в реакції азосполучення. Водночас діазонієві солі на основі амідів 5-арил-3-амінотіофен-2-карбонових кислот виявилися нестійкими навіть у сильноокислому середовищі та схильними до внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням 3-феніл-6-арилтієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-онів.

Аміногрупа у синтезованих нами амінотіофенах є придатною для отримання амідів, які можуть слугувати будівельними блоками для подальших синтезів, а також формувати комбінаторні бібліотеки для біоскринінгу. Ацилюванням хлороангідридами кислот ми отримали ацетаміди та хлороацетаміди 3-аміно-5-арил-2-*R*-тіофенів. Показана рухливість атома хлору у хлороацетамідах 3-аміно-

5-арил-2-R-тіофенів, які гладко реагують з тіоціанатом калію утворюючи заміщені 3-((5-арилтіофен-3-іл)іміно)тіазолідин-4-они.

Вільне положення 4 у тіофеновому ядрі 2-заміщених 5-арил-3-амінотіофенів є доступним для реакцій електрофільного заміщення. Хлорування таких амінотіофенів проходить з утворенням 2-заміщених 5-арил-3-аміно-4-хлоротіофенів, а у випадку реакції тіоціанування, завдяки наявності аміногрупи в *орто*-положенні до введеної тіоціанатної, відбувається циклізація з утворенням 4-заміщених 6-арилтієно[3,4-*d*]тіазол-2-амінів.

Поєднання аміногрупи у положенні 3 та функційної групи у положенні 2 тіофенового циклу робить такі сполуки перспективними для конструювання тіофеновмісних конденсованих гетероциклічних систем на їх основі. Наприклад, відновленням нітрогрупи у 3-аміно-5-арил-2-нітротіофенах, та конденсацією отриманих 5-арил-2,3-діамінотіофенів *in situ* з гліюксалем було синтезовано 6-арилтієно[2,3-*b*]піразини.

Показано, що у 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилах нітрильна група може бути використана для формування тетразольного циклу. Реакцією [3+2]-циклоприєднання нітрильної та азидної груп ми отримали 5-арил-2-(1*H*-тетразол-5-іл)тіофен-3-аміни.

Показані можливості модифікації отриманих 2-функціоналізованих 5-арил-3-гідрокситіофенів по гідроксильній групі в реакціях *O*-алкілювання та анелювання фуранового циклу з утворенням 3-гідрокси-5-арил-2-R-тієно[3,2-*b*]фуранів.

Наукова новизна одержаних результатів

Показана ефективність застосування неописаних раніше продуктів реакції Меєрвейна, 3-арил-2-бромо-2-метил-3-хлоропропіонітрилів, нітрилів і метилових естерів 3-арил-2-бромо-2-хлоропропанових кислот, як C-3 синтонів для конструювання 2-функціоналізованих 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арил(гетарил)тіофенів в умовах реакцій Торпа-Циглера і Фіссельмана. Виявлена універсальність такого підходу до формування тіофенового циклу при використанні низки функціоналізованих тіолів, а також можливість введення

арильних замісників у положення 5 тіофенового циклу, які важко, чи неможливо ввести іншими методами.

Доведена ефективність та зручність застосування отриманих 3-амінотіофенів та 3-гідрокситіофенів, як синтетичного інструменту для побудови цільових тіофеновмісних систем, зокрема, тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів, тієно[3,4-*d*]тіазол-2-амінів, тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-онів та 3-гідрокси-5-арил-2-*R*-тієно[3,2-*b*]фуранів.

Ключові слова: арилювання Меєрвейна, арендіазонієві солі, 3-амінотіофени, реакція Торпа-Циглера, 3-гідрокситіофени, реакція Фіссельмана, амінотієнілтіазоли, тієнотриазин-4(3*H*)-они, тієно[3,2-*b*]піридиндіони, тієно[3,2-*b*]фурани.

SUMMARY

Shehedyn M. V. **Synthesis of substituted thiophenes based on products of functionalized alkenes bromoarylation and their modification.** – Qualification research paper published as the manuscript. Thesis for scientific degree Doctor of Philosophy, specialty 102 – Chemistry, Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, 2022.

The research problem of this study is the development of new approaches to the synthesis of substituted 3-amino- and 3-hydroxythiophenes and the determination of their properties. Systematic analysis of literature sources and available electronic databases allowed identifying objects and areas of research.

Nowadays, the chemistry of heterocyclic compounds is undoubtedly the main branch of both organic and medical chemistry, and thiophene derivatives form an important class of heterocyclic compounds. The current state of thiophene chemistry requires the study of new effective and preparative strategies for the design and modification of the thiophene scaffold. Such synthetic strategies include the use of Meerwein reaction products as bifunctional building blocks.

We have developed the reactions of two- and three-component cyclocondensations, which make it possible to construct 3-amino- and 3-hydroxy-5-arylthiophene derivatives containing a substituent in the second position of the cycle. The suggested universal methods of synthesis make it possible to introduce various substituents in the 5 and 2 positions of thiophene, and are suitable for the creation of combinatorial libraries of compounds that are promising for the study of their biological activity.

We investigated the possibility of using the methyl ester of α -chloroacrylic acid, α -chloroacrylonitrile and 3-chloro-2-methylacrylonitrile under the conditions of the Meerwein reaction. As a result, we synthesized esters and nitriles of α,α -dihalogeno-3-arylpropanoic acid by this method. We have shown that better yields are observed for aryl diazonium bromides compared to aryl diazonium chlorides. The reaction conditions were optimized and it was found that the interaction of aryl diazonium bromides with the corresponding functionalized alkene in acetone/water (1:1) in the presence of small

amounts (0.45 mol%) of CuBr₂ as a catalyst provides the best results. It was found that the use of large amounts of catalyst contributes to the side Sandmeyer reaction and, consequently, the yield of the target product becomes lower.

The obtained nitriles and methyl esters of 3-aryl-2-bromo-2-chloropropanoic acids and nitriles of 3-aryl-3-bromo-2-chloro-2-methylpropanoic acids contain halogen atoms, which allows them to be considered as C-3 synthons for the construction of the thiophene nucleus. It was found that the cleavage of hydrogen bromide in 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles leads to 3-aryl-2-chloroacrylonitriles with almost quantitative yields, and a similar conversion for 3-aryl-2,2-dichloropropionitriles gives worse results. The interaction of 3-aryl-2-chloroacrylonitrile with methyl thioglycolate, in the presence of sodium methylate, does not stop at the stage of joining the mercapto group to the C=C bond, but continues by Thorpe-Ziegler cyclization, with the formation of methyl 3-amino-5-arylthiophene-2-carboxylates.

The Thorpe-Ziegler reaction of 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles with functionalized mercaptans was successfully implemented. This approach allowed to obtain a number of functionalized 5-aryl-3-aminothiophenes with ester, amide, nitrile, acyl groups or ethyl acrylate fragment in the 2 position of the thiophene cycle. The use of mercaptoacetic acid amides obtained by direct interaction of amines and mercaptoacetic acid allowed to obtain combinatorial libraries of N-substituted 3-amino-5-arylthiophene-2-carboxamides. At the same time, 2-substituted 3-amino-5-aryl-4-methylthiophenes were obtained by the interaction of 3-aryl-2-bromo-2-methyl-3-chloropropionitriles with functionalized mercaptans. 3-Aryl-2-bromo-2-methyl-3-chloropropionitriles are products of bromoarylation of 2-methyl-3-chloroacrylonitrile.

While the interaction of α -chlorocinnamionitriles with 4-chloroacetoacetic ester and sodium hydrosulfide, the reaction does not stop at the stage of closing the aminothiophene cycle. Subsequent tandem cyclization leads to the formation of 2-arylthieno[3,2-*b*]pyridine-5,7-(4*H*,6*H*)diones.

A new variant of the Fisselman reaction has been developed for the synthesis of substituted hydroxythiophenes by the interaction of methyl 3-aryl-2-bromo-2-chloropropanoates with functionalized mercaptans in the presence of sodium

methyrate as a base. The synthetic attractiveness of this method is shown, which allows to obtain 5-aryl-3-hydroxythiophenes functionalized in the 2 position.

The presence of amino or hydroxyl groups in 2-substituted 5-aryl-3-aminothiophenes and 5-aryl-3-hydroxythiophenes, respectively, allows the modification of such compounds and using them as convenient building blocks for the synthesis of thiophene-containing target compounds. We found that the 3-aminothiophenes diazotization takes place under classical conditions, and the resulting 3-thienyldiazonium salts are quite stable in contrast to 2-thienyldiazonium salts. The possibility of using 3-thienyldiazonium salts in the Meerwein reaction and intramolecular cyclization has been investigated. Interaction of 2-carbomethoxy-5-arylthiophene-3-diazonium bromides with α -chloroacrylonitrile or methyl 2-chloroacrylate produced methyl 3-(2-bromo-2-chloro-2-cyanoethyl)-5-arylthiophene-2-carboxylates and methyl 3-(2-bromo-2-chloro-3-methoxy-3-oxopropyl)-5-arylthiophene-2-carboxylates, respectively, which react with functionalized mercaptans to form the corresponding substituted amino- and hydroxybithiophenes. Besides, 2-carbomethoxy-5-arylthiophene-3-diazonium salts go into the azo coupling reaction easily. At the same time, diazonium salts based on amides of 5-aryl-3-aminothiophene-2-carboxylic acids proved to be unstable even in strongly acidic medium, and tend to be intramolecularly cyclized to form 3-phenyl-6-arylthieno[3,2-*d*][1,2,3]triazine-4(3*H*)-ones.

The aminothiophenes we have synthesized contain an amino group which is suitable for the formation of amides, which can serve as building blocks for further synthesis, as well as to form combinatorial libraries for bioscreening. Thus, we obtained acetamides and chloroacetamides of 3-amino-5-aryl-2-R-thiophenes. The mobility of the chlorine atom in chloroacetamides of 3-amino-5-aryl-2-R-thiophenes, which react smoothly with potassium thiocyanate to form substituted 2-((5-phenylthiophen-3-yl)imino)thiazolidin-4-ones, has been shown.

The free 4 position in the thiophene ring of 2-substituted 5-aryl-3-aminothiophenes is available for electrophilic substitution reactions. Chlorination of such aminothiophenes proceeds with the formation of 2-substituted 5-aryl-3-amino-

4-chlorothiophenes. In the case of the thiocyanation reaction, due to the presence of the amino group in the *ortho*-position to thiocyanate group, which is introduced, cyclization occurs with the formation of 4-substituted-6-arylthieno[3,4-d]thiazole-2-amines under the reaction conditions.

The combination of the amino group in the 3 position and the functional group in the 2 position of the thiophene cycle allows the construction of thiophene-containing condensed heterocyclic systems based on them. For example, 6-arylthieno[2,3-*b*]pyrazines were synthesized by the reduction of the nitro group in 3-amino-5-aryl-2-nitrothiophenes and condensation of the obtained 5-aryl-2,3-diaminothiophenes *in situ* with glyoxal.

It has been shown that in 3-amino-5-arylthiophene-2-carbonitriles the nitrile group serves as a synthetic precursor for the formation of the tetrazole ring. We obtained 5-aryl-2-(*1H*-tetrazole-5-yl)thiophene-3-amines by the [3+2] cycloaddition reaction of the nitrile and azide groups.

The possibility of modifying the 2-functionalized 5-aryl-3-hydroxythiophenes obtained by us via hydroxyl group in the O-alkylation reactions was investigated and the smoothness of such reactions as well as the annulation of the furan cycle with the formation of 3-hydroxy-5-aryl-2-R-thieno[3,2-*b*]furans was shown.

The scientific novelty of the results.

The efficiency of previously undescribed Meerwein reaction products, nitriles and methyl esters of 3-aryl-2-bromo-2-chloropropanoic acid and 3-aryl-2-bromo-2-methyl-3-chloropropanitriles, as C-3 synthons for the construction of 2-functionalized 3-amino- and 3-hydroxy-5-aryl(hetaryl)thiophenes under Thorpe-Ziegler and Fisselman reactions is shown. The universality of this approach to the formation of the thiophene cycle using a number of functionalized thiols and make it possible to introduce various aryl substituents in the 5 position of thiophene, which are not available sometimes when using other methods is shown.

The efficiency and convenience of using the obtained compounds as synthetic tool for the construction of target thiophene-containing systems, in particular, thieno[3,2-*b*]pyridine-5,7(*4H,6H*)diones, thieno[3,4d]thiazole-2-amines,

thieno[3,2-*d*][1,2,3]triazine-4-(3*H*)-ones and 3-hydroxy-5-aryl-2-R-thieno[3,2-*b*]furans was proved.

Key words: Meerwein arylation, arenediazonium salts, 3-aminothiophenes, Thorpe-Ziegler reaction, 3-hydroxythiophenes, Fiesselmann reaction, aminothierylthiazoles, thienotriazine-4(3*H*)-ones, thieno[3,2-*b*]pyridinediones, thieno[3,2-*b*]furans.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних (Scopus та Web of Science)

1. Batsyts, S. 2-Bromo-2-chloro-3-arylpropanenitriles as C-3 Synthons for the Synthesis of Functionalized 3-Aminothiophenes / S. Batsyts, **M. Shehedyn**, E. A. Goresnik, M. D. Obushak, A. Schmidt, Y. V. Ostapiuk // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 2019, № 48. – P. 7842–7856. DOI: 10.1002/ejoc.201901512. **Квартиль – Q1**; *Особистий внесок здобувача полягає у синтезі 3-аміно-5-арилтіофенів, роботі з літературними джерелами, інтерпретації результатів досліджень.*
2. Ostapiuk, Y. V. Bromoarylation of Methyl 2-Chloroacrylate under Meerwein Conditions for the Synthesis of Substituted 3-Hydroxythiophenes / Y. V. Ostapiuk, **M. Shehedyn**, O. V. Barabash, B. Demydchuk, S. Batsyts, C. Herzberger, A. Schmidt // Synthesis. – 2022. – Vol. 54, №03. – P. 732–740. DOI: 10.1055/s-0040-1719849. **Квартиль – Q1**; *Особистий внесок здобувача полягає у одержанні заміщених 3-гідрокситіофенів, роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень.*

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Остап'юк Ю. Синтез 2-(R-феніл)тієно[3,2-b]піридин-5,7(4H,6H)-діонів / Ю. Остап'юк, М. Кравець, **М. Шегедин**, Л. Остап'юк // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2016. – Вип. 57, Ч. 2. – С. 379–382. *Особистий внесок здобувача полягає у отриманні тієно[3,2-b]піридиндіонів, роботі з літературними джерелами, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
2. **Шегедин М.** Синтез 3-феніл-6-(R-феніл)тієно[3,2-d][1,2,3]триазин-4(3H)-онів / М. Шегедин, М. Кравець, Ю. Остап'юк / Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2017. – Вип. 58, Ч. 2. – С. 308–312. *Особистий внесок здобувача полягає у одержанні 3,6-дизаміщених тієно[3,2-d][1,2,3]триазинонів, роботі з літературними джерелами, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
3. **Шегедин М.** Синтез амідів 3-аміно-2-карбметокситіофенів / М. Шегедин, О. Барабаш, М. Кравець, Ю. Остап'юк / Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2020. – Вип. 61, Ч. 2. – С. 308–313. DOI: 10.30970/vch.6102.308. *Особистий внесок здобувача полягає у отриманні амідів 3-аміно-2-карбметокситіофенів, роботі з літературними джерелами, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

*Апробація основних результатів дослідження на конференціях, симпозіумах,
семінарах тощо*

1. Обушак М. Д. Заміщені 2- і 3-амінотіофени: синтез та застосування / М. Д. Обушак, Ю. Остап'юк, О. Шийка, Н. Походило, В. Матійчук, М. Тупичак, М. Кравець, **М. Шегедин** // XXIV Українська конференція з органічної хімії / Тези доп., 19–23 вересня, 2016. – Полтава. – С. 5.
2. **Шегедин М.** Конструювання заміщених 3-амінотіофенів та їх застосування / М. Шегедин, Ю. Остап'юк, М. Д. Обушак // XVIII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» / Тези доп., 17–19 травня, 2017. – Київ. – С. 122.
3. **Шегедин М.** Конструювання 2,5-заміщених 3-гідрокситіофенів на основі продуктів аніонарилювання функціоналізованих олефінів / М. Шегедин, О. Барабаш, Ю. Остап'юк // XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» / Тези доп., 15–17 травня, 2019. – Київ. – С. 130.
4. **Шегедин М.** Хлорометакрилонітрили в умовах реакції Меєрвейна / М. Шегедин, А. Угринчук, Ю. Остап'юк // XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019» / Тези доп., 3–5 червня, 2019. – Львів. – С. 036.
5. **Шегедин М.** Синтез заміщених 5-тіофен-2-іл-1Н-тетразолів на основі 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилів / М. Шегедин, О. Барабаш, М. Остап'юк, Ю. Остап'юк // XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021» / Тези доп., 31 травня – 2 червня, 2021. – Львів. – С. 011.
6. **Шегедин М.** Синтез 2-заміщених 5-арил-3-гідрокситіофенів на основі продуктів бромоарилування метил 2-хлороакрилату, та їх перетворення / М. В. Шегедин, О. В. Барабаш, Ю. В. Остап'юк // II Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» / Тези доп., 1–3 червня, 2022. – Луцьк. – С. 28–30.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 КОНСТРУЮВАННЯ ПОХІДНИХ 3-АМІНО- ТА 3-ГІДРОКСИТІОФЕНУ І ЇХ МОДИФІКАЦІЯ	21
1.1 Синтез та властивості похідних 3-амінотіофену	21
<i>1.1.1 Одержання 3-амінотіофенів</i>	22
<i>1.1.2 Модифікація похідних 3-амінотіофену</i>	30
1.2 Синтез та властивості похідних 3-гідрокситіофену	39
<i>1.2.1 Одержання 3-гідрокситіофенів</i>	40
<i>1.2.2 Модифікація похідних 3-гідрокситіофену</i>	47
1.3 Продукти аніонарилювання функціоналізованих олефінів в синтезі гетероциклічних сполук	53
РОЗДІЛ 2 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТУ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	59
2.1 Синтез 3-амінотіофенів	59
<i>2.1.1 Хлороакрилонітрили в умовах реакції Меєрвейна</i>	61
<i>2.1.2 Продукти бромоарилування хлороакрилонітрilів у синтезі заміщених 3-амінотіофенів</i>	65
2.2 Синтез 3-гідрокситіофенів	76
<i>2.2.1 Метил 2-хлороакрилат в умовах реакції Меєрвейна</i>	77
<i>2.2.2 Синтез 2-функціоналізованих 5-арил-3-гідрокситіофенів</i>	79
2.3 Модифікація 5-арил-3-амінотіофенів	81
2.4 Модифікація 5-арил-3-гідрокситіофенів	91
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	95
ВИСНОВКИ	192
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	194
ДОДАТОК А	222
ДОДАТОК Б	257
ДОДАТОК В	261

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DMCO – диметилсульфоксид;
DMFA – N,N-диметилформамід;
ТГФ – тетрагідрофуран;
LDA – діізопропіламід літію;
DBU – 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен;
Woc – трет-бутилоксикарбонільна захисна група;
in situ – без виділення із реакційної суміші;
Ts, p-Ts – *p*-толуенсульфонільна група;
Bn – бензил;
Ac – ацетил;
Alk – алкіл;
Ar – арил;
Et – етил;
Me – метил;
Ph – феніл;
Hal – галоген;
t-Bu, t-Bu – третбутил;
n-Bu, Bu – н-бутил;
i-Pr – ізопропіл;
DMAc – диметилацетамід;
DCE – 1,2-дихлороетан;
EWG – електроноакцепторна група;
TBAI – тетра-*n*-бутиламоній йодид;
TBHP – трет-бутил гідропероксид;
Tf₂O – трифторометансульфоновий ангідрид;
Py, Pyr – піридин;
bpy – 2,2'-біпіридин;
Bz – бензоїльна група;

NBS – N-бромосукцинімід;
NCS – N-хлоросукцинімід;
dppb – 1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан;
PIDA – фенілійод (III) діацетат;
ІПС – ізопропанол;
BOP – бензотриазол-1-іл-окси-три-(диметиламіно)-фосфонійгексафторофосфат;
DIEA – N,N-диізопропілетиламін;
TFA – трифторооцтова кислота;
TFAA – трифторооцтовий ангідрид;
DABSO – 1,4-дізабіцикло(2.2.2)октан біс(діоксид сірки);
ppu – 2-фенілпіридин;
dba – три(дибензиліденацетон)дипаладій (0);
PyBOP – бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію гексафторофосфат;
DIAD – диізопропіл азодикарбоксилат;
LiHDMS – біс(триметилсиліл)амід літію;
AIBN – азобісізобутиронітрил;
реагент Лоуссона – 2,4-біс(4-метоксифеніл)-2,4-біс(сульфаніліден)-
1,3,2λ⁵,4λ⁵-дитіадифосфетан;
ТШХ – тонкошарова хроматографія;
ЯМР – ядерний магнітний резонанс;
[D₆]DMSO, [D₆]ДМСО – ДМСО дейтерований;
CDCl₃ – хлороформ дейтерований;
CD₃OD – метанол дейтерований;
м.ч. – мільйонні частки;
Т пл. – температура плавлення;
Т кип. – температура кипіння.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження та її актуальність. Тіофеновий каркас часто є фрагментом молекул як природного походження, так і синтетичних практично значимих сполук. Заміщені 3-аміно- та 3-гідрокситіофени важливий клас тіофенових похідних; вони входять до складу багатьох лікарських засобів, пестицидів та оптоелектронних матеріалів. Постійний розвиток медичної, фармацевтичної хімії та хімії матеріалів викликає потребу отримання та дослідження нових сполук такого типу, і вивчення підходів до їх синтезу і модифікації.

Прогрес у хімії 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів значною мірою визначається доступністю та варіативністю високореакційноздатних ациклічних попередників, які використовують у реакціях циклізації. Тому розробка нових підходів до синтезу та циклізації таких сполук є актуальним завданням органічної хімії.

Взаємодія арендіазонієвих солей з ненасиченими сполуками в умовах реакції Меєрвейна є зручним і доступним методом одностадійного отримання реагентів для синтезу гетероциклічних сполук різних типів. Застосування нових субстратів у реакції Меєрвейна відкриває доступ до нових сполук. Продукти галогеноарилування 2-хлороакрилонітрилу, 2-метил-3-хлороакрилонітрилу та метил 2-хлороакрилату є синтетичними еквівалентами С3-синтону, які можна використати у конструюванні тіофенового циклу з аміно- чи гідрокси- групою у положенні 3 тіофенового циклу, але раніше таких досліджень не проводили. У цій роботі успішно здійснено циклізації таких продуктів галогеноарилування з різноманітними сполуками, що збагатило хімію тіофену новими реагентами та новими синтетичними підходами.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами, грантами. Наукова робота велась згідно з планом аспірантської підготовки у рамках держбюджетної теми «Однореакторні і тандемні реакції у конструюванні

гетероциклів та пошук біоактивних сполук і матеріалів для органічної електроніки» (0118U003610).

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у розробці нових підходів до синтезу 2,5-заміщених 3-амінотіофенів на основі продуктів бромоарилування 2-хлороакрилонітрилу чи 2-метил-3-хлороакрилонітрилу, та 2,5-заміщених 3-гідрокситіофенів на основі продуктів бромоарилування метил 2-хлороакрилату і вивчення хімічних властивостей отриманих похідних тіофену.

Для досягнення цієї мети передбачалось вирішити такі *завдання*:

- дослідити можливість аніонарилювання арилдіазонієвими та гетарилдіазонієвими солями хлороакрилонітрилів та метил 2-хлороакрилату;
- провести циклізацію продуктів галогеноарилування з меркаптопохідними;
- дослідити можливість модифікації отриманих заміщених 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів і синтезу біциклічних похідних тіофену.

Об'єкт дослідження: реакції арилювання за Меєрвейном, циклізація Торпа-Циглера, циклізація Фіссельмана, тандемні циклізації, реакції ацилювання, алкілювання, електрофільного заміщення.

Предмет дослідження: синтез продуктів бромоарилування хлороакрилонітрилів та метил 2-хлороакрилату; отримання 2-заміщених 3-аміно- і 3-гідрокси-5-арилтіофенів та біциклічних похідних тіофену; вивчення хімічних властивостей отриманих похідних 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів.

Методи дослідження: органічний синтез, спектральні методи (ЯМР-спектроскопія на ядрах ^1H та ^{13}C , мас-спектрометрія, ІЧ-спектроскопія), рентгеноструктурний аналіз (РСА), елементний аналіз, хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше здійснено бромоарилування 2-хлороакрилонітрилу, 2-метил-3-хлороакрилонітрилу і метил 2-хлороакрилату, та отримано 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрили, 3-арил-2-бромо-3-хлоропропіонітрили і метил 3-арил-2-бромо-2-хлоропропаноати відповідно. Оптимізовано умови реакції Меєрвейна для досліджених субстратів. З'ясовано, що у таких синтезах можна ефективно застосовувати не лише

арендіазоній броміди, але й діазонієві солі отримані діазотуванням метил 5-арил-3-амінотіофен-2-карбоксилатів.

Вперше застосовано продукти реакції Меєрвейна в синтезі заміщених тіофенів, в умовах реакції Торпа-Циглера та Фіссельмана – розроблено синтез 2-функціоналізованих 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофенів, а також аміно- та гідроксибітіофенів. Розроблено каскадну циклізацію 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрилів з формуванням 2-арилтієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів.

Розроблено методи синтезу біциклічних похідних тіофену на основі синтезованих нами 2-функціоналізованих 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофенів. Отримано не описані раніше заміщені тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-они, (тіофен-3-іл)-2-імініотіазолідин-4-они, 2-амінотієно[3,4-*d*]тіазоли, (5*H*-тетразол-5-іл)тіофену, 1-(3-гідрокси-5-арилтієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-они, 3-гідрокси-5-арил-2-*R*-тієно[3,2-*b*]фурани. Здійснено анелювання піразинового циклу до наявного тіофенового ядра та отримано низку 6-арилтієно[2,3-*b*]піразинів.

Практичне значення одержаних результатів. Досліджено нові субстрати в реакції Меєрвейна, та продемонстровано синтетичну привабливість отриманих нітрилів та естерів дигалогенопропанових кислот у синтезі заміщених 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів. Розроблено методи синтезу нових похідних 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофену, тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-онів, тієніліміно-тіазолідин-4-они, тієно[3,4-*d*]тіазолів, тетразолілітіофенів, тієно[3,2-*b*]фуранів та тієно[2,3-*b*]піразинів. Сполуки цих типів, які одержано у даній роботі, неможливо або важко синтезувати іншими методами. Деякі з розроблених методів придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук і дослідження їхньої біологічної активності.

Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі даних спектральних досліджень та систематизації літературних даних і отриманих експериментальних результатів. Інтерпретація та обговорення результатів досліджень проводилася разом з науковим керівником доц. Остап'юком Ю. В. та асп. Барабаш О. В. Спектральні дослідження та

рентгеноструктурний аналіз проведені у рамках співпраці з колегами із закордонних університетів — Бацицом С., Кравцем М., Горешніком Є., Шмідтом А. Здобувач особисто презентував результати роботи на наукових конференціях різних рівнів.

Апробація матеріалів дисертації. Результати та основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на українських та міжнародних наукових конференціях: XXIV Українській конференції з органічної хімії (19–23 вересня, 2016. Полтава); XVIII Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (17–19 травня, 2017. Київ.); XX Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (15–17 травня, 2019. Київ); XVII Науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2019» (3–5 червня, 2019. Львів); XVIII Науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2021» (31 травня – 2 червня, 2021. Львів); II Міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» (1–3 червня, 2022. Луцьк).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 друкованих наукових праць, з яких 3 статті у науковому фаховому виданні України, 2 – у закордонних наукових виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз даних (1 квартиль) та 6 тез доповідей на наукових та науково-практичних конференціях.

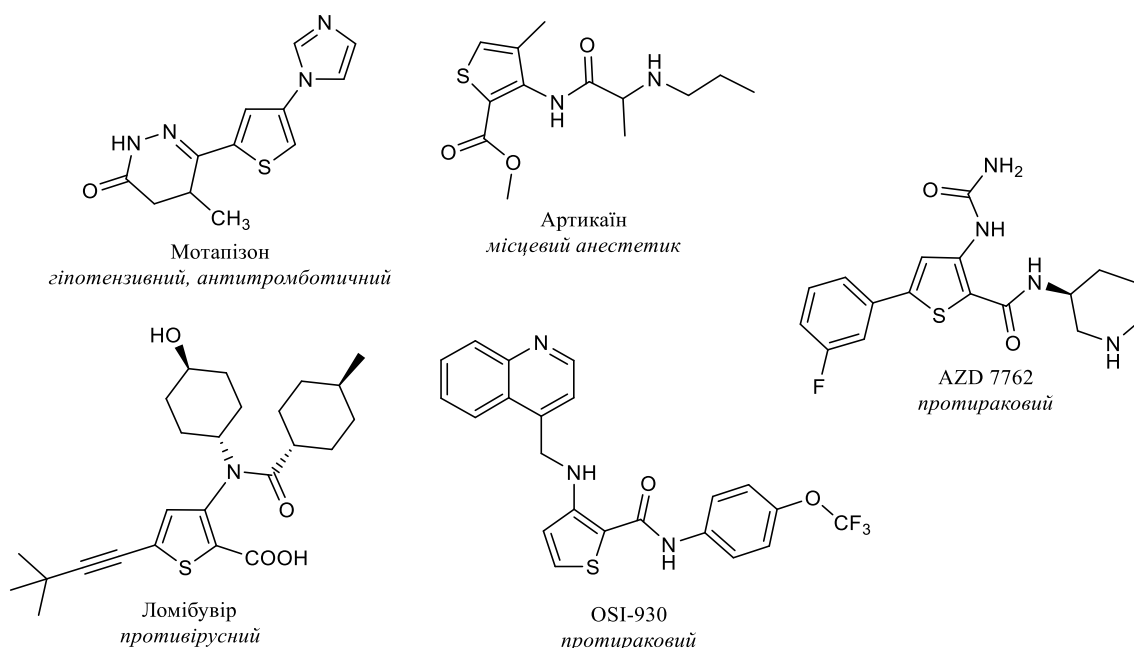
Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (215 посилань) та трьох додатків; містить 2 таблиці та 9 рисунків. Загальний обсяг дисертації – 263 сторінки; обсяг, який займають ілюстрації, таблиці, список джерел використаної літератури та додатки, становить 103 сторінки.

РОЗДІЛ 1 КОНСТРУЮВАННЯ ПОХІДНИХ 3-АМІНО- ТА 3-ГІДРОКСИТІОФЕНУ І ЇХ МОДИФІКАЦІЯ

1.1 Синтез та властивості похідних 3-амінотіофену

Похідні тіофену є важливим класом гетероциклічних сполук, що зумовлено широкими можливостями їх практичного застосування. Найперше, слід відзначити, що тіофеновий цикл міститься в структурі багатьох біологічно активних сполук, а також похідні тіофену слугують основою різноманітних електропровідних, напівпровідникових, оптоелектронних речовин та матеріалів для сонячних батарей [1 – 4].

Серед похідних тіофену заміщені 3-амінотіофени займають особливе місце. Завдяки аміногрупі, вони можуть слугувати зручним синтетичним інструментом для введення тіофенового циклу в цільову молекулу [5]. Також похідні 3-амінотіофену проявляють різноманітну біоактивність [6], і знаходять застосування в хімії матеріалів [7]. На схемі представлено деякі похідні 3-амінотіофену, які застосовують у медичній практиці, чи які перебувають на стадії клінічних досліджень:

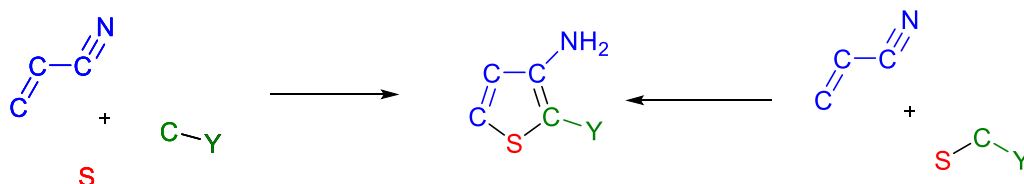


Тому розробка нових зручних підходів до синтезу та вивчення властивостей заміщених 3-амінотіофенів є актуальним завданням.

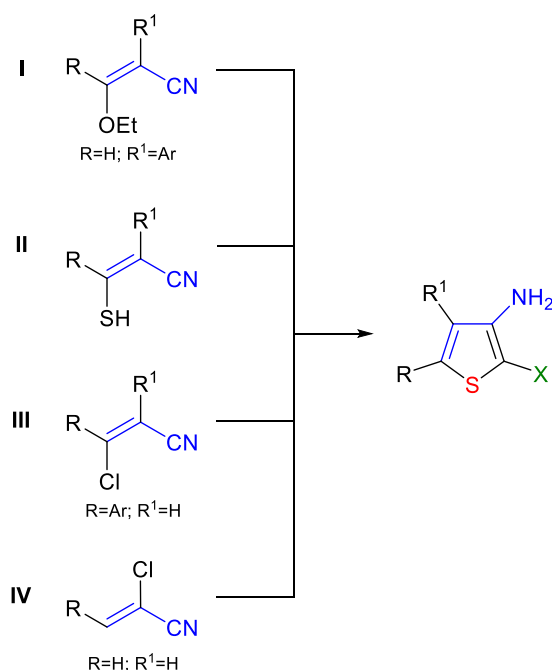
1.1.1 Одержання 3-амінотіофенів

Вперше похідні 3-амінотіофену отримані в 1926 р. науковцями Вільгельмом Стейнкопфом та Полом Мюллером [8]. За майже століття наукових досліджень було розроблено чимало підходів до отримання таких сполук. Основна частина методів передбачає введення аміногрупи одночасно з формуванням тіофенового циклу. Інша – модифікацію вже сформованого тіофенового ядра (відновлення нітро- чи азидогрупи, реакція Бухвальда, реакція Сузукі, перегрупування Гофмана та перегрупування Курціуса).

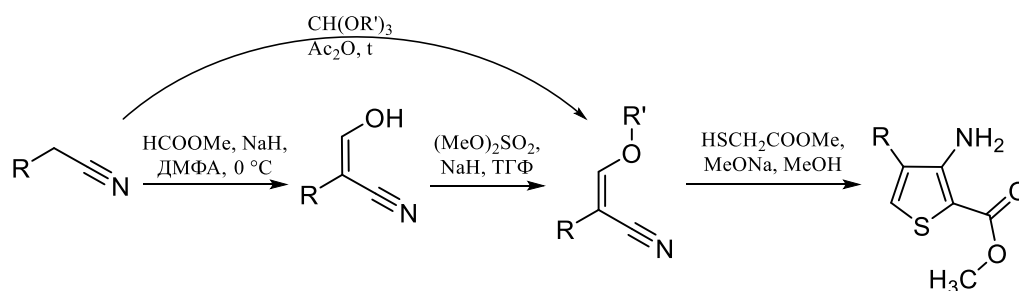
Найбільш зручним, для одночасного формування тіофенового циклу та аміногрупи в положенні 3, є C–C–C–N синтон:



Очевидно, що синтетичними еквівалентами такого синтона є заміщені акрилонітрили та пропіолонітрили. Застосування таких ненасичених функціоналізованих нітрilів **I-IV** у дво- або трикомпонентних реакціях циклізації, дозволяє отримувати 3-амінотіофени з різноманітними замісниками в 2, 4 та 5 положеннях тіофенового циклу:

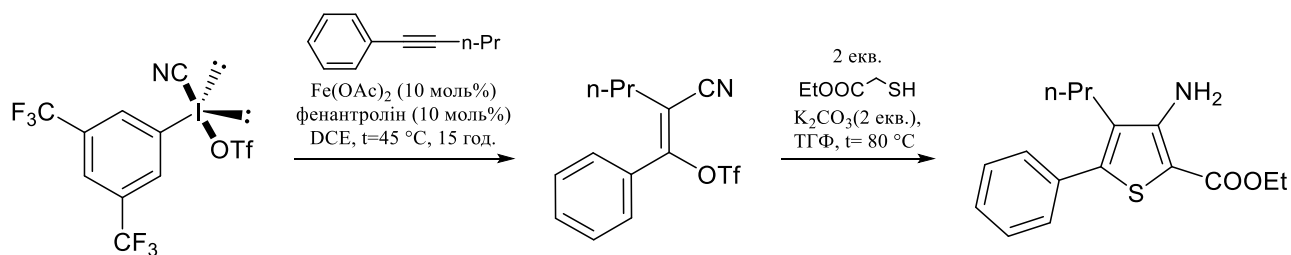


Описано декілька прикладів використання заміщених β -оксинітрилів I [9, 10]. Вихідні β -оксинітрили отримують з ацетонітрилів з акцепторними замісниками [10, 11, 12] формілюванням та наступним алкілюванням [12], або ж, частіше, взаємодією з ортоестерами [10, 11]. Наступна взаємодія 3-алкоксиакрилонітрилу з естером тіоглікової кислоти дозволяє отримувати 4-арил- чи 4-арилсульфонілзаміщені метил 3-амінотіофен-2-карбоксилати.

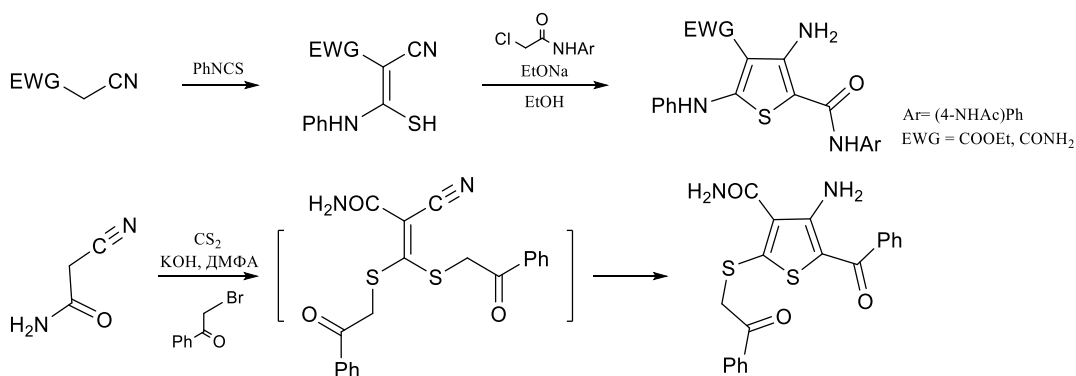


R=Ph, 4-MeO-Ph, 3-F-Ph, 4-F-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, бензо[b]фурил-2, тісніл-2, [диметил-2,5-тісніл]-3.

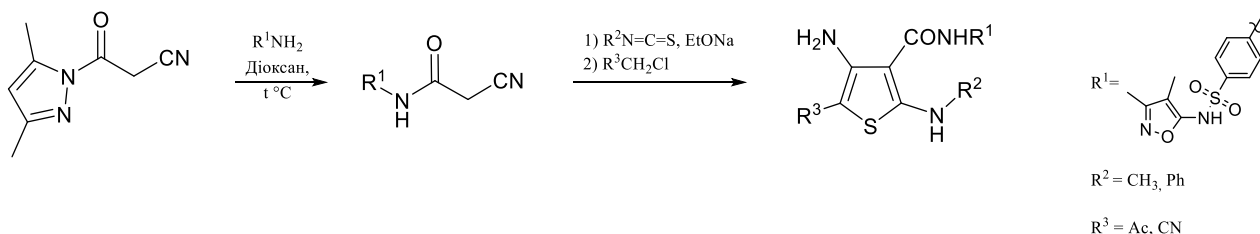
Тобто межі використання реакції визначаються колом доступних арилацетонітрилів. Дещо розширює коло доступних для введення в тіофеновий цикл замісників реакція ціанотрифлатування алкінів, з використанням важкодоступних арил(ціано)йодонітрифлатів, та наступна циклізація отриманих 3-трифлатоакрилонітрилів [9].



Схожим підходом є застосування тіоаналогів β -оксинітрилів – заміщених 3-меркаптоакрилонітрилів, як еквівалентів S–C–C–N синтона. Взаємодією метиленактивних сполук з ізотіоціанатами [13] чи CS₂ [14] отримують 2-заміщені 3-меркапто-3-(феніламіно)акрилонітрили та 3,3-димеркаптоакрилонітрили відповідно. Наступне алкілювання таких меркаптонітрилів галогенопохідними та циклізація за наявності основи дозволяє отримати заміщені 5-аміно- та 5-меркапто-3-амінотіофени:

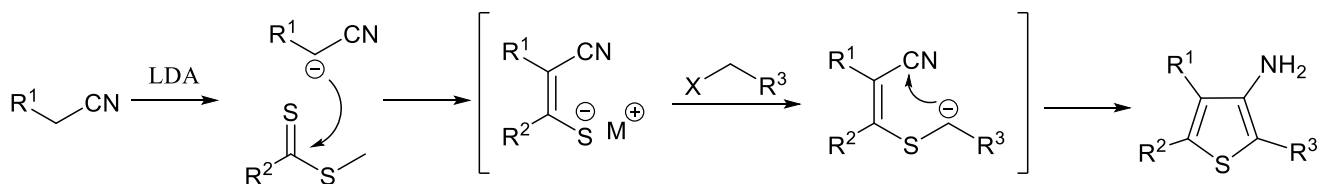


Лише пізніше було дещо розширено коло придатних для такого синтезу ізотіоціанатів, амідів ціаноцтової кислоти та галогенопохідних [15]:



Автори також продемонстрували антибактерійну активність таких сполук.

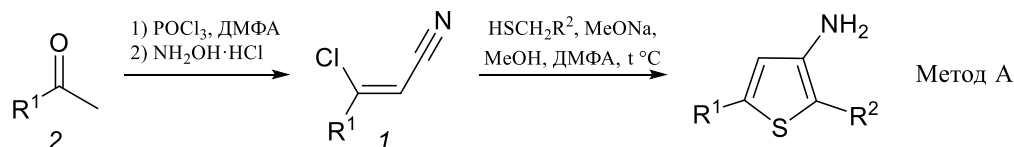
Зовсім недавно було запропоновано синтез заміщених 3-меркаптоакрилонітрилів взаємодією ацетонітрилів, які містять активну метиленову групу, з дитіоестерами за наявності LDA [16]. А наступне алкілювання галогенопохідними та циклізація під дією LDA приводить до формування похідних 3-амінотіофену:



Широке застосування в синтезі заміщених 3-амінотіофенів знайшли галогеноакрилонітрили. Безумовно, найбільше застосування мають саме заміщені β -хлороакрилонітрили **III** [17–26], що зумовлено простотою їх синтезу.

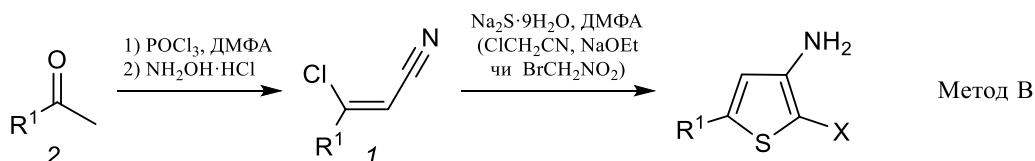
Основним методом синтезу 3-арил(гетарил)-3-хлороакрилонітрилів є взаємодія заміщених ацетофенонів чи їх гетероаналогів з комплексом Вільсмаєра-Хаака, та наступна дія гідроксиламіну. Подальша циклізація 3-арил(гетарил)-3-хлороакрилонітрилів може бути реалізована одностадійно (метод А) чи двостадійно (метод В).

Метод А полягає у взаємодії нітрилу **1** з заміщеними меркаптанами за наявності алкоголятів натрію як основ. Описано використання α -меркапто-3',4',5'-триметоксиацетофенону (через нестабільність отримують *in situ*) [27], амідів [28] та естерів меркаптооцтової кислоти [18, 19, 21–24, 29] як тільної компоненти:



R¹ = Ph, 2-тієніл, 3-тієніл, піридин-4-іл, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 2-Cl-Ph, 3,4-Cl₂-Ph, 4-Br-Ph, 4-I-Ph, 4-Me-Ph, 4-MeO-Ph, 3-MeO-Ph, 3,4-(MeO)₂-Ph, 3,4,5-(MeO)₃-Ph, 4-EtO-Ph, 4-CF₃-Ph, 4-NO₂-Ph, 3-NO₂-Ph.
R² = COOMe, COOEt, 3,4,5-(MeO)₃бензоїл.

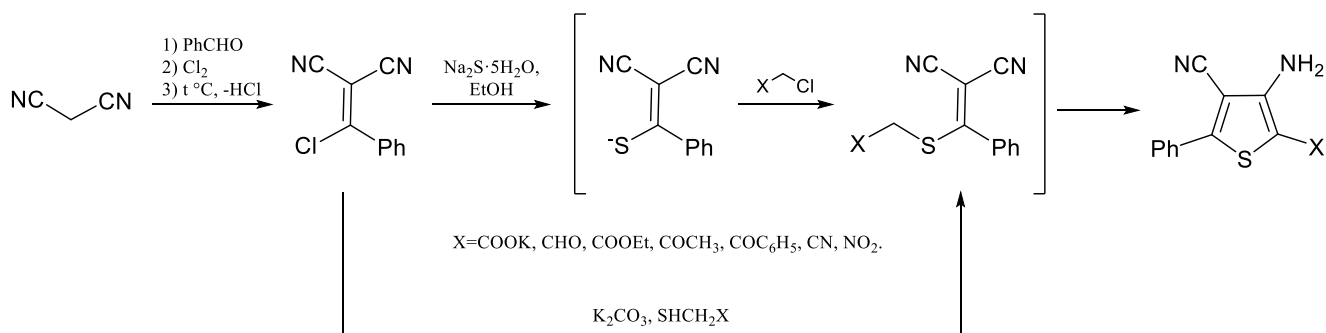
Метод В полягає у послідовній взаємодії 3-арил-3-хлороакрилонітрилів **1** з Na₂S та функціоналізованими галогенопохідними. Описано можливість введення таким методом [25, 26] нітро- та нітрильної груп в положення 2 тіофенового циклу:



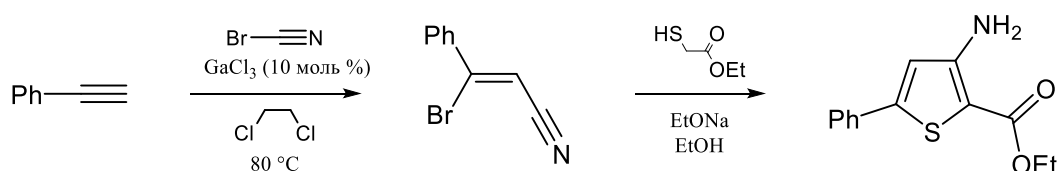
R¹ = 4-Me-Ph, 4-MeOPh, 4-NO₂-Ph, 4-Cl-Ph, 4-F-Ph, 4-Ph-Ph, t-Bu
X = CN, NO₂

Отже, такий підхід дозволяє отримувати 2-заміщені 5-арил-3-амінотіофени, причому варіативність арильного замісника визначається доступністю вихідних кетонів **2**. Однак, слід відзначити, що умови такого синтезу накладають обмеження на коло можливих замісників в арильному фрагменті. Окрім того в більшості випадків синтез нітрилів **1** обмежується донорними замісниками в ароматичному ядрі, оскільки акцепторні замісники призводять до зниження виходу цільових нітрилів.

К. Гевальд запропонував синтез β -хлороцінамонітрилів конденсацією бензальдегідів з малонодинітрилом та наступним хлоруванням-дегідрохлоруванням бензиліденмалонодинітрилу [30]. Він реалізував синтез амінотіофенів застосувавши дво- чи трикомпонентну циклізацію:

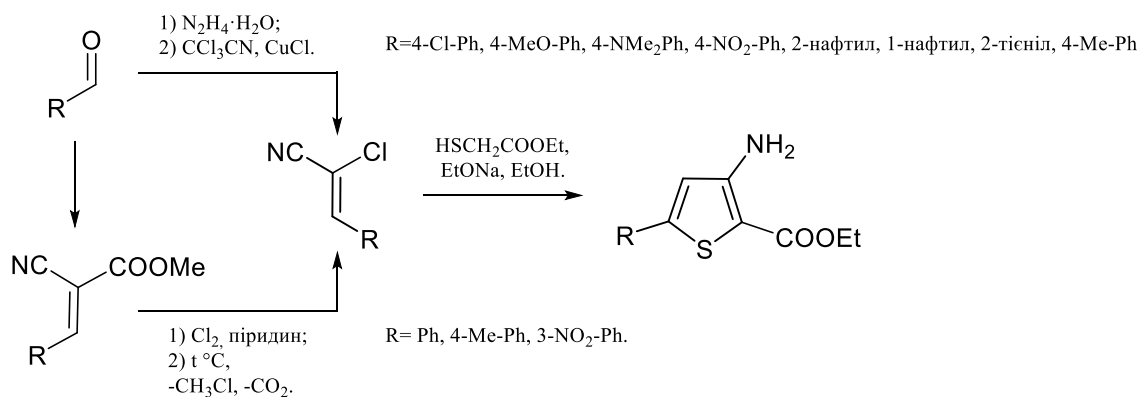


Кюїчі Оха та колеги [17] запропонували реакцію бромоціанування фенілацетилену дією бромоціану за наявності GaCl_3 з утворенням β -бромоціаномнітрилу, який здатний вступати в реакцію з етил меркаптоацетатом:

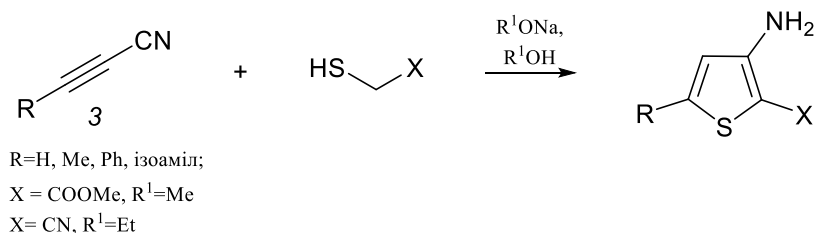


Водночас, описано лише декілька прикладів застосування важкодоступних α -галогеноакрилонітрилів **IV** [31, 32] для синтезу 3-амінотіофенів.

3-Арил-2-хлороакрилонітрили отримують взаємодією бензальдегідів з трихлороацетонітром [31], або ж конденсацією з ціаноцтовим естером та наступним хлоруванням-декарбоксилюванням [32], причому добрі результати отримано за наявності донорних замісників в альдегіді. Взаємодія таких α -галогеноціаномнітрилів з етилтіогліколятом протікає з утворенням етил 5-арил-3-амінотіофен-2-карбоксилатів:

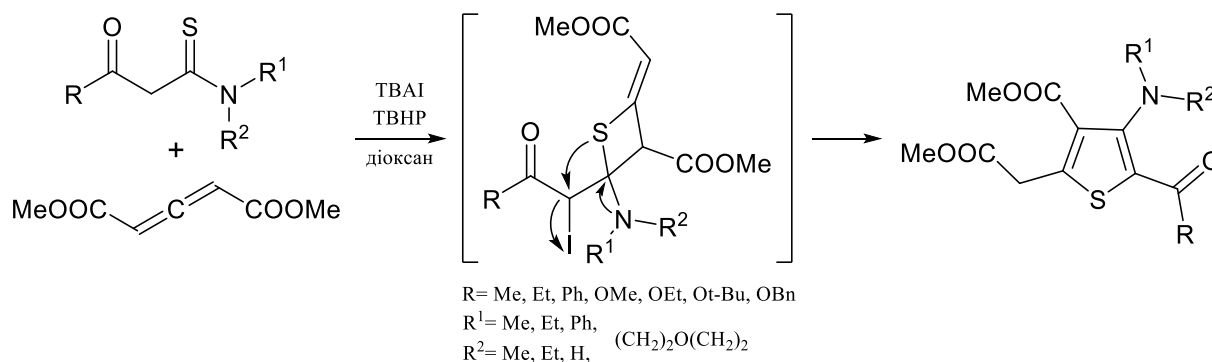


Попри очевидну синтетичну привабливість, через важкодоступність, описано тільки два приклади синтезу 3-амінотіофенів виходячи з 1-ціаноалкінів **3** [33, 34]:

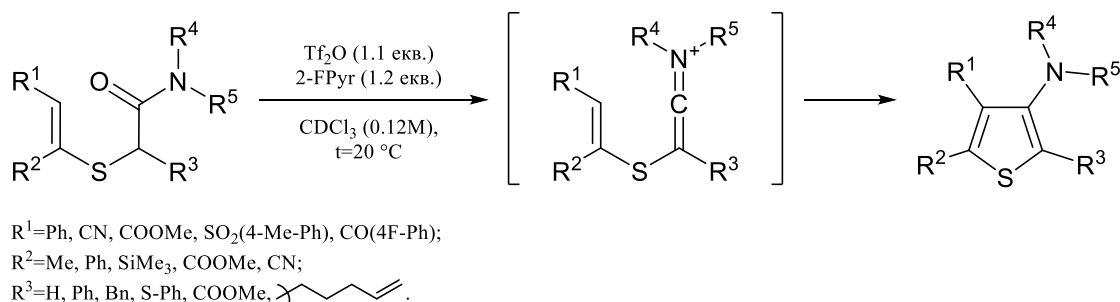


Вихідні пропіолонітрили синтезують амонілізом естерів відповідних пропіолових кислот та наступною дегідратацією отриманих амідів [34], або ж ціануванням літєвих солей відповідних алкінів [33].

Цікаве рішення для синтезу N,N-диалкільованих 3-амінотіофенів було запропоноване групою Ден Вей-Піна, що ґрунтується на приєднанні за Міхаелем тіоамідів до алєнів з наступним алкілюванням атома сірки та подальшою рециклізацією [35]:

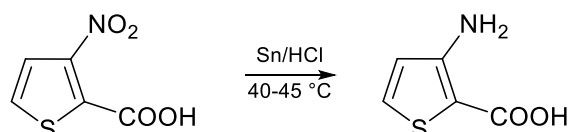


Зовсім недавно була розроблена внутрішньомолекулярна циклізація N-замішених 2-(вінілтіо)ацетамідів, яка дозволяє отримувати N,N-дизаміщенні 3-амінотіофени. Реакція протікає під дією трифторометансульфонового ангідриду, з утворенням, як інтермедиату, вінілтіокетенімінієвої солі [36]:

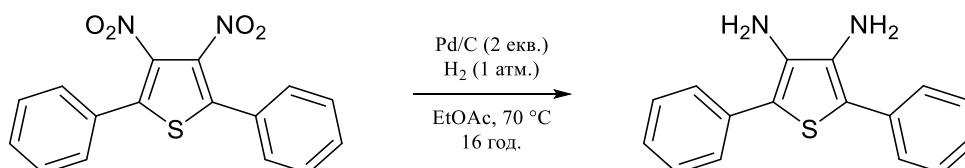


Однак, на жаль, слабким місцем такого синтезу є одержання вихідних 2-(вінілтіо)ацетамідів.

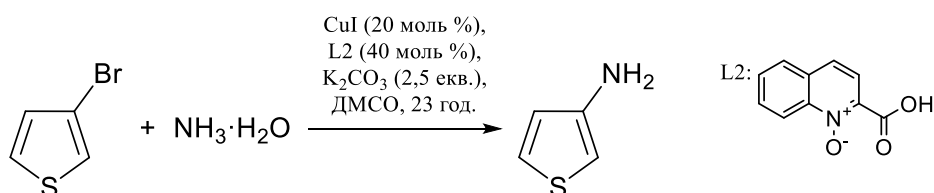
Звісно, що попри цінність використання ациклічних попередників для конструювання похідних 3-амінотіофену, не варто нехтувати методами введення аміногрупи у вже сформований тіофеновий цикл. Наприклад, відновлення нітрогрупи було одним з перших методів отримання 3-амінотіофенів. Вперше така реакція відновлення 3-нітротіофенів дією олова в хлоридній кислоті була описана Вільгельмом Стейнкопфом та Полом Мюллером в 1926 р. [8]:



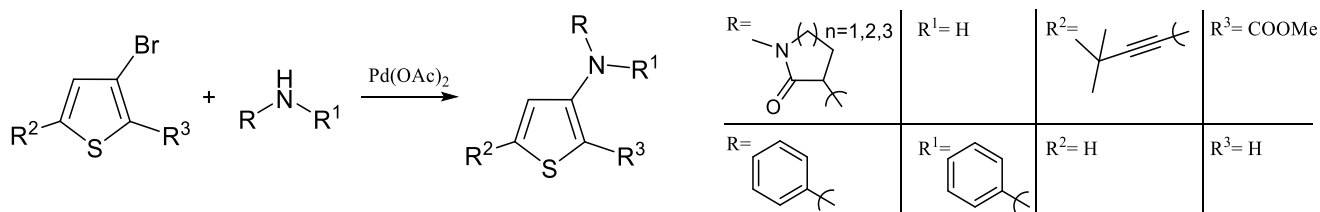
Відновлення нітрогрупи має практичне значення і сьогодні для отримання різноманітних 3-амінотіофенів, як структурних блоків для отримання цільових сполук [18, 37, 38]. Наприклад, Сюгуан Лю зі співавторами показали можливість каталітичного відновлення 3,4-динітротіофенів [39]:



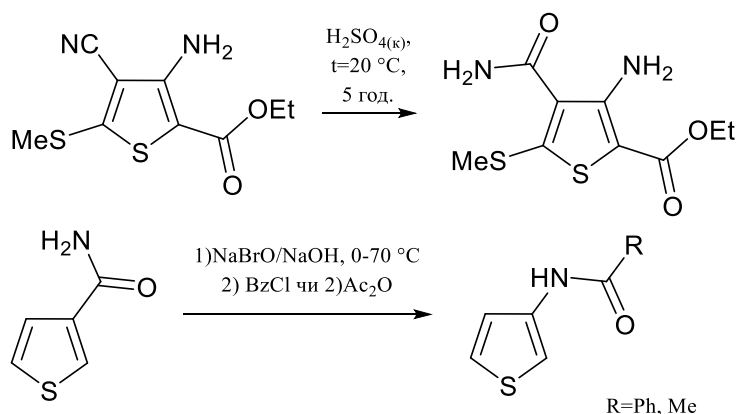
Зручними попередниками для введення аміногрупи можуть слугувати галогенотіофени. Оскільки тіофенове ядро є π-надлишковим, нуклеофільне заміщення в таких сполуках є утрудненим. Попри це, описано купрокаталітичне амінування 3-бромотіофену [40]:



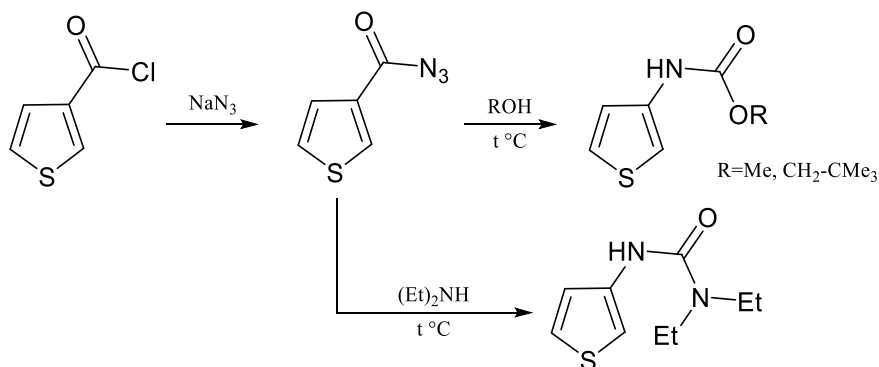
Все ж зручнішим та універсальнішим підходом до заміщення галогену на аміногрупу є реакція Бухвальда-Хартвіга – Pd-каталітичне формування C-N зв'язку при взаємодії 3-бромотіофенів з первинними [41] чи вторинними амінами [42].



Вихідними сполуками для отримання 3-амінотіофенів можуть слугувати також аміді тіофен-3-карбонових кислот. Попри можливу чутливість тіофенового ядра до окиснення, все ж для таких амідів перегрупування Гофмана було успішно реалізоване і знаходить практичне застосування [43, 44, 45]. Очевидно, що основною перешкодою для застосування такого синтезу є наявність в молекулі лабільних груп.

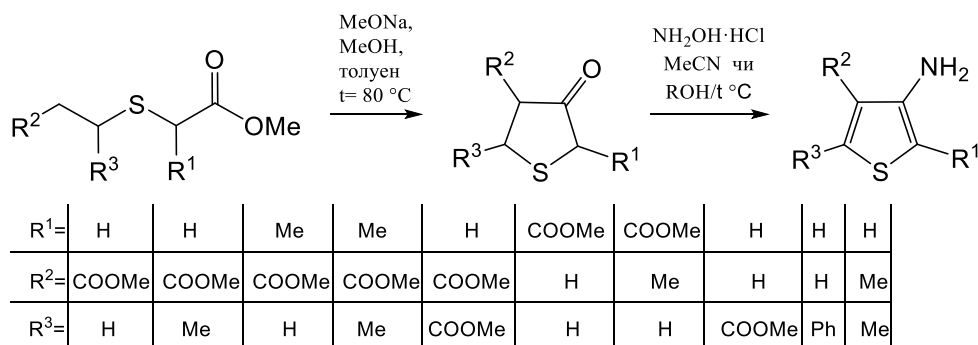


Уолтер Маккарті з співавторами показали можливість синтезу заміщених 3-амінотіофенів застосовувачи перегрупування Курціуса [46, 47]:



Однак подальші дослідження показали застосовність цього методу до дуже лімітованого кола тіофен-3-карбонових кислот [48, 49] та низькі виходи продуктів реакції.

Конверсія 3-оксотетрагідротіофенів, продуктів реакції Дікмана, у відповідні 3-амінотіофени, як показав Міхаель Вуд з співавторами [50], легко протікає при їх кип'ятінні з гідрохлоридом гідроксиламіну в полярному розчиннику:



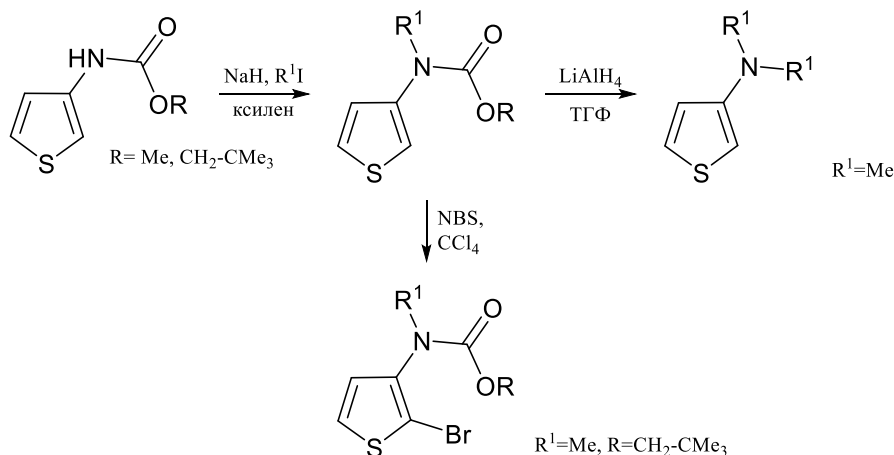
Отже, функціоналізовані акрилонітрили, синтетичні еквіваленти пропіолонітрилу, мають важливе значення як вихідні речовини для конструювання поліфункційних 3-амінотіофенів. Зважаючи на велику кількість повідомлень про біологічну активність похідних 3-амінотіофену [5, 6], можна відзначити значний потенціал для практичного і, зокрема, фармацевтичного використання сполук цього класу.

1.1.2 Модифікація похідних 3-амінотіофену

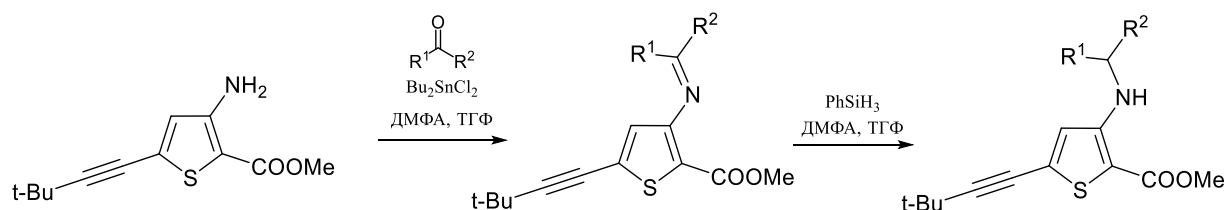
3-Амінотіофени є зручними будівельними блоками для конструювання цільових тіофенвмісних сполук, наприклад, тієноімідазолів, тієнопіримідинів, тієнопіразинів, тієнодіазепінів, тієнооксазинів, тієнотріазолопіримідинів, тієноіндолів. Наявність аміногрупи та інших функційних груп відкриває широкі можливості для модифікації заміщених тіофенів. Також наявність вільного положення в тіофеновому циклі робить можливим проведення електрофільного заміщення.

Наприклад, аміногрупа в похідних тіофену дозволяє проводити модифікацію за допомогою реакцій алкілювання [46, 51, 52] та ацилювання [51, 53, 54], утворення імінів [18] чи синтез та перетворення діазосолей [19, 55–59].

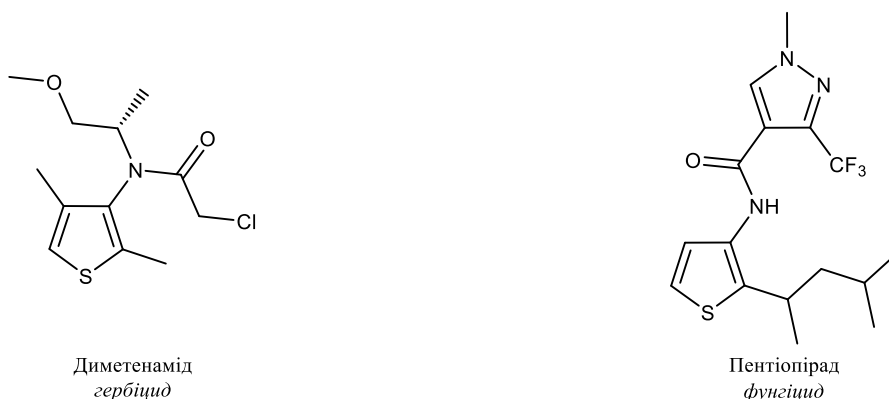
Алкілювання по аміногрупі проводять дією різноманітних галогенопохідних за наявності основ, таких як натрію гідрид [60] чи карбонат калію [61]. Наприклад, в роботах [46, 47] описано алкілювання дією йодметану в середовищі ксилену, за наявності натрій гідриду:



Цікавим варіантом моноалкілювання 3-амінотіофенів є синтез та наступне відновлення кетімінів [51]:

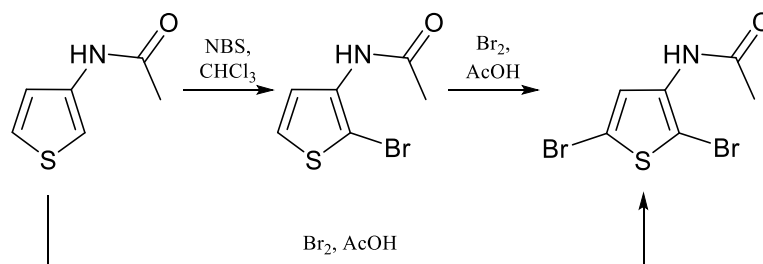


Аміди становлять значну частку біологічно активних похідних 3-амінотіофену. Зокрема, вже згадані артикаїн та ломібувір, а також пестициди диметенамід і пентіопірад:

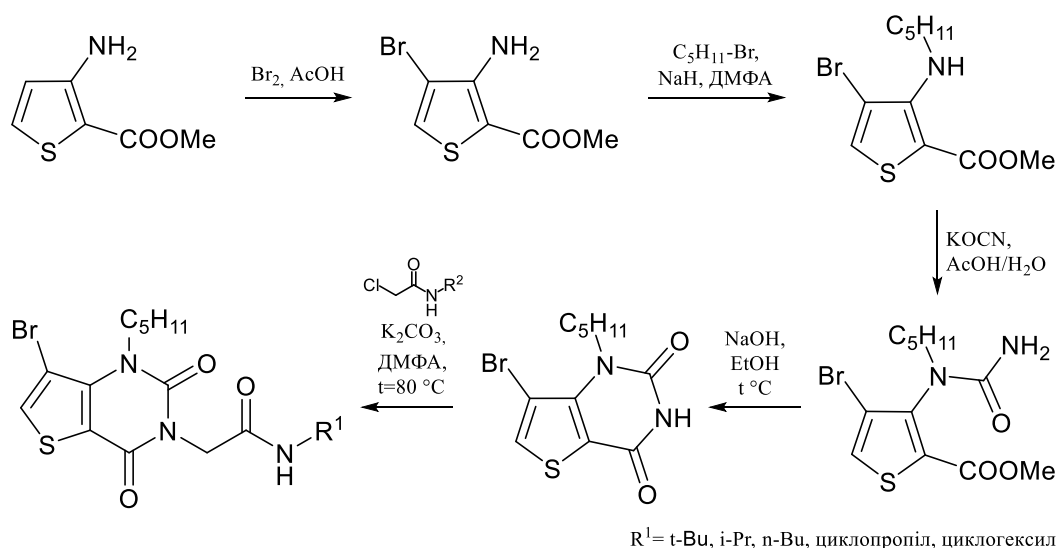


Ацилювання аміногрупи в 3-амінотіофенах не викликає труднощів [62, 63], і застосовується для отримання фармацевтичних препаратів, бібліотек амідів [64], або ж використовується для введення тимчасового захисту.

Наприклад Е. Кампаїгн і П. Монро застосували ацильний захист при бромованні 3-амінотіофену [43]:



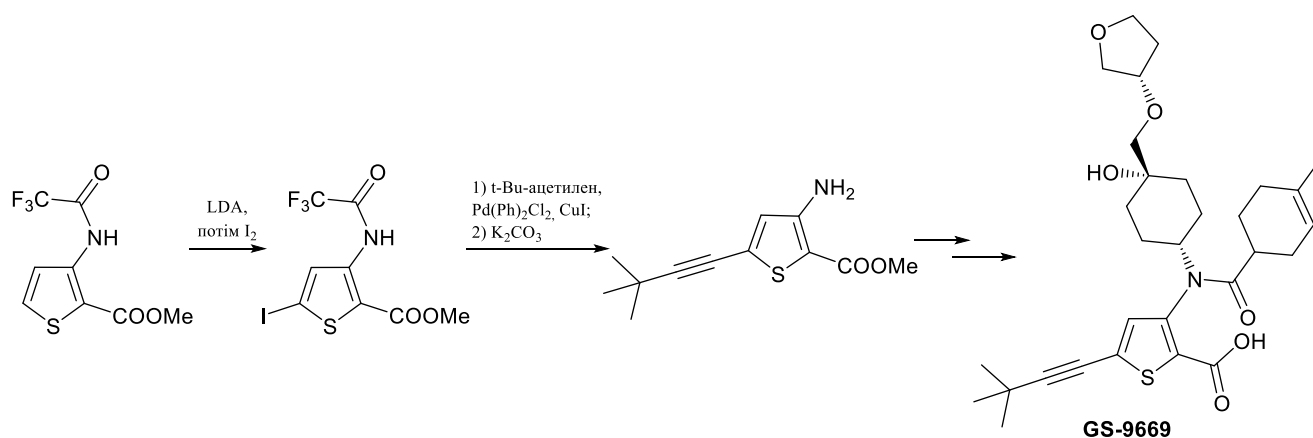
Однак, слід зазначити, що галогенування тіофенового ядра зазвичай не потребує захисту аміногрупи. Наприклад, в праці [52] описано синтез та вивчено біологічну активність лігандів канабіноїдного рецептора 2 типу.



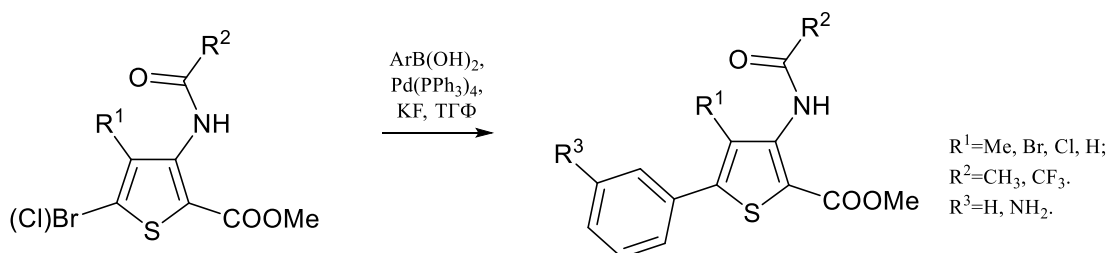
Як бачимо, бромовання гладко проходить під дією броду в оцтовій кислоті. Також цей синтез демонструє можливість алкілювання аміногрупи та анелювання піримідиндіонового ядра до тіофенового за участю естерної групи, яка знаходиться в 2 положенні.

Саме наявність атома галогену в галогенопохідних 3-амінотіофену дозволяє провести введення різноманітних замісників при збереженні аміногрупи. Здебільшого для цього використовують різноманітні варіанти паладій-каталітичного кросполучення такі як реакції Хека, Соногашира, Сузукі.

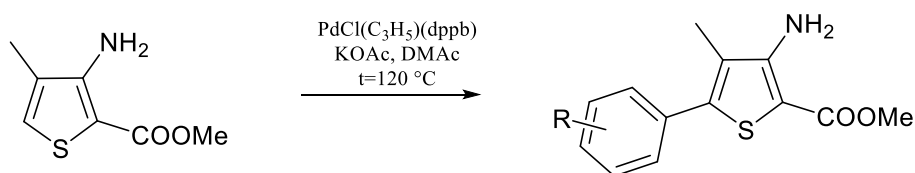
В синтезі сполуки GS-9669, кандидата на клінічне застосування (фаза 2) для лікування хронічного гепатиту С, було застосовано реакцію Соногашира для введення ацетиленового фрагменту в молекулу [51]:



Інший варіант паладій-каталітичного кросполучення, реакція Сузукі, знайшла широке застосування для введення ароматичного замісника в тіофенове кільце [18, 61, 62, 65, 66]. Паладій-каталітичну взаємодію арилборних кислот з 5-галогенотіофенами було використано для введення арильного фрагменту в 5 положення тіофенового циклу, при розробці алостерних інгібіторів протеїн-тирозин-фосфатази 1В (РТР1В) перспективних для лікування діабету 2 типу та ожиріння [61]:

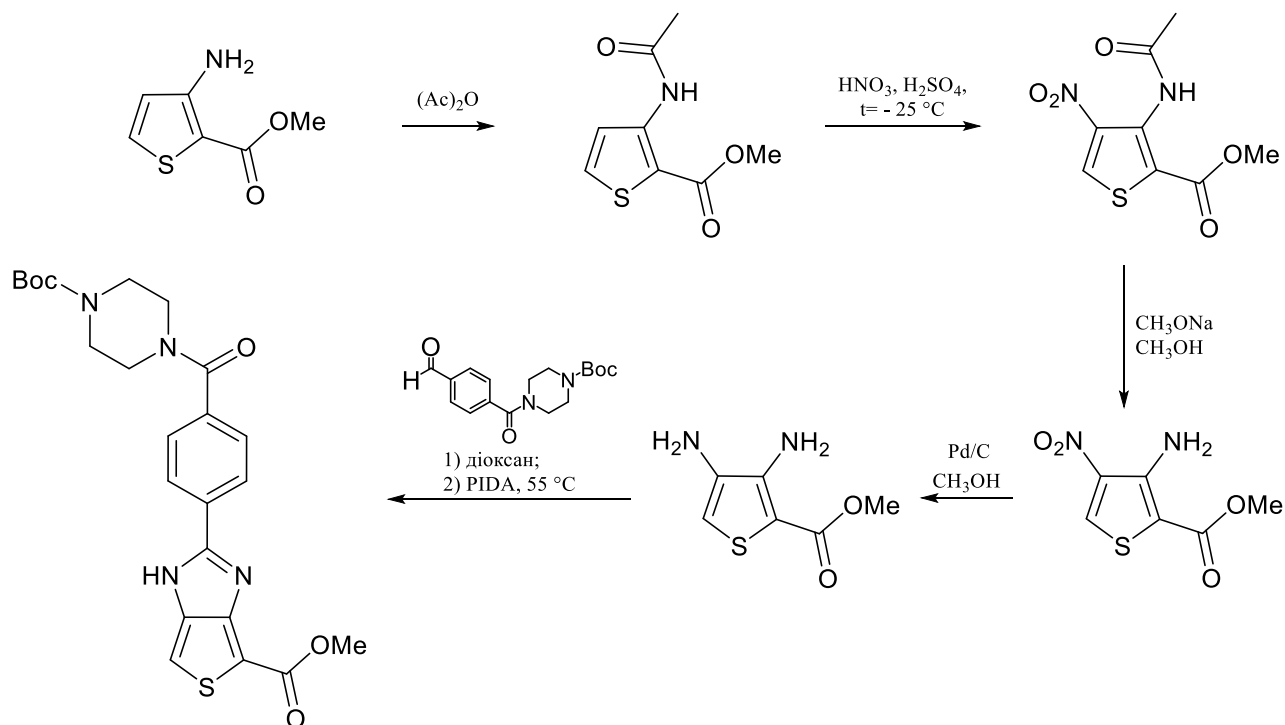


Цікавий варіант функціоналізації С–Н зв'язку в тіофеновому ядрі, шляхом паладій-каталізованого арилювання, розроблено Генрі Дусе з колегами [67]. Взаємодія метил 3-аміно-4-метилтіофен-2-карбоксилату з арилгалогенідами за наявності $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ не потребує попереднього захисту аміногрупи та забезпечує введення арильного фрагменту у вільне положення тіофенового ядра з виходами 42-90%:



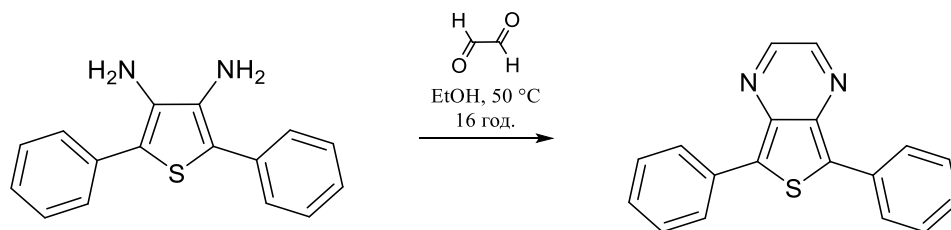
R = 4-CHO, 4-COMe, 4-COEt, 4-COPh, 4-COOMe, 4-CN, 4-NO₂, 4-F, 4-Cl, 4-Me, 4-t-Bu, 4-MeO, 3-CHO, 3-COMe, 3-CN, 3-CF₃, 3-NO₂, 3-Cl, 3-NH₂, 3-Cl-4-NH₂, 3-COOEt-4-NH₂, 2-COOMe, 2-CN, 2-CF₃, 2-CHO

На противагу галогенуванню 3-амінотіофенів, введення нітрогрупи потребує використання ацильного захисту реакційноздатної аміногрупи. Такий підхід використано авторами в статті [53] для синтезу 2-заміщених метил *1H*-тієно[3,4-*d*]імідазол-4-карбоксилатів – протипухлинних засобів, інгібіторів полі(ADP-рибозо)полімерази 1:



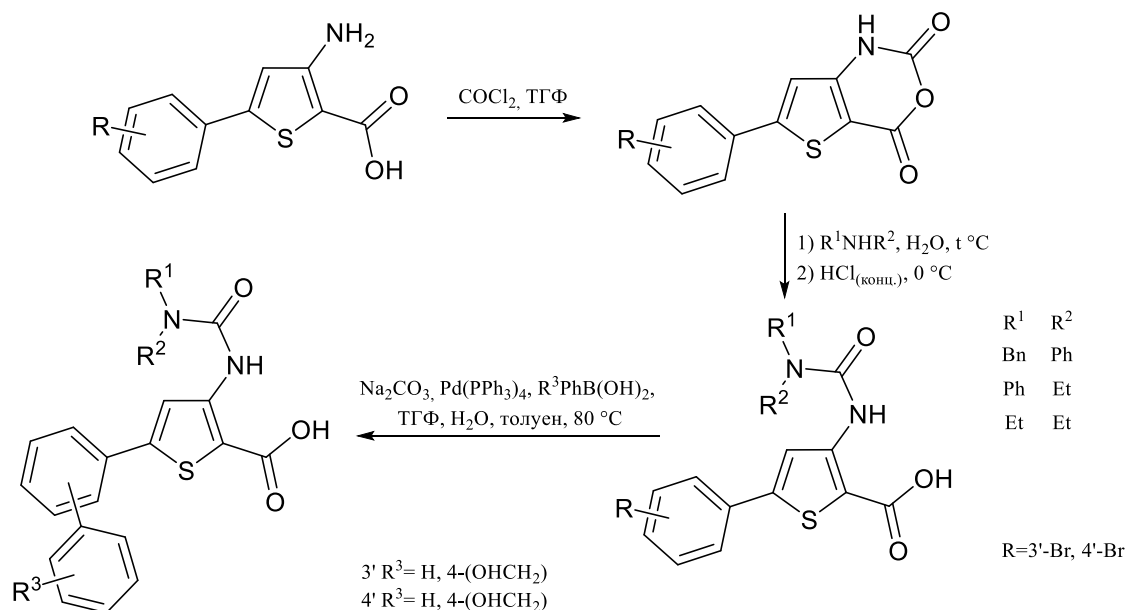
Таким чином нітрування протікає при дії суміші концентрованих азотної та сірчаної кислот, а отриманий орто-нітроамінотіофен є гарним попередником для отримання 3,4-діамінотіофенів та наступного анелювання імідазольного фрагменту при взаємодії з альдегідом.

Ще один варіант застосування заміщених 3,4-діамінотіофенів описав Кіан Жанг з співавторами [39]. Взаємодія 2,5-дифеніл-3,4-діамінотіофену з гліоксалем призводить до утворення 5,7-дифенілтієно[3,4-*b*]піразину:

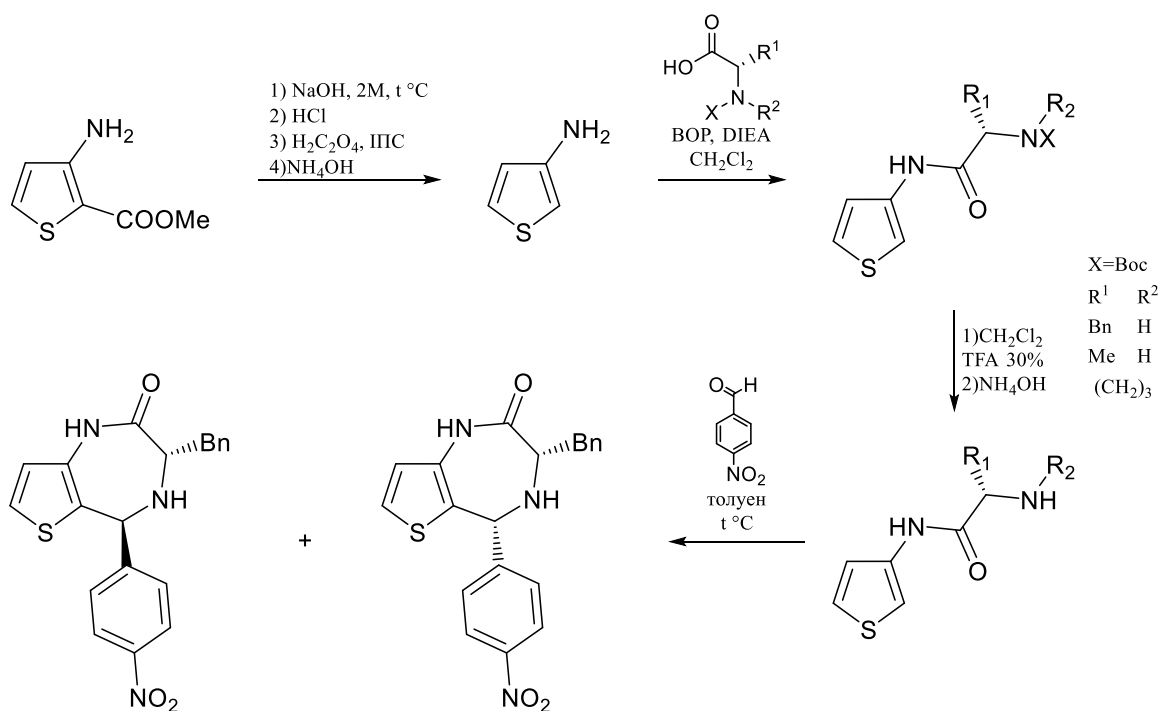


Ацилювання 3-амінотіофен-2-карбонових кислот фосгеном в середовищі ТГФ приводить до утворення ангїдриду — тієно[3,2-*d*][1,3]оксазин-2,4(*1H*)-діонів.

Взаємодія яких з різноманітними амінами дає можливість отримувати N-тієнілсечовини [68]:

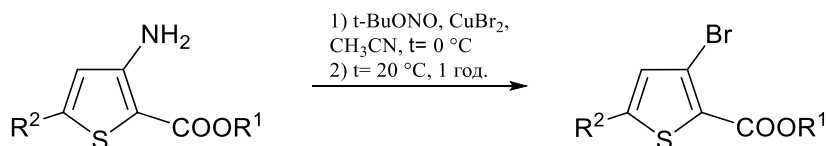


Приклад залучення в синтез аміногрупи та вільного сусіднього положення тіофенового циклу яскраво продемонстровано в праці [69], присвяченій отриманню тієно[3,2-*e*][1,4]діазепін-2-онів. Ацилювання N-Вос-амінокислотами 3-амінотіофену, отриманого декарбоксілюванням 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти, дозволяє отримати захищені N-3-тієніламіноаміди, взаємодія яких з *para*-нітробензальдегідом в умовах некаталітичної циклізації Пікте-Шпенглера призводить до формування замішених тієно[3,2-*e*][1,4]діазепін-2-онів:

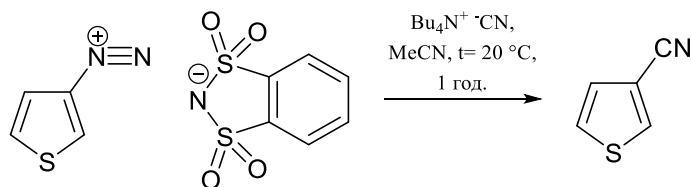


Іншим перспективним методом синтетичного застосування аміногрупи в 3-амінотіофенах є отримання та перетворення діазонієвих солей. В Reaxys на сьогодні прореферовано 69 публікацій присвячених використанню тієн-3-іл діазонієвих солей. Здебільшого це роботи, що описують різноманітні модифікації реакцій Зандмеєра, Хека, азосполучення.

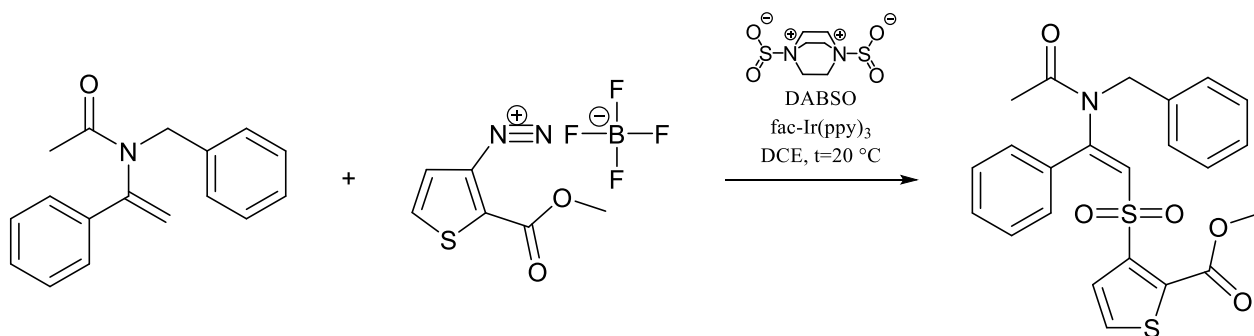
Наприклад, за допомогою тієн-3-іл діазонієвих солей в умовах реакції Зандмеєра можна отримувати 3-бромотіофени [70, 71] та 3-ціанотіофени [72]:



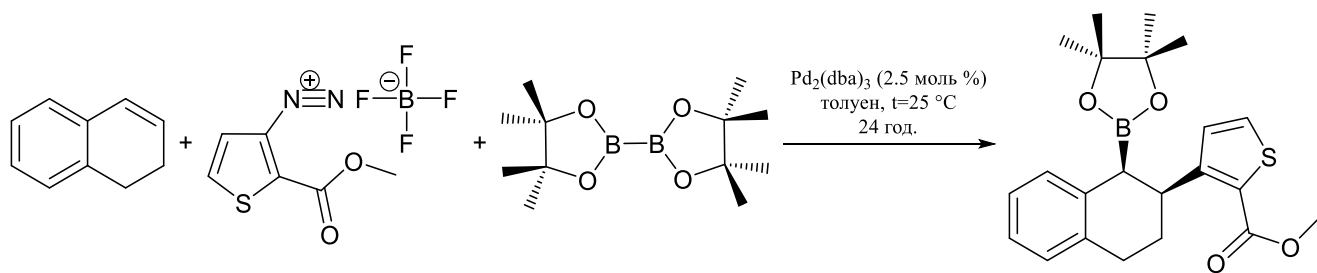
R¹= Me; R²=Ph, тієн-2-іл, 4F-Ph, 4Cl-Ph, 3,4-Cl₂-Ph, 4Me-Ph, 4MeO-Ph, 4C₂H₅O-Ph, 3,4-(CH₃O)₂-Ph, 3,4,5-(CH₃O)₃-Ph, 4CF₃-Ph, 4NO₂-Ph
R¹=Et; R²=Ph, 4F-Ph, 4Cl-Ph, 4Me-Ph, 4MeO-Ph



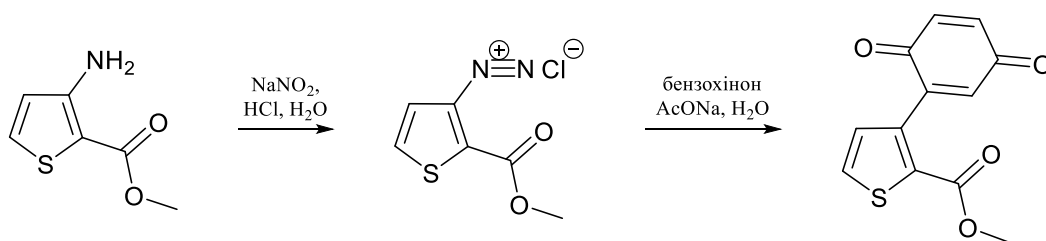
Борфториди та інші солі метил 3-(діазо)тіофен-2-карбоксилату ґрунтовно досліджені в різних варіантах реакції Хека, що дозволило вводити тієнільний фрагмент в функціоналізовані алкени [55, 56, 57]:



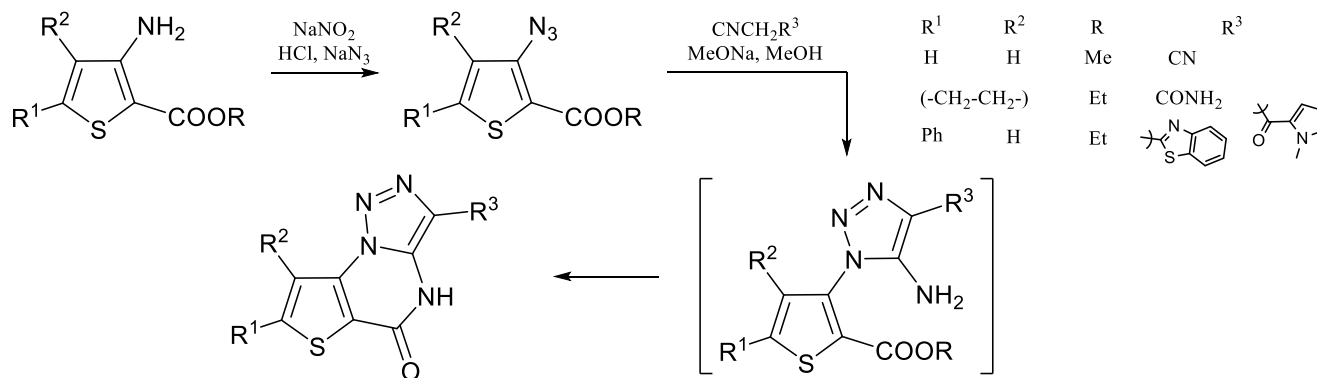
Чан Жанг з колегами [58] описали паладій-каталізоване стереоселективне 1,2-арилборилування алкеніларенів із застосуванням, зокрема, борфториду метил 3-(діазо)тіофен-2-карбоксилату. Оптимізація умов реакції та підбір паладієвого каталізатора дозволили авторам досягти хороших виходів та високої стереоселективності приєднання ВРin та тіонілу по подвійному зв'язку:



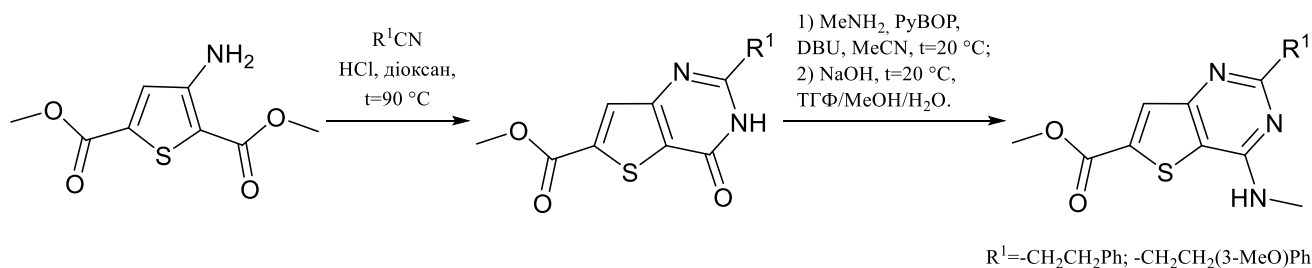
Без сумніву, заслуговує уваги також арилювання хінонів естерами діазотованих антранілових кислот, зокрема гідрохлоридом метил 3-(діаз)тіофен-2-карбоксилату описане Шийкою О. Я. та співавторами [59]:



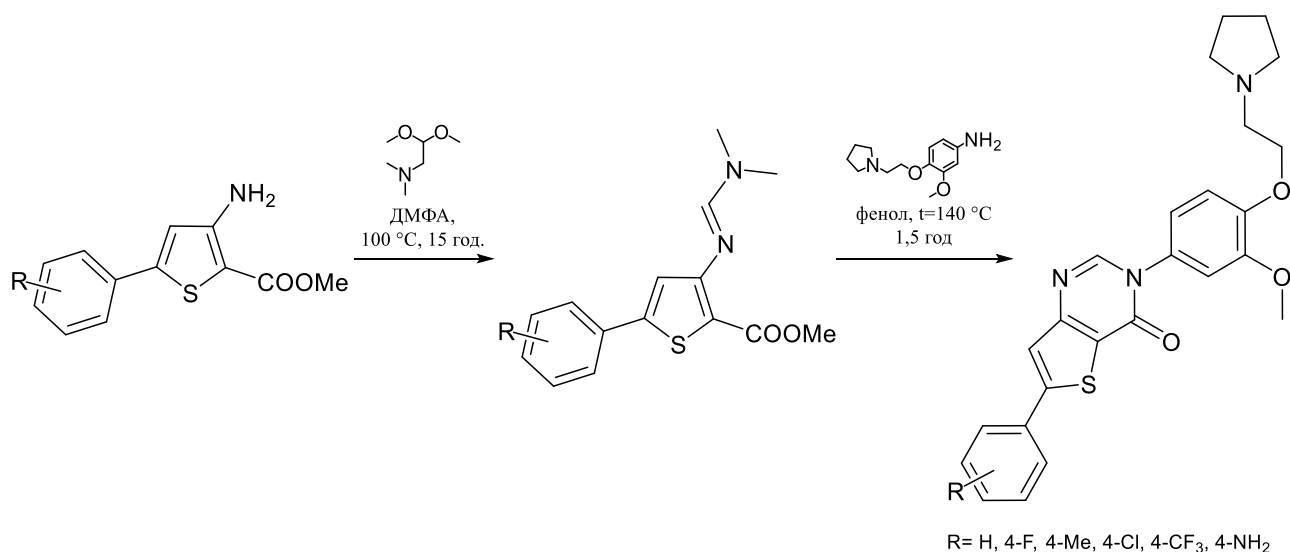
Шийка О. Я. з співавторами описала також використання тініл-3-діазонієвих солей для отримання 3-азидотіофенів. Наступна аніонна доміно реакція 3-азидотіофенів з нітрилами призводить до утворення тієно[2,3-*e*][1,2,3]тріазоло[1,5-*a*]піримідинів [19]:



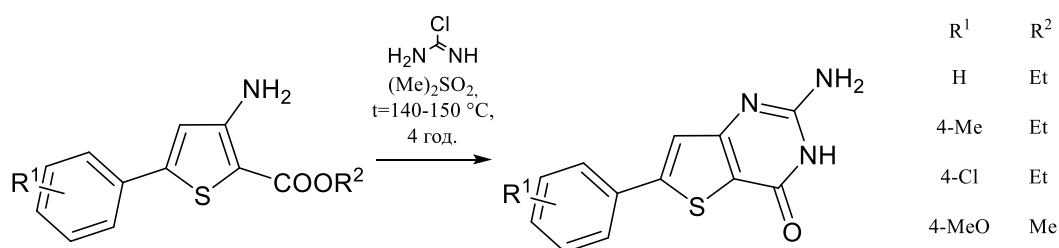
Таким чином, сусіднє розташування аміно- та естерної груп в тіофеновому ядрі робить заміщені алкіл 3-амінотіофен-2-карбоксилати хорошими попередниками для аелювання піримідинового циклу до тіофенового ядра. В праці [73] тієнопіримідинони отримано конденсацією нітрилів з диметил 3-амінотіофен-2,5-дикарбоксилатом. Цікаво, що вони здатні вступати в подальшу взаємодію з метиламіном та формувати 4-(N-метиламіно)піримідиновий цикл:



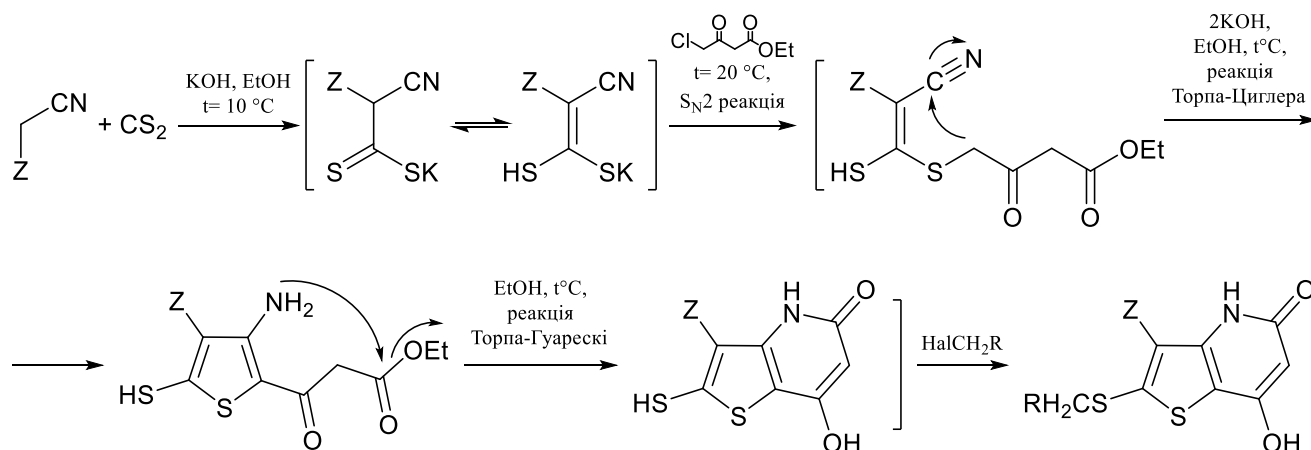
Іншим варіантом формування тієнопіримідинового каркасу є дія на заміщені метил 3-амінотіофен-2-карбоксилати диметилацеталю ДМФА, та циклізація утворених амідинів під дією аміну [18]:



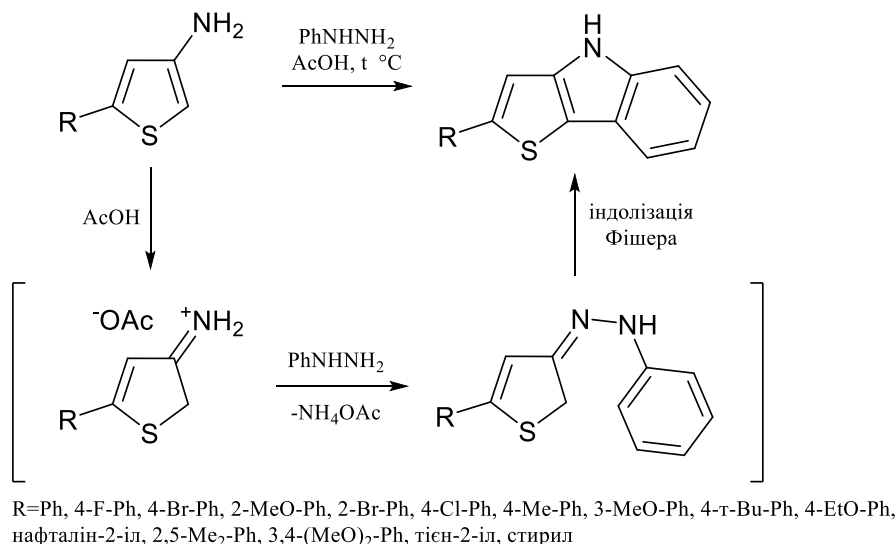
Метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилати формують тієнопіримідинову систему також при взаємодії з хлороамідин гідрохлоридом в наявності диметилсульфону [74]:



Гарним прикладом внутрішньомолекулярної взаємодії аміногрупи з замісником в *орто*-положенні є утворення тієно[3,2-*b*]піридинів в результаті доміно-циклізації Торпа-Циглера та Торпа-Гуарескі описане в праці [75]:



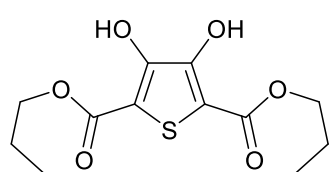
3-Амінотіофени можуть виступати попередниками для синтезу тієноіндолів. В праці [76] описано, фактично, єнамін-імінну таутомерію 3-амінотіофенів, яка уможлиблює взаємодію з фенілгідразином та утворення гідразону, який в умовах реакції Фішера циклізується з формуванням 2-*R*-4*H*-тієно[3,2-*b*]індолу:



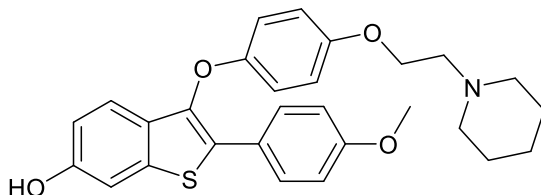
1.2 Синтез та властивості похідних 3-гідрокситіофену

Серед похідних тіофену, сполуки, що містять 3-гідрокситіофеновий фрагмент у своїй структурі, відіграють не останню роль. Заміщені 3-гідрокситіофени викликають інтерес фармацевтичної хімії та хімії матеріалів. Такі сполуки проявляють гіпоглікемічну (лікування дабету 2 типу) [77], протипухлинну [78], протитуберкульозну [79], та антипротозойну [80] активність, використовуються для лікування остеопорозу [81]. Наприклад, заміщені

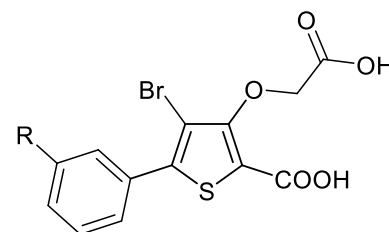
фрагменти 3-гідрокситіофену можна зустріти в таких препаратах як протіофет, оліцеридин, арзоксифен, LSZ102 (доклінічні, Ph1) та інших:



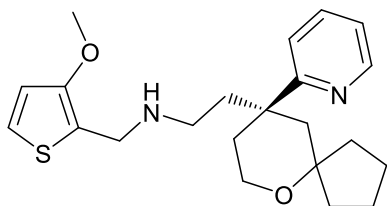
Протіофет
протимікробні ліки
(використовується в
гінекології)



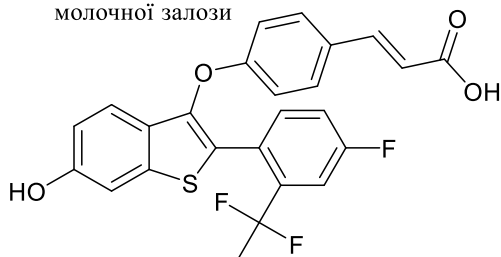
Арзоксифен
лікування раку
молочної залози



селективні інгібітори протеїн
тирозин фосфатази 1B



Оліцеридин
анальгетик



LSZ-102
лікування раку молочної
залози (Фаза I)

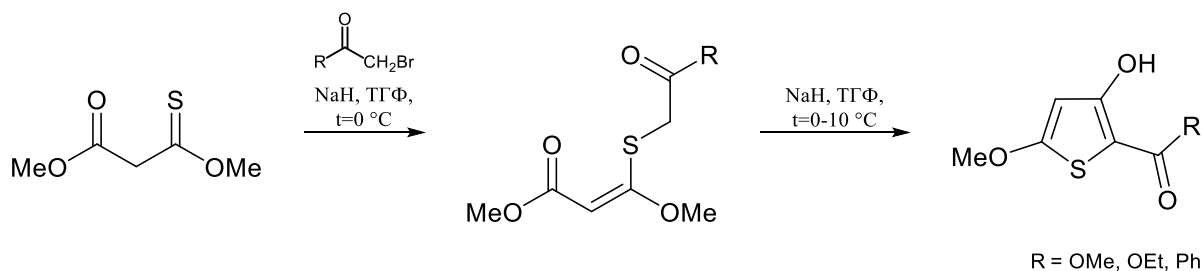
Також сполуки, похідні 3-гідрокситіофену, використовуються як фотоперемикачі, барвники, фотолюмінесцентні полімери, електрохромні молекули, для створення шарів з дірковою провідністю в фотоелементах [1, 3, 82, 83, 84]. Таким чином можливість широкого застосування 3-гідрокситіофенів викликає стійкий інтерес до таких сполук, розробки нових підходів до їх синтезу, зокрема дослідження методів отримання ациклічних попередників та вивчення умов циклізації.

1.2.1 Одержання 3-гідрокситіофенів

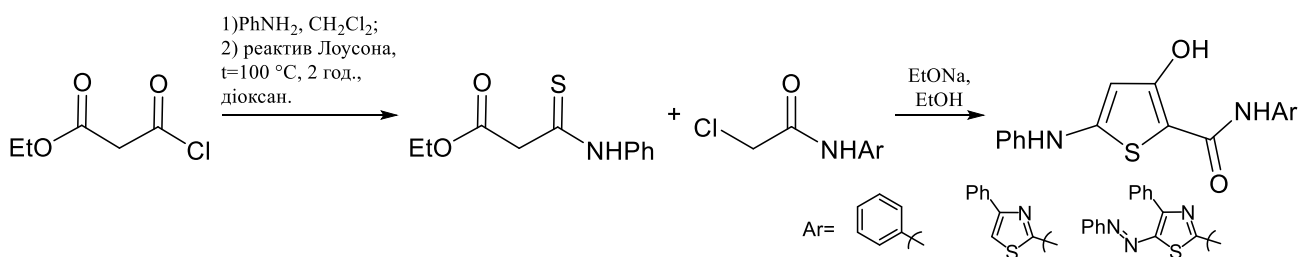
3-Гідроксибензотіофени та 5-феніл-3-гідрокситіофени були вперше отримані в 1906 [85] і 1912 [86] рр. відповідно. Попередниками для 3-гідроксибензотіофенів зазвичай слугують о-меркапто(гало)-арил(гетарил)карбонові кислоти. Неконденсовані заміщені 3-гідрокситіофени можна отримати утворенням одного, двох або трьох зв'язків із відповідних ациклічних вихідних сполук за допомогою циклізаційної конденсації, алкілювання-циклоконденсації або ж функціоналізації тіофенового циклу [77–78, 81, 87, 88]. В значній мірі, підходи до конструювання 3-гідрокситіофенового

каркасу перегукуються з методами синтезу 3-амінотіофенів. Суттєва відмінність – використання естерів, замість нітрилів, для забезпечення формування гідроксильної групи в 3 положенні при замиканні тіофенового циклу.

Одним з типових підходів до синтезу 3-гідрокситіофенів є використання як попередників естерів β -тіоксокислот чи їх синтетичних еквівалентів. Прикладом є взаємодія диметил монотіомалонату з галогенопохідними, що містять активну метиленову групу. S-Алкілювання та наступна циклізація Дікмана, за наявності NaH як основи, приводять до 5-метокси-2-ацил-3-гідрокситіофенів [89]:



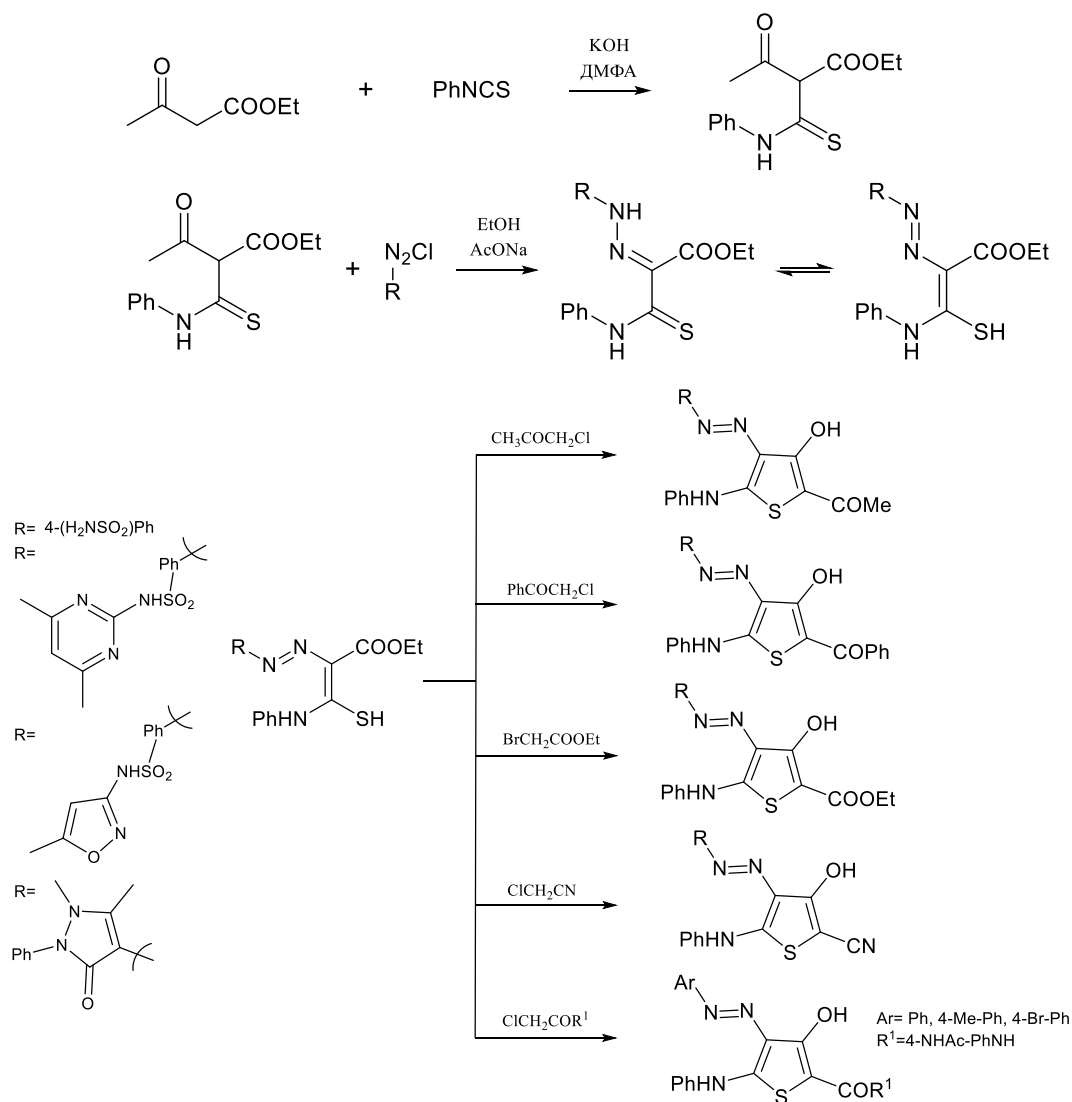
Аналогічно протікає взаємодія етил 3-(R-аміно)-3-тіоксопропаноату з хлороацетанілідами в етанолі, за наявності етилату натрію, шляхом S-алкілювання та наступної циклоконденсації, яка приводить до заміщеного 3-гідроки-5-амінотіофену [79, 90]. А вихідні тіоаміди отримують ацилюванням амінів хлороангідридом моноестеру маленової кислоти, та наступним тіонуванням отриманого аміду реактивом Лоусона [79]:



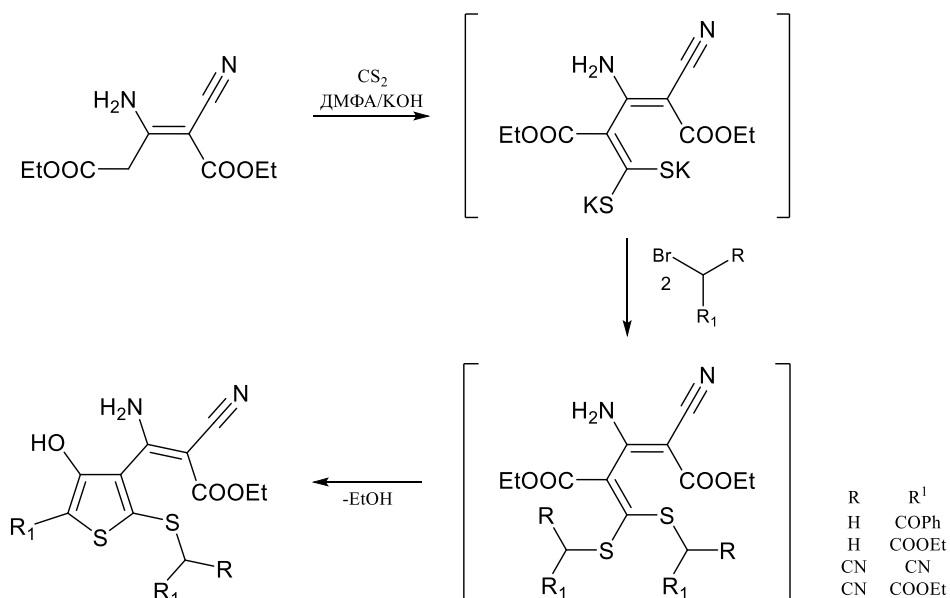
Наявність в таких β -тіоксоестерах активної метиленової групи, дозволяє проводити модифікацію вихідних будівельних блоків та забезпечити таким чином введення замісників в 4 положення тіофенового циклу.

Етил 3-оксо-2-(фенілкарбамотіоїл)бутаноат, отриманий взаємодією ацетооцтового естеру з фенілізотіоціанатом, легко вступає в реакцію з арендіазонієвими солями, в умовах реакції Яппа-Клінгемана з утворенням відповідного гідразону. Наступне S-алкілювання та циклізація Дікмана, за

наявності основи, дозволяє отримувати 2-заміщені 3-гідрокси-5-(феніламіно)-4-(арил(гетарил)діазеніл)тіофени [13, 91, 92]:

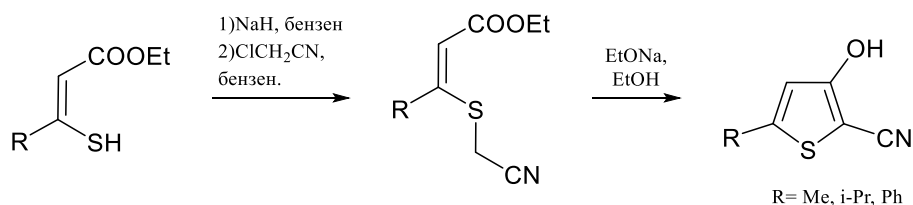


Окрім наведеної взаємодії з ізотіоціанатами, практичним методом утворення естерів β -тіоксокислот є взаємодія естерів, що містять активну метиленову групу, з CS_2 за наявності основи. Наступне алкілювання та внутрішньомолекулярна циклізація приводять до формування функціоналізованих 3-гідрокси-5-меркаптотіофенів [93, 94]:

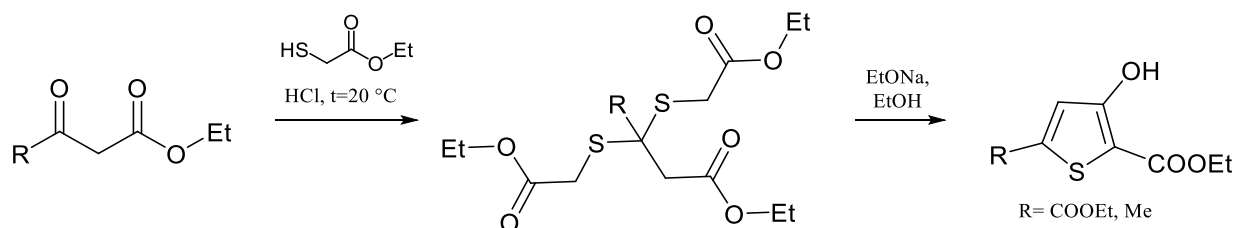


Однак, синтез ациклічних попередників тіофенового ядра взаємодією активної метиленової групи з фенілізотіоціанатом чи з CS_2 , обмежує коло доступних замісників в 5 положенні 3-гідрокситіофену до заміщених аміно чи меркапто груп відповідно.

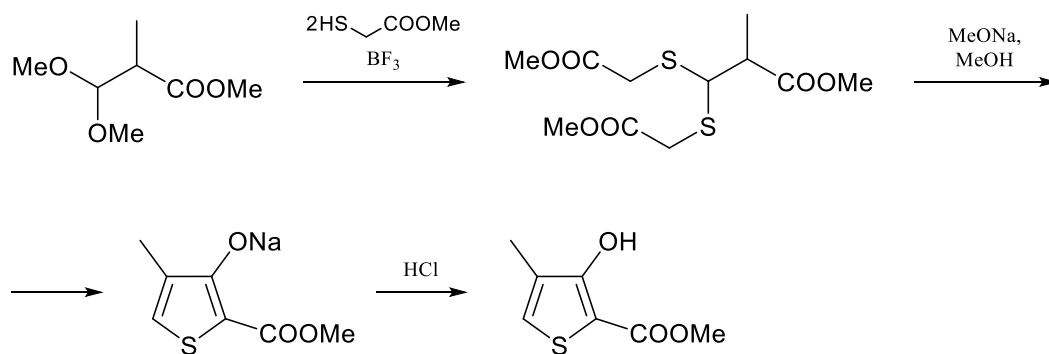
Водночас, тіонування заміщених ацетоцтових естерів та наступна взаємодія отриманих етил 3-меркаптоакрилатів з хлороацетонітрилом, дозволило отримати 3-гідрокситіофени з алкільними та арильними замісниками в 5 положенні тіофенового циклу [95]:



Розвитком та вдосконаленням такого підходу стали праці Фіссельмана, присвячені синтезу та циклізації дитіоацеталів ацетоцтових естерів [96]. Так, взаємодією β -кетоестеру, чи його ацеталу, з естером меркаптооцтової кислоти отримують дитіоацеталь, який, за наявності основ, циклізується, утворюючи естери 3-гідрокси-5-R-тіофен-2-карбонових кислот [96]:

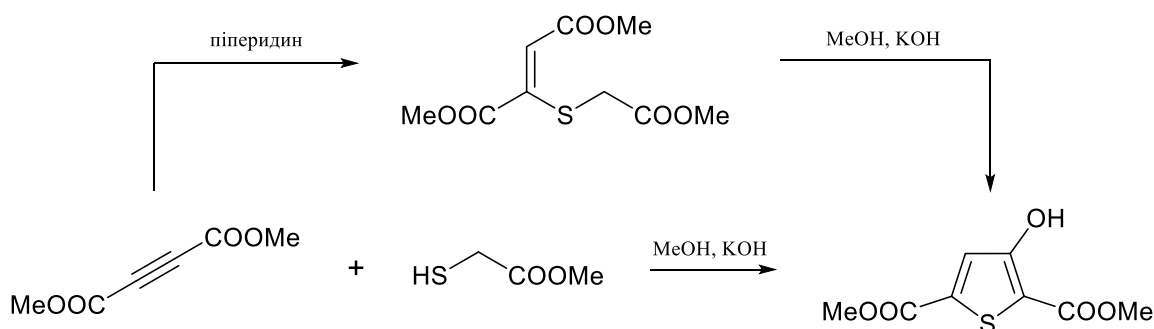


Варіацію цього методу запропонував К. Коррал з співавторами, яка дозволила отримувати заміщені по 4 положенні тіофени, з вільним 5 положенням. Однак, слід зазначити, що вихідний метил 3,3-диметокси-2-метилпропіонат, як і його похідні, є важкодоступним реагентом. Реакція з метилтіогліколятом та наступна циклізація приводить до утворення метил 3-гідрокси-4-метилтіофен-2-карбоксилату [97]:

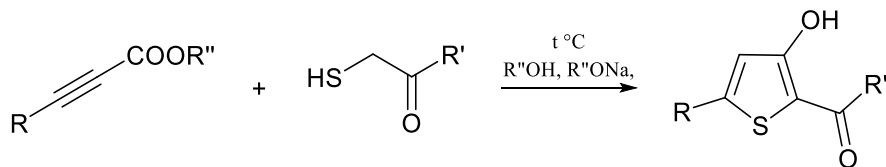


Загалом, попри простоту підходів, що ґрунтуються на використанні β -дикарбонільних сполук, вони мають кілька суттєвих недоліків – порівняно мала варіативність заміщених β -кетоестерів та вузьке коло меркаптопохідних придатних для використання в синтезі тіоацеталів. Власне, як розвиток методу Фіссельмана, стала розробка методів синтезу 3-гідрокситіофенів з використанням синтетичних еквівалентів ацетооцтових естерів у взаємодії з меркаптанами.

Оскільки меркаптани здатні до нуклеофільного приєднання по $C\equiv C$ зв'язках, ця реакція відкриває шлях до отримання естерів заміщених 3-меркаптоакрилових кислот. Такий підхід був апробований Фіссельманом на прикладі взаємодії диметилового естеру ацетилендикарбонової кислоти з метилтіогліколятом, за наявності KOH в метанолі [98]. Пізніше було запропоновано інші варіанти проведення цього синтезу, що дали змогу виділити інтермедіати [99, 100]:

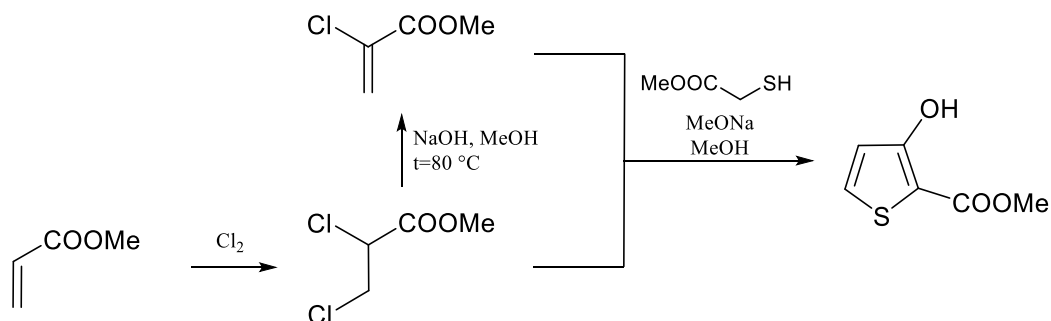


Крім того подальші праці показали можливість використання в такому синтезі естерів алкіл- та арилацетиленкарбонових кислот, як субстрату, та меркаптоацетону і різноманітних похідних тіогліколевої кислоти в якості меркаптану [100–105]:

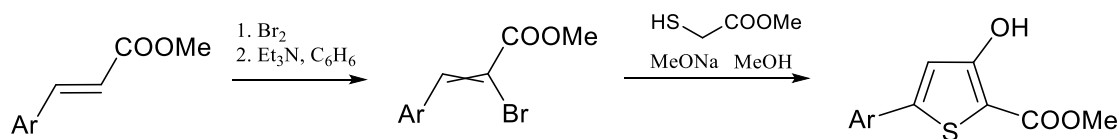


R' = OEt; R'' = Et; R = H, Me, i-Pr, t-Bu, Ph, α -нафтил, 4-Ph-Ph;
 R = COOMe; R' = Me; R'' = Me, Ph, 2Cl-Ph, 4Br-Ph, 3MeO-Ph, 2-фурил, 2-тієніл;
 R' = OMe; R = H; R'' = H;
 R = проп-1-ин-1-іл; R' = Me; R'' = Me;
 R' = NH₂; R = H; R'' = Me.

Більш доступними синтетичними еквівалентами ацетилен карбонових кислот є галогенозаміщені акрилові кислоти і дигалогенопропанові кислоти. Доступний метод одержання метил 3-гідрокситіофенкарбоксилату ґрунтується на взаємодії метил меркаптоацетату і метил 2-хлороакрилату [106] чи метил 2,3-дихлоропропіонату (отриманого хлоруванням метил акрилату) за наявності основи в середовищі метанолу [107, 108]:



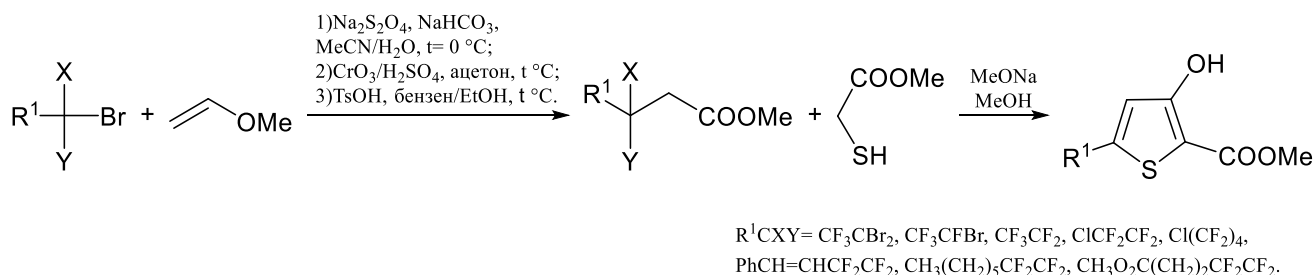
Такий підхід придатний також для естерів коричних кислот. В праці [109] описано отримання метил 5-арил-3-гідрокситіофенів з метил 3-арил(гетарил)акрилатів послідовним бромованням, дегідробромованням та взаємодією з метил тіогліколятом:



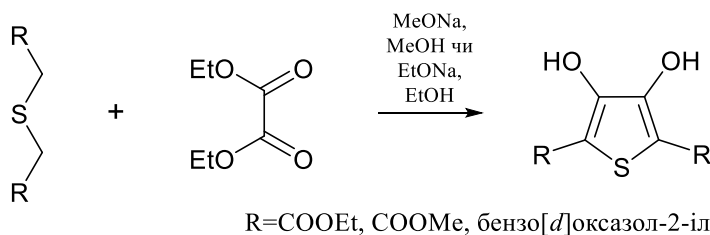
R = Ph, 4F-Ph, 4Br-Ph, 4MeO-Ph, 4гексилокси-Ph, 3,4,5-(MeO)₃Ph, 2F-Ph, 2Cl-Ph, 2Br-Ph, 2MeO-Ph, 1-нафтил.

Очевидно, що можливим є застосування гемінальних дигалогенопохідних в такому синтезі, однак такі сполуки були важкодоступними. Як виняток, праця

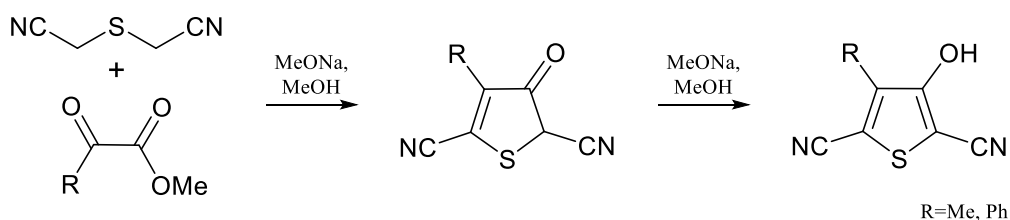
Чанг-Мінг Ху та співавторів, описує синтез та взаємодію з метил меркаптоацетатом естерів β,β -дифторо-, β -фторо- β -бромо- чи β,β -дибромопропанових кислот [110]:



Одночасне формування двох С–С зв'язків тіофену відбувається у взаємодії сульфідів, що містять дві активні метиленові групи, з α,β -дикарбонільними сполуками. При використанні в таких синтезах диетилксалату можна отримати 2,4-дизаміщені (здебільшого симетрично) 3,4-дигідрокситіофени [3, 111–114].

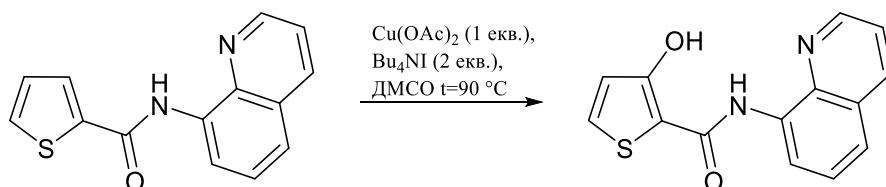


Однак в праці [115] показано можливість застосування α -кетоестерів і отримання 4-арил(алкіл)-3-гідрокситіофенів:

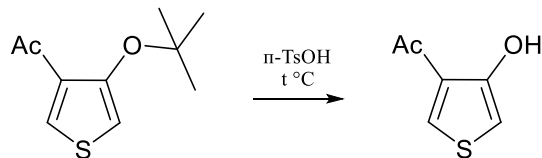


Модифікація тіофенового ядра для введення гідроксильної групи застосовується значно рідше, ніж введення гідроксильної групи на стадії формування тіофенового каркасу.

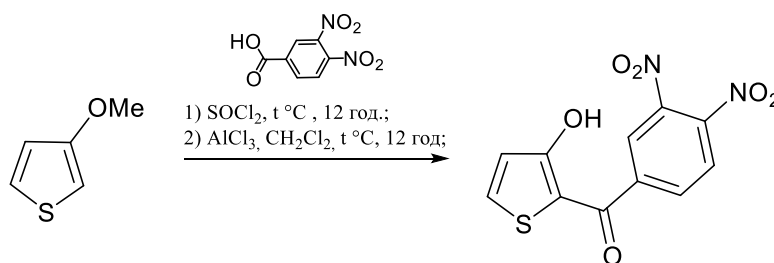
Мінгліанг Ванг з співавторами в праці [116] описали мідь-опосередковане пряме гідроксилування ароматичних амідів, зокрема тіофен-2-карбоксаміду:



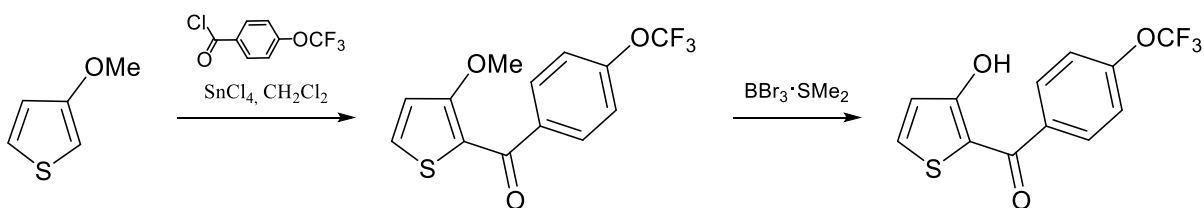
Часто зустрічається застосування деалкілювання 3-алкокситіофенів. Правда, зазвичай, алкокси група формувалася перед тим як захист гідроксильної. Наприклад, в праці [117] описано видалення третбутильного фрагменту під дією толуолсульфоїкислоти:



Добрими деалкілюючими агентами є кислоти Льюїса. Наприклад, ацилювання 3-метокситіофену за наявності AlCl_3 [118] супроводжується деметилуванням. Однак вихід цільового продукту доволі низький $\approx 40\%$:

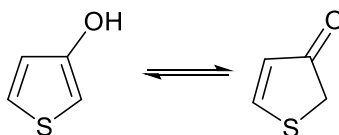


Зручним та ефективним деалкілюючим агентом є BBr_3 . Так у випадку проведення ацилювання за наявності SnCl_4 , деметилування не спостерігається [119], його можна реалізувати дією $\text{BBr}_3 \cdot \text{SMe}_2$. Окрім того в цьому випадку досягаються кращі виходи. Сумарний вихід (дві стадії) становить 80%:



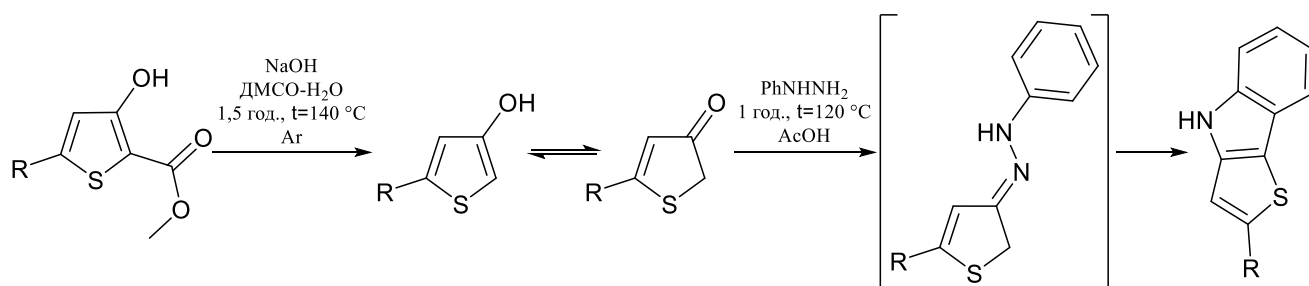
1.2.2 Модифікація похідних 3-гідрокситіофену

3-Гідрокситіофени відкривають широкі можливості для модифікації за участю гідроксильної групи, сусідніх функційних груп та тіофенового ядра. Однак 3-гідрокситіофенам властива кето-єнольна таутомерія, яка може впливати на протікання реакцій за їх участю:



Літературні дані показують, що на рівновагу кетонної та енольної форми сильно впливає розчинник [120, 121]: кетонна форма є більш стійкою в неполярних розчинниках, а в полярних розчинниках домінує гідрокси-таутомер. Також енольний таутомер стабілізується наявністю електроноакцепторних груп в положенні 2 тіофенового циклу [117].

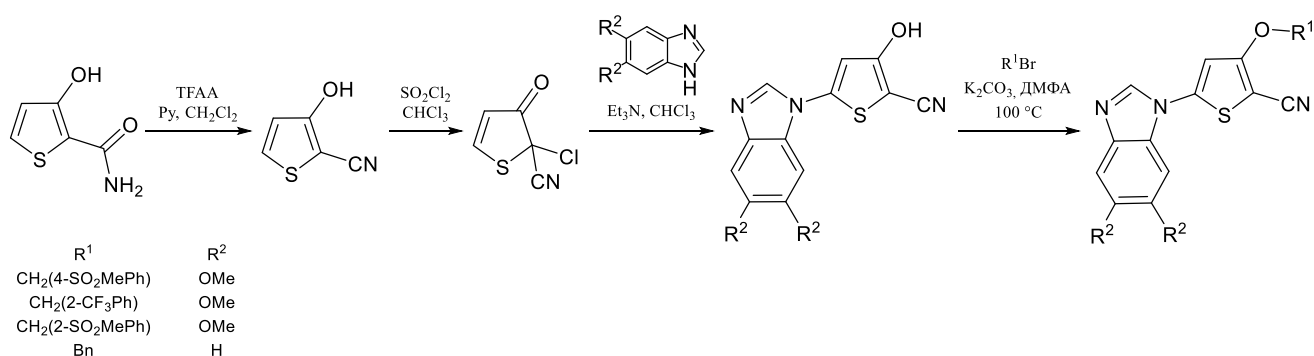
Використання кетонної форми 3-гідрокситіофену гарно ілюструє синтез тієноіндолів описаний в праці [109]. Вихідні метил 5-арил-3-гідрокситіофен-2-карбоксилати перебувають переважно у вигляді гідрокси-таутомеру, однак гідроліз естреної групи та наступне декарбоксилювання приводить до утворення 5-арил-3-гідрокситіофенів яким властива кетонна форма 5-арилтіофен-3(2*H*)-ону. Наступна взаємодія з фенілгідразином та анелювання індольного фрагменту в умовах реакції Фішера дозволяє отримувати тієно-[3,2-*b*]-індоли:



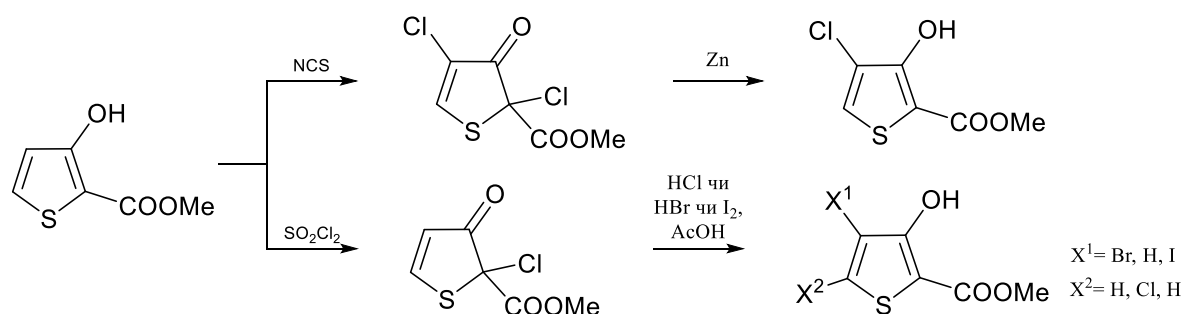
R= Ph, (4-F)Ph, (4-Me)Ph, тієн-2-іл, (5-Br)тієн-2-іл, (5-Ph)тієн-2-іл.

Однак утворення кетонної форми 3-гідрокситіофенів та її участь в реакціях можлива також і у випадку наявності електроноакцепторної групи в положенні 2.

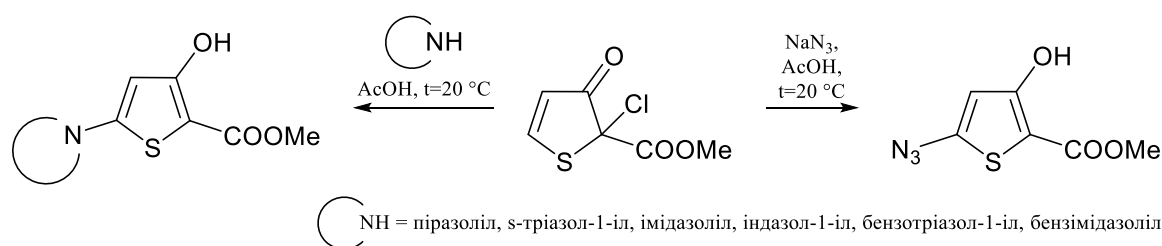
Так хлорування 3-гідрокситіофен-2-карбонітрилу сульфурилхлоридом в хлороформі приводить до продукту хлорування кетонної форми цього нітрилу – 2-хлоро-3-оксо-2,3-дигідротіофен-2-карбонітрилу [105]. При наступній дії бензімідазолу, за наявності триетиламіну, заміщення протікає по 5 положенню тіофену. Водночас в цій роботі показано можливість алкілювання по гідроксильній групі, яке проводиться в ДМФА та з використанням K_2CO_3 , як основи:



Хлорування метил 3-гідрокситіофен-2-карбоксилату також може протікати з утворенням 2-хлоро-3-оксо-2,3-дигідротіофену [122]:

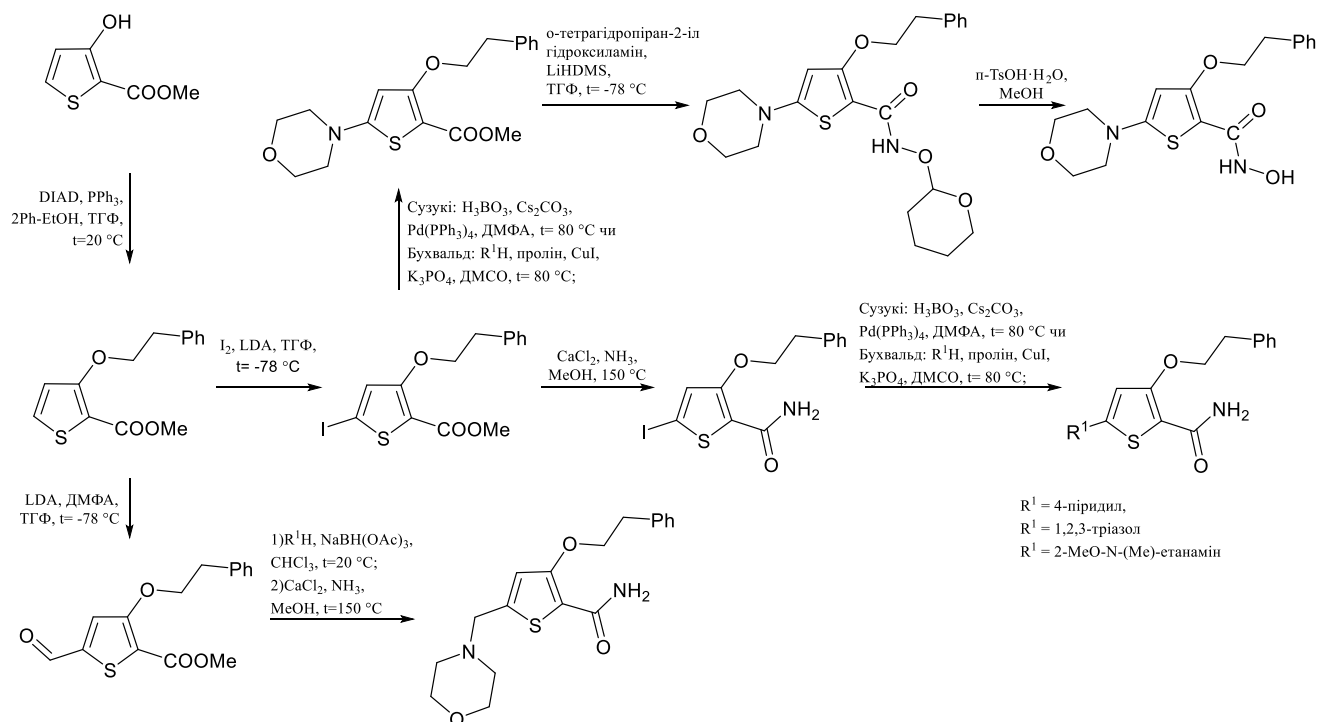


Причому дія N-хлоросукциніміду (NCS) приводить до продукту дизаміщення, 2,4-дихлоро-2-карбметокситіофен-3-(2H)-ону, який можна дією цинку перетворити в метил 3-гідрокси-4-хлоротіофен-2-карбоксилат. А хлорування сульфурилхлоридом протікає по положенню 2 тіофену. Цікаво, що такий метил 2-хлоро-3-оксо-2,3-дигідротіофен-2-карбоксилат придатний для одержання 5-азидо- та 5-гетарилзаміщених 3-гідрокситіофенів [123]:



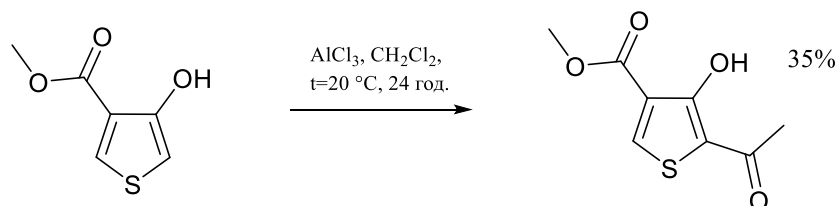
Значна частина біологічно активних похідних 3-гідрокситіофену є продуктами заміщення водню гідроксильної групи. Тому досить часто в синтезі використовується вже згадане O-алкілювання. Так в роботі [79], при синтезі сполук з протитуберкульозною активністю, застосовано низку синтетичних прийомів, які демонструють можливості модифікації 3-гідрокситіофенів –

О-алкілювання, літіювання тіофенового ядра, амоніліз естерних груп, реакція Бухвальда та реакція Сузукі:

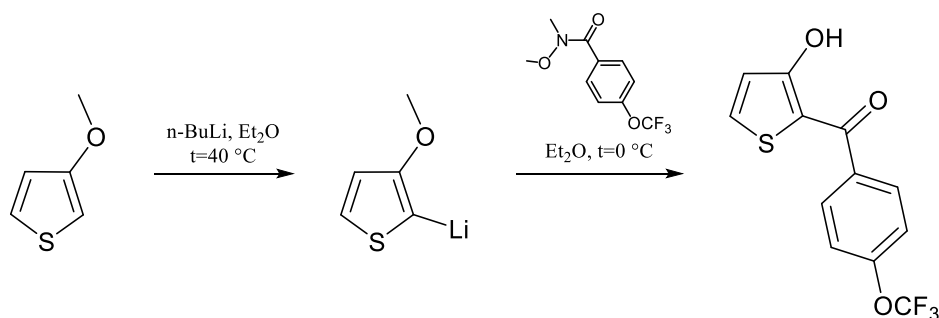


Варто звернути увагу, що в даному синтезі введення альдегідної групи здійснили не прямим формілюванням, а спершу проводили літіювання тіофенового циклу, потім – взаємодію з ДМФА.

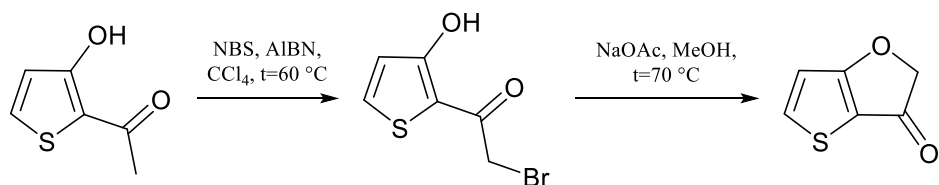
Також ацилювання за Фріделем-Крафтсом відбувається дуже повільно і утворюється багато побічних продуктів [124, 125]. А виділення кінцевого продукту може бути складним.



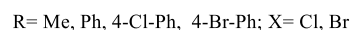
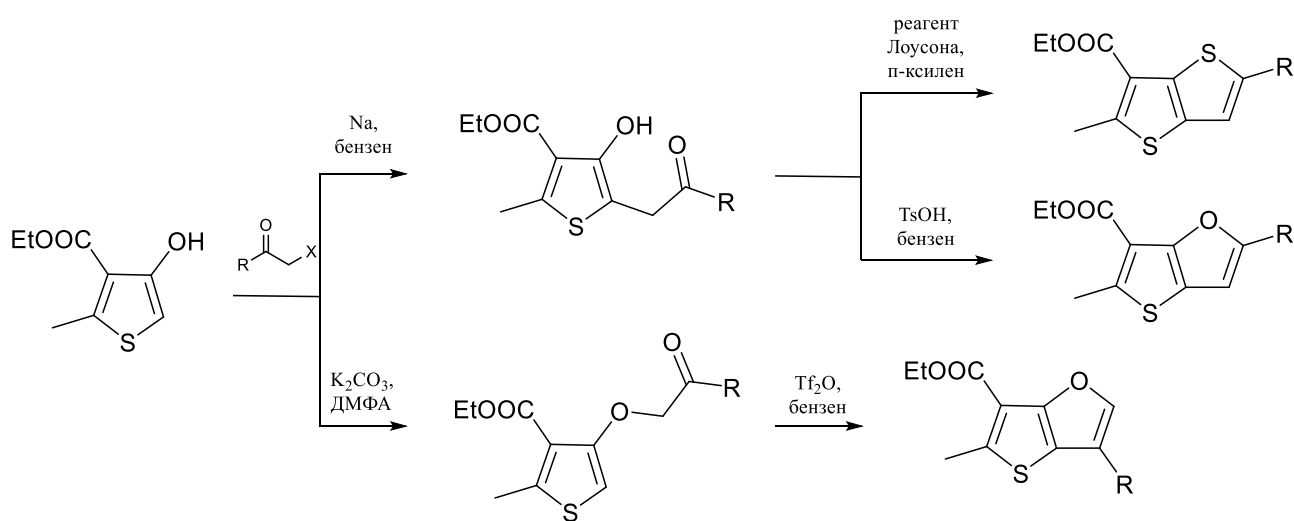
Натомість літіювання і подальша взаємодія з відповідними амідами ароматичних кислот дає задовільні виходи 60–70% [119]:



Цікавий варіант внутрішньомолекулярного О-алкілювання описав П. Венкатапурам з співавторами [126]. Такий варіант алкілювання дозволив реалізувати анелювання фуранового циклу:



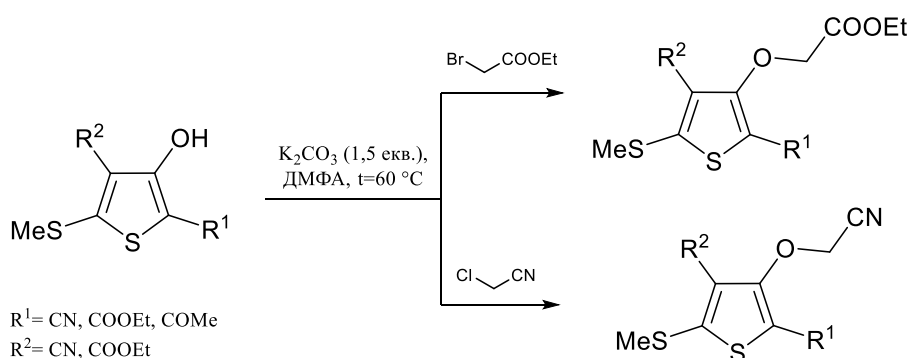
В праці [127] описано селективне С- та О-алкілювання 3-гідрокситіофену α -галогенкетонами, а також гетероциклізація продуктів алкілювання. Підбір умов проведення реакції, натрій в бензені чи калій карбонат в ДМФА, визначають тип утвореного з гідрокситіофену нуклеофілу:



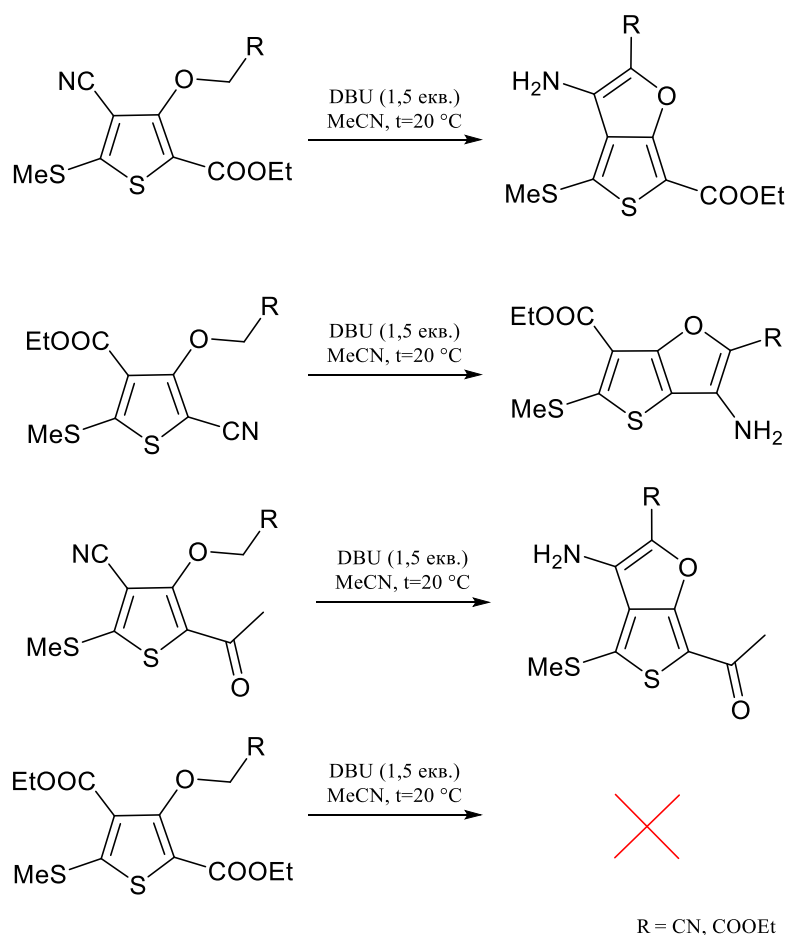
В статті, на жаль, не обговорюється механізм С-алкілювання. Можна припустити, що при проведенні реакції в бензолі, домінує кетонна форма вихідного тіофену, в якій натрій відриває протон біля 5 карбону тіофенового циклу утворюючи С-аніон, який власне і взаємодіє з α -галогеноацетофеноном. Наступна циклізація продуктів О- та С-алкілювання дозволила провести

анелювання тіофенового чи фуранового циклів. Цікаво, що утворення тіофенового циклу, при дії реактиву Лоусона на продукти С-алкілювання, вказує на властиву їм кето-єнольну таутомерію.

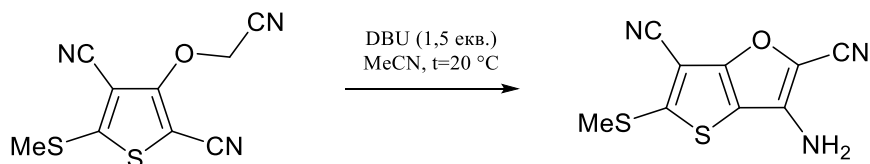
Анелюванню фуранового кільця до тіофенового присвячено публікацію Гідберта Кірга та колег [128]. Автори досліджували внутрішньомолекулярну циклізацію похідних тінілоксиоцтових кислот, отриманих алкілюванням етил бромоацетатом чи хлороацетонітрилом 3-гідрокситіофенів, що містять електроноакцепторні групи (естерну, нітрильну чи кетонну групи в різних комбінаціях) в 2 та 4 положеннях:



Дослідження циклізації таких сполук під дією 1,8-діазабіциклоундец-7-ену (DBU), за участю активної метиленової групи та замісників в 2 і 4 положеннях, показали селективність проходження реакції. У всіх випадках циклізація відбувається за участю нітрильної групи та призводить до формування амінофуранового циклу, а циклізація за участю естерної групи (яка мала б привести до утворення гідрокситіофенового циклу) не відбувається:



У випадку 2,4-диціанопохідного реакція ефективно протікає лише для тієнілоксиацетонітрилу за участю ціаногрупи в 2 положенні:



Таким чином, очевидно, що 3-гідрокситієфени відкривають широкі можливості для синтезу тієфеновмісних сполук, зокрема, і поліциклічних систем.

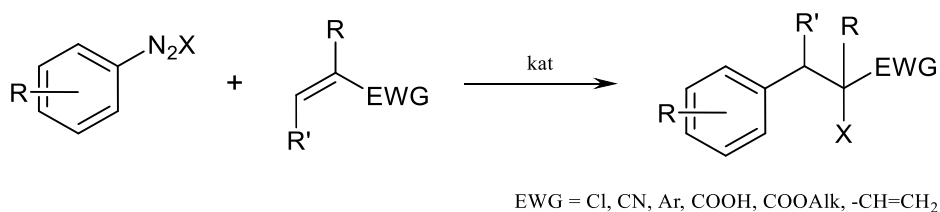
1.3 Продукти аніонарилювання функціоналізованих олефінів в синтезі гетероциклічних сполук

Для синтезу гетероциклів загалом, та похідних тієфену зокрема, широко використовують ациклічні попередники – бі- та поліфункційні сполуки. Отримання нових ациклічних попередників для отримання тієфенів та розробка методів їх циклізації є актуальним завданням хіміків-органіків сьогодні. Одним з

важливих методів отримання біфункційних сполук є реакція Меєрвейна, яка показала себе, як зручний інструмент органічної хімії [129, 130–133].

Хлороарилування ненасичених сполук було описано Гансом Меєрвейном у 1939 році [134]. В пізніших роботах досліджено препаративні можливості реакції і значно розширено коло субстратів, які можуть реагувати за цією схемою. Реакція Меєрвейна переживає «ренесанс» протягом останніх 10–15 років [129, 135]. Ця реакція полягає у взаємодії арендіазонієвих солей з алкенами і дозволяє одночасне приєднання арильного радикалу та галогену (Br, Cl, I, F), OH, SH, SCN чи SCF₃ груп до подвійного зв'язку ненасиченої сполуки [135]. Перевагою реакції Меєрвейна є використання арилдіазонієвих солей, які, як вихідні матеріали в органічному синтезі, поєднують кілька переваг: їх можна легко отримати з широкого спектру, часто недорогих та доступних, похідних аніліну в умовах реакції близьких до умов навколишнього середовища. Продукти реакції Меєрвейна знайшли застосування у конструюванні різноманітних гетероциклічних систем. Будівельні блоки отримані за допомогою реакції Меєрвейна використовуються в синтезі різноманітних гетероциклів – похідних тiazолу, селеназолу, оксазину, тiazину, хіноксаліну, піролу, тριαзолотіодіазину [136–145].

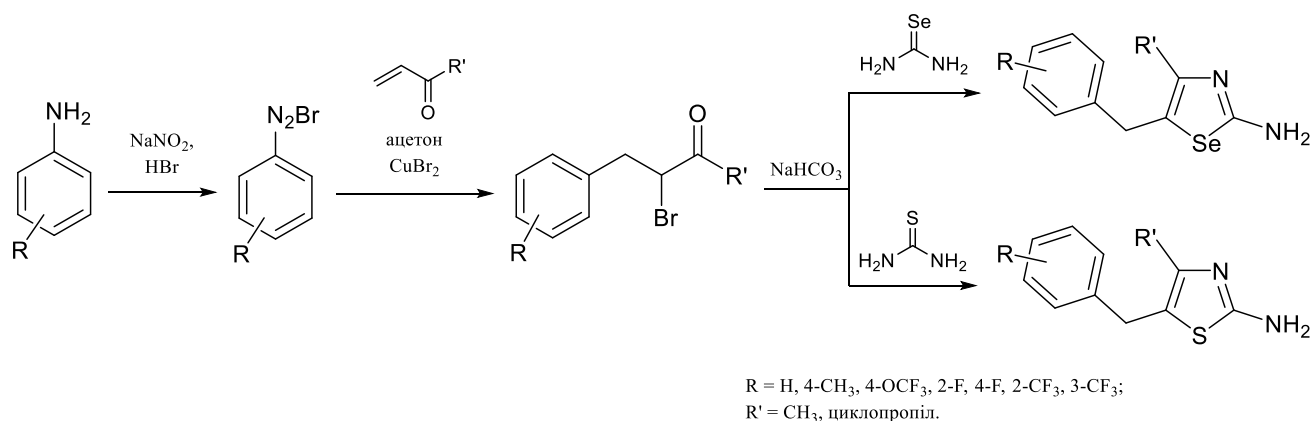
Аніонарилування ненасичених сполук відбувається за схемою:



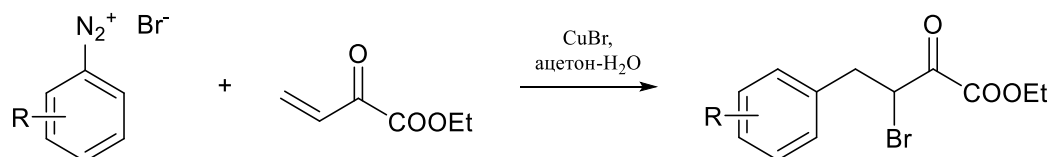
І слід зазначити, що для успішного протікання реакції, зазвичай подвійний зв'язок олефіну повинен бути активований однією (чи двома) акцепторними групами. Як каталізатор в класичному варіанті реакції Меєрвейна використовуються солі міді, однак все більшої популярності набуває, останніми роками, дослідження органокаталізу та фотокаталізу, за участю еозину чи комплексів рутенію [129, 146, 147].

Введення нуклеофіла в α -положення до функційної групи наявної в олефіні, робить продукти реакції Меєрвейна придатними для застосування в синтезі

гетероциклічних систем. Наприклад, взаємодія алкільвінілкетонів з арендіазонійбромідами, в умовах реакції Меєрвейна, протікає з утворенням α -бромкетонів [148], які є зручними реагентами для синтезу заміщених тiazолів та селеназолів. В праці [136] описано синтез 2-аміно-4-метил(циклопропіл)-5-(R-бензил)тіазолів та селеназолів взаємодією 1-арил-2-бromo-3-R-пропан-3-онів з тіосечовиною чи селеносечовиною, відповідно:

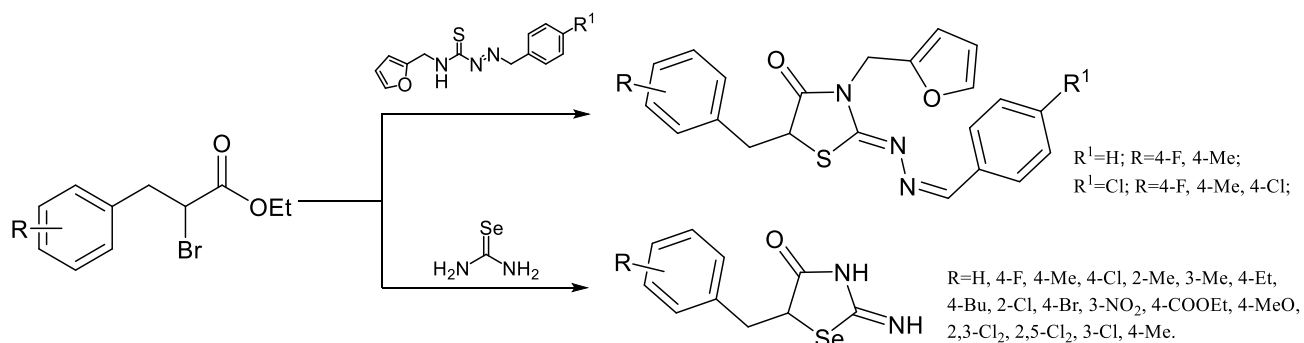


Бромарилування етил акрилату дозволяє отримувати етил 3-арил-2-бромпропаноати [149]:

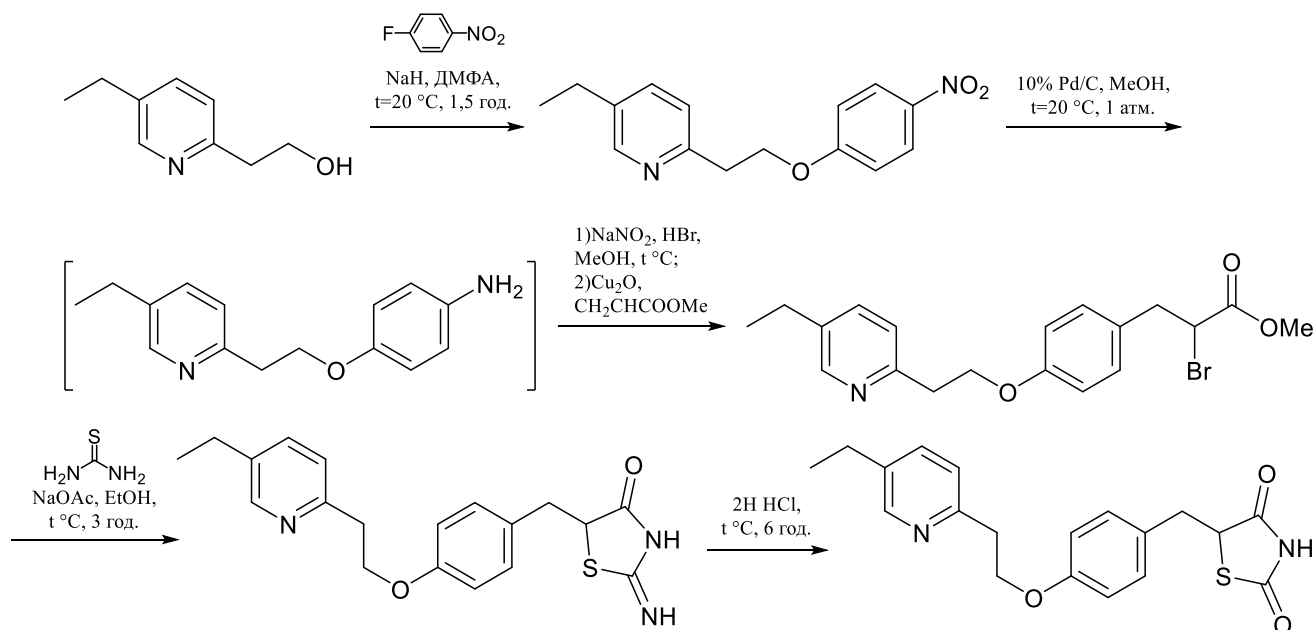


R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-Et, 4-Bu, 4-Br, 2-Cl, 4-Cl, 4-F, 4-MeO, 3-NO₂, 4-COOEt, 2,3-Cl₂, 2,5-Cl₂, 3-Cl-4-Me.

Такі бромоестери є зручними попередниками для синтезу тiazолідинонових [150] та селеназолідинонових похідних [149]:



Більше того реакція бромарилування метил акрилату за Меєрвейном знайшла промислове застосування, наприклад, в синтезі антидіабетичного препарату піоглітазону [151, 152]:



В праці [153] описано можливість реалізації реакції Меєрвейна в проточному реакторі, що робить цей метод особливо перспективним для прикладного промислового застосування:

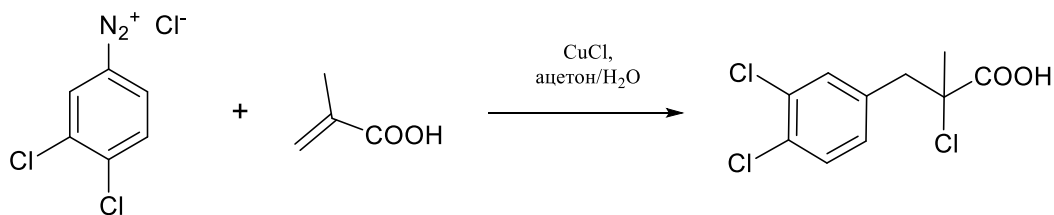
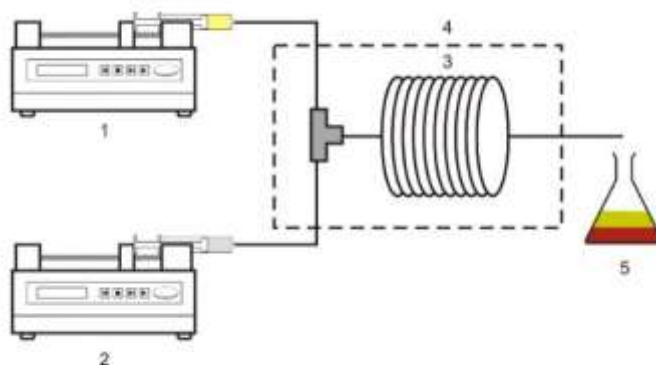


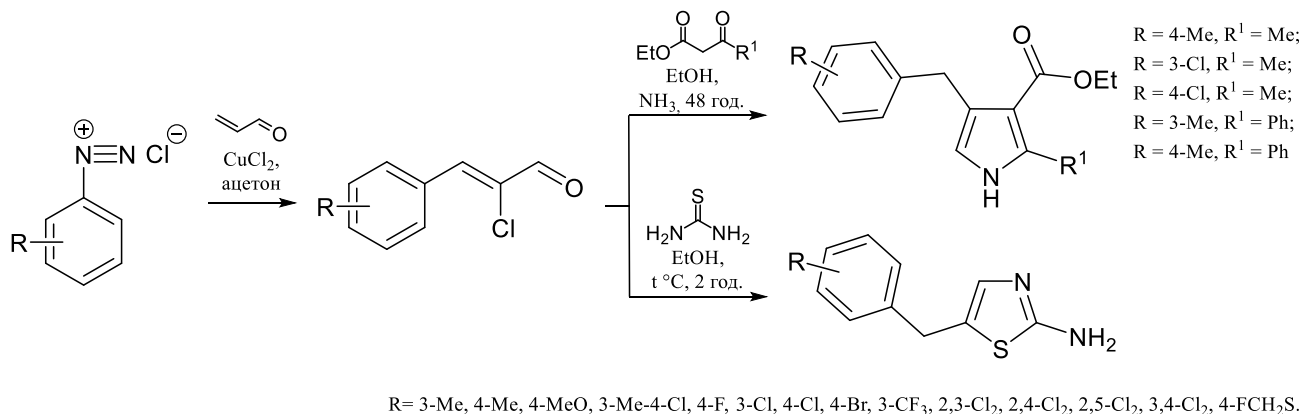
Рисунок 1.1

Схема установки для синтезу в потоці – генерації діазонієвої солі *in situ* та арилювання за Меєрвейном.

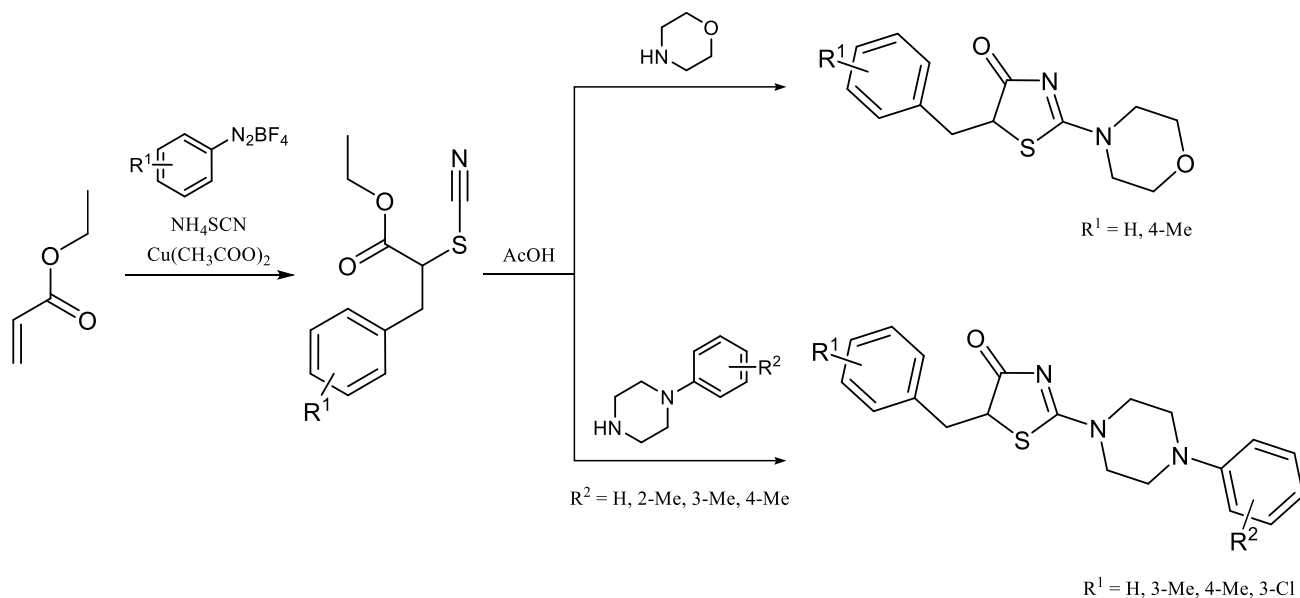


(1) шприцевий насос, що містить 3,4-дихлороанілін, HCl, метакрилову кислоту, CuCl, ацетон, (2) шприцевий насос, що містить розчин нітриту натрію, (3) трубчастий реактор SS316, (4) термостат і (5) відбір проб

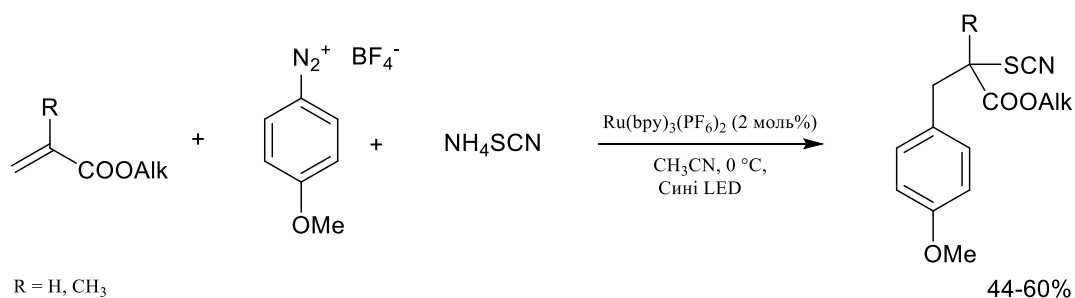
Використання акролеїну, як субстрату в реакції Меєрвейна, дозволяє синтезувати 3-арил-2-хлоропропаналі [140], важкодоступні іншими методами, які виявилися зручними попередниками в синтезі заміщених амініотіазолів [140] та піролів [139]:



Окрім продуктів реакцій хлоро- та бромарилування функціоналізованих олефінів, знайшли застосування в синтезі гетероциклів також і продукти тіоціанатоарилування етил акрилату. Продукти взаємодії, α -тіоціанатоестери, здатні взаємодіяти з вторинними амінами утворюючи 2-аміно-5-бензилтіазолідин-4-они [143]:



У 2019 році С. Мейті з співавторами [154] описали проведення тіоціанатоарилування функціоналізованих олефінів не мідькаталізоване, а фотокаталітичне із використанням комплексів рутенію.



Однак виходи продукту тїоціанатоарилування естеру акрилової кислоти тотожні до виходів отриманих в мідькаталізованому варіанті реакції [143], що вказує на наукову цінність дослідження такого фотокаталізу, але викликає сумніви в доцільності практичного використання дорогих рутенієвих каталізаторів замість солей міді.

Як видно з наведених літературних даних, реакція Меєрвейна є зручним методом одностадійного синтезу біфункціоналізованих сполук придатних для синтезу різноманітних гетероциклічних систем, проте в синтезі тїофенів такі продукти не вивчались. І дослідження можливості застосування нових субстратів в реакції Меєрвейна, та вивчення гетероциклізації продуктів реакції, з метою отримання похідних тїофену, є актуальним завданням.

РОЗДІЛ 2 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТУ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безумовно, тіофени становлять важливий клас гетероциклічних сполук, що зумовлено їх застосуванням у хімії матеріалів [107], а також як біологічно активних субстанцій [155]. Крім того, аміно- та гідрокситіофени завдяки наявності функційної групи, як видно з розділу 1, є зручним інструментом для введення тіофенового фрагменту в цільові молекули. Це стимулює дослідження як теоретичних, так і практичних аспектів хімії тіофену, пошук нових шляхів синтезу, дослідження хімічних властивостей цих сполук. Для синтезу гетероциклів загалом, і функціоналізованих тіофенів зокрема, широко використовують ациклічні попередники – бі- та поліфункційні сполуки. Одним з підходів до синтезу сполук такого типу є реакція аніонарилювання функціоналізованих ненасичених сполук [135].

Тіофенове ядро можна сформувавши шляхом утворення одного, двох або трьох зв'язків із відповідних вихідних речовин за допомогою циклоконденсації, узгодженого циклоприєднання чи перегруповання. Також застосовується функціоналізація вже наявного тіофенового кільця. Об'єктом наших досліджень стало вивчення підходів до синтезу 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів на основі продуктів бромоарилування α,β -ненасичених функціоналізованих сполук.

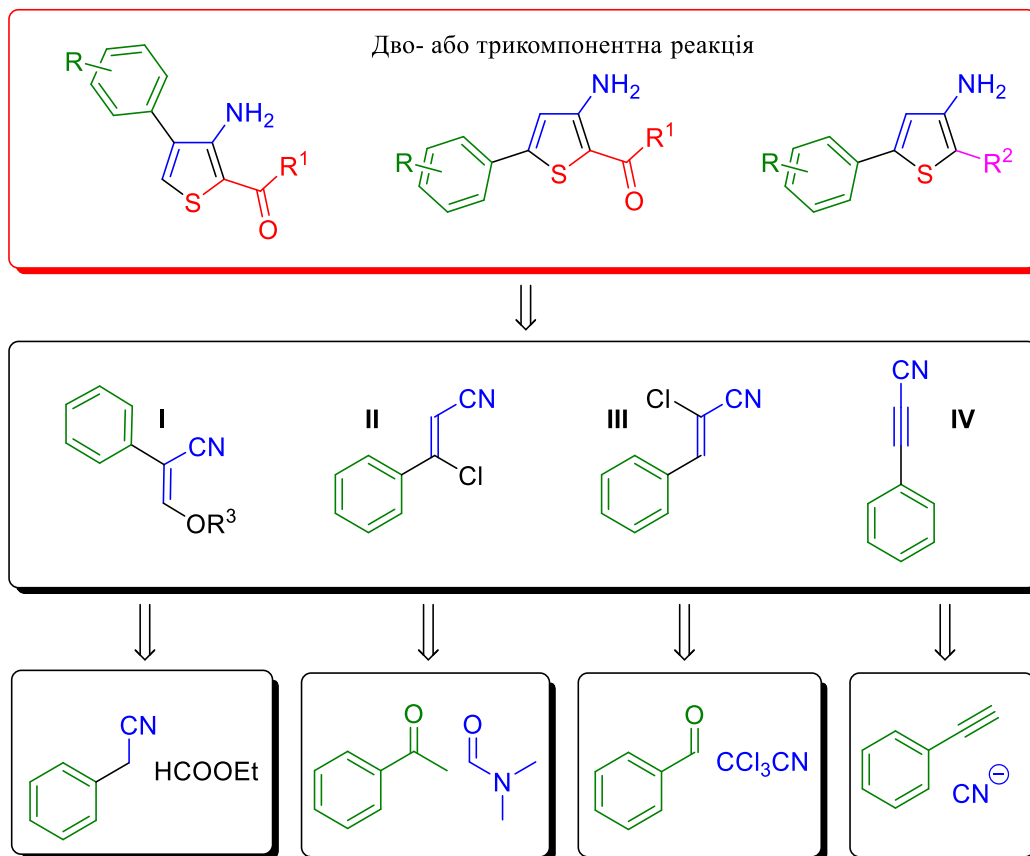
2.1 Синтез 3-амінотіофенів

Серед амінопохідних тіофенів більш відомими, дослідженими та доступними є заміщені 2-амінотіофени, зручний синтез яких описано 1966 року в працях Карла Гевальда [156]. Водночас підходи до отримання 3-амінотіофенів є більш складними і менш доступними (підрозділ 1.1.1). Вперше отримані в 1926 році [8], 3-амінотіофени можуть бути отримані перегрупованнями Гофмана або Курціуса [36].

У підходах до синтезу заміщених 3-амінотіофенів, з одночасним формуванням тіофенового циклу та введенням аміногрупи, можна виділити

чотири основних групи субстратів (заміщених акрилонітрилів **I-III** чи пропіолонітрилів **IV**), які взаємодіють, в умовах циклізації Торпа-Циглера, з тіолами, що містять акцепторну групу.

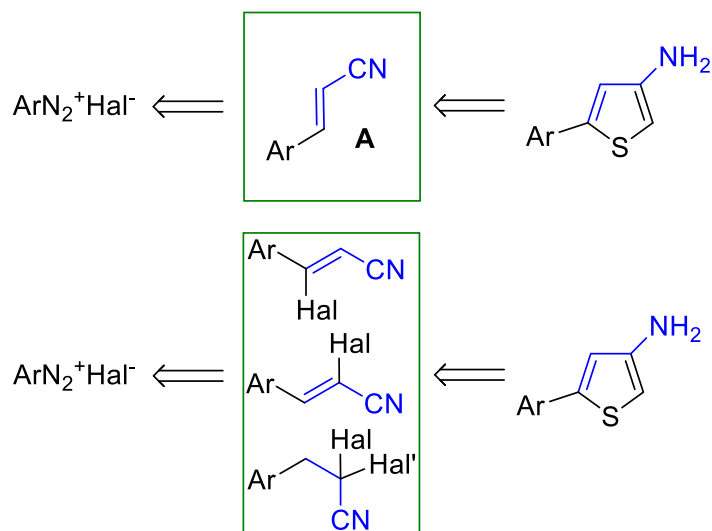
Схема 2.1



Слід зазначити, що використання 3-алкоксиакрилонітрилів **I** [157–158] сильно лімітує коло замісників придатних для введення як в 4, так і в 5 положення тіофенового циклу. А використання 2-хлороакрилонітрилів **III** [106, 159] та 3-хлороакрилонітрилів **II** [74, 158] лімітується доступністю та вартістю вихідних сполук. А оскільки 3-амінотіофеновий фрагмент міститься в низці біологічно активних молекул [160, 161], а також перспективних сучасних матеріалів [162], очевидно, що розробка нових будівельних блоків та синтетичних підходів до побудови 3-амінотіофенового каркасу є актуальним завданням.

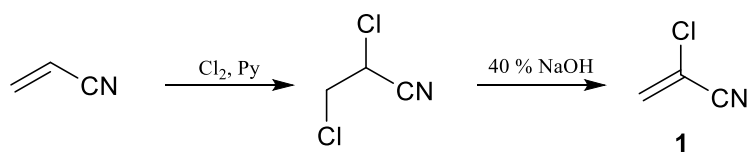
Зважаючи на широке коло можливого застосування реакції Меєрвейна, ми спрямували свої дослідження на отримання синтетичних еквівалентів С-3 синтону **A**, виходячи з арендіазонієвих солей та функціоналізованих олефінів, і вивчення їх в наступній реакції циклізації з формуванням тіофенового каркасу.

Доступність та помітно нижча вартість стартових ароматичних амінів, порівняно із заміщеними ацетофенонами чи бензальдегідами, робить такий підхід вельми привабливим.



2.1.1 Хлороакрилонітрили в умовах реакції Меєрвейна

Найбільш очевидними ненасиченими субстратами, придатними для отримання синтетичних еквівалентів С-3 синтону **A**, є пропілонітрил, β-хлоро- та α-хлороакрилонітрили. Саме α-хлороакрилонітрил є найбільш доступним та стійким. Його ми отримували приєднанням хлору до акрилонітрилу та наступним відщепленням хлороводню:



Ми дослідили аніонарилювання 2-хлороакрилонітрилу **1** в умовах реакції Меєрвейна з метою отримання 3-арил-2,2-дигалогенопропіонітрилів **4**. Слід зазначити, що раніше описано хлороарилування 2-хлороакрилонітрилу Пастушаком Н. О. та співавторами [163], однак ми дослідили і порівняли поведінку 2-хлороакрилонітрилу в реакціях хлороарилування та бромарилування, а також розширили коло використаних ароматичних амінів.

Для дослідження оптимальних умов перебігу реакції синтезу 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів **4** в якості модельних сполук ми використали

анілін **2** та 2-хлороакрилонітрил **1** (Схема 2.2). Анілін **2** додавали до відповідної кислоти (2.2 екв.), бромідної чи хлоридної. Отриманий бромід аніліну охолоджували до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, та, підтримуючи температуру від -5 до $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, додавали насичений розчин натрій нітриту (1.1 екв.) в воді. Отриманий розчин солі фенілдіазонію **3** безпосередньо використовували для арилювання 2-хлороакрилонітрилу **1**. Ми проводили реакцію аніонарилювання за наявності різних каталізаторів та в різних розчинниках:

Схема 2.2

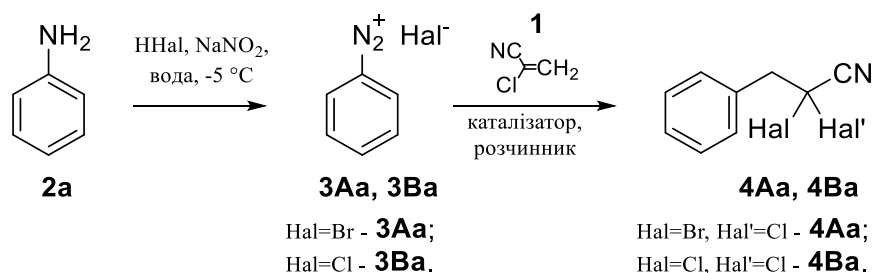
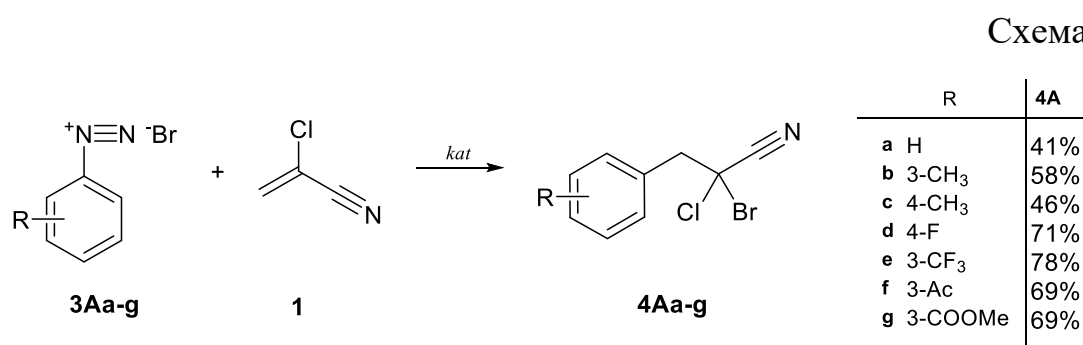


Таблица 2.1

№	каталізатор (моль %)	розчинник/вода (1:1)	Побічний продукт (продукт реакції Зандмеєра)	Вихід, 4Aa (%)
1	CuBr (15)	ацетон	50	15
2	CuBr (10)	ацетон	45	17
3	CuBr (5)	ацетон	40	26
4	CuBr (1)	ацетон	37	30
5	CuBr ₂ (15)	ацетон	16	40
6	CuBr ₂ (5)	ацетон	17	39
7	CuBr ₂ (1)	ацетон	15	40
8	CuBr ₂ (0.45)	ацетон	14	41
9	CuBr ₂ (0.45)	етанол	фенол	0
10	CuBr ₂ (0.45)	метанол	фенол	0
11	CuBr ₂ (0.45)	AcOH	–	25
12	CuBr ₂ (0.45)	ДМФА	–	20
13	CuBr ₂ (0.45)	1,4-діоксан	–	5
14	CuCl ₂ ·2H ₂ O (29)	ацетон	40 (хлоробензен)	40 (4Ba)

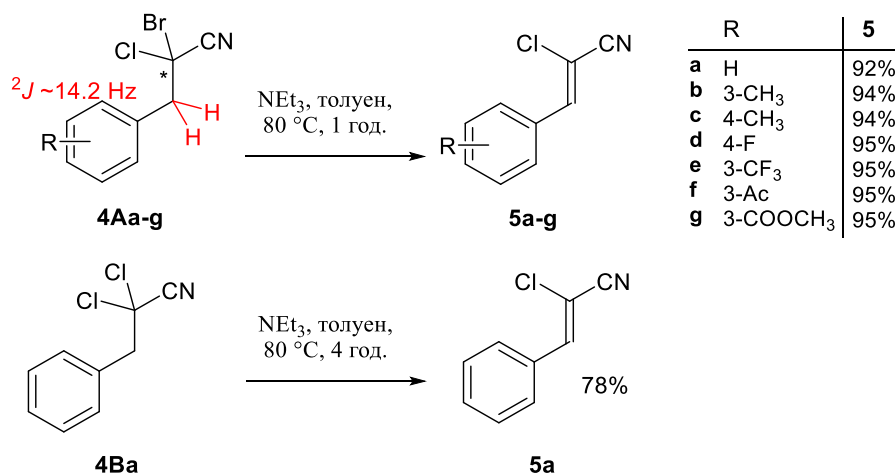
Встановлено, що пропіонітрил **4Aa** утворюється з виходом 41%, коли реакцію проводили в середовищі ацетон/вода (1:1) за наявності CuBr_2 (0,45 мол.%). Продукт **4Aa** виділяли перегонкою у вакуумі. Використання інших полярних розчинників, таких як діоксан, оцтова кислота, ДМФА, або ДМСО, привело до зниження виходу **4Aa** на 5-25%. Використання купрум (I) броміду також призводить до зменшення виходу продукту. Слід зазначити, що хлороарилування 2-хлороакрилонітрилу дає співмірний вихід **4Ba** – 40% та потребує нейтралізації розчину діазосоли для успішного протікання реакції хлороарилування.

Оптимізовані умови були застосовані для арилування також іншими аренадіазонієвими солями **3Ab-g**, що містять електронно-донорні чи електронно-акцепторні замісники (Схема 2.3):



Одержані 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрили **4A** екстрагували дихлорометаном з реакційних сумішей і переганяли при зниженому тиску (1–3 торр.). Перегонка при дещо вищих тисках (~ 10 торр.) призводила до часткового відщеплення HBr та утворення коричневих нітрilів **5**, які ми також отримали з майже кількісними виходами при дії на нітрили **4A** NEt_3 у бензолі (Схема 2.4).

Схема 2.4

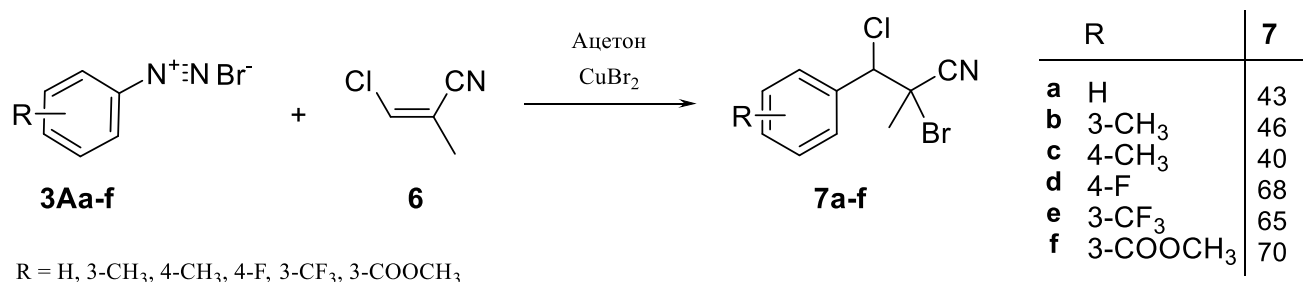


Слід зазначити, що відщеплення HCl від 3-арил-2,2-дихлоропропіонітрилу **4Ba** протікає значно повільніше та з гіршим виходом. Зважаючи на більшу рухливість атома бромю, з метою подальшого відщеплення бромоводню та отримання 3-арил-2-хлороакрилонітрilів, як попередників 3-амінотіофенів, ми застосовували саме бромоарилування 2-хлороакрилонітрилу.

Раніше неописані нітрили **5** мають різкий запах і є стабільними при зберіганні при 4°C протягом щонайменше 5 років. Атоми водню метиленових груп є діастереотопними через асиметричне оточення сусіднього хірального атома карбону **4A** і дають два перекриті дублети з константами спінової взаємодії 2J приблизно 14,2 Гц в області 3,77–4,17 м.ч., залежно від замісників в арильному ядрі.

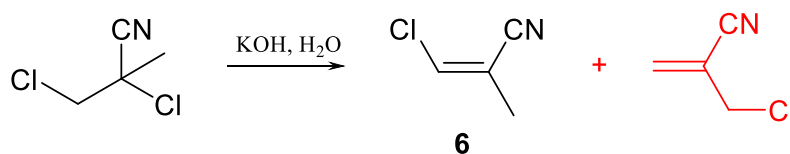
Порівняння даних ^1H ЯМР 2-хлороцінамонітрilів **5** з літературними даними [164] показує, що **5a,b,e,g** утворюються виключно як *Z*-ізомери, тоді як інші похідні давали суміші *Z/E*-ізомерів. Сполуки **5a** та **5c** були отримані раніше іншими методами з бензальдегіду та хлороацетонітрилу [165] або трихлороацетонітрилу [166], реакцією заміщеного діоксазаборокандіону з ціанідом цинку (II) за наявності купрум (II) нітрату [167], обробкою цінамонітрилу $\text{HCl}/\text{DMFA}/\text{оксоном}$ з низьким виходом [168]. Сполуку **5a** отримано також виходячи з відповідних 2-ціано-3-фенілакрилатів [32] або бензальдегіду та 4-азидо-3-хлоро-5-метокси-2(5*H*)фуранону [169]. Наскільки нам відомо, нітрили **5b**, **5f** та **5g** – нові сполуки.

Також, в описаних умовах, нам вдалося реалізувати бромоарилування 2-метил-3-хлороакрилонітрилу **6** та отримати 3-арил-2-бромо-2-метил-3-хлоропропіонітрили **7** з задовільними виходами:



Отримані нітрили **7**, раніше не описані, є світло-жовтими оліїстими рідинами з різким запахом та є стабільними при зберіганні.

Вихідний 2-метил-3-хлороакрилонітрил **6** було отримано приєднанням хлору до метакрилонітрилу та наступним відщепленням HCl дією KOH/H₂O:



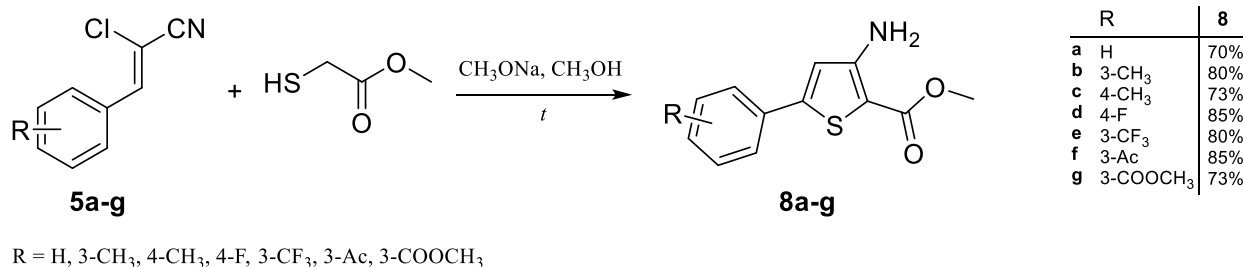
Цікаво, що утворення 2-(хлорометил)акрилонітрилу в цих умовах не спостерігалось.

Таким чином ми продемонстрували застосовність реакції Мервейна для бромоарилування 2-хлороакрилонітрилу та 2-метил-3-хлороакрилонітрилу. Проведено підбір оптимальних умов для перебігу такої реакції та отримано низку 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів і 3-арил-2-бромо-2-метил-3-хлоропропіонітрилів з широкою різноманітністю замісників в арильному фрагменті.

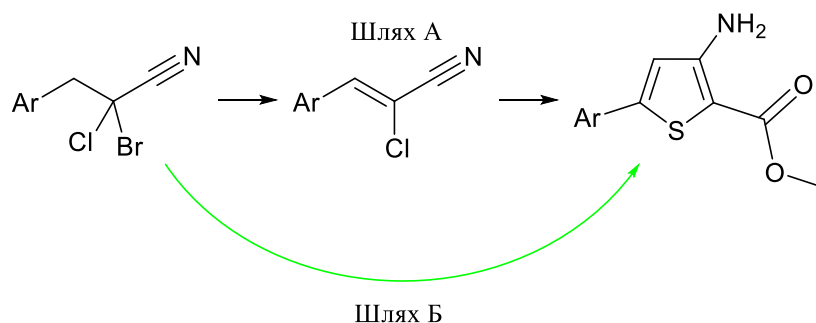
2.1.2 Продукти бромоарилування хлороакрилонітрилів у синтезі заміщених 3-амінотіофенів

Очевидно, що отримані нами 3-арил-2-хлороакрилонітрили **5**, отримані відщепленням бромоводню від продуктів арилювання хлороакрилонітрилу **4A**, є чудовими попередниками для синтезу 3-аміно-5-арилтіофенів. І справді, при

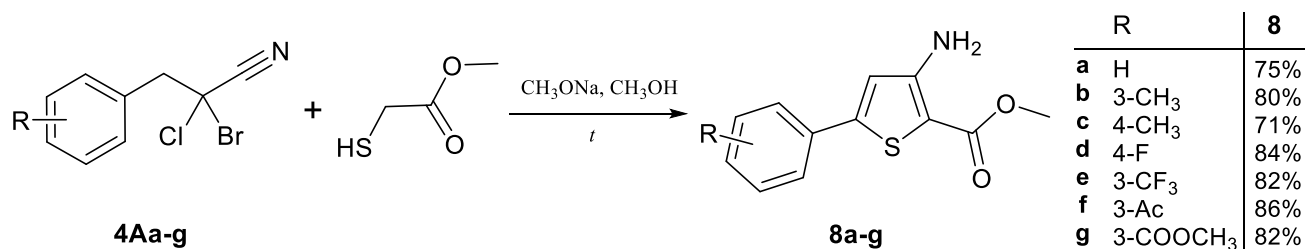
взаємодії акрилонітрилів **5** з метилмеркаптоацетатом в метанолі, за наявності метилату натрію, отримано метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилати **8** з високими виходами:



Тобто, ми двостадійним синтезом перейшли від 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів **4A**, через 3-арил-2-хлороакрилонітрили **5**, до 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилатів **8** (Шлях А). Однак привабливим є пряме застосування 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів **4A** в синтезі 2-функціоналізованих тіофенів (Шлях Б):



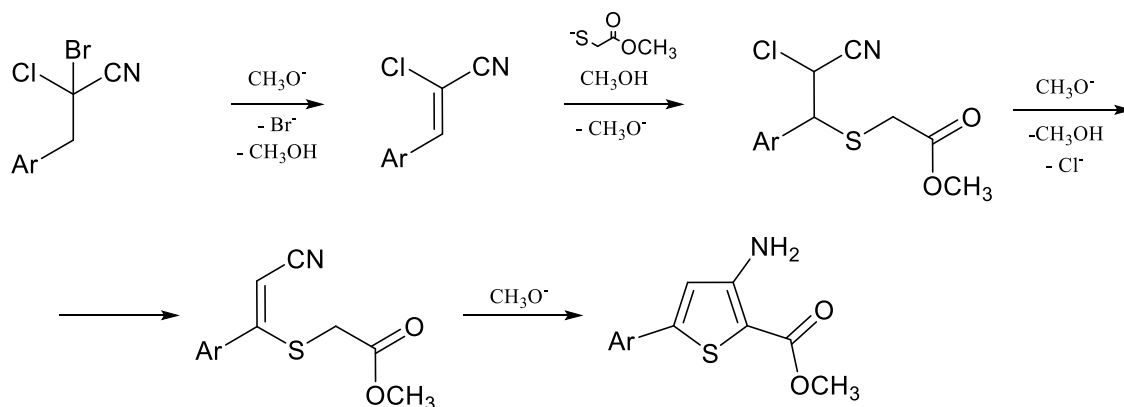
Ми з'ясували, що 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрили **4A** легко взаємодіють з метилтіогліколятом, за наявності 3 еквівалентів метилату натрію, в метанолі, утворюючи 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилати **8** з високими виходами:



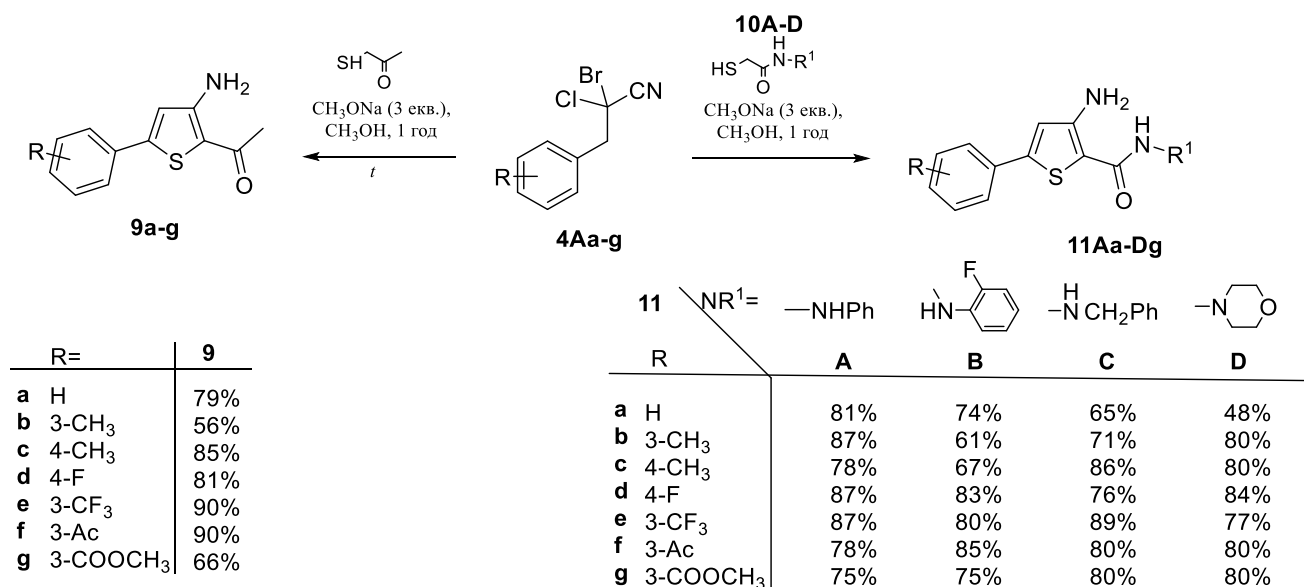
Очевидно, що використання реакції Мерсвейна для отримання будівельних блоків придатних для синтезу заміщених 3-амінотіофенів, дозволяє вводити в 5 положення тіофенового циклу арильні фрагменти (наприклад 3-АсС₆Н₄, чи 3-(СООМе)С₆Н₄), що є важкодоступними чи навіть недоступними для введення

класичними методами з використанням заміщених ацетофенонів. Також заміщені аніліни, зазвичай, є суттєво дешевшими за відповідні ацетофенони. Наприклад, 3-(трифторометил)анілін в 25 раз дешевший за 3'-(трифторометил)ацетофенон.

Ми вважаємо, що механізм такого перетворення включає стадію елімінування HBr , наступне нуклеофільне приєднання меркаптогрупи по сформованому $\text{C}=\text{C}$ -зв'язку та циклізацію з утворенням тіофенового циклу:

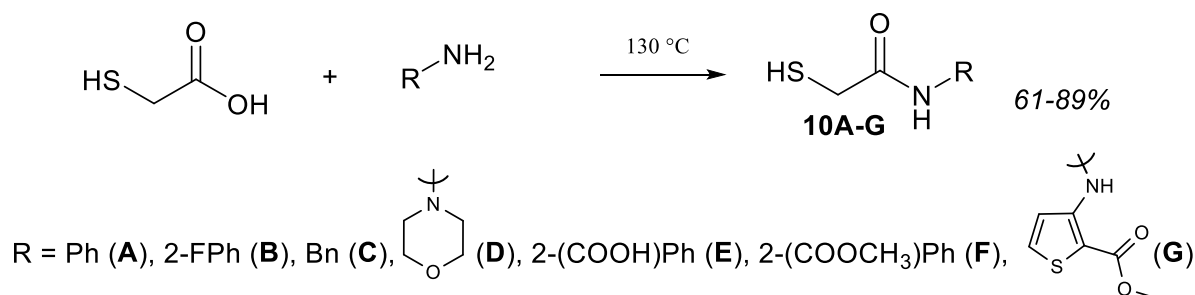


Виявилось, що цей підхід є універсальним, і ми поширили його на низку інших меркаптопохідних. Таким чином, ми отримали 3-аміно-5-арилтіофени з різноманітними замісниками в 2 положенні тіофенового циклу. Реакція нітрилів **4A** з меркаптоацетоном приводить до утворення 1-(3-аміно-5-арилтіофен-2-іл)етан-1-онів **9**, а взаємодія з N -замішеними амідами тіогліколевої кислоти протікає вже за кімнатної температури та дозволяє отримати бібліотеку 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідів **11A-D** з хорошими виходами:



Вся серія з **9**, **11A**, **11B**, **11C**, **11D** – нові сполуки, синтез яких, очевидно, важко або навіть неможливо виконати іншими методами. Слід зазначити, що варіювання структур таких амініотіофенів з метою пошуку біологічно активних сполук можна проводити вибором як вихідного аніліну, так і функціоналізованого тіолу.

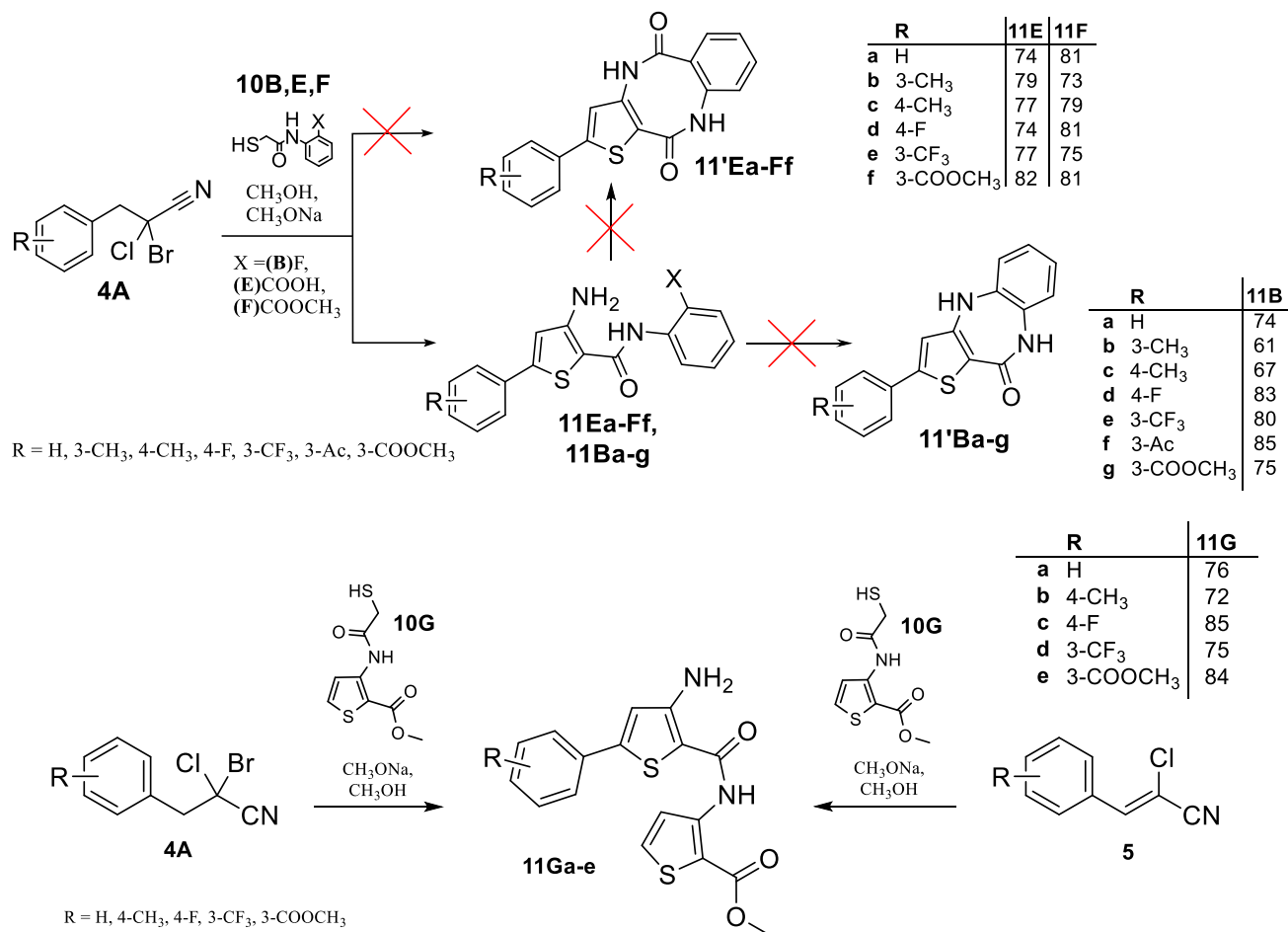
Аміди меркаптооцтової кислоти ми отримали прямою взаємодією тіогліколевої кислоти та відповідного аміну, за нагрівання при 130 °С:



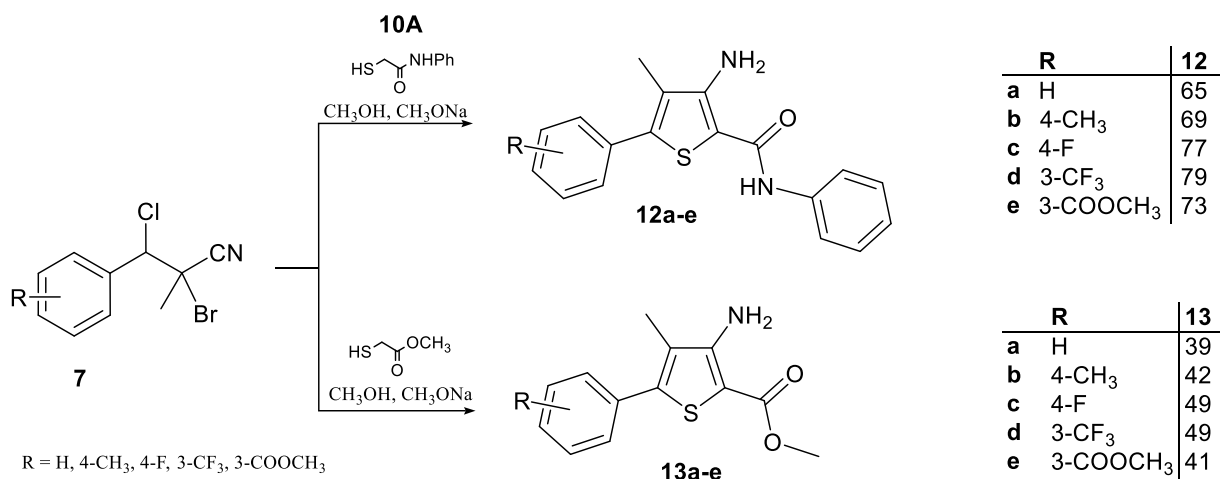
Це дозволило нам отримати аміди аліфатичних, ароматичних та гетероароматичних амінів з хорошими виходами.

Проводячи взаємодію нітрилів **4A** з меркаптоацетамідами антранілової кислоти, метил антранілату, метил 3-амінотіофен-2-карбоксилату та 2-фтороаніліну, ми очікували можливої подальшої внутрішньомолекулярної циклізації та формування тієно[3,2-*f*][1,5]діазоцин-5,11(4*H*,10*H*)-діонового [170, 171] та тієно[3,2-*e*][1,4]діазепінового [172, 173] каркасів відповідно. Однак формування трициклічних конденсованих систем не

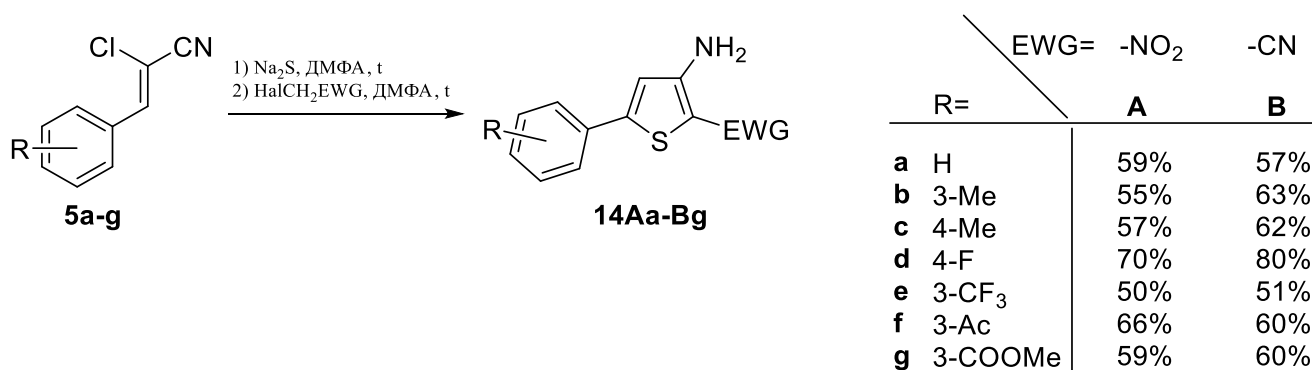
відбувалося в типових умовах реакції, а отримано лише амід **11E-F**, **11B** [174]. Не вдалося реалізувати таку циклізацію амідів **11E-F**, **11B** ні при нагріванні, ні дією різних конденсуючих агентів. Ймовірно для даних структур є не вигідним утворенням конформерів, що уможливили б нуклеофільну атаку групою NH_2 та формування семи-восьмичленних циклів.



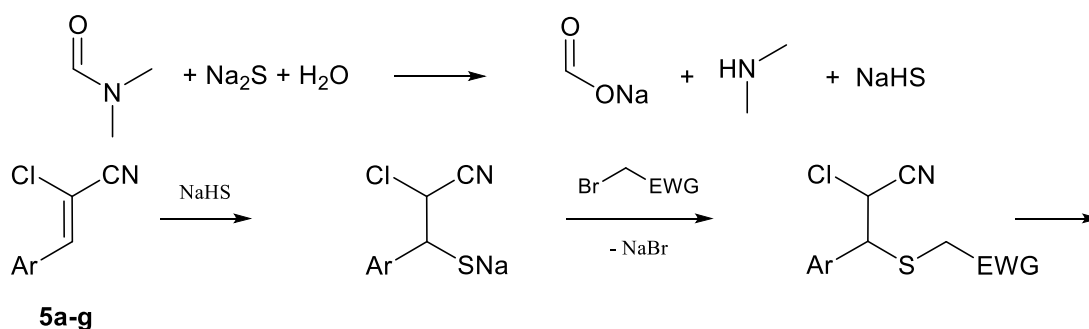
Також гладко протікає взаємодія меркаптоацетамідів **10A** з 3-арил-2-бromo-2-метил-3-хлоропропіонітрилами **7**, що дозволило отримати 3-аміно-N-R-4-метил-5-арилтіофен-2-карбоксаміди **12** з добрими виходами. На протипагу цьому проведені нами дослідження засвідчили, що нітрили **7** малоактивні у реакції з метил тіогліколятом – реакція протікає повільно, спостерігається помітне осмолення, і метил 3-аміно-4-метил-5-арилтіофен-2-карбоксилати утворюються з низькими виходами. Схоже що пониження реакційної здатності нітрilів **7** порівняно з нітрилами **4A** спричинене доноруючим впливом метильної групи в α положенні нітрилу і, як наслідок ускладненням нуклеофільного приєднання по $\text{C}=\text{C}$ зв'язку, що утворюється після елімінування HBr .

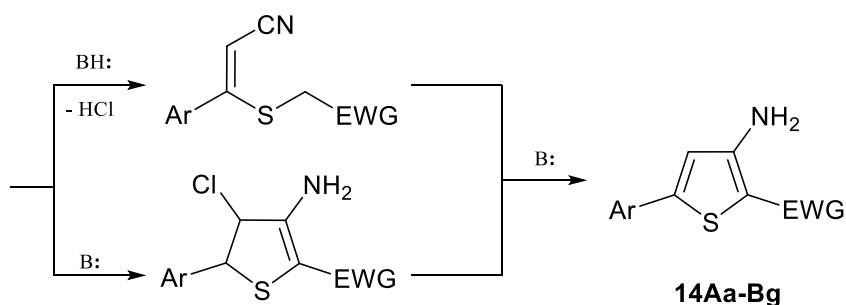


Нам вдалося отримати, однореакторним синтезом, також 3-аміно-5-арилтіофени з іншими замісниками в 2 положенні, необхідні вихідні тіоли для яких є нестійкими. Наприклад, послідовною взаємодією 3-арил-2-хлороакрилонітрилів **5** із сульфідом натрію та бромонітрометаном в ДМФА ми отримали 5-арил-2-нітротіофен-3-аміни **14A**. Аналогічна реакція з використанням хлороацетонітрилу приводить до утворення 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилів **14B**.



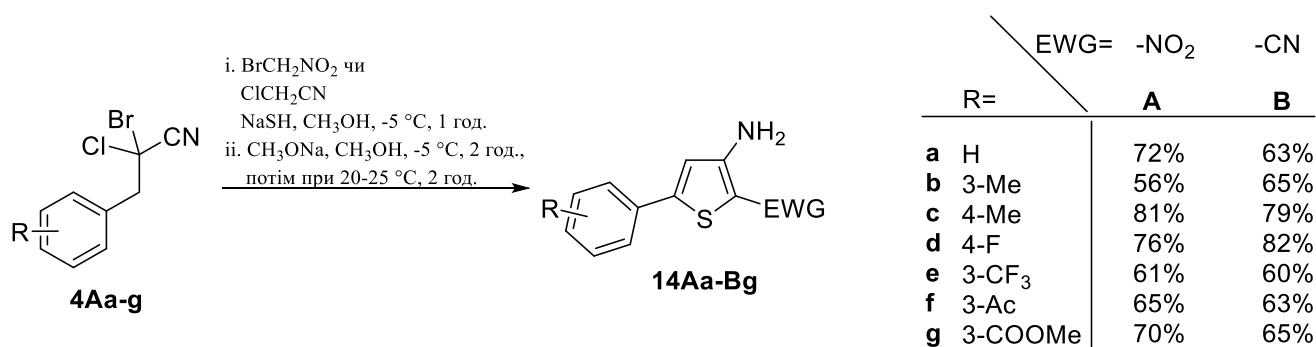
Ймовірний механізм даної реакції представлено на схемі:





На користь утворення NaHS в умовах реакції свідчить виділення диметиламіну з реакційної суміші. Далі протікає нуклеофільне приєднання натрій гідрогенсульфіду до подвійного зв'язку, а наступною стадією є нуклеофільне заміщення атома бром у галогенопохідному.

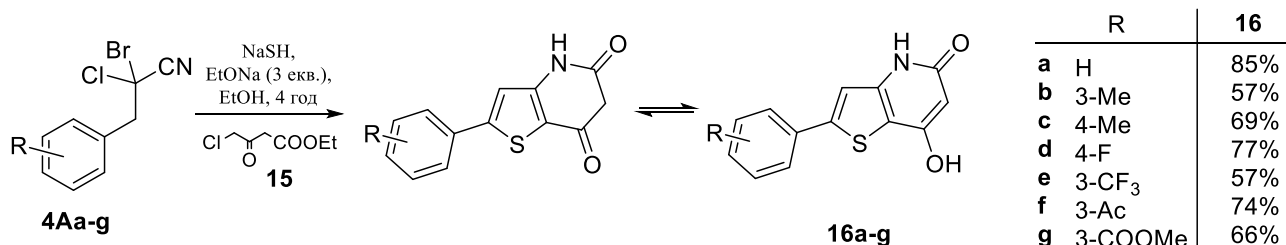
Однак кращі результати було досягнуто при синтезі нітрометантиолу та 2-меркаптоацетонітрилу взаємодією відповідних галогенопохідних з натрій гідросульфідом в безводному метанолі, та використанні їх в реакції з 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилами **4A** *in situ*, в однореакторному синтезі:



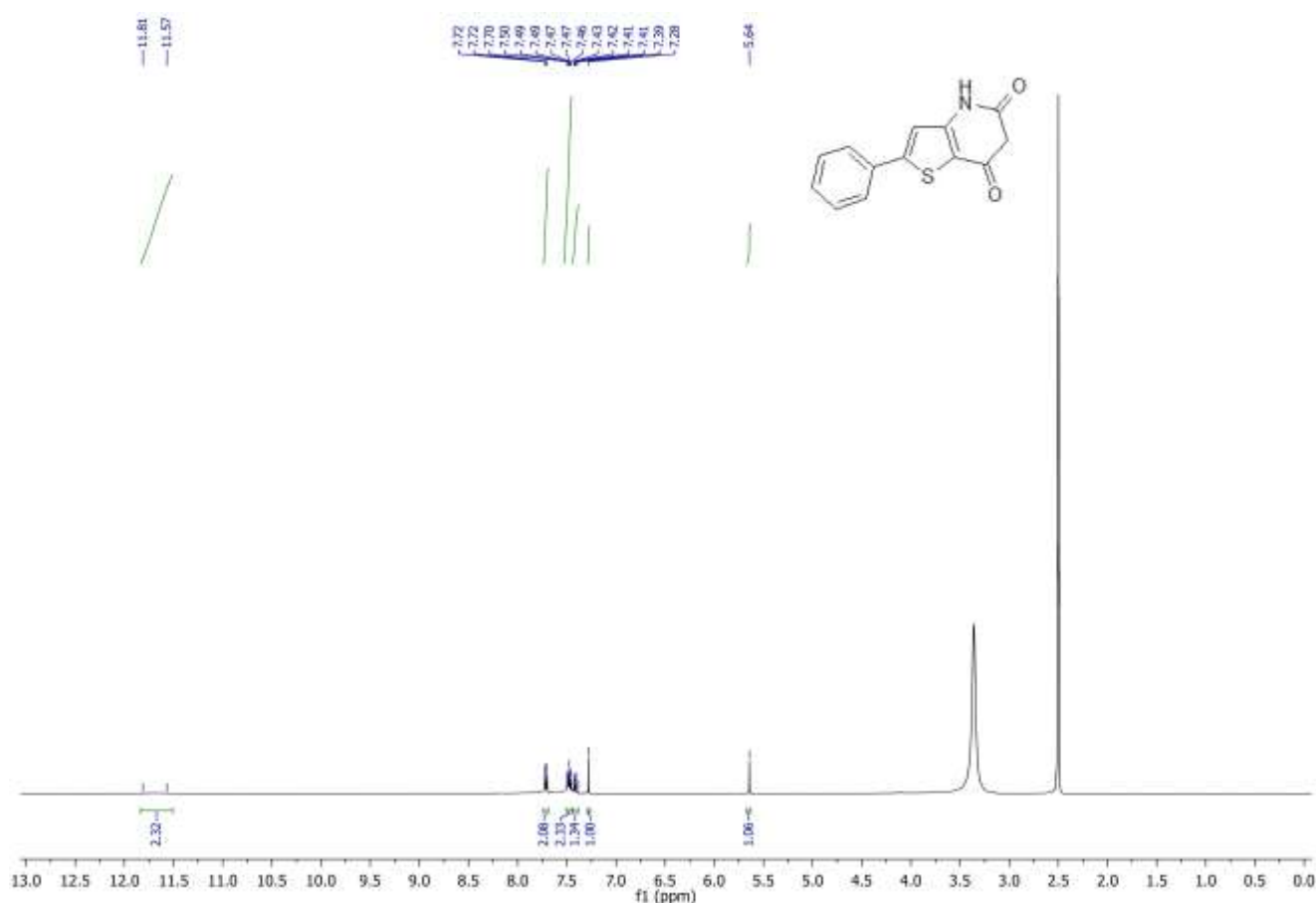
Порівняно з описаним в літературі методом синтезу 3-аміно-2-нітро-5-фенілтіофену **14Aa** з β -хлороцінамонітрилу (спосіб II, Схема 2.1), що дає дуже низькі виходи (вихід 10%) [175], розроблений нами підхід до синтезу нітропохідних є дуже ефективним. Однак альтернативні методи отримання 3-амінотіофен-2-карбонітрилів, таких як **14Ba**, що ґрунтуються на використанні як вихідних реагентів *S*-(ізоціанометил)етантіоату та бромоетену [176] або 3-фенілпропіолонітрилу [34], дають кращі виходи 98% та 70% відповідно.

Також перспективним, повинно бути, використання меркаптанів, функційна група в яких уможливила б протікання каскадної циклізації та отримання тієнілвмісних біциклічних систем. Так, при взаємодії, в умовах однореакторного синтезу, нітрилів **4A** з етил 4-меркаптоацетатом, отриманим *in situ*

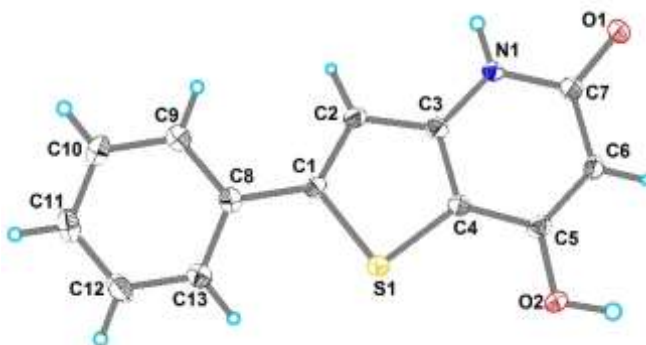
взаємодією етил 4-хлороацетоацетату **15** з гідросульфідом натрію, реакція не зупинилася на стадії формування тіофенового циклу, а внаслідок каскадної циклізації ми отримали 2-арилтієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діони **16** [177]. В цьому випадку ми проводили реакцію в середовищі абсолютного етанолу за наявності етилату натрію:



Для тієнопіридиндіонів **16** притаманна кето-єнольна таутомерія. Однак вивчення даних ¹H ЯМР спектроскопії показало, що сполуки **16** перебувають, принаймні в розчині в ДМСО, в єнольній формі. Про це свідчить наявність сигналів –ОН та =СН груп, і відсутність сигналу групи СН₂. Так в сполуки **16a** в ¹H ЯМР спектрі присутні сигнали 11.81 – 11.57 (ш.с, 1H, ОН), 5.64 (с, 1H, СН):



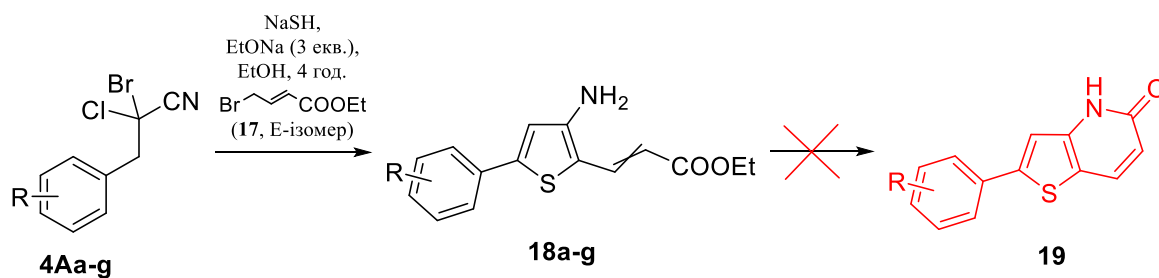
Отримані тієнопіридиндіони **16** є погано розчинними у доступних розчинниках, тому вимірювання спектрів ^{13}C ЯМР було утрудненим. Для остаточного підтвердження будови речовин **16** ми застосували рентгеноструктурний аналіз. Дифузією метанолу в насичений розчин **16** в ДМФА нами отримано монокристал 2-фенілтієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діону **16a**. Дані РСА підтвердили утворення тієнопіридинового скелету:



Молекули речовини **16a** кристалізуються в моноклінній просторовій групі $P2_1/n$ і містять чотири молекули **16a** і чотири молекули ДМФА. Молекули **16a** майже плоскі, двогранний кут між фенільним кільцем і тієфеновим ядром становить $10,8^\circ$. Відстань між двома сусідніми паралельними площинами, утвореними **16a**, становить 359,7 пм, що відповідає відстані взаємодії π - π стекингу. Гідроксильний атом Н бере участь у створенні водневого зв'язку $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ з атомом О карбонільної групи сусідньої молекули, з'єднуючи їх у нескінченний зигзагоподібний Н-зв'язок. Водночас, N-зв'язаний атом Н піридиндіонового ядра утворює водневий зв'язок $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ з молекулою ДМФА. Відстань C_5-C_6 138,1(2) пм вказує на наявність подвійного зв'язку і доводить перебування сполуки в енольній формі і в кристалічному стані.

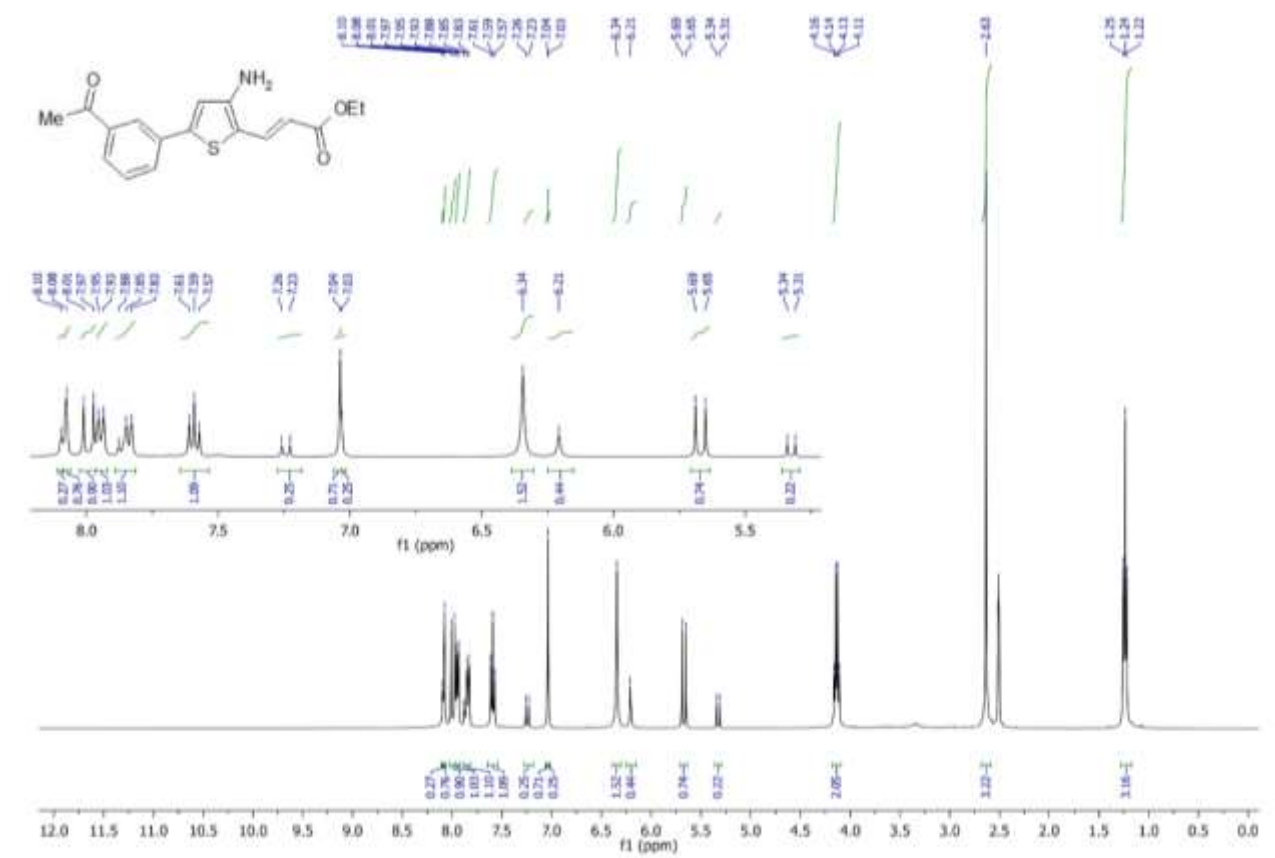
У випадку використання етил 4-бромокротонату, в такому одnoreакторному синтезі похідних 3-амінотієфену, очікувані тієно[3,2-*b*]піридин-5(4*H*)-они **19** не утворювалися. Реакція зупинялася на стадії циклізації Торпа-Циглера і було виділено етилові естери тієнілакрилових кислот **18**:

Схема 2.5.



R	18
a H	74% (E)
b 3-Me	65% (E)
c 4-Me	57% (E/Z=0.94/0.06)
d 4-F	86% (E)
e 3-CF ₃	57% (E)
f 3-Ac	68% (E/Z=0.75/0.25)
g 3-COOMe	61% (E)

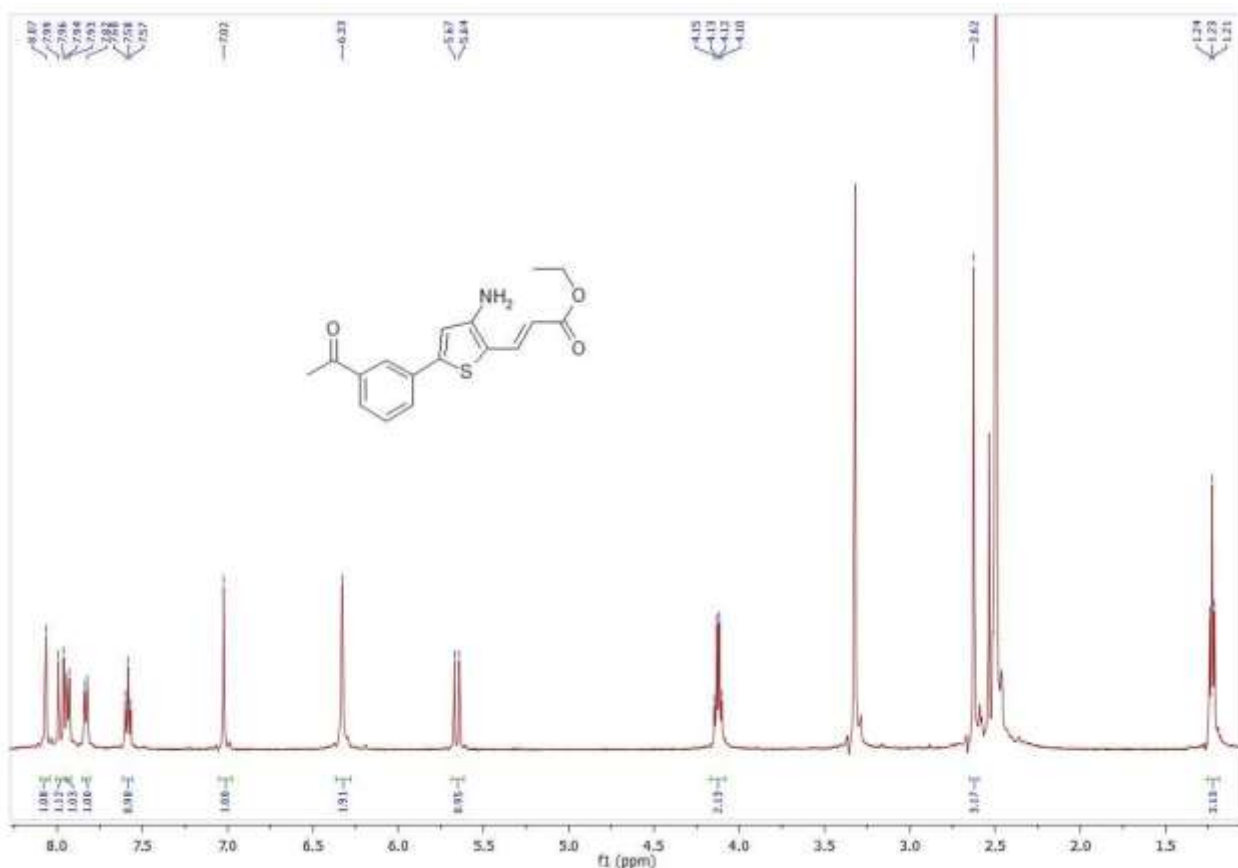
Естерам **18** властива Z/E ізомерія. При аналізі ¹H ЯМР спектру свіжоотриманої сполуки **18f** (або ж, якщо вона перебувала два тижні під сонячним освітленням), було виявлено наявність E- та Z-ізомерів у співвідношенні 75%:25%:



Константи спин-спінової взаємодії сигналів протонів біля C=C-зв'язку для E-ізомеру становлять $J = 15.1$ Гц, а для Z-ізомеру – $J = 12.2$ Гц. Також

спостерігається вплив зміни конфігурації C=C-зв'язку і на електронну густину біля атомів водню тіофенового і бензенового циклів та аміногрупи, а отже і на розташування їх сигналів у спектрі.

Цікаво, що, при зберіганні зразків естерів **18** протягом двох місяців в темряві, відбулася повна ізомеризація Z-ізомера в E-ізомер. Про це свідчить відсутність сигналів Z-ізомера сполуки **18f** в наведеному спектрі ^1H ЯМР:



Слід зазначити, що для більшості зразків сполук **18** спектри ЯМР були зняті після їх тривалого зберігання без доступу світла. Ймовірно саме тому для них ми ідентифікували лише E-ізомери (Схема 2.5).

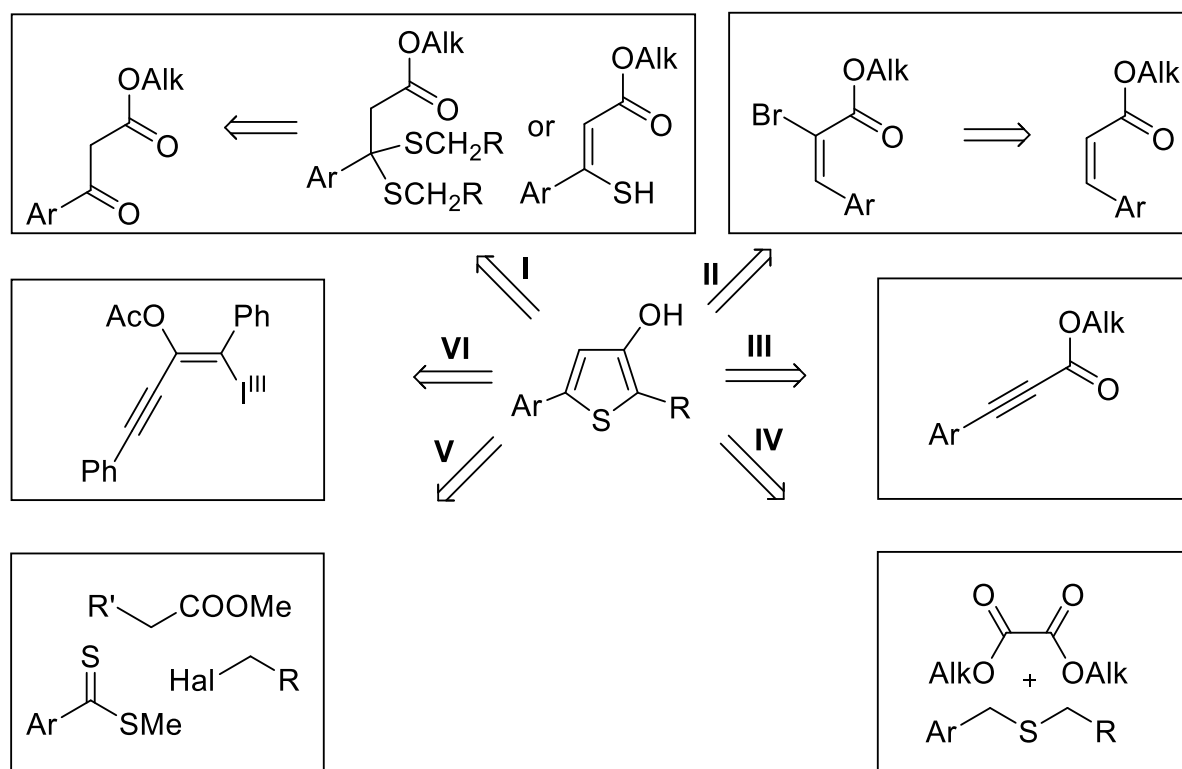
Таким чином ми розробили метод формування амініотіофенового каркасу на основі продуктів бромоарилування хлороакрилонітрилів, що забезпечує синтез похідних 3-амінотіофену з великою варіативністю замісників в 5 та 2 положеннях тіофенового циклу, які визначаються використаними анілінами і тіолами. Такі сполуки важко або навіть неможливо синтезувати іншими методами.

2.2 Синтез 3-гідрокситіофенів

Зважаючи на різноманітні сфери можливого застосування похідних 3-гідрокситіофену (медична хімія та хімія матеріалів), не дивно, що розробка методів синтезу та дослідження властивостей заміщених 3-гідрокситіофенів викликають постійний інтерес хіміків.

Варто зазначити, що варіативність підходів до конструювання 3-гідрокситіофенового каркасу помітно вища, порівняно з синтезом заміщених 3-амінотіофенів:

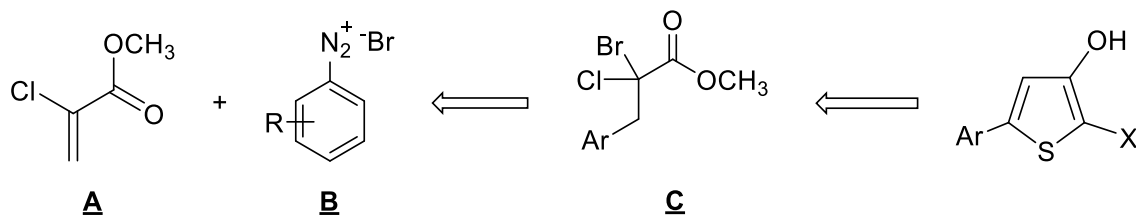
Схема 2.6.



Чи не найбільш популярними вихідними сполуками для конструювання 3-гідрокситіофенового каркасу є β -кето(тіо)естери (I, Схема 2.6) [95, 96, 97, 178, 179]; менш дослідженими, але привабливими реагентами є α,β -галогеноацрилати (II) [82, 109] та арилпропіонати (синтез тіофенів за Фіссельманом; III) [180, 181]; доступним, але мало варіативним є підхід, що ґрунтується на взаємодії біс(метилен-активних)сульфідів та естерів щавлевої кислоти (IV) [3, 113, 182, 183]; також описано лише декілька прикладів застосування аридитіоестерів (V) [16] та алкінілвінілових етерів, похідних

гіпервалентного йоду (VI) [184]. Проте синтез таких попередників часто обмежується доступними ацетоацетатами та α,β -ненасиченими кислотами як стартовими сполуками.

Успішність застосування нами реакції Меєрвейна для отримання синтетичних попередників 3-амінотіофену (підрозділ 2.1.1), вказує на перспективність вивчення наступного підходу до синтезу заміщених 3-гідрокситіофенів:

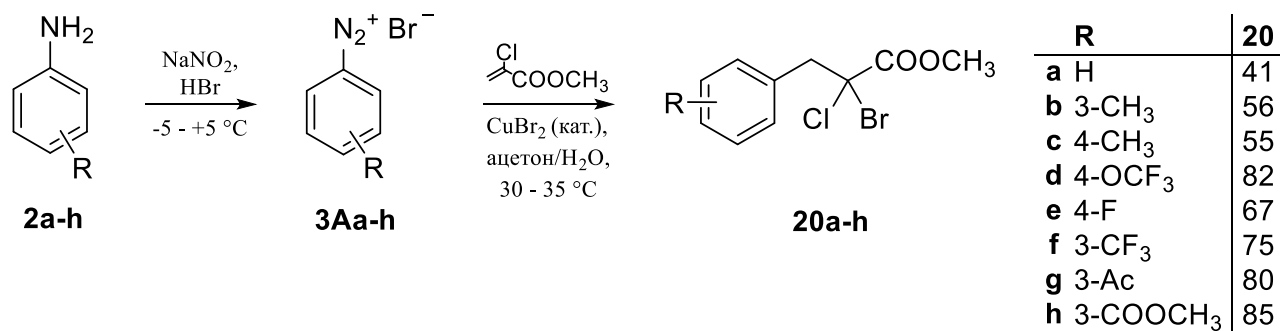


Зважаючи на позитивний результат застосування 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів для синтезу 2-заміщених 3-аміно-5-арилтіофенів, можна очікувати на можливість синтезу похідних 5-арил-3-гідрокситіофенів виходячи з метил 3-арил-2-бромо-2-хлоропропаноатів **C**, продуктів взаємодії метил 2-хлороакрилату **A** з бромідами арендіазонію **B**, отриманих з відповідних анілінів, в умовах реакції Меєрвейна. Перевагою використання анілінів, як вихідних сполук для отримання тіофенів, є доступ до широкого спектру замісників шляхом вибору відповідних анілінів [129, 134, 135, 185].

2.2.1 Метил 2-хлороакрилат в умовах реакції Меєрвейна

М. О. Пастушак з співавторами описали хлороарилування 2-бромо- та 2-хлороакрилатів [186, 187] низкою анілінів. Як вихідний субстрат для отримання дигалогеноестерів ми обрали метил 2-хлороакрилат, оскільки порівняно з метил 2-бромоакрилатом він є суттєво стійкішим при зберіганні (щонайменше місяць при $-27\text{ }^\circ\text{C}$). Метил 2-бромоакрилат схильний до полімеризації, яка швидко протікає навіть при зберіганні при $-27\text{ }^\circ\text{C}$ (протягом кількох діб). Метил 2-хлороакрилат ми отримували хлоруванням метил акрилату та наступним відщепленням HCl [188].

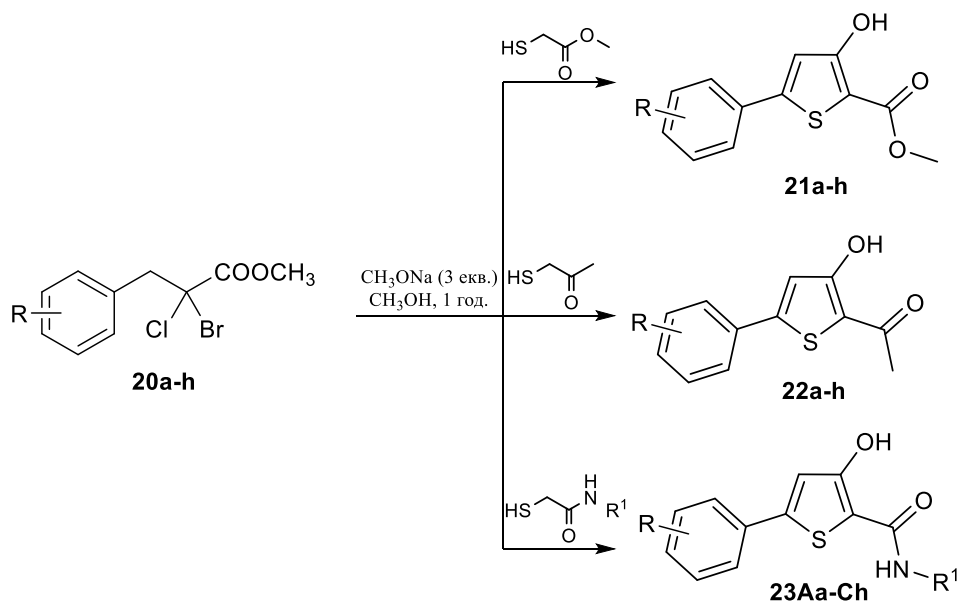
Опираючись на досвід отриманий в нашій лабораторії раніше, що кращі виходи дає саме бромоарилування естерів акрилових кислот, а не хлороарилування, ми дослідили бромоарилування метил 2-хлороакрилату для широкого кола використаних в цій реакції анілінів. Бромоарилування метил 2-хлороакрилату ми проводили в умовах близьких до визначених при оптимізації синтезу 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів, лише з невеликою модифікацією. Дією на арилами́ни **2** бромоводневої кислоти та наступним додаванням насиченого розчину нітриту натрію за температури -5 – $+5$ °С, ми отримували арилдіазоній броміди **3A** які одразу використовували для арилування метил 2-хлороакрилату. Найкращі результати було досягнуто, коли реакцію проводили в середовищі ацетон/вода (1,5:1) за наявності CuBr_2 (0,5 мол. %) при 30 – 35 °С.



Таким чином у випадку бромоарилування метил α -хлороакрилату, реакція протікає при незначному підігріві, а також потрібно вищий вміст ацетону в реакційній суміші для забезпечення її гомогенності. Отримані метил 3-арил-2-бромо-2-хлоропропаноати **20** очищували перегонкою у вакуумі (1 торр). Перегонка при дещо більшому тиску (~ 5 – 10 торр.) призводить до часткового відщеплення HBr . Естери **20** – оліїсті рідини з різким запахом, стійкі при зберіганні в холодильнику, щонайменше протягом 5 років. Атоми водню метиленової групи **20** є діастереотопними і проявляються в спектрі ^1H ЯМР, як два дублети, з константами спінової взаємодії 2J близько 14,4 Гц в області 3,73–4,04 м.ч.

2.2.2 Синтез 2-функціоналізованих 5-арил-3-гідрокситіофенів

Ми з'ясували, що метил 3-арил-2-бromo-2-хлоропропаноати **20** гладко взаємодіють з функціоналізованими тіолами, в метанолі за наявності 3 еквівалентів метилату натрію. Таким чином, синтезовано метил 5-арил-3-гідрокситієніл-2-карбоксилати **21**, 5-арил-2-ацил-3-гідрокситіофени **22** та аміді 5-арил-3-гідрокситієніл-2-карбонових кислот **23A-C** з високими виходами [189]:

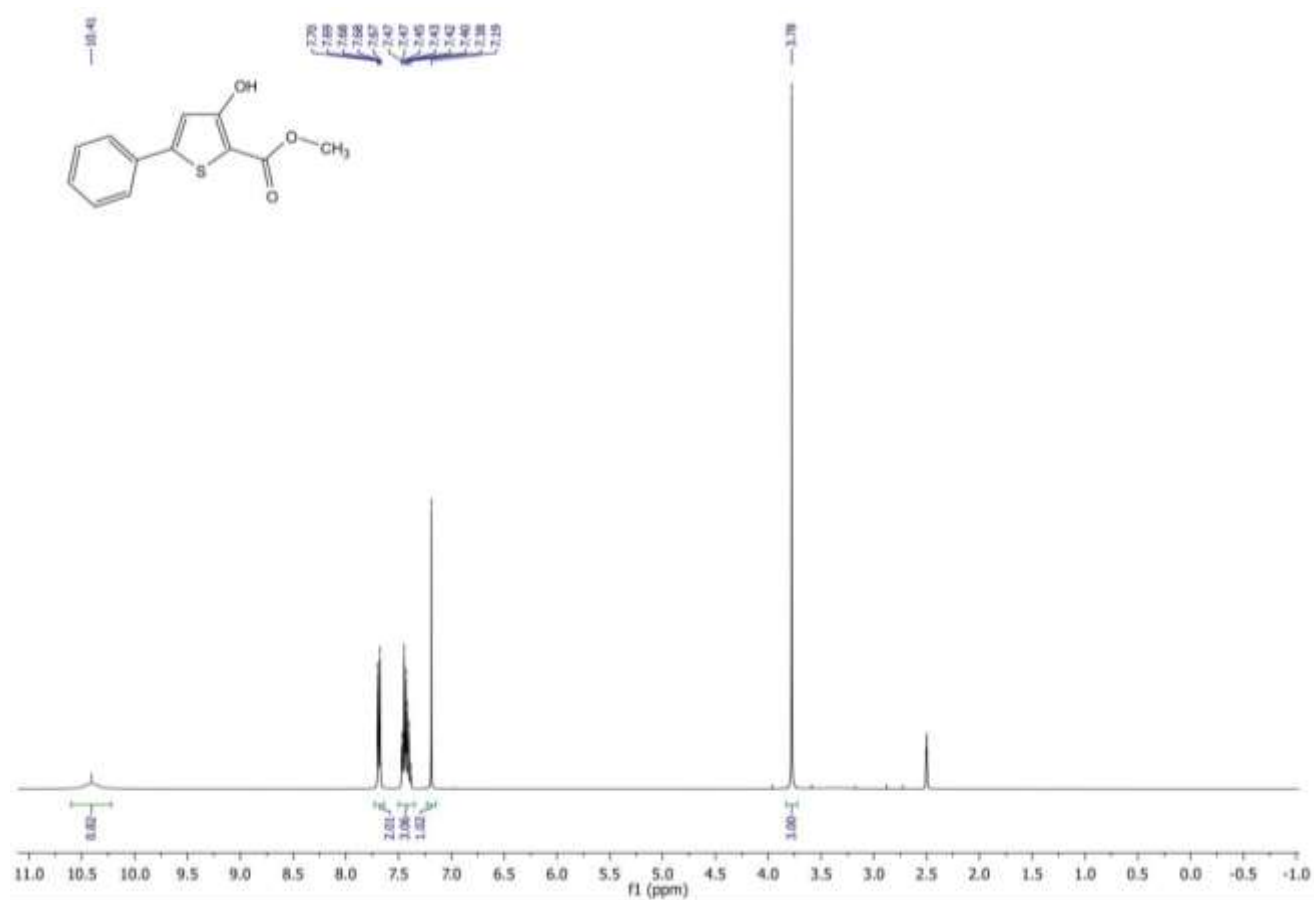


R=	21	22	23, NR ¹ =		
			A -NHPh	B 	C
a H	80 %	79 %	89 %	74 %	63 %
b 3-CH ₃	71 %	75 %	78 %	68 %	50 %
c 4-CH ₃	76 %	70 %	77 %	74 %	62 %
d 4-OCF ₃	89 %	86 %	94 %	85 %	82 %
e 4-F	86 %	89 %	92 %	75 %	75 %
f 3-CF ₃	80 %	83 %	88 %	91 %	68 %
g 3-Ac	89 %	89 %	90 %	83 %	75 %
h 3-COOCH ₃	89 %	84 %	89 %	80 %	77 %

Деякі метил 5-арил-3-гідрокситієніл-2-карбоксилати було синтезовано раніше: естер **21a** був отриманий шляхом I (Схема 2.6) з 54% виходом [96], шляхом II з 62% виходом [109] та шляхом III з виходом 28% [181]; естер **21e** отримано раніше шляхом II з 84 % виходом [109]. Тож, розроблений нами підхід дає кращі результати, ніж класичні підходи до конструювання 3-гідрокситіофенів,

а також забезпечує різноманітність замісників в 2 та 5 положеннях тіофенового циклу, які визначаються вихідними анілінами та тіолами. Такий підхід до синтезу 2-заміщених 5-арил-3-гідрокситіофенів на основі продуктів бромоарилування метил 2-хлороакрилату відкрив можливість введення різноманітних арильних замісників в 5 положення, які є важкодоступними чи надто дорогавартісними при використанні, як вихідних сполук, відповідних бензальдегідів чи естерів бензойних кислот.

Відомо, що 2,5-дизаміщеним 3-гідрокситіофенам притаманна кето-єнольна таутомерія, на яку може впливати розчинник [88, 179, 185] – кетонна форма переважає в неполярних розчинниках, а гідрокси-форма домінує в полярних. Окрім того електроноакцепторні замісники у положенні 2 тіофенового циклу зміщують рівновагу в бік єнольного таутомеру [121]. Згідно даних ^1H ЯМР спектроскопії, 3-гідрокситіофени **21**, **22**, **23A-C** розчинені в ДМСО перебувають в єнольній формі.



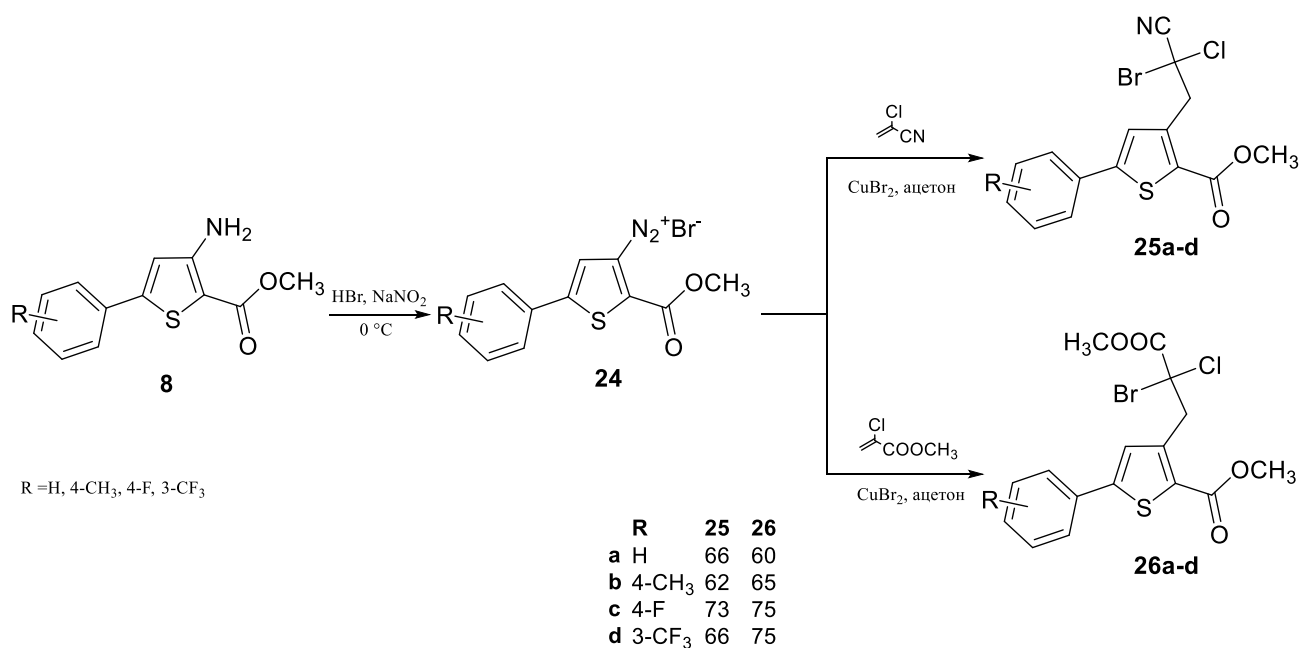
2.3 Модифікація 5-арил-3-амінотіофенів

Наявність у синтезованих нами похідних 3-амінотіофену аміногрупи в 3 положенні та функційної групи в 2 положенні тіофенового циклу відкриває широкі можливості для проведення модифікацій таких сполук і використання їх, як будівельних блоків, в органічному синтезі.

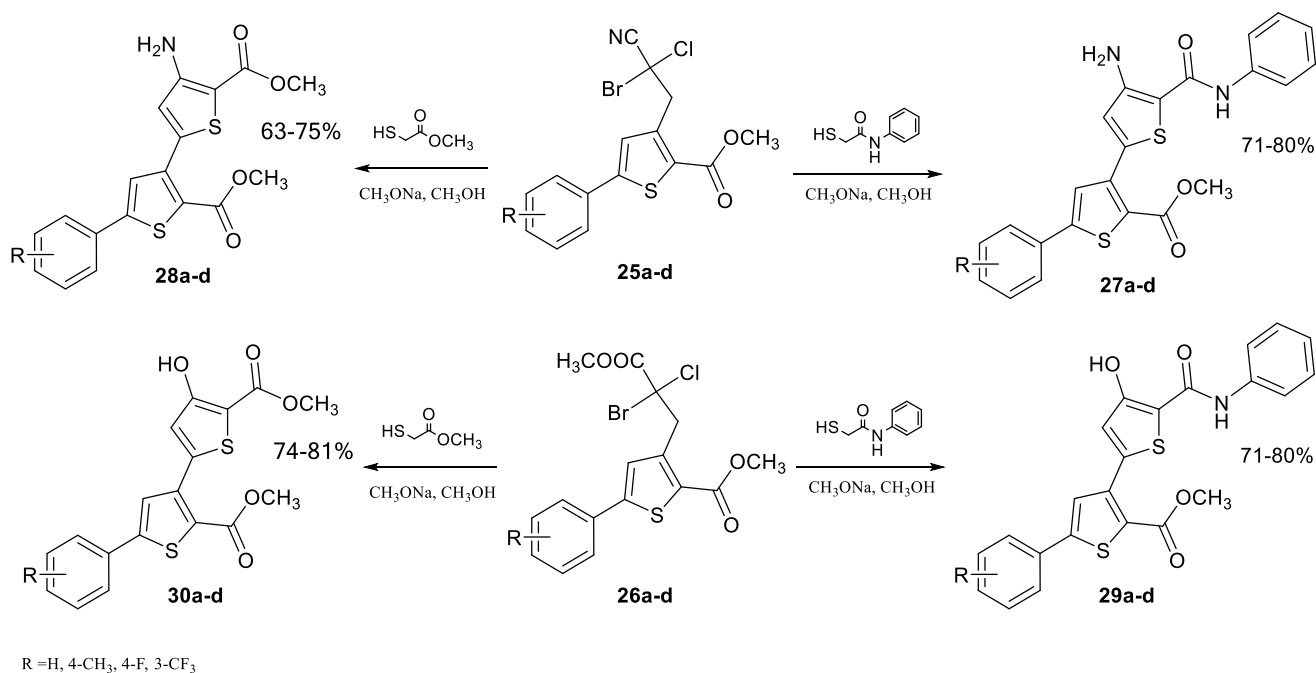
Слід зазначити, що тіофеновий скафолд міститься в структурі багатьох біоактивних речовин (артикаїн, протіофет, оліцеридин, диметенамід, ломібувір, радалбувір). І в більш як 80% випадків, структури біоактивних сполук містять модифікації по 3-аміногрупі (ацилювання та алкілювання), а в другому положенні тіофенового циклу – карбоксильну групу чи її похідні (естери та амід).

Синтетичні можливості одержаних 2-заміщених 3-аміно-5-арилтіофенів апробовані нами в реакціях за участю аміногрупи, функційної групи в 2 положенні, а також по вільному 4 положенню тіофенового циклу.

Зважаючи на синтетичну привабливість діазосолей, ми дослідили можливість діазотування отриманих 3-амінотіофенів та можливості їх застосування. Встановлено, що діазотування 3-аміно-5-арил-2-карбметокситіофенів протікає в класичних умовах, в кислому середовищі при дії нітритом натрію, і отримані тієнілдіазонієві солі є доволі стійкими. Продовжуючи наші дослідження реакції Меєрвейна, ми провели взаємодію тієнілдіазоній бромідів з 2-хлороакрилонітрилом за наявності CuBr_2 , отримавши метил 3-(2-бromo-2-хлоро-2-ціаноетил)-5-арилтіофен-2-карбоксилати **25** з хорошими виходами. Аналогічно, бромарилуванням метил 2-хлороакрилату ми отримали метил 3-(2-бromo-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-арилтіофен-2-карбоксилати **26**:

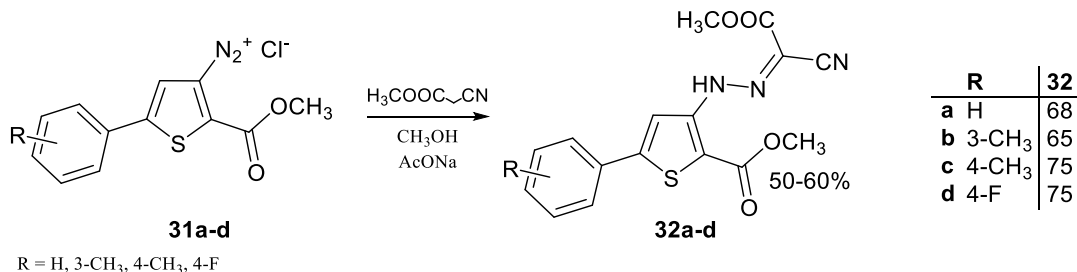


Тіофени **25** і **26** тверді білі сполуки, які ми очищували перекристалізацією з бензолу. Взаємодією нітрилів та естерів тієнілдигалогенопропанових кислот **25** і **26** з похідними тіоглікової кислоти ми отримали аміно- та гідроксидітіофени:



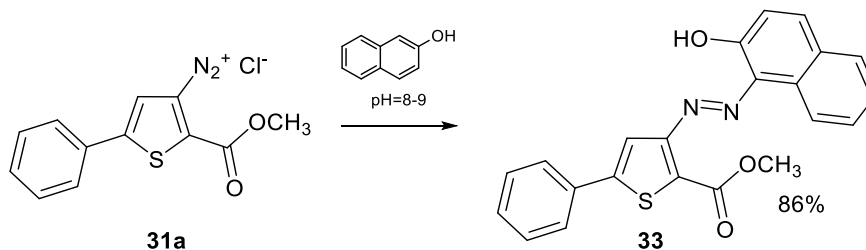
Такий, розроблений нами, метод відкрив доступ до бібліотеки поліфункціоналізованих бітіофенів, які представляють значний інтерес як для біоскринінгу, так і для хімії матеріалів. Зокрема, заміщені бітіофени використовуються як субстрати для електропровідних, напівпровідних та оптоелектронних матеріалів [190, 191].

Було з'ясовано, що 5-арил-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-діазоній хлориди **31** здатні вступати в реакції азосполучення. Їх взаємодія з метил ціаноацетатом, в середовищі метанолу, за наявності натрій ацетату, приводить до отримання гідразонів **32**, яскраво оранжевого кольору:



Останніми роками в нашій лабораторії було синтезовано низку гетарилазобарвників та показано можливість їх застосування, як аналітичних реагентів для спектрофотометричних визначень, завдяки хорошій вибірковості та чутливості у широкому діапазоні рН, а також завдяки синтетичній доступності [192, 193].

Взаємодією 5-феніл-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-діазоній хлориду **31a** з β-нафтолом ми отримали 1-[тіофен-3-ілдіазеніл]нафтален-2-ол **33** з виходом 86%:



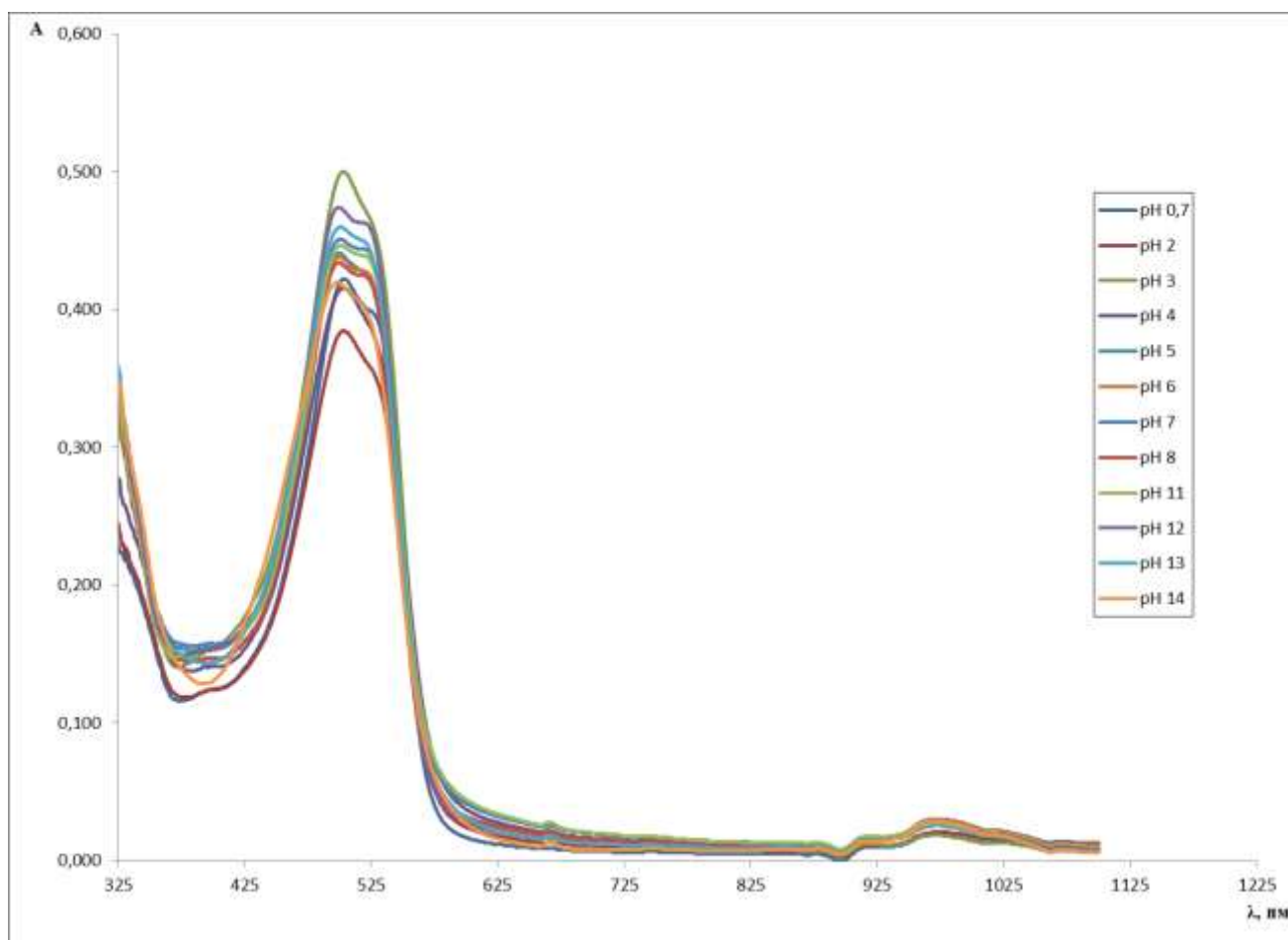
Реакція протікає у лужному середовищі, що підтримується за допомогою натрій карбонату. У спектрі ¹H ЯМР спостерігається цікава особливість – сигнал протону гідроксильної групи нафтольного фрагмента знаходиться у дуже слабкому полі – при 16,28 м.ч. Це зумовлено, вочевидь, утворенням водневого зв'язку між воднем гідроксильної групи та киснем естерної групи тіофенового ядра.

Для отриманого барвника ми провели спектрофотометричні вимірювання, дослідивши залежність спектра поглинання від кислотності середовища (Рисунок 2.1). Вихідний насичений розчин барвника готували розчиненням наважки речовини в етанолі (96 %). Концентрація вихідного розчину – 0,6 мг/мл ($1,54 \times 10^{-5}$

³М). Необхідне значення рН забезпечували використанням розчинів хлоридної кислоти HCl, цитратної кислоти, натрію гідрофосфату, бури та NaOH. Робочі розчини готували розведенням вихідних. Вимірювання оптичної густини розчинів проводили на спектрофотометрі Termo Fisher GENESYS 10S Vis v4.003 2D9Q265009 у кварцових кюветах ($l = 1,0$ см). Розчин порівняння – розчинник і дистильована вода (їх суміш). Вимірювання і контроль рН розчинів проводили за допомогою рН-метра Hanna Instruments 2211 із комбінованим скляним електродом.

Рисунок 2.1

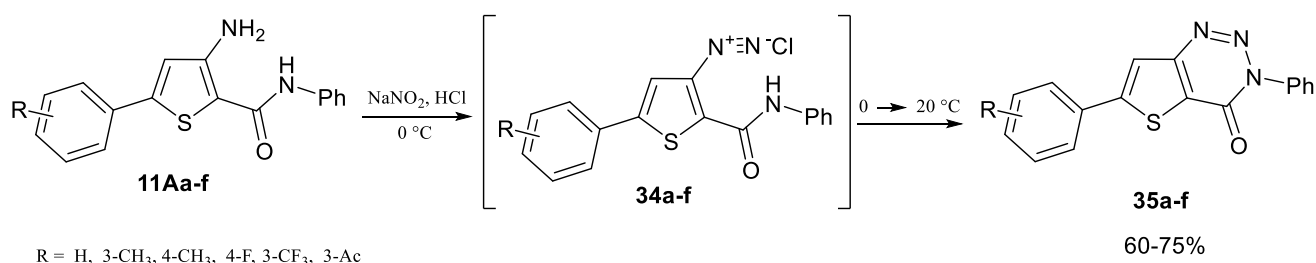
Спектри поглинання метил-3-[(2-гідроксинафтален-1-іл)діазеніл]-5-фенілтіофен-2-карбоксилату **33** залежно від рН (рН = 0,7–14,0; $l = 1,0$ см;
 $C_{33} = 1,40 \times 10^{-4}$ моль/л; $C_{NaCl} = 0,10$ моль/л)



З'ясовано, що спектри поглинання метил 3-[(2-гідроксинафтален-1-іл)діазеніл]-5-фенілтіофен-2-карбоксилату **33** практично не залежать від кислотності середовища. У всьому інтервалі рН 1,0–14,0 сполука **33** має один максимум поглинання в діапазоні довжин хвиль 503–525 нм.

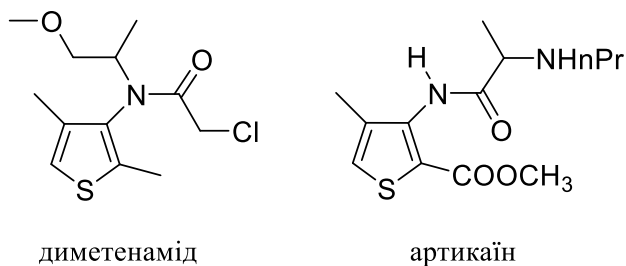
Тієнілазобарвник **33** має яскраво-червоне забарвлення. Середнє значення ефективного молярного коефіцієнта світлопоглинання для сполуки **33** при $\lambda = 503$ нм за рН = 1,0 є задовільним та становить $3,07 \times 10^{30}$ л·моль⁻¹·см⁻¹.

Відомо, що арендіазонієві солі, які містять амідну групу в *орто*-положенні, здатні до внутрішньомолекулярної циклізації та формування триазинового циклу. Зазвичай така реакція протікає в нейтральному чи слабо кислому середовищі [194]. Тієнотриазинони є недостатньо дослідженими, але викликають інтерес з огляду на їх біологічну (протиалергічну та протигрибкову) активність [195, 196]. При проведенні діазотування 3-аміно-N-феніл-5-(R-феніл)тіофен-2-карбоксамідів **11A** було виявлено, що реакція протікає гладко, однак отримані діазосолі **34** самочинно циклізуються протягом 5–20 хв вже в сильноокислому середовищі:

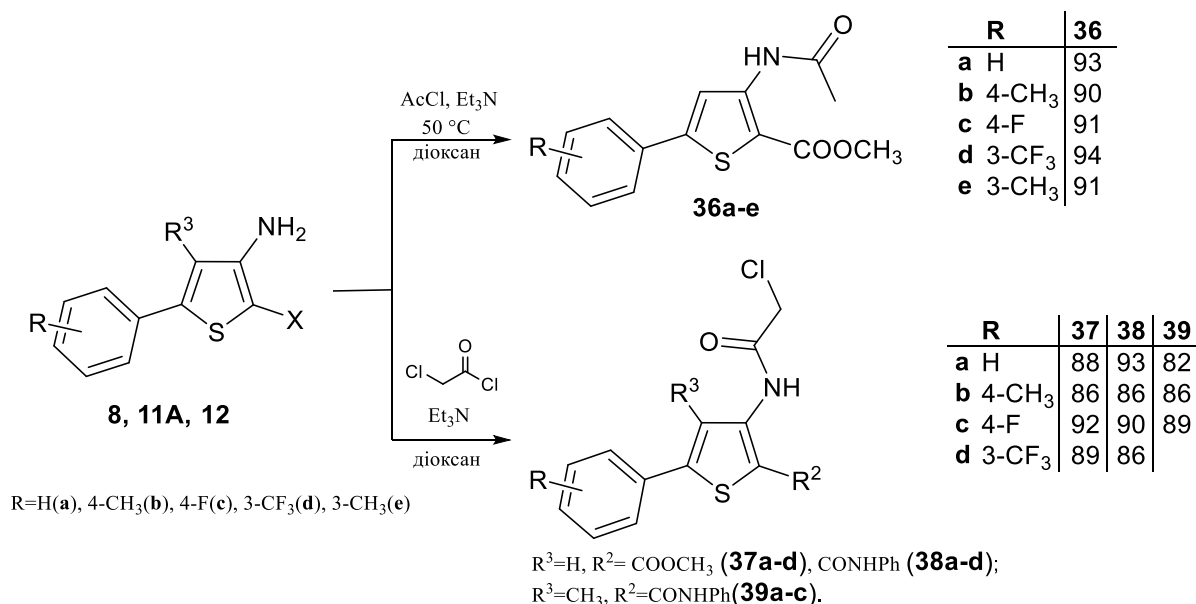


Продукт циклізації випадав з реакційної суміші у вигляді дрібнодисперсного осаду, який ми очищували перекристалізацією з ЕтОН-ДМФА. 3-Феніл-6-арилтієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-они **35** утворюються з виходами 60–85% у розрахунку на вихідні 3-аміно-N-феніл-5-арилтіофен-2-карбоксаміди **11A** [197].

Як уже згадувалось, значна частка фармацевтичних препаратів, похідних 3-амінотіофену, є амідами. Наприклад, аміди заміщених 3-амінотіофенів проявляють гербіцидну, фунгіцидну, протимікробну і анестезуючу дію [160, 161, 198–200].



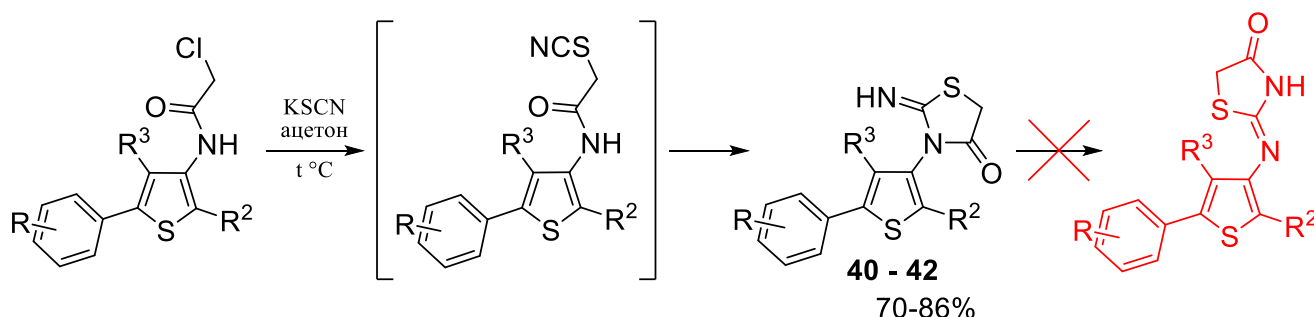
Тож нами було досліджено можливість ацилювання аміногрупи в отриманих нами амінотіофенах. Ми апробували цю реакцію на прикладі взаємодії з ацетилхлоридом та з хлороацетилхлоридом. Відзначимо, що, як і очікувалося, ацилювання протікає надзвичайно легко дією хлороангідриду кислоти за наявності триетиламіну, як основи:



Аміди **36** та **37-39**, білі кристалічні сполуки, отримано з високими виходами. Рухливий атом хлору в амідах **37-39**, дозволяє використовувати їх для подальшої модифікації.

Хлороацетаміди можуть виступати як зручні алкілюючі агенти, а також слугувати попередниками для синтезу заміщених тiazолідинонів [141, 201]. Зазначимо, що тiazолідин-4-они – важливий клас біологічно активних сполук. Вони проявляють широкий спектр фармакологічної активності [202, 203] і на даний момент є предметом інтенсивних досліджень.

Зважаючи на це, ми апробували таку стратегію на хлороацетамідах **37–39**: при взаємодії з тiocіанатом калію в ацетоні відбувається реакція нуклеофільного заміщення хлору на тiocіанатну групу, що супроводжується спонтанною циклізацією з утворенням 3-(2-R-5-арилтіофен-3-іл)-2-імінотіазолідин-4-онів **40–42**. В умовах проведення реакції сполуки **40–42** не зазнавали перегрупування Дімрота [141], яке полягає у міграції тіофенового замісника від циклічного атома азоту до екзоциклічного, і утворення очікуваних 2-(2-R-5-арилтіофен-3-іл)-2-імінотіазолідин-4-онів не спостерігалось:

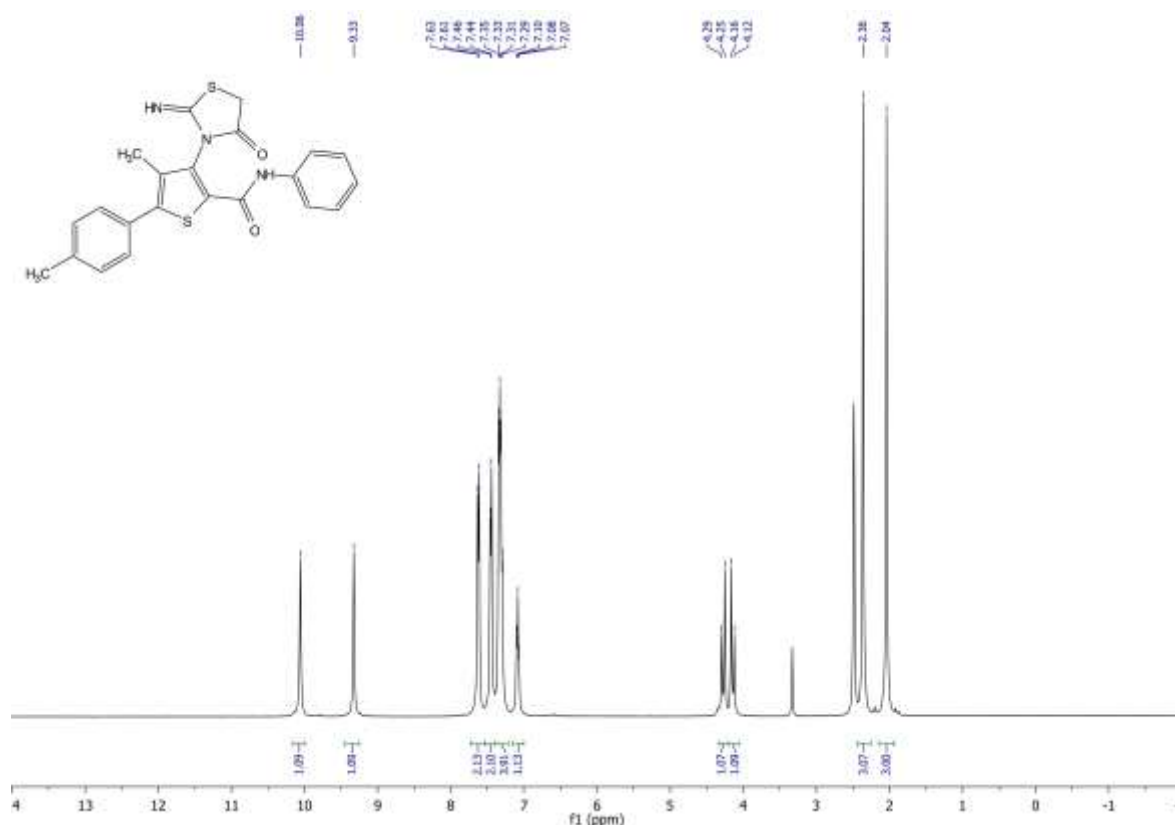


$R^3 = \text{H}, R^2 = \text{COOCH}_3$ (**37**), CONHPh (**38**);
 $R^3 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CONHPh}$ (**39**).
 $R = \text{H}$ (**a**), 4- CH_3 (**b**), 4- F (**c**), 3- CF_3 (**d**)

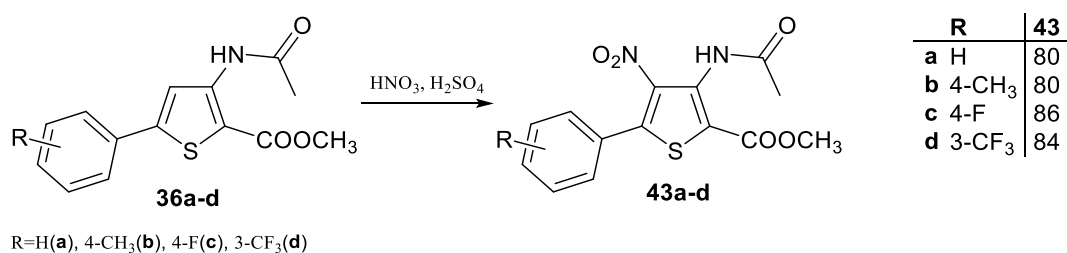
$R^3 = \text{H}, R^2 = \text{COOCH}_3$ (**40a-d**), CONHPh (**41a-d**);
 $R^3 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CONHPh}$ (**42a-c**).

Утворення 3-(2-R-5-арилтіофен-3-іл)-2-імінотіазолідин-4-онів **40–42** узгоджується з даними праці [201], та підтверджується знаходженням сигналу NH в області 10,0–10,5 м.ч., що відповідає протону, який знаходиться біля екзоциклічного азоту. Водночас сигнал протону, що перебуває в 3 положенні тіазолідинового циклу проявляється при 12–12,5 м.ч. [141].

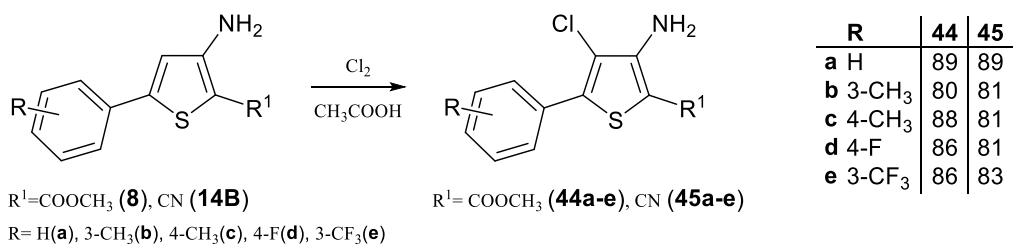
В сполуках **42** атоми водню метиленової групи є діастереотопними через ускладнення обертання навколо C–N зв'язку між тіофеновим та тіазолідиноним циклами та асиметричним оточенням (метильна та амідна групи) і дають два дублети з константами спінової взаємодії 2J приблизно 17 Гц в області 4,10–4,30 м.ч.:



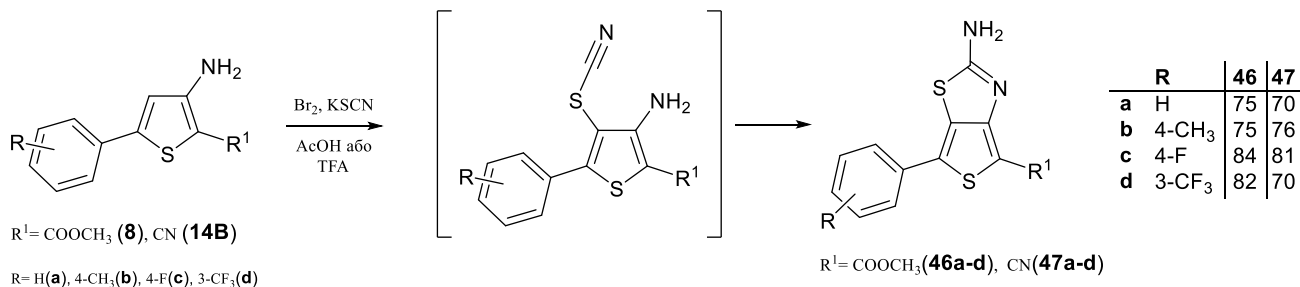
Наявність вільного 4 положення в тіофеновому фрагменті низки отриманих нами тіофенів, спонукало нас дослідити реакції електрофільного заміщення в тіофеновому ядрі. Так нітрування амідів **36** протікає з високим виходом в м'яких умовах. Наявність аміногрупи сильно активує тіофенове ядро і заміщення проходить виключно в тіофенове ядро, навіть у випадку активованого арильного замісника:



Також, несподівано легко протікає хлорування по 4 положенні тіофенового циклу, і в цьому випадку аміногрупа не потребує захисту. При дії хлору (у вигляді свіжоприготованого насиченого розчину в AcOH) на розчин відповідного метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилату **8** в оцтовій кислоті, чи 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилу **14B** в трифторооцтовій кислоті (використовується для забезпечення доброї розчинності), за температури 10 °C, утворюються відповідні хлоропохідні **44** та **45**:



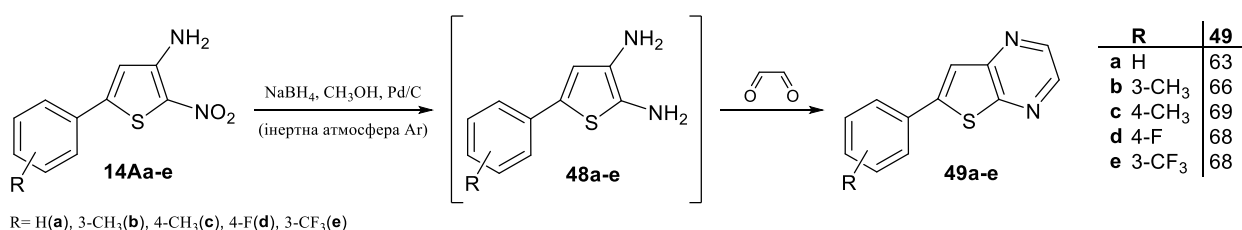
Амінотіазольний скафолд є привілейованою структурою в фармацевтичній хімії [204, 205, 206]. Зокрема, амінобензотіазольні похідні викликають значний інтерес, оскільки такий фрагмент міститься в структурі багатьох біологічно активних сполук. Нам вдалося синтезувати тіофенові аналоги амінобензотіазольного скелету, застосувавши поширений підхід до конструювання тіазольного циклу – внутрішньомолекулярну взаємодію аміно та тіоціанатної груп [207]. Так при прямому родануванні 3-аміно-5-арилтіофенів **14B** та **8** реакція не зупиняється на стадії електрофільного заміщення та утворенні тіоціанатного похідного, відбувається внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням 4-функціоналізованих 6-арилтієно[3,4-*d*]тіазол-2-амінів **46** та **47**.



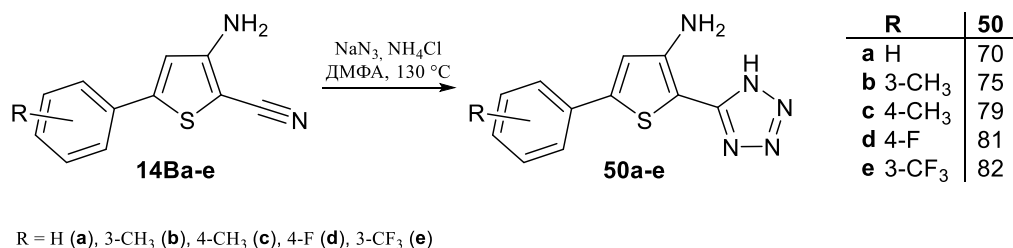
Реакцію проводили в середовищі оцтової чи трифторооцтової кислоти дією диродану, який генерували *in situ*, дією бром на тіоціанат калію. Варто відзначити, що раніше було отримано лише симетрично 2,6-дизаміщені тієно[3,4-*d*]тіазол-2-аміни, виходячи з 2,6-R₂-3,4-дигідрокситіофенів із виходами 35-45%. Тож нам вдалося розробити новий підхід до побудови 2-амінотієно[3,4-*d*]тіазольного скелету з високими виходами та можливістю введення різноманітних замісників у 4 та 6 положення.

3-Аміно-5-арил-2-нітротіофени **14A**, очевидно, є синтетичними попередниками 2,3-діамінотіофенів. Однак спроби провести класичне відновлення нітрогрупи залізом або цинком в кислому середовищі, чи

амальгамою алюмінію в спирті показали нестійкість таких сполук та їх чутливість до кисню повітря. Сама реакція супроводжувалась значним осмоленням, а продукт при спробі виділення, також швидко розкладався. Спроба каталітичного гідрування за наявності нікеля Ренея, схоже призвела до десульфуризації та утворення складної суміші сполук невстановленої будови. Однак гідрування в метанолі за наявності 10% паладію на активованому вугіллі, джерелом водню слугував борогідрид натрію, в атмосфері аргону дозволило отримати цільові діамінотіофени **48**, які ми використовували *in situ*. Наступна взаємодія з гліоксалем проходить гладко, та призводить до утворення тієнопіразинів **49**:



Нітрильну групу в 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилах **14B** можна розглядати як синтон для побудови тетразольного циклу за допомогою реакції [3+2]-циклопрієднання. Нагріванням, за температури 130 °С, 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилів **14B** з азидом амонію в ДМФА, протягом 4 год, ми отримали 5-арил-2-(5*H*-тетразол-5-іл)тіофен-3-аміни **50**. Азид амонію, отримано *in situ* при взаємодії хлориду амонію з азидом натрію. За відсутності хлориду амонію в реакційній суміші, час необхідний для проведення реакції збільшується до 10 год, і виходи при цьому падають. Реакцію проводили в інертній атмосфері, щоб запобігти окисненню та осмоленню, яке спостерігалось при нагріванні суміші за наявності повітря [208]:

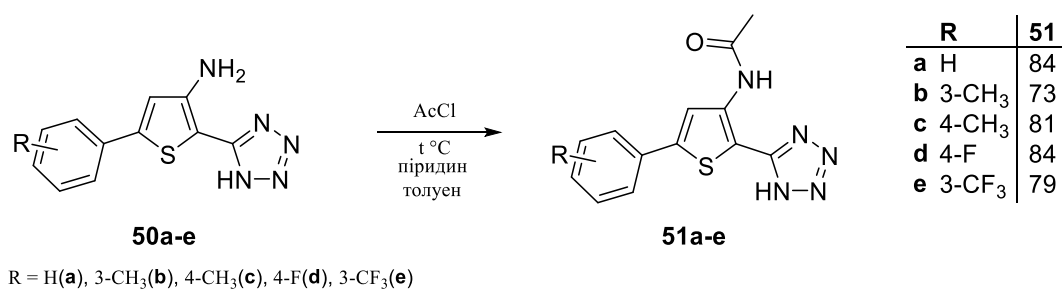


Таким чином, отримано ряд нових тієнілтетразолів **50** з виходами 70-82%. Вони є стійкими при виділенні та зберіганні. Останніми роками викликає інтерес біоскринінг сполук, що містять комбінацію тіофенового та тетразольного циклів.

Такі субстанції проявили себе, наприклад, як селективні інгібітори гістон деацетилази 6 [209] та CDK8 кінази [210]. Наявність в таких сполуках аміногрупи та тетразольного циклу, дозволяє розглядати їх як біфункційні будівельні блоки.

Ми очікували, що взаємодія тієнілтетразолів **50** з хлороангідрідами кислот призведе до одночасного утворення N-ацильованого похідного та формування оксадіазолільного замісника в 2 положенні тіофенового циклу.

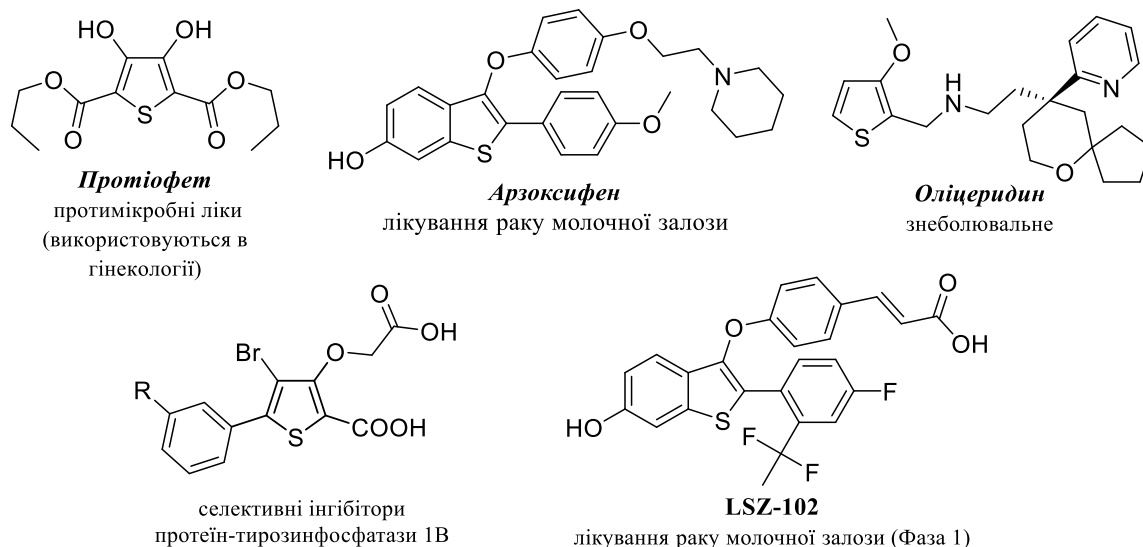
Однак встановлено, що при взаємодії з ацетилхлоридом тієнілтетразоли **50**, утворюють лише продукти ацилювання аміногрупи N-(5-арил-2-(1H-тетразол-5-іл)тіофен-3-іл)ацетаміди **51**, а тетразольний цикл залишається незмінним:



Реакція протікає при кип'ятінні сполук **50** з ацетилхлоридом у толуолі за наявності піридину.

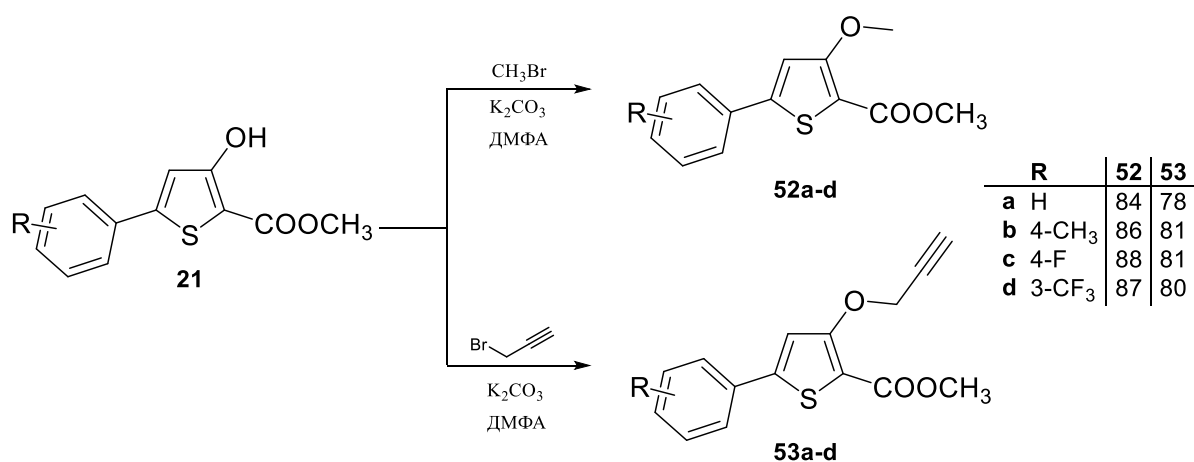
2.4 Модифікація 5-арил-3-гідрокситіофенів

Як вже зазначалося, похідні 3-гідрокситіофену викликають постійний інтерес дослідників в медичній хімії та хімії матеріалів. Більшість таких сполук, є модифікованими по гідроксильній групі:



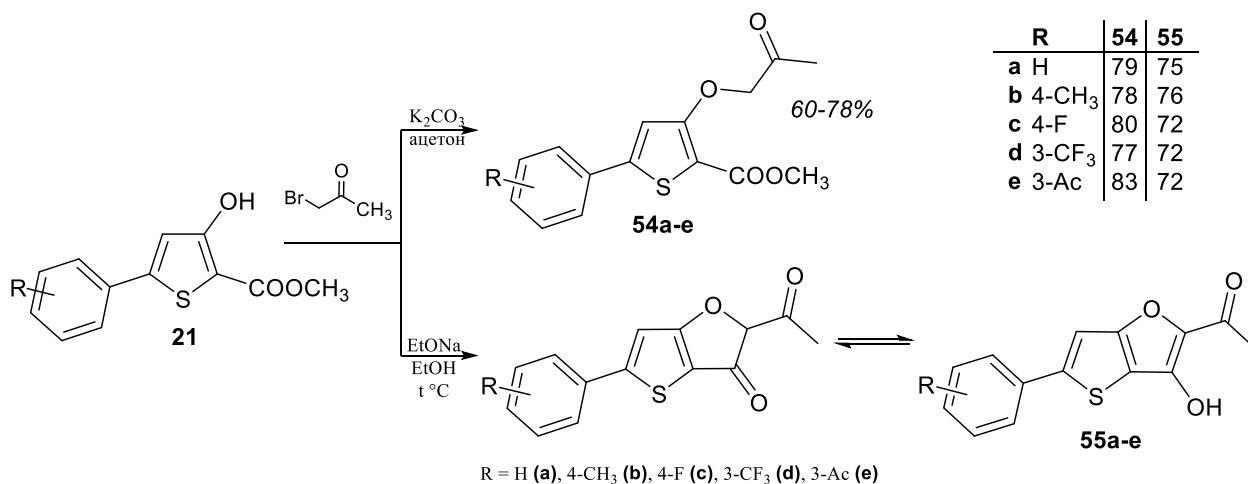
Фактично 3-гідрокситіофени є ізостерними до фенолів, тому є можливою їх модифікація по гідроксильній групі (алкілювання та ацилювання) і по тіофеновому циклу. Однак притаманність кето-єнольної таутомерії [117, 120, 121] може впливати на протікання таких реакцій.

Алкілювання по гідроксильній групі надає широкі можливості використання синтезованих нами 3-гідрокситіофенів як структурних блоків для введення тіофенового фрагменту. Наші дослідження показали, що О-алкілювання метил 5-арил-3-гідрокситіофен-2-карбоксилатів **21** галогенопохідними протікає гладко, за наявності основи з утворенням відповідних алкоксипохідних:

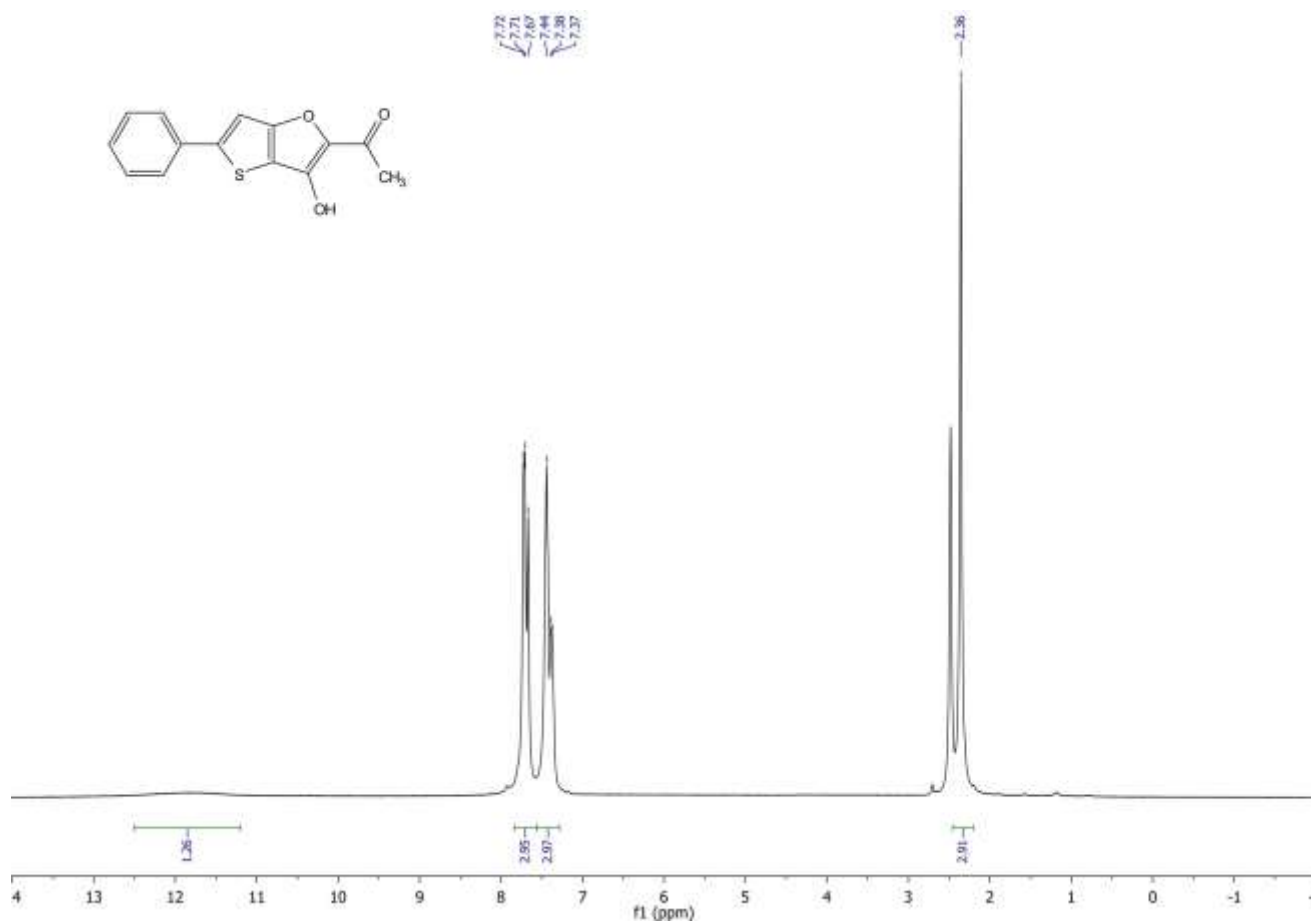


Реакція протікає за кімнатної температури в середовищі ДМФА або ацетону. Як основу ми успішно використали безводний карбонат калію. В результаті реакції продуктів взаємодії кетонної форми 3-гідрокситіофенів **21** не було виявлено.

Виявлено, що результат взаємодії 5-арил-3-гідрокситіофен-2-карбоксилатів **21** з бромоацетоном, залежить від умов проведення реакції. Так за кімнатної температури, в ацетоні, за наявності K₂CO₃ утворюються продукти О-алкілювання, метил 3-(2-оксопропокси)-5-арилтіофен-2-карбоксилати **54**. Водночас, в киплячому абсолютному етанолі, за наявності етилату натрію, реакція не зупиняється на стадії алкілювання. В умовах реакції спостерігається внутрішньомолекулярна циклоконденсація та утворення тіофуранонового скелету:

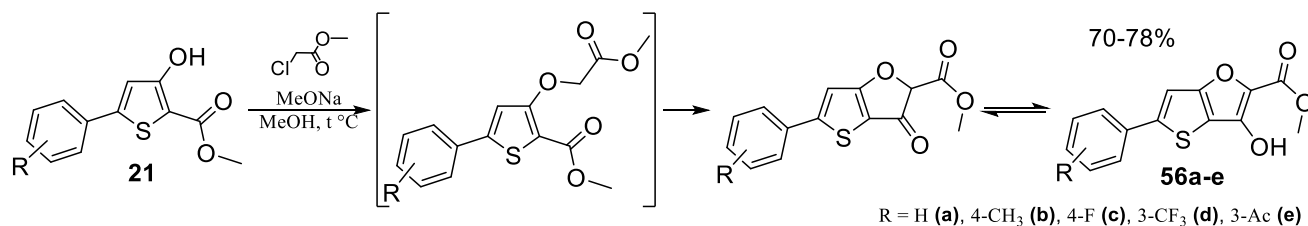


Очевидно, що продукти циклізації, не описані раніше, 1-(3-гідрокси-5-арилтієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-они **55** можуть виявляти кето-єнольну таутомерію. Однак, аналіз даних ЯМР спектроскопії вказує на домінування гідроксифуранової форми сполук **55**. Слід зазначити, що в середовищі ДМСО протон гідроксильної групи є рухливим – спостерігається дуже “розмазаний” сигнал в районі 12 м.ч.:



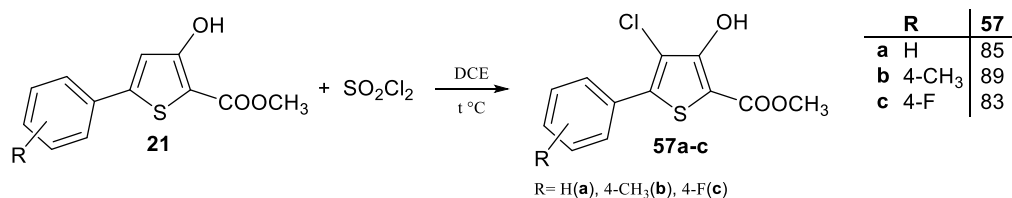
Водночас в спектрі відсутній сигнал СН кетоформи сполук **55**, який, очікувано, мав би знаходитися в області 5-6 м.ч.

Синтез заміщених тієнофуранів нам вдалося також реалізувати і при взаємодії 5-арил-3-гідрокситієфен-2-карбоксилатів **21** з метил хлороацетатом:



Опрацьована схема, вочевидь, є зручним методом синтезу 3-гідрокси-5-арил-2-R-тієно[3,2-*b*]фуранів. Суттєвою є варіативність замісників у положеннях 5 та 2.

Наявність гідроксильної групи, очевидно, підвищує реакційну здатність тієфенового циклу у реакціях електрофільного заміщення, попри наявність в ній карбметокси групи, як це спостерігалось і для 2-заміщених 3-аміно-5-арилтієфенів (підрозділ 2.3). Ми дослідили взаємодію 5-арил-3-гідрокси-2-карбметокситієфену з сульфурилхлоридом – м'яким хлоруючим реагентом. Нам вдалося успішно реалізувати таке хлорування, та з практично кількісним виходом, отримати метил 4-хлоро-3-гідрокси-5-арилтієфен-2-карбоксилати **57**:



Реакцію проводили в дихлороетані при 50 °С. Отримані продукти, білі кристалічні речовини, викристалізовувались з реакційної суміші при охолодженні.

Таким чином, наші дослідження показали широкі можливості модифікації 2-заміщених 5-арил-3-гідрокситієфентів за участю функційних груп та тієфенового ядра.

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Температури плавлення не скориговані і були визначені в апараті д-ра Тоттолі (Бючі). Спектри ATR-IR були отримані на Bruker Alpha в діапазоні від 400 до 4000 cm^{-1} . Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C записували на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (при 500 МГц для ^1H ЯМР, 126 МГц для ^{13}C ЯМР), спектрометрі Bruker Avance III 600 МГц (при 600 МГц для ^1H ЯМР, для 15 МГц), і спектрометр Bruker Avance 400 МГц (при 400 МГц для ^1H ЯМР, 101 МГц для ^{13}C ЯМР). Кратності описуються за допомогою таких скорочень: с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет і м = мультиплет. Орієнтації сигналу в експериментах DEPT були описані наступним чином: о = немає сигналу; + = вгору (CH , CH_3); - = вниз (CH_2). Мас-спектри іонізації електророзпиленням (ESIMS) вимірювали за допомогою Varian 320 MS Triple Quad GC/MS/MS (EIMS) або за допомогою Agilent LCMSD серії HP 1100 з APIES. Елементний аналіз (C, H, N) виконано в університеті Гайдельберга з використанням приладу Elementar vario MICRO cube. Дані елементного аналізу нових синтезованих сполук узгоджуються з розрахованими значеннями.

Дані PCA були зібрані на Agilent Gemini A дифрактометрі обладнаному Atlas CCD детектором.

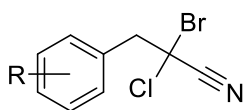
Індивідуальність речовин встановлювали методом ТШХ на алюмінієвих пластинках TLC Silicagel 60 F²⁵⁴; товщина шару – 0.2 мм.

Нижче наведено опис методик синтезів, виходи, константи, дані елементного аналізу та спектри ЯМР ^1H та ^{13}C сполук. У додатку А наведені копії характерних спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C різних типів синтезованих сполук. Додаток Б містить дані рентгеноструктурного аналізу.



В конічну колбу ємністю 250 мл вносили 55 г (67.9 мл, 1.037 моль) акрилонітрилу і 14 г (0.177 моль) піридину. При охолодженні у водняній бані пропускали хлор до збільшення маси на 71 г. Промивали реакційну суміш водою, сушили над кальцій хлоридом, виділяли 2,3-дихлоропропіонітрил перегонкою; Т кип. 61 °С/13 торр. Вихід 90 %.

До 1 моль 40 % водного розчину натрій гідроксиду, при інтенсивному перемішуванні та охолодженні в льодяній бані, прикрапували 61.48 г (0.5 моль) 2,3-дихлоропропіонітрил з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не піднімалась вище 15 °С. Продукт відділяли на ділильній лійці, сушили над кальцій хлоридом і переганяли при атмосферному тиску з додаванням гідрохінону для попередження полімеризації; Т кип. 87-89 °С/736 торр. Вихід 70 %.



3-Арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрили (4А). Загальна методика синтезу.

Відповідний анілін **2** (0.10 моль) додавали до 40 % водного HBr (34.3 мл, 0.22 моль). Суміш охолоджували до -5 °С і прикрапували, при перемішуванні, 7.6 г (0.11 моль) насиченого розчину нітриту натрію, з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала 5 °С. До суміші CuBr₂ (0.100 г, 0.448 ммоль), 2-хлороакрилонітрилу (0.8 мл, 0.100 моль) та ацетону (50 мл) при інтенсивному перемішуванні прикрапували холодний розчин свіжоприготованого броміду арендіазонію **3**. Швидкість додавання підбирали так, щоб азот виділявся зі швидкістю 2–3 бульбашки за секунду (час додавання 0.2–1 год). Суміш перемішували до тих пір, поки азот більше не виділявся, після чого додавали 200 мл води, органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3×15 мл). Об'єднаний екстракт сушили над MgSO₄, випарювали, а залишок переганяли при зниженому тиску.

2-Бromo-2-хлоро-3-фенілпропіонітрил (4Aa). Вихід 9.78 г, 40%, світло-жовта олія, Т кип. 116–120 °C/2 торр. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 4.00$ (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH_2), 4.06 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH_2), 7.46–7.41 (м, 3H), 7.50–7.46 (м, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 51.2, 51.7, 116.3, 128.5, 128.7, 131.1, 133.2$ м.ч. ІЧ (ATR): 3033, 2930, 1757, 1741, 1515, 1427, 1258, 1202, 1081, 1023, 1011, 958, 882, 812, 771, 726, 699, 627, 602, 577, 513, 496, 479, 425 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 244.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrClN}$: С 44.21, Н 2.89, N 5.73, знайдено: С 44.03, Н 2.81, N 5.60.

2-Бromo-2-хлоро-3-(3-метилфеніл)пропіонітрил (4Ab). Вихід 14.99 г, 58%, світло-жовта олія, Т кип. 119–120 °C/2 торр. Т пл. 16 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) $\delta = 2.42$ (с, 3H, Me), 3.77 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.82 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH_2), 7.27–7.23 (м, 3H, C_6H_4), 7.35–7.30 (м, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 21.4, 51.4, 54.0, 115.8, 128.0, 128.6, 129.7, 131.6, 132.2, 138.4$ м.ч. ІЧ (ATR): 3028, 2920, 2219, 1608, 1429, 1331, 1169, 1131, 803, 759, 718, 697, 638, 441 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 258.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrClN}$: С 46.46, Н 3.51, N 5.42, знайдено: С 46.32, Н 3.48, N 5.50.

2-Бromo-2-хлоро-3-(4-метилфеніл)пропіонітрил (4Ac). Вихід 11.89 г, 46%, white crystals, Т кип. 123–125 °C/2 торр. Т пл. 49 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.31$ (с, 3H, Me), 3.92 (д, $J = 14.3$, 1H, CH_2), 3.97 (д, $J = 14.3$, 1H, CH_2), 7.21 (д, $J = 7.8$, 2H, C_6H_4), 7.34 (д, $J = 7.8$, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 20.9, 51.3, 51.5, 116.4, 129.1, 130.2, 131.0, 138.0$ м.ч. ІЧ (ATR): 3029, 2932, 2923, 1915, 1708, 1612, 1515, 1427, 1318, 1223, 1113, 1070, 1023, 958, 884, 812, 770, 726, 706, 627, 602, 513, 496, 478, 425 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 258.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrClN}$: С 46.46, Н 3.51, N 5.42, знайдено: С 46.35, Н 3.44, N 5.39.

2-Бromo-2-хлоро-3-(4-фторофеніл)пропіонітрил (4Ad). Вихід 18.63 г, 71%, білі кристали, Т кип. 105–107 °C/3 торр. Т пл. 29 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.99$ (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH_2), 4.04 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH_2), 7.24 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.51 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.3, J_{\text{HF}} = 5.7$ Гц, 2H C_6H_4), м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 50.6, 51.2$ (д, $J = 2.1$ Гц), 115.4 (д, $J = 21.5$ Гц), 116.2, 129.5

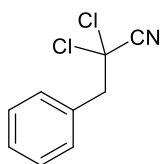
(д, $J = 3.0$ Гц), 133.3 (д, $J = 8.4$ Гц), 162.4 (д, $J = 245.4$ Гц) м.ч. ІЧ (ATR): 2219, 1600, 1508, 1430, 1419, 1225, 1161, 1101, 1014, 967, 885, 833, 786, 706, 624, 602, 583, 538, 519, 498, 486, 433 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 261.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrClFN}$: С 41.18, Н 2.30, N 5.34, знайдено: С, 41.09, Н 2.22, N 5.29.

2-Бromo-2-хлоро-3-(3-(трифторометил)феніл)пропіонітрил (4Ae). Вихід 24.37 г, 78%, світло-жовта олія, Т кип. 106–107 °C/2 торр. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) $\delta = 7.76\text{--}7.68$ (м, 2H, C_6H_4), 7.66 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.60–7.54 (м, 1H, C_6H_4), 3.91 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, CH_2), 3.87 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, CH_2) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 50.4, 116.1, 124.0$ (к, $J = 272.3$ Гц), 125.3 (к, $J = 3.7$ Гц), 127.7 (к, $J = 3.8$ Гц), 129.1 (к, $J = 31.8$ Гц), 129.4, 134.4, 135.2 м.ч. ІЧ (ATR): 2219, 1725, 1600, 1510, 1452, 1432, 1333, 1312, 1201, 1165, 1122, 1101, 1075, 1039, 970, 912, 810, 768, 701, 660, 585, 421 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 311.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrClF}_3\text{N}$: С 38.43, Н 1.94, N 4.48, знайдено: С 38.40, Н 1.87, N 4.39.

3-(3-Ацетилфеніл)-2-бromo-2-хлоропропіонітрил (4Af). Вихід 19.76 г, 69%, білі кристали, Т кип. 170–172 °C/2 торр. Т пл. 48 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.59$ (с, 3H, Me), 4.10 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH_2), 4.16 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH_2), 7.61–7.56 (м, 1H, C_6H_4), 7.73 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.01 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц, C_6H_4), 8.08 (с, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 26.8, 50.8, 50.9, 116.3, 128.7, 128.9, 130.7, 133.8, 135.8, 136.9, 197.6$ м.ч. ІЧ (ATR): 3343, 3041, 2973, 2935, 1680, 1600, 1429, 1358, 1268, 1190, 1098, 1070, 1021, 954, 881, 806, 755, 695, 653, 587, 495, 465, 420 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 286.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClNO}$: С 46.11, Н 3.17, N 4.89, знайдено: С 45.98, Н 3.08, N 4.75.

Метил 3-(2-бromo-2-хлоро-2-ціаноетил)бензоат (4Ag). Вихід 17.84 г, 69%, білі кристали, Т кип. 167–169 °C/2 торр. Т пл. 76 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.87$ (с, 3H, Me), 4.12 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.17 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H, CH_2), 7.58 (дд, $J = 4.6, 10.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.75 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.00 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.10 (с, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta =$

50.1, 50.74*, 50.77*, 51.25, 52.34*, 115.4, 116.2*, 116.9, 128.90, 128.96*, 129.01, 129.3, 129.4*, 129.5, 129.77, 129.83*, 129.89, 131.7, 131.9*, 132.0, 133.0, 133.9*, 134.9, 135.9, 136.0*, 136.1, 165.9* м.ч. ІЧ (ATR): 3029, 2219, 1722, 1608, 1437, 1425, 1203, 1114, 800, 625, 495, 220 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 302.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClNO}_2$: С 43.67, Н 3.00, N 4.63, знайдено: С 43.56, Н 2.97, N 4.50. * - найбільш стабільний ротамер. В спектрі ЯМР ^{13}C цієї сполуки присутні сигнали трьох ротамерів.

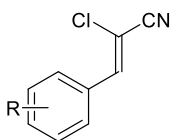


3-Арил-2,2-дихлоропропіонітрил (4Ва).

Анілін **2** (0.10 моль) додавали до 35% водного HCl (19.6 мл, 0.22 моль). Суміш охолоджували до -5°C і прикrapували, при перемішуванні, 7.6 г (0.11 моль) насиченого розчину нітриту натрію, з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала 5°C . До суміші $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 г, 29 ммоль), 2-хлороакрилонітрилу (0.8 мл, 0.100 моль), MgO (4 г, 0.1 моль) та ацетону (50 мл) при інтенсивному перемішуванні прикrapували холодний розчин свіжоприготованої солі діазонію **3**. Швидкість додавання підбирали так, щоб азот виділявся зі швидкістю 2–3 бульбашки за секунду (час додавання 0.2–1 год). Суміш перемішували до тих пір, поки азот більше не виділявся, після чого додавали 200 мл води, органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×15 мл). Об'єднаний екстракт сушили над MgSO_4 , випарювали, а залишок переганяли при зниженому тиску.

3-Арил-2,2-дихлоропропіонітрил 4Ва.

Вихід 9.780 г, 40%, світло-жовта оліїста рідина, T кип. $120\text{--}123^\circ\text{C}/1$ торр. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 4.00$ (д, $J = 14.2$ Гц, 2H, CH_2), 4.07 (д, $J = 14.2$ Гц, 2H, CH_2), 7.45–7.39 (м, 3H), 7.54–7.48 (м, 2H), м.ч. MS (ESI): $m/z = 244.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$: С 54.03, Н 3.53, N 7.00, знайдено: С 53.95, Н 3.48, N 6.90.



2-Хлоро-3-арилпроп-2-еннітрили (5). Загальна методика синтезу.

синтезу.

До розчину пропіонітрилу **4А** (50 ммоль, 1 екв.) у толуолі (30 мл) при перемішуванні прикрапували NEt_3 (7.63 мл, 55 ммоль, 1.1 екв.). Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години у випадку 2-бromo-3-арил-2-хлоропропіонітрилів, та 4 години у випадку 3-феніл-2,2-дихлоропропіонітрилу. Охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (30 мл), органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO_4 і упарювали. Залишок переганяли при зниженому тиску.

2-Хлоро-3-фенілпроп-2-еннітрил (5а). Вихід 7.52 г, 92% (при синтезі з 2-бromo-3-арил-2-хлоропропіонітрилу), вихід 78% (при синтезі з 3-арил-2,2-дихлоропропіонітрилу) світло-жовта оліїста рідина, $T_{\text{кип.}}$ 106–110 °C/2 торр. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ = 7.34 (с, 1H), 7.47–7.45 (м, 3H), 7.78–7.71 (м, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ = 101.6, 116.5, 129.0, 130.5, 131.4, 131.9, 142.4 м.ч. ІЧ (ATR): 2933, 2219, 1452, 1333, 1201, 1165, 1124, 1075, 810, 768, 701, 660 cm^{-1} . Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [211].

2-Хлоро-3-(3-метилфеніл)проп-2-еннітрил (5b). Вихід 8.34 г, 94%, світло-жовта оліїста рідина, $T_{\text{кип.}}$ 96–99 °C/2 торр. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ = 2.42 (с, 3H, Me), 7.39–7.25 (м, 3H), 7.64–7.47 (м, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ = 21.4, 100.0, 112.4, 125.9, 129.1, 129.4, 132.2, 139.1, 142.6, 145.6 м.ч. ІЧ (ATR): 3029, 2922, 2861, 2219, 1608, 1484, 1451, 1429, 1380, 1331, 1285, 1245, 1168, 1130, 1074, 967, 921, 888, 785, 761, 690, 601, 548, 441 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 178.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}$: C 67.62, H 4.54, N 7.89, знайдено: C 67.49, H 4.45, N 7.78.

2-Хлоро-3-(4-метилфеніл)проп-2-еннітрил (5с). Вихід 8.34 г, 94%, світло-жовта оліїста рідина, $T_{\text{кип.}}$ 96–99 °C/2 торр. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.35 (с, 3H, Me), 7.32 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C_6H_4), 7.64 (д, J = 8.1 Гц, 1.4H, C_6H_4), 7.74 (д, J = 8.1 Гц, 0.6H, C_6H_4), 7.87 (с, 0.7H, CH), 7.93 (с, 0.3H, CH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126

МГц, [D₆]ДМСО) δ = 21.2, 21.3, 97.4, 98.3, 115.5, 116.8, 128.7, 129.6, 129.9, 130.6, 141.8, 142.0, 143.3, 144.3, 146.4 м.ч. Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [212].

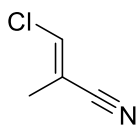
2-Хлоро-3-(4-фторофеніл)проп-2-еннітрил (5d). Вихід 8.62 г, 95%, білі кристали, Т кип. 84–87 °С/торр. Т пл. 28 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 7.32 (д, J = 8.6 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.36 (д, 1Н, C₆H₄), 7.80 (дд, J_{HF} = 5.6 Гц, J_{HF} = 8.5 Гц, 1.2Н, C₆H₄), 7.88–7.99 (м, 1.4Н, C₆H₄, СН), 7.97 (с, 0.4Н, СН) м.ч. ¹³С ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 98.4 (д, J = 2.4 Гц), 99.0 (д, J = 2.3 Гц), 115.2, 115.4, 116.2 (д, J = 22.0 Гц), 116.4 (д, J = 22.1 Гц), 128.0 (д, J = 3.3 Гц), 128.3 (д, J = 3.3 Гц), 131.2 (д, J = 9.0 Гц), 133.1 (д, J = 9.1 Гц), 142.2, 145.2, 163.4 (д, J = 251.8 Гц), 163.5 (д, J = 251.0 Гц) м.ч. ІЧ (ATR): 3077, 3031, 2220, 1599, 1507, 1415, 1287, 1237, 1162, 1111, 1012, 968, 830, 788, 686, 623, 583, 566, 538, 515, 414 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 182.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₉H₅ClFN: С 59.53, Н 2.78, N 7.71, знайдено: С 59.42, Н 2.71, N 7.63.

2-Хлоро-3-(3-(трифторометил)феніл)проп-2-еннітрил (5e). Вихід 8.62 г, 95%, світло-жовта оліїста рідина, Т кип. 106–108 °С/5 торр. ¹Н ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 6.99–6.93 (м, 1Н, C₆H₄), 7.08 (д, J = 7.7 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.32–7.22 (м, 3Н, СН, C₆H₄) м.ч. ¹³С ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 98.6, 115.3, 122.6 (к, J = 4.2 Гц), 125.0 (к, J = 272.8 Гц), 126.0 (к, J = 3.6 Гц), 131.0 (к, J = 32.6 Гц), 131.5, 137.1, 143.5, 146.5 м.ч. ІЧ (ATR): 3032, 2924, 2219, 1609, 1430, 1331, 1202, 1168, 1128, 1074, 909, 802, 761, 692, 659, 601, 442 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 232.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₀H₅ClF₃N: С 51.86, Н 2.18, N 6.05, знайдено: С 51.64, Н 2.11, N 5.97.

3-(3-Ацетилфеніл)-2-хлоропроп-2-еннітрил (5f). Вихід 8.62 г, 95%, білі кристали, Т кип. 141–146 °С/2 торр. Т пл. 43–44 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО), (два ізомери 3:7) δ = 2.61 (с, 1.8Н, Me), 2.62 (с, 1.2Н, Me), 7.72–7.67 (м, 1Н, C₆H₄), 7.99 (д, J = 7.7 Гц, 0.7Н, C₆H₄), 8.11–8.05 (м, 2Н, C₆H₄), 8.13 (с, 0.3Н, C₆H₄), 8.33 (с, 0.7Н, СН), 8.37 (с, 0.3Н, СН) м.ч. ¹³С ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 26.7, 99.8, 100.5, 115.0, 116.2, 128.3, 129.4, 129.7, 129.8, 130.7, 130.8, 131.8, 132.5, 134.3, 137.1, 137.3, 142.8, 145.7, 149.1, 197.2, 197.3 м.ч. ІЧ (ATR): 3034, 2217, 1677,

1594, 1577, 1493, 1425, 1357, 1274, 1199, 1069, 1013, 958, 939, 917, 891, 794, 712, 677, 589, 551, 521, 489 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 206.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}$: С 64.25, Н 3.92, N 6.81, знайдено: С 64.08, Н 3.84, N 6.77.

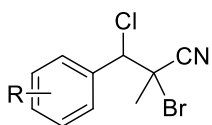
Метил 3-(2-хлоро-2-ціаноетеніл)бензоат (5g). Вихід 8.62 г, 95%, білі кристали, $T_{\text{кип.}}$ 146–150 $^{\circ}\text{C}/2\text{торр}$. $T_{\text{пл.}}$ 74 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.88$ (с, 3H), 7.68 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.97 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 8.02 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.18 (с, 1H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 26.7, 101.0, 116.3, 129.0, 129.8, 130.5, 133.4, 136.8, 142.6, 147.9, 165.7$ м.ч. ІЧ (ATR): 3075, 3061, 3043, 2960, 2214, 1722, 1607, 1579, 1437, 1424, 1305, 1280, 1205, 1115, 1087, 1067, 1042, 1012, 799, 747, 676, 604, 589, 550, 495 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 222.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2$: С 59.61, Н 3.64, N 6.32, знайдено: С 59.44, Н 3.54, N 6.20.



2-Метил-3-хлороакрилонітрил (6).

В конічну колбу ємністю 250 мл вносили 69.5 г (86.88 мл., 1.037 моль) метакрилонітрилу і 14 г (14.31 мл., 0.177 моль) піридину. При охолодженні у водяній бані пропускали хлор до збільшення маси на 71 г. Екстрагували реакційну суміш водою, сушили над кальцій хлоридом, виділяли 2,3-дихлоро-2-метилпропіонітрил перегонкою; $T_{\text{кип.}}$ 67 $^{\circ}\text{C}/20$ торр. Вихід 84 %.

До 1 моль 40% водного розчину натрій гідроксиду, при інтенсивному перемішуванні та охолодженні в льодяній бані, прикrapували 0.5 моль (55 мл., 68.49 г) 2,3-дихлоро-2-метилпропіонітрил з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не піднімалась вище 15 $^{\circ}\text{C}$. Продукт відділяли на ділильній лійці, сушили над кальцій хлоридом і переганяли при пониженому тиску з додаванням гідрохінону для попередження полімеризації. $T_{\text{кип.}}$ 50 $^{\circ}\text{C}/40$ торр. Вихід 72 %.



3-Арил-2-бромо-2-метил-3-хлоропропіонітрили (7).

Загальна методика синтезу.

Анілін **2** (0.10 моль) додавали до 40% водного HBr (34.3 мл, 0.22 моль). Суміш охолоджували до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ і прикрапували, при перемішуванні, 7.6 г (0.11 моль) насиченого розчину нітриту натрію, з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. До суміші CuBr_2 (0.100 г, 0.448 ммоль), 3-хлоро-2-метилакрилонітрилу (0.8 мл, 0.100 моль) та ацетону (50 мл) при інтенсивному перемішуванні прикрапували холодний розчин свіжоприготованої солі діазонію **3**. Швидкість додавання підбирали так, щоб азот виділявся зі швидкістю 2–3 бульбашки за секунду (час додавання 0.2–1 год). Суміш перемішували до тих пір, поки азот більше не виділявся, після чого додавали 200 мл води, органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×15 мл). Об'єднаний екстракт сушили над MgSO_4 , випарювали, а залишок переганяли при зниженому тиску.

2-Бромо-3-хлоро-2-метил-3-фенілпропіонітрил (7a). Вихід 11.05 г, 43 %, світло-жовта оліїста рідина, $T_{\text{кип.}}$ 110-112 $^{\circ}\text{C}/1$ торр. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.15$ (с, 3H, Me), 4.92 (с, H, CH), 7.48–7.40 (м, 5H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 35.2, 49.8, 51.3, 117.0, 128.1, 128.5, 131.7, 135.1$ м.ч. MS (ESI): $m/z = 258.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrClN}$: C 46.46, H 3.51, N 5.42, знайдено: C 46.38, H 3.42, N 5.33.

2-Бромо-3-хлоро-2-метил-3-(3-метилфеніл)пропіонітрил (7b). Вихід 12.46 г, 46 %, світло-жовта оліїста рідина, $T_{\text{кип.}}$ 122-125 $^{\circ}\text{C}/1$ торр. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.14$ (с, 3H, Me), 2.40 (с, 3H, Me), 4.90 (с, H, CH), 7.33–7.22 (м, 3H, C_6H_4), 7.38–7.33 (м, 1H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 271.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrClN}$: C 48.47, H 4.07, N 5.14, знайдено: C 48.33, H 3.98, N 5.02.

2-Бромо-3-хлоро-2-метил-3-(4-метилфеніл)пропіонітрил (7c). Вихід 10.84 г, 40 %, світло-жовта оліїста рідина, $T_{\text{кип.}}$ 125-127 $^{\circ}\text{C}/1$ торр. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.14$ (с, 3H, Me), 2.35 (с, 3H, Me), 4.94 (с, H, CH), 7.24 (д, $J = 7.8$,

2H, C₆H₄), 7.32 (д, $J = 7.8$, 2H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 271.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₁H₁₁BrClN: C 48.47, H 4.07, N 5.14, знайдено: C 48.32, H 3.98, N 5.05.

2-Бromo-3-хлоро-3-(4-фторофеніл)-2-метилпропіонітрил (7d). Вихід 18.70 г, 68 %, світло-жовта оліїста рідина, T кип. 111-114°C/1 торр. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.15$ (с, 3H, Me), 4.95 (с, H, CH), 7.27 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.60 (дд, $J_{HH} = 8.1$, $J_{HF} = 5.7$ Гц, 2H C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 276.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₀H₈BrClFN: C 43.43, H 2.92, N 5.07, знайдено: C 43.30, H 2.80, N 5.11.

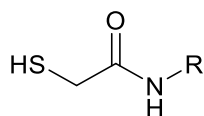
2-Бromo-3-хлоро-2-метил-3-(3-(трифторометил)феніл)пропіонітрил (7e). Вихід 21.12 г, 65 %, світло-жовта оліїста рідина, T кип. 110-112°C/1 торр. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.15$ (с, 3H, Me), 4.94 (с, H, CH), 7.60–7.56 (м, 1H, C₆H₄), 7.75–7.62 (м, 3H, C₆H₄) м.ч. ІЧ (ATR): cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 326.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₁H₈BrClF₃N: C 40.46, H 2.47, N 4.29, знайдено: C 40.32, H 2.39, N 4.15.

Метил 3-(2-бromo-1-хлоро-2-ціанопрпіл)бензоат (7f). Вихід 22.05 г, 70%, білі кристали, T кип. 140-142°C/0.5 торр. T пл. 50–51 °C. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.15$ (с, 3H, Me), 3.85 (с, 1H, Me), 4.96 (с, H, CH), 7.53 (м, 1H, C₆H₄), 7.82 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, C₆H₄), 8.00 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, C₆H₄), 8.16 (с, 1H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 316.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₁₁BrClNO₂: C 45.53, H 3.50, N 4.42, знайдено: C 45.40, H 3.41, N 4.32.

Метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилати (8). Загальна методика синтезу з 3-арил-2-хлороакрилонітрилів (5).

Розчин 3-арил-2-хлороакрилонітрилу **5** (2 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали по краплях при перемішуванні до розчину метил тіогліколяту 2 ммоль (0.21 г, 0.18 мл) в 1M розчині MeONa в метанолі (6 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Розчинник випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали оцтову кислоту (14 мл, ω

= 2%). Продукт відфільтровували і перекристалізували з (метанолу або метанол-ДМФА).



N-R меркаптоацетаміди (10). Загальна методика синтезу.

Суміш 10 ммоль аміну та 10.12 г (11 ммоль) меркаптооцтової кислоти, нагрівають в середовищі аргону при 130 °С протягом 3 год. Суміш охолоджують до 60 °С та вливають в холодну воду. Продукт відфільтровують, перекристалізовують з метанолу. **2-Меркапто-1-морфоліноетан-1-он (10D)** виділяють перегонкою у вакуумі.

2-Меркапто-N-фенілацетамід (10A). Вихід 0.13 г, 75 %, білі кристали, Т пл. 111 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 2.03 (с, 1Н, SH), 3.41 (с, 2Н, CH₂), 7.13–7.18 (м, 1Н, Ar), 7.35–7.37 (м, 2Н, Ar), 7.54–7.61 (м, 2Н, Ar), 8.58 (с, 1Н, NH). Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [215].

N-(2-Фторофеніл)-2-меркаптоацетамід (10B). Вихід 0.15 г, 80 %, білі кристали, Т пл. 102-103 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 2.06 (с, 1Н, SH), 3.41 (с, 2Н, CH₂), 7.04–7.18 (м, 2Н, Ar), 7.21-7.27 (м, 1Н, Ar), 7.69 (д, *J* = 8.1 Гц, 1Н, Ar), 8.65 (с, 1Н, NH).

N-Бензил-2-меркаптоацетамід (10C). Вихід 0.14 г, 80 %, білі кристали, Т пл. 63-64 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 2.03 (с, 1Н, SH), 3.41 (с, 2Н, CH₂), 4.12 (с, 2Н, CH₂), 7.23–7.37 (м, 5Н, Ar), 8.50 (с, 1Н, NH).

2-Меркапто-1-морфоліноетан-1-он (10D). Вихід 0.10 г, 60 %, в'язка рідина, Т кип. 100-105 °С/2 торр. ¹Н ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 2.03 (с, 1Н, SH), 3.41 (с, 2Н, CH₂), 3.55 (с, 4Н, CH₂), 3.59 (с, 4Н, CH₂), 8.50 (с, 1Н, NH).

2-(2-Меркаптоацетамідо)бензойна кислота (10E). Вихід 0.15 г, 70 %, білі кристали, Т пл. 159-160 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 2.07 (с, 1Н, SH), 3.46 (с, 2Н, CH₂), 7.20 (д, *J* = 7.5, 1Н, Ar), 7.57-7.68 (м, 2Н, Ar), 7.79 (д, *J* = 8.1, 1Н, Ar), 10.01 (с, 1Н, NH), 12.4 (с, 1Н, COOH).

Метил 2-(2-меркаптоацетамідо)бензоат (10F). Вихід 0.16 г, 70 %, білі кристали, Т пл. 104-105 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 2.04 (с, 1Н, SH), 3.44 (с, 2Н,

CH₂), 3.86 (с, 3H, Me), 7.17-7.23 (м, 1H, Ar), 7.50-7.62 (м, 2H, Ar), 7.77 (д, $J = 8.0$, 1H, Ar), 9.94 (с, 1H, NH).

Метил 3-(2-меркаптоацетамідо)тіофен-2-карбоксилат (10G). Вихід 0.18 г, 78 %, білі кристали, T пл. 96 °С. ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 2.03 (с, 1H, SH), 3.42 (с, 2H, CH₂), 3.86 (с, 3H, Me), 7.00 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.80 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 9.94 (с, 1H, NH).

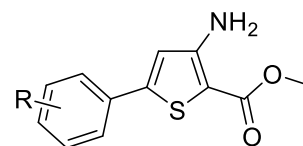
Загальна методика отримання метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилатів (8), 1-(3-аміно-5-арилтіофен-2-іл)етанонів (9), N-заміщених 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідів (11A-G), 3-аміно-N-феніл-5-арил-4-метилтіофен-2-карбоксамідів (12) та метил 3-аміно-5-арил-4-метилтіофен-2-карбоксилатів (13).

Розчин 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилу **4A** (3 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали по краплях при перемішуванні до розчину відповідного меркаптопохідного (3.02 ммоль) в 1М розчині MeONa в метанолі (9 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали оцтову кислоту (20 мл, $\omega = 2\%$). Продукт відфільтровували і перекристалізували з (метанолу або метанол-ДМФА).

У випадку **11A-G** реакцію проводили за кімнатної температури.

В синтезі сполук **12** та **13** в реакції використовували 3-арил-2-бромо-2-метил-3-хлоропропіонітрили **7**.

Метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилати (8).



R	8
a H	70%
b 3-CH ₃	80%
c 4-CH ₃	73%
d 4-F	85%
e 3-CF ₃	80%
f 3-Ac	85%
g 3-COOCH ₃	73%

Виходи сполук **8** при отриманні зі цинамонітрилів **5**.

Всі наведені нижче виходи сполук **8** отримані при синтезі з нітрилів **4A**.

Метил 3-аміно-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (8a). Вихід 0.524 г, 75%, білі кристали, Т пл. 99–100 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.74 (с, 3Н), 4.29 (ш.с, 2Н), 7.00 (с, 1Н), 7.38–7.48 (м, 3Н), 7.62–7.65 (м, 2Н) м.ч. Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [68].

Метил 3-аміно-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (8b). Вихід 0.592 г, 80%, білі кристали, Т пл. 83–84 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.33 (с, 3Н, Ме), 3.72 (с, 3Н, ОМе), 6.82 (с, 2Н, NH₂), 6.97 (с, 1Н, тіофен), 7.20 (д, *J* = 7.2 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.31 (т, *J* = 7.5 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.48–7.37 (м, 2Н, C₆H₄) м.ч. ¹³С ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 21.0, 51.0, 96.8, 116.2, 122.8, 126.1, 129.2, 129.9, 132.7, 138.6, 147.8, 155.4, 164.0 м.ч. Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [213].

Метил 3-аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (8c). Вихід 0.526 г, 71%, білі кристали, Т пл. 141–142 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.32 (с, 3Н, Ме), 3.73 (с, 3Н, Ме), 6.58 (с, 2Н, NH₂), 6.93 (с, 1Н, тіофен), 7.24 (д, *J* = 7.9 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.51 (д, *J* = 8.2 Гц, 2Н, C₆H₄) м.ч. ¹³С ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 20.8, 50.9, 96.1, 115.6, 125.4, 129.7, 130.0, 138.8, 147.7, 155.6, 163.9 м.ч. ІЧ (ATR): 3491, 3372, 2951, 1660, 1589, 1549, 1514, 1461, 1291, 1276, 1188, 1115, 1083, 1012, 961, 841, 804, 782, 764, 714, 655, 587, 471, 437 см⁻¹. Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [23].

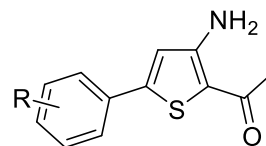
Метил 3-аміно-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксилат (8d). Вихід 0.633 г, 84%, білі кристали, Т пл. 159–160 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.73 (с, 3Н, Ме), 6.61 (с, 2Н, NH₂), 6.94 (с, 1Н, тіофен), 7.27 (дд, *J*_{HH} = 8.4 Гц, *J*_{HF} = 7.4 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.67 (дд, *J*_{HH} = 6.5 Гц, *J*_{HF} = 5.5 Гц, 2Н, C₆H₄) м.ч. ¹³С ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 51.0, 96.7, 116.2 (д, *J* = 22.0 Гц), 116.4, 127.9 (д, *J* = 8.4 Гц), 129.5 (д, *J* = 3.1 Гц), 146.5, 155.6, 162.6 (д, *J* = 247.0 Гц), 164.0 м.ч. Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [24].

Метил 3-аміно-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (8e). Вихід 0.740 г, 82%, білі кристали, Т пл. 95–96 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.74 (с, 3Н, Ме), 6.62 (с, 2Н, NH₂), 7.13 (с, 1Н, тіофен), 7.67 (т, *J* = 7.7 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.74 (д, *J* = 7.7 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.89 (с, 1Н, C₆H₄), 7.92 (д, *J* = 7.7 Гц, 1Н, C₆H₄)

м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 51.1, 97.6, 117.7, 121.9$ (к, $J = 3.7$ Гц), 123.9 (к, $J = 272.6$ Гц), 125.6 (к, $J = 3.3$ Гц), $129.7, 130.0$ (к, $J = 31.8$ Гц), $130.5, 133.9, 145.4, 155.4, 163.9$ м.ч. Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [23].

Метил 5-(3-ацетилфеніл)-3-амінотіофен-2-карбоксилат (8f). Вихід 0.709 г, 86%, білі кристали, Т пл. 96–97 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.61$ (с, 3H, C(O)Me), 3.72 (с, 3H, OMe), $7.10\text{--}6.85$ (ш.с, 2H, NH_2), 7.11 (с, 1H, тіофен), $7.60\text{--}7.54$ (м, 1H, C_6H_4), 7.85 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.94 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.08 (с, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 26.9, 51.1, 97.5, 117.2, 124.8, 128.8, 129.8, 130.0, 133.2, 137.5, 146.4, 155.2, 163.9, 197.6$ м.ч. ІЧ (ATR): $3418, 3344, 1710, 1642, 1582, 1518, 1449, 1324, 1301, 1274, 1184, 1104, 1080, 1034, 834, 814, 753, 731, 681, 644, 510$ cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 276.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: С 61.07, Н 4.76, N 5.09, знайдено: С 60.99, Н 4.65, N 4.94.

Метил 3-аміно-5-(3-(метоксикарбоніл)феніл)тіофен-2-карбоксилат (8g). Вихід 0.715 г, 82%, брудно-білі кристали, Т пл. 124–126 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.74$ (с, 3H, Me), 3.88 (с, 3H, Me), 6.62 (ш.с, 2H, NH_2), 7.09 (с, 1H, тіофен), 7.61 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), $7.93\text{--}7.87$ (м, 1H, C_6H_4), 7.95 (дд, $J = 7.7, 1.1$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.11 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H, 2H- C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 51.1, 52.5, 98.5, 117.1, 125.8, 129.6, 130.0, 130.2, 130.6, 133.3, 146.0, 155.8, 163.9, 165.7$ м.ч. ІЧ (ATR): $3433, 1670, 1634, 1590, 1550, 1515, 1463, 1428, 1365, 1313, 1268, 1235, 1075, 948, 900, 832, 782, 748, 690, 677, 590, 492, 434$ cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 292.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$: С 57.72, Н 4.50, N 4.81, знайдено: С 57.59, Н 4.43, N 4.74.



1-(3-Аміно-5-арилтіофен-2-іл)етанони (9).

1-(3-Аміно-5-фенілтіофен-2-іл)етанон (9a). Вихід 0.514 г, 79%, жовті кристали, Т пл. 133–134 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.28$ (с, Me), 7.01 (с, 1H, тіофен), 7.22 (с, 2H, NH_2), $7.49\text{--}7.39$ (м, 3H, C_6H_5), 7.66 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H,

C_6H_5) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 28.2, 108.5, 116.2, 125.6, 129.2, 129.4, 132.6, 147.7, 155.5, 189.2$ м.ч. ІЧ (ATR): 3413, 3305, 1589, 1525, 1489, 1462, 1362, 1306, 1222, 1181, 1164, 1128, 1016, 958, 927, 824, 759, 724, 683, 638, 617, 588, 549, 466, 449, 436 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 218.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_{11}NOS$: С 66.33, Н 5.10, N 6.45, знайдено: С 63.22, Н 5.01, N 6.39.

1-(3-Аміно-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-іл)етанон (9b). Вихід 0.388 г, 56%, жовті кристали, Т пл. 125–126 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 2.27$ (с, 3H, Me), 2.34 (с, 3H, Me), 7.00 (с, 1H, тіофен), 7.27–7.11 (м, 3H, C_6H_4 , NH_2), 7.32 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.47–7.42 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 21.4, 28.6, 108.9, 116.6, 123.3, 126.6, 129.6, 130.5, 133.1, 139.0, 148.4, 156.0, 189.6$ м.ч. ІЧ (ATR): 3420, 3276, 3161, 2917, 1594, 1521, 1464, 1361, 1310, 1286, 1217, 1168, 1119, 1090, 1017, 971, 943, 891, 866, 836, 774, 706, 685, 673, 642, 572, 549, 440, 425 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 232.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_{13}NOS$: С 67.50, Н 5.66, N 6.06, знайдено: С 67.37, Н 5.55, N 5.99.

1-(3-Аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-іл)етанон (9c). Вихід 0.589 г, 85%, темно-жовті кристали, Т пл. 129–130 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 2.26$ (с, 3H, Me), 2.31 (с, 3H, Me), 6.96 (с, 1H, тіофен), 7.26–7.20 (м, 4H, C_6H_4 , NH_2), 7.53 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 21.3, 28.6, 108.6, 116.1, 126.0, 130.2, 130.4, 139.6, 148.5, 156.1, 189.5$ м.ч. ІЧ (ATR): 3405, 3278, 3172, 2919, 1592, 1538, 1501, 1463, 1359, 1309, 1240, 1215, 1184, 1106, 1019, 956, 927, 830, 806, 716, 692, 638, 587, 562, 507, 487, 430 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 232.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_{13}NOS$: С 67.50, Н 5.66, N 6.06, знайдено: С 67.36, Н 5.59, N 5.97.

1-(3-Аміно-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-іл)етанон (9d). Вихід 0.571 г, 81%, жовті кристали, Т пл. 122–123 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 2.26$ (с, 3H, Me), 6.96 (с, 1H, тіофен), 7.29–7.23 (м, 4H, C_6H_4 , NH_2), 7.68 (дд, $J_{HH} = 7.8, J_{HF} = 5.5$ Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 28.6, 109.0, 116.7$ (д, $J = 22.0$ Гц), 116.8, 128.4 (д, $J = 8.5$ Гц), 129.8 (д, $J = 3.0$ Гц), 147.1, 156.0, 163.1 (д, $J = 247.3$ Гц), 189.7 м.ч. ІЧ (ATR): 3408, 3272, 3169, 1591, 1534, 1501, 1462, 1361, 1318,

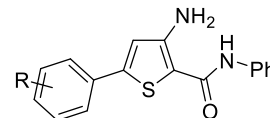
1229, 1159, 1096, 1012, 957, 924, 833, 818, 799, 717, 690, 667, 632, 585, 559, 543, 515, 480, 435 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 236.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNOS}$: С 61.26, Н 4.28, N 5.95, знайдено: С 61.18, Н 4.19, N 5.84.

1-(3-Аміно-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-іл)етанон (9e). Вихід 0.769 г, 90%, жовті кристали, Т пл. 134–135 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.29$ (с, 3H, Me), 7.15 (с, 1H, тіофен), 7.22 (с, 2H, NH_2), 7.68 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.75 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.04–7.85 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 28.7$, 109.6, 118.1, 122.4 (к, $J = 3.7$ Гц), 124.3 (к, $J = 272.4$ Гц), 126.1 (к, $J = 3.7$ Гц), 130.1, 130.5 (к, $J = 31.6$ Гц), 130.9, 134.2, 145.9, 155.8, 189.9 м.ч. ІЧ (ATR): 3402, 3270, 3170, 1595, 1524, 1494, 1454, 1406, 1318, 1221, 1110, 1073, 1021, 972, 943, 894, 823, 794, 724, 686, 657, 634, 580, 550, 510, 492, 481, 432 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 286.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NOS}$: С 54.73, Н 3.53, N 4.91, знайдено: С 54.69, Н 3.44, N 4.79.

1-(3-(5-Ацетил-4-амінотіофен-2-іл)феніл)етанон (9f). Вихід 0.699 г, 90%, жовті кристали, Т пл. 154–155 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.30$ (с, 3H, Me), 2.64 (с, 3H, Me), 7.12 (с, 1H, тіофен), 7.31–7.17 (ш.с, 2H, NH_2), 7.62 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.94–7.90 (м, 1H, C_6H_4), 8.02–7.97 (м, 1H, C_6H_4), 8.14 (т, $J = 1.6$ Гц, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 26.8$ (+), 28.2 (+), 108.8 (о), 117.0 (+), 124.8 (+), 129.0 (+), 129.8 (+), 130.0 (+), 133.0 (о), 137.5 (о), 146.4 (о), 155.4 (о), 189.4 (о), 197.5 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3169, 1676, 1622, 1595, 1450, 1398, 1361, 1311, 1280, 1222, 1170, 1116, 1082, 944, 908, 833, 749, 707, 678, 644, 594, 560, 454, 420 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 260.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: С 64.84, Н 5.05, N 5.40, знайдено: С 64.70, Н 5.00, N 5.41.

Метил 3-(5-ацетил-4-амінотіофен-2-іл)бензоат (9g). Вихід 0.544 г, 66%, темно-жовті кристали, Т пл. 129–130 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.28$ (с, Me), 3.87 (с, OMe), 7.07 (с, 1H, тіофен), 7.21 (с, 2H, NH_2), 7.58 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.90 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.94 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.10 (с, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 28.7$, 52.8, 109.3, 117.5, 126.2, 130.1, 130.3, 130.6, 131.0, 133.6, 146.5, 155.8, 166.0, 189.8 м.ч. ІЧ (ATR): 3427, 3320, 2950, 1716, 1593, 1524, 1485, 1461, 1436, 1398, 1361, 1282, 1214, 1111, 1002, 960, 935, 901, 873,

823, 751, 665, 640, 577, 548, 475, 436 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 276.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: С 61.07, Н 4.76, N 5.09, знайдено:
 С 60.94, Н 4.68, N 4.99.



3-Аміно-5-арил-N-фенілтіофен-2-карбоксаміди (11А).

3-Аміно-N,5-дифенілтіофен-2-карбоксамід (11Аа). Вихід 0.714 г, 81%, білі кристали, Т пл. 203–204 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 6.82\text{--}6.54$ (ш.с, 2H, NH_2), 7.06–7.01 (м, 2H, Ar, тіофен), 7.29 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.42–7.37 (м, 1H, Ar), 7.47 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ar), 7.65 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ph), 7.68 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ph), 9.33 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 100.2, 116.9, 120.7, 123.0, 125.4, 128.4, 129.0, 129.4, 133.0, 139.4, 144.5, 155.1, 163.2$ м.ч. ІЧ (ATR): 3473, 3364, 3250, 3054, 1616, 1585, 1514, 1489, 1464, 1432, 1320, 1307, 1274, 1233, 1097, 1072, 907, 824, 747, 684, 636, 510 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 295.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: С 69.36, Н 4.79, N 9.52, знайдено:
 С 69.28, Н 4.70, N 9.40.

3-Аміно-5-(3-метилфеніл)-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (11Ab). Вихід 0.803 г, 87%, світло-жовті кристали, Т пл. 171–172 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.36$ (с, 3H, Me), 6.68 (с, 2H, NH_2), 7.00 (с, 1H, тіофен), 7.03 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.21 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.29 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.35 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.48–7.42 (м, 2H, Ar), 7.68 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 9.30 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 21.0, 100.0, 116.8, 120.7, 122.6, 123.0, 126.0, 128.4, 129.2, 129.6, 133.0, 138.6, 139.4, 144.7, 155.1, 163.2$ м.ч. ІЧ (ATR): 3471, 3362, 3264, 1622, 1581, 1533, 1499, 1456, 1434, 1316, 1267, 1234, 1176, 1093, 1072, 903, 872, 826, 781, 748, 722, 686, 636, 616, 543, 513, 489, 432 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 309.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: С 70.10, Н 5.23, N 9.08, знайдено: С 70.00, Н 5.14, N 8.97.

3-Аміно-5-(4-метилфеніл)-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (11Ac). Вихід 0.720 г, 78%, світло-жовті кристали, Т пл. 205–206 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.33$ (с, 3H, Me), 6.68 (с, 2H, NH_2), 6.97 (с, 1H, тіофен), 7.03 (т, $J =$

7.4 Гц, 1H, Ar), 7.32–7.27 (м, 4H, Ar), 7.54 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.68 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 9.29 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMCO}$) $\delta = 20.9, 99.7, 116.3, 120.7, 123.0, 125.4, 128.4, 129.9, 130.3, 138.6, 139.4, 144.7, 155.2, 163.2$ м.ч. ІЧ (ATR): 3470, 3358, 1616, 1582, 1520, 1499, 1460, 1433, 1319, 1270, 1232, 1177, 1100, 1074, 1018, 811, 750, 692, 567, 541, 511 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 309.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: С 70.10, Н 5.23, N 9.08, знайдено: С 69.96, Н 5.15, N 8.94.

3-Аміно-5-(4-фторофеніл)-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (11Ad). Вихід 0.814 г, 87%, білі кристали, Т пл. 226–227 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMCO}$) $\delta = 6.69$ (с, 2H, NH_2), 6.98 (с, 1H, тіофен), 7.03 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.35–7.26 (м, 4H, Ar), 7.75–7.63 (м, 4H, Ar), 9.32 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMCO}$) $\delta = 100.2, 116.3$ (д, $J = 21.9$ Гц), 117.1, 120.7, 123.0, 127.6 (д, $J = 8.2$ Гц), 128.4, 129.7 (д, $J = 2.9$ Гц), 139.3, 143.4, 155.1, 162.4 (д, $J = 246.7$ Гц), 163.2 м.ч. ІЧ (ATR): 3473, 3363, 3252, 3202, 1615, 1581, 1524, 1462, 1435, 1320, 1270, 1229, 1158, 1096, 1074, 1012, 911, 837, 821, 754, 694, 611, 576, 563, 541, 511, 495, 440 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 313.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{OS}$: С, 65.37, Н 4.19, N, 8.97, знайдено: С 65.40, Н 4.07, N 8.90.

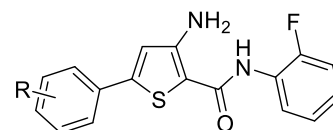
3-Аміно-N-феніл-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамід (11Ae). Вихід 0.944 г, 87%, кристали кремового кольору, Т пл. 167–168 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMCO}$) $\delta = 6.71$ (с, 2H, NH_2), 7.04 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.18 (с, 1H, тіофен), 7.30 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.71–7.66 (м, 2H, Ar), 7.72 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.76 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.91 (с, 1H, Ar), 7.96 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 9.38 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMCO}$) $\delta = 101.0, 118.3, 120.7, 121.7$ (к, $J = 3.6$ Гц), 121.8 (к, $J = 278.5$ Гц), 123.1, 125.3 (к, $J = 3.4$ Гц), 128.5, 129.4, 130.1 (к, $J = 32.5$ Гц), 130.7, 134.1, 139.3, 142.3, 155.1, 163.1 м.ч. ІЧ (ATR): 3473, 1616, 1575, 1464, 1436, 1319, 1124, 803, 749, 725, 693, 676, 510, 428, 415 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 363.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$: С 59.66, Н 3.62, N 7.73, знайдено: С 59.49, Н 3.54, N 7.68.

5-(3-Ацетилфеніл)-3-аміно-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (11Af). Вихід 0.786 г, 78%, світло-жовті кристали, Т пл. 187–188 °С. ^1H ЯМР (500 МГц,

[D₆]ДМСО) δ = 2.64 (с, 3H, Me), 6.72 (с, 2H, NH₂), 7.04 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ar), 7.14 (с, 1H, тіофен), 7.30 (т, J = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.63 (т, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.69 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ar), 7.92 (д, J = 8.4 Гц, 1H, Ar), 7.98 (д, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 8.16 (с, 1H, 2H-C₆H₄), 9.37 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 26.9, 100.5, 117.6, 120.7, 123.1, 124.6, 128.5, 128.7, 129.7, 129.9, 133.4, 137.6, 139.3, 143.3, 155.2, 163.1, 197.6 м.ч. ІЧ (ATR): 3433, 3400, 3311, 1671, 1634, 1590, 1551, 1515, 1463, 1428, 1365, 1313, 1269, 1235, 1071, 948, 900, 830, 786, 748, 717, 690, 677, 592, 492, 437 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 337.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₆N₂O₂S: С 67.84, Н 4.79, N 8.33, знайдено: С 67.73, Н 4.70, N 8.25.

Метил 3-(4-аміно-5-(фенілкарбамоїл)тіофен-2-іл)бензоат (11Ag). Вихід 0.792 г, 75%, світло-жовті кристали, Т пл. 152–153 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.90 (с, 3H, Me), 6.72 (с, 2H, NH₂), 7.07–6.99 (м, 1H, Ar), 7.13 (с, 1H, тіофен), 7.37–7.24 (м, 2H, Ar), 7.65–7.56 (м, 1H, Ar), 7.69 (д, J = 7.2 Гц, 2H, Ar), 8.00–7.91 (м, 2H, Ar), 8.17 (с, 1H, 2H-C₆H₄), 9.37 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 52.5, 100.5, 117.6, 120.7, 123.1, 125.7, 128.5, 129.3, 129.9, 130.0, 130.6, 133.5, 139.3, 142.9, 155.2, 163.1, 165.8 м.ч. ІЧ (ATR): 3413, 3351, 3314, 1718, 1634, 1576, 1520, 1436, 1321, 1301, 1277, 1229, 1108, 1082, 1003, 959, 904, 819, 752, 688, 642, 548, 508, 469, 409 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 353.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₆N₂O₃S: С 64.76, Н 4.58, N 7.95, знайдено: С 64.61, Н 4.49, N 7.90.

3-Аміно-N-(2-фторофеніл)-5-арилтіофен-2-карбоксаміди (11В).



3-Аміно-N-(2-фторофеніл)-5-фенілтіофен-2-карбоксамід (11Ba). Вихід 0.692 г, 74%, світло-жовті кристали, Т пл. 148–149 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 6.64 (с, 1H, NH₂), 7.02 (с, 1H, тіофен), 7.28–7.13 (м, 3H, Ar), 7.40 (т, J = 7.2 Гц, 1H, Ar), 7.47 (т, J = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.54 (т, J = 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.65 (д, J = 7.3 Гц, 2H, Ar), 9.17 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 100.2, 115.7 (д, J = 20.2 Гц), 117.0, 124.2 (д, J = 3.5 Гц), 125.5, 126.1 (д, J = 12.0 Гц), 126.4 (д, J = 7.8 Гц), 127.1, 129.0, 129.4, 133.0, 144.9, 154.9, 156.0 (д, J = 246.6 Гц), 163.0

м.ч. ІЧ (ATR): 3424, 3313, 1646, 1617, 1595, 1520, 1459, 1446, 1327, 1255, 1186, 1117, 1074, 1032, 936, 826, 766, 745, 726, 691, 534, 499, 457 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 313.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{13}FN_2OS$: С 65.37, Н 4.19, N 8.97, знайдено: С 65.39, Н 4.11, N, 8.88,

3-Аміно-N-(2-фторофеніл)-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (11Bb).

Вихід 0.596 г, 61%, жовті кристали, Т пл. 131–132 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.37$ (с, 3H, Me), 6.64 (с, 2H, NH_2), 7.02 (с, 1H, тіофен), 7.29–7.15 (м, 4H, Ar), 7.35 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.49–7.42 (м, 2H, Ar), 7.60–7.53 (м, 1H, Ar), 9.14 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 20.9$ (+), 100.0 (о), 115.6 (д, $J = 20.0$ Гц, +), 116.7 (+), 122.6 (+), 124.1 (д, $J = 3.4$ Гц, +), 125.9 (+), 126.0 (д, $J = 14.3$ Гц, о), 126.2 (д, $J = 7.8$ Гц, +), 126.9 (д, $J = 1.6$ Гц, +), 129.1 (+), 129.6 (+), 132.9 (о), 138.5 (о), 145.0 (о), 154.9 (о), 155.8 (д, $J = 246.2$ Гц, о), 162.9 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3383, 3030, 1646, 1521, 1496, 1454, 1426, 1388, 1364, 1333, 1116, 996, 762, 725, 692, 623, 553, 506, 486, 449 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 327.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{15}FN_2OS$: С 66.24, Н 4.63, N 8.58, знайдено: С 66.17, Н 4.57, N 8.44.

3-Аміно-N-(2-фторофеніл)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (11Bc).

Вихід 0.655 г, 67%, світло-жовті кристали, Т пл. 191–192 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.33$ (с, 3H, Me), 6.62 (с, 2H, NH_2), 6.97 (с, 1H, тіофен), 7.25–7.12 (м, 3H, Ar), 7.27 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.53 (д, $J = 8.1$ Гц, 3H, Ar), 9.11 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 20.9$, 99.7, 115.7 (д, $J = 19.9$ Гц), 116.4, 124.2 (д, $J = 3.1$ Гц), 125.4, 126.2 (д, $J = 12.2$ Гц), 126.3 (д, $J = 7.5$ Гц), 127.0, 129.9, 130.3, 138.7, 145.1, 155.0, 155.9 (д, $J = 246.3$ Гц), 163.0 м.ч. ІЧ (ATR): 3419, 3312, 3024, 1646, 1616, 1592, 1515, 1445, 1321, 1267, 1185, 1108, 1032, 932, 840, 809, 775, 745, 718, 637, 531, 501, 449 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 327.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{15}FN_2OS$: С 66.24, Н 4.63, N 8.58, знайдено: С 66.11, Н 4.56, N 8.48.

3-Аміно-N-(2-фторофеніл)-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксамід (11Bd).

Вихід 0.821 г, 83%, світло-жовті кристали, Т пл. 174–175 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 6.64$ (с, 2H, NH_2), 6.98 (с, 1H, тіофен), 7.26–7.14 (м, 3H, 2- FC_6H_4),

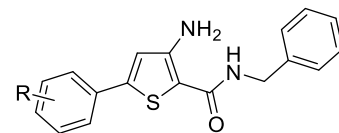
7.31 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, 4-FC₆H₄), 7.59–7.49 (м, 1H, 2-FC₆H₄), 7.69 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.6$, $J_{\text{HF}} = 5.3$ Гц, 2H, 4-FC₆H₄), 9.16 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 100.1$, 115.7 (д, $J = 20.0$ Гц), 116.3 (д, $J = 21.9$ Гц), 117.1, 126.1 (д, $J = 11.8$ Гц), 126.4 (д, $J = 7.8$ Гц), 127.1, 127.7 (д, $J = 8.4$ Гц), 129.7 (д, $J = 3.1$ Гц), 143.7, 155.0, 156.0 (д, $J = 245.1$ Гц), 162.4 (д, $J = 246.7$ Гц), 163.0 м.ч. ІЧ (ATR): 3487, 3370, 3236, 3212, 1626, 1583, 1511, 1450, 1315, 1274, 1257, 1193, 1156, 1097, 1032, 1011, 934, 836, 818, 749, 714, 630, 563, 533, 488, 461, 449, 434 см⁻¹. MS (ESI): $m/z = 331.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₁₂F₂N₂OS: C 61.81, H 3.66, N 8.48, знайдено: C 61.70, H 3.60, N 8.39.

3-Аміно-N-(2-фторофеніл)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамід (11Be). Вихід 0.912 г, 80%, жовті кристали, Т пл. 167–168 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 6.66$ (с, 2H, NH₂), 7.29–7.15 (м, 4H, Ar, тіофен), 7.57–7.51 (м, 1H, Ar), 7.80–7.69 (м, 2H, Ar), 7.92 (с, 1H, Ar), 7.95 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 9.25 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 100.9$, 115.7 (к, $J = 20.0$ Гц), 118.3, 121.7 (к, $J = 3.5$ Гц), 124.0 (к, $J = 272.7$ Гц), 124.2 (к, $J = 3.5$ Гц), 125.4 (к, $J = 3.5$ Гц), 126.0 (к, $J = 12.1$ Гц), 126.5 (к, $J = 8.0$ Гц), 127.2, 129.5, 130.1 (к, $J = 31.7$ Гц), 130.7, 134.1, 142.6, 154.9, 156.0 (к, $J = 246.2$ Гц), 162.9 м.ч. ІЧ (ATR): 3477, 3421, 3403, 3351, 1647, 1580, 1513, 1449, 1316, 1268, 1250, 1163, 1118, 1070, 1000, 971, 934, 886, 822, 803, 773, 751, 723, 692, 676, 640, 533, 490, 438 см⁻¹. MS (ESI): $m/z = 381.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₂F₄N₂OS: C 56.84, H 3.18, N 7.36, знайдено: C 56.77, H 3.10, N 7.39.

5-(3-Ацетилфеніл)-3-аміно-N-(2-фторофеніл)тіофен-2-карбоксамід (11Bf). Вихід 0.902 г, 85%, жовті кристали, Т пл. 174–175 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.64$ (с, 3H, Me), 6.66 (с, 2H, NH₂), 7.14 (с, 1H, тіофен), 7.31–7.16 (м, 3H, Ar), 7.58–7.50 (м, 1H, Ar), 7.63 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.91 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.98 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 8.15 (с, 1H, Ar), 9.23 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 26.9$, 100.5, 115.7 (д, $J = 20.0$ Гц), 117.7, 124.2, 124.7, 126.0 (д, $J = 12.1$ Гц), 126.4 (д, $J = 7.1$ Гц), 127.2, 128.7, 129.9 (д, $J = 7.5$ Гц), 133.4, 137.6, 143.7, 155.0, 156.0 (д, $J = 246.6$ Гц), 162.9, 197.6 м.ч. ІЧ (ATR): 3441, 3418, 3407, 3306, 1674, 1640, 1593, 1547, 1512, 1447, 1320, 1268, 1255, 1217, 1189, 1105, 1077,

1023, 904, 828, 786, 745, 716, 679, 645, 591, 488, 448 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 355.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: С 64.39, Н 4.27, N 7.90, знайдено: С 64.41, Н 4.19, N 7.82.

Метил 3-(4-аміно-5-((2-фторофеніл)карбамоїл)тіофен-2-іл)бензоат (11Bg). Вихід 0.832 г, 75%, світло-жовті кристали, Т пл. 153–154 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.91$ (с, 3H, Me), 6.58 (с, 2H, NH_2), 7.13 (с, 1H, тіофен), 7.29–7.15 (м, 3H, Ar), 7.69–7.54 (м, 2H, Ar), 8.01–7.87 (м, 2H, Ar), 8.22–8.09 (м, 1H, Ar), 9.08 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 52.5$, 100.5, 115.7 (д, $J = 20.2$ Гц), 117.7, 124.2 (д, $J = 3.1$ Гц), 125.7, 126.0 (д, $J = 11.3$ Гц), 126.5 (д, $J = 7.8$ Гц), 127.2, 129.3, 130.0 (д, $J = 7.4$ Гц), 130.6, 133.4, 143.3, 155.0, 156.0 (д, $J = 246.7$ Гц), 162.9, 165.8 м.ч. ІЧ (ATR): 3456, 3419, 3344, 2948, 1709, 1641, 1584, 1518, 1449, 1324, 1301, 1273, 1184, 1104, 1081, 1034, 834, 812, 753, 731, 681, 644, 512, 448 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 371.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: С 61.61, Н 4.08, N 7.56, знайдено: С 61.52, Н 4.01, N 7.44.



3-Аміно-N-бензил-5-арилтіофен-2-карбоксаміди (11C).

3-Аміно-N-бензил-5-фенілтіофен-2-карбоксамід (11Ca). Вихід 0.600 г, 65%, білі кристали, Т пл. 135–136 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 4.37$ (с, 1H, CH_2), 4.38 (с, 1H, CH_2), 6.50 (с, 2H, NH_2), 6.97 (с, 1H, тіофен), 7.40–7.17 (м, 6H, Ar), 7.44 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, Ar), 7.59 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, Ar), 8.11 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 42.1$, 100.5, 117.0, 125.4, 126.6, 127.2, 128.2, 128.7, 129.3, 133.2, 140.4, 143.5, 153.9, 164.4 м.ч. ІЧ (ATR): 3405, 3282, 2923, 1619, 1585, 1528, 1436, 1364, 1318, 1296, 1242, 1171, 1092, 970, 837, 822, 787, 756, 743, 701, 685, 613, 560, 515, 473, 446 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 309.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: С 70.10, Н 5.23, N 9.08, знайдено: С 69.7, Н 5.15, N 8.98.

3-Аміно-N-бензил-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (11Cb). Вихід 0.685 г, 71%, світло-жовті кристали, Т пл. 150–151 °С. ^1H ЯМР (500 МГц,

[D₆]ДМСО) δ = 2.36 (с, 3H, Me), 4.37 (с, 1H, CH₂), 4.38 (с, 1H, CH₂), 6.62 (с, 2H, NH₂), 7.00 (с, 1H, тіофен), 7.26–7.16 (м, 5H, Ar), 7.34 (т, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.49–7.40 (м, 2H, Ar), 7.55 (т, J = 6.9 Гц, 1H, Ar), 8.11 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 21.0, 42.1, 100.1, 115.7, 116.8, 122.7, 124.2, 126.1, 126.3, 127.0, 129.2, 129.7, 133.0, 138.6, 145.5, 154.9, 163.0 м.ч. ІЧ (ATR): 3533, 3419, 3309, 1639, 1615, 1592, 1516, 1445, 1323, 1251, 1183, 1110, 1080, 1031, 930, 826, 786, 745, 708, 689, 648, 602, 525, 478, 448, 427 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 323.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₈N₂OS: С 70.78, Н 5.63, N 8.69, знайдено: С 70.80, Н 5.55, N 8.73.

3-Аміно-N-бензил-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (11Cc). Вихід 0.830 г, 86%, світло-жовті кристали, Т пл. 154–155 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.32 (с, 3H, Me), 4.37 (д, J = 5.6 Гц, 2H, CH₂), 6.48 (с, 2H, NH₂), 6.91 (с, 1H, тіофен), 7.27–7.16 (м, 3H, Ar), 7.34–7.28 (ш.с, 4H, Ar), 7.48 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ar), 8.06 (т, J = 5.2 Гц, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 20.9, 42.1, 100.1, 116.5, 125.3, 126.6, 127.2, 128.2, 129.8, 130.5, 138.3, 140.4, 143.7, 153.9, 164.4 м.ч. ІЧ (ATR): 3473, 3295, 3028, 2913, 1606, 1589, 1520, 1450, 1310, 1240, 1155, 1097, 1028, 974, 872, 809, 715, 693, 512, 445 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 323.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₈N₂OS: С 70.78, Н 5.63, N 8.69, знайдено: С 70.66, Н 5.56, N 8.58.

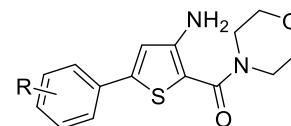
3-Аміно-N-бензил-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксамід (11Cd). Вихід 0.743 г, 76%, кристали кремового кольору, Т пл. 171–172 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 4.37 (д, J = 5.7 Гц, 2H, CH₂), 6.50 (с, 2H, NH₂), 6.92 (с, 1H, тіофен), 7.37–7.08 (м, 7H, Ar), 7.63 (дд, J = 8.2, 5.2 Гц, 2H, C₆H₄), 8.10 (т, J = 5.7 Гц, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 42.1, 95.5, 116.2 (д, J = 22.1 Гц), 117.2, 126.6, 127.2, 127.5 (д, J = 8.4 Гц), 128.2, 129.9 (д, J = 3.6 Гц), 140.4, 142.3, 153.9, 162.2 (д, J = 243.5 Гц), 164.3 м.ч. ІЧ (ATR): 3454, 3340, 3281, 1611, 1588, 1525, 1450, 1363, 1317, 1230, 1160, 1095, 1029, 1013, 977, 872, 841, 825, 716, 695, 563, 495, 448 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 327.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₅FN₂OS: С 66.24, Н 4.63, N 8.58, знайдено: С 66.17, Н 4.55, N 8.43.

3-Аміно-N-бензил-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамід (11Ce). Вихід 1.003 г, 89%, світло-жовті кристали, T пл. 148-149 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 4.38 (д, J = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 6.52 (с, 2H, NH₂), 7.13 (с, 1H, тіофен), 7.26–7.19 (м, 1H, Ar), 7.33–7.29 (ш.с, 4H, Ar), 7.75–7.65 (м, 2H, Ar), 7.85 (с, 1H, C₆H₄), 7.90 (д, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 8.19 (т, J = 5.9 Гц, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 42.2, 101.4, 118.4, 121.6 (к, J = 3.8 Гц), 121.9 (к, J = 276.7 Гц), 125.1 (к, J = 3.8 Гц), 126.6, 127.3, 128.2, 129.3, 130.0 (к, J = 31.2 Гц), 130.6, 134.2, 140.3, 141.3, 153.8, 164.2 м.ч. ІЧ (ATR): 3410, 3298, 2981, 1634, 1583, 1549, 1524, 1443, 1422, 1327, 1315, 1277, 1232, 1163, 1117, 1072, 1027, 980, 963, 894, 829, 800, 738, 725, 692, 675, 607, 518, 447 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 377.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₅F₃N₂OS: С 60.63, Н 4.02, N 7.44, знайдено: С 60.50, Н 3.94, N 7.32.

5-(3-Ацетилфеніл)-3-аміно-N-бензилтіофен-2-карбоксамід (11Cf). Вихід 0.840 г, 80%, світло-жовті кристали, T пл. 186–187 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.63 (с, 3H, Me), 4.38 (д, J = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 6.52 (с, 2H, NH₂), 7.09 (с, 1H, тіофен), 7.25–7.19 (м, 1H, Ar), 7.36–7.26 (м, 4H, Ar), 7.60 (т, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.86 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.95 (д, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 8.10 (с, 1H, C₆H₄), 8.18 (т, J = 5.9 Гц, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 26.9, 42.17, 101.0, 117.8, 124.5, 126.6, 127.3, 128.2, 128.4, 129.7, 129.8, 133.6, 137.6, 140.3, 142.3, 153.9, 164.2, 197.6 м.ч. ІЧ (ATR): 3450, 3329, 3266, 1681, 1593, 1531, 1428, 1359, 1315, 1271, 1220, 1175, 1105, 1081, 1029, 981, 948, 912, 872, 838, 792, 762, 725, 695, 684, 639, 589, 514, 461, 432 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 351.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₈N₂O₂S: С 68.55, Н 5.18, N 7.99, знайдено: С 68.48, Н 5.10, N 7.82.

Метил 3-(4-аміно-5-(бензилкарбамоїл)тіофен-2-іл)бензоат (11Cg). Вихід 0.878 г, 80%, світло-жовті кристали, T пл. 141–142 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.88 (с, 3H, Me), 4.38 (д, J = 6.0 Гц, 2H, CH₂), 6.53 (с, 2H, NH₂), 7.08 (с, 1H, тіофен), 7.27–7.18 (м, 1H, Ar), 7.35–7.28 (м, 4H, Ar), 7.60 (т, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.98–7.87 (м, 2H, Ar), 8.12 (т, J = 1.6 Гц, 1H, Ar), 8.20 (т, J = 6.0 Гц, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ = 42.5, 52.8, 101.3, 118.1, 125.9, 126.9, 127.6,

128.5, 129.4, 130.1, 130.3, 130.9, 133.9, 140.6, 142.2, 154.2, 164.5, 166.1 м.ч. ІЧ (ATR): 3452, 3340, 3262, 3025, 1719, 1596, 1580, 1527, 1427, 1312, 1291, 1277, 1229, 1174, 1114, 1106, 1021, 1010, 983, 911, 873, 834, 752, 722, 695, 682, 638, 611, 516, 461, 436 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 367.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: С 65.56, Н 4.95, N 7.64, знайдено: С 65.42, Н 4.88, N 7.50.



2-(Морфолін-4-ілкарбоніл)-5-арилтіофен-3-аміни (11D).

2-(Морфолін-4-ілкарбоніл)-5-фенілтіофен-3-амін (11Da). Вихід 0.414 г, 48%, кристали кремового кольору, Т пл. 106–107 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.61\text{--}3.56$ (м, 4Н, CH_2), 3.65–3.61 (м, 4Н, CH_2), 6.12 (с, 2Н, NH_2), 6.95 (с, 1Н, тіофен), 7.38–7.27 (м, 1Н, C_6H_5), 7.42 (т, $J = 7.2$ Гц, 2Н, C_6H_5), 7.59 (д, $J = 7.1$ Гц, 2Н, C_6H_5) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 45.6, 66.3, 101.2, 116.9, 125.4, 128.7, 129.2, 133.0, 144.2, 152.4, 165.3$ м.ч. ІЧ (ATR): 3419, 3308, 2959, 2892, 2843, 1575, 1533, 1456, 1444, 1392, 1303, 1255, 1214, 1149, 1112, 1073, 1014, 934, 911, 879, 849, 824, 756, 724, 687, 584, 515, 451 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 289.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 62.48, Н 5.59, N 9.71, знайдено: С 62.37, Н 5.47, N 9.66.

5-(3-Метилфеніл)-2-(морфолін-4-ілкарбоніл)тіофен-3-амін (11Db). Вихід 0.724 г, 80%, світло-жовті кристали, Т пл. 180–181 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.33$ (с, 3Н, Me), 3.59 (с, 4Н, CH_2), 3.62 (с, 4Н, CH_2), 6.14 (с, 2Н, NH_2), 6.93 (с, 1Н, тіофен), 7.17 (д, $J = 7.0$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.30 (т, $J = 7.4$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.45–7.34 (м, 2Н, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 21.0, 45.6, 66.3, 100.9, 116.8, 122.6, 125.9, 129.1, 129.4, 132.9, 138.5, 144.4, 152.7, 165.4$ м.ч. ІЧ (ATR): 3441, 3299, 2966, 2913, 2891, 2853, 1579, 1537, 1493, 1466, 1456, 1426, 1378, 1299, 1258, 1157, 1112, 1016, 938, 885, 839, 780, 764, 719, 692, 579, 531, 483, 455, 428 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 303.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 63.55, Н 6.00, N 9.26, знайдено: С 63.43, Н 5.90, N 9.18.

5-(4-Метилфеніл)-2-(морфолін-4-ілкарбоніл)тіофен-3-амін (11Dc). Вихід 0.724 г, 80%, білі кристали, Т пл. 174–175 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.31 (с, 3H, Me), 3.59 (с, 4H, CH_2), 3.62 (с, 4H, CH_2), 6.13 (с, 2H, NH_2), 6.90 (с, 1H, тіофен), 7.22 (д, J = 7.2 Гц, 2H, C_6H_4), 7.47 (д, J = 7.4 Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 20.8, 45.6, 66.3, 100.5, 116.3, 125.3, 129.8, 130.2, 138.3, 144.4, 152.7, 165.4 м.ч. ІЧ (ATR): 3476, 3366, 2980, 2913, 2886, 2849, 1583, 1539, 1509, 1462, 1449, 1428, 1386, 1360, 1304, 1269, 1253, 1215, 1147, 1108, 1007, 932, 877, 836, 805, 757, 717, 661, 578, 514, 473, 447 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 63.55, Н 6.00, N 9.26, знайдено: С 63.46, Н 5.92, N 9.16.

5-(4-Фторофеніл)-2-(морфолін-4-ілкарбоніл)тіофен-3-амін (11Dd). Вихід 0.771 г, 84%, білі кристали, Т пл. 159–160 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.58 (с, 4H, CH_2), 3.62 (с, 4H, CH_2), 6.12 (с, 2H, NH_2), 6.90 (с, 1H, тіофен), 7.25 (т, J = 7.2 Гц, 2H, C_6H_4), 7.63 (с, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 45.6, 66.3, 101.2, 116.2 (д, J = 21.8 Гц), 117.0, 127.6 (д, J = 8.5 Гц), 129.6, 143.1, 152.4, 162.2 (д, J = 246.2 Гц), 165.2 м.ч. ІЧ (ATR): 3439, 3377, 3324, 2985, 2851, 1575, 1533, 1505, 1451, 1392, 1305, 1256, 1232, 1162, 1110, 1071, 1009, 933, 876, 828, 805, 754, 719, 579, 513, 488, 478, 454 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 307.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: С 58.81, Н 4.94, N 9.14, знайдено: С 58.74, Н 4.87, N 9.06.

2-(Морфолін-4-ілкарбоніл)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-3-амін (11De). Вихід 0.822 г, 77%, світло-жовті кристали, Т пл. 115–116 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.59 (с, 4H, CH_2), 3.63 (с, 4H, CH_2), 6.11 (с, 2H, NH_2), 7.10 (с, 1H, тіофен), 7.75–7.60 (м, 2H, C_6H_4), 7.85 (с, 1H, C_6H_4), 7.89 (д, J = 7.2 Гц, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 45.6, 66.3, 102.3, 118.3, 121.5 (к, J = 4.2 Гц), 124.0 (к, J = 272.2 Гц), 125.0 (к, J = 3.4 Гц), 129.4, 130.0 (к, J = 33.6 Гц), 130.5, 134.0, 142.0, 152.1, 165.0 м.ч. ІЧ (ATR): 3422, 3327, 2961, 2844, 1578, 1537, 1457, 1436, 1418, 1399, 1330, 1305, 1257, 1229, 1163, 1114, 1073, 1015, 964, 880, 828, 801, 749, 725, 692, 665, 586, 516, 467, 436 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2S$: С 53.93, Н 4.24, N 7.86, знайдено: С 53.85, Н 4.18, N 7.75.

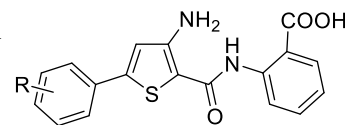
1-(3-(4-Аміно-5-(морфолін-4-ілкарбоніл)тіофен-2-іл)феніл)етанон (11Df).

Вихід 0.792 г, 80%, світло-жовті кристали, Т пл. 132–133 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.62 (с, 3H, Me), 3.60 (с, 4H, CH_2), 3.63 (с, 4H, CH_2), 6.13 (с, 2H, NH_2), 7.06 (с, 1H, тіофен), 7.60–7.55 (м, 1H, 5H- C_6H_4), 7.84 (д, J = 7.0 Гц, 1H, C_6H_4), 7.94 (д, J = 7.3 Гц, 1H, C_6H_4), 8.06 (с, 1H, 2H- C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 26.9, 45.6, 66.3, 101.8, 117.7, 124.5, 128.4, 129.8, 129.8, 133.4, 137.6, 143.0, 152.3, 165.1, 197.7 м.ч. ІЧ (ATR): 3449, 3320, 2993, 2970, 2946, 2856, 1674, 1590, 1542, 1491, 1464, 1428, 1394, 1348, 1302, 1275, 1259, 1220, 1180, 1163, 1105, 1062, 1006, 946, 899, 879, 828, 788, 748, 717, 677, 606, 593, 519, 455 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 331.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{18}N_2O_3S$: С 61.80, Н 5.49, N 8.48, знайдено: С 61.69, Н 5.40, N 8.45.

Метил 3-(4-аміно-5-(морфолін-4-ілкарбоніл)тіофен-2-іл)бензоат (11Dg).

Вихід 0.830 г, 80%, білі кристали, Т пл. 140–141 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.60 (с, 4H, CH_2), 3.63 (с, 4H, CH_2), 3.88 (с, 3H, Me), 6.14 (с, 2H, NH_2), 7.05 (с, 1H, тіофен), 7.61–7.56 (м, 1H, C_6H_4), 7.87 (д, J = 7.1 Гц, 1H, C_6H_4), 7.92 (д, J = 7.5 Гц, 1H, C_6H_4), 8.08 (с, 1H, 2H- C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 45.6, 52.5, 66.3, 101.8, 117.7, 125.5, 129.1, 129.9, 130.6, 133.4, 142.6, 152.3, 165.1, 165.8 м.ч. ІЧ (ATR): 3423, 3334, 2956, 2910, 2891, 2852, 1716, 1598, 1547, 1489, 1454, 1429, 1398, 1356, 1295, 1266, 1254, 1220, 1157, 1110, 1080, 1010, 985, 948, 906, 878, 838, 812, 753, 741, 688, 583, 474 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 347.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{18}N_2O_4S$: С 58.94, Н 5.24, N 8.09, знайдено: С 58.80, Н 5.16, N 7.96.

2-(3-Аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідо)бензойні кислоти (11E).



2-(3-Аміно-5-фенілтіофен-2-карбоксамідо)бензойна кислота (11Ea).

Вихід 0.78 г, 74 %, білі кристали, Т пл. 290 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ =

6.89 (с, 2H, NH₂), 7.06–6.90 (м, 1H, Ar), 7.12 (с, 1H, Н-тіофен), 7.29 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.53–7.39 (м, 3H, Ar), 7.60 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.87 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 8.65 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 10.51 (с, 1H, NH), 12.46 (с, 1H, COOH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 103.3, 118.6, 120.3, 121.7, 123.2, 125.0, 127.8, 129.2, 131.3, 133.6, 136.0, 141.7, 143.87, 164.1, 166.3, 176.1$ м.ч. MS (ESI): $m/z = 339.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₄N₂O₃S: С 63.89, Н 4.17, N 8.28, знайдено: С 63.78, Н 4.06, N 8.15.

2-(3-Аміно-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензойна кислота (11Еb). Вихід 0.87 г, 79 %, білі кристали, Т пл. 287 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.34$ (с, 3H, Me), 6.87 (с, 2H, NH₂), 7.08–6.95 (м, 1H), 7.11 (с, 1H, Н-тіофен), 7.31-7.26 (с, 1H), 7.50–7.36 (м, 3H), 7.73 (с, 1H, Ar), 7.87 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 8.64 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 10.50 (с, 1H, NH), 12.50 (с, 1H, COOH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 353.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₆N₂O₃S: С 64.76, Н 4.58, N 7.95, знайдено: С 64.55, Н 4.44, N 7.86.

2-(3-Аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензойна кислота (11Еc). Вихід 0.85 г, 77 %, білі кристали, Т пл. 293 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.31$ (с, 3H, Me), 6.89 (с, 2H, NH₂), 7.09–6.99 (м, 1H), 7.12 (с, 1H, Н-тіофен), 7.32 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.41–7.38 (м, 1H, Ar), 7.50 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.86 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 8.65 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 10.49 (с, 1H, NH), 12.43 (с, 1H, COOH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 353.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₆N₂O₃S: С 64.76, Н 4.58, N 7.95, знайдено: С 64.64, Н 4.47, N 7.83.

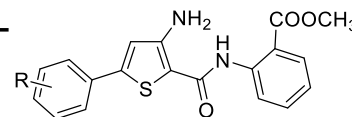
2-(3-Аміно-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензойна кислота (11Еd). Вихід 0.82 г, 74 %, білі кристали, Т пл. 267 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 6.92$ (с, 2H, NH₂), 7.11–7.00 (м, 1H, Ar), 7.12 (с, 1H, Н-тіофен), 7.27 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.41–7.38 (м, 1H, Ar), 7.63 (дд, $J_{HH} = 8.2, J_{HF} = 5.2$ Гц, 2H, Ar), 7.88 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 8.63 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 10.44 (с, 1H, NH), 12.50 (с, 1H, COOH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 357.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₃FN₂O₃S: С 60.67, Н 3.68, N 7.86, знайдено: С 60.51, Н 3.56, N 7.74.

2-(3-Аміно-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензойна кислота (11Еe). Вихід 0.97 г, 77 %, білі кристали, Т пл. 275 °С. ¹H ЯМР (400 МГц,

[D₆]ДМСО) δ = 6.89 (с, 2H, NH₂), 7.09–7.00 (м, 1H, Ar), 7.13 (с, 1H, Н-тіофен), 7.41–7.38 (м, 1H, Ar), 7.61–7.55 (м, 1H, C₆H₄), 7.68 (д, J = 7.5 Гц, 1H, C₆H₄), 7.80–7.69 (м, 2H, Ar), 7.87 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 8.63 (д, J = 8.4 Гц, 1H, Ar), 10.51 (с, 1H, NH), 12.49 (с, 1H, COOH) м.ч. MS (ESI): m/z = 407.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₃F₃N₂O₃S: С 56.16, Н 3.22, N 6.89, знайдено: С 56.04, Н 3.09, N 6.77.

2-(3-Аміно-5-(3-(метоксикарбоніл)феніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензойна кислота (11Ef). Вихід 1,01 г, 82 %, білі кристали, Т пл. 277 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.85 (с, 3H, Me), 6.90 (с, 2H, NH₂), 7.10–7.03 (м, 1H, Ar), 7.15 (с, 1H, Н-тіофен), 7.54–7.44 (м, 2H, Ar), 7.70 (д, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.88 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.95 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 8.07 (с, 1H, Ar), 8.64 (д, J = 8.4 Гц, 1H, Ar), 10.51 (с, 1H, NH), 12.55 (с, 1H, COOH) м.ч. MS (ESI): m/z = 397.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₆N₂O₅S: С 60.60, Н 4.07, N 7.07, знайдено: С 60.48, Н 3.99, N 6.97.

Метил 2-(3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідо)бензоати (11F).



Метил 2-(3-аміно-5-фенілтіофен-2-карбоксамідо)бензоат (11Fa). Вихід 0.86 г, 81 %, білі кристали, Т пл. 230 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.91 (с, 3H, Me), 6.87 (с, 2H, NH₂), 7.11–7.07 (м, 1H, Ar), 7.12 (с, 1H, Н-тіофен), 7.53–7.45 (м, 4H, Ar), 7.67–7.62 (м, 1H, Ar), 7.83 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ar), 8.51 (д, J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 10.36 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 353.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₆N₂O₃S: С 64.76, Н 4.58, N 7.95, знайдено: С 64.62, Н 4.49, N 7.86.

Метил 2-(3-аміно-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (11Fb). Вихід 0.80 г, 73 %, білі кристали, Т пл. 215 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.34 (с, 3H, Me), 3.90 (с, 3H, Me), 6.89 (с, 2H, NH₂), 7.10–7.00 (м, 1H, Ar), 7.12 (с, 1H, Н-тіофен), 7.20 (д, J = 7.0 Гц, 1H, C₆H₄), 7.45–7.34 (м, 3H, C₆H₄), 7.53–7.47 (м, 1H, Ar), 7.84 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 8.52 (д, J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 10.33 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 367.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз

розраховано для $C_{20}H_{18}N_2O_3S$: С 65.56, Н 4.95, N 7.65, знайдено: С 65.42, Н 4.87, N 7.56.

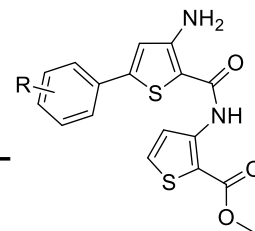
Метил 2-(3-аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (11Fc). Вихід 0.87 г, 79 %, білі кристали, Т пл. 237 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.31 (с, 3H, Me), 3.91 (с, 3H, Me), 6.88 (с, 2H, NH_2), 7.08–7.01 (м, 1H, Ar), 7.12 (с, 1H, Н-тіофен), 7.22 (д, J = 7.4 Гц, 2H, C_6H_4), 7.45–7.39 (м, 1H, C_6H_4), 7.47 (д, J = 7.4 Гц, 2H, C_6H_4), 7.83 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 8.50 (д, J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 10.35 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 367.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{18}N_2O_3S$: С 65.56, Н 4.95, N 7.65, знайдено: С 65.44, Н 4.83, N 7.66.

Метил 2-(3-аміно-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (11Fd). Вихід 0.90 г, 81 %, білі кристали, Т пл. 219 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.91 (с, 3H, Me), 6.89 (с, 2H, NH_2), 7.09–7.03 (м, 1H, Ar), 7.11 (с, 1H, Н-тіофен), 7.25 (т, J = 7.8 Гц, 2H, Ar), 7.44–7.39 (м, 1H, Ar), 7.64 (дд, $J_{HH} = 8.2$, $J_{HF} = 5.2$ Гц, 2H, Ar), 7.82 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 8.50 (д, J = 8.3 Гц, 1H, Ar), 10.35 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 371.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{15}FN_2O_3S$: С 61.61, Н 4.08, N 7.56, знайдено: С 61.52, Н 3.96, N 7.40.

Метил 2-(3-аміно-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (11Fe). Вихід 0.95 г, 75 %, білі кристали, Т пл. 205 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.90 (с, 3H, Me), 6.88 (с, 2H, NH_2), 7.09–7.00 (м, 1H, Ar), 7.13 (с, 1H, Н-тіофен), 7.41–7.38 (м, 1H, Ar), 7.65–7.55 (м, 2H, C_6H_4), 7.77–7.67 (м, 2H, Ar), 7.84 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ar), 8.51 (д, J = 8.4 Гц, 1H, Ar), 10.33 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 421.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{15}F_3N_2O_3S$: С 57.14, Н 3.60, N 6.66, знайдено: С 57.03, Н 3.51, N 6.58.

Метил 2-(3-аміно-5-(3-(метоксикарбоніл)феніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (11Ff). Вихід 1,00 г, 81 %, білі кристали, Т пл. 203 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.84 (с, 1H, Me), 3.91 (с, 1H, Me), 6.90 (с, 2H, NH_2), 7.12–7.05 (м, 1H, Ar), 7.14 (с, 1H, Н-тіофен), 7.57–7.49 (м, 2H, Ar), 7.85 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.91–7.82 (м, 2H, Ar), 8.16 (с, 1H, Ar), 8.52 (д, J = 8.3 Гц, 1H, Ar), 10.35 (с, 1H, NH)

м.ч. MS (ESI): $m/z = 411.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{18}N_2O_5S$: С 61.45, Н 4.42, N 6.83, знайдено: С 61.31, Н 4.49, N 6.72.



Метил 3-(3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксамідо)-тіофен-2-карбоксилати (11G).

Метил 3-(3-аміно-5-фенілтіофен-2-карбоксамідо)тіофен-2-карбоксилат (11Ga). Вихід 0.54 г, 76 %, білі кристали, Т пл. 186 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMCO$): 10.31 (с, 1H, NH), 8.09 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H, тіофен), 7.93 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, тіофен), 7.67 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, C_6H_5), 7.53–7.34 (м, 3H, C_6H_5), 7.07 (с, 1H, тіофен), 6.89 (с, 2H, NH_2), 3.89 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 164.49, 161.06, 156.15, 145.75, 145.13, 133.47, 132.45, 129.39, 125.74, 121.57, 117.37, 108.29, 98.57, 56.09$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{14}N_2O_3S_2$: С 56.97, Н 3.94, N 7.82, знайдено: С 56.88, Н 3.87, N 7.85.

Метил 3-[3-аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамідо]тіофен-2-карбоксилат (11Gb). Вихід 0.54 г, 72 %, білі кристали, Т пл. 193 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMCO$): 10.28 (с, 1H, NH), 8.09 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, тіофен), 7.93 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H, тіофен), 7.56 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.28 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.01 (с, 1H, тіофен), 6.87 (с, 2H, NH_2), 3.89 (с, 3H, Me). Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{16}N_2O_3S_2$: С 58.05, Н 4.33, N 7.52, знайдено: С 57.95, Н 4.27, N 7.41.

Метил 3-[3-аміно-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксамідо]тіофен-2-карбоксилат (11Gc). Вихід 0.64 г, 85 %, білі кристали, Т пл. 159 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMCO$): 10.30 (с, 1H, NH), 8.08 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, тіофен), 7.93 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, тіофен), 7.75–7.69 (м, 2H, C_6H_4), 7.30 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.03 (с, 1H, тіофен), 6.89 (с, 2H, NH_2), 3.88 (с, 3H, Me). Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{13}FN_2O_3S_2$: С 54.24, Н 3.48, N 7.44, знайдено: С 54.17, Н 3.42, N 7.36.

Метил 3-[3-аміно-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамідо]тіофен-2-карбоксилат (11Gd). Вихід 0.64 г, 75 %, білі кристали, Т

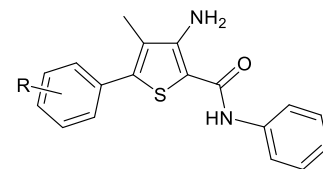
пл. 174 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО): 10.32 (с, 1H, NH), 8.09 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, тіофен), 7.93 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H, тіофен), 7.93–7.75 (м, 3H, C_6H_4), 7.38 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.05 (с, 1H, тіофен), 6.89 (с, 2H, NH_2), 3.89 (с, 3H, Me). Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: С 50.70, Н 3.07, N 6.57, знайдено: С 50.59, Н 3.00, N 6.51.

Метил

3-[3-аміно-5-(3-(карбметокси)феніл)тіофен-2-

карбоксамідо]тіофен-2-карбоксилат (11Ge). Вихід 0.70 г, 84 %, білі кристали, Т пл. 202 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО): 10.31 (с, 1H, NH), 8.13 (с, 1H, тіофен), 8.08 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, тіофен), 8.00–7.81 (м, 3H, C_6H_4), 7.62 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.15 (с, 1H, тіофен), 6.88 (с, 2H, NH_2), 3.90 (с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО): 165.73, 164.50, 160.95, 156.04, 145.06, 144.05, 133.43, 132.94, 130.63, 130.26, 130.02, 129.69, 125.77, 121.56, 118.21, 108.40, 99.10, 52.50, 52.36. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: С 54.80, Н 3.87, N 6.73, знайдено: С 54.71, Н 3.84, N 6.71.

3-Аміно-N-феніл-5-арил-4-метилтіофен-2-карбоксаміди (12).



3-Аміно-4-метил-N,5-дифенілтіофен-2-карбоксамід (12a). Вихід 0.60 г, 65 %, білі кристали, Т пл. 160 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.10$ (с, 3H, Me), 6.58 (с, 2H, NH_2), 7.03 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 7.29 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.57–7.40 (м, 5H, Ar), 7.68 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 9.25 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 12.5$, 100.2, 121.2, 123.4, 125.2, 128.80, 128.81, 129.1, 129.4, 134.2, 139.7, 139.8, 154.8, 163.8 м.ч. MS (ESI): $m/z = 309.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: С 70.10, Н 5.23, N 9.08, знайдено: С 69.97, Н 5.10, N 8.99.

3-Аміно-4-метил-5-(4-метилфеніл)-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (12b).

Вихід 0.67 г, 69 %, білі кристали, Т пл. 147 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.07$ (с, 3H, Me), 2.34 (с, 3H, Me), 6.60 (с, 2H, NH_2), 7.02 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.33–7.18 (м, 4H, Ar), 7.39 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.69 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar) м.ч. ^{13}C

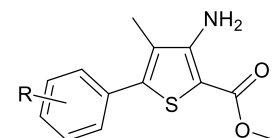
ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 12.0, 20.8, 99.4, 120.7, 122.9, 124.4, 128.3, 128.5, 129.5, 130.9, 137.9, 139.3, 139.5, 154.4, 163.4 м.ч. MS (ESI): m/z = 323.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₈N₂OS: С 70.78, Н 5.63, N 8.69, знайдено: С 70.64, Н 5.52, N 8.67.

3-Аміно-4-метил-N-феніл-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксамід (12c). Вихід 0.75 г, 77 %, білі кристали, Т пл. 171 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.11 (с, 3Н, Me), 6.59 (с, 2Н, Ar), 7.10-7.05 (м, 1Н, Ar), 7.27 (т, J = 7.8 Гц, 2Н, Ar), 7.54–7.38 (м, 4Н, Ar), 7.66 (дд, J_{HH} = 8.2, J_{HF} = 5.2 Гц, 2Н, Ar) м.ч. MS (ESI): m/z = 327.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₅FN₂OS: С 66.24, Н 4.63, N 8.58, знайдено: С 66.11, Н 4.55, N 8.46.

3-Аміно-4-метил-N-феніл-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамід (12d). Вихід 0.89 г, 79 %, білі кристали, Т пл. 163 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.11 (с, 3Н, Me), 6.62 (с, 2Н, NH₂), 7.11-7.02 (м, 1Н, Ar), 7.52–7.40 (м, 4Н, Ar), 7.68 (т, J = 7.6 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.73 (д, J = 7.6 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.98–7.86 (м, 2Н, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): m/z = 377.09 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₅F₃N₂OS: С 60.63, Н 4.02, N 7.44, знайдено: С 60.51, Н 3.95, N 7.31.

Метил 3-(4-аміно-3-метил-5-(фенілкарбамоїл)тіофен-2-іл)бензоат (12e). Вихід 0.80 г, 73 %, білі кристали, Т пл. 154 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.11 (с, 3Н, Me), 6.62 (с, 2Н, NH₂), 7.10-7.05 (м, 1Н, Ar), 7.49–7.39 (м, 4Н, Ar), 7.55 (т, J = 7.7 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.87 (д, J = 7.5 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.91 (д, J = 7.6 Гц, 1Н, C₆H₄), 8.00 (с, 1Н, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): m/z = 367.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₈N₂O₃S: С 65.55, Н 4.95, N 7.64, знайдено: С 65.48, Н 4.83, N 7.53.

Метил 3-аміно-5-арил-4-метилтіофен-2-карбоксилати (13).



Метил 3-аміно-4-метил-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (13a). Вихід 0.29 г, 39 %, білі кристали, Т пл. 93 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.13 (с, 3Н,

Me), 3.64 (с, 3H), 6.70 (с, 2H, NH₂), 7.33–7.49 (м, 3H), 7.51–7.63 (м, 2H) м.ч. MS (ESI): $m/z = 248.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₁₃NO₂S: C 63.13, H 5.30, N 5.66, знайдено: C 63.01, H 5.19, N 5.57.

Метил 3-аміно-4-метил-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (13b). Вихід 0.33 г, 42 %, білі кристали, Т пл. 123 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.12 (с, 3H, Me), 3.65 (с, 3H), 6.71 (с, 2H, NH₂), 7.28 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.50 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 262.08 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₁₅NO₂S: C 64.34, H 5.79, N 5.36, знайдено: C 64.22, H 5.70, N 5.25.

Метил 3-аміно-4-метил-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксилат (13с). Вихід 0.39 г, 49 %, білі кристали, Т пл. 140 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.13 (с, 3H, Me), 3.64 (с, 3H), 6.74 (с, 2H, NH₂), 7.30-7.24 (м, 2H, C₆H₄), 7.68 (дд, $J_{HH} = 7.8, J_{HF} = 5.5$ Гц, 2H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 266,1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₁₂FNO₂S: C 58.85, H 4.56, N 5.28, знайдено: C 58.73, H 4.47, N 5.19.

Метил 3-аміно-4-метил-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (13d). Вихід 0.46 г, 49 %, білі кристали, Т пл. 110 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.14 (с, 3H, Me), 3.64 (с, 3H), 6.73 (с, 2H, NH₂), 7.75-7.65 (м, 2H, C₆H₄), 7.88 (с, 1H, C₆H₄), 7.90 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 316.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₁₂F₃NO₂S: C 53.33, H 3.84, N 4.44, знайдено: C 53.19, H 3.80, N 4.33.

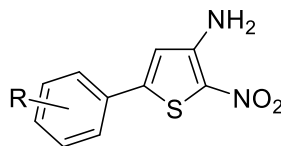
Метил 3-аміно-5-(3-(метоксикарбоніл)феніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат (13е). Вихід 0.38 г, 41 %, білі кристали, Т пл. 110 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.17 (с, 3H, Me), 3.64 (с, 3H), 3.87 (с, 3H, Me), 6.76 (с, 2H, NH₂), 7.60-7.54 (м, 1H, C₆H₄), 7.93–7.87 (м, 1H, C₆H₄), 7.91 (д, $J = 7.8$, 1H, C₆H₄), 8.03 (с, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 306.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₅NO₄S: C 59.00, H 4.95, N 4.59, знайдено: C 58.89, H 4.83, N 4.50.

3-Аміно-5-арил-2-нітротіофени (14А). Загальна методика синтезу з 3-арил-2-хлороакрилонітрилів (5).

Суспензію 0.01 моль (2.4 г) $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА (20 мл), перемішували протягом 30 хв при температурі 40°C. Після цього додавали 0.01 моль відповідного 3-арил-2-хлороакрилонітрилу. Далі суміш перемішували 90 хв при температурі 55 °С. Охолоджували до кімнатної температури. Бромнітрометан (0.01 моль, 0.7 мл) повільно додають при кімнатній температурі, а потім перемішують при 55 °С протягом 90 хв. Після цього додавали розчин NaOH (0.01 моль, 0.4 г) в воді (2 мл) і перемішували 30 хв при цій же температурі. Далі суміш вливали в воду (50 мл) при інтенсивному перемішуванні. Осад відфільтровували, перекристалізували із суміші ДМФА-метанол. **3-Аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрили (14В)** отримують аналогічно.

Загальна методика отримання 5-арил-2-нітротіофен-3-амінів (14А), 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилів (14В), 2-арилтієно(3,2-*b*)піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів (16). та етил 3-(3-аміно-5-арилтіофен-2-іл)проп-2-еноатів (18).

Відповідний галогеналкан чи галогеналкен (3.3 ммоль) прикрапували при інтенсивному перемішуванні до розчину гідрогенсульфіду натрію (0.185 г, 3.3 ммоль) у етанолі (15 мл) при -5 °С. Суміш перемішували при -5 °С протягом 1 години і додавали розчин EtONa (9 мл, 1M) у метанолі. Після цього при інтенсивному перемішуванні докрапували розчин 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонітрилу **4А** (3 ммоль) у метанолі (5 мл) за температури -5 °С. Отриману суміш перемішували протягом 2 год при -5 °С і ще 2 години за кімнатної температури. Розчинник упарювали при зниженому тиску. До залишку додавали оцтову кислоту (20 мл, $\omega = 2\%$). Продукт відфільтровували і перекристалізували з метанолу чи ДМФА-метанол. Для синтезу **16** та **18** замість метанолу та MeONa використовували етанол та EtONa.

5-Арил-2-нітротіофен-3-аміни (14А).

R=	14A
a H	59%
b 3-Me	55%
c 4-Me	57%
d 4-F	70%
e 3-CF ₃	50%
f 3-Ac	66%
g 3-COOMe	59%

Виходи сполук **14А** при отриманні зі цинамонітрилів **5**:

Всі наведені нижче виходи сполук **14А** при отриманні зі сполук **4А**.

5-Феніл-2-нітротіофен-3-амін (14Аа). Вихід 0.475 г, 72%, жовті кристали, Т пл. 222–223 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 7.02 (с, 1Н, тіофен), 7.54–7.44 (м, 3Н, С₆Н₅), 7.73–7.67 (м, 2Н, С₆Н₅), 8.40–8.03 (ш.с, 2Н, NH₂) м.ч. ¹³С ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 115.0 (+), 120.2 (о), 126.0 (+), 129.4 (+), 130.6 (+), 131.4 (о), 149.6 (о), 152.0 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3427, 3287, 3156, 1600, 1552, 1447, 1367, 1318, 1219, 1163, 1115, 1071, 1010, 998, 988, 908, 825, 762, 707, 684, 646, 514, 444 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 221.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для С₁₀Н₈Н₂О₂С: С 54.53, Н 3.66, N 12.72, знайдено: С 54.40, Н 3.55, N 12.66.

5-(3-Метилфеніл)-2-нітротіофен-3-амін (14Аб). Вихід 0.393 г, 56%, білі кристали, Т пл. 210–211 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.40 (с, 1Н, Me), 6.92 (с, 1Н, тіофен), 7.24 (д, J = 7.5 Гц, 1Н, С₆Н₄), 7.32 (т, J = 7.9 Гц, 1Н, С₆Н₄), 7.45–7.41 (м, 2Н, С₆Н₄), 8.27–8.07 (ш.с, 2Н, NH₂) м.ч. ¹³С ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 20.8 (+), 114.9 (+), 120.1 (о), 123.2 (+), 126.4 (+), 129.3 (+), 131.4 (+, два сигнали перекриваються), 138.9 (о), 149.8 (о), 152.0 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3416, 3302, 1610, 1553, 1501, 1445, 1387, 1305, 1261, 1223, 1119, 1033, 998, 965, 894, 831, 777, 745, 697, 681, 653, 557, 515, 458, 421 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 235.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для С₁₁Н₁₀Н₂О₂С: С 56.39, Н 4.30, N 11.96, знайдено: С 56.28, Н 4.18, N 11.81.

5-(4-Метилфеніл)-2-нітротіофен-3-амін (14Ас). Вихід 0.569 г, 81%, жовті кристали, Т пл. 225–226 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.35 (с, 3Н, Me), 6.97 (с, 1Н, тіофен), 7.31 (д, J = 7.9 Гц, 2Н, С₆Н₄), 7.60 (д, J = 8.0 Гц, 2Н, С₆Н₄), 8.35–8.00 (ш.с, 2Н, NH₂) м.ч. ¹³С ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 20.9 (+), 114.3

(+), 125.9 (+), 128.7 (o), 130.0 (+), 132.5 (o), 140.8 (o), 149.9 (o), 152.1 (o) м.ч. ІЧ (ATR): 3437, 3308, 1605, 1554, 1525, 1445, 1389, 1313, 1150, 1116, 1016, 933, 900, 802, 787, 744, 702, 634, 592, 571, 485, 466, 410 cm^{-1} . Спектроскопічні дані узгоджуються з тими, які наводяться в літературі [26].

5-(4-Фторофеніл)-2-нітротіофен-3-амін (14Ad). Вихід 0.543 г, 76%, жовті кристали, Т пл. 290–291 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 6.98 (с, 1H, тіофен), 7.34 (т, J = 8.4 Гц, 2H, C_6H_4), 7.77 (дд, $J_{\text{HH}} = 7.7$, $J_{\text{HF}} = 5.7$ Гц, 1H), 8.36–8.06 (м, 2H, NH_2) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 116.4 (д, J = 22.1 Гц), 120.2, 126.4 (д, J = 7.6 Гц), 128.5, 134.0, 148.4, 151.9, 163.3 (д, J = 249.0 Гц) м.ч. ІЧ (ATR): 3442, 3299, 3081, 1646, 1626, 1595, 1526, 1514, 1487, 1449, 1391, 1317, 1234, 1163, 1119, 1027, 1013, 970, 935, 886, 827, 803, 751, 692, 677, 492, 447 cm^{-1} . Спектроскопічні дані узгоджуються з тими, які наводяться в літературі [26].

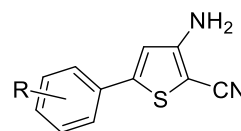
2-Нітро-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-3-амін (14Ae). Вихід 0.527 г, 61%, жовті кристали, Т пл. 197–198 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 7.17 (с, 1H, тіофен), 7.78–7.70 (м, 1H, C_6H_4), 7.86 (д, J = 7.6 Гц, 1H, C_6H_4), 8.02–7.98 (м, 2H, C_6H_4), 8.3–8.12 (ш.с, 2H, NH_2) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 116.75 (+), 120.7 (o), 122.4 (к, J = 3.8 Гц, +), 123.7 (к, J = 272.6 Гц, o), 126.9 (к, J = 3.6 Гц, +), 130.1 (к, J = 32.5 Гц, o), 130.1 (+), 130.7 (+), 132.5 (o), 147.2 (o), 151.6 (o) м.ч. ІЧ (ATR): 3418, 3307, 1625, 1563, 1510, 1446, 1395, 1314, 1229, 1166, 1071, 960, 887, 832, 799, 746, 717, 689, 664, 510, 420 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 289.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 45.84, Н 2.45, N 9.72, знайдено: С 45.75, Н 2.37, N 9.66.

5-((3-Ацетилфеніл)феніл)-2-нітротіофен-3-амін (14Af). Вихід 0.511 г, 65%, брудно-жовті кристали, Т пл. 180–181 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.62 (с, 1H, Me), 7.00 (с, 1H, тіофен), 7.31 (т, J = 7.8 Гц, 1H, C_6H_4), 7.55 (д, J = 8.5 Гц, 1H, C_6H_4), 7.68 (д, J = 7.9 Гц, 1H, C_6H_4), 7.77 (с, 1H, C_6H_4), 8.35–8.12 (ш.с, 2H, NH_2) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 26.9, 116.7, 119.9, 123.0, 126.1, 129.9, 130.0, 132.5, 137.6, 140.5, 148.9, 197.5 м.ч. ІЧ (ATR): 3285, 3169, 1676, 1622, 1597, 1569, 1450, 1398, 1361, 1312, 1277, 1222, 1170, 1118, 1082, 1028, 944, 908, 832, 792, 749, 707, 678, 645, 594, 561, 454, 412 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 263.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_{10}N_2O_3S$: С 54.95, Н 3.84, N 10.68, знайдено: С 54.90, Н 3.76, N 10.65.

Метил 3-(4-аміно-5-нітротіофен-2-іл)бензоат (14Ag). Вихід 0.584 г, 70%, жовто-коричневі кристали, Т пл. 200–201 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.92 (с, 3H, Me), 7.04 (с, 1H, тіофен), 7.57–7.49 (м, 1H, C_6H_4), 7.95–7.90 (м, 1H, C_6H_4), 8.03 (д, J = 7.7 Гц, 1H, C_6H_4), 8.13 (с, 1H, C_6H_4), 8.43–8.22 (ш.с, 2H, NH_2) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 52.4, 115.6, 116.5, 125.9, 130.0, 130.2, 130.6, 131.8, 132.6, 146.5, 157.7, 166.6 м.ч. ІЧ (ATR): 3425, 3314, 1721, 1627, 1562, 1448, 1398, 1287, 1222, 1114, 1081, 998, 831, 811, 789, 751, 669, 638, 622, 502, 456 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 279.0 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_{10}N_2O_4S$: С 51.79, Н 3.62, N 10.07, знайдено: С 51.86, Н 3.60, N 10.11.

3-Аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрили (14В).



R=	В
a H	57%
b 3-Me	63%
c 4-Me	62%
d 4-F	80%
e 3-CF ₃	51%
f 3-Ac	60%
g 3-COOMe	60%

Виходи сполук **14В** при отриманні з цинамонітрилів **5**:

Всі наведені нижче виходи сполук **14В** при отриманні зі сполук **4А**.

3-Аміно-5-фенілтіофен-2-карбонітрил (14Ва). Вихід 0.378 г, 63%, кристали кремового кольору, Т пл. 179–180 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 6.57 (с, 2H, NH_2), 6.94 (с, 1H, тіофен), 7.48–7.36 (м, 3H, C_6H_5), 7.62–7.58 (м, 2H, C_6H_5) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 75.3, 116.2, 116.3, 126.1, 129.8, 129.9, 132.6, 148.6, 158.4 м.ч. Спектроскопічні дані узгоджуються з тими, які наводяться в літературі [34].

3-Аміно-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбонітрил (14Вb). Вихід 0.417 г, 65%, кристали багрового кольору, Т пл. 163–164 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.36 (с, 3H, Me), 6.61 (с, 2H, NH_2), 7.00 (с, 1H, тіофен), 7.17 (д, J = 7.0 Гц, 1H, C_6H_4), 7.30 (т, J = 7.4 Гц, 1H, C_6H_4), 7.44–7.37 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C

ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 20.8, 75.6, 115.5, 117.3, 120.4, 123.2, 126.4, 129.3, 131.4, 134.1, 147.0, 156.7 м.ч. ІЧ (ATR): 3428, 3347, 2187, 1632, 1559, 1521, 1464, 1438, 1407, 1380, 1217, 1181, 1101, 1017, 800, 717, 676, 634, 557, 538, 511, 465 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 215.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₁₀N₂S: С 67.26, Н 4.70, N 13.07, знайдено: С 67.07, Н 4.62, N 13.10.

3-Аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбонітрил (14Вс). Вихід 0.507 г, 79%, кристали багрового кольору, Т пл. 184–185 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.32 (с, 3Н, Me), 6.53 (с, 2Н, NH₂), 6.88 (с, 1Н, тіофен), 7.25 (д, J = 7.9 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.48 (д, J = 8.2 Гц, 2Н, C₆H₄) м.ч. ¹³С ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 20.8 (+), 74.2 (о), 115.2 (+), 115.8 (о), 125.5 (+), 129.4 (о), 129.8 (+), 139.1 (о), 148.3 (о), 157.9 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3428, 3347, 2187, 1632, 1559, 1521, 1464, 1438, 1407, 1380, 1217, 1181, 1101, 1017, 800, 717, 676, 634, 557, 538, 511, 465 см⁻¹. Спектроскопічні дані узгоджуються з тими, які наводяться в літературі [24].

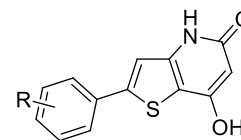
3-Аміно-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбонітрил (14Вd). Вихід 0.536 г, 82%, кристали кремового кольору, Т пл. 200–201 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 6.58 (с, 2Н, NH₂), 6.91 (с, 1Н, тіофен), 7.30 (т, J = 8.7 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.79–7.60 (м, 2Н, C₆H₄) м.ч. ІЧ (ATR): 3240, 2194, 1628, 1570, 1502, 1444, 1328, 1233, 1164, 1073, 1018, 968, 917, 890, 815, 723, 688, 514, 453 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 219.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₁H₇FN₂S: С 60.54, Н 3.23, N 12.84, знайдено: С 60.45, Н 3.20, N 12.87.

3-Аміно-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбонітрил (14Вe). Вихід 0.482 г, 60%, кристали кремового кольору, Т пл. 160–161 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 6.61 (с, 2Н, NH₂), 7.10 (с, 1Н, тіофен), 7.72–7.66 (м, 1Н, C₆H₄), 7.82–7.74 (м, 1Н, C₆H₄), 7.96–7.86 (м, 2Н, C₆H₄) м.ч. ¹³С ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 75.6 (о), 115.4 (о), 117.3 (+), 121.9 (к, J = 3.7 Гц, +), 123.8 (к, J = 272.5 Гц, о), 125.1 (+), 125.8 (к, J = 3.3 Гц, о), 129.7 (+), 130.0 (к, J = 31.8 Гц, о), 130.6 (+), 133.1 (о), 145.9 (о), 157.8 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3452, 3355, 3241, 2191, 1628, 1568, 1500, 1481, 1443, 1417, 1329, 1233, 1168, 1119, 1073, 1020, 1000, 968, 917, 890, 819, 796, 723, 688, 654, 511, 497 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 269.0 [M+H]⁺.

Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_7F_3N_2S$: С 53.73, Н 2.63, N 10.44, знайдено: С 53.65, Н 2.70, N 10.40.

3-Аміно-5-(3-ацетилфеніл)тіофен-2-карбонітрил (14Vf). Вихід 0.457 г, 63%, кристали кремового кольору, Т пл. 154–155 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.64 (с, 1H, Me), 6.61 (с, 2H, NH_2), 7.06 (с, 1H, тіофен), 7.63–7.60 (м, 1H, C_6H_4), 7.86 (д, J = 8.5 Гц, 1H, C_6H_4), 7.99 (д, J = 7.9 Гц, 1H, C_6H_4), 8.08 (с, 1H, C_6H_4), м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 26.8 (+), 75.2 (о), 115.5 (о), 116.6 (+), 124.8 (+), 129.0 (+), 129.8 (+), 130.0 (+), 132.5 (о), 137.5 (о), 146.9 (о), 157.9 (о), 197.5 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3445, 3352, 3240, 2926, 2191, 1685, 1628, 1600, 1568, 1495, 1442, 1409, 1353, 1291, 1277, 1210, 1177, 1102, 1080, 1021, 946, 892, 814, 791, 703, 677, 632, 585, 507, 422 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 243.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_{10}N_2OS$: С 64.44, Н 4.16, N 11.56, знайдено: С 64.38, Н 4.13, N 11.57.

Метил 3-(4-аміно-5-ціанотіофен-2-іл)бензоат (14Vg). Вихід 0.503 г, 65%, кристали кремового кольору, Т пл. 180–181 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.89 (с, 3H, Me), 6.61 (с, 2H, NH_2), 7.05 (с, 1H, тіофен), 7.64–7.56 (м, 1H, C_6H_4), 7.87 (т, J = 9.0 Гц, 1H, C_6H_4), 7.97 (д, J = 7.7 Гц, 1H, C_6H_4), 8.07 (с, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 52.4 (+), 75.3 (о), 115.5 (о), 116.6 (+), 125.7 (+), 129.7 (+), 130.0 (+), 130.2 (+), 130.6 (о), 132.5 (о), 146.5 (о), 157.9 (о), 165.6 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3361, 3243, 2955, 2191, 1721, 1634, 1606, 1572, 1495, 1443, 1411, 1289, 1227, 1115, 1080, 1020, 999, 817, 748, 678, 662, 510, 418 cm^{-1} . MS (ESI): m/z = 259.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_{10}N_2O_2S$: С 60.45, Н 3.90, N 10.85, знайдено: С 60.31, Н 3.81, N 10.70.



2-Арилтієно(3,2-*b*)піридин-5,7-(4*H*,6*H*)-діони (16).

2-Фенілтієно(3,2-*b*)піридин-5,7-(4*H*,6*H*)-діон (16a). Вихід 0.620 г, 85%, білі кристали, Т пл. >300 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 5.64 (с, 1H, CH), 7.28 (с, 1H, тіофен), 7.43–7.37 (м, 1H, C_6H_5), 7.51–7.44 (м, 2H, C_6H_5), 7.76–7.66 (м, 2H,

C_6H_5), 11.91–11.48 (ш.с, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 125.7, 129.3, 146.2$ м.ч. ІЧ (ATR): 3017, 3002, 2807, 1668, 1622, 1586, 1519, 1472, 1436, 1386, 1351, 1319, 1224, 1184, 1161, 1136, 1107, 1015, 998, 861, 808, 748, 719, 706, 676, 599, 534, 443, 428 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 244.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_9NO_2S$: С 64.18, Н 3.73, N 5.76, знайдено: С 64.05, Н 3.62, N 5.60. 1H ЯМР спектр узгоджується з тим, який описаний в літературі [214].

2-(3-Метилфеніл)тієно(3,2-*b*)піридин-5,7(4Н,6Н)-діон (16b). Вихід 0.439 г, 57%, кристали кремового кольору, Т пл. >300 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 5.59$ (с, 1H, CH), 7.27–7.17 (м, 2H, C_6H_4 , тіофен), 7.35 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.49 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.52 (с, 1H, C_6H_4), 11.47 (с, 1H, OH), 11.61 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 20.9, 95.6, 112.7, 119.4, 122.9, 126.1, 129.2, 129.7, 132.7, 138.7, 146.3, 164.2$ м.ч. ІЧ (ATR): 3020, 2857, 1662, 1616, 1581, 1476, 1447, 1374, 1344, 1311, 1218, 1122, 943, 800, 743, 696, 637, 557, 522, 469, 445, 428 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 258.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{14}H_{11}NO_2S$: С 65.35, Н 4.31, N 5.44, знайдено: С 65.20, Н 4.22, N 5.36.

2-(4-Метилфеніл)тієно(3,2-*b*)піридин-5,7(4Н,6Н)-діон (16c). Вихід 0.532 г, 69%, кристали кремового кольору, Т пл. 250–252 °С (розкл.). 1H ЯМР (600 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 2.34$ (с, 3H, Me), 5.58 (с, 1H, CH), 7.20 (с, 1H, тіофен), 7.28 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.59 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, C_6H_4), 11.45 (с, 1H), 11.58 (с, 1H) м.ч. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 21.3, 96.0, 112.8, 126.1, 127.0, 128.2, 130.4, 130.5, 130.6, 139.2, 146.8, 164.7$ м.ч. ІЧ (ATR): 2852, 1662, 1615, 1575, 1475, 1447, 1343, 1309, 1217, 1121, 1019, 942, 799, 742, 695, 636, 557, 523, 469, 427 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 258.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{14}H_{11}NO_2S$: С 65.35, Н 4.31, N 5.44, знайдено: С 65.20, Н 4.24, N 5.31.

2-(4-Фторофеніл)тієно(3,2-*b*)піридин-5,7(4Н,6Н)-діон (16d). Вихід 0.603 г, 77%, білі кристали, Т пл. 240–243 °С (розкл.). 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 5.60$ (с, 0.7H, CH), 7.23 (с, 1H, тіофен), 7.31 (т, $J = 8.9$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.77 (дд, $J_{HH} = 8.9$ Гц, $J_{HF} = 5.3$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.90 (д, $J = 9.1$ Гц, 0.5H, CH_2), 8.17 (д, $J = 9.1$ Гц, 0.5H, CH_2), 11.51 (с, 1H), 11.63 (с, 1H) м.ч. ІЧ (ATR): 2803, 1661, 1585, 1471, 1411, 1381, 1347, 1318, 1223, 1159, 1098, 1012, 946, 813, 740, 696, 659, 557, 523, 489, 448,

433, 417 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 262.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FNO}_2\text{S}$: С 59.76, Н 3.09, N 5.36, знайдено: С 59.62, Н 2.99, N 5.31.

2-(3-(Трифторометил)феніл)тієно(3,2-*b*)піридин-5,7(4Н,6Н)-діон (16e).

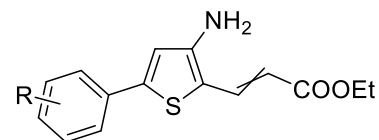
Вихід 0.532 г, 57%, кристали кремового кольору, Т пл. 260–262 °С (розкл.). ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 5.76$ (с, 1Н, СН), 7.46 (с, 1Н, тіофен), 7.71 (т, $J = 7.9$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.76 (д, $J = 7.7$ Гц, 1Н, C_6H_4), 8.03–7.99 (м, 2Н, C_6H_4), 11.72 (с, 1Н, ОН), 11.81 (с, 1Н, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 96.6$ (+), 111.5 (к, $J = 3.3$ Гц, о), 115.0 (+), 122.5 (к, $J = 3.6$ Гц, +), 124.4 (к, $J = 272.6$ Гц, о), 125.8 (к, $J = 3.6$ Гц, +), 130.3 (+), 130.6 (к, $J = 32.0$ Гц, о), 131.0 (+), 134.4 (о), 144.2 (о), 144.4 (о), 161.7 (о), 164.8 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 2802, 1661, 1615, 1585, 1512, 1475, 1439, 1422, 1380, 1327, 1251, 1225, 1167, 1116, 1096, 1071, 1000, 968, 889, 793, 740, 711, 686, 656, 533, 500, 451, 436, 421, 410 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 312.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: С 54.02, Н 2.59, N 4.50, знайдено: С 53.93, Н 2.52, N 4.39.

2-(3-Ацетилфеніл)тієно(3,2-*b*)піридин-5,7(4Н,6Н)-діон (16f). Вихід 0.633 г, 74%, кристали кремового кольору, Т пл. 230–232 °С (розкл.). ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.65$ (с, 3Н, Me), 5.63 (с, 1Н, СН), 7.38 (с, 1Н, тіофен), 7.62 (т, $J = 7.8$ Гц, 1Н, C_6H_4), 8.09–7.82 (м, 2Н, C_6H_4), 8.17 (с, 1Н, C_6H_4), 12.00–11.22 (м, 2Н, NH, ОН) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 26.9$, 95.9, 113.8, 124.9, 128.6, 129.8, 130.1, 133.2, 137.6, 143.7, 144.9, 161.2, 164.2, 197.6 м.ч. ІЧ (ATR): 3020, 2857, 1662, 1616, 1581, 1476, 1447, 1374, 1344, 1311, 1218, 1122, 943, 800, 743, 696, 637, 557, 522, 469, 445, 428 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 286.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$: С 63.14, Н 3.89, N 4.91, знайдено: С 62.99, Н 3.80, N 4.80.

Метил 3-(5,7-діоксо-4,5,6,7-тетрагідротієно(3,2-*b*)піридин-2-іл)бензоат (16g). Вихід 0.596 г, 66%, кристали кремового кольору, Т пл. 345–348 °С (розкл.). ^1H ЯМР (600 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.90$ (с, 3Н, Me), 5.61 (с, 1Н, СН), 7.34 (с, 1Н, тіофен), 7.75–7.54 (м, 1Н, C_6H_4), 7.98–7.94 (м, 1Н, C_6H_4), 8.00 (ддд, $J = 7.8, 2.0, 1.1$ Гц, 1Н, C_6H_4), 8.17 (т, $J = 1.6$ Гц, 1Н, C_6H_4), 11.82–11.42 (ш.с, 2Н) м.ч. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 52.9$, 96.5, 114.3, 126.3, 129.8, 130.5, 130.8, 131.1, 133.8,

145.0, 164.7, 166.2 м.ч. ІЧ (ATR): 2951, 2809, 1723, 1668, 1622, 1580, 1511, 1479, 1375, 1346, 1287, 1219, 1134, 996, 951, 897, 796, 748, 736, 685, 620, 532, 445, 425 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 302.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$: С 59.79, Н 3.68, N 4.65, знайдено: С 59.60, Н 3.52, N 4.53.

Етил 3-(3-аміно-5-арилтіофен-2-іл)проп-2-еноати (18).



Етил (2Е)-3-(3-аміно-5-фенілтіофен-2-іл)проп-2-еноат (18а). Вихід 0.606 г, 74%, жовті кристали, Т пл. 156–157 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 1.24$ (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 4.13 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2), 5.63 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.33 (с, 2H, NH_2), 6.92 (с, 1H, тіофен), 7.45–7.35 (м, 3H, C_6H_5), 7.59 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, C_6H_5), 7.98 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{C}$) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 14.4$ (+), 59.2 (-), 107.2 (+), 107.7 (о), 117.3 (+), 125.3 (+), 128.7 (+), 129.1 (+), 132.9 (о), 135.8 (+), 144.6 (о), 152.4 (о), 166.7 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3372, 3203, 2975, 2901, 1687, 1674, 1590, 1552, 1498, 1463, 1423, 1412, 1368, 1319, 1224, 1178, 1074, 1026, 972, 954, 908, 839, 759, 723, 688, 634, 519, 460 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 274.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: С 65.91, Н 5.53, N 5.12, знайдено: С 65.79, Н 5.44, N 5.05.

Етил (2Е)-3-(3-аміно-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-іл)проп-2-еноат (18б). Вихід 0.560 г, 65%, жовті кристали, Т пл. 145–146 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 1.22$ (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 2.27 (с, 3H, Me), 4.12 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 5.59 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.29 (с, 2H, NH_2), 6.85 (с, 1H, тіофен), 7.17 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.30 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.45–7.34 (м, 2H, C_6H_4), 7.97 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{C}$) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 14.4$, 20.9, 59.2, 106.8, 107.3, 116.8, 122.6, 125.9, 129.1, 129.4, 130.2, 135.8, 138.4, 144.9, 152.4, 166.8 м.ч. ІЧ (ATR): 2978, 2920, 1979, 1709, 1603, 1456, 1373, 1175, 1093, 1035, 823, 783, 695, 594, 512, 435 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 288.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: С 66.87, Н 5.96, N 4.84, знайдено: С 66.87, Н 5.84, N 4.79.

Етил (2E/Z)-3-(3-аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-іл)проп-2-еноат (18c).

Вихід 0.491 г, 57%, жовті кристали, Т пл. 174–175 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) (E:Z = 0.94:0.06) δ = 1.23 (т, J = 7.1 Гц, 3H, Me), 2.28 (с, 0.2H, Me), 2.31 (с, 2.84H, Me), 4.12 (к, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 5.26 (д, J = 12.2 Гц, 0.06H, CH=), 5.59 (д, J = 15.0 Гц, 0.92H, CH=), 6.15 (с, 0.12H, NH₂), 6.30 (с, 1.9H, NH₂), 6.86 (с, 1H, тіофен), 7.15 (д, J = 8.1 Гц, 0.15H, C₆H₄), 7.23 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.47 (д, J = 8.2 Гц, 1.9H, C₆H₄), 7.97 (д, J = 15.0 Гц, 1H, CH=) м.ч. ¹³C ЯМР (126 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 14.4 (+), 20.8 (+), 59.2 (-), 101.3 (+), 106.8 (+), 107.3 (о), 116.4 (о), 116.8 (+), 125.2 (+), 127.5 (+), 129.3 (+), 129.7 (+), 130.2 (о), 132.4 (о), 135.8 (+), 138.4 (о), 141.3 (о), 144.9 (о), 152.5 (о), 155.6 (о), 166.5 (о), 166.8 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3383, 3323, 1684, 1589, 1550, 1510, 1459, 1367, 1318, 1236, 1169, 1113, 1026, 972, 954, 834, 805, 715, 692, 636, 540, 517, 476 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 288.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₆H₁₇NO₂S: С 66.87, Н 5.96, N 4.87, знайдено: С 66.75, Н 5.89, N 4.92.

Етил (2E)-3-(3-аміно-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-іл)проп-2-еноат (18d).

Вихід 0.750 г, 86%, жовті кристали, Т пл. 148–149 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 1.23 (т, J = 7.1 Гц, 3H, Me), 4.13 (к, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 5.62 (д, J = 15.0 Гц, 1H, CH=), 6.33 (с, 2H, NH₂), 6.88 (с, 1H, тіофен), 7.32–7.17 (м, 2H, C₆H₄), 7.63 (дд, J_{HH} = 8.8 Гц, J_{HF} = 5.3 Гц, 2H, 3,5H-C₆H₄), 7.98 (д, J = 15.0 Гц, 1H, CH=) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 14.3 (+), 59.2 (-), 107.2 (+), 107.7 (о), 116.1 (д, J = 22.0 Гц, +), 117.5 (+), 127.4 (д, J = 8.3 Гц, +), 129.54 (д, J = 3.1 Гц, о), 135.7 (+), 143.5 (о), 152.4 (о), 162.2 (д, J = 246.5 Гц, о), 166.7 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3474, 3359, 3214, 2982, 1687, 1675, 1596, 1554, 1509, 1465, 1437, 1404, 1368, 1317, 1234, 1181, 1159, 1097, 1023, 972, 952, 835, 815, 716, 691, 576, 561, 516, 494 см⁻¹. MS (ESI): m/z = 292.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₄FNO₂S: С 61.84, Н 4.84, N 4.81, знайдено: С 61.76, Н 4.77, N 4.71.

Етил (2E)-3-(3-аміно-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-іл)проп-2-еноат (18e). Вихід 0.583 г, 57%, жовті кристали, Т пл. 120–121 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 1.23 (т, J = 7.1 Гц, 3H, Me), 4.12 (к, J = 7.0 Гц, 2H, CH₂), 5.62 (д, J = 15.0 Гц, 1H, CH=), 6.32 (с, 2H, NH₂), 6.91 (с, 1H, тіофен), 7.63–7.43 (м, 2H,

C_6H_4), 7.71 (с, 1H, C_6H_4), 7.74 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.97 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H, $CH=$) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 14.4, 59.2, 107.2, 107.7, 118.5, 121.8$ (к, $J = 4.3$ Гц), 124.2 (к, $J = 276.4$ Гц), 125.3 (к, $J = 3.4$ Гц), 126.6, 129.6, 130.2 (к, $J = 33.6$ Гц), 130.7, 134.3, 144.8, 152.6, 166.9 м.ч. ІЧ (ATR): 3296, 1593, 1558, 1532, 1489, 1332, 1311, 1111, 999, 973, 960, 915, 894, 859, 839, 793, 753, 715, 683, 613, 493, 436 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 342.1$. $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{14}F_3NO_2S$: С 56.30, Н 4.13, N 4.10, знайдено: С 56.14, Н 4.09, N 4.01.

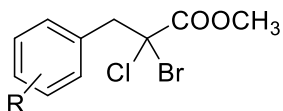
Етил (2E/Z)-3-(5-(3-ацетилфеніл)-3-амінотіофен-2-іл)проп-2-еноат (18f).

Вихід 0.642 г, 68%, жовті кристали, Т пл. 127–128 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) (E:Z* = 0.75:0.25) $\delta = 1.24$ (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 2.63 (с, 3H, Me), 4.13 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 5.33 (д, $J = 12.2$ Гц, 0.25H, =CH), 5.67 (д, $J = 15.1$ Гц, 0.75H, =CH), 6.21 (с, 0.5H, NH_2), 6.34 (с, 1.5H, NH_2), 7.03 (с, 0.25H, тіофен), 7.04 (с, 0.75H, тіофен), 7.24 (д, $J = 12.2$ Гц, 0.25H, =CH), 7.59 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.84 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.94 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.99 (д, $J = 15.1$ Гц, 0.75H, =CH), 8.08 (с, 0.75H, 2H- C_6H_4), 8.10 (с, 0.25H, 2H- C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 14.3^*$ (+), 14.4 (+), 26.8 (+), 59.0* (-), 59.3 (-), 104.3* (+), 107.7 (+), 108.0* (о), 108.2 (о), 116.1* (+), 118.2 (+), 124.2* (+), 124.4 (+), 128.30* (+), 128.35 (+), 129.6 (+), 129.7* (+), 133.3 (о), 133.9* (о), 134.2* (+), 135.6 (+), 137.4* (о), 137.5 (о), 143.4 (о), 145.9* (о), 152.3 (о), 154.8* (о), 166.5* (о), 166.7 (о), 197.6 (о) м.ч. ІЧ (ATR): 3446, 3349, 3228, 2988, 1678, 1586, 1557, 1494, 1464, 1428, 1367, 1324, 1272, 1233, 1170, 1110, 1030, 980, 940, 841, 786, 716, 677, 588, 521, 468 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 316.1$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{17}NO_3S$: С 64.74, Н 5.43, N 4.44, знайдено: С 64.80, Н 5.45, N 4.42.

Метил 3-(4-аміно-5-((1E)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл)тіофен-2-іл)бензоат (18g).

Вихід 0.605 г, 61%, жовті кристали, Т пл. 79–80 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 1.28$ –1.20 (ш.с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, Me), 4.15–4.12 (м, 2H, CH_2), 5.68 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, $CH=$), 6.35 (с, 2H, NH_2), 7.02 (с, 1H, тіофен), 7.64–7.54 (ш.с, 1H, C_6H_4), 8.05–7.75 (м, 3H, C_6H_4 , $CH=$), 8.09 (с, 1H, 2H- C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 14.3$ (+), 52.3 (+), 59.3 (-), 107.8 (о), 108.2 (о), 118.2 (+), 125.4 (+), 129.0 (+), 129.7 (+), 129.8 (+), 130.5 (о), 133.3 (о), 135.6 (+),

143.0 (o), 152.3 (o), 165.7 (o), 166.7 (o) м.ч. ІЧ (ATR): 3435, 3344, 3231, 2981, 2950, 2905, 1703, 1679, 1592, 1558, 1466, 1427, 1366, 1324, 1282, 1239, 1178, 1109, 964, 837, 806, 750, 730, 677, 637, 587, 523, 470 cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 332.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$: С 61.62, Н 5.17, N 4.23, знайдено: С 61.53, Н 5.09, N 4.18.



Метил 3-арил-2-бромо-2-хлоропропаноати (20).

Загальна методика синтезу.

Анілін **2** (0.10 моль) додавали до 46% водного розчину HBr (26.5 мл, 0.22 моль). Суміш охолоджували до -5°C і прикрапували, при перемішуванні, 7.6 г (0.11 моль) насиченого розчину нітриту натрію з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала 5°C . До суміші CuBr_2 (0.100 г, 0.448 ммоль), метил 2-хлороакрилату (10.1 мл, 0.100 моль) та ацетону (50 мл) при інтенсивному перемішуванні прикрапували холодний розчин свіжоприготованої солі діазонію **3** при температурі 30 - 35 $^\circ\text{C}$. Швидкість додавання підбирали так, щоб азот виділявся зі швидкістю 2–3 бульбашки за секунду (час додавання близько 0.5 год). Суміш перемішували до тих пір, поки азот більше не виділявся, після чого додавали 200 мл води, органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×15 мл). Об'єднаний екстракт сушили над MgSO_4 , випарювали, а залишок переганяли при зниженому тиску.

Метил 2-бромо-2-хлоро-3-фенілпропіонат (20a). Вихід 11.378 г, 41%, світло-жовта оліїста рідина, $T_{\text{кип.}}$ 98–101 $^\circ\text{C}/0.5$ торр. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.81$ (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.87 (с, 3H, Me), 3.92 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH_2), 7.52–7.08 (м, 5H, C_6H_5) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 50.2$, 54.6, 72.1, 127.8, 128.1, 130.9, 134.0, 166.0 м.ч. LC-MS (EI): $m/z = 277.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrClO}_2$: С 43.28, Н 3.63, знайдено: С 42.99, Н 3.48.

Метил 2-бромо-2-хлоро-3-(3-метилфеніл)пропіонат (20b). Вихід 16.328 г, 56%, світло-жовта оліїста рідина, Т кип. 95–96 °C/ 0.5 торр. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.30 (с, 3H, Me), 3.76 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH_2), 3.86 (с, 3H, Me), 3.87 (д, J = 14.1 Гц, 1H, CH_2), 7.18–7.07 (м, 3H, C_6H_4), 7.25–7.21 (м, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 20.9, 50.3, 54.6, 72.1, 127.9, 128.0, 128.5, 131.5, 133.9, 137.2, 166.0 м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 291.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrClO}_2$: С 45.31, Н 4.15, знайдено: С 45.09, Н 4.00.

Метил 2-бромо-2-хлоро-3-(4-метилфеніл)пропіонат (20c). Вихід 16.035 г, 55%, світло-жовта оліїста рідина, Т кип. 96–98 °C/ 0.5 торр. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.28 (с, 3H, Me), 3.75 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH_2), 3.86 (с, 3H, Me), 3.87 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH_2), 7.15 (д, J = 8.0 Гц, 2H, C_6H_4), 7.19 (д, J = 8.1 Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 20.6, 50.0, 54.5, 72.3, 128.7, 130.7, 130.9, 137.1, 166.0 м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 291.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrClO}_2$: С 45.31, Н 4.15, знайдено: С 45.14, Н 4.02.

Метил 2-бромо-2-хлоро-3-(4-(трифторометокси)феніл)пропіонат (20d). Вихід 29.645 г, 82%, світло-жовта оліїста рідина, Т кип. 100–103 °C/1 торр. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.87 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH_2), 3.88 (с, 3H, Me), 3.94 (д, J = 14.4 Гц, 1H, CH_2), 7.35 (д, J = 8.1 Гц, 2H, C_6H_4), 7.47 (д, J = 8.7 Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 49.1, 54.7, 71.6, 120.0 (к, J = 256.5 Гц), 120.5, 132.9, 133.5, 148.0 (к, J = 1.7 Гц), 165.9 м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 360.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClF}_3\text{O}_3$: С 36.54, Н 2.51, знайдено: С 36.39, Н 2.40.

Метил 2-бромо-2-хлоро-3-(4-фторофеніл)пропіонат (20e). Вихід 19.802 г, 67%, світло-жовта оліїста рідина, Т кип. 104–105 °C/0.5 торр. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.82 (д, J = 14.4 Гц, 1H, CH_2), 3.87 (с, 3H, Me), 3.90 (д, J = 14.4 Гц, 1H, CH_2), 7.18 (т, J = 8.9 Гц, 2H, C_6H_4), 7.37 (дд, J_{HH} = 8.6, J_{HF} = 5.6 Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 49.2, 54.6, 72.0, 114.9 (д, J = 21.3 Гц), 130.3 (д, J = 3.1 Гц), 133.0 (д, J = 8.3 Гц), 161.8 (д, J = 244.4 Гц), 166.0 м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 294.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrClFO}_2$: С 40.64, Н 3.07, знайдено: С 40.51, Н 2.90.

Метил 2-бромо-2-хлоро-3-(3-(трифторометил)феніл)пропіонат (20f).

Вихід 25.917 г, 75%, світло-жовта оліїста рідина, Т кип. 91–92 °C/0.5 торр. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.87 (с, 2.7H, Me), 3.92 (с, 0.3H, Me), 3.96 (д, J = 14.4 Гц, 0.9H, CH₂), 4.02 (д, J = 14.4 Гц, 0.9H, CH₂), 4.10 (д, J = 15.9 Гц, 0.1H, CH₂), 4.18 (д, J = 15.9 Гц, 0.1H, CH₂), 7.81–7.53 (м, 4H, C₆H₄) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 49.2, 54.7, 71.3, 124.1 (к, J = 272.2 Гц), 124.6 (к, J = 3.9 Гц), 127.6 (к, J = 3.7 Гц), 128.8 (к, J = 32.4 Гц), 129.1, 135.2, 135.4, 165.9 м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 344.9 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₁H₉BrClF₃O₂: С 38.24, Н 2.63, знайдено: С 38.07, Н 2.44.

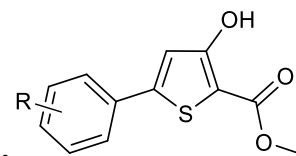
Метил 3-(3-ацетилфеніл)-2-бромо-2-хлоропропіонат (20g). Вихід 25.570 г, 80%, світло-жовта оліїста рідина, Т кип. 150–153 °C/0.5 торр. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 2.58 (с, 3H, Me), 3.83 (д, J = 14.5 Гц, 1H, CH₂), 3.88 (с, 3H, Me), 3.96 (д, J = 14.6 Гц, 1H, CH₂), 7.45 (т, J = 7.7 Гц, 1H, C₆H₄), 7.60 (д, J = 7.6 Гц, 1H, C₆H₄), 7.99–7.90 (м, 2H, C₆H₄) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 26.8 (+), 51.7 (-), 55.0 (+), 72.4 (о), 129.1(+), 129.6 (+), 132.0 (+), 136.2 (о), 137.2 (+), 138.2 (о), 167.7 (о), 199.9 (о) м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 319.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₁₂BrClO₃: С 45.10, Н 3.78, знайдено: С 44.93, Н 3.62.

Метил 3-(2-бромо-3-метокси-2-хлоро-3-оксопропіл)бензоат (20h). Вихід 28,52 г, 85%, світло-жовта оліїста рідина, Т кип. 156–158 °C/0.5 торр. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.84 (д, J = 14.5 Гц, 1H, CH₂), 3.87 (с, 6H, Me), 3.91 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH₂), 7.70-7.64 (м, 1H, C₆H₄), 7.97 (д, J = 7.2 Гц, 1H, C₆H₄), 8.00 (д, J = 7.6 Гц, 1H, C₆H₄), 8.17 (с, 1H, C₆H₄) м.ч. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₁₂BrClO₄: С 42.95, Н 3.60, знайдено: С 42.80, Н 3.53.

Загальна методика отримання метил 3-гідрокси-5-арилтіофен-2-карбоксилатів (21a-h), 1-(3-гідрокси-5-арилтіофен-2-іл)етанонів (22a-h) та 3-гідрокси-NR-5-арилтіофен-2-карбоксамідів (23Aa-Ch).

Розчин метил 3-арил-2-бромо-3-хлоропропаноату **20** (3 ммоль) в метанолі (2 мл) докрапували при перемішуванні до суміші відповідного тіолу (3.02 ммоль) і розчину MeONa в MeOH (9 мл, 1M) при кімнатній температурі. Реакційну суміш

кип'ятили зі зворотним холодильником, при перемішуванні, протягом 1 години. Потім розчинник відганяли при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали оцтову кислоту (20 мл, $\omega = 2\%$). Продукт відфільтровували і перекристалізували з метанолу або суміші метанол-ДМФА.



Метил 3-гідрокси-5-арилтіофен-2-карбоксилати (21).

Метил 3-гідрокси-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (21a). Вихід 0.563 г, 80%, безбарвні кристали, Т пл. 98–99 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.78$ (с, 3H, Me), 7.19 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.48–7.37 (м, 3H, C_6H_5), 7.73–7.66 (м, 2H, C_6H_5), 10.40 (с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 51.5$ (+), 104.0 (о), 116.8 (+), 125.5 (+), 129.3 (+), 129.4 (+), 132.5 (о), 147.1 (о), 161.5 (о), 162.9 (о) м.ч. Спектроскопічні дані узгоджуються з наведеними в літературі [109].

Метил 3-гідрокси-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (21b). Вихід 0.530 г, 71%, безбарвні кристали, Т пл. 86–87 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.34$ (с, 3H, Me), 3.78 (с, 3H, Me), 7.16 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.21 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.32 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.51–7.43 (м, 2H, C_6H_4), 10.50–10.22 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 20.9$ (+), 51.5 (+), 103.9 (о), 116.6 (+), 122.65 (+), 126.0 (+), 129.1 (+), 130.1 (+), 132.4 (о), 138.6 (о), 147.4 (о), 161.5 (о), 163.0 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 249.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$: С 62.88, Н 4.87, знайдено: С 62.67, Н 4.75.

Метил 3-гідрокси-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (21c). Вихід 0.568 г, 76%, безбарвні кристали, Т пл. 118–119 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.32$ (с, 3H, Me), 3.77 (с, 3H, Me), 7.13 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.24 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.57 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C_6H_4), 11.30–10.24 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 20.8$ (+), 51.5 (+), 103.4 (о), 116.1 (+), 125.4 (+), 129.8 (+), 139.2 (о), 147.4 (о), 161.6 (о), 163.0 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 249.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$: С 62.88, Н 4.87, знайдено: С 62.71, Н 4.74.

Метил 3-гідрокси-5-(4-(трифторометокси)феніл)тіофен-2-карбоксилат (21d). Вихід 0.851 г, 89%, безбарвні кристали, Т пл. 101–102 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.78 (с, 3H, Me), 7.22 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.44 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.8$, $J_{\text{HF}} = 0.8$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.84–7.79 (м, 2H, C_6H_4), 10.80–9.98 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 51.57 (+), 104.8 (о), 117.7 (+), 120.0 (к, $J = 256.7$ Гц, о), 121.7 (+), 127.5 (+), 131.8 (о), 145.1 (о), 148.7 (о), 161.3 (о), 162.7 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 319.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: С 49.06, Н 2.85, знайдено: С 48.89, Н 2.68.

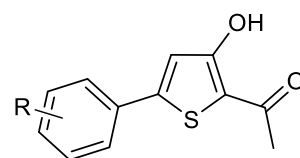
Метил 5-(4-фторофеніл)-3-гідрокситіофен-2-карбоксилат (21e). Вихід 0.653 г, 86%, безбарвні кристали, Т пл. 159–160 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.77 (с, 3H, Me), 7.16 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.29 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.75 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.4$, $J_{\text{HF}} = 5.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 10.30 (с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 51.5, 116.2 (д, $J = 22.1$ Гц), 116.9, 127.8 (д, $J = 8.4$ Гц), 129.1, 145.9, 161.6, 162.5 (д, $J = 275.5$ Гц), 162.8 м.ч. Спектроскопічні дані узгоджуються з тими, які наводяться в літературі [109].

Метил 3-гідрокси-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (21f). Вихід 0.727 г, 80%, безбарвні кристали, Т пл. 135–136 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.78 (с, 3H, Me), 7.34 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.70–7.65 (м, 1H, C_6H_4), 7.77–7.73 (м, 1H, C_6H_4), 7.99–7.95 (м, 2H, C_6H_4), 10.55–10.35 (м, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 51.6 (+), 105.2 (о), 118.3 (+), 121.9 (к, $J = 3.7$ Гц, +), 123.9 (к, $J = 272.7$ Гц, о), 125.7 (к, $J = 3.6$ Гц, +), 129.5 (+), 130.1 (к, $J = 31.9$ Гц, о), 130.5 (+), 133.5 (о), 144.8 (о), 161.3 (о), 162.8 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 303.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: С 51.66, Н 3.00, знайдено: С 51.48, Н 2.90.

Метил 5-(3-ацетилфеніл)-3-гідрокситіофен-2-карбоксилат (21g). Вихід 0.739 г, 89%, безбарвні кристали, Т пл. 126–127 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.63 (с, 3H, Me), 3.78 (с, 3H, Me), 7.28 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.59 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.94–7.88 (м, 1H, C_6H_4), 7.98–7.93 (м, 1H, C_6H_4), 8.13 (т, $J = 1.5$ Гц, 1H, C_6H_4), 10.52–10.34 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 26.9 (+), 51.6 (+), 104.7 (о), 117.6 (+), 124.8 (+), 128.8 (+), 129.7 (+), 129.9 (+), 132.9 (о),

137.6 (o), 145.9 (o), 161.4 (o), 162.8 (o), 197.6 (o) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 277.0$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{14}H_{12}O_4S$: С 60.86, Н 4.38, знайдено: С 60.62, Н 4.24.

Метил 3-гідрокси-5-(3-(метоксикарбоніл)феніл)тіофен-2-карбоксилат (21h). Вихід 0.78 г, 89%, безбарвні кристали, Т пл. 98-99 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.78$ (с, 3H, Me), 3.86 (с, 3H, Me), 7.33 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.55 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.83–7.78 (м, 1H, C_6H_4), 7.95–7.90 (м, 1H, C_6H_4), 8.10 (с, 1H, C_6H_4), 10.32 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 293.0$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{14}H_{12}O_5S$: С 57.53, Н 4.14 знайдено: С 57.42, Н 4.06.



1-(3-Гідрокси-5-арилтіофен-2-іл)етанони (22).

1-(3-Гідрокси-5-фенілтіофен-2-іл)етанон (22a). Вихід 0.518 г, 79%, безбарвні кристали, Т пл. 110–111 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.46$ (с, 3H, Me), 7.15 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.57–7.37 (м, 3H, C_6H_4), 7.89–7.59 (м, 2H, C_6H_4), 11.78–11.25 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 28.6$ (+), 116.6 (+), 118.1 (o), 125.5 (+), 129.3 (+), 129.5 (+), 132.6 (o), 148.4 (o), 160.5 (o), 190.1 (o) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 219.0$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_{10}O_2S$: С 66.03, Н 4.62, знайдено: С 65.89, Н 4.54.

1-(3-Гідрокси-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-іл)етанон (22b). Вихід 0.525 г, 75%, безбарвні кристали, Т пл. 92–93 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.34$ (с, 3H, Me), 2.45 (с, 3H, Me), 7.12 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.22 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.33 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.49–7.45 (м, 2H, C_6H_4), 11.60–11.34 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 20.9, 28.5, 116.5, 117.9, 122.7, 126.0, 129.1, 130.2, 132.5, 138.6, 148.7, 160.6, 190.2$ м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 233.1$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_{12}O_2S$: С 67.22, Н 5.21, знайдено: С 67.09, Н 5.04.

1-(3-Гідрокси-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-іл)етанон (22c). Вихід 0.488 г, 70%, безбарвні кристали, Т пл. 103–104 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta =$

2.32 (с, 3H, Me), 2.44 (с, 3H, Me), 7.10 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.26 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.57 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 11.60–11.42 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 21.34, 28.95, 116.47, 118.00, 125.88, 130.28, 130.36, 139.78, 149.20, 161.20, 190.57$ м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 233.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₁₂O₂S: C 67.22, H 5.21, знайдено: C 66.98, H 5.08.

1-(3-Гідрокси-5-(4-(трифторометокси)феніл)тіофен-2-іл)етанон (22d).

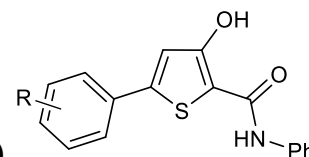
Вихід 0.780 г, 86%, безбарвні кристали, Т пл. 114–115 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.46$ (с, 3H, Me), 7.17 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.50–7.29 (д, $J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $J_{\text{HF}} = 0.8$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.92–7.72 (м, 2H, C₆H₄), 11.71–11.41 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 28.6$ (+), 117.5 (+), 118.9 (о), 120.0 (к, $J = 256.8$ Гц, о), 121.7 (+), 127.6 (+), 131.9 (о), 146.5 (о), 148.8 (о), 160.3 (о), 190.1 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 303.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₉F₃O₃S: C 51.66, H 3.00, знайдено: C 51.49, H 2.89.

1-(5-(4-Фторофеніл)-3-гідрокситіофен-2-іл)етанон (22e). Вихід 0.631 г, 89%, безбарвні кристали, Т пл. 131–132 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.44$ (с, 3H, Me), 7.10 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.27 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.72 (дд, $J_{\text{HH}} = 7.8$, $J_{\text{HF}} = 5.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 11.69–11.30 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 28.5, 116.2$ (д, $J = 22.0$ Гц), 116.8, 118.1, 127.8 (д, $J = 8.6$ Гц), 129.3 (д, $J = 3.1$ Гц), 147.3, 160.6, 162.7 (д, $J = 247.5$ Гц), 190.1 м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 237.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₉FO₂S: C 61.00, H 3.84, знайдено: C 60.88, H 3.78.

1-(3-Гідрокси-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-іл)етанон (22f). Вихід 0.715 г, 83%, безбарвні кристали, Т пл. 110–111 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.46$ (с, 3H, Me), 7.27 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.68 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, C₆H₄), 7.75 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, C₆H₄), 7.93 (с, 1H, C₆H₄), 7.97 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C₆H₄), 11.65–11.35 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 28.6, 118.1, 119.1, 121.8$ (к, $J = 3.7$ Гц), 123.9 (к, $J = 272.7$ Гц), 125.7 (к, $J = 3.6$ Гц), 129.5, 130.1 (к, $J = 31.8$ Гц), 130.5, 133.7, 146.1, 160.3, 190.3 м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 287.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₉F₃O₂S: C 61.00, H 3.84, знайдено: C 60.82, H 3.70.

1-(3-(5-Ацетил-4-гідрокситіофен-2-іл)феніл)етанон (22g). Вихід 0.695 г, 89%, безбарвні кристали, Т пл. 148–149 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.46 (с, 3H, Me), 2.62 (с, 3H, Me), 7.22 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.58 (т, J = 7.7 Гц, 1H, C_6H_4), 7.88 (д, J = 7.5 Гц, 1H, C_6H_4), 7.95 (д, J = 7.6 Гц, 1H, C_6H_4), 8.10 (с, 1H, C_6H_4), 11.79–10.73 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 26.8, 28.5, 117.4, 118.6, 124.7, 129.0, 129.7, 129.8, 133.0, 137.5, 147.2, 160.6, 190.3, 197.5 м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$: С 64.60, Н 4.65, знайдено: С 64.39, Н 4.56.

Метил 3-(5-ацетил-4-гідрокситіофен-2-іл)бензоат (22h). Вихід 0.70 г, 84%, безбарвні кристали, Т пл. 143–144 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.47 (с, 3H, Me), 3.87 (с, 3H, Me), 7.25 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.60 (т, J = 7.8 Гц, 1H, C_6H_4), 7.83–7.78 (м, 1H, C_6H_4), 7.94–7.85 (м, 1H, C_6H_4), 8.08 (с, 1H, C_6H_4), 11.69–11.37 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): m/z = 277.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$: С 60.86, Н 4.38, знайдено: С 60.74, Н 4.27.



3-Гідрокси-N-феніл-5-арилтіофен-2-карбоксаміди (23A).

3-Гідрокси-N,5-дифенілтіофен-2-карбоксамід (23Aa). Вихід 0.789 г, 89%, безбарвні кристали, Т пл. 277–278 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 7.09 (т, J = 7.3 Гц, 1H, C_6H_5), 7.19 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.48–7.32 (м, 5H, C_6H_5), 7.71–7.65 (м, 4H, C_6H_5), 9.55 (с, 1H, NH), 12.24–11.95 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 111.6, 116.0, 119.8, 123.6, 125.3, 128.9, 129.0, 129.3, 132.8, 138.3, 145.5, 156.8, 160.4 м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 296.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: С 69.13, Н 4.44, N 4.74, знайдено: С 69.00, Н 4.32, N 4.61.

3-Гідрокси-N-феніл-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (23Ab). Вихід 0.725 г, 78%, безбарвні кристали, Т пл. 254–255 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.36 (с, 3H, Me), 7.09 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.16 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.21 (д, J = 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.38–7.31 (м, 3H, Ar), 7.48 (д, J = 8.3 Гц, 1H, Ar), 7.50 (с, 1H, Ar),

7.66 (дд, $J = 8.5, 0.9$ Гц, 1H, C₆H₄), 9.54 (с, 1H, NH), 12.15–12.03 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 20.9$ (+), 111.4 (о), 115.9 (+), 119.8 (+), 122.5 (+), 123.6 (+), 125.8 (+), 128.9 (+), 129.2 (+), 129.8 (+), 132.7 (о), 138.3 (о), 138.6 (о), 145.7 (о), 156.8 (о), 160.4 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 310.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₅NO₂S: С 69.88, Н 4.89, N 4.53, знайдено: С 69.72, Н 4.81, N 4.45.

3-Гідрокси-N-феніл-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (23Ac). Вихід 0.717 г, 77%, безбарвні кристали, Т пл. 267–268 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.33$ (с, Me), 7.09 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, C₆H₅), 7.12 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.27 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.35 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, C₆H₅), 7.58 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.66 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 9.53 (с, 1H, NH), 12.22–11.98 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 20.8$ (+), 110.9 (о), 115.5 (+), 119.8 (+), 123.6 (+), 125.2 (+), 128.9 (+), 129.8 (+), 130.1 (о), 138.4 (о), 138.8 (о), 145.8 (о), 156.9 (о), 160.5 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 310.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₅NO₂S: С 69.88, Н 4.89, N 4.53, знайдено: С 69.75, Н 4.79, N 4.47.

3-Гідрокси-N-феніл-5-(4-(трифторометокси)феніл)тіофен-2-карбоксамід (23Ad). Вихід 1.074 г, 94%, безбарвні кристали, Т пл. 294–295 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 7.13$ –7.06 (м, 1H, Ar), 7.21 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.39–7.31 (м, 2H, Ar), 7.45 (дд, $J = 8.8, 0.8$ Гц, 2H, Ar), 7.66 (дд, $J = 8.6, 1.1$ Гц, 2H, Ar), 7.86–7.79 (м, 2H, Ar), 9.57 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 112.4$ (о), 116.9 (+), 119.8 (+), 120.0 (к, $J = 256.7$ Гц, о), 121.8 (+), 123.6 (+), 127.4 (+), 128.9 (+), 132.1 (о), 138.3 (о), 143.6 (о), 148.5 (о), 156.8 (о), 160.3 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 380.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₂F₃NO₃S: С 56.99, Н 3.19, N 3.69, знайдено: С 56.77, Н 3.05, N 3.50.

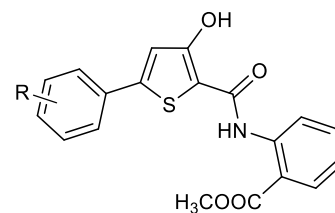
5-(4-Фторофеніл)-3-гідрокси-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (23Ae). Вихід 0.867 г, 92%, безбарвні кристали, Т пл. 270–271 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 7.09$ (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.14 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.29 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.35 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.66 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.74 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.8, J_{\text{HF}} = 5.3$ Гц, 2H, C₆H₄), 9.53 (с, 1H, NH), 12.40–11.82 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 111.6$ (о), 116.2 (+), 116.2 (д, $J = 21.9$ Гц, +), 119.8 (+), 123.6 (+),

127.6 (д, $J = 8.4$ Гц, +), 128.9 (+), 129.5 (д, $J = 3.0$ Гц, о), 138.3 (о), 144.4 (о), 156.8 (о), 160.4 (о), 162.4 (д, $J = 246.8$ Гц, о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 314.1$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{12}FNO_2S$: С 65.16, Н 3.86, N 4.47, знайдено: С 65.02, Н 3.78, N 4.32.

3-Гідрокси-N-феніл-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамід (23Af). Вихід 0.960 г, 88%, безбарвні кристали, Т пл. 262–263 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 7.10$ (т, $J = 6.8$ Гц, 1H, Ar), 7.40–7.27 (м, 3H, Ar, 4- $H_{\text{тіофен}}$), 7.77–7.61 (м, 4H, Ar), 8.01–7.96 (м, 2H, Ar), 9.56 (с, 1H, NH), 12.41–12.02 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 112.7, 117.5, 119.9, 121.7$ (к, $J = 3.8$ Гц), 123.7, 123.9 (к, $J = 272.5$ Гц), 125.4 (к, $J = 3.1$ Гц), 128.9, 129.4, 130.1 (к, $J = 31.4$ Гц), 130.5, 133.9, 138.2, 143.3, 156.7, 160.3 м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 364.1$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{12}F_3NO_2S$: С 59.50, Н 3.33, N 3.85, знайдено: С 59.33, Н 3.16, N 3.71.

5-(3-Ацетилфеніл)-3-гідрокси-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (23Ag). Вихід 0.912 г, 90%, безбарвні кристали, Т пл. 231–231 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.65$ (с, 3H, Me), 7.13–7.07 (м, 1H, Ar), 7.28 (с, 1H, 4- $H_{\text{тіофен}}$), 7.39–7.32 (м, 2H, Ar), 7.61 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.67 (дд, $J = 8.5, 1.0$ Гц, 2H, Ar), 7.99–7.92 (м, 2H, Ar), 8.15 (т, $J = 1.6$ Гц, 1H, Ar), 9.55 (с, 1H, NH), 12.26–11.99 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 26.9$ (+), 112.1 (о), 116.9 (+), 119.9 (+), 123.7 (+), 124.6 (+), 128.6 (+), 128.9 (+), 129.78 (+), 129.79 (+), 133.2 (о), 137.6 (о), 138.3 (о), 144.3 (о), 156.9 (о), 160.4 (о), 197.6 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 338.1$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{15}NO_3S$: С 67.64, Н 4.48, N 4.15, знайдено: С 67.50, Н 4.35, N 3.97.

Метил 3-(4-гідрокси-5-(фенілкарбамоїл)тіофен-2-іл)бензоат (23Ah). Вихід 0.94 г, 89%, безбарвні кристали, Т пл. 215–216 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.88$ (с, 3H, Me), 7.30 (с, 1H, 4- $H_{\text{тіофен}}$), 7.57–7.53 (м, 1H, C_6H_4), 7.88–7.78 (м, 1H, C_6H_4), 7.99–7.92 (м, 1H, C_6H_4), 8.15 (с, 1H, C_6H_4), 9.56 (с, 1H, NH), 12.36–11.98 (ш. с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 354.1$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{15}NO_4S$: С 64.58, Н 4.28, N 3.96, знайдено: С 64.46, Н 4.16, N 3.83.



Метил 2-(3-гідрокси-5-фенілтіофен-2-карбоксамідо)бензоати (23В).

Метил 2-(3-гідрокси-5-фенілтіофен-2-карбоксамідо)бензоат (23Ва).

Вихід 0.788 г, 74%, безбарвні кристали, Т пл. 182–183 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.89 (с, 3H, Me), 7.12 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}}$), 7.21–7.14 (м, 1H, Ar), 7.42–7.37 (м, 1H, Ar), 7.48–7.43 (м, 2H, Ar), 7.65–7.59 (м, 1H, Ar), 7.71–7.66 (м, 2H, Ar), 7.98 (дд, J = 7.9, 1.6 Гц, 1H, Ar), 8.65 (дд, J = 8.4, 0.6 Гц, 1H, Ar), 11.54 (с, 1H, NH), 12.17–11.98 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 52.4 (+), 112.6 (о), 116.0 (+), 116.7 (о), 121.5 (+), 122.7 (+), 125.3 (+), 129.1 (+), 129.3 (+), 130.8 (+), 132.8 (о), 133.9 (+), 140.1 (о), 146.3 (о), 156.5 (о), 160.3 (о), 166.8 (о) м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 354.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$: С 64.58, Н 4.28, N 3.96, знайдено: С 64.27, Н 4.14, N 3.79.

Метил 2-(3-гідрокси-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (23Вb). Вихід 0.752 г, 68%, безбарвні кристали, Т пл. 165–166 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.36 (с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, OMe), 7.09 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}}$), 7.24–7.14 (м, 2H, Ar), 7.36–7.31 (м, 1H, Ar), 7.51–7.45 (м, 2H, Ar), 7.61 (ддд, J = 8.7, 7.4, 1.7 Гц, 1H, Ar), 7.98 (дд, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H, Ar), 8.65 (дд, J = 8.5, 0.8 Гц, 1H, Ar), 11.53 (с, 1H, NH), 12.24–11.87 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 20.9 (+), 52.4 (+), 112.4 (о), 115.9 (+), 116.6 (о), 121.5 (+), 122.5 (+), 122.7 (+), 125.8 (+), 129.1 (+), 129.8 (+), 130.8 (+), 132.7 (о), 133.8 (+), 138.6 (о), 140.1 (о), 146.5 (о), 156.5 (о), 160.3 (о), 166.8 (о) м.ч. LC-MS (ESI): m/z = 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$: С 65.38, Н 4.66, N 3.81, знайдено: С 65.23, Н 4.50, N 3.77.

Метил 2-(3-гідрокси-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (23Вc). Вихід 0.817 г, 74%, безбарвні кристали, Т пл. 177–178 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.33 (с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, Me), 7.06 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}}$), 7.18 (т, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.26 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.57 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.66–7.59 (м, 1H, Ar), 7.98 (дд, J = 7.9, 1.2 Гц, 1H, Ar), 8.64 (д, J = 8.4 Гц, 1H, Ar), 11.52

(с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 20.8 (+), 52.4 (+), 111.9 (o), 115.5 (+), 116.6 (o), 121.5 (+), 122.6 (+), 125.2 (+), 129.8 (+), 130.1 (o), 130.8 (+), 133.8 (+), 138.8 (o), 140.1 (o), 146.5 (o), 156.7 (o), 160.4 (o), 166.8 (o)$ м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 368.1 [\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$: С 65.38, Н 4.66, N 3.81, знайдено: С 65.22, Н 4.53, N 3.71.

Метил 2-(3-гідрокси-5-(4-(трифторометокси)феніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (23Vd). Вихід 1.120 г, 85%, безбарвні кристали, Т пл. 200–201 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.89$ (с, 3H, Me), 7.15 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.22–7.16 (м, 1H, Ar), 7.44 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.65–7.59 (м, 1H, Ar), 7.86–7.79 (м, 2H, Ar), 7.99 (дд, $J = 8.0, 1.6$ Гц, 1H, Ar), 8.63 (дд, $J = 8.5, 0.9$ Гц, 1H, Ar), 11.54 (с, 1H, NH), 12.38–12.00 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 52.4 (+), 113.3 (o), 116.7 (o), 116.9 (+), 120.0$ (к, $J = 257.1$ Гц, o), 121.6 (+), 121.8 (+), 122.8 (+), 127.4 (+), 130.8 (+), 132.1 (o), 133.9 (+), 139.9 (o), 144.5 (o), 148.6 (o), 156.4 (o), 160.2 (o), 166.8 (o) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 438.0 [\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$: С 54.92, Н 3.23, N 3.20, знайдено: С 54.77, Н 3.11, N 3.06.

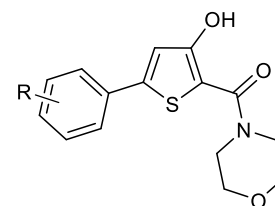
Метил 2-(5-(4-фторофеніл)-3-гідрокситіофен-2-карбоксамідо)бензоат (23Ve). Вихід 0.840 г, 75%, безбарвні кристали, Т пл. 219–220 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.90$ (с, 3H, Me), 7.08 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.18 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.29 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.66–7.54 (м, 1H, Ar), 7.74 (дд, $J = 8.7, 5.3$ Гц, 2H, Ar), 7.99 (дд, $J = 7.9, 1.3$ Гц, 1H, Ar), 8.63 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 11.51 (с, 1H, NH), 12.22–11.95 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 52.4 (+), 112.6 (o), 116.20$ (д, $J = 21.9$ Гц, +), 116.24 (+), 116.7 (o), 121.5 (+), 122.7 (+), 127.6 (д, $J = 8.4$ Гц, +), 129.5 (д, $J = 3.1$ Гц, o), 130.8 (+), 133.8 (+), 140.1 (o), 145.2 (o), 156.5 (o), 160.3 (o), 162.5 (д, $J = 246.8$ Гц, o), 166.8 (o) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 372.1 [\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FNO}_4\text{S}$: С 61.45, Н 3.80, N 3.77, знайдено: С 61.34, Н 3.72, N 3.72.

Метил 2-(3-гідрокси-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (23Vf). Вихід 1.153 г, 91%, безбарвні кристали, Т пл. 162–163 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.90$ (с, 3H, Me), 7.22–7.15 (м, 1H,

Ar), 7.26 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.65–7.58 (м, 1H, Ar), 7.69 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.75 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 8.03–7.93 (м, 3H, Ar), 8.65 (дд, $J = 8.5, 0.8$ Гц, 1H, Ar), 11.58 (с, 1H, NH), 12.17 (с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 52.4$ (+), 113.9 (+), 116.8 (о), 117.5 (+), 118.0 (о), 121.6 (+), 121.72 (к, $J = 3.7$ Гц, +), 122.8 (+), 123.94 (к, $J = 272.8$ Гц, о), 125.41 (к, $J = 3.7$ Гц, +), 129.4 (+), 130.15 (к, $J = 31.9$ Гц, о), 130.5 (+), 130.8 (+), 133.9 (о), 140.0 (о), 144.2 (о), 156.4 (о), 160.2 (о), 166.9 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 422.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$: С 57.01, Н 3.35, N 3.32, знайдено: С 56.88, Н 3.17, N 3.21.

Метил 2-(5-(3-ацетилфеніл)-3-гідрокситіофен-2-карбоксамідо)бензоат (23Vg). Вихід 0.988 г, 83%, безбарвні кристали, Т пл. 194–195 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.65$ (с, 3H, Me), 3.90 (с, 3H, OMe), 7.21–7.16 (м, 1H, Ar), 7.21 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.67–7.57 (м, 2H, Ar), 8.02–7.91 (м, 3H, Ar), 8.15–8.12 (м, 1H, Ar), 8.64 (дд, $J = 8.5, 0.8$ Гц, 1H, Ar), 11.55 (с, 1H, NH), 12.42–11.91 (ш.с, 1H, OH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 26.9$ (+), 52.4 (+), 113.2 (о), 116.7 (о), 116.9 (+), 121.5 (+), 122.8 (+), 124.5 (+), 128.6 (+), 129.8 (+), 130.8 (+), 133.2 (о), 133.9 (+), 137.6 (о), 140.0 (о), 145.1 (о), 156.5 (о), 160.2 (о), 166.8 (о), 197.6 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 396.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$: С 63.79, Н 4.33, N 3.54, знайдено: С 63.63, Н 4.26, N 3.52.

Метил 2-(3-гідрокси-5-(3-(метоксикарбоніл)феніл)тіофен-2-карбоксамідо)бензоат (23Vh). Вихід 0.99 г, 80%, безбарвні кристали, Т пл. 183–184 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.88$ (с, 3H, Me), 3.90 (с, 3H, Me), 7.25 (с, 1H, 4-Нтіофен), 7.56–7.51 (м, 1H, C_6H_4), 7.67–7.59 (м, 1H, Ar), 7.88–7.78 (м, 1H, C_6H_4), 8.05–7.92 (м, 3H, C_6H_4), 8.13 (с, 1H, C_6H_4), 8.65 (дд, $J = 8.5, 0.8$ Гц, 1H, Ar), 11.56 (с, 1H, NH), 12.46–11.97 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 412.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$: С 61.30, Н 4.16, N 3.40, знайдено: С 61.18, Н 4.08, N 3.32.



(3-Гідрокси-5-арилтіофен-2-іл)(морфоліно)-метанони (23C).

(3-Гідрокси-5-фенілтіофен-2-іл)(морфоліно)метанон (23Ca). Вихід 0.548 г, 63%, безбарвні кристали, Т пл. 133–134 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.62\text{--}3.58$ (м, 4Н, CH_2), 3.64 (дд, $J = 5.1, 3.3$ Гц, 4Н, CH_2), 7.08 (с, 1Н, 4-Нтіофен), 7.40–7.32 (м, 1Н, C_6H_5), 7.47–7.41 (м, 2Н, C_6H_5), 7.66–7.61 (м, 2Н, C_6H_5), 11.25–11.10 (ш.с, 1Н, ОН) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 45.2$ (-), 66.2 (-), 108.5 (о), 115.8 (+), 125.2 (+), 128.8 (+), 129.2 (+), 132.8 (о), 144.2 (о), 156.4 (о), 163.0 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 290.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: С 62.26, Н 5.23, N 4.84, знайдено: С 62.08, Н 5.11, N 4.69.

(3-Гідрокси-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-іл)(морфоліно)метанон (23Cb). Вихід 0.458 г, 50%, безбарвні кристали, Т пл. 127–128 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.34$ (с, 3Н, Me), 3.63–3.58 (м, 4Н, CH_2), 3.68–3.63 (м, 4Н, CH_2), 7.06 (с, 1Н, 4-Нтіофен), 7.18 (д, $J = 7.5$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.31 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.47–7.41 (м, 2Н, C_6H_4), 11.24 (с, 1Н, ОН) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 20.9, 45.2, 66.2, 108.1, 115.7, 122.4, 125.7, 129.1, 129.5, 132.7, 138.5, 144.4, 156.9, 163.2$ м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 304.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: С 63.35, Н 5.65, N 4.62, знайдено: С 63.14, Н 5.47, N 4.50.

(3-Гідрокси-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-іл)(морфоліно)метанон (23Cc). Вихід 0.566 г, 62%, безбарвні кристали, Т пл. 173–174 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.32$ (с, 3Н, Me), 3.61 (с, 4Н, CH_2), 3.63 (с, 4Н, CH_2), 7.03 (с, 1Н, 4-Нтіофен), 7.24 (д, $J = 7.6$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7.53 (д, $J = 7.7$ Гц, 2Н, C_6H_4), 11.33–11.13 (ш.с, 1Н, ОН) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 20.8, 45.2, 66.2, 107.7, 115.2, 125.1, 129.7, 130.0, 138.4, 144.5, 156.8, 163.2$ м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 304.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: С 63.35, Н 5.65, N 4.62, знайдено: С 63.20, Н 5.49, N 4.49.

(3-Гідрокси-5-(4-(трифторометокси)феніл)тіофен-2-іл)(морфоліно)метанон (23Cd). Вихід 0.920 г, 82%, безбарвні кристали, Т пл.

154–155 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.61–3.54 (м, 4Н, CH_2), 3.64 (дд, J = 5.4, 3.5 Гц, 4Н, CH_2), 7.10 (с, 1Н, 4-Нтіофен), 7.43 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.8$, $J_{\text{HF}} = 0.8$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7.79–7.73 (м, 2Н, C_6H_4), 11.13 (с, 1Н, ОН) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 45.2 (-), 66.2 (-), 116.7 (+), 120.0 (к, $J = 256.6$ Гц, о), 121.7 (+), 127.2 (+), 132.1 (о), 142.3 (о), 148.3 (о), 155.9 (о), 162.8 (о) м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 374.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$: С 51.47, Н 3.78, N 3.75, знайдено: С 51.29, Н 3.69, N 3.60.

(5-(4-Фторофеніл)-3-гідрокситіофен-2-іл)(морфоліно)метанон (23Ce).

Вихід 0.695 г, 75%, безбарвні кристали, Т пл. 89–90 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.59 (с, 4Н, CH_2), 3.63 (с, 4Н, CH_2), 7.05 (с, 1Н, 4-Нтіофен), 7.27 (т, $J = 8.4$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7.68 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.0$, $J_{\text{HF}} = 4.7$ Гц, 2Н, C_6H_4), 11.18 (с, 1Н, ОН) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 45.2, 66.3, 108.6, 115.9, 116.2 (д, $J = 21.9$ Гц), 127.5 (д, $J = 8.5$ Гц), 129.5 (д, $J = 3.3$ Гц), 143.1, 156.4, 162.3 (д, $J = 246.6$ Гц), 162.9 м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 308.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{S}$: С 58.62, Н 4.59, N 4.56, знайдено: С 58.40, Н 4.48, N 4.46.

(3-Гідрокси-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-іл)(морфоліно)метанон (23Cf).

Вихід 0.730 г, 68%, безбарвні кристали, Т пл. 140–141 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.62–3.58 (м, 4Н, CH_2), 3.70–3.62 (м, 4Н, CH_2), 7.24 (с, 1Н, 4-Нтіофен), 7.74–7.63 (м, 2Н, C_6H_4), 8.08–7.83 (м, 2Н, C_6H_4), 11.19 (с, 1Н, ОН) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 45.2, 66.2, 109.9, 117.4, 121.5 (д, $J = 3.5$ Гц), 123.9 (д, $J = 272.7$ Гц), 125.1 (д, $J = 3.4$ Гц), 129.2, 130.0 (дд, $J = 31.4$ Гц), 130.4, 133.9, 141.9, 156.2, 162.8 м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 358.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$: С 53.78, Н 3.95, N 3.92, знайдено: С 53.75, Н 3.89, N 3.81.

1-(3-(4-Гідрокси-5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл)феніл)етанон (23Cg).

Вихід 0.745 г, 75%, безбарвні кристали, Т пл. 147–148 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.64 (с, 3Н, Me), 3.61 (д, $J = 4.5$ Гц, 4Н, CH_2), 3.65 (д, $J = 4.6$ Гц, 4Н, CH_2), 7.19 (с, 1Н, 4-Нтіофен), 7.59 (т, $J = 7.8$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.90 (д, $J = 7.9$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.95 (д, $J = 7.8$ Гц, 1Н, C_6H_4), 8.10 (с, 1Н, C_6H_4), 11.20 (с, 1Н, ОН) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 26.9, 45.1, 66.2, 109.1, 116.7, 124.4, 128.4,

129.7, 129.7, 133.2, 137.6, 143.0, 156.5, 162.9, 197.6 м.ч. LC-MS (ESI): $m/z = 332.1$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{17}NO_4S$: С 61.62, Н 5.17, N 4.23, знайдено: С 61.45, Н 5.03, N 4.10.

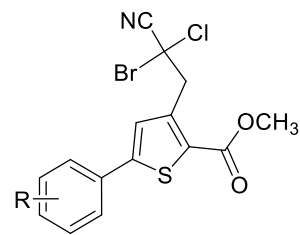
Метил 3-(4-гідрокси-5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл)бензоат (23Ch).
 Вихід 0.80 г, 77%, безбарвні кристали, Т пл. 145-146 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.61$ (с, 4Н, CH_2), 3.63 (с, 4Н, CH_2), 3.88 (с, 3Н, Me), 7.20 (с, 1Н, 4-Нтіофен), 7.56-7.51 (м, 1Н, Ar), 7.88–7.78 (м, 1Н, C_6H_4), 8.00 (с, 1Н, C_6H_4), 8.09 (с, 1Н, C_6H_4), 11.22 (с, 1Н, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 348.1$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{17}NO_5S$: С 58.78, Н 4.93 N 4.03, знайдено: С 58.64, Н 7.77, N 4.05.

3-(5-Арил-2-катметокситіофен-3-іл)-2-бромо-2-хлоропропіонітрили (25). Загальна методика синтезу.

Метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилат **8** (5 ммоль) додавали до 40% водного HBr (1.5 мл, 10 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °С, ретельно розтирали осад, та охолоджували до -5 °С. При перемішуванні прикрашували насичений розчин 0.35 г (5 ммоль) нітриту натрію за температури не вище 0°С. До суміші $CuBr_2$ (5 мг), 2-хлороакрилонітрилу (0.5 мл, 6.3 ммоль) та ацетону (20 мл) при інтенсивному перемішуванні прикрапували холодний розчин свіжоприготованої діазосоли. Швидкість додавання підбирали так, щоб азот виділявся зі швидкістю 2–3 бульбашки за секунду (час додавання 0.1–0.2 год). Суміш перемішували до тих пір, поки азот більше не виділявся, після чого додавали 100 мл води. Утворений осад відфільтровували та перекристалізовували з метанолу.

Синтез метил **3-(2-бромо-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-арилтіофен-2-карбоксилатів (26)** проводили аналогічно, бромоарилюванням метил 2-хлороакрилату.

3-(5-Арил-2-катметокситіофен-3-іл)-2-бромо-2-хлоропропіонітрили (25).



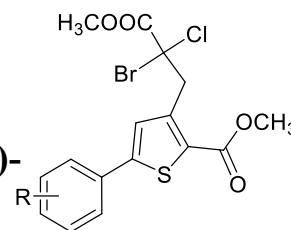
Метил 3-(2-бромо-2-хлоро-2-ціаноетил)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (25a). Вихід 1.27 г, 66 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 117-118 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.85 (с, 3H, Me), 4.45 (д, J = 14.2 Гц, 1H, CH_2), 4.52 (д, J = 14.2 Гц, 1H, CH_2), 7.55–7.42 (м, 3H), 7.71 (с, 1H), 7.75–7.72 (м, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 44.8, 49.0, 52.4, 116.2, 125.9, 127.8, 128.9, 129.5, 131.9, 140.4, 147.9, 161.8 м.ч. MS (ESI): m/z = 383.94 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2\text{S}$: С 46.84, Н 2.88, N 3.64, знайдено: С 46.72, Н 2.79, N 3.52.

Метил 3-(2-бромо-2-хлоро-2-ціаноетил)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (25b). Вихід 1.24 г, 62 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 101-102 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.31 (с, 3H, Me), 3.85 (с, 3H, Me), 4.44 (д, J = 14.2 Гц, 1H, CH_2), 4.50 (д, J = 14.2 Гц, 1H, CH_2), 7.26 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C_6H_4), 7.55 (д, J = 8.0 Гц, 2H, C_6H_4), 7.67 (с, 1H, H-тіофен) м.ч. MS (ESI): m/z = 398.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_2\text{S}$: С 48.20, Н 3.29, N 3.51, знайдено: С 48.06, Н 3.22, N 3.40.

Метил 3-(2-бромо-2-хлоро-2-ціаноетил)-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксилат (25c). Вихід 1.47 г, 73 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 135-136 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.84 (с, 3H, Me), 4.45 (д, J = 14.2 Гц, 1H, CH_2), 4.51 (д, J = 14.2 Гц, 1H, CH_2), 7.28 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, $J_{\text{HF}} = 7.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.67 (дд, $J_{\text{HH}} = 7.8$, $J_{\text{HF}} = 5.5$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.71 (с, 1H, H-тіофен) м.ч. MS (ESI): m/z = 402.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrClFNO}_2\text{S}$: С 44.74, Н 2.50, N 3.48, знайдено: С 44.68, Н 2.40, N 3.50.

Метил 3-(2-бромо-2-хлоро-2-ціаноетил)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (25d). Вихід 1.49 г, 66 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 98-99 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.86 (с, 3H, Me), 4.44 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH_2), 4.52 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH_2), 7.59–7.52

(м, 1H, C₆H₄), 7.66 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C₆H₄), 7.78–7.68 (м, 2H), 7.93 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 452.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₆H₁₀BrClF₃NO₂S: С 42.45, Н 2.23, N 3.09, знайдено: С 42.4, Н 2.09, N 2.98.



Метил 3-(2-бromo-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-арилтіофен-2-карбоксилати (26).

Метил 3-(2-бromo-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (26a). Вихід 1.25 г, 60 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 127-128 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.85$ (с, 3H, Me), 3.88 (с, 3H, Me), 4.45 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂), 4.51 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂), 7.55–7.40 (м, 3H), 7.78–7.72 (м, 3H) м.ч. MS (ESI): $m/z = 417.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₆H₁₄BrClO₄S: С, 46.01, Н, 3.38, знайдено: С 45.93, Н 3.24.

Метил 3-(2-бromo-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (26b). Вихід 1.40 г, 65 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 131-132 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.34$ (с, 3H, Me), 3.85 (с, 3H, Me), 3.88 (с, 3H, Me), 4.45 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂), 4.50 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂), 7.25 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.56 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.78 (с, 1H) м.ч. MS (ESI): $m/z = 431.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₁₆BrClO₄S: С 47.30, Н 3.74, знайдено: С 47.18, Н 3.65.

Метил 3-(2-бromo-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксилат (26c). Вихід 1.63 г, 75 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 131-132 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.85$ (с, 3H, Me), 3.87 (с, 3H, Me), 4.44 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂), 4.51 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂), 7.30 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, $J_{\text{HF}} = 7.4$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.69 (дд, $J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц, $J_{\text{HF}} = 5.5$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.79 (с, 1H) м.ч. MS (ESI): $m/z = 435.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₆H₁₃BrClFO₄S: С 44.11, Н 3.01, знайдено: С 44.03, Н 2.89.

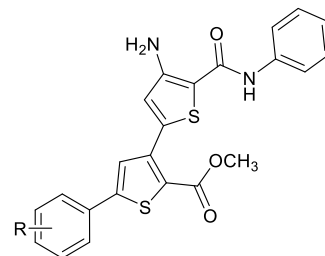
Метил 3-(2-бromo-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (26d). Вихід 1.82 г, 75%, світлокоричневі кристали, Т пл. 108-109 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta =$

3.86 (с, 3H, Me), 3.88 (с, 3H, Me), 4.46 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂), 4.53 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂), 7.63–7.52 (м, 2H, C₆H₄), 7.70 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C₆H₄), 7.96–7.76 (м, 2H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): $m/z = 485.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₁₃BrClF₃O₄S: С 42.04, Н 2.70, знайдено: С 41.93, Н 2.59.

Метил 4-аміно-5'-арил-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилати (27) та диметил 4-аміно-5'-арил-[2,3'-бітіофен]-2',5'-дикарбоксилати (28). Загальна методика синтезу.

Розчин 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилу **25** (2 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали по краплях при перемішуванні до розчину відповідного меркаптопохідного (2.02 ммоль) в 1М розчині MeONa в метанолі (6 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали оцтову кислоту (20 мл, $\omega = 2\%$). Продукт відфільтровували і перекристалізували з суміші метанол-ДМФА.

Метил 4-аміно-5'-арил-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилати (27).



Метил 4-аміно-5'-феніл-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (27a). Вихід 0.66 г, 76 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 245-246 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.79$ (с, 3H, Me), 6.56 (с, 2H, NH₂), 7.09–7.02 (м, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.47–7.37 (м, 5H), 7.58 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.66 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 9.33 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 435.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₃H₁₈N₂O₃S₂: С 63.58, Н 4.18 N 6.45, знайдено: С 63.45, Н 4.09, N 6.36.

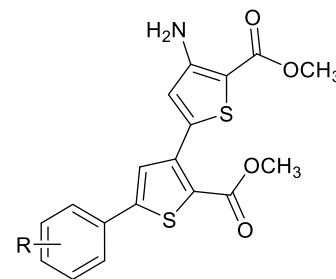
Метил 4-аміно-5-(фенілкарбамоїл)-5'-(4-метилфеніл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (27b). Вихід 0.64 г, 71 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 238-239 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 2.34$ (с, 3H, Me), 3.78 (с, 3H, Me), 6.58 (с,

2H, NH₂), 7.03 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.32–7.27 (м, 5H), 7.56 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.67 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 9.33 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 449.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₂₀N₂O₃S₂: С 64.27, Н 4.49, N 6.25, знайдено: С 64.13, Н 4.37, N 6.19.

Метил 4-аміно-5'-(4-фторофеніл)-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (27с). Вихід 0.72 г, 80 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 238-239 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.79$ (с, 3H, Me), 6.56 (с, 2H, NH₂), 7.05 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.40–7.26 (м, 5H), 7.80–7.66 (м, 4H), 9.33 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 453.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₃H₁₇FN₂O₃S₂: С 61.05, Н 3.79, N 6.19, знайдено: С 59.91, Н 3.68, N 6.07.

Метил 4-аміно-5-(фенілкарбамоїл)-5'-(3-(трифторометил)феніл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (27d). Вихід 0.72 г, 72 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 236-237 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.78$ (с, 3H, Me), 6.57 (с, 2H, NH₂), 7.04 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.30 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.32 (с, 1H), 7.72–7.66 (м, 3H), 7.76 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.91 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.94 (с, 1H), 9.31 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 503.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S₂: С 57.36, Н 3.41, N 5.57, знайдено: С 57.22, Н 3.33, N 5.46.

Диметил 4-аміно-5'-арил-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилати (28).



Диметил 4-аміно-5'-феніл-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилат (28a). Вихід 0.47 г, 63 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 198-199 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.79$ (с, 6H, Me), 6.51 (с, 2H, NH₂), 7.05 (с, 1H), 7.26 (с, 1H), 7.45–7.35 (м, 3H), 7.69–7.61 (м, 2H) м.ч. MS (ESI): $m/z = 374.0$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₅NO₄S₂: С 57.89, Н 4.05, N 3.75, знайдено: С 57.77, Н 3.96, N 3.68.

Диметил 4-аміно-5'-(4-метилфеніл)-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилат (28b). Вихід 0.54 г, 70 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 203-204 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.35 (с, 3H, Me), 3.78 (с, 3H, Me), 3.80 (с, 3H, Me), 6.50 (с, 2H, NH₂), 7.02 (с, 1H), 7.27-7.22 (м, 3H), 7.52 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H) м.ч. MS (ESI): *m/z* = 388.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₇NO₄S₂: С 58.90, Н 4.42, N 3.62, знайдено: С 58.78, Н 4.33, N 3.50.

Диметил 4-аміно-5'-(4-фторофеніл)-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилат (28c). Вихід 0.57 г, 73 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 185-186 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.78 (с, 3H, Me), 3.80 (с, 3H, Me), 6.54 (с, 2H, NH₂), 7.07 (с, 1H), 7.29–7.22 (м, 3H), 7.64 (дд, *J*_{HH} = 7.4 Гц, *J*_{HF} = 5.5 Гц, 2H) м.ч. MS (ESI): *m/z* = 392.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₄FNO₄S₂: С 55.23, Н 3.61, N 3.58, знайдено: С 55.11, Н 3.49, N 3.56.

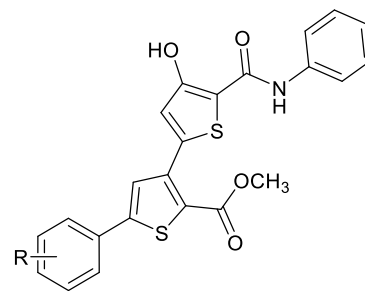
Диметил 4-аміно-5'-(3-(трифторометил)феніл)-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилат (28d). Вихід 0,66 г, 75 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 199-200 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.78 (с, 3H, Me), 3.80 (с, 3H, Me), 6.53 (с, 2H, NH₂), 7.11 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 7.68-7.64 (м, 1H), 7.71 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.90 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H) м.ч. MS (ESI): *m/z* = 442.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₄F₃NO₄S₂: С 51.70, Н 3.20, N 3.17, знайдено: С 51.58, Н 3.09, N 3.05.

Метил 4-гідрокси-5'-арил-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилати (29) та диметил 4-гідрокси-5'-арил-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилати (30). Загальна методика синтезу.

Розчин метил 3-(2-бромо-2-хлоро-3-метокси-3-оксопропіл)-5-арилтіофен-2-карбоксилату (26) (2 ммоль) в метанолі (10 мл) докрапували при перемішуванні до суміші відповідного тіолу (2.02 ммоль) і розчину MeONa в MeOH (6 мл, 1M) при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником, при перемішуванні, протягом 1 години. Потім розчинник відганяли при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали

оцтову кислоту (20 мл, $\omega = 2\%$). Продукт відфільтровували і перекристалізували з суміші метанол-ДМФА.

Метил 4-гідрокси-5'-арил-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилати (29).



Метил 4-гідрокси-5'-феніл-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (29a). Вихід 0.65 г, 75 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 257-258 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.81$ (с, 3H, Me), 7.11-7.07 (м, Гц, 1H), 7.19 (с, 1H), 7.48–7.32 (м, 6H), 7.71-7.65 (м, 4H), 9.59 (с, 1H, NH), 11.67-11.26 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 436.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$: С 63.43, Н 3.93, N 3.22, знайдено: С 63.31, Н 3.82, N 3.24.

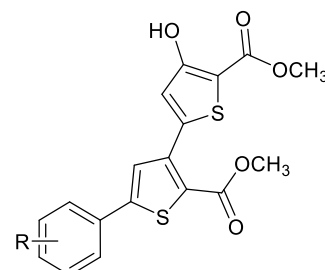
Метил 4-гідрокси-5-(фенілкарбамоїл)-5'-(4-метилфеніл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (29b). Вихід 0.64 г, 71 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 271-272 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.82$ (с, 3H, Me), 7.09 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.18 (с, 1H), 7.27 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.31 (с, 1H), 7.42-7.36 (м, 2H), 7.60 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 9.58 (с, 1H, NH), 11.63-11.28 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 450.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$: С 64.12, Н 4.26, N 3.12, знайдено: С 63.98, Н 4.17, N 3.01.

Метил 5'-(4-фторофеніл)-4-гідрокси-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (29c). Вихід 0.73 г, 80 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 276-278 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.83$ (с, 3H, Me), 7.11-7.06 (м, 1H), 7.19 (с, 1H), 7.29–7.25 (м, 2H), 7.31 (с, 1H), 7.38 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.68 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.74 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.6$, $J_{\text{HF}} = 5.4$ Гц, 2H), 9.59 (с, 1H, NH), 11.52-11.40 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 454.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}_2$: С 60.92, Н 3.56, N 3.09, знайдено: С 60.81, Н 3.43, N 2.97.

Метил 4-гідрокси-5-(фенілкарбамоїл)-5'-(3-(трифторометил)феніл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (29d). Вихід 0.78 г, 77 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 265-266 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.82$ (с, 3H, Me), 7.11-7.06 (м,

1H), 7.18 (с, 1H), 7.40–7.25 (м, 4H), 7.79–7.60 (м, 3H), 8.00–7.93 (м, 2H), 9.59 (с, 1H, NH), 11.60–11.33 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 504.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{24}H_{16}F_3NO_4S_2$: С 57.25, Н 3.20, N 2.78, знайдено: С 57.11, Н 3.13, N 2.67.

Диметил 4-гідрокси-5'-арил-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилати (30).



Диметил 4-гідрокси-5'-феніл-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилат (30a). Вихід 0.55 г, 74 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 211–212 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.81$ (с, 3H, Me), 3.83 (с, 3H, Me), 7.16 (с, 1H), 7.33 (с, 1H), 7.47–7.38 (м, 3H, C_6H_5), 7.77–7.67 (м, 2H, C_6H_5), 10.80–10.54 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 375.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{14}O_5S_2$: С 57.74, Н 3.77, знайдено: С 57.62, Н 3.66.

Диметил 4-гідрокси-5'-(4-метилфеніл)-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилат (30b). Вихід 0.60 г, 77 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 202–203 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.80$ (с, 3H, Me), 3.83 (с, 3H, Me), 7.17 (с, 1H), 7.25 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.34 (с, 1H), 7.61 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C_6H_4), 10.90–10.51 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 389.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{16}O_5S_2$: С 58.75, Н 4.15, знайдено: С 58.68, Н 4.02.

Диметил 5'-(4-фторофеніл)-4-гідрокси-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилат (30c). Вихід 0.64 г, 81 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 224–225 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.81$ (с, 3H, Me), 3.84 (с, 3H, Me), 7.17 (с, 1H), 7.30 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.34 (с, 1H), 7.79 (дд, $J_{HH} = 8.4$, $J_{HF} = 5.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 10.99–10.42 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 392.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{16}O_5S_2$: С 55.23, Н 3.61, знайдено: С 55.11, Н 3.49.

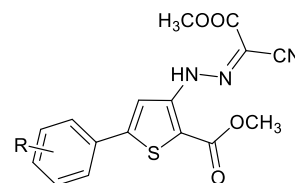
Диметил 4-гідрокси-5'-(3-(трифторометил)феніл)-[2,3'-бітіофен]-2',5-дикарбоксилат (30d). Вихід 0.71 г, 80 %, світлокоричневі кристали, Т пл. 207–208 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.82$ (с, 3H, Me), 3.84 (с, 3H, Me),

7.16 (с, 1H), 7.34 (с, 1H), 7.75–7.65 (м, 2H, C₆H₄), 8.00–7.95 (м, 2H, C₆H₄), 10.74–10.50 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 443.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₃F₃O₅S₂: С 51.58, Н 2.96, знайдено: С 51.46, Н 2.85.

Метил 3-(2-(1-ціано-2-метокси-2-оксоетіліден)гідразинейл)-5-арилтіофен-2-карбоксилати (32). Загальна методика синтезу.

Розчиняли 2 ммоль 3-аміно-5-арил-2-карбметокситіофену в 1.96 мл (0.02 моль, $d = 1.13$ г/мл, $w = 33\%$) HCl при температурі 50 °С. При охолодженні до 0 °С, до цієї суміші порціями додавали 0.35 г (5 ммоль) NaNO₂. Отриманий розчин діазосолі додавали невеликими порціями, при інтенсивному перемішуванні до охолодженої (0-5 °С) суспензії, яку готували з 30 мл метанолу, 2.72 г (20 ммоль) AcONa×3H₂O та 0.25 мл (3 ммоль) метил ціаноацетату. Отриману суміш перемішували протягом 4 год при кімнатній температурі, після чого розчинник упарили під вакуумом, а залишок розводили водою (50 мл) і утворений осад відфільтрували та перекристалізовували з метанолу. Отримані кристали сушили на повітрі, продукти – кристалічні сполуки оранжевого кольору.

Метил 3-(2-(1-ціано-2-метокси-2-оксоетіліден)-гідразинейл)-5-арилтіофен-2-карбоксилати (32).



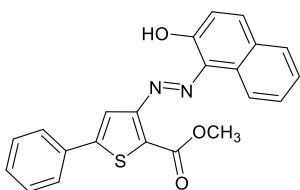
Метил 3-(2-(1-ціано-2-метокси-2-оксоетіліден)гідразинейл)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (32a). Вихід 0.47 г, 68 %, оранжеві кристали, Т пл. 184 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.87$ (с, 3H, Me), 3.90 (с, 3H, Me), 7.50–7.44 (м, 3H), 7.85–7.57 (м, 3H), 11.63 (с, 0.2 H, NH), 13.87 (с, 0.8 H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 344.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для C₁₆H₁₃N₃O₄S: С 55.97, Н 3.82, N 12.24, знайдено: С 55.85, Н 3.77, N 12.12.

Метил 3-(2-(1-ціано-2-метокси-2-оксоетіліден)гідразинейл)-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (32b). Вихід 0.46 г, 65%, оранжеві кристали, Т пл. 169 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.87$ (с, 3H, Me), 3.91 (с, 3H, Me), 7.25 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C₆H₄), 7.35–7.30 (м, 1H, C₆H₄), 7.50–7.44 (м, 2H,

C_6H_4), 7.63 (с, 1H, тiофен), 11.56 (с, 0.5 H, NH), 13.85 (с, 0.5 H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 358.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{15}N_3O_4S$: С 57.13, Н 4.23, N 11.76, знайдено: С 57.00, Н 4.11, N 11.66.

Метил 3-(2-(1-ціано-2-метокси-2-оксоетіліден)гідразинейл)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (32с). Вихід 0.54 г, 75%, оранжеві кристали, Т пл. 178-179 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.87$ (с, 3H, Me), 3.91 (с, 3H, Me), 7.29 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.64 (с, 1H, тiофен), 7.70 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C_6H_4), 11.56 (с, 0.5 H, NH), 13.97 (с, 0.5 H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 358.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{15}N_3O_4S$: С 57.13, Н 4.23, N 11.76, знайдено: С 57.04, Н 4.11, N 11.64.

Метил 3-(2-(1-ціано-2-метокси-2-оксоетіліден)гідразинейл)-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксилат (32d). Вихід 0.54 г, 75 %, оранжеві кристали, Т пл. 181-182 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.89$ (с, 3H, Me), 3.92 (с, 3H, Me), 7.30 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.64 (с, 1H, тiофен), 7.79 (дд, $J_{HH} = 8.8$, $J_{HF} = 5.3$ Гц, 2H, C_6H_4), 11.56 (с, 0.3 H, NH), 13.99 (с, 0.7 H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 362.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{12}FN_3O_4S$: С 53.18, Н 3.35, N 11.63, знайдено: С 53.04, Н 3.24, N 11.57.

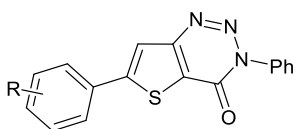


Метил 3-((2-гідроксинафталін-1-іл)діазеніл)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (33).

До метил 3-аміно-5-фенілтіофен-2-карбоксилату **8a** (2.33 г, 10 ммоль) додають 35 % HCl (2.2 мл, 20 ммоль). Суспензію нагрівають до 60 °С та добре розтирають. Розчин охолоджують до 0 °С і додають порціями насичений розчин натрій нітриту (0.69 г, 10 ммоль), підтримуючи температуру нижче 5 °С. Через 5 хв смолистий осад відфільтровують, а прозорий розчин повільно додають за інтенсивного перемішування до суміші β -нафтолу (1.44 г, 10 ммоль), NaOH (0.4 г, 10 ммоль), Na_2CO_3 (20 г, 188.7 ммоль) і 50 см³ води. Температуру підтримують

нижче 5 °С. Після додавання діазонієвої солі суміш перемішують 2 год за кімнатної температури і розбавляють водою (200 см³). Осад відфільтровують і перекристалізують з суміші етанол-ДМФА (2:1).

Вихід 3.15 г, 86 %, червоні кристали, Т пл. 211 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 16.28 (с, 1Н, ОН), 8.59 (д, J = 7.9 Гц, 1Н, Ar), 8.52 (д, J = 8.8 Гц, 1Н, Ar), 8.27–8.24 (м, 1Н, Ar), 8.03–8.00 (м, 1Н, Ar), 7.96–7.92 (м, 2Н, Ar), 7.83–7.78 (м, 1Н, Ar), 7.54–7.43 (м, 2Н, Ar), 7.40–7.34 (м, 1Н, Ar), 6.72–6.62 (м, 2Н, Ar), 3.94 (с, 3Н, Me). Елементний аналіз розраховано для C₂₂H₁₆N₂O₃S: С 68.03, Н 4.15, N 7.21, знайдено: С 65.92, Н 4.07, N 7.09.



3-Арил-6-арилтієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-они

(35). Загальна методика синтезу.

У колбу об'ємом 30 мл, оснащену магнітною мішалкою, вводять 1.06 мл 35 % НСІ (12 ммоль) та 1 ммоль 3-аміно-*N*-феніл-5-(*R*-феніл)тіофен-2-карбоксаміду **11А**. Суміш нагрівають при 50–60 °С протягом 1 хв та охолоджують у крижаній бані. За температури 0 °С та інтенсивного перемішування прикрапають розчин 0.21 г NaNO₂ (3 ммоль) в 1 мл води, після чого продовжують перемішування при 0 °С протягом 1 год. До суміші додають 20 мл води та продовжують перемішування за кімнатної температури протягом 4 год. Утворений осад фільтрують та перекристалізують з суміші етанол-ДМФА (1:2).

3,6-Дифенілтієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-он (35а). Вихід 0.20 г, 67 %, безбарвні кристали, Т пл. 257 °С. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 7.45–7.51 (м, 3Н, Ar), 7.54–7.65 (м, 5Н, Ar), 7.70–7.73 (м, 2Н, Ar), 7.78 (с, 1Н, Н-тіофен). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 119.5, 125.4, 126.7, 128.4, 129.4, 129.7, 130.2, 132.2, 135.5, 138.2, 153.3, 153.8, 155.1. Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₁₁N₃OS: С 66.87, Н 3.63, N 13.76, знайдено: С 66.56, Н 3.59, N 13.60.

3-Феніл-6-(3-метилфеніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-он (35b). Вихід 0.19 г, 60%, безбарвні кристали, *T* пл. 199 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.42 (с, 3H, Me), 7.19–7.42 (м, 3H), 7.68 (с, 1H), 7.56–7.68 (м, 3H), 7,70–7,75 (м, 2H), 7.76 (с, 1H, Н-тіофен). Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₃N₃OS: С 67.69, Н 4.10, N 13.16, знайдено: С 67.59, Н 3.99, N 13.01.

3-Феніл-6-(4-метилфеніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-он (35c). Вихід 0.24 г, 75%, безбарвні кристали, *T* пл. 224 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.42 (с, 3H, Me), 7.19–7.42 (м, 3H), 7.68 (с, 1H), 7.56–7.68 (м, 3H), 7,70–7,75 (м, 2H), 7,76 (с, 1H, Н-тіофен). Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₃N₃OS: С 67.69, Н 4.10, N 13.16, знайдено: С 67.55, Н 4.01, N 13.26.

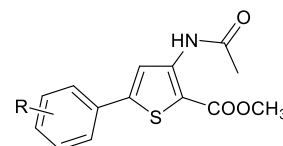
3-Феніл-6-(4-фторофеніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-он (35d). Вихід 0.24 г, 75%, безбарвні кристали, *T* пл. 280°С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 7.34-7.38 (м, 2H), 7.47-7.53 (м, 3H), 7.69 (дд, *J* = 7.9, 5.6 Гц, 2H), 7.67-7.71 (м, 2H), 7.81 (с, 1H) м.ч., MS (ESI): *m/z* = 324.05 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₁₀FN₃OS: С 63.15, Н 3.12, N 13.00, знайдено: С 62.97, Н 3.01, N 12.93.

3-Феніл-6-(3-(трифторометил)феніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-он (35e). Вихід 0.27 г, 72%, безбарвні кристали, *T* пл. 207 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 7.65 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, C₆H₄), 7.72 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, C₆H₄), 7.76 (с, 1H, Н-тіофен), 7.89 (с, 1H, C₆H₄), 8.05 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, C₆H₄). Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₀F₃N₃OS: С 57.91, Н 2.70, N 11.26, знайдено: С 57.80, Н 2.61, N 11.13.

3-Феніл-6-(3-ацетилфеніл)тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-он (35f). Вихід 0,26 г, 75%, безбарвні кристали, *T* пл. 229 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.74 (с, 3H), 7.45–7.51 (м, 3H), 7.61–7.65 (м, 2H), 7.69–7.76 (м, 4H), 7.80 (с, 1H). Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₃N₃O₂S: С 65.69, Н 3.77, N 12.10, знайдено: С 65.54, Н 3.71, N 12.00.

Загальна методика отримання амідів 36, 37, 38, 39 ацилюванням 2-заміщених 3-аміно-5-арил-4-*R*-тіофенів (8, 11А, 12).

До суміші 3 ммоль відповідного амініотіофену (**8**, **11A** чи **12**) та 0.56 мл (4 ммоль) триетиламіну в 10 мл діоксану при перемішуванні докрапували 3 ммоль хлороангідриду (ацетилхлориду чи хлороацетилхлориду). Суміш перемішували протягом 1 год при 50 °С, після чого охолоджували та розводили 40 мл води. Утворений осад відфільтровували та перекристалізовували з метанолу чи суміші метанол-ДМФА.



Метил 3-ацетамідо-5-фенілтіофен-2-карбоксилати (36).

Метил 3-ацетамідо-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (36a). Вихід 0.77 г, 93 %, білі кристали, Т пл. 120-121 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.56$ (с, 3H, Me), 3.74 (с, 3H, Me), 7.49–7.39 (м, 3H, C_6H_5), 7.71 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, C_6H_5), 8.11 (с, 1H, тіофен), 10.88 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 276.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: С 61.08, Н 4.76, N 5.09, знайдено: С 60.96, Н 4.65, N 4.99.

Метил 3-ацетамідо-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (36b). Вихід 0.79 г, 91 %, білі кристали, Т пл. 139-140 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.57$ (с, 3H, Me), 3.74 (с, 3H, Me), 7.24 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.53 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, C_6H_4), 8.11 (с, 1H, тіофен), 10.88 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 290.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: С 62.27, Н 5.23, N 4.84, знайдено: С 62.18, Н 5.12, N 4.71.

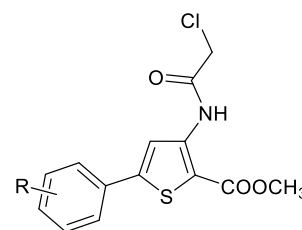
Метил 3-ацетамідо-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксилат (36c). Вихід 0.83 г, 94 %, білі кристали, Т пл. 147-148 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.57$ (с, 3H, Me), 3.74 (с, 3H, Me), 7.29–7.24 (м, 2H, C_6H_4), 7.70 (дд, $J_{\text{HH}} = 7.9$, $J_{\text{HF}} = 5.5$ Гц, 2H, C_6H_4), 8.11 (с, 1H, тіофен), 10.87 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 294.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_3\text{S}$: С 57.33, Н 4.12, N 4.78, знайдено: С 57.24, Н 4.01, N 4.69.

Метил 3-ацетамідо-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (36d). Вихід 0.93 г, 90 %, білі кристали, Т пл. 126-127 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.59$ (с, 3H, Me), 3.74 (с, 3H, Me), 7.76–7.65 (м, 2H, C_6H_4), 8.00–7.87

(м, 2H, C₆H₄), 8.13 (с, 1H, тіофен), 10.90 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 344.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₂F₃NO₃S: C 52.48, H 3.52, N 4.08, знайдено: C 52.37, H 3.40, N 4.01.

Метил 3-ацетамідо-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (36e). Вихід 0.79 г, 91%, білі кристали, T пл. 115-116 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.57 (с, 3H, Me), 3.75 (с, 3H, Me), 7.22 (д, J = 7.2 Гц, 1H, C₆H₄), 7.34-7.30 (м, 1H, C₆H₄), 7.50-7.38 (м, 2H, C₆H₄), 8.09 (с, 1H, тіофен), 10.87 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 290.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₅NO₃S: C 62.27, H 5.23, N 4.84, знайдено: C 62.15, H 5.10, N 4.73.

Метил 3-(2-хлороацетамідо)-5-арилтіофен-2-карбоксилати (37).



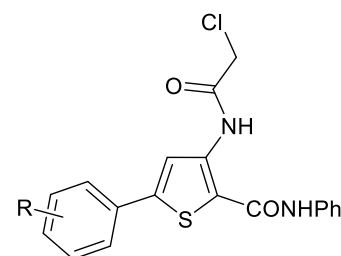
Метил 3-(2-хлороацетамідо)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (37a). Вихід 0.82 г, 88 %, білі кристали, 144-145 T пл. °C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.84 (с, 3H, Me), 4.50 (с, 2H, CH₂), 7.52-7.40 (м, 3H, C₆H₅), 7.74-7.60 (м, 2H, C₆H₅), 8.17 (с, 1H, тіофен), 10.76 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 310.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₁₂ClNO₃S: C 54.28, H 3.90, N 4.52, знайдено: C 54.16, H 3.81, N 4.39.

Метил 3-(2-хлороацетамідо)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (37b). Вихід 0.84 г, 86 %, білі кристали, T пл. 155 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.31 (с, 3H, Me), 3.83 (с, 3H, Me), 4.51 (с, 2H, CH₂), 7.24 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.54 (д, J = 7.6 Гц, 2H, C₆H₄), 8.18 (с, 1H, тіофен), 10.74 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 21.3, 43.5, 52.7, 109.8, 117.3, 126.1, 129.8, 130.3, 139.9, 143.6, 149.5, 163.7, 164.7 м.ч. MS (ESI): m/z = 324.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₄ClNO₃S: C 55.64, H 4.36, N 4.33, знайдено: C 55.52, H 4.27, N 4.25.

Метил 3-(2-хлороацетамідо)-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксилат (37c). Вихід 0.90 г, 92 %, білі кристали, T пл. 167 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.84 (с, 3H, Me), 4.51 (с, 2H, CH₂), 7.29-7.24 (м, 2H, C₆H₄), 7.65 (дд,

$J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{HF}} = 5.4$ Гц, 2H, C₆H₄), 8.18 (с, 1H, тіофен), 10.75 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 328.01$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₁₁ClFNO₃S: С 51.30, Н 3.38, N 4.27, знайдено: С 51.17, Н 3.29, N 4.12.

Метил 3-(2-хлороацетамідо)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (37d). Вихід 1.01 г, 89 %, білі кристали, 117-118 Т пл. °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 3.84$ (с, 3H, Me), 4.52 (с, 2H, CH₂), 7.71-7.66 (м, 1H, C₆H₄), 7.76 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, C₆H₄), 8.10–7.92 (м, 2H, C₆H₄), 8.18 (с, 1H, тіофен), 10.76 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 378.01$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₁ClF₃NO₃S: С 47.69, Н 2.94, N 3.71, знайдено: С 47.56, Н 2.83, N 3.67.



3-(2-Хлороацетамідо)-N-феніл-5-арилтіофен-2-карбоксаміди (38).

3-(2-Хлороацетамідо)-N,5-дифенілтіофен-2-карбоксамід (38a). Вихід 1.03 г, 93 %, білі кристали, Т пл. 246 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 4.55$ (с, 2H, CH₂), 7.06–7.01 (м, 1H, C₆H₅), 7.31-7.25 (м, 1H, C₆H₅), 7.50–7.36 (м, 4H, C₆H₅), 7.76-7.63 (м, 4H, C₆H₅), 8.16 (с, 1H, тіофен), 9.86 (с, 1H, NH), 10.67 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 371.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₅ClN₂O₂S: С 61.54, Н 4.08, N 7.55, знайдено: С 61.42, Н 3.96, N 7.46.

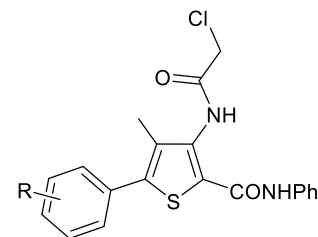
3-(2-Хлороацетамідо)-N-феніл-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (38b). Вихід 0.99 г, 86 %, білі кристали, Т пл. 198-199 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) $\delta = 4.53$ (с, 2H, CH₂), 7.06-7.00 (м, 1H, Ar), 7.33–7.24 (м, 4H, Ar), 7.58-7.52 (м, 2H, Ar), 7.67 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 8.17 (с, 1H, тіофен), 9.85 (с, 1H, NH), 10.65 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 385.1$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₇ClN₂O₂S: С 62.41, Н 4.45, N 7.28, знайдено: С 62.29, Н 4.34, N 7.19.

3-(2-Хлороацетамідо)-5-(4-фторофеніл)-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (38c). Вихід 1.05 г, 90 %, білі кристали, Т пл. 212 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц,

[D₆]ДМСО) δ = 4.55 (с, 2H, CH₂), 7.04 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.38–7.27 (м, 4H, Ar), 7.72–7.63 (м, 4H, Ar), 8.17 (с, 1H, тіофен), 9.84 (с, 1H, NH), 10.67 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 389.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₄ClFN₂O₂S: C 58.69, H 3.63, N 7.20, знайдено: C 58.57, H 3.57, N 7.08.

3-(2-Хлороацетамідо)-N-феніл-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксамід (38d). Вихід 1.13 г, 86 %, білі кристали, 213-214 Т пл. °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 4.55 (с, 2H, CH₂), 7.04 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.29 (т, J = 7.8 Гц, 2H, Ar), 7.70–7.64 (м, 2H, Ar), 7.80 - 7.72 (м, 2H, Ar), 8.00-7.90 (м, 2H, Ar), 8.19 (с, 1H, тіофен), 9.86 (с, 1H, NH), 10.69 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 439.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₂S: C 54.74, H 3.22, N 6.38, знайдено: C 54.61, H 3.12, N 6.25.

3-(2-Хлороацетамідо)-4-метил-N-феніл-5-арилтіофен-2-карбоксаміди (39).



3-(2-Хлороацетамідо)-4-метил-N,5-дифенілтіофен-2-карбоксамід (39a). Вихід 0.95 г, 82 %, білі кристали, Т пл. 204°С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.09 (с, 3H, Me), 4.36 (с, 2H, CH₂), 7.07 (т, J = 7.2 Гц, 1H, Ar), 7.32-7.27 (м, 2H, Ar), 7.60–7.43 (м, 5H, Ar), 7.70 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar), 9.78 (с, 1H, NH), 10.16 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 385.07 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₇ClN₂O₂S: C 62.41, H 4.45, N 7.28, знайдено: C 62.51, H 4.37, N 7.42.

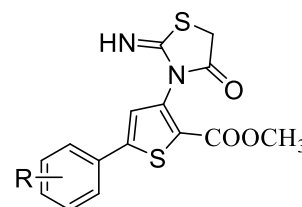
3-(2-Хлороацетамідо)-4-метил-N-феніл-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (39b). Вихід 1.03 г, 86 %, білі кристали, Т пл. 216°С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.09 (с, 3H, Me), 2.35 (с, 3H, Me), 4.36 (с, 2H, CH₂), 7.09 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.36-7.29 (м, 4H), 7.41 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.66 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 9.79 (с, 1H, NH), 10.14 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 13.5, 21.3, 43.3, 120.8, 124.3, 128.0, 128.9, 129.1, 130.1, 130.8, 132.1, 135.9, 138.5, 138.9, 139.6, 159.9, 166.1 м.ч. MS (ESI): m/z = 399.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₁₉ClN₂O₂S: C 63.23, H 4.80, N 7.02, знайдено: C 63.10, H 4.73, N 6.91.

3-(2-Хлороацетамідо)-5-(4-фторофеніл)-4-метил-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (39с). Вихід 1.08 г, 89 %, білі кристали, Т пл. 234°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.10 (с, 3H, Me), 4.36 (с, 2H, CH₂), 7.09 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.26 (т, J = 7.8 Гц, 2H, Ar), 7.60–7.38 (м, 4H, Ar), 7.67 (дд, J_{HH} = 8.1, J_{HF} = 5.5 Гц, 2H, Ar), 9.79 (с, 1H, NH), 10.16 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 403.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₆ClFN₂O₂S: С 59.63, Н 4.00, N 6.95, знайдено: С 59.55, Н 3.90, N 6.82.

Метил 3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-5-арилтіофен-2-карбоксилати (40), 3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-5-арил-N-фенілтіофен-2-карбоксаміди (41), 3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-4-метил-5-арил-N-фенілтіофен-2-карбоксаміди (42). Загальна методика синтезу.

Розчин 2 ммоль відповідного хлороацетаміду (37, 38 чи 39) та 0.29 г (3 ммоль) KSCN в 5 мл ацетону, кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 год. Суміш охолоджували, розводили 100 мл крижаної води. Осад відфільтровували, кристалізували з суміші EtOH–ДМФА.

Метил 3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-5-арилтіофен-2-карбоксилати (40).



Метил 3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (40а). Вихід 0.49 г, 74 %, білі кристали, Т пл. 173-174 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 10.45 (с, 1H, NH), 8.16 (с, 1H, тіофен), 7.76–7.66 (м, 2H, C₆H₅), 7.53–7.42 (м, 3H, C₆H₅), 4.30 (с, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, Me). MS (ESI): m/z = 333.03 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₂N₂O₃S₂: С 54.20, Н 3.64, N 8.43, знайдено: С 54.09, Н 3.52, N 8.35.

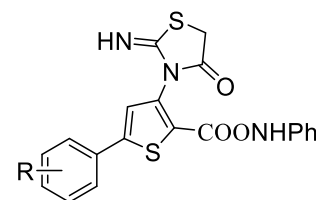
Метил 3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (40b). Вихід 0.48 г, 70 %, білі кристали, Т пл. 193-194 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 10.42 (с, 1H, NH), 8.17 (с, 1H, тіофен), 7.58 (д, J = 7.4 Гц, 2H), 7.26 (д, J = 7.7, C₆H₄ Гц, 2H, C₆H₄), 4.29 (с, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, Me), 2.32

(с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 164.9, 163.3, 149.2, 143.4, 139.9, 130.4, 129.8, 126.1, 118.1, 113.1, 110.4, 52.7, 37.4, 21.3$. MS (ESI): $m/z = 347.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: С 55.48, Н 4.07, N 8.09, знайдено: С 55.36, Н 4.04, N 7.95.

Метил 5-(4-фторофеніл)-3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)тіофен-2-карбоксилат (40с). Вихід 0.56 г, 80 %, білі кристали, Т пл. 179-180 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 10.49$ (с, 1H, NH), 8.17 (с, 1H, тіофен), 7.68 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, $J_{\text{HF}} = 5.5$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.33-7.24 (м, 2H, C_6H_4), 4.30 (с, 2H, CH_2), 3.84 (с, 3H, Me). MS (ESI): $m/z = 351.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2$: С 51.42, Н 3.16, N 8.00, знайдено: С 51.32, Н 3.04, N 7.89.

Метил 3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (40d). Вихід 0.58 г, 72 %, білі кристали, Т пл. 169-170 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 10.50$ (с, 1H, NH), 8.18 (с, 1H, тіофен), 8.04 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.92-7.87 (м, 1H, C_6H_4), 7.74-7.65 (м, 2H, C_6H_4), 4.30 (с, 2H, CH_2), 3.83 (с, 3H, Me). MS (ESI): $m/z = 401.02$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: С 48.00, Н 2.77, N 7.00, знайдено: С 48.06, Н 2.75, N 7.14.

3-(2-Іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-5-арил-N-фенілтіофен-2-карбоксаміди (41).



3-(2-Іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-N,5-дифенілтіофен-2-карбоксамід (41a). Вихід 0.31 г, 78 %, білі кристали, Т пл. 204 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 4.49$ (с, 2H, CH_2), 7.22–6.98 (м, 1H), 7.53–7.23 (м, 4H), 7.76–7.55 (м, 4H), 8.32 (с, 1H, тіофен), 10.13 (с, 1H, NH), 10.18 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 394.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: С 61.05, Н 3.84, N 10.68, знайдено: С 60.92, Н 3.77, N 10.56.

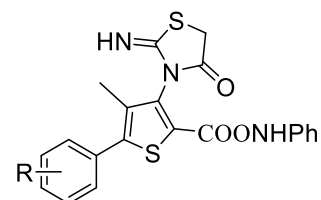
3-(2-Іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-N-феніл-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (41b). Вихід 0.33 г, 82 %, білі кристали, Т пл. 213-213 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 4.49$ (с, 2H, CH_2), 7.10-7.00 (м, 1H), 7.37–7.27 (м, 4H),

7.49 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.71 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 8.30 (с, 1H, тіофен), 10.13 (с, 1H, NH), 10.15 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 408.08 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{17}N_3O_2S_2$: С 61.90, Н 4.21, N 10.31, знайдено: С 61.76, Н 4.08, N 10.20.

5-(4-Фторофеніл)-3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (41c). Вихід 0.35 г, 86 %, білі кристали, Т пл. 212 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 4.49$ (с, 2H, CH_2), 7.10–6.99 (м, 1H), 7.42–7.22 (м, 4H), 7.79–7.63 (м, 4H), 8.33 (с, 1H, тіофен), 10.13 (с, 1H, NH), 10.19 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 412.05 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{14}FN_3O_2S_2$: С 58.38, Н 3.43, N 10.21, знайдено: С 58.29, Н 3.31, N 10.08.

3-(2-Іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-N-феніл-5-(3-(трифторометил)феніл)-тіофен-2-карбоксамід (41d). Вихід 0.35 г, 75 %, білі кристали, Т пл. 189-190 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 4.49$ (с, 2H, CH_2), 7.10–6.99 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 2H), 7.71–7.66 (м, 2H), 7.78 –7.72 (м, 2H), 7.91-7.88 (м, 1H), 8.01 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.35 (с, 1H, тіофен), 10.15 (с, 1H, NH), 10.19 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 462.05 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{14}F_3N_3O_2S_2$: С 54.66, Н 3.06, N 9.11, знайдено: С 54.51, Н 2.97, N 9.06.

3-(2-Іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-4-метил-5-арил-N-фенілтіофен-2-карбоксаміди (42).

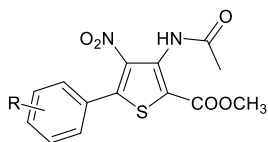


3-(2-Іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-4-метил-N,5-дифенілтіофен-2-карбоксамід (42a). Вихід 0.33 г, 80 %, білі кристали, Т пл. 207 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$) $\delta = 2.38$ (с, 3H, Me), 4.15 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.28 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H, CH_2), 7.07 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.38-7.27 (м, 4H), 7.56–7.40 (м, 3H, Ar), 7.68-7.60 (м, 2H), 9.32 (с, 1H, NH), 10.08 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 408.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{17}N_3O_2S_2$: С 61.90, Н 4.21, N 10.31, знайдено: С 61.74, Н 4.11, N 10.23.

3-(2-Іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-4-метил-N-феніл-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (42b). Вихід 0.31 г, 73 %, білі кристали, Т пл.

231 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.04$ (с, 3H, Me), 2.36 (с, 3H, Me), 4.14 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.27 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H, CH_2), 7.08 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 7.37-7.27 (м, 4H), 7.45 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.62 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 9.33 (с, 1H, NH), 10.06 (с, 1H, NH) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 12.7, 21.3, 34.3, 121.1, 124.4, 128.90, 129.1, 129.8, 130.3, 130.4, 132.7, 135.7, 138.8, 138.9, 139.1, 157.7, 158.8, 171.7$ м.ч. MS (ESI): $m/z = 422.09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: С 62.69, Н 4.54, N 9.97, знайдено: С 62.48, Н 4.43, N 9.90.

5-(4-Фторофеніл)-3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-4-метил-N-фенілтіофен-2-карбоксамід (42с). Вихід 0.31 г, 73 %, білі кристали, Т пл. 204 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.39$ (с, 3H, Me), 4.15 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.27 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H, CH_2), 7.08 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 7.37-7.27 (м, 6H), 7.69 (дд, $J_{\text{HH}} = 7.8, J_{\text{HF}} = 5.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 9.32 (с, 1H, NH), 10.10 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 426.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$: С 59.28, Н 3.79, N 9.88, знайдено: С 59.16, Н 3.66, N 9.79.



Метил 5-арил-3-ацетамідо-4-нітротіофен-2-карбоксилати (43). Загальна методика синтезу.

До 2 ммоль метил 3-ацетамідо-5-фенілтіофен-2-карбоксилату **36** і 1.2 см³ сульфатної кислоти повільно, при перемішуванні і охолодженні (льодяна баня) докрапували 0.2 см³ (3 ммоль) 99 % нітратної кислоти, завчасно охолодженої до 0 °C. Температуру підтримують в інтервалі 5-10°C. Після закінчення додавання нітратної кислоти перемішування при кімнатній температурі продовжують ще 2 години. Після цього реакційну суміш вливають в 30 см³ льодяної води і добре перемішують. Осад відфільтровують і промивають водою.

Метил 3-ацетамідо-4-нітро-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (43а). Вихід 0.51 г, 80 %, світло-жовті кристали, Т пл. 198-200 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.23$ (с, 3H, Me), 3.96 (с, 3H, Me), 7.60-7.44 (м, 3H, C_6H_5), 7.75-7.67 (м, 2H, C_6H_5), 10.34 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 321.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний

аналіз розраховано для $C_{14}H_{12}N_2O_5S$: С 52.50, Н 3.78, N 8.75, знайдено: С 52.36, Н 3.76, N 8.64.

Метил 3-ацетамідо-4-нітро-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (43b).

Вихід 0.53 г, 80 %, світло-жовті кристали, Т пл. 213-214 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.05 (с, 3H, Me), 2.23 (с, 3H, Me), 3.94 (с, 3H, Me), 7.34 (д, J = 7.8 Гц, 2H, C_6H_4), 7.60 (д, J = 7.8 Гц, 2H, C_6H_4), 10.34 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 335.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{14}N_2O_5S$: С 53.89, Н 4.22, N 8.38, знайдено: С 53.78, Н 4.19, N 8.26.

Метил 3-ацетамідо-5-(4-фторофеніл)-4-нітротіофен-2-карбоксилат (43c).

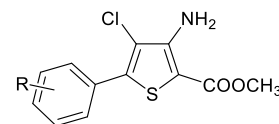
Вихід 0.58 г, 86 %, світло-жовті кристали, Т пл. 197-198 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.25 (с, 3H, Me), 3.95 (с, 3H, Me), 7.33 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C_6H_4), 7.64 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C_6H_4), 10.34 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 339.0 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{14}H_{11}FN_2O_5S$: С 49.70, Н 3.28, N 8.28, знайдено: С 49.56, Н 3.21, N 8.17.

Метил 3-ацетамідо-4-нітро-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (43d). Вихід 0.65 г, 84 %, світло-жовті кристали, Т пл. 238-239 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.25 (с, 3H, Me), 3.95 (с, 3H, Me), 7.79–7.70 (м, 1H, C_6H_4), 7.82 (д, J = 7.8 Гц, 1H, C_6H_4), 8.05–7.98 (м, 2H, C_6H_4), 10.36 (с, 1H, NH) м.ч. MS (ESI): m/z = 389.03 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{11}F_3N_2O_5S$: С 46.40, Н 2.86, N 7.21, знайдено: С 46.25, Н 2.70, N 7.23.

Метил 3-аміно-4-хлоро-5-арилтіофен-2-карбоксилати (44). Загальна методика синтезу.

До розчину 2 ммоль 3-аміно-5-арил-2-карбметокситіофену в 5 мл оцтової кислоти при інтенсивному перемішуванні прикрапують 2 мл свіжоприготовленого 1М розчину Cl_2 в оцтовій кислоті за температури 10-15 °С. Перемішування продовжують протягом 1 год, додають 50 мл води. Утворений осад відфільтровують та перекристалізують з метанолу чи суміші метанол-

ДМФА. **3-Аміно-4-хлоро-5-арилтіофен-2-карбонітрили (45)** синтезують аналогічно використовуючи трифторооцтову кислоту як розчинник.



Метил 3-аміно-4-хлоро-5-арилтіофен-2-карбоксилати (44).

Метил 3-аміно-4-хлоро-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (44a). Вихід 0.48 г, 89 %, білі кристали, Т пл. 124-125 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.78$ (с, 3H, Me), 6.48 (с, 2H, NH_2), 7.54-7.49 (м, 2H, C_6H_5), 7.67-7.62 (м, 2H, C_6H_5) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 51.4, 96.8, 100.4, 128.5, 128.9, 129.6, 131.9, 142.5, 151.8, 163.2$ м.ч. MS (ESI): $m/z = 268.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$: С 53.84, Н 3.77, N 5.23, знайдено: С 53.71, Н 3.69, N 5.09.

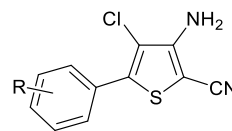
Метил 3-аміно-4-хлоро-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (44b). Вихід 0.45 г, 80 %, білі кристали, Т пл. 100–111 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.76$ (с, 3H, Me), 6.47 (с, 2H, NH_2), 7.21 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.33-7.29 (м, 1H, C_6H_4), 7.50–7.37 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 282.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$: С 55.42, Н 4.29, N 4.97, знайдено: С 55.36, Н 4.17, N 4.85.

Метил 3-аміно-4-хлоро-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (44c). Вихід 0.50 г, 88 %, білі кристали, Т пл. 144-145 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 2.34$ (с, 3H, Me), 3.77 (с, 3H, Me), 6.46 (с, 2H, NH_2), 7.29 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.52 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 20.9, 51.4, 96.4, 100.0, 128.4, 129.1, 129.5, 139.4, 142.6, 151.8, 163.3$ м.ч. MS (ESI): $m/z = 282.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$: С 55.42, Н 4.29, N 4.97, знайдено: С 55.30, Н 4.19, N 4.89.

Метил 3-аміно-4-хлоро-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксилат (44d). Вихід 0.49 г, 86 %, білі кристали, Т пл. 139-140 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.75$ (с, 3H, Me), 6.47 (с, 2H, NH_2), 7.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.65 (дд, $J = 8.7, 5.4$ Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 51.4, 96.8, 100.7,$

115.9 (д, $J = 21.9$ Гц), 128.4 (д, $J = 3.2$ Гц), 130.9 (д, $J = 8.6$ Гц), 141.4, 151.7, 162.6 (д, $J = 247.9$ Гц), 163.2 м.ч. MS (ESI): $m/z = 285,00$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_9ClFNO_2S$: С 50.45, Н 3.18, N 4.90, знайдено: С 50.35, Н 3.07, N 4.79.

Метил 3-аміно-4-хлоро-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (44e). Вихід 0.58 г, 86 %, білі кристали, Т пл. 113-114 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.76$ (с, 3H, Me), 6.49 (с, 2H, NH_2), 7.68-7.64 (м, 1H, C_6H_4), 7.70 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.91 (с, 1H, C_6H_4), 7.95 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 336.0$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_9ClF_3NO_2S$: С 46.51, Н 2.70, N 4.17, знайдено: С 46.38, Н 2.63, N 4.09.



3-Аміно-4-хлоро-5-арилтіофен-2-карбонітрили (45).

3-Аміно-4-хлоро-5-фенілтіофен-2-карбонітрил (45a). Вихід 0.42 г, 89 %, білі кристали, Т пл. 185-186 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 6.59$ (с, 2H, NH_2), 7.56–7.50 (м, 3H, C_6H_5), 7.69–7.54 (м, 2H, C_6H_5) м.ч. MS (ESI): $m/z = 235.0$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{11}H_7ClN_2S$: С 56.29, Н 3.01, N 11.94, знайдено: С 56.18, Н 2.93, N 11.85.

3-Аміно-4-хлоро-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-карбонітрил (45b). Вихід 0.40 г, 81 %, білі кристали, Т пл. 169-170 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.38$ (с, 3H, Me), 6.56 (с, 2H, NH_2), 7.21 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.31-7.27 (м, 1H, C_6H_4), 7.47–7.40 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 249.0$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_9ClN_2S$: С 57.95, Н 3.65, N 11.26, знайдено: С 57.82, Н 3.54, N 11.19.

3-Аміно-4-хлоро-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбонітрил (45c). Вихід 0.40 г, 81 %, білі кристали, Т пл. 197-198 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.34$ (с, 3H, Me), 6.59 (с, 2H, NH_2), 7.29 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.53 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 249.0$ $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_9ClN_2S$: С 57.95, Н 3.65, N 11.26, знайдено: С 57.84, Н 3.54, N 11.14.

3-Аміно-4-хлоро-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбонітрил (45d). Вихід 0.41 г, 81 %, білі кристали, Т пл. 227-228 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 6.61 (с, 2H, NH₂), 7.35 (т, J = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 7.80–7.63 (м, 2H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): m/z = 253.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₁H₆ClFN₂S: С 52.29, Н 2.39, N 11.09, знайдено: С 52.17, Н 2.28, N 10.97.

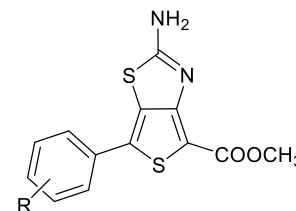
3-Аміно-4-хлоро-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбонітрил (45e). Вихід 0.50 г, 83 %, білі кристали, Т пл. 219-220 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 6.64 (с, 2H, NH₂), 7.73–7.69 (м, 1H, C₆H₄), 7.80–7.74 (м, 1H, C₆H₄), 8.00–7.89 (м, 2H, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): m/z = 303.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₆ClF₃N₂S: С 47.62 Н 2.00 N 9.25, знайдено: С 47.51, Н 1.94, N 9.12.

Метил 2-аміно-6-*R*-фенілтієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилати (46).

Загальна методика синтезу.

До розчину 2 ммоль метилового естеру 3-аміно-5-арилтієніл-2-карбонової кислоти, 4.4 ммоль (0.43 г) калій тіоціанату в 10 мл крижаної оцтової кислоти, за температури 10–20 °С та інтенсивного перемішування, прикrapують 2 ммоль (0.1 мл) бром у в 5 мл крижаної оцтової кислоти, після чого продовжують перемішування за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розводять водою (50 мл), а утворений осад фільтрують та перекристалізують з суміші метанол-ДМФА (2:1). **2-Аміно-6-арилтієно[3,4-*d*]тіазол-4-карбонітрил (47)** синтезують аналогічно використовуючи трифторооцтову кислоту як розчинник.

Метил 2-аміно-6-*R*-фенілтієно[3,4-*d*][1,3]тіазоло-4-карбоксилати (46).



Метил 2-аміно-6-фенілтієно[3,4-*d*]тіазол-4-карбоксилат (46a). Вихід 0.44 г, 75 %, білі кристали, Т пл. = 207 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.78 (с, 3H, Me), 6.57 (с, 2H, NH₂), 7.56–7.41 (м, 5H, C₆H₄) м.ч. Знайдено, %: С 53.21, Н 3.18, N 9.54, C₁₃H₁₀N₂O₂S₂, Обчислено, %: С 53.78, Н 3.47, N 9.65.

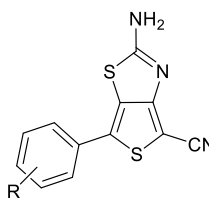
Метил 2-аміно-6-(4-метилфеніл)тієно[3,4-d]тіазол-4-карбоксилат (46b).

Вихід 0.46 г, 75 %, білі кристали, Т пл. = 195 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.34 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 6.50 (с, 2H, NH_2), 7.63 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.66 (д, J = 7.8 Гц, 2H) м.ч. Знайдено, %: С 55.01, Н 3.78, N 9.04. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: С 55.24, Н 3.97, N 9.20.

Метил 2-аміно-6-(4-фторофеніл)тієно[3,4-d]тіазол-4-карбоксилат (46c).

Вихід 0.52 г, 84 %, білі кристали, Т пл. = 198 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.78 (с, 3H, Me), 6.50 (с, 2H, NH_2), 7.34–7.38 (м, 2H, C_6H_4), 7.69 (дд, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.9$, $J_{\text{HF}} = 5.6$ Гц, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 51.45 (Me), 96.70, 100.68, 116.00 (д, J = 21.9 Гц, 3C- C_6H_4), 128.38 (д, J = 3.0 Гц, 1C- C_6H_4), 130.93 (д, J = 8.6 Гц, 2C- C_6H_4), 131.7, 141.37, 151.69, 162.62 (д, J = 247.8 Гц), 163.20 м.ч. Знайдено, %: С 49.99, Н 2.82, N 8.93. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: С 50.64, Н 2.94, N 9.08.

Метил 2-аміно-6-(3-(трифторометил)феніл)тієно[3,4-d]тіазол-4-карбоксилат (46d). Вихід 0.59 г, 82 %, білі кристали, Т пл. = 217 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 3.75 (с, 3H, Me), 6.62 (с, 2H, NH_2), 7.70–7.66 (м, 1H, C_6H_4), 7.77–7.75 (м, 1H, C_6H_4), 7.94–7.91 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 51.03 (Me), 97.46, 117.62, 121.77 (к, J = 3.7 Гц), 123.84 (к, J = 272.6 Гц, CF_3), 125.48 (к, J = 3.3 Гц), 129.57, 129.95 (к, J = 32.0 Гц, 3C- C_6H_4), 130.45, 133.76, 145.27, 155.34, 163.81 м.ч. Знайдено, %: С 46.80, Н 2.38, N 7.51. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: С 46.92, Н 2.53, N 7.82.

**2-Аміно-6-арилтієно[3,4-d]тіазол-4-карбонітрил (47).**

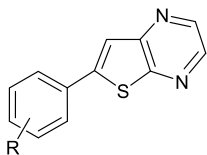
2-Аміно-6-фенілтієно[3,4-d]тіазол-4-карбонітрил (47a). Вихід 0.36 г, 70 % білі кристали, Т пл. = 232 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 6.57 (с, 2H, NH_2), 7.50–7.43 (м, 3H, C_6H_4), 7.81–7.70 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): m/z = 258.0

$[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_7N_3S_2$: С 56.01, Н 2.74, N 16.33, знайдено: С 55.92, Н 2.63, N 16.26.

2-Аміно-6-(4-метилфеніл)тієно[3,4-d]тіазол-4-карбонітрил (47b). Вихід 0.41 г, 76 %, білі кристали, Т пл. = 248-248 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.32 (с, 3H), 6.57 (с, 2H, NH_2), 7.60 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.70 (д, J = 7.6 Гц, 2H) м.ч. MS (ESI): m/z = 272.0 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_9N_3S_2$: С 57.54, Н 3.34, N 15.49, знайдено: С 57.43, Н 3.25, N 15.35.

2-Аміно-6-(4-фторофеніл)тієно[3,4-d]тіазол-4-карбонітрил (47c). Вихід 0.45 г, 81 %, білі кристали, Т пл. = 242-243 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 6.63 (с, 2H, NH_2), 7.34 (т, J = 7.7, 2H, C_6H_4), 7.71 (дд, 2H, $J_{HH} = 7.9$, $J_{HF} = 5.6$ Гц, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): m/z = 276.0 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_6FN_3S_2$: С 52.35, Н 2.20, N 15.26, знайдено: С 52.28, Н 2.08, N 15.19.

2-Аміно-6-(3-(трифторометил)феніл)тієно[3,4-d]тіазол-4-карбонітрил (47d). Вихід 0.46 г, 70 %, білі кристали, Т пл. = 227-228 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 6.62 (с, 2H, NH_2), 7.74–7.66 (м, 2H, C_6H_4), 7.95–7.91 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): m/z = 326.0 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_6F_3N_3S_2$: С 48.00, Н 1.86, N 12.92, знайдено: С 47.88, Н 1.80, N 12.81.



6-Арилтієно[2,3-ди]піразини (49). Загальна методика синтезу.

В синтезі використовували техногогію Шленка. До розчину 2 ммоль 3-аміно-5-арил-2-нітротіофену в 10 мл. метанолу, додавали 40 мг 10% Pd/C і при інтенсивному перемішуванні порціями вносили 0.24 г. (6 ммоль) $NaBH_4$, протягом 0.5 год. Реакційну суміш перемішували ще 4 години за кімнатної температури. Після цього вводять 0.45 мл 40 % (3 ммоль) етандіалю. Перемішування продовжували при кімнатній температурі 2 години. Каталізатор відфільтровували, метанол упарювали, залишок обробляли 10 мл. води. Осад відфільтровували, перекристалізували з метанолу.

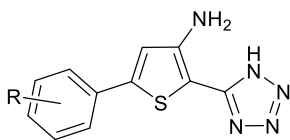
6-Фенілтієно[2,3-*b*]піразин (49а). Вихід 0.27 г, 63 %, білі кристали, Т пл. 115-116 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 7.25-7.30 (м, 3Н, Ph), 7.62-7.70 (м, 2Н, Ph), 8.09 (с, 1Н, тіофен), 8.52 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин), 8.73 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин) м.ч. MS (ESI): *m/z* = 213.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₈N₂S: С 67.90, Н 3.80, N 13.20, знайдено: С 67.82, Н 3.68, N 13.09.

6-(3-Метилфеніл)тієно[2,3-*b*]піразин (49b). Вихід 0.30 г, 66 %, білі кристали, Т пл. 102-103 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.32 (с, 1Н, Me), 7.22–7.17 (м, 1Н, C₆H₄), 7.34-7.31 (м, 1Н, C₆H₄), 7.50 (д, *J* = 7.9 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.50 (с, 1Н, C₆H₄), 8.00 (с, 1Н, тіофен), 8.49 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин), 8.72 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин) м.ч. MS (ESI): *m/z* = 227.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₁₀N₂S: С 69.00, Н 4.45, N 12.38, знайдено: С 68.88, Н 4.33, N 12.31.

6-(4-метилфеніл)тієно[2,3-*b*]піразин (49с). Вихід 0.31 г, 69 %, білі кристали, Т пл. 146-147 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.35 (с, 1Н, Me), 7.28 (д, *J* = 7.8 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.60 (д, *J* = 8.0 Гц, 2Н, C₆H₄), 8.05 (с, 1Н, тіофен), 8.52 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин), 8.73 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин) м.ч. MS (ESI): *m/z* = 227.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₁₀N₂S: С 69.00, Н 4.45, N 12.38, знайдено: С 68.89, Н 4.38, N 12.26.

6-(4-Фторофеніл)тієно[2,3-*b*]піразин (49d). Вихід 0.31 г, 68 %, білі кристали, Т пл. 154 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 7.25 (т, 2Н, *J*=8.7, C₆H₄), 7.72 (дд, 2Н, *J*_{FH}=5.6, *J*_{HH}=8.4, C₆H₄), 8.17 (с, 1Н, тіофен), 8.62 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин), 8.79 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин) м.ч. MS (ESI): *m/z* = 231.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₇FN₂S: С 62.60, Н 3.06, N 12.17, знайдено: С 62.53, Н 2.95, N 12.09.

6-(3-(Трифторометил)феніл)тієно[2,3-*b*]піразин (49е). Вихід 0.38 г, 68 %, білі кристали, Т пл. 133-134 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 7.70 (т, *J* = 8.0 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.77 (д, *J* = 8.2 Гц, 1Н, C₆H₄), 8.05–8.00 (м, 2Н, C₆H₄), 8.16 (с, 1Н, тіофен), 8.63 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин), 8.82 (д, *J* = 2.5, 1Н, піразин) м.ч. MS (ESI): *m/z* = 281.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₇F₃N₂S: С 55.71, Н 2.52, N 10.00, знайдено: С 55.58, Н 2.40, N 9.93.



5-Арил-2-(1Н-тетразол-5-іл)тіофен-3-аміни (50).

Загальна методика синтезу.

В синтезі використовували технологію Шленка. Суміш 3 ммоль 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилу, 0.390 г (6 ммоль) азиду натрію, 0.321 г (6 ммоль) хлориду амонію та 4 мл сухого диметилформаїду нагрівали при енергійному перемішуванні за температури 130 °С протягом 4 годин. Суміш охолоджували, виливали в 30 мл крижаної води і підкисляли до рН = 4. Отриманий осад відфільтровували і перекристалізували з етанолу.

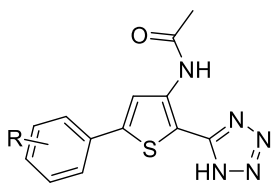
5-Феніл-2-(1Н-тетразол-5-іл)тіофен-3-амін (50а). Вихід 0.517 г, 70 %, брудно-білі кристали, Т пл. 148-149 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 6.43 (с, 2Н, NH₂), 7.10 (с, 1Н, тіофен), 7.38–7.33 (м, 1Н, C₆H₅), 7.45–7.41 (м, 2Н, C₆H₅), 7.62 (д, 2Н, C₆H₅) м.ч. ¹³С ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 117.56, 125.72, 129.16, 129.71, 133.25, 145.26, 150.84 м.ч. LC-MS (EI): *m/z* = 244.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₁H₉N₅S: С 54.31, Н 3.73, N 28.79, знайдено: С 54.19, Н 3.62, N 28.70.

2-(1Н-Тетразол-5-іл)-5-(3-метилфеніл)тіофен-3-амін (50b). Вихід 0.578 г, 75 %, брудно-білі кристали, Т пл. 130-131 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.35 (с, 3Н, Me), 6.41 (с, 2Н, NH₂), 7.04 (с, 1Н, тіофен), 7.17 (д, *J* = 7.0 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.45–7.36 (м, 2Н, C₆H₄) м.ч. LC-MS (EI): *m/z* = 258.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₁₁N₅S: С 56.01, Н 4.31, N 27.22, знайдено: С 55.88, Н 4.19, N 27.09.

2-(1Н-Тетразол-5-іл)-5-(4-метилфеніл)тіофен-3-амін (50с). Вихід 0.610 г, 79 %, брудно-білі кристали, Т пл. 153-154 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.32 (с, 3Н, Me), 6.43 (с, 2Н, NH₂), 6.87 (с, 1Н, тіофен), 7.27 (д, *J* = 8.1 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.45 (д, *J* = 8.2 Гц, 2Н, C₆H₄) м.ч. ¹³С ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 21.22, 117.01, 125.62, 130.22, 130.52, 138.82, 145.49, 150.74 м.ч. LC-MS (EI): *m/z* = 258.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₁₁N₅S: С 56.01, Н 4.31, N 27.22, знайдено: С 55.85, Н 4,20, N 27.03.

5-(4-Фторофеніл)-2-(1Н-тетразол-5-іл)тіофен-3-амін (50d). Вихід 0.634 г, 81 %, брудно-білі кристали, Т пл. 137-138 °С ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 6.49 (ш.с, 2H, NH_2), 7.05 (с, 1H), 7.24 (т, J = 8.8 Гц, 2H), 7.64 (дд, J = 8.6, 5.3 Гц, 2H), 10.35 (с, 1H) м.ч. LC-MS (EI): m/z = 262.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_5\text{S}$: С 50.57, Н 3.09, N 26.80, знайдено: С 50.41, Н 2.90, N 26.66.

2-(1Н-Тетразол-5-іл)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-3-амін (50e). Вихід 0.765 г, 82 %, брудно-білі кристали, Т пл. 140-141 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 6.61 (с, 2H, NH_2), 7.13 (с, 1H, тіофен), 7.68–7.60 (м, 1H, C_6H_4), 7.80–7.70 (м, 1H, C_6H_4), 7.90–7.80 (м, 2H, C_6H_4) м.ч. LC-MS (EI): m/z = 312.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$: С 46.30, Н 2.59, N 22.50, знайдено: С 46.13, Н 2.43, N 22.38.



N-(5-арил-2-(1Н-тетразол-5-іл)тіофен-3-іл)ацетаміди

(51). Загальна методика синтезу.

Суміш 2 ммоль 2-(1Н-тетразол-5-іл)-5-арил-3-амінотіофену, 0.43 мл (0.47 г, 6 ммоль) ацетилхлориду, 0.49 мл (0.5 г, 6 ммоль) піридину і 10 мл сухого толуолу кип'ятили зі зворотним холодильником при інтенсивному перемішуванні протягом 4 годин. Суміш охолоджували, толуол випарювали при зниженому тиску і залишок обробляли 30 мл крижаної води. Отриманий осад відфільтровували і перекристалізували з суміші етанол-ДМФА.

N-(5-Феніл-2-(1Н-тетразол-5-іл)тіофен-3-іл)ацетамід (51a). Вихід 0.479 г, 84 %, брудно-білі кристали, Т пл. 201-203 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) δ = 2.29 (с, 3H, Me), 7.52-7.43 (м, 5H, C_6H_5), 7.98 (с, 1H, тіофен), 10.08 (с, 1H, NH) м.ч. LC-MS (EI): m/z = 286.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}$: С 54.72, Н 3.89, N 24.55, знайдено: С 54.60, Н 3.78, N 24.48.

N-(2-(1H-Тетразол-5-іл)-5-(3-метилфеніл)тіофен-3-іл)ацетамід (51b).

Вихід 0.437 г, 73 %, брудно-білі кристали, Т пл. 190-191 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.17 (с, 3H, Me), 2.30 (с, 3H, Me), 7.28-7.20 (м, 2H, C₆H₄), 7.45 (с, 1H, C₆H₄), 7.54-7.50 (м, 1H, C₆H₄), 7.88 (с, 1H, тіофен), 10.00 (с, 1H, NH) м.ч. LC-MS (EI): *m/z* = 300.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₁₃N₅OS: С 56.17, Н 4.38, N 23.40, знайдено: С 56.03, Н 4.31, N 23.43.

N-(2-(1H-Тетразол-5-іл)-5-(4-метилфеніл)тіофен-3-іл)ацетамід (51c).

Вихід 0.484 г, 81 %, брудно-білі кристали, Т пл. 205-206 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.14 (с, 3H, Me), 2.30 (с, 3H, Me), 7.24 (д, *J* = 8.0, 2H, C₆H₄), 7.53 (д, *J* = 8.1, 2H, C₆H₄), 7.98 (с, 1H, тіофен), 10.08 (с, 1H, NH) м.ч. ¹³C ЯМР (101 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 20.8, 23.9, 106.4, 119.3, 125.3, 129.7, 129.9, 138.6, 138.7, 145.0, 167.9 м.ч. LC-MS (EI): *m/z* = 300.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₁₃N₅OS: С 56.17, Н 4.38, N 23.40, знайдено: С 56.07, Н 4.28, N 23.30.

N-(5-(4-Фторофеніл)-2-(1H-тетразол-5-іл)тіофен-3-іл)ацетамід (51d).

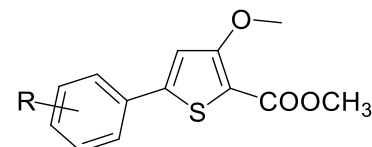
Вихід 0.510 г, 84 %, брудно-білі кристали, Т пл. 197-198 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.29 (с, 3H, Me), 7.30 (т, *J* = 8.1, 2H, C₆H₄), 7.53 (дд, *J*_{HH} = 8.2, *J*_{HF} = 5.1, 2H, C₆H₄), 7.96 (с, 1H, тіофен), 10.00 (с, 1H, NH) м.ч. LC-MS (EI): *m/z* = 304.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₁₀FN₅OS: С 51.48, Н 3.32, N 23.09, знайдено: С 51.34, Н 3.22, N 23.00.

N-(2-(1H-Тетразол-5-іл)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-3-іл)ацетамід (51e). Вихід 0.558 г, 79 %, брудно-білі кристали, Т пл. 211-212 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.28 (с, 3H, Me), 7.30-7.22 (м, 2H, C₆H₄), 7.53-7.48 (м, 2H, C₆H₄), 7.98 (с, 1H, тіофен), 10.10 (с, 1H, NH) м.ч. LC-MS (EI): *m/z* = 354.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₁₀F₃N₅OS: С 47.59, Н 2.85, N 19.82, знайдено: С 47.44, Н 2.73, N 19.79.

Метил 3-метокси-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (52). Загальна методика синтезу.

Суміш 2 ммоль метил 3-гідрокси-5-фенілтіофен-2-карбоксилату **21**, 0.41 г (3 ммоль) безводного K₂CO₃, 0.31 мл (5 ммоль) йод метану та 5 мл ДМФА

перемішують при кімнатній протягом 24 годин. Завершення реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції ДМФА відганяють у вакуумі, розводять в 20 мл води. Отриманий осад відфільтровують, промивають водою, перекристалізують з суміші бензол-гексан. Метил 5-арил-3-(проп-2-ін-1-ілокси)тіофен-2-карбоксилати (53) та метил 3-(2-оксопропокси)-5-арилтіофен-2-карбоксилати (54) отримують аналогічно.



Метил 3-метокси-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (52).

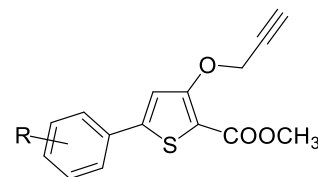
Метил 3-метокси-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (52a). Вихід 0.42 г, 84 %, білі кристали, Т пл. 73-74 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.80$ (с, 3H), 3.93 (с, 3H), 7.01 (с, 1H, тіофен), 7.45–7.35 (м, 3H, C_6H_5), 7.70–7.64 (м, 2H, C_6H_5) м.ч. MS (ESI): $m/z = 249.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$: С 62.89, Н 4.87, знайдено: С 62.78, Н 4.78.

Метил 3-метокси-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (52b). Вихід 0.45 г, 86 %, білі кристали, Т пл. 102-103 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.80$ (с, 3H), 3.93 (с, 3H), 7.04 (с, 1H, тіофен), 7.24 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.54 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 263.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$: С 64.10, Н 5.38, знайдено: С 63.97, Н 5.26.

Метил 5-(4-фторофеніл)-3-метокситіофен-2-карбоксилат (52c). Вихід 0.47 г, 88 %, білі кристали, Т пл. 130-131 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.80$ (с, 3H), 3.98 (с, 3H), 7.04 (с, 1H, тіофен), 7.29 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.73 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.4$, $J_{\text{HF}} = 5.4$ Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 267.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_3\text{S}$: С 58.64, Н 4.16, знайдено: С 58.51, Н 4.09.

Метил 3-метокси-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (52d). Вихід 0.55 г, 87 %, білі кристали, Т пл. 97-98 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.80$ (с, 3H), 3.98 (с, 3H), 7.05 (с, 1H, тіофен), 7.46 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.75 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.81 (с, 1H) м.ч. MS (ESI): m/z

= 317.0 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{14}H_{11}F_3O_3S$: С 53.16, Н 3.51, знайдено: С 53.04, Н 3.42.



Метил 5-арил-3-(проп-2-ін-1-ілокси)тіофен-2-карбоксилати (53).

Метил 5-феніл-3-(проп-2-ін-1-ілокси)тіофен-2-карбоксилат (53a). Вихід 0.42 г, 78 %, білі кристали, Т пл. 106-107 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.64 (с, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, CH_3), 5.01 (с, 2H, CH_2), 7.45–7.35 (м, 3H, C_6H_5), 7.54 (с, 1H, тіофен), 7.71–7.63 (м, 2H, C_6H_5) м.ч. MS (ESI): m/z = 273.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{12}O_3S$: С 66.16, Н 4.44, знайдено: С 66.05, Н 4.36.

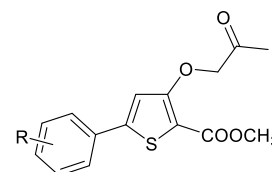
Метил 3-(проп-2-ін-1-ілокси)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (53b). Вихід 0.46 г, 81 %, білі кристали, Т пл. 133-134 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.30 (с, 3H, CH_3), 3.64 (с, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH_3), 5.01 (с, 2H, CH_2), 7.24 (д, J = 6.4 Гц, 2H, C_6H_4), 7.54 (с, 1H, тіофен), 7.59 (д, J = 6.5 Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): m/z = 287.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{14}O_3S$: С 67.11, Н 4.93, знайдено: С 66.97, Н 4.85.

Метил 5-(4-фторофеніл)-3-(проп-2-ін-1-ілокси)тіофен-2-карбоксилат (53c). Вихід 0.47 г, 81 %, білі кристали, Т пл. 162-163 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.66 (с, 1H, CH), 3.72 (с, 3H, CH_3), 5.03 (с, 2H, CH_2), 7.32 (т, J = 8.5 Гц, 2H, C_6H_4), 7.54 (с, 1H, тіофен), 7.70 (дд, J_{HH} = 8.2, J_{HF} = 5.4 Гц, 2H, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): m/z = 291.0 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{11}FO_3S$: С 62.06, Н 3.82, знайдено: С 61.95, Н 3.75.

Метил 3-(проп-2-ін-1-ілокси)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (53d). Вихід 0.54 г, 80 %, білі кристали, Т пл. 144-145 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 3.66 (с, 1H, CH), 3.72 (с, 3H, CH_3), 5.05 (с, 2H, CH_2), 7.54 (с, 1H, тіофен), 7.70–7.65 (м, 1H, C_6H_4), 7.77–7.73 (м, 1H, C_6H_4), 7.99–7.95 (м, 2H,

C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 341.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{11}F_3O_3S$: С 56.47, Н 3.26, знайдено: С 56.35, Н 3.22.

Метил 3-(2-оксопропокси)-5-арилтіофен-2-карбоксилати (54).



Метил 3-(2-оксопропокси)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (54a). Вихід 0.46 г, 79 %, білі кристали, Т пл. 144-145 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.19$ (с, 3Н, CH_3), 3.76 (с, 3Н, CH_3), 5.04 (с, 2Н, CH_2), 7.50–7.40 (м, 3Н, C_6H_5 , тіофен), 7.65 (т, $J = 8.0$ Гц, 1Н, C_6H_5), 7.73 (д, $J = 7.8$ Гц, 2Н, C_6H_5) м.ч. MS (ESI): $m/z = 291.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{14}O_4S$: С 62.05, Н 4.86, знайдено: С 61.97, Н 4.72.

Метил 3-(2-оксопропокси)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (54b). Вихід 0.47 г, 78 %, білі кристали, Т пл. 144-145 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.20$ (с, 3Н, CH_3), 3.76 (с, 3Н, CH_3), 5.04 (с, 2Н, CH_2), 7.24 (д, $J = 7.0$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7.50 (с, 1Н, тіофен), 7.56 (д, $J = 7.2$ Гц, 2Н, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 305.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{16}O_4S$: С 63.14, Н 5.30, знайдено: С 63.05, Н 5.25.

Метил 5-(4-фторофеніл)-3-(2-оксопропокси)тіофен-2-карбоксилат (54c). Вихід 0.49 г, 80 %, білі кристали, Т пл. 148-149 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.19$ (с, 3Н, CH_3), 3.76 (с, 3Н, CH_3), 5.04 (с, 2Н, CH_2), 7.25 (т, $J = 8.6$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7.51 (с, 1Н, тіофен), 7.72 (дд, $J_{HH} = 7.7$, $J_{HF} = 5.6$ Гц, 2Н, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 309.05 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{13}FO_4S$: С 58.43, Н 4.25, знайдено: С 58.31, Н 4.18.

Метил 3-(2-оксопропокси)-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (54d). Вихід 0.55 г, 77 %, білі кристали, Т пл. 1141-142 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 2.20$ (с, 3Н, Me), 3.76 (с, 3Н, Me), 5.04 (с, 2Н, CH_2), 7.52 (с, 1Н, тіофен), 7.68 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.76 (д, $J = 7.6$ Гц, 1Н, C_6H_4), 7.91 (с, 1Н, C_6H_4), 7.95 (д, $J = 7.6$ Гц, 1Н, C_6H_4) м.ч. MS (ESI): $m/z = 359.05$

$[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{13}F_3O_4S$: С 53.63, Н 3.66, знайдено: С 53.54, Н 3.72.

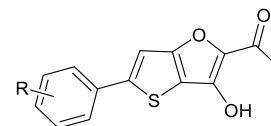
Метил 5-(3-ацетилфеніл)-3-(2-оксопропокси)тіофен-2-карбоксилат (54e).

Вихід 0.55 г, 83 %, білі кристали, Т пл. 179-180 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.19 (с, 3H, Me), 2.62 (с, 3H, Me), 3.75 (с, 3H, Me), 5.04 (с, 2H, CH_2), 7.54 (с, 1H, Н-тіофен), 7.59 (т, J = 7.8 Гц, 1H, C_6H_4), 7.95 (т, J = 8.0 Гц, 2H, C_6H_4), 8.16 (с, 1H, C_6H_4) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 26.6, 27.3, 52.0, 75.6, 108.3, 115.7, 125.0, 129.4, 130.2, 130.3, 133.3, 138.1, 145.9, 160.9, 161.5, 198.0, 204.2 м.ч. MS (ESI): m/z = 333.1 $[M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{16}O_5S$: С 61.43 Н 4.85, знайдено: С 61.37, Н 4.72.

1-(3-Гідрокси-5-арилтієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-они (55). Загальна методика синтезу.

До розчину 2 ммоль метил 3-гідрокси-5-фенілтіофен-2-карбоксилату **21** в 3 мл 1М етилату натрію в абсолютному етанолі при інтенсивному перемішуванні докрапували протягом 20 хв, за кімнатної температури, розчин 0.25 мл (3 ммоль) бромоацетону в 3 мл абсолютного етанолу. Перемішування при кімнатній температурі продовжували протягом 1 год, після чого розчин кип'ятили з зворотнім холодильником протягом 3 год. Завершення реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник відганяють у вакуумі, розводять в 20 мл води. Отриманий осад відфільтровують, промивають водою, перекристалізують з суміші EtOH-ДМФА.

Метил 3-оксо-5-феніл-2,3-дигідротієно[3,2-*b*]фуран-2-карбоксилати (56) отримують аналогічно.



1-(3-Гідрокси-5-арилтієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-они (55).

1-(3-Гідрокси-5-фенілтієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-он (55a). Вихід 0.39 г, 75 %, білі кристали, Т пл. 247 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) δ = 2.36 (с, 3H), 7.55–7.26 (м, 3H), 7.67 (с, 1H, тіофен), 7.83–7.70 (м, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц,

[D₆]ДМСО) δ = 27.12, 108.83, 114.64, 125.86, 129.38, 129.69, 134.04, 139.64, 149.23, 151.27, 159.16, 183.45 м.ч. MS (ESI): m/z = 258.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₁₀O₃S: С 65.10 Н 3.90, знайдено: С 64.97, Н 3.81.

1-(3-Гідрокси-5-(4-метилфеніл)тієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-он (55b).

Вихід 0.41 г, 76 %, білі кристали, Т пл. 268 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.19 (с, 3Н), 2.36 (с, 3Н), 7.25 (д, J = 7.4 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.58 (д, J = 7.5 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.65 (с, 1Н, тіофен) м.ч. MS (ESI): m/z = 273.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₂O₃S: С 66.16, Н 4.44, знайдено: С 66.06, Н 4.38.

1-(5-(4-Фторофеніл)-3-гідрокситієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-он (55c).

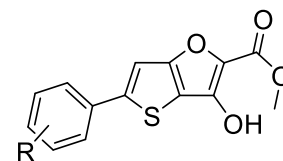
Вихід 0.40 г, 72 %, білі кристали, Т пл. 253-254 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.36 (с, 3Н), 7.26 (т, J = 8.6 Гц, 2Н, C₆H₄), 7.67 (с, 1Н, тіофен), 7.72 (дд, J_{HH} = 7.9, J_{HF} = 5.6 Гц, 2Н, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): m/z = 277.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₉FO₃S: С 60.86, Н 3.28, знайдено: С 60.79, Н 3.15.

1-(3-Гідрокси-5-(3-(трифторометил)феніл)тієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-он (55d). Вихід 0.47 г, 72 %, білі кристали, Т пл. 229-230 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.36 (с, 3Н), 7.70-7.64 (м, 2Н, C₆H₄, тіофен), 7.73 (д, J = 7.6 Гц, 1Н, C₆H₄), 7.96-7.89 (м, 2Н, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): m/z = 327.0 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₉F₃O₃S: С 55.22, Н 2.78, знайдено: С 55.35, Н 2.87.

1-(3-(2-Ацетил-3-гідрокситієно[3,2-*b*]фуран-5-іл)феніл)етан-1-он (55e).

Вихід 0.43 г, 72 %, білі кристали, Т пл. 253-254 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 2.36 (с, 3Н), 2.60 (с, 3Н, Me), 7.69–7.62 (м, 2Н, C₆H₄, тіофен), 7.95–7.89 (м, 1Н, C₆H₄), 8.00–7.96 (м, 1Н, C₆H₄), 8.08 (с, 1Н, C₆H₄) м.ч. MS (ESI): m/z = 301.1 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₆H₁₂O₄S: С 63.99, Н 4.03, знайдено: С 63.89, Н 3.96.

Метил 3-оксо-5-феніл-2,3-дигідротієно[3,2-*b*]фуран-2-карбоксилати (56).



Метил 3-оксо-5-феніл-2,3-дигідротієно[3,2-*b*]фуран-2-карбоксилат (56a).

Вихід 0.40 г, 70 %, білі кристали, Т пл. 253-254 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО) δ = 3.85 (с, 3Н, Me), 7.48–7.35 (м, 3Н, C₆H₅), 7.70–7.66 (м, 3Н, C₆H₅, тіофен), 11.80-

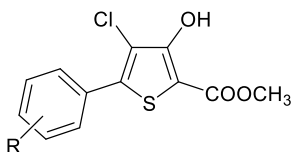
11.50 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 289.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{12}O_4S$: С 62.49, Н 4.20, знайдено: С 62.35, Н 4.09.

Метил 3-оксо-5-(4-метилфеніл)-2,3-дигідротієно[3,2-*b*]фуран-2-карбоксилат (56b). Вихід 0.47 г, 78 %, білі кристали, Т пл. 253-254 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.85$ (с, 3H, Me), 7.27 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.60 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.67 (с, 1H, тіофен), 11.77-11.46 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 303.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{14}O_4S$: С 63.56, Н 4.67, знайдено: С 63.44, Н 4.56.

Метил 5-(4-фторофеніл)-3-оксо-2,3-дигідротієно[3,2-*b*]фуран-2-карбоксилат (56с). Вихід 0.48 г, 78 %, білі кристали, Т пл. 253-254 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.85$ (с, 3H, Me), 7.28 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.68 (с, 1H, тіофен), 7.73 (дд, $J_{HH} = 8.0$, $J_{HF} = 5.6$ Гц, 2H, C_6H_4), 11.82-11.47 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 307.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{11}FO_4S$: С 58.82, Н 3.62, знайдено: С 58.71, Н 3.50.

Метил 3-оксо-5-(3-(трифторометил)феніл)-2,3-дигідротієно[3,2-*b*]фуран-2-карбоксилат (56d). Вихід 0.56 г, 78 %, білі кристали, Т пл. 253-254 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 3.86$ (с, 3H, Me), 7.75–7.69 (м, 2H, C_6H_4 , тіофен), 7.93 (с, 1H, C_6H_4), 7.96 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 11.90-11.40 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 357.0 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{11}F_3O_4S$: С 53.93, Н 3.11, знайдено: С 53.87, Н 2.98.

Метил 5-(3-ацетилфеніл)-3-оксо-2,3-дигідротієно[3,2-*b*]фуран-2-карбоксилат (56e). Вихід 0.52 г, 78 %, білі кристали, Т пл. 253-254 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО) $\delta = 1.25$ (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 2.65 (с, 3H, Me), 4.03 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.71 (с, 1H, тіофен), 7.85 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.97 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.10 (с, 1H, C_6H_4), 11.90-11.40 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 331.1 [M+H]^+$. Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{14}O_5S$: С 61.81, Н 4.27, знайдено: С 61.70, Н 4.15.



Метил 4-хлоро-3-гідрокси-5-арилтіофен-2-

карбоксилати (57). Загальна методика синтезу.

До розчину 2 ммоль метил 3-гідрокси-5-арилтіофен-2-карбоксилату **21** в 20 мл дихлороетану при інтенсивному перемішуванні прикрапають 0.33 мл (4 ммоль) сульфурилхлориду. Після чого суміш кип'ятять при перемішуванні протягом 2 годин. Після завершення реакції дихлороетан відганяють у вакуумі. Твердий залишок перекристалізують з метанолу.

Метил 4-хлоро-3-гідрокси-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (57a). Вихід 0.46 г, 85 %, білі кристали, Т пл. 145-146 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.76$ (с, 3H, Me), 7.43–7.30 (м, 3H, C_6H_5), 7.70–7.65 (м, 2H, C_6H_5), 10.70-10.56 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 269.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClO}_3\text{S}$: С 53.64, Н 3.38, знайдено: С 53.55, Н 3.27.

Метил 4-хлоро-3-гідрокси-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (57b). Вихід 0.50 г, 89 %, білі кристали, Т пл. 161-162 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.75$ (с, 3H, Me), 7.27 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.59 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, C_6H_4), 10.70-10.45 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 283.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{S}$: С 55.23, Н 3.92, знайдено: С 55.14, Н 3.85.

Метил 4-хлоро-5-(4-фторофеніл)-3-гідрокситіофен-2-карбоксилат (57c). Вихід 0.48 г, 83 %, білі кристали, Т пл. 138-139 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ ДМСО) $\delta = 3.75$ (с, 3H, Me), 7.29 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.70 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.0$, $J_{\text{HF}} = 5.6$ Гц, 2H, C_6H_4), 10.75-10.50 (ш.с, 1H, OH) м.ч. MS (ESI): $m/z = 287.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClFO}_3\text{S}$: С 50.27, Н 2.81, знайдено: С 50.19, Н 2.68.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що продукти бромоарилування нітрilів та естерів хлороакрилових кислот є доступними біфункційними реагентами для молекулярного дизайну сполук з тіофеновим циклом.
2. Розроблено новий синтетичний підхід до конструювання заміщених 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів на основі продуктів реакції Меєрвейна. З'ясовано, що доступні продукти бромоарилування 2-хлороакрилонітрилу, 2-метил-3-хлороакрилонітрилу та метил 2-хлороакрилату є зручними реагентами для синтезу 2-функціоналізованих 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофенів, а також конденсованих тіофеновмісних гетероциклічних систем.
3. З'ясовано можливість отримання діазосолей на основі метил 5-арил-3-амінотіофен-2-карбоксилатів та можливість їх застосування в реакції Меєрвейна. Таким чином отримано заміщені 2-бромо-3-(тієн-3-іл)-2-хлоропропіонітрили та метил 2-бромо-3-(тієн-3-іл)-2-хлоропропаноати і на їх основі 2-заміщені – 3-аміно- та 3-гідрокси-5-тієнілтіофени відповідно – розроблено підхід до синтезу сполук, що містять два різні тіофенові ядра, кожне з яких сформоване циклоконденсацією продуктів реакції Меєрвейна.
4. Показано можливість використання широкого кола діазотованих арил- та гетариламінів для отримання дигалогенонітрilів та дигалогеноестерів придатних для циклізації Торпа-Циглера та Фіссельмана, а також різноманітних функціоналізованих меркаптанів. Це забезпечило високу варіативність замісників в 2 та 5 положеннях 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів, а також можливість анелювання інших гетероциклів до тіофенового ядра, наприклад, отримання тандемною циклізацією 2-арилтієно[3,2-*b*]піридин-5,7-(4*H*,6*H*)-діонів.

5. Встановлено, що діазотовані 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксаміди схильні до спонтанної циклізації навіть в сильноокислому середовищі, що приводить до утворення тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-онів.
6. Досліджено синтетичні можливості отриманих 3-аміно- і 3-гідрокситіофенів, та показано зручність їх використання як будівельних блоків у реакціях заміщення, алкілювання, ацилювання та циклізації. Зокрема, синтезовано біциклічні похідні тіофенів – заміщені тієно[2,3-*b*]піразини, 2-амінотієно[3,4-*d*]тіазоли, тетразолітїофени та тієно[3,2-*b*]фурани.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gerwien, A.; Reinhardt, T.; Mayer, P.; Dube, H. Synthesis of double-bond-substituted hemithioindigo photoswitches. *Org. Lett.* **2018**, *20* (1), pp 232–235. doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03574.
2. Sassi, M.; Salamone, M. M.; Ruffo, R.; Patriarca, G. E.; Mari, C. M.; Pagani, G. A.; Beverina, L. State-of-the-art neutral tint multichromophoric polymers for high-contrast see-through electrochromic devices. *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26* (29), pp 5240–5246. doi.org/10.1002/adfm.201601819.
3. Hao, Y.; & Chen, Y. Excited-state intramolecular single and double proton transfer emission of 2,5-bis (benzoxazol-2-yl) thiophene-3,4-diol. *Dyes Pigm.* **2016**, *129*, pp 186–190. doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.03.002.
4. Chaturvedi, N.; Gasparini, N.; Corzo, D.; Bertrandie, J.; Wehbe, N.; Troughton, J.; Baran, D. All Slot-Die Coated Non-Fullerene Organic Solar Cells with PCE 11%. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31* (14), p 2009996. doi.org/10.1002/adfm.202009996.
5. Khalifa, M. E. Synthetic strategies and functional reactivity of versatile thiophene synthons. *Synth. Commun.* **2020**, *50* (17), pp 2590–2616. doi.org/10.1080/00397911.2020.1777311.
6. Archana; Pathania, S.; Chawla, P. A. Thiophene-Based Derivatives as Anticancer Agents: An Overview on Decade's Work. *Bioorg. Chem.* **2020**, *101*, p 104026. doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104026.
7. Zhou, X.; Lu, J.; Huang, H.; Yun, Y.; Li, Z.; You, F.; Huang, W. Thieno [3,2-b] indole (TI) bridged A- π -D- π -A small molecules: Synthesis, characterizations and organic solar cell applications. *Dyes Pigm.* **2019**, *160*, pp 16–24. doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.07.009.
8. Steinkopf, W.; Müller, P. J. Über die Diazotierbarkeit von Aminothiophenen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *448* (1), pp 210–222. doi.org/10.1002/jlac.19264480116.

9. Wang, X.; Studer, A. Regio- and stereoselective cyanotriflation of alkynes using aryl (cyano) iodonium triflates. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (9), pp 2977–2980. doi.org/10.1021/jacs.6b00869.
10. Stephens, C. E.; Price, M. B.; Sowell Sr, J. W. Synthesis of methyl 3-amino-4-aryl (or methyl) sulfonyl-2-thiophenecarboxylates from 3-alkoxy-2-aryl (or methyl)-sulfonylacrylonitriles. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36* (3), pp 659–665. doi.org/10.1002/jhet.5570360314.
11. Kirsch, G.; Cagniant, D.; Cagniant, P. Synthesis of 3-aminothiophenes from aryl and arylacetonitrile. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, pp 443–445. doi.org/10.1002/jhet.5570190248.
12. Kim, Y.; Kim, J.; Kim, S.; Ki, Y.; Seo, S. H.; Tae, J.; Ko, M. K.; Jang, H.-S.; Lim, E. J.; Song, C.; et al. Novel Thienopyrimidinones as MGluR1 Antagonists. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, pp 629–637. doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.027.
13. Abdel-Latif, E.; Keshk, E. M.; Khalil, A.-G. M.; Saeed, A.; Metwally, H. M. Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity (MCF-7) of Some Acetanilide-Based Heterocycles. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55* (10), pp 2334–2341. doi.org/10.1002/jhet.3294.
14. Mohareb, R. M.; Sherif, S. M.; Habashi, A.; Abdel-Sayed, N. I.; Osman, S. S. Reaction of Carbon Disulfide with Active Methylens: Novel Synthesis of Thiophene, Thieno[2,3-b]Thiophene, Thieno[3,2-c]Pyrazole and Thieno[3,2-b]Pyridine Derivatives. *Collect. Czechoslov. Chem. Comm.* **1995**, *60* (9), pp 1578–1586. doi.org/10.1135/cccc19951578.
15. Nasr, T.; Bondock, S.; Eid, S. Design, Synthesis, Antimicrobial Evaluation and Molecular Docking Studies of Some New Thiophene, Pyrazole and Pyridone Derivatives Bearing Sulfoxazole Moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, pp 491–504. doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.052.
16. Acharya, A.; Gautam, V.; Ila, H. Synthesis of thieno-fused five- and six-membered nitrogen and oxygen heterocycles via intramolecular heteroannulation of 4,5-substituted 3-amino or 3-hydroxy 2-functionalized

- thiophenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (15), pp 7920–7938. doi.org/10.1021/acs.joc.7b01153.
17. Murai, M.; Hatano, R.; Kitabata, S.; Ohe, K. Gallium (III)-Catalysed Bromocyanation of Alkynes: Regio- and Stereoselective Synthesis of β -Bromo- α,β -Unsaturated Nitriles. *Chem. Comm.* **2011**, *47* (8), pp 2375–2377. doi.org/10.1039/c0cc04385k.
18. Hertzog, D. L.; Al-Barazanji, K. A.; Bigham, E. C.; Bishop, M. J.; Britt, C. S.; Carlton, D. L.; Cooper, J. P.; Daniels, A. J.; Garrido, D. M.; Goetz, A. S.; et al. The Discovery and Optimization of Pyrimidinone-Containing MCH R1 Antagonists. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (18), pp 4723–4727. doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.07.008.
19. Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Y.; Obushak, M. D. Facile and Efficient One-Pot Procedure for Thieno[2,3-e][1,2,3]Triazolo[1,5-a]Pyrimidines Preparation. *Synth. Commun.* **2014**, *44* (7), pp 1002–1006. doi.org/10.1080/00397911.2013.840729.
20. Romagnoli, R.; Prencipe, F.; Oliva, P.; Baraldi, S.; Baraldi, P. G.; Schiaffino Ortega, S.; Viola, G. Design, synthesis, and biological evaluation of 6-substituted thieno [3,2-d] pyrimidine analogues as dual epidermal growth factor receptor kinase and microtubule inhibitors. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (3), pp 1274–1290. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01391.
21. Zhang, Q.; Hu, Z.; Shen, Q.; Chen, Y.; Lu, W. Design, Synthesis and Anti-Proliferative Activities of 2, 6-Substituted Thieno [3,2-d] pyrimidine Derivatives Containing Electrophilic Warheads. *Molecules.* **2017**, *22* (5), p 788. doi.org/10.3390/molecules22050788.
22. Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Y.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. New Convenient Strategy for Annulation of Pyrimidines to Thiophenes or Furans via the One-pot Multistep Cascade Reaction of 1H-Tetrazoles with Aliphatic Amines. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17* (7), pp 399–403. doi.org/10.1021/co5001376.
23. Sahner, J. H.; Groh, M.; Negri, M.; Hauptenthal, J.; Hartmann, R. W. Novel small molecule inhibitors targeting the “switch region” of bacterial RNAP:

- structure-based optimization of a virtual screening hit. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, pp 223–231. doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.060.
24. Tavares, F. X.; Al-Barazanji, K. A.; Bigham, E. C.; Bishop, M. J.; Britt, C. S.; Carlton, D. L.; Zhou, H. Q. Potent, selective, and orally efficacious antagonists of melanin-concentrating hormone receptor 1. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (24), pp 7095–7107. doi.org/10.1021/jm060572f.
 25. Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. Synthesis of thiophene analogues of the tacrine series. *Synthesis*. **2007**, *2007* (07), pp 1027–1032. doi.org/10.1055/s-2007-965944.
 26. Thomae, D.; Dominguez, J. C. R.; Kirsch, G.; Seck, P. One-pot synthesis of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes and selenophenes. *Tetrahedron*. **2008**, *64* (14), pp 3232–3235. doi.org/10.1016/j.tet.2008.01.078.
 27. Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Remusat, V.; Carrion, M. D.; Cara, C. L.; Preti, D.; Fruttarolo, F.; Pavani, M. G.; Tabrizi, M. A.; Tolomeo, M.; et al. Synthesis and Biological Evaluation of 2-(3',4',5'-Trimethoxybenzoyl)-3-Amino 5-Aryl Thiophenes as a New Class of Tubulin Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (21), pp 6425–6428. doi.org/10.1021/jm060804a.
 28. Ball, M.; Jones, M. F.; Kenley, F.; Pittam, J. D. An Improved Convergent Synthesis of AZD7762: A One-Pot Construction of a Highly Substituted Thiophene at the Multikilogram Scale. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (3), pp 310–316. doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00364.
 29. Hartmann, H.; Liebscher, J. A Simple Method for the Synthesis of 5-Aryl-3-Amino-2-Alkoxy-carbonylthiophenes. *Synthesis*, **1984**, *1984* (3), pp 275–276. doi.org/10.1055/s-1984-30808.
 30. Gewald, K.; Hain, U. Substituierte 3-Amino-thiophene und 3-Amino-selenophene aus β -Chlor- α -cyan-zimtsäurenitril. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123* (5), pp 455–459. doi.org/10.1007/BF00817601.
 31. Shastin, A. V.; Golubinskii, I. V.; Lenkova, O. N.; Balenkova, E. S.; Nenaidenko, V. G. Synthesis of ethyl 3-amino-5-arylthiophene-2-carboxylates

- based on α -chlorocinnamionitriles. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42* (2), pp 238–240. doi.org/10.1134/S1070428002120138.
32. Schollberg, K.; Gewald, K. Simplified Syntheses of α -Chloro Cinnamionitriles and β -Chloro- α -cyano Cinnamionitriles. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325* (5), pp 876–879. doi.org/10.1002/prac.19833250523.
33. Redman, A. M.; Johnson, J. S.; Dally, R.; Swartz, S.; Wild, H.; Paulsen, H.; Scott, W. J. p38 Kinase inhibitors for the treatment of arthritis and osteoporosis: thienyl, furyl, and pyrrolyl ureas. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11* (1), pp 9–12. doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00574-6.
34. Ren, W. Y.; Rao, K. V.; Klein, R. S. Convenient synthesis of substituted 3-aminothiophene-2-carbonitriles from α -acetylenic nitriles and their conversion to thieno [3,2-d] pyrimidines. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23* (6), pp 1757–1763. doi.org/10.1002/jhet.5570230631.
35. Han, T.; Wang, Y.; Li, H.-L.; Luo, X.; Deng, W.-P. Synthesis of Polysubstituted 3-Aminothiophenes from Thioamides and Allenes via Tandem Thio-Michael Addition/Oxidative Annulation and 1,2-Sulfur Migration. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (3), pp 1538–1542. doi.org/10.1021/acs.joc.7b02616.
36. Dagoneau, D.; Kolleth, A.; Lumbroso, A.; Tanriver, G.; Catak, S.; Sulzer-Mossé, S.; De Mesmaeker, A. Straightforward Synthesis of 3-Aminothiophenes Using Activated Amides. *Helv. Chim. Acta.* **2019**, *102* (4), e1900031. doi.org/10.1002/hlca.201900031.
37. Kim, H.; Kang, J.; Ahn, H.; Jung, I. H. Contribution of dark current density to the photodetecting properties of thieno[3,4-b]pyrazine-based low bandgap polymers. *Dyes Pigm.* **2022**, *197*, p 109910. doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109910.
38. Meijer, F. A.; Doveston, R. G.; de Vries, R. M.; Vos, G. M.; Vos, A. A.; Leysen, S.; Brunsveld, L. Ligand-based design of allosteric retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t (ROR γ t) inverse agonists. *J. Med. Chem.* **2019**, *63* (1), pp 241–259. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01372.

39. Zhang, Q.; Sun, Z.; Zhang, L.; Li, M.; Zi, L.; Liu, Z.; Liu, X. Synthesis, structures, and properties of BN-dinaphthothiophenes: influence of B and N placement on photophysical properties and aromaticity. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (12), pp 7877–7883. doi.org/10.1021/acs.joc.0c00541.
40. Zeng, X.; Huang, W.; Qiu, Y.; Jiang, S. An efficient copper-catalyzed synthesis of anilines by employing aqueous ammonia. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (24), pp 8224–8227. doi.org/10.1039/C1OB06208E.
41. Li, P.; Dorsch, W.; Lauffer, D. J.; Bilimoria, D.; Chauret, N.; Court, J. J.; Das, S. K.; Denis, F.; Mani, N.; Nanthakumar, S.; et al. Discovery of Novel Allosteric HCV NS5B Inhibitors. 2. Lactam-Containing Thiophene Carboxylates. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (2), pp 251–255. doi.org/10.1021/acsmchemlett.6b00479.
42. Watanabe, M.; Yamamoto, T.; Nishiyama, M. Synthesis of Novel (Bis)(Diaryl amino)Thiophenes via Palladium-Catalysed Reaction of (Di)Bromothiophenes with Diarylamines. *Chem. Comm.* **2000**, (2) pp 133–134. doi.org/10.1039/a908195j.
43. Campaigne, E.; Monroe, P. A. 3-Substituted Thiophenes. VII. Derivatives of 3-Aminothiophene. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76* (9), pp 2447–2450. doi.org/10.1021/ja01638a042.
44. Gouda, M. A.; Al-Ghorbani, M.; Al-Zaqri, N. Synthesis and cytotoxic activity of some new heterocycles incorporating cyclohepta[b]thiophene-3-carboxamide derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57* (10), pp 3664–3672. doi.org/10.1002/jhet.4085.
45. Chavan, S. M.; Toche, R. B.; Patil, V. M.; Aware, P. B.; Patil, P. S. Reactions of ketene dithioacetal for a new versatile synthesis of 4, 5-substituted 3-aminothiophene-2-carboxylate derivatives. *J. Sulphur Chem.* **2016**, *37* (4), pp 426–437. doi.org/10.1080/17415993.2016.1156117.
46. Sullivan, J. B.; McCarthy, W. C. Heterocyclic Amines. I. 3-Thienyl Tertiary Amines. *J. Org. Chem.* **1965**, *30* (2), pp 662–663. doi.org/10.1021/jo01013a515.

47. Brunnett, E. W.; Mccarthy, W. C. Heterocyclic Amines. IV. Urethan and Urea Derivatives of 3-Aminothiophene. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5* (3), pp 417–418. doi.org/10.1002/jhet.5570050320.
48. Rault, S.; Lancelot, J. C.; Prunier, H.; Robba, M.; Renard, P.; Delagrangé, P.; Hamon, M. Novel selective and partial agonists of 5-HT₃ receptors. Part 1. Synthesis and biological evaluation of piperazinopyrrolothienopyrazines. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (10), pp 2068–2080. doi.org/10.1021/jm950543x.
49. Rault, S.; De Sévricourt, M. C.; Dung, N. H.; Robba, M. Pyrrolo[1,2-a]thieno[3,2-e] pyrazines. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18* (4), pp 739–742. doi.org/10.1002/jhet.5570180420.
50. Barker, J. M.; Huddleston, P. R.; Wood, M. L. A rapid conversion of 3-oxothiolanes into 3-aminothiophenes. *Synth. Commun.* **2002**, *32* (16), pp 2565–2568. doi.org/10.1081/scc-120005940.
51. Lazerwith, S. E.; Lew, W.; Zhang, J.; Morganelli, P.; Liu, Q.; Canales, E.; Clarke, M. O.; Doerffler, E.; Byun, D.; Mertzman, M.; et al. Discovery of GS-9669, a Thumb Site II Non-Nucleoside Inhibitor of NS5B for the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (5), pp 1893–1901. doi.org/10.1021/jm401420j.
52. Qian, H.-Y.; Wang, Z.-L.; Chen, L.-L.; Pan, Y.-L.; Xie, X.-Y.; Xie, X.; Chen, J.-Z. Design, Synthesis, and SAR Studies of Heteroarylpyrimidines and Heteroaryltriazines as CB₂ Ligands. *ChemMedChem.* **2018**, *13* (22), pp 2455–2463. doi.org/10.1002/cmdc.201800541.
53. Wang, L.; Liu, F.; Jiang, N.; Zhou, W.; Zhou, X.; Zheng, Z. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel PARP-1 Inhibitors Based on a 1H-Thieno[3,4-d] Imidazole-4-Carboxamide Scaffold. *Molecules.* **2016**, *21* (6), p 772. doi.org/10.3390/molecules21060772.
54. Huang, H.; Wang, W.; Xu, X.; Zhu, C.; Wang, Y.; Liu, J.; Fu, W. Discovery of 3-((dimethylamino) methyl)-4-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-N-phenylpiperidine-1-carboxamide as novel potent analgesic. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *189*, pp 112070. doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112070.

55. Zhu, T. H.; Zhang, X. C.; Cui, X. L.; Zhang, Z. Y.; Jiang, H.; Sun, S. S.; Loh, T. P. Direct C (sp²)-H Arylsulfonylation of Enamides via Iridium (III)-Catalyzed Insertion of Sulfur Dioxide with Aryldiazonium Tetrafluoroborates. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (15), pp 3593–3598. doi.org/10.1002/adsc.201900257.
56. Zhu, T.; Wu, J. Directing-group-assisted C (sp²)-H arylsulfonylation from sulfur dioxide. *Org. Lett.* **2020**, *22* (18), pp 7094–7097. doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02400.
57. Barbero, M.; Dughera, S. Gold catalyzed Heck-coupling of arenediazonium o-benzenedisulfonimides. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (2), pp 295–301. doi.org/10.1039/C7OB02624B.
58. Zhang, P.; Xing, M.; Guan, Q.; Zhang, J.; Zhao, Q.; Zhang, C. Pd-Catalyzed Stereoselective 1, 2-Aryboration of Alkenylarenes. *Org. Lett.* **2019**, *21* (19), pp 8106–8109. doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03114.
59. Shyyka, O. Y.; Martyak, R. L.; Tupychak, M. A.; Pokhodylo, N. T.; Obushak, M. D. Facile synthetic route to benzo [c] chromenones and thieno [2,3-c] chromenones. *Synth. Commun.* **2017**, *47* (24), pp 2399–2405. doi.org/10.1080/00397911.2017.1380833.
60. Kurasawa, O.; Oguro, Y.; Miyazaki, T.; Homma, M.; Mori, K.; Iwai, K.; Cho, N. Identification of a new class of potent Cdc7 inhibitors designed by putative pharmacophore model: Synthesis and biological evaluation of 2, 3-dihydrothieno [3, 2-d] pyrimidin-4 (1H)-ones. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25* (7), pp 2133–2147. doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.021
61. Wan, Z. K.; Follows, B.; Kirincich, S.; Wilson, D.; Binnun, E.; Xu, W.; Lee, J. Probing acid replacements of thiophene PTP1B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (10), pp 2913–2920. doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.02.043.
62. Ahn, S.; Jeon, M. K. Solid-phase synthetic method for N-alkyl-4-alkylamino-6-arylthieno [3, 2-d] pyrimidine-2-carboxamide derivatives. *Tetrahedron*, **2021**, *91*, p 132247. doi.org/10.1016/j.tet.2021.132247.
63. Chen, L. Z.; Shu, H. Y.; Wu, J.; Yu, Y. L.; Ma, D.; Huang, X.; Shi, J. B. Discovery and development of novel pyrimidine and pyrazolo/thieno-fused

- pyrimidine derivatives as potent and orally active inducible nitric oxide synthase dimerization inhibitor with efficacy for arthritis. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *213*, pp 113174. doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113174.
64. Bhoomandla, S.; Gunda, S. K.; Kotoori, S.; Kanuparth, P. R. Synthesis of Novel Alkyl Amide Functionalized Trifluoromethyl Substituted Furo/thieno Pyridine Derivatives: Their Anticancer Activity and CoMFA and CoMSIA Studies. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56* (7), pp 1986–1998. doi.org/10.1002/jhet.3578.
65. Sung, D. B.; Mun, B.; Park, S.; Lee, H. S.; Lee, J.; Lee, Y. J.; Lee, J. S. Synthesis, Molecular Engineering, and Photophysical Properties of Fluorescent Thieno[3,2-b]pyridine-5(4*H*)-ones. *J. Org. Chem.* **2018**, *84* (1), pp 379–391. doi.org/10.1021/acs.joc.8b01924.
66. Robichaud, J.; Bayly, C.; Oballa, R.; Prasit, P.; Mellon, C.; Falgueyret, J. P.; Rodan, S. B. Rational design of potent and selective NH-linked aryl/heteroaryl cathepsin K inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (16), pp 4291–4295. doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.05.087.
67. Derridj, F.; Larbi, K. S.; Roger, J.; Djebbar, S.; Doucet, H. Palladium-catalyzed direct arylation using free NH₂ substituted thiophene derivatives with inhibition of amination type reaction. *Tetrahedron*, **2012**, *68* (36), pp 7463–7471. doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.053.
68. Sahner, J. H.; Empting, M.; Kamal, A.; Weidel, E.; Groh, M.; Börger, C.; Hartmann, R. W. Exploring the Chemical Space of Ureidothiophene-2-Carboxylic Acids as Inhibitors of the Quorum Sensing Enzyme PqsD from *Pseudomonas Aeruginosa*. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, pp 14–21. doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.007.
69. Denoyelle, S.; Tambutet, G.; Masurier, N.; Maillard, L. T.; Martinez, J.; Lisowski, V. Synthesis of Thieno[3,2-*e*][1,4]Diazepin-2-Ones: Application of an Uncatalysed Pictet-Spengler Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (32), pp 7146–7153. doi.org/10.1002/ejoc.201500943.

70. Romagnoli, R.; Kimatrai Salvador, M.; Schiaffino Ortega, S.; Baraldi, P. G.; Oliva, P.; Baraldi, S.; Lopez-Cara, L. C.; Brancale, A.; Ferla, S.; Hamel, E.; et al. 2-Alkoxy carbonyl-3-Arylamino-5-Substituted Thiophenes as a Novel Class of Antimicrotubule Agents: Design, Synthesis, Cell Growth and Tubulin Polymerization Inhibition. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, pp 683–698. doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.096.
71. Rodrigues, J. M.; Buisson, P.; Pereira, J. M.; Pinheiro, I. M.; Fernández-Marcelo, T.; Vasconcelos, M. H.; Queiroz, M. J. R. Synthesis of novel 8-(het) aryl-6H-pyrano [4', 3': 4, 5] thieno [3, 2-b] pyridines by 6-endo-dig cyclization of Sonogashira products and halolactonizations with Cu salts/NXS. Preliminary antitumor evaluation. *Tetrahedron*, **2019**, *75* (10), pp 1387–1397. doi.org/10.1016/j.tet.2019.01.054.
72. Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S. Copper-free Sandmeyer cyanation of arenediazonium o-benzenedisulfonimides. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14* (4), pp 1437–1441. doi.org/10.1039/C5OB02321A.
73. De Schutter, J. W.; Morrison, J. P.; Morrison, M. J.; Ciulli, A.; Imperiali, B. Targeting Bacillosamine Biosynthesis in Bacterial Pathogens: Development of Inhibitors to a Bacterial Amino-Sugar Acetyltransferase from *Campylobacter jejuni*. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (5), pp 2099–2118. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01869.
74. Kirsch, G.; Abdillahi, I. Synthesis of a Novel Series of Thieno[3,2-d]Pyrimidin-4-(3H)-Ones. *Synthesis*. **2010**, *2010* (9), pp 1428–1430. doi.org/10.1055/s-0029-1218697.
75. Zubarev, A. A.; Shestopalov, A. M.; Larionova, N. A.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. A. New Regio-Selective Method of Combinatorial Synthesis of Substituted Thiophenes, Thieno[3,2-b]Pyridines and Other Heterocycles via Combination of 'Domino'-Type Reactions. *Tetrahedron*. **2013**, *69* (46), pp 9648–9655. doi.org/10.1016/j.tet.2013.09.025.
76. Irgashev, R. A.; Steparuk, A. S.; Rusinov, G. L. One-pot synthesis of 2-substituted thieno [3,2-b]indoles from 3-aminothiophene-2-carboxylates through

- in situ* generated 3-aminothiophenes. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60* (43), pp 151185. doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151185.
77. Wilson, D. P.; Wan, Z. K.; Xu, W. X.; Kirincich, S. J.; Follows, B. C.; Joseph-McCarthy, D.; Lee, J. Structure-based optimization of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors: from the active site to the second phosphotyrosine binding site. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (19), pp 4681–4698. doi.org/10.1021/jm0702478.
78. Volynets, G.; Lukashov, S.; Borysenko, I.; Gryshchenko, A.; Starosyla, S.; Bdzhola, V.; Yarmoluk, S. Identification of protein kinase fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) inhibitors among the derivatives of 5-(5, 6-dimethoxybenzimidazol-1-yl)-3-hydroxythiophene-2-carboxylic acid. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150* (10), pp 1801–1808. doi.org/10.1007/s00706-019-02493-5.
79. Cleghorn, L. A. T.; Ray, P. C.; Odingo, J.; Kumar, A.; Wescott, H.; Korkegian, A.; Masquelin, T.; Lopez Moure, A.; Wilson, C.; Davis, S.; et al. Identification of Morpholino Thiophenes as Novel Mycobacterium Tuberculosis Inhibitors, Targeting QcrB. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (15), pp 6592–6608. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00172.
80. Wright, M. H.; Clough, B.; Rackham, M. D.; Rangachari, K.; Brannigan, J. A.; Grainger, M.; Tate, E. W. Validation of N-myristoyltransferase as an antimalarial drug target using an integrated chemical biology approach. *Nature Chem.* **2014**, *6* (2), pp 112–121. doi.org/10.1038/nchem.1830.
81. Gargano, E. M.; Perspicace, E.; Hanke, N.; Carotti, A.; Marchais-Oberwinkler, S.; Hartmann, R. W. Metabolic Stability Optimization and Metabolite Identification of 2,5-Thiophene Amide 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, pp 203–219. doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.061.
82. Kostyuchenko, A. S.; Yurpalov, V. L.; Kurowska, A.; Domagala, W.; Pron, A.; Fisyuk, 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. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10* (1), pp 1596–1602. doi.org/10.3762/bjoc.10.165.

83. Demina, N. S.; Kazin, N. A.; Rasputin, N. A.; Irgashev, R. A.; Rusinov, G. L. Synthesis of aryl-substituted thieno[3,2-b]thiophene derivatives and their use for N,S-heterotetracene construction. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15* (1), pp 2678–2683. doi.org/10.3762/bjoc.15.261.
84. Demina, N. S.; Rasputin, N. A.; Irgashev, R. A.; Tameev, A. R.; Nekrasova, N. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. Benzo [b] selenophene/thieno [3, 2-b] indole-Based N, S, Se-Heteroacenes for Hole-Transporting Layers. *ACS Omega.* **2020**, *5* (16), pp 9377–9383. doi.org/10.1021/acsomega.0c00383.
85. Friedländer, P. Ueber schwefelhaltige Analoga der Indigogruppe. *Chem. Ber.* **1906**, *39* (1), pp 1060–1066. doi.org/10.1002/cber.190603901167.
86. Friedlaender, P.; Kielbasinski, S. Über Bis-Phenylthiophen-Indigo. *Chem. Ber.* **1912**, *45* (3), pp 3389–3396. doi.org/10.1002/cber.19120450390.
87. Hergué, N.; Frère, P.; Roncali, J. Efficient Synthesis of 3,6-Dialkoxythieno[3,2-b]Thiophenes as Precursors of Electrogenated Conjugated Polymers. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (2), pp 588–595. doi.org/10.1039/c0ob00585a.
88. Gabrieli, S.; Cirilli, R.; Benincori, T.; Pierini, M.; Rizzo, S.; Rossi, S. Bithienols: Promising C₂-Symmetric Biheteroaromatic Diols for Organic Transformation. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (4), pp 861–870. doi.org/10.1002/ejoc.201601353.
89. Raap, R. Some Syntheses with Dimethyl Monothionemalonate. *Can. J. Chem.* **1968**, *46* (13), pp 2255–2261. doi.org/10.1139/v68-367.
90. Abdel-latif, E.; Bondock, S. Utilization of α -Halocarbonyl Compounds in the Synthesis of Thiazole, Thiadiazole, and Thiophene Derivatives. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17* (4), pp 299–305. doi.org/10.1002/hc.20206.
91. Metwally, M. A.; Abdel-Latif, E.; Amer, F. A. Synthesis and Reactions of Some Thiocarbamoyl Derivatives. *Sulfur Lett.* **2003**, *26* (3), pp 119–126. doi.org/10.1080/0278611031000095322.
92. Hossan, A. S. Synthesis of New Thiophene Dyes Clubbed with Sulfonamide for the Creation of Antibacterial Polyester Fabrics. *Text. Res. J.* **2019**, *90* (3–4), pp 376–385. doi.org/10.1177/0040517519868176.

93. Sherif, S. M.; Abdel-Sayed, N. I.; El-Kousy, S. M.; Mohareb, R. M. The Reaction of Carbon Disulfide with Diethyl 3-Amino-2-Cyano-2-Penten-1,5-Dicarboxylate: A Convenient Synthesis of Polyfunctionally Substituted Thiophenes and Their Fused Derivatives. *Monatsh. Chem.* **1995**, *126* (5), pp 601–608. doi.org/10.1007/bf00807435.
94. Larionova, N. A.; Zubarev, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. M. Synthesis of Ethyl 3-(3-Hydroxy-2-Thienyl)-3-Oxopropanoates. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62* (5), pp 1297–1298. doi.org/10.1007/s11172-013-0180-4.
95. Hedegaard, B.; Mortensen, J. Z.; Lawesson, S.-O. Thiophene Chemistry—XIX. *Tetrahedron*, **1971**, *27* (16), pp 3853–3859. doi.org/10.1016/s0040-4020(01)98246-8.
96. Fiesselmann, H.; Thoma, F. Über Hydroxythiophencarbonsäureester, VI. Mitteil.: Darstellung von 3-Hydroxy-thiophencarbonsäure-(2)-estern Aus β -Ketosäureestern. *Chem. Ber.* **1956**, *89* (8), pp 1907–1912. doi.org/10.1002/cber.19560890816.
97. Corral, C.; Lissavetzky, J.; Manzanares, I. Effects of Substituents on the Chlorination of Methyl 3-Hydroxythiophene-2-Carboxylate and on the Reaction of the Resulting Chlorinated Products with Active Hydrogen Containing Compounds. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27* (2), pp 315–319. doi.org/10.1002/jhet.5570270237.
98. Fiesselmann, H.; Schipprak, P. Über Hydroxythiophencarbonsäureester, IV. Mitteil.: Eine Einfache Darstellungsweise von 3-Hydroxy-thiophen-Dicarbonsäure-(2.5)-estern. *Chem. Ber.* **1956**, *89* (8), pp 1897–1902. doi.org/10.1002/cber.19560890814.
99. Irgashev, R. A.; Kazin, N. A.; Rusinov, G. L. An Approach to the Construction of Benzofuran-thieno[3,2-b]indole-Cored N,O,S-Heteroacenes Using Fischer Indolization. *ACS omega*, **2021**, *6* (47), pp 32277–32284. doi.org/10.1021/acsomega.1c05239.

100. Courtin, A.; Class, E.; Erlenmeyer, H. Über Chelatbildende Salicylsäure-Analoga Der Thiophenreihe. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47* (7), pp 1748–1753. doi.org/10.1002/hlca.19640470710.
101. Fiesselmann, H.; Schipprak, P.; Zeitler, L. Über Oxythiophen-carbonsäureester, II. Mitteil.): Synthese Und Reaktionen von 3-Oxy-thiophen-carbonsäure-(2)-estern. *Chem. Ber.* **1954**, *87* (6), pp 841–848. doi.org/10.1002/cber.19540870609.
102. Bohlmann, F.; Bornowski, H.; Kramer, D. Polyacetylenverbindungen, XLV. Synthesen Einiger Natürlich Vorkommender Schwefelacetylenverbindungen. *Chem. Ber.* **1963**, *96* (2), pp 584–587. doi.org/10.1002/cber.19630960231.
103. Hendrickson, J. B.; Rees, R.; Templeton, J. F. A New General Heterocycle Synthesis; Use of Acetylenedicarboxylic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (1), pp 107–111. doi.org/10.1021/ja01055a024.
104. Adamczewska, Y. Z.; Barker, J. M.; Huddleston, P. R.; Wood, M. L. A Synthesis of 2-acyl-3-Hydroxythiophenes. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (6), pp 1083–1096. doi.org/10.1080/00397919608003715.
105. Bamborough, P.; Christopher, J. A.; Cutler, G. J.; Dickson, M. C.; Mellor, G. W.; Morey, J. V.; Patel, C. B.; Shewchuk, L. M. 5-(1H-Benzimidazol-1-Yl)-3-Alkoxy-2-Thiophenecarbonitriles as Potent, Selective, Inhibitors of IKK- ϵ Kinase. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (24), pp 6236–6240. doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.09.018.
106. Huddleston, P. R.; Barker, J. M. A Convenient Synthesis of 2-Substituted 3-Hydroxy- and 3-Amino-Thiophenes from Derivatives of 2-Chloroacrylic Acid. *Synth. Commun.* **1979**, *9* (8), pp 731–734. doi.org/10.1080/00397917908064186.
107. Huang, J.; Guo, H.; Uddin, M. A.; Yu, J.; Woo, H. Y.; Guo, X. Fluorinated Head-to-Head Dialkoxybithiophene: A New Electron-Donating Building Block for High-Performance Polymer Semiconductors. *Adv. Electron. Mater.* **2017**, *4* (3), p 1700519. doi.org/10.1002/aelm.201700519.

108. Savitha, G.; Hergué, N.; Guilmet, E.; Allain, M.; Frère, P. 3-Alkoxy-4-Bromothiophenes: General Synthesis of Monomers and Regio-Selective Preparation of Two Dimers. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (12), pp 1288–1291. doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.01.050.
109. Irgashev, R. A.; Steparuk, A. S.; Rusinov, G. L. A New Convenient Synthetic Route towards 2-(Hetero)Aryl-Substituted Thieno[3,2-b]Indoles Using Fischer Indolization. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (26), pp 4821–4832. doi.org/10.1039/c8ob01110a.
110. Guan, H.-P.; Luo, B.-H.; Hu, C.-M. An Effective Synthesis of 2-Trifluoromethyl- or 2-(1,1-Difluoroalkyl)Thiophenes. *Synthesis*, **1997**, *1997* (4), pp 461–464. doi.org/10.1055/s-1997-1204.
111. Wynberg, H.; Kooreman, H. J. The Mechanism of the Hinsberg Thiophene Ring Synthesis^{1,2}. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (8), pp 1739–1742. doi.org/10.1021/ja01086a022.
112. Agarwal, N.; Hung, C.-H.; Ravikanth, M. Synthesis and Crystal Structures of 2,3,12,13-Tetraalkoxy-21,23-Dithiaporphyrins and 2,3-Dialkoxy-21-Monothiaporphyrins. *Tetrahedron.* **2004**, *60* (47), pp 10671–10680. doi.org/10.1016/j.tet.2004.09.008.
113. Fabbro, C.; Armani, S.; Carloni, L. E.; De Leo, F.; Wouters, J.; Bonifazi, D. 2,5-Diamide-Substituted Five-Membered Heterocycles: Challenging Molecular Synthons. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (25), pp 5487–5500. doi.org/10.1002/ejoc.201402654.
114. Hegde, G.; Murausky, A. A.; Murauski, A. A.; Kukhta, I. N.; Adhikari, A. V.; Komitov, L. Photo tuning of thiophene-2, 5-dicarbohydrazide derivatives for their photoalignment ability-molecular modelling studies. *RSC Adv.* **2015**, *5* (97), pp 79800–79806. doi.org/10.1039/C5RA12772F.
115. Crombie, D. A.; Kiely, J. R.; Ryan, C. J. Sulphur Heterocycles from Thiodiacetonitrile and Sulphonyldiacetonitrile. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16* (2), pp 381–382. doi.org/10.1002/jhet.5570160237.

116. Wang, M.; Hu, Y.; Jiang, Z.; Shen, H. C.; Sun, X. Divergent Copper-Mediated Dimerization and Hydroxylation of Benzamides Involving C–H Bond Functionalization. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (18), pp 4239–4246. doi.org/10.1039/c6ob00392c.
117. Jakobsen, H. J.; Lawesson, S.-O. Thiophene Chemistry—X. *Tetrahedron*, **1965**, *21* (12), pp 3331–3349. doi.org/10.1016/s0040-4020(01)96955-8.
118. Kale, S. S.; Jedhe, G. S.; Meshram, S. N.; Santra, M. K.; Hamel, E.; Sanjayan, G. J. Novel Hybrid Nocodazole Analogues as Tubulin Polymerization Inhibitors and Their Antiproliferative Activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (9), pp 1982–1985. doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.03.019.
119. Derdau, V.; Fey, T.; Atzrodt, J. Synthesis of Isotopically Labelled SGLT Inhibitors and Their Metabolites. *Tetrahedron*. **2010**, *66* (7), pp 1472–1482. doi.org/10.1016/j.tet.2009.12.003.
120. Capon, B.; Kwok, F. C. Tautomerism of the monohydroxy derivatives of five-membered oxygen, nitrogen and sulfur heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111* (14), pp 5346–5356. doi.org/10.1021/ja00196a046.
121. Hunter, G. A.; McNab, H. Chemical and spectroscopic properties of the 3-hydroxythiophene [thiophen-3(2H)-one] system. *New J. Chem.* **2010**, *34* (11), pp 2558–2563. doi.org/10.1039/C0NJ00320D.
122. Castillo-Aguilera, O.; Depreux, P.; Halby, L.; Azaroual, N.; Arimondo, P. B.; Goossens, L. Regioselective and Efficient Halogenation of 4,5-Unsubstituted Alkyl 3-Hydroxypyrrole/3-Hydroxythiophene-2-yl-Carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (26), pp 2537–2541. doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.05.025.
123. Corral, C.; El-Ashmawy, M. B.; Lissavetzky, J.; Manzanares, I. Reactions of Methyl 3-Hydroxythiophene-2-Carboxylate. Part 4. Synthesis of Methyl 5-Azolyl-3-Hydroxythiophene-2-Carboxylates. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24* (5), pp 1301–1303. doi.org/10.1002/jhet.5570240513.
124. Lamm, B.; Aurell, C. J. Ring-expansion of some sulfur-containing heterocyclic compounds with dimethyl acetylenedicarboxylate. *Acta Chem Scand B*, **1982**, *36*, pp 435–442.

125. Banks, M. R. Fries rearrangement of some 3-acetoxy- and 3-propionyloxy-thiophenes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1986**, pp 507–513.
126. Gaddam, L. T.; Gudi, Y.; Adivireddy, P.; Venkatapuram, P. Synthesis of Spiropyrazolinyl/Isoxazolinyll Thienofuranones under Green Approach and Their Antimicrobial Activity. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149* (12), pp 2337–2347. doi.org/10.1007/s00706-018-2300-1.
127. Shirinian, V.; Shimkin, A.; Tipikin, S.; Krayushkin, M. Efficient Methods for the Synthesis of Thieno[3,2-b]Thiophene and Thieno[3,2-b]Furan Derivatives. *Synthesis*, **2009**, *2009* (22), pp 3803–3806. doi.org/10.1055/s-0029-1217019.
128. Hesse, S.; Gadais, C.; Kirsch, G. Regioselective Thorpe–Ziegler Cyclization of 3-O-Alkylated Thiophenes; Access to Aminothieno[3,2-b]Furans and Aminothieno[3,4-b]Furans. *Synthesis*. **2012**, *44* (18), pp 2964–2968. doi.org/10.1055/s-0032-1316735.
129. Mo, F.; Qiu, D.; Zhang, L.; Wang, J. Recent development of aryl diazonium chemistry for the derivatization of aromatic compounds. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (10), pp 5741–5829. doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01030.
130. Rondestvedt, C. S. Jr. Arylation of Unsaturated Compounds by Diazonium Salts (The Meerwein Arylation Reaction). *Org. React.* **1976**, *24* pp 225–259. doi.org/10.1002/0471264180.or024.03.
131. Heinrich, M. R. Intermolecular Olefin Functionalisation Involving Aryl Radicals Generated from Arenediazonium Salts. *Chem. Eur. J.* **2008**, *15* (4), pp 820–833. doi.org/10.1002/chem.200801306.
132. Vaillard, S. E.; Schulte, B.; Studer, A. Radical-Based Arylation Methods. *Mod. Arylation Methods*. **2009**, *13*, pp 475–511. doi.org/10.1002/9783527627325.ch13.
133. Heinrich, M.; Fehler, S. How the Structural Elucidation of the Natural Product Stephanosporin Led to New Developments in Aryl Radical and Medicinal Chemistry. *Synlett*. **2015**, *26* (5), 580–603. doi.org/10.1055/s-0034-1378945.

134. Meerwein, H.; Büchner, E.; van Emster, K. Über Die Einwirkung Aromatischer Diazoverbindungen Auf α,β -Ungesättigte Carbonylverbindungen. *J. Prakt. Chem.* **1939**, *152* (7–10), pp 237–266. doi.org/10.1002/prac.19391520705.
135. Heinrich, M.; Kindt, S. Recent Advances in Meerwein Arylation Chemistry. *Synthesis.* **2016**, *48* (11), pp 1597–1606. doi.org/10.1055/s-0035-1561586.
136. Ostapiuk, Y. V.; Ostapiuk, M. Y.; Barabash, O. V.; Kravets, M.; Herzberger, C.; Namyslo, J. C.; Schmidt, A. One-Pot Syntheses of Substituted 2-Aminothiazoles and 2-Aminoselenazoles via Meerwein Arylation of Alkyl Vinyl Ketones. *Synthesis.* **2022**. doi.org/10.1055/s-0041-1738070.
137. Pokhodylo, N. T.; Martyak, R. L.; Rogovyk, M. P.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. Synthesis of Oxazine, Thiazine, and Quinoxaline Derivatives Containing a Benzyl Fragment from 3-Aryl-2-Bromopropanoic Acids and Their Esters. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57* (4), pp 532–539. doi.org/10.1134/S1070428021040059.
138. Obushak, N. D., Gorak, Y. I., Matiichuk, V. S., Lytvyn, R. Z. Synthesis of heterocycles based on arylation products of unsaturated compounds: XVII. Arylation of 2-acetylfuran and synthesis of 3-R-6-(5-aryl-2-furyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44* (11), pp 1689–1694. doi.org/10.1134/S1070428008110213.
139. Matiychuk, V. S.; Martyak, R. L.; Obushak, N. D.; Ostapiuk, Y. V.; Pidlypnyi, N. I. 3-aryl-2-chloropropanals in Hantzsch synthesis of pyrroles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40* (9), pp 1218–1219. doi.org/10.1023/B:COHC.0000048299.17625.7f.
140. Obushak, N. D.; Matiichuk, V. S.; Vasylyshin, R. Y.; Ostapyuk, Y. V. Heterocyclic syntheses on the basis of arylation products of unsaturated compounds: X. 3-Aryl-2-chloropropanals as reagents for the synthesis of 2-amino-1, 3-thiazole derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40* (3), pp 383–389. doi.org/10.1023/B:RUJO.0000034976.75646.85.
141. Ostapiuk, Y. V.; Obushak, M. D.; Matiychuk, V. S.; Naskrent, M.; Gzella, A. K. A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1, 3-thiazol-2-yl) imino]-

- 1, 3-thiazolidin-4-one derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (5), pp 543–545. doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.093.
142. Matiychuk, V. S.; Obushak, N. D.; Pidlypnyi, N. I.; Ostapiuk, Y. V.; Voloshchuk, R. M. Synthesis of heterocycles on the basis of products of arylation of unsaturated compounds 22.* 3-Aryl-2-chloropropanal in the synthesis of N-Aryl-5-(R-benzyl)-1, 3-thiazole-2-amines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46* (4), pp 495–499. doi.org/10.1007/s10593-010-0537-7.
143. Obushak, M. D.; Karpyak, V. V.; Ostapiuk, Y. V.; Matiychuk, V. S. Utilization of Methyl 3-Aryl-2-thiocyanatopropanoates in the Synthesis of 2-(4-Morpholinyl)-and 2-(Piperazinyl)-5-(benzyl) thiazol-4-ones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182* (7), pp 1437–1445. doi.org/10.1080/10426500701242103.
144. Ostapyuk, Y.; Matiichuk, V.; Obushak, M. Synthesis of [4-amino-5-(R-benzyl)-1, 3-thiazol-2-ylsulfanyl] acetic acids. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53* (3) pp 479–480. doi.org/10.1134/S1070428017030320.
145. Finiuk, N. S.; Hreniuh, V. P.; Ostapiuk, Y. V.; Matiychuk, V. S.; Frolov, D. A.; Obushak, M. D.; Babsky, A. M. Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives. *Biopolym. Cell.* **2017**, *33*, pp 135–146. doi.org/10.7124/bc.00094B.
146. Hagui, W.; Soulé, J. F. Synthesis of 2-arylpiperidines and 2-arylbipyridines via photoredox-induced Meerwein arylation with *in situ* diazotization of anilines. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (5), pp 3655–3663. doi.org/10.1021/acs.joc.9b03306.
147. Hari, D. P.; König, B. The Photocatalyzed Meerwein Arylation: Classic Reaction of Aryl Diazonium Salts in a New Light. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (18), pp 4734–4743. doi.org/10.1002/anie.201210276.
148. Ostapiuk, Y. V.; Matiichuk, V. S.; Pidlypnyi, N. I.; Obushak, N. D. Convenient synthesis of α -bromo ketones by the Meerwein reaction. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48* (4), pp 519–522. doi.org/10.1134/S1070428012040094.
149. Obushak, M. D.; Matiychuk, V. S.; Tsyalkovsky, V. M.; Voloshchuk, R. M. Synthesis of heterocycles on the basis of arylation products of unsaturated compounds. 11. 5-R-benzyl-2-iminoselenazolidin-4-ones from ethyl 3-aryl-

- 2-bromopropanoates. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179* (1), pp 107–113. doi.org/10.1080/10426500490257096.
150. Tsyalkovsky, V. M.; Kutsyk, R. V.; Matiychuk, V. S.; Obushak, N. D.; Klyufinskaya, T. I. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(R¹-benzyl)-2-(R²-benzylidenehydrazono)-3-(2-furylmethyl) thiazolidin-4-ones. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39* (5), pp 245–247. doi.org/10.1007/s11094-005-0126-8.
151. Sagandira, C. R.; Khasipo, A. Z.; Sagandira, M. B.; Watts, P. An overview of the synthetic routes to essential oral anti-diabetes drugs. *Tetrahedron*, **2021**, *96*, p 132378. doi.org/10.1016/j.tet.2021.132378.
152. Geetha, B.; Gunasekaran, V.; Subba Reddy, G. V. Thiazolidinedione derivatives as antidiabetic agents: a short review. *Int. Res. J. Pharm.* **2018**, *9* (2), pp 2230–8407. doi.org/10.7897/2230-8407.09217.
153. Shukla, C. A.; Atapalkar, R. S.; Kulkarni, A. A. Selectivity engineering of Meerwein arylation in a continuous flow reactor: a modelling approach. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5* (4), pp 736–746. doi.org/10.1039/C9RE00477G.
154. Hoque, I. U.; Chowdhury, S. R.; Maity, S. Photoredox-Catalyzed Intermolecular Radical Arylthiocyanation/Arylselenocyanation of Alkenes: Access to Aryl-Substituted Alkylthiocyanates/Alkylselenocyanates. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), pp 3025–3035. doi.org/10.1021/acs.joc.8b03155.
155. Shah, R.; Verma, P. K. Therapeutic importance of synthetic thiophene. *Chem. Cent. J.* **2018**, *12* (1), pp 1–22. doi.org/10.1186/s13065-018-0511-5.
156. Gewald, K.; Schinke, E.; Böttcher, H. Heterocyclen aus CH-aciden nitrilen, VIII. 2-amino-thiophene aus methylenaktiven nitrilen, carbonylverbindungen und Schwefel. *Chem. Ber.* **1966**, *99* (1), pp 94–100. doi.org/10.1002/cber.19660990116.
157. Shah, R. D. Phase Transfer Catalysis Assisted Thorpe Reaction for the Synthesis of 3-Aminothiophene-2-Carboxylates. *E- J. Chem. (Online)*. **2011**, *8* (1), pp 368–372. doi.org/10.1155/2011/650501.
158. Elgaher, W. A.; Fruth, M.; Groh, M.; Haupenthal, J.; Hartmann, R. W. Expanding the scaffold for bacterial RNA polymerase inhibitors: design,

- synthesis and structure–activity relationships of ureido-heterocyclic-carboxylic acids. *RSC Adv.* **2014**, *4* (5), pp 2177–2194. doi.org/10.1039/C3RA45820B.
159. Pregnotato, M.; Borgna, P.; Terreni, M. Synthesis of 3H-Thieno[3,2-c]-1,2-Dithiole-3-Thione and Its Reaction With n-Butylamine. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32* (3), pp 847–850. doi.org/10.1002/jhet.5570320328.
160. Böger, P. Finding the Target Site of Chloroacetamides: A Thorny Subject. *J. Pestic. Sci.* **1997**, *22* (3), pp 257–262. doi.org/10.1584/jpestics.22.257.
161. Snoeck, M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local Reg. Anesth.* **2012**, *5*, pp 23–33. doi.org/10.2147%2FLRA.S16682.
162. Abedinifar, F.; Babazadeh Rezaei, E.; Biglar, M.; Larijani, B.; Hamedifar, H.; Ansari, S.; Mahdavi, M. Recent Strategies in the Synthesis of Thiophene Derivatives: Highlights from the 2012–2020 Literature. *Mol. Divers.* **2020**, *25* (4), pp 2571–2604. doi.org/10.1007/s11030-020-10128-9.
163. Пастушак, Н. О.; Домбровский, А. В.; Роговик, Л. И. Галогенарилрование непредельных соединений ароматическими диазосоединениями. XIX. Хлорарилрование α -хлоракрилонитрила *ЖОХ.* **1964**, *34* (7), С. 2243–2246.
164. Matveeva, E. D.; Erin, A. S.; Osetrov, A. G.; Leshcheva, I. F.; Kurts, A. L. Chemo- and stereoselectivity of the reaction of aromatic aldehydes with triphenylphosphine and trichloroacetic acid derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42* (3), pp 388–392. doi.org/10.1134/S1070428006030080.
165. Islam, S. M.; Roy, A. S.; Dey, R. C.; Paul, S. Graphene based material as a base catalyst for solvent free Aldol condensation and Knoevenagel reaction at room temperature. *J. Mol. Catal. A*, **2014**, *394*, pp 66–73. doi.org/10.1016/j.molcata.2014.06.038.
166. Falck, J. R.; Bandyopadhyay, A.; Barma, D. K.; Shin, D. S.; Kundu, A.; Kishore, R. K. Stereoselective CrCl_2 -mediated condensation of aldehydes with functionalized 1, 1, 1-trichlorides: synthesis of trisubstituted (Z)-chloroolefins. *Tetrahedron lett.* **2004**, *45* (15), pp 3039–3042. doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.02.101.

167. Zeng, Y. F., Ji, W. W., Lv, W. X., Chen, Y., Tan, D. H., Li, Q., Wang, H. Stereoselective Direct Chlorination of Alkenyl MIDA Boronates: Divergent Synthesis of E and Z α -Chloroalkenyl Boronates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *129* (46), pp 14899–14903. doi.org/10.1002/ange.201709070.
168. Kim, J. N.; Son, J. S.; Kim, H. R.; Ryu, E. K. Chloroformyloxylation of Cinnamic Acid and Cinnamitrile Derivatives by Using the HCl-DMF/Potassium Peroxymonosulfate (Oxone) System. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19* (8), pp 812–813. doi.org/10.5012/bkcs.1998.19.8.812.
169. Hyatt, J. A.; Reynolds, P. W. Ketene cycloadditions. *Org. React.* **2004**, *45*, pp 159–646. doi.org/10.1002/0471264180.or045.02.
170. Hoorfar, A.; Ollis, W. D.; Price, J. A.; Stephanatou, J. S.; Stoddart, J. F. Conformational behaviour of medium-sized rings. Part 11. Dianthranilides and trianthranilides. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **1982**, pp 1649–1699. doi.org/10.1039/P19820001649.
171. Gregory, M. A.; Zhang, B.; Tilley, A. J.; Scheerlinck, T.; White, J. M.; Wong, W. W. Amine-Substituted Diazocine Derivatives—Synthesis, Structure, and Photophysical Properties. *Helv. Chim. Acta.* **2018**, *101* (11), e1800146. doi.org/10.1002/hlca.201800146.
172. Levy, O., Erez, M., Varon, D., Keinan, E. A new class of antiarrhythmic-Defibrillatory agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11* (22), pp 2921–2926. doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00588-1.
173. Cao, K.; Yan, J.; Yan, F.; Yin, T. Synthesis and evaluation of antitumor activity of dibenzodiazepine derivatives. *Mol. Divers.*, **2021**, *25* (2), pp 1111–1122. doi.org/10.1007/s11030-020-10051-z.
174. Шегедин, М.; Барабаш, О.; Кравець, М.; Остап'юк, Ю. Синтез амідів 3-аміно-2-карбметокситіофенів. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2020**, *61* (2), pp 308–313. doi.org/10.30970/vch.6102.308.
175. Selective HDAC1 and HDAC2 inhibitors: patent US 2014/0128391 A1 United States: CO7D 209/.4. no. 14/069,741; appl. on 01.11.2013; pub. on 08.05.2014. 90 p.

URL: patentimages.storage.googleapis.com/87/5b/ef/be92839f32bfed/US20140128391A1.pdf

176. Bicyclic pyridine and pyrimidine derivatives as neuropeptide Y receptor antagonists: patent WO/1999/040091 United States: A61K 31/437 2006.1. no. PCT/US1999/002500; appl. on 05.02.1999; pub. on 12.08.1999.
177. Остап'юк, Ю.; Кравець, М.; Шегедин, М.; Остап'юк, Л. Синтез 2-(*R*-феніл)тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2016**, 57 (2), С. 379–382.
178. Hunter, G. A.; McNab, H.; Withell, K. The Meldrum's Acid Route to Prodigiosin Analogues. *Synthesis*. **2010**, 2010 (10), pp 1707–1711. doi.org/10.1055/s-0029-1218735.
179. Hunter, G. A.; McNab, H. Synthesis of 3-hydroxythiophenes and thiophen-3(2*H*)-ones by pyrolysis of alkylsulfanylmethylene Meldrum's acid derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*. **1995**, (10), pp 1209–1214. doi.org/10.1039/P19950001209.
180. Sato, Y.; Onozaki, Y.; Sugimoto, T.; Kurihara, H.; Kamijo, K.; Kadowaki, C.; Iwasawa, Y. Imidazopyridine derivatives as potent and selective Polo-like kinase (PLK) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19 (16), pp 4673–4678. doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.06.084.
181. Larsson, E. The Preparation of Geometrically Isomeric β -(Carboxy-methylthio)-cinnamic Acids and their Dimethyl Esters. The Cyclization of the Esters to Thiophene Compounds. *J. Prakt. Chem.* **1983**, 325 (2), pp 328–332. doi.org/10.1002/prac.19833250221.
182. Hegde, G.; Murausky, A.A.; Murauski, A.A.; Kukhta, I.N.; Adhikari, A.V.; Komitov, L. Photo tuning of thiophene-2,5-dicarbohydrazide derivatives for their photoalignment ability-molecular modelling studies. *RSC Advances*, **2015**, 5 (97), pp 79800–79806. doi.org/10.1039/c5ra12772f.
183. Rangnekar, D. W.; Mavlankar, S. V. Synthesis of novel *c*-hetero-fused thiophene derivatives. *J. Het. Chem.* **1991**, 28 (5), pp 1449–1451. doi.org/10.1002/jhet.5570280544.

184. Wu, J.; Xu, K.; Hirao, H.; Yoshikai, N. Pd-Catalyzed, Ligand-Enabled Stereoselective 1, 2-Iodine (III) Shift/1,1-Carboxyalkynylation of Alkynylbenziodoxoles. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (7), pp 1521–1525. doi.org/10.1002/chem.201605772.
185. Baumann, M.; Baxendale, I. R. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), pp 2265–2319. doi.org/10.3762/bjoc.9.265.
186. Пастушак, Н. О.; Домбровский, А. В.; Мухова, А. Н. Галогенирование непредельных соединений ароматическими диазосоединениями. XXVI. Хлорарилрование α -норометилакрилата и получение α,β -непредельных кислот и эфиров. *ЖОрХ.* **1965**, *1* (3), С. 1875–1877.
187. Пастушак, Н. О.; Домбровский, А. В.; Мухова, А. Н. Галогенирование непредельных соединений ароматическими диазосоединениями. XXIII. Хлорарилрование α,β -хлорметилакрилата и получение α,β -непредельных кислот и эфиров. *ЖОрХ.* **1965**, *1* (3), С. 572–575
188. Sundberg, R. J.; Hong, J.; Smith, S. Q.; Sabat, M.; Tabakovic, I. Synthesis and oxidative fragmentation of catharanthine analogs. Comparison to the fragmentation—Coupling of catharanthine and vindoline. *Tetrahedron*, **1998**, *54* (23), pp 6259–6292. doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00289-0.
189. Ostapiuk, Y. V.; Shehedyn, M.; Barabash, O. V.; Demydchuk, B.; Batsyts, S.; Herzberger, C.; Schmidt, A. Bromoarylation of Methyl 2-Chloroacrylate under Meerwein Conditions for the Synthesis of Substituted 3-Hydroxythiophenes. *Synthesis*, **2022**, *54* (03), pp 732–740. doi.org/10.1055/s-0040-1719849.
190. Feng, K.; Guo, H.; Sun, H.; Guo, X. n-Type Organic and Polymeric Semiconductors Based on Bithiophene Imide Derivatives. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (20), pp 3804–3817. doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00381.
191. Ball, M.; Zhang, B.; Zhong, Y.; Fowler, B.; Xiao, S.; Ng, F.; Nuckolls, C. Conjugated macrocycles in organic electronics. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (4), pp 1068–1078.

192. Fedyshyn, O., Bazel', Y., Fizer, M., Sidey, V., Imrich, J., Vilkova, M., Tymoshuk, O. Spectroscopic and computational study of a new thiazolylazonaphthol dye 1-[(5-(3-nitrobenzyl)-1, 3-thiazol-2-yl)diazenyl]naphthalen-2-ol. *J. Mol. Liq.* **2020**, *304*, p 112713. doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112713.
193. Ридчук, П.; Марчишин, М.; Шевчук, Л.; Барабаш, О.; Остап'юк, Ю. Спектрофотометрія 1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл-азо)-нафтален-2-олу. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2020**, *61* (1), С. 189–197. doi.org/10.30970/vch.6101.189.
194. Clark, A. S.; Deans, B.; Stevens, M. F. G.; Tisdale, M. J.; Wheelhouse, R. T.; Denny, B. J.; Hartley, J. A. Antitumor imidazotetrazines. 32. Synthesis of novel imidazotetrazinones and related bicyclic heterocycles to probe the mode of action of the antitumor drug temozolomide. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (9), pp 1493–1504. doi.org/10.1021/jm00009a010.
195. Youssefyeh, R. D.; Brown, R. E.; Wilson, J.; Shah, U.; Jones, H.; Loev, B.; Sonnino-Goldman, P. Pyrido [3',2':4,5] thieno [3,2-d]-N-triazines: A new series of orally active antiallergic agents. *J. Med. Chem.* **1984**, *27* (12), pp 1639–1643. doi.org/10.1021/jm00378a019.
196. Kumar, R.; Deep Singh, A.; Singh, J.; Singh, H.; Roy, R. K.; Chaudhary, A. 1,2,3-Triazine scaffold as a potent biologically active moiety: a mini review. *Mini Rev. Med. Chem.* **2014**, *14* (1), pp 72–83. doi.org/10.2174/1389557513666140103111017.
197. Шегедин, М.; Кравець, М.; Остап'юк, Ю. Синтез 3-феніл-6-(R-феніл)тієно[3,2-d][1,2,3]триазин-4(3H)-онів. . *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2017**, *58* (2), С. 308–312.
198. Radwan, A. S.; Makhlof, M. M.; Abdel-Latif, E. Azothiophene dyes nanotubes structure based thin films: synthesis, structural and optical characterization toward application in dye-sensitized solar cells. *Dyes Pigm.* **2016**, *134*, pp 516–525. doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.07.043.

199. Gaffer, H. E.; Fouda, M. M.; Khalifa, M. E. Synthesis of some novel 2-amino-5-arylazothiazole disperse dyes for dyeing polyester fabrics and their antimicrobial activity. *Molecules*. **2016**, *21* (1), p 122. doi.org/10.3390/molecules21010122.
200. Abdel-Latif, E., Amer, F. A. Synthesis of some 4-arylazo-3-hydroxythiophene disperse dyes for dyeing polyester fabrics. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139* (5), pp 561–567. doi.org/10.1007/s00706-007-0722-2.
201. Le Corre, L.; Lang, M. C. D.; Garbay, C.; Gravier-Pelletier, C.; Ethève-Quellejeu, M.; Braud, E. Synthesis of multifunctionalized 2-Iminothiazolidin-4-ones and their 2-arylimino derivatives. *Synthesis*, **2016**, *48* (24), pp 4569–4579. doi.org/10.1055/s-0035-1562521.
202. Kaminsky, D.; Kryshchyn, A.; Lesyk, R. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12* (12), pp 1233–1252. doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370.
203. Kaminsky, D.; Kryshchyn, A.; Lesyk, R. 5-Ene-4-thiazolidinones—An efficient tool in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, pp 542–594. doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031.
204. Alizadeh, S. R.; Hashemi, S. M. Development and therapeutic potential of 2-aminothiazole derivatives in anticancer drug discovery. *Med. Chem. Res.* **2021**, *30* (4), pp 771–806. doi.org/10.1007/s00044-020-02686-2.
205. Petrou, A.; Fesatidou, M.; Geronikaki, A. Thiazole ring—A biologically active scaffold. *Molecules*, **2021**, *26* (11), p 3166. doi.org/10.3390/molecules26113166.
206. Chowdhury, A.; Patel, S.; Sharma, A.; Das, A.; Meshram, P.; Shard, A. A perspective on environmentally benign protocols of thiazole synthesis. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2020**, *56* (4), pp 455–463. doi.org/10.1007/s10593-020-02680-x.
207. Hrobárik, P.; Hrobáriková, V.; Sigmundová, I.; Zahradník, P.; Fakis, M.; Polyzos, I.; Persephonis, P. Benzothiazoles with tunable electron-withdrawing strength and reverse polarity: a route to triphenylamine-based chromophores

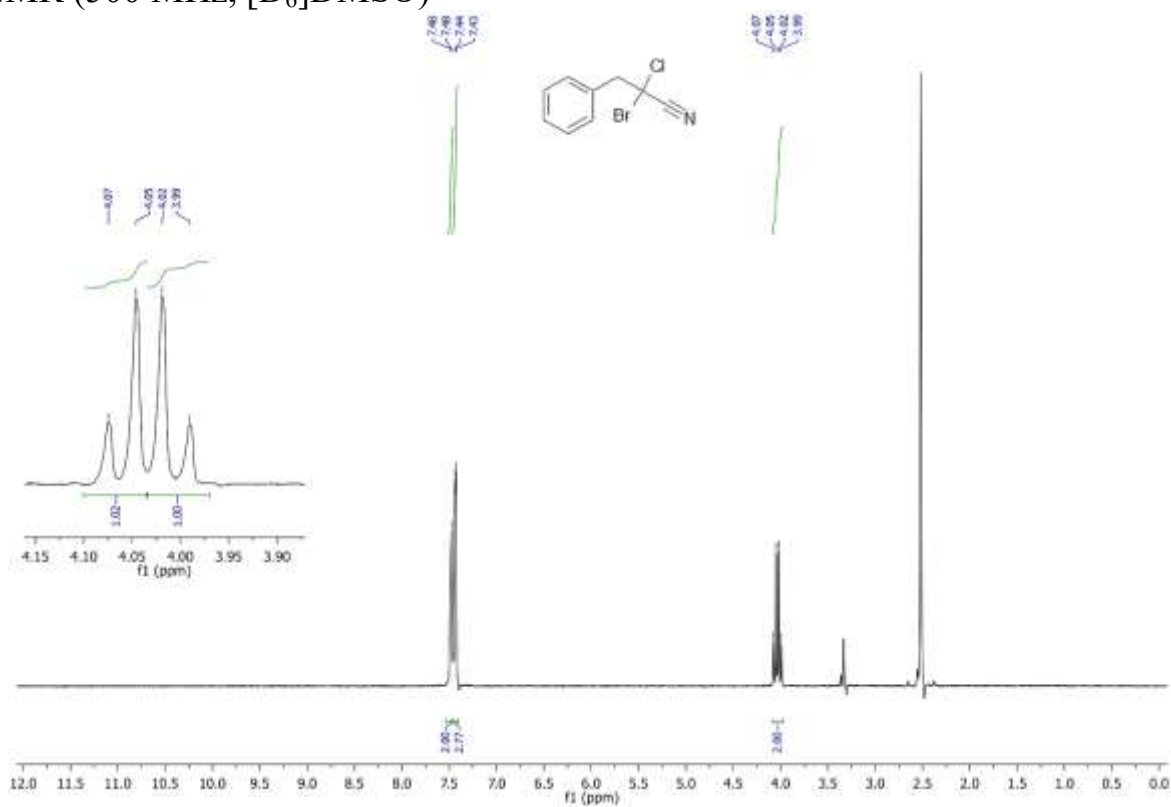
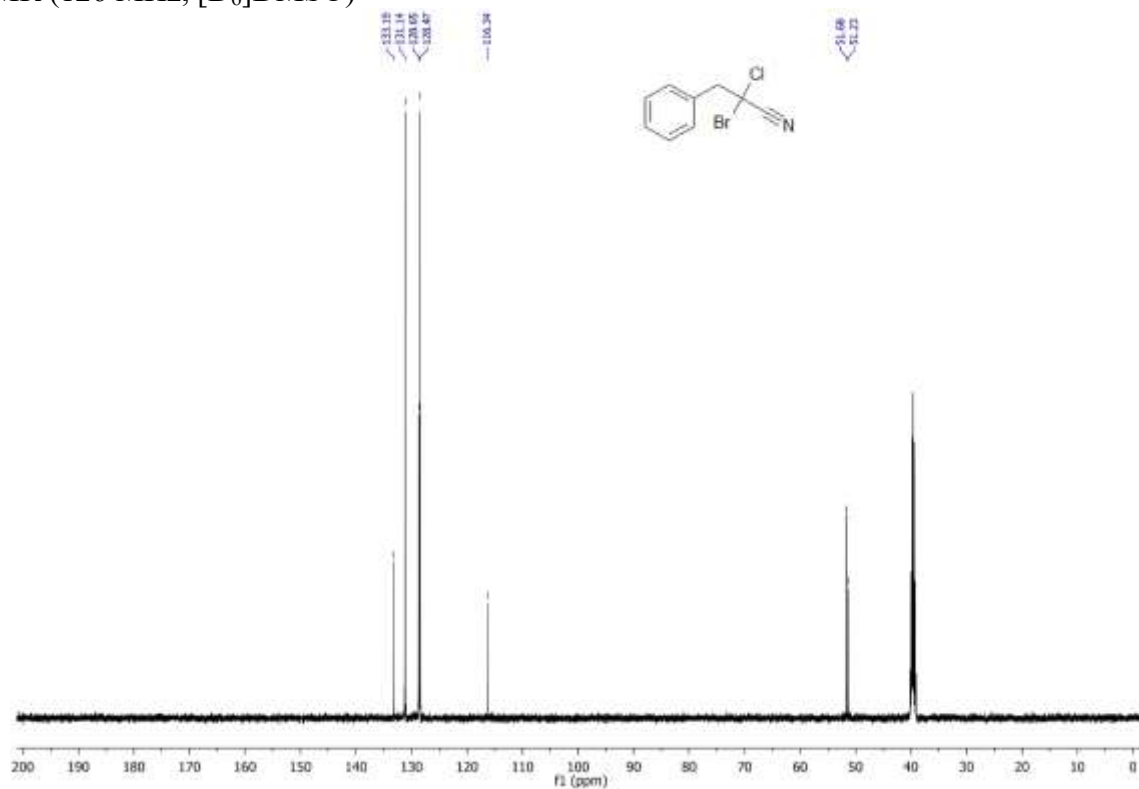
- with enhanced two-photon absorption. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (21), pp 8726–8736. doi.org/10.1021/jo201411t.
208. Shehedyn, M.; Barabash, O.; Ostapiuk, M.; Kravets, M.; Ostapiuk, Y. Synthesis of substituted 5-(thiophen-2-yl)-1H-tetrazoles. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2022**, *63*, С. 231–238.
209. Vergani, B.; Sandrone, G.; Marchini, M.; Ripamonti, C.; Cellupica, E.; Galbiati, E.; Stevenazzi, A. Novel benzohydroxamate-based potent and selective histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors bearing a pentaheterocyclic scaffold: design, synthesis, and biological evaluation. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (23), pp 10711–10739. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01194.
210. Koehler, M. F.; Bergeron, P.; Blackwood, E. M.; Bowman, K.; Clark, K. R.; Firestein, R.; Beresini, M. H. Development of a potent, specific CDK8 kinase inhibitor which phenocopies CDK8/19 knockout cells. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7* (3), pp 223–228. doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00278.
211. Zeng, Y.-F.; Ji, W.-W.; Lv, W.-X.; Chen, Y.; Tan, D.-H.; Li, Q.; Wang, H. Stereoselective Direct Chlorination of Alkenyl MIDA Boronates: Divergent Synthesis of E and Z α -Chloroalkenyl Boronates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (46), pp 14707–14711. doi.org/10.1002/anie.201709070.
212. Moore, H. W., Mercer, F., Kunert, D., Albaugh, P. Cyanoketenes. Cycloadditions of halocyanoketenes to benzaldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (18), pp 5435–5436. doi.org/10.1021/ja00512a065.
213. Cohen, A.; Suzanne, P.; Lancelot, J. C.; Verhaeghe, P.; Lesnard, A.; Basmaciyan, L.; Azas, N. Discovery of new thienopyrimidinone derivatives displaying antimalarial properties toward both erythrocytic and hepatic stages of Plasmodium. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, pp 16–28. doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.011.
214. Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P.; Kaminski, T. One-Pot Synthesis of 7-Hydroxythieno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones. *Synthesis.* **2007**, *2007* (14), pp 2153–2156. doi.org/10.1055/s-2007-983757.

215. Кульберг Л. М. Синтезы органических реактивов для неорганического анализа. М. Л.: *ГНТИХЛ*, 1947, 163 с.

ДОДАТОК А

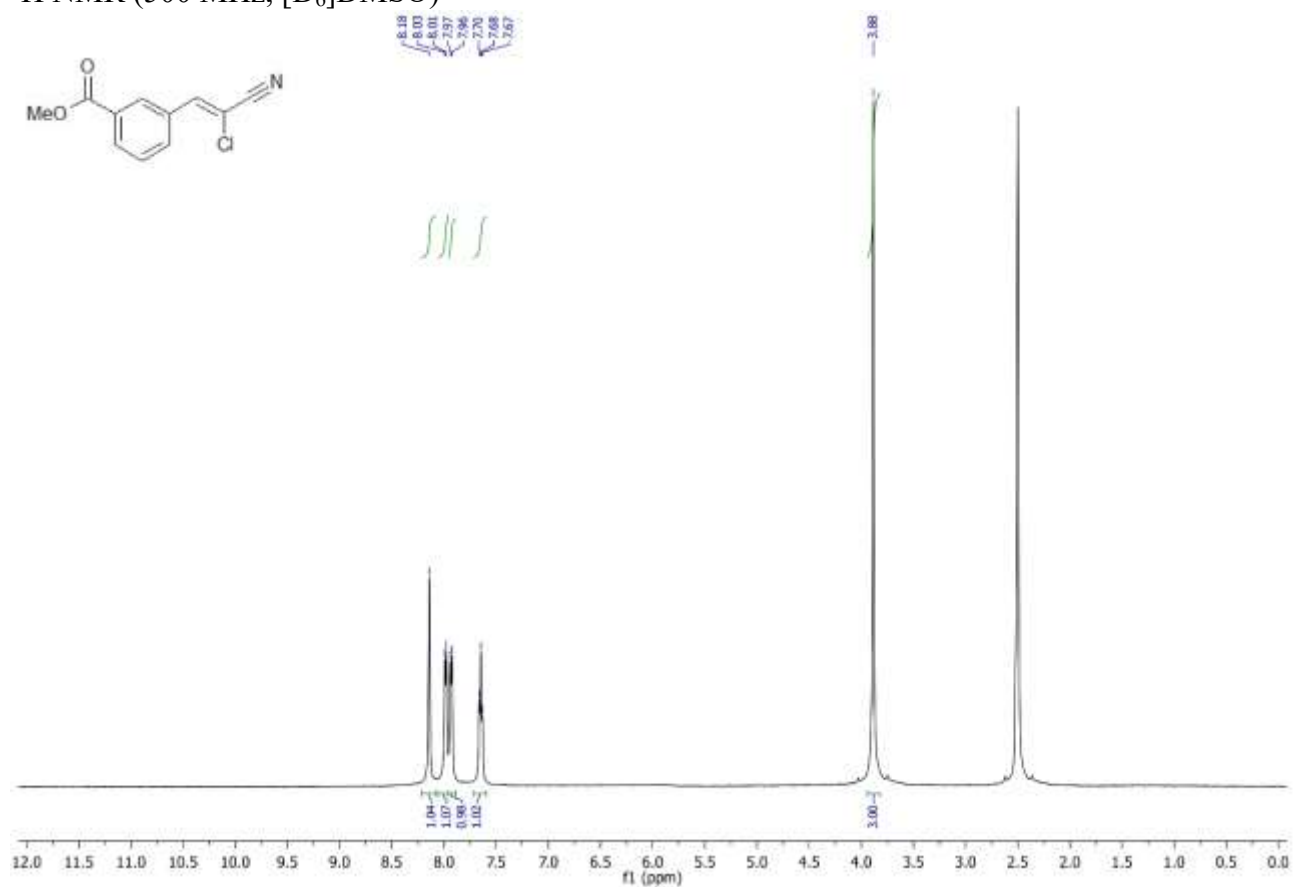
Копії спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C деяких синтезованих речовин

2-Бromo-2-хлоро-3-фенілпропіонітрил (4Aa)

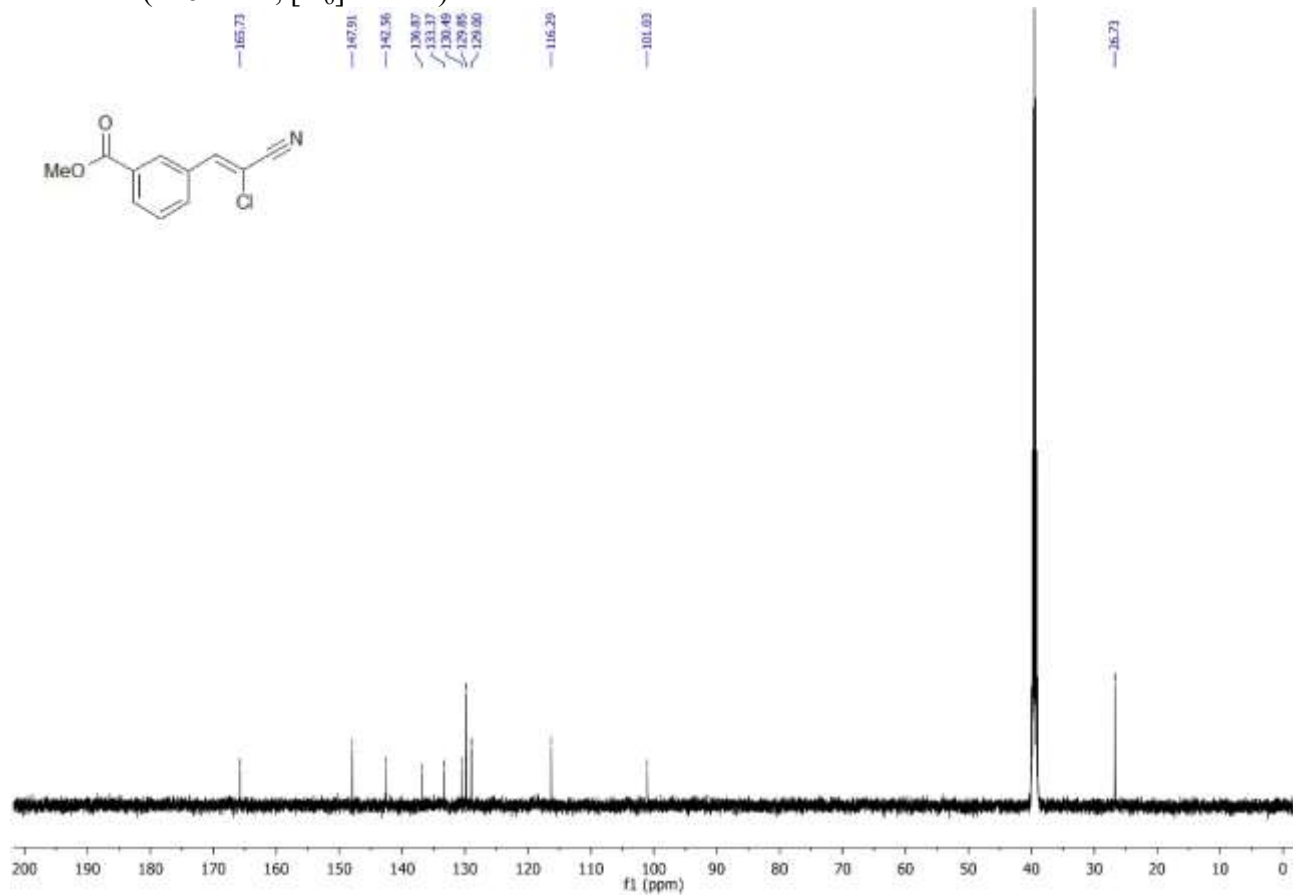
 ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ^{13}C NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

Метил 3-(2-хлоро-2-ціаноетеніл)бензоат (5g)

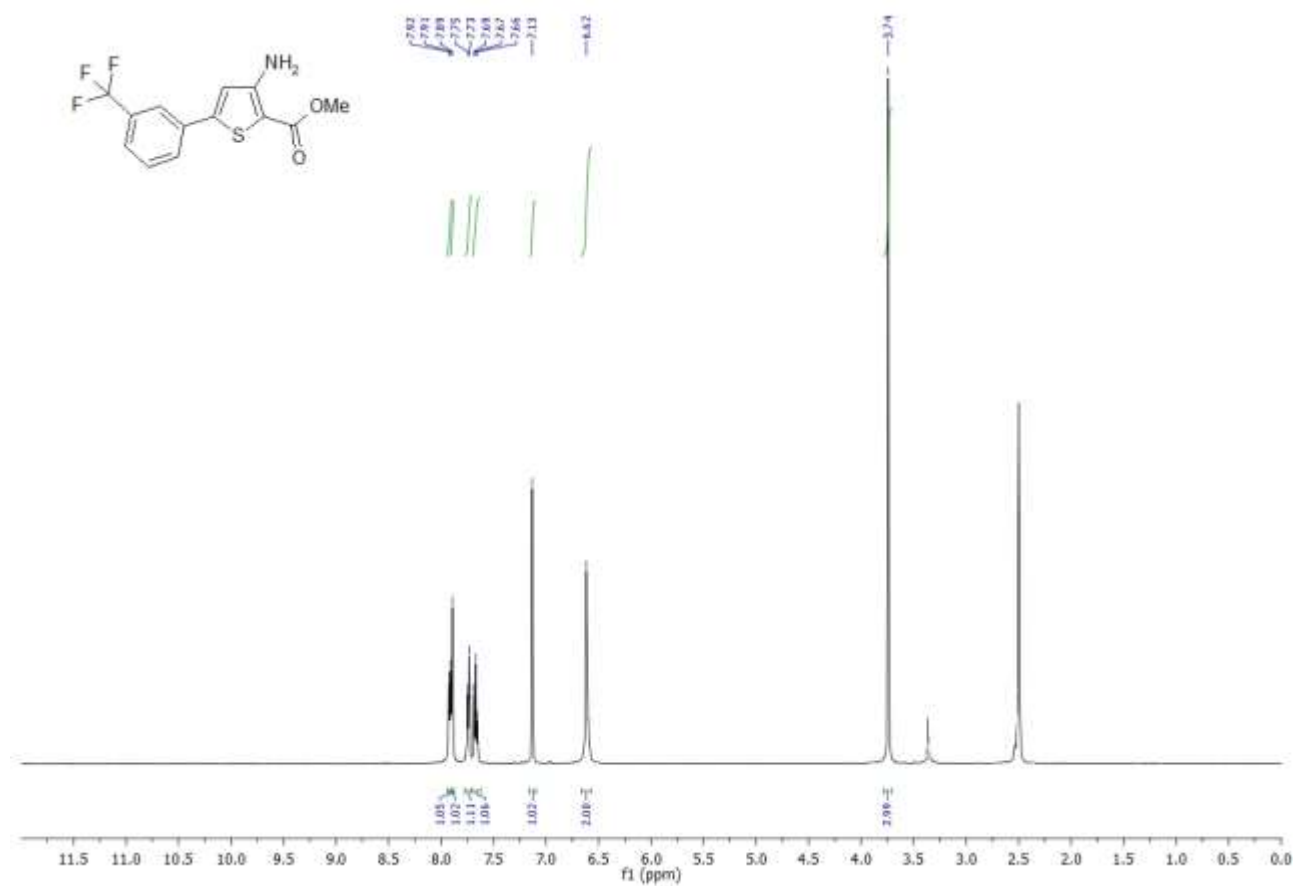
^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



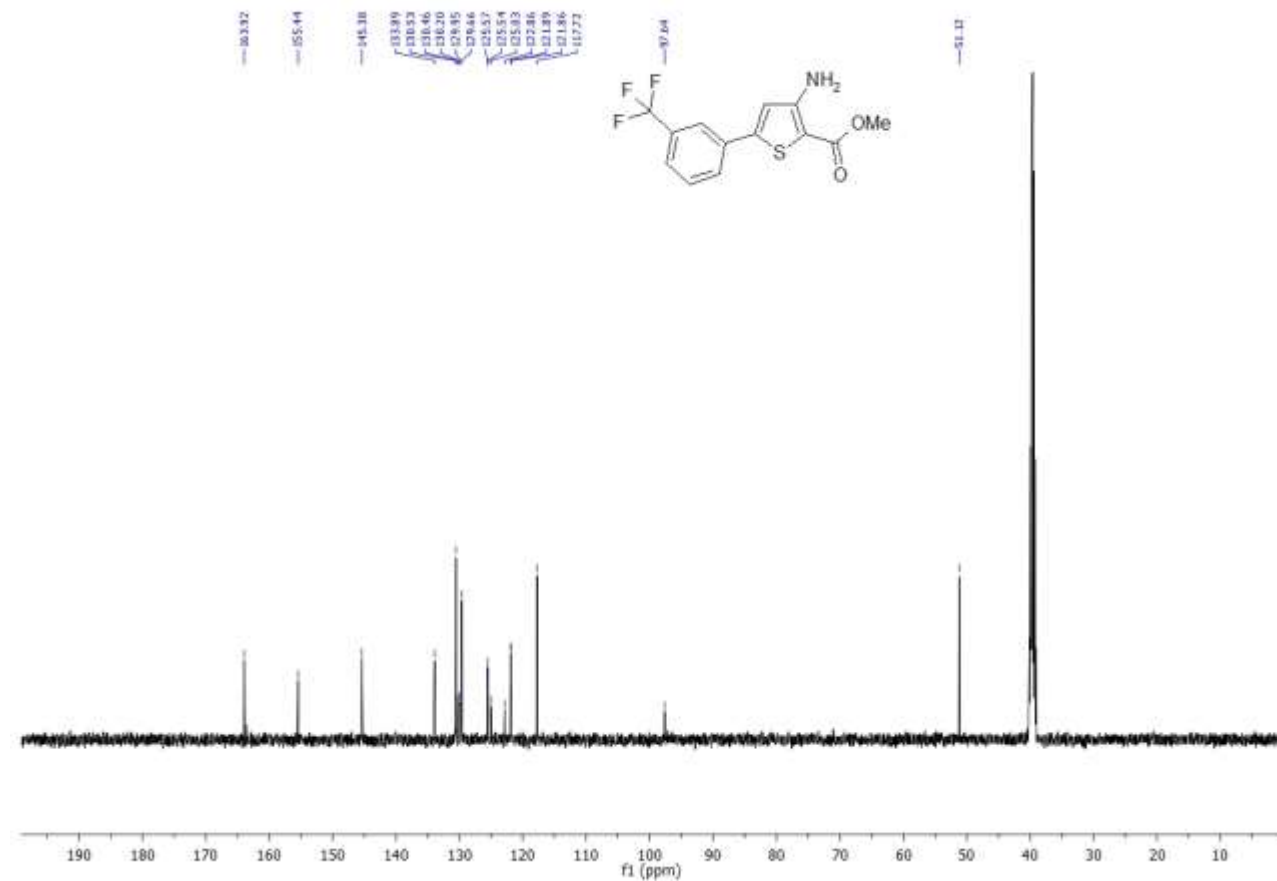
^{13}C NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

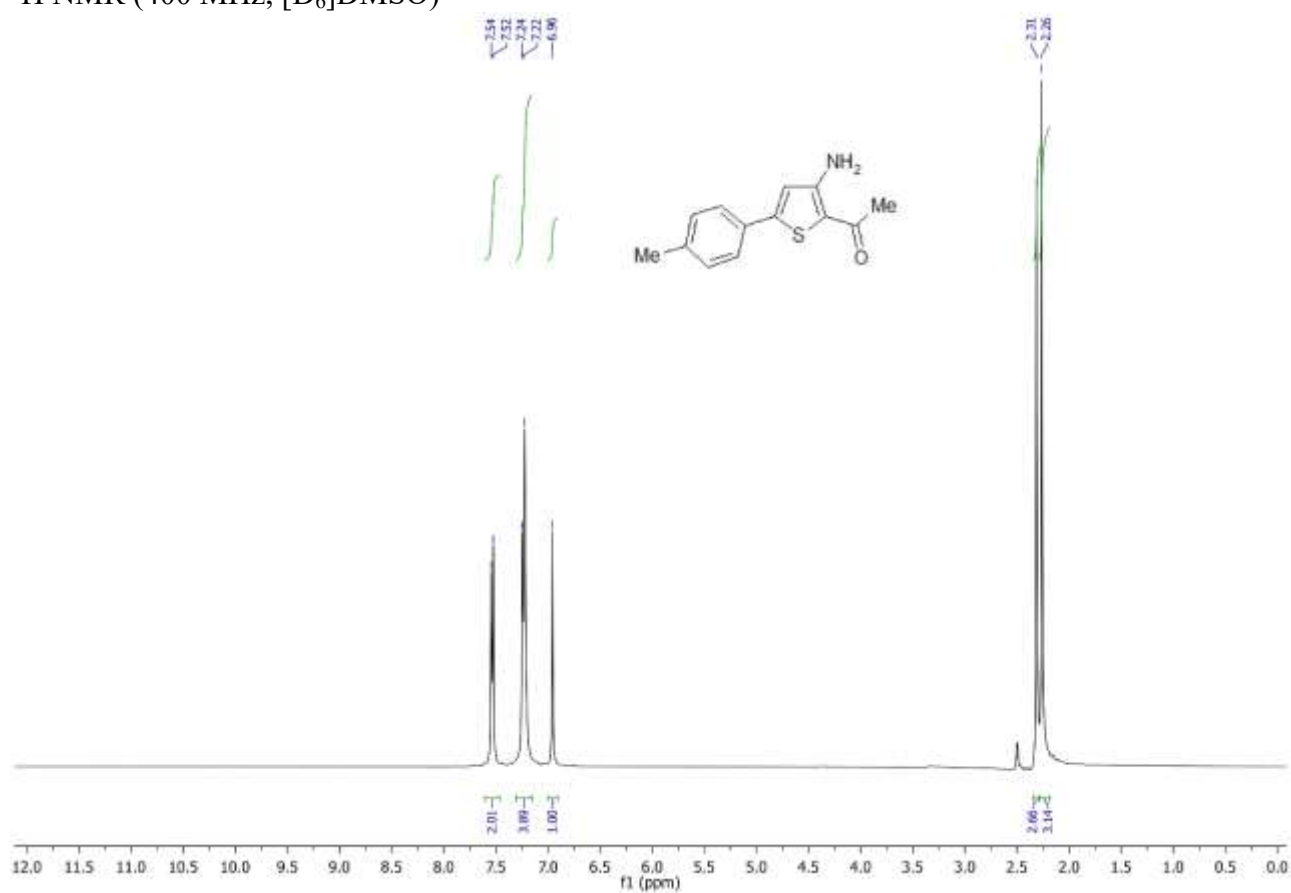
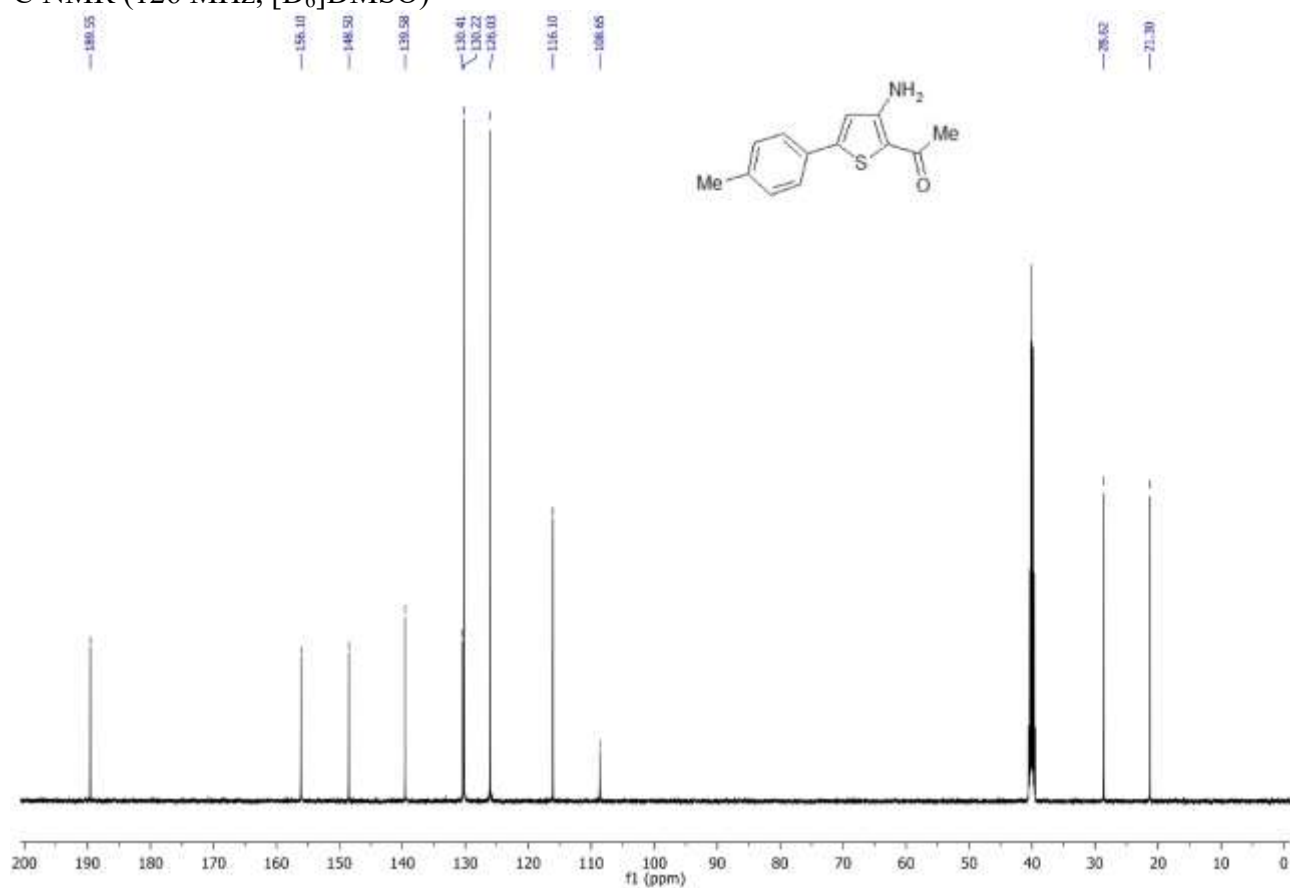


Метил 3-аміно-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-карбоксилат (8e)
 ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

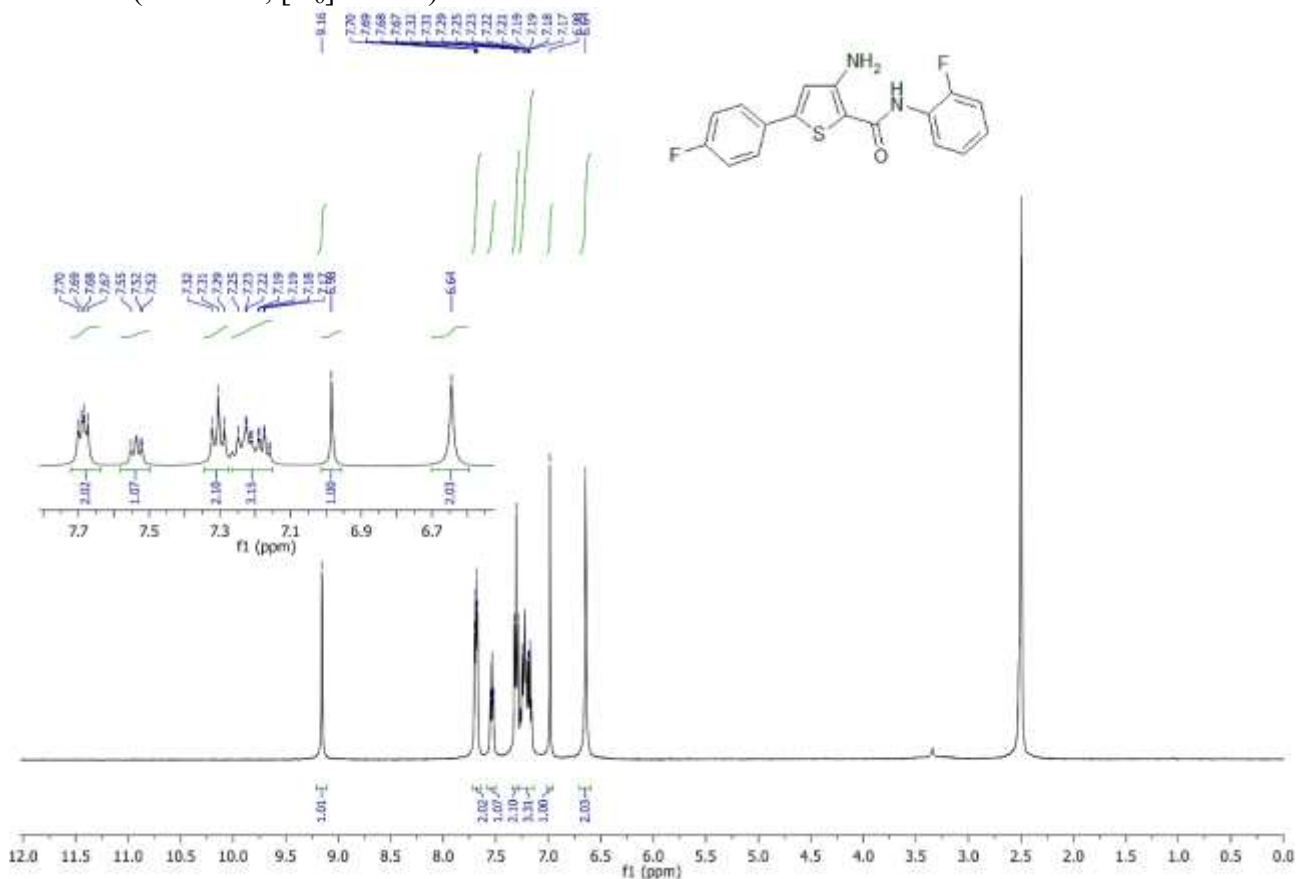


^{13}C NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

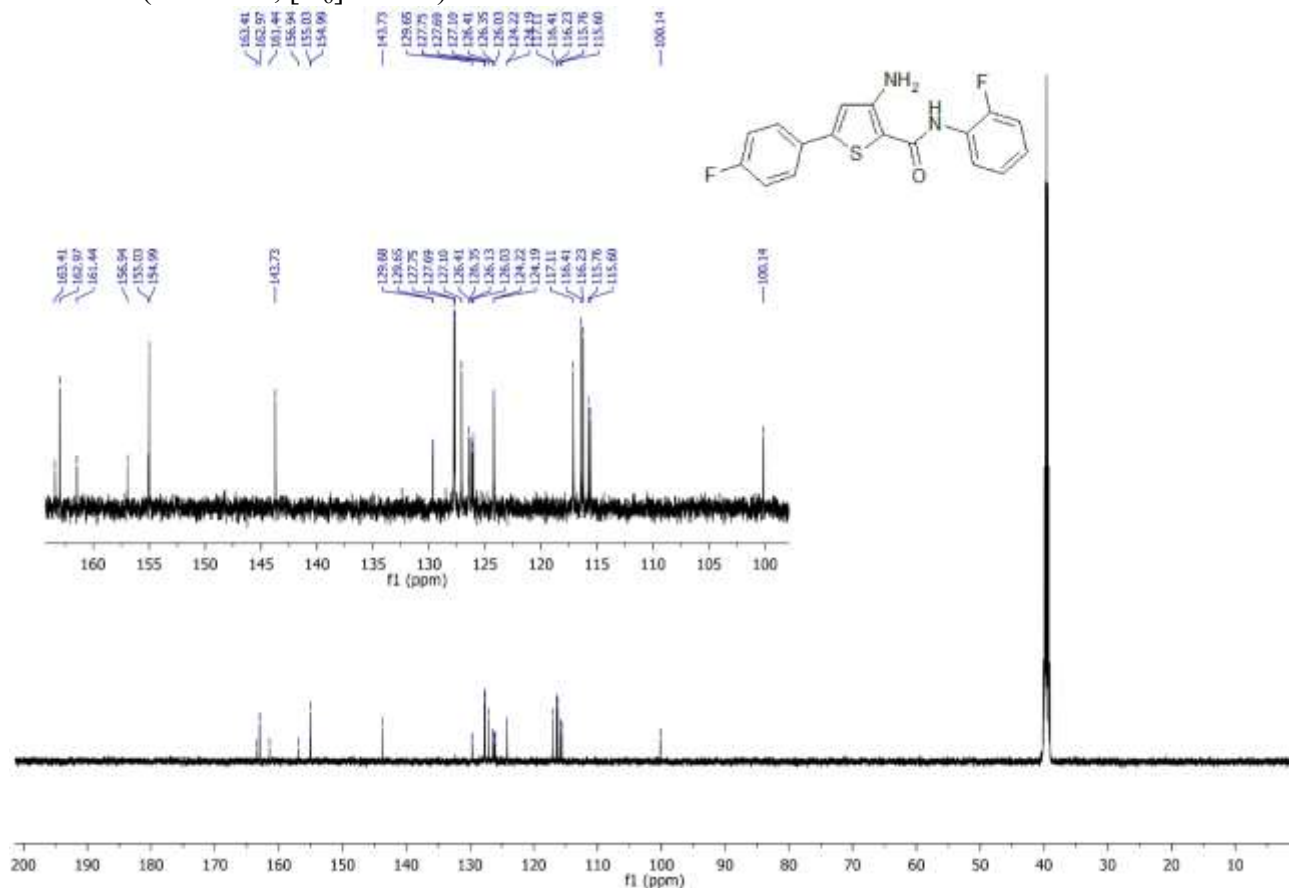


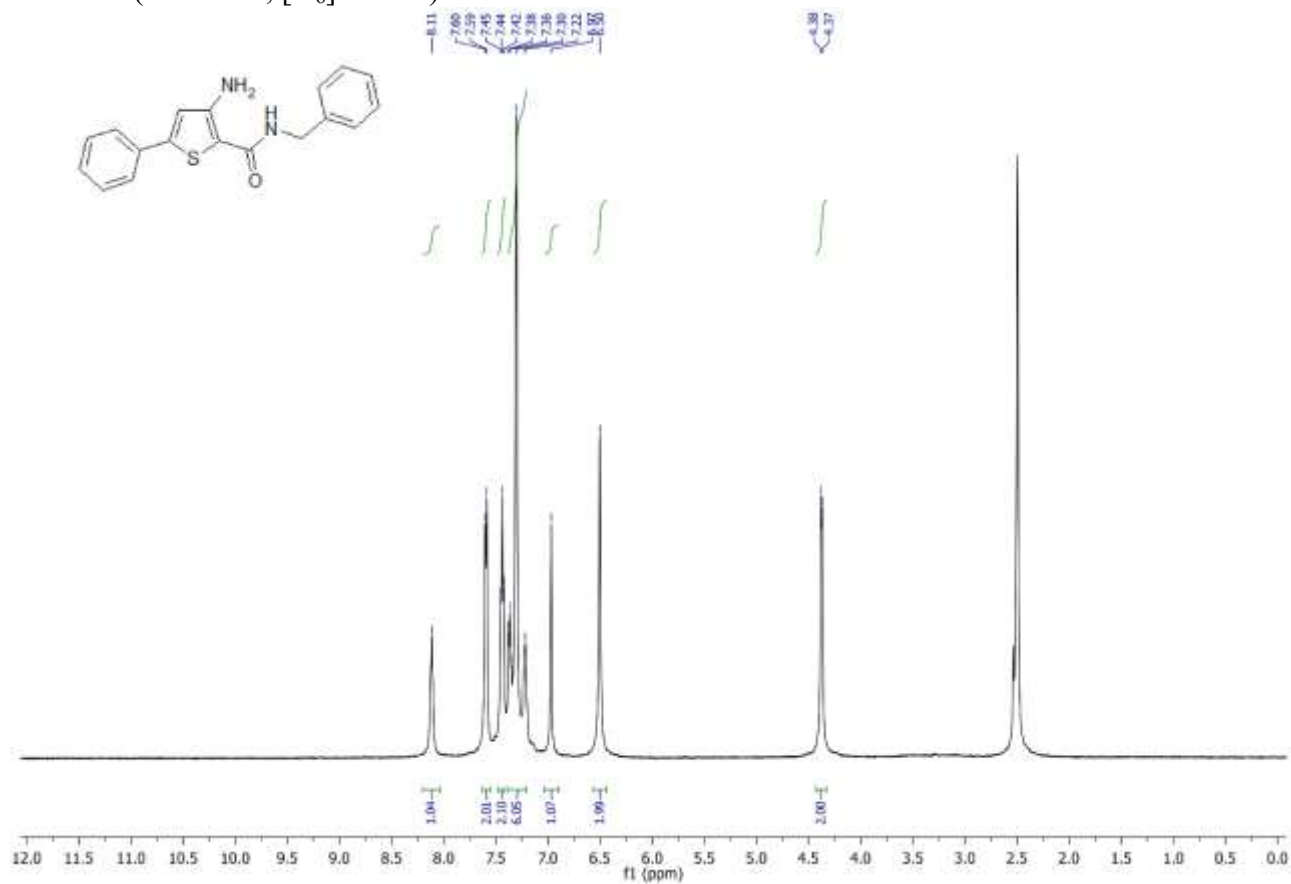
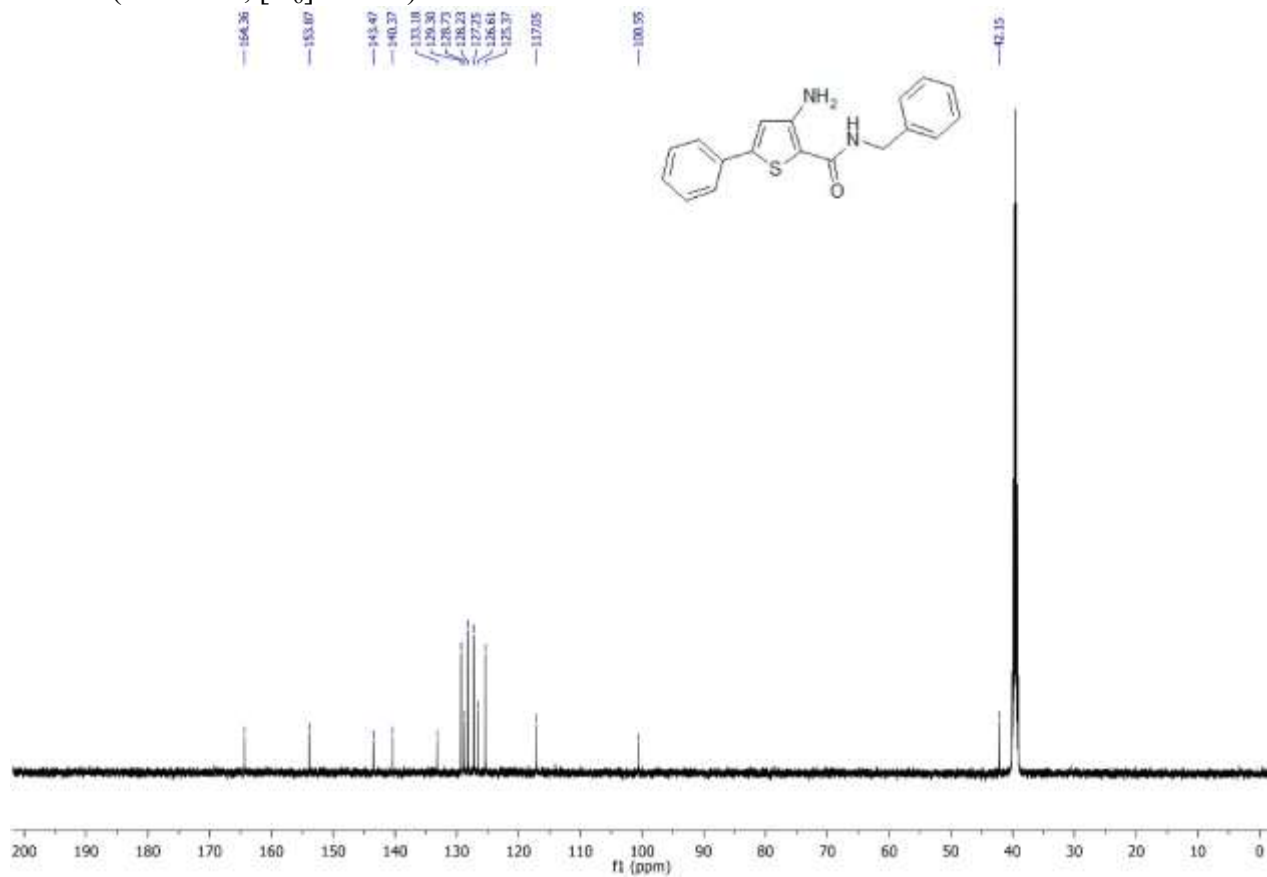
1-(3-Аміно-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-іл)етанон (9с)¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO)¹³C NMR (126 MHz, [D₆]DMSO)

3-Аміно-N-(2-фторофеніл)-5-(4-фторофеніл)тіофен-2-карбоксамід (11Bd)
 ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

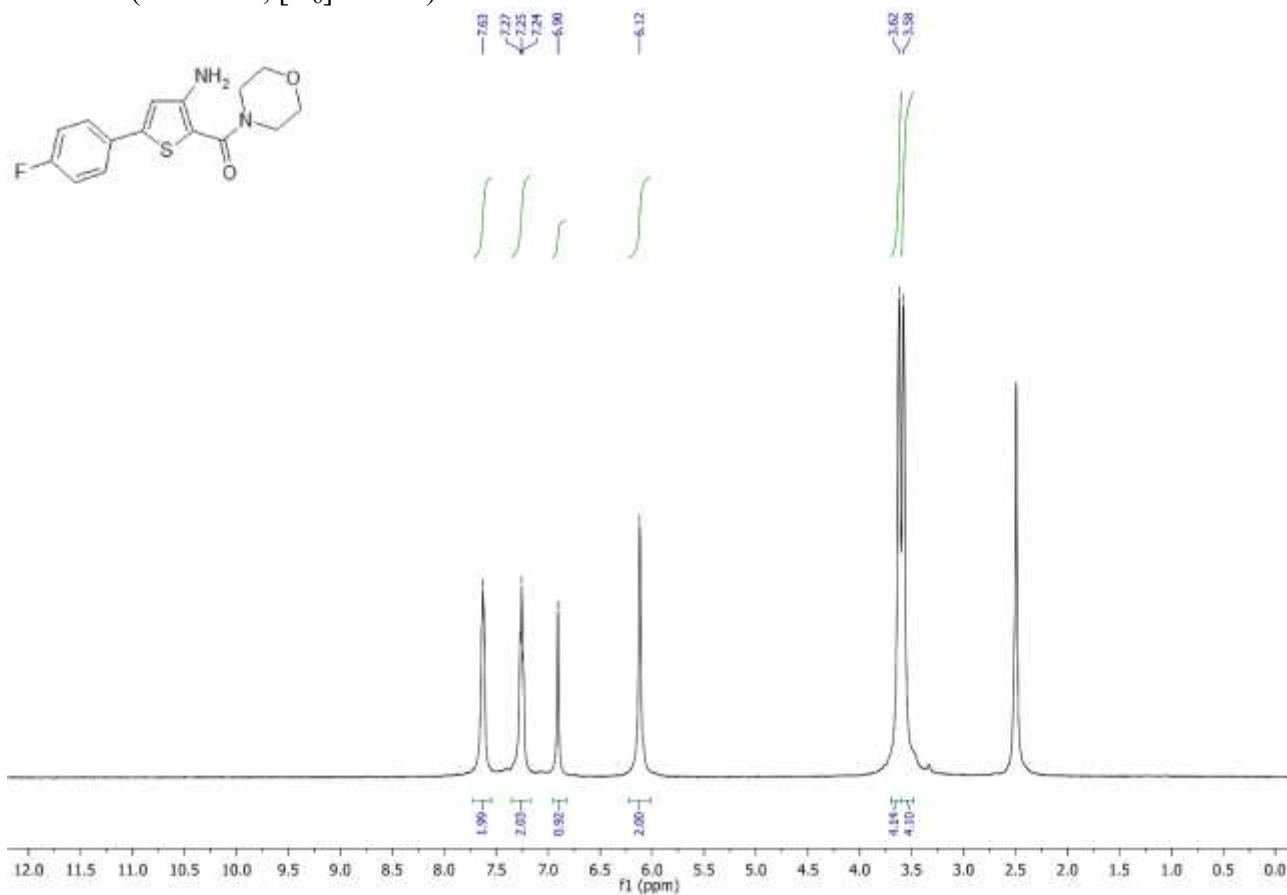


^{13}C NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

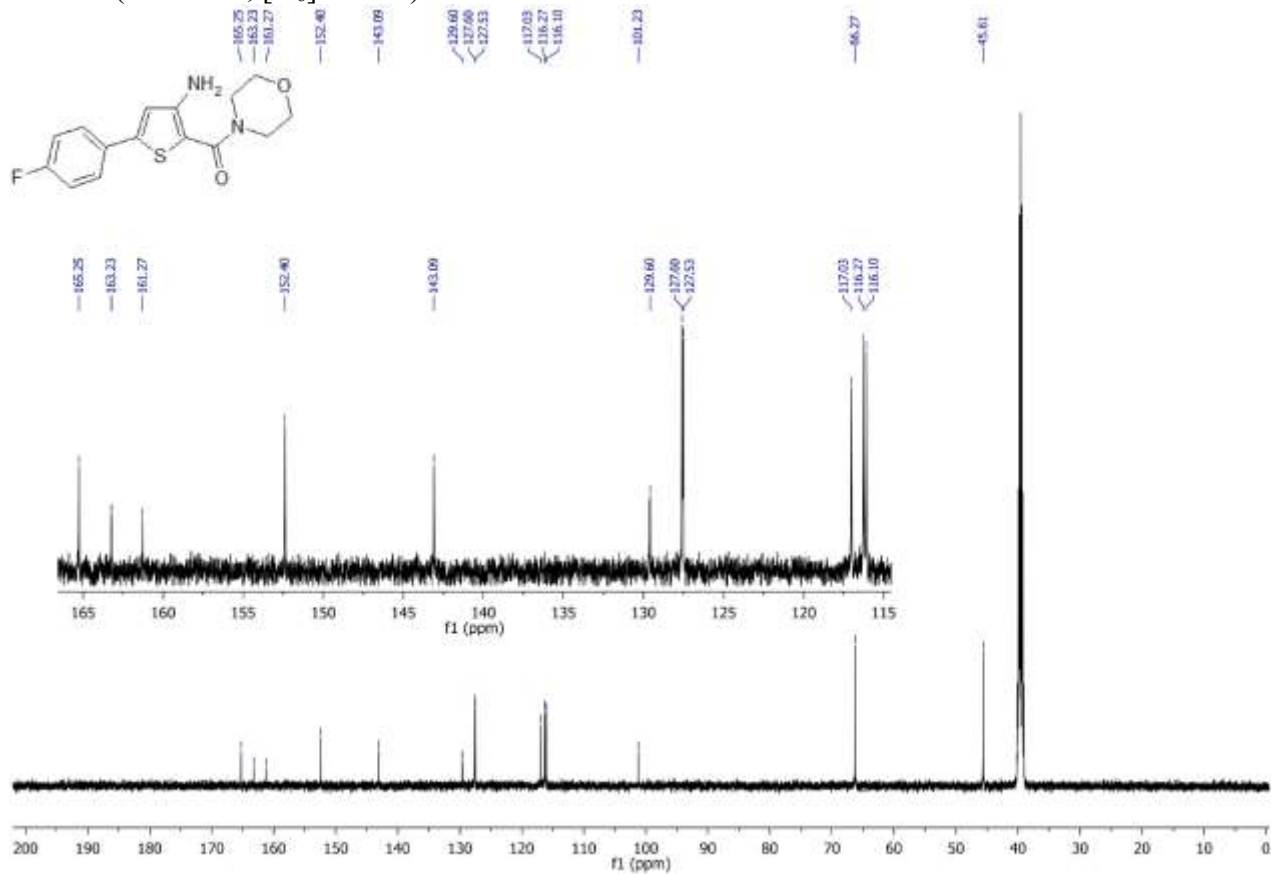


3-Аміно-N-бензил-5-фенілтіофен-2-карбоксамід (11Ca) ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ^{13}C NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

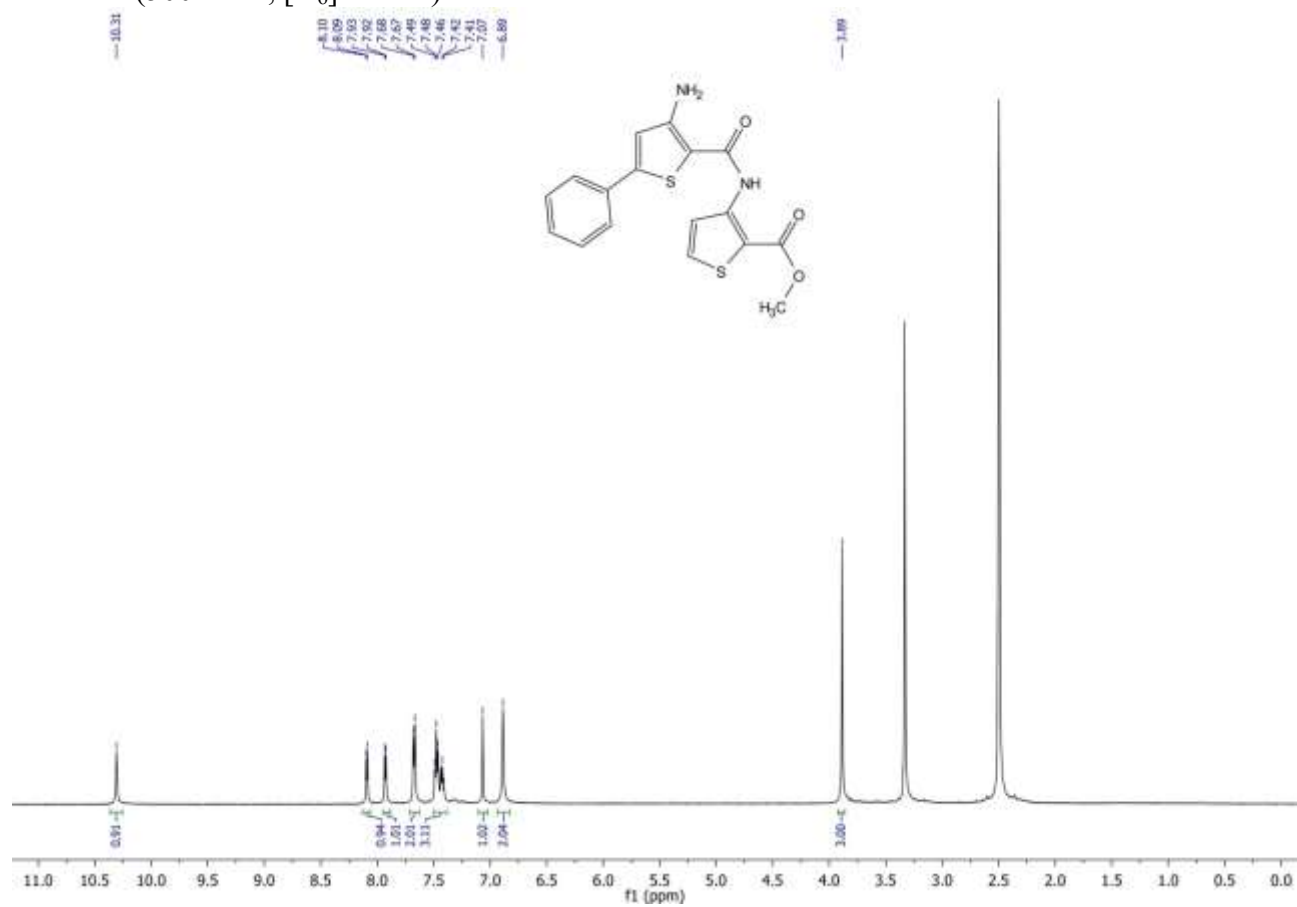
5-(4-Фторофеніл)-2-(морфолін-4-ілкарбоніл)тіофен-3-амін (11Dd)
 ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

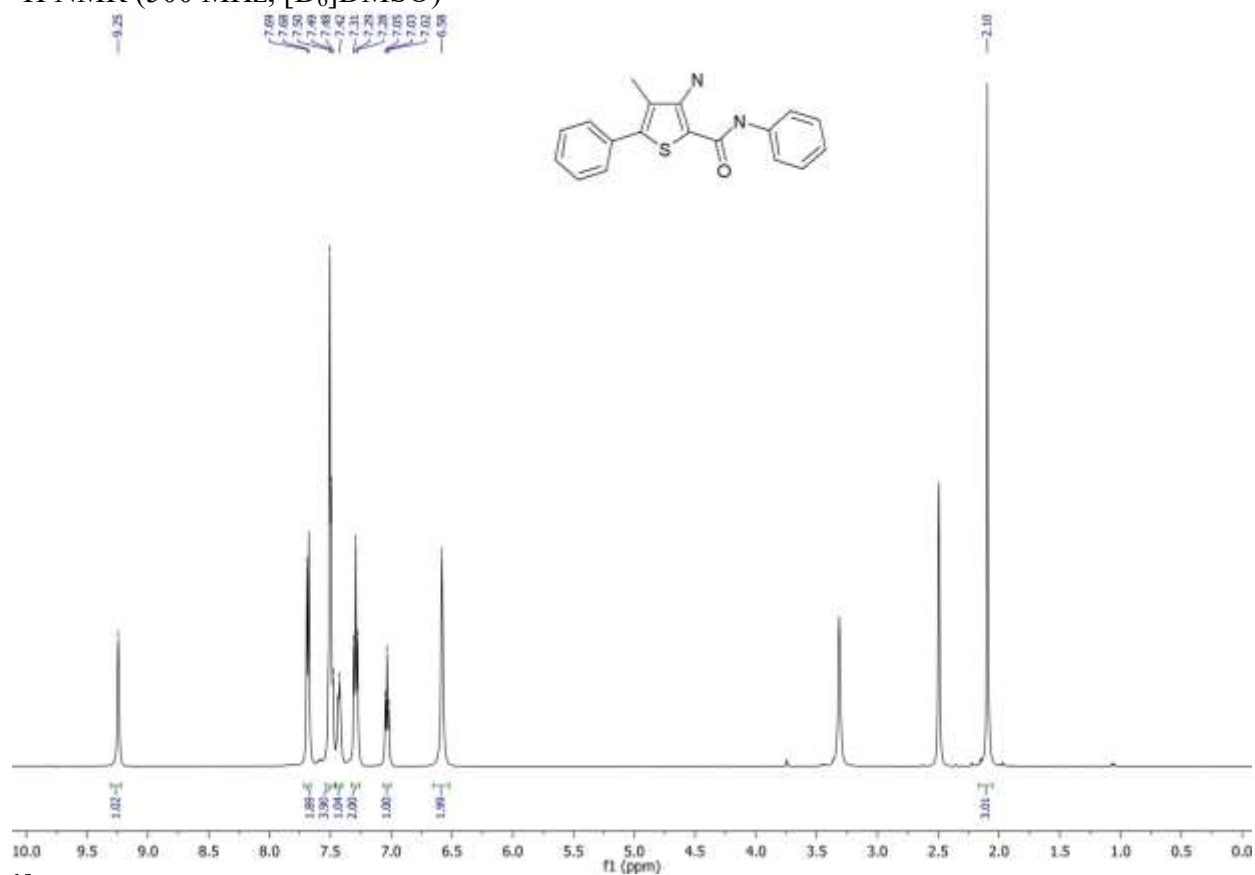
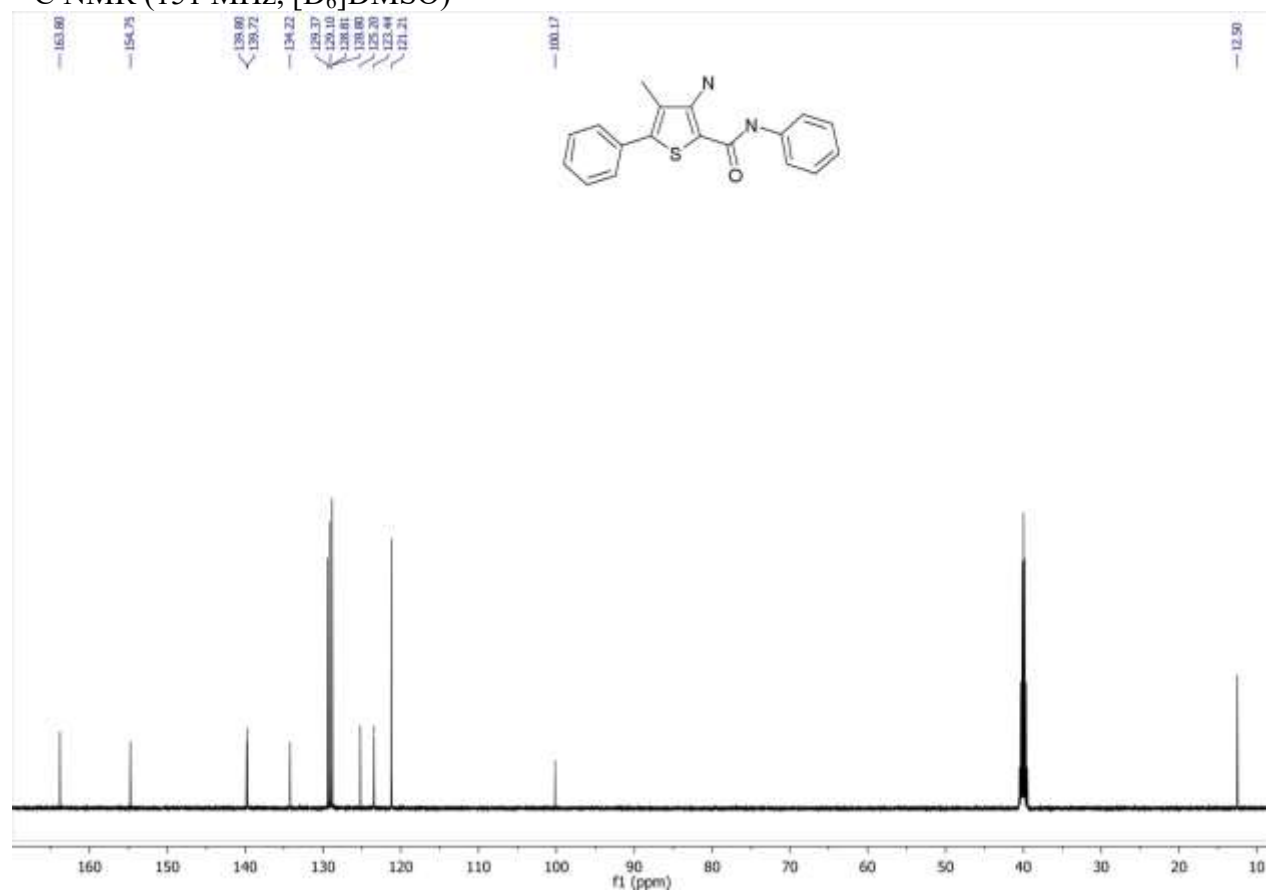


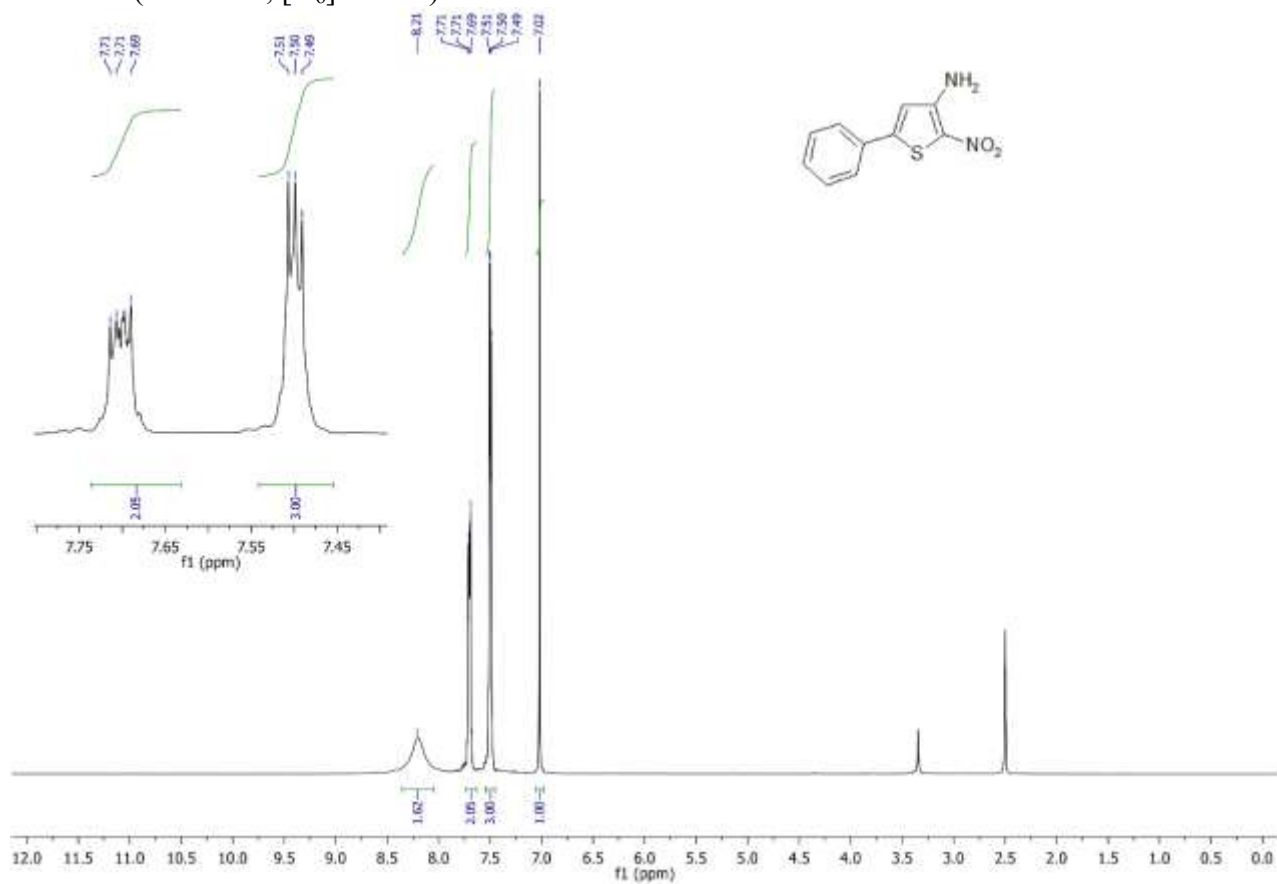
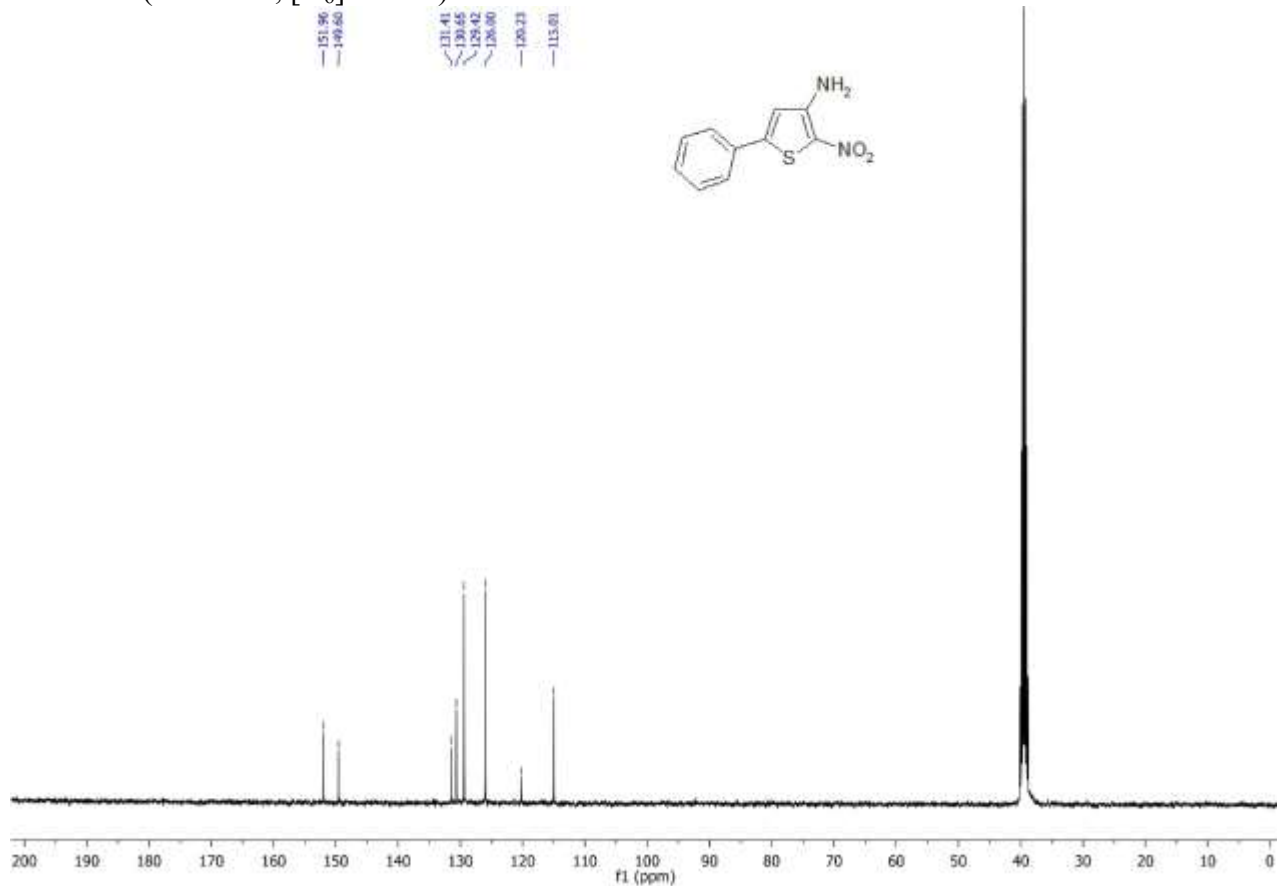
^{13}C NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

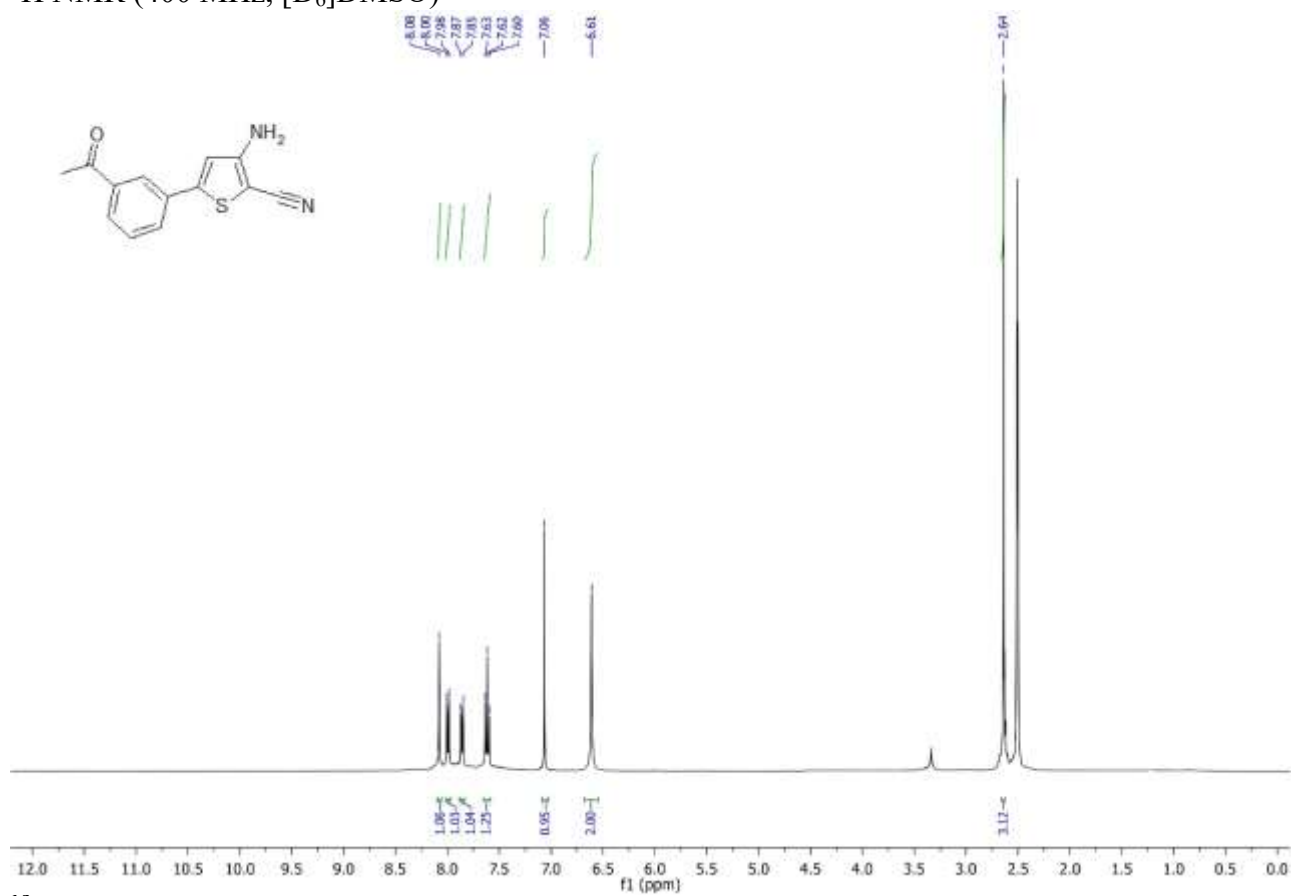
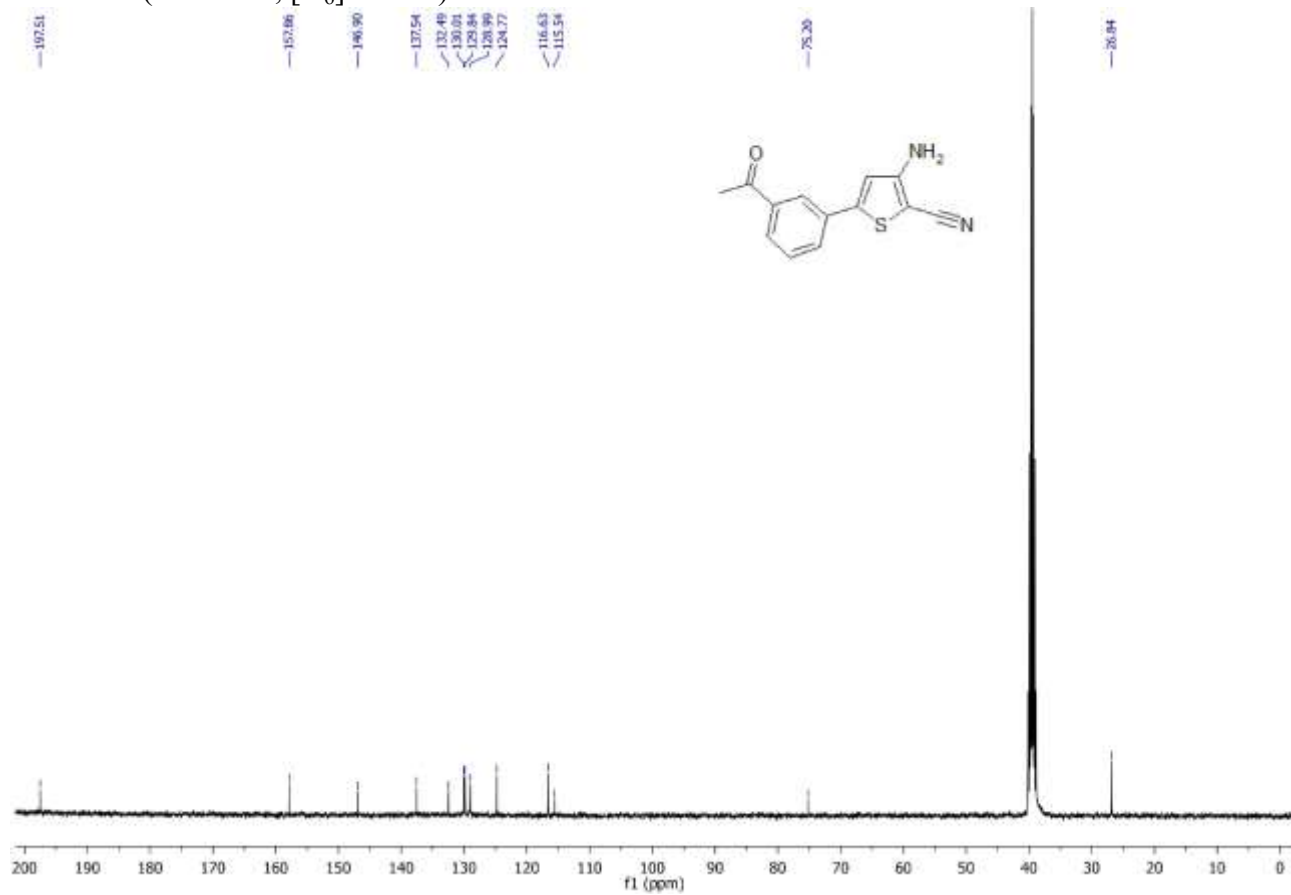


Метил 3-(3-аміно-5-фенілтіофен-2-карбоксамідо)тіофен-2-карбоксилат 11Ga
 ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



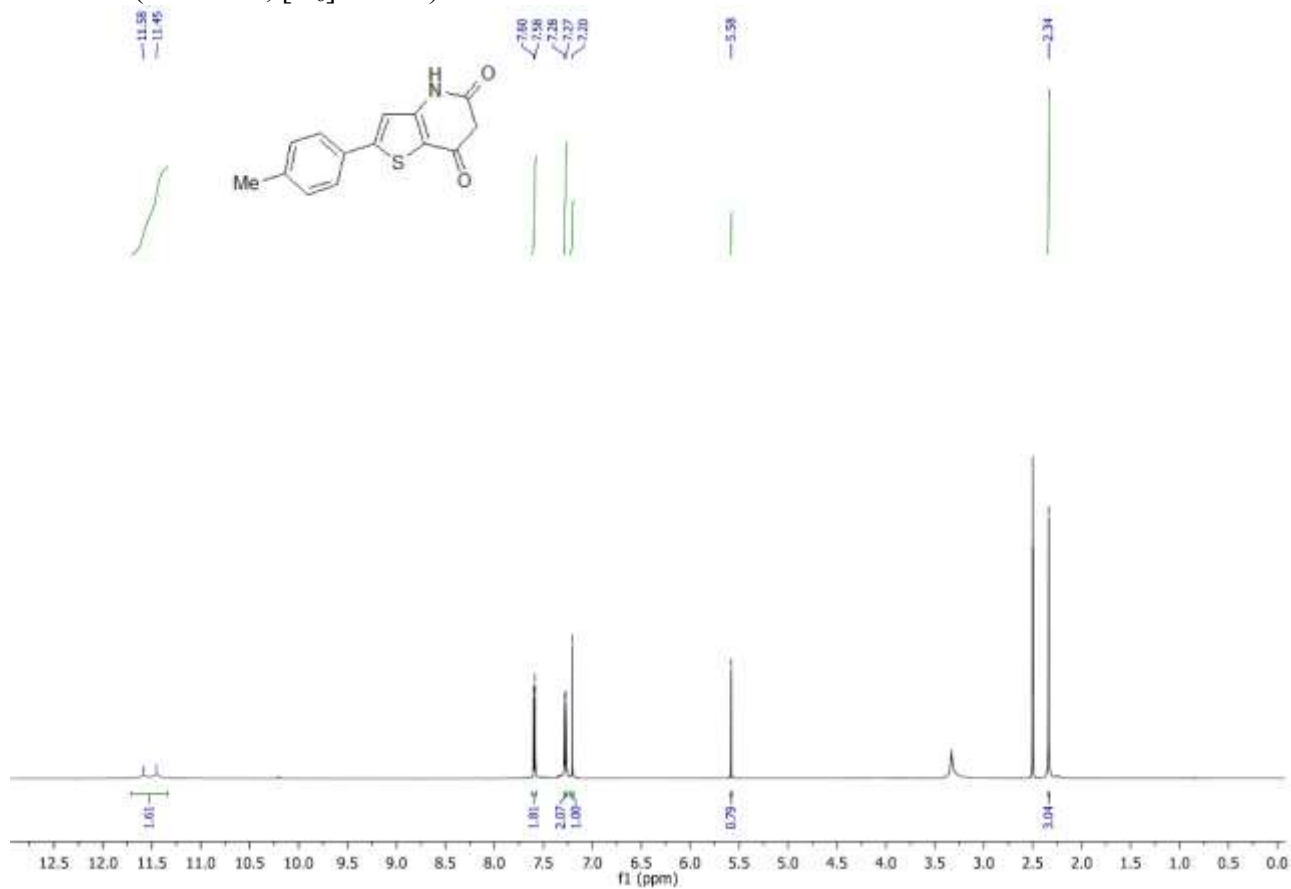
3-Аміно-4-метил-N,5-дифенілтіофен-2-карбоксамід (12a) ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ^{13}C NMR (151 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

5-Феніл-2-нітротіофен-3-амін (14Аа) ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

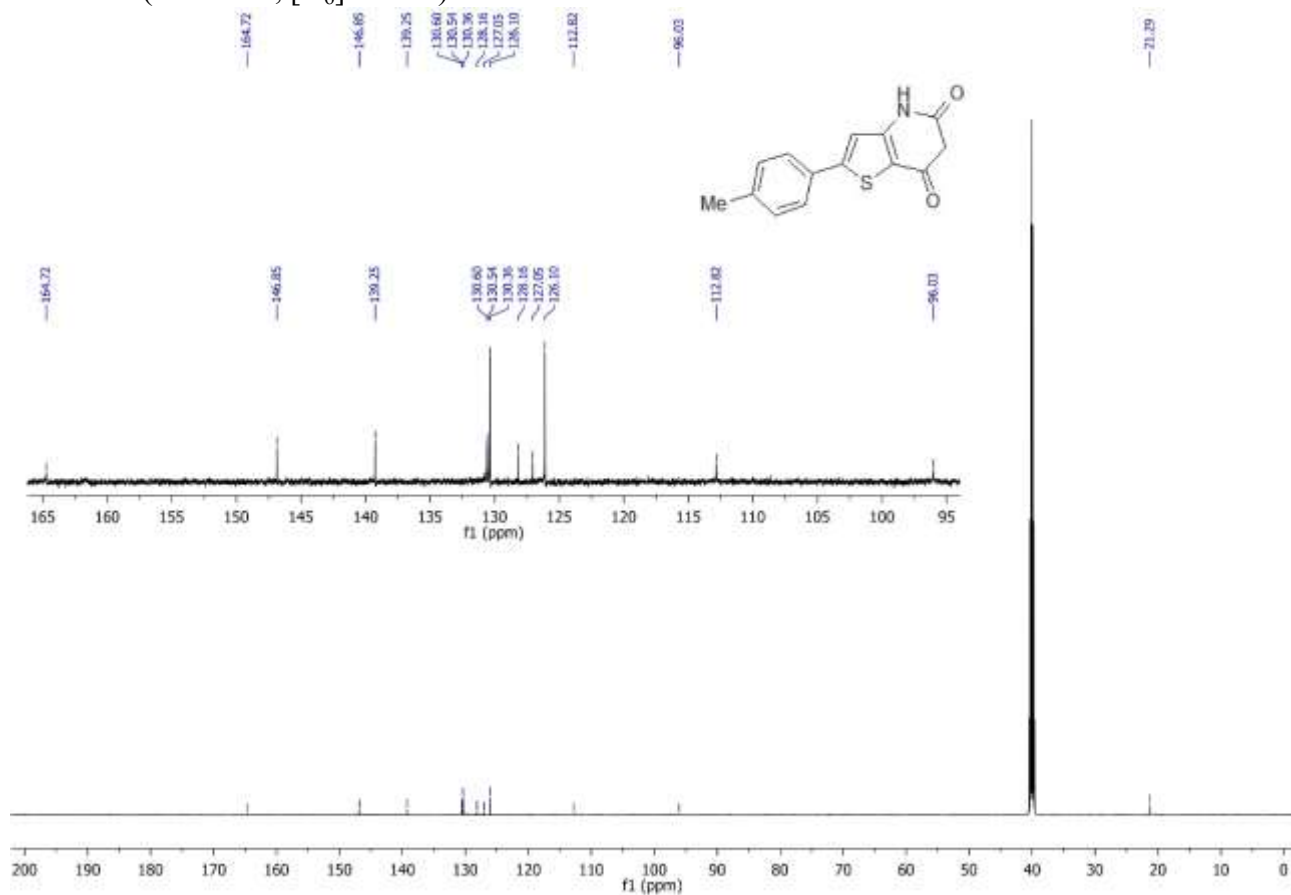
3-Аміно-5-(3-ацетилфеніл)тіофен-2-карбонітрил (14Vf) ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

2-(4-Метилфеніл)тієно(3,2-в)піридин-5,7(4Н,6Н)-діон (16с)

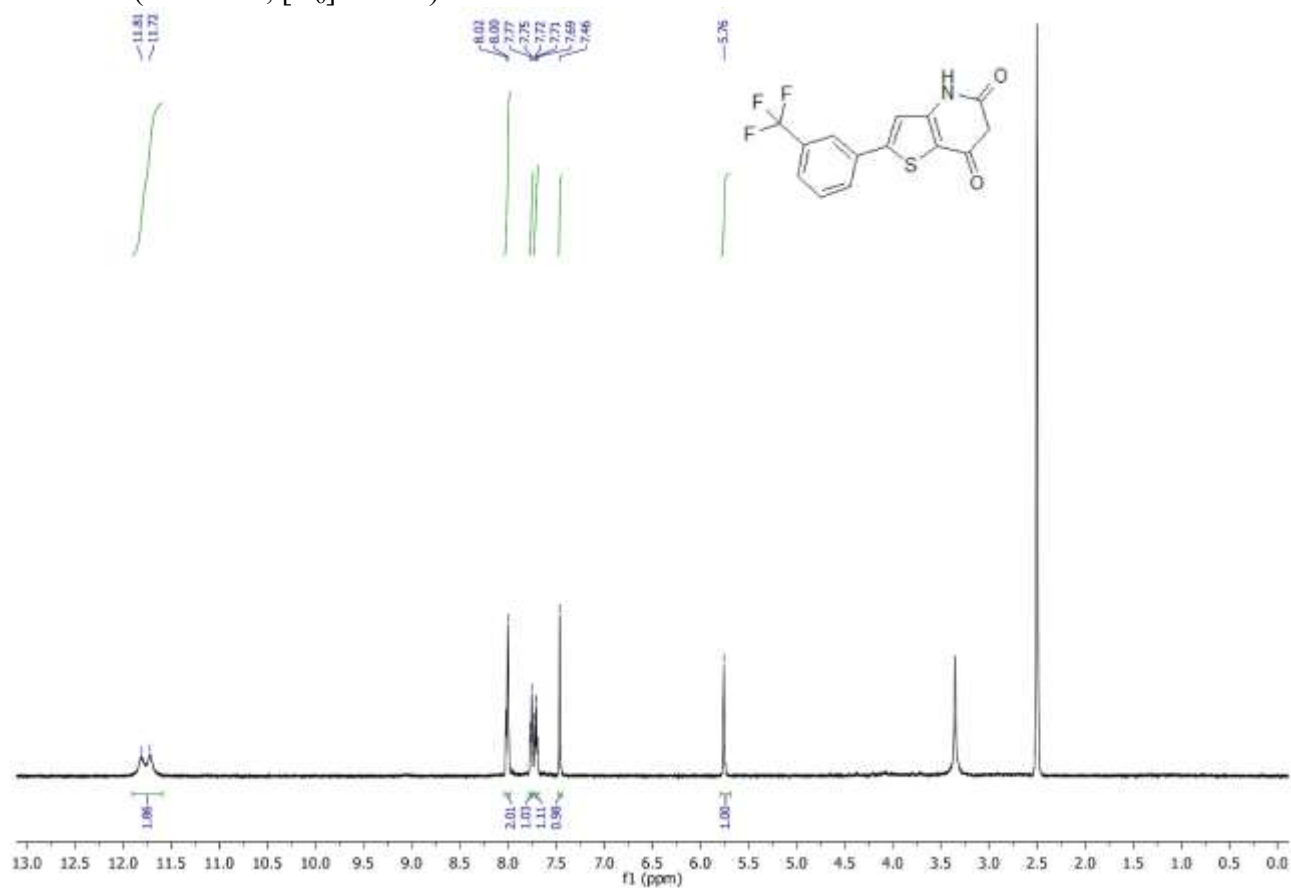
^1H NMR (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



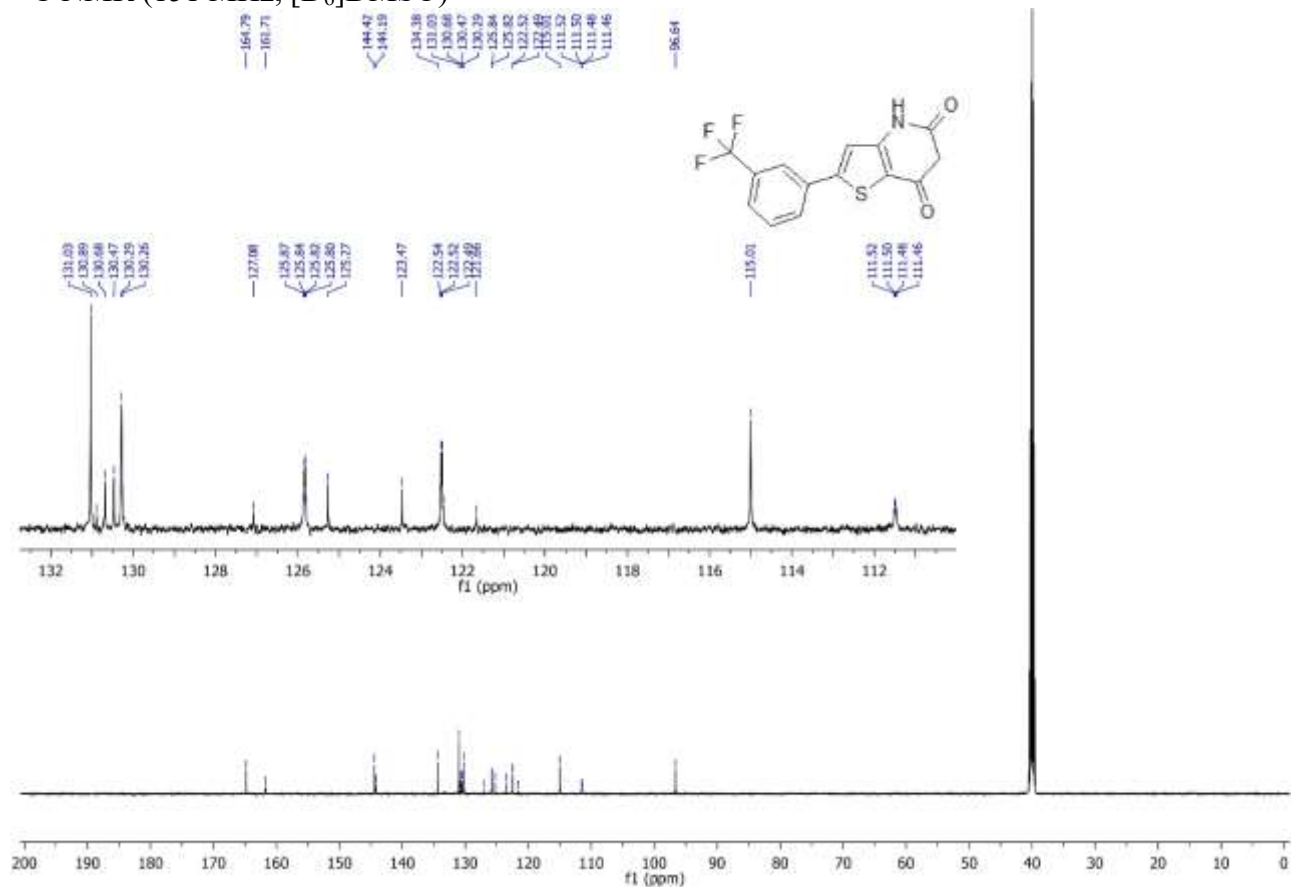
^{13}C NMR (151 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



2-(3-(Трифторометил)феніл)тієно(3,2-b)піридин-5,7(4Н,6Н)-діон (16e)
 ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

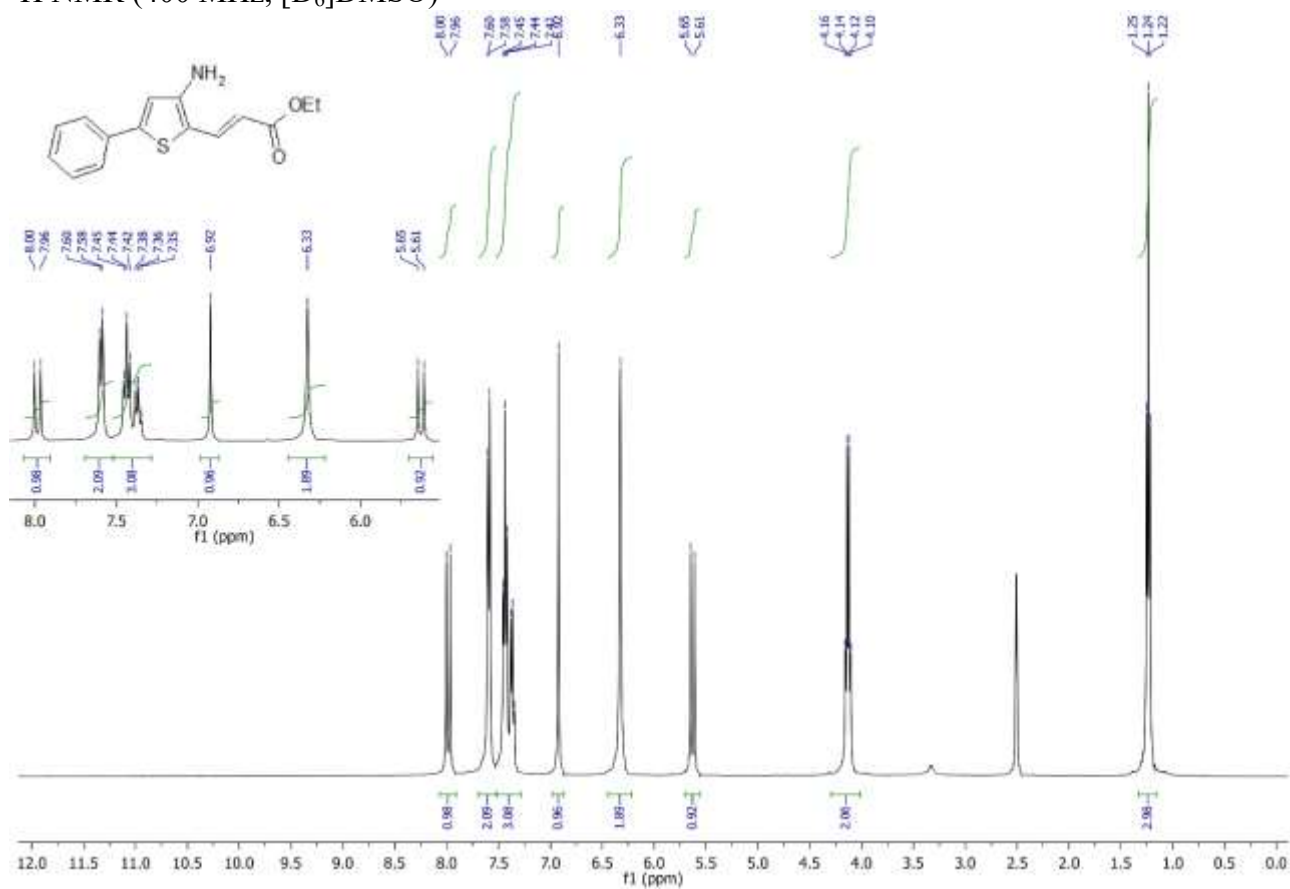


^{13}C NMR (151 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

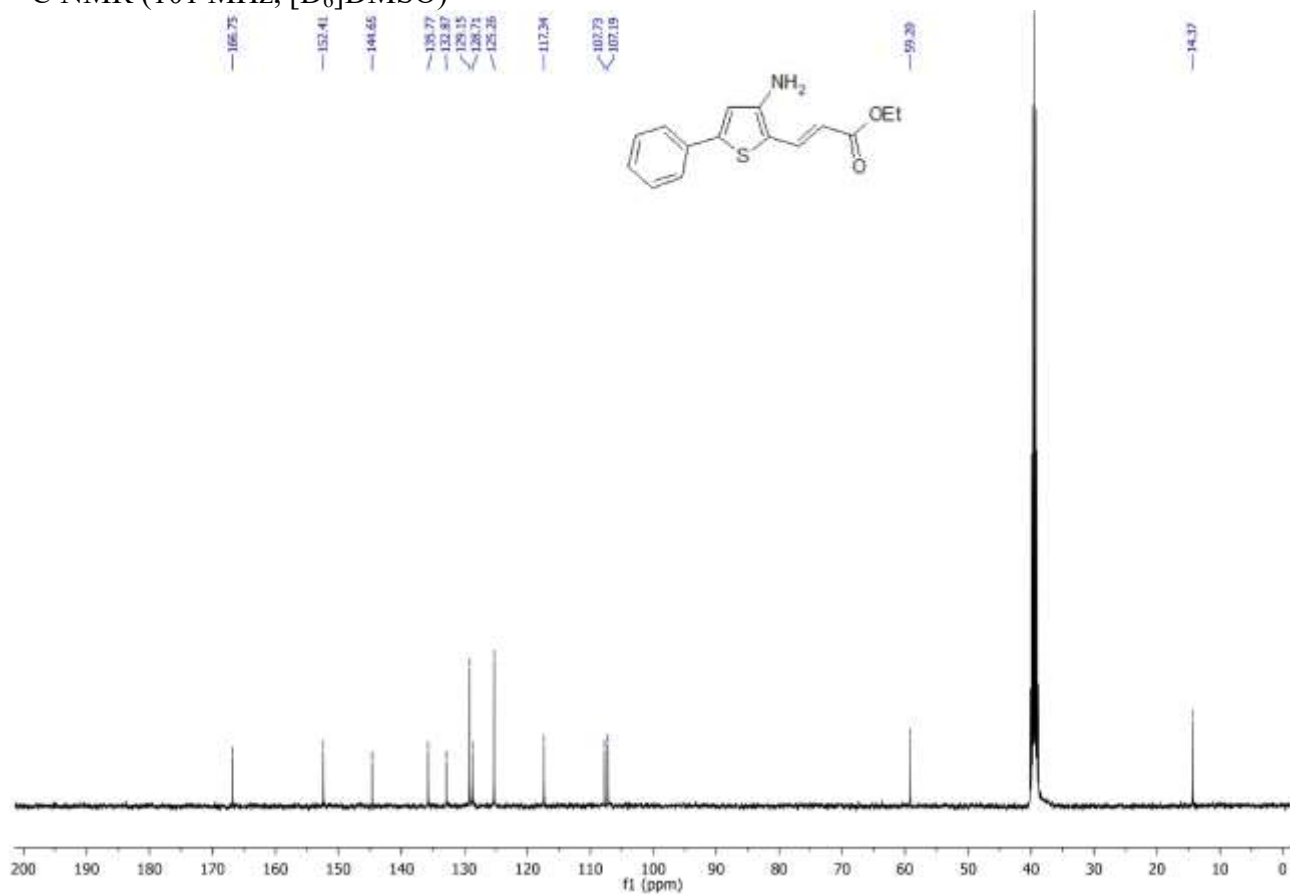


Етил (2E)-3-(3-аміно-5-фенілтіофен-2-іл)проп-2-еноат (18a)

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

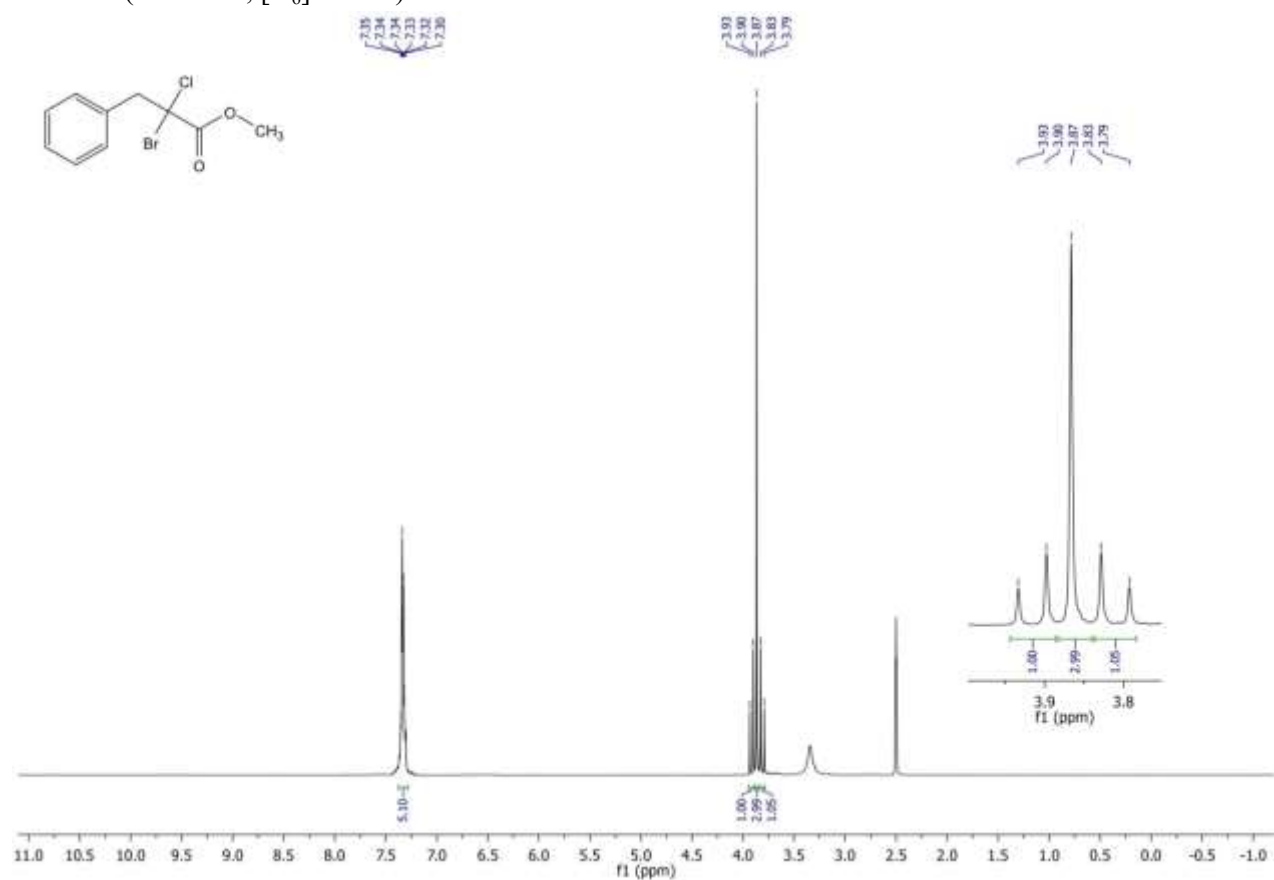


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

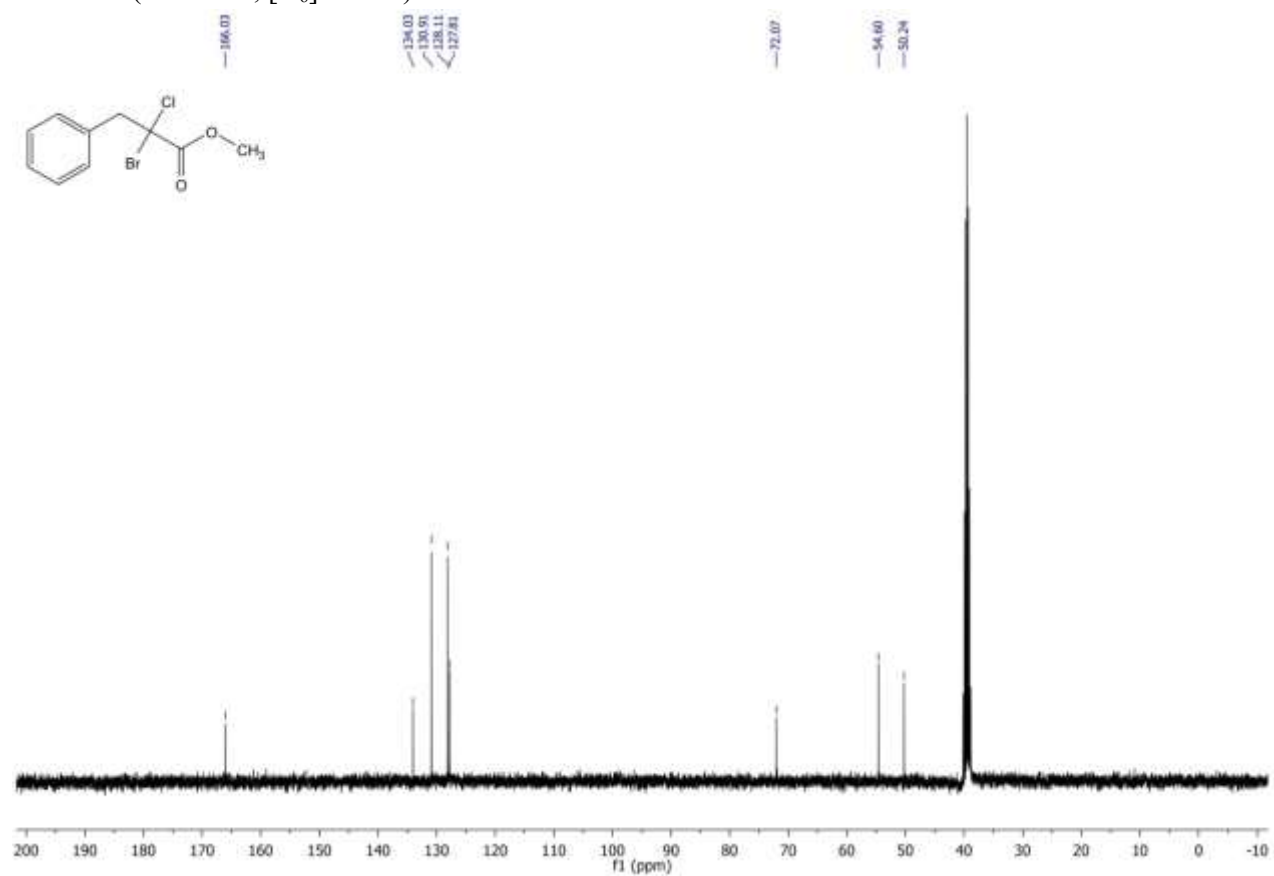


Метил 2-бромо-2-хлоро-3-фенілпропіонат (20a)

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

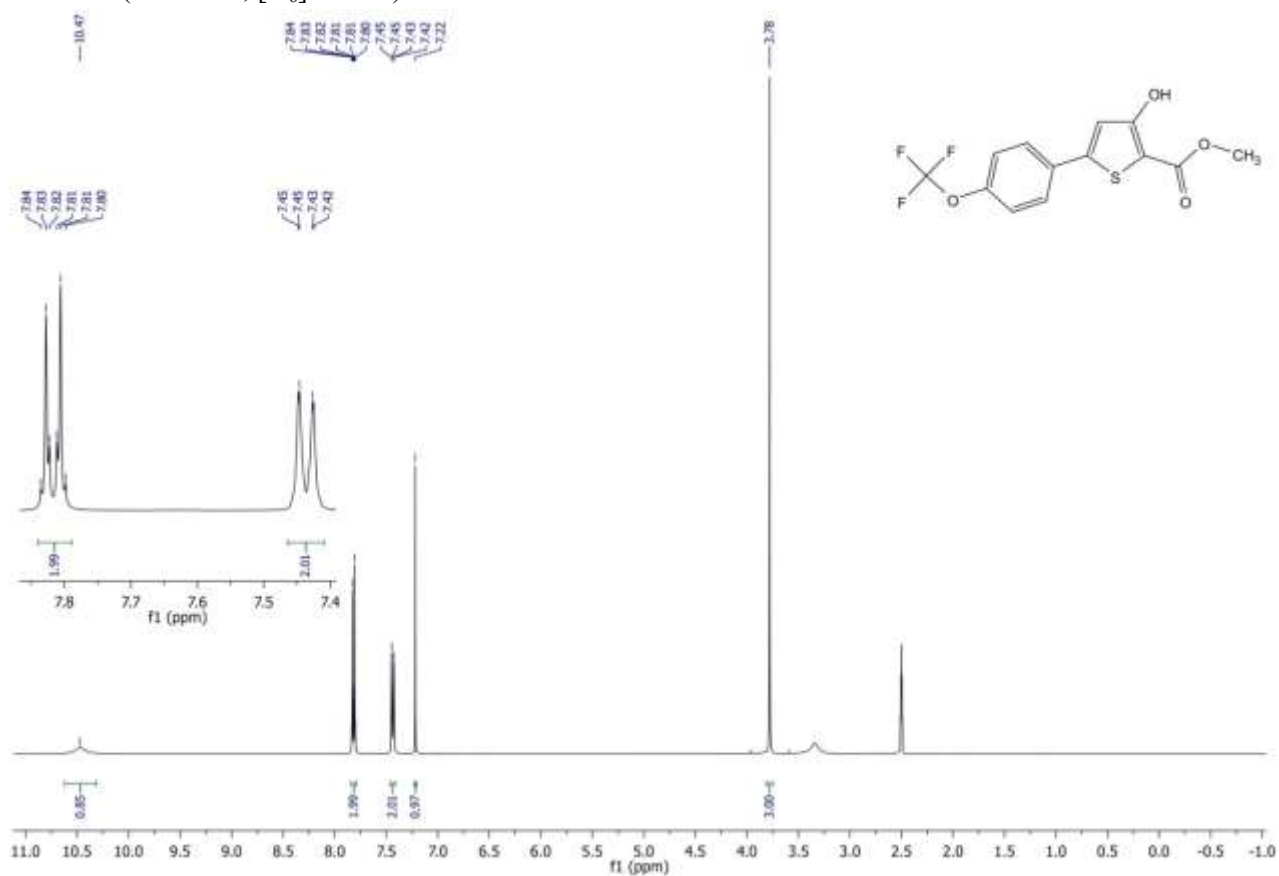


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

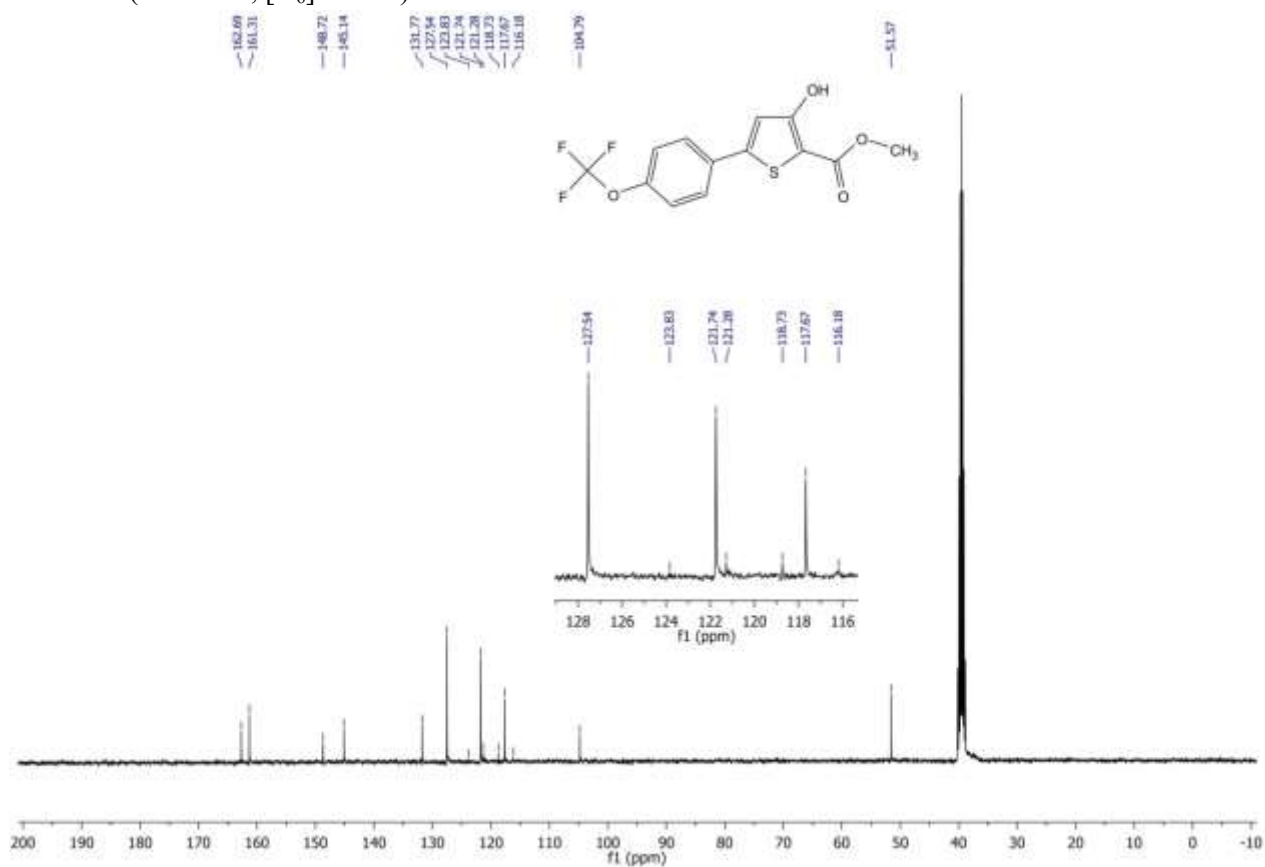


Метил 3-гідрокси-5-(4-(трифторометокси)феніл)тіофен-2-карбоксилат (21d).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

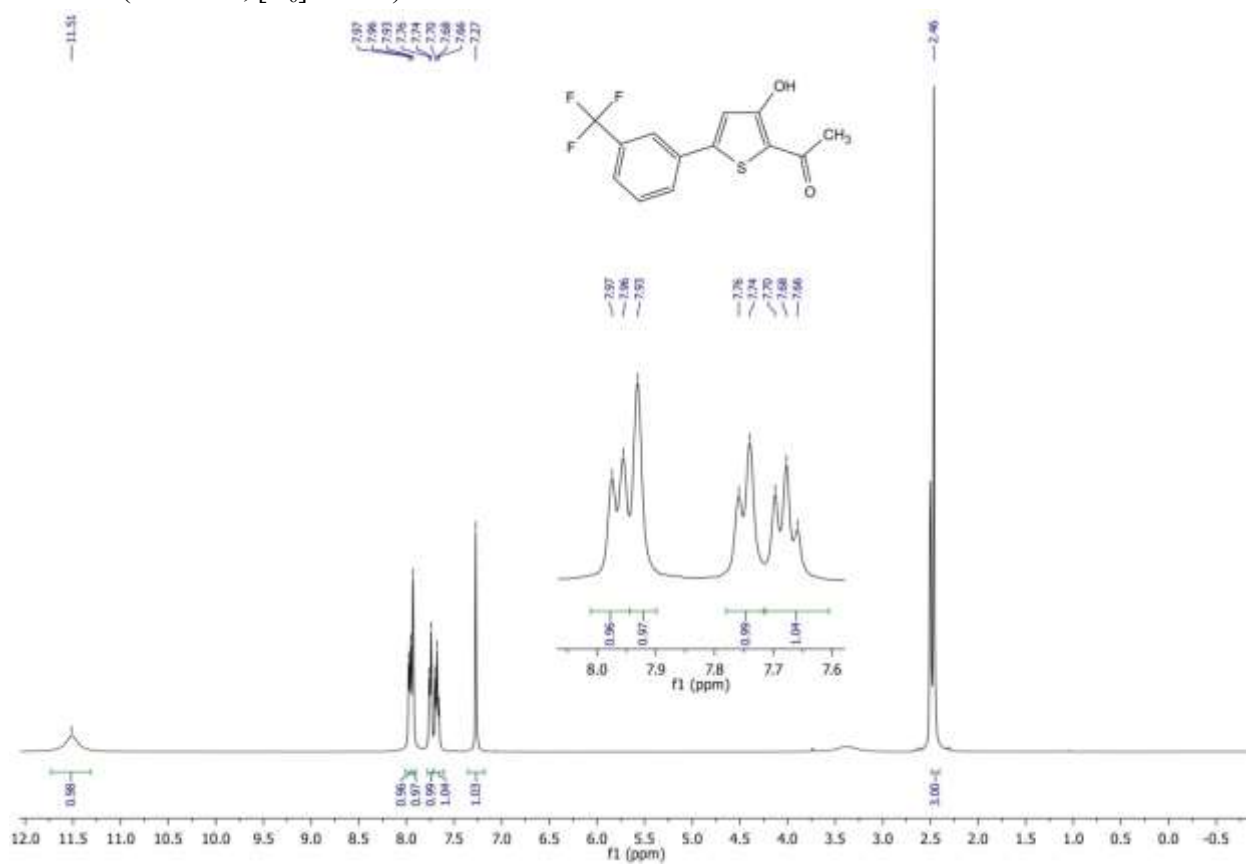


$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

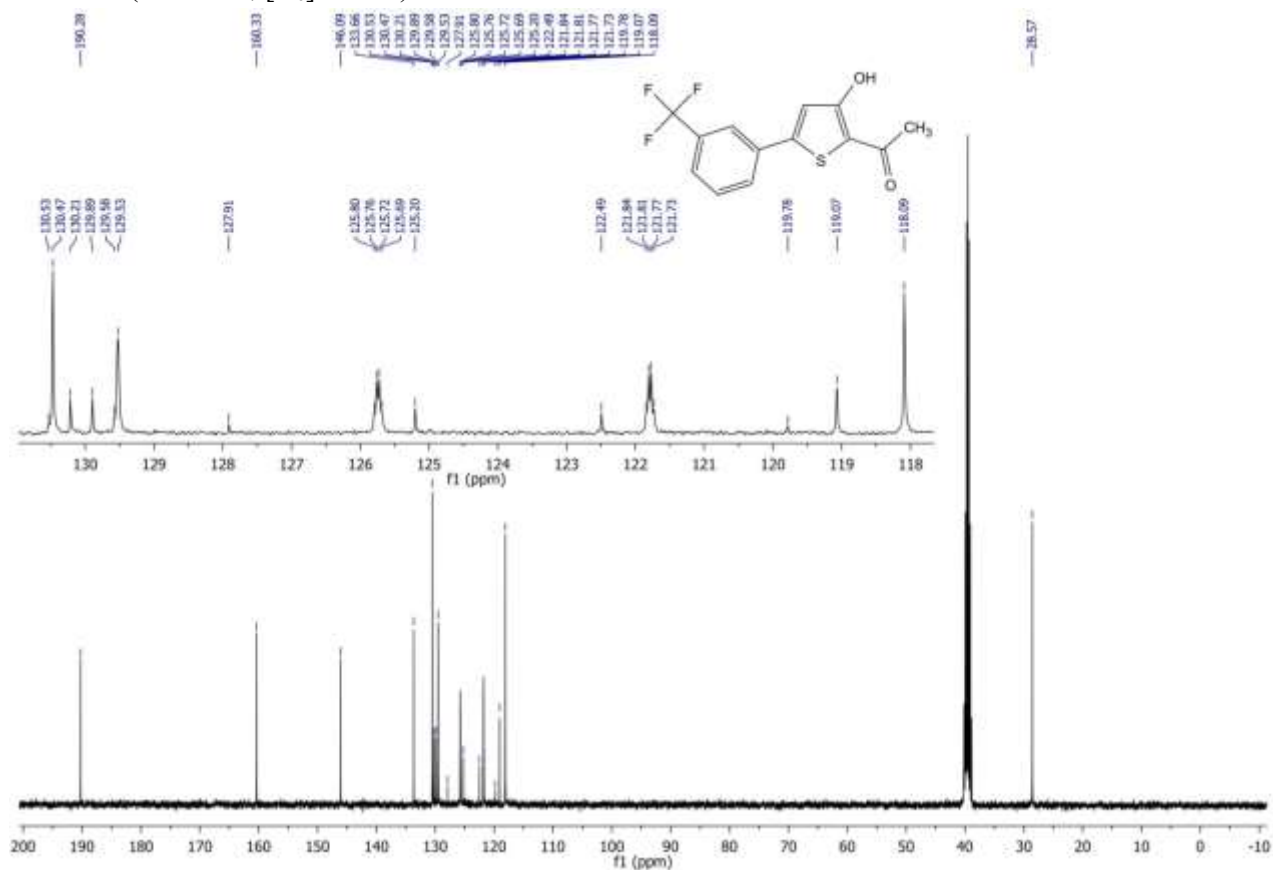


1-(3-Гідрокси-5-(3-(трифторометил)феніл)тіофен-2-іл)етанон (22f)

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

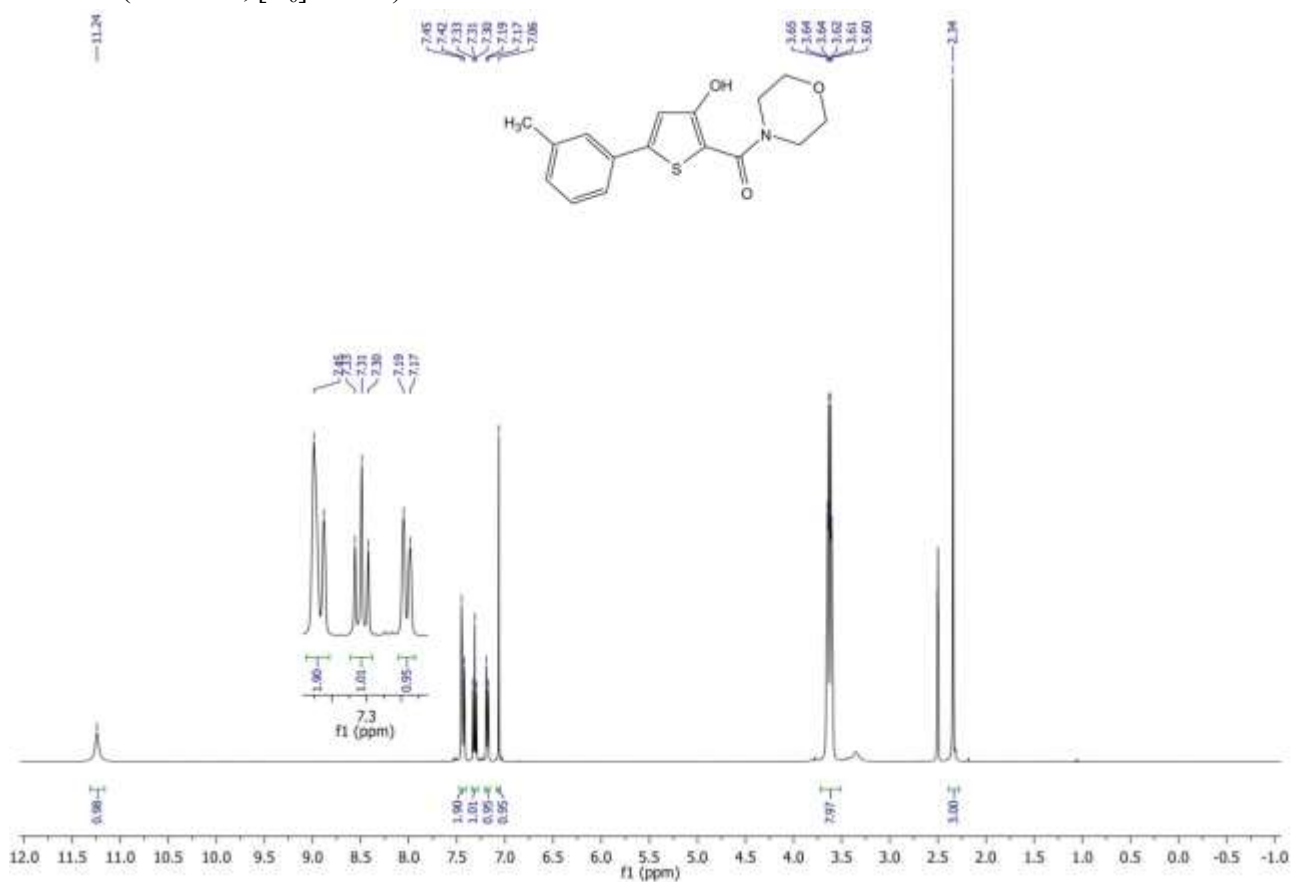


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

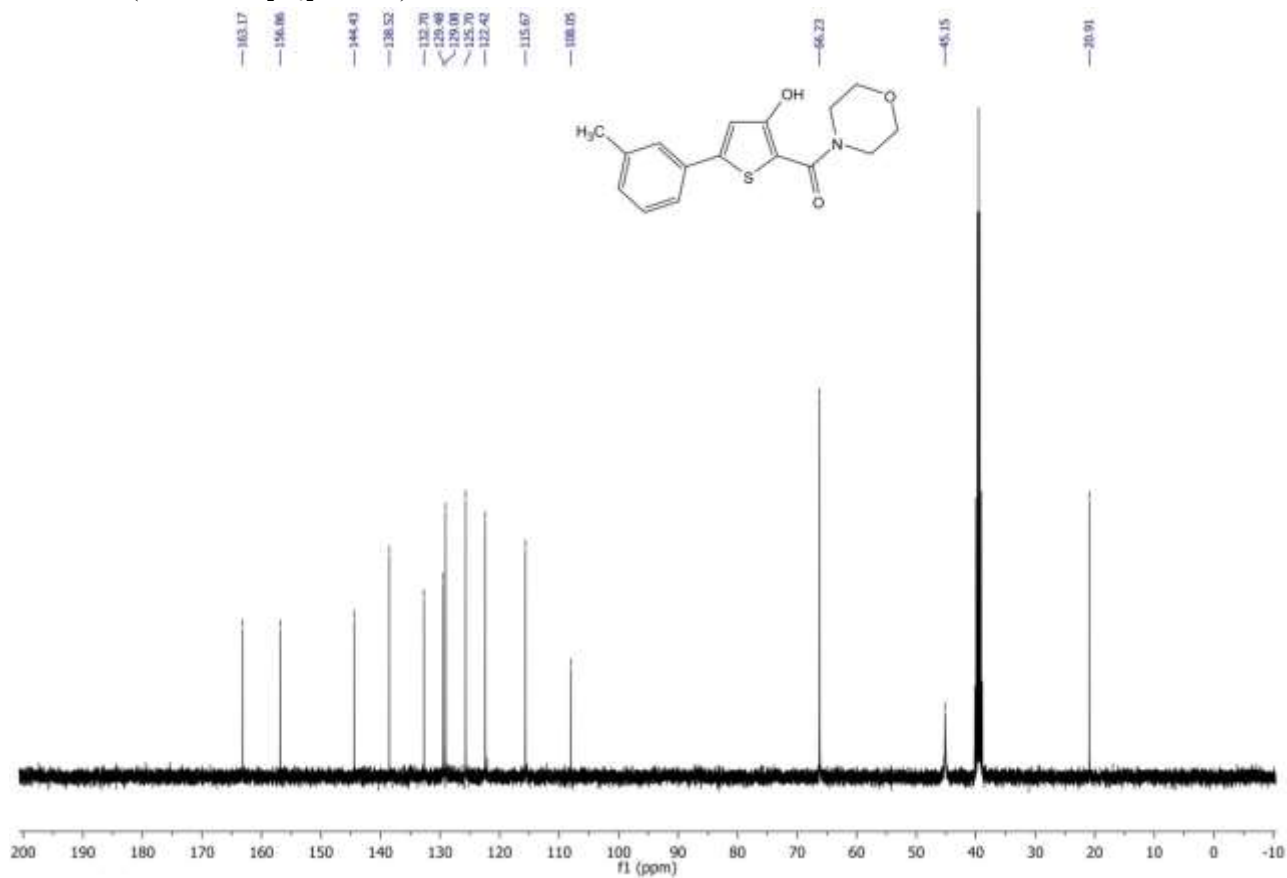


(3-гідрокси-5-(3-метилфеніл)тіофен-2-іл)(морфоліно)метанон (23Cb)

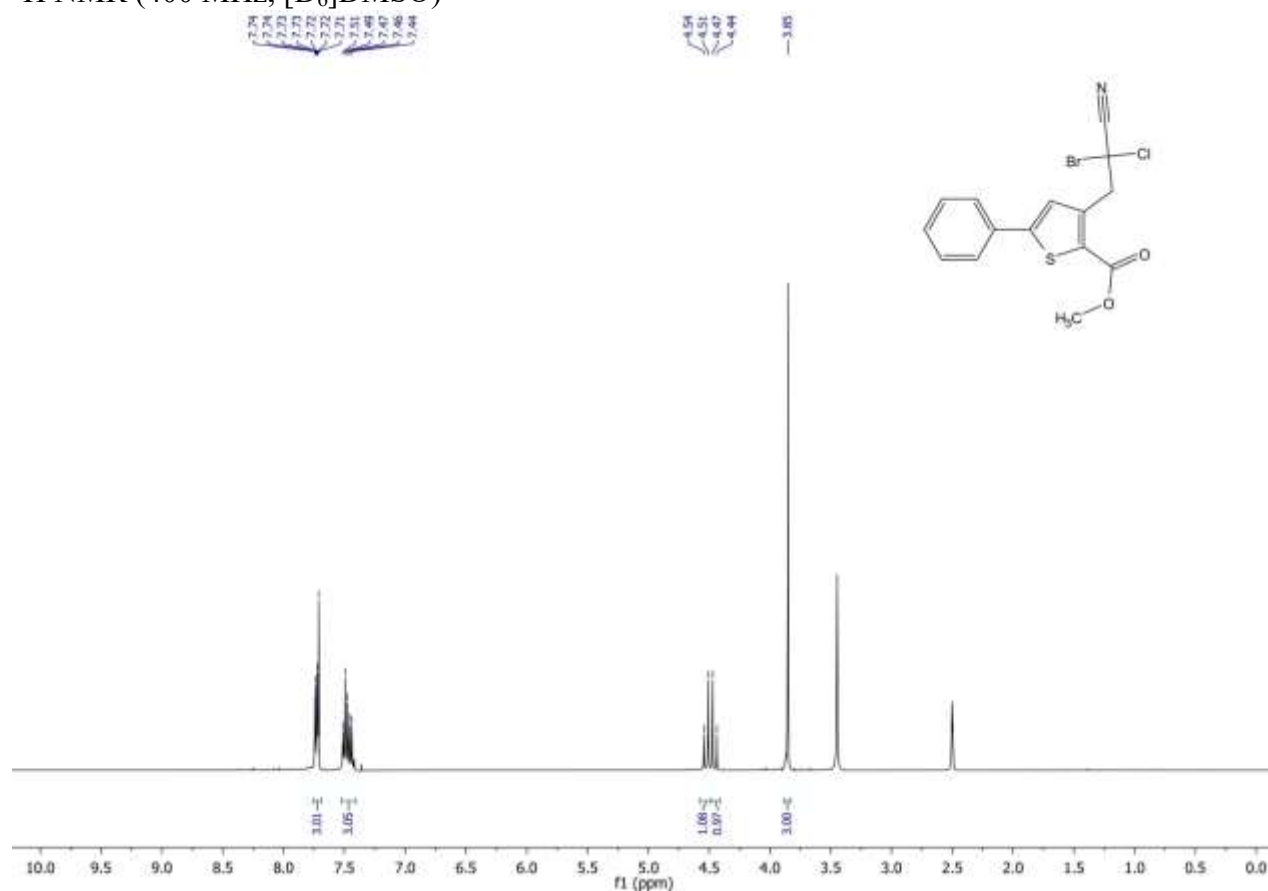
^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



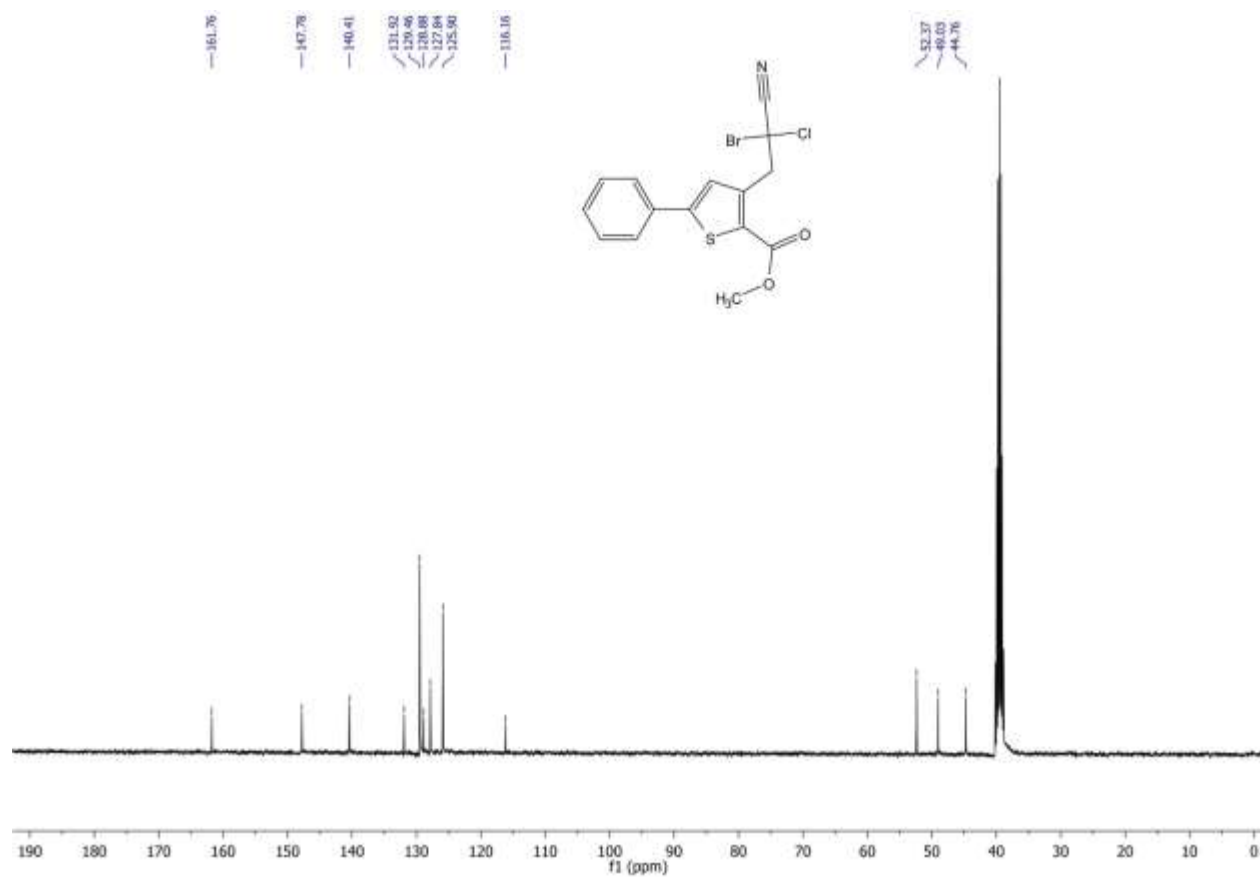
^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



Метил 3-(2-бromo-2-хлоро-2-ціаноетил)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (25a)
 ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

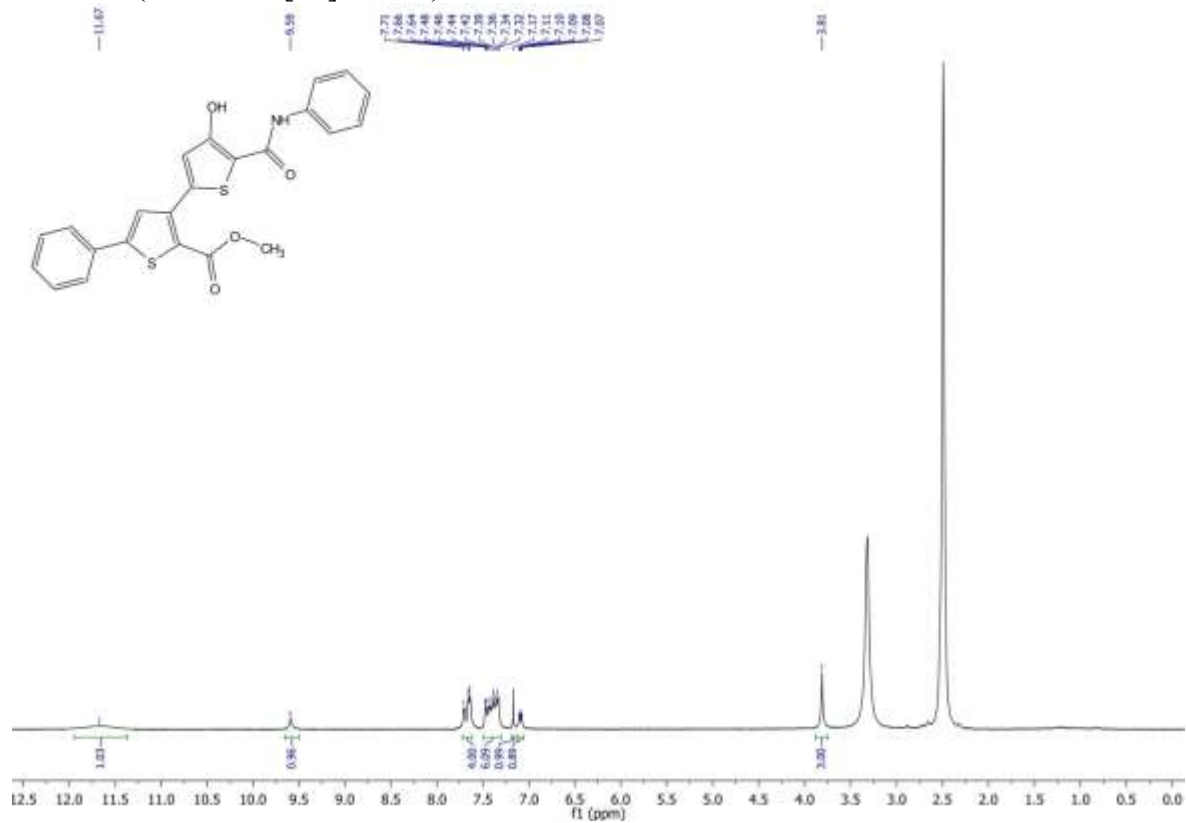


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



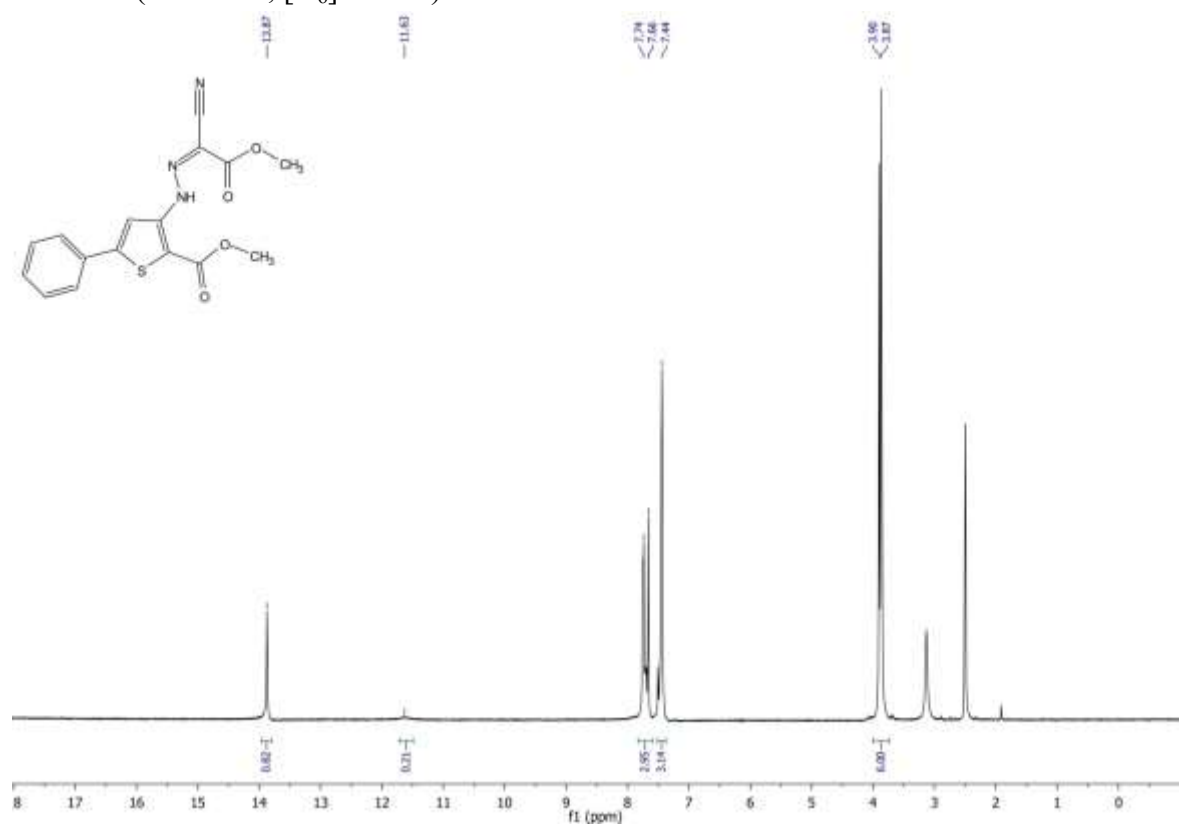
Метил 4-гідрокси-5'-феніл-5-(фенілкарбамоїл)-[2,3'-бітіофен]-2'-карбоксилат (29a)

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

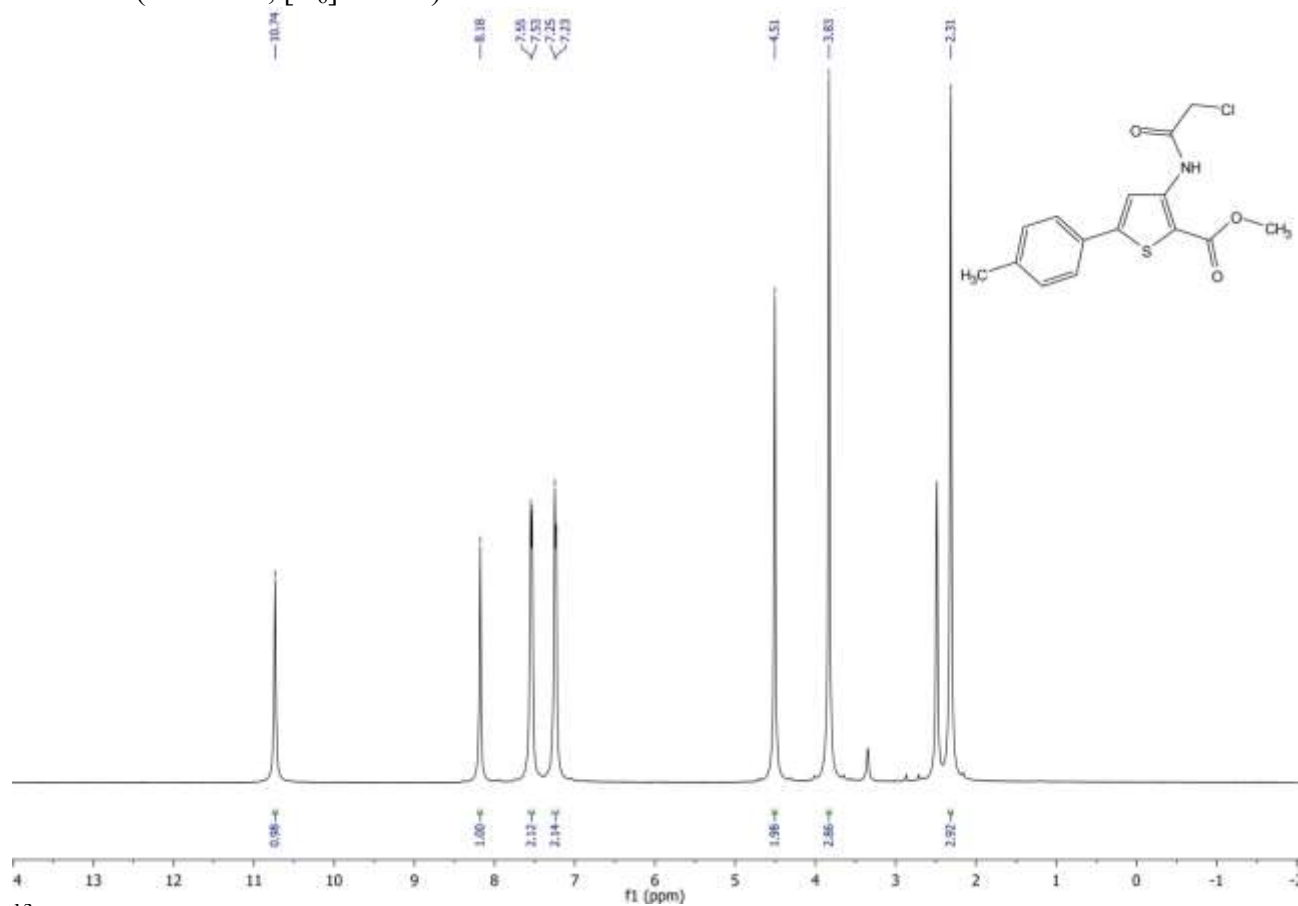


Метил 3-(2-(1-ціано-2-метокси-2-оксоетілден)гідразинейл)-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (32a)

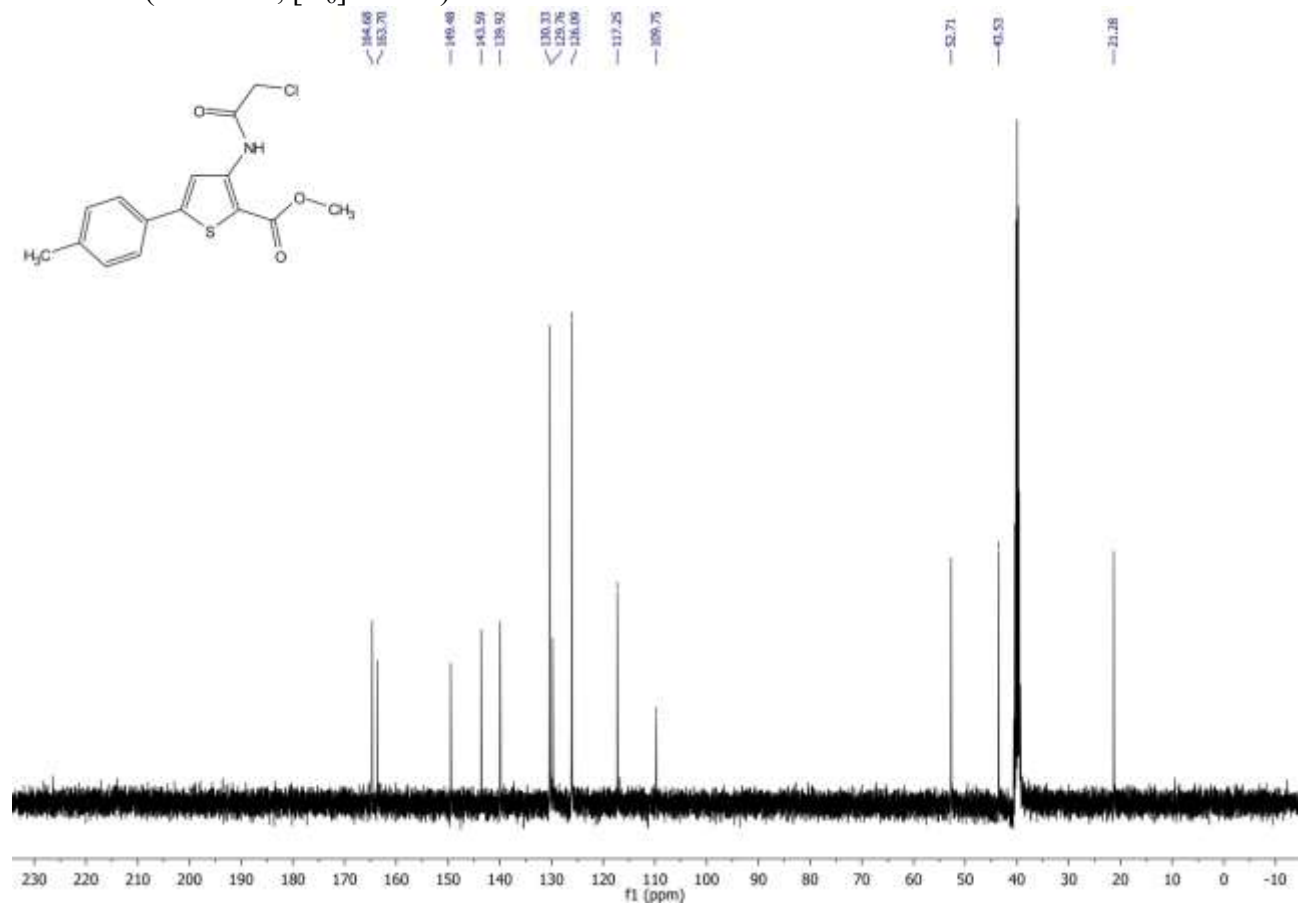
^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



Метил 3-(2-хлороацетамідо)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (37b).
 ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

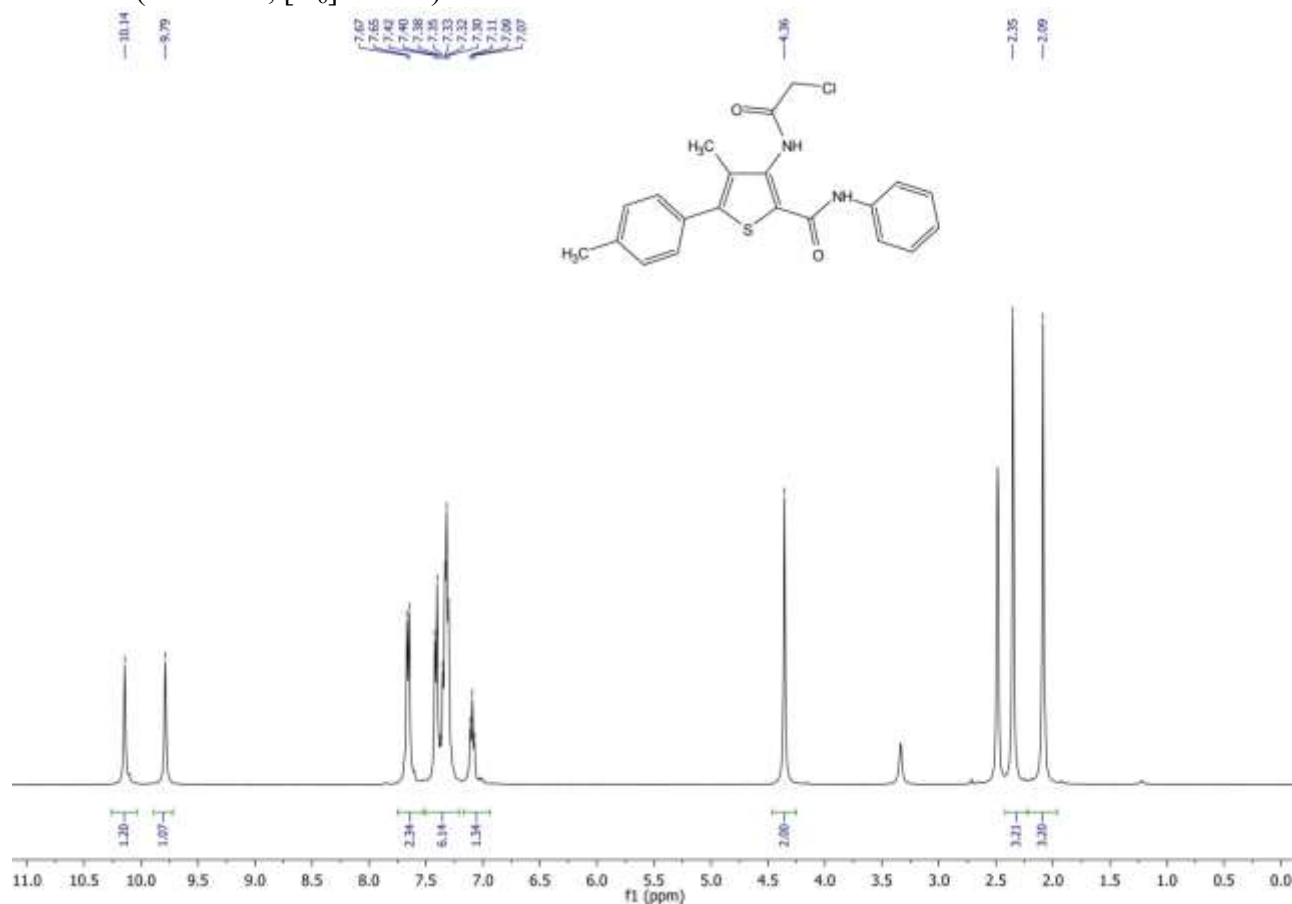


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

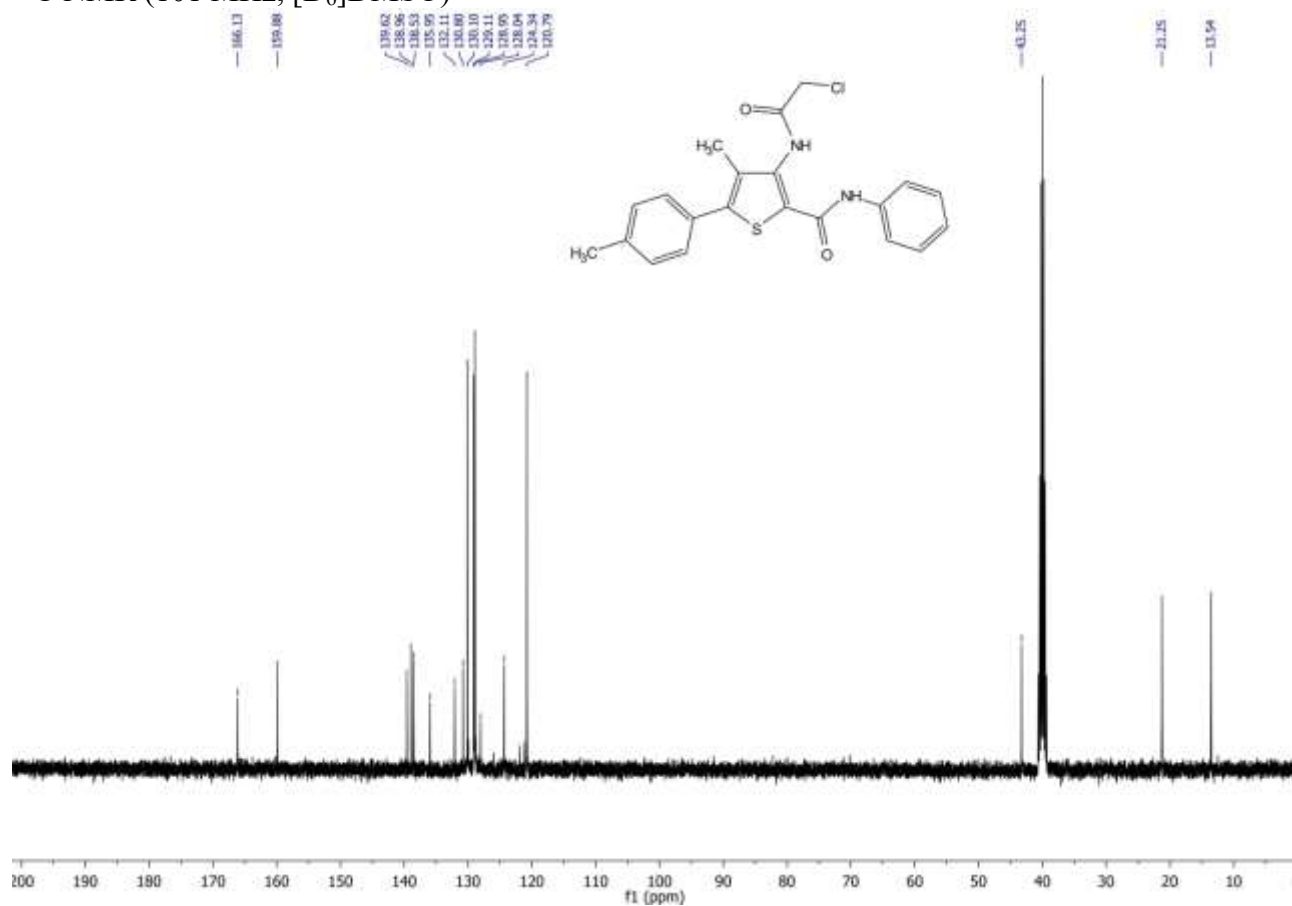


3-(2-Хлороацетамідо)-N-феніл-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (38b)

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

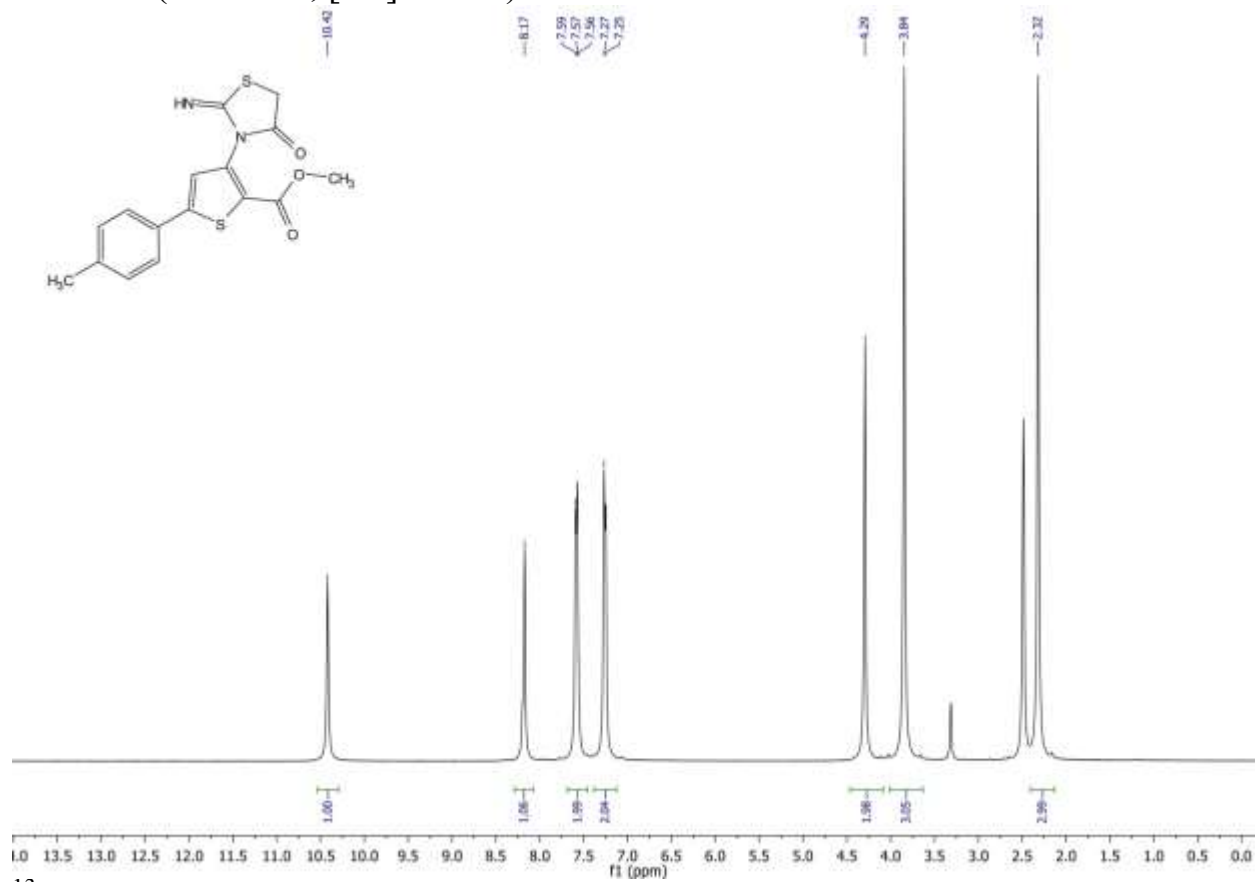


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

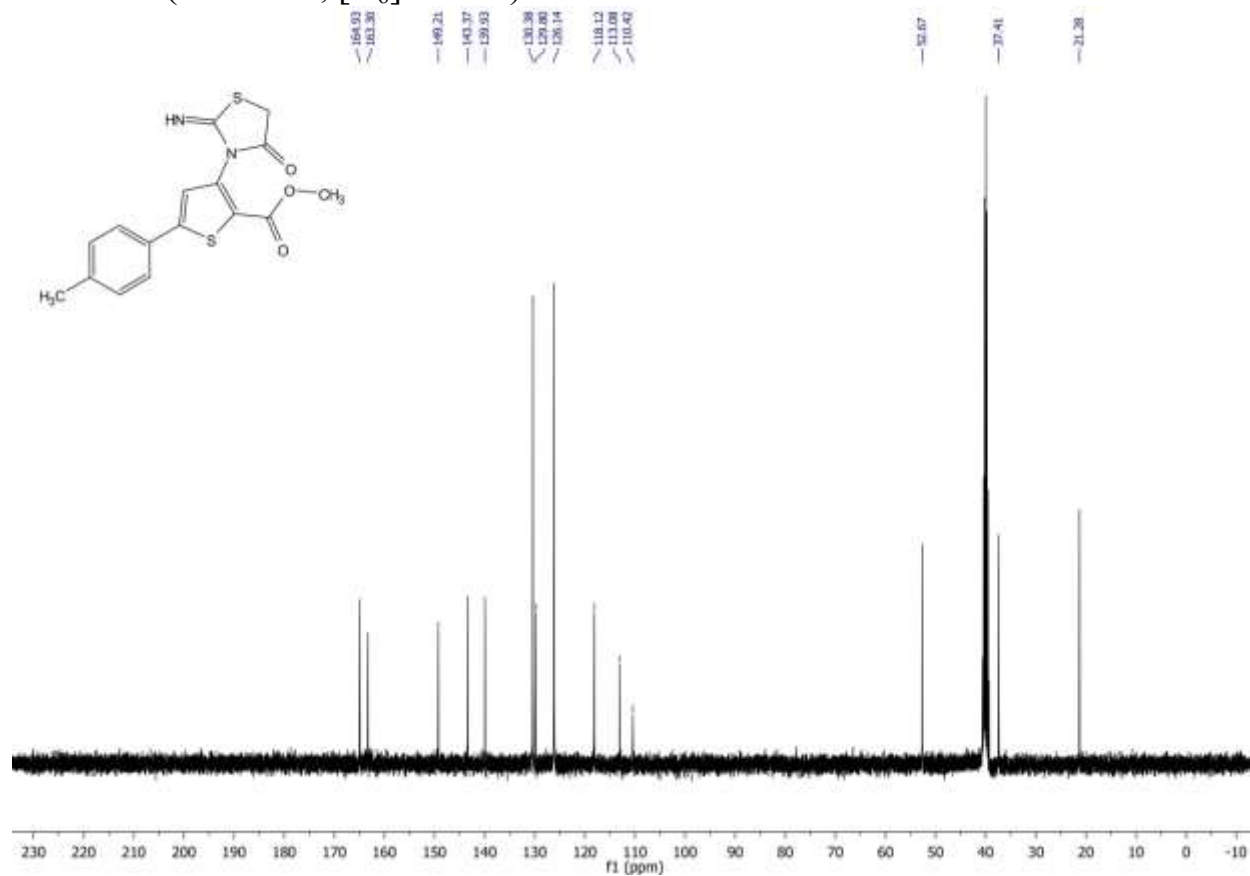


Метил 3-(2-іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (40b)

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

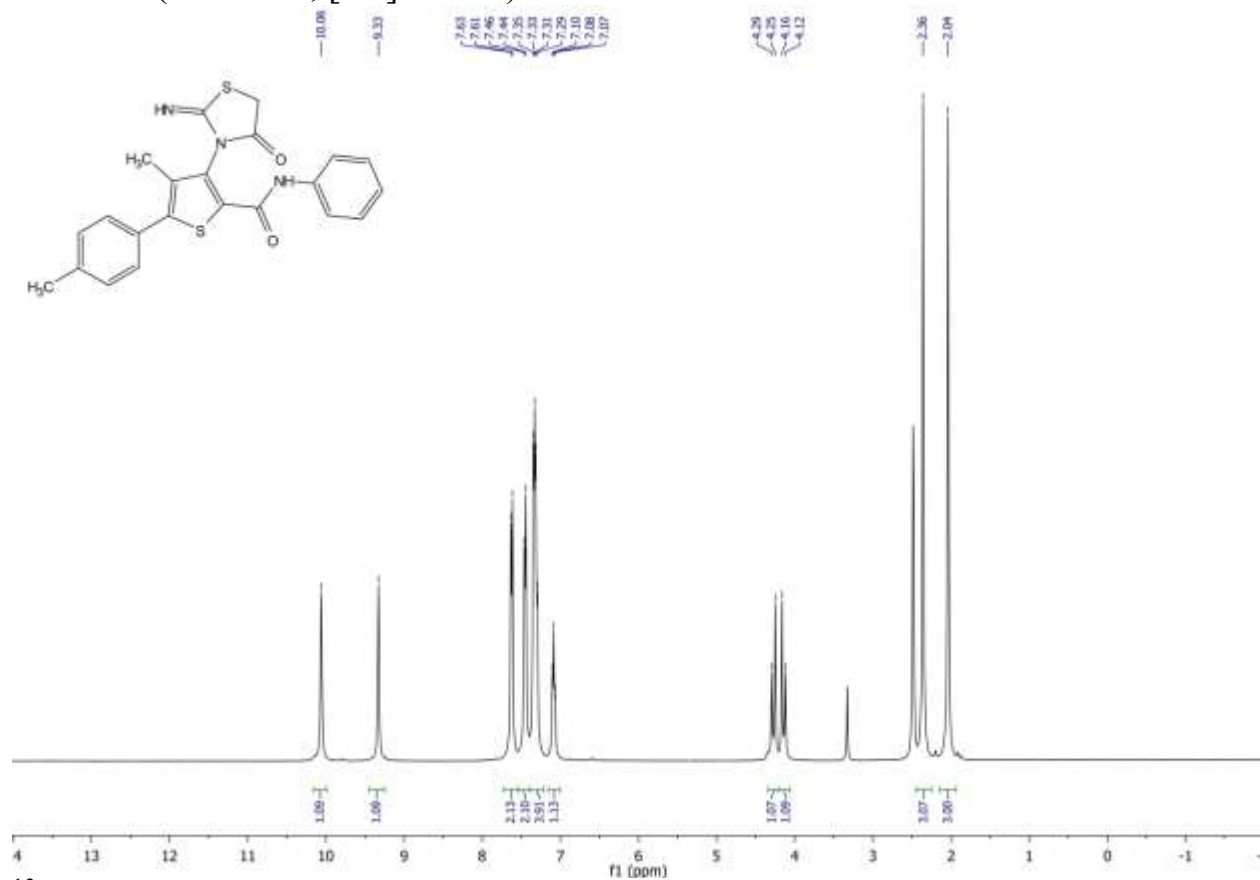


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

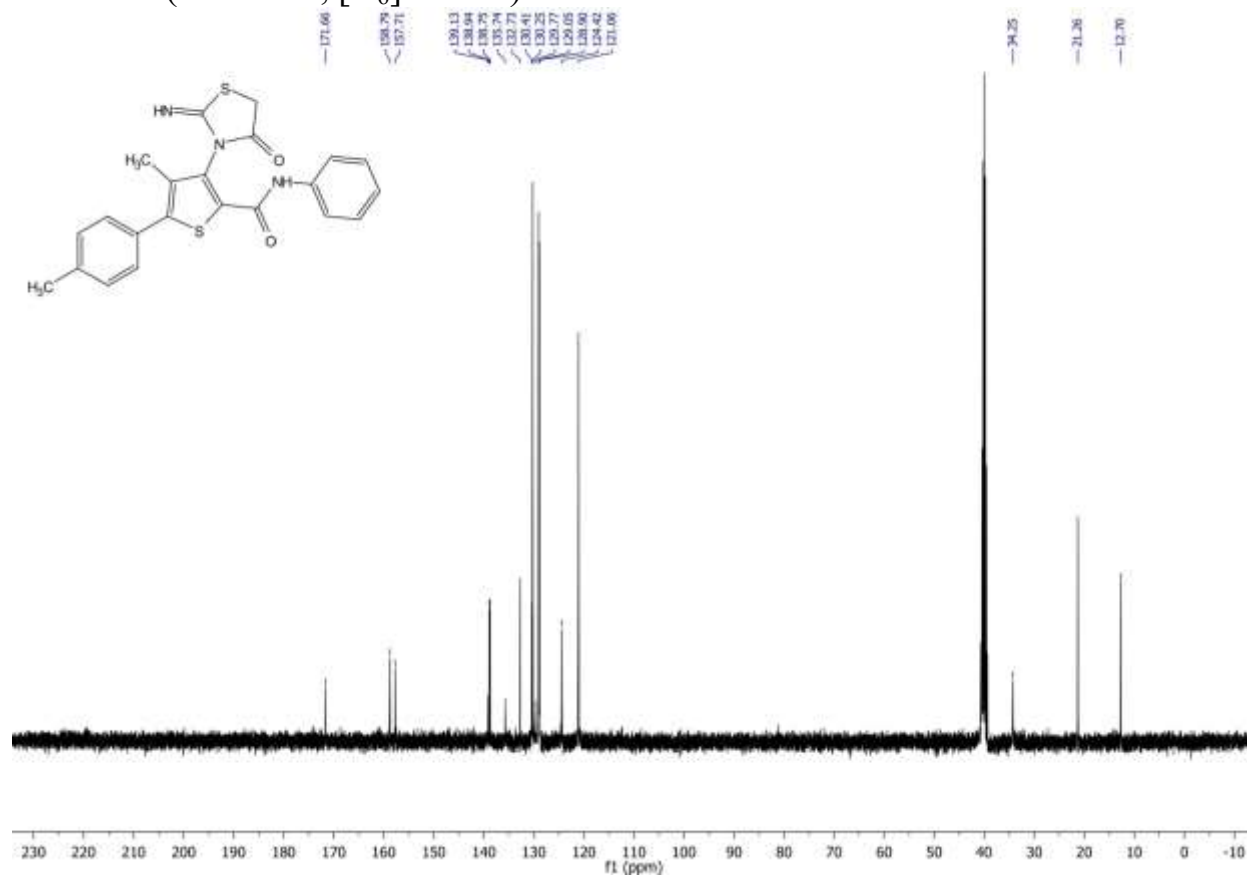


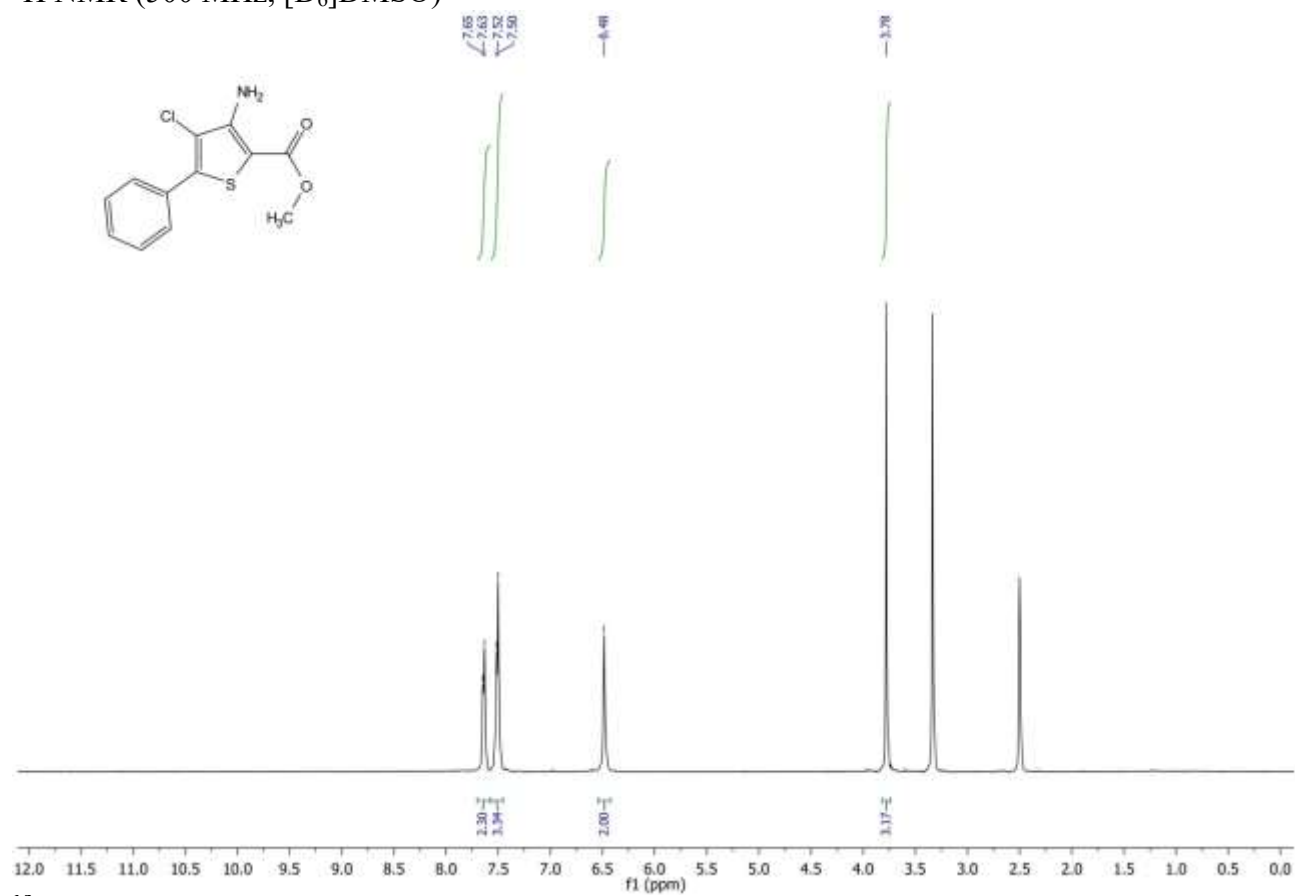
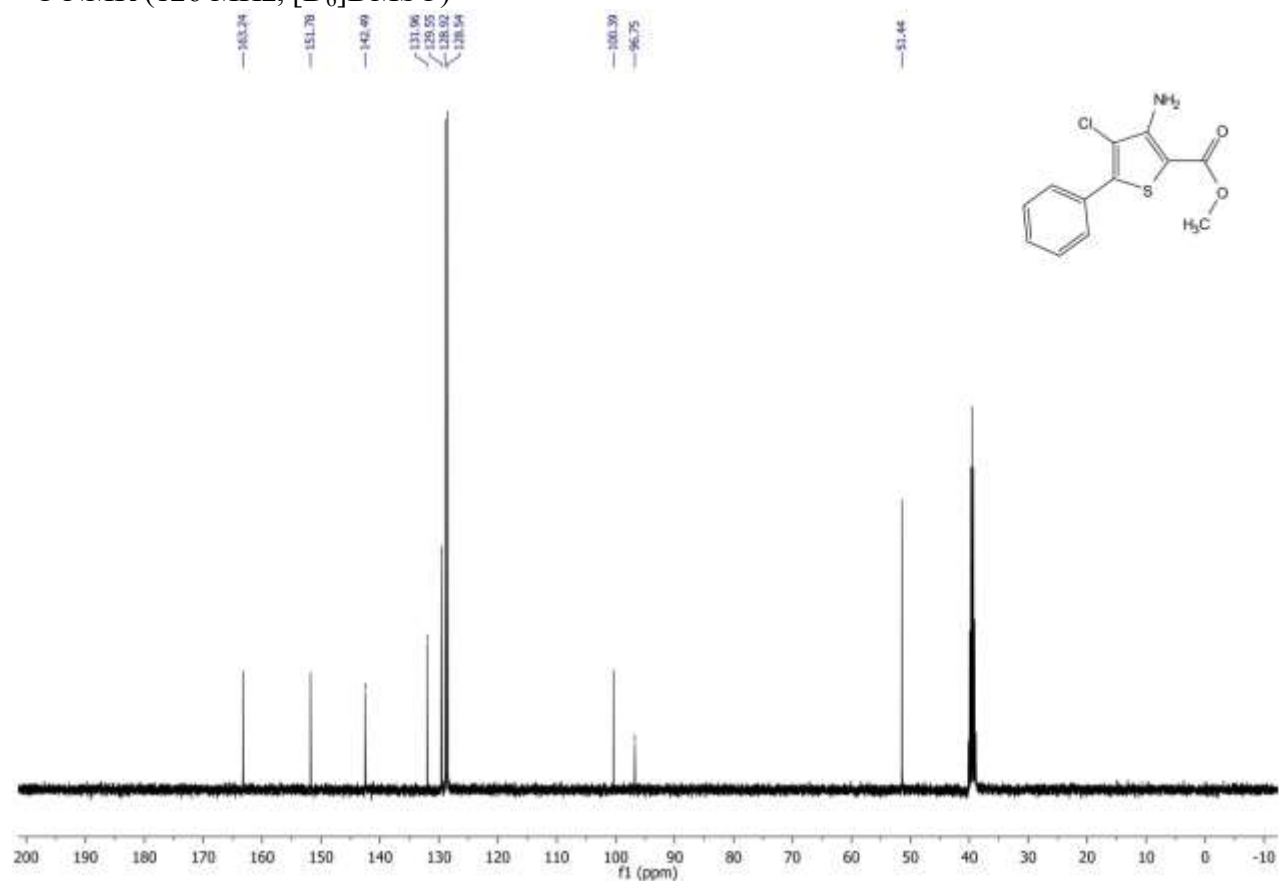
3-(2-Іміно-4-оксотіазолідин-3-іл)-N-феніл-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід (41b)

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



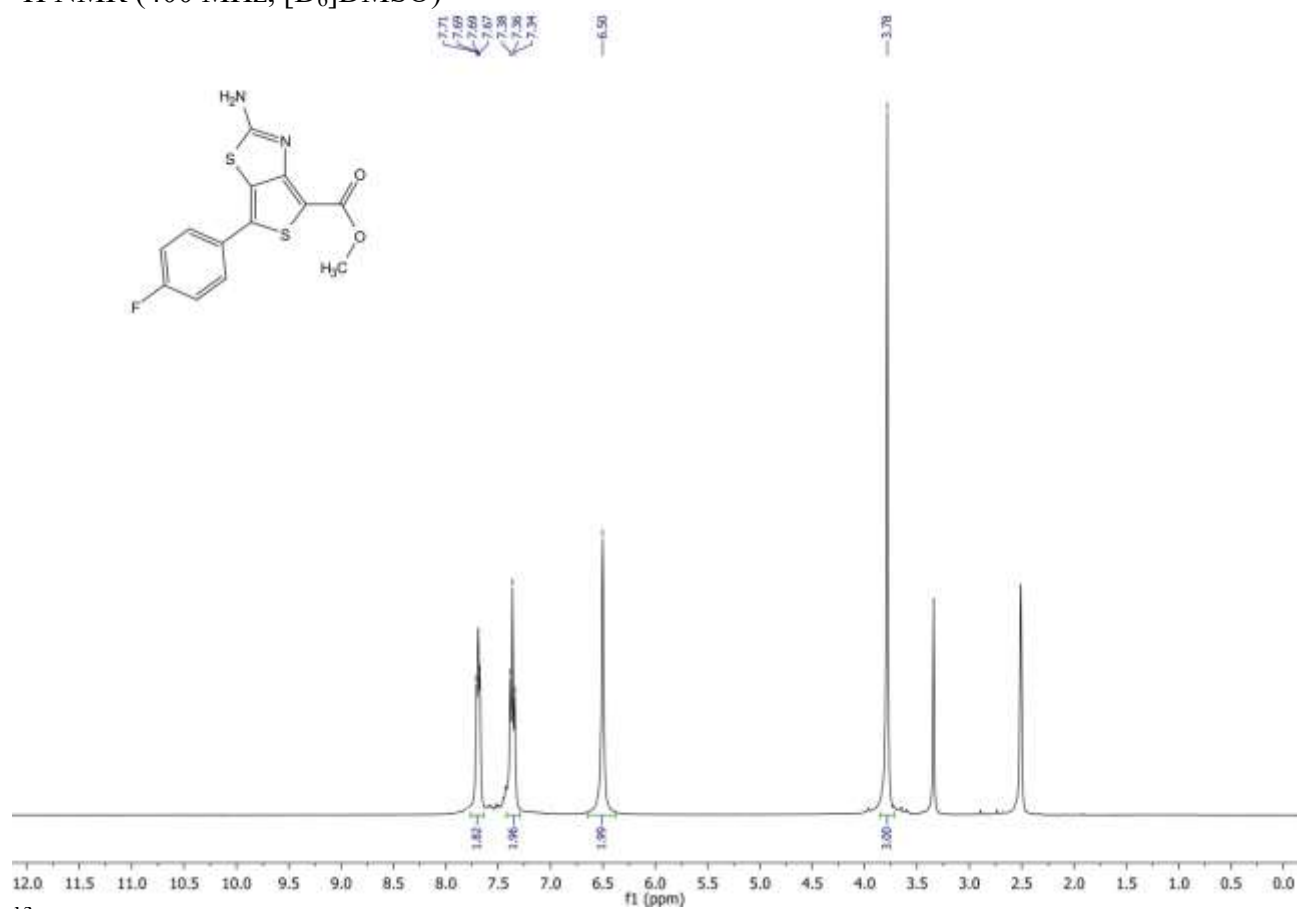
^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



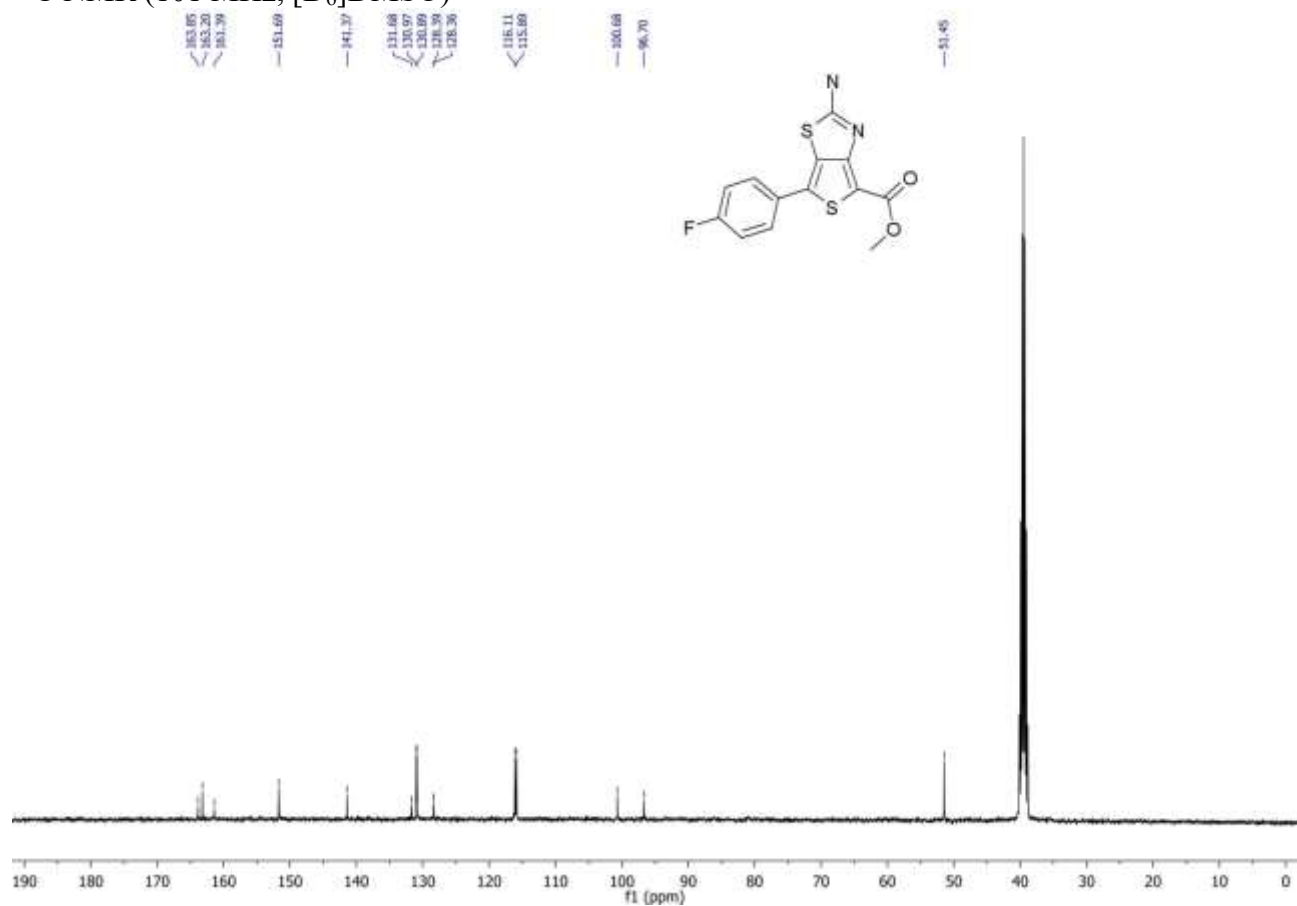
Метил 3-аміно-4-хлоро-5-фенілтіофен-2-карбоксилат (44a) ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ^{13}C NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

Метил 2-аміно-6-(4-фторофеніл)тієно[3,4-d]тіазол-4-карбоксилат (46с)

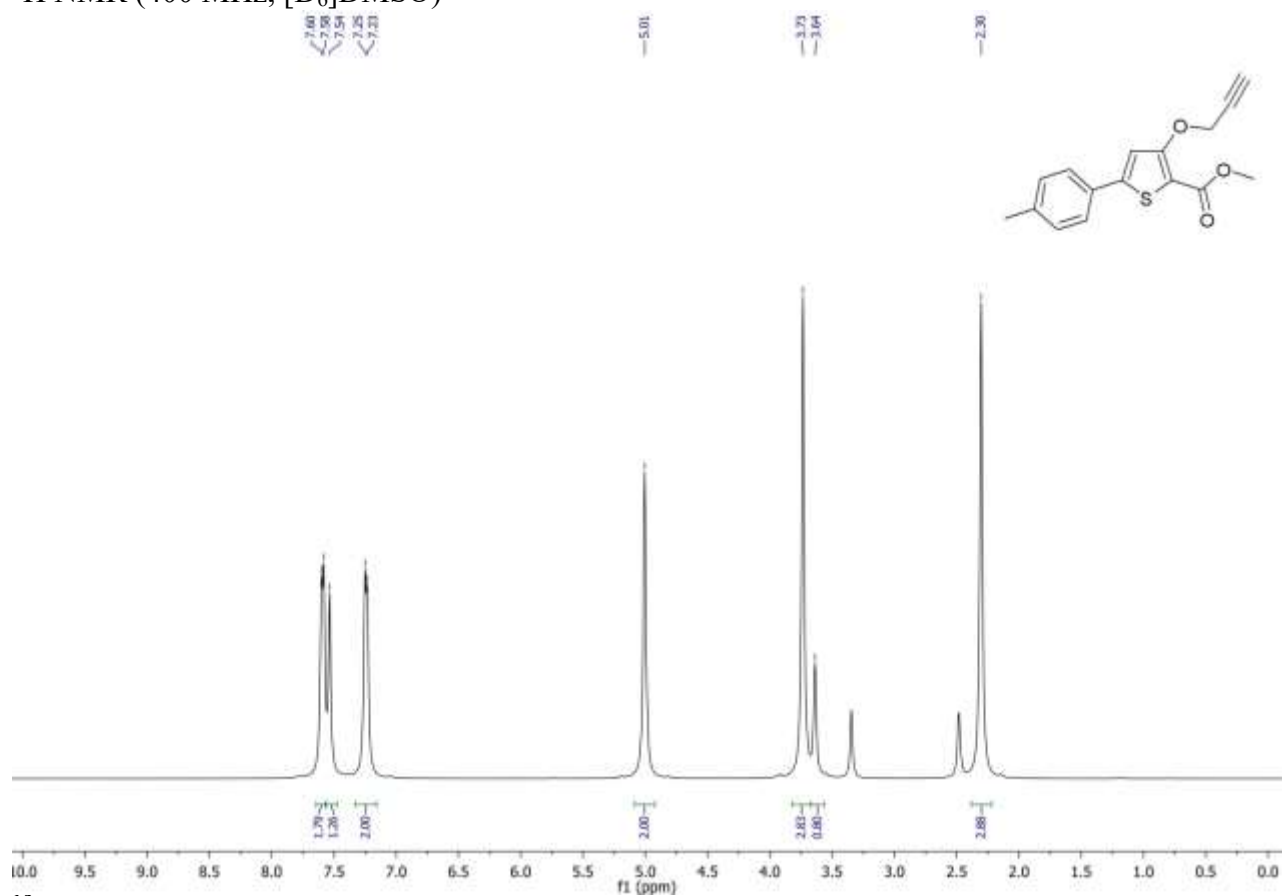
^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



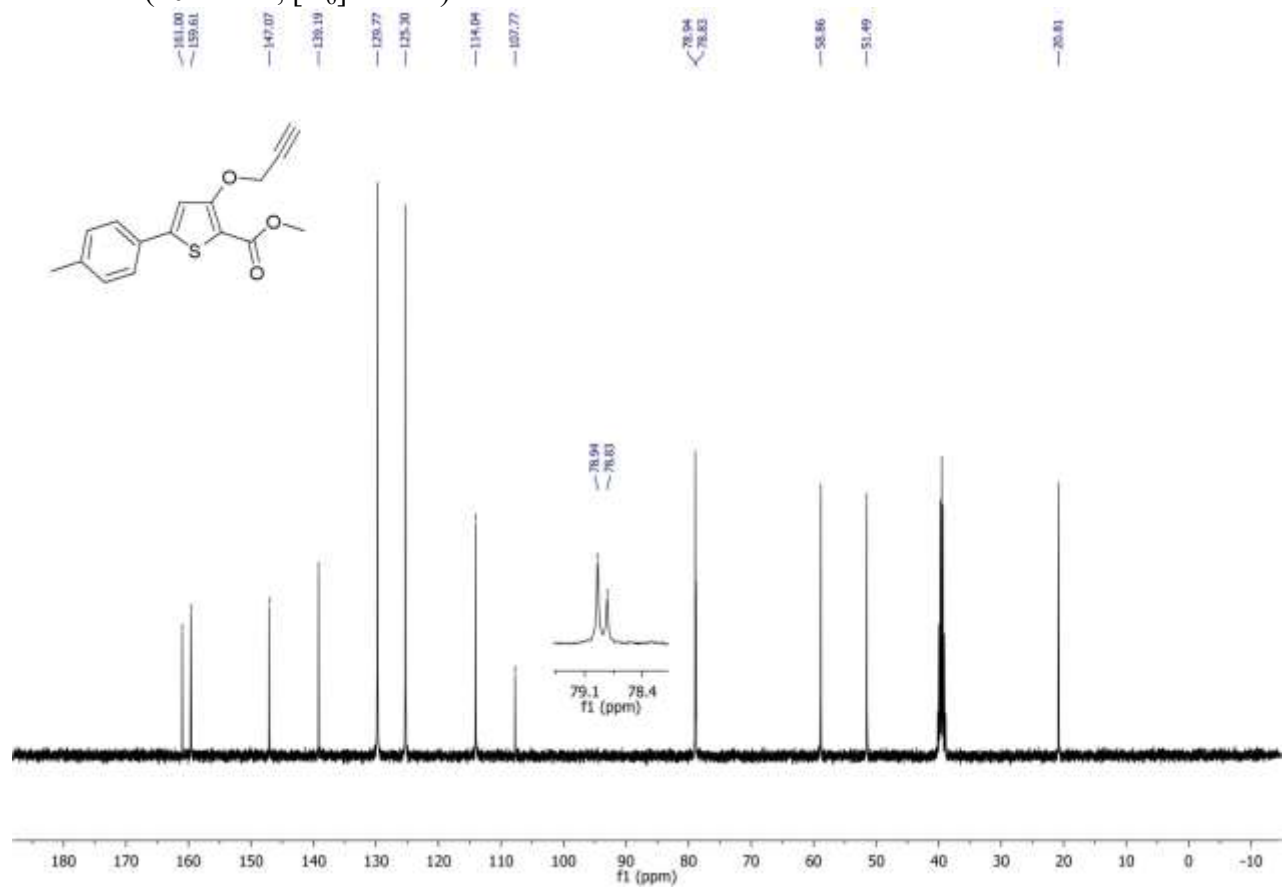
^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



Метил 3-(проп-2-ін-1-ілокси)-5-(4-метилфеніл)тіофен-2-карбоксилат (53b)
 ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

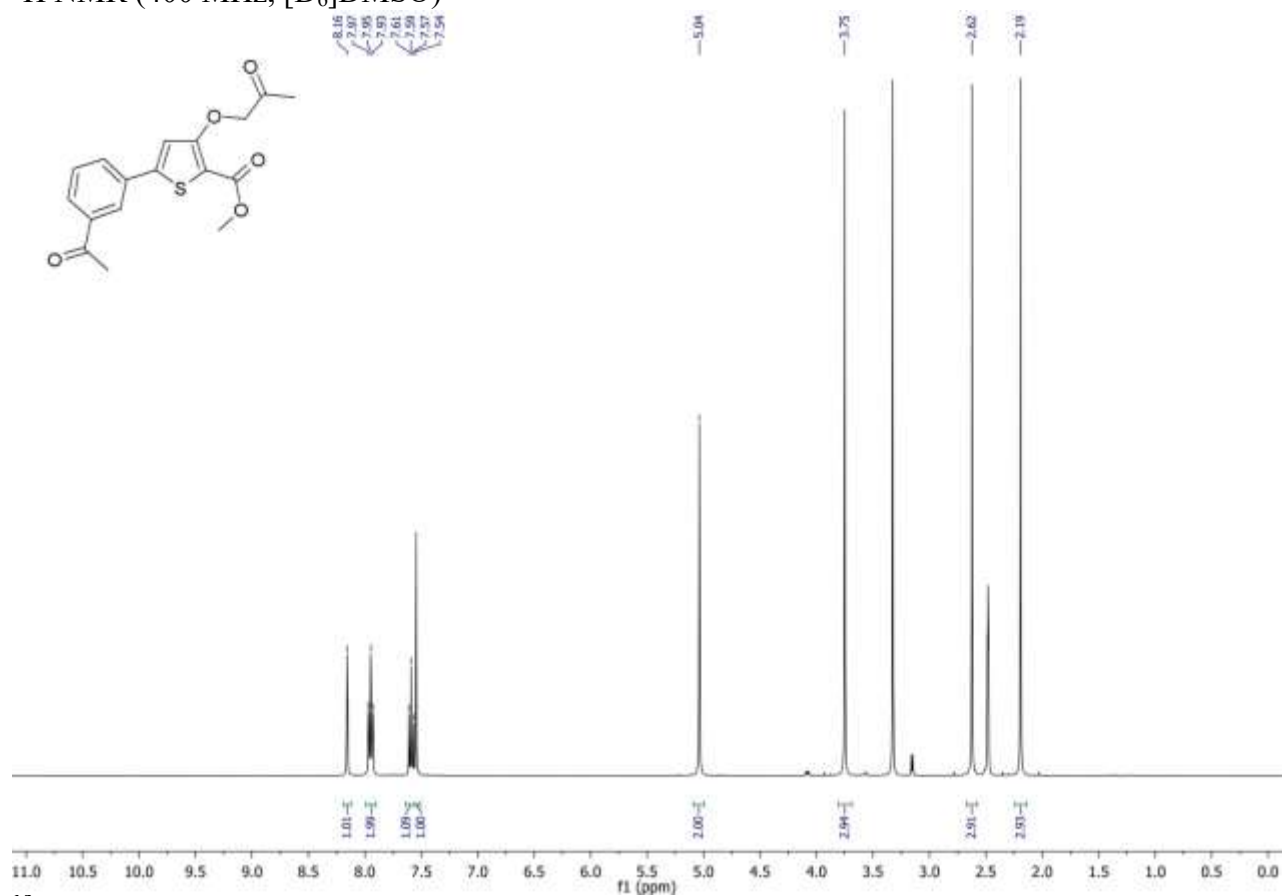


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

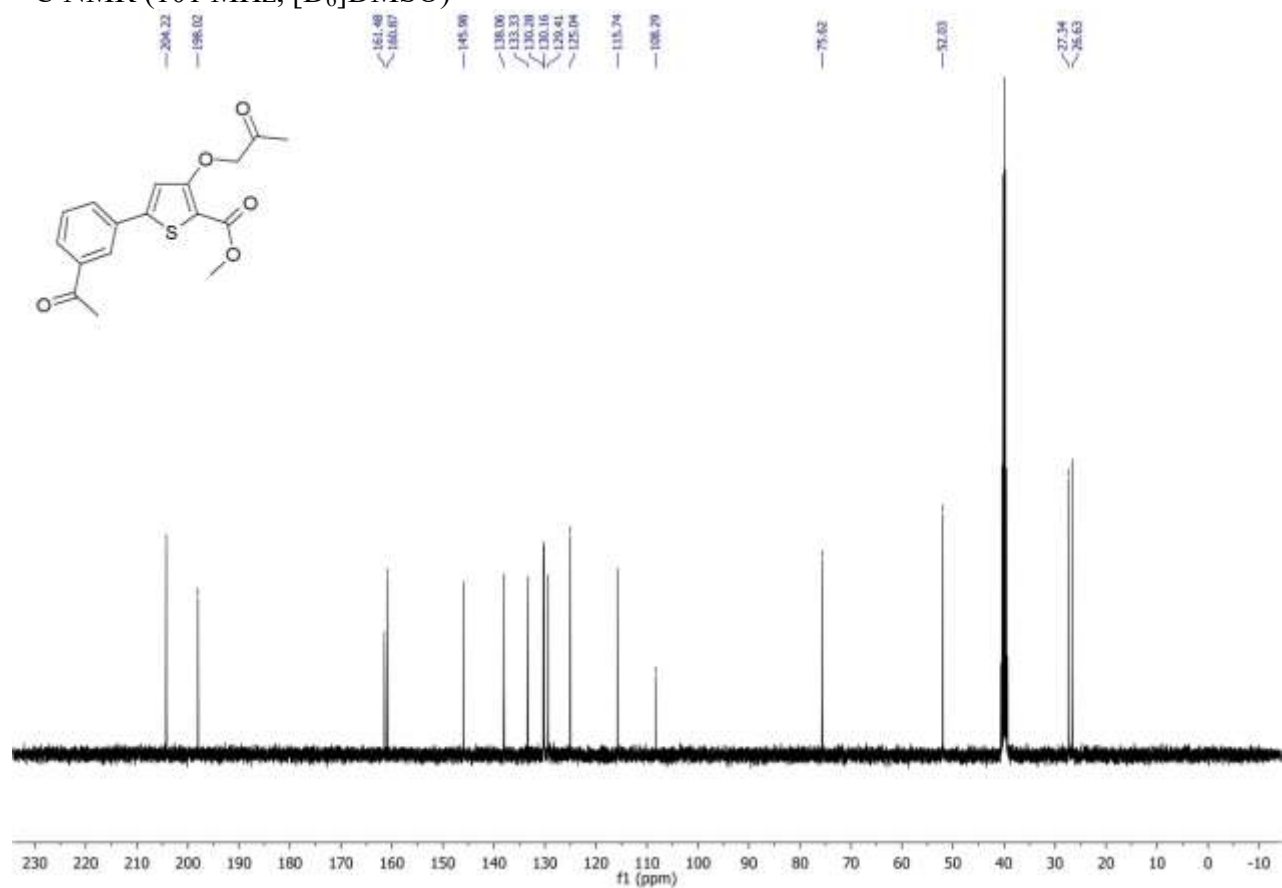


Метил 5-(3-ацетилфеніл)-3-(2-оксипропоксид)тіофен-2-карбоксилат (54e)

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

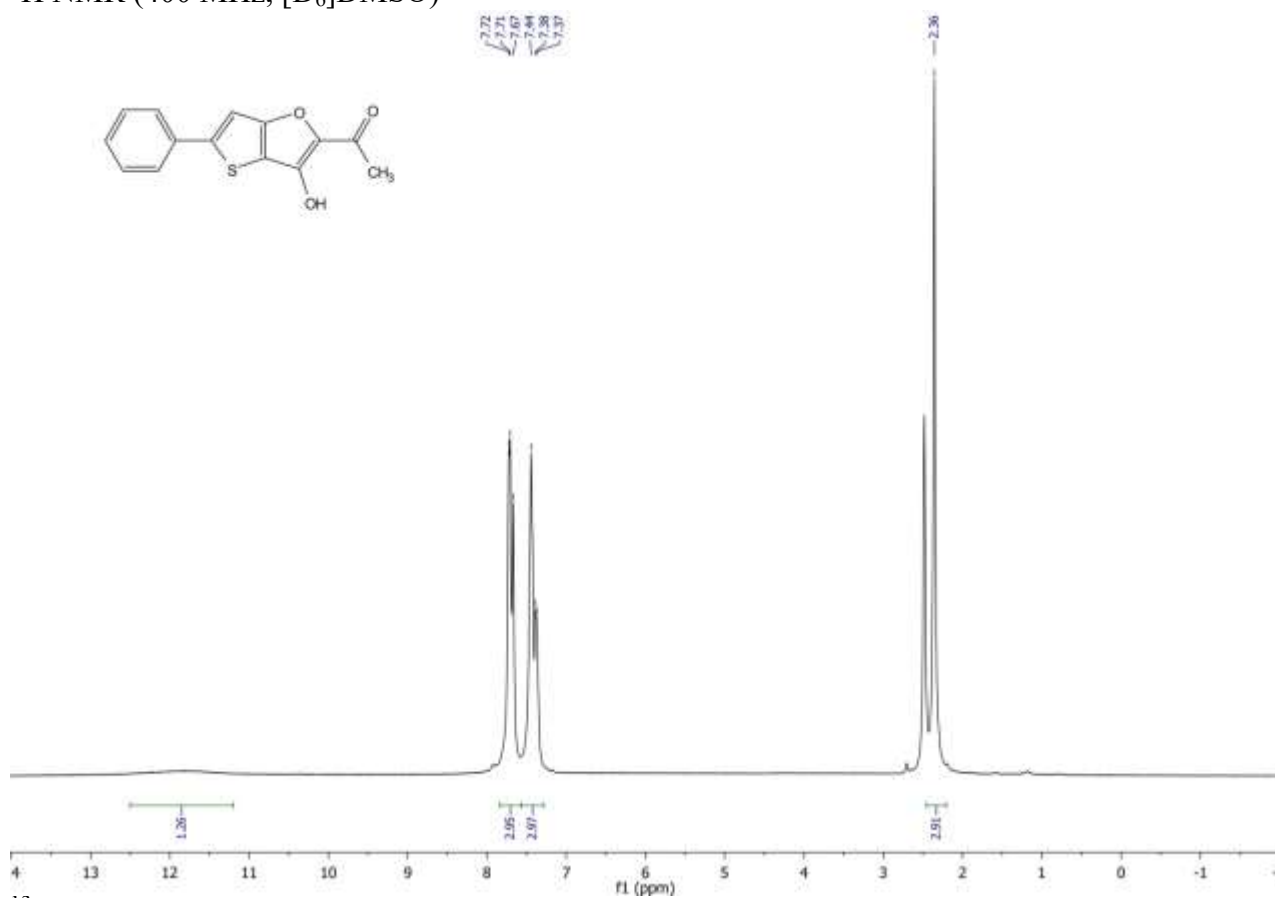


^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

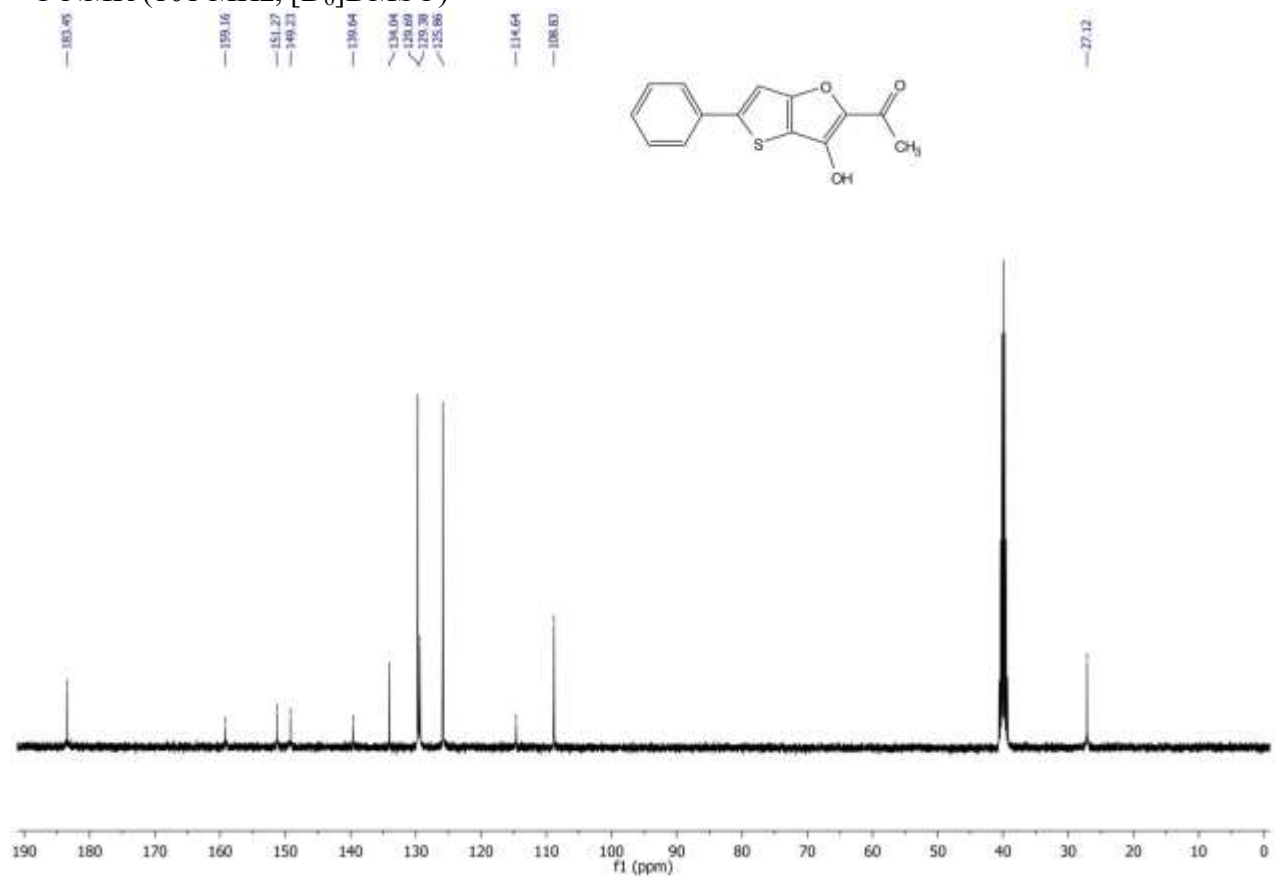


1-(3-Гідрокси-5-фенілтієно[3,2-b]фуран-2-іл)етан-1-он (55a)

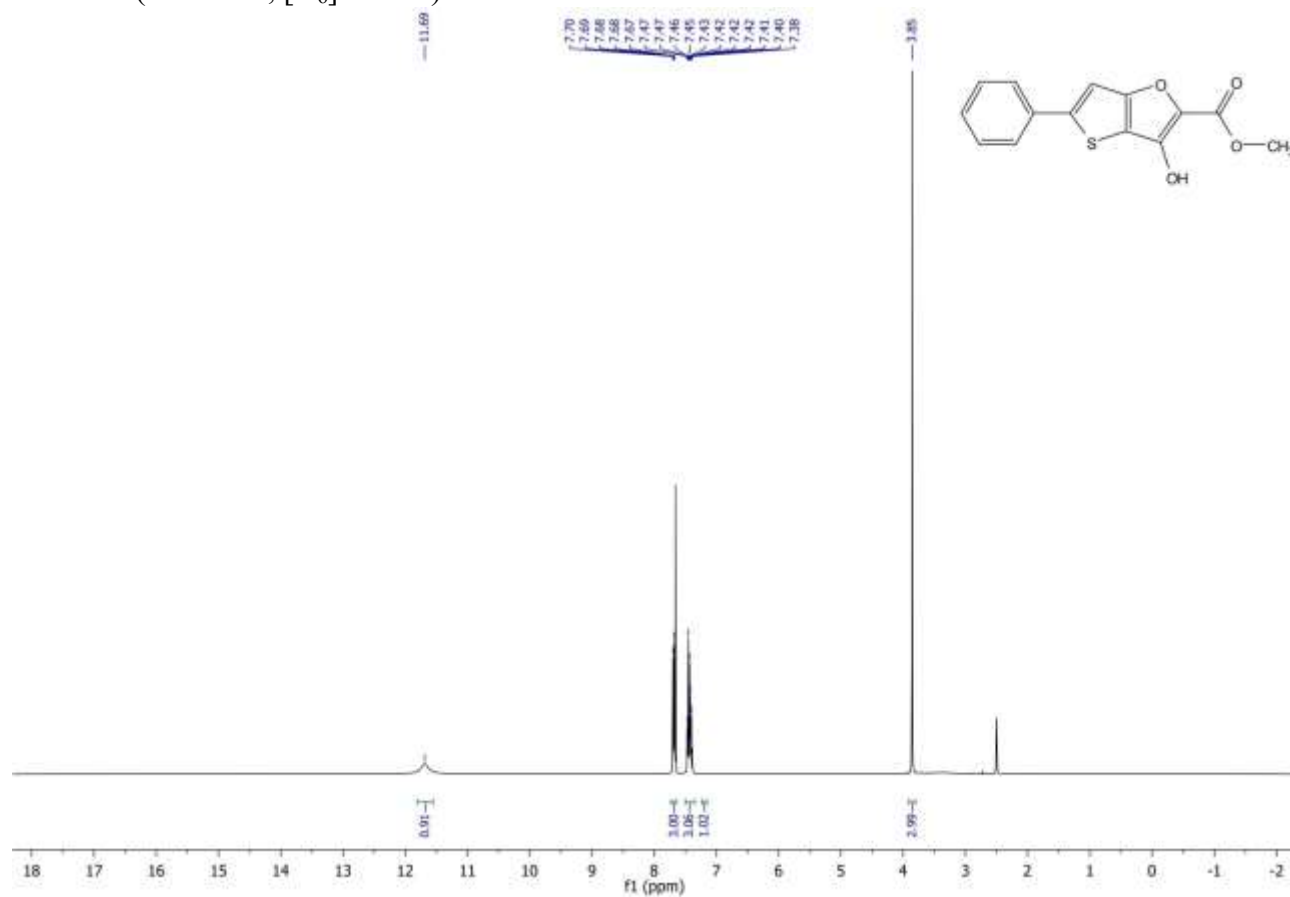
^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



Метил 3-оксо-5-феніл-2,3-дигідротієно[3,2-b]фуран-2-карбоксилат (56a)
 ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



ДОДАТОК Б

Дані рентгеноструктурного аналізу сполуки **16a**

Кристаліграфічні параметри та результати PCA для кристалу **16a** представлені в таблиці S1. Монокристалічні дані були зібрані на Agilent Gemini A чотириколовому дифрактометрі обладнаному Atlas CCD детектором, використовуючи графіт-монохроматизоване випромінюванням MoK_α . Дані обробляли використовуючи програму CrysAlis Pro [1]. Структура розв'язана з використанням SHELXS та уточнена методом найменших квадратів на F^2 за допомогою SHELXL з використанням графічного інтерфейсу OLEX² [2–4]. N-зв'язані та O-зв'язані атоми H в **16a** були визначені з різниці синтезів Фур'є та уточнені в ізотропному режимі. Інші атоми гідрогену були розміщені на геометрично розрахованих позиціях і уточнені як змінні атоми з відносними параметрами ізотропного зміщення. Малюнки були підготовлені використовуючи програму DIAMOND 3.1.

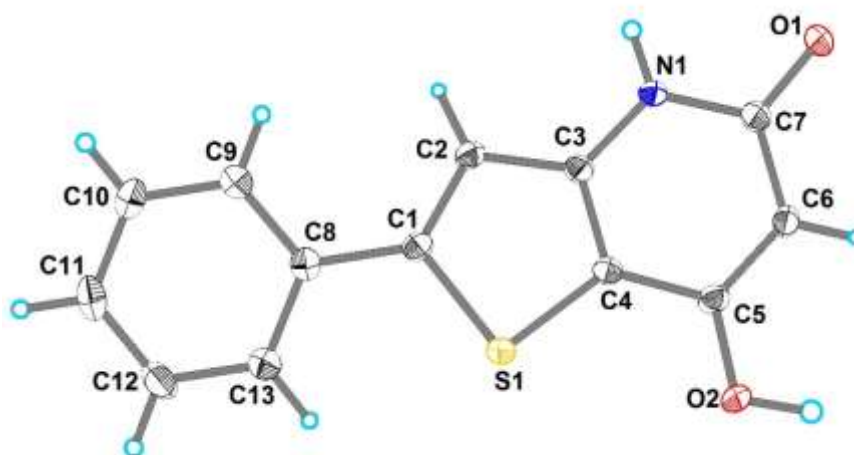


Рисунок Б.1 Вигляд молекулярної структури отриманої за допомогою монокристалічного рентгенівського аналізу. Зміщені еліпсоїди масштабуються на рівні 50% ймовірності.

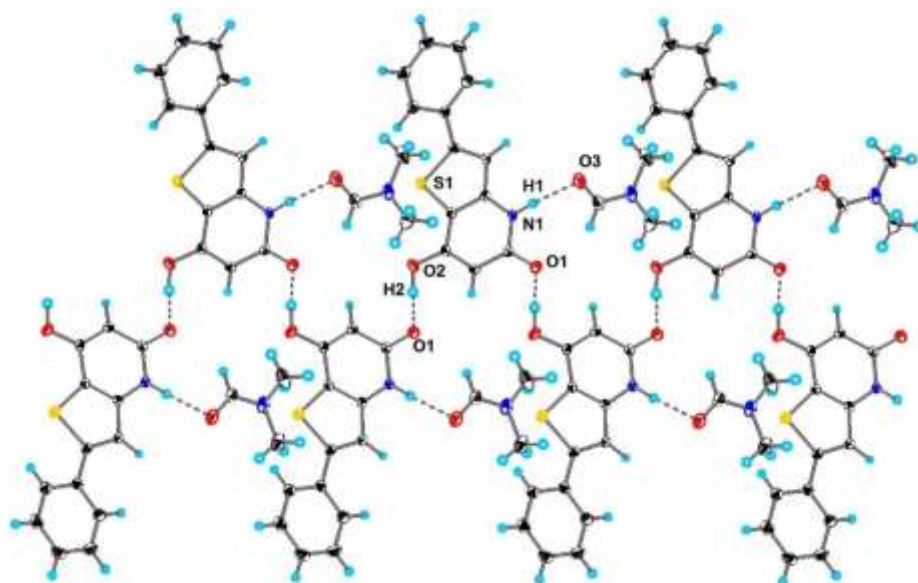


Рисунок Б.2 Воднево зв'язаний ланцюг в структурі кристалу **16a**. Н-взаємодії зображені пунктирними лініями.

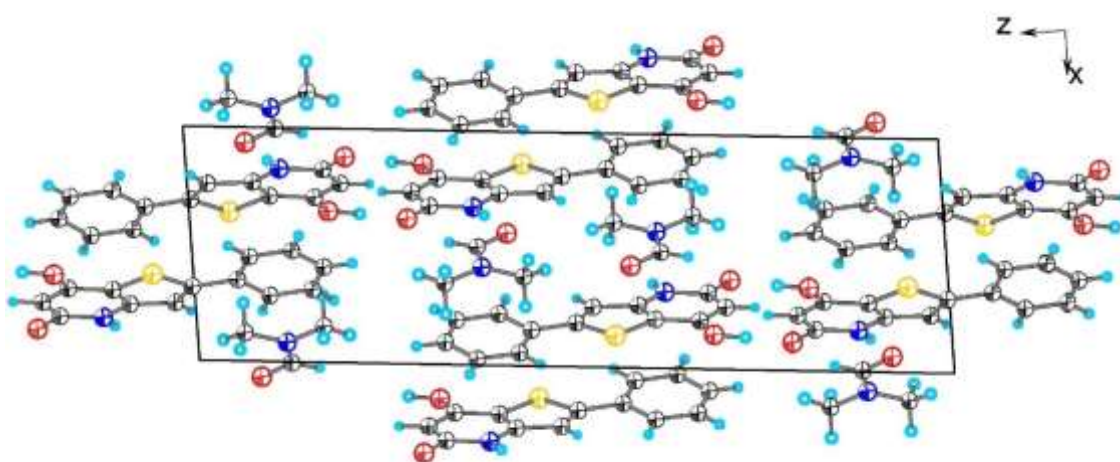


Рисунок Б.3 Проекція кристалічної структури на площину xz .

Таблиця Б.1 Кристалографічні дані структури сполуки **16a** ^[a]

CCDC номер ^[a]	1957206
Емпірична формула	C ₁₃ H ₉ NO ₂ S·C ₃ H ₇ NO
Молекулярна вага	316.37 г/моль
Температура, К	150(2)
Довжина хвилі	0.71073 Å
Кристалографічна система, просторова група	моноклінна, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Розміри елементарної комірки	
<i>a</i> , Å,	7.3297(3)
<i>b</i> , Å	8.8005(3)
<i>c</i> , Å	23.6124(11)
β , °	95.155(4)
<i>V</i> , Å ³	1516.96(11)
<i>Z</i>	4
Обчислена густина, г/см ³	1.385
Коефіцієнт адсорбції, мм ⁻¹	0.227
F(000)	664
Розмір кристалу, мм	0.15 × 0.41 × 0.44
Колір	жовтий
Діапазон тета для збору даних	2.47 – 28.80 градусів
Індекси Міллера	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -26 ≤ <i>l</i> ≤ 31
Метод уточнення	Повноматричні найменші квадрати на F ²
Виміряні відбиття	13943
Використані в обробці	3400
Вільні параметри	209
Придатність на F ²	1.060
$R (F_0^2 > 2\sigma(F_0^2))$	0.0405
$wR (F^2)$	0.0961
Найбільша різниця, пік і отвір	0.28 і -0.34 е Å ⁻³

[a] CCDC номери містять додаткові кристалографічні дані до цієї публікації. Копії даних можна отримати безкоштовно в базі даних CCDC (Кембриджський Центр Кристалографічних Даних).

Таблиця Б.2. Вибрані значення довжин зв'язків (в Å) і кутів (в градусах) в структурі **16a**.

O1A–C4A	1.237(3)	O1B–C4B	1.230(3)
C4A–N3A	1.389(3)	C4B–N3B	1.392(3)
N1A–C2A	1.319(3)	N1B–C2B	1.317(3)
N1A–C13A	1.358(3)	N1B–C13B	1.358(4)
C2A–N4A	1.352(3)	C2B–N4B	1.358(3)
N4A–N5A	1.404(3)	N4B–N5B	1.408(3)
C4A–C5A	1.437(3)	C4B–C5B	1.440(3)
O1A–C4A–N3A	119.3(2)	O1B–C4B–N3B	120.0(2)
C4A–N3A–C2A	124.5(2)	C4B–N3B–C2B	125.0(2)
N3A–C2A–N1A	123.4(2)	N3B–C2B–N1B	123.5(2)
N3A–C2A–N4A	117.0(2)	N3B–C2B–N4B	116.9(2)
C2A–N4A–N5A	117.7(2)	C2B–N4B–N5B	117.6(2)
C2A–N4A–C14A	121.6(2)	C2B–N4B–C14B	122.2(2)

- [1] Agilent Technologies, CrysAlisPro, Version 1.171.40.45a.
- [2] Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. C*. **2015**, *71* (1), pp 3–8. doi.org/10.1107/S2053229614024218.
- [3] Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Cryst. A*. **2008**, *64* (1), pp 112–122. doi.org/10.1107/s0108767307043930.
- [4] Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, pp 339–341. doi.org/10.1107/S0021889808042726.

ДОДАТОК В

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних (Scopus та Web of Science)

1. Batsyts, S. 2-Bromo-2-chloro-3-arylpropanenitriles as C-3 Synthons for the Synthesis of Functionalized 3-Aminothiophenes / S. Batsyts, **M. Shehedyn**, E. A. Goreshnik, M. D. Obushak, A. Schmidt, Y. V. Ostapiuk // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 2019, № 48. – P. 7842–7856. DOI: 10.1002/ejoc.201901512. **Квартиль – Q1**; *Особистий внесок здобувача полягає у синтезі 3-аміно-5-арилтіофенів, роботі з літературними джерелами, інтерпретації результатів досліджень.*
2. Ostapiuk, Y. V. Bromoarylation of Methyl 2-Chloroacrylate under Meerwein Conditions for the Synthesis of Substituted 3-Hydroxythiophenes / Y. V. Ostapiuk, **M. Shehedyn**, O. V. Varabash, B. Demydchuk, S. Batsyts, C. Herzberger, A. Schmidt // Synthesis. – 2022. – Vol. 54, №03. – P. 732–740. DOI: 10.1055/s-0040-1719849. **Квартиль – Q1**; *Особистий внесок здобувача полягає у одержанні заміщених 3-гідрокситіофенів, роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень.*

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Остап'юк Ю. Синтез 2-(R-феніл)тієно[3,2-b]піридин-5,7(4H,6H)-діонів / Ю. Остап'юк, М. Кравець, **М. Шегедин**, Л. Остап'юк // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2016. – Вип. 57, Ч. 2. – С. 379–382. *Особистий внесок здобувача полягає у отриманні тієно[3,2-b]піридиндіонів, роботі з літературними джерелами, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
2. **Шегедин М.** Синтез 3-феніл-6-(R-феніл)тієно[3,2-d][1,2,3]триазин-4(3H)-онів / М. Шегедин, М. Кравець, Ю. Остап'юк / Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2017. – Вип. 58, Ч. 2. – С. 308–312. *Особистий внесок здобувача полягає у*

одержанні 3,6-дизаміщених тієно[3,2-d][1,2,3]триазинонів, роботі з літературними джерелами, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.

3. **Шегедин М.** Синтез амідів 3-аміно-2-карбметокситіофенів / М. Шегедин, О. Барабаш, М. Кравець, Ю. Остап'юк / Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2020. – Вип. 61, Ч. 2. – С. 308–313. DOI: 10.30970/vch.6102.308. *Особистий внесок здобувача полягає у отриманні амідів 3-аміно-2-карбметокситіофенів, роботі з літературними джерелами, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

Апробація основних результатів дослідження на конференціях, симпозіумах, семінарах тощо

1. Обушак М. Д. Заміщені 2- і 3-амінотіофени: синтез та застосування / М. Д. Обушак, Ю. Остап'юк, О. Шийка, Н. Походило, В. Матійчук, М. Тупичак, М. Кравець, **М. Шегедин** // XXIV Українська конференція з органічної хімії / Тези доп., 19–23 вересня, 2016. – Полтава. – С. 5. (*очна, участь*)
2. **Шегедин М.** Конструювання заміщених 3-амінотіофенів та їх застосування / М. Шегедин, Ю. Остап'юк, М. Д. Обушак // XVIII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» / Тези доп., 17–19 травня, 2017. – Київ. – С. 122. (*очна, усна доповідь*)
3. **Шегедин М.** Конструювання 2,5-заміщених 3-гідрокситіофенів на основі продуктів аніонарилювання функціоналізованих олефінів / М. Шегедин, О. Барабаш, Ю. Остап'юк // XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» / Тези доп., 15–17 травня, 2019. – Київ. – С. 130. (*очна, усна доповідь*)
4. **Шегедин М.** Хлорометакрилонітрили в умовах реакції Меєрвейна / М. Шегедин, А. Угринчук, Ю. Остап'юк // XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019» / Тези доп., 3–5 червня, 2019. – Львів. – С. О36. (*очна, стендова доповідь*)

5. **Шегедин М.** Синтез заміщених 5-тіофен-2-іл-1Н-тетразолів на основі 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилів / М. Шегедин, О. Барабаш, М. Остап'юк, Ю. Остап'юк // XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021» / Тези доп., 31 травня – 2 червня, 2021. – Львів. – С. 011. (*очна, стендова доповідь*)
6. **Шегедин М.** Синтез 2-заміщених 5-арил-3-гідрокситіофенів на основі продуктів бромоарилування метил 2-хлороакрилату, та їх перетворення / М. В. Шегедин, О. В. Барабаш, Ю. В. Остап'юк // II Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» / Тези доп., 1–3 червня, 2022. – Луцьк. – С. 28–30. (*заочна, участь*)