

ГИДРАЗИДЫ 4*H*-ТИЕНО[3,2-*b*]ПИРРОЛ-5-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ПРОИЗВОДНЫЕ

© 2020 г. С. А. Торосян, З. Ф. Нуриахметова, Ф. А. Гималова*,
В. А. Егоров, М. С. Мифтахов

ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71

*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 10 апреля 2020 г.

После доработки 18 апреля 2020 г.

Принята к публикации 24 апреля 2020 г.

Вовлечением в реакцию ацилирования гидразидов *N*-замещенных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот хлорангидридами монохлор-, дихлоруксусной и метакриловой кислот получены соответствующие смешанные бис-ацилгидразины. Аналогично взаимодействием хлорангидрида 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты с моногидразидом этил пиридин-2,5-дикарбоксилата синтезирован этил 5-(2-[(4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]гидразино)карбонил)-пиридино-2-карбоксилат.

Ключевые слова: 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновая кислота, *N*-замещенные, гидразиды, ацилирование, производные.

DOI: 10.31857/S0514749220090074

Соединения, содержащие тиено[3,2-*b*]пиррольный остов, находят разноплановое применение в медицинской химии. Так, производные тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамидов, как пример, см. структуру **1**, ингибируют альфавирусы (Chikungunya Virus), проявляют широкий спектр антивирусной активности [1]. Из числа карбоксамидов найдены ингибиторы нейротропных альфа-

вирусов [2], обратимые ингибиторы лизин-специфичных деметелаз **2**, регулирующих метилирование гистонов, что открывает перспективы использования их в онкологии [3] (схема 1).

Не содержащие карбоксамидную группу тиено[3,2-*b*]пирролы проявили себя как аллостерические ингибиторы NS5B полимеразы вируса гепатита С [4]. В продолжение работ по синтезу произ-

Схема 1.

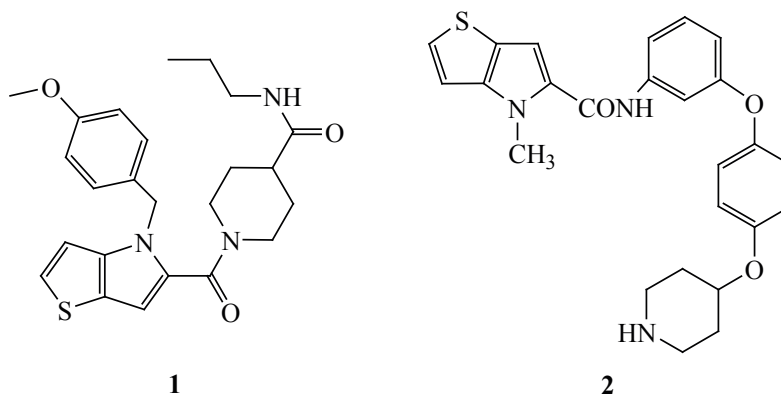
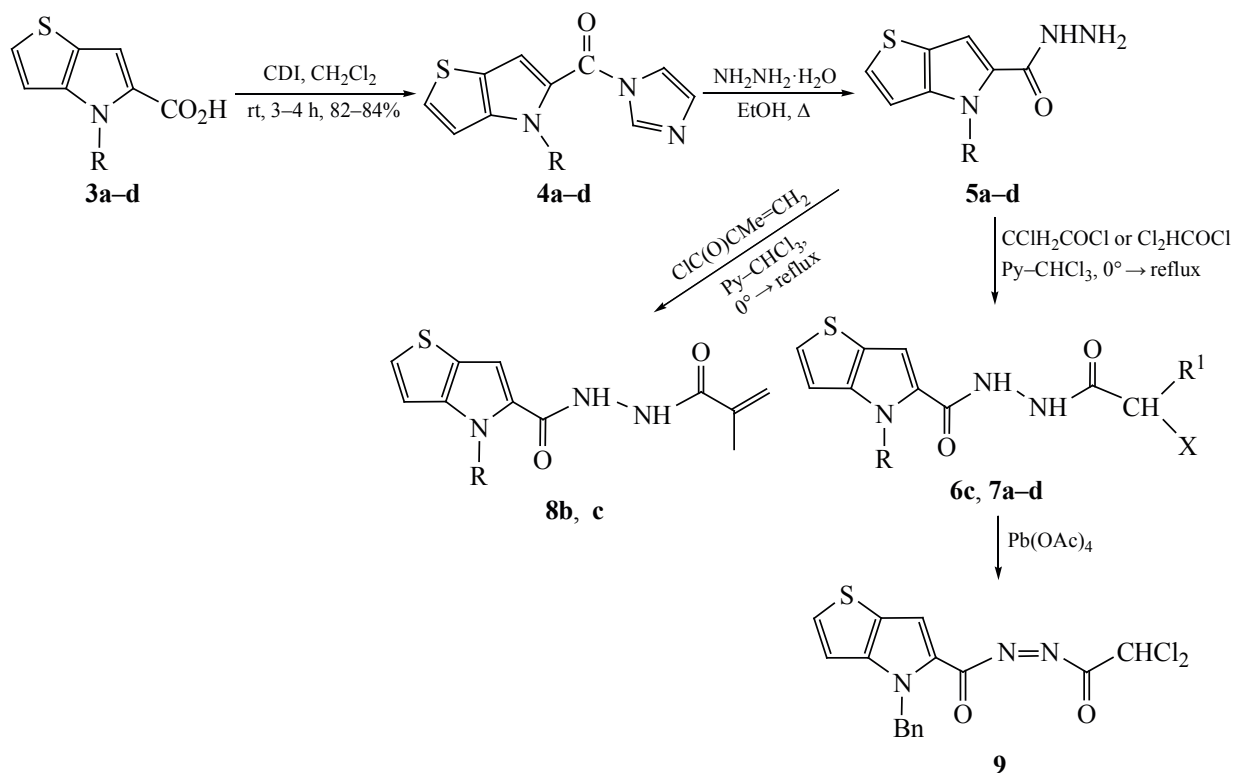


Схема 2.



6c, X = Cl, R¹ = H; **7a-d**, X = R¹ = Cl; R = Me (**a**), allyl (**b**), Bn (**c**), propargyl (**d**).

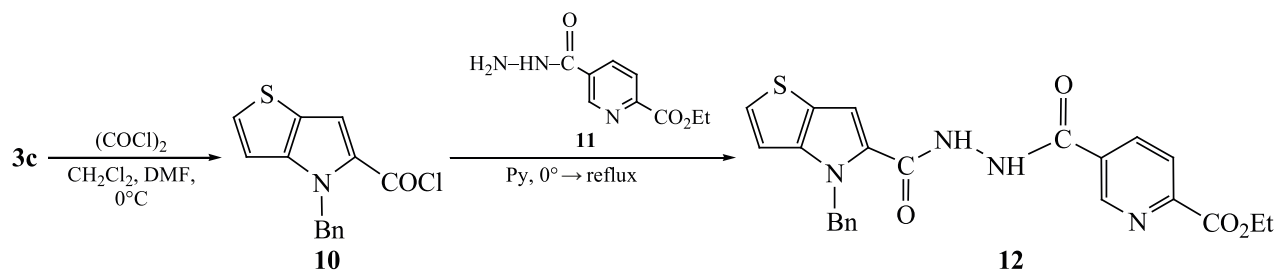
водных тиенопиррокарбоксилатов [5–8] в данной статье мы в русле поиска новых антитуберкулостатических агентов описываем их гидразидного типа модификаты, полученные исходя из базисных кислот **3a-d** [5, 9] (схема 2).

В синтезе гидразидов карбоксильные группы **3a-d** активировали в виде имидазолилпроизводных **4a-d** [5] и вводили в реакцию с гидразингидратом в кипящем этаноле. Образующиеся при этом гидразиды **5a-d** после ацилирования хлорангидридами хлор-, дихлоруксусной и метакриловой кислот привели к блокам **6c**, **7a-d**, **8b, c**, содержа-

щим удобную для последующего модифицирования терминальную функционализацию (схема 1). Окисление замещенного гидразида **7c** тетраацетатом свинца дает диазосоединение **9**. Подобный **6** и **7** смешанный гидразид **12** получен реакцией хлорангидрида **10** с гидразидом **11** из пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты (схема 3).

Соединения **5c**, **7c** и **8c** были исследованы в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере на наличие противотуберкулезной активности, при этом соединение **7c** показало умеренную активность.

Схема 3.



Таким образом, в работе нами предложен ряд функционализированных 1,2-бис-ацилпроизводных гидразина, предназначенных для последующего наращивания и усложнения структур в скрининговом поиске биоактивных молекул.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры (ХИ, вода) зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV (шприцевой ввод раствора образца в CHCl_3 –MeCN при расходе 0.1 мл/мин, элюент MeCN– H_2O , 95:5, в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5 В). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EURO EA-2000. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Сорбфил (Россия), проявление раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

Соединения **3a–d** и гидразид **5a** получены согласно [5, 6, 9, 10].

4-Бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (5c). К раствору 0.63 г (2.05 ммоль) имидазолида **4c** в 10 мл этанола при перемешивании добавляли 0.18 г (3.59 ммоль) 65%-ного раствора гидразина, реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного амида (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл дистиллированной воды, массу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO_4 , отфильтровали, растворитель упарили, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ–метанол, 30:1). Выход 0.45 г (81%). Белые кристаллы, т.пл. 192–193°C. ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3450, 2539, 1633, 1435, 1350, 1214, 1199, 1183, 1131. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.75 с (2H, NCH_2), 6.95 д (1H, H^3 , *J* 5.4), 6.98 с (1H, H^6), 7.09 д (2H_{аром}, *J* 7.2), 7.19 д (1H_{аром}, *J* 7.1), 7.23 м (2H_{аром}), 7.29 д (1H, H^2 , *J* 5.3), 9.60 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 49.74 (NCH_2), 104.21 (C^6), 110.40 (C^3), 121.95 (C^{6a}), 126.42 (C_{Ar}), 126.88 (C^2), 127.27 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.07 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.02 (C^5), 138.94 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.39 (C^{3a}), 163.70 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 272 (100) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 61.43; Н 4.77; N 15.68; S 12.09. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 61.97; Н 4.83; N 15.49; S 11.82.

4-Аллил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (5b) получен аналогично **5c** из 0.423 г (1.63 ммоль) имидазолида **4b** и 0.165 г (3.30 ммоль) 65%-ного раствора гидразина. Выход 0.21 г (58%). Белый порошок, т.пл. 157–168°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3238, 3103, 3090, 2939, 2855, 1708, 1654, 1633, 1540, 1537, 1494, 1454, 1384, 1271, 1235, 1183, 1125, 1089, 909, 838, 768, 717, 665. Спектр ЯМР ^1H (ацетон-*d*, 500 МГц), δ , м.д.: (*J*, Гц): 5.01–5.07 м (2H, $=\text{CH}_2$), 5.20 д (2H, NCH_2 , *J* 5.4), 6.02 д.д.д (1H, $=\text{CH}$, *J* 5.2, 10.4, 17.0), 7.11 д (1H, H^3 , *J* 5.4), 7.15 с (1H, H^6), 7.16 уш.с (2H, NH), 7.40 д (1H, H^2 , *J* 5.2), 9.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-*d*, 125 МГц), δ , м.д.: 48.96 (NCH_2), 110.88 (C^6), 110.94 (C^3), 115.61 ($=\text{CH}_2$), 121.70 (C^{6a}), 127.53 (C^2), 129.0 (C^5), 135.04 ($=\text{CH}$), 144.10 (C^{3a}), 164.30 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 53.98; Н 4.88; N 49.23; S 14.66. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 54.29; Н 4.98; N 19.00; S 14.48.

4-Бензил-*N'*-хлорацетил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (6c). К охлажденному до 0°C раствору 50 мг (0.19 ммоль) гидразида **5c** в хлороформе (10 мл) добавляли по каплям 64 мг (0.57 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты в 0.5 мл пиридина. Реакционную массу доводили до комнатной температуры, затем кипятили. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (элюент хлороформ–метанол, 30:1). По окончании реакции массу разбавили хлороформом (10 мл) и промывали холодным 5%-ным раствором HCl (1×10 мл), холодной дистиллированной водой (1×10 мл). Органический слой сушили MgSO_4 , растворитель упарили. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход

40 мг (67%). Порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 174–175°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3198, 1691, 1639, 1510, 1430, 1377, 1076, 1027, 783, 719, 655. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: (J , Гц): 4.16 с (2H, NCH_2), 5.75 с (2H, CH_2Cl), 6.97 д (1H, H^3 , J 5.4), 7.14 д (2H_{аром}, J 7.2), 7.19 с (1H, H^6), 7.23 т (3H_{аром}, J 7.4), 7.36 д (1H, H^2 , J 5.3), 7.90 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 40.26 (CH_2Cl), 49.73 (NCH_2), 105.68 (C^6), 110.45 (C^3), 122.39 (C^{6a}), 126.62 (C^2), 126.91 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.03 (C^5), 128.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.37 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.04 (C^{3a}), 162.5 ($\text{C}=\text{O}$), 167.39 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 (9.4) [$M + \text{H}$]⁺, 312 (47) [$M - \text{Cl}$]⁺, 240 (100) [$M - \text{NHNHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$]⁺.

4-Бензил-*N'*-дихлорацетил-4*H*-тиено[3,2-*b*]-пиррол-5-карбогидразид (7с). Получен из 90 мг (0.33 ммоль) гидразида **5с** и 0.146 г (0.996 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты аналогично соединению **6с**. Выход 0.11 г (85%). Порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 200–202°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3151, 1691, 1639, 1614, 1577, 1494, 1456, 1377, 1304, 1251, 1211, 1189, 1084, 927, 799, 716. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: (J , Гц): 5.76 с (2H, NCH_2), 6.38 с (1H, CHCl_2), 6.98 д (1H, H^3 , J 5.4), 7.14 д (2H_{аром}, J 7.4), 7.19 с (1H, H^6), 7.24 т (3H_{аром}, J 7.6), 7.37 д (1H, H^2 , J 5.4), 8.44 уш.с (1H, NH), 9.19 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 49.71 (NCH_2), 64.79 (CHCl_2), 105.77 (C^6), 110.46 (C^3), 122.41 (C^{6a}), 126.62 (C^2), 126.93 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.60 (C^5), 128.47 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.08 (C^{3a}), 162.10 ($\text{C}=\text{O}$), 165.10 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 381 (382, 383) (100) [$M + \text{H}$]⁺.

4-Метил-*N'*-дихлорацетил-4*H*-тиено[3,2-*b*]-пиррол-5-карбогидразид (7а). Получен из 0.15 г (0.77 ммоль) гидразида **5а** [9] и 0.34 г (2.32 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты аналогично соединению **6с**. Выход 0.13 г (52%). Порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 197–199°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3183, 3157, 1682, 1615, 1572, 1544, 1489, 1467, 1377, 1368, 1244, 1220, 1183, 1081, 878, 805, 779, 769, 718, 664. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: (J , Гц): 4.03 с (3H, NCH_3), 6.52 с (1H, CHCl_2), 7.14 д (1H, H^3 , J 5.3), 7.25 с (1H, H^6), 7.45 д (1H, H^2 , J 5.3), 9.53 с (1H, NH), 9.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 33.86 (NCH_3), 65.22 (CHCl_2), 104.69 (C^6), 110.53

(C^3), 121.46 (C^{6a}), 127.67 (C^5), 128.24 (C^2), 145.24 (C^{3a}), 160.83 ($\text{C}=\text{O}$), 163.22 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (306, 308) (100) [$M - \text{H}$]⁻.

4-Аллил-*N'*-дихлорацетил-4*H*-тиено[3,2-*b*]-пиррол-5-карбогидразид (7b). Получен из 0.17 г (0.77 ммоль) гидразида **5b** и 0.34 г (2.32 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты аналогично соединению **6с**. Выход 0.12 г (47%). Порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 182–184°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3151, 1689, 1609, 1575, 1533, 1493, 1480, 1450, 1377, 1300, 1256, 1214, 1181, 1085, 992, 938, 798, 778, 721, 639. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: (J , Гц): 5.03 д.д (1H, $=\text{CH}_2$, J 1.4, 17.1), 5.06 д.д (1H, $=\text{CH}_2$, J 1.3, 10.3), 5.18 д (2H, NCH_2 , J 5.5), 5.97–6.05 м (1H, $=\text{CH}$), 7.12 д (1H, H^3 , J 5.4), 7.28 с (1H, H^6), 7.45 д (1H, H^2 , J 5.2), 9.59 уш.с (1H, NH), 9.83 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 49.01 (NCH_2), 65.23 (CHCl_2), 105.17 (C^6), 110.90 (C^3), 115.79 ($=\text{CH}_2$), 121.97 (C^{6a}), 127.11 (C^5), 128.43 (C^2), 134.73 ($=\text{CH}$), 144.61 (C^{3a}), 160.73 ($\text{C}=\text{O}$), 163.17 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 (8) [$M + \text{H}$]⁺, 230 (100), 190 (51) [$M - \text{H} - (\text{NH})_2\text{COCHCl}_2$]⁺, 330 (332, 334) (100) [$M - \text{H}$]⁻.

4-(2-Пропин-1-ил)-*N'*-дихлорацетил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (7d). Получен из 70 мг (0.32 ммоль) гидразида **5d** и 0.14 г (0.958 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты аналогично соединению **6с**. Выход 44 мг (42%). Порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 165–167°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3152, 3003, 1689, 1613, 1577, 1533, 1495, 1455, 1377, 1336, 1287, 1256, 1209, 1183, 1086, 803, 773, 719. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: (J , Гц): 2.80 т (1H, $\text{C}\equiv\text{H}$), 5.49 с (2H, NCH_2), 6.53 с (1H, CHCl_2), 7.25 д (1H, H^3 , J 5.4), 7.33 с (1H, H^6), 7.52 д (1H, H^2 , J 5.4), 9.66 с (1H, NH), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 35.61 (NCH_2), 65.21 (CHCl_2), 73.01 ($\text{C}\equiv\text{H}$), 79.02 ($\text{C}\equiv$), 105.84 (C^6), 111.01 (C^3), 122.48 (C^{6a}), 126.64 (C^5), 128.92 (C^2), 144.49 (C^{3a}), 160.65 ($\text{C}=\text{O}$), 163.18 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 (17) [$M + \text{H}$]⁺, 190 (34) [$M + \text{H} - (\text{NH})_2\text{COCHCl}_2$]⁺, 170 (100) [$\text{CO}(\text{NH})_2\text{COCHCl}_2$]⁺.

4-Аллил-*N'*-метакрилоил-4*H*-тиено[3,2-*b*]-пиррол-5-карбогидразид (8b). Получили из 40 мг (0.19 ммоль) гидразида **5b** и 56 мг (0.54 ммоль) хлорангидрида метакриловой кисло-

ты аналогично **6с**. Выход 30 мг (60%), т.пл. 159–160°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3203, 1670, 1641, 1617, 1542, 1515, 1510, 1377, 1430, 1076, 1027, 783, 719, 655. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.01 с (3H, CH_3), 4.93 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 16.8) и 5.08 д (1H, $=\text{CH}_2$, J 10.3), 4.94 д (2H, NCH_2 , J 5.3), 5.46 с (1H, $=\text{CH}_2$), 5.92 с (1H, $=\text{CH}_2$), 5.94–5.98 м (1H, $=\text{CH}$), 6.86 д (1H, H^3 , J 5.3), 7.09 с (1H, H^6), 7.29 д (1H, H^2 , J 5.2), 8.76 уш.с (1H, NH), 9.44 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 18.24 (CH_3), 49.30 (NCH_2), 105.38 (C^6), 110.30 (C^3), 116.28 ($=\text{CH}_2$), 122.12 ($=\text{CH}_2$), 122.41 (C^{6a}), 126.45 (C^5), 128.80 (C^2), 134.08 ($=\text{CH}$), 137.08 ($\text{MeC}=\text{O}$), 144.70 (C^{3a}), 159.71 ($\text{C}=\text{O}$), 165.91 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

4-Бензил-*N'*-метакрилоил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (8с). Получен из 0.1 г (3.70 ммоль) гидразида **5b** и 0.115 г (1.11 ммоль) хлорангидрида метакриловой кислоты. Выход 80 мг (62%). Порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3201, 1674, 1639, 1617, 1541, 1518, 1495, 1456, 1395, 1377, 1356, 1309, 1198, 1080, 933, 720. Спектр ЯМР ^1H (метанол-*d*, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.0 с (3H, CH_3), 5.77 с (2H, NCH_2), 5.49 с (1H, $=\text{CH}_2$), 5.85 с (1H, $=\text{CH}_2$), 6.96 д (1H, H^3 , J 5.4), 7.14 д (2H_{аром}, J 7.2), 7.21 с (1H, H^6), 7.18–7.25 м (3H_{аром}), 7.35 д (1H, H^2 , J 5.4), 7.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (метанол-*d*, 125 МГц), δ , м.д.: 17.28 (CH_3), 49.71 (NCH_2), 105.52 (C^6), 110.46 (C^3), 120.35 ($=\text{CH}_2$), 122.37 (C^{6a}), 126.61 (C^2), 126.88 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.19 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.40 (C^5), 132.80 ($\text{MeC}=\text{O}$), 138.42 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.93 (C^{3a}), 159.56 ($\text{C}=\text{O}$), 169.20 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340 (52) [$M + \text{H}$] $^+$, 240 (100) [$M - \text{NHNHC}(\text{O})\text{CCH}_3\text{CH}_2$] $^+$.

4-Бензил-5-[(дихлорацетил)дiazенил]карбонил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол (9). К раствору 60 мг (0.157 ммоль) соединения **7с** в 10 мл смеси CH_2Cl_2 –MeOH (2:1) добавляли при 0–5°C при перемешивании в один прием 0.14 г (0.314 ммоль) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Температуру реакционной массы довели до комнатной, затем кипятили, следя за ходом реакции по ТСХ (CHCl_3 –MeOH, 30:1). После израсходования исходного массу упарили, продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход 30 мг (50%). Густое маслообразное вещество светло-коричневого цвета. ИК спектр, ν ,

см^{-1} : 2954, 2928, 1703, 1688, 1533, 1496, 1455, 1445, 1396, 1375, 1298, 1251, 1217, 1197, 1175, 1108, 1077, 1027, 720, 668. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.83 с (2H, NCH_2), 5.76 с (1H, CHCl_2), 6.85 д (1H, H^3 , J 5.4), 7.12 д (2H_{аром}, J 7.4), 7.25–7.28 м (3H_{аром}), 7.25 с (1H, H^6), 7.31 д (1H, H^2 , J 5.5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 50.44 (NCH_2), 51.34 (CHCl_2), 109.84 (C^6), 110.63 (C^3), 122.45 (C^{6a}), 126.70 (C^2), 127.39 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.67 (C^5), 128.62 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.49 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.98 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.48 (C^{3a}), 161.96 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 50.92; Н 2.67; Cl 18.48; N 11.34; S 8.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 50.54; Н 2.92; Cl 18.65; N 11.05; S 8.43.

Этил 5-({2-[(4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]гидразино}-карбонил)пиридино-2-карбоксилат (12). К 50 мг (0.195 ммоль) кислоты **3с** в 15 мл CHCl_3 добавляли при 0°C по каплям 49 мг (0.39 ммоль) оксалилхлорида и каталитическое количество ДМФА (2–3 капли). Реакционную массу довели сначала до комнатной температуры, затем кипятили до полного израсходования кислоты (контроль по ТСХ, хлороформ–метанол, 30:1). Далее в реакционную массу добавляли при комнатной температуре 40 мг (0.195 ммоль) гидразида **11** в 3 мл CHCl_3 и 0.5 мл пиридина. Массу кипятили до израсходования хлорангидрида (контроль по ТСХ). Промывали холодным 5%-ным раствором HCl, органический слой сушили над MgSO_4 , отгоняли растворитель. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент хлороформ–метанол, 30:1). Выход 48 мг (55%). Бледно-желтый порошок, т.пл. 180–183°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3243, 2992, 1722, 1716, 1683, 1652, 1597, 1574, 1496, 1455, 1394, 1378, 1368, 1272, 1238, 1174, 1114, 1024, 854, 742, 732. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.45 т (3H, CH_3 , J 7.1), 4.48 к (2H, OCH_2 , J 7.0), 5.70 с (2H, NCH_2), 6.84 д (1H, H^3 , J 5.3), 7.15 д (2H_{аром}, J 7.0), 7.25 с (1H, H^6), 7.22–7.26 м (3H_{аром}), 7.28 д (1H, H^2 , J 5.4), 8.28 д (1H, H^4_{py} , J 8.1), 8.46 д.д (1H, H^3_{py} , J 2.1, 8.1), 9.16 д (1H, H^6_{py} , J 2.1), 8.93 уш.с (1H, NH), 9.19 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 14.25 (CH_3), 50.49 (NCH_2), 61.93 (OCH_2), 105.48 (C^6), 110.64 (C^3), 122.06 (C_{py}), 122.62 (C^{6a}), 126.66 (C_{py}), 126.82 (C^2), 127.47 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.60 (C^5), 129.16 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.62 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.69 (C_{py}), 145.15 (C^{3a}),

149.71 (C_{py}), 149.76 (C_{py}), 164.44 (C=O), 175.18 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 (90) [$M + H$]⁺, 371 (100).

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН. Авторы выражают благодарность Галеевой Л.Р. (Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, г. Уфа) за исследование противотуберкулезных свойств полученных соединений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А20-120012090021-4 и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90113).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ching K.-Ch., Kam Y.-W., Merits A., Ng L.F.P., Chai C.L.L. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9196–9213. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01047
- Ching K.-Ch., Tran T.N. Q., Amrun S.N., Kam Y.-W., Ng L.F.P., Chai Ch.L.L. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3165–3186. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00180
- Sartori L., Mercurio C., Amigoni F., Cappa A., Faga G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiro P., Villa M., Vultaggio S., Botrugno O.A., Dessanti P., Minucci S., Zagari E., Caretoni D., Iuzzolino L., Varasi M., Vianello P. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1673–1692. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01018
- Martin Hernando J.I., Ontoria J.M., Malancona S., Attenni B., Fiore F., Bonelli F., Koch U., Di Marco S., Colarusso S., Ponzi S., Gennari N., Vignetti S.E., Rico Ferreira M.d.R., Habermann J., Rowley M., Narjes F. *ChemMedChem.* **2009**, *4*, 1695–1713. doi 10.1002/cmdc.200900184
- Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 819–822. doi 10.1007/s10593-018-2355-2
- Torosyan S.A., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Biglova R.Z., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 192–194. doi 10.1016/j.mencom.2018.03.028
- Торосян С.А., Загитов В.В., Гималова Ф.А., Ерастов А.С., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 909–913. [Torosyan S.A., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Erastov A.S., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 912–917.] doi 10.1134/S1070428018060131
- Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1916–1920. [Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1902–1906.] doi 10.1134/S1070428019120157
- Lotz S., Landman M., Görls H., Crause Ch., Nienaber H., Olivier A. *Z. Naturforsch. B.* **2007**, *62*, 419–426.
- Ilyin A.P., Dmitrieva I.G., Kustova V.A., Manaev A.V., Ivachtchenko A.V. *J. Combinat. Chem.* **2007**, *9*, 96–106. doi 10.1021/cc060091h

Hydrazides of 4*H*-Thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-carboxylic Acids and Derivatives

S. A. Torosyan, Z. F. Nuriakhmetova, F. A. Gimalova*, V. A. Egorov, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 69*

**e-mail: fangim@anrb.ru*

Received April 10, 2020; revised April 18, 2020; accepted April 24, 2020

By involving in the acylation reaction of hydrazides *N*-substituted 4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acids with acid chlorides of monochloro-, dichloroacetic and methacrylic acids, the corresponding mixed bis-acylhydrazines were obtained. By interaction of 4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid chloride with hydrazide of ethyl pyridine-2,5-dicarboxylate the ethyl 5-({2-[(4-benzyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-yl)carbonyl]hydrazino}-carbonyl)pyridino-2-carboxylate was synthesized.

Keywords: 4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-carboxylic acid, *N*-substituted, hydrazides, acylation, derivatives