

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 4-БЕНЗИЛТИЕНО- [3,2-*b*]ПИРРОЛА, НЕСУЩИЕ ОСТАТКИ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА И АЗЕТИДИНОНА

© 2021 г. С. А. Торосян, З. Ф. Нуриахметова, Н. С. Востриков, Ф. А. Гималова\*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69  
\*e-mail: fangim@anrb.ru; fanuza\_gimalova@mail.ru

Поступила в редакцию 28.04.2021 г.

После доработки 10.05.2021 г.

Принята к публикации 12.05.2021 г.

Превращениями в гидразидной части 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты получены  $\delta$ -связанные с фрагментом 4-бензил[3,2-*b*]пиррол-5-ила бисгетероциклы и производные гидразида лактамной природы.

**Ключевые слова:** 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновая кислота, гидразид, 1,3,4-оксадиазолы, азетидиноны, синтез

**DOI:** 10.31857/S051474922109010X

## ВВЕДЕНИЕ

Многие производные четырех- и пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,4-триазолов, азетидинонов, обладают высокой биологической активностью: антибактериальной, фунгицидной, противовоспалительной, противораковой, обезболивающей, гипогликемической, противомаларийной, противотуберкулезной и др. [1–5]. Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, проблема поиска новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальной. Это обусловлено снижением эффективности лекарственных препаратов из-за появления резистентных форм микроорганизмов, наличием побочного действия, а также ограниченным сроком годности лекарственных форм.

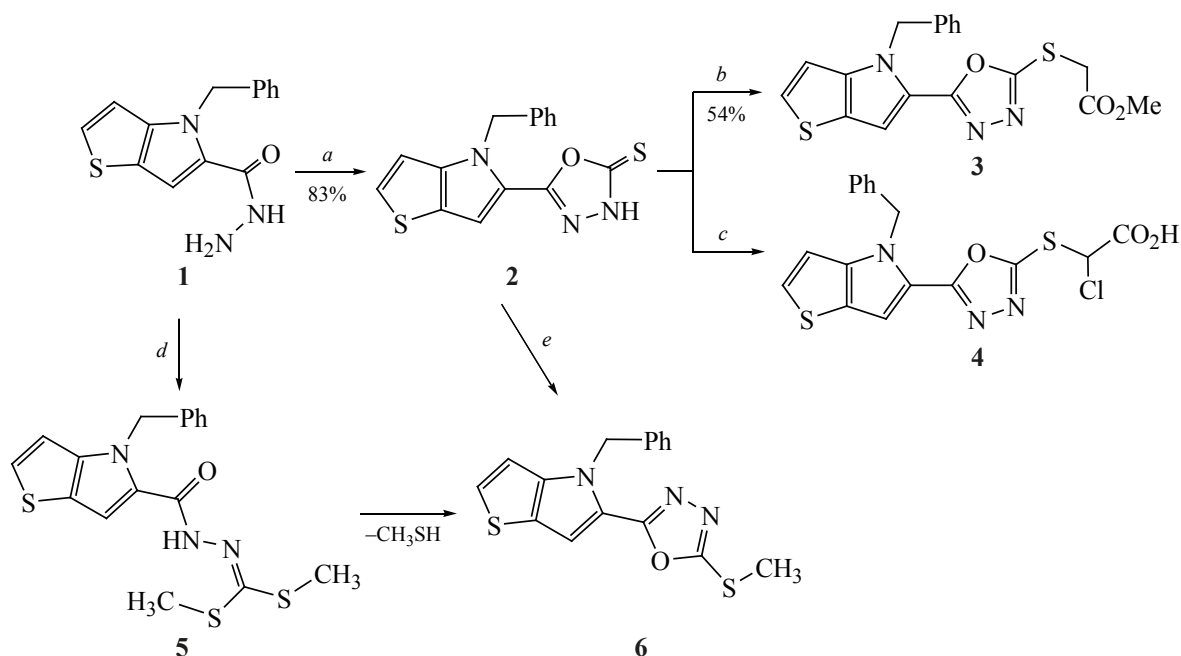
В данной работе на примере гидразида 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты (**1**) [6] продемонстрированы примеры построения структур  $\delta$ -связанных бисгетероциклов топологии тиенопиррол/1,3,4-оксадиазол и азетидион, в

частности, соединений **2–4**, **6**, **10–13** (схемы 1 и 2). Последние, содержащие в структуре 2 активные фармакофорные субъединицы, представляют интерес, с одной стороны, как новые потенциально биологически активные гетероциклы [7–11], и, с другой стороны, как синтетически привлекательные базисные структуры для последующего более «глубокого» модифицирования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В синтезе бисгетероциклов, в основном, использованы известные методы и реакции [12, 13]. Так, внутримолекулярная  $\omega$ -циклизация в гидразиде **1** гладко протекает в среде водный КОН–CS<sub>2</sub>, последующей обработкой образующегося соединения **2** метиловым эфиром бромуксусной кислоты получают производное 1,3,4-оксадиазола **3**. Таутомер тиона **2** реагирует с дихлоруксусной кислотой в системе КОН/Me<sub>2</sub>CO–H<sub>2</sub>O, приводя с хорошим выходом к кислоте **4**. Проведение реакции гидразида **1** с CS<sub>2</sub> в этаноле и присутствии водного раствора КОН и последующая обработка реакционной массы MeI дает соединение **5**, которое

Схема 1



Реагенты и условия: *a.* CS<sub>2</sub>, KOH (водн.)–EtOH, кипячение; *b.* BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>CO; *c.* Cl<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>H, KOH, Me<sub>2</sub>CO–H<sub>2</sub>O; *d.* CS<sub>2</sub>, KOH, EtOH–H<sub>2</sub>O, 0°C → rt; затем CH<sub>3</sub>I, *e.* CH<sub>3</sub>I, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>CO.

легко циклизуется в оксадиазольное производное **6**. Соединение **5** удалось выделить в чистом виде повторной хроматографией смеси с производным **6**. В свою очередь оксадиазол **6** получен в индивидуальном виде взаимодействием тиона **2** с MeI в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетоне (схема 1).

Серия азетидиновых производных **10–12** получена реакцией [2+2]-циклоприсоединения к полученным взаимодействием гидразида **1** с уксусным альдегидом или фурфуролом гидразонам **7** и **9** [14] соответствующих хлоркетенов, генерируемых из хлор- или дихлорацетилхлоридов действием диизопропилэтиламина (DIPEA) (схема 2). В случае же гидраzona **8** реакция с дихлоркетеном привела к ациклическому соединению **13**.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

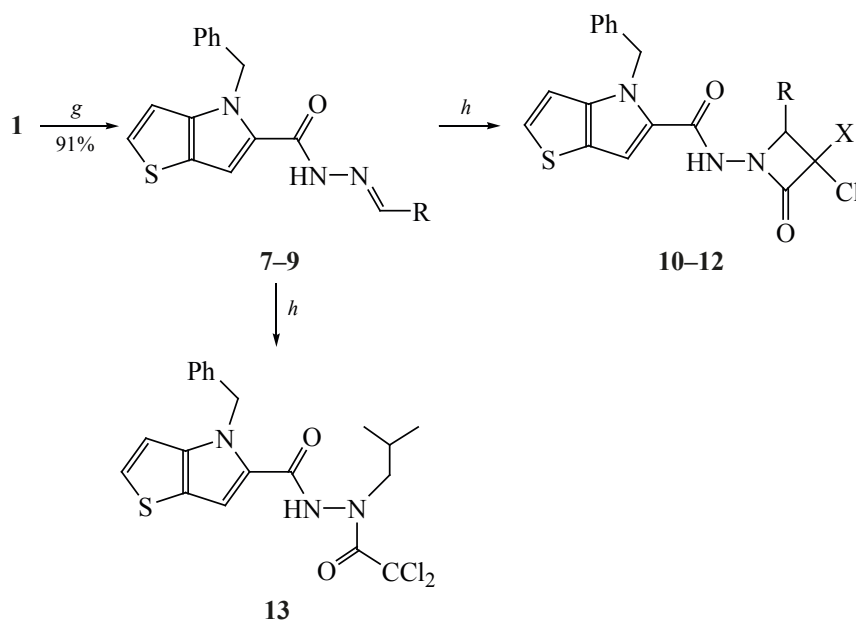
ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker Avance-500 (Германия) (500 и 125 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры (ХИ, вода) зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV

(Япония) (шприцевой ввод раствора образца в СНCl<sub>3</sub>–MeCN при расходе 0.1 мл/мин, элюент MeCN–H<sub>2</sub>O, 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 (Италия). 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 (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Для колоночной хроматографии использовали свежеперегнанные растворители.

4-Бензил-*N'*-[(1*E*)-2-(2-фурил)пропилиден]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (**9**) получен согласно [14].

**5-(4-Бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тион (2)**. К раствору 50 мг (0.185 ммоль) гидразида **1** и 35 мг

Схема 2



7, R = CH<sub>3</sub>; 8, R = *i*-Pr; 9, R = 2-фурил; 10, X = H, R = CH<sub>3</sub>; 11, X = Cl, R = CH<sub>3</sub>; 12, X = Cl, R = 2-фурил.

Реагенты и условия: g. CH<sub>3</sub>CHO, изомаляный альдегид или фурфурол, EtOH, кипячение; h. Cl<sub>2</sub>CHCOCl или ClCH<sub>2</sub>COCl, DIPEA, CHCl<sub>3</sub>.

(0.461 ммоль) сероуглерода в 10 мл этанола добавляли раствор 16 мг (0.276 ммоль) KOH в 0.5 мл воды. Реакционную массу кипятили при перемешивании ~ 2 ч (контроль по ТСХ, элюент – CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 30:1). После окончания реакции массу подкисляли 5% HCl, экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на колонке с SiO<sub>2</sub> (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 48 мг (83%). Кристаллы бледно-желтого цвета, т.пл. 207–208°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3112, 3099, 1620, 1612, 1512, 1462, 1456, 1444, 1412, 1377, 1306, 1177, 1159, 1086, 1068, 972, 962, 935, 723, 700. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 5.80 с (2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.10 д (1H, H<sup>3</sup>, J 5.4 Гц), 7.18 д (2H<sub>аром</sub>, J 7.5 Гц), 7.24–7.30 м (3H<sub>аром</sub>), 7.28 с (1H, H<sup>6</sup>), 7.49 д (1H, H<sup>2</sup>, J 5.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 50.32 (NCH<sub>2</sub>), 106.77 (C<sup>6</sup>), 111.03 (C<sup>3</sup>), 120.19 (C<sup>6a'</sup>), 123.66 (C<sup>5</sup>), 126.81 (C<sub>аром</sub>), 127.50 (C<sub>аром</sub>), 128.59 (C<sub>аром</sub>), 129.50 (C<sup>2</sup>), 137.64 (C<sub>аром</sub>), 145.51 (C<sup>3a'</sup>), 155.91 (C<sup>5</sup>), 177.00 (C=S). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z (I<sub>отн</sub>, %): 314 (13) [M + H]<sup>+</sup>, 312 (100) [M – H]<sup>-</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. M<sub>выч</sub> 313.0344.

**Метил-2-[5-((4-бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио]ацетат (3).** К раствору 30 мг (0.096 ммоль) тиона 2 и 16 мг (0.105 ммоль) метилбромацетата в 10 мл ацетона при перемешивании добавляли 66 мг (0.479 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, реакционную массу кипятили с обратным холодильником 48 ч (до израсходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15 мл дистиллированной воды, массу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 20.5 мг (55%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 145–147°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1731, 1602, 1482, 1453, 1446, 1426, 1378, 1356, 1307, 1279, 1207, 1155, 1097, 995, 785, 731, 725, 706. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.79 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 5.85 с (2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.83 д (1H, H<sup>3</sup>, J 5.3 Гц), 7.10 с (1H, H<sup>6</sup>), 7.16 д (2H<sub>аром</sub>, J 7.0 Гц), 7.21–7.28 м (4H, H<sub>аром</sub>, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 34.13 (SCH<sub>2</sub>), 50.88 (OMe), 53.20 (NCH<sub>2</sub>), 106.25 (C<sup>6</sup>), 110.74 (C<sup>3</sup>), 121.00 (C<sup>6a'</sup>), 123.82 (C<sup>5</sup>), 127.00 (C<sub>аром</sub>), 127.60 (C<sub>аром</sub>), 128.66 (C<sub>аром</sub>, C<sup>2</sup>),

137.04 ( $C_{\text{аром}}$ ), 145.00 ( $C^{3a'}$ ), 160.77 ( $C^{2''}$ ), 161.16 ( $C^{5''}$ ), 167.94 ( $C=O$ ). Масс-спектр (ХИ, 250°C),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 386 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.  $C_{18}H_{15}N_3O_3S_2$ .  $M_{\text{выч}}$  385.0555.

**[5-(4-Бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-2-хлоруксусная кислота (4).** К раствору 30 мг (0.096 ммоль) тиона **2** и 12 мг (0.096 ммоль) дихлоруксусной кислоты в 10 мл смеси ацетон–вода (2:1) при перемешивании добавляли 16 мг (0.288 ммоль) КОН, реакционную массу кипятили с обратным холодильником 48 ч (до израсходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15–20 мл раствора HCl (до pH ~ 2.0–3.0), массу экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили  $MgSO_4$ , отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на  $SiO_2$  (элюент – хлороформ–метанол, 50:1). Выход 21 мг (54%). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 180–182°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1724, 1596, 1479, 1454, 1430, 1356, 1268, 1221, 1161, 1074, 958, 944, 840, 783, 756, 709, 696. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.07 с (1H,  $CHCl$ ), 5.85 с (2H,  $CH_2Ph$ ), 6.83 д (1H,  $H^{3'}$ ,  $J$  5.4 Гц), 7.11 с (1H,  $H^{6'}$ ), 7.16 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  6.9 Гц), 7.21–7.29 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ,  $H^{2'}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 50.93 ( $NCH_2$ ), 68.18 ( $CHCl$ ), 106.47 ( $C^{6'}$ ), 110.70 ( $C^{3'}$ ), 120.85 ( $C^{6a'}$ ), 123.87 ( $C^{5'}$ ), 126.96 ( $C_{\text{аром}}$ ), 127.63 ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.69 ( $C_{\text{аром}}$ ,  $C^{2'}$ ), 128.82 ( $C^{3'}$ ), 137.15 ( $C_{\text{аром}}$ ), 145.13 ( $C^{3a'}$ ), 161.08 ( $C^{2''}$ ), 161.16 ( $C^{5''}$ ), 167.80 ( $C=O$ ). Найдено, %: C 50.65; H 2.86; Cl 8.58, N 10.11; S 16.01.  $C_{17}H_{12}ClN_3O_3S_2$ . Вычислено, %: C 50.31; H 2.98; Cl 8.73; N 10.35; S 15.80.

**Взаимодействие гидразида **1** с  $CS_2$  и метилом йодистым.** К раствору 0.22 г (0.812 ммоль) гидразида **1** и 0.31 г (4.059 ммоль) сероуглерода в этаноле добавляли раствор 70 мг (1.218 ммоль) КОН в 1 мл воды. Реакционную массу перемешивали 4 ч при 0°C, затем 24 ч при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 0.23 г (1.624 ммоль)  $CH_3I$  в этаноле и перемешивали 6 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ) растворитель упаривали, продукты выделяли колоночной хроматографией на  $SiO_2$  (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.145 мг смеси соединений **5** и **6** в соотношении ~ 6:5.

**Диметил-2-[(4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]дитиогидразонокарбонат (5)** выделен из смеси с оксадиазолом **6** повторной колоночной хроматографией на  $SiO_2$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.55 с (3H,  $CH_3$ ), 2.56 с (3H,  $CH_3$ ), 5.81 с (2H,  $CH_2Ph$ ), 6.85 д (1H,  $H^{3'}$ ,  $J$  5.3 Гц), 7.21 с (1H,  $H^{6'}$ ), 7.19–7.23 м (2H<sub>аром</sub>), 7.25–7.28 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ,  $H^{2'}$ ), 9.42 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.19 ( $CH_3$ ), 16.07 ( $CH_3$ ), 50.52 ( $NCH_2$ ), 110.85 ( $C^{3'}$ ,  $C^{6'}$ ), 122.45 ( $C^{5'}$ ,  $C^{6a'}$ ), 127.09 ( $C_{\text{аром}}$ ), 127.37 ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.57 ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.66 ( $C^{2'}$ ), 137.98 ( $C_{\text{аром}}$ ), 145.02 ( $C^{3a'}$ ), 156.02 ( $C-SMe$ ), 161.60 ( $C=O$ ). Масс-спектр (ХИ, 250°C),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 376 (71) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.  $C_{17}H_{17}N_3OS_3$ .  $M_{\text{выч}}$  375.0534.

**4-Бензил-5-(5-метилтио-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол (6).** К раствору 0.17 г (0.543 ммоль) тиона **2** и 85 мг (0.597 ммоль) метила йодистого в 20 мл ацетона при перемешивании добавляли 0.11 г (0.815 ммоль)  $K_2CO_3$ , реакционную массу кипятили с обратным холодильником 20 ч (до израсходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15 мл дистиллированной воды, массу экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили  $MgSO_4$ , отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на  $SiO_2$  (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.13 г (73%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 117–118°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2954, 2925, 2854, 1600, 1585, 1481, 1456, 1442, 1377, 1359, 1263, 1222, 1165, 1094, 1075, 982, 965, 946, 842, 757, 724, 705, 665. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.74 с (3H,  $CH_3$ ), 5.91 с (2H,  $CH_2Ph$ ), 6.85 д (1H,  $H^{3'}$ ,  $J$  5.3 Гц), 7.10 с (1H,  $H^{6'}$ ), 7.17 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.0 Гц), 7.22–7.28 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ,  $H^{2'}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.65 ( $CH_3$ ), 50.89 ( $NCH_2$ ), 105.94 ( $C^{6'}$ ), 110.74 ( $C^{3'}$ ), 121.24 ( $C^{6a'}$ ), 123.73 ( $C^{5'}$ ), 127.05 ( $C_{\text{аром}}$ ), 127.58 ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.40 ( $C^{2'}$ ), 128.65 ( $C_{\text{аром}}$ ), 137.29 ( $C_{\text{аром}}$ ), 144.86 ( $C^{3a'}$ ), 160.48 ( $C^{5'}$ ), 163.39 ( $C^{2'}$ ). Масс-спектр (ХИ, 250°C),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 328 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.  $C_{16}H_{13}N_3OS_2$ .  $M_{\text{выч}}$  327.05.

**4-Бензил-*N'*-[(1*E*)-2-этилиден]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (7).** К раствору 160 мг (0.590 ммоль) гидразида **1** в 15 мл этанола



при перемешивании добавляли 26 мг (0.590 ммоль) ацетальдегида, реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, упаривали растворитель, остаток очищали перекристаллизацией (ацетон–петролейный эфир). Выход соединения 0.16 г (91%), масло желтоватого цвета, которое сразу использовали на следующей стадии получения соединения **10**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3230, 3100, 1700, 1642, 1560, 1522, 1496, 1456, 1391, 1346, 1299, 1250, 1224, 1203, 1185, 1100, 1063, 1028, 883, 838, 816, 783, 748, 719, 697, 668. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.93 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  5.3 Гц), 5.87 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.13 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  5.3 Гц), 7.21–7.28 м (6H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.40 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  5.4 Гц), 7.66 к (1H, =CH,  $J$  5.3 Гц), 10.50 уш.с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ, 250°C),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 298 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ .  $M_{\text{выч}}$  297.0936.

**4-Бензил-*N*'-[1*E*]-2-метилпропилиден]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (**8**)** получен аналогично соединению **7** из 94 мг (0.347 ммоль) гидразида **1** и 25 мг (0.347 ммоль) изомаляного альдегида. После обработки очищали перекристаллизацией из смеси ацетон–петролейный эфир (1:1). Кристаллы белого цвета, т.пл. 170–172°C. Выход 90 мг (82%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3230, 3100, 1700, 1642, 1560, 1522, 1496, 1456, 1391, 1346, 1299, 1250, 1224, 1203, 1185, 1100, 1063, 1028, 883, 838, 816, 783, 748, 719, 697, 668. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.09 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 2.52–2.55 м (1H, CH), 5.87 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.09 с (1H,  $\text{H}^6$ ), 7.11 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  5.3 Гц), 7.20–7.27 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.40 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  5.3 Гц), 7.59 уш.с (1H, NH), 7.76 с (1H, =CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.17 ( $\text{CH}_3$ ), 31.37 (CH), 49.73 ( $\text{NCH}_2$ ), 111.12 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ), 121.50 ( $\text{C}^{6a}$ ), 122.00 ( $\text{C}^5$ ), 127.08 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.14 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.35 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.30 ( $\text{C}^2$ ), 138.50 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 144.60 ( $\text{C}^{3a}$ ), 158.00 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 326 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ .  $M_{\text{выч}}$  325.1249.

**4-Бензил-*N*-(3-хлор-2-метил-4-оксоазетидин-1-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамида (**10**)**. К раствору 90 мг (0.303 ммоль) гидразона **7** и 61 мг (0.606 ммоль) хлорацетилхлорида в 10 мл хлороформа при перемешивании добавляли 78 мг (6.06 ммоль) дизопропилэтиламина

(DIPEA). Реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, упаривали растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 60 мг (51%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 115–117°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1678, 1628, 1534, 1497, 1474, 1449, 1434, 1379, 1356, 1320, 1262, 1237, 1213, 1185, 1087, 1076, 1047, 1029, 909, 888, 818, 796, 731, 723. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.68 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  5.4 Гц), 5.67 д.д (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J$  16.2 Гц), 6.22 к (1H, CH,  $J$  5.4 Гц), 6.39 с (1H, CHCl), 6.87 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  5.3 Гц), 7.11 с (1H,  $\text{H}^6$ ), 7.10 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.7 Гц), 7.26–7.34 м (4H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.20 ( $\text{CH}_3$ ), 51.10 ( $\text{NCH}_2$ ), 64.04 (CH), 88.95 (CHCl), 108.16 ( $\text{C}^6$ ), 111.37 ( $\text{C}^3$ ), 120.94 ( $\text{C}^{6a}$ ), 123.32 ( $\text{C}^5$ ), 126.20 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.66 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.84 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.54 ( $\text{C}^2$ ), 137.35 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 145.99 ( $\text{C}^{3a}$ ), 151.64 (C=O), 158.86 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 374 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 338 (90) [ $M - \text{Cl}$ ] $^+$  (90).  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ .  $M_{\text{выч}}$  373.0652.

**4-Бензил-*N*-(3,3-дихлор-2-метил-4-оксоазетидин-1-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамида (**11**)**. К раствору 0.16 г (0.539 ммоль) гидразона **7** и 0.26 г (0.162 ммоль) дихлорацетилхлорида в 10 мл хлороформа при перемешивании добавляли 0.21 г (1.616 ммоль) DIPEA. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, упаривали растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 0.15 г (68%). Желтое маслообразное вещество. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1683, 1679, 1629, 1533, 1496, 1475, 1449, 1435, 1379, 1265, 1212, 1194, 1185, 1047, 818, 796, 733, 724. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.63 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  5.4 Гц), 5.83 д (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J$  8.6 Гц), 6.32 к (1H, CH,  $J$  5.4 Гц), 6.81 с (1H,  $\text{H}^6$ ), 7.14 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  5.4 Гц), 7.18–7.25 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.29–7.32 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.51 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  5.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.41 ( $\text{CH}_3$ ), 50.53 ( $\text{NCH}_2$ ), 64.62 (CH), 88.95 ( $\text{CCl}_2$ ), 107.71 ( $\text{C}^6$ ), 111.0 ( $\text{C}^3$ ), 121.11 ( $\text{C}^{6a}$ ), 123.15 ( $\text{C}^5$ ), 126.64 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.32 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ),

128.55 (C<sub>аром</sub>), 129.43 (C<sup>2</sup>), 138.17 (C<sub>аром</sub>), 146.06 (C<sup>3a</sup>), 151.36 (C=O), 158.56 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 408 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. *M*<sub>выч</sub> 407.0262.

**4-Бензил-*N'*-(дихлорацетил)-*N'*-изобутил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (13)** получен по аналогичной для соединения **11** методике из 50 мг (0.154 ммоль) соединения **8** и 45 мг (0.615 ммоль) дихлорацетилхлорида с добавлением 39 мг (0.615 ммоль) DIPEA. Выход 67 мг (52%). Бесцветное маслообразное вещество. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1684, 1631, 1532, 1496, 1474, 1449, 1438, 1393, 1370, 1357, 1263, 1212, 1194, 1178, 1087, 1028, 979, 920, 802, 783, 735, 722. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.82 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.07 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.26–1.36 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.37–2.43 м (1H, СНMe), 5.83 с (2H, СН<sub>2</sub>Ph), 6.14 д (1H, СНCl<sub>2</sub>, *J* 2.5 Гц), 6.87 с (1H, H<sup>6</sup>), 7.18 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 5.3 Гц), 7.16–7.17 м (2H<sub>аром</sub>), 7.23–7.25 м (1H<sub>аром</sub>), 7.28–7.31 м (2H<sub>аром</sub>), 7.51 д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 5.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.05 (CH<sub>3</sub>), 16.07 (CH<sub>3</sub>), 30.93 (CH), 50.52 (СН<sub>2</sub>Ph), 64.78 (CH<sub>2</sub>), 94.89 (СНCl<sub>2</sub>), 107.75 (C<sup>6</sup>), 111.02 (C<sup>3</sup>), 120.90 (C<sup>6a</sup>), 123.15 (C<sup>5</sup>), 126.58 (C<sub>аром</sub>), 127.30 (C<sub>аром</sub>), 128.52 (C<sub>аром</sub>), 129.47 (C<sup>2</sup>), 138.17 (C<sub>аром</sub>), 146.14 (C<sup>3a</sup>), 152.10 (C=O), 159.23 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 438 (439, 440) (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. *M*<sub>выч</sub> 437.0732.

**4-Бензил-*N*-[3,3-дихлор-2-(2-фурил)-4-оксоазетидин-1-ил]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид (12)** получен аналогично соединению **11** из 0.13 г (0.372 ммоль) соединения **9** [14] и 0.22 г (1.477 ммоль) дихлорацетилхлорида с использованием 0.19 г (1.487 ммоль) DIPEA. Выход 0.1 г (59%). Желтое маслообразное вещество. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1761, 1694, 1631, 1595, 1532, 1496, 1472, 1448, 1436, 1370, 1302, 1259, 1211, 1179, 1088, 1014, 974, 927, 806, 751, 730, 724. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 5.85 д (2H, СН<sub>2</sub>Ph), 5.86 с (1H, H<sup>2</sup>), 6.49 д.д (1H, H<sup>4</sup><sub>фурил</sub>, *J* 1.5, 3.1 Гц), 6.76 д (1H, H<sup>3</sup><sub>фурил</sub>, *J* 3.3 Гц), 6.89 с (1H, H<sup>6</sup>), 7.15 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 5.4 Гц), 7.18 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 6.3 Гц), 7.26–7.34 м (4H<sub>аром</sub>), 7.50 д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 5.4 Гц), 7.62 с (1H, H<sup>5</sup><sub>фурил</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 50.80 (NCH<sub>2</sub>), 64.65 (C<sup>2</sup>), 84.17 (CCl<sub>2</sub>), 108.00 (C<sup>6</sup>), 110.86 (C<sup>3</sup>), 111.02

(C<sup>4</sup><sub>фурил</sub>), 111.72 (C<sup>3</sup><sub>фурил</sub>), 120.70 (C<sup>6a</sup>), 123.25 (C<sup>5</sup>), 126.74 (C<sub>аром</sub>), 127.40 (C<sub>аром</sub>), 128.60 (C<sub>аром</sub>), 129.69 (C<sup>2</sup>), 138.09 (C<sub>аром</sub>), 144.73 (C<sup>5</sup><sub>фурил</sub>), 146.20 (C<sup>3a</sup>), 151.25 (C<sup>2</sup><sub>фурил</sub>), 158.71 (C=O), 164.40 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 460 (461, 462) (76) [*M* + H]<sup>+</sup>, 391 (30) [*M* – 2Cl]<sup>+</sup>, 332 (333, 332) (100). C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. *M*<sub>выч</sub> 459.0211.

## ВЫВОДЫ

На основе гидразида 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты получены  $\delta$ -связанные с фрагментом 4-бензил[3,2-*b*]пиррол-5-ила бисгетероциклы и производные лактамной природы. Полученные соединения **3**, **4**, **6** и **10–12** исследуется на предмет обнаружения противотуберкулезной и антибактериальной активностей.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Торосян Седа Арамовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9555-7228>

Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7628-3452>

Востриков Николай Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1782-8675>

Гималова Фануза Арслановна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5176-1227>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farghaly A.-R., Haider N., Lee D.-H. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 799–805. doi 10.1002/jhet.864
2. Schlecker R., Thieme P.C. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 3289–3294. doi 10.1016/S0040-4020(01)85962-7
3. Nagalakshmi G. *Indian J. Pharm. Sci.* **2008**, *70*, 49–55. doi 10.4103/0250-474X.40331

4. Xiao H., Li P., Hu J., Li R., Wu L., Guo D. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2014**, *172*, 2188–2196. doi 10.1007/s12010-013-0657-5.
5. Moulin A., Bibian M., Blayo A.-L., El Habnoui S., Martinez J., Fehrentz J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1809–1827. doi 10.1021/cr900107g
6. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1369–1375. doi 10.1134/S1070428020090079
7. Bandy M.R., Mattoo R.H., Rauf A. *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 177–182. doi 10.1007/s12039-010-0019-6
8. Jin L., Chen J., Song B., Chen Z., Yang S., Li Q., Hu D., Xu R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5036–5040. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.048
9. Dolman S.J., Gosselin F., O’Shea P.D., Davies I.W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9548–9551. doi 10.1021/jo0618730
10. Mullican M.D., Wilson M.W., Connor D.T., Kostlan C.R., Schrier D.J., Dyer R.D. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1090–1099. doi 10.1021/jm00060a017
11. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
12. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Паносян Г.А., Сафарян А.С., Аракелян А.Г., Степанян Г.М. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 283–289. doi 10.1134/S1070428020020177
13. Abdel-Aziz H.A., Hamdy N.A., Farag A.M., Fakhr I.M.I. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1573–1582. doi 10.1002/JCCS.200700222
14. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 115–120. doi 10.31857/S0514749221010134

# Synthesis of 4-Benzylthieno[3,2-*b*]pyrrol Derivatives with Fragments of 1,3,4-Oxadiazol and Azetidinone

S. A. Torosyan, Z. F. Nuriakhmetova, N. S. Vostrikov, and F. A. Gimalova\*

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

*\*e-mail: fangim@anrb.ru; fanuza\_gimalova@mail.ru*

Received April 28, 2021; revised May 10, 2021; accepted May 12, 2021

The transformations in the hydrazide moiety of 4-benzylthieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carbohydrazide lead to the  $\delta$ -linked with the 4-benzylthieno[3,2-*b*]pyrrol-5-yle fragment *bis*-heterocycles and lactam derivatives.

**Keywords:** 4-benzyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid, hydrazides, 1,3,4-oxadiazols, azetidinone, synthesis