

Синтез тиено[2,3-*b*]пиррол-2(4)-карбоновых и 2,4-дикарбоновых кислот

Алина Н. Грозав^{1*}, Марьяна З. Федорив², Виталий А. Черноус¹,
Алина А. Паламар¹, Михаил К. Братенко¹, Михаил В. Вовк³

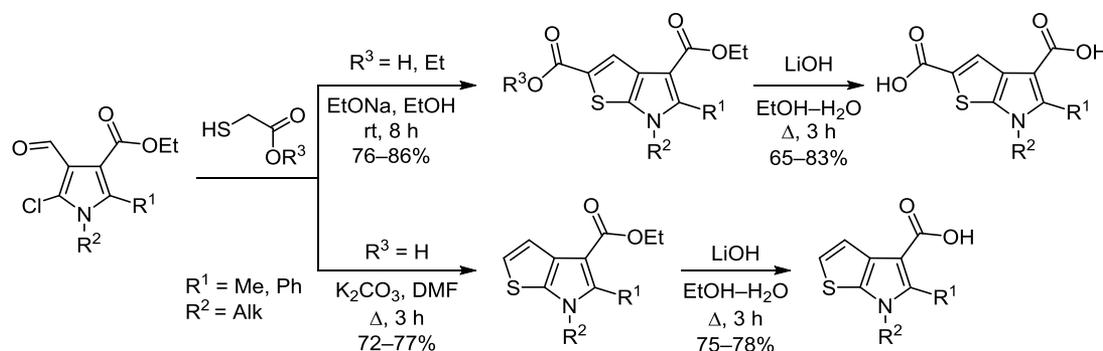
¹ Буковинский государственный медицинский университет,
Театральная пл., 2, Черновцы 58000, Украина; e-mail: alinagrozav@gmail.com

² Ивано-Франковский национальный медицинский университет,
ул. Галицкая, 2, Ивано-Франковск 76018, Украина; e-mail: marianafedoriv0706@gmail.com

³ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

Поступило 6.02.2019

Принято 11.03.2019



1-Замещенные 4-формил-5-хлорпиррол-3-карбоксилаты взаимодействуют с тиогликолевой кислотой или этилтиогликолятом в EtOH в присутствии EtONa при комнатной температуре с образованием 4-(этоксикарбонил)тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновых кислот или тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоксилатов. Циклоконденсация с тиогликолевой кислотой при кипячении в системе K₂CO₃-DMFA сопровождается декарбоксилированием и приводит к образованию тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоксилатов. Гидролизом полученных карбоксилатов LiOH синтезированы тиено[2,3-*b*]пиррол-2(4)-карбоновые и 2,4-дикарбоновые кислоты.

Ключевые слова: тиено[2,3-*b*]пирролкарбоксилаты, тиено[2,3-*b*]пирролкарбоновые кислоты, тиогликолевая кислота, 4-формил-5-хлорпиррол-3-карбоксилаты, этилтиогликолят, циклоконденсация, щелочной гидролиз.

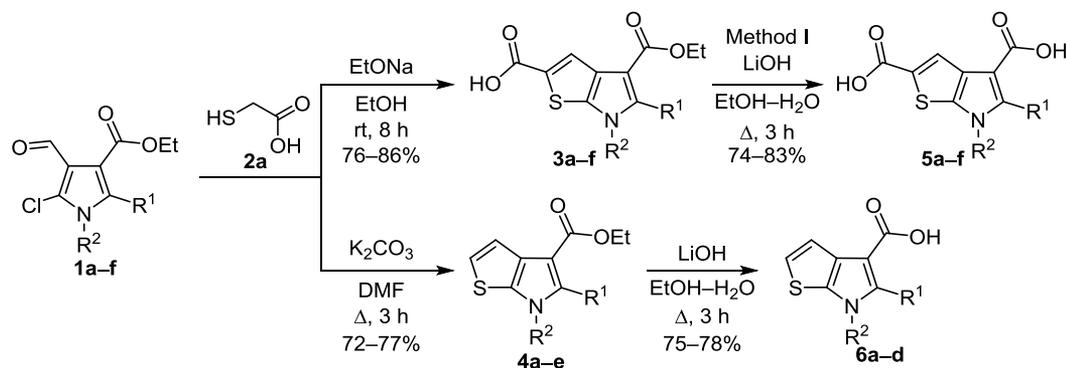
Тиено[2,3-*b*]пирролы, представляющие собой изомерные аналоги привилегированных в медицинской химии индольных структур, характеризуются комплексом разнообразных биологических свойств. Наиболее изученными среди них являются амиды тиено[2,3-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот, в ряду которых выявлены ингибиторы гликогенфосфорилазы,¹⁻⁶ гистонлизиндеметилазы,⁷ D-аминокислотной оксидазы,⁸ вируса чикунгунья,⁹ антагонисты H₄-гистаминового рецептора¹⁰ и гонадотропин-высвобождающего гормона.¹¹

В качестве базовых субстратов для дизайна амидов тиено[2,3-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот обычно используют карбоновые кислоты, которые получают из соответствующих эфиров. При этом синтез последних

включает аннелирование пиррольного цикла к тиофеновому¹²⁻¹⁵ и реже тиофенового цикла к пиррольному.¹⁴

В свою очередь, другие типы карбофункционализированных тиено[2,3-*b*]пирролов исследованы значительно меньше, хотя их 2-карбоновые кислоты представляются потенциальными ингибиторами полимеразы HCV,¹⁶ а 4-уксусные кислоты – антагонистами рецептора CRTH2.¹⁷ С учетом изложенного обоснованной и важной задачей является разработка методов синтеза функционализированных по положениям 2 и 4 карбоксильными группами тиено[2,3-*b*]пиррольных систем как эффективных каркасов для биоориентируемой структурной модификации. Литературные сведения о синтезе родственных соединений носят весьма ограни-

Схема 1



1, 3, 5 a R¹ = R² = Me; **b** R¹ = Me, R² = *n*-Pr; **c** R¹ = Me, R² = *n*-Bu; **d** R¹ = Me, R² = Bn; **e** R¹ = Ph, R² = Me; **f** R¹ = Ph, R² = *n*-Pr
4 a R¹ = R² = Me; **b** R¹ = Me, R² = *n*-Pr; **c** R¹ = Me, R² = *n*-Bu; **d** R¹ = Me, R² = Bn; **e** R¹ = Ph, R² = Me
6 a R¹ = R² = Me; **b** R¹ = Me, R² = *n*-Pr; **c** R¹ = Me, R² = *n*-Bu; **d** R¹ = Ph, R² = Me

ченный характер. Так, имеются сообщения о синтезе эфиров [2,3-*b*]пиррол-2-карбоновой кислоты циклоконденсацией 2-хлор-3-формилпирролов с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты,^{18,19} а также тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоновой кислоты многостадийным превращением эфиров пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты.²⁰

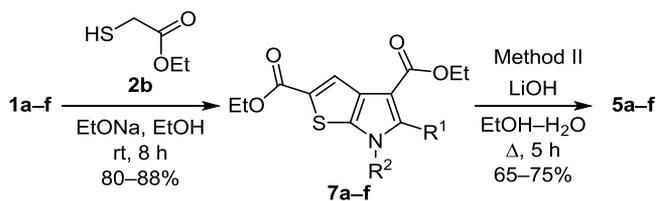
Нами предложен удобный подход к синтезу новых тиено[2,3-*b*]пирролкарбоновых кислот, включающий функциональное тиеноаннелирование 1-замещенных 4-формил-5-хлорпиррол-3-карбоксилатов **1a-f** тиогликолевой кислотой **2a** и ее этиловым эфиром **2b** с последующим гидролизом сложноэфирных групп в тиофеновом и/или пиррольном циклах. Установлено, что соединения **1a-f** при комнатной температуре гладко взаимодействуют с кислотой **2a** в абсолютном EtOH при наличии 2-кратного избытка EtONa с образованием 4-(этоксикарбонил)тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновых кислот **3a-f** с выходами 76–86% (схема 1). Проведение этой реакции в кипящем ДМФА в присутствии 3-кратного избытка K₂CO₃ сопровождается декарбоксилированием и приводит к этилкарбоксилатам **4a-e**. При исследовании щелочного гидролиза сложных эфиров **3a-f** и **4a-c,e** было установлено, что проводить реакцию в кипящем растворе KOH в EtOH-H₂O нецелесообразно, поскольку она сопровождается образованием сложной смеси продуктов. Однако для такого процесса успешным оказалось использование LiOH в качестве щелочного реагента в системе EtOH-H₂O, 3:1, что позволило в результате нагревания в течение 3 ч получить 2,4-дикарбоновые (соединения **5a-f**, метод I) и 4-монокарбоновые (соединения **6a-d**) кислоты тиено[2,3-*b*]пиррола с высокими выходами.

Структуры синтезированных кислот подтверждены комплексом спектральных методов. В частности, для 2,4-дифункционализированных тиено[2,3-*b*]пирролов **3a-f** и **5a-f** наиболее характерными являются синглеты протонов Н-3 соответственно в диапазонах 7.68–7.86 и 7.71–7.81 м. д. В свою очередь, протоны Н-3 и Н-2 в спектрах эфиров **4a-e** регистрируются в виде синглетов или дублетов, а в спектрах кислот **6a-d** – исключительно в виде дублетов в диапазоне 7.06–7.23 м. д.

Согласно литературным данным,¹⁸ циклоконденсация этил-1-безил-2-фенил-4-формил-5-хлор-3-карбокси-

лата с этилтиогликолятом в кипящем EtOH в присутствии K₂CO₃ приводит к образованию соответствующего диэтилтиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоксилата с выходом только 37%. Для поиска оптимальных условий взаимодействия карбоксилатов **1a-f** с этилтиогликолятом **2b** (схема 2) на примере соединения **1a** методом хромато-масс-спектрометрии было изучено влияние условий реакции на выход целевого продукта **7a** (табл. 1).

Схема 2



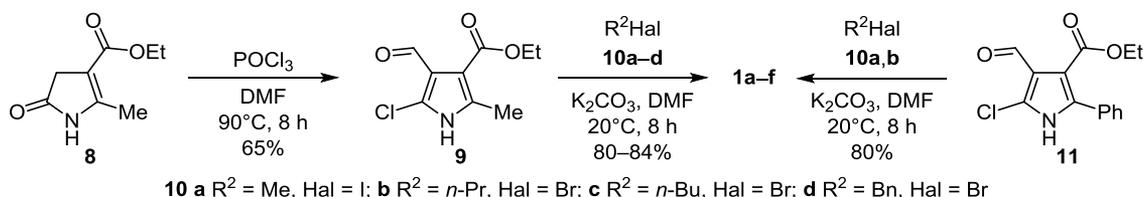
7 a R¹ = R² = Me; **b** R¹ = Me, R² = *n*-Pr; **c** R¹ = Me, R² = *n*-Bu; **d** R¹ = Me, R² = Bn; **e** R¹ = Ph, R² = Me; **f** R¹ = Ph, R² = *n*-Pr

Полученные данные показывают, что наиболее приемлемым является проведение тиеноаннелирования при комнатной температуре в EtOH в присутствии 2 экв. EtONa (табл. 1, опыт 3), обеспечивающее максимальное содержание соединения **7a** в реакционной смеси. Найденные условия были распространены на реакцию карбоксилатов **1a-f**, что позволило разработать общий подход к синтезу диэфиров **7a-f**. Их щелочной гидролиз в кипящем растворе LiOH в EtOH-H₂O протекает медленнее, по сравнению с гидролизом моноэфиров **3a-f** и **4a-c,e**, и приводит к

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза соединения **7a**

Опыт	Растворитель (температура, °C)	Основание (экв.)	Время, ч	Содержание соединения 7a , %
1	EtOH (78)	K ₂ CO ₃ (3)	3	54
2	EtOH (78)	KOH (2)	5	49
3	EtOH (20)	EtONa (2)	8	96
4	DMF (153)	K ₂ CO ₃ (3)	3	52
5	MeCN (82)	K ₂ CO ₃ (3)	3	74

Схема 3



2,4-дикарбоновыми кислотами **5a–f** (метод II) с выходами 65–75% (схема 2).

Используемые в качестве базовых субстратов в синтезе карбокси- и этоксикарбонилзамещенных тиено[2,3-*b*]пирролов **3–7** полифункциональные пирролы **1a–f** были получены формилированием по Вильсмайеру–Хааку доступного этил-2-метил-5-оксо-4,5-дигидропиррол-3-карбоксилата (**8**)²¹ с последующим *N*-алкилированием галогенидами **10a–d** образующегося производного **9**. Соединения **1e,f** синтезированы взаимодействием описаного ранее 1-незамещенного пиррола **11**¹⁸ с галогеналканами **10a,b** (схема 3). Отметим, что, в отличие от 1-замещенных пиррол-3-карбоксилатов **1a–f**, их *N*-незамещенные предшественники **9** и **11** не подвергаются аннелированию тиофенового цикла под действием реагентов **2a,b**.

Таким образом, нами предложен простой и эффективный способ получения тиено[2,3-*b*]пиррол-2(4)-карбоновых и 2,4-дикарбоновых кислот – ключевых соединений для последующей структурной модификации фармакофорного тиено[2,3-*b*]пиррольного каркаса.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы в импульсном фурье-режиме на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц), а спектры ЯМР ¹³C – на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (125 МГц), растворитель DMSO-*d*₆. Внутренний стандарт – сигнал растворителя (2.49 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL с колонкой Zorbax SB-C18 (4.6 × 15 мм), размер частиц 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), растворитель DMSO, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN Analyzer 2400. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Синтез этил-1-алкил-2-метил(фенил)-4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилатов 1a–f (общая методика). К раствору 2.15 г (10 ммоль) пиррола **9** (для синтеза соединений **1a–d**) или 2.77 г (10 ммоль) пиррола **11** (для синтеза соединений **1e–f**) в 10 мл ДМФА добавляют 10 ммоль соответствующего алкилгалогенида **10a–c** и 2.07 г (15 ммоль) сухого K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, затем выливают в 10 мл холодной воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 70% водного EtOH.

Этил-1,2-диметил-4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (1a). Выход 1.93 г (84%), светло-желтый

порошок, т. пл. 120–121 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1696, 1711 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.28 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 2.50 (3H, с, CH₃); 3.52 (3H, с, NCH₃); 4.24 (2H, к, *J* = 6.8, OCH₂); 10.17 (1H, с, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.2; 13.9; 30.4; 59.8; 110.8; 117.4; 120.8; 137.0; 163.1; 185.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 230 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 52.60; H 5.37; N 5.95. C₁₀H₁₂ClNO₃. Вычислено, %: C 52.30; H 5.27; N 6.10.

Этил-2-метил-1-пропил-4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (1b). Выход 2.01 г (78%), бежевый порошок, т. пл. 72 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1693, 1713 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.88 (3H, т, *J* = 7.6, CH₃); 1.28 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.62–1.66 (2H, м, CH₂); 2.37 (3H, с, CH₃); 3.96 (2H, т, *J* = 7.6, NCH₂); 4.24 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂); 10.19 (1H, с, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.8; 13.5; 21.6; 29.4; 43.1; 59.2; 110.7; 116.9; 121.7; 136.5; 162.8; 184.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 258 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 55.73; H 6.36; N 5.56. C₁₂H₁₆ClNO₃. Вычислено, %: C 55.93; H 6.26; N 5.43.

Этил-1-бутил-2-метил-4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (1c). Выход 2.20 г (81%), бежевый порошок, т. пл. 76 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1695, 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.27–1.34 (5H, м, CH₃, CH₂); 1.53–1.60 (2H, м, CH₂); 2.37 (3H, с, CH₃); 3.99 (2H, т, *J* = 7.0, NCH₂); 4.26 (2H, т, *J* = 7.2, OCH₂); 10.14 (1H, с, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.3; 13.5; 14.1; 19.3; 31.0; 43.5; 60.0; 111.0; 117.3; 120.5; 136.2; 163.0; 185.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 272 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 57.75; H 6.75; N 5.02. C₁₃H₁₈ClNO₃. Вычислено, %: C 57.46; H 6.68; N 5.15.

Этил-1-бензил-2-метил-4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (1d). Выход 2.45 г (80%), бежевый порошок, т. пл. 78 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1698, 1707 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 2.42 (3H, с, CH₃); 4.25 (2H, д, *J* = 6.8, OCH₂); 5.34 (2H, с, NCH₂); 7.02 (2H, д, *J* = 7.6, H Ph); 7.28–7.41 (3H, м, H Ph); 10.24 (1H, с, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.5; 14.1; 46.7; 60.2; 111.9; 118.1; 122.4; 125.9; 127.7; 129.0; 135.5; 137.1; 163.4; 186.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 306 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 62.65; H 5.18; N 4.45. C₁₆H₁₆ClNO₃. Вычислено, %: C 62.85; H 5.27; N 4.58.

Этил-1-метил-2-фенил-4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (1e). Выход 2.42 г (83%), светло-желтый порошок, т. пл. 82–83 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1694, 1703 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 3.31 (3H, с, NCH₃); 3.99 (2H, д, *J* = 7.2, OCH₂); 7.37–7.49 (5H, м, H Ph); 10.22 (1H, с, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.5; 32.1; 59.9; 112.9; 118.1; 122.6; 128.1; 129.1; 129.9; 130.5; 138.4; 162.8; 185.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 292 [M+H]⁺ (100). Найдено, %:

C 61.50; H 4.77; N 4.95. C₁₅H₁₄ClNO₃. Вычислено, %: C 61.76; H 4.84; N 4.80.

Этил-1-пропил-2-фенил-4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (1f). Выход 2.56 г (80%), светло-желтый порошок, т. пл. 85–86 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1696, 1706 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.66 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 0.91 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 1.45–1.49 (2H, м, CH₂); 3.79 (2H, т, *J* = 7.2, NCH₂); 4.00 (2H, к, *J* = 6.8, OCH₂); 7.38–7.49 (5H, м, H Ph); 10.24 (1H, с, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.3; 11.2; 21.2; 45.5; 59.5; 113.3; 117.8; 121.5; 127.8; 128.8; 129.7; 130.2; 138.0; 162.2; 185.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 320 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 64.10; H 5.77; N 4.55. C₁₇H₁₈ClNO₃. Вычислено, %: C 63.85; H 5.67; N 4.38.

Синтез 6-алкил-4-(этоксикарбонил)-5-метил(фенил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновых кислот 3a–f (общая методика). К раствору 5 ммоль пиррола **1a–f** в 10 мл абсолютного EtOH добавляют 0.68 г (10 ммоль) EtONa и 0.46 г (5 ммоль) тиогликолевой кислоты **2a**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, затем выливают в 10 мл воды, осадок отфильтровывают, фильтрат подкисляют 10% HCl до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 50% водной AcOH.

5,6-Диметил-4-(этоксикарбонил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновая кислота (3a). Выход 1.06 г (79%), светло-желтый порошок, т. пл. 219–220 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1674, 1713 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.31 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 2.57 (3H, с, CH₃); 3.62 (3H, с, NCH₃); 4.22 (2H, д, *J* = 6.8, OCH₂); 7.68 (1H, с, H-3). Протоны группы COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.5; 14.4; 37.1; 59.2; 104.8; 125.0; 127.8; 138.5; 144.6; 163.7; 164.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 268 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 53.67; H 4.87; N 5.08. C₁₂H₁₃NO₄S. Вычислено, %: C 53.92; H 4.90; N 5.24.

5-Метил-6-пропил-4-(этоксикарбонил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновая кислота (3b). Выход 1.15 г (78%), светло-желтый порошок, т. пл. 205–206 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670, 1709 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.32 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.78 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂); 2.64 (3H, с, CH₃); 4.04 (2H, т, *J* = 7.2, NCH₂); 4.26 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂); 7.74 (1H, с, H-3). Протоны группы COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.0; 11.5; 14.4; 21.7; 47.6; 59.2; 104.9; 125.0; 127.7; 128.2; 137.7; 144.4; 163.7; 163.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 296 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 56.67; H 5.77; N 4.60. C₁₄H₁₇NO₄S. Вычислено, %: C 56.93; H 5.80; N 4.74.

6-Бутил-5-метил-4-(этоксикарбонил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновая кислота (3c). Выход 1.18 г (76%), светло-желтый порошок, т. пл. 195–196 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1672, 1707 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.86 (3H, т, *J* = 7.6, CH₃); 1.25–1.32 (5H, м, CH₃, CH₂); 1.68–1.72 (2H, м, CH₂); 2.62 (3H, с, CH₃); 4.00 (2H, т, *J* = 7.6, NCH₂); 4.23 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂); 7.72 (1H, с, H-3). Протоны группы COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя.

Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.6; 13.6; 14.5; 19.6; 30.5; 46.1; 59.4; 105.2; 125.2; 127.8; 128.4; 137.8; 144.5; 163.9; 164.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 310 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 57.97; H 6.08; N 4.60. C₁₅H₁₉NO₄S. Вычислено, %: C 58.23; H 6.19; N 4.53.

6-Бензил-5-метил-4-(этоксикарбонил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновая кислота (3d). Выход 1.32 г (77%), светло-желтый порошок, т. пл. 204–205 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.33 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 2.69 (3H, с, CH₃); 4.27 (2H, к, *J* = 6.8, OCH₂); 5.31 (2H, с, NCH₂); 7.23 (2H, д, *J* = 7.2, H Ph); 7.33–7.39 (3H, м, H Ph); 7.74 (1H, с, H-3); 12.52 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.7; 14.4; 49.5; 59.3; 105.3; 124.8; 127.9; 128.2; 128.3; 128.4; 128.9; 134.9; 137.8; 144.5; 163.7; 163.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 344 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 63.17; H 5.08; N 3.92. C₁₈H₁₇NO₄S. Вычислено, %: C 62.96; H 4.99; N 4.08.

6-Метил-5-фенил-4-(этоксикарбонил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновая кислота (3e). Выход 1.42 г (86%), желтый порошок, т. пл. 200–201 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1677, 1706 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.15 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 3.52 (3H, с, NCH₃); 4.10 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂); 7.44–7.49 (5H, м, H Ph); 7.84 (1H, с, H-3). Протоны группы COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1; 34.2; 59.2; 106.0; 125.3; 127.9; 128.3; 128.5; 129.0; 130.1; 130.7; 139.6; 145.8; 162.7; 163.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 330 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 62.16; H 4.50; N 4.36. C₁₇H₁₅NO₄S. Вычислено, %: C 61.99; H 4.59; N 4.25.

6-Пропил-5-фенил-4-(этоксикарбонил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновая кислота (3f). Выход 1.47 г (82%), желтый порошок, т. пл. 205–206 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1677, 1708 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.68 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.12 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.61–1.64 (2H, м, CH₂); 3.85 (2H, т, *J* = 7.2, NCH₂); 4.07 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂); 7.41–7.49 (5H, м, H Ph); 7.86 (1H, с, H-3). Протоны группы COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.8; 14.0; 21.4; 48.2; 59.2; 106.3; 125.2; 128.0; 128.6; 128.7; 129.0; 130.3; 130.7; 138.3; 145.8; 162.6; 163.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 358 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 64.06; H 5.47; N 4.06. C₁₉H₁₉NO₄S. Вычислено, %: C 63.85; H 5.36; N 3.92.

Синтез этил-6-алкил-5-метил(фенил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоксилатов 4a–e (общая методика). К раствору 5 ммоль пиррола **1a–d** в 10 мл ДМФА добавляют 0.46 г (5 ммоль) тиогликолевой кислоты **2a** и 2.08 г (15 ммоль) сухого K₂CO₃. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в 10 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 80% водного EtOH.

Этил-5,6-диметил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбонилат (4a). Выход 0.83 г (74%), белый порошок, т. пл. 105–106 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1723 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 2.59 (3H, с, CH₃); 3.63 (3H, с, NCH₃); 4.22 (2H, д, *J* = 6.8, OCH₂); 7.10 (2H, с, H-2,3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.:

12.0; 14.9; 33.5; 59.3; 104.5; 119.3; 119.6; 129.0; 134.9; 142.7; 164.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 59.37; Н 5.77; N 6.10. $C_{11}H_{13}NO_2S$. Вычислено, %: С 59.17; Н 5.87; N 6.27.

Этил-5-метил-6-пропил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоксилат (4b). Выход 0.91 г (72%), белый порошок, т. пл. 85–86 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1727 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.31 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.78–1.89 (2H, м, CH_2); 2.62 (3H, с, CH_3); 3.98 (2H, т, $J = 7.0$, NCH_2); 4.24 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2); 7.11 (2H, с, H-2,3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.0; 11.5; 14.4; 21.9; 47.5; 58.8; 104.0; 118.8; 119.3; 128.9; 133.5; 141.9; 164.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 61.82; Н 6.72; N 5.42. $C_{13}H_{17}NO_2S$. Вычислено, %: С 62.12; Н 6.82; N 5.57.

Этил-6-бутил-5-метил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоксилат (4c). Выход 0.97 г (73%), белый порошок, т. пл. 79 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1726 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.22–1.32 (5H, м, CH_3 , CH_2); 1.66–1.72 (2H, м, CH_2); 2.60 (3H, с, CH_3); 3.99 (2H, т, $J = 7.6$, NCH_2); 4.22 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2); 7.06 (1H, д, $J = 5.2$, H-3); 7.10 (1H, д, $J = 5.2$, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.4; 13.5; 14.4; 19.4; 30.6; 45.8; 58.8; 104.1; 118.8; 119.2; 128.9; 133.4; 141.7; 164.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 63.10; Н 7.13; N 6.07. $C_{14}H_{19}NO_2S$. Вычислено, %: С 63.36; Н 7.22; N 5.98.

Этил-6-бензил-5-метил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоксилат (4d). Выход 1.13 г (75%), белый порошок, т. пл. 86–87 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1722 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 2.65 (3H, с, CH_3); 4.22 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2); 5.29 (2H, с, NCH_2); 7.06 (1H, д, $J = 4.2$, H-3); 7.10 (1H, д, $J = 4.2$, H-2); 7.16 (2H, д, $J = 7.2$, H Ph); 7.28–7.36 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.7; 14.4; 49.4; 59.0; 104.5; 118.6; 119.8; 127.4; 127.9; 128.8; 129.7; 133.9; 135.6; 142.0; 164.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.99; Н 5.62; N 4.79. $C_{17}H_{17}NO_2S$. Вычислено, %: С 68.20; Н 5.72; N 4.68.

Этил-6-метил-5-фенил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоксилат (4e). Выход 1.10 г (77%), белый порошок, т. пл. 79 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1719 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 3.51 (3H, с, NCH_3); 4.07 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2); 7.23 (2H, с, H-2,3); 7.43–7.48 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1; 34.1; 58.9; 105.0; 118.9; 120.3; 127.8; 128.6; 129.1; 130.8; 130.9; 135.9; 143.7; 163.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.60; Н 5.37; N 5.02. $C_{16}H_{15}NO_2S$. Вычислено, %: С 67.34; Н 5.30; N 4.91.

Синтез 6-алкил-5-метил(фенил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоновых кислот 5a–f (общая методика). К раствору 3 ммоль 4-(этоксикарбонил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2-карбоновой кислоты **3a–f** (метод I) или тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоксилата **7a–f** (метод II) в 10 мл смеси $EtOH-H_2O$, 3:1 добавляют 0.72 г (30 ммоль) LiOH (в случае соединений **3a–f**) или 1.44 г (60 ммоль) LiOH (в случае соединений **7a–f**). Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч (в случае соединений **3a–f**) или 5 ч (случае соединений **7a–f**), растворитель упаривают

при пониженном давлении, полученный остаток растворяют в 20 мл 1% водного KOH, фильтруют, фильтрат подкисляют 10% HCl до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 50% водной AcOH.

5,6-Диметил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоновая кислота (5a). Выход 0.53 г (74%, метод I), 0.47 г (65%, метод II), белый порошок, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1688 (C=O), 2477–2649 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.59 (3H, с, CH_3); 3.85 (3H, с, NCH_3); 7.72 (1H, с, H-3). Протоны групп COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.6; 46.4; 104.9; 124.3; 127.1; 127.9; 136.8; 144.7; 163.2; 164.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 240 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 49.97; Н 3.71; N 6.00. $C_{10}H_9NO_4S$. Вычислено, %: С 50.20; Н 3.79; N 5.85.

5-Метил-6-пропил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоновая кислота (5b). Выход 0.63 г (78%, метод I), 0.55 г (69%, метод II), белый порошок, т. пл. 220–221 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1692 (C=O), 2463–2662 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.86 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.74–1.79 (2H, м, CH_2); 2.62 (3H, с, CH_3); 4.02 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 7.72 (1H, с, H-3); 12.52 (2H, уш. с, 2COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.1; 11.5; 21.8; 47.6; 105.7; 125.2; 127.5; 128.7; 135.6; 144.1; 164.0; 165.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 54.17; Н 5.01; N 5.30. $C_{12}H_{13}NO_4S$. Вычислено, %: С 53.92; Н 4.90; N 5.24.

6-Бутил-5-метил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоновая кислота (5c). Выход 0.63 г (75%, метод I), 0.59 г (70%, метод II), белый порошок, т. пл. 207–209 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1692 (C=O), 2463–2651 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.24–1.30 (2H, м, CH_2); 1.69–1.75 (2H, м, CH_2); 2.62 (3H, с, CH_3); 4.04 (2H, т, $J = 7.6$, NCH_2); 7.71 (1H, с, H-3). Протоны групп COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.2; 13.3; 19.2; 30.2; 45.8; 104.6; 124.6; 127.6; 128.6; 137.0; 143.4; 163.7; 164.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 55.27; Н 5.28; N 5.10. $C_{13}H_{15}NO_4S$. Вычислено, %: С 55.50; Н 5.37; N 4.98.

6-Бензил-5-метил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоновая кислота (5d). Выход 0.71 г (75%, метод I), 0.67 г (71%, метод II), белый порошок, т. пл. 207–209 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1685 (C=O), 2457–2648 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (3H, с, CH_3); 5.31 (2H, с, NCH_2); 7.23 (2H, д, $J = 6.8$, H Ph); 7.34–7.39 (3H, м, H Ph); 7.73 (1H, с, H-3). Протоны групп COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 49.7; 56.3; 105.4; 124.9; 127.7; 128.1; 128.3; 128.8; 129.0; 134.2; 137.6; 144.2; 162.8; 163.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 61.17; Н 4.08; N 4.50. $C_{16}H_{13}NO_4S$. Вычислено, %: С 60.94; Н 4.16; N 4.44.

6-Метил-5-фенил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоновая кислота (5e). Выход 0.75 г (83%, метод I), 0.68 г (75%, метод II), белый порошок, т. пл. 245–246 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1687 (C=O), 2480–2635 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.50 (3H, с, NCH_3); 7.45–7.49

(5H, м, Н Ph); 7.85 (1H, с, Н-3). Протоны групп COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.2; 106.8; 125.6; 128.0; 128.3; 128.9; 129.1; 130.4; 130.8; 139.6; 145.5; 163.9; 164.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.90; Н 3.76; N 4.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.79; Н 3.68; N 4.65.

6-Пропил-5-фенил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоновая кислота (5f). Выход 0.77 г (78%, метод I), 0.71 г (72%, метод II), белый порошок, т. пл. 248–250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1682 (C=O), 2471–2653 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.66 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.57–1.62 (2H, м, CH_2); 3.81 (2H, т, $J = 6.8$, NCH_2); 7.41–7.48 (5H, м, Н Ph); 7.84 (1H, с, Н-3). Протоны групп COOH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.3; 46.4; 58.1; 104.7; 124.9; 126.9; 128.3; 128.4; 128.6; 128.9; 134.7; 136.9; 144.1; 162.2; 162.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 62.27; Н 4.50; N 4.10. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 61.99; Н 4.59; N 4.25.

Синтез 6-алкил-5-метил(фенил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоновых кислот 6a–d (общая методика). К раствору 3 ммоль карбоксилата 4a–c, e в 10 мл смеси EtOH–H₂O, 3:1 добавляют 0.72 г (30 ммоль) LiOH. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, растворитель выпаривают при пониженном давлении, полученный остаток растворяют в 20 мл 1% KOH, фильтруют, фильтрат подкисляют 10% HCl до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 50% водной AcOH.

5,6-Диметил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоновая кислота (6a). Выход 0.44 г (75%), белый порошок, т. пл. 220–222 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1679 (C=O), 2545–2705 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (3H, с, CH_3); 3.62 (3H, с, NCH_3); 7.06 (1H, д, $J = 4.8$, Н-3); 7.09 (1H, д, $J = 4.8$, Н-2); 11.87 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.5; 33.0; 104.7; 118.8; 118.9; 129.0; 134.3; 142.0; 165.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.18; Н 4.56; N 7.03. $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.37; Н 4.65; N 7.17.

5-Метил-6-пропил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоновая кислота (6b). Выход 0.52 г (77%), белый порошок, т. пл. 195–196 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1685 (C=O), 2551–2726 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.74–1.80 (2H, м, CH_2); 2.58 (3H, с, CH_3); 3.97 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 7.05 (1H, д, $J = 5.2$, Н-3); 7.11 (1H, д, $J = 5.2$, Н-2); 11.78 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.0; 11.5; 21.9; 47.5; 104.7; 118.8; 119.0; 129.4; 133.3; 141.7; 165.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.98; Н 5.76; N 6.43. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.17; Н 5.87; N 6.27.

6-Бутил-5-метил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоновая кислота (6c). Выход 0.54 г (76%), белый порошок, т. пл. 195–196 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1689 (C=O), 2525–2717 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.26–1.31 (2H, м, CH_2); 1.71–1.75 (2H, м, CH_2); 2.59 (3H, с, CH_3); 4.00 (2H, т, $J = 6.8$, NCH_2); 7.05 (1H, д, $J = 5.2$, Н-3); 7.11 (1H, д, $J = 5.2$, Н-2); 11.91

(1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.5; 13.5; 19.4; 30.6; 45.7; 104.7; 118.8; 119.0; 129.3; 133.3; 141.6; 165.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 61.00; Н 6.26; N 6.03. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 60.73; Н 6.37; N 5.90.

6-Метил-5-фенил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-4-карбоновая кислота (6d). Выход 0.63 г (81%), белый порошок, т. пл. 160–161 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1693 (C=O), 2544–2694 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.47 (3H, с, NCH_3); 7.19 (1H, д, $J = 5.2$, Н-3); 7.22 (1H, д, $J = 5.2$, Н-2); 7.42–7.47 (5H, м, Н Ph); 11.81 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.1; 105.7; 119.1; 120.0; 127.8; 128.5; 129.6; 130.9; 131.1; 135.8; 143.5; 164.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 65.09; Н 4.21; N 5.60. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.35; Н 4.31; N 5.44.

Синтез диэтил-6-алкил-5-метил(фенил)-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоксилатов 7a–f (общая методика). К раствору 5 ммоль пиррола 1a–f в 10 мл абсолютного EtOH добавляют 0.68 г (10 ммоль) EtONa и 0.60 г (5 ммоль) этилового эфира тиогликолевой кислоты 2b. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, затем выливают в 10 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 80% водного EtOH.

Диэтил-5,6-диметил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоксилат (7a). Выход 1.30 г (88%), светло-желтый порошок, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1683, 1702 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.32 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 2.58 (3H, с, CH_3); 3.63 (3H, с, NCH_3); 4.24 (2H, д, $J = 6.8$, OCH_2); 4.28 (2H, д, $J = 6.8$, OCH_2); 7.70 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.5; 14.2; 14.4; 33.1; 59.2; 60.7; 104.9; 125.3; 125.8; 127.7; 138.7; 144.9; 162.5; 164.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.78; Н 5.69; N 4.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 56.93; Н 5.80; N 4.74.

Диэтил-5-метил-6-пропил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоксилат (7b). Выход 1.43 г (88%), светло-желтый порошок, т. пл. 89–90 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1689, 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.84 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.26–1.33 (6H, м, 2 CH_3); 1.74–1.79 (2H, м, CH_2); 2.64 (3H, с, CH_3); 4.04 (2H, д, $J = 7.2$, NCH_2); 4.23–4.30 (4H, м, 2 OCH_2); 7.75 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.0; 11.5; 14.2; 14.4; 21.7; 47.7; 59.2; 60.8; 100.0; 125.3; 126.0; 128.1; 137.9; 144.7; 162.4; 163.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.18; Н 6.47; N 4.18. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.42; Н 6.54; N 4.33.

Диэтил-6-бутил-5-метил-6H-тиено[2,3-*b*]пиррол-2,4-дикарбоксилат (7c). Выход 1.39 г (82%), светло-желтый порошок, т. пл. 70 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1687, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.29–1.35 (8H, м, 2 CH_3 , CH_2); 1.68–1.72 (2H, м, CH_2); 2.63 (3H, с, CH_3); 4.04 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 4.25–4.30 (4H, м, 2 CH_2O); 7.77 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.7; 12.0; 12.1; 14.7; 14.9; 47.0; 49.8; 59.7; 125.1; 125.2; 128.3; 129.3; 144.7; 164.4; 165.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Найдено, %: С 60.33; Н 6.77; N 4.02. $C_{17}H_{23}NO_4S$. Вычислено, %: С 60.51; Н 6.87; N 4.15.

Диэтил-6-бензил-5-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2,4-дикарбоксилат (7d). Выход 1.58 г (85%), светло-желтый порошок, т. пл. 105–106 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690, 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.31 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 2.69 (3H, с, CH_3); 4.21–4.28 (4H, м, $2OCH_2$); 5.32 (2H, с, CH_2); 7.22 (2H, д, $J = 7.2$, Н Ph); 7.32–7.39 (3H, м, Н Ph); 7.75 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.5; 13.9; 14.1; 49.5; 59.3; 60.7; 105.0; 124.8; 126.2; 127.6; 128.0; 128.1; 128.6; 134.4; 137.6; 144.3; 161.9; 163.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 372 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 64.82; Н 5.62; N 3.68. $C_{20}H_{21}NO_4S$. Вычислено, %: С 64.67; Н 5.70; N 3.77.

Диэтил-6-метил-5-фенил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2,4-дикарбоксилат (7e). Выход 1.43 г (80%), светло-желтый порошок, т. пл. 109–110 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1681, 1700 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.32 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.54 (3H, с, NCH_3); 4.09 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2); 4.32 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2); 7.14–7.49 (5H, м, Н Ph); 7.89 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1; 14.2; 34.3; 59.3; 61.0; 106.1; 125.6; 126.9; 127.9; 128.3; 129.1; 130.0; 130.7; 139.8; 146.1; 162.4; 162.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 358 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 63.68; Н 5.47; N 4.01. $C_{19}H_{19}NO_4S$. Вычислено, %: С 63.85; Н 5.36; N 3.92.

Диэтил-6-пропил-5-фенил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2,4-дикарбоксилат (7f). Выход 1.54 г (80%), светло-желтый порошок, т. пл. 99–100 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1684, 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.69 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.11 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.33 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.61–1.65 (2H, м, CH_2); 3.85 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 4.08 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2); 4.31 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2); 7.42–7.51 (5H, м, Н Ph); 7.91 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.8; 14.0; 14.2; 21.4; 48.2; 59.2; 60.9; 106.4; 125.4; 127.1; 128.0; 128.6; 129.0; 130.3; 130.6; 138.5; 146.1; 162.3; 162.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 386 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 65.18; Н 5.97; N 3.71. $C_{21}H_{23}NO_4S$. Вычислено, %: С 65.43; Н 6.01; N 3.63.

Этил-2-метил-4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (9). К суспензии 3.34 г (20 ммоль) 2-метил-5-оксо-4,5-дигидропиррол-3-карбоксилата **8** в 2.92 г (40 ммоль) ДМФА при перемешивании и охлаждении до 0–5 °С добавляют 24.48 г (160 ммоль) $POCl_3$. Полученную смесь нагревают на водяной бане при 90 °С в течение 8 ч. Избыток $POCl_3$ удаляют при пониженном давлении, к остатку прибавляют 20 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтрат экстрагируют $EtOAc$ (3 × 20 мл), экстракт упаривают при пониженном давлении, остаток объединяют с осадком. Полученный продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент гексан– $EtOAc$, 1:1), а затем кристаллизуют из 60% водного $EtOH$. Выход 2.81 г (65%), светло-желтый порошок, т. пл. 167–168 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1693, 1705 (C=O), 3227 (N–H). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 2.99 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2); 10.21 (1H, с, $CH=O$); 12.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.:

12.6; 14.1; 59.7; 111.3; 118.2; 118.4; 136.0; 186.2. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 216 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 50.28; Н 4.76; N 6.42. $C_9H_{10}ClNO_3$. Вычислено, %: С 50.13; Н 4.67; N 6.50.

Список литературы

- Whittamore, P. R. O.; Addie, M. S.; Bennett, S. N. L.; Birch, A. M.; Butters, M.; Godfrey, L.; Kenny, P. W.; Morley, A. D.; Murray, P. M.; Oikonomakos, N. G.; Otterbein, L. R.; Pannifer, A. D.; Parker, J. S.; Readman, K.; Siedlecki, P. S.; Schofield, P.; Stocker, A.; Taylor, M. J.; Townsend, L. A.; Whalley, D. P.; Whitehouse, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5567.
- Birch, A. M.; Kenny, P. W.; Oikonomakos, N. G.; Otterbein, L.; Schofield, P.; Whittamore, P. R. O.; Whalley, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 394.
- Birch, A. M.; Johnstone, G.; Plowright, A. T.; Simpson, I. WO Patent 2006082401A1.
- Bennett, S. N. L.; Simpson, I. WO Patent 2005020986A1.
- Birch, A. M.; Morley, A. D.; Stocker, A.; Whittamore, P. R. Q. WO Patent 2003074532A1.
- Bartlett, J. B.; Freeman, S.; Kenny, P.; Morley, A.; Whittamore, P. US Patent 20030232875A1.
- Sartori, L.; Mercurio, C.; Amigoni, F.; Cappa, A.; Fagá, G.; Fottori, R.; Legnagli, E.; Ciossani, G.; Mattevi, A.; Meroni, G.; Moretti, L.; Cecatiello, V.; Pasqualato, S.; Romussi, A.; Thaler, F.; Trifiró, P.; Villa, M.; Vultaggio, S.; Botrugno, O. A.; Dessanti, P.; Minucci, S.; Zagarri, E.; Caretoni, D.; Iuzzolino, L.; Varasi, M.; Vianello, P. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1673.
- Sparey, T.; Abeywickrema, P.; Almond, S.; Brandon, N.; Byrne, N.; Campbell, A.; Hutson, P. H.; Jacobson, M.; Jones, B.; Munshi, S.; Pascarella, D.; Pike, A.; Prasad, G. S.; Sachs, N.; Sakatis, M.; Sardana, V.; Venkatraman, S.; Young, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3386.
- Ching, K.-C.; Tran, T. N. Q.; Amrun, S. N.; Kam, Y.-W.; Ng, L. F. P.; Chai, C. L. L. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3165.
- Venable, J. D.; Cai, H.; Chai, W.; Dvorak, C. A.; Grice, C. A.; Jablonowski, J. A.; Shah, C. R.; Kwok, A. K.; Ly, K. S.; Pio, B.; Wei, J.; Desai, P. J.; Jiang, W.; Nguyen, S.; Ling, P.; Wilson, S. J.; Dunford, P. J.; Thurmond, R. L.; Lovenberg, T. W.; Karlsson, L.; Carruthers, N. I.; Edwards, J. P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8289.
- Arnould, J.-C.; Harris, C. S.; Jones, P. WO Patent 2005080402A1.
- Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synlett* **2001**, 1731.
- Cai, Q.; Li, Z.; Wei, J.; Ha, C.; Pei, D.; Ding, K. *Chem. Commun.* **2009**, 7581.
- Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557.
- Wei, H.; Cai, J.; Sun, M.; Ji, M. *Heteroat. Chem.* **2007**, *18*, 236.
- Malancona, S.; Hernando, J. I. M.; Attenni, B.; Ontoria, J. M.; Narjes, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1625.
- Bonafoux, D.; Abibi, A.; Bettencourt, B.; Burchat, A.; Ericsson, A.; Harris, C. M.; Kebede, T.; Morytko, M.; McPherson, M.; Wallace, G.; Wu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1861.
- Metten, B.; Kostermans, M.; Van Baelen, G.; Smet, M.; Dehaen, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6018.
- Barman, G.; Ray, J. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 218.
- Olsen, R. K.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 184.
- Lovren, F.; Gaon, I. D.; Bobarevic, B. *Pharmazie* **1992**, *47*, 773.