

Органічна хімія

УДК 547.735+547.78

МЕТОДИ СИНТЕЗУ АЗОЛАНЕЛЬОВАНИХ ТІОФЕНІВ

О. Шийка

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: shiyka.olya@gmail.com*

Розглянуто головні методи конструювання тіофенів, анельованих азольними циклами. На багатьох прикладах, включаючи тієно[2,3-*b*]піразоли, тієно[3,4-*b*]піразоли, тієно[3,2-*c*]піразоли, тієно[2,3-*d*]імідазоли, тієно[3,4-*d*]імідазоли, тієноізоксазоли, тієно[2,3-*d*]1,3-тіазоли, тієно[3,2-*d*]-1,3-тіазоли, тієно[3,4-*d*]тіазоли, тієно[2,3-*d*]ізотіазоли, тієно[3,2-*d*]ізотіазоли та тієно[3,4-*d*]ізотіазоли, розкрито можливі способи одержання, головні недоліки, перспективи та обмеження.

Ключові слова: тіофен, азоланельовані системи, реакції циклізації.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.239>

Значний інтерес до хімії конденсованих гетероциклічних систем на основі тіофену зумовлений можливістю їх практичного використання в медицині та техніці [1–12]. Хоча хімія тіофену є доволі добре вивченою [1], проте продовжує активно розвиватися, а похідні тіофену все частіше застосовують як зручні структурні блоки в реакціях крос-сполучення з використанням перехідних металів як каталізаторів, які надзвичайно розвинулись за останні 15–20 років і сьогодні є основою для синтезу більшості оліго- і політіофенів [2]. Політіофени посідають окрему вагому нішу як нові функціональні матеріали [3]. Багато робіт присвячено їх широкому застосуванню, зокрема, в органічних світлодіодах (OLED) [4], органічних польових транзисторах (OFETs) [5], хемосенсорних [6], біосенсорних [7] та електрохромних пристроях [8]. Крім того, функціоналізація оліготіофенів допомогла розробити матеріали з особливими електронними властивостями, які зумовлені модифікацією як самого каркасу, так і функціональних груп [9].

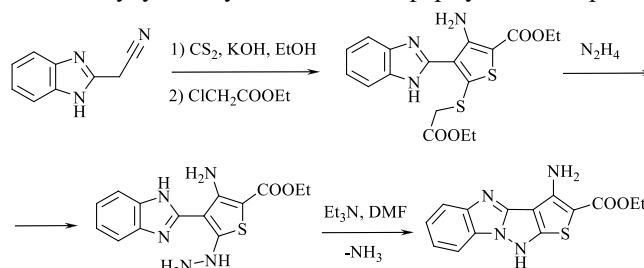
Кардинально відмінним напрямом дослідження похідних тіофену є пошук на їх основі нових біологічно активних сполук як перспективних лікарських засобів, що є одним з пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної, медичної та органічної хімії. Зокрема, нещодавно [10] продемонстровано, що 2-амінотіофени є важливими п'ятичленними гетероциклічними структурними блоками для синтезу біологічно активних гетероциклів, кон'югатів та інших похідних. Поглиблене дослідження біологічної активності 2-амінотіофенів або їх 2-N-заміщених аналогів обумовлене різноманітними механізмами їх дії, наприклад, фармакофорними та фармакокінетичними властивостями. Більше того, сполуки на основі 2-амінотіофенів

використовують як перспективні селективні інгібітори, рецептори та модулятори в медичній хімії та демонструють ефективні фармакологічні властивості у дослідженнях на різних клінічних фазах відповідних захворювань [10]. Особливу увагу серед біологічно активних анельованих похідних тіофену приділяють тієнопіримідинам, оскільки піримідини з анельованими п'ятичленними циклами є біозостерними аналогами пуринових основ – природних гетероциклічних сполук, які беруть участь у важливих фізіологічних процесах. Практично усі агоністи їх рецепторів, синтезовані дотепер, структурно пов'язані з пуриновими основами. Можливість поєднання тіофенової та піримідинової платформ в одній конденсованій гетеросистемі спричинює поглиблені дослідження цього типу сполук [11, 12].

Незважаючи на високий інтерес науковців до сполук тіофену, досі малодослідженими залишаються такі їх анельовані похідні як тієнопіразоли, тієноімідазоли, тієнотіазоли, тієноізотіазоли.

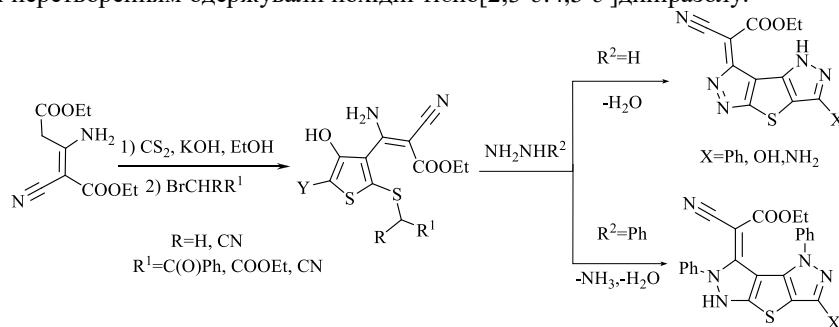
Тієно[2,3-*b*]піразоли

У літературі описано два головні методи синтезу зазначених тієнопіразолів. Перший полягає у використанні гідразинових похідних тіофену, які під час нагрівання елімінують молекулу аміаку з одночасним формуванням піразольного циклу.

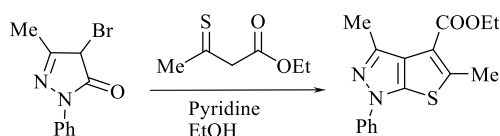


Як вихідні реагенти, автори праці [13] використовували бензімідазоацетонітрил, який у послідовній взаємодії з сірковуглецем в основному середовищі та етиловим естером хлороцтової кислоти дозволяє одержати тіольні похідні тіофену, які під дією гідразингідрату вступають в реакцію нуклеофільного заміщення, формуючи відповідні гідразинові похідні. Під час їх нагрівання в ДМФА простежується елімінування аміаку та закриття піразольного циклу з утворенням конденсованої системи бензо[*d*]імідазо[3,2;2,3]піразоло[5,4:2,3]тіофену.

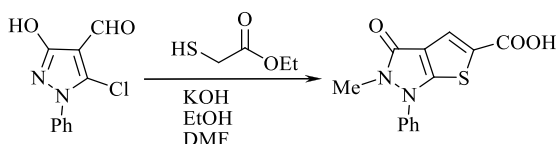
Аналогічний підхід використано в іншій праці [14], де в реакцію з сірковуглецем вводили діетиловий естер 3-аміно-2-ціано-2-пентендіової кислоти, а подальша взаємодія з гідразин-гідратом або фенілгідрaziном приводила до циклізації з елімінуванням води або води й аміаку та відповідного автоокиснення. Завдяки таким перетворенням одержували похідні тієно[2,3-*c*:4,5-*c'*]дипіразолу:



Інша стратегія синтезу тієнопіразолів ґрунтується на взаємодії функціоналізованих похідних піразолонів – 4-бромопіразолону або 4-форміл-5-хлоропіразолу – з меркаптопохідними. Наприклад, у праці [15] описано циклоконденсацію 4-бromo-3-метил-1-феніл-піразол-5-ону з естером 3-тіоксобутанової кислоти за наявності піридину, що завершувалась утворенням тієно[2,3-*b*]піразольної системи:

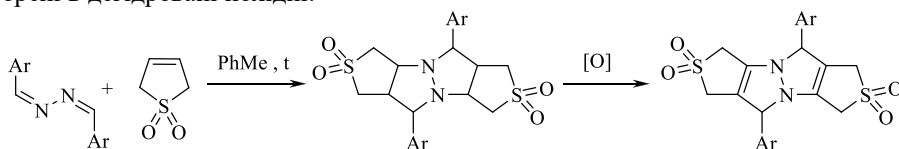


Автори праці [16] запропонували синтез тієно[2,3-*b*]піразолів реакцією β-хлоральдегідів піразолу з етиловим естером меркаптооцтової кислоти. Відтак, останні два підходи продемонстровано тільки як поодинокі приклади без дослідження впливу замісників на будову кінцевих продуктів та ефективність методів загалом.



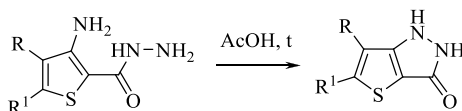
Тієно[3,4-*b*]піразоли

Описано лише один підхід до конструювання ізомерної системи тієно[3,4-*b*]піразолу. Методологія перехресного “criss-cross” циклоприєднання реалізована для сульфоленів та альдазинів [17], унаслідок чого виділено насичені тієно[3',4':4,5]піразоло[1,2-*a*]тієно[3,4-*c*]піразоли, які завдяки реакції окиснення були перетворені в дегідровані похідні:

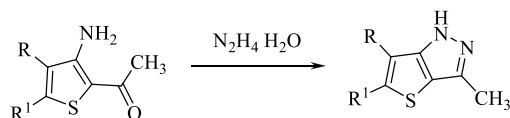


Тієно[3,2-*c*]піразоли

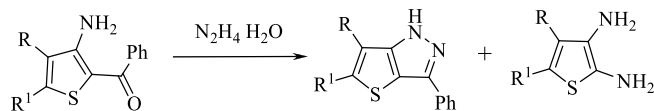
Для одержання такої системи, зазвичай, використовують три методи. Під час нагрівання 3-аміно-2-гідразидотіофенів в оцтовій кислоті простежували закриття циклу з одночасним елімуванням аміаку [18–21]:



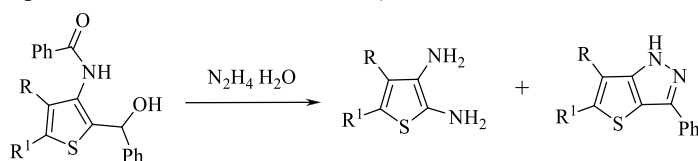
У взаємодії 3-аміно-2-ацилзаміщених тіофенів з гідразингідратом також формується циклічна система тієно[3,2-*c*]піразолу [18]:



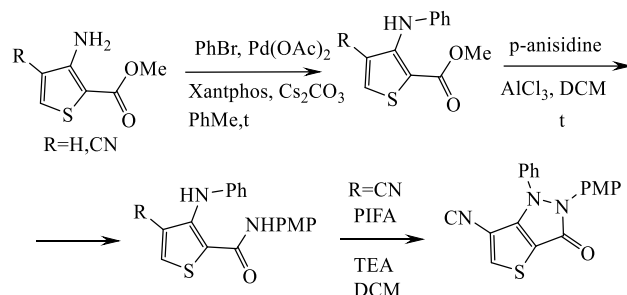
Варто зауважити, що при використанні у цій реакції 3-аміно-2-бензоїлтіофенів [22] утворювався ще і 2,3-діамінотіофен як мінорний продукт.



Цікаво, що у взаємодії N-[2-гідрокси(феніл)метил]тіофен-3-іл)бензамідів з гідразингідратом основним продуктом був 2,3-діамінотіофен, натомість тієно[3,2-с]піразол утворювався незначною кількістю (вихід $\leq 5,5\%$):

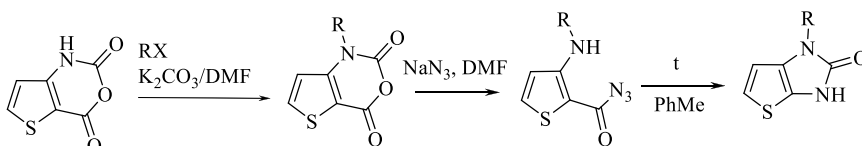


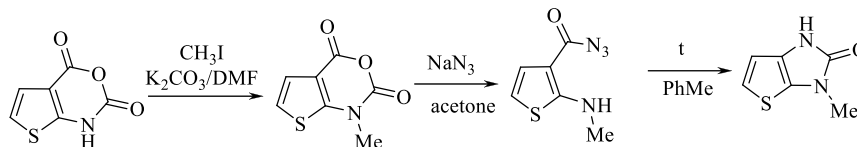
Звернімо увагу на метод одержання тієно[3,2-с]піразолів, описаний авторами [23], де вихідними реагентами слугували метил-3-аміно-2-тіофен-карбоксилати, які вводили в паладій каталізовану реакцію N-арилування, а далі одержані сполуки з хорошими виходами трансформовано у відповідні ароматичні аміди. Неочікуваним виявився результат взаємодії останніх з феніліодо[бис(трифлуороацетатом)] (PIFA), оскільки здебільшого відбувалася повна деградація вихідних реагентів. Лише у випадку використання похідних тіофену з нітрільним замісником у тіофеновому ядрі вдалося виділити з хорошим виходом циклічний тієнопіразолон. Зменшення окисного потенціалу тіофенового циклу завдяки електроноакцепторній ціаногрупі сприяло окисненню за атомом нітрогену й перебігу реакції циклізації.



Тієно[2,3-d]імідазоли

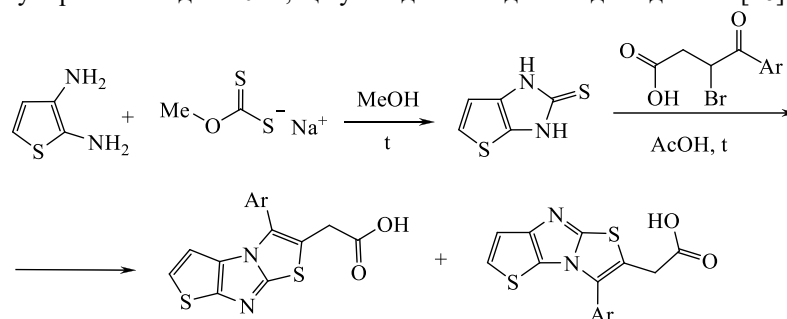
Виокремимо ще один метод синтезу тієно[2,3-d]імідазолів за допомогою перегрупування Курціуса. Реакцією алкілювання та наступним нагріванням з натрій азидом вихідні ізомерні тієнооксазини (ангідриди) були перетворені у відповідні тієноїлазиди, які в умовах перегрупування Курціуса з хорошими виходами приводили до N-заміщених тієно[2,3-d]імідазолонів [24].



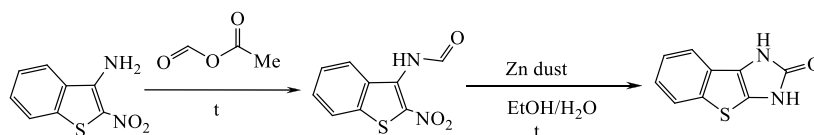


Для тієноїлазидів із замісниками в тієфеновому ядрі такий підхід описано в [25].

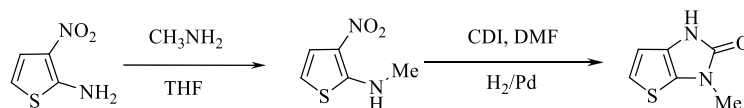
Інша спроба синтезу похідних тієно[2,3-*d*]імідазолів полягала у взаємодії свіжоперегнаного доволі нестабільного 2,3-діамінотієфену з натрійметилксантогенатом в автоклаві при нагріванні з утворенням тієно[2,3-*d*]імідазоліону із задовільним виходом. Останній циклізується з β -бромокислотами, утворюючи ізомерні продукти з сумарним виходом 20 %, що ускладнило подальші дослідження [26]:



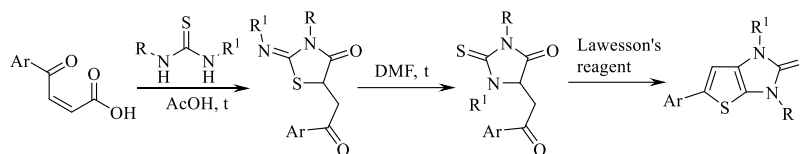
Крім того, опубліковано спосіб синтезу похідних тієно[2,3-*d*]імідазолів, де вихідними реагентами слугували 2,3-діамінотієфени або їхні прототиби [27, 28]. Зокрема, 3-аміно-2-нітробензотієфен у реакції зі змішаним ангідридом оцтової та мурашиної кислот перетворювався в 3-формамідо-2-нітробензотієфен, відновленням якого дрібнодисперсним цинком у водно-етанольній суміші одержали з мізерним виходом тієно[2,3-*d*]імідазолон.



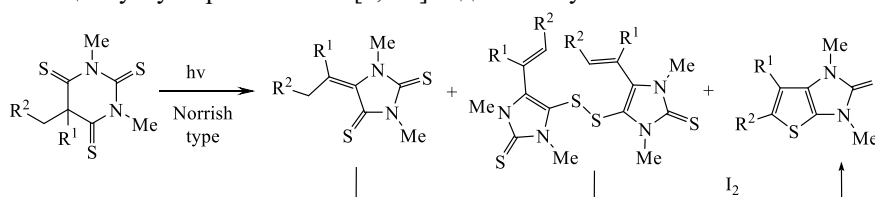
В іншій публікації [27] для синтезу 2,3-діамінотієфенів використано 2-хлоро-3-нітротієфен. Проте реакція нуклеофільного заміщення і подальша взаємодія з карбонілдіімідазолом (CDI) та наступним відновленням воднем на паладієвому каталізаторі дозволила лише з невисокими виходами (30 %) одержати цільову анельовану систему тієно[2,3-*d*]імідазолону.



В іншій методології [29] вихідними реагентами слугували заміщені тієосечовини та 3-ароїлпропенові кислоти, які вступали в реакцію циклоприсяднання з утворенням 1,3-тіазолідинів, під час нагрівання яких у ДМФА відбувалося перегрупування і з реакційного середовища виділили 2-тієоксиімідазолідини, які при нагріванні з реагентом Лавессона циклізувались із формуванням тієно[2,3-*d*]імідазолонової системи:

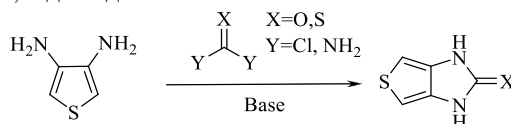


Цікавий метод фотохімічної рециклізації тритіобарбітуратів за першим типом реакції Норіша запропонували автори праці [30]. Опромінення тіобарбітуратів приводило до утворення суміші тіогідантоїнів та імідазолінтіофену як мінорного продукту. Проте після обробки йодом тіогідантоїнів відбувалося закриття тіофенового циклу з утворенням тісно[2,3-*d*]імідазолтіону.

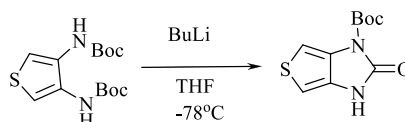


Тісно[3,4-*d*]імідазоли

Більшість опублікованих методів синтезу тісно[3,4-*d*]імідазолів ґрунтується на конденсації похідних 3,4-діамінотіофену із карбонільними сполуками. Наприклад, використання авторами праць [31–35] як карбонільну компоненту фосген, сечовину або їх тіоаналогів з високими виходами дозволило виділити тісно[3,4-*d*]імідазолони або тісно[3,4-*d*]імідазолтіони, відповідно.



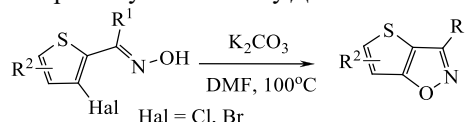
У разі *Boc*-заміщених 3,4-діамінотіофенів закриття імідазольного циклу проводили за допомогою металоорганічних сполук, наприклад, BuLi [35, 36]:



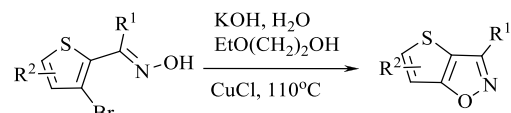
Тісноізоксазоли

Цей тип гетероциклічних похідних тіофену досліджений дуже мало, що відобразилось лише у декількох працях. Зокрема, описано поодинокі приклади конструювання тісно[2,3-*d*]ізоксазолу, тісно[3,2-*d*]ізоксазолу та тісно[3,4-*c*]ізоксазолу.

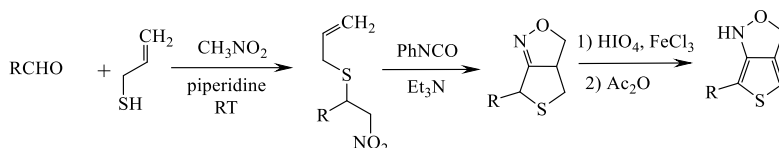
Для синтезу тісно[2,3-*d*]ізоксазолу та тісно[3,2-*d*]ізоксазолу [37] 3-бромотіофен-2-кетоксим або 2-хлоротіофен-3-кетоксим піддавали дії калій карбонату в киплячому ДМФА.



Тієно[2,3-*d*]ізоксазольний цикл сформований із оксимів за їх нагрівання з водним розчином калій гідроксиду в 2-етоксигетанолі за наявності купрум(I) хлориду [38].

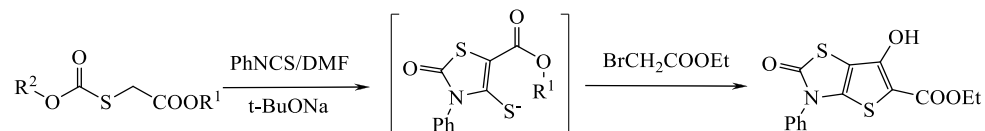


Ефективний підхід до синтезу тієно[3,4-*c*]ізоксазольних похідних полягає у взаємодії ненасичених нітросульфідів з фенілізоціаном та подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією [39]. Проте механізм такого перетворення через потенційну стадію генерування *in situ* нітрилоксидів з подальшим [3+2]-циклоприєднанням до олефінових фрагментів ґрунтується на ранніх дослідженнях та потребує більш детального вивчення.

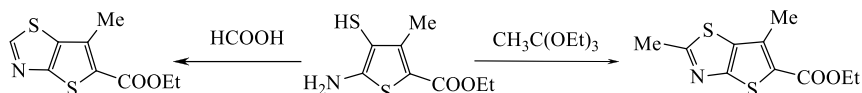


Тієно[2,3-*d*]-1,3-тіазоли

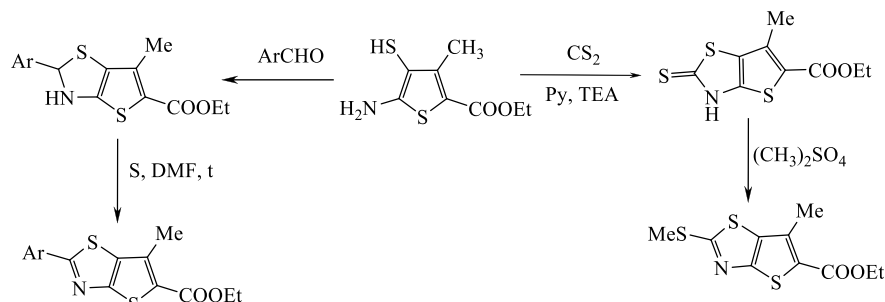
Поєднання в одній структурі тіазолідонового та тіофенового циклів є перспективним з погляду біологічної активності, що й зумовило дослідження в області синтезу цього типу сполук. Описано чимало способів, що дають змогу із задовільними або високими виходами отримувати похідні тієно[2,3-*d*]-1,3-тіазолів. Для цієї цілі автори праці [40] використали реакцію α -тіокарбаніонів з арилізоціанатами з подальшим алкілюванням бромоацетатом.



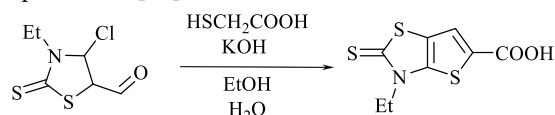
Декілька підходів до тієно[2,3-*d*]-1,3-тіазольних похідних запропоновано у [41]. Зокрема, етил 5-аміно-4-меркапто-3-метилтіофен-2-карбоксілат у взаємодії з мурашиною кислотою або триметилортоацетатом утворював незаміщений або метилзаміщений тієно[2,3-*d*]-1,3-тіазол, відповідно:



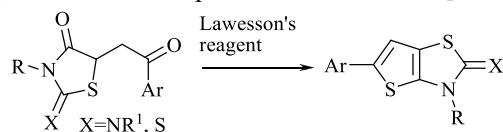
Конденсація етил 5-аміно-4-меркапто-3-метилтіофен-2-карбоксілату з ароматичними альдегідами з подальшою дегідрогенізацією елементарною сіркою сформовано приводить до арилзаміщених тієнотіазолів. Взаємодія аміомеркаптотіофену з сірковуглецем із наступним алкілюванням диметилсульфатом завершується утворенням похідної тієно[2,3-*d*]-1,3-тіазолу [41].



Інший спосіб утворення 3-етил-2-тіокситієно[2,3-*d*]тіазолін-5-карбонової кислоти полягає у взаємодії 4-хлоро-3-етил-5-формілітіазолін-2-тіону з тіогліколевою кислотою в лужному середовищі [42].

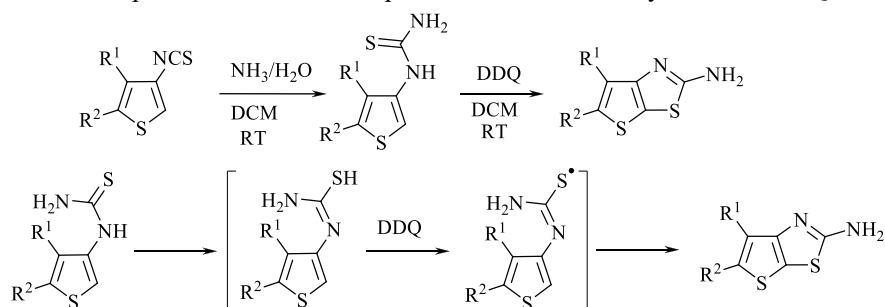


Ще один метод синтезу такої гетероциклічної системи полягає у тіонуванні іміно- або тіопохідних 1,3-тіазолідинів з реактивом Лавессона [29, 43].

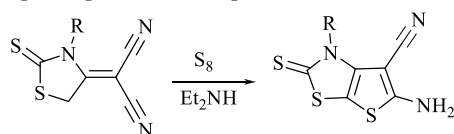


Тієно[3,2-*d*]-1,3-тіазоли

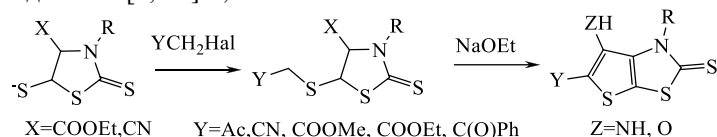
Для ізомерної системи тієно[3,2-*d*]тіазолу наведено декілька прикладів її синтезу. Нещодавно автори [44] запропонували використання окиснювальної циклізації тієнілтіосечовин під дією 2,3-дихлоро-5,6-диціанобензохінону (DDQ) в дихлорометані за кімнатної температури. Тієнілтіосечовини одержано перемішуванням високореакційноздатних тієнілізотіоціанатів у дихлорометані з аміаком. Нижче наведено вірогідний механізм закриття тіазольного циклу під дією DDQ:



Взаємодією ненасичених гемінальних динітрилів із сіркою за наявності діетиламіну одержано тієно[3,2-*d*]тіазолтіони [45]:

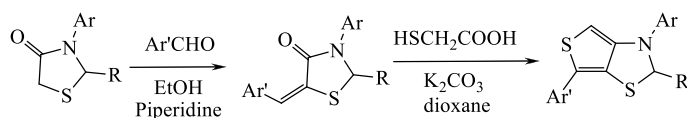


Описано також метод синтезу таких сполук за допомогою циклізації Дікмана або Торпе залежно від замісника у вихідних *S*-алкільованих 1,3-тіазолонах [46], які під дією етилату натрію вступали в реакцію циклізації і з високими виходами утворювали похідні тієно[3,2-*d*]-1,3-тіазолів:

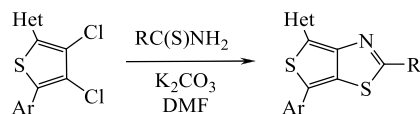


Тієно[3,4-*d*]тіазоли

Відомо лише два приклади конструювання тієно[3,4-*d*]тіазольної системи. Автори [47] використали приєднання тіоглікової кислоти до бензиліденових похідних 1,3-тіазолідину і з високим виходом виділили тієно[3,4-*d*]тіазол:

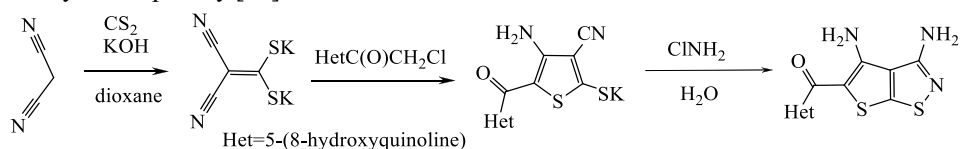


Інший спосіб [48] полягає у взаємодії заміщеного дихлоротіофену з тіоамідами в ДМФА за наявності каталітичної кількості K_2CO_3 .

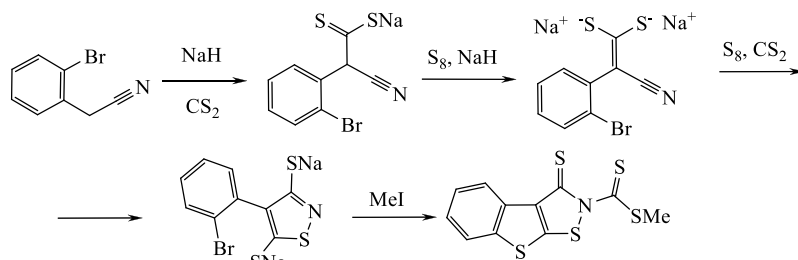


Тієно[2,3-*d*]ізотіазоли

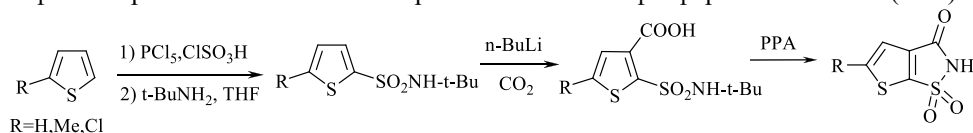
Для формування тієно[2,3-*d*]ізотіазольного каркасу використовують декілька підходів. Зокрема, відомий спосіб його конструювання з 3-ціано-тіофен-2-калій тіолату та хлораміну [49].



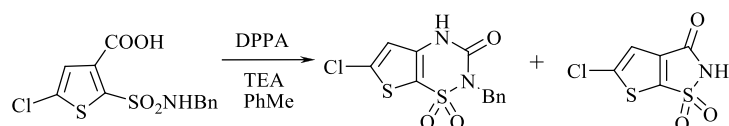
Описано метод одержання тієно[2,3-*d*]ізотіазолу з *орто*-бромбензилціаніду, який перетворювали в ізотіазоліон. Наявність атома бром у *орто*-положенні дало змогу провести циклізацію при нагріванні з метиліодидом та одержати цільовий продукт із виходом 18 % [50].



На основі тіофену автори праць [51, 52] показали можливість закриття тієно[2,3-*d*]ізотіазольного циклу під час оброблення 2-(*N*-терт-бутил)-сульфамойл-тіофен-3-карбонової кислоти свіжоприготовленою поліфосфорною кислотою (PPA).

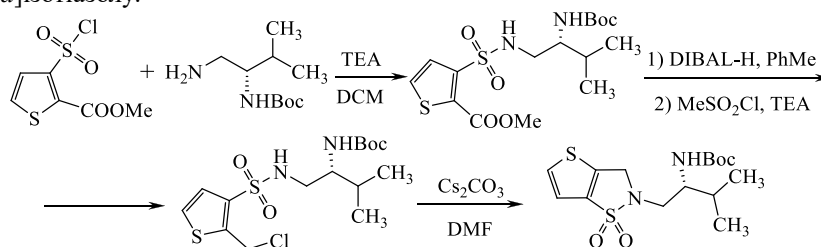


Варто зауважити, що під час використання на останній стадії замість поліфосфорної кислоти дифенілфосфорилазиду і триетиламіну при нагріванні у толуені утворюється суміш бензилтієнодіазиу (38 %) та тієноізотіазолу (26 %) [53].



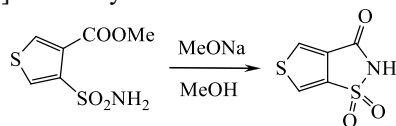
Тієно[3,2-*d*]ізотіазоли

Нещодавно з'ясовано, що похідні тієно[3,2-*d*]ізотіазолу є потенційними інгібіторами NS3 протеази (вірус гепатиту С). В літературі описано лише один метод їх синтезу [54, 55] на основі 2-карбометокси-3-тіофенсульфоніл хлориду, який перетворювали у відповідний сульфамід. Подальшим відновленням естерної групи в тієнофеновому ядрі до гідроксильної та її заміщенням хлором під дією метансульфонілхлориду отримували 2-(хлорометил)тієфен-3-сульфамід, який при нагріванні в ДМФА зазнавав внутрішньомолекулярну циклізацію з утворенням тієно[3,2-*d*]ізотіазолу.



Тієно[3,4-*d*]ізотіазол

Описано лише один приклад одержання сахаринових аналогів оксотієно[3,4-*d*]ізотіазол 1,1-діоксидів [56, 57]. Наприклад, під час нагрівання естеру 4-сульфамойл-3-тієфенкарбонової кислоти з метилатом натрію в киплячому метанолі вдалося виділити похідну тієно[3,4-*d*]ізотіазолу.



Отже, систематизовано різні синтетичні підходи до анельованих п'ятичленних нітрогеновмісних тієфенів, розвиток хімії яких значною мірою обумовлений їх потенційною біологічною активністю. Сьогодні найбільш перспективною методологією їх синтезу є мультикомпонентні каскадні гетероциклізації, що дають змогу конструювати функціоналізовані похідні та анельовані аналоги.

1. *Gronowitz S.* Thiophene and its derivatives, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, ed; A. Weissberger and E. C. Taylor, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985–1992. Vol. 44. Pt. 1–5.
2. *Diedrich F., Stang P. J. (eds.)*. *Metal Catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH. Weinheim, 1998; 2006.
3. *Perepichka I. F., Perepichka D. F. (eds.)*. *Handbook of Thiophene-Based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2009.
4. *Perepichka I. F., Perepichka D. F., Meng H. et al.* Light emitting polythiophenes // *Adv. Mater.* 2005. Vol. 17. P. 2281–2305. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.200500461>
5. *Ong B. S., Wu Y., Liu P. et al.* High-performance semiconducting polythiophenes for organic thin-film transistors // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126. P. 3378–3379. DOI: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja039772w>
6. *Holliday B. J., Swager T. M.* Conducting metallopolymers: the roles of molecular architecture and redox matching // *Chem. Commun.* 2005. P. 23–36. DOI: <http://doi.org/10.1039/B408479A>
7. *Rockel H., Huber J., Gleiter R. et al.* Synthesis of functionalized poly(dithienylpyrrole) derivatives and their application in amperometric biosensors // *Adv. Mater.* 1994. Vol. 6. P. 568–571. <https://doi.org/10.1002/adma.19940060708>
8. *Welsh D. M., Kumar A., Meijer E. W. et al.* Enhanced contrast ratio and rapid switching in electrochromics based on poly(3,4-propylenedioxythiophene) derivatives // *Adv. Mater.* 1999. Vol. 11. P. 1379–1382. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4095\(199911\)11:16<1379::AID-ADMA1379>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4095(199911)11:16<1379::AID-ADMA1379>3.0.CO;2-Q)
9. *Garnier F.* Functionalized conducting polymers – towards intelligent materials // *Adv. Mater.* 1989. Vol. 1. P. 117–121. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.198905131>
10. *Bozorov K., Nie L. F., Zhao J. et al.* 2-Aminothiophene scaffolds: Diverse biological and pharmacological attributes in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 465–493. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.039>
11. *Litvinov V. P.* Thienopyrimidines: synthesis, properties, and biological activity // *Russ. Chem. Bull.* 2004. Vol. 53. P. 487–516. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:RUCB.0000035630.75564.2b>
12. *Wilding B., Klempier N.* Newest Developments in the Preparation of Thieno[2,3-d]pyrimidines // *Org. Prep. Proc. Int.* 2017. Vol. 49. No. 3. P. 183–215. DOI: <https://doi.org/10.1080/00304948.2017.1320513>
13. *Wardakhan W. W.* A one-pot synthesis of thiophenes and their annulated derivatives with potential pharmaceutical interest / W. W. Wardakhan // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2006. Vol. 181. No. 9. P. 2051–2061. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426500600605749>
14. *Sherif S. M., Abdel-Sayed N. I., El-Kousy S. M. et al.* 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. Vol. 126. No. 5. P. 601–608. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00807435>
15. *Shindy H. A., El-Maghraby M. A., Eissa F. M.* Novel cyanine dyes: Synthesis, characterization and photosensitization-structure correlation // *J. Chin. Chem. Soc-Taipei.* 2002. Vol. 49. No. 6. P. 1061–1068. <https://doi.org/10.1002/jccs.200200153>

16. *Koshelev, Yu. N., Kvitko I. Ya., Efros L. S.* Transfer of the effect of substituents in thieno[3,2-d]pyrazole // *J. Org. Chem. USSR*. 1972. Vol. 8 P. 1789–1793. (English Translation)
17. *Ghabrial S. S.* Reactions with sulfolenes II. “Criss-Cross” addition of aldehydes: synthesis of several new annelated pyrazolo[1,2-a]pyrazole derivatives // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1993. Vol. 84. P. 17–22.
DOI: <http://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01714>
18. *Attaby F. A., Elneairy M. A. A., Elsayed M. S.* Synthesis and antimicrobial evaluation of several new pyridine, thienopyridine and pyridothienopyrazole derivatives // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1999. Vol. 14. P. 49–64.
DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02976546>
19. *Bakhite E. A., Abdel-Rahman A. E., Mohamed O. S.* et al. Synthesis and reactions of some new heterocyclic compounds containing the thienylthieno[2,3-b]pyridine moiety // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2004. Vol. 179. N 10. P. 1983–2006. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426500490467147>
20. *Elneairy M. A. A., Gad-Elkareem M. A. M., Abdel-Fattah A. M.* Thieno[2,3-b]pyridine-2-carbohydrazide in polyheterocyclic synthesis: The synthesis of pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine, pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d][1,2,3]triazine, and pyrazolyl, oxadiazolyl thieno[2,3-b]pyridine derivatives // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2006. Vol. 181. No. 6. P. 1451–1466. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426500500330828>
21. *Eldin S. M.* Cyanothioacetamide and its derivatives in heterocyclic synthesis: A new route for the synthesis of several pyridine and thieno[2,3-b]pyridine derivatives and their biological evaluation // *Z. Naturforsch. B Chem. Sci.* 1999. Vol. 54. N 5. P. 674–680. DOI: <https://doi.org/10.1515/znb-1999-0517>
22. *Lipunov M. M., Kaigorodova E. A., Konyushkin L. D.* et al. Synthesis and reactivity of thieno[2,3-b]pyridine-2,3-diamine // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007. Vol. 43. No. 9. P. 1189–1196. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-007-0182-y>
23. *Correa A., Tellitu I., Dominguez E.* et al. An advantageous synthesis of new indazolone and pyrazolone derivatives // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. No. 48. P. 11100–11105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.031>
24. *Fabis F., Jolivet-Fouchet S., Rault S.* Efficient synthesis of N1- or N3-substituted thieno[2,3-d]imidazol-2-ones // *Tetrahedron*. 1999. Vol. 55. No. 19. P. 6167–6174. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00285-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00285-9)
25. *Aly A. A., Behalo M. S.* Efficient synthesis of thieno[2,3-d]pyrimidines and related fused systems // *J. Chem. Res.* 2010. Vol. 10. P. 571–575.
DOI: <https://doi.org/10.3184/030823410X12863009209478>
26. *Binder D., Pyerin M., Schnait H.* Synthesis of thienoimidazothiazoles // *J. Heterocycl. Chem.* 1998. Vol. 35. No. 4. P. 923–926. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570350423>
27. Pat. WO2009/058728 Thiazole derivatives as protein kinase inhibitors / Schering Corporation (US). PCT/US2008/081316; fill. date 27.10.2008; publ. date 07.05.2009. 141 p. Priority (US). N 60/983,327 from 29.10.2007.
28. *Preston P. N., Sood S. K.* Approaches to the synthesis of 1*H*-[1]benzothieno[2,3-d]imidazoles and thieno[2,3-d]imidazoles // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. Bio-Org. Chem.* (1972–1999). 1976. P. 80–83. DOI: <http://doi.org/10.1039/P19760000080>

29. *El-Aasar N. K., Saied K. F.* Synthesis of new thiazolidine and imidazolidine derivatives of pharmacological interest // *J. Heterocycl. Chem.* 2008. Vol. 45. No. 3. P. 645–652. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570450302>
30. *Takechi H., Takahashi H., Machida M.* Photochemistry of the nitrogen-thiocarbonyl systems – 32. Photochemical transformation of trithiobarbiturate into thiohydantoin and imidazolino-thiophene derivatives // *Heterocycles.* 1999. Vol. 50. No. 1. P. 159–168. DOI: <http://doi.org/10.1039/B408387C>
31. *Manceau M., Bundgaard E., Carle J. E.* et al. Photochemical stability of π -conjugated polymers for polymersolar cells: a rule of thumb // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21. No. 12. P. 4132–4141. DOI: <http://doi.org/10.1039/C0JM03105D>
32. *Cheney L. C., Piening J. R.* Derivatives of 2'-Keto-3,4-imidazolidothiophene // *JACS.* 1945. Vol. 67. P. 2252–2254. DOI: <http://doi.org/10.1021/ja01228a064>
33. Pat. EP0237248 A2 2-[(2-Pyridyl)methylsulfinyl]thienoimidazoles and related compounds as antiulcer agents / Pfizer Incorporation (US). EP19870301828; fill. date 03.03.87; publ. date 16.09.87. Bulletin 87/38. 13 p. Priority (US). N PCT/US86/00496 from 07.03.1986.
34. Pat. US20070282099 A1 Heterocyclic fused imidazolone, dioxolone, imidazolethione and dioxolethione monomers / Zahn S., Ford M. E. (US). US 11/446,075; fill. date 02.06.2007; publ. date 06.12.2007. 13 p. Priority (US). 06.12.2007.
35. Pat. US8519150 B2 π -electron conjugated compound, manufacturing method therefor, and π -electron conjugated polymer obtained using same / Kuraray Co., Ltd. (JP). PCT/JP2009/067936; fill. date 16.10.2009; publ. date 22.04.2010. 33 p. Priority (US). No. US 2011/0201777 A1 from 19.08.2011.
36. *Brugier D., Outurquin F., Paulmier C.* α -Substitution of β -thienylcarbamates: alkylation, vinylation and Pd-catalyzed coupling reactions // *Tetrahedron.* 2000. Vol. 56. No. 19. P. 2985–2993. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00173-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00173-3)
37. *Binder D., Noe C. R., Baumann K.* et al. Thiophen als strukturelement physiologisch aktiver substanzen, 17. Mitt. Thienoisoxazole durch nukleophile substitution // *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.).* 1988. Vol. 321. P. 391–395. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.19883210704>
38. Pat. EP 0221414A1 Antihypertensive thieno-isoxazoles and -pyrazoles, a process and intermediates for their preparation and their use as medicaments / Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated (US). 86114314.; fill. date 16.10.86; publ. date 13.05.87. Bulletin 87/20. 73 p. Priority (US). No. 791019 from 24.10.1985.
39. *Pistara V., Corsaro A., Chiacchio M. A.* et al. Synthesis of new 2-substituted 3-amino-4-hydroxymethylthiophenes through intramolecular nitrile oxide cycloaddition processes and N,O-bond cleavage // *ARKIVOC.* 2011. Vol. 6. P. 270–285. DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.618>
40. *Doelling W., Vogt A., Sperk K.* et al. Reaktionen von α -thiocarbanionen mit arylisothiocyanaten // *Synthesis.* 1990. No. 7. P. 621–623. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-1990-26961>
41. *Gewald K., Hain U., Madlenscha M.* 2,3-Heterokondensierte Thiophene aus substituiertem 2-Aminothiophen-3-thiol // *J. Prakt. Chem.* 1988. Vol. 330. No. 6. P. 866–872. DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19883300604>
42. *Kvitko I. Ya.* Synthesis of derivatives of thieno[2,3-c]pyrazole and thieno[2,3-d]thiazoline // *Chem. Heterocycl. Comp.* 1969. Vol. 5. No. 4. P. 567–568. DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19883300604>

43. *Omar M. T., El-Aasar N. K., Saied K. F.* A One-Pot synthesis of 2,3-dihydro-2-thioxothieno[2,3-*d*]thiazoles // *Synthesis*. 2001. No. 3. P. 413–418.
DOI: <http://doi.org/10.1021/jo0712087>
44. *Revelant G., Hesse S., Kirsch G.* Synthesis of novel 2-aminothieno[3,2-*d*]thiazoles and selenolo[3,2-*d*]thiazoles // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. No. 48. P. 9352–9357.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.134>
45. *Kandeel M. M.* Somereactionson 2-(2-thioxo-4-oxo-thiazolidin-3-yl)-6-(4-nitrophenyl-thio)benzthiazole // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2000. Vol. 156. P. 225–238. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426500008045006>
46. *Augustin M., Doelling W., Kindt P.* Eine neue Synthese von Thieno[3,2-*d*]thiazol-Derivaten // *Z. Chem.* 1990. Vol. 30. No. 1. P. 18–19.
DOI: <https://doi.org/10.1002/zfch.19900300105>
47. *Ali T. E., Abdel-Rahman R. M.* Synthesis and antioxidant activities of some novel fluorinated spiro[oxindole-thiazolidine] fused with sulfur and phosphorus heterocycles // *J. Sulfur Chem.* 2014. Vol. 35. No. 4. P. 399–411.
DOI: <https://doi.org/10.1080/17415993.2014.896363>
48. *Rangnekar D. W., Mavlankar S. V.* Synthesis of novel *c*-hetero-fused thiophene derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. Vol. 28. No. 5. P. 1449–1451.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570280544>
49. *Khalil Y., Gaber A.-M.* Synthesis and reactions of some new 5-carbonyl(4-amino-3-cyano-2-substitutedthiophene-5-yl)-8-hydroxyquinolineaspossibleantimicrobialagents (Part I) // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2000. Vol. 162. P. 65–80. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426500008076531>
50. *Rudorf W.-D., Schierhorn M. A., Augustin M.* Zur Reaktion von *o*-Halogenbenzylcyaniden mit Schwefelkohlenstoff und Phenylisothiocyanat // *J. Prakt. Chem.* 1979. Vol. 321. P. 1021–1028. DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19793210618>
51. Pat. US4233333 A 4,5-Dimethyl-thieno[3,2-*d*]isothiazolo-3(2H)-one-1,1-dioxides, compositions, and methods of use as a sweetener / Boehringer Ingelheim GmbH (DE). US 05/952958; fill. date 20.10.1978; publ. date 11.11.1980. 141 p. Priority (DE). 05.11.1977.
52. *Unterhalt M.* 2,3-Dihydro-3-oxo-thienoisothiazole 1,1-dioxides and their 3-thioxo derivatives // *Pharmazie*. 1994. Vol. 49. No. 2–3. P. 115–117.
53. *Arranz E., Diaz J. A., Ingate S. T.* et al. Novel 1,1,3-Trioxo-2*H*,4*H*-thieno[3,4-*e*][1,2,4]thiadiazine derivatives as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41. N 21. P. 4109–4117. DOI: <http://doi.org/10.1021/jm9802012>
54. Pat. WO2005/085242 Novel ketoamides with cyclic p4's as inhibitors of ns3 serine protease of hepatitis c virus / Schering Corporation (US). PCT/US2005/005924; fill. date 24.02.2005; publ. date 15.09.2005. 282 p. Priority (US). No. 60/548,506 from 27.02.2004.
55. *Chen K. X., Vibulbhan B., Yang W.* et al. Novel potent inhibitors of hepatitis C virus (HCV) NS3 protease with cyclic sulfonyl P3 cappings / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. No. 4. P. 1105–1109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.111>
56. *Rossy P. A., Hoffmann W., Mueller N.* Aromatization of dihydrothiophenes. Thiophenesaccharin: a sweet surprise // *J. Org. Chem.* 1980. Vol. 45. No. 4. P. 617–620. DOI: <http://doi.org/10.1021/jo01292a012>

57. Pat. US4028373 A Thiophene saccharines / BASF Aktiengesellschaft (DE). US 05/609,623; fill. date 02.09.1975; publ. date 07.06.1997. 8 p. Priority (AT). 16.09.1974.

METHODS FOR THE PREPATION OF AZOLO-FUSED SYSTEMS WITH THIOPHENE CORE

O. Shyyka

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: shyyka.olya@gmail.com*

Bibliographic study of literature describing the methods for the construction of fused nitrogen-containing heterocyclic systems with thiophene core, their reactivity and properties is presented. Annulated thiophene systems have attracted remarkable interest and have been investigated theoretically and experimentally, owing to their various practical applications. Fused heterocyclic derivatives with a thiophene core continue to attract considerable attention because of their great practical usefulness, primarily, due to a very wide spectrum of biological activities. Moreover, numerous publications reporting diverse aspects of the chemistry of fused thiophenes unequivocally confirm the growing interest in their material chemistry. There is a great interest among specialized chemists, biologists and pharmacists in developing of new efficient synthesis for the formation of novel fused heterocycles. Azolo- and azyno-thiophenes are bioisosters to the natural purine bases, which could be the basis for successful drug rational structure design.

However, synthesis of diverse heterocyclic molecules from the readily available starting materials in a cost and time-effective manner is an enduring challenge for organic chemists. Due to the importance of fused heterocyclic derivatives with thophene ring the development of new synthetic paths for their preparation is still of interest.

The main methods for the construction of fused five-membered nitrogen-containing systems with thiophene core are considered. On a number of examples, including thieno[2,3-*b*] pyrazoles, thieno[3,4-*b*]pyrazoles, thieno[3,2-*c*]pyrazoles, thieno[2,3-*d*]imidazoles, thieno[3,4-*d*]imidazoles, thienoisoxazoles, thieno[2,3-*d*]-1,3-thiazoles, thieno[3,2-*d*]-1,3-thiazoles, thieno[3,4-*d*]thiazoles, thieno[2,3-*d*]isothiazoles, thieno[3,2-*d*]isothiazoles and thieno[3,4-*d*] isothiazoles possible synthetic path of obtaining, the main disadvantages, prospects and limitations are discussed.

Keywords: thiophene, azolo-fused thiophene systems, cyclization reactions.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017
Прийнята до друку 11.04.2018