



**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

**FARMACIJOS
FAKULTETAS**

Indrė Jaglinskaitė

**MODIFIKUOTŲ ULLMANN REAKCIJŲ PRITAIKYMAS
N-PAKEISTŲ BENZO[*b*]TIOFENO-2-METILKARBOKSILATO
JUNGINIŲ SINTEZĖJE**

Baigiamasis magistro projektas

Vadovas
Dr. Vilija Kriščiūnienė

KAUNAS, 2018

**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

**FARMACIJOS
FAKULTETAS**

**MODIFIKUOTŲ ULLMANN REAKCIJŲ PRITAIKYMAS
N-PAKEISTŲ BENZO[*b*]TIOFENO-2-METILKARBOKSILATO
JUNGINIŲ SINTEZĖJE**

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (kodas 628F10001)

Vadovas

Dr. Vilija Kriščiūnienė

Recenzentas

Dr. Greta Ragaitė

Projektą atliko

Indrė Jaglinskaitė

KAUNAS, 2018



**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Indrė Jaglinskaitė

Studijų programa Medicininė chemija (kodas 628F10001)

„Modifikuotų Ullmann reakcijų pritaikymas *N*-pakeistų benzo[*b*]tiofeno-
2-metilkarboksilato junginių sintezėje“

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2018 m. birželio mėn. 04 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Indrės Jaglinskaitės** Baigiamasis projektas tema „Modifikuotų Ullmann reakcijų pritaikymas *N*-pakeistų benzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato junginių sintezėje“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Turinys

Ižanga.....	9
1.Literatūros apžvalga	10
1.1 Tiofeno arilaminų biologinis aktyvumas ir sintezė	10
1.2 Benzo[<i>b</i>]tiofeno arilaminų biologinis aktyvumas ir sintezė.....	12
1.3 Modifikuotos Ullmann vario katalizės reakcijos	16
1.3.1 Heterociklinių arilaminų gavimas, vario katalizuojamų reakcijų metu.....	17
1.3.2 Heterociklinių arilaminų gavimas, Cu katalizuojamų reakcijų metu, veikiant mikrobangų spinduliuote	19
Literatūros išvados	21
2.Medžiagos ir jų tyrimo metodai	22
3.Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	35
3.1 Pradinio 3-aminobenzo[<i>b</i>]tiofen-2-metilkarboksilato sintezė	35
3.2 C-N ryšio formavimo reakcijų optimizavimas	35
3.3 <i>N</i> -arilintų benzo[<i>b</i>]tiofen-2-metilkarboksilato junginių sintezė	46
Išvados	53
Literatūros sąrašas	54

Jaglinskaitė, Indrė. Modifikuotų Ullmann reakcijų pritaikymas *N*-pakeistų benzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato junginių sintezėje. *Chemijos magistro* Baigiamasis projektas / vadovė dr. Vilija Kriščiūnienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Farmacijos fakultetas.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: *N*-arilinimas, vario katalizė, *L*-prolinas, benzo[*b*]tiofenas.

Kaunas, 2018. 58 p.

SANTRAUKA

Benzo[*b*]tiofeno žiedą turintys junginiai yra svarbūs dėl jų įvairaus biologinio aktyvumo. Šios heterociklinės medžiagos pasižymi priešvėžinėmis, antioksidacinėmis, priešuždegiminėmis ir priešgrybelinėmis savybėmis, dėl ko įvairūs benzo[*b*]tiofeno dariniai yra perspektyvūs junginiai ieškant naujų vaistų molekulių.

Nustatyta, kad nebrangios, ore stabilios vario (I) jodido ir *L*-prolino katalitinės sistemos panaudojimas stipriai supaprastina 3-aminobenzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato *N*-arilinimą veikiant aromatiniais jodidais, turinčiais įvairias funkcines grupes. Šiame darbe apibūdintos veiksmingos, vario katalizuojamos Ullmann tipo, švelniomis sąlygomis vykstančios C-N ryšio formavimo reakcijos minėtiems heterocikliniams junginiams.

Jaglinskaitė, Indrė. *Application Of Modified Ullmann Reactions In The Synthesis Of N-Substituted Methyl Benzo[b]thiophene-2-carboxylate Compounds: Master's thesis in Chemistry* / supervisor dr. Vilija Kriščiūnienė. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; The Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *N*-arylation, copper catalysis, *L*-proline, benzo[b]thiophene.

Kaunas, 2018, 58 p.

SUMMARY

Benzo[b]thiophene ring containing compounds are of great importance because of their diverse biological activities. These heterocyclic substances have antitumor, antioxidative, anti-inflammatory and antifungal properties. Therefore, benzo[b]thiophene derivatives are promising compounds as new drug molecules in drug design.

The *N*-arylation of methyl 3-aminobenzo[b]thiophene-2-carboxylate with a variety of functional group substituted aryl iodides was found to be greatly simplified by inexpensive, air-stable, catalyst systems, combining catalytic copper iodide salt with a set of structurally simple *L*-proline ligand. Mild, efficient, copper-catalyzed Ullmann type C-N coupling procedures for mentioned heterocyclic compounds were described in this work.

Santrumpos ir fizikiniai matavimo vienetai

^{13}C BMR	anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas
^1H BMR	protonų branduolių magnetinis rezonansas
ACN	acetonitrilas
AIBN	azobisisobutironitrilas
Ar	aromatika
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'binaftilo ligandas
BT	benzo[<i>b</i>]tiofenas
EA	elektronų akceptorinė funkcinė grupė
Et	etilo radikalas
d	dupletas
dd	dubleto dubletas
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimetiletildiaminas
DMF	dimetilformamidas
DMSO	dimetilsulfoksidas
ekv.	ekvivalentas
EtOH	etanolis
Hex	heksanas
K-fos	4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilksantenas
kamb. t.	kambario temperatūra
L	ligandas
m	multipletas
m.d.	milijoninės dalys
m/z	masės ir krūvio santykis
MB	mikrobangų spinduliuotė
Me	metilo radikalas
MeOH	metanolis
min.	minutė
ml	mililitras
mmol	milimoliai
NMP	<i>N</i> -metilpirolidinas
Nu	nukleofilas
Ph	fenilo radikalas
PhNCS	fenilizotiocianatas

pl	platus
prask.	praskiesta
r.	rūgštis
s	singletas
TBAB	tetra- <i>n</i> -butilamonio bromidas
td	tripleto dubletas
TEA	trietanolamins
THF	tetrahidrofuranas
T _{lyd.}	lydymosi temperatūra (Celsijais)
UV	ultravioletinė spinduliuotė
val.	valanda
vir.t.	virimo temperatūra
W	vatas
δ	cheminis poslinkis milijoninėmis dalimis
ν	bangos skaičius atvirkštiniais centimetrais (cm ⁻¹)

Ižanga

Pastaruju metu mokslininkai didelį dėmesį skiria *N*-arilintų heterociklinių aminų gavimui. Jų paplitimas biologiškai svarbiuose natūraliuose produktuose ir farmacijoje išpopuliarino šių medžiagų sintezę [1–7]. Pirmosios Ullmann tipo C-N ryšio formavimo reakcijos pradėtos taikyti prieš šimtą metų [33]. Tačiau, dėl griežtų reakcijos sąlygų ir mažų reakcijos produktų išeigų, imta ieškoti kitų paprastesnių *N*-arilinimo metodų. Dažniausiai naudojami būdai yra pereinamųjų metalų katalizuojamos nukleofilinio pakeitimo reakcijos [32, 35-37]. Be to, pastaruju metu plačiai pradėtos taikyti modifikuotos Ullmann kryžminio jungimo reakcijų sąlygos [37-38].

Vieni iš svarbių heterociklų – aminobenzo[*b*]tiofeno dariniai. Benzo[*b*]tiofeno žiedas yra farmakologiškai patrauklus taikynys dėl įvairių biologinių savybių, tokių kaip priešvėžinių, priešgrybelinių, antioksidacinių bei antimikrobinių [7,10–12]. Be to, šie aromatiniai junginiai geba inhibuoti fermentų veiklą: tubulino polimerizaciją ir histonų deacilazės (HDAC6) aktyvumą [8, 13]. Įvairūs aminobenzo[*b*]tiofeno dariniai gaunami oksidacijos [9], radikalinės ciklizacijos [14] bei arilhalogenidų amininimo būdu [15]. *N*-pakeisti benzo[*b*]tiofeno dariniai mokslinėje literatūroje aptinkami retai, o pastarųjų sintezė dažniausiai vykdoma paladžio katalizės metodu. [8 ,9, 11].

Tokia benzo[*b*]tiofeno medžiagų biologinių savybių įvairovė lėmė šių heterociklų pasirinkimą tolimesnei sintezei. Šiame darbe optimizuotos *N*-pakeistų 3-aminobenzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilatų sintezės sąlygos. Be to, literatūroje nėra informacijos apie *N*-arilintų benzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato junginių sintezę Ullmann tipo katalizės būdu.

Darbo tikslas – optimizuoti *N*-pakeistų 3-aminobenzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato darinių sintezę.

Darbo uždaviniai:

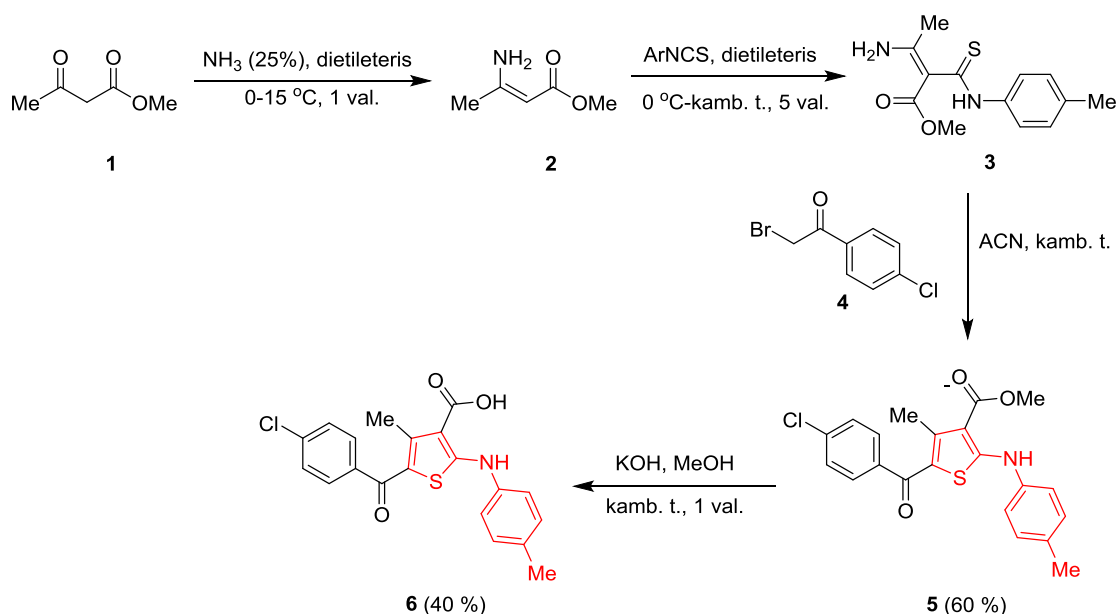
- Susintetinti pradinį 3-aminobenzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilatą.
- Optimizuoti vario katalizuojamų kryžminio jungimo reakcijų sąlygas.
- Ištirti 3-aminobenzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato sąveiką su įvairiais ariljodidais, susintetinant *N*-pakeistus benzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato darinius.
- Įrodyti gautų *N*-aril-3-aminobenzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato junginių struktūrą.

1. Literatūros apžvalga

1.1 Tiofeno arilaminų biologinis aktyvumas ir sintezė

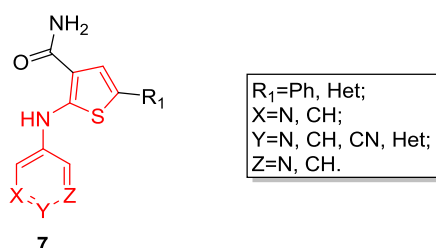
Tiofeno žiedas – heterociklinės struktūros fragmentas, randamas daugelio farmakologiškai svarbių junginių sudėtyje. Dėka biologinio aktyvumo, šie dariniai plačiai sintetunami, ieškoma naujų bei optimizuotų sintezės būdų.

K. I. Molvi ir bendraautoriai [1] atliko keturių stadijų tetrapakeistų tiofenų sintezę (žr. 1.1 schema) ir ištyrė jų biologinį aktyvumą. Rezultatai atskleidė, kad gauti junginiai **5** ir **6** pasižymi analgezinėmis savybėmis.



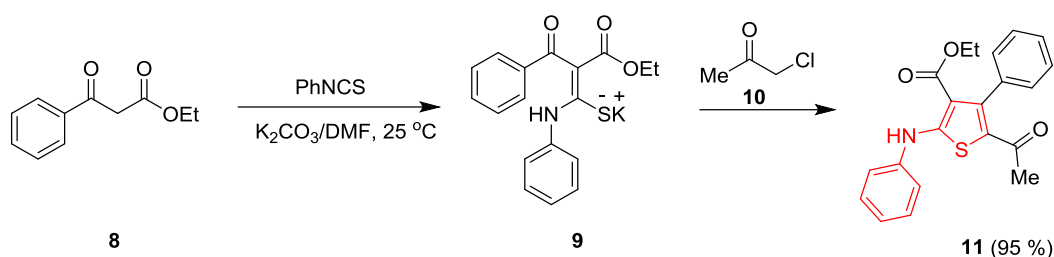
1.1 schema. Analgetinį aktyvumą turinčių junginių sintezė

Taip pat arilinti tiofenaminai geba inhibuoti tam tikrus fermentus. Darbe [2] nustatyta, jog šį fragmentą turintys junginiai (žr. 1.1 pav.) slopina Janus kinazių (JAK1, JAK2, JAK3) veiklą žinduolių organizme. Dėl šios priežasties jie yra naudingi mieloproliferacinių sutrikimų bei vėžio gydyme.



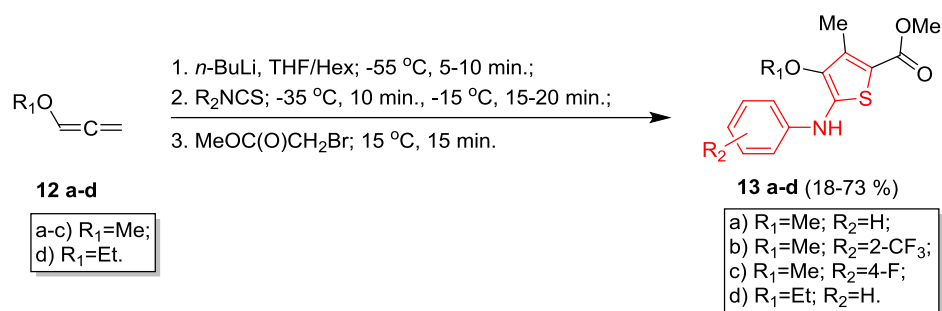
1.1 pav. Janus kinazių slopiklių struktūra

Straipsnyje [3] mokslininkai susintetino junginį **11** (žr. 1.2 schema) bei atliko jo biologinius tyrimus. Rezultatai parodė, kad ši medžiaga pasižymi dvejomis savybėmis: antibakterinėmis ir priešgrybelinėmis.



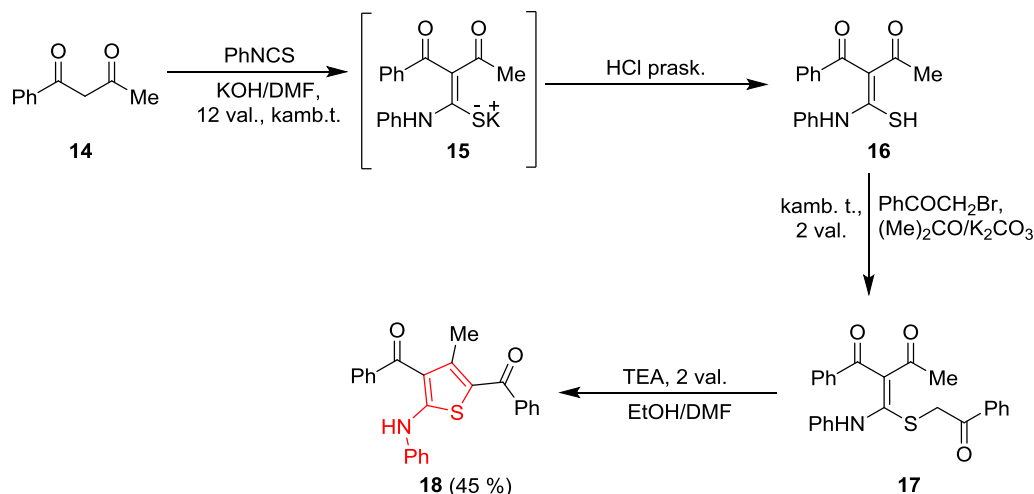
1.2 schema. 5-Acetil-4-fenil-2-(fenilamino)tiofen-3-etilkarboksilato sintezė

Dar vieną aktyvių aminotiofenų gavimo būdą aprašė N. A. Nedolija ir bendraautorai [4]. Jie įvykdė greitą vienos pakopos alkilavimo reakciją su 2-bromacetatu (žr. 1.3 schema), kurios metu gautos 18–73 % produktų **13 a-d** išeigos.



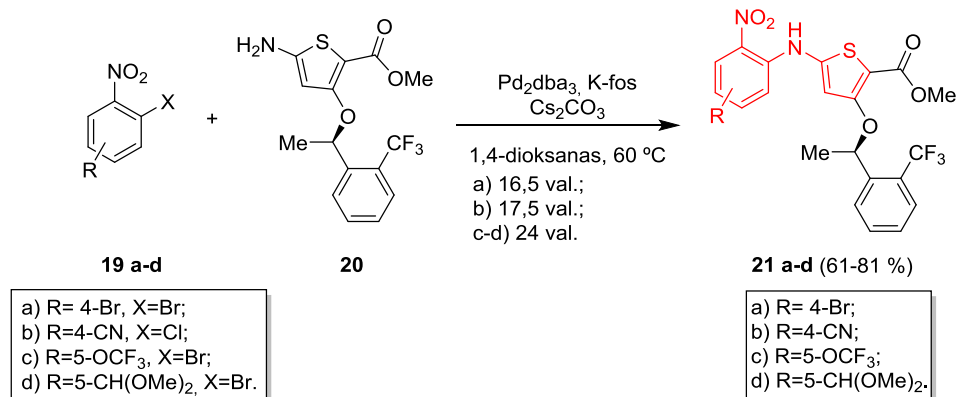
1.3 schema. 5-Aminotiofen-2-karboksilatų gavimas

Be to, medžiagos, savo struktūroje turinčios arilintą tiofeno žiedą, turi ir toksišią poveikį moliuskams. Mokslinė grupė [5] atliko junginio **18** sintezę (žr. 1.4 schema). Benzoilacetonas (**14**) reagavo su fenilizotiocianatu (PhNCS) kalio hidroksido (KOH) ir DMF tirpale, 12 val. kambario temperatūroje. Gautas reakcijos mišinys išpiltas į šaltą vandenį ir paveiktas praskiesta druskos rūgštimi. Toliau junginys **17** gautas medžiagai **16** reaguojant su fenacilbromidu (PhCOCH₂Br) acetono ((Me)₂CO) ir kalio karbonato (K₂CO₃) suspensijoje, 2 val., kambario temperatūroje. Paskutinės reakcijos metu produktas **18** susintetintas 45 % išeiga, kurį ištyrus, paaiškėjo, kad jis pasižymi moliuskicidiniu poveikiu – toksiškai veikia sraigės.



1.4 schema. 3-Metil-5-(fenilamino)tiofen-2,4-diilbisfenilmetanono sintezė

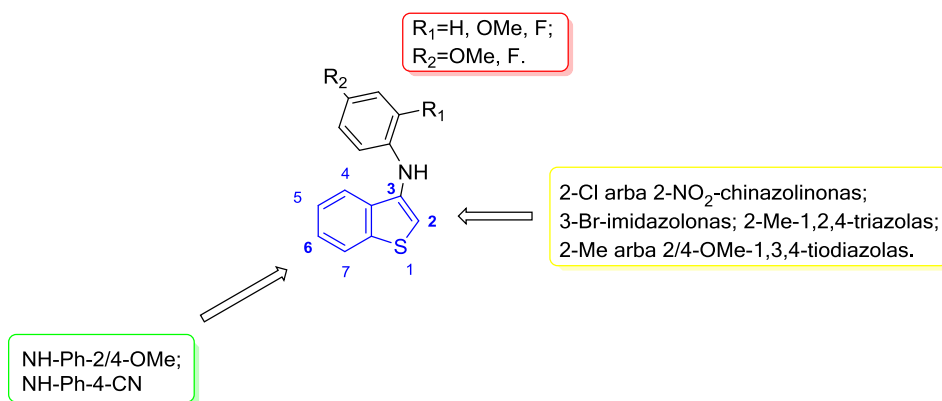
K. R. Hornbergeris ir bendraautorai [6] aprašė paladžio (Pd₂dba₃) katalizuojamą amininimo reakciją (žr. 1.5 schema), kaip ligandą naudojant KSANTFOS (K-fos). Jos metu gauti produktai **21 a-d** naudojami kaip tarpiniai junginiai Polo kinazės inhibitorių sintezėje.



1.5 schema. Pakeisto 2-nitroaminotieno gavimo reakcija

1.2 Benzo[b]tiofeno arilaminų biologinis aktyvumas ir sintezė

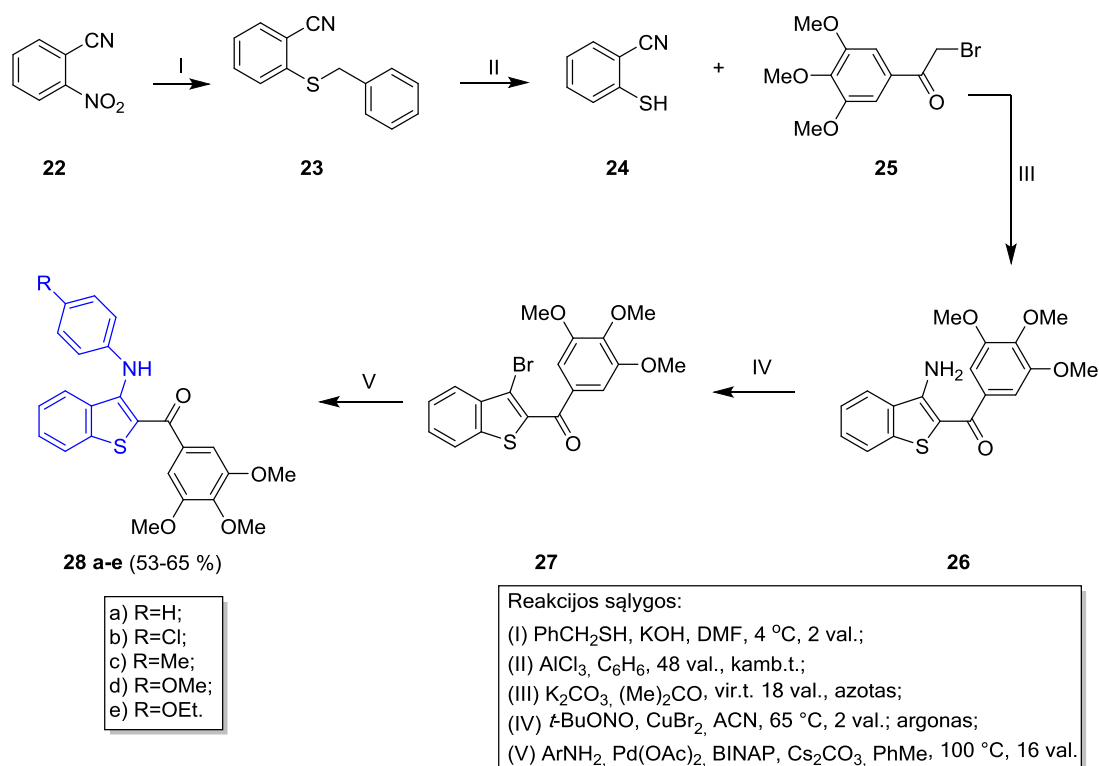
Dauguma junginių, turinčių sieros atomą savo struktūroje, pasižymi biologiniu aktyvumu. Ne išimtis yra ir benzo[b]tiofeno dariniai. Jie turi antimikrobinį, priešvėžinį, priešuždegiminį, antituberkuliozinį bei antioksidacinį poveikį (žr. 1.2 pav.) [7, 10, 11, 13]. Dėl šių savybių heterociklai plačiai naudojami farmacijos pramonėje. Jų pagrindu kuriamos naujos vaistų molekulės, patologiniai zondai bei diagnostinės medžiagos [7].



1.2 pav. Benzo[b]tiofeno struktūra, reikalinga antioksidaciniam ir antituberkulioziniam aktyvumui

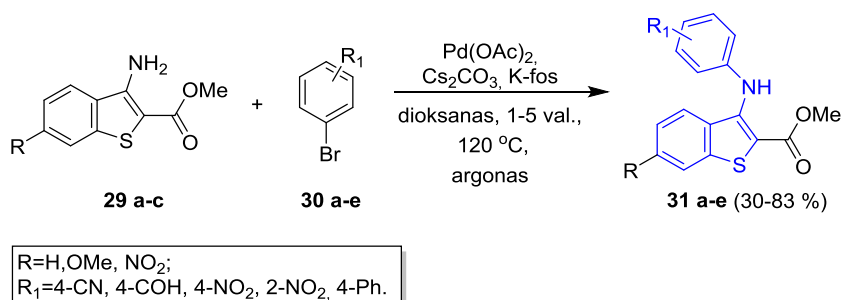
Straipsnyje [8] autoriai apibūdino aminobenzo[b]tiofenų sintezę (žr. 1.6 schema), kuri vyko keliomis stadijomis. Pirmuoju atveju 2-nitrobenzonitrilas (**22**) reagavo su benzilmerkaptanu (PhCH₂SH), kondensacija vykdyta 2 val. šaltame DMF. Gautas tioeteris **23** dalyvavo reakcijoje su bevandeniu aliuminio chloridu (AlCl₃), susidarant 2-merkaptobenzonitrilui (**24**), kuris vėliau paveiktas 3,4,5-trimetoksfenil-2-brometanonu (**25**). Susidaręs pirminis benzo[b]tiofenaminas **26** reagavo su tertbutilnitritu (*t*-BuONO) ir vario (II) bromidu. Paskutinės stadijos metu gautai junginių

grupei **28 a-e** atlikti biologinių savybių tyrimai. Nustatyta, kad šios medžiagos slopinančiai veikia tubulino polimerizaciją. Junginys **28 e** pasižymėjo geriausiu aktyvumu [8].



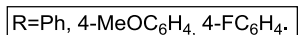
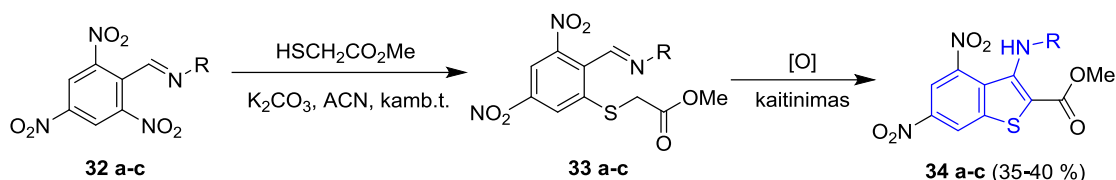
1.6 schema. Tubulino polimerizacijos inhibitorių gavimas

Iš literatūros duomenų [9] žinoma, kad benzo[*b*]tiofeno darinius galima gauti arilinimo būdu, juos veikiant įvairiais elektronų akceptorines funkcines grupes (CHO, NO₂, CN) turinčiais aromatiniais bromidais, kaip katalizatorių naudojant paladžio acetatą (žr. 1.7 schema). Reakcijos metu gautos produktų **31 a-e** išeigos 30–83 %.



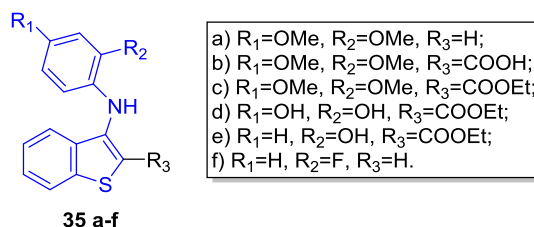
1.7 schema. 3-Arilylamino-2-metilkarboksilatų sintezė

Kitas arilylamino-2-metilkarboksilatų gavimo būdas iš trinitrofenilaminų (žr. 1.8 schema) apibūdintas M. A. Metvalio ir kolegų darbe [9]. *N*-arilazometinų **32 a-c** reakcija su metiltioglikolatu (HSCH₂CO₂Me) vykdyta acetonitrile (ACN), kambario temperatūroje. Pirmosios stadijos produktams **33 a-c** atlikta oksidacijos reakcija. Jos metu gautos vidutinės reakcijos produktų **34 a-c** išeigos. Tačiau šis sintezės būdas nėra sėkmingas vietoj aromatinio pakaito naudojant heterociklą, patirti dideli reakcijos nuostoliai, gaunant labai mažas reakcijos produktų išeigas (≈7 %).



1.8 schema. 3-Arilamino-4,6-dinitrobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų gavimas

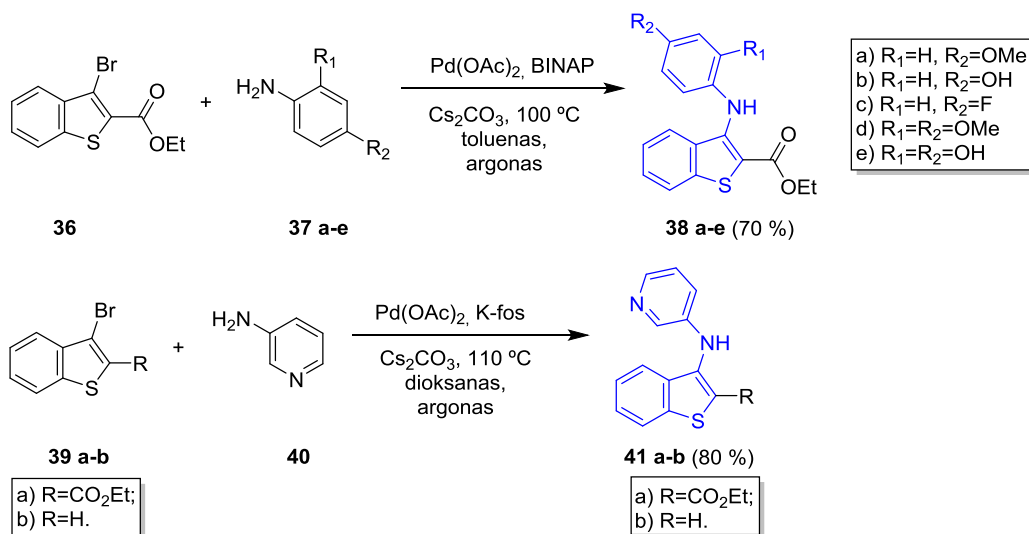
Dėl gebėjimo būti bioaktyviais, benzo[*b*]tiofeno arilaminai yra paklausios medžiagos ieškant naujų vaistų molekulių. Norint palengvinti šį procesą, naudojamas kiekybinio struktūros-aktyvumo ryšio (QSAR) metodas. Jis gerokai supaprastina junginių atranką, lengviau atrandami įvairūs farmakoforai. I. Mitra ir bendradarbiai [10] taikė šią metodiką ieškant veiksmingų benzo[*b*]tiofeno antioksidantų. Nustatyta, kad junginiai, turintys arilaminobenzo[*b*]tiofeno fragmentą pasižymi antioksidacinėmis savybėmis (žr. 1.3 pav.).



- a) R₁=OMe, R₂=OMe, R₃=H;
- b) R₁=OMe, R₂=OMe, R₃=COOH;
- c) R₁=OMe, R₂=OMe, R₃=COOEt;
- d) R₁=OH, R₂=OH, R₃=COOEt;
- e) R₁=H, R₂=OH, R₃=COOEt;
- f) R₁=H, R₂=F, R₃=H.

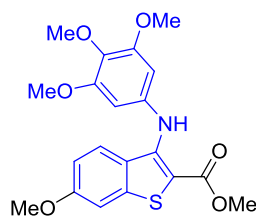
1.3 pav. Potencialių antioksidantų struktūra

Portugalijos ir Prancūzijos mokslininkai [11] susintetino grupę benzo[*b*]tiofeno medžiagų bei ištyrė jų aktyvumą. Paaiškėjo, kad N-arilinti junginiai **38 b, e, f** ir **41 a-b** yra biologiškai aktyvūs – turi priešgrybelinį poveikį. Tačiau kitos medžiagos **38 a, c ir d**, turinčios panašią struktūrą, nebuvo aktyvios prieš tirtas grybelių rūšis (dermatofitus, *Aspergillus*, *Candida*). Stipriausiomis priešgrybelinėmis savybėmis pasižymėjo **38 f** ir **41 a** dariniai.



1.9 schema. Di(hetero)arilaminų sintezė

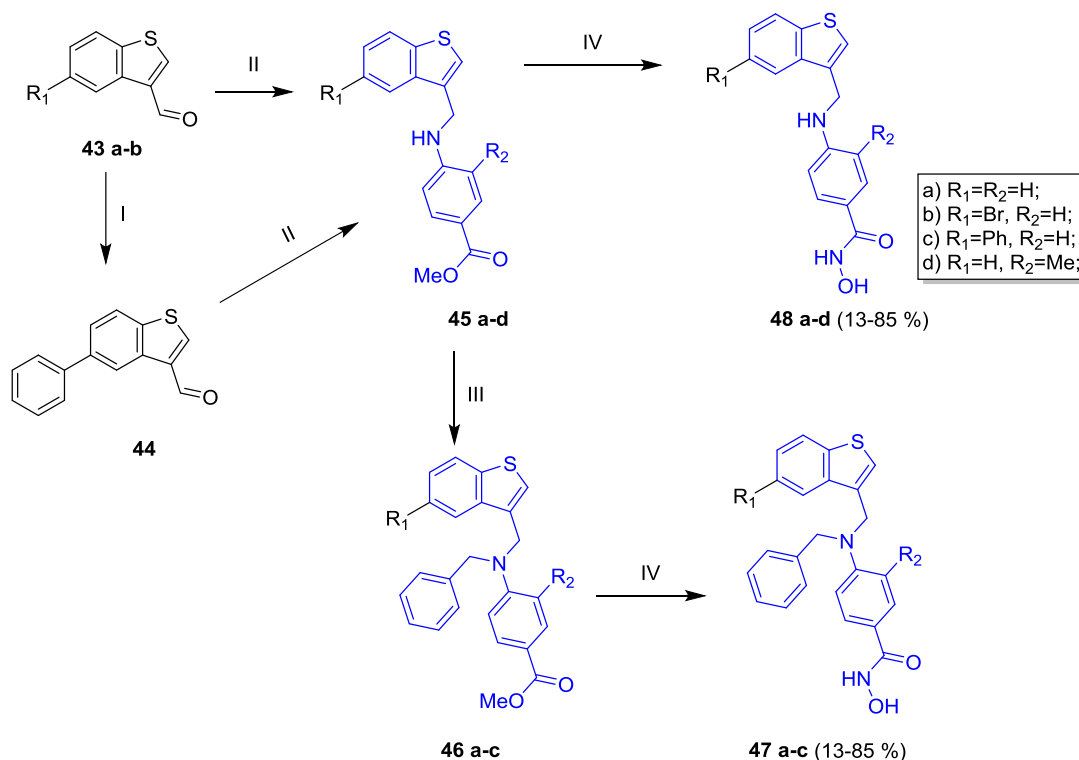
Didelis žmonių mirtingumas nuo vėžio skatina mokslines grupes ieškoti naujų būdų ir medžiagų, galinčių išgydyti šią ligą. Darbe [12] autoriai nustatė, kad 6-metoksi-3-[(3,4,5-trimetoksifenil)amino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**42**) selektyviai veikia singeninę kraujo plazmos karcinomą pelėse *in vivo* ir nesukelia žmogaus limfocitų ląstelių mirties. Dėl to šis junginys yra potencialus chemoterapinis agentas (žr. 1.4 pav.).



42

1.4 pav. Priešvėžinį aktyvumą turintis benzo[*b*]tiofeno junginys

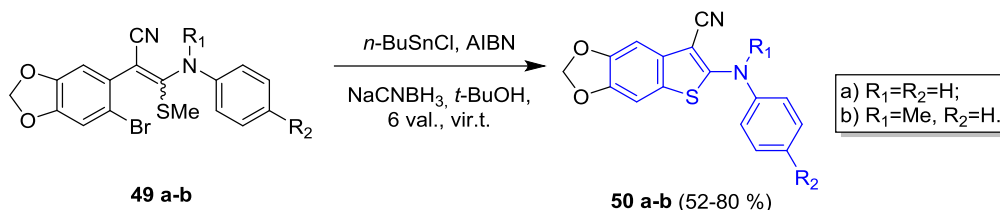
R. D. Vrisas ir bendraautoriai [13] vykdė sintezę junginių, turinčių benzo[*b*]tiofenarilamino fragmentą savo struktūroje (žr. 1.10 schema). Be to, ištyrė gautų junginių **48 a-d** ir **47 a-c** biologinį aktyvumą. Tyrimai atskleidė, kad reakcijų produktai **48 a** ir **48 b** pasižymi inhibicinėmis savybėmis. Jie slopina fermento histonų deacilazės (HDAC6) veiklą. Šis fermentas yra patrauklus taikinyss gydant neurodegeneracinių sutrikimus, autoimuninę sistemą bei vėžį.



(I) Fenilbora r., Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄ toluenas/etanolis/H₂O (2/1/1), vir.t., 8 val., azotas;
 (II) Metil-4-aminobenzoatas arba metil-4-amino-3-metilbenzoatas, acto r., etanolis, vir.t., 1 val.; NaCNBH₃, 0°C, kamb.t., 1 val.;
 (III) NaH (60%), DMF, kamb.t.; BnBr, KI, 2 val., kamb. t.;
 (IV) NH₂OH (50% H₂O), KOH (MeOH), THF, kamb.t.

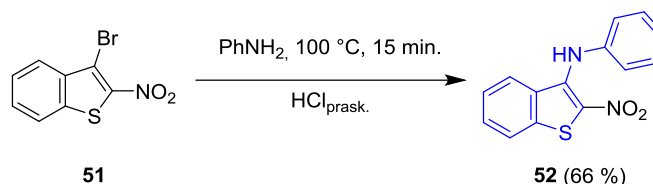
1.10 schema. Pakeistų benzo[*b*]tiofenų gavimo reakcijos

Straipsnyje [14] autoriai apibūdino aktyvių aminobenzo[*b*]tiofenų gavimo reakciją. Intramolekulinė radikalinė ciklizacija truko 6 valandas, maišymas vyko tirpiklio virimo temperatūroje (žr. 1.11 schema). Gautos reakcijos produktų **50 a-b** išeigos siekė 52–80 %.



1.11 schema. Cikloamino-3-cianobenzo[*b*]tiofenų sintezė

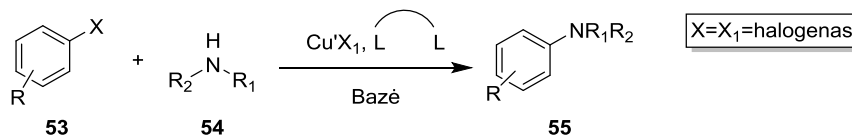
3-Bromo-2-nitrobenzo[*b*]tiofenų amininimas – dar vienas iš galimų benzo[*b*]tiofenarilaminų darinių sintezės būdų [9]. Tai yra vienos pakopos, greitai vykstanti reakcija, kuomet junginys **51** veikiamas anilinu (PhNH₂), praskiestoje druskos rūgštyje (žr. 1.12 schema).



1.12 schema. 2-Nitrobenzo[*b*]tiofeno gavimo reakcija

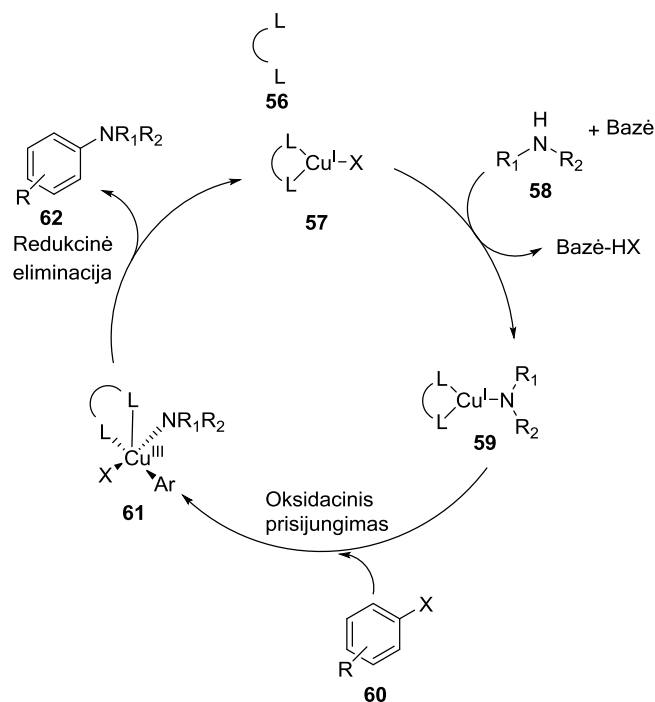
1.3 Modifikuotos Ullmann vario katalizės reakcijos

Didėjant heterociklinių arilaminų paklausai, stengiamasi supaprastinti bei pagreitinti šių medžiagų sintezę. Tokiu atveju modifikuojamos įvairios reakcijų sąlygos: naudojami katalizatoriai, ligandai, tirpikliai, keičiama temperatūra. Vienas iš būdų optimizuoti junginių gavimą yra vienvalenčio vario junginių katalizės pritaikymas. Šis metalas yra patrauklus dėl savo mažo toksiškumo, geros tolerancijos įvairioms funkcinėms grupėms ir mažos kainos [15]. Dėl šių privalumų, modifikuota Ullmann tipo reakcija (žr. 1.13 schema) šiuo metu dažnai naudojama įvairių natūralių produktų bei biologiškai aktyvių medžiagų sintezėje.



1.13 schema. Modifikuota Ullmann reakcija

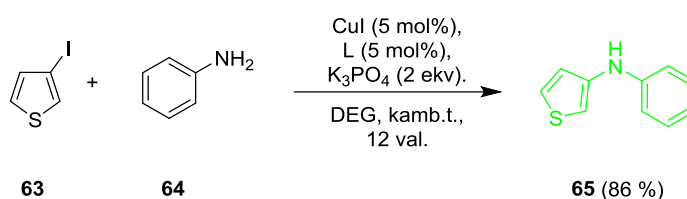
Straipsnyje [15] pateiktas vario druskų katalizės reakcijos mechanizmas (žr. 1.14 schema). Katalizatorius **57**, susijungęs su ligandu **56**, jungiasi su aminosubstratu **58**. Kompleksinis junginys **59** yra veikiamas arilhalogenidu **58**, vyksta oksidacinis prisijungimas. Redukcinio eliminavimo metu susidaro galutinis reakcijos produktas **62**.



1.14 schema. Numanomas Cu (I) druskų katalizuojamos reakcijos mechanizmas

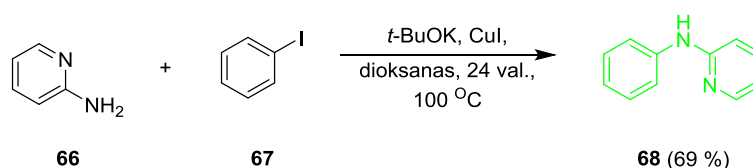
1.3.1 Heterociklinių arilaminų gavimas, vario katalizuojamų reakijų metu

Didelis susidomėjimas vario (I) druskų katalizatoriais heterociklinių arilaminų sintezėje, paskatino mokslininkus ieškoti mažiausiai toksiškų bei pigesnių vario junginių. Vienas iš jų – vienvaleintis vario jodidas (CuI). X. Dingas ir bendraautoriai [16] panaudojo šį katalizatorių arilhalogenidų amininimo reakcijoje (žr. 1.15 schema). Sintezė vyko kambario temperatūroje, ligandas (L) – *N,N'*-difetil-1*H*-pirol-2-karbohidrazidas, tirpiklis – DEG (dietilenglikolis). Gauta gera *N*-arilinto tiofeno **65** išeiga 86 %.



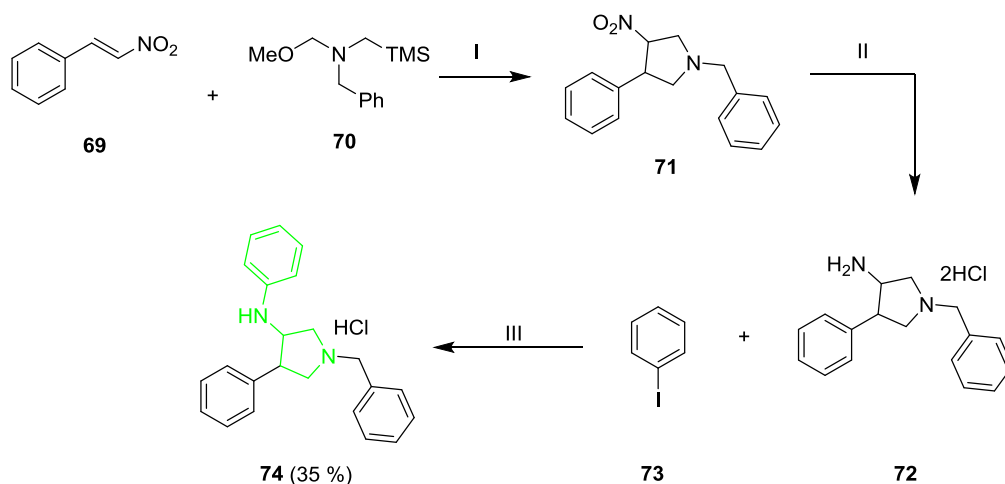
1.15 schema. Arilaminotiofeno gavimo reakcija

Darbe [17] aprašyta vario jodido katalizuojama fenilpiridinamino **68** sintezė (žr. 1.16 schema). Ji vyko junginiui **66** reaguojant su jodobenzenu (**67**) dioksano virimo temperatūroje, 24 val. Gauta reakcijos produkto **68** išeiga 69 %.



1.16 schema. *N*-fenilpiridin-2-amino gavimas

Straipsnio [18] autoriai aprašė arilinto pirolidinamino **74** gavimą (žr. 1.17 schema). Pirmosios reakcijos metu 2-nitrovinilbenzenas (**69**) reagavo su trifluoroacto rūgštimi ir junginiu **70**. Gauta medžiaga **71** buvo redukuota. Paskutinės reakcijos metu vykdyta CuI katalizė, veikiant junginį **72** jodobenzenu (**73**) etilenglikolyje. Jos metu gauto reakcijos produkto **74** išeiga – 35 %.



Reakcijos sąlygos:

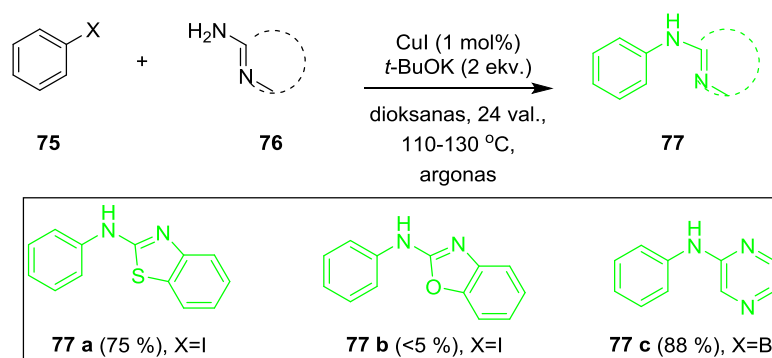
(I) Trifluoroacto r., CH₂Cl₂;

(II) Fe, acto r., 2-PrOH/H₂O, 80 °C; HCl/EtOAc, EtOAc;

(III) CuI, K₃PO₄, etilenglikolis, 80 °C; HCl/EtOAc, EtOAc.

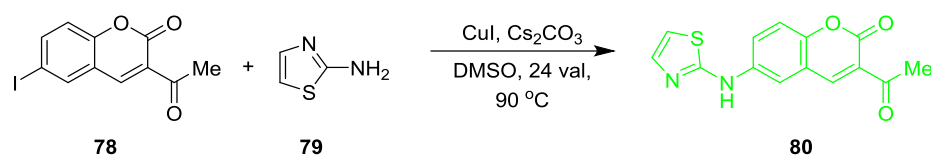
1.17 schema. Pakeisto pirolidino hidrochlorido sintezė

Straipsnyje [19] mokslininkai atliko heteroarilaminų sintezę su ariljodidais ir bromidais (žr. 1.18 schema). Reakcijos privalumas – mažas vienvalenčio vario jodido kiekis bei ligando nebuvimas. Daugumai heterociklų, pavyzdžiui, tiazolui **77 a** ir pirazinui **77 c**, šis metodas buvo sėkmingas, gautos geros reakcijos produkto išeigos. Tačiau tai nepasiteisino medžiagoms, turinčioms benzoaksazolo fragmentą, kadangi gauta labai maža reakcijos produkto **77 b** išeiga.



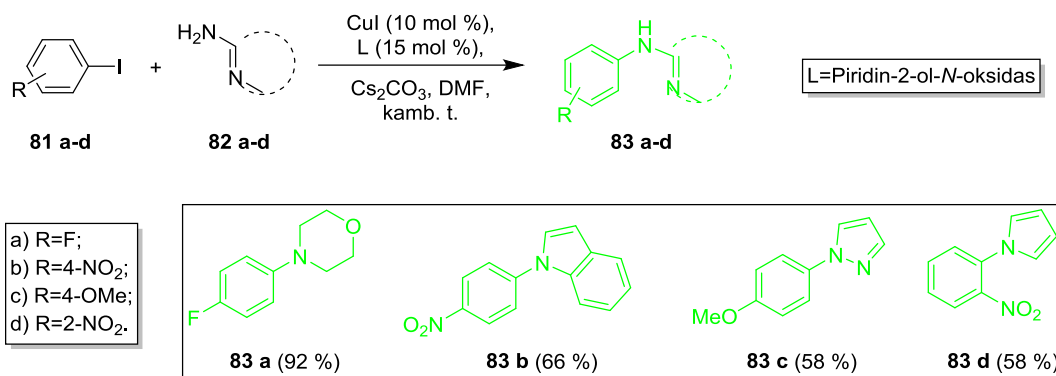
1.18 schema. 2-Aminoheterociklinių nukleofilų reakcija ir jos produktai

Vario katalizė taip pat naudojama ir aromatiųjų halogenidų pakeitime, juos veikiant heterocikliniais aminorais [20]. Vienpakopė reakcija (žr. 1.19 schema) vykdyta 24 val., 90 °C temperatūroje, kaip bazę naudojant cezio karbonatą (Cs₂CO₃).



1.19 schema. 3-Acetil-6-(tiazol-2-ilamino)-2*H*-chromen-2-ono sintezė

Vario (I) jodido katalizuojama C-N ryšio susidarymo reakcija aprašyta darbe [21]. Įvairūs arilaminai **83 a-d** gauti sintezę vykdant kambario temperatūroje, argono aplinkoje (žr. 1.20 schema).

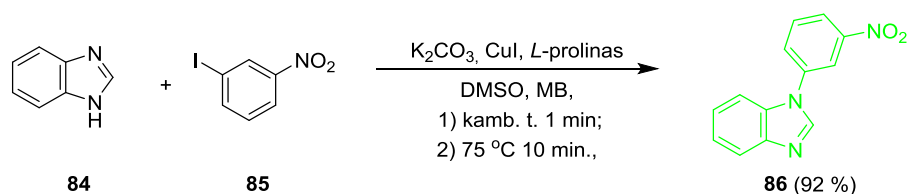


1.20 schema. Ariljodidų amininimas

1.3.2 Heterociklinių arilaminų gavimas, Cu katalizuojamų reakcijų metu, veikiant mikrobangų spinduliute

Reakcijų vykdymas mikrobangų reaktoriuje – dar vienas būdas optimizuoti medžiagų sintezę. Elektrinis laukas tikslingai veikia junginius, todėl yra sutaupomas laikas bei energijos sąnaudos, t.y., nereikia naudoti kaitinimo vonelių ar krosnelių, reakcijas galima vykdyti naudojant labai mažus reagentų kiekius. Dėl šių privalumų metodas sparčiai plinta medicinos bei farmacijos srityse, ieškant naujų vaistinių molekulių. Taip pat tai yra vienas iš efektyvių, žaliojoje chemijoje naudojamų metodų [22].

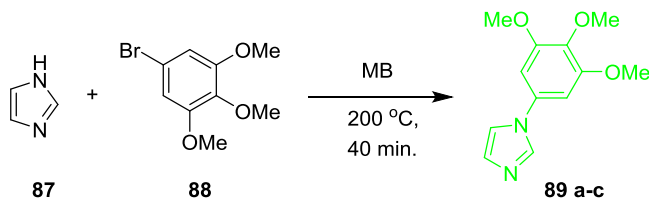
Y. Liu ir kolegos [23] atliko aromatinių halogenidų pakeitimo reakciją su azotą turinčiais nukleofilais (žr. 1.21 schema). Junginys **84** reagavo su 2-nitrojodidu (**85**), į reakcijos mišinį pridėjus K₂CO₃ bazę, vario katalizatorių bei ligandą *L*-proliną. Visi reagentai ištirpinti DMSO tirpiklyje, sintezė vykdyta mikrobangų įrenginyje. Gauta labai gera reakcijos produkto **86** išeiga.



1.21 schema. Mikrobangų reaktoriuje vykdyta Ullmann tipo reakcija

Kinų mokslinė grupė [24] ieškojo geriausio arilamino imidazolo sintezės būdo (žr. 1.22 schema). Jos metu keisti imidazolo **87** ir vario jodido kiekiai bei naudoti skirtingi tirpikliai:

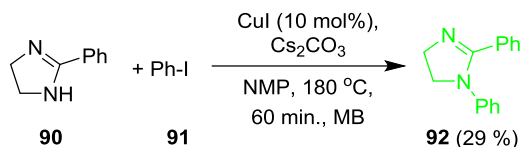
N-metilpirolidinas (NMP) ir tetraetilortosilikatas (TEOS). Nustatyta, kad didžiausia reakcijos produkto **89 c** išeiga (50 %) gauta reaguojant 1 mmol imidazolo, katalizuojant 0,2 mmol CuI ir esant TEOS tirpikliui (C metodas).



A: 87 (2 mmol), 88 (1 mmol), CuI (0,1 mmol), K ₂ CO ₃ (2 mmol), NMP (2 ml); 89 a (15 %);
B: 87 (2 mmol), 88 (1 mmol), CuI (0,2 mmol), K ₂ CO ₃ (2 mmol), NMP (2 ml); 89 b (25 %);
C: 87 (1 mmol), 88 (1 mmol), CuI (0,2 mmol), K ₂ CO ₃ (2 mmol), TEOS (2 ml); 89 c (50 %).

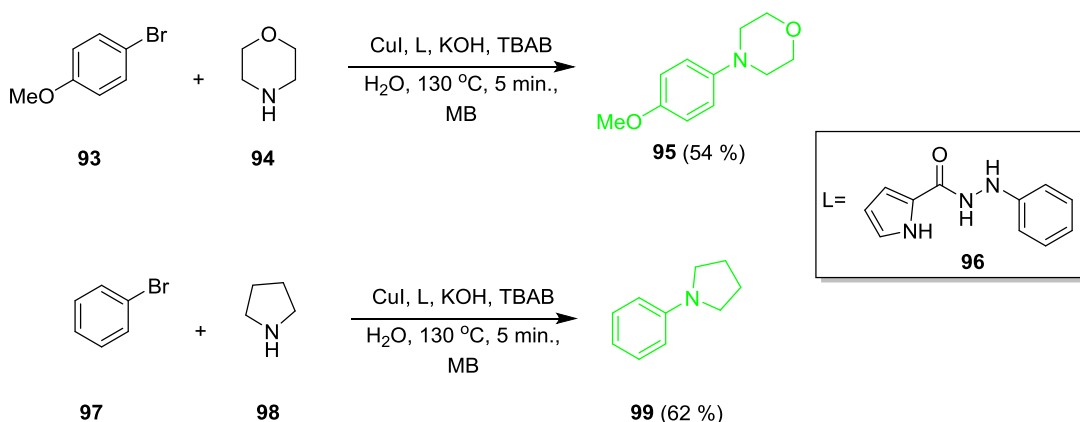
1.22 schema. 1-(3,4,5-Trimetoksifenil)-1*H*-imidazolo sintezė

Aprašytame darbe [25] palygintos vario katalizuojamos imidazolinų *N*-arilinimo reakcijos, jas vykdančios mikrobangų prietaise (žr. 1.23 schema) ir įprastinio kaitinimo metodu. Mikrobangų spinduliuote veikiant reakcijos mišinį, sintezė truko 60 min., o įprastinio kaitinimo metu ji vyko 18 val. Taigi, mikrobangų spinduliuotės panaudojimas leido sutrumpinti šią reakciją iki 17 val., o tai yra didelis šio metodo privalumas.



1.23 schema. Pakeisto arilimidazolino gavimo reakcija

Straipsnio [26] autoriai taip pat pritaikė mikrobangų spinduliuotės metodą Ullmann tipo reakcijai (žr. 1.24 schema). Dėl tinkamai parinktos katalitinės sistemos (CuI/L) ir elektrinio lauko kombinacijos, sintezė vyko spontaniškai, tik 5 min. Gautas vidutinės reakcijos produktų **96** ir **99** išeigos.



1.24 schema. C-N ryšio susidarymo reakcijos schema, naudojant pirol-2-karbohidrazido ligandą

Literatūros išvados

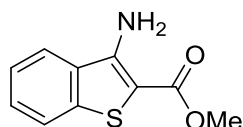
Heterocikliniai arilaminai – biologiškai aktyvūs junginiai, plačiai naudojami medicinoje bei farmacijos srityje [1, 7]. Vieni iš jų – benzo[*b*]tiofeno dariniai, turintys platų biologinių savybių spektrą. Jie pasižymi priešvėžiniu, antioksidaciniu bei priešgrybeliniu aktyvumu, taip pat slopinančiai veikia įvairių fermentų veiklą [7-8, 10-13]. Didėjanti šių medžiagų paklausa, skatina mokslininkus ieškoti įvairių naujų gavimo ar sintezės optimizavimo būdų, pavyzdžiui, įvedant katalizatorius, panaudojant ligandus bei veikiant reakcijas mikrobangų spinduliuote. Vienas iš efektyvių būdų optimizuoti reakcijos sąlygas – vario (I) jodido katalizė. Tai nebrangus ir netoksiškas junginys, neužteršiantis galutinių produktų, todėl puikiai tinkamas naudoti įvairių vaistinių medžiagų sintezėje [16-21]. Be to, šias katalitines sistemas galima naudoti mikrobangų įrenginyje, žymiai sutaupant energijos bei laiko sąnaudas [22-26].

2. Medžiagos ir jų tyrimo metodai

Šio darbo tikslas – optimizuoti *N*-pakeistų benzo[*b*]tiofeno darinių sintezę. Junginių gavimas optimizuotas keičiant tirpiklius bei reakcijas vykdant įprastinio kaitinimo metu ar veikiant mikrobangų spinduliuote. Medžiagos susintetintos naudojant grynus reagentus, pirktus iš Sigma-Aldrich ir Fluorochem kompanijų. Sintezė ir tyrimai vykdyti KTU, Cheminės technologijos fakultete, Organinės chemijos katedroje bei Sintetinės chemijos institute.

Reakcijų eiga bei junginių grynumas sektas plonasluoksnės chromatografijos metodu ant Silica Gel 60F-254 plokštelių (E. Merck), junginiai stebėti naudojant UV lempą (254 nm). Junginių chromatografinis gryninimas atliktas naudojant silikagelį Silica Gel SI 60 (43-60 μm) (E. Merck). Kolonelinei chromatografijai naudoti Büchi rotaciniu garintuvu distiliuoti tirpikliai. Reakcijos vykdytos mikrobangų reaktoriuje CEM Discover Synthesis Unit (CEM Corp., Matthews, NC). ¹H ir ¹³C branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrai užrašyti Bruker Avance III (400 MHz BMR) naudojant CDCl₃ tirpiklį. Cheminis poslinkis δ išreikštas milijoninėmis dalimis (m.d.). Naujų junginių struktūros tyrimui atlikti papildomi DEPT, COSY bei CH koreliaciniai BMR eksperimentai. Masės spektrai (MS) užrašyti Shimadzu LCMS-2020 (ESI+ jonizacija) prietaisu. Lydymosi temperatūros (T_{lyd}) nustatytos Büchi Melting Point M-560 prietaisu ir nekoreguotos. IR spektrai užrašyti Bruker VERTEX-70v FTIR spektrometru.

3-Aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (1)



C₁₀H₉NO₂S

207,25 g·mol⁻¹

Į 2-fluorbenzonitrilo (1,38 ml, 13,220 mmol) ir absoliutaus DMF (6 ml) mišinį įlašintas metiltioglikolatas (1,30 ml, 14,54 mmol). Reakcijos mišinys maišytas 15 min. kambario temperatūroje. Tuomet į reakcijos mišinį įdėtas K₂CO₃ (2,19 g, 15,86 mmol) ir reakcija vykdyta 100 °C temperatūroje 3 val., argono atmosferoje. Gautas mišinys išpiltas ant ledukų, iškritusios nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos. Produktas **1** gautas gelsvų kristalų pavidalu.

Išėiga: 2,331 g (85 %).

CAS nr.: 35212-85-2

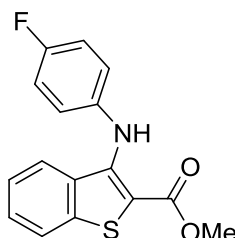
T_{lyd} = 107-108 °C (Lit. [27]: 110-111 °C).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ = 3,88 (s, 3H, Me); 5,94 (pl s, 2H, NH₂); 7,34 (td, 1H, *J* = 0,9 Hz, *J* = 8,0 Hz, H-6); 7,43-7,47 (m, 1H, H-5); 7,62 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-7); 7,71 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H-4).

MS (ESI), *m/z*: 208 [M+H]⁺.

Gauti junginio **1** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[4-(Fluor)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (2)



C₁₆H₁₂FNO₂S

301,34 g·mol⁻¹

Metodas A: 4-Fluorjodobenzenas (0,167 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol), absoliutaus acetonitrilo (3 ml) ir cezio karbonato (0,629 g, 1,930 mmol) mišinį, į kurį vėliau pridėtas vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta 1 val., argono aplinkoje, tirpiklio virimo temperatūroje, naudojant mikrobangų spinduliuotę. Reakcijos baigtis patikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu. Pasibaigus reakcijai, mišinys atvėsintas, ištirpintas etilacetato tirpiklyje ir nufiltruotas per celitą. Gautas skystis nudistiliuotas vakuumu. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta gelsvai ruda kristalinė medžiaga **2**.

Išėiga: 0,218 g (75 %).

Metodas B: 4-Fluorjodobenzenas (0,167 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol), absoliutaus acetonitrilo (3 ml) ir cezio karbonato (0,629 g, 1,930 mmol) mišinį, į kurį vėliau pridėtas vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija kaitinta 24 val., argono aplinkoje, tirpiklio virimo temperatūroje. Reakcijos baigtis patikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu. Pasibaigus reakcijai, mišinys atvėsintas, ištirpintas etilacetato tirpiklyje ir nufiltruotas per celitą. Gautas skystis nudistiliuotas vakuumu. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta tamsiai ruda kristalinė medžiaga **2**.

Išgaiga: 0,084 g (29 %).

Metodas C: 4-Fluorjodobenzenas (0,167 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol), absoliutaus dioksano (3 ml) ir cezio karbonato (0,629 g, 1,930 mmol) mišinį, į kurį vėliau pridėtas vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta mikrobangų reaktoriuje, 1 val., argono aplinkoje, tirpiklio virimo temperatūroje. Reakcijos baigtis patikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu. Pasibaigus reakcijai, mišinys atvėsintas, ištirpintas etilacetato tirpiklyje ir nufiltruotas per celitą. Gautas skystis nudistiliuotas vakuumu. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta gelsvai ruda kristalinė medžiaga **2**.

Išgaiga: 0,154 g (53 %).

Metodas D: 4-Fluorjodobenzenas (0,167 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol), absoliutaus dioksano (3 ml) ir cezio karbonato (0,629 g, 1,930 mmol) mišinį, į kurį vėliau pridėtas vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta 24 val., argono aplinkoje, tirpiklio virimo temperatūroje. Reakcijos baigtis patikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu. Pasibaigus reakcijai, mišinys atvėsintas, ištirpintas etilacetato tirpiklyje ir nufiltruotas per celitą. Gautas skystis nudistiliuotas vakuumu. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta gelsvai ruda kristalinė medžiaga **2**.

Išgaiga: 0,273 g (94 %).

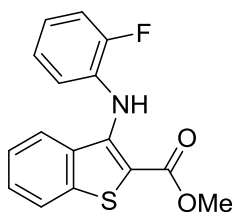
T_{lyd} = 92–93 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3,96 (s, 3H, OMe); 6,98-7,04 (m, 2H, H_{Ar}); 7,08-7,13 (m, 2H, H_{Ar}); 7,15-7,19 (m, 1H, H_{BT}); 7,28-7,33 (m, 1H, H_{BT}); 7,44-7,50 (m, 1H, H_{BT}); 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{BT}); 8,76 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 302 [M+H]⁺.

Kiti gauti junginio **2** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[2-(Fluor)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**3**)



$C_{16}H_{12}FNO_2S$

$301,34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

2-Fluorjodobenzenas (0,169 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus acetonitrilo (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėtas cezio karbonatas (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta mikrobangų reaktoriuje pagal **metodą A**. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Švarios junginio frakcijos surinktos ir tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta rožinės spalvos kristalinė medžiaga **3**.

Išiega: 0,077 g (26 %).

2-Fluorjodobenzenas (0,169 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso acetonitrilo (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėtas cezio karbonatas (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol).. Reakcija vykdyta pagal **metodą B**. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Švarios junginio frakcijos surinktos ir tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta rožinės spalvos kristalinė medžiaga **3**.

Išiega: 0,145 g (50%).

2-Fluorjodobenzenas (0,169 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso dioksano (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėtas cezio karbonatas (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą C**. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Švarios junginio frakcijos surinktos ir tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta rožinės spalvos kristalinė medžiaga **3**.

Išiega: 0,058 g (20%).

2-Fluorjodobenzenas (0,169 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso dioksano (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėtas cezio karbonatas (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol).. Reakcija vykdyta pagal **metodą D**. Reakcijos mišinys valytas

kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Švarus junginys surinktas ir tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta rožinės spalvos kristalinė medžiaga **3**.

Išeiga: 0,230 g (79 %).

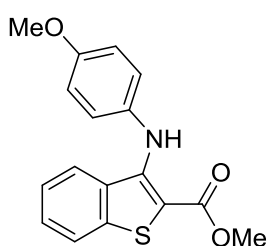
T_{lyd} = 126–127 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,94 (s, 3H, OMe); 6,97–7,07 (m, 3H, H_{Ar}), 7,13–7,22 (m, 2H, H_{Ar}, H_{BT}), 7,42–7,46 (m, 2H, H_{BT}), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{BT}), 8,55 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 302 [M+H]⁺.

Kiti gauti junginio **3** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[4-(Metoksi)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**4**)



C₁₇H₁₅NO₃S

313,37 g·mol⁻¹

Į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus acetonitrilo (3 ml) tirpalą įdėtas 4-jodoanizolas (0,339 g, 1,448 mmol), cezio karbonatas (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta mikrobangų reaktoriuje pagal **metodą A**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 98:2→97:3→95:5). Išvalytas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Junginys **4** gautas rusvai geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,106 g (35 %).

Į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus acetonitrilo (3 ml) tirpalą įdėtas 4-jodoanizolas (0,339 g, 1,448 mmol), cezio karbonatas (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą B**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 98:2→97:3→95:5). Išvalytas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Junginys **4** gautas rusvai geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,184 g (61 %).

Į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) tirpalą įdėtas 4-jodoanizolas (0,339 g, 1,448 mmol), cezio karbonatas (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius vario (I) jodidas (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta mikrobangų reaktoriuje pagal **metodą C**. Gautas reakcijos mišinys

grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 98:2→97:3→95:5). Išvalytas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Junginys **4** gautas rusvai geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,030 g (10 %).

Į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) tirpalą įdėtas 4-jodoanizolas (0,339 g, 1,448 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą D**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 98:2→97:3→95:5). Išvalytas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Junginys **4** gautas rusvai geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,260 g (86 %).

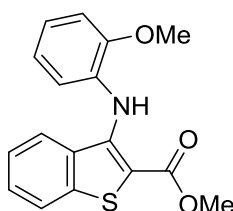
T_{lyd.} = 103–104 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,83 (s, 3H, OMe); 3,90 (s, 3H, COOMe); 6,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,05–7,11 (m, 3H, H_{Ar}, H_{BT}); 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{BT}); 7,35–7,39 (m, 1H, H_{BT}); 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, 4-H); 8,78 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 314 [M+H]⁺.

Kiti gauti junginio **4** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[2-(Metoksi)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**5**)



C₁₇H₁₅NO₃S

313,37 g·mol⁻¹

Į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus acetonitrilo (3 ml) mišinį įlašintas 2-jodoanizolas (0,188 ml, 1,448 mmol), pridėtas cezio karbonatas (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija atlikta mikrobangų reaktoriuje pagal **metodą A**. Reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išvalytos produkto frakcijos sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu.. Junginys **5** gautas geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,097 g (32 %).

Į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus acetonitrilo (3 ml) mišinį įlašintas 2-jodoanizolas (0,188 ml, 1,448 mmol), pridėtas Cs₂CO₃ (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą B**. Reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės

chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1). Išvalytos produkto frakcijos sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Junginys **5** gautas geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,017 g (6 %).

Į 3-aminobenzo[*b*]tiefen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) mišinį įlašintas 2-jodoanizolas (0,188 ml, 1,448 mmol), pridėtas Cs₂CO₃ (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija atlikta mikrobangų reaktoriuje pagal **metodą C**. Reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išvalytos produkto frakcijos sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Junginys **5** gautas geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,023 g (8 %).

Į 3-aminobenzo[*b*]tiefen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) mišinį įlašintas 2-jodoanizolas (0,188 ml, 1,448 mmol), pridėtas Cs₂CO₃ (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą D**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išvalytos produkto frakcijos sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu.. Junginys **5** gautas geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,218 g (72 %).

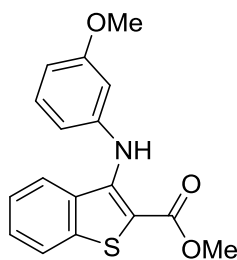
T_{lyd.} = 123–124 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,88 (s, 3H, COOMe); 3,90 (s, 3H, OMe); 6,78–6,82 (m, 1H, H_{Ar}); 6,89 (dd, *J* = 0,9 Hz, *J* = 7,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 6,95 (dd, *J* = 1,1 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_{Ar}); 6,98–7,03 (m, 1H, H_{Ar}); 7,15–7,18 (m, 1H, H_{BT}); 7,39 (td, *J* = 0,95 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{BT}); 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{BT}), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{BT}); 8,58 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 314 [M+H]⁺.

Kiti gauti junginio **5** spektriniai duomenys atitinka literatūroje [41] aprašytus spektrinius duomenis.

3-[3-(Metoksi)anilino]-1-benzo[*b*]tiefen-2-metilkarboksilatas (6)



C₁₇H₁₅NO₃S

313,37 g·mol⁻¹

Į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) mišinį įlašintas 3-jodoanizolas (0,172 ml, 1,448 mmol), pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą D**. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Gautas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta geltona kristalinė medžiaga **6**.

Išeiiga: 0,287 g (95 %).

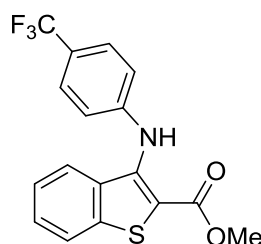
T_{lyd.} = 89–90 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,73 (s, 3H, OMe); 3,94 (s, 3H, COOMe); 6,63–6,68 (m, 3H, H_{Ar}); 7,15–7,20 (m, 2H, H_{Ar}, H_{BT}); 7,39–7,43 (m, 1H, H_{BT}); 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{BT}); 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{BT}); 8,70 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 314 [M+H]⁺.

Kiti gauti junginio **6** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[4-(Trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (7)



C₁₇H₁₂F₃NO₂S

351,34 g·mol⁻¹

4-jodobenzotrifluoridas (0,213 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso acetonitrilo (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta mikrobangų reaktoriuje pagal **metodą A**. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta geltona kristalinė medžiaga **7**.

Išeiiga: 0,078 g (23 %).

4-jodobenzotrifluoridas (0,213 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso dioksano (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta mikrobangų reaktoriuje pagal **metodą C**. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2).

Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta geltona kristalinė medžiaga **7**.

Išeiga: 0,254 g (75 %).

4-jodobenzotrifluoridas (0,213 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso dioksano (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą D**. Reakcijos mišinys valytas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta geltona kristalinė medžiaga **7**.

Išeiga: 0,293 g (97 %).

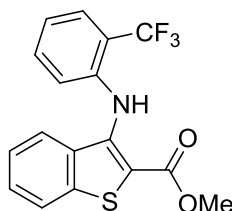
T_{lyd} = 126–127 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,93 (s, 3H, OMe); 6,98–7,08 (m, 3H, H_{Ar}); 7,11–7,20 (m, 2H, H_{Ar}, 6-H_{BT}); 7,40–7,44 (m, 2H, H_{BT}); 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{BT}); 8,54 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 351 [M-H]⁻.

Kiti gauti junginio **7** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[2-(Trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**8**)



C₁₇H₁₂F₃NO₂S

351,34 g·mol⁻¹

2-jodobenzotrifluoridas (0,204 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) tirpalą, į kurį pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija atlikta pagal **metodą D**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gautas rožinis kristalinis junginys **8**.

Išeiga: 0,244 g (72 %).

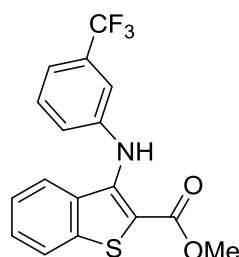
T_{lyd} = 152–153 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,92 (s, 3H, OMe), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,13–7,19 (m, 1H, H_{Ar}), 7,28–7,32 (m, 2H, H_{BT}), 7,40 (td, *J* = 1,1 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{BT}), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{BT}), 8,83 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 351 [M-H]⁻.

Kiti gauti junginio **8** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[3-(Trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**9**)



$C_{17}H_{12}F_3NO_2S$

351,34 g·mol⁻¹

3-jodobenzotrifluoridas (0,209 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso acetonitrilo (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija atlikta mikrobangų įrenginyje pagal **metodą A**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Junginys **9** gautas rusvos spalvos kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,153 g (45 %).

3-jodobenzotrifluoridas (0,209 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus acetonitrilo (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija atlikta pagal **metodą B**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Junginys **9** gautas rusvos spalvos kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,102 g (30 %).

3-jodobenzotrifluoridas (0,209 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija atlikta mikrobangų įrenginyje pagal **metodą C**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Junginys **9** gautas rusvos spalvos kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,061 g (18 %).

3-jodobenzotrifluoridas (0,209 ml, 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso dioksano (3 ml) tirpalą, į kurį vėliau pridėta Cs₂CO₃

bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol) Reakcija atlikta pagal **metodą D**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1→98:2). Išgrynintas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Junginys **9** gautas rusvos spalvos kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,248 g (73 %).

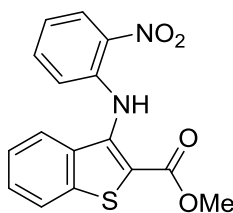
T_{lyd} 133-134 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,95 (s, 3H, OMe); 7,18-7,22 (m, 2H, H_{Ar}); 7,29-7,33 (m, 2H, H_{Ar}); 7,38 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 11,5 Hz, 2H, H_{BT}); 7,44-7,50 (m, 1H, H_{BT}); 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{BT}); 8,73 (s, 1H).

MS (ESI), *m/z*: 351 [M-H]⁻.

Kiti gauti junginio **9** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[2-(Nitro)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**10**)



C₁₆H₁₂N₂O₄S

328,34 g·mol⁻¹

Į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) mišinį įdėtas 2-jodonitrobenzenas (0,360 g, 1,448 mmol), Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą D**. Gautas reakcijos mišinys išgrynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 97:3→95:5→9:1→8:2). Išvalytas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Gauta oranžinės spalvos kristalinė medžiaga **10**.

Išeiga: 0,238 g (75 %).

CAS nr.: 1002130-22-4

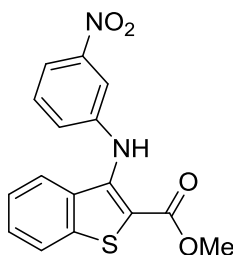
T_{lyd} = 209–210 °C (Lit. [28]: 207–209 °C).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,92 (s, 3H, OMe); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H_{Ar}); 6,90 (td, *J* = 1,0 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{BT}); 7,28–7,34 (m, 2H, H_{Ar}); 7,48–7,50 (m, 2H, H_{BT}, H_{Ar}); 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{BT}); 8,20 (dd, *J* = 1,3 Hz, *J* = 8,5 Hz, 1H, H_{BT}); 10,28 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 327 [M-H]⁻.

Kiti gauti junginio **10** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[3-(Nitro)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (11)



C₁₆H₁₂N₂O₄S

328,34 g·mol⁻¹

3-jodonitrobenzenas (0,360 g, 1,448 mmol), Cs₂CO₃ (0,629 g, 1,930 mmol), CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol) pridėti į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso dioksano (3 ml) tirpalą. Reakcija atlikta pagal **metodą D**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 97:3→95:5→9:1→8:2). Išvalytas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Junginys **11** gautas geltonai oranžinių kristalų pavidalu.

Išeiga: 0,238 g (75 %).

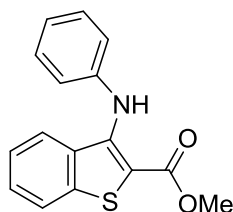
T_{lyd.} = 141–142 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,94 (s, 3H, OMe); 7,24 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,30 (dd, *J* = 1,4 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,40–7,44 (m, 2H, H_{BT}, H_{Ar}); 7,49 (td, *J* = 1,0 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{BT}); 7,80–7,82 (m, 2H, H_{BT}, H_{Ar}); 7,89 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{BT}); 8,71 (s, 1H, NH).

MS (ESI), *m/z*: 327 [M-H]⁻.

Kiti gauti junginio **11** spektriniai duomenys atitinka literatūroje [41] aprašytus spektrinius duomenis.

3-Anilino-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (12)



C₁₆H₁₃NO₂S

283,34 g·mol⁻¹

Jodobenzenas (0,162 ml 1,448 mmol) įlašintas į 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir sauso dioksano (3 ml) tirpalą, į kurį pridėta Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą D**. Gautas reakcijos mišinys grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 99:1). Išvalytas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nudistiliuotas vakuumu. Gauta rusva kristalinė medžiaga **12**.

Išeiga: 0,137 g (50 %).

CAS nr.: 1821118-23-3

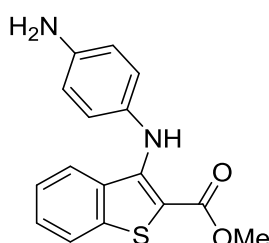
T_{lyd} = 116–117 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,91 (s, 3H, Me); 7,07–7,16 (m, 4H, H_{Ar}, H_{BT}); 7,26–7,31 (m, 2H, H_{Ar}); 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H_{BT}); 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{BT}); 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{BT}); 8,75 (s, 1H, NH).

MS (ESI), m/z : 284 [M+H]⁺.

Kiti gauti junginio **12** spektriniai duomenys atitinka literatūroje aprašytus spektrinius duomenis [41].

3-[4-(Amino)anilino]-1-benzo[*b*]tiefen-2-metilkarboksilatas (**13**)



C₁₆H₁₄N₂O₂S

298,36 g·mol⁻¹

Į 3-aminobenzo[*b*]tiefen-2-metilkarboksilato (0,2 g, 0,965 mmol) ir absoliutaus dioksano (3 ml) mišinį įdėtas 4-jodoanilinas (0,317 g, 1,448 mmol), Cs₂CO₃ bazė (0,629 g, 1,930 mmol), katalizatorius CuI (0,037 mg, 0,193 mmol) ir ligandas *L*-prolinas (0,022 mg, 0,193 mmol). Reakcija vykdyta pagal **metodą D**. Gautas reakcijos mišinys išgrynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: heksanas – etilacetatas, 95:5→9:1→8:2→7:3). Išvalytas produktas sukonzentruotas, tirpiklis nugarintas vakuumu. Gauta ruda stikliška medžiaga **13**.

Išeiga: 0,043 g (15 %).

T_{lyd} = 169–172 °C.

IR: ν (cm⁻¹): 3470 (NH), 3375, 3312 (NH₂), 2947, 2924 (C-H_{Ar}, C-H_{Al}), 1732 (C=O), 1571, 1536, 1512, 1437, 1391, 1276, 1234, 1166, 730 (C-O-C, C-N, C-C, C=C, C-S).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃), δ = 3,62 (pl s, 2H, NH₂); 3,90 (s, 3H, Me); 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,05 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H_{BT}); 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H_{BT}); 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H_{BT}); 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{BT}); 8,79 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃), δ = 51,8 (CH₃); 102,2 (C); 115,9 (2xCH); 123,3 (2xCH); 125,9 (2xCH); 126,0 (CH); 127,7 (CH); 131,7 (C); 133,2 (C); 140,6 (C); 143,8 (C); 148,6 (C); 166,3 (C=O).

MS (ESI), m/z : 299 [M+H]⁺.

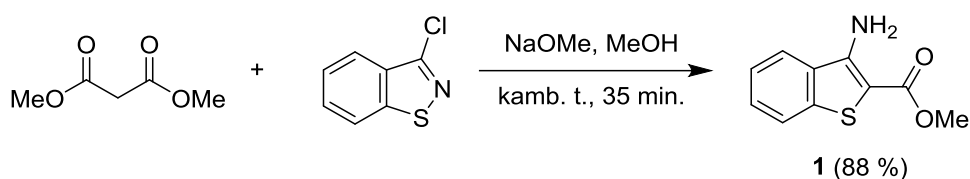
HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺, C₁₆H₁₅N₂O₂S; apskaičiuota: 299,0849; nustatyta: 299,0849.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1 Pradinio 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato sintezė

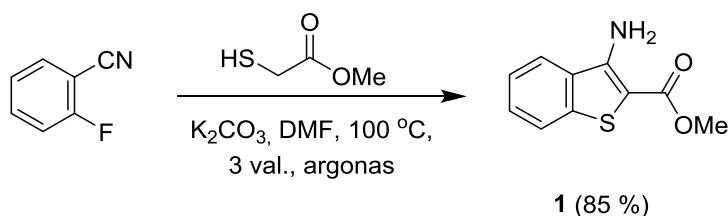
Įvairūs arilinti benzo[*b*]tiofeno dariniai naudojami gydyti alergijoms, astmai, dermatitui, vėžiui ir kitoms, bakterijų sukeltoms, ligoms [9]. Dėl savo biologinio aktyvumo, šie junginiai dažnai sutinkami farmacijoje bei medicinos srityje.

Britų mokslininkai [29] aprašė vieną iš 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**1**) gavimo metodų (žr. 3.1 schema). Azoto atmosferoje 2 ekv. dimetilmalonato sausame MeOH veikiama 2 ekv. natrio metoksido (NaOMe), vėliau į mišinį pridėjus 1 ekv. 3-chlorbenzoizotiazolo. Junginys **1** susintetintas 88 % išeiga.



3.1 schema. 3-Aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato sintezė

Pradinio aminobenzo[*b*]tiofeno **1** sintezė atlikta optimizavus patentų [30, 31] duomenis. Junginys **1** gautas 1,1 ekv. metiltiogilikolato veikiant 1 ekv. 2-fluorbenzonitrilo absoliučiam DMF tirpiklyje (žr. 3.2 schema). Pridėjus 1,2 ekv. K₂CO₃, reakcija vykdyta 3 val., 100 °C temperatūroje, argono aplinkoje. Gauta gera reakcijos produkto **1** išeiga (85 %).

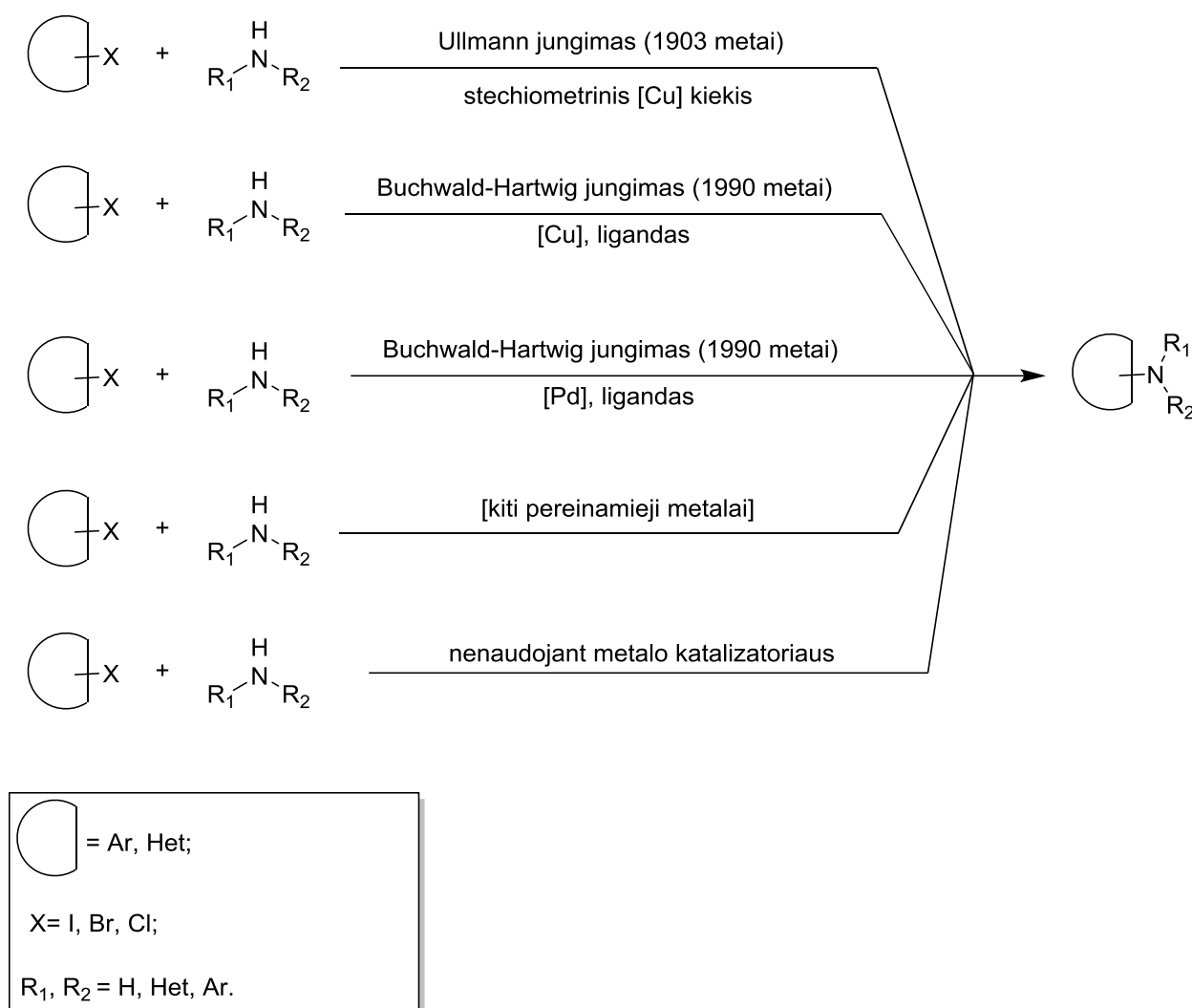


3.2 schema. Optimizuota 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato sintezė

3.2 C-N ryšio formavimo reakcijų optimizavimas

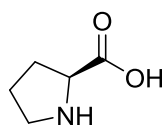
Pereinamųjų metalų katalizuojamos nukleofilinių junginių *N*-arilinimo reakcijos – vienas pagrindinių C-N ryšio formavimo būdų organinėje sintezėje [32]. Šis gavimo metodas plačiai taikomas heterociklinėms medžiagoms, turinčioms savo struktūroje azotą. Tai lėmė minėtų junginių paplitimas natūraliuose produktuose ir jų biologinis aktyvumas. C-N ryšio susidarymo reakcijos taip pat susijusios su daugybe pramoninių taikymų, pavyzdžiui, tarpinių produktų sinteze, polimerų industrija bei sintetinių taikinių gavimu farmacijoje. Šiuo metu yra nustatyti penki aromatinių junginių C-N ryšio formavimo būdai (žr. 3.3 schema). Vienas pirmųjų – Ullmann tipo jungimas, atrastas daugiau nei prieš šimtą metų [33]. Jo metu arilhalogenidų ir amino nukleofilų reakcijos aktyvacijai naudoti stochiometriniai vario druskų kiekiai. Šios sintezės vykdymas aukštoje

temperatūroje ($\approx 210\text{ }^{\circ}\text{C}$), griežtų sąlygų buvimas ir vidutinių reakcijos produktų išeigų gavimas sumažino vario katalitinės sistemos panaudojimą [34]. Todėl 1990-aisiais metais įvyko didelis perversmas, kuomet Buchvaldas ir Hartvigas [35, 36] atrado paladžio ir vario katalizę, naudojant tinkamus diamino arba fosfino ligandus. Šis kryžminio jungimo metodas tapo plačiai naudojamas dėl greitesnės sintezės ir esamų švelnesnių reakcijos sąlygų (mažesnės temperatūros ir kt.). Tačiau didelis paladžio, kaip katalizatorius, minusas yra sunkus reakcijos produktų gryninimas ir didelė kaina. Taip pat C-N ryšio formavimui naudojami ir kiti pereinamieji metalai, tokie kaip aliuminis, sidabras, auksas, nikelis, geležis, rodžio ir kobalto kompleksai [32, 37]. Tačiau šių katalizatorių trūkumas yra jautrumas deguoniui, mažesnis aktyvumas už Pd ir sunkus gryninimas. Be to, kai kuriems metalams (geležiai, auksui, sidabru) reikalingos griežtesnės reakcijos sąlygos. Vienas naujesnių būdų yra aminių *N*-arilinimas nenaudojant katalizatoriaus [38]. Vis dėlto, jis yra pritaikomas ne visiems junginiams [32].



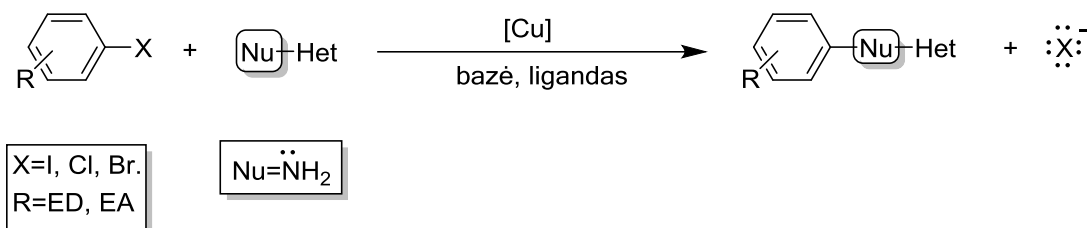
3.3 schema. Galimos C-N ryšio formavimo strategijos

Sunkus reakcijos produktų gryninimas, brangių katalizatorių naudojimas ir noras supaprastinti C-N kryžminio ryšio formavimo reakcijos sąlygas atnaujino mokslininkų susidomėjimą vario katalizatoriumi. Tyrimų [15, 16, 21, 32] metu buvo įrodyta, kad vario druskų katalizuojama reakcija tampa efektyvesnė naudojant įvairius organinius priedus – ligandus. Jų dėka sumažėja vykdomos reakcijos temperatūra, padidėja vyksmo greitis bei galimos švelnesnės reakcijų sąlygos. Ligandais gali būti α -aminorūgštys, bidentatiniai fosfinai, 1,2-dioliai, karbohidrazido dariniai, 1,2-diaminai ir heterocikliniai *N*-oksidai. Bandymų metu nustatyta [39, 40], kad vienas universaliausių ligandų C-N ryšio formavimui – aminorūgštis *L*-prolinas (žr. 3.1 pav.). Tai saugus ir pigus organinis junginys, kuris po reakcijos yra lengvai pašalinamas dėl savo gero tirpumo vandenyje. Be to, *L*-prolinas labai gerai aktyvuoja vienvalentį vario jodido katalizatorių ir stipriai stabilizuoja arilhalogenidų ir pirminių aminų kryžminio jungimo reakcijas.



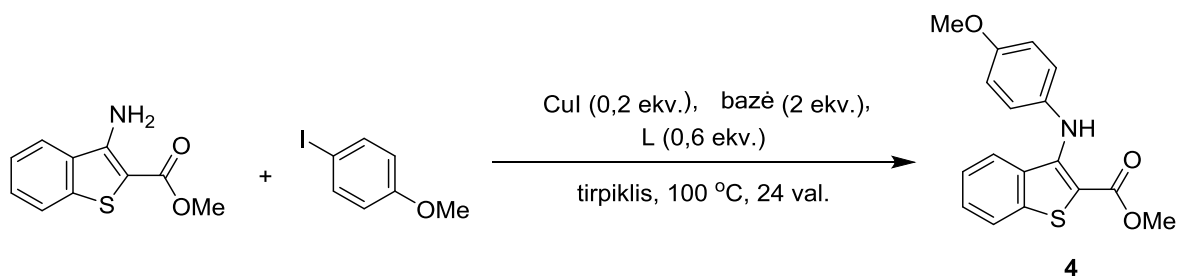
3.1 pav. *L*-proline struktūra

Yra žinoma, kad šio tipo sintezei taip pat didelę reikšmę turi tirpikliai [39]. Išbandytos skirtingo poliškumo organinės medžiagos: DMSO, DMF ir dioksanas. Gauti rezultatai parodė, kad tinkamiausias nepolinis tirpiklis – dioksanas.



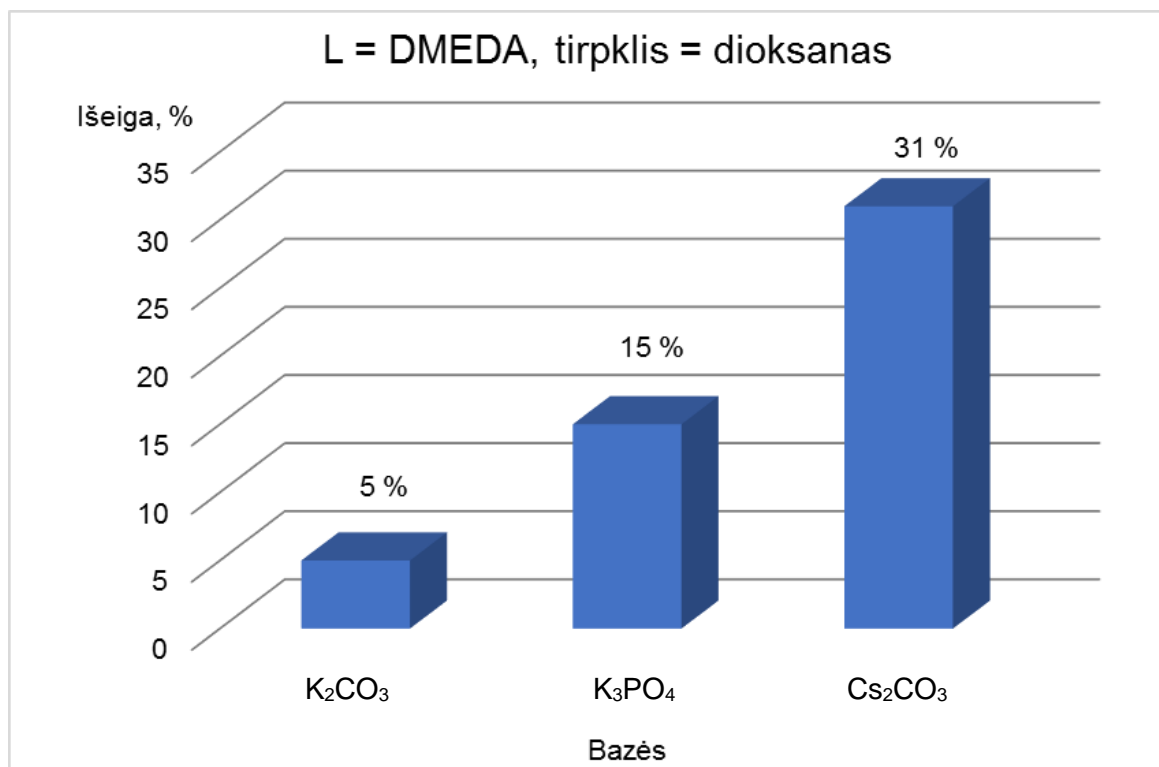
3.4 schema. Vario katalizuojama nukleofilinio pakeitimo reakcijos schema

Dėl gero vienvalenčio vario jodido katalizės pritaikomumo heterocikliniams junginiams, mūsų mokslinė grupė [41] taip pat pritaikė šią katalitinę sistemą (žr. 3.4 schema) ir tyrinėjo tinkamiausias *N*-pakeistų benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato darinių sintezės sąlygas. Ullmann tipo kryžminio jungimo reakcijos vykdytos su aromatiniais halogenidais, turinčiais elektronų donorinę (ED) funkcinę metoksi grupę ketvirtoje (*para*) padėtyje (žr. 3.5 schema).



3.5 schema. 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato Cu-katalizuojamos reakcijos optimizavimas

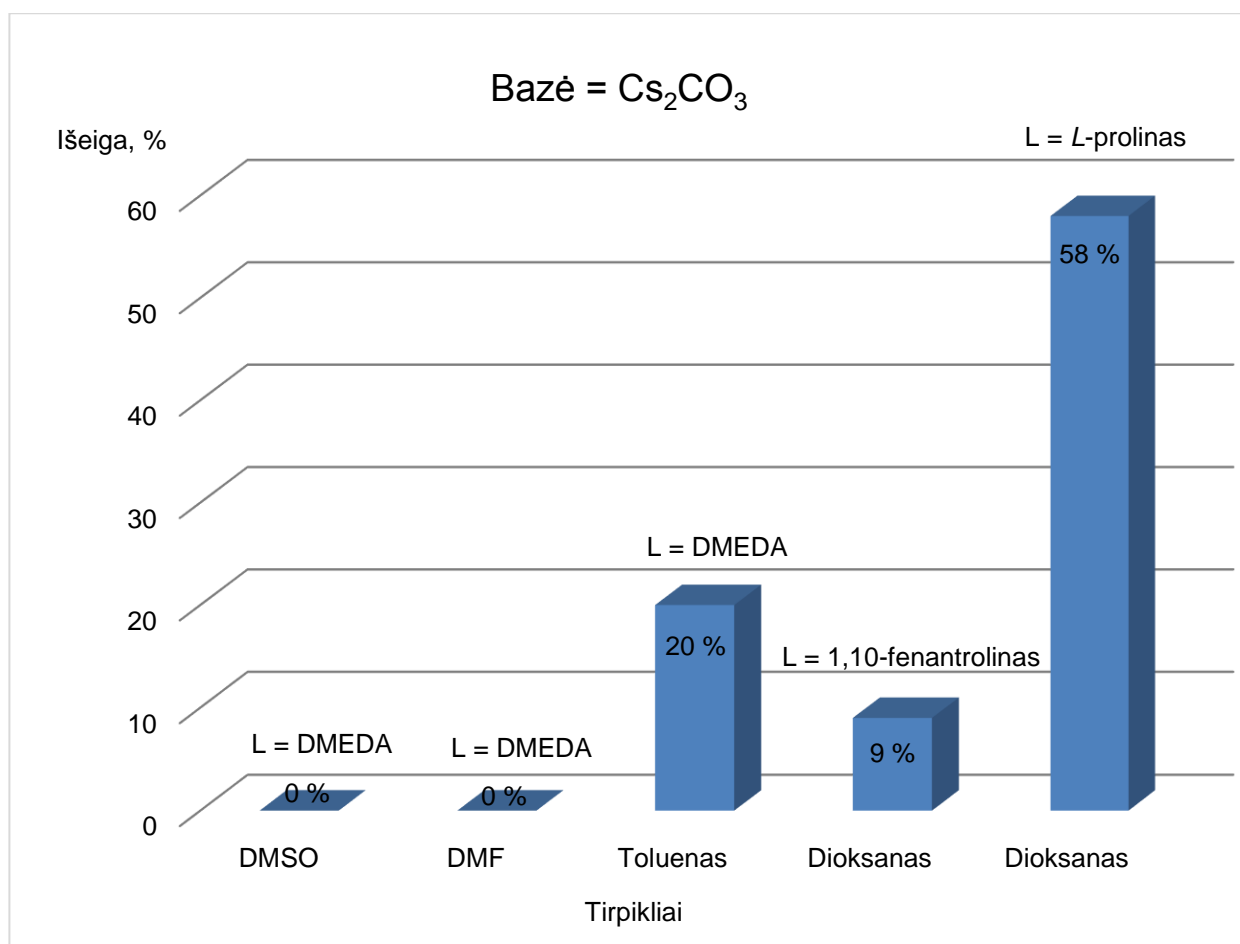
Vienas iš atliktų sąlygų modifikavimo būdų – tinkamos bazės parinkimas. Reakciją kaitinant dioksano tirpiklyje ir naudojant DMEDA ligandą, išbandytos trys bazės: kalio karbonatas (K_2CO_3), kalio fosfatas (K_3PO_4) ir cezio karbonatas (Cs_2CO_3). Jos pasirinktos remiantis literatūros duomenimis, jų vidutiniu bazingumu bei tirpumu organiniuose tirpikliuose [41]. Nustatyta, kad *N*-pakeistų benzo[*b*]tiofenų reakcijai tinkamiausia bazė – Cs_2CO_3 (žr. 3.2 pav.).



3.2 pav. 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato Cu-katalizuojamos reakcijos optimizavimas (I)

Be to, atlikti skirtingo polingumo tirpiklių (tolueno, dioksano, DMF, DMSO) tinkamumo tyrimai. Reakciją vykdant poliniuose tirpikliuose DMSO ir DMF, susidarė tik produkto pėdsakai, o naudojant nepolinį tirpiklį tolueną gauta maža reakcijos produkto **4** išeiga (20 %) [41]. Kaip ir anksčiau minėtame Kinijos mokslininkų tyrime [39], taip ir šiame darbe nustatyta, kad šiai reakcijai tinkamiausias tirpiklis – dioksanas (žr. 3.3 pav.).

Taip pat to paties tyrimo metu (žr. 3.3 pav.) išbandyti skirtingi ligandai: DMEDA, 1,10-fenantrolinas ir *L*-prolinas. Rezultatai parodė, kad DMEDA ligandas netiko katalitinei vario sistemai naudojant polinius tirpiklius DMF ir DMSO, nes negautas tikslinis benzo[*b*]tiofeno produktas **4**. Nepoliniame tirpiklyje toluene vykdant reakciją su tuo pačiu ligandu, gautas didesnis rezultatas, tačiau taip pat nelabai efektyvus. Optimizacijos metu, mišinį kaitinant dioksane, 1,10-fenantrolinas parodė mažą aktyvumą, o geriausias rezultatas gautas naudojant *L*-proolino ligandą [41].



3.3 pav. 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato Cu-katalizuojamos reakcijos optimizavimas (II)

Iš 3.2–3.3 pav. pateiktų duomenų matoma, kad didžiausios reakcijos produkto **4** išeišos (58 %) gautos reakciją vykdant 24 val. dioksane, naudojant cezio karbonato (Cs₂CO₃) bazę ir CuI/*L*-proliino katalitinę sistemą [41].

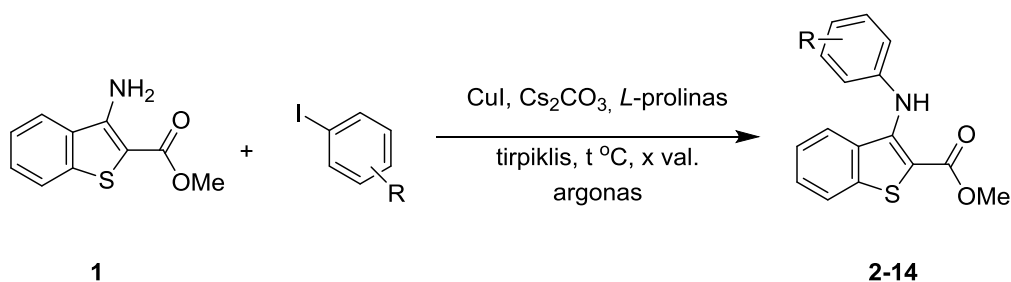
Be to, vario katalizuojamoms *N*-arilinio reakcijoms yra labai svarbus katalizatoriaus ir ligando stochiometrinis santykis [39, 40, 42]. Dėl šios priežasties atlikti bandymai, kurių metu buvo keičiami katalizatoriaus (CuI) ir ligando (*L*-proliino) ekvivalentų santykiai [41]. Ištirti septyni stochiometrinio santykio variantai (žr. 3.1 lentelė). Pirmuoju būdu, kuomet nebuvo naudojamas ligandas, gauta mažiausia benzo[*b*]tiofeno junginio **4** išeiška (54 %). Remiantis šiuo rezultatu, galima teigti, kad ligandas yra būtinas vario katalitinėje sistemoje norint patirti mažesnius reakcijos nuostolius. Aukštesnės reakcijos produkto išeišos (58–65 %) gautos esant didesniai kiekiui ligando *L*-proliino, kai santykiai: 1:2, 1:3, 1:4. Paaiškėjo, kad didžiausia reakcijos produkto išeiška (87 %) susintetintas junginys **4**, kai vario (I) jodido (0,2 ekv.) ir *L*-proliino (0,2 ekv.) stochiometrinis santykis yra 1:1.

3.1 lentelė. Vario jodido ir *L*-prolino ekvivalentų santykiai, naudojami 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato *N*-arilinimo reakcijoje [41].

Nr.	CuI : ligandas (santykis)	CuI (ekv.)	<i>L</i> -prolinas	Išeiiga, %
1.	1 : 0	0,2	-	54
2.	1 : 1	0,05	0,05	61
3.	1 : 1	0,1	0,1	86
4.	1 : 1	0,2	0,2	87
5.	1 : 2	0,2	0,4	65
6.	1 : 3	0,2	0,6	58
7.	1 : 4	0,2	0,8	60

Reakcijos sąlygos: 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (1.0 ekv.), 4-jodoanizolas (1.5 ekv.), Cs₂CO₃ (2.0 ekv.), CuI ir ligandas, dioksanas, 100 °C temperatūroje, 24 val.

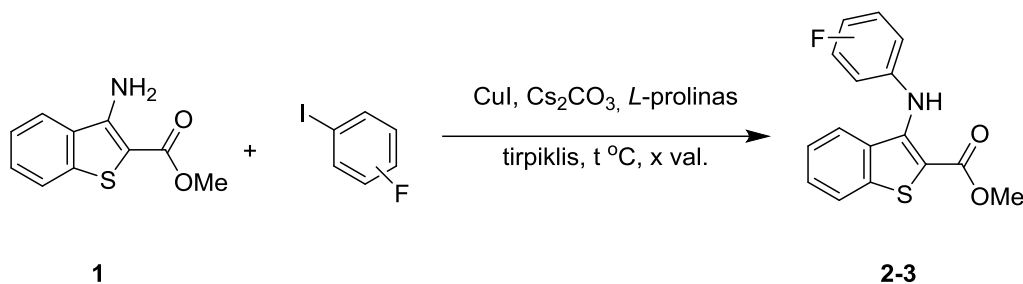
Remiantis šiais rezultatais, atlikta tolimesnė vario jodido katalizuojama, įvairių *N*-arilintų benzo[*b*]tiofeno darinių sintezė (žr. 3.6 schema). Jos metu 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**1**) reagavo su įvairiais ariljodidais, *orto*, *meta*, *para* padėtyse turinčiais tiek elektronų akceptorines (F, CF₃, NO₂, OAc), tiek donorines (OMe, NH₂, Ph, OH) funkcines grupes. Be to, vykdyta reakcijos sąlygų optimizacija, kuomet bandyta sutrumpinti reakcijos vyksmo trukmę – atliekant reakcijas mikrobangų reaktoriuje. Taip pat įvertinti skirtingi tirpikliai: acetonitrilas ir dioksanas.



3.6 schema. *N*-arilintų benzo[*b*]tiofeno darinių sintezės optimizavimas

3-[4-(Fluor)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**2**) ir 3-[2-(fluor)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**3**) gauti veikiant 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatą 1,5 ekv. 4-fluorjodobenzono bei 2-fluorjodobenzono atitinkamai (žr. 3.7 schema), dalyvaujant 2 ekv. Cs₂CO₃, 0,2 ekv. CuI ir 0,2 ekv. *L*-prolino. Iš 3.2 lentelėje pateiktų rezultatų matoma, kad pirmuoju būdu junginys **1** ištirpintas sausame acetonitrile, sintezė vykdyta 150 W galingumo mikrobangų spinduliuotėje, 1 val., 100 °C temperatūroje. Gautos reakcijos produktų **2-3** išeiigos siekė 75 % ir 26 % atitinkamai. Taip pat junginiai **2** ir **3** susintetinti įprastinio kaitinimo metu, acetonitrilo virimo temperatūroje, 24 val. ir reakciją vykdant 150 W galingumo mikrobangų reaktoriuje, dioksane, 1 val., 100 °C temperatūroje. Abejais būdais gautos vidutinės reakcijos produktų **2** ir **3** išeiigos (20–53 %).

Be to, elektronų akceptorines funkcines grupes turinčių medžiagų **2**, **3** sintezė atlikta reakcijos mišinį kaitinant dioksano virimo temperatūroje, 24 val. Šiuo metodu gautos didžiausios susintetintų junginių **2** ir **3** išeigos – 94 % ir 79 %. Visos reakcijos vykdytos argono aplinkoje.



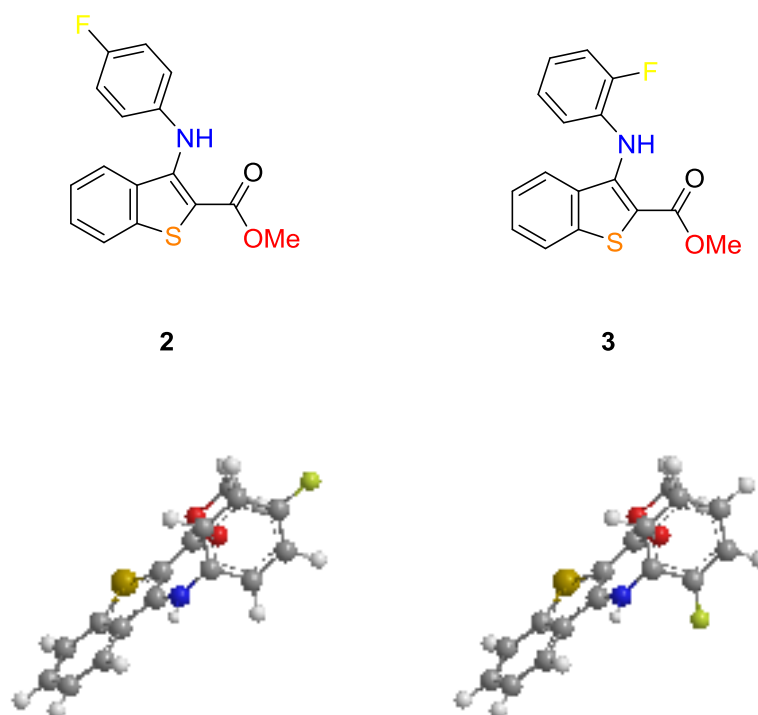
3.7 schema. Fluor-3-anilinobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų gavimo optimizavimas

3.2 lentelė. Fluor-3-anilinobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų sintezės rezultatai

Nr.	Pakaito padėtis	Produktas	Išeiga [%] ^[a]	Išeiga [%] ^[b]	Išeiga [%] ^[c]	Išeiga [%] ^[d]
1.	4-F	2	75	29	53	94
2.	2-F	3	26	50	20	79

Reagentai ir sąlygos: 3-Aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (1 ekv.), ariljodidas (1,5 ekv.), Cs₂CO₃ (2 ekv.), CuI (0,2 ekv.), L-prolinas (0,2 ekv.): [a] ACN, MB, 1 val., 100 °C, 150 W; [b] ACN, 24 val., vir.t.; [c] dioksanas, MB, 1 val., 100 °C, 150W; [d] dioksanas, 24 val., vir.t.

Atlikus junginių **2** ir **3** sintezę, matoma, kad sėkmingesnė 3-[4-(fluor)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**2**) sintezė, turinčiam elektronų akceptorinį F pakaitą *para* padėtyje (žr. 3.2 lentelė), kadangi jis gautas didesne išeiga. Daroma prielaida, kad šį rezultatą galėjo lemti mažesni erdviniai trukdžiai nei pasitaikantys 3-[2-(fluor)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**3**) molekulėje (žr. 3.4 pav.).

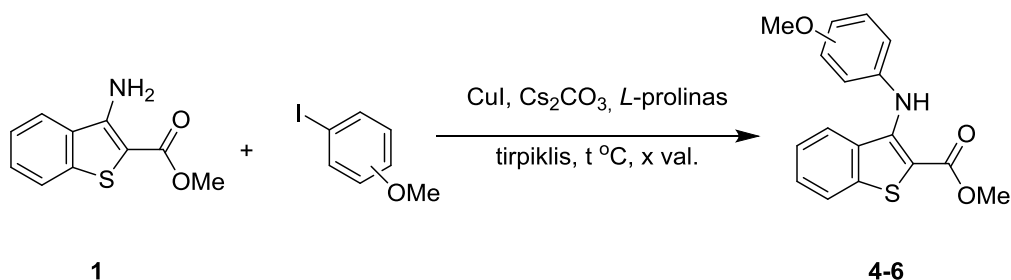


3.4 pav. Erdvinė fluor-3-anilinobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų struktūra

Junginių **2** ir **3** struktūros patvirtintos ^1H BMR ir masių spektrometrijos duomenimis. 3-[4-(fluor)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**2**) protoninio spektro stipresnių laukų pusėje ties 3,96 m.d. sutinkama metoksigrupėi būdinga smailė. Benzotiofeno ir fenilo žiedų protonai yra išsidėstę spektro intervale: 7,08–7,78 m.d., o ties 8,76 m.d. stebimas NH grupei būdingas signalas.

3-[2-(Fluor)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**3**) ^1H BMR spektre matomi tipiniai junginio signalai: ties 3,94 m.d. priklausantis OMe grupės protonų singletas, nuo 6,97 m.d. iki 7,79 m.d. aromatikai būdingi signalai ir ties 8,55 m.d. NH grupės singletas.

Įvairiose padėtyse (*orto*, *meta*, *para*) elektronų donorinę metoksigrupę turintys ariljodidai reagavo su 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatu (**1**), atitinkamu santykiu 1,5:1 (žr. 3.8 schema), argono atmosferoje. Vienvalenčio vario jodido katalizuojamos *N*-arilinimo reakcijos vykdytos keliais būdais: 150 W galingumo mikrobangų spinduliuotėje, 1 val., 100 °C temperatūroje, keičiant absoliučius tirpiklius: acetonitrilą ir dioksaną bei įprastinio kaitinimo metodu, sintezę vykdamant sauso dioksano ir acetonitrilo virimo temperatūrose, 24 val. Geriausi rezultatai (žr. 3.3 lentelė) gauti reakcijas kaitinant dioksano virimo temperatūroje.



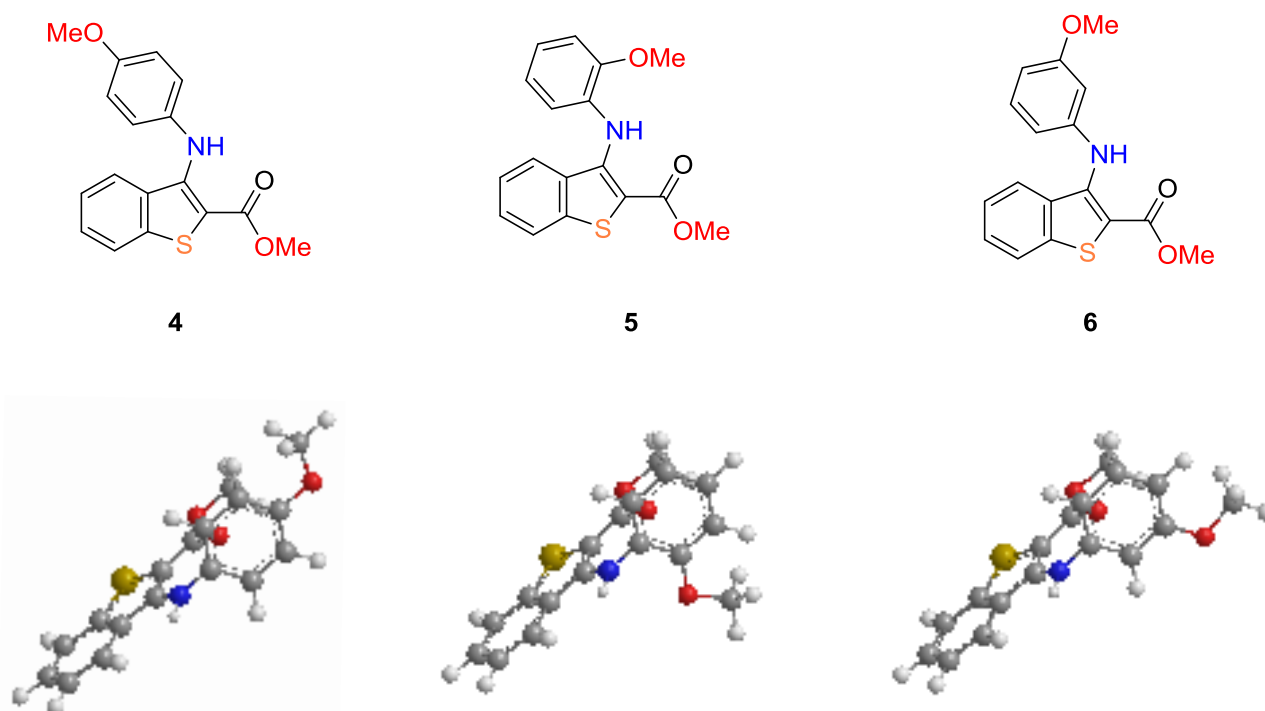
3.8 schema. Metoksi-3-anilinobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų gavimo optimizavimas

3.3 lentelė. Metoksi-3-anilinobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų sintezės rezultatai

Nr.	Pakaito padėtis	Produktas	Išeiga [%] ^[a]	Išeiga [%] ^[b]	Išeiga [%] ^[c]	Išeiga [%] ^[d]
1.	4-OMe	4	35	61	10	86
2.	2-OMe	5	32	6	8	72
3.	3-OMe	6				95

Reagentai ir sąlygos: 3-Aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (1 ekv.), ariljodidas (1,5 ekv.), Cs₂CO₃ (2 ekv.), CuI (0,2 ekv.), *L*-prolinas (0,2 ekv.): [a] ACN, MB, 1 val., 100 °C, 150 W; [b] ACN, 24 val., vir.t.; [c] dioksanas, MB, 1 val., 100 °C, 150W; [d] dioksanas, 24 val., vir.t.

Iš pateiktų duomenų (žr. 3.3 lentelė) matoma, kad iš gautų reakcijos produktų **4–6** mažesne išeiga susintetintas junginys **5**, savo struktūroje turintis metoksigrupę *orto* padėtyje. Manoma, kad tokios išeigos gavimą galėjo lemti erdviniai trukdžiai. OMe pakaitus *meta* ir *para* padėtyse turintys junginiai **4** ir **6** gauti didesne išeiga, kadangi jie nėra taip erdviškai suvaržyti lyginant su junginiu **5** (žr. 3.5 pav.). Be to, japonų mokslininkai [43] nustatė, kad didelės įtakos turi elektronų donorinių grupių išsidėstymas ariljodide (šiuo atveju metoksigrupės). Atliekant pirminių aminių *N*-arilinimo reakcijas su visose pozicijose (*orto*, *meta*, *para*) pakeistais aromatiniais jodidais, didžiausia reakcijos produkto išeiga gauta, kai metoksigrupė išsidėsčiusi *meta* padėtyje. Mūsų atveju taip pat geriausias rezultatas gautas šiai elektronų donorinei funkicinei grupei esant toje pačioje vietoje.

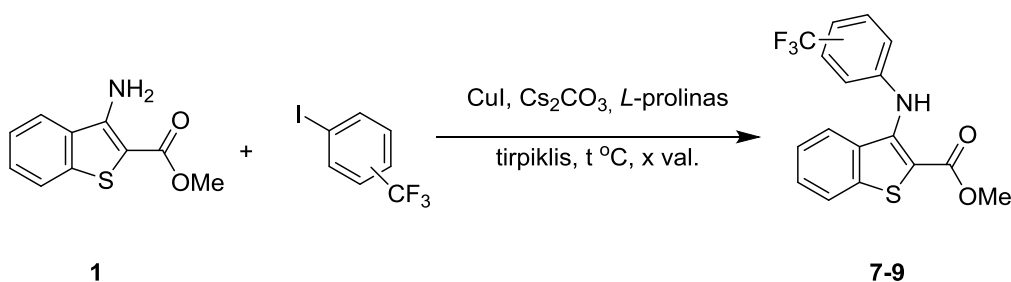


3.5 pav. Erdvinė metoksi-3-anilinobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų struktūra

Medžiagų **4-6** struktūra patvirtinta atlikus BMR spektroskopijos ir masių spektrometrijos analizės tyrimus. Susidariusio junginio **4** protoniniame spektre ryškiai išsiskiria keletas būdingų signalų. Singletas, esantis ties 3,83 m.d., yra priskiriamas metoksigrupei, o kitas signalas, esantis ties 3,90 m.d., priklauso esterinei metilo grupei. Smailės, išsidėsčiusios 6,89–7,71 m.d. intervale, parodo fenilo ir benzotiofeno žiedų protonus. Signalas, esantis silpnesnių laukų srityje ties 8,78 m.d. priskiriamas antrinio aminogrupei.

3-[2-(Metoksi)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**5**) ^1H BMR spektro stipresniųjų laukų pusėje ties 3,88 m.d. ir 3,90 m.d. išsidėsčiusios OMe grupių smailės. Aromatikai būdingi signalai stebimi nuo 6,78 m.d. iki 7,75 m.d., o NH grupei būdingas signalas matomas ties 8,58 m.d. Ištirpinus junginį **6** deuteriuotame CDCl_3 ir atlikus BMR tyrimus, gautame ^1H BMR spektre stebimi tipiniai OMe grupių signalai: ties 3,76 m.d. būdingas metoksigrupei, o ties 3,94 m.d. – esterinei grupei. Aromatinių protonų smailės fiksuojamos 6,63–7,47 m.d. intervale. NH grupės singletas stebimas ties 8,70 m.d.

Taip pat *N*-arilinimas (žr. 3.9 schema) atliktas pradinį benzo[*b*]tiofeno aminą **1** ištirpinus sausame acetonitrile ir paveikus 1,5 ekv. 4-jodobenzotrifluorido. Sintezė vykdyta veikiant 150 W galingumo mikrobangų spinduliuote, 1 val., 100 °C temperatūroje. Gauta reakcijos produkto **7** išeiga siekė 23 %. Tokios pat reakcijos metu gautas ir junginys **9** (45 %), turintis elektronų akceptorinę funkcinę CF_3 grupę trečioje (*meta*) padėtyje. Keletas reakcijų vykdytos 1 ekv. junginio **1** veikiant 1,5 ekv. 4-oje (*orto*) ir 3-oje (*meta*) padėtyse pakeistu jodobenzotrifluoridu sauso acetonitrilo tirpyklyje, 24 val. Gautos vidutinės benzo[*b*]tiofeno darinių **7** ir **9** išeigos (23–45 %). Taip pat 1 ekv. 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**1**) ištirpintas absoliučiam dioksane, į šį tirpalą pridėtas 1,5 ekv. atitinkamai pakeisto jodobenzotrifluorido, 2 ekv. Cs_2CO_3 , 0,2 ekv. CuI ir 0,2 ekv. *L*-prolinas. Reakcijos mišinys paveiktas 150 W galingumo mikrobangų spinduliuote, 1 val., 100 °C temperatūroje. Šiuo būdu gautų reakcijos produktų **7** ir **9** išeigos siekė 75 % ir 18 % atitinkamai. Toliau sintezė vykdyta įprastinio kaitinimo metodu, dioksano virimo temperatūroje, 24 val. Susintetintų 3-[4-(trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**7**), 3-[2-(trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**8**) ir 3-[3-(trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**9**) išeigos 97 %, 53 % ir 62 % atitinkamai (žr. 3.4 lentelė). Visos reakcijos vykdytos argono aplinkoje.



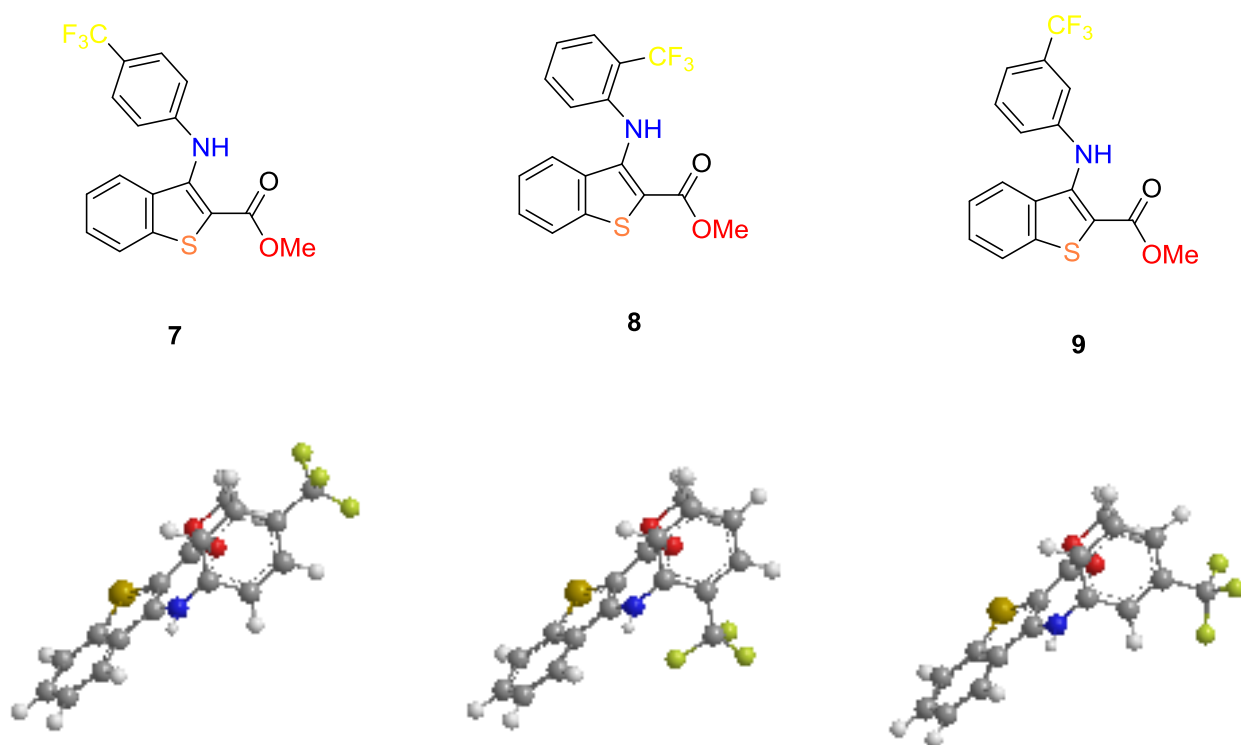
3.9 schema. Trifluormetil-3-anilinobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų gavimo optimizavimas

3.4 lentelė. Trifluormetilfenil-3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų sintezės rezultatai

Nr.	Pakaito padėtis	Produktas	Išeiga [%] ^[a]	Išeiga [%] ^[b]	Išeiga [%] ^[c]	Išeiga [%] ^[d]
1.	4-CF ₃	7	23		75	97
2.	2-CF ₃	8				72
3.	3-CF ₃	9	45	30	18	73

Reagentai ir sąlygos: 3-Aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (1 ekv.), ariljodidas (1,5 ekv.), Cs₂CO₃ (2 ekv.), CuI (0,2 ekv.), *L*-prolinas (0,2 ekv.): [a] ACN, MB, 1 val., 100 °C, 150W; [b] ACN, 24 val., vir.t.; [c] dioksanas, MB, 1 val., 100 °C, 150 W; [d] dioksanas, 24 val., vir.t.

Iš 3.4 lentelėje pateiktų duomenų matoma, kad didžiausia išeiga (97 %) susintetintas 3-[4-(trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**7**). Daroma prielaida, kad elektronų akceptorinės funkcinės grupės buvimas *para* padėtyje nesuvaržo erdvinės struktūros (žr. 3.6 pav.), todėl lengviau įvyksta reakcija. Mažiausia reakcijos produkto išeiga (72 %) gauta junginio **8**, turinčio CF₃ grupę 2-oje (*orto*) padėtyje. Tam įtakos gali turėti galimi erdviniai trukdžiai, nes šalia yra išsidėsčiusi NH grupė.



3.6 pav. Erdvinė trifluor-3-anilinobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatų struktūra

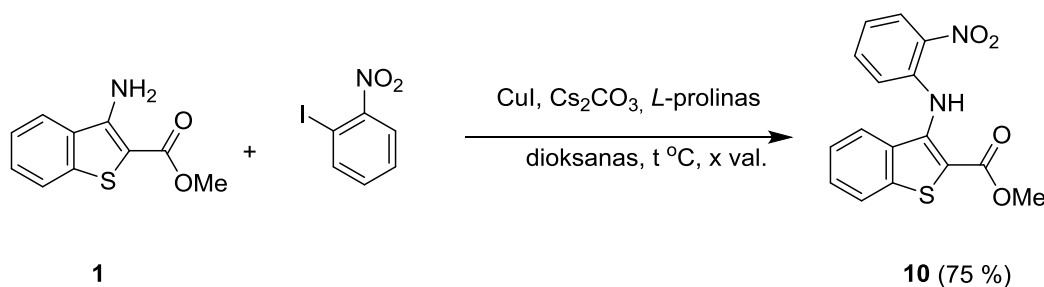
Junginių **7–9** struktūros patvirtintos BMR ir masių spektrometrijos analizės tyrimais. 3-[4-(trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatas (**7**) protoniniame spektre ties 3,96 m.d. stebimas OMe grupei būdingas signalas, o ties 8,54 m.d. matoma NH protonų smailė. Fenilo ir benzotiofeno žiedų protonai išsidėstė intervale 6,98–7,79 m.d.

Junginio **8** ^1H BMR spektre OMe grupės singletas stebimas ties 3,92 m.d.. Aromatikai būdingi protonų signalai stebimi nuo 6,95 m.d. iki 7,78 m.d., o NH grupės protonų signalas matomas ties 8,83 m.d.

Protoniniame 3-[3-(trifluormetil)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**9**) spektre stebimi tipiniai junginio signalai: ties 3,95 m.d. OMe grupės singletas, intervale nuo 7,18 m.d. iki 7,81 m.d. benzotiofeno ir fenilo žiedų protonų smailės ir ties 8,73 m.d. NH grupės singletas.

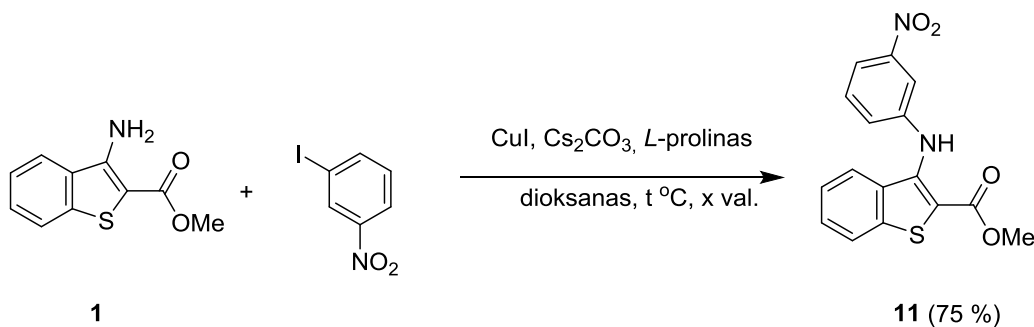
3.3 *N*-arilintų benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato junginių sintezė

Remiantis prieš tai atliktų reakcijų rezultatais (žr. 3.2–3.4 lentelės), kuomet nepavyko sintezės optimizuoti mikrobangų spinduliuote, o didžiausios produktų išeigos gautos įprastinio kaitinimo metu dioksane, tos pačios sąlygos pritaikytos tolimesnei medžiagų sintezei. Junginiai **10** ir **11** gauti Ullmann kryžminio jungimo reakcijų metu (žr. 3.10–3.11 schemas). Pirmoji medžiaga **10** susintetinta 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatui (**1**) reaguojant su 2-nitrodobenzenu, dalyvaujant CuI katalizatoriui, Cs₂CO₃ bazei ir *L*-prolinui ligandui (žr. 3.10 schema). Reakcija kaitinta absoliučia dioksane, 24 val., argono aplinkoje. 3-[2-(Nitro)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**10**) išeiga siekė 75 %.



3.10 schema. 3-[2-(Nitro)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato gavimas

Tokiu pat būdu atlikta ir kito junginio **11** gavimo reakcija (žr. 3.11 schema). Jos metu junginys **1** reagavo su 3-nitrodobenzenu. Gauto produkto **11** išeiga 75 %. Pastebėta, kad šiai reakcijai įtakos neturėjo elektronų akceptorinių funkcinių grupių išsidėstymas.

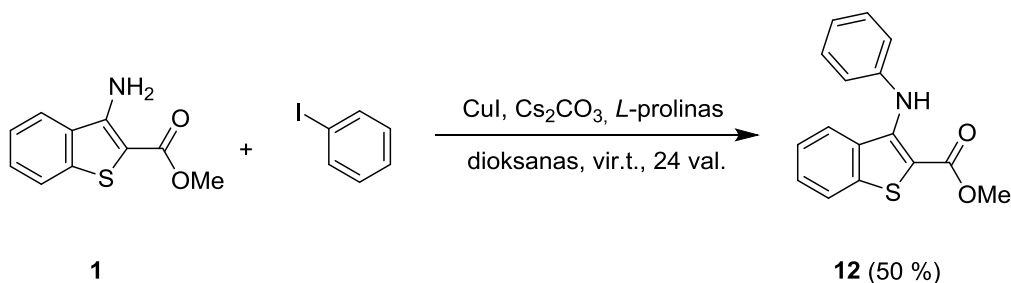


3.11 schema. 3-[3-(Nitro)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato gavimas

3-[2-(Nitro)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**10**) ir 3-[3-(nitro)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**11**) struktūros analizuotos ir patvirtintos BMR ir masių spektrometrijos duomenimis. Junginio **10** protoniniame spektre stipresnių laukų pusėje ties 3,92 m.d. aptinkamas OMe grupei būdingas signalas. Aromatinai šios medžiagos protonai pasiskirstę intervale 6,85–8,20 m.d. Antrinio aminogrupės signalas stebimas silpnesnių laukų pusėje ties 10,28 m.d.

Junginio **11** ¹H BMR spektre benzotiofeno ir fenilo protonų signalai yra ties 7,24–7,89 m.d. OMe ir NH grupių smailės matomos ties 3,94 m.d. ir 8,71 m.d. atitinkamai.

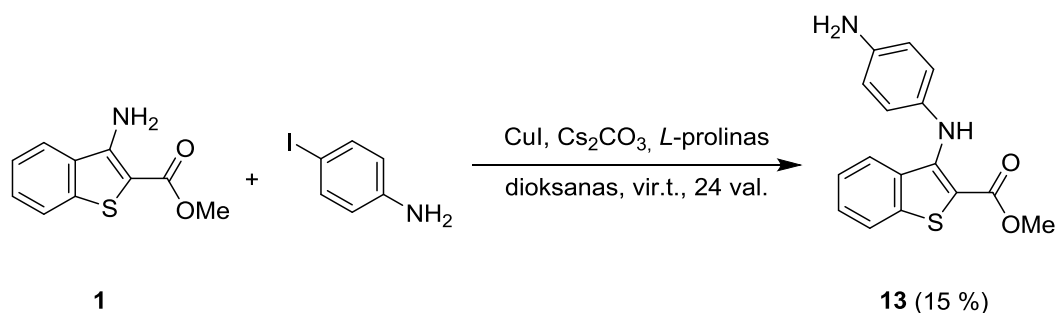
Dar viena 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**1**) *N*-arilinimo reakcija atlikta veikiant 1 ekv. šio junginio 1,5 ekv. jodobenzeno (žr. 3.12 schema). Reakcija inicijuota *L*-prolinas ligando ir vykdyta argono atmosferoje, 24 val., sauso dioksano virimo temperatūroje, katalizuojant vario (I) jodidui. 3-Anilino-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**12**) išeiga – 50 %.



3.12 schema. 3-Anilino-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato gavimas

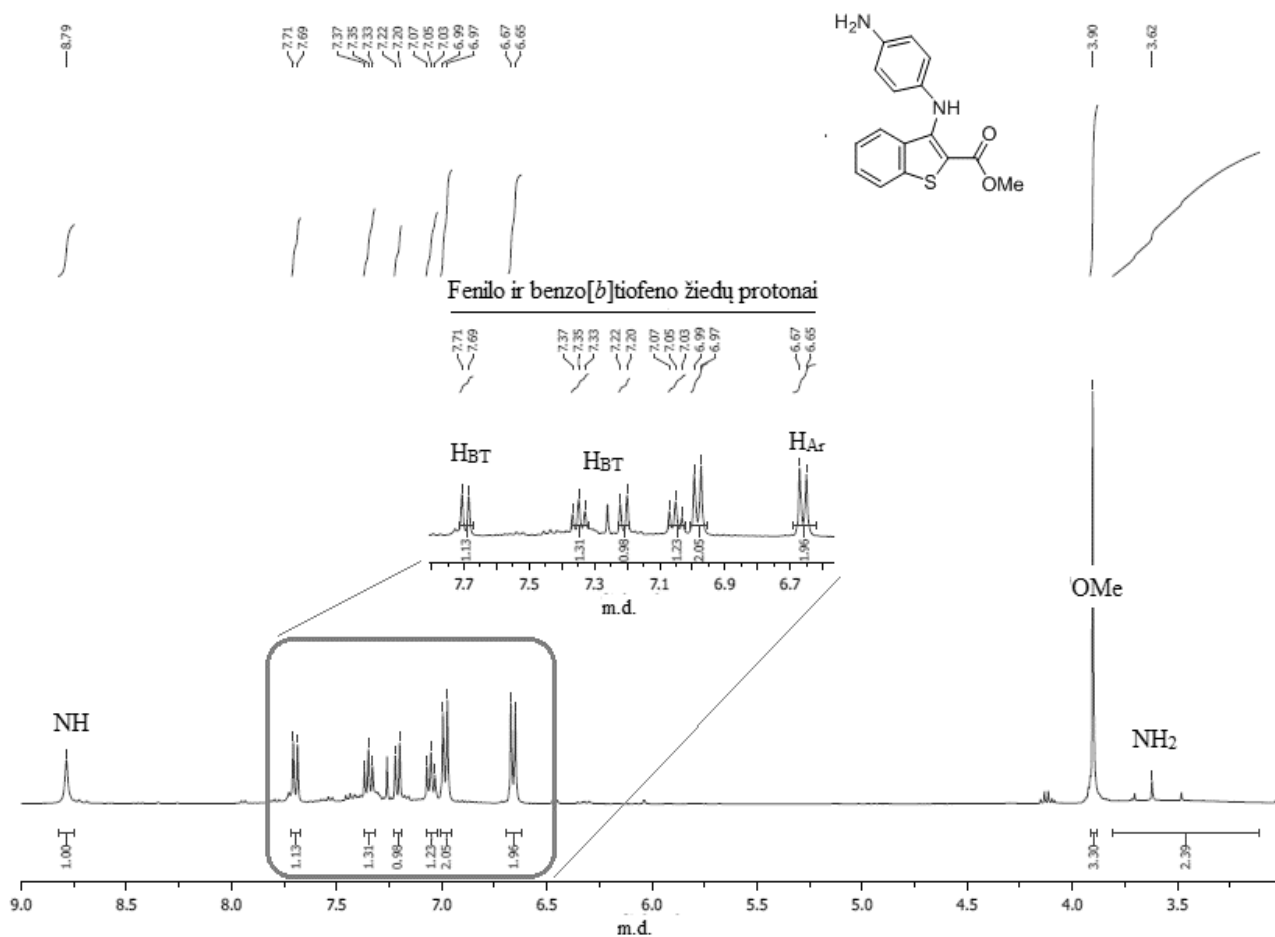
Šios medžiagos **12** struktūra įrodyta masių spektrometrijos bei BMR tyrimais. Spektro stipresnių laukų pusėje ties 3,91 m.d. matomas OMe grupės singletas. Intervale nuo 7,07 m.d. iki 7,76 m.d. stebimi fenilo ir benzotiofeno žiedų protonai, o ties 8,75 m.d. matoma NH grupės smailė.

Medžiaga **13** gauta aminobenzo[*b*]tiofeno dariniui **1** reaguojant su 4-jodoanilinu, atitinkamu santykiu 1:1,5 (žr. 3.13 schema). Sintezė atlikta 24 val., virinant absoliučiam dioksane, argono aplinkoje, katalizuojant CuI. Gauta reakcijos produkto **13** išeiga siekė tik 15 %.



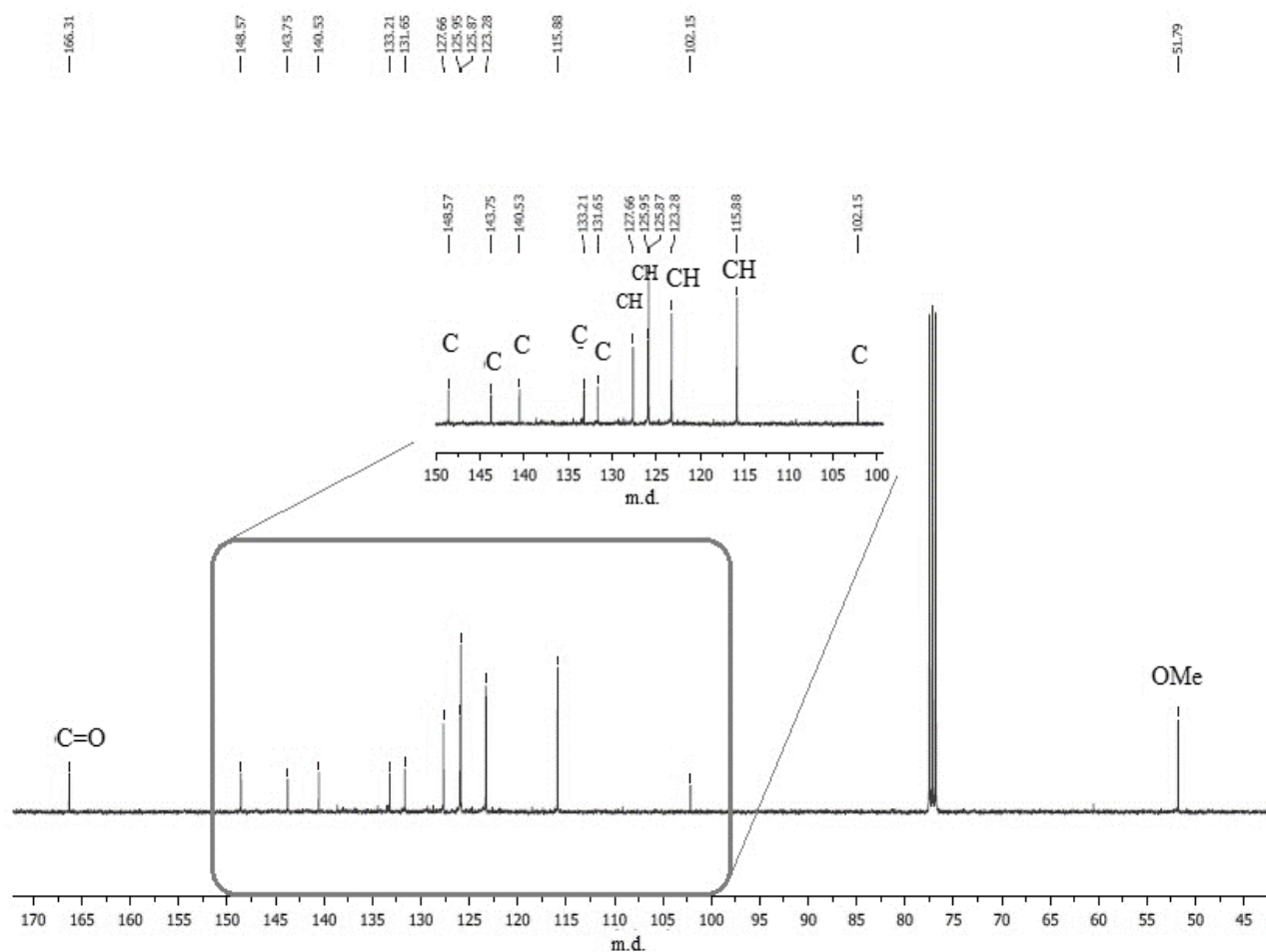
3.13 schema. 3-[4-(Amino)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato gavimas

Junginio **13** struktūra patvirtinta viendimensiniais, dvidimensiniais BMR ir IR spektroskopijos bei masių spektrometrijos duomenimis.



3.7 pav. 3-[4-(Amino)anilino]-1-benzo[b]tiopen-2-metilkarboksilatao ^1H BMR spektras (CDCl_3)

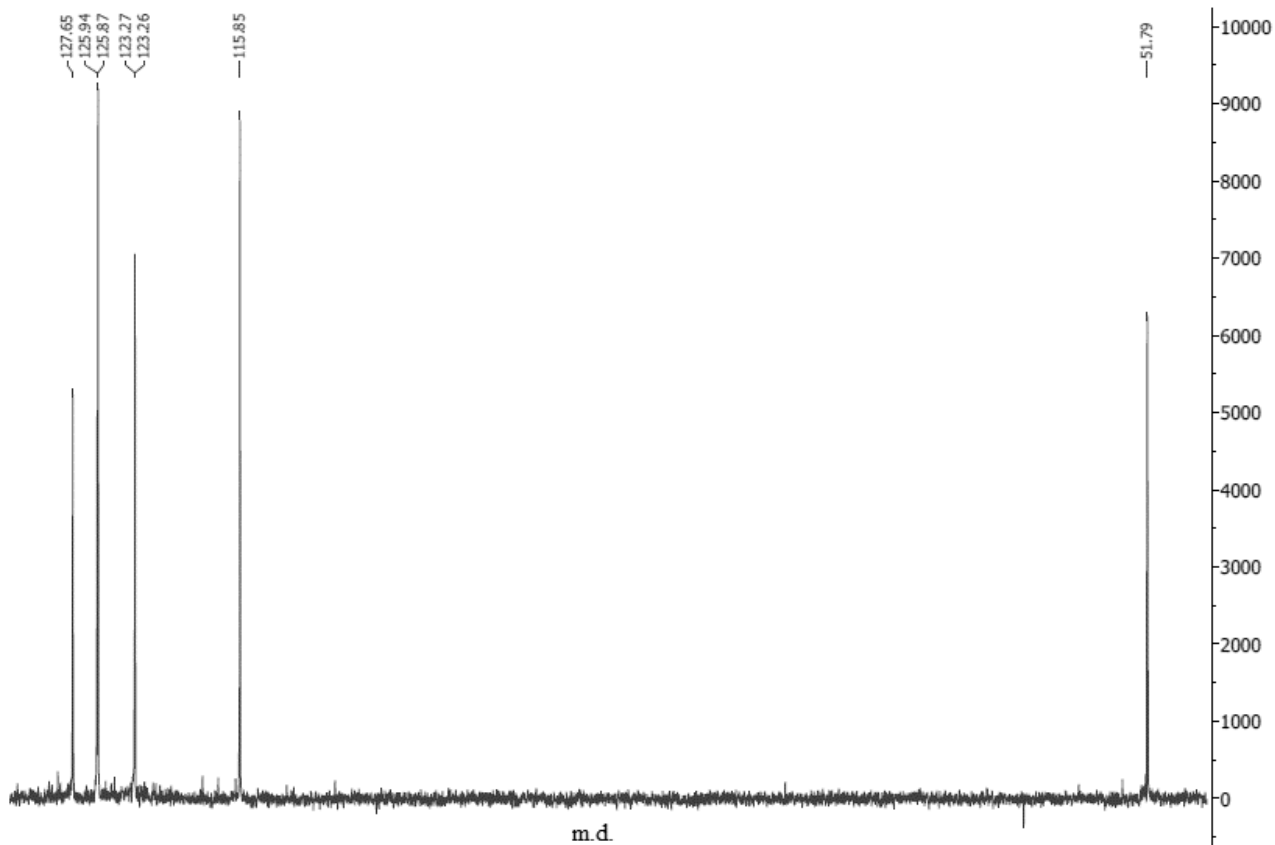
Ištirpinus junginį **13** deuteriuotame CDCl_3 ir atlikus BMR tyrimus, gautame ^1H BMR spektre (žr. 3.7 pav.) ties 3,62 m.d. aptinkamas platus NH_2 grupės singletas. Taip pat spektro stipresnių laukų srityje ties 3,9 m.d. stebima OMe grupės smailė. Fenilo ir benzeno žiedo protonų signalai aptinkami intervale nuo 6,66 m.d. iki 7,70 m.d., o ties 8,79 m.d. matomas NH grupės singletas.



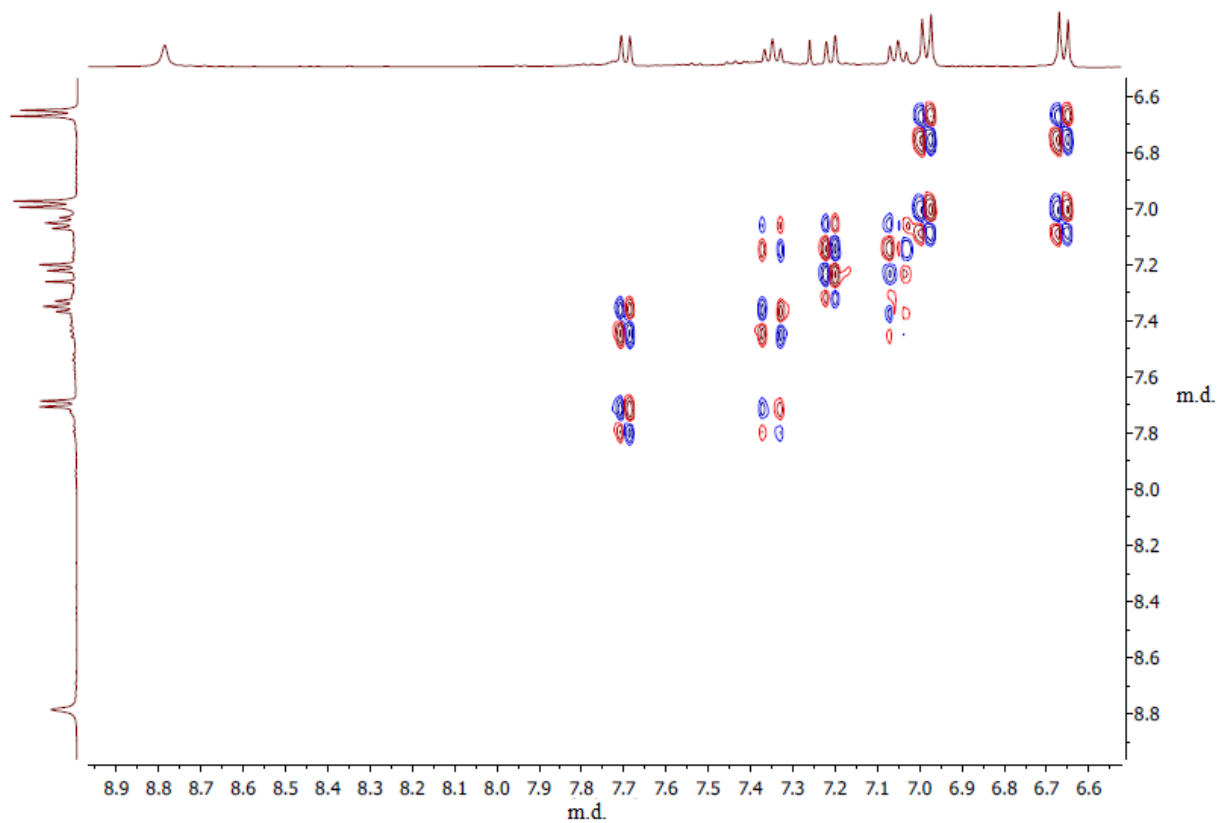
3.8 pav. Junginio ^{13}C BMR spektro fragmentas (CDCl_3)

^{13}C BMR spektre (žr. 3.8 pav.) metoksigrupės signalas yra ties 51,8 m.d. Aromatinių anglies atomų smailės stebimos intervale 102,2–148,6 m.d., o C=O grupės smailės vertė yra 166,3 m.d.

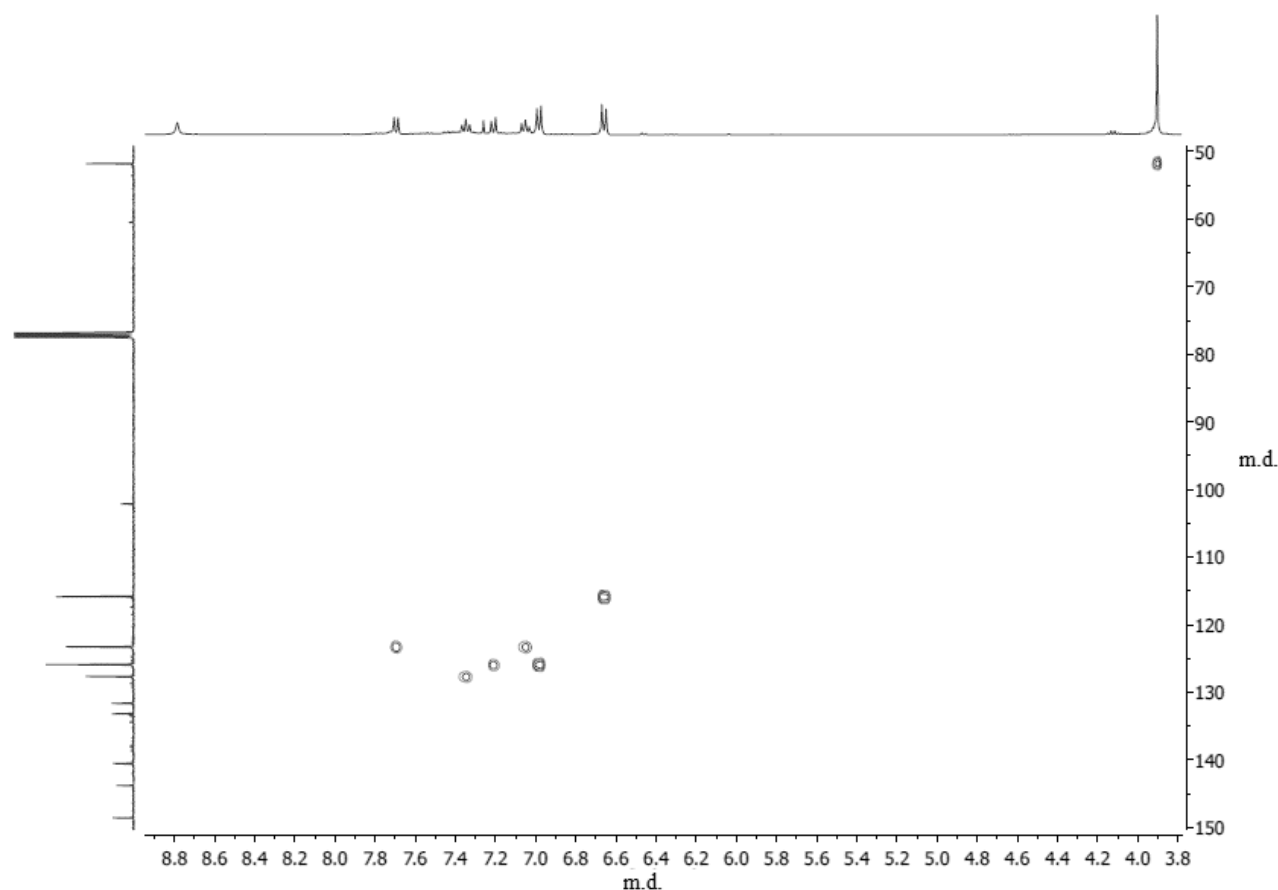
Detalesnė junginio struktūra įrodyta DEPT (žr. 3.9 pav.), H-H koreliaciniu (žr. 3.10 pav) ir C-H (žr. 3.11 pav.) spektrais.



3.9 pav. Junginio 13 DEPT spektras



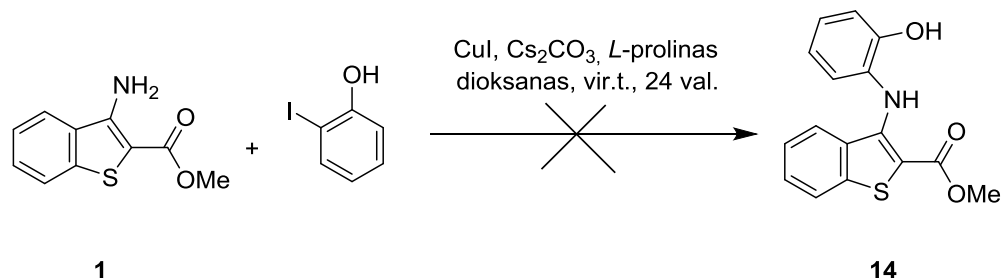
3.10 pav. 4-aminofenil-3-aminobenzo[b]tiufen-2-metilkarboksilato H-H koreliacinis spektras



3.11 pav. Junginio **13** C-H spektras

IR spektre matomos sugerties juostos ties 1732 cm^{-1} ir 3470 cm^{-1} būdingos C=O ir NH grupėms atitinkamai, o smailės ties 3312 cm^{-1} ir 3375 cm^{-1} priskiriamos NH_2 grupei.

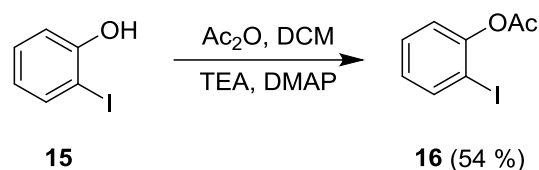
Kryžminio jungimo reakcija atlikta 1 ekv. junginio **1** reaguojant su 1,5 ekv. elektronų donorinę funkcinę grupę (OH) turinčiu ariljodido. Sintezė vykdyta 24 val., virinant dioksane, argono atmosferoje, esant CuI/L-prolino katalitinei sistemai. Išgryninus reakcijos mišinį ir jį išanalizavus BMR bei masių spektroskopijos pagalba, paaiškėjo, kad tikslinis produktas **14** nesusidarė. Įvyko junginio **14** skilimas.



3.14 schema. 3-[2-(Hidroksi)anilino]-1-benzo[*b*]tiefen-2-metilkarboksilato sintezės reakcija

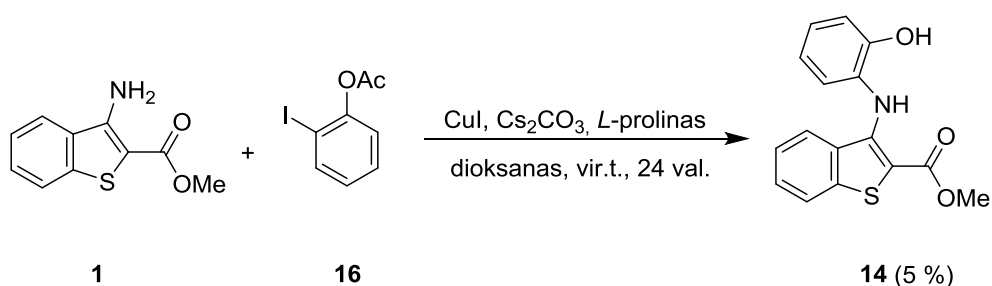
Dėl šios priežasties, atlikta OH grupės blokavimo reakcija (žr. 3.15 schema), kurios metu grupė apsaugota acetilo (Ac) grupe. 1 ekv. junginio **15** ir 1,2 ekv. DMAP (4-metilaminopiridino) ištirpinta 1,5 ekv. TEA ir 5 ml DCM (dichlormetano) mišinyje. Tuomet įlašinta 1,2 ekv. acto rūgšties anhidrido

(Ac₂O) ir reakcija vykdyta kambario temperatūroje, 3 val. Po reakcijos vykdyta ekstrakcija DCM, organinis sluoksnis surinktas ir išdžiovintas. Susintetinto 2-jodofenilacetato (**16**) išeiga – 54 %.



3.15 schema. OH grupės blokavimas

Junginys **16** panaudotas tolimesnėje sintezėje (žr. 3.13 schema). 1 ekv. 3-aminobenzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato (**1**) ištirpintas sausame dioksane ir paveiktas 1,5 ekv. 2-jodofenilacetato (**16**). Reakcija kaitinta tirpiklio virimo temperatūroje, 24 val., argono aplinkoje. Tačiau acilintas tikslinis reakcijos produktas negautas.



3.16 schema. 3-[2-(Aceto)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilato sintezės reakcija

Remiantis masių spektrometrijos duomenimis (MS (ESI), *m/z*: 300 [M+H]⁺), reakcijos metu blokuojanti acetilo (Ac) grupė atskilo ir susidarė labai mažas kiekis (5%) kito reakcijos produkto – 3-[2-(hidroksi)anilino]-1-benzo[*b*]tiofen-2-metilkarboksilatao (**14**).

Išvados

1. Nustatyta, kad metiltiogilikolatą veikiant 2-fluorbenzonitrilu ir kaitinant mišinį DMF tirpiklyje, pradinis 3-aminobenzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilatas gaunamas gera 85 % išeiga.

2. Sąlygos optimizuotos keičiant organinius tirpiklius, reakcijas vykdant 24 val., įprastinio kaitinimo metodu bei mikrobangų įrenginyje. Nustatyta, kad tinkamiausios *N*-arilintų benzo[*b*]tiofeno darinių sintezės sąlygos yra įprastinis kaitinimas dioksane, 24 val. Reakcijos mišinio veikimas mikrobangų spinduliuote šio tipo junginiams nepasiteisino.

3. Ištirtos 3-aminobenzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato *N*-arilinimo reakcijos su įvairiais pakeistais aromatiniais jodidais. Nustatyta, kad didžiausios produktų išeigos gautos pradinį junginį veikiant ariljodidais: 3-metoksijodobenzenu, 4-jodobenzotrifluoridu ir 4-fluorjodobenzenu, turinčiais tiek elektronų donorines, tiek elektronų akceptorines grupes.

4. *N*-pakeistų benzo[*b*]tiofeno-2-metilkarboksilato junginių struktūros įrodytos viendimensiniais, dvidimensiniais BMR ir IR spektroskopijos bei masių spektrometrijos analizės metodais.

Literatūros sąrašas

1. MOLVI, K.I., SUDARSANAM, V., M PATEL, Madhubhai and HAQUE, N. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Tetrasubstituted Thiophene Analogues as Anti-inflammatory Agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 23(6), 819-828 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 1475-6374. Prieiga per doi:[10.1080/14756360701608692](https://doi.org/10.1080/14756360701608692).
2. WILSON, K., et al. *Inhibitors of Janus Kinases*. US patent, US8420695 B2, 2013, [žiūrėta 2018-03-30]. Prieiga per: PatentPak.
3. MABKHOT, Y.N., et al. Antimicrobial Activity of some Novel Armed Thiophene Derivatives and Petra/Osiris/Molinspiration (POM) Analyses. *Molecules* [interaktyvus]. 2016, 21(2), 1-16 [žiūrėta 2018-02-22]. ISSN 14203049. Prieiga per doi:[10.3390/molecules21020222](https://doi.org/10.3390/molecules21020222).
4. NEDOLYA, N.A., TARASOVA, O.A., ALBANOV, A.I. and TROFIMOV, B.A. A One-Pot Assembly of Fully Substituted Alkyl 5-Aminothiophene-2-carboxylates from Allenes, Isothiocyanates, and Alkyl 2-Bromoacetates. *Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 82(14), 7519-7528 [žiūrėta 2018-02-05]. ISSN 00223263. Prieiga per doi:[10.1021/acs.joc.7b01217](https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01217).
5. FADDA, A.A., ABDEL-LATIF, E. and EL-MEKAWY, R. Synthesis and Molluscicidal Activity of some New Thiophene, Thiadiazole and Pyrazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2009, 44(3), 1250-1256 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 02235234. Prieiga per doi:[10.1016/j.ejmech.2008.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.09.006).
6. HORNBERGER, K.R., et al. Regioselective Synthesis of Benzimidazole Thiophene Inhibitors of Polo-Like Kinase 1. *Tetrahedron Letters: International Organ for the Rapid Publication of Preliminary Communications in Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 49(44), 6348-6351 [žiūrėta 2018-02-15]. ISSN 00404039. Prieiga per doi:[10.1016/j.tetlet.2008.08.077](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.08.077).
7. KERI, R.S., et al. An Overview of Benzo[b]thiophene-Based Medicinal Chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 138, 1002-1033 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 1768-3254. Prieiga per doi:[10.1016/j.ejmech.2017.07.038](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.038).
8. ROMAGNOLI, R., et al. Synthesis and Biological Evaluation of 2-(3',4',5'-Trimethoxybenzoyl)-3-aryl/arylamino benzo[b]thiophene Derivatives as a Novel Class of Antiproliferative Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 45(12), 5781-5791 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 1768-3254. Prieiga per doi:[10.1016/j.ejmech.2010.09.038](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.09.038).

9. METWALLY, M.A., KHALIFA, M.E. and EL-HITI, G. Recent Trends in the Chemistry of Aminobenzo[*b*]thiophenes. *Journal of Sulfur Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 31(3), 205-229 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 17415993. Prieiga per doi:[10.1080/17415991003721266](https://doi.org/10.1080/17415991003721266).
10. MITRA, I., SAHA, A. and ROY, K. Pharmacophore Mapping of Arylamino-Substituted Benzo[*b*]thiophenes as Free Radical Scavengers. *Journal of Molecular Modeling* [interaktyvus]. 2010, 16(10), 1585-1596 [žiūrėta 2018-03-15]. ISSN 16102940. Prieiga per doi:[10.1007/s00894-010-0661-4](https://doi.org/10.1007/s00894-010-0661-4).
11. PINTO, E., et al. Antifungal Activity of Synthetic Di(Hetero)Arylamines Based on the Benzo[*b*]thiophene Moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 16(17), 8172-8177 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 09680896. Prieiga per doi:[10.1016/j.bmc.2008.07.042](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.042).
12. ROMAGNOLI, R., et al. Synthesis and Biological Evaluation of 2-(Alkoxy-carbonyl)-3-anilinobenzo[*b*]thiophenes and Thieno[2,3-*b*]pyridines as New Potent Anticancer Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus] 2013, 56(6), 2606-2618 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 1520-4804. Prieiga per doi:[10.1021/jm400043d](https://doi.org/10.1021/jm400043d).
13. DE VREESE, R., et al. Synthesis of Benzothiophene-Based Hydroxamic Acids as Potent and Selective HDAC6 Inhibitors. *Chemical Communications (Cambridge, England)* [interaktyvus]. 2015, 51(48), 9868-9871 [žiūrėta 2018-03-09]. ISSN 1364-548X. Prieiga per doi:[10.1039/c5cc03295d](https://doi.org/10.1039/c5cc03295d).
14. SINGH, P.P., YADAV, A.K., LIA, H. and JUNJAPPA, H. Novel Route to 2,3-Substituted Benzo[*b*]thiophenes Via Intramolecular Radical Cyclization. *Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2009, 74(15), 5496-5501 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 00223263. Prieiga per doi:[10.1021/jo900615p](https://doi.org/10.1021/jo900615p).
15. SUNG, S., et al. Mechanistic Studies on the Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Alkylamines Promoted by Organic Soluble Ionic Bases. *ACS Catalysis* [interaktyvus]. 2016, 6(6), 3965-3974 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 2155-5435. Prieiga per doi:[10.1021/acscatal.6b00504](https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00504).
16. DING, X., et al. Room-Temperature CuI-Catalyzed Amination of Aryl Iodides and Aryl Bromides. *Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 82(10), 5416-5423 [žiūrėta 2018-04-05]. ISSN 00223263. Prieiga per doi:[10.1021/acs.joc.7b00290](https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00290).
17. LV, Z., et al. Iodine-Mediated Aryl C-H Amination for the Synthesis of Benzimidazoles and Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Advanced Synthesis & Catalysis* [interaktyvus]. 2016, 358(17), 2759-2766 [žiūrėta 2018-03-05]. ISSN 16154150. Prieiga per doi:[10.1002/adsc.201600455](https://doi.org/10.1002/adsc.201600455).

18. SEKI, M., TSURUTA, O., TATSUMI, R. and SOEJIMA, A. Synthesis and Biological Evaluation of Pyrrolidine Derivatives as Novel and Potent Sodium Channel Blockers for the Treatment of Ischemic Stroke. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2013, 23(14), 4230-4234 [žiūrėta 2018-03-15]. ISSN 0960894X. Prieiga per doi:[10.1016/j.bmcl.2013.05.009](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.009).
19. WANG, D., et al. Ligand Free Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Heteroarylamines. *Tetrahedron Letters: International Organ for the Rapid Publication of Preliminary Communications in Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 55(51), 7121-7123 [žiūrėta 2018-04-25]. ISSN 00404039. Prieiga per doi:[10.1016/j.tetlet.2014.11.002](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.11.002).
20. RAO, Z., et al. *Preparation of 3-Acetylcoumarin Derivatives as PTP 1B Inhibitors*. CN 103172605, 2013 [žiūrėta 2018-04-05]. Prieiga per: PatentPak.
21. SU, J., QIU, Y., JIANG, S. and ZHANG, D. New Ligands for Copper-Catalyzed C-N Coupling Reactions at Gentle Temperature. *Chinese Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 32(8), 685-688 [žiūrėta 2018-04-05]. ISSN 1001604X. Prieiga per doi:[10.1002/cjoc.201400147](https://doi.org/10.1002/cjoc.201400147).
22. CHAWLA, A., KAUR, R. and GOYAL, A. Importance of Microwave Reactions in the Synthesis of Novel Benzimidazole Derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2011, 3(6), 925-944 [žiūrėta 2018-04-10]. ISSN 0975-7384. Prieiga per doi:[10.1002/chin.201214235](https://doi.org/10.1002/chin.201214235).
23. LIU, Y., TAO, L. and FENG, G. Microwave-Enhanced Ullmann-Coupling Reaction of Benzimidazole with (Un)Substituted Phenyl Halides. *Youji Huaxue*. 2008, 28(7), 1278-1281. ISSN 0253-2786.
24. Yang Xiao- Dong, LIANG, L. and Zhang Hong- Bin. Ligand-Free Copper-Catalyzed Arylation of Imidazole and *N,N'*-Carbonyldiimidazole, and Microwave-Assisted Synthesis of *N*-Aryl-1*H*-imidazoles. *Helvetica Chimica Acta* [interaktyvus]. 2008, 91(8), 1435-1442 [žiūrėta 2018-05-05]. ISSN 0018-019X. Prieiga per doi:[10.1002/hlca.200890156](https://doi.org/10.1002/hlca.200890156).
25. DAVIS, O.A., HUGHES, M. and BULL, J.A. Copper-Catalyzed *N*-Arylation of 2-Imidazolines with Aryl Iodides. *Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 78(7), 3470-3475 [žiūrėta 2018-05-15]. ISSN 00223263. Prieiga per doi:[10.1021/jo400120r](https://doi.org/10.1021/jo400120r).
26. JIANWEI, X., et al. Pyrrole-2-carbohydrazides as Ligands for Cu-Catalyzed Amination of Aryl Halides with Amines in Pure Water. *European Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 2010(17), 3219-3223 [žiūrėta 2018-04-15]. ISSN 1434-193X. Prieiga per doi:[10.1002/ejoc.201000361](https://doi.org/10.1002/ejoc.201000361).

27. BECK, J.R. Direct Synthesis of Benzo[*b*]thiophene-2-Carboxylate Esters Involving Nitro Displacement. *The Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 1972, 37(21), 3224-3226 [žiūrėta 2018-05-15]. ISSN 0022-3263. Prieiga per doi:[10.1021/jo00986a007](https://doi.org/10.1021/jo00986a007).
28. QUEIROZ, M., CALHELHA, R. and KIRSCH, G. Reactivity of several Deactivated 3-Aminobenzo[*b*]thiophenes in the Buchwald-Hartwig C-N Coupling. Scope and Limitations. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2007, 63(52), 13000-13005 [žiūrėta 2018-05-15]. ISSN 0040-4020. Prieiga per doi:[10.1016/j.tet.2007.10.029](https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.10.029).
29. CHEN, Y. and WILLIS, M.C. An Aryne-Based Route to Substituted Benzoisothiazoles. *Organic Letters* [interaktyvus]. 2015, 17(19), 4786-4789 [žiūrėta 2018-05-20]. ISSN 1523-7052. Prieiga per doi:[10.1021/acs.orglett.5b02347](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02347).
30. WANG, L. et al. *Pim Kinase Inhibitors as Cancer Chemotherapeutics*. US patent, US20090030196 A1., 2009, [žiūrėta 2018-05-31]. Prieiga per: Google Patents.
31. SUH, J. et al. *Benzofuran and Benzothiophene Derivatives Substituted with Amide, Process for the Preparation Thereof, and Pharmaceutical Compositions Containing the Same*. WO/2009/048274, 2008, [žiūrėta 2018-05-31]. Prieiga per: WIPO.
32. BARIWAL, J. and VAN, d.E. C-N Bond Forming Cross-Coupling Reactions: An Overview. *Chemical Society Reviews* [interaktyvus]. 2013, 42(24), 9283-9303 [žiūrėta 2018-05-22]. ISSN 1460-4744. Prieiga per doi:[10.1039/c3cs60228a](https://doi.org/10.1039/c3cs60228a).
33. Ullmann F. Ueber Eine Neue Bildungsweise Von Diphenylaminderivaten. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* [interaktyvus]. 1903, 36(2), 2382-2384 [žiūrėta 2018-05-22]. ISSN 0365-9496. Prieiga per doi:[10.1002/cber.190303602174](https://doi.org/10.1002/cber.190303602174).
34. FLORIAN, M. and MARC, T. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions: Copper Makes a Difference. *Angewandte Chemie International Edition* [interaktyvus]. 2008, 47(17), 3096-3099 [žiūrėta 2018-05-25]. ISSN 1433-7851. Prieiga per doi:[10.1002/anie.200703209](https://doi.org/10.1002/anie.200703209).
35. HARTWIG, J.F. Evolution of a Fourth Generation Catalyst for the Amination and Thioetherification of Aryl Halides. *Accounts of Chemical Research* [interaktyvus]. 2008, 41(11), 1534-1544 [žiūrėta 2018-05-23]. ISSN 1520-4898. Prieiga per doi:[10.1021/ar800098p](https://doi.org/10.1021/ar800098p).
36. SURRY, D.S. and BUCHWALD, S.L. Dialkylbiaryl Phosphines in Pd-Catalyzed Amination: A User's Guide. *Chemical Science* [interaktyvus]. 2011, 2(1), 27-50 [žiūrėta 2018-05-25]. ISSN 2041-6520. Prieiga per doi:[10.1039/C0SC00331J](https://doi.org/10.1039/C0SC00331J).

37. SU, Y., LI, L., HUANG, H. and WANG, Q. Transition-Metal Catalysed C–N Bond Activation. *Chemical Society Reviews* [interaktyvus]. 2016, 45(5), 1257-1272 [žiūrėta 2018-05-23]. ISSN 03060012. Prieiga per doi:[10.1039/c5cs00534e](https://doi.org/10.1039/c5cs00534e).
38. WANG, L., LIU, N. and DAI, B. Metal-Free Site-Selective C-N Bond-Forming Reaction of Polyhalogenated Pyridines and Pyrimidines. *RSC Advances* [interaktyvus]. 2015, 5(100), 82097-82111 [žiūrėta 2018-05-25]. ISSN 2046-2069. Prieiga per doi:[10.1039/C5RA18653F](https://doi.org/10.1039/C5RA18653F).
39. MA, D. and CAI, Q. Copper/Amino Acid Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Vinyl Halides with Nucleophiles. *Accounts of Chemical Research* [interaktyvus]. 2008, 41(11), 1450-1460 [žiūrėta 2018-05-25]. ISSN 1520-4898. Prieiga per doi:[10.1021/ar8000298](https://doi.org/10.1021/ar8000298).
40. RAHMAN, H., MAHMOOD, T., MARYAM, M. and ELHAM, G. CuI-catalyzed Coupling Reactions of Aryl Iodides with Amides using L-Proline and KF/Al₂O₃. *Chinese Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 26(11), 2120-2124 [žiūrėta 2018-05-28]. ISSN 1001-604X. Prieiga per doi:[10.1002/cjoc.200890379](https://doi.org/10.1002/cjoc.200890379).
41. KRIŠČIŪNIENĖ, V. *Selective Functionalization of some Heterocyclic and Carbohydrate Derivatives by Pd- and Cu-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Doktoro Disertacijos Santrauka*. Kaunas: Kauno technologijos universitetas. Prieiga per: eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka, 2012.
42. JIANG, L. Copper/N,N-Dimethylglycine Catalyzed Goldberg Reactions between Aryl Bromides and Amides, Aryl Iodides and Secondary Acyclic Amides. *Molecules* [interaktyvus]. 2014, 19(9), 13448-13460 [žiūrėta 2018-05-28]. ISSN 14203049. Prieiga per doi:[10.3390/molecules190913448](https://doi.org/10.3390/molecules190913448).
43. MAEJIMA, T., et al. One-Pot Aromatic Amination Based on Carbon–nitrogen Coupling Reaction between Aryl Halides and Azido Compounds. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2012, 68(6), 1712-1722 [žiūrėta 2018-05-30] ISSN 00404020. Prieiga per doi:[10.1016/j.tet.2011.12.058](https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.12.058).