

Н. Т. Походило^{1*}, О. Я. Шийка¹, Н. Д. Обушак¹

2-АМИНО-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛТИОФЕНЫ В СИНТЕЗЕ ИЗОМЕРНЫХ ТИЕНОПИРИДИНОВ

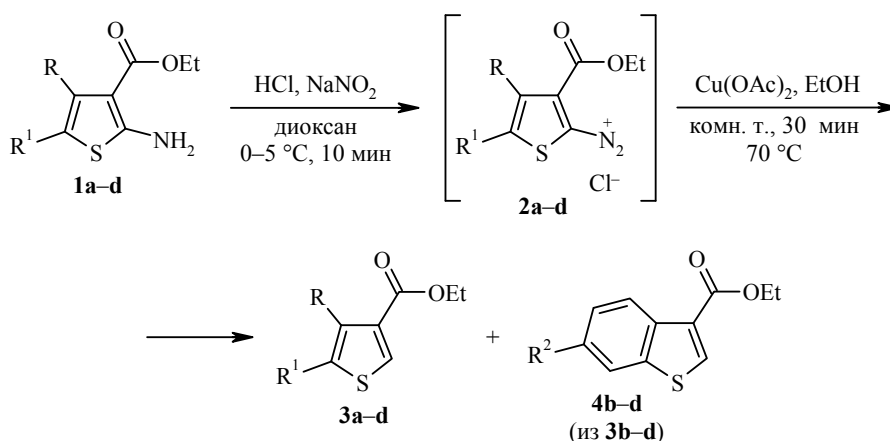
Разработан удобный способ синтеза тиено[3,2-*c*]пиридинов. Получен ряд новых производных тиофена, показана возможность использования дезаминированных производных тиофена для построения молекул с потенциальной биологической активностью.

Ключевые слова: аминотиофены, тиенопиридиноны, тиофен-3-карбоновые кислоты, электрофильная циклизация, перегруппировка Курциуса.

Высокая биологическая активность производных конденсированных гетероциклических систем на основе тиофена (тиено[2,3-*b*]пиридиноны, тиено[2,3-*c*]пиридины, тиено[2,3-*d*]пиримидины, тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепины и др.) [1–6] стимулирует исследования в области поиска новых удобных методов их синтеза [7]. В настоящей работе изучены возможности использования дезаминированных производных аминотиофенов как прекурсоров производных тиофена с аннелированным пиридиновым циклом.

Исходными реагентами в данном исследовании были 2-аминотиофены **1**, полученные реакцией Гевальда по известной методике [8]. В результате последовательных реакций диазотирования и дезаминирования 2-аминотиофены превращались в соединения **3**, которые были выделены с удовлетворительными выходами. В качестве восстановителя в реакции использовали этанол [8, 9].

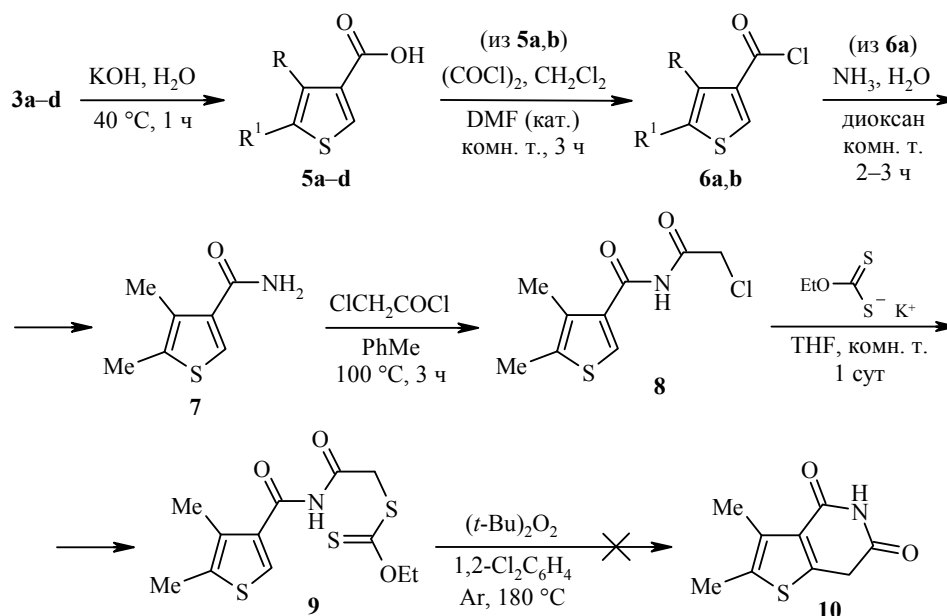
Следует отметить, что, несмотря на умеренные выходы продуктов, такой подход имеет преимущество перед известными многостадийными методами синтеза [10–13] эфиров тиофен-3-карбоновых кислот, так как позволяет в две стадии получить разнообразные производные тиофена из простых и доступных реагентов.



1–3 a R = R¹ = Me, **b** R+R¹ = (CH₂)₄, **c** R+R¹ = CH₂CH₂CH(Me)CH₂, **d** R+R¹ = CH₂CH₂CH(*t*-Bu)CH₂;
4 b R² = H, **c** R² = Me, **d** R² = *t*-Bu

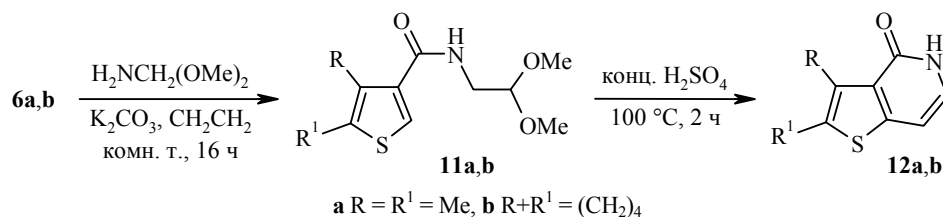
Интересно, что при использовании в данной реакции 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофенов **1b–d**, кроме основных продуктов дезаминирования **3b–d**, из реакционной смеси выделяли также побочные продукты дегидрирования циклогексанового фрагмента – соединения **4b–d**. Образование побочных продуктов **4b–d** с выходами 4–7% подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и хромато-масс-спектрометрии смеси продуктов реакции. Индивидуальные вещества выделялись вакуумной перегонкой и хроматографией.

Следующим этапом нашей работы было изучение внутримолекулярных циклизаций производных тиофен-3-карбоновой кислоты, осуществляющихся по положению 2 гетероцикла. С этой целью эфиры **3a–d** с количественными выходами были превращены в тиофеновые кислоты **5a–d**, из кислот **5a,b** получены хлорангидриды **6a,b**. Из хлорангидрида **6a** последовательно получены амид **7** и хлорацетиламид **8**, из которого синтезировано ранее не описанное ксантогенатное производное **9**. К сожалению, нагревание последнего со значительным избытком ди-*трет*-бутилпероксида в атмосфере аргона [14] приводит к осмолению реакционной смеси и циклический тиено[3,2-*c*]пиридинион **10** выделен не был.



5, 6 a R = R¹ = Me, **b** R+R¹ = (CH₂)₄, **c** R+R¹ = CH₂CH₂CH(Me)CH₂, **d** R+R¹ = CH₂CH₂CH(*t*-Bu)CH₂

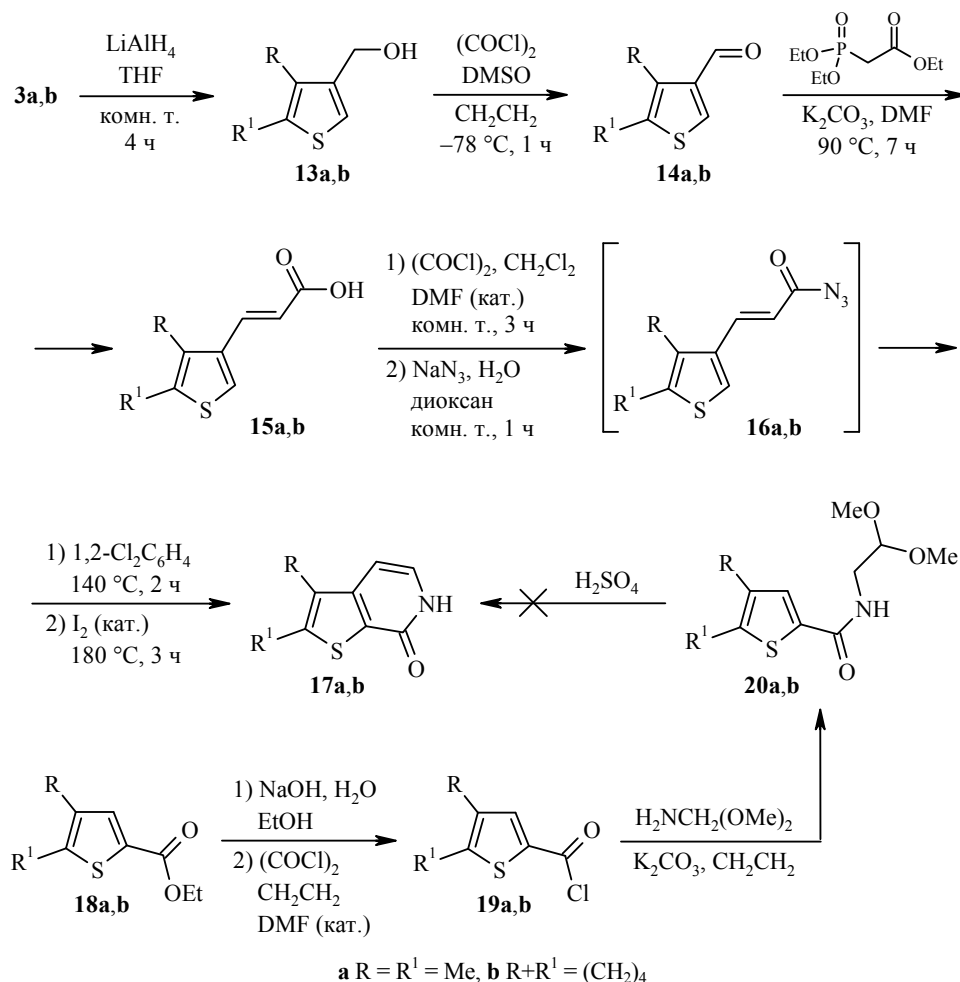
В то же время использование хлорангидридов тиофеновых кислот **6a,b** в реакции с диметилацеталем аминокетальдегида в основной среде позволило получить производные **11a,b**, которые при нагревании в концентрированной серной кислоте претерпевают циклизацию с образованием производных тиено[3,2-*c*]пиридинов **12a,b**.



a R = R¹ = Me, **b** R+R¹ = (CH₂)₄

Для синтеза изомерной тиено[2,3-*c*]пиридиновой системы был использован другой синтетический подход, основанный на использовании перегруппировки Курциуса в синтезе циклических производных пиридинов [15].

В качестве ключевых исходных соединений использовали тиенилкоричные кислоты **15a,b**, которые, в свою очередь, синтезировали в три стадии из соединений **3a,b**. Эфиры **3a,b** восстанавливали алюмогидридом лития до соответствующих спиртов **13a,b**. Полученные спирты окисляли по Сверну в альдегиды **14a,b**. Конденсацией альдегидов **14a,b** с этил(диэтоксифосфорил)-ацетатом реакцией Хорнера–Вадсворта–Эммонса и последующим гидролизом реакционной смеси синтезировали тиенилкоричные кислоты **15a,b**, которые затем были превращены в азиды **16a,b**. Последние в условиях перегруппировки Курциуса и дальнейшей циклизации образовывали тиенопиридины **17a,b**. Альтернативный метод синтеза соединений **17a,b** с использованием эфиров **18a,b** [16] не привёл к целевому продукту. Амиды **20a,b** не вступали в реакции циклизации, по-видимому, вследствие иного, нежели в азидах **16a,b**, распределения электронной плотности в тиофеновом цикле.



Таким образом, в результате работы найдены удобные методы синтеза новых производных тиофена и тиенопиридинов с целью создания соединений с потенциальными биологическими свойствами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian VXR-300 (300 МГц, соединения **12a,b**) и Varian Mercury (400 МГц, остальные соединения), растворитель DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD в условиях химической ионизации при атмосферном давлении. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Grade 9385, 60 Å, 230–400.

Получение эфиров тиюфен-3-карбоновых кислот 3a–d (общая методика). К раствору 75.0 ммоль аминотиюфена **1a–d** в 70 мл диоксана при охлаждении и перемешивании добавляют 57 мл конц. HCl . Затем при интенсивном перемешивании и охлаждении до 0–5 °С по каплям добавляют раствор 5.18 г (75.0 ммоль) NaNO_2 в 6 мл H_2O . По завершении добавления NaNO_2 раствор выдерживают в течение 10 мин и позволяют медленно нагреться до комнатной температуры. Полученную смесь при необходимости фильтруют. Фильтрат прикапывают к 150 мл EtOH , содержащего 0.50 г (2.8 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревают до 70 °С, через 1 ч охлаждают, разбавляют трёхкратным объёмом H_2O и трижды экстрагируют трёхкратным объёмом CH_2Cl_2 . Растворитель упаривают, полученный эфир **3a–d** перегоняют в вакууме. В случае эфиров **3b–d** после дистилляции продукт очищают хроматографией от примеси соединения **4b–d**.

Этиловый эфир 4,5-диметилтиюфен-3-карбоновой кислоты (3a). Выход 43%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.86 (1H, с, H-2); 4.22 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3); 1.34 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Масс-спектр, m/z : 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 58.79; Н 6.68. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.67; Н 6.56. Все характеристики соответствуют литературным данным [17].

Этиловый эфир 4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиюфен-3-карбоновой кислоты (3b). Выход 57%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.89 (1H, с, H-2); 4.22 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.82–2.72 (4H, м, 2CH_2); 1.84–1.73 (4H, м, 2CH_2); 1.32 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Масс-спектр, m/z : 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 62.91; Н 6.80. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.83; Н 6.71.

Этиловый эфир 6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиюфен-3-карбоновой кислоты (3c). Выход 63%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.89 (1H, с, H-2); 4.22 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.01–2.97 (1H, м, CH); 2.84–2.79 (1H, м, CH); 2.71–2.62 (1H, м, CH); 2.36–2.27 (1H, м, CH); 1.89–1.86 (2H, м, CH_2); 1.43–1.36 (1H, м, CH); 1.33 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.07 (3H, д, $J = 7.1$, 6- CH_3). Масс-спектр, m/z : 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 64.32; Н 7.28. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.25; Н 7.19.

Этиловый эфир 6-(трет-бутил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиюфен-3-карбоновой кислоты (3d). Выход 59%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.88 (1H, с, H-2); 4.23 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.15–3.12 (1H, м, CH); 2.83–2.78 (1H, м, CH); 2.61–2.54 (1H, м, CH); 2.05–2.01 (1H, м, CH); 1.52–1.43 (1H, м, CH); 1.39 (1H, с, CH); 1.33 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.29–1.22 (1H, м, CH); 0.95 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Масс-спектр, m/z : 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 67.72; Н 8.41. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.63; Н 8.32.

Этиловый эфир бензо[*b*]тиюфен-3-карбоновой кислоты (4b). Выход 4%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.51 (1H, с, H-2); 7.38–7.48 (4H, м, H Ar); 4.36 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Масс-спектр, m/z : 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 64.21; Н 4.99. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.05; Н 4.89. Все характеристики соответствуют литературным данным [18].

Этиловый эфир 6-метилбензо[*b*]тиюфен-3-карбоновой кислоты (4c). Выход 5%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.51 (1H, с, H-2); 8.39 (1H, с, H Ar); 8.35 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.27 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 4.36 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.48 (3H, с, 6- CH_3); 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Масс-спектр, m/z : 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 65.51; Н 5.67. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.43; Н 5.49.

Этиловый эфир 6-(трет-бутил)бензо[*b*]тиюфен-3-карбоновой кислоты (4d). Выход 7%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.42 (1H, с, H-2); 8.38 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.54–7.49 (1H, м, H Ar); 4.37 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.42 (3H, т,

$J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.40 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Масс-спектр, m/z : 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 68.85; Н 7.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 68.67; Н 6.92.

Получение тиофен-3-карбоновых кислот 5a–d (общая методика). К эмульсии 30 ммоль эфира **3a–d** в 20 мл H_2O добавляют 1.7 г (30 ммоль) КОН и нагревают при интенсивном перемешивании до полного растворения (1 ч) и ещё в течение 30 мин. Раствор охлаждают, промывают PhMe, водный слой отделяют и подкисляют HCl до pH 4. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH–DMFA.

4,5-Диметилтиофен-3-карбоновая кислота (5a). Выход 95%, белый порошок, т. пл. 145–146 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.14 (1H, уш. с, COOH); 7.83 (1H, с, H-2); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 157 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 53.90; Н 5.23. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 53.83; Н 5.16. Все характеристики соответствуют литературным данным [12].

4,5,6,7-Тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (5b). Выход 96%, белый порошок, т. пл. 182–183 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.15 (1H, с, COOH); 8.09 (1H, с, H-2); 2.82 (2H, т, $J = 5.9$, CH_2); 2.74 (2H, т, $J = 5.9$, CH_2); 1.92–1.69 (4H, м, 2CH_2). Масс-спектр, m/z : 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 59.43; Н 5.61. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.32; Н 5.53. Все характеристики соответствуют литературным данным [19].

6-Метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (5c). Выход 96%, белый порошок, т. пл. 181–182 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.16 (1H, с, COOH); 7.85 (1H, с, H-2); 3.07–2.99 (1H, м, CH); 2.89–2.83 (1H, м, CH); 2.72–2.64 (1H, м, CH); 2.39–2.27 (1H, м, CH); 1.89–1.86 (2H, м, CH_2); 1.43–1.29 (1H, м, CH); 1.07 (3H, д, $J = 7.1$, CH_3). Масс-спектр, m/z : 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 61.30; Н 6.22. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.20; Н 6.16.

6-(*трет*-Бутил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (5d). Выход 97%, белый порошок, т. пл. 178–179 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 12.19 (1H, уш. с, COOH); 7.88 (1H, с, H-2); 3.15–3.10 (1H, м, CH); 2.82–2.77 (1H, м, CH); 2.59–2.54 (1H, м, CH); 2.05–1.98 (1H, м, CH); 1.52–1.45 (1H, м, CH); 1.39 (1H, с, CH); 1.32–1.22 (1H, м, CH); 0.95 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Масс-спектр, m/z : 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 65.63; Н 7.72. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.51; Н 7.61.

Получение хлорангидридов тиофен-3-карбоновых кислот 6a,b (общая методика). К раствору 50 ммоль кислоты **5a,b** в 100 мл CH_2Cl_2 при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 10 мл оксалилхлорида и каплю DMFA. Раствор перемешивают при комнатной температуре до окончания выделения газов (3 ч). Растворитель и избыток оксалилхлорида упаривают в вакууме, получая чистые хлорангидриды **6a,b**.

4,5-Диметилтиофен-3-карбоксамид (7). Раствор 0.5 г (2.9 ммоль) хлорангидрида **6a** в 10 мл абс. диоксана по каплям добавляют к 5 мл конц. водного NH_3 . Оставляют на несколько часов при комнатной температуре, затем выливают в 20 мл ледяной воды, подкисляют разбавленной HCl до pH 3, осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции. Продукт реакции перекристаллизовывают из EtOH. Выход 88%, белый порошок, т. пл. 138–139 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.61 (1H, с, H-2); 7.10 (2H, д, $J = 9.8$, NH_2); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.23 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 156 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 54.27; Н 5.89; N 9.18. $\text{C}_7\text{H}_9\text{NOS}$. Вычислено, %: С 54.17; Н 5.84; N 9.02.

4,5-Диметил-*N*-(2-хлороацетил)тиофен-3-карбоксамид (8). К раствору 0.39 г (2.50 ммоль) амида **7** в 5 мл PhMe прикапывают 0.3 мл (3.75 ммоль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Смесь нагревают при 100 °С в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством гексана. Выход 78%, белый порошок, т. пл. 178–179 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 11.13 (1H, с, NH); 8.12 (1H, с, H-2); 4.67 (2H, с, CH_2); 2.36 (3H, с, CH_3); 2.25 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 46.73; Н 4.48; N 6.17. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 46.65; Н 4.35; N 6.05.

***S*-[2-(4,5-Диметилтиофен-3-карбоксамидо)-2-оксоэтил]-*O*-этилкарбонитиоат (9)**. К раствору 0.30 г (1.3 ммоль) *N*-(2-хлороацетил)амида **8** в 20 мл ТГФ добавляют 0.24 г (1.4 ммоль) этилксантогената калия. Смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 1 сут. Избыток растворителя отгоняют в вакууме. Осадок промывают небольшим количеством H_2O и сушат. Выход 80%, светло-жёлтый порошок, т. пл. 143–144 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.12 (1H, с, NH); 8.10 (1H, с, H-2); 4.63 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.46 (2H, с, $COCH_2S$); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Масс-спектр, m/z : 318 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 45.49; Н 4.82; N 4.53. $C_{12}H_{15}NO_3S_3$. Вычислено, %: С 45.40; Н 4.76; N 4.41.

***N*-(2,2-Диметоксиэтил)тиофен-3-карбоксамиды 11a,b** (общая методика). К суспензии 1.0 г (7.2 ммоль) K_2CO_3 и 0.3 мл (2.5 ммоль) диметиламиноацетата в 10 мл CH_2Cl_2 при интенсивном перемешивании добавляют 2.5 ммоль хлорангидрида **6a,b** и оставляют при комнатной температуре на ночь. Затем реакционную смесь промывают H_2O , растворитель упаривают, получая чистые амиды **11a,b**.

4,5-Диметил-*N*-(2,2-диметоксиэтил)тиофен-3-карбоксамид (11a). Выход 76%, масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.97 (1H, с, NH); 7.55 (1H, с, H-2); 4.45 (1H, т, $J = 5.5$, $CH(OMe)_2$); 3.32 (6H, с, $2OCH_3$); 3.27 (2H, д, $J = 5.5$, CH_2); 2.33 (3H, с, CH_3); 2.21 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 244 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 54.43; Н 7.25; N 5.93. $C_{11}H_{17}NO_3S$. Вычислено, %: С 54.30; Н 7.04; N 5.76.

***N*-(2,2-Диметоксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксамид (11b)**. Выход 74%, масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.15 (1H, с, NH); 7.37 (1H, с, H-2); 4.44 (1H, т, $J = 5.1$, $CH(OMe)_2$); 3.32 (6H, с, $2OCH_3$); 3.28 (2H, д, $J = 5.1$, $CH_2CH(OMe)_2$); 2.75 (2H, уш. с, CH_2); 2.59 (2H, уш. с, CH_2); 1.81 (4H, уш. с, $2CH_2$). Масс-спектр, m/z : 270 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 58.11; Н 7.26; N 5.43. $C_{13}H_{19}NO_3S$. Вычислено, %: С 57.97; Н 7.11; N 5.20.

Получение тиено[3,2-*c*]пиридинов 12a,b (общая методика). Раствор 2.5 ммоль амида **11a,b** в 5 мл конц. H_2SO_4 нагревают при 100 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и осторожно добавляют 6 М раствор NaOH до pH 10. Водный раствор экстрагируют EtOAc (5×15 мл), сушат над безв. Na_2SO_4 , фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме.

2,3-Диметилтиено[3,2-*c*]пиридин-4(5H)-он (12a). Выход 65%, белый порошок, т. пл. 220–221 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.09 (1H, с, NH); 7.01 (1H, д, $J = 6.9$) и 6.51 (1H, д, $J = 6.9$, H-6,7); 2.45 (3H, с, CH_3); 2.37 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 180 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 60.44; Н 5.20; N 7.92. C_9H_9NOS . Вычислено, %: С 60.31; Н 5.06; N 7.81.

6,7,8,9-Тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-*c*]пиридин-1(2H)-он (12b). Выход 63%, белый порошок, т. пл. 200–201 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.23 (1H, с, NH); 7.12 (1H, д, $J = 6.9$) и 6.69 (1H, д, $J = 6.9$, H-3,4); 2.95 (2H, уш. с, CH_2); 2.74 (2H, уш. с, CH_2); 1.76 (4H, уш. с, $2CH_2$). Масс-спектр, m/z : 206 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 64.44; Н 5.53; N 6.99. $C_{11}H_{11}NOS$. Вычислено, %: С 64.36; Н 5.40; N 6.82.

Получение (тиофен-3-ил)метанолов 13a,b (общая методика). К раствору 50 ммоль эфира **3a,b** в 100 мл абс. ТГФ при 0 °С и перемешивании порциями добавляют 2 г (53 ммоль) $LiAlH_4$ и оставляют на 4 ч. Затем смесь охлаждают и добавляют по каплям 2 мл H_2O , 4 мл 10% раствора NaOH и снова 2 мл H_2O . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Выход спиртов **13a,b** количественный, полученные соединения можно использовать без дополнительной очистки. Характеристики (4,5-диметилтиофен-3-ил)метанола **13a** и (4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-ил)метанола **13b** соответствуют литературным данным [20, 21].

Получение тиофен-3-карбальдегидов 14a,b (общая методика). К охлаждённому до –78 °С 400 мл CH_2Cl_2 добавляют 4.0 мл (5.7 г, 45.2 ммоль) оксалилхлорида и 5.3 мл (5.8 г, 75.3 ммоль) ДМСО. Реакционную смесь перемешивают при –78 °С в течение 15 мин, добавляют раствор 20 ммоль спирта **13a,b** в 50 мл CH_2Cl_2 и перемешивают при –78 °С в течение 1 ч. Затем добавляют 21.0 мл (150.7 ммоль) Et_3N и позволяют реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Добавляют 100 мл H_2O , органический слой отделяют, высушивают над безв. Na_2SO_4 , фильтруют, растворитель упаривают. Полученные альдегиды **14a,b** дополнительно перегоняют в вакууме. Выходы соединений **14a** и **14b** – 63 и 75% соответственно. Характеристики

4,5-диметилтиофен-3-карбальдегида (**14a**) и 4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбальдегида (**14b**) соответствуют литературным данным [21, 22].

Получение (тиофен-3-ил)акриловых кислот 15a,b (общая методика). К раствору 39 ммоль альдегида **14a,b** в 20 мл ДМФА добавляют 10 мл (50 ммоль) этил-(диэтоксифосфорил)ацетата, 10 г (72 ммоль) K_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивают при 90 °С в течение 7 ч, охлаждают, разбавляют водой до объёма 35 мл и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×50 мл). После упаривания растворителя к остатку добавляют 50 мл EtOH и раствор 3.2 г (80 ммоль) NaOH в 50 мл H_2O . Смесь кипятят в течение 1 ч, EtOH упаривают в вакууме, оставшийся водный раствор промывают CH_2Cl_2 и добавляют HCl до кислой реакции среды. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из EtOH.

(E)-(4,5-Диметилтиофен-3-ил)акриловая кислота (15a). Выход 89%, белый порошок, т. пл. 159–161 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.84 (1H, уш. с, COOH); 7.98 (1H, д, *J* = 16.0) и 6.54 (1H, д, *J* = 16.0, $C\equiv C\text{HCOOH}$); 7.79 (1H, с, H-2); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, *m/z*: 183 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 59.43; H 5.60. $C_9H_{10}O_2S$. Вычислено, %: C 59.32; H 5.53.

(E)-(4,5,6,7-Тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-ил)акриловая кислота (15b). Выход 93%, белый порошок, т. пл. 169–171 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.80 (1H, уш. с, COOH); 8.02 (1H, д, *J* = 16.2) и 6.63 (1H, д, *J* = 16.2, $C\equiv C\text{HCOOH}$); 7.91 (1H, с, H-2); 2.89–2.71 (4H, м, $2CH_2$); 1.93–1.67 (4H, м, $2CH_2$). Масс-спектр, *m/z*: 209 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 63.40; H 5.93. $C_{11}H_{12}O_2S$. Вычислено, %: C 63.43; H 5.81.

Получение тиено[2,3-*c*]пиридинов 17a,b (общая методика). К раствору 25 ммоль кислоты **15a,b** в 50 мл CH_2Cl_2 при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 10 мл оксалилхлорида и каплю ДМФА. Раствор перемешивают при комнатной температуре до окончания выделения газов (3 ч). Растворитель и избыток оксалилхлорида упаривают в вакууме. Полученный хлорангидрид растворяют в 20 мл диоксана и добавляют по каплям к раствору 3.2 г (50 ммоль) NaN_3 в смеси 7 мл воды и 20 мл диоксана при 0 °С. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 1 ч, затем добавляют 50 мл H_2O и экстрагируют 1,2-дихлорбензолом (70 мл). Экстракт промывают H_2O (2×30 мл) и сушат над $CaCl_2$. В вакууме упаривают остатки диоксана и воды. Полученный раствор промежуточного азида **16a,b** разбавляют 1,2-дихлорбензолом до объёма 110 мл и добавляют по каплям к 10 мл 1,2-дихлорбензола, нагретого до 140 °С. Смесь выдерживают при этой температуре до прекращения выделения азота (2 ч), добавляют кристаллик иода, поднимают температуру до 180 °С и выдерживают при этой температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривают до объёма 20 мл и охлаждают до комнатной температуры. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают гексаном, сушат в вакууме. Полученные тиено[2,3-*c*]пиридиноны **17a,b** очищают колоночной хроматографией (элюент $MeOH-CHCl_3$, 2:1).

2,3-Диметилтиено[2,3-*c*]пиридин-7(6H)-он (17a). Выход 13%, белый порошок, т. пл. 208–210 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 11.17 (1H, с, NH); 7.08 (1H, д, *J* = 7.2) и 6.47 (1H, д, *J* = 7.2, H-4,5); 2.53 (3H, с, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, *m/z*: 180 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 60.31; H 5.28; N 7.84. C_9H_9NOS . Вычислено, %: C 60.31; H 5.06; N 7.81.

5,6,7,8-Тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*c*]пиридин-1(2H)-он (17b). Выход 19%, белый порошок, т. пл. 219–221 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 11.31 (1H, с, NH); 7.24 (1H, д, *J* = 7.0) и 6.58 (1H, д, *J* = 7.0, H-3,4); 2.96 (2H, уш. с, CH_2); 2.70 (2H, уш. с, CH_2); 1.92–1.66 (4H, м, $2CH_2$). Масс-спектр, *m/z*: 206 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 64.40; H 5.31; N 6.74. $C_{11}H_{11}NOS$. Вычислено, %: C 64.36; H 5.40; N 6.82.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Huang, A. Doemling, *Mol. Diversity*, **15**, 3 (2011).
2. S. A. Al-Trawneh, M. M. El-Abadelah, J. A. Zahra, S. A. Al-Taweel, F. Zani, M. Incerti, A. Cavazzoni, P. Vicini, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 2541 (2011).

3. N. I. Sweidan, M. Z. Nazer, M. M. El-Abadelah, W. Voelter, *Lett. Org. Chem.*, **7**, 79 (2010).
4. D. S. Dhanoa, O. Becker, S. Noiman, P. Mohanty, D. Chen, M. Lobera, L. Wu, Y. Marantz, B. Inbal, A. Heifetz, S. Bar-Haim, S. Shacham, US Pat. Appl. 7982040.
5. J. W. Scott, B. J. W. van Denderen, S. B. Jorgensen, J. E. Honeyman, G. R. Steinberg, J. S. Oakhill, T. J. Iseli, A. Koay, P. R. Gooley, D. Stapleton, B. E. Kemp, *Chem. Biol.*, **15**, 1220 (2008).
6. G. Gentile, G. Bernasconi, A. Pozzan, G. Merlo, P. Marzorati, P. Bamborough, B. Bax, A. Bridges, C. Brough, P. Carter, G. Cutler, M. Neu, M. Takada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4823 (2011).
7. J. Sircar, K. C. Sunil Kumar, T. J. Davis, W. Ying, US Pat. Appl. 7365200.
8. K. Gewald, E. Schinke, H. Bottcher, *Chem. Ber.*, **99**, 94 (1966).
9. V. I. Shvedov, V. K. Ryzhkova, A. N. Grinev, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **3**, 789 (1967). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1010 (1967).]
10. J. Sice, *J. Org. Chem.*, **19**, 70 (1954).
11. F. Bohlmann, E. Bresinsky, *Chem. Ber.*, **97**, 2109 (1964).
12. T. L. Fevig, W. G. Phillips, P. H. Lau, *J. Org. Chem.*, **66**, 2493 (2001).
13. T. L. Fevig, P. H. Lau, W. G. Phillips, EP Pat. Appl. 1023283.
14. N. Charrier, Z. Liu, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **14**, 2018 (2012).
15. N. Briet, M. H. Brookes, R. J. Davenport, F. C. A. Galvin, P. J. Gilbert, S. R. Mack, V. Sabin, *Tetrahedron*, **58**, 29, 5761 (2002).
16. A. T. Mavrova, D. Wesselinova, Y. A. Tsenov, P. Denkova, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 63 (2009).
17. T. Kohara, H. Tanaka, K. Kimura, H. Horiuchi, K. Seio, M. Arita, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 163 (2002).
18. D. Melandri, P. C. Montevecchi, M. L. Navacchia, *Tetrahedron*, **55**, 12227 (1999).
19. M. Susumu, T. Tatsuo, H. Tsunetoshi, H. Yoshiharu, O. Toshihiko, H. Hiroshi, K. Shiro, I. Masanao, A. Akinori, Y. Kiyoshi, A. Fujio, *J. Med. Chem.*, **46**, 2446 (2003).
20. A. Schöning, W. Friedrichsen, *Liebigs Ann. Chem.*, 405 (1989).
21. M. S. Chambers, N. R. Curtis, A. M. MacLeod, R. J. Maxey, H. J. Szekeres, US Pat. Appl. 2005101586 (2005).
22. A. Wiersema, S. Gronowitz, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 2593 (1970).

¹ Львовский национальный университет
им. Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, Львов 79005, Украина
e-mail: pokhodylo@gmail.com

Поступило 31.08.2014