

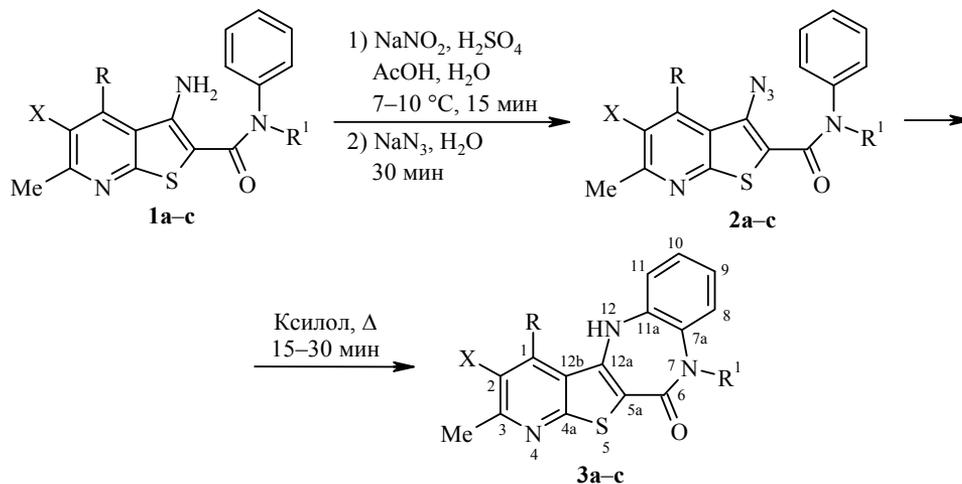
ТЕРМОЛИЗ 3-АЗИДО-*N*-ФЕНИЛ- ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДОВ

Ключевые слова: конденсированные пиридоптиенодиазепины, тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды, азидогруппа, термолиз.

Аннелированные 1,4-дiazепины представляют интерес как соединения, часто обладающие различными видами биологической и фармакологической активности [1]. К настоящему времени описаны многочисленные способы формирования производных diaзепина, однако поиск новых методов по-прежнему остаётся актуальным. Одним из известных методов замыкания diaзепинового кольца является внутримолекулярная трансформация ароматических азидов. Образование diaзепинового кольца происходит в результате фотолиза азидов [2] или по механизму внутримолекулярного циклоприсоединения азидогруппы по кратной связи углерод–углерод [3–6].

Продолжая наши исследования по синтезу 1,4-diazепинов, конденсированных с тиенопиридиновым фрагментом [7], мы разработали метод получения полициклических производных 1,4-diazепина, основанный на термическом разложении азидов ряда тиено[2,3-*b*]пиридина.

В качестве исходных соединений нами выбраны *N*-фенилзамещённые третичные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **1a–c**, которые в результате последовательно проведённых реакций diaзотирования и азидирования превращаются в соответствующие азиды **2a–c**.



a R = R¹ = Me, X = H; **b** R = R¹ = Me, X = Br; **c** R = CH₂OMe, R¹ = Ph, X = H

В ИК спектрах соединений **2a–c** присутствуют характеристические полосы поглощения азидной группы в области 2111–2123 см⁻¹. Азиды **2a–c** представляют собой нестойкие соединения, которые были использованы на следующей стадии без дополнительной очистки.

Термическое разложение азидов **2a–c** проводили при кипячении в ксилоле в течение 15–30 мин. В качестве продуктов термолитического разложения получены пиридинобензодиазепины **3a–c** с выходом 59–68%. В ИК спектрах соединений **3a–c** наблюдаются полосы поглощения вторичной аминогруппы (3418–3484 и 3319–3351 см⁻¹) и амидной карбонильной группы (1631–1668 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H имеются сигналы атома водорода вторичной аминогруппы в области 7.62–8.79 м. д. Структуры соединений **3a–c** однозначно доказаны спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C с использованием гомо- и гетероядерных корреляционных методов COSY, HSQC и HMBC.

Таким образом, при термическом разложении 3-азидо-*N*-фенилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамидов в результате внутримолекулярной циклизации получена новая конденсированная гетероциклическая система – 7,12-дигидро-6*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*][1,5]бензодиазепин-6-он.

ИК спектры записаны на приборе Perkin Elmer Spectrum Two с использованием приставки НПВО. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Agilent 400/MR (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Kratos MS-30, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Flash EA 1112. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30 и не исправлены. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254 и Сорбфил (ООО "Сорбполимер"), элюент PhMe–EtOH, 20:3, проявители – пары иода, брома.

Соединения **1a–c** синтезированы по методике, приведённой в работе [7], алкилированием соответствующих пиридинтиенов *N*-фенилзамещёнными хлорацетамидами в присутствии водного раствора KOH.

3-Амино-*N*,4,6-триметил-*N*-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (1a). Выход 65%. Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 169–170 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3484, 3319, 1584, 1549, 1455, 1416, 1359, 1301, 1288, 1106, 860, 745, 695. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.37 (3H, с, 6-CH₃); 2.68 (3H, с, 4-CH₃); 3.29 (3H, с, NCH₃); 6.87 (1H, с, H-5); 6.96 (2H, с, NH₂); 7.27–7.46 (5H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 [M]⁺ (74), 206 (25), 205 (64), 177 (35), 133 (14), 107 (100), 106 (16), 79 (12), 77 (20), 46 (11), 43 (22). Найдено, %: C 65.29; H 5.55; N 13.38. C₁₇H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 65.57; H 5.50; N 13.49.

3-Амино-5-бром-*N*,4,6-триметил-*N*-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (1b). Выход 86%. Бледно-жёлтый порошок. Т. пл. 223–224 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3467, 3279, 1573, 1534, 1493, 1464, 1411, 1365, 1343, 1296, 1269, 1110, 1007, 762, 748, 698. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.54 (3H, с, 6-CH₃); 2.82 (3H, с, 4-CH₃); 3.31 (3H, с, NCH₃); 6.91 (2H, с, NH₂); 7.26–7.47 (5H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391 [M (⁸¹Br)]⁺ (40), 390 (5), 389 [M (⁷⁹Br)]⁺ (40), 284 (36), 283 (10), 282 (36), 257 (17), 255 (16), 108 (18), 107 (100), 106 (20), 77 (27), 43 (36). Найдено, %: C 52.27; H 4.21; N 10.69. C₁₇H₁₆BrN₃OS. Вычислено, %: C 52.32; H 4.13; N 10.77.

3-Амино-6-метил-4-метоксиметил-*N*,*N*-дифенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (1c). Выход 83%. Жёлтые кристаллы. Т. пл. 185–186 °С (т. пл. 187–188 °С [8]).

Синтез соединений 2a–c (общая методика). К раствору 10 ммоль соединения **1a–c** в 75 мл AcOH при перемешивании добавляют 0.52 мл (10 ммоль) H₂SO₄. К полученной смеси, охлаждённой до 7–10 °С, добавляют раствор 1.02 г (15 ммоль) NaNO₂ в 2 мл H₂O, перемешивают в течение 15 мин, избыток HNO₂ нейтрализуют кристаллической мочевиной (контроль по иодкрахмальной бумаге) и приливают раствор

0.96 г (15 ммоль) NaN_3 в 2 мл H_2O . Через 30 мин реакционную смесь выливают в 200 мл H_2O , выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат в вакуум-эксикаторе. Поскольку азиды **2a–c** являются нестойкими соединениями, их используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

3-Азидо-*N*,4,6-триметил-*N*-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (2a). Выход 90%. Жёлтые кристаллы. Т. пл 151–152 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2111, 1630, 1594, 1494, 1412, 1383, 1341, 1277, 1146, 1094, 1031, 977, 801, 767, 734, 697. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.42 (3H, с, 6- CH_3); 2.59 (3H, с, 4- CH_3); 3.40 (3H, с, NCH_3); 7.06 (1H, с, H-5); 7.20–7.40 (5H, м, H Ph). Найдено, %: C 60.57; H 4.45; N 20.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 60.52; H 4.48; N 20.76.

3-Азидо-5-бром-*N*,4,6-триметил-*N*-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (2b). Выход 92%. Светло-жёлтый порошок. Т. пл 148–149 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2123, 1638, 1592, 1545, 1493, 1409, 1315, 1269, 1212, 1145, 1006, 812, 736, 695. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.60 (3H, с, 6- CH_3); 2.76 (3H, с, 4- CH_3); 3.43 (3H, с, NCH_3); 7.00–7.40 (5H, м, H Ph). Найдено, %: C 48.98; H 3.41; N 16.77. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 49.05; H 3.39; N 16.82.

3-Азидо-6-метил-4-метоксиметил-*N,N*-дифенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (2c). Выход 93%. Светло-жёлтый порошок. Т. пл. 174–175 °С (т. пл. 177–178 °С [8]).

Термолиз азидов 2a–c (общая методика). Раствор 3 ммоль азидов **2a–c** в 15 мл безводного ксилола кипятят до полной конверсии азидов (15–30 мин, контроль ТСХ). После охлаждения выпавший кристаллический осадок отделяют фильтрацией, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА, получая диазепины **3a–c** в виде светло-жёлтых кристаллов.

1,3,7-Триметил-7,12-дигидро-6*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*][1,5]бензодиазепин-6-он (3a). Выход 68%. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 122–123 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3484, 3319, 1648, 1584, 1549, 1455, 1416, 1359, 1301, 1105, 863, 745, 695. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.48 (3H, с, 3- CH_3); 2.86 (3H, с, 1- CH_3); 3.30 (3H, с, NCH_3); 7.06 (1H, с, H-2); 7.10 (1H, д, $J = 7.6$, H-11); 7.13 (1H, т, $J = 7.6$, H-10); 7.16 (1H, т, $J = 7.6$, H-9); 7.25 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 7.62 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.6 (1- CH_3); 24.2 (3- CH_3); 37.3 (NCH_3); 113.5 (C-5); 122.8 (C-10); 122.9 (C-11); 123.0 (C-12b); 123.4 (C-8); 125.4 (C-9); 125.9 (C-2); 136.7 (C-7a); 142.6 (C-11a); 144.6 (C-1); 146.4 (C-12a); 159.1 (C-3); 160.5 (C-4a); 165.9 (C-6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 309 $[\text{M}]^+$ (100), 307 (29), 292 (44), 281 (92), 280 (12), 266 (54), 264 (13), 140 (22), 77 (14), 44 (10), 43 (34), 42 (15). Найдено, %: C 66.06; H 4.81; N 13.59. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 66.00; H 4.89; N 13.58.

2-Бром-1,3,7-триметил-7,12-дигидро-6*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*][1,5]бензодиазепин-6-он (3b). Выход 63%. Жёлтые кристаллы. Т. пл 209–210 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3481, 3351, 1668, 1595, 1533, 1492, 1397, 1364, 1292, 1246, 1130, 1025, 823, 762, 707. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (3H, с, 3- CH_3); 3.00 (3H, с, 1- CH_3); 3.31 (3H, с, NCH_3); 7.15 (1H, д, $J = 7.8$, H-11); 7.16 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 7.6$, H-10); 7.17 (1H, д, $J = 7.6$, $J = 7.8$, H-9); 7.26 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.79 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8 (1- CH_3); 27.0 (3- CH_3); 37.3 (NCH_3); 115.9 (C-5a); 121.7 (C-2); 123.3 (C-11); 123.5 (C-8); 124.5 (C-12b); 125.6 (C-9); 126.0 (C-10); 137.0 (C-7a); 142.4 (C-11a); 144.0 (C-1); 145.6 (C-12a); 157.5 (C-3); 158.3 (C-4a); 165.6 (C-6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389 $[\text{M} (^{81}\text{Br})]^+$ (100), 388 (21), 387 $[\text{M} (^{79}\text{Br})]^+$ (96), 385 (26), 373 (11), 372 (62), 371 (13), 370 (63), 362 (13), 361 (18), 360 (24), 359 (26), 358 (21), 346 (53), 344 (53), 342 (10), 326 (13), 308 (17), 291 (10), 280 (11), 279 (10), 278 (12), 265 (16), 263 (18), 249 (13), 237 (11), 220 (12), 219 (12), 180 (13), 179 (11), 146 (10), 119 (14), 118 (12), 104 (11), 79 (10), 78 (12), 77 (27), 51 (15), 43 (36). Найдено, %: C 52.54; H 3.54; N 10.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 52.59; H 3.63; N 10.82.

3-Метил-1-метоксиметил-7-фенил-7,12-дигидро-6*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*][1,5]бензодиазепин-6-он (3c). Выход 59%. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 195–196 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3418, 3322, 1631, 1586, 1563, 1489, 1383, 1332, 1117,

1083, 1021, 902, 855, 751, 696. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.56 (3H, с, 3- CH_3); 3.51 (3H, с, CH_2OCH_3); 4.98 (2H, с, CH_2OCH_3); 6.68 (1H, д, $J = 8.5$, H-11); 6.95 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 8.4$, H-10); 7.00 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.09 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 8.4$, H-9); 7.13 (1H, с, H-2); 7.32 (1H, т, $J = 7.8$, H-4 Ph); 7.38 (2H, д, $J = 7.9$, H-2,6 Ph); 7.48 (2H, д, д, $J = 7.9$, $J = 7.8$, H-3,5 Ph); 8.79 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4 (3- CH_3); 58.2 (CH_2OCH_3); 72.6 (CH_2OCH_3); 112.8 (C-5a); 121.8 (C-2); 121.9 (C-8); 122.6 (C-12b); 125.0 (C-10); 126.6 (C-9); 127.3 (C-11); 127.6 (C-4 Ph); 129.4 (C-2,6 Ph); 129.5 (C-3,5 Ph); 135.2 (C-7a); 142.8 (C-*i* Ph); 143.0 (C-1); 143.4 (C-11a); 146.4 (C-12a); 159.9 (C-3); 161.1 (C-4a); 164.6 (C-6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 401 $[\text{M}]^+$ (65), 387 (38), 386 (100), 374 (15), 373 (14), 370 (15), 358 (14), 344 (17), 343 (15), 341 (29), 299 (12), 284 (12), 267 (10), 265 (28), 237 (11), 180 (10), 76 (11). Найдено, %: C 68.86; H 4.69; N 10.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 68.81; H 4.77; N 10.47.

Исследования выполнены в рамках Государственного задания Минобрнауки Российской Федерации (соглашение 3.1578.2011) и при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение 14.В37.21.0829)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. Bapat, V. Shah, *Design, Synthesis and Pharmacological Screening of 1,4-Diazepines*, LAP Lambert Academic Publishing AG & Co. KG, 2012.
2. F. Hollywood, Z. U. Khan, E. F. V. Scriven, R. K. Smalley, H. Suschitzky, D. R. Thomas, R. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 431 (1982).
3. V. Santagada, E. Perissutti, F. Fiorino, B. Vivencio, G. Caliendo, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2397 (2001).
4. G. Broggin, L. Garanti, G. Molteni, T. Pilati, *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 1201 (2001).
5. E. Beccalli, G. Broggin, G. Paladino, T. Pilati, G. Pontremoli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 687 (2004).
6. G. Broggin, G. Molteni, G. Zecchi, *Synthesis*, 647 (1995).
7. T. A. Stroganova, A. V. Butin, V. K. Vasilin, T. A. Nevolina, G. D. Krapivin, *Synlett*, 1106 (2007).
8. E. A. Кайгородова, В. К. Василин, М. М. Липунов, В. Е. Заводник, Г. Д. Крапивин, *ХГС*, 1853 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 1600 (2004).]

Е. А. Канищева¹, В. К. Василин^{1*}, Т. А. Строганова¹, Г. Д. Крапивин¹

¹ Кубанский государственный технологический университет,
ул. Московская, 2, Краснодар 350072, Россия
e-mail: vasyk@mail.ru

Поступило 29.07.2013