

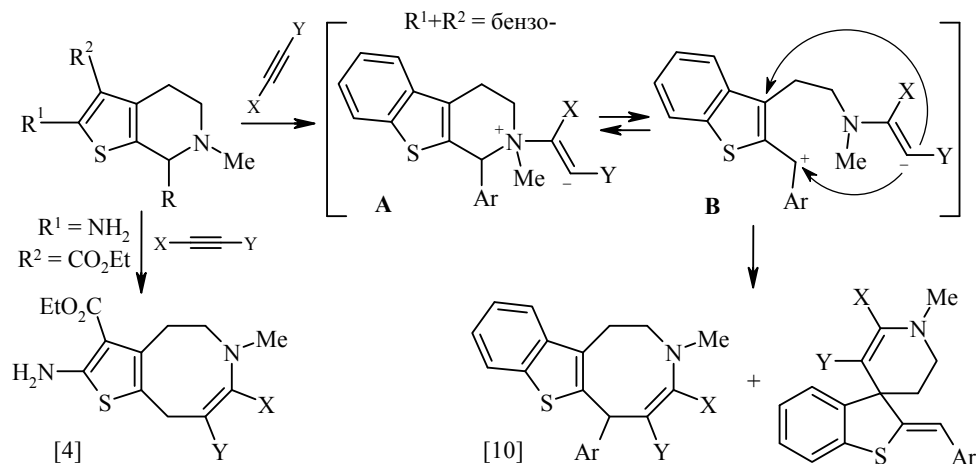
Л. Г. Воскресенский<sup>1\*</sup>, Т. Н. Борисова<sup>1</sup>, Т. М. Червякова<sup>1</sup>,  
 М. Д. Матвеева<sup>1</sup>, Д. В. Галактионова<sup>1</sup>, С. В. Толкунов<sup>1</sup>,  
 В. С. Толкунова<sup>2</sup>, А. Б. Ересько<sup>2</sup>, А. В. Варламов<sup>1</sup>

**ПЕРВЫЙ ПРИМЕР СИНТЕЗА 4,7,8,9-ТЕТРАГИДРОТИЕНО-  
 [2,3-*d*]АЗОЦИНОВ ДОМИНО-РЕАКЦИЕЙ  
 4-АРИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОТИЕНО[3,2-*c*]ПИРИДИНОВ  
 С АКТИВИРОВАННЫМИ АЛКИНАМИ**

1-Арилзамещённые тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридины в домино-реакции с активированными алкинами легко и с хорошими выходами превращаются в соответствующие тетрагидротиено[2,3-*d*]азоцины. Реакции 1-метилзамещённого тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридина протекают более сложно.

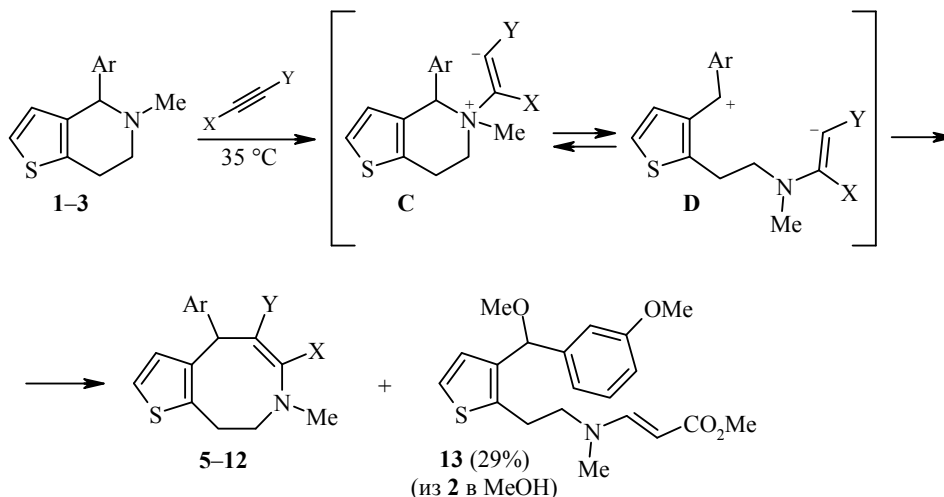
**Ключевые слова:** активированные алкины, тетрагидротиено[2,3-*d*]азоцины, тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридины, домино-реакция расширения тетрагидропиридинового цикла.

Конденсированные с ароматическим или гетероциклическим фрагментом азоцины проявляют разнообразную биологическую активность [1–4]. Методы синтеза тиеноазоцинов немногочисленны, многостадийны и базируются, как правило, на труднодоступных исходных соединениях [5–9]. Ранее нами был разработан препаративный метод синтеза тетрагидротиено[3,2-*d*]азоцинов, основанный на расширении тетрагидропиридинового цикла в тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридинах Гевальда на два атома углерода под действием алкинов с электроноакцепторными заместителями [4]. При трансформации 1-арилзамещённых бензотиено[2,3-*c*]пиридинов под действием алкинов, кроме бензотиеноазоцинов, были получены спиро[2-арилиденбензотиено-3,4'-тетрагидропиридины] [10]. Однако 2-хлорбензилтетрагидротиено[3,2-*c*]пиридин (препарат Тиклид) и его 2-формилзамещённое производное реагировали с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ) и метилпропиолатом с трудом только в кипящих метаноле и 2-пропаноле, образуя смеси, в которых преобладали продукты расщепления тетрагидропиридинового



фрагмента с участием молекулы спиртов и продукты дебензилирования [11]. Ожидаемые тетрагидротиено[2,3-*d*]азоцины выделены не были. Трансформации 1-арилзамещённых тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридинов под действием алкинов протекают через образование карбкатиона **B** раскрытого типа в результате расщепления связи (Ar)C(1)–N<sup>+</sup> в первоначальном цвиттер-ионе **A** [12].

Мы предположили, что аналогичное расщепление будет происходить и в реакциях 4-арил- и 4-метилзамещённых тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридинов с алкинами, что приведёт к синтезу тетрагидротиено[2,3-*d*]азоцинов. Были изучены домино-реакции тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридинов **1–4** с метилпропиолатом, ацетилацетиленом и АДКЭ в различных растворителях. В результате



Выходы тиеноазоцинов 5–12 в зависимости от растворителя

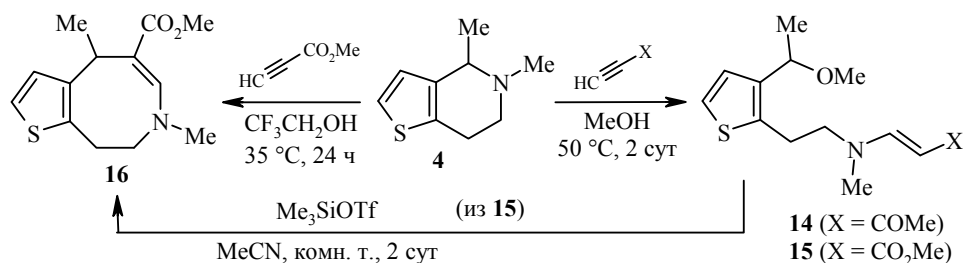
Тиено- пиридин	Ar	X	Y	Растворитель	Время	Азоцин	Выход, %
<b>1</b>	Ph	H	COMe	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7 сут	<b>5</b>	12
				MeCN	5 сут		68
				CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	3 сут		71
<b>1</b>	Ph	H	CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12 сут	<b>6</b>	38
				MeCN	12 сут		74
				CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	4 ч		64
<b>2</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	COMe	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8 сут	<b>7</b>	31
				MeCN	4 сут		45
				CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	3 ч		79
<b>2</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14 сут	<b>8</b>	39
				MeCN	12 сут		73
				CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	3 ч		95
<b>3</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	COMe	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7 сут	<b>9</b>	76
				MeCN	4 сут		90
				CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	2 ч		70
<b>3</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	17 сут	<b>10</b>	32
				MeCN	8 сут		79
				CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	6 сут		73
<b>1</b>	Ph	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	5 ч	<b>11</b>	41*
<b>3</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeCN	12 сут	<b>12</b>	76*

\* Выделен колоночной хроматографией (силикагель, элюент EtOAc–гексан, 1:10).

из тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридинов **1–3** с выходами 12–95% были получены тетрагидротиено[2,3-*d*]азоцины **5–12** (таблица). Тиеноазоцины **5–12** выделяли кристаллизацией после удаления растворителя из реакционной смеси. В качестве растворителей в реакциях с метилпропиолатом и ацетилацетиленом использовали дихлорметан, ацетонитрил и трифторэтанол. Наиболее эффективным оказался самый полярный из использованных растворителей – трифторэтанол: реакции в нём проходили за 2–4 ч (в случае соединения **3** – за 6 сут, что для данного соединения также является лучшим показателем). Выходы тиеноазоцинов **5–12** в большинстве случаев были выше 70%. При взаимодействии тиенопиридина **1** с АДКЭ в трифторэтаноле соответствующий тиеноазоцин **11** был получен с выходом 41% и выделен хроматографически. Реакции тиенопиридина **3** с АДКЭ были проведены в ацетонитриле и трифторэтаноле. В ацетонитриле был выделен только тиеноазоцин **12** с выходом 72%. В трифторэтаноле образовалась трудноразделимая реакционная смесь, ожидаемый азоцин в индивидуальном виде выделен не был.

Предполагаемая схема трансформации тиено[3,2-*c*]пиридинов включает генерацию цвиттер-иона **C**, его расщепление с образованием интермедиата **D** и циклизацию последнего в целевые тиеноазоцины. Чтобы подтвердить возможное образование интермедиата **D**, мы провели реакцию тиенопиридина **2** с метилпропиолатом в метаноле. В результате, кроме тиеноазоцина **8** (30%), хроматографически был выделен тиофен **13** (29%), являющийся продуктом взаимодействия вторичного катиона **D** и метанола.

Реакции 1-метилтетрагидротиено[3,2-*c*]пиридина **4** с метилпропиолатом, ацетилацетиленом в ацетонитриле и дихлорметане проходили с образованием многокомпонентных смесей, из которых мы не смогли выделить индивидуальные соединения. По-видимому, интермедиат **D** стабилизируется за счёт депротонирования метильной группы, но образовавшийся 3-винилтиофен легко полимеризуется. Исключение составила реакция соединения **4** с метилпропиолатом в трифторэтаноле: после очистки колоночной хроматографией с выходом 15% был выделен тиеноазоцин **16**. При проведении реакции тиенопиридина **4** с ацетилацетиленом и метилпропиолатом в метаноле мы получили тиофены **14** (50%) и **15** (80%) – продукты расщепления тетрагидропиридинового цикла с участием молекулы растворителя. Чтобы получить желаемые тиеноазоцины мы провели циклизацию тиофенов **14, 15** действием триметилсилилтрифлата. При хроматографическом разделении реакционной смеси, полученной после циклизации тиофена **14**, происходит её разложение. Тем не менее аналогичная обработка реакционной смеси после циклизации тиофена **15** позволила получить тиеноазоцин **16** с выходом 28%.



Таким образом, впервые осуществлён синтез 4,7,8,9-тетрагидроотиено[2,3-*d*]азоцинов из 4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридинов в условиях домино-реакции с алкинами, содержащими электрооакцепторные группы. Показано, что для расширения тетрагидропиридинового фрагмента структуре 4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридинов в положении 4 необходим арильный заместитель, стабилизирующий промежуточный ациклический цвиттер-ион.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборах Bruker AMX400 (400 МГц, соединения **1**, **4**), JEOL JNM-ECS400 (400 МГц, соединения **3**, **2**) и JEOL JNM-ECA600 (600 МГц, соединения **5–16**). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECS400 (100 МГц). Растворитель –  $\text{CDCl}_3$ , внутренним стандартом служили остаточные сигналы растворителей или ТМС. Масс-спектры ЖХ/МС записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series и масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (электрораспыление), ELSD Sedex 75. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе JEOL JMS-T100LP-DART 100 (ионизация электрораспылением, DART). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе SMP 10. Для тонкослойной хроматографии использованы пластины Sorbfil и Alufol (проявление парами иода, растворами  $\text{KMnO}_4$  и  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), для колоночной хроматографии – силикагель фирмы Acros (0.04–0.06 мм, 60 Å).

Все использованные в работе растворители очищали дистилляцией. Метилпропионат, ацетилацетилен и АДКЭ приобретены в фирме Acros Organics и использованы без дополнительной очистки.

Синтез 4-фенилзамещённого тиенопиридина **1** описан в статье [13]. Исходные тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридины **2–4** получены по аналогии [13].

**Синтез 4-замещённых 5-метилтетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридинов 1–4** (общая методика). К раствору 5.0 г (39.3 ммоль) 2-(2-тиенил)этиламина и 3.2 мл (39.3 ммоль) абс. пиридина в 100 мл абс. PhMe прикапывают раствор 44.1 ммоль бензоилхлорида, 3- или 4-метоксibenзоилхлорида или ацетилхлорида в 50 мл абс. PhMe. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок гидрохлорида пиридина отфильтровывают, толуольный слой промывают водой ( $3 \times 20$  мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$  и пропускают через колонку с силикагелем. Фильтрат нагревают до 90–95 °С и добавляют раствор 6.0 г (39.1 ммоль)  $\text{POCl}_3$  в 30 мл абс. PhMe. Через 3 ч реакционную смесь охлаждают и выливают в 50 г льда. Водный слой отделяют, органический экстрагируют  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 25$  мл). Объединённый водный экстракт подщелачивают 25% водным  $\text{NH}_3$  и экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $4 \times 40$  мл). Экстракт сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Эфир отгоняют, полученный остаток дигидроотиено[3,2-*c*]пиридина растворяют в 100 мл ацетона, добавляют 17.0 г (120.0 ммоль) MeI. Смесь выдерживают при 20 °С в течение 20 ч (контроль реакции по ТСХ, Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:3). Осадок отфильтровывают, растворяют в 50–60 мл 10% водного EtOH, к раствору порциями добавляют 3.0 г (78.9 ммоль)  $\text{NaNH}_4$ . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 сут, контролируя ход реакции методом ТСХ (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:3). Растворитель упаривают в вакууме. Остаток экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл), экстракт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривают. Остаток либо перекристаллизовывают (соединения **1**, **3**), либо хроматографируют (соединения **2**, **4**).

**5-Метил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридин (1)**. Выход 2.60 г (29%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 36–38 °С (гексан) (т. пл. 38–41 °С [9]).

**5-Метил-4-(3-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-*c*]пиридин (2)**. Выход 4.07 г (40%). Светло-жёлтое масло.  $R_f$  0.26 (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:5). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,

$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.40 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.81–2.83 (1H, м) и 2.97–2.99 (1H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 3.27–3.29 (1H, м) и 3.30–3.32 (1H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 3.90 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.24 (1H, с, 4-CH); 6.41 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-3); 6.94 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.97 (1H, с, H Ar); 7.01 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.05 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-2); 7.36 (1H, т,  $J = 8.0$ , H Ar). Масс-спектр,  $m/z$ : 260 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 69.53; Н 6.68; N 5.46; S 12.29. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NOS. Вычислено, %: С 69.46; Н 6.61; N 5.40; S 12.36.

**5-Метил-4-(4-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидро тиено[3,2-с]пиридин (3).** Выход 3.66 г (36%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 70–71 °С (циклогексан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.26 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.68–2.70 (1H, м) и 2.85–2.88 (1H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 3.14–3.16 (1H, м) и 3.18–3.20 (1H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 3.81 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.11 (1H, с, 4-CH); 6.27 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-3); 6.86 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.94 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-2); 7.19 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar). Масс-спектр,  $m/z$ : 260 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 69.38; Н 6.67; N 5.36; S 12.44. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NOS. Вычислено, %: С 69.46; Н 6.61; N 5.40; S 12.36.

**4,5-Диметил-4,5,6,7-тетрагидро тиено[3,2-с]пиридин (4).** Выход 1.31 г (20%). Светло-жёлтое масло.  $R_f$  0.37 (силикагель, EtOAc–гексан, 1:5). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.39 (3H, д,  $J = 6.4$ , 4-CH<sub>3</sub>); 2.47 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.67–2.69 (1H, м) и 2.81–2.83 (1H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.92–2.95 (1H, м) и 3.03–3.07 (1H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 3.42–3.46 (1H, м, 4-CH); 6.79 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-3); 7.08 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-2). Масс-спектр,  $m/z$ : 168 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64.47; Н 7.76; N 8.30; S 19.25. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NS. Вычислено, %: С 64.62; Н 7.83; N 8.37; S 19.17.

**Взаимодействие тиенопиридинов 1–3 с алкинами** (общая методика). К раствору 0.44 ммоль тиенопиридина **1–3** в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN или CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH добавляют 0.52 ммоль алкина. Реакцию проводят при перемешивании при 35 °С. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:3). Растворитель удаляют в вакууме, остаток кристаллизуют. Азоцины **11**, **12** хроматографируют на колонке с силикагелем (1.5 × 18 см), элюент EtOAc–гексан, 1:10.

**1-(7-Метил-4-фенил-4,7,8,9-тетрагидро тиено[2,3-*d*]азоцин-5-ил)этанон (5).** Выход 16 мг (12%) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 45 мг (68%) в MeCN и 92 мг (71%) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 154–155 °С (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1627 (C=O), 1583 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.34 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.72 (1H, д,  $J = 5.5$ ,  $J = 15.2$ ) и 3.13–3.23 (1H, м, 9-CH<sub>2</sub>); 2.75–2.81 (1H, м, 8-CH); 3.78 (1H, т,  $J = 3.4$ ,  $J = 14.4$ , 8-CH); 3.02 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 6.37 (1H, с, 4-CH); 6.88 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-3); 6.99 (2H, д,  $J = 7.6$ , H Ph); 7.10 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-2); 7.11–7.13 (1H, м, H Ph); 7.22 (2H, т,  $J = 7.6$ , H Ph); 7.45 (1H, с, H-6). Масс-спектр,  $m/z$ : 298 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 72.60; Н 6.42; N 4.80. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS. Вычислено, %: С 72.69; Н 6.44; N 4.71.

**Метил(7-метил-4-фенил-4,7,8,9-тетрагидро тиено[2,3-*d*]азоцин-5-карбоксилат) (6).** Выход 54 мг (38%) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 110 мг (74%) в MeCN и 88 мг (64%) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 154–155 °С (Et<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1662 (C=O), 1611 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.60–2.65 (1H, м) и 3.13–3.22 (1H, м, 9-CH<sub>2</sub>); 2.78 (1H, д,  $J = 2.1$ ,  $J = 4.3$ ,  $J = 14.4$ ) и 3.43–3.51 (1H, м, 8-CH<sub>2</sub>); 2.93 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.59 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.87 (1H, с, 4-CH); 6.80 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-3); 6.92 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ph); 7.12 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ph); 7.23–7.28 (2H, м, H Ph); 7.29 (1H, д,  $J = 4.8$ , H-2); 7.45 (1H, с, H-6). Масс-спектр,  $m/z$ : 314 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 69.03; Н 6.08; N 4.50. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 68.98; Н 6.11; N 4.47.

**1-[7-Метил-4-(3-метоксифенил)-4,7,8,9-тетрагидро тиено[2,3-*d*]азоцин-5-ил]-этанон (7).** Выход 45 мг (31%) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 65 мг (45%) в MeCN и 114 мг (79%) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 146–148 °С (Et<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1624 (C=O), 1572 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.33 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.74 (1H, д,  $J = 2.1$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 14.4$ ) и 3.83 (1H, т,  $J = 3.4$ ,  $J = 14.4$ , 8-CH<sub>2</sub>); 2.77–2.84 (1H, м) и 3.15–3.21 (1H, м, 9-CH<sub>2</sub>); 3.02 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.72 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.34 (1H, уш. с, 4-CH); 6.56 (1H, с, H Ar); 6.59 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 6.65 (1H, д,  $J = 2.1$ ,  $J = 8.3$ , H Ar); 6.86 (1H, д,  $J = 4.7$ , H-3); 7.08 (1H, д,  $J = 4.7$ , H-2); 7.13–7.16 (1H, м, H Ar); 7.43 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 25.2; 29.0; 40.1; 44.3; 49.9; 55.2; 110.3;

112.5; 112.6; 118.8; 122.4; 129.6; 133.8; 135.1; 138.5; 149.1; 154.5; 160.1; 194.5. Масс-спектр,  $m/z$ : 328  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 69.63; Н 6.52; N 4.23.  $C_{19}H_{21}NO_2S$ . Вычислено, %: С 69.69; Н 6.46; N 4.28.

**Метил[7-метил-4-(3-метоксифенил)-4,7,8,9-тетрагидропиено[2,3-*d*]азоцин-5-карбоксилат] (8).** Выход 59 мг (39%) в  $CH_2Cl_2$ , 110 мг (73%) в MeCN и 114 мг (95%) в  $CF_3CH_2OH$ . Бесцветные кристаллы. Т. пл. 145–147 °С ( $Et_2O$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1665 (C=O), 1605 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.70 (1H, д. д.  $J = 2.1, J = 7.6, J = 15.1$ ) и 3.12–3.18 (1H, м, 9- $CH_2$ ); 2.75–2.81 (1H, м) и 3.74–3.79 (1H, м, 8- $CH_2$ ); 2.96 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.72 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.73 (3H, с,  $CO_2CH_3$ ); 6.02 (1H, с, 4-CH); 6.65 (1H, уш. с, H Ar); 6.67–6.70 (2H, м, H Ar); 6.88 (1H, д,  $J = 4.8, H-3$ ); 7.09 (1H, д,  $J = 4.8, H-2$ ); 7.16 (1H, т,  $J = 8.2, H Ar$ ); 7.63 (1H, с, H-6). Масс-спектр,  $m/z$ : 344  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 66.40; Н 6.18; N 4.13.  $C_{19}H_{21}NO_3S$ . Вычислено, %: С 66.45; Н 6.16; N 4.08.

**1-[7-Метил-4-(4-метоксифенил)-4,7,8,9-тетрагидропиено[2,3-*d*]азоцин-5-ил)-этанон (9).** Выход 109 мг (76%) в  $CH_2Cl_2$ , 129 мг (90%) в MeCN и 101 мг (70%) в  $CF_3CH_2OH$ . Бесцветные кристаллы. Т. пл. 196–198 °С ( $Et_2O$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1628 (C=O), 1559 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.33 (3H, с,  $COCH_3$ ); 2.72–2.79 (2H, м, 9- $CH_2$ ); 3.02 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.15–3.21 (1H, м) и 3.79–3.87 (1H, м, 8- $CH_2$ ); 3.76 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.28 (1H, с, 4-CH); 6.78 (2H, д,  $J = 8.6, H Ar$ ); 6.88 (1H, д,  $J = 5.2, H-3$ ); 6.90 (2H, д,  $J = 8.6, H Ar$ ); 7.09 (1H, д,  $J = 5.2, H-2$ ); 7.45 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 25.3; 28.9; 39.5; 44.2; 50.1; 55.3; 112.9; 114.0 (2C); 122.3; 127.2; 133.8; 135.1; 138.9; 139.4 (2C); 154.7; 157.5; 194.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 328  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 69.72; Н 6.42; N 4.31.  $C_{19}H_{21}NO_2S$ . Вычислено, %: С 69.69; Н 6.46; N 4.28.

**Метил[7-метил-4-(4-метоксифенил)-4,7,8,9-тетрагидропиено[2,3-*d*]азоцин-5-карбоксилат] (10).** Выход 48 мг (32%) в  $CH_2Cl_2$ , 119 мг (79%) в MeCN и 110 мг (73%) в  $CF_3CH_2OH$ . Бесцветные кристаллы. Т. пл. 146–148 °С ( $Et_2O$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1666 (C=O), 1612 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.70 (1H, д. д.  $J = 2.6, J = 5.5, J = 15.1$ ) и 2.72–2.77 (1H, м, 9- $CH_2$ ); 2.97 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.11–3.19 (1H, м) и 3.74–3.81 (1H, м, 8- $CH_2$ ); 3.73 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.77 (3H, с,  $CO_2CH_3$ ); 5.99 (1H, с, 4-CH); 6.80 (2H, д,  $J = 8.9, H Ar$ ); 6.90 (1H, д,  $J = 5.5, H-3$ ); 7.00 (2H, д,  $J = 8.9, H Ar$ ); 7.09 (1H, д,  $J = 5.5, H-2$ ); 7.64 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 29.1; 41.5; 43.9; 50.0; 51.4; 55.3; 97.7; 114.0; 122.1; 122.2; 127.3; 127.4; 133.7; 138.2; 138.9; 139.7; 152.6; 157.6; 171.1. Масс-спектр,  $m/z$ : 344  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 66.38; Н 6.14; N 4.10.  $C_{19}H_{21}NO_3S$ . Вычислено, %: С 66.45; Н 6.16; N 4.08.

**Диметил[7-метил-4-фенил-4,7,8,9-тетрагидропиено[2,3-*d*]-5,6-дикарбоксилат] (11).** Выход 67 мг (41%) в  $CF_3CH_2OH$ . Светло-жёлтое масло.  $R_f$  0.62 (Sorbfil, EtOAc–гексан, 2:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1638 (C=O), 1563 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.50 (1H, д. д.  $J = 5.5, J = 16.5$ ) и 3.01–3.12 (1H, м, 9- $CH_2$ ); 2.63 (3H, с,  $NCH_3$ ); 2.94 (1H, д. д.  $J = 6.9, J = 14.4$ ) и 3.58 (1H, т. д.  $J = 5.5, J = 14.4, 8-CH_2$ ); 3.72 (3H, с,  $CO_2CH_3$ ); 3.81 (3H, с,  $CO_2CH_3$ ); 6.09 (1H, с, 4-CH); 6.95 (1H, д,  $J = 5.3, H-3$ ); 7.06 (2H, д,  $J = 8.3, H Ph$ ); 7.10 (1H, д,  $J = 5.3, H-2$ ); 7.15 (1H, м, H Ph); 7.24 (2H, т,  $J = 7.6, H Ph$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 372  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 64.40; Н 6.02; N 3.58.  $C_{20}H_{21}NO_4S$ . Вычислено, %: С 64.67; Н 5.70; N 3.77.

**Диметил[7-метил-4-(4-метоксифенил)-4,7,8,9-тетрагидропиено[2,3-*d*]азоцин-5,6-дикарбоксилат] (12).** Выход 0.134 г (76%) в MeCN. Светло-жёлтое масло.  $R_f$  0.39 (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1665 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.50 (1H, д. д.  $J = 4.8, J = 15.4$ ) и 2.95 (1H, д. д.  $J = 6.9, J = 15.4, 8-CH_2$ ); 2.63 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.02–3.10 (1H, м) и 3.62 (1H, т. д.  $J = 4.8, J = 13.8, 9-CH_2$ ); 3.71 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.76 (3H, с,  $CO_2CH_3$ ); 3.80 (3H, с,  $CO_2CH_3$ ); 6.01 (1H, с, 4-CH); 6.78 (2H, д,  $J = 8.6, H Ar$ ); 6.93 (1H, д,  $J = 4.8, H-3$ ); 6.97 (2H, д,  $J = 8.6, H Ar$ ); 7.09 (1H, д,  $J = 4.8, H-2$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 402  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 63.40; Н 6.02; N 3.58.  $C_{21}H_{23}NO_5S$ . Вычислено, %: С 62.83; Н 5.77; N 3.49.

**Взаимодействие тиенопиридинов 2, 4 с метилпропиолатом и ацетилацетиленом в метаноле (общая методика).** К раствору 1.8 ммоль тиено[3,2-*c*]пиридина 2,

**4** в 9 мл MeOH добавляют 2.2 ммоль ацетилацетилена или метилпропиолата. Реакцию проводят при 50 °С в течение 2 сут. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме. Тиофены **13**, **14** хроматографируют на колонке с силикагелем (1.7 × 18 см), элюенты EtOAc–гексан, 1:15 и 1:1 соответственно. Тиофен **15** кристаллизуют в Et<sub>2</sub>O.

**Метил-(2Z)-3-[(метил)(2-{3-[метокси(3-метоксифенил)метил]тиофен-2-ил}этил)-амино]акрилат (13)**. Элюируют 0.185 г (30%) тиеноазоцина **8**, который по своим физико-химическим и спектральным данным идентичен описанному выше. Затем элюируют акрилат **13**. Выход 0.196 г (29%). Коричневое масло. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1687 (C=O), 1610 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.73 (3H, уш. с, NCH<sub>3</sub>); 2.96–3.09 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3.27 (2H, т, *J* = 6.9, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3.35 (3H, с, ArOCH<sub>3</sub>); 3.65 (3H, с, CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.74 (1H, д, *J* = 13.7, NCH=CH); 5.28 (1H, с, CH<sub>2</sub>OMe); 6.81 (1H, д, *J* = 2.0, *J* = 8.3, H Ar); 6.85–6.91 (3H, м, H-4 тиофен, H Ar); 7.09 (1H, д, *J* = 5.5, H-5 тиофен); 7.25 (1H, т, *J* = 6.9, H Ar); 7.39 (1H, д, *J* = 13.7, NCH=CH). Масс-спектр, *m/z*: 376 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63.98; H 6.68; N 3.72. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 63.98; H 6.71; N 3.73.

**(E)-4-(N-Метил-N-{2-[3-(1-метоксиэтил)тиофен-2-ил]этил}амино)бут-3-ен-2-он (14)**. Выход 0.24 г (50%). Светло-жёлтое масло. *R<sub>f</sub>* 0.57 (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.44 (3H, д, *J* = 6.4, CH<sub>3</sub>); 2.09 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.85 (3H, уш. с, NCH<sub>3</sub>); 3.01–3.13 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3.21 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.39–3.52 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 4.42 (1H, к, *J* = 6.4, CH<sub>2</sub>Me); 5.08 (1H, д, *J* = 12.4, NCH=CH); 6.97 (1H, д, *J* = 5.2, H-3 тиофен); 7.15 (1H, д, *J* = 5.2, H-2 тиофен); 7.43 (1H, д, *J* = 12.4, NCH=CH). Масс-спектр, *m/z*: 268 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63.31; H 7.52; N 5.10. C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 62.89; H 7.92; N 5.24.

**Метил-(2Z)-3-[(метил){2-[3-(1-метоксиэтил)-2-тиенил]этил}амино]акрилат (15)**. Выход 0.41 г (80%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 42–44 °С (Et<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1687 (C=O), 1618 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.44 (3H, д, *J* = 6.2, CH<sub>3</sub>); 2.83 (3H, уш. с, NCH<sub>3</sub>); 3.02–3.09 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3.21 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.41 (2H, т, *J* = 6.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3.67 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.42 (1H, к, *J* = 6.2, CH<sub>2</sub>Me); 4.58 (1H, д, *J* = 13.0, NCH=CH); 6.97 (1H, д, *J* = 5.5, H-3 тиофен); 7.15 (1H, д, *J* = 5.5, H-2 тиофен); 7.44 (1H, д, *J* = 13.0, NCH=CH). Масс-спектр, *m/z*: 284 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 59.40; H 7.48; N 4.90. C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 59.34; H 7.47; N 4.94.

**Метил(4,7-диметил-4,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-d]азоцин-5-карбоксилат) (16)**.

А. К раствору 0.10 г (0.6 ммоль) тиено[3,2-с]пиридина **4** в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH добавляют 0.06 г (0.7 ммоль) метилпропиолата. Реакционную смесь перемешивают при 35 °С в течение 24 ч. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (Sorbfil, EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют в Et<sub>2</sub>O. Выход 23 мг (15%).

Б. К раствору 0.26 г (0.9 ммоль) тиофена **15** в 10 мл MeCN добавляют 0.21 г (0.9 ммоль) триметилсилилтрифлата и выдерживают в течение 2 сут. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (Alufol, EtOAc–гексан, 1:2). Растворитель упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке (1.3 × 5 см) с силикагелем, элюент EtOAc–гексан, 1:28. Выход 64 мг (28%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 99–101 °С (Et<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1674 (C=O), 1613 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.49 (3H, д, *J* = 7.6, 4-CH<sub>3</sub>); 2.99 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.12 (1H, д, т, *J* = 3.4, *J* = 17.2) и 3.21–3.30 (1H, м, 9-CH<sub>2</sub>); 3.35 (1H, д, д, д, *J* = 2.8, *J* = 4.8, *J* = 15.1) и 4.01–4.08 (1H, м, 8-CH<sub>2</sub>); 3.67 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.75 (1H, к, *J* = 7.6, 4-CH); 6.75 (1H, д, *J* = 5.2, H-3); 6.60 (1H, д, *J* = 5.2, H-2); 7.50 (1H, с, H-6). Масс-спектр, *m/z*: 252 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 62.10; H 6.95; N 5.90. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 62.12; H 6.82; N 5.57.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (проект Ф53.3.011) и РФФИ (грант 13-03-90431 Укр фа).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Bosch, D. Mauleon, F. Boncompte, R. Ganados, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 263 (1981).
2. J. W. H. Watthey, T. Gavin, M. Dasai, *J. Med. Chem.*, **27**, 816 (1984).
3. Y. Ishihara, K. Hirai, M. Miyamoto, G. Goto, *J. Med. Chem.*, **37**, 2292 (1994).
4. A. A. Carotti, M. de Candia, M. Catto, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, E. Méndez-Álvarez, R. Soto-Otero, L. G. Voskressensky, C. Altomare, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7205 (2006).
5. L. G. Voskressensky, L. N. Kulikova, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **96**, 81 (2008).
6. E. D. Thorsett, E. E. Harris, S. D. Aster, E. R. Peterson, J. P. Snyder, J. P. Springer, J. Hirshfield, E. W. Tristram, A. A. Patchett, E. H. Ulm, T. C. Vassil, *J. Med. Chem.*, **29**, 251 (1986).
7. V. N. Mutafova-Yambolieva, K. D. Keef, *Eur. J. Pharmacol.*, **411**, 123 (2001).
8. A. B. Malmberg, L. R. Hedley, J. R. Jasper, J. C. Hunter, A. I. Basbaum, *Br. J. Pharmacol.*, **132**, 1827 (2001).
9. M. Xian, X. Li, X. Tang, X. Chen, Z. Zheng, J. J. Galligan, D. L. Kreulen, P. G. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 2377 (2001).
10. L. G. Voskressensky, S. A. Kovaleva, T. N. Borisova, A. V. Listratova, A. B. Eresko, V. S. Tolkunov, S. V. Tolkunov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **66**, 9421 (2010).
11. L. G. Voskressensky, A. A. Titov, T. N. Borisova, A. V. Listratova, R. S. Borisov, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **66**, 5140 (2010).
12. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, A. V. Listratova, E. A. Sorokina, S. V. Tolkunov, A. V. Varlamov, *Russ. Chem. Bull.*, **54**, 1041 (2007). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 1003 (2007).]
13. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, S. A. Kovaleva, L. N. Kulikova, A. V. Listratova, S. V. Tolkunov, A. V. Varlamov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 354 (2010). [*Химия гетероцикл. соединений*, 447 (2010).]

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия  
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

Поступило 8.05.2014

<sup>2</sup> Институт физико-органической химии и углехимии  
им. Л. М. Литвиненко НАН Украины,  
ул.Р. Люксембург, 70, Донецк 83114, Украина  
e-mail: s\_tolkunov@yahoo.com