

Посвящается академику РАН Б. А. Трофимову
в связи с его 70-летием

Н. А. Недоля, О. А. Тарасова, О. Г. Волостных, А. И. Албанов

**НОВЫЙ ПОДХОД К ФОРМИРОВАНИЮ АЗЕПИНОВОГО ЯДРА:
СИНТЕЗ 2-МЕТИЛ-6-(5-МЕТИЛ-2-ТИЕНИЛ)-3Н-АЗЕПИНА
ИЗ 2-МЕТИЛ-5-ПРОПАРГИЛТИОФЕНА И ИЗОТИОЦИАНАТА**

Синтезирован первый представитель тиенилзамещенных 3Н-азепинов, исходя из дилитиированного 2-метил-5-пропаргилтиофена и изопропилизоотиоцианата. Показано, что образующийся в результате этой реакции N-(1-метилэтилиден)-1-(метилсульфанил)-2-(5-метил-2-тиенил)-1,3-бутadiен-1-амин (2-аза-1,3,5-триен) под действием сверхоснования легко превращается в 2-метил-6-(5-метил-2-тиенил)-3Н-азепин.

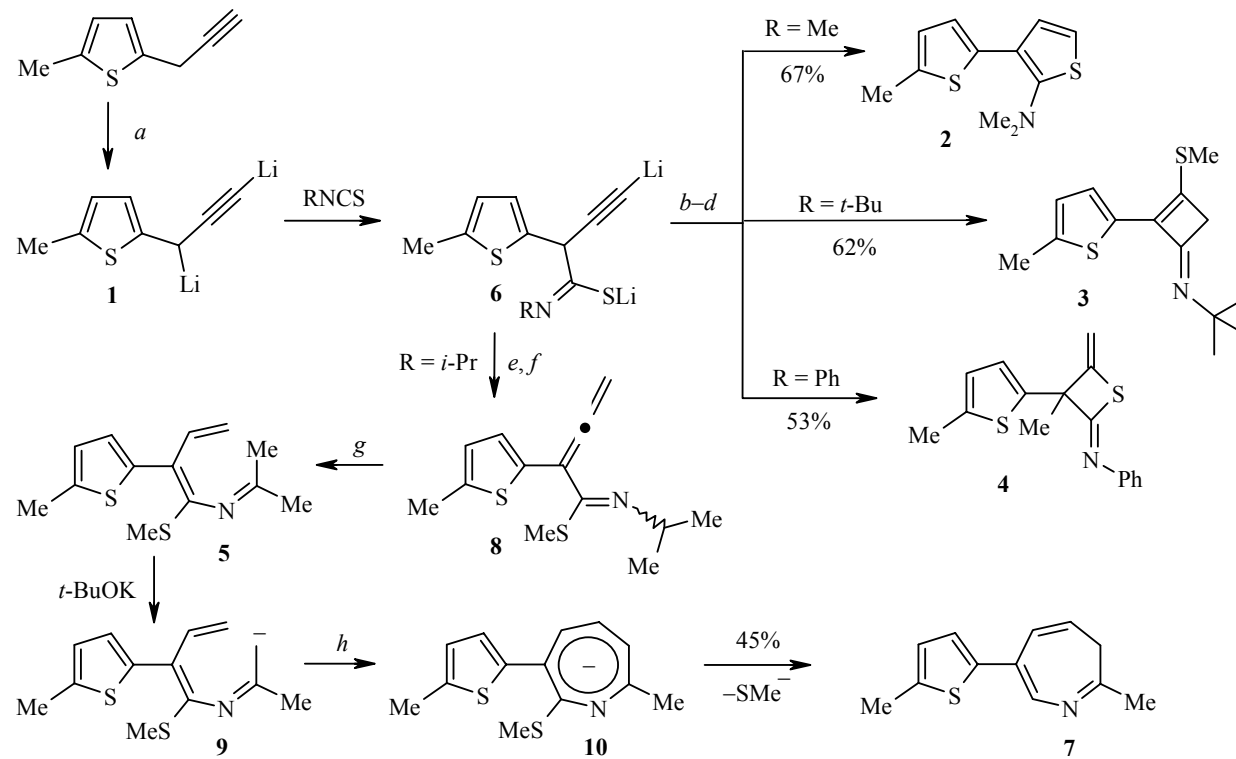
Ключевые слова: азатриены, 3Н-азепины, депротонирование, изотиоцианаты, пропаргилтиофен, электроциклизация.

Реакция дилитиированного 2-метил-5-пропаргилтиофена **1** с изотиоцианатами, в зависимости от строения последних, с высокой степенью селективности приводит к экзотическим бициклическим системам – полизамещенным 2,3'-битиофенам **2**, 1-(2-тиенил)циклобутенам **3** и 3-(2-тиенил)тиетанам **4** [1].

Продолжая эти исследования, мы нашли, что сопряженный 2-аза-1,3,5-триен **5**, легко получаемый из аддукта дилитиированного 2-метил-5-пропаргилтиофена с изопропилизоотиоцианатом (интермедиат **6**, R = *i*-Pr), взаимодействует с *tert*-бутоксидом калия (ТГФ–ДМСО, 4.5 : 1, –30 °С, 30 мин) с образованием ранее неизвестного и недоступного 2-метил-6-(5-метил-2-тиенил)-3Н-азепина (**7**), неоптимизированный выход которого составляет 45%.

Строение азепина **7** установлено на основании данных элементного анализа и спектров ЯМР ¹H и ¹³C. Для отнесения сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C были применены методы гетероядерной (HSQC и HMBC) двумерной корреляционной спектроскопии.

Весь процесс – от литиирования доступного 2-метил-5-пропаргилтиофена [2] до формирования азепинового ядра – осуществляется в три препаративные стадии: 1) одnoreакторный синтез 1-аза-1,3,4-триена **8**; 2) термически-индуцируемая изомеризация 1-аза-1,3,4-триена **8** в 2-аза-1,3,5-триен **5** (через сигматропный [1,5]-H сдвиг); 3) быстрая трансформация 2-аза-1,3,5-триена **5** в азепин **7** под действием *t*-BuOK (через интермедиаты **9** и **10**).



a – 2 BuLi–ТГФ–гексан; *b* – *t*-BuOH; *c* – *t*-BuOK–ДМСО; *d, f* – MeI; *e* – *t*-BuOH; *g* – [1,5]-H сдвиг;
h – [1,7]-электроциклизация

2-Аза-1,3,5-триены, полученные из монолитоированных алленовых ацеталей, под действием сверхоснования подвергаются высокоселективной реорганизации в структурные изомеры азациклогептадиенового ряда – 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3Н-азепины [3].

Очевидно, что вовлечение в эту реакцию других изотиоцианатов, содержащих *втор*-алкильные и циклоалкильные заместители, равно как и других представителей пропаргилтиофенов открывает эффективный синтетический подход к неизвестным ранее азепин–тиофеновым ансамблям – перспективным базовым соединениям для создания новых лекарственных средств и материалов для критических технологий [4–8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно) и эксперименты по гетероядерной корреляции проведены на приборах Bruker DPX-400 и AV-400 в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС.

N-(1-Метилэтилиден)-1-(метилсульфанил)-2-(5-метил-2-тиенил)-1,3-бутадиен-1-амин (2-аза-1,3,5-триен 5). К раствору 6.81 г (50 ммоль) 2-метил-5-пропаргилтиофена в 110 мл сухого ТГФ при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона при $-100\text{ }^\circ\text{C}$ добавляют раствор 102 ммоль BuLi в 64 мл гексана. Перемешивают 10 мин при $10\text{--}12\text{ }^\circ\text{C}$, затем охлаждают до $-90\text{ }^\circ\text{C}$ и добавляют 5.05 г (50 ммоль) изопропилизотиоцианата. Перемешивают 15 мин при $\sim -30\text{ }^\circ\text{C}$, охлаждают до $-55\text{ }^\circ\text{C}$ и добавляют 3.7 г (50 ммоль) *t*-BuOH. Позволяют температуре повыситься до $-40\text{ }^\circ\text{C}$, охлаждают до $-80\text{ }^\circ\text{C}$, добавляют 23 г (16 ммоль) MeI и убирают охлаждение. Перемешивают 2 ч при $\sim 20\text{ }^\circ\text{C}$, охлаждают до $-80\text{ }^\circ\text{C}$, добавляют 100 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , отделяют органический слой. Продукты из водной фракции экстрагируют эфиром (4×30 мл), объединенную органическую фракцию промывают водой (2×50 мл), сушат MgSO_4 . Растворители удаляют при пониженном давлении при $\sim 20\text{ }^\circ\text{C}$. Остаток (15.57 г) хроматографируют на колонке с нейтральным Al_2O_3 [элюент петролейный эфир ($40\text{--}70\text{ }^\circ\text{C}$)], получают 7.41 г (59%) метил-N-изопропил-2-(5-метил-2-тиенил)-2,3-бутадиенимидотиоата (1-аза-1,3,4-триен 8, смесь *син*- и *анти*-изомеров) в смеси с 2-аза-1,3,5-триеном 5 в соотношении 88 : 12. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (6H, д, $^3J = 6.24$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2.35 (3H, с, SCH_3); 2.41 (3H, с, $5'\text{-CH}_3$); 3.86 (1H, гепт, $^3J = 6.24$, Me_2CH); 5.21 (2H, с, $\text{CH}_2=$); 6.62, 6.58 (2H, два д, $^3J = 2.68$, H-3',4' тиенил) – *мажорный изомер*; 1.23 (6H, д, $^3J = 6.24$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2.33 (3H, с, SCH_3); 2.41 (3H, с, $5'\text{-CH}_3$); 3.92 (1H, гепт, $^3J = 6.24$, Me_2CH); 5.31 (2H, с, $\text{CH}_2=$); 6.78, 6.58 (2H, два д, $^3J = 2.68$, H-3',4' тиенил) – *минорный изомер*; соотношение 61:39.

Количественную изомеризацию 1-аза-1,3,4-триена 8 в 2-аза-1,3,5-триен 5 осуществляют вращением образца на роторном испарителе при $74\text{--}82\text{ }^\circ\text{C}$ (температура бани) в течение 10 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.94, 2.01 (6H, два с, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$); 2.22 (3H, с, SCH_3); 2.48 (3H, с, $5'\text{-CH}_3$); 4.77 (1H, д, д, $J_{\text{транс}} = 17.05$, $J_{\text{гем}} = 1.4$, $\text{CH}_2=$); 4.84 (1H, д, д, $J_{\text{цис}} = 10.64$, $J_{\text{гем}} = 1.4$, $\text{CH}_2=$); 6.36 (1H, д, д, $J_{\text{цис}} = 10.64$, $J_{\text{транс}} = 17.05$, $\text{CH}=\text{C}$); 6.68 (2H, с, H-3',4' тиенил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.94 (SCH_3); 15.44 ($5'\text{-CH}_3$); 21.60, 27.57 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$); 112.13 ($\text{CH}_2=$); 113.41 (C-2); 124.82, 133.74 (C-3', C-4' тиенил); 128.66 ($\text{CH}=\text{C}$); 135.81 (C-1); 140.24 (C-2' тиенил); 145.61 (C-5' тиенил); 172.47 (C=N).

2-Метил-6-(5-метил-2-тиенил)-3Н-азепин (7). К раствору 7.13 г (28 ммоль) 2-аза-1,3,5-триена 5 в 35 мл ТГФ при $-65\text{ }^\circ\text{C}$ добавляют смесь 10 мл ДМСО и 10 мл ТГФ и затем 3.81 г (34 ммоль) *t*-BuOK; перемешивают 30 мин при $\sim -30\text{ }^\circ\text{C}$, охлаждают до $-60\text{ }^\circ\text{C}$ и добавляют 100 мл воды. После разделения слоев

продукты из водной фракции экстрагируют эфиром (4 × 40 мл), объединенную органическую фракцию промывают водой (3 раза), сушат MgSO₄, растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией [через 3–4 см слой нейтрального Al₂O₃, элюент петролейный эфир (40–70 °С)–Et₂O, 10:1]. Получают 2.59 г (45%) азепина **7** в виде светло-коричневых мелких кристаллов, т. пл. 56 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.15 (3H, с, 2-CH₃); 2.44 (3H, с, 5'-CH₃); 5.39 (1H, д. т., ³J_{4,5} = 8.83, ³J_{4-CH₂-3} = 6.91, H-4); 6.45 (1H, д. д., ³J_{5,4} = 8.83, ⁴J_{5,7} = 1.66, H-5); 6.64 (1H, д. к., ³J_{4,3'} = 3.58, ⁴J_{4',Me} = 1.02, H-4' тиенил); 6.81 (1H, д., ³J_{3',4'} = 3.58, H-3' тиенил); 7.65 (1H, уш. с, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 15.31 (5'-CH₃); 26.21 (2-CH₃); 38.35 (C-3); 116.61 (C-4); 123.14 (C-6); 123.62 (C-3' тиенил); 125.83 (C-4' тиенил); 127.0 (C-5); 136.69 (C-7); 138.76 (C-5' тиенил); 141.76 (C-2' тиенил); 149.90 (C-2). Найдено, %: С 71.36; Н 6.55; N 6.94; S 16.49. С₁₂H₁₃NS. Вычислено, %: С 70.89; Н 6.45; N 6.86; S 15.77.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 05-03-32578а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. А. Тарасова, Л. Брандсма, Н. А. Недоля, Г. В. Дмитриева, в кн.: *Международ. конф. по химии гетероцикл. соед., посвященная 90-летию со дня рождения проф. А. Н. Коста, Сб. тезисов*, Москва, 2005, с. 316.
2. L. Brandsma, *Best Synthetic Methods. Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Technique*, Acad. Press, Elsevier, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Sydney, Tokyo, 2004, p. 254.
3. N. A. Nedolya, O. A. Tarasova, A. I. Albanov, O. G. Volostnykh, L. Brandsma, B. A. Trofimov, *Mendeleev Commun.*, **18**, 164 (2008).
4. D. J. Le Count, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Elsevier, Oxford, vol. 9, p. 1 (1996).
5. R. J. Knapp, R. Goldenberg, C. Shuck, A. Cecil, J. Watkins, C. Miller, G. Crites, E. Malatynska, *Eur. J. Pharmacol.*, **440**, 27 (2002).
6. O. Levy, M. Erez, D. Varon, E. Keinan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 2921 (2001).
7. M. Gill, *Nat. Prod. Rep.*, **20**, 615 (2003).
8. J. Schatz, T. Brendgen, D. Schühle, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. A Review of the Literature 1995–2007*, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor (Eds.), Elsevier, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, 2008, vol. 3, p. 931.

Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск 664033
e-mail: nina@iriioch.irk.ru

Поступило 03.07.2008