

КАСКАДНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-АМИНО-2-БЕНЗОИЛТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

© 2022 г. В. К. Василин^{а,*}, Т. А. Строганова^а, Н. В. Шитиков^а,
А. В. Беспалов^б, Г. Д. Крапивин^а

^а Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская 2, Краснодар, 350072 Россия

^б Кубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия

*e-mail: vasvk@mail.ru

Поступило в редакцию 1 февраля 2022 г.

После доработки 20 марта 2022 г.

Принято к печати 24 марта 2022 г.

Каскадной реакцией деацилирования/алкилирования кетонов ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина получен ряд новых производных этой гетероциклической системы – N-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)аминоспиртов. Предложен альтернативный вариант синтеза этих соединений алкилированием незамещенных по положению 2 3-аминотиенопиридинов диолами.

Ключевые слова: 3-амино-2-бензоилтиено[2,3-*b*]пиридин, деацилирование, диолы, N-алкилирование, механизм реакции

DOI: 10.31857/S0044460X22050055, **EDN:** CJITDH

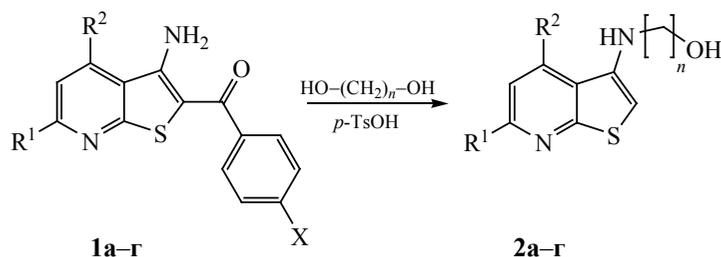
Кетоны ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина занимают немаловажное место среди других производных этой системы [1–3]. Это связано как с проявляемой ими биологической активностью [4, 5], так и с возможностью использования в качестве исходных соединений для получения новых сопряженных и конденсированных систем [6]. Ранее нами уже показаны синтетические возможности кетонов ряда тиенопиридина. Так, 3-амино-2-бензоилтиенопиридины использованы для получения конденсированных производных 1,4-дiazепинона [7], пиридопирирола [8]. Одним из перспективных направлений использования производных 3-аминотиенопиридинов являются реакции внутримолекулярной гетероциклизации полученных на их основе азидов [9, 10]. Установлено, что направление реакции и строение продуктов зависят от природы заместителя в положении 2.

В ходе изучения термического разложения 3-азидо-2-бензоилтиено[2,3-*b*]пиридинов обнаружено, что реакция приводит к образованию изоксазола, т. е. атаке нитрена подвергается не бензо-

льное кольцо, а карбонильная группа [11, 12]. Мы предположили, что введение защитной кетальной группы позволит изменить направление гетероциклизации и сформировать тетрациклическую конденсированную систему с шестичленным азациклом за счет атаки нитрена по ароматическому заместителю.

Для реализации этой задачи нами изучено взаимодействие 3-амино-2-ароилтиено[2,3-*b*]пиридинов **1** с этиленгликолем. Аминокетоны **1** синтезированы по известной методике реакцией 4,6-дизамещенных 2-тиоксопиридин-3-карбонилтрилов с феноцилбромидами в условиях циклизации Торпа–Циглера [6, 12]. Полученные аминокетоны **1** вводили в реакцию с этиленгликолем в условиях кислотного катализа (схема 1). Реакцию проводили в присутствии *para*-толуолсульфокислоты (*p*-TsOH) в избытке диола, используя его в качестве реагента и растворителя. Установлено, реакция протекает с полной конверсией исходного аминокетона только при использовании трехкратного избытка толуолсульфокислоты. Реакцию

Схема 1.



$R^1 = R^2 = \text{Me}$, $X = \text{H}$ (**1a**), $i\text{-Pr}$ (**1b**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$, $X = \text{H}$ (**1в**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $X = \text{H}$ (**1г**); $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $n = 2$ (**2a**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$, $n = 2$ (**2б**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $n = 2$ (**2в**); $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $n = 3$ (**2г**).

проводили при кипячении реагентов, так как снижение температуры резко увеличивало длительность процесса и приводило к образованию смеси веществ, для выделения из которой образующихся продуктов требовалось использование колоночной хроматографии.

Однако, как показали данные спектроскопии ЯМР, вместо ожидаемых кеталей были получены соединения **2**, представляющие собой продукты деацилирования соответствующих кетонов **1a–г**, алкилированные молекулой этиленгликоля по атому азота аминогруппы (схема 1). Выходы соединений **2a–в** составляют 38–45% (табл. 1). Следует отметить, что получить желаемые кетали в более мягких условиях, при кипячении исходных реагентов в толуоле с азеотропной отгонкой воды, не удалось.

Поскольку превращение сопровождается отщеплением ацильного фрагмента, то при взаимодействии аминокетонов **1a** и **1б** с этиленгликолем получен один и тот же продукт – тиенопиридин **2a**.

В аналогичных условиях было проведено взаимодействие кетона **1a** с 1,3-пропандиолом. Установлено, что и в этом случае имеет место каскад-

ная реакция деацилирования/алкилирования, приводящая к образованию соединения **2г** с выходом 43%.

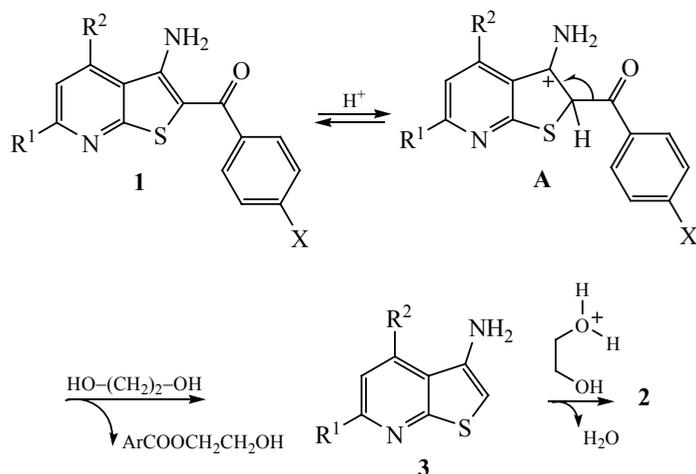
Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии. Так, в ИК спектрах соединений **2a–г** наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 1589–1595 cm^{-1} , характерной для карбонильной группы кетонов **1**. В спектрах ЯМР ^1H тиенопиридинов **2a–г** отсутствуют сигналы протонов ароматического кольца бензоильного фрагмента, при этом появляется однопротонный синглет в области 6.07–6.90 м. д., соответствующий протону в положении C^2 тиенопиридинового фрагмента. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a–г** исчезает сигнал углерода карбонильной группы в области 189.1–189.4 м. д., сигнал углерода C^2 смещен в сильное поле (93.9–98.5 м. д.) по сравнению с аналогичным сигналом в спектрах исходных кетонов **1a–г** (102.9–103.9 м. д.).

Протонирование аминокетона **1** возможно по нескольким направлениям: по аминогруппе, атому азота пиридинового кольца, кислороду карбонильной группы и положению 2 тиенопиридинового фрагмента. Из всех указанных вариантов только

Таблица 1. Условия реакции кетонов **1a–г** с диолами

Кетон	R^1	R^2	X	Диол	Продукт 2 (выход, %)
1a	Me	Me	H	1,2-Этандиол	2a (41)
1б	Me	CH_2OCH_3	H	1,2-Этандиол	2б (38)
1в	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	H	1,2-Этандиол	2в (45)
1г	Me	Me	$i\text{-Pr}$	1,2-Этандиол	2a (40)
1a	Me	Me	H	1,3-Пропандиол	2г (43)

Схема 2.



последний является продуктивным и запускает каскад реакций, приводящий к тиенопиридинам **2**. Для объяснения полученных результатов нами предложен возможный механизм реакции (схема 2).

Мы предположили, что механизм процесса превращения исходного тиенопиридина **1** в конечный продукт **2** представляет собой последовательность трех основных стадий:

(1) протонирование исходного кетона **1** по атому C^1 с образованием катионного интермедиата **A**,

стабилизированного за счет сопряжения с неподеленной парой атома азота аминогруппы;

(2) деацилирование интермедиата **A**, протекающее в результате гетеролитического разрыва связи C^1-C^{13} через стадию формирования переходного состояния **TS1** (рис. 1) с образованием тиенопиридина **3**; по расчетным данным, энергия активации данного процесса составляет 100.3 кДж/моль;

(3) алкилирование атома азота N^{12} молекулой протонированного этиленгликоля, протекающее

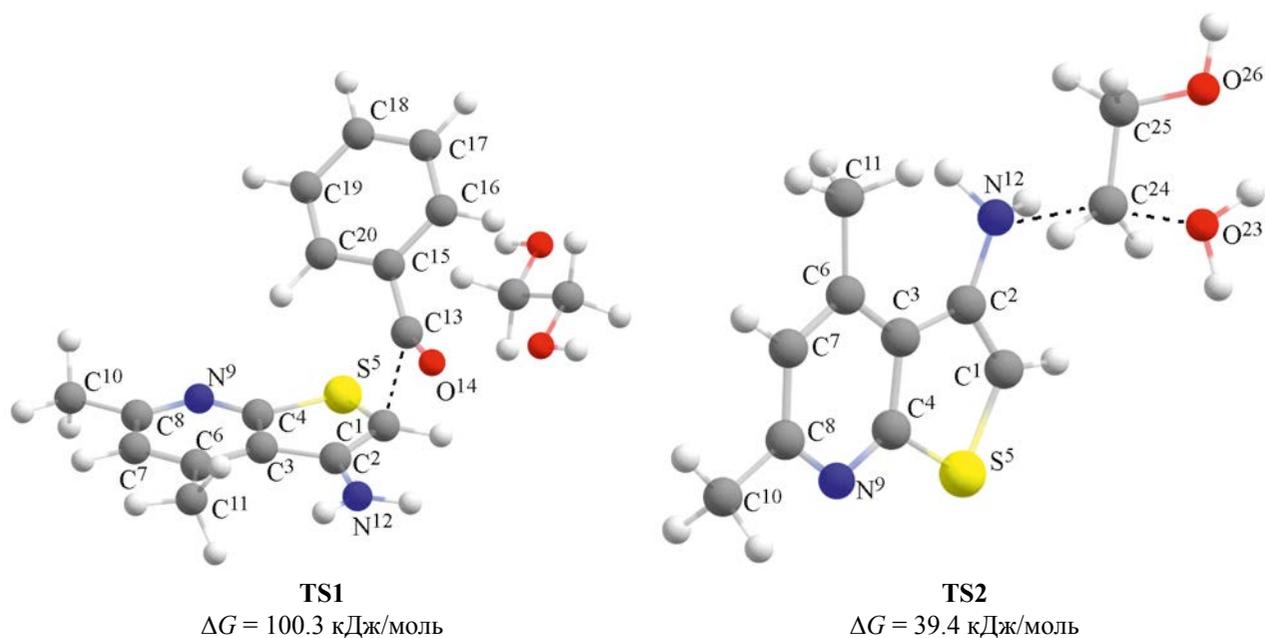
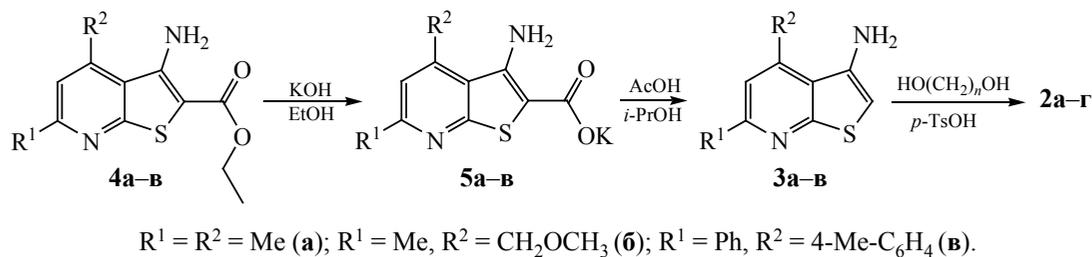


Рис. 1. Переходные состояния для стадии деацилирования (**TS1**) и последующего алкилирования аминогруппы (**TS2**). Расчет на уровне r^2 SCAN-3с.

Схема 3.



по механизму нуклеофильного замещения через образование переходного состояния **TS2** (рис. 1) и приводящее к конечному продукту **2**. Расчетная энергия активации составляет 39.4 кДж/моль, что существенно меньше энергии активации предыдущей стадии.

Таким образом, по данным квантово-химических расчетов на уровне $r^2\text{SCAN-3c}$, можно сделать вывод о том, что деацилирование интермедиата **A** является скоростьлимитирующей стадией всего процесса.

Отщепление ацильного фрагмента в ходе реакции уже постулировалось ранее как движущая сила, приводящая к ароматизации образуемого продукта [13, 14]. Для доказательства предложенного механизма нами декарбокисилированием соответствующих сложных эфиров **4** были синтезированы незамещенные по положению 2 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины **3а-в** и изучено их взаимодействие с диолами в присутствии *p*-TsOH (схема 3).

Как и ожидалось, последующее алкилирование аминогруппы в этом случае проходит значительно легче: длительность реакции составляет от 1 до 4 ч, а для проведения процесса не требуется кипячения реагентов: реакция протекает при температуре 85–90°C (табл. 2).

Таким образом, нами найдена новая реакция 3-амино-2-ароилтиено[2,3-*b*]пиридинов с диолами, сопровождающаяся одновременным отщеплением ацильного фрагмента и алкилированием аминогруппы. Предложен возможный механизм протекающих превращений. С помощью квантово-химических расчетов сделано предположение о скоростьлимитирующей стадии реакции. Предложен альтернативный способ получения незамещенных по положению 2 *N*-алкилированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum Two с использованием приставки НПВО. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Agilent 400-MR (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 и D_2O . Полное отнесение сигналов в спектрах сделано с помощью корреляционных методик COSY, HSQC, НМВС ^1H – ^{13}C . Химические сдвиги сигналов атомов водорода и углерода приведены относительно ТМС. Элементный анализ проведен на СНН-анализаторе Flash EA 1112. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30 и не корректировались. Для ТСХ использованы пластины Сорбфил (ООО «Сорбполимер»), проявитель – пары иода или брома.

Таблица 2. Выходы продуктов реакции 3-аминотиенопиридинов **3** с диолами

Продукт	Диол	Время, ч	Выход, %
2а	1,2-Этандиол	1.5	61
2б	1,2-Этандиол	1.0	57
2в	1,2-Этандиол	4.0	74
2г	1,3-Пропандиол	2.0	63

Квантово-химическое исследование предполагаемого механизма исследуемой реакции осуществляли в программном пакете ORCA 5.0.1 [15, 16]. Поиск переходного состояния, определение реакционных траекторий, расчет колебательных частот и энергии активации осуществляли в рамках теории DFT с помощью гибридной расчетной схемы r^2 SCAN-3c [17]. Данная расчетная схема представляет собой комбинацию функционала r^2 SCAN с базисным набором mTZVPP, включающую дисперсионную поправку D4 [18] и коррекцию геометрического противовеса gCP [19]. Найденная геометрия переходных состояний подтверждалась наличием единственной мнимой колебательной частоты, соответствующей координате реакции. Все расчеты проводили с учетом неспецифической сольватации в рамках модели CPCM (растворитель – этиленгликоль) [20]. Для генерации Input-файлов применяли программу Gabedit 2.5 [21]. Для визуализации молекулярной геометрии и колебательных частот использовали программу ChemCraft 1.8.

4,6-Дизамещенные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины **1a–г** получены по известным методикам [6, 12] взаимодействием 3-циано-пиридинтионов с соответствующими фенацилбромидами в ДМФА в присутствии 10%-ного водного раствора КОН.

(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(фенил)метанон (1a). Выход (89%), т. пл. 204–205°C (т. пл. 203–204°C [12]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1590 (C=O), 3520, 3310 (NH₂). Спектральные данные аналогичны описанным ранее [12].

(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(4-изопропилфенил)метанон (1б). Выход 91%, т. пл. 198–199°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1592 (C=O), 3508, 3302 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.21 д (6H, CH₃-изопропил, ³J_{HH} 7.0 Гц), 2.47 с (3H, 6-CH₃), 2.72 с (3H, 4-CH₃), 2.99 септет (1H, CH-изопропил, ³J_{HH} 7.0 Гц), 7.02 с (1H, H⁵), 7.35 д (2H, H^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.3 Гц), 7.68 д (2H, H^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.3 Гц), 8.00 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 20.5 (4-CH₃), 21.0 (2C, CH₃-изопропил), 24.2 (6-CH₃), 33.9 (CH-изопропил), 102.9 (C²), 122.0 (C^{3a}), 122.4 (C⁵), 126.8 (2C, C^{3,5}_{Ar}), 128.0 (2C, C^{2,6}_{Ar}), 139.1 (C¹_{Ar}), 146.3 (C⁴), 152.1 (C⁴_{Ar}), 153.0 (C³), 161.15 (C⁶), 162.02 (C^{7a}), 189.1 (C=O). Найдено, %: C 70.57; H 6.12; N

8.79. C₁₉H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C 70.34; H 6.21; N 8.63.

[3-Амино-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил](фенил)метанон (1в). Выход 92%, т. пл. 137.5–138.0°C (ДМСО) (т. пл. 137–138°C [6]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1595 (C=O), 3465, 3255 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.54 с (3H, 6-CH₃), 3.38 с (3H, CH₃O), 4.84 с (2H, CH₂O), 7.26 с (1H, H⁵), 7.51 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.55 д. д (2H, H^{3,5}_{Ph}, ³J_{HH} 8.1, 7.8 Гц), 7.74 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{HH} 7.8 Гц), 8.10 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 24.6 (6-CH₃), 58.2 (CH₃O), 72.0 (CH₂O), 103.3 (C²), 120.7 (C⁵), 121.6 (C^{3a}), 127.7 (2C, C^{2,6}_{Ph}), 128.9 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 131.3 (C⁴_{Ph}), 141.3 (C¹_{Ph}), 144.5 (C⁴), 152.1 (C³), 161.7 (C⁶), 162.3 (C^{7a}), 189.4 (C=O). Найдено, %: C 65.14; H 5.32; N 9.13. C₁₇H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 65.36; H 5.16; N 8.97.

[3-Амино-4-(4-метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил](фенил)метанон (1г). Выход 72%, т. пл. 155–157°C (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1589 с (C=O), 3483, 3290 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 6.95 уш. с (2H, NH₂), 7.34 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.45–7.62 м (8H, H_{Ar}), 7.74 с (1H, H⁵), 7.75 д (2H, H^{2,6}_{Bz}, ³J_{HH} 7.7 Гц), 8.17 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{HH} 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 21.4 (CH₃), 103.9 (C²), 118.9 (C⁵), 120.3 (C^{3a}), 127.7 (2C, C^{2,6}_{Bz}), 127.8 (2C, C^{2,6}_{Ph}), 128.9 (2C, C^{3,5}_{Bz}), 129.0 (2C, H^{2,6}_{Tol}), 129.4 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 130.1 (2C, C^{3,5}_{Tol}), 130.6 (C⁴_{Ph}), 131.7 (C⁴_{Bz}), 133.7 (C¹_{Tol}), 137.6 (C¹_{Ph}), 139.5 (C⁴_{Tol}), 141.2 (C³), 149.4 (C¹_{Bz}), 150.7 (C⁴), 157.7 (C⁶), 162.7 (C^{7a}), 189.4 (C=O). Найдено, %: C 76.93; H 4.57; N 6.85. C₂₇H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C 77.12; H 4.79; N 6.66.

2-[(4,6-Диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-амино]этанол (2a). Смесь 0.85 г (3 ммоль) кетона **1a**, 5 мл 1,2-этандиола и 1.55 г (9 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты кипятили до полного расходования исходного кетона (контроль ТСХ), затем выливали в 100 мл воды. После нейтрализации добавлением NaHCO₃ осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и перекристаллизовывали из CCl₄ или этилацетата с активированным углем. Выход 0.27 г (41%), т. пл. 176.0–176.5°C (CCl₄). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3224 ш (OH), 3087 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.46 с (3H, 6-CH₃),

2.64 с (3H, 4-CH₃), 3.75 с (2H, HOCH₂), 4.05 с (2H, NHCH₂), 4.91 уш. с (2H, NH + OH), 6.65 с (1H, H²), 7.01 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 19.5 (4-CH₃), 24.1 (6-CH₃), 60.0 (HOCH₂), 72.0 (NHCH₂), 95.3 (C²), 121.7 (C⁵), 122.3 (C^{3a}), 143.3 (C⁴), 150.4 (C³), 156.3 (C⁶), 158.7 (C^{7a}). Найдено, %: C 59.58; H 6.61; N 12.83. C₁₁H₁₄N₂OS. Вычислено, %: C 59.43; H 6.35; N 12.60.

Получение из кетона **16** проводили аналогично. Выход 40%.

2-[[4-(Метоксиметил)-6-метилтиено[2,3-*b*]-пиридин-3-ил]амино]этанол (2б) получали аналогично. Выход 0.28 г (38%), т. пл. 143.5–144.0°C (CCl₄). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3263 ш (OH), 3096 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.63 с (3H, 6-CH₃), 3.37 с (3H, OCH₃), 3.96 т (2H, NCH₂, ³J_{NH} 4.5 Гц), 4.18 т (2H, HOCH₂, ³J_{NH} 4.5 Гц), 4.85 с (2H, 4-CH₂O), 6.26 с (1H, H²), 7.18 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 24.3 (6-CH₃), 58.1 (OCH₃), 61.0 (NCH₂), 71.3 (4-CH₂O), 71.6 (2-CH₂OH), 96.0 (C²), 119.0 (C⁵), 121.1 (C^{3a}), 142.0 (C⁴), 149.54 (C³), 156.8 (C⁶), 159.1 (C^{7a}). Найдено, %: C 57.29; H 6.52; N 10.91. C₁₂H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 57.12; H 6.39; N 11.10.

2-[[4-(4-Метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]-пиридин-3-ил]амино]этанол (2в) получали аналогично. Выход 0.49 г (45%), т. пл. 137–138°C (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3491 ш (OH), 3566 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 2.37 с (3H, CH₃), 3.48 т (2H, CH₂OH, ³J_{NH} 5.0 Гц), 3.97 т (2H, CH₂NH, ³J_{NH} 5.0 Гц), 4.52 уш. с (1H, NH), 6.90 с (1H, H²), 7.24 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{NH} 7.3 Гц), 7.40–7.53 м (5H, H^{2,6}_{Tol}, H^{3,4,5}_{Ph}), 7.76 с (1H, H⁵), 8.17 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{NH} 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.38 (CH₃), 59.55 (CH₂OH), 71.71 (CH₂NH), 98.48 (C²), 118.43 (C⁵), 121.24 (C^{3a}), 127.41 (2C, C^{2,6}_{Ph}), 128.32 (2C, C^{3,5}_{Tol}), 129.27 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 129.76 (C⁴_{Ph}), 130.33 (2C, C^{2,6}_{Tol}), 134.89 (C¹_{Tol}), 137.96 (C⁴_{Tol}), 138.42 (C¹_{Ph}), 146.62 (C⁴), 149.42 (C³), 154.06 (C⁶), 160.33 (C^{7a}). Найдено, %: C 73.42; H 5.67; N 7.93. C₂₂H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C 73.30; H 5.59; N 7.77.

3-[(4,6-Диметилтиено[2,3-*b*]-пиридин-3-ил)-амино]пропан-1-ол (2г) получали аналогично. Выход 0.30 г (43%), т. пл. 124–125°C (CCl₄). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3289 ш (OH), 3127 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.09 квинтет (2H, 2-CH₂,

³J_{NH} 6.0 Гц), 2.53 с (3H, 6-CH₃), 2.55 с (3H, 4-CH₃), 2.90 уш. с (2H, NH + OH), 3.82 т (2H, 1-CH₂, ³J_{NH} 6.0 Гц), 4.12 т (2H, 3-CH₂, ³J_{NH} 6.0 Гц), 6.07 с (1H, H²), 6.82 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 19.4 (4-CH₃), 24.0 (6-CH₃), 32.1 (2-CH₂), 59.3, (1-CH₂), 66.4 (3-CH₂), 93.9 (C²), 121.3 (C⁵), 122.4 (C^{3a}), 143.4 (C⁴), 150.3 (C³), 156.1 (C⁶), 158.9 (C^{7a}). Найдено, %: C 61.19; H 6.74; N 12.02. C₁₂H₁₆N₂OS. Вычислено, %: C 60.99; H 6.82; N 11.85.

Этил-4,6-дизамещенные 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилаты **4а–в** получены по известной методике [6] взаимодействием соответствующих 3-цианопиридинтионов с этилхлорацетатом в ДМФА в присутствии 10%-ного водного раствора KOH.

Этил-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилат (4а). Выход 91%. Физико-химические и спектральные данные совпадают с описанными ранее [6].

Этил-3-амино-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилат (4б). Выход 92%, т. пл. 148–149°C (DMCO) (т. пл. 147.5–148°C [6]). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C=O), 3420, 3330 (NH₂), Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.35 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{NH} 7.0 Гц), 2.59 с (3H, 6-CH₃), 3.35 с (3H, CH₃O), 4.35 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{NH} 7.0 Гц), 4.69 с (2H, CH₂O), 6.85 с (2H, NH₂), 6.90 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.5 (OCH₂CH₃), 24.4 (6-CH₃), 57.6 (CH₃O), 60.5 (OCH₂CH₃), 73.1 (CH₂O), 97.1 (C²), 120.7 (C⁵), 122.8 (C^{3a}), 142.1 (C⁴), 149.3 (C³), 159.7 (C⁶), 162.0 (C^{7a}), 165.7 (COO). Найдено, %: C 55.62; H 5.87; N 10.11. C₁₃H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: C 55.70; H 5.75; N 9.99.

Этил-3-амино-4-(4-метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилат (4в). Выход 74%, т. пл. 175–176°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1675 с (C=O), 3473 ср, 3351 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.27 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{NH} 7.0 Гц), 2.40 с (3H, 4-CH₃_{Tol}), 4.25 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{NH} 7.0 Гц), 5.83 с (2H, NH₂), 7.38 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{NH} 7.9 Гц), 7.44 д (2H, H^{2,6}_{Tol}, ³J_{NH} 7.9 Гц), 7.45 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J_{NH} 7.2 Гц), 7.47 т (2H, H^{3,5}_{Ph}, ³J_{NH} 7.2 Гц), 7.70 с (1H, H⁵), 8.12 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{NH} 7.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.8 (CH₃CH₂O), 21.4 (4-CH₃_{Tol}), 60.6 (CH₃CH₂O), 95.3 (C²), 118.7 (C⁵), 120.8 (C^{3a}), 127.2 (2C, C^{2,6}_{Ph}),

129.0 (2C, C^{3,5}_{Tol}), 129.3 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 129.9 (2C, C^{2,6}_{Tol}), 130.4 (C⁴_{Ph}), 133.8 (C¹_{Tol}), 137.8 (C¹_{Ph}), 139.3 (C⁴_{Tol}), 148.0 (C⁴), 148.6 (C³), 156.8 (C⁶), 161.4 (C^{7a}), 164.8 (C=O). Найдено, %: С 72.04; Н 5.28; N 7.06. C₂₃H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 71.77; Н 5.19; N 7.21.

3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат калия (5а). Смесь 2.50 г (0.01 моль) аминоэфира **4а** и 40 мл 2 н. раствора гидроксида калия в этаноле кипятили до полного растворения исходного эфира, затем выдерживали при кипении еще 10 мин. По окончании реакции проба, взятая из реакционной смеси, должна полностью, без остатка растворяться в воде. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили. Выход 2.11 г (81%), т. пл. >275°C (разл.) (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1579 (C=O), 3316, 3465 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 2.02 с (3H, 6-CH₃), 2.05 с (3H, 4-CH₃), 6.65 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ _C, м. д.: 19.0 (4-CH₃), 22.4 (6-CH₃), 106.5 (C²), 121.3 (C⁵), 123.2 (C^{3a}), 143.7 (C³), 144.2 (C⁴), 156.7 (C^{7a}), 156.9 (C⁶), 172.1 (COO). Найдено, %: С 46.23; Н 3.61; N 10.64. C₁₀H₉KN₂O₂S. Вычислено, %: С 46.13; Н 3.48; N 10.76.

3-Амино-4-метоксиметил-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат калия (5б) получали аналогично. Выход 2.23 г (77%), т. пл. >238°C (разл.) (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1588 (C=O), 3320, 3468 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 2.49 с (3H, 6-CH₃), 3.40 с (3H, CH₂OCH₃), 4.78 с (2H, CH₂OCH₃), 6.32 с (2H, NH₂), 7.06 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ _C, м. д.: 24.3 (6-CH₃), 58.0 (OCH₃), 71.8 (OCH₂), 113.4 (C²), 118.9 (C⁵), 124.6 (C^{3a}), 141.3 (C³), 142.2 (C⁴), 156.0 (C⁶), 159.2 (C^{7a}), 168.7 (COO). Найдено, %: С 45.59; Н 3.70; N 9.71. C₁₁H₁₁KN₂O₃S. Вычислено, %: С 45.50; Н 3.82; N 9.65.

3-Амино-4-(4-метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат калия (5в) получали по аналогичной методике с использованием 70 мл этанола для растворения исходного эфира. Выход 3.66 г (92%), т. пл. 155–158°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1588 (C=O), 3290, 3482 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.39 с (3H, CH₃), 5.52 с (2H, NH₂), 7.35 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{HH} 7.7 Гц), 7.41 д (2H, H^{2,6}_{Tol}, ³J_{HH} 7.7 Гц), 7.43 т (2H, H^{3,5}_{Ph}, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.47 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J_{HH} 7.6 Гц),

7.57 с (1H, H⁵), 8.14 т (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{HH} 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ _C, м. д.: 21.3 (CH₃), 113.8 (C²), 117.5 (C⁵), 123.7 (C^{3a}), 127.2 (2C, C^{2,6}_{Ph}), 129.1 (2C, C^{3,5}_{Tol}), 129.3 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 129.4 (2C, C^{2,6}_{Tol}), 129.5 (C⁴_{Ph}), 135.1 (C¹_{Tol}), 138.4 (C⁴_{Tol}), 138.7 (C¹_{Ph}), 139.9 (C³), 146.6 (C⁴), 153.2 (C⁶), 160.2 (C^{7a}), 168.4 (COO). Найдено, %: С 63.42; Н 3.58; N 6.88. C₂₁H₁₅KN₂O₂S. Вычислено, %: С 63.29; Н 3.79; N 7.03.

4,6-Диметилтиено[2,3-*b*]пиридинил-3-амин (3а). Смесь 2.60 г (0.01 моль) соли **5а**, 15 мл изопропанола и 1.5 мл ледяной уксусной кислоты нагревали при 75°C до прекращения выделения газа. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали водным раствором аммиака. Осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси этилацетат–петролейный эфир. Выход 1.53 г (86%), т. пл. 74–75°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3377 ср, 3241 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.45 с (3H, 6-CH₃), 2.68 с (3H, 4-CH₃), 4.91 уш. с (2H, NH₂), 6.22 с (1H, H²), 6.91 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ _C, м. д.: 19.9 (4-CH₃), 24.0 (6-CH₃), 96.5 (C²), 121.3 (C⁵), 124.5 (C^{3a}), 142.9 (C⁴), 143.9 (C^{3a}), 155.2 (C⁶), 160.8 (C^{7a}). Найдено, %: С 60.81; Н 5.35; N 15.89. C₉H₁₀N₂S. Вычислено, %: С 60.64; Н 5.65; N 15.72.

4-Метоксиметил-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридинил-3-амин (3б) получали аналогично. Выход 1.73 г (83%), т. пл. 83–84°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350, 3196 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 2.52 с (3H, 6-CH₃), 3.34 с (3H, CH₂OCH₃), 4.81 с (2H, CH₂OCH₃), 4.03 с (2H, NH₂), 6.30 с (1H, H²), 7.14 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ _C, м. д.: 24.2 (6-CH₃), 58.0 (OCH₃), 71.8 (OCH₂), 96.2 (C²), 119.3 (C⁵), 123.5 (C^{3a}), 140.3 (C³), 141.7 (C⁴), 155.5 (C⁶), 161.0 (C^{7a}). Найдено, %: С 57.74; Н 5.88; N 13.37. C₁₀H₁₂N₂OS. Вычислено, %: С 57.67; Н 5.81; N 13.45.

4-(4-Метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридинил-3-амин (3в) получали аналогично, используя 30 мл изопропанола из-за более низкой растворимости. Выход 2.84 г (90%), т. пл. 191–193°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3429 ср, 3342 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.39 с (3H, CH₃), 4.26 с (2H, NH₂), 6.40 с (1H, H²), 7.34 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.40 д (2H, H^{2,6}_{Tol}, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.44 т (2H, H^{3,5}_{Ph}, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.47 т

(^1H , H^4_{Ph} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.65 с (^1H , H^5), 8.15 д (^2H , $\text{H}^{2,6}_{\text{Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.3 (CH_3), 97.4 (C^2), 117.9 (C^5), 122.3 (C^{3a}), 127.3 (2C , $\text{C}^{2,6}_{\text{Ph}}$), 129.24 (2C , $\text{C}^{3,5}_{\text{Tot}}$), 129.27 (2C , $\text{C}^{2,6}_{\text{Tot}}$), 129.34 (2C , $\text{C}^{3,5}_{\text{Ph}}$), 129.6 (C^4_{Ph}), 135.0 (C^1_{Tot}), 138.5 (2C , C^4_{Tot} , C^1_{Ph}), 139.2 (C^3), 145.9 (C^4), 152.8 (C^6), 161.9 (C^{7a}). Найдено, %: С 76.11; Н 5.29; N 8.88. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 75.92; Н 5.10; N 8.85.

Взаимодействие тиено[2,3-*b*]пиридинил-3-аминов 3а–в с диолами. Смесь 3 ммоль амина 3а–в, 5 мл соответствующего диола и 1.55 г (9 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты выдерживали при температуре 85–90°C до полного расходования исходного амина (1–4 ч, контроль ТСХ), затем выливали в 100 мл воды. После нейтрализации добавлением NaHCO_3 осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и перекристаллизовывали из CCl_4 или этилацетата с активированным углем. Выходы тиенопиридинов 2а–г указаны в табл. 2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Василин Владимир Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3707-9173>

Строганова Татьяна Арнольдовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0512-1808>

Беспалов Александр Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9674>

Крапивин Геннадий Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2919-2566>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки (проект FZEEZ-2020-0004) с использованием оборудования Научно-исследовательского центра пищевых и химических технологий Кубанского государственного технологического университета (ЦКП_3111), разработка которого поддерживается Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2021-679).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salem M.E., Darweesh A.F., Elwahy A.H.M. // J. Sulfur Chem. 2018. Vol. 39. P. 525. doi 10.1080/17415993.2018.1471143.
2. Pevet I., Brulé C., Tizot A., Gohier A., Cruzalegui F., Boutin J.A., Goldstein S. // Bioorg. Med. Chem. 2011. Vol. 19. P. 2517. doi 10.1016/j.bmc.2011.03.021
3. Wu J.-P., Fleck R., Brickwood J., Capolino A., Catron K., Chen Zh., Cywin Ch., Emeigh J., Foerst M., Ginn J., Hrapchak M., Hickey E., Hao M.-H., Kashem M., Li J., Liu W., Morwick T., Nelson R., Marshall D., Martin L., Nemoto P., Potocki I., Liuzzi M., Peet G.W., Scouten E., Stefany D., Turner M., Weldon S., Zimmitti C., Spero D., Kelly T.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 5547. doi 10.1016/j.bmcl.2009.08.054
4. Mekky A.E.M., Sanad S.M.H., Said A.Y., Elneairy M.A.A. // Synth. Commun. 2020. Vol. 50. P. 2376. doi 10.1080/00397911.2020.1778033
5. Elsherif M.A. // J. Appl. Pharm. Sci. 2021. Vol. 11. P. 118. doi 10.7324/JAPS.2021.110614
6. Кайгородова Е.А., Василин В.К., Липунов М.М., Заводник В.Е., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2004. № 12. С.1853; Kaigorodova E.A., Vasilin V.K., Lipunov M.M., Zavodnik V.E., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compds. 2004. Vol. 40. N 12. P. 1600. doi 10.1007/s10593-005-0104-9
7. Редькин В.М., Косулина Д.Ю., Василин В.К., Крапивин Г.Д. // Наука Кубани. 2011. № 3 С. 23.
8. Косулина Д.Ю., Василин В.К., Строганова Т.А., Сбитнева Е.А., Бутин А.В., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2009. № 9. С.1380; Kosulina D.Yu., Vasilin V.K., Stroganova T.A., Sbitneva E.A., Butin A.V., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 9. P. 1105. doi 10.1007/s10593-009-0401-9
9. Stroganova T.A., Vasilin V.K., Kanishcheva E.A., Krapivin G.D. // Synlett. 2015. Vol. 26. N 6. P. 755. doi 10.1055/s-0034-1379983
10. Канищева Е.А., Василин В.К., Строганова Т.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2013. № 9. С. 1488; Kanishcheva E.A., Vasilin V.K., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 9. p.1387. doi 10.1007/s10593-013-1390-2
11. Василин В.К., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2000. № 4. С.565; Vasilin V.K., Kaigorodova E.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2000. Vol. 36. N 4. P. 494. doi 10.1007/BF02269559
12. Василин В.К., Кайгородова Е.А., Фирганг С.И., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2004. № 3. С. 462; Vasilin V.K., Kaigorodova E.A., Firgang S.I., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2004. Vol. 40. N 3. P. 377. doi 10.1023/B:COHC.0000028636.31350.c0

13. Zhang B., Li B., Zhang X., Fan X. // *Org. Lett.* 2017. Vol. 19. N 9. P. 2294. doi 10.1021/acs.orglett.7b00839
14. Василин В.К., Липунов М.М., Конюшкин Л.Д., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2006. № 10. С. 1582; Vasilin V.K., Lipunov M.M., Konyushkin L.D., Kaigorodova E.A., Krapivin G.D. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006. Vol. 42. N 10. P. 1368. doi 10.1007/s10593-006-0251-7
15. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2011. Vol. 2. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
16. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2017. Vol. 8. P. e1327. doi 10.1002/wcms.1327
17. Grimme S., Hansen A., Ehlert S., Mewes J.-M. // *J. Chem. Phys.* 2021. Vol. 154. P. 064103. doi 10.1063/5.0040021
18. Caldeweyher E., Ehlert S., Hansen A., Neugebauer H., Spicher S., Bannwarth C., Grimme S. // *J. Chem. Phys.* 2019. Vol. 150. P. 154122. doi 10.1063/1.5090222
19. Kruse H., Grimme S. // *J. Chem. Phys.* 2012. Vol. 136. P. 154101. doi 10.1063/1.3700154
20. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
21. Allouche A.-R. // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. P. 174. doi 10.1002/jcc.21600

Cascade Transformations of 3-Amino-2-Benzoylthieno[2,3-*b*]pyridines

V. K. Vasilin^{a,*}, T. A. Stroganova^a, N. V. Shitikov^a, A. V. Bespalov^b, and G. D. Krapivin^a

^aKuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia

^bKuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

*e-mail: vasvk@mail.ru

Received February 1, 2022; revised March 20, 2022; accepted March 24, 2022

A new series of thienopyridine derivatives, namely *N*-(thieno[2,3-*b*]pyridin-3-yl)aminoalcohols, was obtained by a cascade deacylation/alkylation reaction of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine ketones. An alternative approach to the synthesis of these compounds by alkylation of 3-aminothienopyridines unsubstituted at position 2 with diols was proposed.

Keywords: 3-amino-2-benzoylthieno[2,3-*b*]pyridine, deacylation, diols, *N*-alkylation, plausible reaction mechanism