

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ДИАЗЕПИНЫ. СИНТЕЗ 2-МЕТИЛ-8-АРИЛ-4,6-ДИГИДРО-5Н- ТИЕНО[3',2':4,5]ТИЕНО[2,3-*d*][1,2]ДИАЗЕПИН-5-ОНОВ

© 2021 г. А. В. Муратов^a, А. Б. Ересько^{a,*}, В. С. Толкунов^b, С. В. Толкунов^b

^a Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко,
Украина, 83114 Донецк, ул. Р. Люксембург, 70

*e-mail: a_eresko77@mail.ru

^b Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАНУ,
Украина, 02160 Киев, Харьковское ш., 50

Поступила в редакцию 18.11.2020 г.

После доработки 26.11.2020 г.

Принята к публикации 29.11.2020 г.

Изучена гетероциклизация этиловых эфиров 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот гидразингидратом. Установлена зависимость направления реакции от природы заместителя в ацильном фрагменте. Гетероциклизация этиловых эфиров 2-ароил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот приводит к производным тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-онов. При циклизации этилового эфира 2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты гидразингидратом происходит формирование шестичленного цикла – 2-аминотиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6*H*)-она.

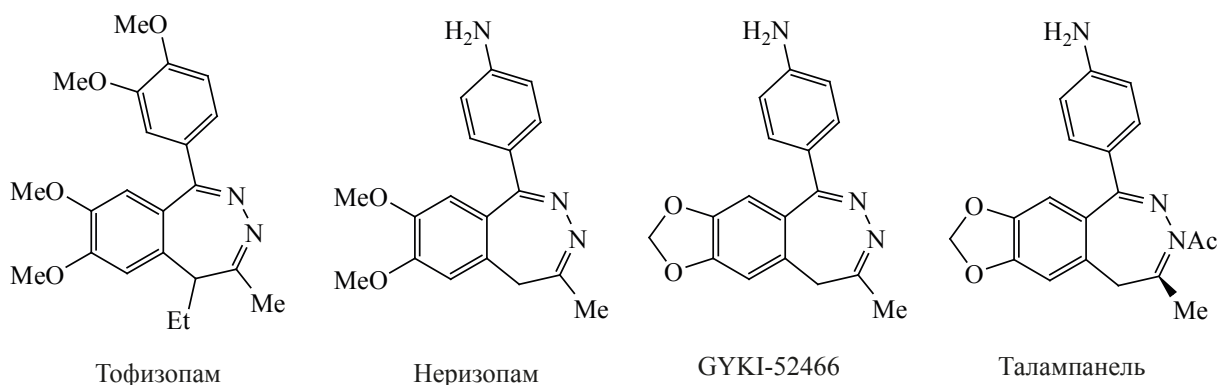
Ключевые слова: конденсированные diaзепины, тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепины, гидразингидрат, 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусные кислоты, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0514749221020075

ВВЕДЕНИЕ

2,3-Бензодиазепины являются изомерными аналогами 1,4- и 1,5-бензодиазепинов, селективно взаимодействуют с АМРА-рецепторами и представляют практический интерес в качестве лекарственных препаратов для терапии расстройств ЦНС [1–3]. Известный лекарственный препарат тофизопам, обладающий неседативным анксиолитическим действием, содержит в своей структуре ядро 2,3-бензодиазепина [4]. Этот структурный фрагмент содержат и другие производные, также известные как ГYKI, неконкурентные антагонисты АМРА-рецепторов – неризопам (ГYKI 52322), ГYKI-52466, талампанель (ГYKI 53405) (см. рисунок), обладающие антиконвульсантными и нейропротекторными свойствами [5–7]. Разработка новых селективных лигандов АМРА-рецепторов и исследование их свойств является одной из ак-

туальных задач нейрофармакологии. Интенсивно исследуются пути синтеза и биологическая активность 2,3-бензодиазепин-4-онов [3, 8, 9]. Наблюдается интерес и к поликонденсированным 2,3-дiazепинам: синтезированы 2,3-дiazепины, конденсированные с индольным [5, 10], имидазольным [5], бензотиофеновым [11], бензофурановым [12], хиназолиновым циклами [13]. Замена бензольного кольца тиофеновым может привести к появлению новых химических и практически полезных свойств. Действительно, органические соединения, содержащие в своей структуре тиофеновый фрагмент, активно используются в качестве лекарственных препаратов с антиагрегантным, противомикробным, антиконвульсантным действием [14, 15]. Активно развиваются методы синтеза соединений на основе системы тиенотиофена [16, 17], которые представляют интерес как основа для дизайна новых соединений и материалов с



Известные биологически активные соединения, содержащие 2,3-бензодиазепиновый фрагмент

перспективными оптическими свойствами [16], а также биологически активных соединений с противовоспалительным, антибактериальным, противоопухолевым, антидепрессантным действием [14, 18, 19].

В настоящее время в литературе описаны поликонденсированные производные тиенотиофена с азотсодержащими гетероциклами, такими как пиридин [20–22], пиримидин [23–25], триазин [26], 1,4-дiazепин [27]. Необходимо отметить, что вышперечисленные структуры содержат 4 и более циклов, что связано с особенностями синтеза или наличием в исходных молекулах тиенотиофена нескольких функциональных центров, подверженных гетероциклизации. В литературе нам удалось найти лишь два примера синтеза трициклических тиенотиенопиридинов [28, 29].

5*H*-Тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепины не описаны. Комбинирование в одной молекуле тиено[2,3-*b*]тиофенового и diaзепинового фрагментов позволит расширить ряд потенциальных антагонистов АМРА-рецепторов.

В настоящей работе исследована гетероциклизация этиловых эфиров 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот **2a–g** гидразингидратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиловые эфиры 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот **2a–g** получены ацилированием этилового эфира **1** хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии двукратного избытка хлористого алюминия (схема 1).

Гетероциклизацию эфиров **2a–g** проводили кипячением с 5-кратным избытком гидразинги-

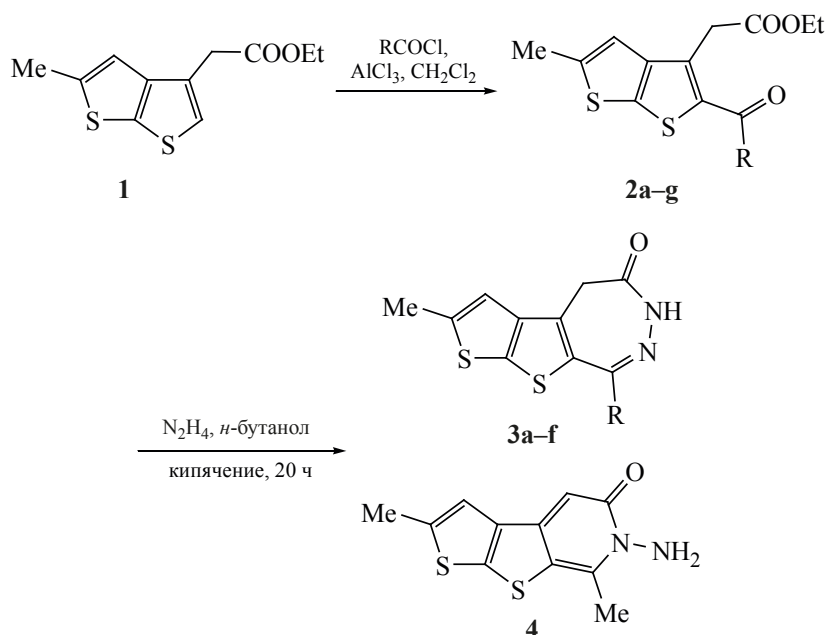
драта в *n*-бутиловом спирте в присутствии уксусной кислоты.

В одинаковых экспериментальных условиях этиловые эфиры 2-ароил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот **2a–f** и 2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты **2g** по-разному взаимодействуют с гидразингидратом. Циклизация этиловых эфиров 2-ароил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот **2a–f** приводит к соответствующим тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-онам **3a–f** с выходами 40–60%. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–f** присутствуют синглеты в области 10.91–11.28 м.д., соответствующие протону NH-группы амидного фрагмента diaзепинового цикла, протоны метиленовой группы проявляются в виде синглета в области 3.62–3.73 м.д.

Циклизация эфира 2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты **2g**, в отличие от ароилпроизводных **2a–f**, ведет к образованию шестичленной системы – 1-метил-2-аминотиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6*H*)-она (**4**). В спектре ЯМР ¹H данного соединения протоны аминогруппы проявляются в виде уширенного синглета в области 3.38 м.д. и находятся в обмене с водой, в отличие от производных 1,2-дiazепинов **3a–f**, в которых протоны, характерные для метиленовой группы, отсутствуют.

Ранее при циклизации эфиров 2-ароил(ацетил)-бензо[*b*]тиофен-3-уксусных кислот наблюдалась аналогичная закономерность образования семичленного цикла у 2-ароилпроизводных и шестичленного цикла в случае 2-ацетилпроизводного [30].

Схема 1



2a-f, 3a-f, R = C₆H₅ (**a**), 4-Me-C₆H₄ (**b**), 4-OMe-C₆H₄ (**c**), 4-Cl-C₆H₄ (**d**), 2,4-Cl₂-C₆H₃ (**e**), 2-тиенил (**f**); **2g**, R = Me.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance (400 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Элементный анализ выполнен на анализаторе Varian MICRO Cube.

Этил(5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил)ацетат (1). Получен внутримолекулярной циклизацией этилового эфира γ-(5-метилтиенилмеркапто)ацетоксусной кислоты в присутствии полифосфорной кислоты [28].

Этиловые эфиры 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот 2a-g (общая методика). К раствору 1 г (4.2 ммоль) этилового эфира 5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты **1** и 4.2 ммоль соответствующего хлорангидрида в 15 мл абсолютного хлористого метилена добавляли порционно 1.1 г (8.4 ммоль) свежевозогнанного хлористого алюминия при температуре ≤ -3°C. Реакционную массу перемешивали 1 ч при этой температуре, давали постепенно нагреться до комнатной температуры

и оставляли на ночь. Затем реакционную массу выливали на смесь 50 г колотого льда и 3 мл соляной кислоты, перемешивали в течение 2 ч и экстрагировали хлористым метиленом (3×15 мл). Экстракт промывали последовательно 50 мл воды, 50 мл 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия и окончательно 50 мл воды, сушили над хлористым кальцием и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси изопропиловый спирт-гексан (1:1). Сушили на воздухе.

Этил(2-бензоил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил)ацетат (2a). Выход 0.80 г (55%), т.пл. 81–83°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.24 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.60 с (3H, 5-CH₃), 4.05 с (2H, CH₂), 4.10 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.05 с (1H, H⁴), 7.50 т (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0 Гц), 7.61 т (1H, H^{4'}, *J* 8.0 Гц), 7.78 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.1, 34.1, 60.1, 117.6, 127.9 (2C), 128.4 (2C), 131.8, 132.6, 137.6, 139.1, 139.8, 143.9, 148.2, 168.7, 187.8. Найдено, %: С 62.70; Н 4.61; S 18.55. C₁₈H₁₆O₃S₂. Вычислено, %: С 62.76; Н 4.68; S 18.62. *M* 344.45.

Этил(2-(4-метилбензоил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил)ацетат (2b). Выход 0.89 г (59%), т.пл. 76–78°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ,

м.д.: 1.22 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.43 с (3H, 4'-CH₃), 2.58 с (3H, 5-CH₃), 4.03 с (2H, CH₂), 4.09 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.06 с (1H, H⁴), 7.30 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0 Гц), 7.69 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 14.0, 16.2, 21.2, 34.2, 60.2, 117.9, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 132.4, 136.5, 137.9, 139.5, 142.5, 144.0, 148.3, 169.0, 187.7. Найдено, %: С 63.58; Н 4.96; S 17.78. C₁₉H₁₈O₃S₂. Вычислено, %: С 63.66; Н 5.06; S 17.89. *M* 358.48.

Этил{5-метил-2-(4-хлорбензил)тиено[2,3-*b*]тиен-3-ил}ацетат (2с). Выход 1.02 г (64%), т.пл. 104–106°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.59 с (3H, 5-CH₃), 4.03 с (2H, CH₂), 4.08 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.05 с (1H, H⁴), 7.50 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0 Гц), 7.77 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.2, 34.1, 60.2, 117.7, 128.2 (2C), 130.2 (2C), 132.9, 137.1, 137.5, 137.6, 140.0, 144.1, 148.3, 168.7, 186.6. Найдено, %: С 56.95; Н 3.91; S 16.86. C₁₈H₁₅ClO₃S₂. Вычислено, %: С 57.06; Н 3.99; S 16.93. *M* 378.89.

Этил{2-(4-метоксибензил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил}ацетат (2d). Выход 0.66 г (42%), т.пл. 45–47°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.23 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.59 с (3H, 5-CH₃), 3.87 с (3H, 4'-OCH₃), 4.00 с (2H, CH₂), 4.10 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 6.99 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0 Гц), 7.03 с (1H, H⁴), 7.80 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.1, 34.0, 55.1, 60.1, 113.3 (2C), 117.7, 131.0 (2C), 131.1, 131.7, 137.9, 138.7, 143.7, 148.0, 162.6, 168.9, 186.5. Найдено, %: С 60.86; Н 4.77; S 17.05. C₁₉H₁₈O₄S₂. Вычислено, %: С 60.94; Н 4.84; S 17.13. *M* 374.48.

Этил{2-(2,4-дихлорбензил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил}ацетат (2е). Выход 0.80 г (46%), т.пл. 73–75°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.23 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.58 с (3H, 5-CH₃), 4.06 с (2H, CH₂), 4.10 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.11 с (1H, H⁴), 7.50 с (2H, H^{5',6'}), 7.61 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.1, 33.9, 60.2, 117.9, 127.0, 129.3, 129.6, 131.1, 133.4, 135.7, 137.6, 138.4, 141.9, 144.5, 148.8, 168.5, 185.2. Найдено, %: С 52.23; Н 3.36; S 15.44. C₁₈H₁₄Cl₂O₃S₂. Вычислено, %: С 52.30; Н 3.41; S 15.52. *M* 413.34.

Этил{5-метил-2-(2-тиенилкарбонил)тиено[2,3-*b*]тиен-3-ил}ацетат (2f). Выход 0.57 г (39%), т.пл. 103–105°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.24 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.61 с (3H, 5-CH₃), 4.09 с (2H, CH₂), 4.10 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.07 с (1H, H⁴), 7.22 т (1H, H^{4'}, *J* 4.0 Гц), 7.91 д (1H, H^{5'}, *J* 4.0 Гц), 7.93 д (H, H^{3'}, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.1, 34.1, 60.0, 117.6, 127.7, 132.81, 133.0, 133.1, 134.2, 135.8, 138.8, 144.0, 148.1, 168.8, 178.4. Найдено, %: С 54.76; Н 3.96; S 27.38. C₁₆H₁₄O₃S₂. Вычислено, %: С 54.83; Н 4.03; S 27.45. *M* 350.48.

Этил(2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил)ацетат (2g). Выход 0.81 г (68%), т.пл. 44–46°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.25 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.58 с (3H, 5-CH₃), 3.11 с (3H, CH₃), 4.11 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 4.12 с (2H, CH₂), 7.05 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 14.0, 16.1, 28.7, 34.0, 60.1, 117.8, 131.5, 138.3, 138.8, 144.0, 148.5, 169.0, 189.0. Найдено, %: С 55.21; Н 4.93; S 22.63. C₁₃H₁₄O₃S₂. Вычислено, %: С 55.29; Н 5.00; S 22.71. *M* 282.38.

2-Метил-8-*R*-4,6-дигидро-5*H*-тиено[3',2':4,5]-тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-оны 3а–f, 6-амино-2,7-диметилтиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пирдин-5(6*H*)-он (4) (общая методика). К раствору (1.4 ммоль) соответствующего кетозэфира 2а–g в 5 мл *n*-бутилового спирта последовательно добавляли 5-кратный мольный избыток гидразингидрата и ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу кипятили 20 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывали и кристаллизовали из изопропилового спирта. Сушили на воздухе.

2-Метил-8-фенил-4,6-дигидро-5*H*-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]diazепин-5-он (3а). Выход 0.21 г (48%), т.пл. 190–192°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.65 с (2H, CH₂), 7.16 с (1H, H³), 7.42 м (3H, H^{3',4',5'}), 7.75 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц), 11.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 16.0, 35.9, 117.0, 127.8 (2C), 128.7 (2C), 129.6, 130.0, 131.8, 137.4, 138.9, 143.1, 144.4, 151.6, 167.2. Найдено, %: С 61.42; Н 3.80; S 20.44; N 8.89. C₁₆H₁₂N₂OS₂. Вычислено, %: С 61.51; Н 3.87; S 20.53; N 8.97. *M* 312.41.

2-Метил-8-(4-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3b). Выход 0.23 г (51%), т.пл. 251–253°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.40 с (3H, 4'-CH₃), 2.53 с (3H, 2-CH₃), 3.65 с (2H, CH₂), 7.19 с (1H, H³), 7.23 д (2H, H^{3',5'}, J 8.0 Гц), 7.63 д (2H, H^{2',6'}, J 8.0 Гц), 11.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 21.0, 35.9, 117.1, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 130.1, 131.9, 134.7, 138.9, 139.6, 143.3, 144.4, 151.9, 167.5. Найдено, %: С 62.48; Н 4.26; S 19.58; N 8.51. C₁₇H₁₄N₂OS₂. Вычислено, %: С 62.55; Н 4.32; S 19.65; N 8.58. *M* 326.44.

2-Метил-8-(4-хлорфенил)-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3c). Выход 0.28 г (57%), т.пл. 234–236°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.66 с (2H, CH₂), 7.18 с (1H, H³), 7.43 д (2H, H^{3',5'}, J 8.0 Гц), 7.75 д (2H, H^{2',6'}, J 8.0 Гц), 11.13 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 36.0, 117.0, 128.1 (2C), 130.3 (2C), 130.4, 131.2, 135.1, 136.1, 139.1, 143.4, 144.4, 150.5, 167.2. Найдено, %: С 55.31; Н 3.13; S 18.40; N 8.01. C₁₆H₁₁ClN₂OS₂. Вычислено, %: С 55.40; Н 3.20; S 18.49; N 8.08. *M* 346.86.

2-Метил-8-(4-метоксифенил)-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3d). Выход 0.19 г (40%), т.пл. 249–251°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.62 с (2H, CH₂), 3.84 с (3H, 4'-OCH₃), 6.92 д (2H, H^{3',5'}, J 8.0 Гц), 7.16 с (1H, H³), 7.69 д (2H, H^{2',6'}, J 8.0 Гц), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 35.9, 54.9, 113.2, 117.0, 129.8 (2C), 130.0, 130.2 (2C), 131.9, 138.7, 143.0, 144.4, 151.6, 160.7, 167.4. Найдено, %: С 59.56; Н 4.06; S 18.66; N 8.11. C₁₇H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 59.63; Н 4.12; S 18.73; N 8.18. *M* 342.44.

8-(2,4-Дихлорфенил)-2-метил-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3e). Выход 0.22 г (44%), т.пл. 136–138°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.57 с (3H, 2-CH₃), 3.73 с (2H, CH₂), 7.19 с (1H, H³), 7.50 д (1H, H⁵, J 8.0 Гц), 7.56 с (1H, H³), 7.60 д (1H, H⁶, J 8.0 Гц), 11.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 36.1, 117.1, 127.3, 129.1, 129.2, 131.9, 133.1, 134.1, 135.2, 135.6, 139.3, 143.6, 144.6, 148.9, 167.0. Найдено, %: С 50.33; Н 2.57; S 16.74; N 7.28. C₁₆H₁₀Cl₂N₂OS₂. Вычислено, %: С 50.40; Н 2.64; S 16.82; N 7.35. *M* 381.30.

2-Метил-8-(2-тиенил)-4,6-дигидро-5H-тиено[2',3':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3f). Выход 0.16 г (36%), т.пл. 230–232°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.63 с (2H, CH₂), 7.08 т (1H, H⁴, J 4.0 Гц), 7.16 с (1H, H³), 7.54 д (1H, H⁵, J 4.0 Гц), 7.56 д (1H, H³, J 4.0 Гц), 11.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.9, 16.0, 34.6, 60.1, 117.2, 124.6, 125.6, 133.8, 142.0, 146.1, 169.4. Найдено, %: С 52.72; Н 3.11; S 30.14; N 8.72. C₁₄H₁₀N₂OS₃. Вычислено, %: С 52.80; Н 3.17; S 30.21; N 8.80. *M* 318.44.

6-Амино-2,7-диметилтиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6H)-он (4). Выход 0.19 г (54%), т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.57 с (3H, 7-CH₃), 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.38 уш.с (2H, NH₂ в обмене с H₂O), 6.67 с (1H, H⁴), 7.19 с (1H, H³). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 35.8, 117.0, 127.0, 128.9, 129.4, 129.6, 129.8, 138.7, 141.8, 143.4, 144.4, 146.7, 166.9. Найдено, %: С 52.70; Н 3.96; S 25.55; N 11.11. C₁₁H₁₀N₂OS₂. Вычислено, %: С 52.78; Н 4.03; S 25.62; N 11.19. *M* 250.34.

ВЫВОДЫ

Показана возможность получения новых конденсированных производных тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-онов и 2-аминотиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6H)-она циклизацией этиловых эфиров 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот гидразингидратом. Установлена закономерность формирования семичленного diaзепинового и шестичленного пиридинового циклов в зависимости от природы заместителя в ацильном фрагменте исходного эфира. Гетероциклизация этиловых эфиров 2-ароил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот приводит к производным тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-онов. При циклизации этилового эфира 2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты гидразингидратом происходит формирование шестичленного цикла – 2-аминотиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6H)-она.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Horváth E.J., Horváth K., Hámori T., Fekete M.I., Sólyom S., Palkovits M. *Progress in Neurobiology*. **2000**, *60*, 309–342. doi 10.1016/s0301-0082(99)00020-9
- Qneibi M., Jaradat N., Hawash M., Olgac A., Emwas N. *ACS Omega*. **2020**, *5*, 3588–3595. doi 10.1021/acsomega.9b04000
- Espahbodinia M., Ettari R., Wen W., Wu A., Shen Yu-Ch., Niu L., Grasso S., Zappalà M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3631–3637. doi 10.1016/j.bmc.2017.05.036
- Rundfeldt C., Socała K., Wlaz P. *J. Neural. Transm.* **2010**, *117*, 1319–1325. doi 10.1007/s00702-010-0507-3
- Földesi T., Volk B., Milen M. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 729–754. doi 10.2174/1570179415666180601101856
- Mattes H., Carcache D., Kalkman H., Koller M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5367–5382. doi 10.1021/jm901688m
- Szabadosa T., Gigler G., Gacsályi I., Gyertyán I., Lévy G. *Brain Res. Bull.* **2001**, *55*, 387–391. doi 10.1016/S0361-9230(01)00516-0
- Zappalà M., Postorino G., Micale N., Caccamese S., Parrinello N., Grazioso G., Roda G., Menniti F.S., De Sarro G., Grasso S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 575–581. doi 10.1021/jm050552y
- Wang C., Wu A., Shen Y.C., Ettari R., Grasso S., Niu L. *ACS Chem. Neurosci.* **2015**, *6*, 1371–1378. doi 10.1021/acscchemneuro.5b00064
- Муратов А.В., Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 402–407. [Muratov A.V., Eresko A.B., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 345–350.] doi 10.1134/S1070428019030126
- Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ХТС*. **2010**, *46*, 1397–1402. [Eresko A.B., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 1127–1132.] doi 10.1007/s10593-010-0637-4
- Муратов А.В., Гребенюк С.А., Ересько А.Б. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 860–864. [Muratov A.V., Grebenyuk S.A., Eresko A.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 861–866.] doi 10.1134/S1070428018060064
- Tolkunov A.S., Mazepa A.V., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V., Sujkov S.Yu., Bogza S.L. *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 695–701. doi 10.1007/s00706-016-1861-0
- Scott K.A., Njardarson J.T. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 5. doi 10.1007/s41061-018-0184-5
- Zala M., Vora J.J., Patel H.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1795–1800. doi 10.1134/S1070428020100218
- Литвинов В.П. *Усп. хим.* **2005**, *74*, 235–267. [Litvinov V.P. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 217–248.] doi 10.1070/RC2005v074n03ABEH000889
- Cinar M.E., Ozturk T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3036–3140. doi 10.1021/cr500271a
- Cornel A., Kirsch G. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1167–1171. doi 10.1002/jhet.5570380521
- Gomha S.M., Badrey M.G., Edrees M.M. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 120–125. doi 10.3184/174751916X14537182696214
- Castle S.L., Luo J.-K., Kudo H., Castle R.N., Lee L.M. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1363–1365. doi 10.1002/jhet.5570250517
- Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1597–1601. doi 10.1002/jhet.5570340535
- Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1441–1444. doi 10.1002/jhet.5570350637
- Abd Allah O.A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* **2003**, *178*, 1115–1127. doi 10.1080/10426500390208956
- Blanco G., Quintela J.M., Peinador C. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1051–1056. doi 10.1002/jhet.5570430435
- Qiu F., Shi D., Yang J., Zhang Q., Li J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1210–1214. doi 10.1016/j.tetlet.2016.01.040
- Moustafa H.M., Khodairy A., El-Saghier A.M.M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* **2003**, *178*, 1211–1224. doi 10.1080/10426500307907
- El-Saghier A.M.M., Makhlof M.A., Farhat M.F. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* **2006**, *181*, 1569–1582. doi 10.1080/10426500500366350
- Жиряков В.Г., Абраменко П.И. *ХТС*. **1967**, *3*, 830–833. [Zhiryakov V.G., Abramenko P.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1967**, *3*, 655–658.] doi 10.1007/BF00468338
- Дуленко В.И., Толкунов С.В., Алексеев Н.Н. *ХТС*. **1983**, *19*, 37–42. [Dulenko V.I., Tolkunov S.V., Alekseev N.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 32–37.] doi 10.1007/BF00512810
- Толкунов В.С., Ересько А.Б., Мазепа А.В., Паламарчук Г.В., Шишкин О.В., Толкунов С.В. *ХТС*. **2012**, *48*, 1471–1482. [Tolkunov V.S., Eres'ko A.B., Mazepa A.V., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V., Tolkunov S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1371–1381.] doi 10.1007/s10593-012-1146-4

Condensed Diazepines. Synthesis of 2-Methyl-8-aryl-4,6-dihydro-5*H*-thieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*d*][1,2]diazepin-5-ons

A. V. Muratov^a, A. B. Eresko^{a, *}, V. S. Tolkunov^b, and S. V. Tolkunov^b

^a *L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, ul. R. Luxemburg, 70, Donetsk, 83114 Ukraine*
**e-mail: a_eresko77@mail.ru*

^b *L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, NAS of Ukraine, Khar'kovskoe sh., 50, Kiev, 02160 Ukraine*

Received November 18, 2020; revised November 26, 2020; accepted November 29, 2020

Heterocyclization of ethyl esters of 2-acetyl(aryl)-5-methylthieno[2,3-*b*]thiophen-3-acetic acids with hydrazine hydrate has been studied. The direction of the reaction depending on the nature of the substituent in the acyl fragment was determined. Heterocyclization of ethyl esters of 2-aryl-5-methylthieno[2,3-*b*]thiophen-3-acetic acids leads to the derivatives of thieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*d*][1,2]diazepin-5-ons. Formation of the six-membered ring - 2-aminothieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridin-5(6*H*)-on was occurred as a result of ethyl ester of 2-acetyl-5-methylthieno[2,3-*b*]thiophen-3-acetic acid cyclization with hydrazine hydrate.

Keywords: condensed diazepines, thieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*d*][1,2]diazepines, hydrazine hydrate, 2-acethyl-(aryl)-5-methylthieno[2,3-*b*]thiophene-3-acetic acids, heterocyclization