

9

11 - 4
1011

К

На правах рукописи

Ковалева

Ковалева Светлана Анатольевна

**Превращения тетрагидробензотиенопиридинов,
тетрагидропиридотиенопиримидинов и тетрагидробензофуropyридинов под
действием алкинов**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва

2011

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент
Борисова Татьяна Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Бабаев Евгений Вениаминович
(МГУ им. М.В. Ломоносова)

доктор химических наук, профессор
Махова Нина Николаевна
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН)

Ведущая организация:

Уральский федеральный университет
имени первого президента России
Б.Н. Ельцина

Защита диссертации состоится 4 октября 2011 года в 15 час. 30 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.203.11 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан _____ 2011 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук, доцент



В. В. Курилкин

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Разработка методов получения новых биологически активных гетероциклических соединений является одним из основных направлений развития органической химии. Особенно интересны поиск синтетических подходов к оригинальным химическим структурам и изучение закономерностей протекания новых реакций. Одним из таких синтетических подходов является реакция тандемных превращений активированных алкинов с тетрагидропиридинами, конденсированными с ароматическими и гетероароматическими фрагментами. Эта реакция, открытая на кафедре органической химии РУДН, позволяет получать тетрагидроазоцины, конденсированные с пиррольным, тиофеновым, индольным, пиримидиновым и бензольным фрагментами, а также гексагидроиндолоазонины, тетрагидродиазоцины и азечины. Направление тандемных превращений в существенной степени зависит от типа используемого растворителя, электронных эффектов заместителей в частично гидрированном азакольце и конденсированном фрагменте. Ранее было показано, что тетрагидротieno[3,2-*c*]пиридины малоактивны в реакциях тандемных превращений, в то время как тетрагидротieno[2,3-*c*]пиридины легко и с высоким выходом в результате расширения тетрагидропиридинового кольца превращаются в тетрагидротieno[3,2-*d*]азоцины. Возникают вопросы о влиянии на реакционную способность и направление тандемных превращений тетрагидротienoпиридинов анелирования к тиофеновому циклу различных фрагментов, а также о влиянии заместителей в тетрагидропиридиновом кольце. Решение указанных выше проблем необходимо для установления особенностей механизма данной реакции.

Работа выполнена в соответствии с планами НИР Российского университета дружбы народов (тема 021425-1-173 № государственной регистрации 01202810662) и поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты №08-03-90451-Укр-а №08-03-00226).

Цель работы заключалась в синтезе тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]-пиримидинов, имеющих различные заместители в пиридиновом и пиримидиновом фрагментах, изучении трансформаций этих соединений, а также трансформаций тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов, их 1-арилзамещенных производных и тетрагидробензофуоро[2,3-*c*]- и [3,2-*c*]пиридинов под действием активированных алкинов, разработке методов выделения целевых соединений и установлении их строения.

Научная новизна работы. Все результаты, полученные при выполнении настоящей работы, являются оригинальными и не имеют аналогов в научной литературе. Установлено, что тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридины, не имеющие заместителей в тетрагидропиридиновом фрагменте, мало активны в реакциях с активированными алкинами. Лишь в ацетонитриле при действии АДКЭ впервые для изучаемой реакции получены гетероциклические соединения, имеющие спиросопряжение спиро[бензотиофен-3,4'-пиридины]. Введение арильного заместителя в первое положение тетрагидробензотиенопиридина повышает его активность в реакциях с алкинами. 1-Арилзамещенные бензотиенопиридины образуют смеси бензотиено[3,2-*d*]азоцинов и спиро[бензотиофен-3,4'-пиридинов], в которых азоцины существенно преобладают. В метаноле дополнительно происходит образование продуктов расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием молекулы растворителя метоксибензилзамещенных бензотиофенов, которые в реакции с АДКЭ становятся единственными продуктами реакции. Показана возможность циклизации последних в зависимости от кислоты Льюиса как в азоцины, так и в спиросоединения. Из реакций 1-арилзамещенных бензотиенопиридинов в ацетонитриле и дихлорметане с метилпропиолатом выделены также 1-арил-1-винилбензотиенопиридины продукты перегруппировки Стивенса. Экспериментально показано, что в первоначальном аммонийном цвитгер-ионе, образующемся в результате присоединения тетрагидропиридинового азота к тройной связи алкина, расщепляется связь C₁-N, что связано с образованием стабильного карбокатиона пирииметанового типа. Тандемные трансформации 3-арил-4-оксотетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов под действием алкинов обуславливают образование смесей спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидинов] и пиримидо[5',4':4,5]-тиено[3,2-*d*]азоцинов, в которых спиросоединения, как правило, преобладают. В некоторых реакциях, протекающих в метаноле, отмечено образование 6-метокси-1-арилзамещенных тиено[2,3-*d*]пиримидинов. Установлено, что на скорость превращений и выход целевых продуктов трансформации влияют заместители при атоме азота тетрагидропиридинового кольца и в фенильном радикале в положении 3, а также используемый растворитель и тип алкина. По-разному реагируют с алкинами 1-хлор(метокси)метил- и 2-морфолинометилзамещенные тетрагидропиридо[4',3':4,5]-тиено[2,3-*d*]пиримидины. Если при трансформациях 2-хлорметил- и 2-метокси-

метилзамещенных образуются соответствующие пиримидотиеноазоцины, спиросоединения и тиенопиримидины, то в случае 2-морфолинометилзамещенного в реакции с метилпропиолатом преимущественно происходит дебензилирование и в меньшей степени расширение тетрагидропиридинового кольца. В ацетонитриле эти процессы сопровождаются винилированием образующихся соединений по атому азота пиримидонового фрагмента. Экспериментально установлено, что направление реакций активированных алкинов с тетрагидробензофуоропиримидинами зависит от порядка сочленения бензофуранового и тетрагидропиридинового фрагментов. Тетрагидробензофуоро[2,3-с]пиридин в реакциях с алкинами превращается преимущественно в спиро[бензофуран-3,4'-пиримидины], а тетрагидробензофуоро[3,2-с]-пиридин в 2-винилзамещенные бензофураны (продукты расщепления тетрагидропиридинового кольца по Гофману).

Практическая значимость работы состоит в разработке методов синтеза различных гетероциклических систем: спиро[бензотиофен-3,4'-пиримидинов], спиро[пиридин-4,5'-тисно[2,3-d]пиримидинов], спиро[бензофуран-2,4'- и 3,4'-пиримидинов] и тетрагидроазоцинов, конденсированных с бензотиофеновым и 4-оксопиримидотиофеновым фрагментами.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на XLV и XLVI Всероссийских конференциях по проблемам математики, информатики, физики и химии (20-24 апреля 2009 года, 19-23 апреля 2010 года, Москва), Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009) (22-25 June 2009, Saint-Peterburg), V International Conference «Chemistry of Nitrogen containing heterocycles» (5-9 October 2009, Kharkov), Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского (25-30 октября 2009, Москва), Всероссийской научной молодежной школе-конференции «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии» (16-24 мая 2010 года, Омск), III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста (18-21 октября 2010 года, Москва), XVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (11-15 апреля 2011 года, Москва), Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексобразования» (18-22 апреля

2011 года, Москва), V Всероссийской конференции по химии среди студентов и аспирантов «Химия в современном мире» (18-22 апреля 2011 года, Санкт-Петербург), Второй Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (25-30 апреля 2011 года, Железноводск).

Объем и структура диссертации. Работа объемом ____ страниц состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, содержащего 117 ссылок.

Основное содержание работы

1. Исходные тетрагидробензотиено-, тетрагидробензофуоропиридины и тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-с]пиримидины

2-Метилтетрагидробензотиено[2,3-с]пиридины **1**, **2**, 2-метил-1-фенил(*para*-метоксифенил/*para*-нитрофенил)тетрагидробензотиено[2,3-с]пиридины **3-5**, 2,7-диметилтетрагидробензофуоро[2,3-с]пиридин **6** и 2-метил-8-нитротетрагидробензофуоро[3,2-с]пиридин **7** (рисунк 1) синтезированы группой сотрудников из Института физико-органической химии и углехимии НАН Украины (г. Донецк) под руководством профессора Толкунова С. В. в рамках выполнения совместного проекта РФФИ.

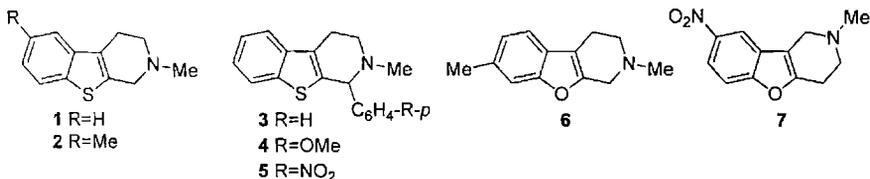
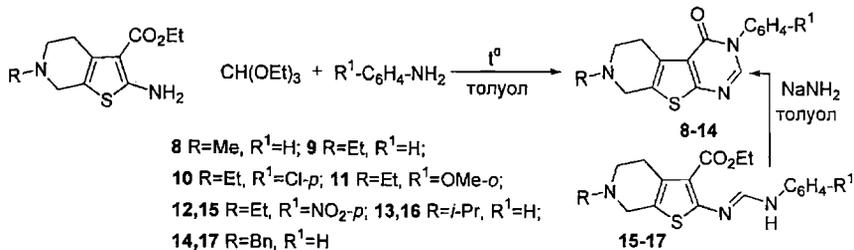


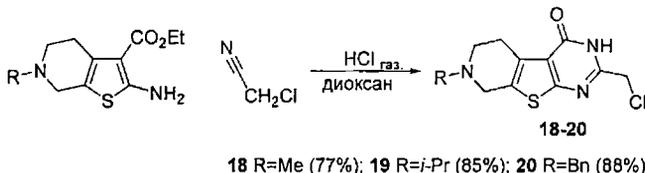
Рис. 1. Исходные тетрагидробензотиено- и тетрагидробензофуоропиридины.

Тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-с]пиримидины **8-14** получены взаимодействием 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридинов с ортоэфиром муравьиной кислоты и ариламинами в кипящем толуоле (схема 1). Пиридотиенопиримидины **8-11** образуются в одну стадию с выходом 48-67%. При синтезе соединений **12-14** основными продуктами реакции являются амидины **15-17** (выход 51-60%), которые после выделения из реакционной смеси циклизируются в целевые пиридотиенопиримидины (выход 37-47%) действием амида натрия в абсолютном толуоле.



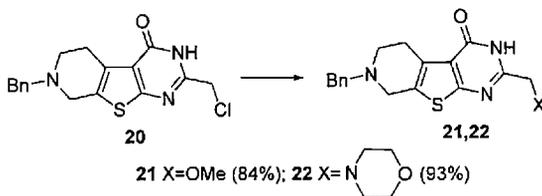
2-Хлорметилзамещенные тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидины **18-20** (схема 2) получены по описанной методике из соответствующих 2-амино-3-этоксикарбонилтетрагидропиридо[2,3-*c*]пиримидинов и хлорацетонитрила в присутствии газообразного HCl в абсолютном диоксане.

Схема 2



Из пиридопиридинопиридиноидина **20** действием метилата натрия в метаноле и морфолина в диоксане (схема 3) синтезированы 2-метоксиметил- и 2-морфолинометилзамещенные соединения **21** и **22**.

Схема 3



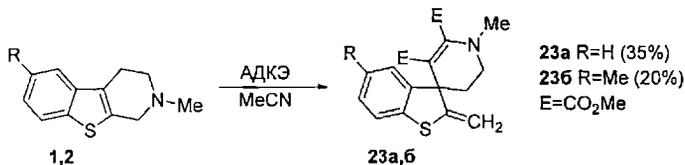
2. Взаимодействие тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиримидинов с активированными алкинами

2.1. Тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиримидины

Тетрагидробензотиенопиримидины **1** и **2** не реагируют с АДКЭ, метилпропиолатом, ацетилацетиленом в метаноле даже при кипячении с большим избытком алкина. В

ацетонитриле реакции идут при комнатной температуре, давая многокомпонентные смеси. Только в случае с АДКЭ из этих смесей с невысокими выходами выделены спиро[бензотиофен-3,4'-пиридины] **23a,б** (схема 4). Образование спиросоединений в изучаемых нами реакциях зафиксировано впервые.

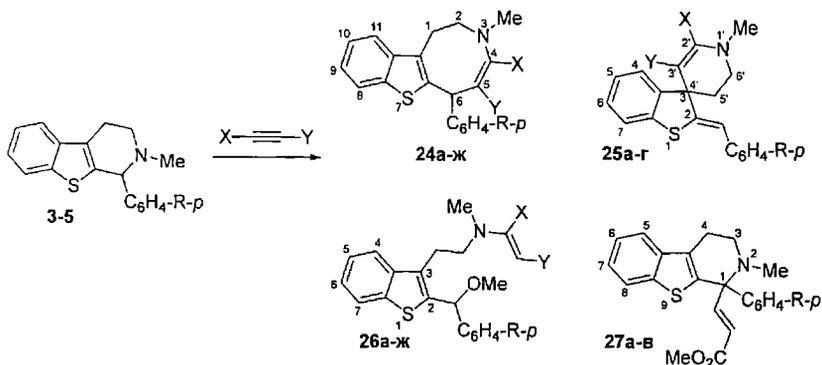
Схема 4



2.2. 1-Арилтетрагидробензотиено[2,3-с]пиридины

Наличие в первом положении бензотиенопиридиноа арильных заместителей резко повышает активность тетрагидропиридинового кольца в реакциях с активированными алкинами и увеличивает число возможных направлений трансформаций. 1-Арилзамещенные бензотиенопиридины образуют смеси бензотиено[3,2-*d*]азоцинов **24a-ж** (30-89%) и спиро[бензотиофен-3,4'-пиридиноа] **25a-г** (5-29%), в которых азоцин существенно преобладает (схема 5). В метаноле дополнительно происходит образование продуктов расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием молекулы растворителя – 2-метоксибензилзамещенных бензотиофенов **26a-ж** (11-94%), которые в случае с АДКЭ становятся единственными продуктами реакции (их выход составляет 90-94%). В ацетонитриле и дихлорметане с метилпропиолатом для всех соединений **3-5** отмечено образование продуктов перегруппировки Стивенса – 1-арил-1-винилбензотиенопиридиноа **27a-в** (7-20%).

Схема 5

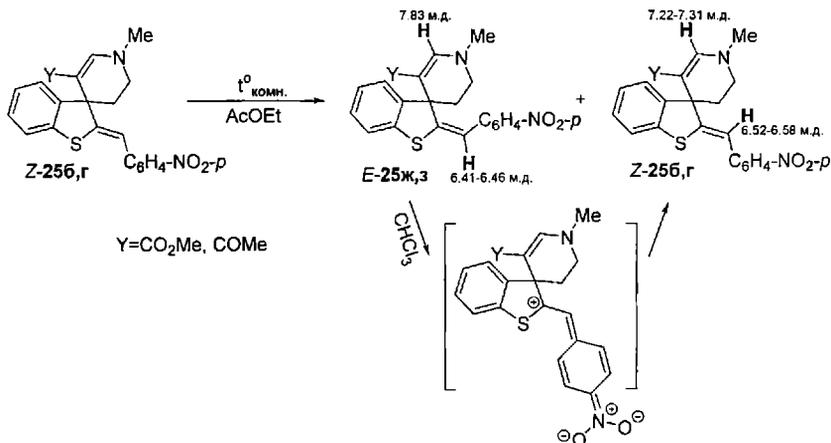


24а,26б R=OMe, X=Y=CO₂Me; 24б,25а,26г,27а R=H, X=H, Y=CO₂Me; 24в,27б R=OMe, X=H, Y=CO₂Me;
 24г,25б,27в R=NO₂, X=H, Y=CO₂Me; 24д,25в,26д R=H, X=H, Y=COMe; 24е,26е R=OMe, X=H, Y=COMe;
 24ж,25г,26ж R=NO₂, X=H, Y=COMe; 26а R=H, X=Y=CO₂Me; 26в R=NO₂, X=Y=CO₂Me

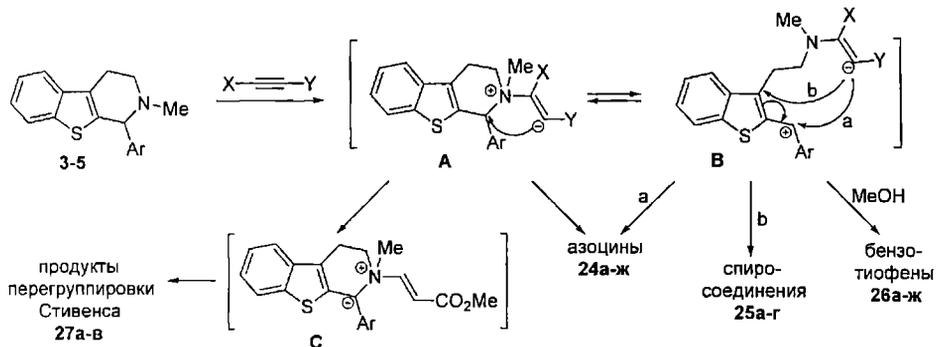
Образование тех или иных продуктов трансформации, их соотношение в реакционных смесях зависят от природы использованного растворителя, типа алкина и электронных эффектов заместителей фенильного радикала при C₁. Как правило, в метаноле реакции протекают быстрее, чем в ацетонитриле. Терминальные алкины более активны в реакциях тандемных превращений с бензотиенопиридинами, чем АДКЭ.

Спиросоединения **25а-г** образуются в виде *Z*-изомеров по взаимному расположению арильного кольца и бензотиенильного фрагмента (по данным PCA и {¹H-¹H}_gNOESY). *Z*-2-нитробензилидензамещенные **25б,г** в этилацетате превращаются в смеси *Z*- и *E*-изомеров (схема 6). Из этих смесей изомеры выделены хроматографически в индивидуальном виде (*Z*-изомеры: 60-76%, *E*-изомеры: 16-24%), их строение установлено с помощью комплекса спектральных данных (спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия) и подтверждено данными двумерных экспериментов NOESY. В хлороформе *E*-изомеры **25ж,з** постепенно нацело превращаются в *Z*-изомеры **25б,г**, что однозначно подтверждено данными динамического эксперимента ЯМР ¹H.

Схема 6

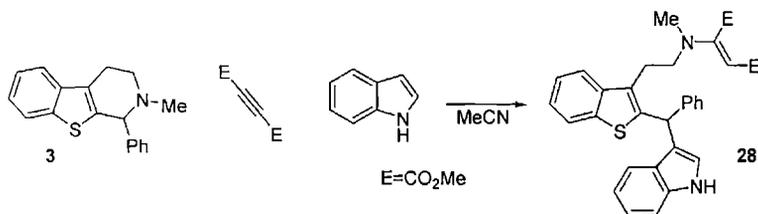


Мы полагаем, что взаимодействие соединений **3-5** с алкинами протекает через образование цвиттер-иона А аммонийного типа (схема 7) в результате Михаэлевского присоединения атома азота тетрагидропиридинового кольца по тройной связи алкина.



Этот цвиттер-ион в результате расщепления связи C₁-N может превращаться в интермедиат В с вторичным катионным центром диарилметанового типа. Из А и В, по-видимому, образуются азоцины 24, и только из В метоксibenзилзамещенные бензотиофены 26 спиросоединения 25. Кислый характер протона при С₁ делает возможным образование илида С с последующей перегруппировкой Стивенса, приводящей к соединениям 27 (схема 7).

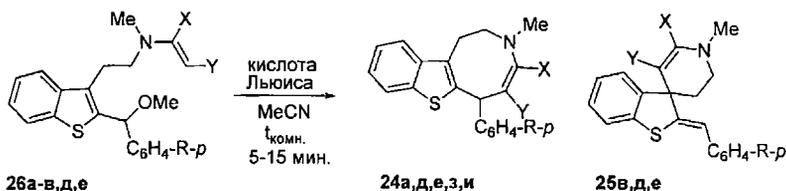
Нами экспериментально доказана возможность образования в процессе реакции цвиттер-иона типа В. При взаимодействии тетрагидробензотиенопиридина 3 с избытком АДКЭ в присутствии индола в качестве ловушки ожидаемого катиона в ацетонитриле с выходом 76% получен бензотиенил(индолил)фенилметан 28 (схема 8).



Ранее в наших работах было показано, что метоксиметилзамещенные пирролы метоксиметил(этоксикал)замещенные индолы под действием кислот Льюиса циклизуются в пирролаозоцины и азоциноиндолы соответственно. Нами изучены превращения 2-метоксibenзилзамещенных бензотиофенов 26а-в,д,е с триметилсилил-

трифлатом, для **266** дополнительно с эфиром трехфтористого бора и хлоридом алюминия в ацетонитриле (схема 9).

Схема 9



24a,25д,266 R=OMe, X=Y=CO₂Me; **24д,25в,26д** R=H, X=H, Y=COMe; **24е,26е** R=OMe, X=H, Y=COMe;
24з,25е,26в R=NO₂, X=Y=CO₂Me; **24и,26а** R=H, X=Y=CO₂Me

Циклизация бензотиофенов **26a-в,д,е** при комнатной температуре протекает за 5-15 минут, давая смеси соответствующих бензотиеноазоцинов и спиросоединений, состав которых зависит от типа кислоты Льюиса и электронных эффектов заместителей в арильном радикале R и енаминном фрагменте X, Y. Из соединений **266** при действии AlCl₃, **26a** и **26е** при действии Me₃SiOTf образуются азоцины **24a** (78%), **24и** (68%) и **24е** (63%), а из соединения **26в** при действии Me₃SiOTf – смесь азоцина **24з** (9%) и спиросоединения **25е** (56%). Полученные результаты позволяют полагать, что могут быть найдены кислоты Льюиса, направляющие циклизацию более селективно.

Спектры ЯМР ¹H азоцинов **24б-ж** характеризуются наличием синглетного сигнала от 4-Н енаминного фрагмента в области 7.51-7.74 м.д. Синглетный сигнал от 2'-Н енаминного фрагмента спиросоединений **25a-г,ж,з** в спектрах ЯМР ¹H наблюдается в области 7.22-7.89 м.д. В спектрах ЯМР ¹H спиросоединений **23a,б** протоны =CH₂-группы обуславливают наличие двух дублетов (²J = 1.1-1.3 Гц) при δ 5.07-5.21 м.д. Характеристичным для спиросоединений **25a-з** является синглетный сигнал в спектрах ЯМР ¹³C четвертичного спиро-атома, который находится в области 116.7-120.4 м.д. Строение азоцина **24б** и спиросоединения **25a** подтверждено данными РСА.

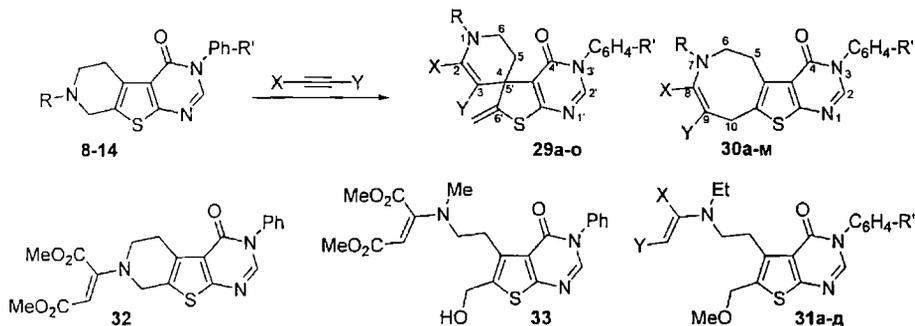
3. Взаимодействие тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов с активированными алкинами

3.1. 3-Арилтетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидины

Изучено взаимодействие тетрагидропиридотиенопиримидинов **8-14** с АДКЭ, метилпропиолатом и ацетилацетиленом в метаноле и ацетонитриле. Аннелирование

пиримидинового кольца к тиофеновому существенно изменяет реакционную способность **8-14** по сравнению с их аналогами, тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридинами, и обуславливает появление нового канала трансформаций. Реакции пиридотиенопиримидинов **8-13** с алкинами протекают преимущественно в кипящих растворителях, давая смеси продуктов расщепления-рециклизации тетрагидропиридинового кольца – спиро[пиридин-4,5'-тиено-[2,3-*d*]пиримидинов] **29а-о** (4-62%), а также продуктов его расширения пиримидо-[5',4':4,5]тиено[3,2-*d*]азоцинов **30а-м** (3-48%) (схема 10). В этих смесях спиросоединения преобладают, их выход зависит от электронных эффектов заместителей в *N*-фенильном кольце, используемого растворителя и от типа алкина.

Схема 10



29а R=Me, R'=H, X=Y=CO₂Me;

29б-г,30а-в,31а R=Et, R'=H, **29б,30а** X=Y=CO₂Me, **29в,30б,31а** X=H, Y=CO₂Me, **29г,30в** X=H, Y=COMe;

29д-ж,30г-е,31б R=Et, R'=Cl-*p*, **29д,30г,31б** X=Y=CO₂Me, **29е,30д** X=H, Y=CO₂Me, **29ж,30е** X=H, Y=COMe;

29з-к,30ж-и,31в,г R=Et, R'=OMe-*o*, **29з,30ж,31в** X=Y=CO₂Me, **29и,30з,31г** X=H, Y=CO₂Me, **29к,30и** X=H, Y=COMe;

29л-н,30к,л,31д R=Et, R'=NO₂-*p*, **29л,30к** X=Y=CO₂Me, **29м,30л** X=H, Y=CO₂Me, **29н,31д** X=H, Y=COMe;

29о,30м R=*i*-Pr, R'=H, X=Y=CO₂Me.

Реакции пиридотиенопиримидинов **10** и **11** с алкинами идут медленнее (в основном в кипящем растворителе), чем реакции **9** и **12**, однако с большим суммарным выходом продуктов. Соединения **10** и **11** с ацетилацетиленом в метаноле не реагируют, длительное кипячение с избытком алкина приводит к образованию смесей, разделить которые не удалось. В некоторых реакциях, протекающих в метаноле, отмечено образование 6-метоксиметилзамещенных тиено[2,3-*d*]пиримидинов **31а-д** (7-48%) (схема 10).

На примере взаимодействия **8,9,13,14** с АДКЭ в ацетонитриле показано, что реакционная способность пиридотиенопиримидинов зависит от стерического объема заместителя при атоме азота тетрагидропиридинового фрагмента молекулы и уменьшается при переходе от

Me к *i*-Pr (8,9,13) (Me>Et>*i*-Pr). Соединение 14 реагирует с АДКЭ в ацетонитриле с образованием *N*-винилзамещенного 32 в результате дебензилирования как при комнатной температуре (14%), так и при кипячении (6%) (схема 10).

Из реакции 8 с АДКЭ в другом апротонном растворителе дихлорметане – кроме спиросоединения 29а (11%) выделены пиридоптиенопиримидин 32 (11%) и тиенопиримидин 33 (1%); последний образуется, вероятно, за счет расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием воды, содержащейся в растворителе (схема 10).

Строение спиросоединений 29а-о и азоцинов 30а-м подтверждено комплексом спектральных данных. В их масс-спектрах наблюдаются пики молекулярных ионов, соответствующие их брутто-формулам. В ИК-спектрах в области 1747-1621 см⁻¹ имеются полосы валентных колебаний карбониллов амидных, сложноэфирных и кетонных групп. Спектры ЯМР ¹H спиросоединений 29а-о характеризуются наличием в области 5.02-5.33 м.д. двух дублетов (²J = 1.3-2.0 Гц) от протонов метиленовой группы (=CH₂). В спектрах ЯМР ¹H азоцинов 30б,в,д,е,з,и,л присутствует синглетный сигнал протона енаминного фрагмента (8-H) в области 7.32-7.48 м.д. Строение соединения 29а подтверждено РСА* (рисунок 2). Его дигидропиримидиновый цикл практически плоский, а дигидротиофеновый и тетрагидропиридиновый имеют конформации слегка искаженных *конверта* и *софы*, соответственно.

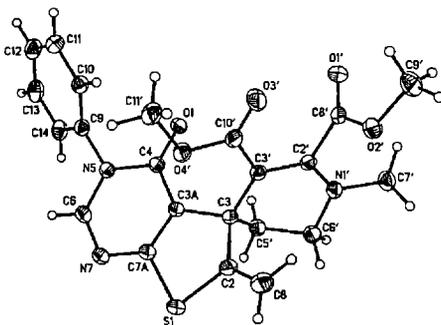


Рис. 2. Молекулярная структура спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидина] 29а в представлении атомов 40%-ными вероятностными эллипсоидами анизотропных смещений.

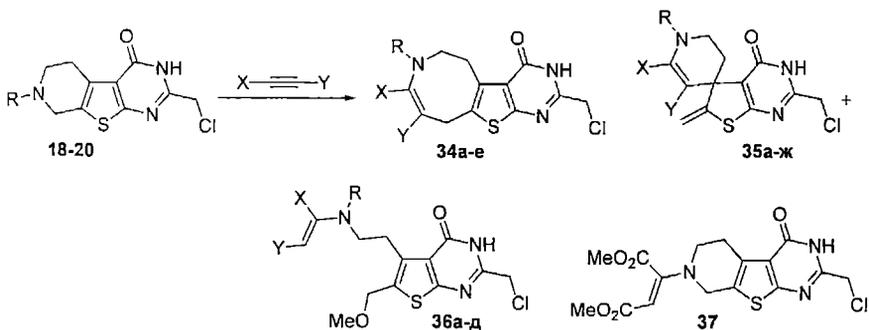
* Автор выражает благодарность д.х.н. Виктору Николаевичу Хрусталеву (ИНЭОС РАН) за выполнение рентгеноструктурного анализа.

Межмолекулярные аттрактивные взаимодействия определяют угол разворота фенильного заместителя относительно дигидропиримидинового цикла и приводят к образованию в кристалле centrosymmetric димеров, которые связаны в трехмерный каркас посредством слабых межмолекулярных водородных связей С-Н...О типа. Кристалл **29a** представляет собой рацемат (атом углерода C3 асимметрический, используется нумерация атомов, приведенная на рисунке 2).

3.2. 2-Хлор(метокси/морфолино)метилтетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидины

В реакциях с АДКЭ, метилпропиолатом и ацетилацетиленом в метаноле и ацетонитриле изучены 2-хлорметилзамещенные тетрагидропиридопиримидинопиримидины **18-20** с метильным, изопропильным и бензильным радикалами у атома азота тетрагидропиридинового цикла. Основными продуктами трансформаций метил- и бензилзамещенных **18** и **20** являются соответствующие пиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-*d*]азоцины **34a-e** (2-80%) и спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидины] **35a-ж** (8-86%) различного состава (схема 11). В метаноле реакции сопровождаются образованием 6-метоксиметилзамещенных тиено[2,3-*d*]пиримидинов **36a-d** (5-23%).

Схема 11

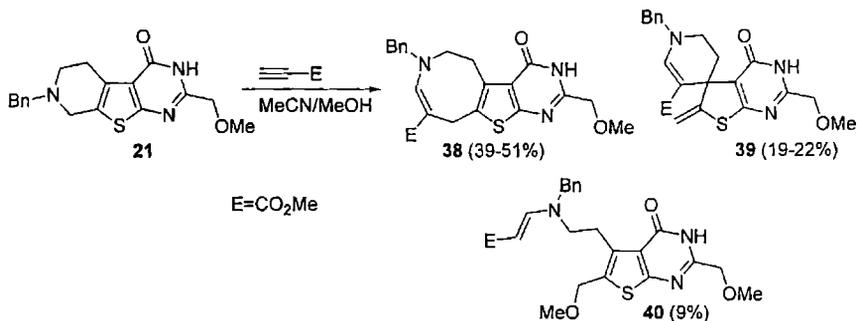


R=Me **34a,35a** X=H, Y=CO₂Me; **34b,36a** X=H, Y=COMe;
 R=*i*-Pr **35b,36b** X=Y=CO₂Me; **34b,35b** X=H, Y=CO₂Me; **35c,36b** X=H, Y=COMe;
 R=Bn **34c,35c,36c** X=Y=CO₂Me; **34d,35d** X=H, Y=CO₂Me; **34e,35e,36d** X=H, Y=COMe;

В смесях продуктов реакций *N*-изопропилзамещенного **19** с алкинами преобладают спиросоединения, а в случае *N*-метил- и *N*-бензилзамещенных **18**, **20** азоцины. В процессе реакции с АДКЭ и в метаноле и в ацетонитриле *N*-бензилзамещенный **20** частично дебензилируется, что приводит к *N*-диметоксикарбонилвинилзамещенному **37**

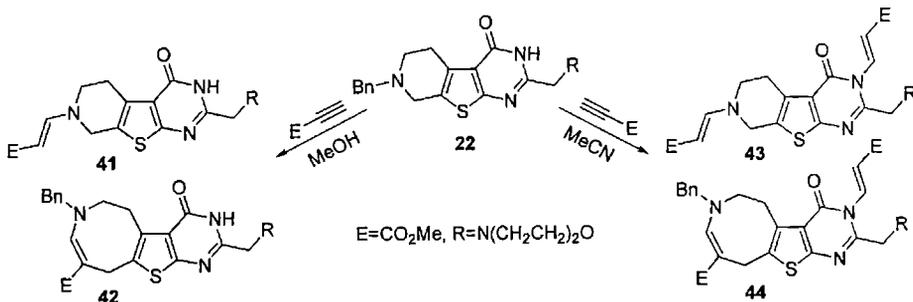
(15-16%). При взаимодействии пиридотиенопиримидина **19** с АДКЭ в метаноле образуются спиросоединение **35б** (51%) и 6-метоксиметилзамещенный тиенопиримидин **36б** (12%). Обработка сухого остатка реакционной смеси без выделения продуктов триметилсилилтрифлатом в ацетонитриле позволила получить спиран **35б** с выходом 86%. 2-Метоксиметилзамещенный пиридотиенопиримидин **21** с метилпропиолатом реагирует аналогично 2-хлорметилзамещенному **20**, давая смесь соответствующих пиримидотиеноазоцина **38** и спиро[пиридинтиенопиримидина] **39** (схема 12). В метаноле в результате тандемного расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием молекулы растворителя зафиксировано образование 2,6-бис(метоксиметил)-4-оксотieno[2,3-*d*]-пиримидина **40**.

Схема 12



2-Морфолинометилзамещенный пиридотиенопиримидин **22** реагирует с метилпропиолатом трудно, образуя многокомпонентные смеси. Из реакций в метаноле хроматографически выделены в небольших количествах азоцин **42** (1%) и продукт дебензилирования – пиридотиенопиримидин **41** (3%) (схема 13).

Схема 13



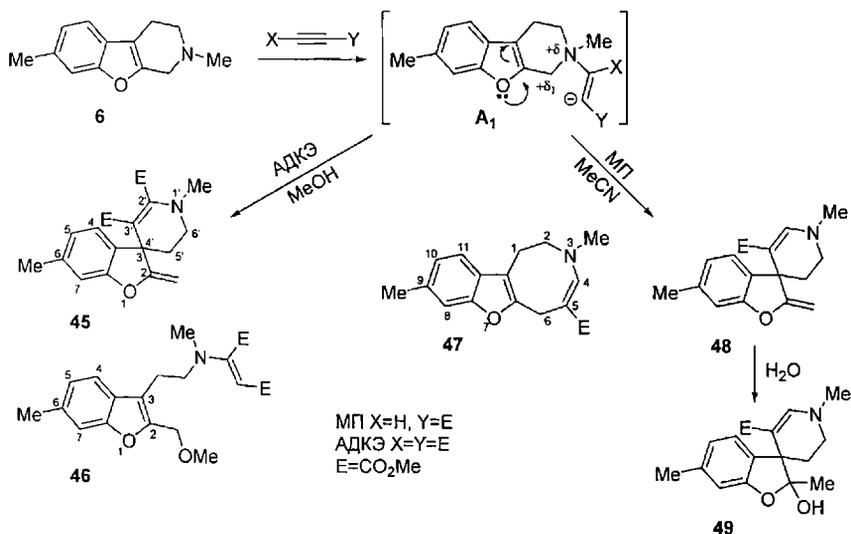
В ацетонитриле кроме расширения тетрагидропиридинового кольца и дебензилирования имеет место винилирование атома азота в третьем положении. *N*-Винилзамещенный азоцин **44** выделен с выходом 5%, а *N,N*-дивинилпиридотиенопиримидин **43** с выходом 23% (его структура подтверждена РСА).

4. Взаимодействие тетрагидробензофуоропиридинов с активированными алкинами

4.1. 2,7-Диметилтетрагидробензофуоро[2,3-*c*]пиридин

Гетероциклические системы, в которых тетрагидропиридиновый фрагмент конденсирован с фурановым кольцом, в tandemных реакциях с активированными алкинами изучены впервые. Нами исследованы изомерные по сочленению тетрагидропиридинового и бензофуранового фрагмента соединения **6** и **7** в реакциях с АДКЭ и метилпропиолатом в метаноле и ацетонитриле. Из реакции бензофуоро[2,3-*c*]пиридина **6** с АДКЭ в ацетонитриле выделен с низким выходом спиро[бензофуран-3,4'-пиридин] **45** (17%), а из реакции в метаноле кроме спирана **45** (30%) – 2-метоксиметилбензофуран **46** (25%).

Схема 14

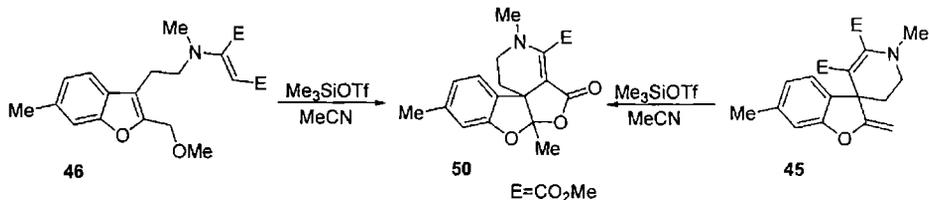


В ацетонитриле с метилпропиолатом образуется бензофуоро[3,2-*d*]азоцин **47** (15%) и спиро соединение **48** (схема 14). Последнее в процессе хроматографирования на силикагеле

присоединяет молекулу воды, превращаясь в спиран **49** (18%). Образование **48** в процессе реакции доказано с помощью хромато-масс-спектрометрии реакционной смеси. Строение **49** подтверждено РСА.

Циклизация метоксиметилзамещенного бензофурана **46** при комнатной температуре под действием триметилсилилтрифлата дает тетрациклический лактон **50** бензофуро[3',4':4,5]фуоро[3,4-с]пириндин (70%) (схема 15), структура которого подтверждена РСА. Тот же лактон, но с меньшим выходом (35%), образуется из спиро соединения **45** также под действием Me_3SiOTf в ацетонитриле.

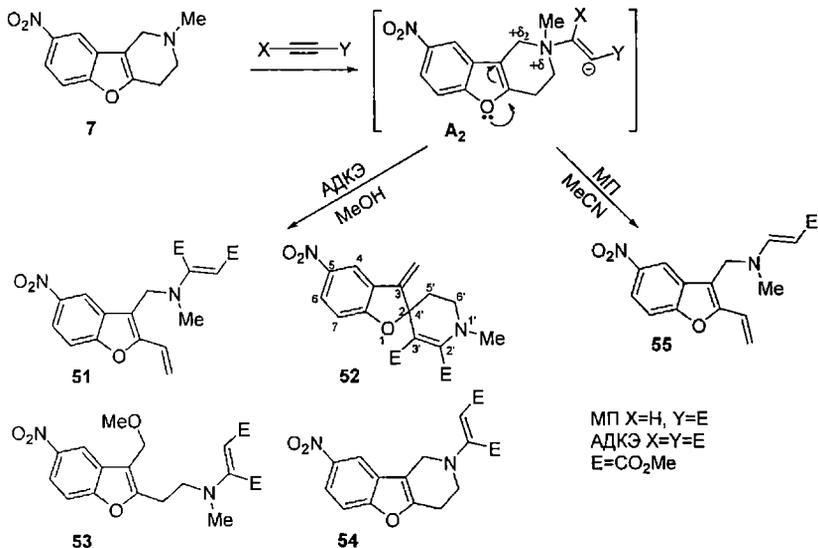
Схема 15



4.2. 2-Метил-8-нитротетрагидробензофуоро[3,2-с]пириндин

Изомерный по сочленению циклов бензофуоро[3,2-с]пириндин **7** реагирует с алкинами по-другому (схема 16). Из реакции **7** с АДКЭ в метаноле в качестве основного продукта выделен 2-винилбензофуран **51** (43%) – продукт расщепления тетрагидропиридинового кольца по Гофману, наряду со спиро[бензофуран-2,4'-пириндином] **52** (3%), 3-метоксиметилбензофураном **53** (4%) и *N*-винилзамещенным **54** (следовые количества). В ацетонитриле получены **51** (1%), **52** (16%) и **54** (9%). В реакции с метилпропиолатом в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 2 месяцев образуется 2-винилбензофуран **55** (55%). Кипячение приводит к образованию сложной реакционной смеси, из которой индивидуальные вещества не выделены.

По-видимому, отличия в тандемных превращениях бензофуоропириндинов **6** и **7** связаны с разной величиной электронной плотности на C_1 в промежуточных цвиттер-ионах A_1 и A_2 , соответственно (схемы 14 и 16), что является следствием сопряжения неподеленной пары электронов атома кислорода фуранового фрагмента. На атоме $\text{C}_1 + \delta_2$ в A_2 меньше, чем $+\delta_1$ на C_1 в A_1 , что и обуславливает различную чувствительность этих центров к нуклеофильной атаке.



Строение всех синтезированных соединений однозначно подтверждено совокупностью данных элементарного анализа и спектральных характеристик (масс-спектрометрии, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии), структуры ключевых соединений установлены с помощью РСА.

Выводы

Впервые систематически изучены закономерности tandemных трансформаций тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов и тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов различного строения, а также тетрагидробензофуоро[2,3-*c*]- и [3,2-*c*]пиридинов под действием метилпропиолата, ацетилацетилена и АДКЭ в различных растворителях.

Тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридины, не имеющие заместителей в тетрагидропиридиновом кольце, с алкнами в метаноле не реагируют, а в ацетонитриле образуют трудноразделимые смеси, из которых в случае с АДКЭ выделены спиро[бензотиофен-3,4'-пиридины].

3. 1-Фенил(*para*-метоксифенил/*para*-нитрофенил)тетрагидробензотиено[2,3-*c*]-пиридины реагируют с алкинами существенно легче, чем незамещенные, с образованием смесей бензотиено[3,2-*d*]азоцинов и спиро[бензотиофен-3,4'-пиридинов] различного состава, в которых азоцины существенно преобладают. В метаноле образуются также продукты расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием молекулы растворителя – 2-метоксibenзилзамещенные бензотиофены. В ацетонитриле и дихлорметане с метилпропиолатом отмечено образование продуктов перегруппировки Стивенса.
4. Экспериментально показано, что при взаимодействии с алкинами 1-арилзамещенных тетрагидробензотиенопиридинов, после образования первоначального цвиттер-иона аммонийного типа, происходит расщепление связи C₁-N, что обусловлено высокой стабильностью образующегося при этом катиона диарилметанового типа.
5. 3-Арилтетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидины под действием алкинов и в метаноле и в ацетонитриле образуют смеси соответствующих пиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-*d*]азоцинов и спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидинов], в которых последние, как правило, преобладают. На скорость реакции и выход продуктов трансформации влияют заместители при атоме азота тетрагидропиридинового кольца и в арильном радикале в положении 3, а также используемый растворитель и тип алкина. В некоторых случаях из реакций в метаноле выделены 6-метоксиметилзамещенные тиено[2,3-*d*]пиримидины.
6. 2-Хлорметил- и 2-метоксиметилзамещенные тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидины реагируют с алкинами также с образованием смеси соответствующих азоцинов, спиросоединений и тиенопиримидинов. Показано, что на направление тандемных трансформаций влияют заместитель при тетрагидропиридиновом атоме азота, а также используемый растворитель и тип алкина. В реакции 2-морфолинометилзамещенного тетрагидропиридо-тиенопиримидина с метилпропиолатом в метаноле образуется многокомпонентная смесь, из которой выделены соответствующие азоцин и продукт дебензилирования – *N*-винилзамещенный пиридо-тиенопиримидин. В ацетонитриле происходит винилирование атома азота 3-N образующихся азоцина и *N*-винилпиридо-тиенопиримидина.

7. Осуществлена циклизация 2-метоксибензилзамещенных бензотиофенов под действием кислот Льюиса. Показано, что циклизация идет по двум направлениям с образованием азоцинов и спиросоединений, соотношение которых зависит от типа используемой кислоты Льюиса и от заместителей в исходном бензотиофене.
8. Установлено, что *Z*-2-нитробензилиденспиро[бензотиофен-3,4'-пиридин] в этилацетате превращаются в смеси *Z*- и *E*-изомеров. В хлороформе *E*-2-нитробензилиденспиро[бензотиофен-3,4'-пиридин] постепенно нацело превращаются в *Z*-изомеры.
9. Показано, что направление тандемных трансформаций тетрагидробензофуropyридинов зависит от порядка сочленения бензофуранового и тетрагидропиридинового фрагментов.
10. Основным направлением превращений тетрагидробензофуоро[2,3-*c*]пиридина с АДКЭ в метаноле является образование спиро[бензофуран-3,4'-пиридина] и 2-метоксиметилбензофурана. В ацетонитриле с метилпропиолатом образуется смесь бензофуоро[3,2-*d*]азоцина спиро[бензофуран-3,4'-пиридина], причем последний легко присоединяет молекулу воды, превращаясь в 2-гидрокси-2-метилспиро[бензофуран-3,4'-пиридин].
11. Для тетрагидробензофуоро[3,2-*c*]пиридина основным направлением трансформаций с пропиолатом в ацетонитриле и АДКЭ в метаноле является расщепление тетрагидропиридинового кольца по Гофману с образованием 2-винилзамещенных бензофуранов. В ацетонитриле при действии АДКЭ преимущественно образуется спиро[бензофуран-2,4'-пиридин].
12. Впервые показано, что 2-метоксиметил-3-диметоксикарбониламиноэтилбензофуран и 2-метилспиро[бензофуран-3,4'-пиридин] под действием триметилсилiltrифлата циклизуются в тетрациклический лактон метил 3,6а,9-триметил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидробензофуоро[3',4':4,5]фуоро[3,4-*c*]пиридин-4-карбоксилат.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Ковалева С.А., Царькова А.С. Листратова А.В. Толкунов С.В., Борисова Т.Н. Изучение реакций бензотиено[2,3-*c*]пиридинов с активированными алкинами.// XLV

- Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии. Москва. – Тез. докл.: хим.секции. – 2009. – С. 79-80.
2. Kovaleva S.A., Listratova A.V. Tsarkova A.S., Tolkunov S.V. Borisova T.N. Benzothieno[2,3-*c*]pyridines in the synthesis of benzothieno[3,2-*d*]azocines and spirobenzothiophenepyridines.// Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009). Saint-Peterburg. Book of abstracts. 2009. P. 144-145.
 3. Kulikova L.N., Kovaleva S.A., Voskressensky L.G., Borisova T.N., Ereshko A.B. Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. Varlamov A.V. Unusual recyclizations of hydrogenated 4-hydroxymethylisoindoles and 1-phenil-benzothienopyridines under the action of activated alkynes.// V International Conference «Chemistry of Nitrogen containing heterocycles». Kharkov. – Book of abstracts. – 2009. – P. 30.
 4. Варламов А.В. Ковалева С.А., Листратова А.В., Толкунов С.В., Царькова А.С. Борисова Т.Н., Воскресенский Л.Г. Синтез бензотиено[3,2-*d*]азоцинов и спиробензотиофенов.// Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского. Москва. – Тез. докл. – 2009. – С. 45.
 5. Воскресенский Л.Г., Борисова Т.Н., Ковалева С.А., Куликова Л.Н., Листратова А.В., Толкунов С.В. Варламов А.В. О химизме тандемного взаимодействия 1-арилтетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов с активированными алкинами.// Химия гетероциклических соединений. – 2010. – № 3. – С. 447-449.
 6. Воскресенский Л.Г., Ковалева С.А., Борисова Т.Н., Листратова А.В., Толкунов В.С. Ерьско А.Б. Толкунов С.В., Варламов А.В. Образование спиро[бензотиофен-3,4'-пиридинов] при взаимодействии бензотиено[2,3-*c*]пиридинов с ацетилендикарбонным эфиром.// Химия гетероциклических соединений. – 2010. № 3. – С. 449-451.
 7. Ковалева С.А., Борисова Т.Н. Изучение реакций бензофуоро[3,2-*c*]пиридина с активированными алкинами.// XLVI Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии. Москва. Тез. докл.: хим.секции. 2010. – С. 101-102.

8. Ковалева С.А., Борисова Т.Н., Воскресенский Л.Г. Толкунов С.В. Превращения 1-арил-2-метилтетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов под действием активированных алкинов.// Всероссийская научная молодежная школа-конференция «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии». Омск. Тез. докл. – 2010. – С. 210-211.
9. Voskressensky L.G. Kovaleva S.A., Borisova T.N., Listratova A.V. Eresko A.B. Tolkunov V.S. Tolkunov S.V., Varlamov A.V. Tandem transformations of tetrahydrobenzothien[2,3-*c*]pyridines in the presence of activated alkynes.// Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P 9421-9430.
10. Ковалева С.А. Трансформации пиридоотиено[2,3-*d*]пиримидинов под действием алкинов.// III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста. Москва. – Тез. докл. – 2010. – С. С103.
11. Ковалева С.А. Новый метод получения бензотиено[3,2-*d*]азоцинов и спиро[бензотиофен-3,4'-пиридинов].// XVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов». Москва. – Тез. докл. – 2011. – С. 316.
12. Ковалева С.А., Борисова Т.Н., Ершов М.А., Ивлев В.А. Синтез спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидинов] и пиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-*d*]азоцинов.// Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва. – Тез. докл. – 2011. – С. 87.
13. Ковалева С.А., Ершов М.А. Трансформация тетрагидропиридоотиено[2,3-*d*]пиримидинов под действием алкинов.// V Всероссийская конференция по химии среди студентов и аспирантов «Химия в современном мире». Санкт-Петербург. Тез. докл. – 2011. – С. 275-276.
14. Варламов А.В. Ковалева С.А. Трансформации тетрагидропиридинов, конденсированных с тиофеновым и пиримидиновыми фрагментами, под действием ацетиленов.// Вторая Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Железноводск. – Тез. докл. – 2011. – С. 21.

Ковалева Светлана Анатольевна (Россия)

**Превращения тетрагидробензотиенопиридинов,
тетрагидропиридотиенопиримидинов и тетрагидробензофуropyридинов под
действием алкинов**

Изучены тандемные трансформации тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов, их 1-арилзамещенных производных, тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов и тетрагидробензофуоро[2,3-*c*]- и [3,2-*c*]пиридинов под действием активированных алкинов. Указанные соединения в реакциях с алкинами образуют смеси продуктов расширения тетрагидропиридинового цикла до тетрагидроазоцинового, а также продуктов его расщепления-рециклизации с образованием соответствующих спиросоединений (такое направление трансформаций установлено впервые). Направление и скорость тандемных превращений в значительной степени зависят от электронных эффектов конденсированного ароматического фрагмента и заместителей в тетрагидропиридиновом кольце, а также от природы использованного для проведения реакции растворителя и от типа алкина. В случае тетрагидробензофуropyридинов на характер трансформации с алкинами влияет также порядок сочленения бензофуранового и пиридинового фрагментов.

Svetlana A. Kovaleva (Russia)

**Transformations of tetrahydrobenzothienopyridines, tetrahydropyridothienopyrimidines
and tetrahydrobenzofuopyridines under the action of alkynes**

Tandem transformations of tetrahydrobenzothieno[2,3-*c*]pyridines, their 1-aryl substituted derivatives, tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidines and tetrahydrobenzofuro[2,3-*c*]- and [3,2-*c*]pyridines under the action of activated alkynes were studied. In the reactions with activated alkynes these compounds form mixtures of tetrahydropyridine ring-expansion products – fused tetrahydroazocines, as well as cleavage-recyclization products – the corresponding spiro compounds (this pathway of transformation is established for the first time). The pathway and speed of tandem transformations greatly depend on the electronic effects of the fused aromatic fragment, the substituents on tetrahydropyridine ring, as well as the nature of the used solvent and the type of alkyne. In the case of reactions of tetrahydrobenzofuopyridines with alkynes the transformations are also affected by the type of the linkage between the benzofurane and pyridine fragments.



2010202728

Подписано в печать 06.07.11. Формат 60x84/16.
Тираж 100 экз. Усл. печ. л.1,5. Заказ 796

Типография Издательства РУДН
117923, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д.3