

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

на правах рукописи

ГРОМОВА  
Анна Викторовна

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ  
3-ЦИАНОПИРИДИН-2(1H)-ТИОНОВ И ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
 $\alpha$ -ГАЛОГЕНКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва - 2004

Работа выполнена в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

д.х.н. **Родиновская Людмила Александровна**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

проф., д.х.н. **Граник Владимир Григорьевич**

проф., д.х.н. Теренин Владимир Ильич

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН

Защита диссертации состоится 24 декабря 2004 г. в 11<sup>30</sup> на заседании диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан 24 ноября 2004 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета К 002.222.01

доктор химических наук



Л. А. Родиновская

Актуальность проблемы. Развитие регио- и стереоселективных методов синтеза функционально замещенных гетероциклов является актуальной задачей современной органической химии. Это связано с большой практической значимостью гетероциклов, которые используются в медицине, агрохимии, электронике, в качестве красителей, пигментов и других областях практической деятельности человека.

• Особое место среди гетероциклов занимают поликонденсированные гетероциклы, содержащие различные гетероатомы: азот, кислород, серу и другие, методы синтеза которых до настоящего времени являются сложными, многостадийными, а в некоторых случаях остаются малоизученными.

В последние годы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН получили развитие одностадийные методы синтеза полианнелированных соединений на основе каскадных, мультикомпонентных реакций. Как правило, в этих реакциях используются полидентные реагенты, содержащие два или три реакционных центра в молекуле, которые региоселективно взаимодействуют в зависимости от условий реакции. Это позволяет получать самые разнообразные гетероциклические системы. Такими реагентами являются замещенные 3-цианопиридин-2(1H)-тионы, полифункциональные  $\alpha$ -галогенкарбонильные соединения, эфиры 4-хлорацетоксусной кислоты, хлорацетилуретан и другие производные хлоруксусной кислоты. Изучение реакций этих соединений (установление регио- и стереоселективности) и разработка простых методов синтеза гетероциклов, бигетероциклов, полигетероциклов безусловно является актуальной проблемой и определяет основную задачу настоящего диссертационного исследования.

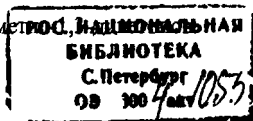
Целью диссертационной работы является:

- Разработка одностадийных методов синтеза 4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1H)-тионов и разнообразных полифункциональных гетероциклов на их основе.

- Разработка регио- и стереоселективных одностадийных методов синтеза замещенных дигидро- и тетрагидропиридинов и гидрированных полифункциональных гетероциклов на их основе.

Научная новизна и практическая ценность:

- Впервые разработан региоселективный метод синтеза 4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1H)-тионов, заключающийся в последовательном взаимодействии метил(метилен)кетона, этил трифторацетата и цианотиоацетамида, не требующий предварительного синтеза и выделения трифторметил-



- На основе мультикомпонентной реакции эфиров ацетоуксусной кислоты, цианотиоацетамида и альдегидов разработан регио- и стереоселективный метод синтеза солей 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов и 4,5-*транс*-5,6-*транс*-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов. Установлена зависимость направления реакции от природы основного катализатора.

- Реакцией 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона и 2-бензоил-1-хлорацетиламина получена новая гетероциклическая система - пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-с][1,5]бензодиазозин.

- Установлено, что в каскадных реакциях 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов и 4-хлорацетоуксусного эфира или хлорацетилуретана высокая региоселективность образования тиенобипиридинов или пиридотиенопиримидинов достигается за счет строгой последовательности протекания реакций по схеме:  $S_N2 \rightarrow$  Торп-Циглер  $\rightarrow$  Торп-Гуарески.

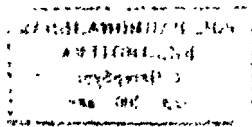
- На основе полидентных эфиров 4-(3-цианопиридил-2-тио)ацетоуксусной кислоты и их гидрированных аналогов разработаны региоселективные методы синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов, аннелированных с пиридиновым циклом, а также бигетероциклов, соединенных тиометиленовым мостиком: пиридин и 4*H*-пирин; пиридин и пиридин; пиридин и пиразолин; пиридин и пиразолопирин.

На основе гидроксизамещенных тиенобипиридинов, альдегидов и малонитрила разработан одностадийный метод синтеза ранее неизвестной гетероциклической системы пиранопиридотиенопиридинов.

Апробация работы: Результаты диссертационной работы были представлены на 9 симпозиуме по химии гетероциклов "Blue Danube" (Tatranska Lomnica, Словакия, 2002) и на Второй Международной конференции по мультикомпонентным реакциям, комбинаторной и смежной химии (Генуя, Италия, 2003).

Публикации: Содержание диссертации изложено в 4 статьях и 4 тезисах в сборниках докладов научных конференций.

Структура и объем работы: Материал работы изложен на 187 страницах, содержит 50 таблиц и 5 рисунков. Библиография включает 188 литературных ссылок. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор методов синтеза и химических свойств 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов, главу обсуждения результатов диссертационной работы, экспериментальную часть, выводы, список литературы и приложение.



*Синтез гетероциклических соединений на основе 3-цианопиридин-2(1H)-тионови полифункциональных  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений.*

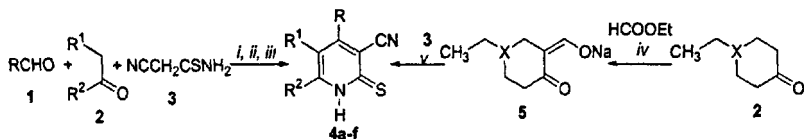
(Обсуждение результатов исследования)

Замещенные 3-цианопиридин-2(1H)-тионы нашли широкое применение в разнообразных областях тонкого органического синтеза, химии красителей, физиологически активных веществ, антиоксидантов и других практически важных веществ. С точки зрения химика-синтетика 3-цианопиридин-2(1H)-тионы - это бифункциональные соединения, содержащие в вицинальном положении нитрильную и тиоамидную с эндоциклическим атомом азота группировки, что предполагает возможность проведения ряда специфических химических превращений, в частности, 3-цианопиридинтионы являются превосходными реагентами в синтезе труднодоступных аннелированных и других гетероциклических систем.

Объектами нашего исследования выбраны 3-цианопиридин-2(1H)-тионы и их гидрированные аналоги, а также  $\alpha$ -галогеналканы и  $\alpha$ -галогенкарбонильные соединения, такие как эфиры 4-хлорацетоуксусной кислоты, *N*-этоксикарбонилхлорацетамид и другие хлорацетамиды.

1. Синтез 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и их гидрированных аналогов, как исходных соединений в синтезе полифункциональных гетероциклических соединений.

В качестве исходных соединений мы использовали как уже известные 3-цианопиридин-2(1H)-тионы, так и синтезированные впервые. Применяя ранее разработанные в нашей группе методы, мы впервые осуществили синтез 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **4a-f** на основе алифатических циклических кетонов и ацетона.



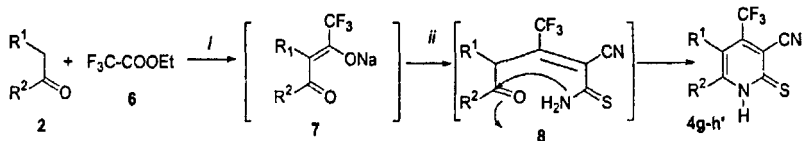
Условия и реагенты: *i* - EtOH (абс.), Et<sub>3</sub>N,  $\Delta$  0,5 ч; *ii* - 4°C 12ч; *iii* - H<sub>2</sub>O, HCl (разб.);

*vi* - Et<sub>2</sub>O, EtONa, 0°C; *v* - EtOH,  $\Delta$ , AcOH.

**4**: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**a**); R = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**b**); R = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**c**); R = 2-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>S, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> (**d**); R = H, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**e**); R = H, R<sup>1</sup>, R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**f**). X = N, CH.

Известно, что все более важными для разработки новых агрохимикатов и лекарств становятся трифторметилзамещенные соединения. Это побудило нас к разработке методов синтеза новых 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов, содержащих трифторметильную группу. Описанные ранее немногочисленные трифторметилзамещенные 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы были получены на основе доступных 1,3-дикетонов.

Нами разработан новый метод синтеза 4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов, исключая стадию выделения трифторметил-1,3-дикетонов. На первой стадии мы осуществляли конденсацию соответствующего метил(метилен)кетона **2** и этил трифторацетата **6** в эфире под действием этилата натрия. Образовавшуюся в результате конденсации Кляйзена соль **7** мы не выделяли, а растворитель упаривали и далее работали с неочищенным продуктом. К остатку прибавляли этанол, циантиоацетамид **3** и смесь нагревали до 50 - 60°C. Затем прибавляли уксусную кислоту и температуру реакционной смеси поднимали до кипения. После начала образования осадка реакционную смесь выдерживали несколько часов в холодильнике. Выход полученных 4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **4g-h'** зависит от природы других заместителей и варьируется от 50 до 98%.



Условия и реагенты: *i* – Et<sub>2</sub>O, EtONa, 0°C; *ii* – NCCH<sub>2</sub>CSNH<sub>2</sub> (**3**), EtOH, Δ, AcOH.  
 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), Ad, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar, Het; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(COCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. n = 3 - 6.

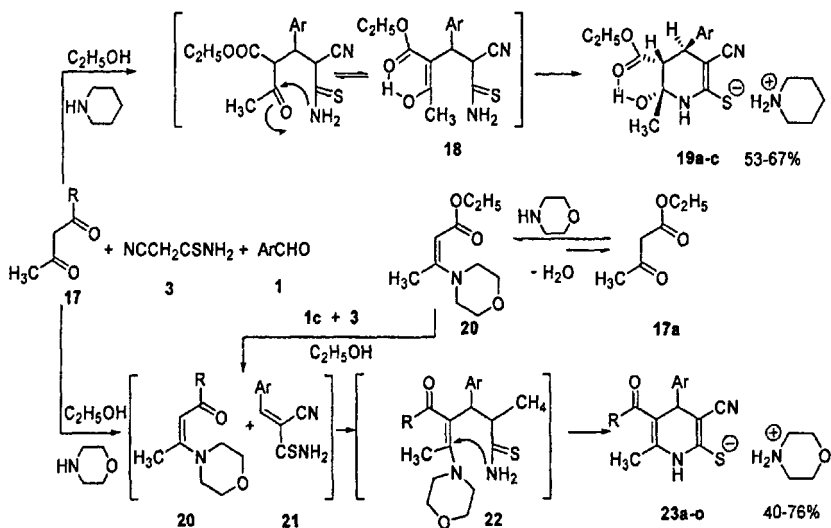
Разработанный метод позволил получить самые разнообразные 4-трифторметилпиридин-2(1*H*)-тионы **4** с практически любым арильным заместителем в шестом положении, ряд 6-алкилзамещенных пиридинтионов, в том числе адамантил- и циклопропилзамещенные. Получены также 5,6-диалкил- и 5,6-циклоалкил-4-трифторметилпиридин-2(1*H*)-тионы.

Другим классом соединений, которому мы уделили в работе значительное внимание, являются замещенные гидрированные 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы. Разнообразная практическая значимость замещенных гидрированных пиридинов

определяет постоянный интерес многих химиков-исследователей к созданию методов синтеза, изучению химических свойств и строения этих соединений.

В настоящем исследовании мы разработали региоселективные методы синтеза тетрагидро- или дигидропиридин-2(1*H*)-тионов и их производных, а также изучили некоторые аспекты их строения и свойств. Гидрированные пиридин-2(1*H*)-тионы были получены в виде солей с органическими основаниями трехкомпонентной реакцией альдегидов 1, циантоацетамида 3 и 1,3-дикарбонильных соединений 17 в присутствии полутора кратного избытка основания.

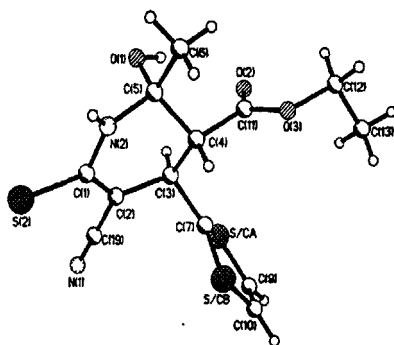
Использование основного катализатора-реагента позволяет выводить из сферы дальнейших реакций гидрированные пиридины в виде солей и тем самым устраняет возможность их дегидратации и окисления. При использовании пиперидина в реакции ароматических или гетероароматических альдегидов 1 ацетоуксусного эфира 17 ( $R = OC_2H_5$ ) и циантоацетамида 3 в этаноле нами были получены соли замещенных 4,5-*транс*-5,6-*транс*-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2(1*H*)-тиолатов 19а-с. При использовании в качестве катализатора-реагента морфолина были получены соли 1,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тиолатов 23.



19:  $R = OC_2H_5$ ,  $Ar = C_6H_5$ , 2- $C_4H_9S$ , 3- $C_3H_4N$ .

23:  $R = OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH_2CH=CH_2$ ,  $NH-C_6H_5$ ,  $Ar = C_6H_5$ , 2- $C_4H_9S$ , 3- $C_3H_4N$ , 4-( $CH_3OOC$ ) $C_6H_4$ , 3,4,5-( $CH_3O$ ) $_3$ - $C_6H_2$ , 4- $CH_3O$ - $C_6H_4$ , 3,4-( $CH_3O$ ) $_2$ - $C_6H_3$ .

Вероятно, на характер образующихся продуктов влияет ряд факторов. Можно предположить, что при образовании тетрагидропиридинов реакция проходит через стадию енольной формы 18, стабилизированной за счет внутримолекулярной водородной связи.



В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что по полученным нами данным PCA в молекулах пиперидиний 6-гидрокси-5-карбэтокси-6-метил-4-(2-тиенил)-1,4,5,6-тетрагидро-3-циано-2(1*H*)-тиолата (12b) и продукта его S-метилирования присутствует внутримолекулярная водородная связь между атомом водорода гидроксигруппы у 6-атома углерода цикла и карбонильным атомом кислорода у 5-углеродного атома цикла.

Возможно также, что такая селективность связана с различной растворимостью солей гидрированных пиридинов.

Немаловажным фактором в случае образования 1,4-дигидропиридиновых циклов является возможность образования стабильных енаминов. В случае использования морфолина возможно образование устойчивого енамина 20 из ацетоуксусного эфира и морфолина. В определенной степени это подтверждается экспериментом с использованием енамина 20 для синтеза 1,4-дигидропиридинтиолата.

Нужно отметить, что тетрагидропиридинтиолаты 19 в растворах довольно лабильны и в ДМСО в течение ~2 часов полностью переходят в 1,4-дигидропиридинтиолаты 23. Это значительно затрудняет идентификацию и изучение свойств тетрагидропиридин-2(1*H*)-тионов и их солей.

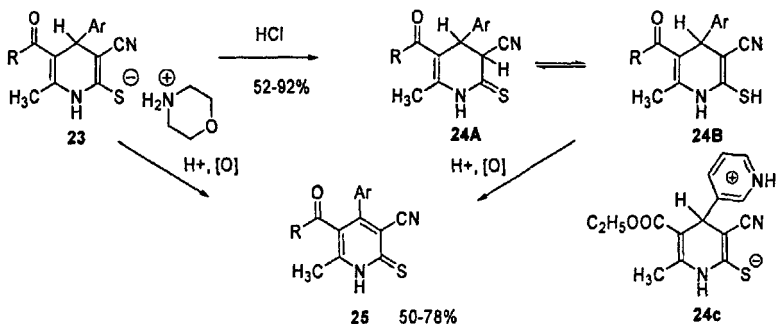
Новизна настоящего исследования заключается в селективном синтезе тетрагидро- и дигидропиридинтиолатов, а также в детальном изучении реакции образования 1,4-дигидропиридинтиолатов не только из этилового, но и метилового, бензилового и аллилового эфиров, а также анилида ацетоуксусной



того, для синтеза потенциально физиологически активных веществ в реакцию были введены гетероциклические и ароматические альдегиды, содержащие одну, две или три алкоксигруппы и карбэтоксигруппу, наличие которых характерно для многих природных физиологически активных веществ.

Соли 1,4-дигидропиридинтионов **23** при добавлении эквимольного количества 10% HCl превращены в соответствующие 4-арил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тионы **24a-e**. Соединения **24a,b** в растворах ДМСО существуют в виде смеси таутомеров: тионов **24A** и 1,4-дигидропиридин-2-тиолов **24B**. Соединение **24c** по данным ИК- и ПМР-спектроскопии существует в виде бетаина.

3,4-Дигидропиридин-2(1*H*)-тионы **24** и их соли **23** окисляются в растворах кислородом воздуха до соответствующих 4-арил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **25**. Нагревание соединений **23** или **24** в этаноле в присутствии разбавленной соляной кислоты также сопровождается их дегидрированием и образованием соответствующих 4-арил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **25**.

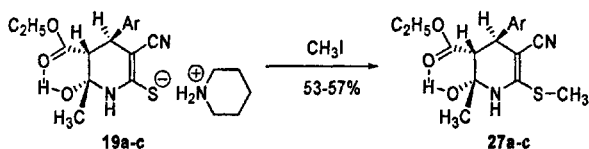


**24:** R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ar = 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (**b**); R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ar = 3-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N (**c**); R = OCH<sub>3</sub>, Ar = 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**d**); R = OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**).

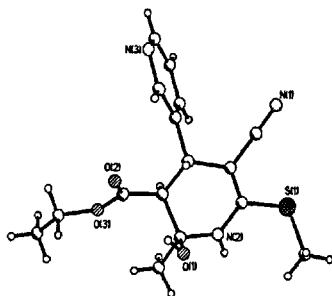
**25:** R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ar = 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (**b**); R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ar = 3-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N (**c**); R = OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, Ar = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); R = OCH<sub>3</sub>, Ar = 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**).

При длительном стоянии из реакционной смеси цианотиоацетамида **3**, 4-метоксibenзальдегида **1b** и ацетоуксусного эфира **17a** была выделена смесь солей **23p** и **26a** в равном соотношении, а из реакционной смеси цианотиоацетамида, 3,4-диметоксibenзальдегида **1e** и этилового эфира бензоилуксусной кислоты **17f** в аналогичных условиях была выделена соль **26b**.



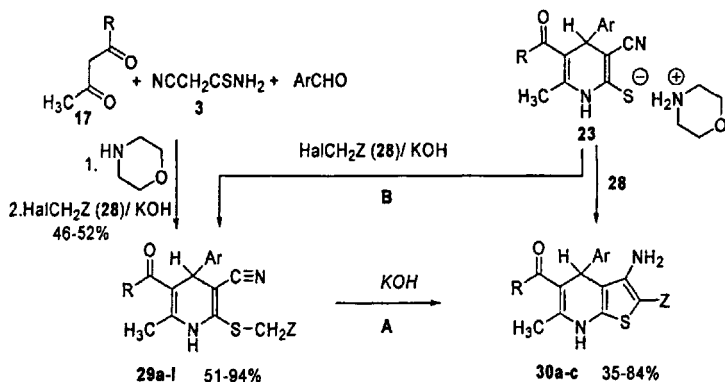


19, 27: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 2-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>S (b), 3-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N (c).



Данные РСА соединения 27с подтверждают его структуру как пиперидиний 6-гидрокси-6-метил-2-метилтио-4-(3-пиридил)-3-циано-5-этоксикарбонил-4,5-*trans*-5,6-*trans*-1,4,5,6-тетрагидропиридина. При этом следует отметить, что конфигурация молекулы при алкилировании не изменилась.

Нестабильность тетрагидропиридинов в растворах ограничивает возможность использования этих соединений для синтеза сложных аннелированных систем. На основе 3-циано-3,4-дигидропиридинов 24 и их солей 23 были получены гидрированные 2-алкилтиопиридины 29 и 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины 30, содержащие во втором положении различные карбэтоксильные и карбамоильные группы.



Z = CONH<sub>2</sub>, COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>, COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 2-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N, 4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, CONHAd<sup>1</sup>, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CO, CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

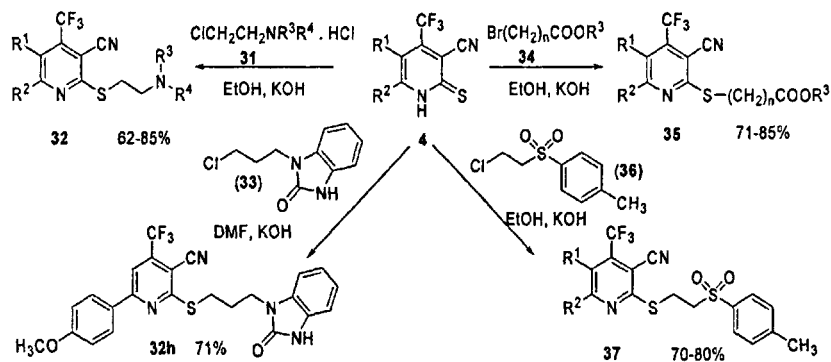
Нами разработан способ синтеза 2-алкилтиопиридинов 29 с использованием одnoreакторной методологии. Алкилгалогенид 28 прибавляют в реакционную смесь (цианотиоацетамид 3, альдегид 1, эфир ацетоуксусной кислоты 17, морфолин) без

выделения соли дигидропиридинтиона 23, реакционную смесь нагревают до кипения и после охлаждения выделяют образовавшийся осадок соединения 29.

### 2.1.2. Синтез 2-алкилтио-4-трифторметил-3-цианопиридинов и 3-амино-4-трифторметилтиено[2,3-b]пиридинов.

Разработка простого и удобного метода синтеза различных 4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов 4 открыла перспективу синтеза модифицированных гетероциклов. В минувшем году большой ряд 3-циано-2-аминополиметиленпиридинов, в том числе и содержащих трифторметильную группу, были запатентованы как биологически активные вещества с широким спектром активности. Это побудило интенсифицировать работу по синтезу новых веществ данного класса, содержащих трифторметильную группу.

Алкилированием пиридинтионов 4 галогеналканами 31 (в виде солянокислых солей), содержащими остатки циклических аминов, получены пиридины 32. Реакцию проводили при непродолжительном нагревании в этаноле, в присутствии двукратного избытка 10% раствора КОН. Несомненный практический интерес представляют и полиметиленкарбоновые кислоты и их эфиры 35, а также сульфопроизводные 37. Эти соединения были нами получены из соответствующих пиридинтионов 4 и алкилгалогенидов 34,36.



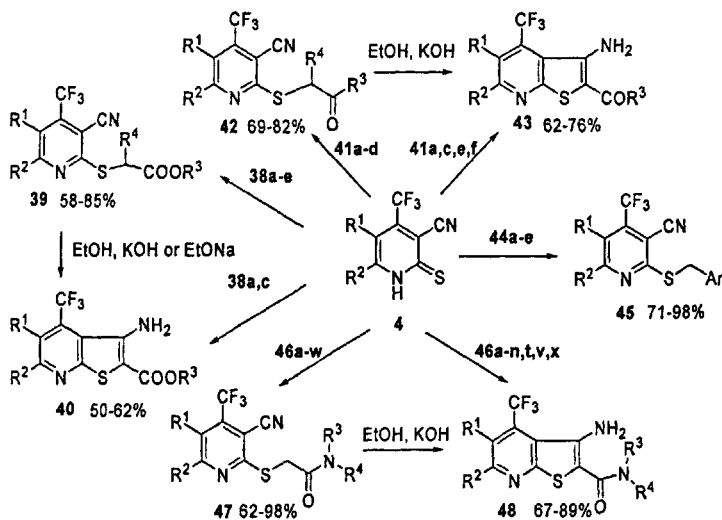
32:  $\text{R}^3\text{-R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ;  $(\text{CH}_2)_5$ ;  $(\text{CH}_2)_6$ ;  $(\text{CH}_2)_4$ .

35:  $n = 2, \text{R}^3 = \text{H}$ ;  $n = 2, \text{R}^3 = \text{Et}$ ;  $n = 3, \text{R}^3 = \text{Et}$ .

Синтез карбоновых кислот и их эфиров 39 ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ) можно проводить как в этаноле, так и в ДМФА. Следует отметить, что 3-цианопиридины типа соединений 39 ( $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$ ) обладают противовоспалительной активностью. В случае, когда  $\text{R}^4 =$

Н соединения 39 могут циклизироваться под действием избытка основания по реакции Торпа-Циглера в 3-аминотиено[2,3-б]пиридины 40. Соединения 40 получены также непосредственно из соответствующих пиридинтионов 4 и галогеналканов 38. 3-Амино-2-карбокситиено[2,3-б]пиридины были получены нами в достаточно жестких условиях при кипячении в этаноле смеси соответствующих пиридинтионов 4 и монохлоруксусной кислоты 38а в присутствии трехкратного избытка этилата натрия. Свободные карбоновые кислоты 40 были выделены после подкисления реакционной смеси соляной кислотой.

На основе 4-трифторметил-3-циано-пиридин-2(1H)-тионов 4 и а-галогенметилкетонов 41 были получены новые производные пиридинов 42 и 43.

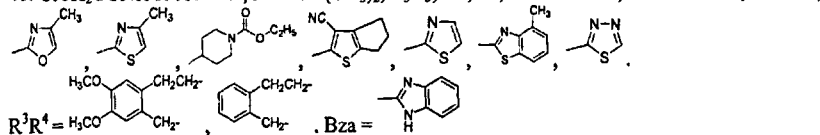


38: ClCH<sub>2</sub>COOH (a); BrCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)COOH (b); ClCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (c); BrCH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (d); BrCH(CH<sub>3</sub>)COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (b).

41: ClCH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub> (a); ClCH(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub> (b); 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-COCH<sub>2</sub>Br (c); 3,4-(OH)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-COCH<sub>2</sub>Br (d); 3,4-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-COCH<sub>2</sub>Br (e); 3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-COCH<sub>2</sub>Br (f).

44: HOOC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-Br (a); 2-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N-CH<sub>2</sub>-Cl (b); ClCH<sub>2</sub>-Bza (c); 5-CH<sub>3</sub>-Bza-CH<sub>2</sub>-Cl (d).

46: ClCH<sub>2</sub>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, Ad, Ar,

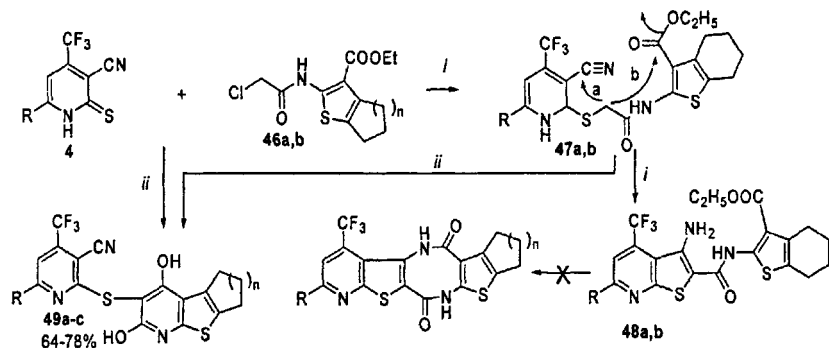


В последнее время появились данные о широком спектре биологической активности соединений типа 45, содержащих арилметилендио группу во втором положении. Соединения 45 получены алкилированием соответствующих пиридинтионов 4 алкилгалогенидами 44 в ДМФА или этаноле при комнатной температуре в присутствии эквимолярного количества 10% водного раствора КОН.

Алкилированием трифторметилзамещенных пиридинтионов 4 амидами  $\alpha$ -хлоруксусной кислоты 46 были синтезированы амиды пиридинтиоуксусной кислоты 47. Алкилирование проводили аналогично вышеописанной процедуре в ДМФА. Циклизацию соединений 47 в тиенопиридины 48 лучше проводить в этаноле при кипячении в течение 5-7 мин в присутствии эквимолярного количества 10% водного раствора КОН. Некоторые тиенопиридины 48 были получены непосредственно из пиридинтионов 4 при кипячении в течение 10 мин с амидами  $\alpha$ -хлоруксусной кислоты 46 в этаноле в присутствии двукратного количества КОН.

## 2.2. Синтез 2-(4,6-дигидрокси-2,3-полиметилтиено[2,5-*b*]пиридил-5-тио)-4-трифторметил-3-циано пиридинон.

Полученные нами 4-трифторметилтиено[2,3-*b*]пиридины 48a,b содержат в одной молекуле amino- и карбэтоксильную группы, которые способны взаимодействовать с образованием диазацинового цикла. Наша попытка получить диазацин из тиенопиридинон 48a,b при кипячении в этаноле или нагревании в ДМФА в присутствии избытка КОН не дала положительных результатов.



Условия и реагенты: *i* – КОН, DMF; *ii* – 2КОН, EtOH,  $\Delta$ , 0.5 ч.

46:  $n = 1, 2$ . 47, 48: R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (a), C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> (b).

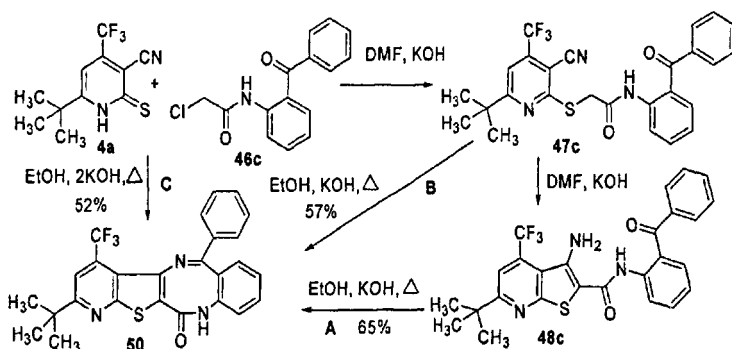
49: R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  $n = 2$  (a); R = C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>,  $n = 2$  (b); R = 2-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,  $n = 1$  (c).

При изучении этой реакции нами было установлено, что при перемешивании соединений **47a,b** в ДМФА в присутствии 10% водного раствора КОН при комнатной температуре в течение 20 минут происходит реакция Торпа-Циглера (путь а) и образуются тиено[2,3-*b*]пиридины **48a,b**. В более жестких условиях, при кипячении в этаноле в присутствии избытка КОН, метиленовая группа реагирует не с цианогруппой, а с карбэтоксильной группой по реакции Дикмана (путь б) с образованием 2-(4,6-дигидрокси-2,3-полиметилтен-тиено[2,3-*b*]пиридил-5-тио)-4-трифторметил-3-цианопиридинов **49a,b**.

Способ синтеза соединений **49** затем нами был упрощен: к горячему раствору пиридиотионов **4** и 10% водного раствора КОН прибавляли соответствующий 2-хлорацетиламино-4,5-полиметилтен-3-этоксикарбонилтиофен **46a,b** и реакционную смесь кипятили 10-15 минут. После охлаждения выделяли соединения **49a-c**.

### 2.3. Синтез 2-(*трет*-бутил)-6-фенил-4-(трифторметил)пиридо[3',2':4,5]-тиено[2,3-*c*]11,5]беюодиазоцин-12(11H)-она.

Тиено[2,3-*b*]пиридины, аннелированные с восьмичленными циклами, до последнего времени оставались неизвестными. С целью разработки способа синтеза диазоцинов нами была исследована реакция 4-трифторметил-3-цианопиридинтиона **4a** с 2-бензоилхлорацетамидом **46c**.



Взаимодействие соединений **4a** и **46c** в ДМФА в присутствии эквимолярного количества 10% водного раствора КОН протекает селективно по атому серы пиридинового цикла с образованием соединения **47c**, которое в ДМФА в

присутствии КОН при комнатной температуре вступает в реакцию Торпа-Циглера с образованием замещенного 3-аминотиено[2,3-6]пиридина 48с.

Таким образом, было получено исходное соединение, в котором имеются amino- и карбонильная реакционные группы, способные взаимодействовать с образованием диазоцинового цикла. **2-(Трет-бутил)-6-фенил-4-(трифторметил)-пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-с][1,5]бензодиазацин-12(1H)-он** (50), первый представитель новой гетероциклической системы, был получен в результате кипячения в течение 3 часов в этаноле в присутствии КОН 3-аминотиено[2,3-б]-пиридина 48с (способ А). Этот же диазацин получен в аналогичных условиях из соединения 47с (способ В), а также каскадной реакцией 4-трифторметил-3-цианопиридинтиона 4а и 2-бензоилхлорацетамида 46с без предварительного синтеза и выделения промежуточных соединений 47с и 48с (способ С).

При изучении реакций замещенных 4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1H)-тионов 4 обнаружено, что соединения, содержащие трифторметильную группу более растворимы, чем их аналоги, не содержащие этой группировки. Поэтому большинство реакций можно проводить в этаноле. Незначительное снижение выходов по сравнению с соединениями, не содержащими  $CF_3$  группы, связано с отмеченной выше хорошей растворимостью трифторметилсодержащих соединений.

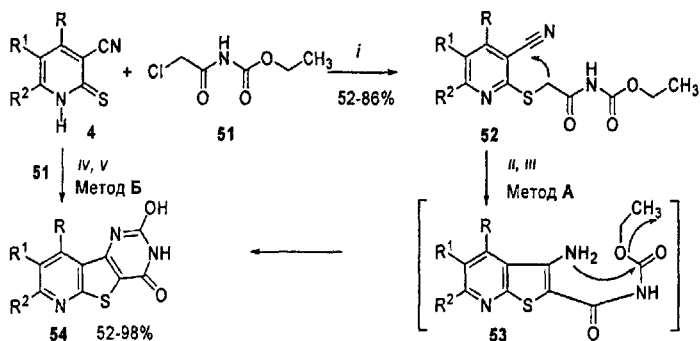
#### 2.4. Синтез замещенных **пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов.**

Нами впервые в реакциях с вицинальными меркаптонитрилами был использован **N-(этоксикарбонил)хлорацетамид** 51, что привело к разработке нового одностадийного метода синтеза пиридотиенопиримидинов 54.

Пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидины 54 могут быть получены как через стадию образования 4-(3-цианопиридил-2-тио)-ацетилуретанов 52, так и непосредственно из пиридинтионов 4 и хлорацетоуретана 51 методом каскадной гетероциклизации. Соединения 52 при кипячении в этаноле с избытком основания циклизуются по реакции Торпа-Циглера в 3-аминотиено[2,3-d]пиридины 53, которые не выделяются из реакционной среды, а далее циклизуются по реакции Гуарески-Торпа в аннелированные пиримидины 54. При нагревании соответствующих пиридинтионов 4 и хлорацетоуретана 51 в смеси этанол : диметилформамид (1:1) в присутствии избытка этилата натрия были получены в одну технологическую



операцию пиримидины 54. Таким способом нами, в частности, были получены пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*d*][1,6]нафтиридины ( $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{Alk})\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), представляющие собой новую гетероциклическую систему.



Условия и реагенты: *i* – DMF, KOH; *ii* – 1.5 EtONa, EtOH,  $\Delta$ ; *iii* – H<sub>2</sub>O, HCl;

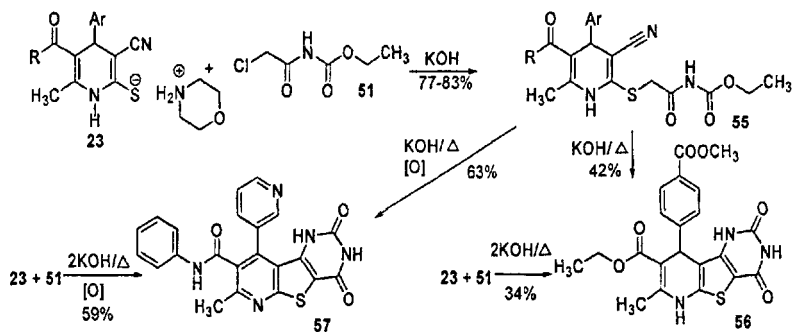
*iv* – 2.5 EtONa, EtOH+DMF,  $\Delta$ ; *v* – H<sub>2</sub>O, HCl.

R = H, Ar, Het, CF<sub>3</sub>. R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ad, Ar, Het,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 3-5

Соединения 54 являются высокоплавкими веществами с т. пл. выше 300°C, они крайне труднорастворимы в большинстве органических растворителей, что значительно затрудняет изучение их свойств.

Взаимодействие солей дигидропиридинов 23 с хлорацетилуретаном 51 протекает по аналогичной схеме с образованием пиридил-2-тиоацетилуретанов 55, циклизующихся в аннелированные пиримидины 56, 57. Соединения 56, 57 также были получены в одну стадию, без предварительного выделения соединений 55.



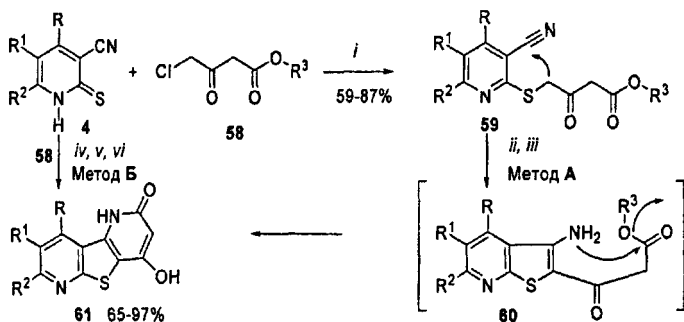
55: R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>. Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OOC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, 3-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N.

## 2.5. Синтез гетероциклона основе замещенных эфиров 4-(3-цианопиридил-2-тио)-ацетоуксусной кислоты.

Ранее было установлено, что эфиры 4-(3-цианопиридил-2-тио)-ацетоуксусной кислоты являются удобными исходными реагентами в каскадных реакциях гетероциклизации для получения труднодоступных 4-гидрокси-(1*H*)-тиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-2-онов. Учитывая, что в эфирах 4-(3-цианопиридил-2-тио)-ацетоуксусной кислоты имеется несколько реакционных центров, мы исследовали эти соединения в различных реакциях и разработали на этой основе методы синтеза различных труднодоступных гетероциклов, включая новые гетероциклические системы. Интерес к такого рода соединениям вызван, в первую очередь, высокой активностью таких их аналогов, как гидрокси(оксо)пиридины, обладающие различной биологической активностью, и 2-амино-4*H*-пираны, запатентованные в качестве лекарств, пестицидов и других практически важных соединений. В связи с этим представляется достаточно актуальной задача получения веществ, содержащих в своем составе одновременно пиридиновые и пирановые циклы.

### 2.5.1. Синтез замещенных 4-гидрокси-1*H*-тиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-2-онов.

Для получения пиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-6]пиридинов 61 мы использовали подход, недавно разработанный в нашей группе, значительно расширив при этом круг исходных пиридинтионов 4.



Условия и реагенты: *i* – DMF or EtOH, KOH; *ii* – 2*B*, EtOH, Δ; *iii* – H<sub>2</sub>O, HCl (разб.);

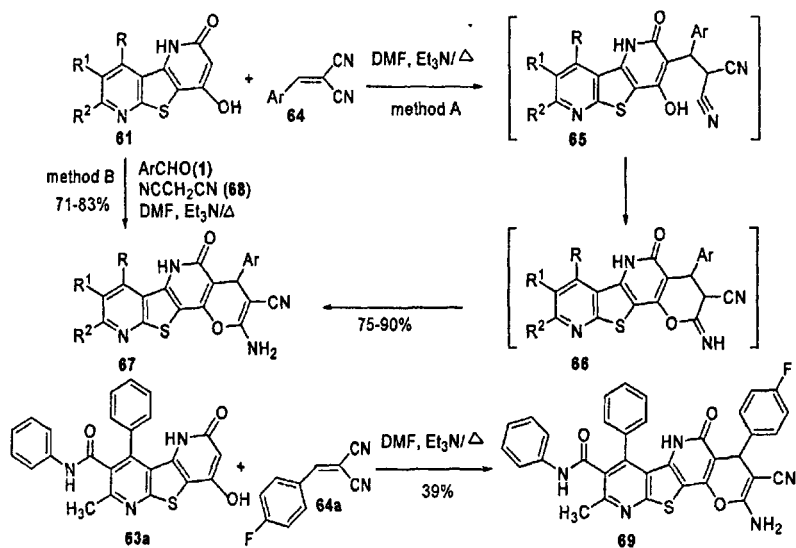
*iv* – KOH, EtOH, 20°C; *v* – 2*B*, Δ; *vi* – H<sub>2</sub>O, HCl (разб.).

R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>; *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>. R = H, Ar, Het, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ad, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar, Het, OH, CH<sub>2</sub>CH(Alk)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Alk)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(COCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> n = 3-6.



**1.5.1. Синтез 2-амино-4-арил-5,6-дигидро-5-оксо-3-циано-4H-пирано[2,3-d]тиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-b]пиридинов.**

Полученные тиенодипиридиноны **61** использованы для синтеза аннелированных пиранов **67** - ранее неизвестной гетероциклической системы. Соединения **61**, как СН-кислоты, вступают в реакцию с арилметилмалононитрилами **64** в присутствии триэтиламина или *N*-метилморфолина в ДМФА с образованием 2-амино-4-арил-5-оксо-3-циано-5,6-дигидро-4H-пирано[2,3-d]пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-b]пиридинов **67**. Соединения **67** были получены также трехкомпонентной реакцией тиенодипиридинов **61**, ароматических альдегидов **1** и малононитрила **68**. По-видимому, реакция протекает постадийно. Первоначально образуется аддукт Михаэля **65**, который далее циклизуется в иминопиран **66**, последующий 1,3-сигматропный сдвиг приводит к аннелированным 2-амино-4H-пиранам **67**.

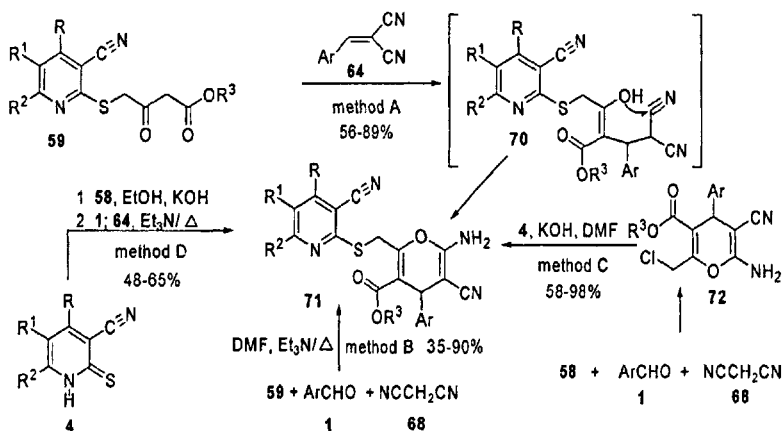


R = H, CH<sub>3</sub>, 2-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S. R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O, 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N.

Разработанный нами метод позволяет получать достаточно сложные четырех- или пятиконденсированные гетероциклические системы. Так тиенопиридин **63a** при нагревании в ДМФА в присутствии *N*-метилморфолина вступает в реакцию с 4-фторфенилметилмалононитрилом **65a** с образованием четырехконденсированной системы **69**.

2.5.3. Синтез 3-алкоксикарбонил-6-амино-4-арил-5-цино-2-(3-цианопиридил-2-тиометил)-4H-пиранов.

Другое направление использования эфиров пиридилтиоацетоуксусной кислоты 59 связано с межмолекулярными реакциями с электрофильными реагентами. Взаимодействие эфиров 59 с арилметилмалононитрилами 64 протекает региоселективно только по одной из имеющихся метиленактивных групп, а именно по группе  $\text{CH}_2\text{COOR}^3$ , а не по группе  $\text{SCH}_2$ , в результате чего образуются замещенные 2-амино-4Я-пираны 71 (метод А).

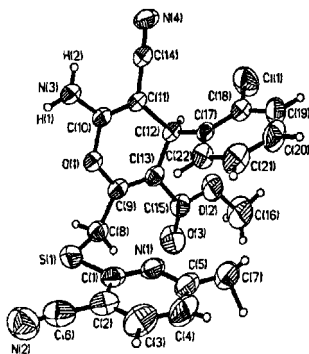


$R = \text{H, CH}_3, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ .  $R^1 = \text{H, CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H, CH}_3, \text{OH, 2-C}_4\text{H}_9, 4\text{-C}_4\text{H}_9, \text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_n, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2, n = 3-6$ .  $R^3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7$ .  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5, 3\text{-C}_4\text{H}_9, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-I-C}_6\text{H}_4, 2\text{-C}_4\text{H}_9, 4\text{-C}_2\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-(OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5\text{)-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 2\text{-(5-NO}_2\text{-C}_4\text{H}_2\text{S)}, 3,5\text{-(Cl}_2\text{O)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2\text{-(5-NO}_2\text{-C}_4\text{H}_2\text{S)}, 3\text{-C}_3\text{H}_7, 2\text{-Cl-5-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 4\text{-(COOCH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{-4,5-(OCH}_2\text{O)-C}_6\text{H}_2, 2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ .

Следует отметить, что в присутствии арилметилмалононитрилов 5 межмолекулярная реакция Михаэля доминирует над внутримолекулярной циклизацией по Торпу-Циглеру, приводящей к тиенопиридинам. При этом, обе реакции в присутствии оснований протекают как нуклеофильное присоединение  $\text{SH}$ -кислоты к  $\text{sp}$ - или  $\text{sp}^2$ -гибридным атомам углерода (соответственно к  $\text{C}=\text{N}$  и  $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$ ).

Пиранопиридины 71 были получены по упрощенным методикам трехкомпонентной реакцией пиридилтиоацетоуксусных эфиров 59, соответствующего ароматического альдегида 1 и малононитрила 68 в этаноле в присутствии основания (метод В); реакцией пиранов 72 с пиридин-2(1H)-тионами 4 в

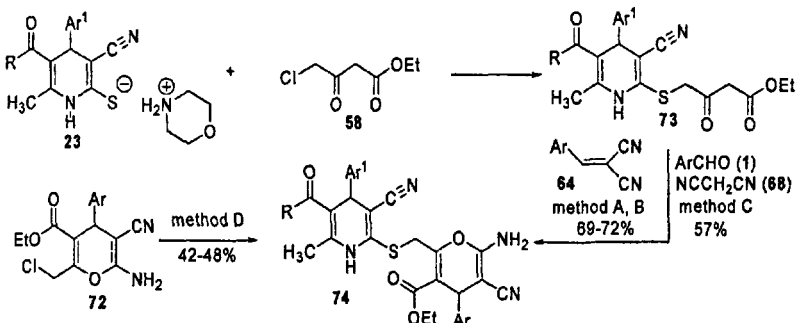
ДМФА в присутствии КОН (метод С), а также многостадийной реакцией, осуществленной в одном реакторе по методу D. Эфиры 59 генерировали взаимодействием пиридинтионов 4 и эфиров 58 в этаноле (или метаноле) в присутствии эквимольного количества КОН, а затем к реакционной смеси прибавляли эквимольные количества ароматического альдегида 1, малононитрила 68 и каталитическое количество триэтиламина.



С целью подтверждения строения соединений 71 проведено рентгеноструктурное исследование 6-амино-4-(2-хлорфенил)-5-циано-3-метоксикарбонил-2-(3-цианопиридин-2-ил)метил)-4*H*-пирана.

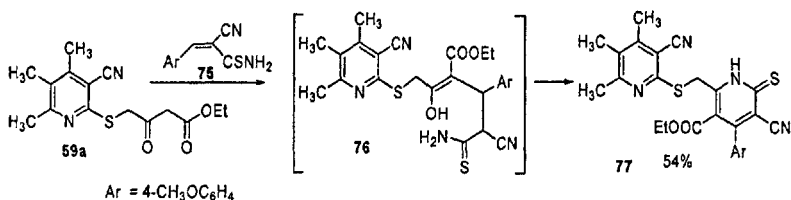
Подобные превращения были изучены нами на гидрированных пиридинах. В этом случае пиридиновый цикл не

дегидрируется и были получены 2-(6-амино-3-карбэтокси-5-циано-4*H*-пиран-2-илметилентиио)-3-циано-1,4-дигидропиридины 73. Поскольку выделение в чистом виде и работа со смолообразными эфирами 73 затруднена и приводит к снижению выхода конечных соединений, возможна генерация эфиров 73 в реакционной смеси и далее, без выделения, введение их в реакцию с нитрилами 64 (метод В), или с эквимольными количествами альдегида 1 и малононитрила 68 (метод С).



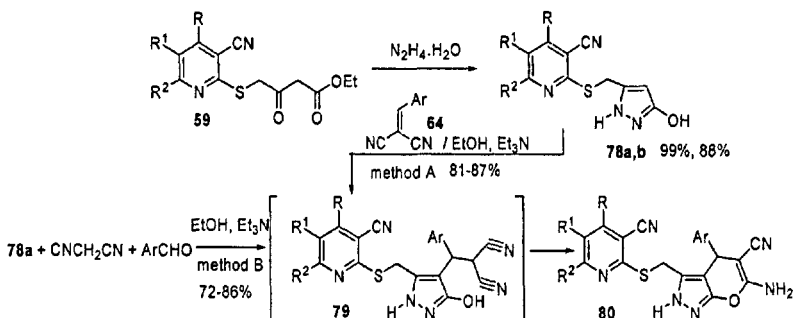
R = OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Ar = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. Ar<sup>1</sup> = 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, 4-(CH<sub>3</sub>OOO)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>.

Аналогично, межмолекулярная реакция эфира 4-(пирид-2-илтио)-ацетоуксусной кислоты 59а с 4-метоксибензилиденцианоуацетамидом 75 протекает через аддукт Михаэля 76 и приводит к пиридин-2(1*H*)-тиону 77.



#### 2.5.4. Синтез 6-амино-4-арил-5-циано-3-(3-цианопиридил-2-тиометил)-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразолов и их гидрированных аналогов.

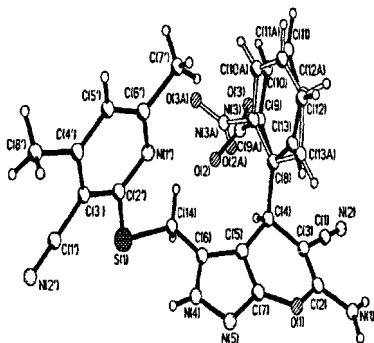
Наличие в молекулах эфиров 4-(3-цианопиридил-2-тио)ацетоуксусной кислоты 59 помимо нуклеофильных центров таких электрофильных центров, как карбонильные атомы углерода побудило нас использовать их в реакции с гидразином для получения 2-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-илметилтио)пиридинов 78а,б.



78: R = R<sup>2</sup> = Cl<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H (a); R = H R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (b).

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S.

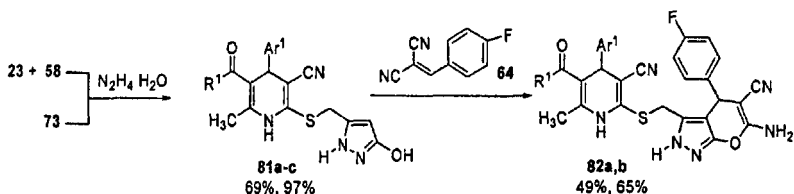
Соединения 78 мы использовали в реакции с арилиденмалонитрилами 64 для синтеза неизвестных ранее пирано[2,3-с]-пиразолов 80 (метод А), которые также были получены трехкомпонентной реакцией пиразола 78а, малонитрила 68 и соответствующих альдегидов 1 (метод В).



Рентгеноструктурным исследованием подтверждено строение 6-амино-3-(4,6-диметил-3-цианопиридил-2-тиометил)-4-(2-нитрофенил)-5-циано-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразола **80a**.

2-(Пиразолил-5-метилтио)-1,4-дигидропиридины **81**, полученные аналогично из гидрированных пиридинов, были использованы для синтеза

пиразолопиранов **82**. Пиразол **81b** представляет собой смолистое вещество, которое было использовано в синтезе целевого соединения **82b** без очистки.



**81, 82:** Ar<sup>1</sup> = 3-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup> = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); Ar<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>OOC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**b**), Ar<sup>1</sup> = 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, R<sup>1</sup> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**c**).

Таким образом, установлено, что 3-цианопиридилтиоацетоуксусные эфиры, имеющие несколько высокореакционноспособных центров, являются удобными реагентами для региоселективного синтеза функционально замещенных гетероциклов.

## ВЫВОДЫ

1. На основе *α*-метил(метилен)карбонильных соединений, этил трифторацетата и цианотиоацетида разработан региоселективный, одnoreакторный способ синтеза 4-трифторметилзамещенных-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов, не требующий предварительного синтеза и выделения трифторметил-1,3-дикетонов.



2. Установлена зависимость реакций альдегидов, эфиров ацетоуксусной кислоты и цианоацетамида от природы основного катализатора. Реакция с морфолином приводит к образованию 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов, реакция с пиперидином - к 4,5-*транс*-5,6-*транс*-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатам.
3. Установлено, что в каскадных реакциях 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов и 4-хлорацетоуксусного эфира или хлорацетилуретана высокая региоселективность образования тиенобипиридинов или пиридопиридинопиридинов достигается за счет строгой последовательности протекания реакций по схеме:  $S_N2 \rightarrow$  Торп-Циглер  $\rightarrow$  Торп-Гуарески.
4. Разработаны методы синтеза ранее неизвестных гетероциклических систем:
  - пиранопиридопиридинопиридинов на основе гидроксизамещенных тиенобипиридинов, альдегидов и малонитрила и пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-с][1,5]бензодиазочина на основе 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона и 2-бензоил-1-хлорацетиламина.
5. В результате изучения реакционной способности полидентных эфиров 4-(3-цианопиридил-2-тио)ацетоуксусной кислоты установлено, что
  - в реакциях с участием нуклеофильных центров  $CH_2S$  и  $CH_2COOR$  в случае внутримолекулярной циклизации реализуется реакция Торпа-Циглера с образованием пятичленного гетероцикла, а в присутствии я-дефицитных цианоэтиленов доминирует межмолекулярная реакция с образованием пиридинтиометилен-4*H*-пиранов и пиридинтиометилен-пиридин-2(1*H*)-тионов;
  - в реакциях с гидразином реализуется направление, связанное с присутствием в молекуле электрофильных центров, которое приводит к получению 2-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-илметилтио)пиридинов и на их основе 6-амино-4-арил-5-циано-3-(3-цианопиридил-2-тиометил)-2,4-дигидропирано-[2,3-с]пиразолов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Громова А.В. Эфиры 4-(3-цианопиридил-2-тио)ацетоуксусной кислоты в синтезе гетероциклов. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2003, № 10, 2069-2080.

2. Родиновская Л.А., Громова А.В., Шестопалов А.М., Нестеров В.Н. Синтез 6-амино-4-арил-2,4-дигидро-3-(3-цианопиридил-2-тиометил)-5-цианопирано[2,3-с]пиразолов и их гидрированных аналогов. Молекулярная структура 6-амино-2,4-дигидро-3-(4,6-диметил-3-цианопиридил-2-тиометил)-4-(2-нитрофенил)-5-цианопирано[2,3-с]пиразола. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2003, № 10, 2091-2096.
3. Шестопалов А.М., Никишин К.Г., Громова А.В., Родиновская Л.А. Одностадийный синтез 4,6-диарил-3-цианопиридин-2(1//)-тионов и на их основе замещённых тиено[2,3- $\epsilon$ ;4,5- $b$ ]дипиридинов и пиридо[3',2':4,5]гиено[3,2- $\wedge$ ]пиримидинов. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2003, № 10, 2087-2090.
4. Шестопалов А.А., Громова А.В., Родиновская Л.А., Никишин К.Г., Литвинов В.П., Шестопалов А.М. Одностадийный синтез 6-метил-4-тиенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридин-2(1H)-тионов и аннелированных гетероциклов на их основе. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2004, № 10, 2252-2253.
5. Gromova A.V., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. The new method of synthesis of substituted trifluoromethyl pyridine-2(1H)-thiones and their use in one-step synthesis of annelated heterocycles. *9<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*. Tatranska Loranica, Slovak Republic, 2002, PO-41, P. 115.
6. Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Gromova A.V., Shestopalov A.A. Three-component condensation of cyanothioacetamide, aldehydes and ketones - one-step synthesis of 3-cyanopyridine-2(1H)-thiones and their hydrogenated analogues. *2<sup>nd</sup> International Conference On Multi Component Reactions, Combinatorial And Related Chemistry*. Genova, Italy, 2003, P-30, P. 82.
7. Shestopalov A.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.A., Gromova A.V. Cross-reactions of carbonyl compounds, CH-acids and derivatives of cyanoacetic acid. *2<sup>nd</sup> International Conference On Multi Component Reactions, Combinatorial And Related Chemistry*, Genova, Italy, 2003; P-32, P.84.
8. Gromova A.V., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. One-step Method of synthesis of substituted trifluoromethylpyridines and annelated systems on their basis. *2<sup>nd</sup> International Conference On Multi Component Reactions, Combinatorial And Related Chemistry*, Genova, Italy, 2003; P-33, P. 85.

A. Yung-

Принято к исполнению 23/11/2004  
Исполнено 24/11/2004

Заказ № 482  
Тираж. 100 экз

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900  
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93  
(095) 747-64-70  
(095) 318-40-68  
[www autoreferat ru](http://www.autoreferat.ru)

№26353