

На правах рукописи

*Литинов Михаил Михайлович*



**3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН-2-ИЛАРИЛ(АЛКИЛ)-  
МЕТАНОНЫ В СИНТЕЗЕ АННЕЛИРОВАННЫХ АЗОЛОВ, АЗИ-  
НОВ, ОКСАЗИНОВ И РОДСТВЕННЫХ ИМ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Краснодар – 2006

Работа выполнена в Кубанском государственном технологическом университете

Научный руководитель: доктор химических наук, старший научный сотрудник Кайгородова Елена Алексеевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор Косулина Татьяна Петровна  
кандидат химических наук, доцент Пушкарева Кира Степановна

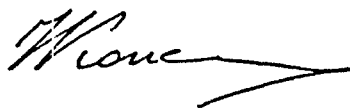
Ведущая организация: Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

Защита состоится 21 ноября 2006 г. в 14<sup>40</sup> на заседании диссертационного совета Д 212.100.01 в Кубанском государственном технологическом университете по адресу: 350072, г. Краснодар, ул. Красная, 135, ауд. 174

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кубанского государственного технологического университета по адресу: 350072, г. Краснодар, ул. Московская, 2, корпус А.

Автореферат разослан 19 октября 2006 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
к.х.н., доцент



Кожина Н.Д.

## Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Одним из интенсивно развивающихся направлений в химии гетероциклических соединений является синтез веществ, содержащих в своем составе аннелированные гетероциклы. Наличие в одной молекуле различных по природе гетероциклов приводит к появлению у аннелированных гетероциклических соединений различных видов биологической активности и других ценных свойств. Так, пиридопиримидины проявляют антигистаминные, антианафилактические и противомикробные свойства. Пиридопиримидины обладают антиаллергическим, а пиридопиримидины – противомикробным действием.

3-Аминопиридо[2,3-*b*]пиридин-2-иларил(алкил)метаноны, содержащие в вицинальном положении электронодонорную аминогруппу и электроноакцепторную карбонильную группу, являются классическим примером прекурсора для аннелирования других гетероциклов по связи *d*, что открывает путь для конструирования сложных гетероциклических систем: аннелированных азолов, азинов, оксазинов и родственных им соединений и изучения их свойств.

В отличие от других 2-замещенных 3-аминопиридо[2,3-*b*]пиридинов 2-ацилпроизводные являются недостаточно изученными. Вместе с тем, их синтез хорошо разработан, прост в исполнении и не требует специального оборудования. Поэтому исследование химических трансформаций 3-ами-

нотиено[2,3-*b*]пиридин-2-иларил(алкил)метанонов в конденсированные гетероциклические системы представляет собой актуальную задачу.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР НИИ ХГС КубГТУ, проводимой по тематическому плану Министерства науки и образования РФ: «Создание теории и разработка новых методов направленного синтеза O-, N-, S-содержащих полифункциональных соединений, перспективных для химии биологически активных веществ с избирательными свойствами», а также по теме кафедры органической химии КубГТУ 04.39.1 «Химический дизайн новых конденсированных гетероциклических систем с целью создания физиологически активных веществ с направленным биологическим действием».

**Целью настоящей работы является:**

- систематическое исследование химических свойств 3-аминонотиено[2,3-*b*]пиридин-2-иларил(алкил)метанонов и продуктов их превращений;
- разработка методов синтеза ацилированных с тиено[2,3-*b*]пиридинами азолов, азинов, оксазинов и родственных им соединений;
- изучение физико-химических и спектральных характеристик синтезированных соединений;
- поиск биологически активных веществ.

**Научная новизна:**

- Оптимизирована методика ацилирования 3-аминонотиено[2,3-*b*]пиридин-2-иларил(алкил)метанонов хлорангидами карбоновых кислот,

позволяющая получать продукты ацилирования с выходами до 95 % и на основе последних разработаны эффективные и рациональные методы синтеза производных ранее не описанных рядов 2-замещенных тиено[2,3-*b*]пиридинов: 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидо-, 2-бутилимино(арил)метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов и продуктов восстановления последних, а также пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов, содержащих в положении 4 ароматический заместитель.

- Впервые при взаимодействии 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил-фенилметанонов с гидразингидратом наряду с пиразоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинами зафиксировано образование тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диамина.

- Исследовано поведение 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов под действием минеральных кислот и разработаны методы синтеза получены 4*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-[1,3]оксазинов и 2-алкокси(фенил)метил-3-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов.

- Найден новый подход к синтезу дипиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*:3,2-*d*]пиридинов, основанный на взаимодействии карбоновых кислот и 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов.

- Обнаружена новая реакция образования тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диамина взаимодействием 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов с гидразингидратом. Исследована реакцион-

ная способность аминогрупп в положении 2 и 3 тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов в реакциях с монокарбонильными и 1,3-дикарбонильными соединениями, ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот.

- Методом ЯМР  $^1\text{H}$  установлено наличие кольчато-цепной таутомерии в ряду продуктов взаимодействия тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов и ароматических альдегидов.

**Практическая ценность:** Разработаны препаративные методы синтеза пиразолов, пиримидинов, оксазинов, аннелированных по связи *d* с тиено[2,3-*b*]пиридинами, и родственных им соединений, а также дипиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*:3,2-*d*]пиридинов. Методы просты по экспериментальному исполнению и могут быть легко масштабированы.

Синтезированные тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диамины могут быть использованы в качестве исходных соединений для дальнейших превращений.

В процессе выполнения настоящей работы было синтезировано 94 не описанных в литературе соединения. В ряду 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов обнаружены соединения являющиеся эффективными рострегуляторами.

По результатам выполненных исследований в рамках НТП «Научные исследования высшей школы в области химии и химической продукции» Минобразования РФ разработаны лабораторные методики и оформлена научно-техническая документация на 2 новых химических реактива.

**Апробация работы:** Результаты диссертационной работы были представлены на Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста (МГУ, Москва, Россия, 2005), на Международной конференции «Advanced Science in Organic Chemistry» (Судак, Крым, Украина, 2006) и XLI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (РУДН, Москва, 2005), на Всероссийской конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (АГУ, Астрахань, 2006).

**Публикации:** По теме диссертации опубликованы 2 статьи и 3 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

**Объем и структура работы:** Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста, включая 32 таблицы, 15 рисунков, и состоит из введения, аналитического обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 97 наименований и 4 приложений.

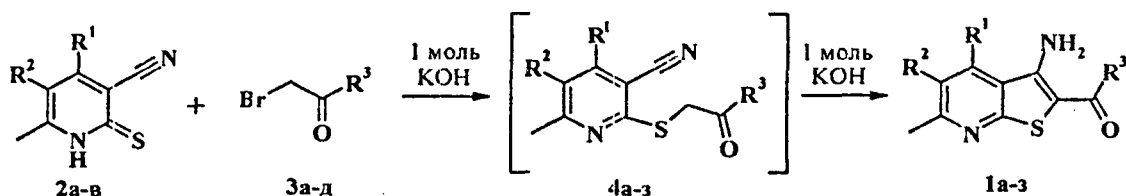
### **Основное содержание работы**

#### **1 Синтез и химические реакции 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил-арил(алкил)метанонов**

3-Аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-иларил(алкил)метаноны 1 являются полифункциональными соединениями и использованы нами в качестве ба-

зовых для создания перспективных биологически активных веществ и полупродуктов для тонкого органического синтеза.

Соединения 1 получают алкилированием 2-тиоксо-1,2-дигидро-3-пиридинкарбонитрилов 2а-в  $\alpha$ -галогенметилкетонами и последующей циклизацией S-алкилпроизводных по Торпу-Циглеру в присутствии основания с выходами более 70 %.




1а-в, 2а,б, 4а-в R<sup>1</sup> = Me; 1г-з, 2в, 4г-з R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OMe;

1а,б,г-з, 2а,в, 4а,б,г-з R<sup>2</sup> = H; 1в, 2б, 4в R<sup>2</sup> = Cl;

1а,в,д, 3а, 4а,в,д R<sup>3</sup> = Ph; 1б,ж, 3б, 4б,ж R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Br(3)OMe(4);

1г, 3в, 4г R<sup>3</sup> = Me; 1е, 3г, 4е R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br(4);

1з, 4з R<sup>3</sup> = ; 3д R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>Br\*

Соединения 1б,в,ж получены нами впервые.

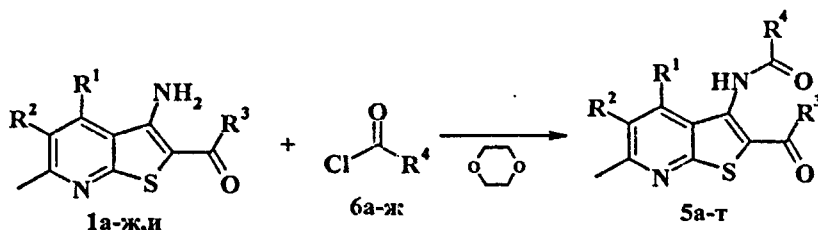
Наличие сопряжения между амино- и карбонильной группами соединений 1 затрудняет их использование в органическом синтезе. Для активизации электрофильных свойств карбонильной группы этих веществ проведено их ацилирование галогенангидридами карбоновых кислот и оптимизирована методика получения *N*-ацилпроизводных. Найдены оптимальные условия проведения реакции: растворитель – 1,4-диоксан, соот-

\* в случае использования 1,3-дибромацетона 3д требуется двукратное количество пиридинтиона 2в




ношение субстрата и реагента – 1:1,05 соответственно, без применения основания для связывания HCl. При этом выходы соединений **5а-г** достигают 95 %, что выше для описанных в литературе соединений **5е,л** приблизительно на 10-20 % [1-3,5].

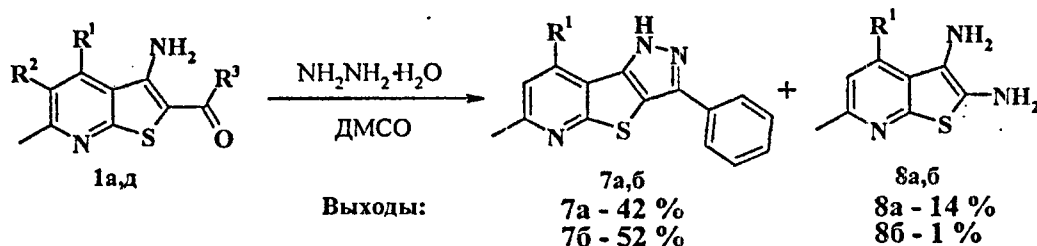
Химические реакции соединений **5** рассмотрены в разделе 2.



**5а-г**  $R^1 = \text{Me}$ ; **5д-т**  $R^1 = \text{CH}_2\text{OMe}$ ; **5а-в,д-г**  $R^2 = \text{H}$ ; **5г**  $R^2 = \text{Cl}$ ; **5а-г,е-п**  $R^3 = \text{Ph}$ ;  
**5д**  $R^3 = \text{Me}$ ; **5р**  $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br}(4)$ ; **5с**  $R^3 = \text{C}_6\text{H}_3\text{Br}(3)\text{OMe}(4)$ ;

**5т**  $R^3 =$  ; **5а,г-е,р-т, 6а**  $R^4 = \text{Ph}$ ; **5б,ж, 6б**  $R^4 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2(4)$ ;  
**5в,к, 6в**  $R^4 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}(2)$ ; **5з, 6г**  $R^4 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2(2)$ ;  
**5и, 6д**  $R^4 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}(4)$ ; **5л, 6е**  $R^4 = \text{Fu}$ ; **5м, 6ж**  $R^4 = n\text{-Bu}$ ;  
**5н, 6з**  $R^4 = i\text{-Bu}$ ; **5о, 6и**  $R^4 = \text{CH}_2\text{Cl}$ ; **5п, 6к**  $R^4 = \text{OPh}$

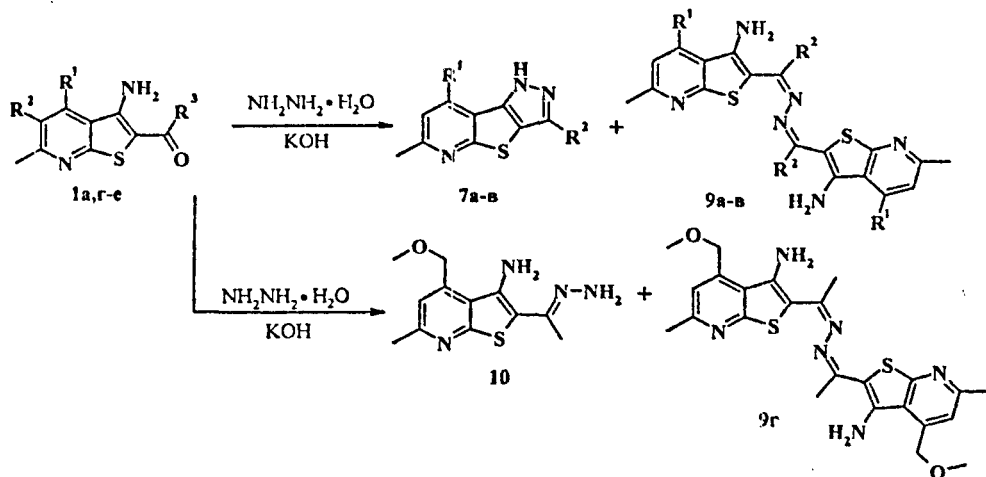
Соединения **1а,д** реагируют с гидразингидратом в ДМСО, образуя 3-арил-1*H*-пиразоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридины **7а,б**. Впервые показано, что побочными продуктами реакции являются тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диамины **8а,б**.



**7а, 8а**  $R^1 = \text{CH}_2\text{OMe}$ ; **7б, 8б**  $R^1 = \text{Me}$

Синтез соединений **7а,б** проходит в две стадии: 1) образование гидразона; 2) внутримолекулярная гетероциклизация за счет реакции  $S_N$  у атома 3-С тиофенового цикла.

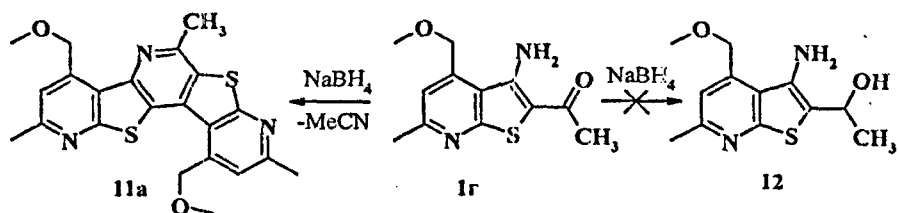
Методом ТСХ показано, что в случае длительного кипячения соединений **1а,г-е** в избытке гидразингидрата в присутствии щелочи, диамины **8а,б** в реакционной смеси не образуются. При использовании в качестве исходных **1а,д,е** реакционная масса представляет собой смесь соединений **7а-в** и бис[2-имино(арил(метил))метил-3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов] **8а-в**, которые разделяют фракционированием (выходы 30-34 и 27-33 % соответственно). В случае аминокетона **1г** вместо соответствующего пиразоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридина получен 2-(1-гидразиноэтил)-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридин-3-иламин **10**, а также соединение **9г**.



Отмечено, что особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений **7а-в** является двойной набор сигналов, соответствующий двум изомерным формам

1*H*- и 2*H*-пиразоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов. Соотношение изомеров составляет приблизительно 1:2 соответственно для 1*H* и 2*H* форм (растворитель ДМСО-*d*<sub>6</sub>, T = 295 – 298 °К)

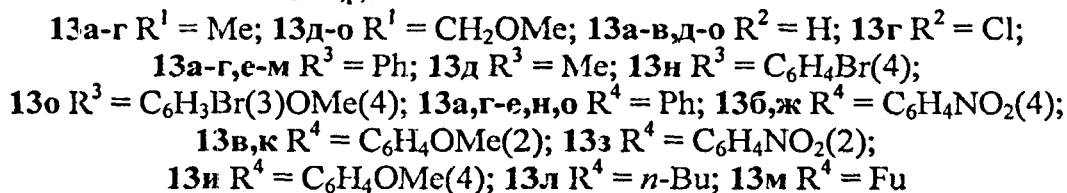
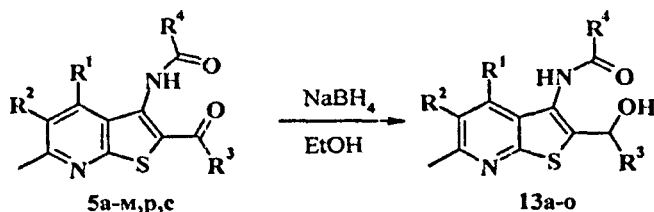
Установлено, что соединение **1г** при взаимодействии с боргидридом натрия в этаноле образует дипиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*:3,2-*d*]пиридин **11а**, но не аминспирт **12**.



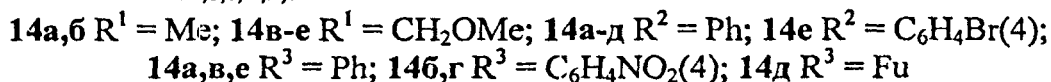
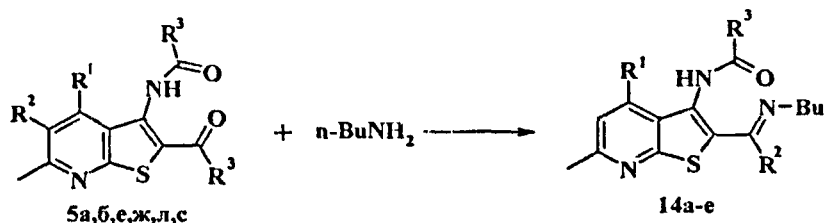
## 2 Химические свойства 2-ацил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов

Изучена реакция восстановления 2-ацил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов **5**, а также взаимодействие их с *N*-нуклеофилами: аммиаком и аминами.

Так, восстановлением карбонильной группы соединений **5а-м,р,с** боргидридом натрия в этаноле до спиртовой получены представители не описанного ранее ряда – 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов **13а-о** с выходами 75-93 % [1,3,5]. Условия проведения реакции определяются характером заместителя *R*<sup>3</sup> соединений **5**. Так, в случае ацетилпроизводного **5д** требуется поддерживать температуру в процессе реакции в пределах 5 – 10 °С, а в случае бензоилпроизводных **5а-г,е-м,р,с** соответственно 60 – 70 °С.

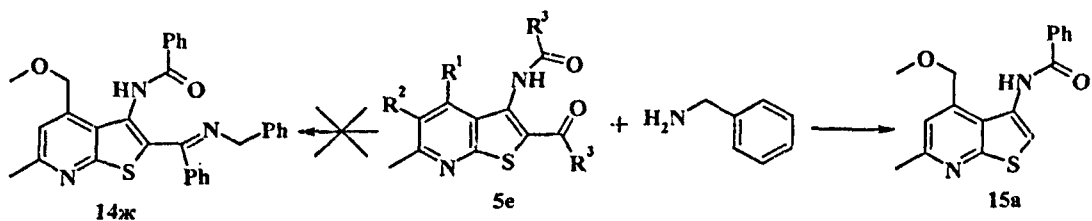


*N*-ацилпроизводные **5**, у которых электрофильные свойства карбонильной группы более ярко выражены, чем у предшественников **1**, реагируют с *N*-нуклеофилами: аммиаком и первичными алифатическими аминами. Так, взаимодействием соединений **5a,б,е,ж,л,с** с бутиламинол получены 2-бутилимино(арил)метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридин **14a-е**. Бутиламин используют и как реагент, и как растворитель. Выход продуктов **14a-е** составляет 78 - 89 %.



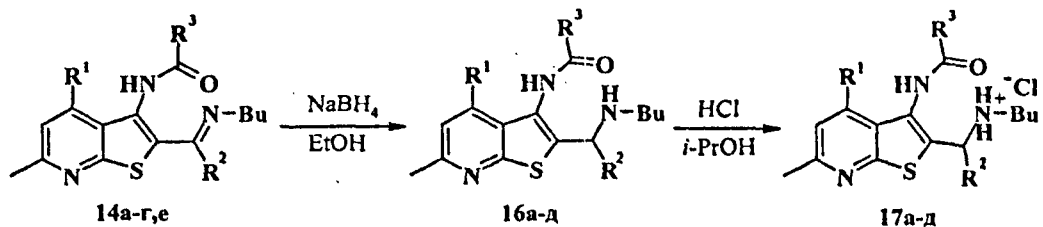
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **14a-е** наблюдается два набора сигналов соответствующих *sin*- и *anti*-изомерам в соотношении 42:58 для соединений **14a,в,д**, 33:67 для веществ **14б,г** и 23:77 для имина **14е**. Сигналы протонов стерически более напряженной *sin*-формы, смещены относительно сигналов однотипных протонов *anti*-формы в слабое поле.

По иному в аналогичных условиях идет реакция соединения **5e** с бензиламином. Из реакционной смеси выделен единственный продукт 6-метил-4-метоксиметил-3-фенилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридин **15a** с выходом 73 %:



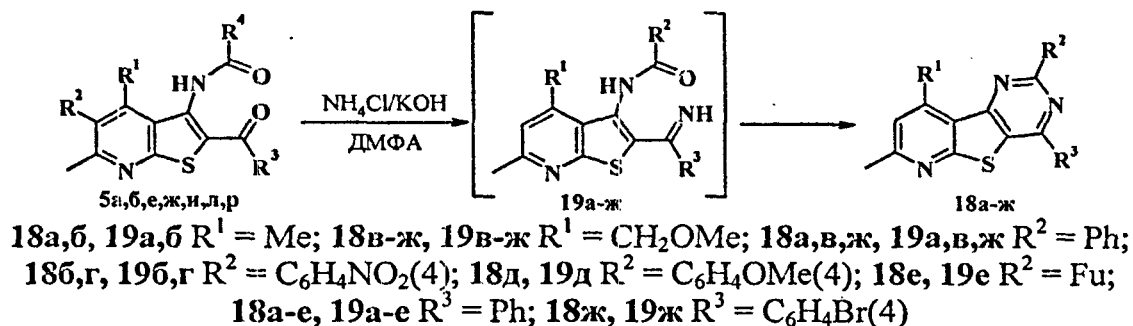
Осуществить взаимодействие соединений **5** с *tert*-бутиламином не удалось из-за стерических затруднений. С ароматическими аминами реакция веществ **5** также не идет, вероятно, вследствие их низкой нуклеофильности.

Экзоциклическая связь C = N в соединениях **14a-г,е** восстанавливается действием NaBH<sub>4</sub> в этаноле. Полученные 2-бутиламинопроизводные **16a-д** охарактеризованы в виде гидрохлоридов **17a-д** (выход более 80 %). Последние синтезированы при пропускании сухого HCl через изопропанольные растворы соединений **16**. Вещества **14a-е** и **17a-д** являются первыми представителями нового ряда производных тиено[2,3-*b*]пиридинов.



**16a,в, 17a,в** R<sup>1</sup> = Me; **16б,г,д, 17б,г,д** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OMe; **16a-г, 17a-г** R<sup>2</sup> = Ph; **16д,17д** R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br(4); **16a,в,д, 17a,в,д** R<sup>3</sup> = Ph; **16б,г, 17б,г** R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>(4)

Реакцией соединений **5а,б,е,ж,и,л,р** с аммиаком впервые синтезированы пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины **18а-ж**, содержащие в положении 4 ароматический радикал с выходами более 50 % [2].



Очевидно, реакция протекает через стадию образования 2-имино-(арил)метил-3-арилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов **19а-ж**.

### 3 Реакции 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов

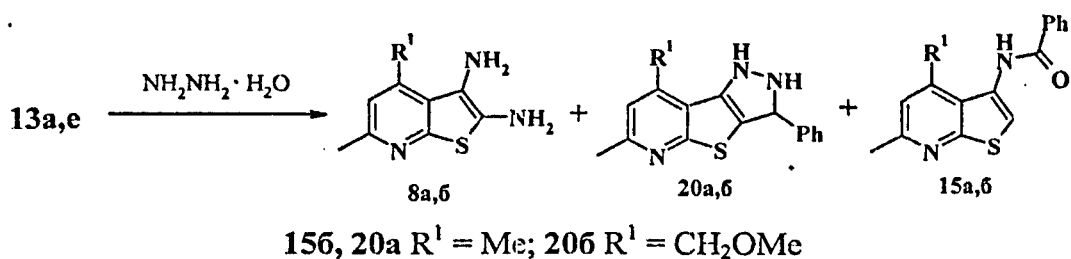
2-Гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридины использованы для синтеза пентациклических дипиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*:3,2-*d*]пиридинов, трициклических оксазинов, тиено[2,3-*b*]пиридин[2,3-*b*]диаминов и 2-алкокси(фенил)метил-3-арилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов.

Нами предприняты попытки снятия бензоильной защиты 2-гидрокси(фенил)метил-3-фенилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридина **13е** спиртовым раствором щелочи, а также этилатом натрия в этаноле. Однако, в ходе реакции было выделено исходное вещество.

Полагая, что реакция соединений **13** с гидразингидратом может

протекать неоднозначно, нами найдены оптимальные условия её проведения и исследованы продукты.

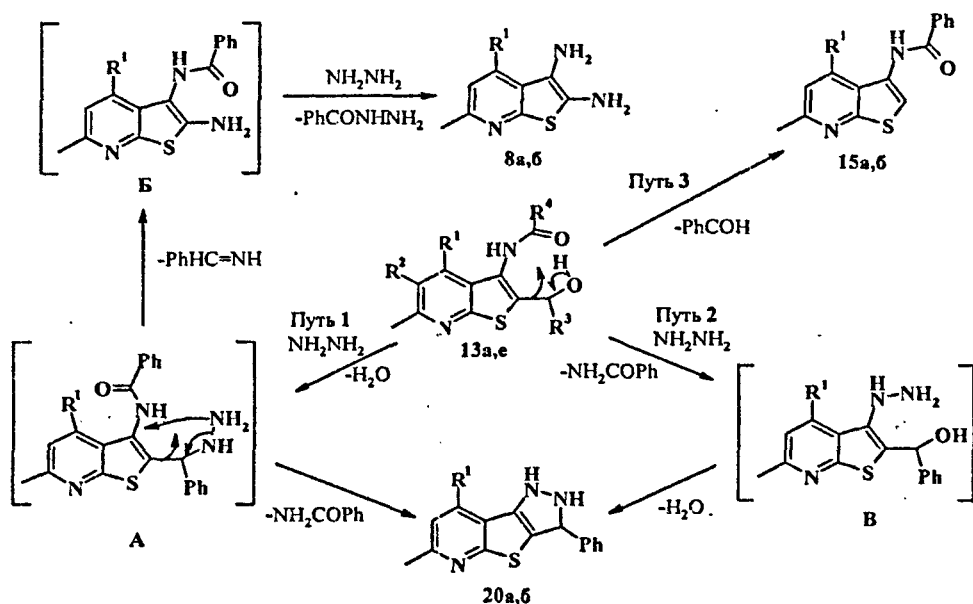
Оказалось, что взаимодействие соединений **13a,e** с гидразингидратом, взятым в качестве реагента и растворителя, приводит к тиено[2,3-*b*]-пиридин-2,3-диаминам **8a,b** с выходами более 60 %. Также выделены побочные продукты - 2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридины **20a,b** с выходами 5,6 и 2,4 % соответственно и 6-метил-4-метоксиметил-3-фенилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридин **15a** с выходом 9%. Выделить соединение **15b** в чистом виде не удалось.



Соединения **8a,b** представляют бесцветные кристаллические вещества с температурами плавления выше 160 °С, хорошо хранящиеся в плотно закрытой посуде из темного стекла.

Предложены возможные пути образования продуктов **8a,b**, **15a,b**, **20a,b**. Путь 1 – нуклеофильное замещение ОН-группы на гидразиногруппу, приводящее к интермедиату А, с последующей реакцией внутримолекулярного нуклеофильного замещения бензамидной группы у 3-С атома с образованием соединений **20a,b**, либо разрывом N-N и C-C связей, сопровождающимся миграцией NH<sub>2</sub>-группы к атому 2-С и отщеплением фенил-

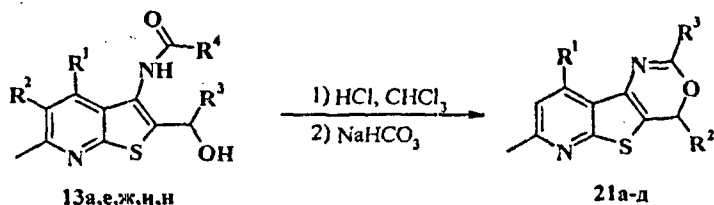
метанимина, что приводит к соединению структуры Б, последнее под действием гидразина дает диамины 8а,б.



Путь 2 - нуклеофильное замещение бензамидной группы на гидразиногруппу с последующей внутримолекулярной дегидратацией, приводящей к соединениям 20а,б. Путь 3 - миграция атома водорода к 2-С атому тиофенового цикла, разрыв С-С связи и элиминирование бензальдегида, приводящие к веществам 15а,б.

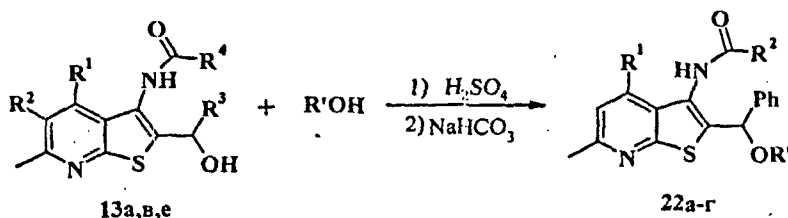
Установлено, что под действием сухого HCl в хлороформе соединения 13а,е,ж,и,н подвергаются внутримолекулярной дегидратации с образованием полученных впервые 4*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3]-оксазинов 21а-д (выход 62-76 %) [1,3,5].





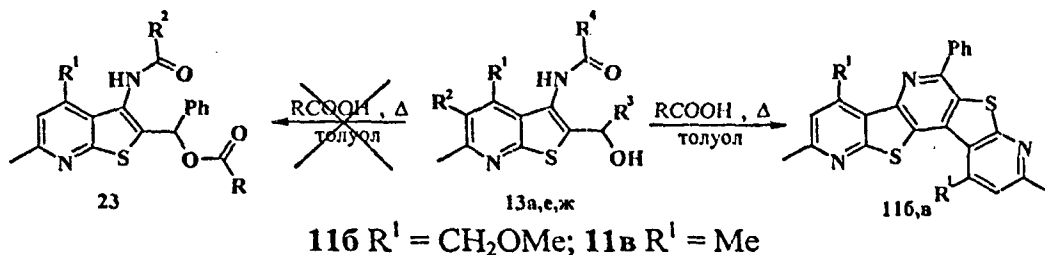
21а R<sup>1</sup> = Me; 21б-д R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OMe; 21а-г R<sup>2</sup> = Ph; 21д R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br(4);  
21а,б,д R<sup>3</sup> = Ph; 21в R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>(4); 21г R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe(4)

Если в реакционной смеси помимо метанолов 13а,в,е и минеральной кислоты (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) содержатся алифатические спирты (этанол, изопропанол), то происходит межмолекулярная дегидратация соединений 13а,в,е и алифатических спиртов и образуются 2-алкокси(фенил)метил-3-арилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридины 22а-г с выходами более 70 % [1].



22а-в R<sup>1</sup> = Me; 22г R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OMe; 22а,в R<sup>2</sup> = Ph; 22б R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe(2);  
22г R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe(4); 22а,б,г R<sup>3</sup> = Et; 22в R<sup>3</sup> = CHMe<sub>2</sub>

Неоднозначно проходит взаимодействие соединений 13а,е,ж и карбоновых кислот. В результате нами выделены дипиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*:3,2-*d*]пиридины 116,в с выходами 26-57 %, но не сложные эфиры 23.



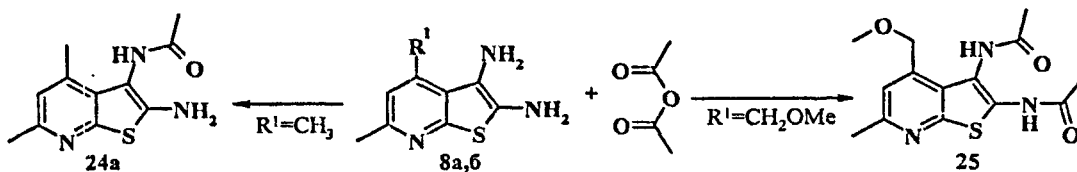
Взаимодействие 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидо-

тиено[2,3-*b*]пиридинов **13** с карбоновыми кислотами является еще одним способом получения соединений **11**.

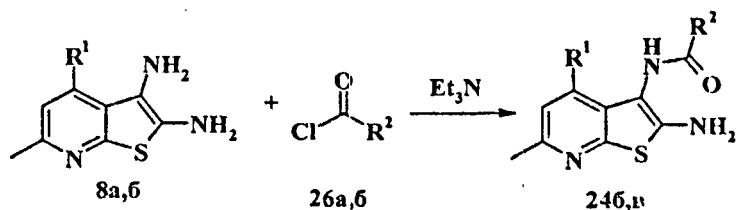
#### 4 Химические превращения тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов

Впервые проведены реакции тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов **8а,б** с электрофильными реагентами: ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, монокарбонильными и 1,3-дикарбонильными соединениями и установлено направление протекания реакций с указанными реагентами.

Показано, что характер радикала в положении 4 тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов **8а,б** определяет направление реакции **8** с уксусным ангидридом. Так, ацетилирование соединения **8а** с уксусным ангидридом приводит к продукту *N*3-ацетилирования **24а**. Соединение **8б**, содержащее в положении 4 метоксиметильный радикал, в аналогичных условиях образует *N*2,*N*3-диацетилпроизводное **25**.

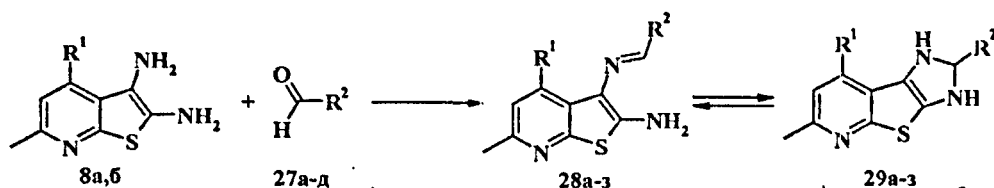


Ацилирование соединений **8а,б** хлорангидридами карбоновых кислот **2ба,б** в хлороформе при эквимольном соотношении реагентов приводит к продуктам моноацилирования **24б,в**. Во обоих случаях реакция ацилирования протекает по аминогруппе в положении 3.



246 R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OMe; 24в R<sup>1</sup> = Me; 24б, 26а R<sup>2</sup> = Et; 24в, 26б R<sup>2</sup> = *i*-Bu

Взаимодействие диаминов 8а,б с ароматическими альдегидами 27а-д приводит к паре кольчато-цепных изомеров *N*3-(1-арилметилен)тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов 28а-з – 2-арил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов 29а-з [4].



28а-г, 29а-г R<sup>1</sup> = Me; 28д-з, 29д-з R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OMe;  
 27а, 28а,д, 29а,д R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH(2); 27б, 28б, 29б R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me(4);  
 27в, 28в,е, 29в,е R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>(4); 27г, 28г,ж, 29г,ж R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe(4);  
 27д, 28з, 29з R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>(3,5)OH(2)

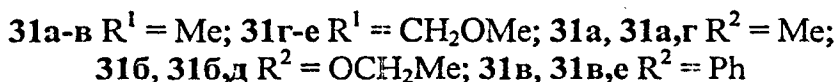
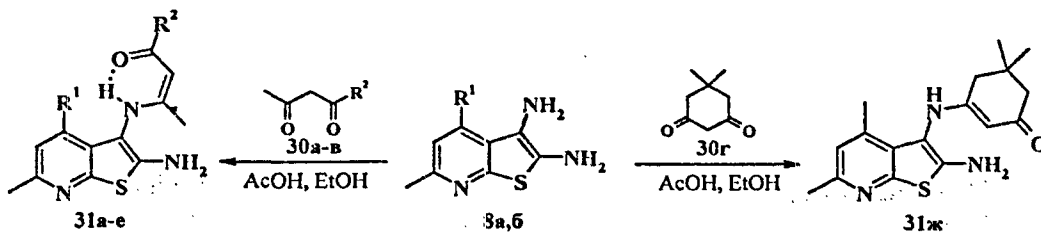
Наличие кольчато-цепных таутомеров зафиксировали методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов 28а-ж - 29а-ж имеется два набора сигналов соответствующих открытой и циклической формам.

Изучено влияние заместителя в ароматическом фрагменте и растворителя, используемого при записи спектров ЯМР <sup>1</sup>H, на смещение таутомерного равновесия пар 28а-з – 29а-з. Установлено, что донорные заместители способствуют смещению таутомерного равновесия в сторону азаметиновой формы 28, электроноакцепторные – наоборот – имидазольной 29.

В тоже время замена ДМСО- $d_6$  на  $CDCl_3$  способствует увеличению массовой доли открытой формы **28**.

Взаимодействием тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов **8а,б** с 1,3-дикарбонильными соединениями **30а-г** в присутствии уксусной кислоты получены (*Z*)-3-(2-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-3-иламино)-1- $R^2$ -2-бутен-1-оны **31а-е** и 3-(2-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-3-иламино)-5,5-диметил-2-циклогексен-1-он **31ж** [4].

Попытка замыкания diazeпинового цикла под действием серной кислоты, как катализатора приводит к осмолению реакционной среды.



На основании сопоставления спектров ЯМР  $^1H$  соединения **31ж** и соединений **31а-е** установлено, что протон NH-группы в положении 3 в соединениях **31а-е** образует водородную связь с кислородом карбонильной группы.

### 5 Возможные пути практического использования

Испытания на рострегулирующую активность некоторых синтезированных соединений проведены в проблемной научно-исследовательской лаборатории НИИ ХГС КубГТУ.

Из полученных результатов следует, что изученные препараты ряда 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-R-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов (соединения 13а,ж,и,л) в оптимальных активизирующих рост концентрациях ( $1 \cdot 10^{-4}$ - $5 \cdot 10^{-5}$  % раствор) улучшают посевные качества семян озимой пшеницы сорта Победа 50.

### ВЫВОДЫ

1. Проведены систематические исследования по модификации ацильной группы во втором положении 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов в гидроксильную, азаметиновую, аминокильную и аминогруппу и аннелированию по связи *d* тиено[2,3-*b*]пиридина пиридинового, пиримидинового, оксазинового, пиразольного и имидазольного циклов.
2. Найдена и изучена новая реакция 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-R-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов с гидразингидратом приводящая к тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминам, 3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинам и 3-фенилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинам. Предложены вероятные маршруты образования продуктов реакции.
3. Установлено, что аминогруппа в положении 3 тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов является более реакционноспособной. В реакциях с хлорангидридами карбоновых кислот и с 1,3-дикарбонильными соединениями получены исключительно продукты взаимодействия по атому азота в положении 3. При ацетилировании уксусным ангидридом об-

разуются продукт *N*3-ацетилирования и *N*2,*N*3-диацетилпроизводное в зависимости от заместителя в пиридиновом кольце исходных тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов.

4. Методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии показано, что продукты взаимодействия тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов и ароматических альдегидов существуют в растворах в виде кольчато-цепных таутомеров. Установлено, что донорные заместители в ароматическом фрагменте продукта смещают равновесия в сторону азаметиновой формы, акцепторные – имидазольной. Использование полярного растворителя способствует смещению равновесия в сторону имидазольной формы.
5. Впервые доказано образование тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диаминов при взаимодействии 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-илфенилметанолов с гидразингидратом наряду с пиразоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинами.
6. Оптимизирована методика синтеза 2-ацил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов. На основе реакций последних с аммиаком синтезированы пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины, с бензиламином выделен 6-метил-4-метоксиметил-3-фенилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридин, с бутиламином получены 2-бутилимино(арил)метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридины, восстановление которых приводит к 2-бутилимино(фенил)метил-3-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинам.
7. Установлено, что при действии минеральных кислот на 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридины в от-

сутствии нуклеофилов образуются продукты внутримолекулярной дегидратации - 4*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3]оксазины, а в присутствии нуклеофилов (алифатических спиртов) – продукты межмолекулярной дегидратации 2-алкокси(фенил)метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридины.

8. Разработана новая методика синтеза дипиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*:3,2-*d*]пиридинов реакцией 2-гидрокси(арил(алкил))метил-3-*R*-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов и карбоновых кислот.
9. Среди синтезированных соединений найдены вещества улучшающие посевные качества семян озимой пшеницы.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Липунов М.М. *N*1-[2-Гидроксиалкил(арил)метилтиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил]ариламида в синтезе 4*H*-пиридо[3',2':4,5][3,2-*d*][1,3]оксазинов и 2-алкокси(фенил)метил-3-карбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридинов / Липунов М.М., Костенко Е.С., Кайгородова Е.А., Фирганг С.И., Крапивин Г.Д. // Изв. вузов. Химия и химическая технология. – 2005. – т.48, вып. 12. – С. 81-84.
2. Липунов М.М. Синтез новых пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридинов с потенциальной биологической активностью / Липунов М.М., Бронникова Т.И., Кайгородова Е.А. // Сб. трудов Всероссийской конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых», Астрахань, АГУ. – 2006. – С.

3. Липунов М.М. 2-Гидрокси(алкил,арил)метил-3-ациламинотиено[2,3-*b*]-пиридины в синтезе конденсированных гетероциклических систем / Липунов М.М., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // Международная конф. по химии гетероцикл. соединений: Тез. докл., Москва, МГУ. – 2005. – С. 225.
4. Липунов М.М. Реакции тиено[2,3-*b*]пиридин-2,3-диамина / Липунов М.М., Бронникова Т.И., Кайгородова Е.А. // Тез. докл. Международной конференции «Advanced Science in Organic Chemistry»: Крым, Судак. – 2006. – С. 163.
5. Липунов М.М. Синтез 4*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3]-оксазинов / Липунов М.М., Бронникова Т.И., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // Материалы XLI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики химии, Москва, РУДН. – 2005. – С.103.

Подписано в печать 13.10.2006, Зак. № 1185 Тираж 100.

Типография КубГТУ, 350058, Краснодар, Старокубанская, 88/4





