

На правах рукописи



Костенко Екатерина Сергеевна

**СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ  
2-АЛКИЛТИОНИКОТИНОНИТРИЛОВ, ДИ- И ТЕТРА-  
ГИДРОПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ  
И 2-ГЕТАРИЛТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

30 ЯНВ 2009

Краснодар – 2008

Работа выполнена в Кубанском государственном технологическом  
университете

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

Официальные оппоненты: доктор химических наук  
Стрелков Владимир Денисович

кандидат химических наук, доцент  
Пушкарева Кира Степановна

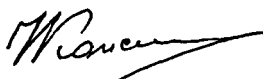
Ведущая организация: Ставропольский государственный университет

Защита состоится 17 февраля 2009г. в 14:30 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: г. Краснодар,  
ул. Московская, 2, корпус А.

Автореферат разослан «\_\_» января 2009г.

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



Кожина Н.Д.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Среди аннелированных пиридинов в последние годы широкое распространение получили тиенопиридины. Наиболее известными из них являются производные тиено[2,3-*b*]-пиридинов, проявляющие иммуномоделирующее, противовоспалительное, противовирусное, нейротропное, анальгетическое, антиаллергическое, противоопухолевое, противомикробное, антибактериальное, рострегулирующее действия. Доступность исходного сырья, большой синтетический потенциал тиено[2,3-*b*]пиридинов, делает их привлекательными объектами для тонкого органического синтеза. Особый интерес представляют мало изученные реакции замещенных тиено[2,3-*b*]пиридинов и полученных на их основе дигидропиридотиенопиримидинов с никелем Ренея, которые открывают путь к различным гетероциклическим системам. Последние могут являться перспективными БАВ. В этой связи разработка методов синтеза новых замещенных и аннелированных пиридинов, изучение их химических свойств является актуальной задачей.

Работа является частью плановых исследований кафедры органической химии КубГТУ 04.39.1 «Химический дизайн новых конденсированных гетероциклических систем с целью создания физиологически активных веществ с направленным биологическим действием» (номер госрегистрации 01200509784).

**Цель работы** заключалась в оптимизации методов синтеза новых 2-алкилтионикотинитрилов, ди- и тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено-[3,2-*d*]пиримидин-4-онов и 2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридинов; исследовании трансформаций 3-амино-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов и 2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридинов под действием никеля Ренея в замещенные и аннелированные пиридины; систематическом изучении реакционной способности 3-амино-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено-[3,2-*d*]пиримидин-4-онов и 2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридинов при взаимо-

действии их с электрофильными реагентами (уксусным ангидридом, галогенангидридами карбоновых кислот, 2,5-диметокситетрагидрофураном), а для 3-амино-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов ещё и с формамидом; поиске путей практического использования синтезированных веществ.

**Научная новизна.** Синтезирован широкий ряд новых 2-алкил(арил, гетарил)-3-амино(алкил)-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов. На основе реакций 3-амино-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов с электрофильными реагентами: альдегидами, 2,5-диметокситетрагидрофураном, уксусным ангидридом синтезированы соответственно арилметилиден-, 3-(1-пирролил)-, диацетилпроизводные, с формамидом получены пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин и 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны.

Впервые исследована реакция 3-амино-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов с никелем Ренея, в ходе которой наблюдалась восстановительная десульфуризация тиофенового цикла и расщепление N-N-связи. Впервые получены 4-(3-пиридил)-1,6-дигидро-6-пиримидиноны и 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны.

Осуществлен синтез новой гетероциклической системы – 6,8,12b,13-тетрагидропиридо[3'',2'':4',5']тиено[3',2':4,5]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-6,8-диона путем взаимодействия 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды с *o*-формилбензойной кислотой за одну синтетическую стадию.

Обнаружено, что реакция 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды с 3-формил-1*H*-2-индолкарбоновыми кислотами в спирте заканчивается образованием 2-(4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4',5']тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)-1*H*-3-индолкарбоновых кислот.

Найдены условия (кипячение в AcOH) получения 2-(4-оксо-3,4-дигидропиридо[3',2':4',5']тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)бензойных кислот при

взаимодействии (1*H*-бензимидазол-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-аминов с *o*-формилбензойными кислотами.

Впервые осуществлен синтез новых 3-амино-2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих изоксазольный, оксадиазольный, пиридиновый, три-азинный, хиназолиновый фрагменты. На их основе получены моно- и ди-ацилпроизводные, а также 3-(1-пирролил)-2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридины.

В результате изучения реакции 2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридин-3-аминов с никелем Реня разработаны методы направленного синтеза новых гетероциклических соединений: 4-аминотиено[2,3-*b*;4,5-*b*]дипиридина и 5-(4-аминопиридин-2-ил)пиридина при введении в реакцию 2-(3-изоксазоллил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-аминна; 3-(3-пиридил)-3-(1-пирролил)пропанамида при использовании в качестве исходного соединения 5-(3-(1-пирролил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-тиона.

Оптимизированы методики синтеза 2-(2-пропинилсульфанил)никотинитрилов, что дало возможность повысить их выход.

**Практическая значимость.** В результате проведенных исследований на основе доступных 2-алкилтионикотинитрилов разработаны препаративные методы синтеза производных 2-алкилтионикотинитрилов, ди- и тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов, 2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридинов и 3-замещенных пиридинов.

Проведённые биологические испытания позволили выявить ряд соединений, обладающих рострегулирующей и антибактериальной активностью.

**Апробация работы.** Отдельные результаты работы докладывались и обсуждались на Всероссийской научно-технической конференции «Коршуновские чтения» (Тольятти, 2005), Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов»

(Черноголовка, 2006), Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006), Четвертой Евразийской конференции по гетероциклической химии (Салоники, Греция, 2006), Восьмой региональной научно-практической конференции молодых ученых «Научное обеспечение агропромышленного комплекса» (Краснодар, КубГАУ, 2006).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

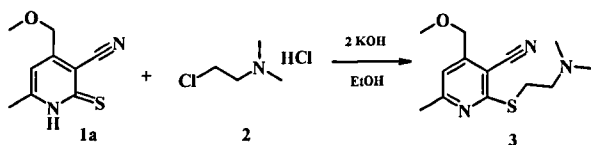
**Объем и структура.** Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, содержит 28 таблиц, 6 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, 4 глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 114 наименований и 3 приложений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

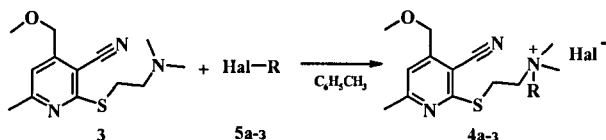
В качестве исходных соединений были выбраны доступные 2-тиоксо-1,2-дигидро-3-пиридинкарбонитрилы **1**, реакционная способность которых позволяет осуществлять синтез ценных 2-алкилтионикотинонитрилов, продуктов их изомеризации по Торпу-Циглеру 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридинов, а также три- и полициклических систем.

### 1. Синтез и реакции 2-алкилтионикотинонитрилов

Наиболее приемлемый метод синтеза 2-алкилтионикотинонитрилов – алкилирование 2-тиоксо-1,2-дигидро-3-пиридинкарбонитрилов  $\alpha$ -галогеналканами в присутствии эквивалентных количеств щелочи. Так, реакция 6-метил-4-метоксиметил-2-тиоксо-1,2-дигидро-3-пиридинкарбонитрила **1a** с гидрохлоридом 2-хлорэтил(диметил)амин **2** в этаноле в присутствии гидроксида калия при комнатной температуре приводит к образованию 2-(2-диметиламиноэтилсульфанил)метилникотинонитрила **3** (выход 50%).



Растворимость химических соединений в воде является важной характеристикой и облегчает их дальнейшее использование в качестве потенциальных биологических активных веществ. Наличие в молекуле соединения **3** фрагмента третичного амина позволило осуществить синтез солей аммония **4а-з**, которые могли оказаться водорастворимыми. Соли **4а-з** получены взаимодействием толуольного раствора соединения **3** с газообразным бромоводородом (соединение **5а**) или  $\alpha$ -галогеналканами (соединения **5б-з**). Выход солей **4а-з** – 48-66%.



**5а-д** Hal=Br; **5е-з** Hal=Cl; **4а, 5а** R=H; **4б, 5б** R=CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

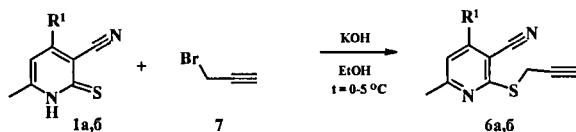
**4в, 5в** R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4); **4г, 5г** R=CH<sub>2</sub>C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **4д, 5д** R=CH<sub>2</sub>C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br(4);

**4е, 5е** R=CH<sub>2</sub>C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **4ж, 5ж** R=CH<sub>2</sub>C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>(2);

**4з, 5з** R=CH<sub>2</sub>C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>(2)

Растворимость соединений **4** в воде резко падает при увеличении молекулярной массы радикала R. Хорошо растворяются в воде соединения **4а,б**. Вещества **4е-з** практически не растворяются в воде.

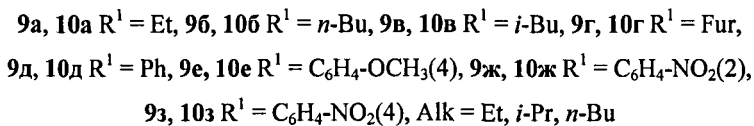
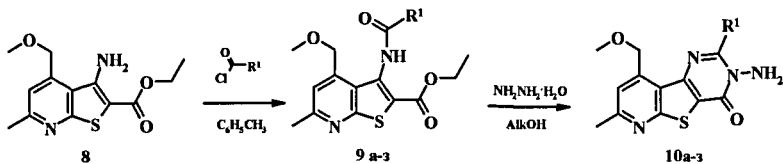
Оптимизирована методика синтеза 2-(2-пропинилсульфанил)-никотинонитрилов **6**. Алкилированием 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **1а,б** с 3-бром-1-пропином **7** в присутствии 1 моль KOH в этаноле при температуре 0-5 °С синтезированы 2-(2-пропинилсульфанил)никотинонитрилы **6а,б** с выходом 85-87%. Понижение температуры на 15-20 °С позволило повысить выход продуктов соответственно на 12% и 23% по сравнению с описанными в литературе методиками их синтеза.



Соединения 6а,б являются перспективными полупродуктами для тонкого органического синтеза.

## 2. Синтез и реакции 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено- [3,2-*d*]пиримидин-4-онов

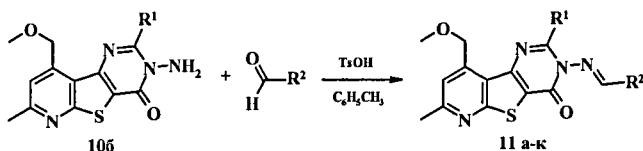
Широкий ряд новых 2-алкил(арил, гетарил)-3-амино-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов 10, перспективных БАВ и прекурсоров для тонкого органического синтеза, получен двустадийным синтезом. Реакцией этил 3-аминотиенопиридинкарбоксилата 8 с хлорангидридами карбоновых кислот в толуоле получают амиды 9а-з (выход 56-94%). Кипячение последних в спирте с пятикратным избытком гидразингидрата приводит к замыканию пиримидинового цикла и образованию соединений 10а-з (выход 42-84%). Такой подход позволяет варьировать заместители в положении 2 путем использования различных галогенангидридов карбоновых кислот на первой стадии. Применение в качестве растворителя одного из спиртов (EtOH, *i*-PrOH, BuOH) обусловлено различной растворимостью исходных амидов и скоростью образования конечных продуктов реакции циклизации.



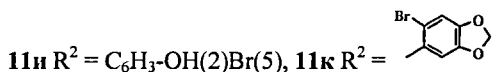


Соединения **10** использованы в качестве объектов для изучения биологической активности и исследования их реакционной способности.

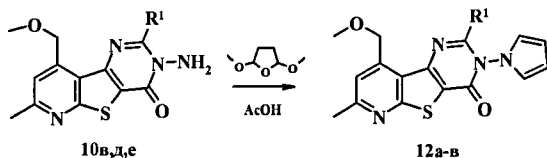
Азометины **11а-к** синтезируют реакцией 3-аминопиримидинона **10б** с ароматическими альдегидами в толуоле в присутствии *p*-TsOH (азеотропная отгонка воды). Выход соединений **11а-к** составляет 66-98%.



**10b, 11а-к**  $R^1 = n\text{-Bu}$ , **11а**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me}(4)$ , **11б**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(4)$ ,  
**11в**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-OC}_2\text{H}_5(4)$ , **11г**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2(4)$ , **11д**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-NHCOCH}_3(4)$ ,  
**11е**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-N}(\text{CH}_3)_2(4)$ , **11ж**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_3\text{-Cl}_2(3,4)$ , **11з**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-Br}(4)$ ,

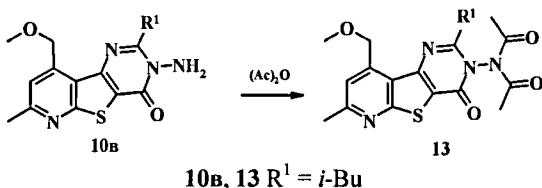


Установлено, что 3-аминопиримидиноны **10в,д,е** реагируют с 2,5-диметокситетрагидрофураном при кипячении в ледяной уксусной кислоте или смеси AcOH-DMF (синтез соединения **12в**) при соотношении реагентов 3-аминопиримидинон : ДМТГФ – 1 : 1,2. В результате получены новые 3-(1-пирролил)-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **12а-в** с высоким выходом (75–86%).

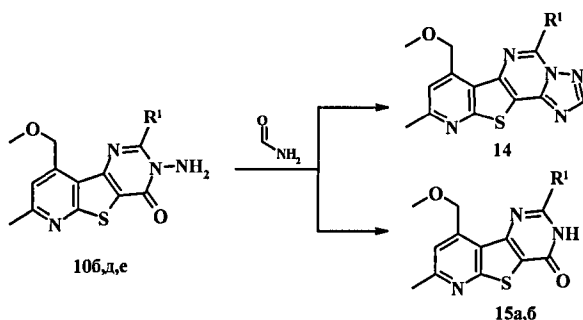


**10в, 12а**  $R^1 = i\text{-Bu}$ ; **10д, 12б**  $R^1 = \text{Ph}$ , **10е, 12в**  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(4)$

Кипячением соединения **10в** в уксусном ангидриде в течение 6 ч получают продукт диацилирования **13** с выходом 80%.



Литературные данные свидетельствуют о том, что 3-аминопиридо-тиенопиридиноны взаимодействуют с формамидом с образованием пиридо-тиено-триазолопиридинонов. Установлено, что реакция 3-амино-пиридо-тиенопиридинонов **10** с формамидом протекает неоднозначно.

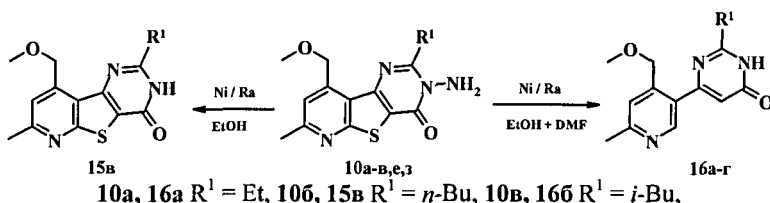


**10б, 14 R<sup>1</sup> = *n*-Bu, 10д, 15а R<sup>1</sup> = Ph, 10е, 15б R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>(4)**

Так, при кипячении пиридинона **9б**, содержащего в качестве заместителя в положении 2 *n*-бутильный фрагмент, в формамиде в течение 30 мин образуется пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]-пиридин **14** с выходом 57%. В то же время, кипячение пиридинонов **10д, е** в формамиде в течение 1,5-2 ч сопровождается расщеплением связи N-N, что приводит к образованию незамещенных в положении 3 пиридинонов **15а, б** (выход 53, 62%).

В литературе [А.В. Кадушкин, и др. // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27. № 3. С. 40.] имеется единственный пример реакции восстановительной десульфуризации пиридо-тиенопиридина, 3-аминопроизводные в этой реакции не изучались. Установлено, что введение в реакцию 3-амино-3,4-дигидропиридо-тиенопиридинона **10б** с никелем Ренея по методике,

описанной в литературе (кипячение в этаноле, 10-кратный избыток Ni/Ra) с выходом 50% выделен единственный продукт **15в**, которому на основании данных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектров была приписана структура 2-бутил-7-метил-9-метоксиметил-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-она.



В отличие от 3-аминопиримидинона **10б** низкая растворимость соединений **10а,в,е,з** в спирте не позволяет осуществить реакцию с Ni/Ra в указанных условиях. Для увеличения растворимости исходных веществ и повышения температуры при проведении реакции в качестве растворителя используют смесь этанола и диметилформамида (объемное соотношение 1:1). Реакцию продолжают до тех пор, пока все исходное вещество израсходуется и в реакционной смеси образуется единственный продукт. Данные элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров свидетельствуют о расщеплении связи N-N исходных веществ и протекании реакции восстановительной десульфуризации, с образованием 4-(3-пиридил)-1,6-дигидро-6-пиримидинов **16а-г** с выходом 25-68%.

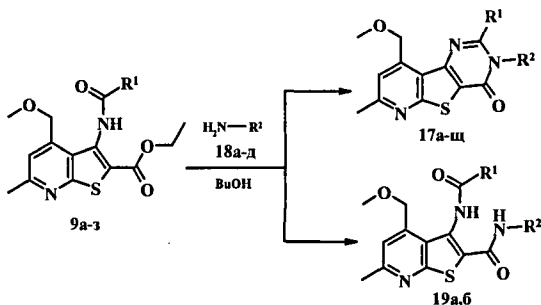
При использовании в качестве исходного 3-амино-2-(4-нитрофенил)-3,4-дигидропиридопиримидинона **10з**, помимо расщепления связи N-N, десульфуризации тиофенового цикла происходит, как мы и ожидали, восстановление нитрогруппы до аминогруппы.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **16а-г** характерный синглетный сигнал протона пиримидинового цикла в положении 5 прописывается в области 6,32-6,50 м. д. Сигнал при 8,50-8,60 м. д. отнесен к протону пириди-

нового кольца в положении 2, а уширенный сигнал с интегральной интенсивностью 1Н при 12,35-12,71 м. д. – протону группы NH пиримидинона.

### 3. Синтез новых 3-алкил-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]- тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов

3,4-Дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны обладают иммуномоделирующим, противовоспалительным, противовирусным, анальгетическим, антиаллергическим, противомикробным видами активности. С целью расширения ряда перспективных биологически активных веществ синтезированы новые 3-алкил-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны 17а-щ.



9а, 17а-д  $R^1=Et$ ; 9б, 17с-и  $R^1=n-Bu$ ; 9в, 17к-м  $R^1=i-Bu$ ; 9г, 17н,о  $R^1=Fur$ ; 9д, 17п-с, 19а,б  $R^1=Ph$ ; 9е, 17г,у  $R^1=C_6H_4-OCH_3(4)$ ; 9ж, 17ф-ц  $R^1=C_6H_4-NO_2(2)$ ;

9з, 17ч-щ  $R^1=C_6H_4-NO_2(4)$ ; 17а,е,к,н,п,т,ф,ч 18а  $R^2=n-Bu$ ;

17б,ж,л,о,р,у,х,ш, 18б  $R^2=C_2H_4OH$ ; 17в,з,м,с,ц,щ, 18в  $R^2=(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$ ;

17г,и, 18г, 19а  $R^2=CH_2Ad^1$ ; 17д, 18д, 19б  $R^2=(CH_2)_2OAd^1$

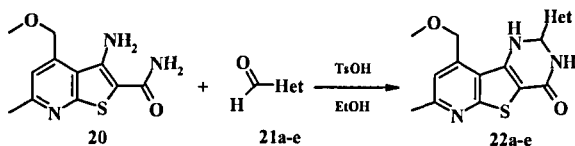
Соединения 17а-щ получали при кипячении (10-15 ч) амидов 9 с алифатическими аминами 18 в бутаноле. Варьирование заместителя  $R^1$  в амидах 9а-з и заместителя  $R^2$  в аминах 18а-д позволяет вводить различные группировки соответственно во 2-е и 3-е положения пиримидинового кольца пиридотиенопиримидинов 17а-щ. Выход продуктов – 25-88%.

Обнаружено, что при проведении реакции между амидом 10д и 1-адамантилметиламином 18г или 2-(1-адамантилокси)этиламином 18д

вместо ожидаемых пиридопиримидинов образовывались *N*2-(1-адамантилметил)- и *N*2-[2-(1-адамантилокси)этил]-3-фенилкарбоксамидотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **19a,б** (выход 47 и 59%), что объясняется, по-видимому, стерическими факторами, затрудняющими реакцию гетероциклизации.

#### 4. Синтез замещенных и аннелированных тетрагидропиридопиримидинов

Расширены рамки реакции 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **20** с альдегидами за счет вовлечения в неё альдегидов пиррольного, фуразольного, фуранового рядов.

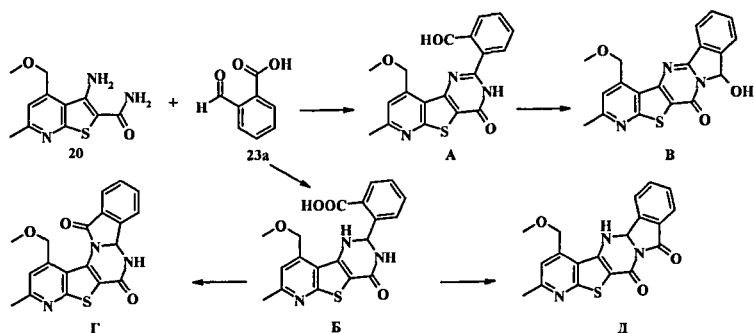


Соединение	Het	Соединение	Het	Соединение	Het
<b>2.21a,</b> <b>2.22a</b>		<b>2.21b,</b> <b>2.22b</b>		<b>2.21d,</b> <b>2.22d</b>	
<b>2.21б,</b> <b>2.22б</b>		<b>2.21г,</b> <b>2.22г</b>		<b>2.21e,</b> <b>2.22e</b>	

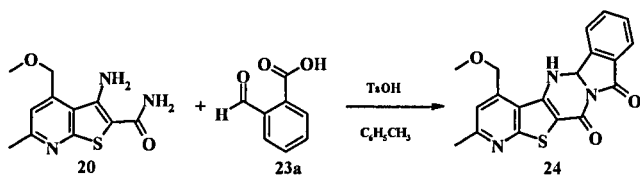
Реакцию проводят при кипячении исходных соединений в абсолютном этаноле в присутствии каталитических количеств *n*-TsOH и соотношении реагентов амид **20** : альдегид **21a-e** – 1:1,05 (толуол непригоден из-за низкой растворимости в нем альдегидов). Выход продуктов **22a-e** - 59-79%.

Впервые изучены реакции 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов с альдегидокислотами. Исходя из структуры 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **20** и *o*-формилбензойной кислоты (*o*-ФБК) **23a**

можно ожидать образования пяти различных продуктов (А-Д) или их смесей.



Установлено, что при длительном (около 30 ч) кипячении реагирующих веществ в толуоле при азеотропной отгонке воды с выходом 64% образуется единственный продукт – 6,8,12b,13-тетрагидропиридо-[3",2":4',5']тиено[3',2':4,5]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-6,8-дион 24.



Структура соединения 24 установлена на основании данных ИК, ЯМР<sup>1</sup>H и масс-спектров. Однозначно структура соединения была доказана с помощью двумерного гомоядерного спектра <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, в котором присутствует кросс-пик, соответствующий спин-спиновому взаимодействию протонов OCH<sub>2</sub> и NH групп (рисунок 1).

Анализ структуры соединения 24 позволяет заключить, что на первом этапе реакции 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид 20 с *o*-ФБК образуется дигидропиримидинон Б, который в дальнейшем подвергается реакции внутримолекулярной гетероциклизации, приводящей к конечному соединению Д.

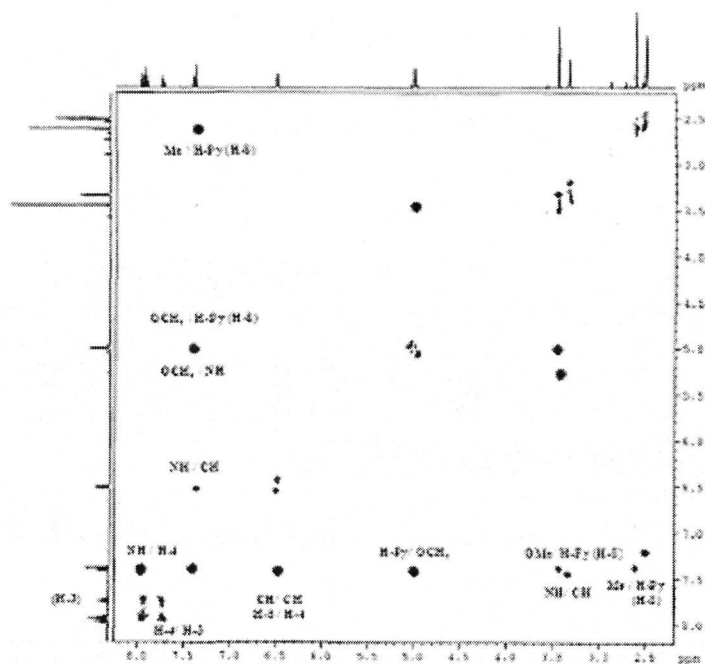
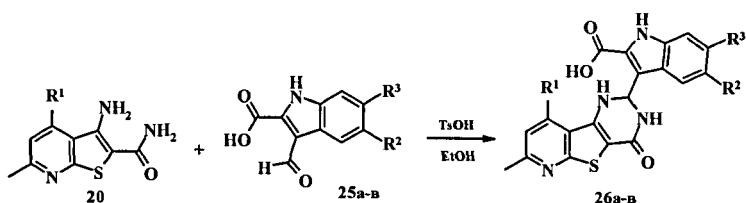


Рисунок 1. – Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **24**.

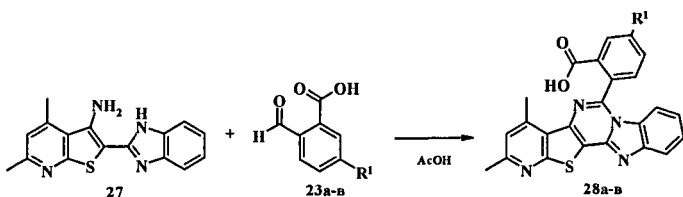
В отличие от реакции с *o*-ФБК взаимодействие 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамиды **20** с 3-формил-1*H*-2-индолкарбоновыми кислотами **25a-в** в этаноле в присутствии *p*-TsOH протекает только по альдегидной группе. При этом получают 3-(4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)-1*H*-2-индолкарбоновые кислоты **26a-в**. Соединения **26** выпадают в осадок после кипячения реакционной массы в течение 10-12 ч. Выход продуктов **26a-в** – 47-56%.



**20a, 26a-в**  $R^1 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$ ; **25a, 26a**  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ;

**25b, 26b**  $R^2 = \text{OCH}_3$ ,  $R^3 = \text{H}$ ; **25в, 26в**  $R^2 = \text{OCH}_3$ ,  $R^3 = \text{OCH}_3$

При изучении реакции 2-(1*H*-бензо[*d*]имидазо-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амина **27** с *o*-формилбензойными кислотами **23a-в** было найдено, что при использовании в качестве растворителя уксусной кислоты (кипячение в течение 15-40 мин) протекает не только замыкание дигидропиримидинового кольца, но и окисление связи C–N, что приводит к 2-бензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин-6-илбензойным кислотам **28a-в** (выход 73-84%).



**23a, 28a**  $R^1 = \text{H}$ ; **23b, 28b**  $R^1 = \text{Cl}$ ; **23a, 28a**  $R^1 = \text{Br}$

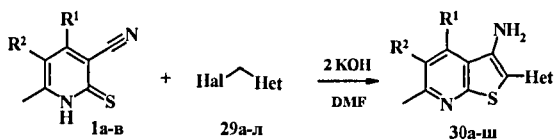
Структура соединений **28** однозначно подтверждена данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектров.

### 5. Синтез и реакции 3-амино-2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридинов

Синтез новых 2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридин-3-аминов осуществлен 3-циано-2(1*H*)пиридинтионов **1a-в** с  $\alpha$ -галогенметилпроизводными **30a-ш**, содержащими в своем составе изоксазольный, оксадиазольный, пиридиновый, триазиновый, хиназолиновый фрагменты, в присутствии двукратного количества гидроксида калия (реакция алкилирования и последующая изомеризация по Торпу-Циглеру продукта алкилирования).



В результате соединения **30** получают быстро (5 мин. – 1ч) и с хорошими выходами (62-98%).



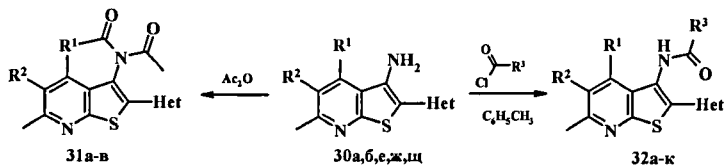
**29a-l** Hal = Cl, **1a**, **30a, г, е, и, к, н, п, с, у, х, ч, щ** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H;

**1б**, **30б, д, ж, л, о, р, т, ф, ц, ш, э** R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H; **1в**, **30в, з, м** R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = Cl

Соединение	Het	Соединение	Het	Соединение	Het
<b>30а, 31а-в</b>		<b>30д, 31к-м</b>		<b>30и, 31у, ф</b>	
<b>30б, 31г, д</b>		<b>30е, 31н, о</b>		<b>30к, 31х, ц</b>	
<b>30в, 31е-з</b>		<b>30ж, 31п, р</b>			
<b>30г, 31и</b>		<b>30з, 31с, т</b>		<b>30л, 31ч, ш</b>	

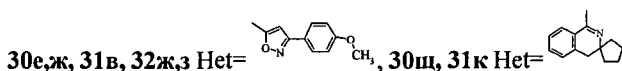
Исследование свойств 3-амино-2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридинов **30** направлено на изучение реакционной способности как аминогруппы, так и самого структурного каркаса 2-гетарилтиенопиридинов.

3-Амино-2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридины легко ацилируются как уксусным ангидридом с образованием диацилпроизводных **31а-в** (выход 62-76%), так и хлорангидридами карбоновых кислот с образованием амидов **32а-к** (выход 60-92%).

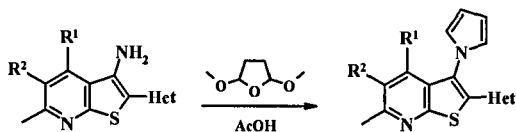


**30а, ш, 31а, 32а-д, ж, и, к** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H; **30б, 31б, в, 32е, з** R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, **32а** R<sup>3</sup> = *i*-Bu, **32б, е, з, и** R<sup>3</sup> = Ph; **32в** R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me(2), **32г, к**



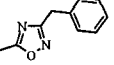
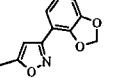
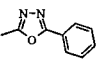

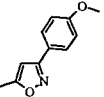
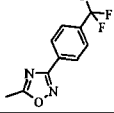

R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe(4), **32д, ж** R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>(4), **30а, б, 31а, б, 32а-е** Het =



Установлено, что соединения **30а-в,г,е,ж,и-л,н-с,у,ф** вступают в реакцию с 2,5-диметокситетрагидрофураном при кипячении в уксусной кислоте, образуя соответствующие 3-(1-пирролил)-2-гетарилтиено[2,3-*b*]-пиридины **33а-р** (выход 68-97 %).

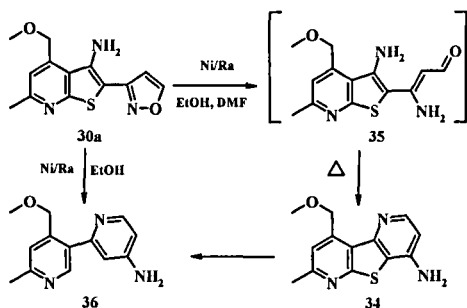


**30а-в,г,е,ж,и-л,н-с,у,ф** **33а-р**  
**30а,г,е,и,к,н,п,с,у, 33а,г,д,ж,з,к,м,о,п**  $R^1=CH_2OCH_3$ ,  $R^2=H$ , **30б,ж,л,о,р,ф**,  
**33б,е,и,л,н,р**  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ , **30в, 33в**  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=Cl$

Соединение	Het	Соединение	Het	Соединение	Het
<b>30а-в, 33а-в</b>		<b>30и, 33ж</b>		<b>30п,р, 33м,н</b>	
<b>30г, 33г</b>		<b>30к,л, 33з,и</b>		<b>30с, 33о</b>	
<b>30е,ж, 33д,е</b>		<b>30н,о, 33к,п</b>		<b>30у,ф, 33п,р</b>	

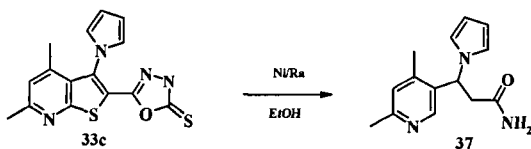
Впервые исследована возможность осуществления реакции восстановительной десульфуризации соединений ряда 2-гетарилтиено[2,3-*b*]-пиридинов под действием никеля Ренея. Обнаружено, что при кипячении 2-(3-изоксазоллил)тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин **30а** с 10-кратным избытком никеля Ренея в смеси этанол-ДМФА при соотношении растворителей 5:1 в течение 10ч. образуется пиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-4-амин **34** с выходом 62%. Вероятно, под действием водорода, адсорбированного на никеле происходит гидрогенолиз связи N-O изоксазольного цикла с

образованием  $\beta$ -енаминоальдегида **35**, который при дальнейшем нагревании подвергается реакции внутримолекулярной циклизации, приводящей к конечному пиридотиенопиридину **34**.



Дальнейшие исследования показали, что при увеличении времени реакции до 25-30 ч и проведении реакции в этаноле с 15-кратным избытком никеля Ренея продуктом реакции является 2-(3-пиридил)-4-пиридиламин **36**. Согласно данным ТСХ в ходе реакции первоначально образуется пиридотиенопиридиамин **34**, который расходуется вступая в реакцию десульфуризации, и дает конечный продукт **36** (выход 48%).

Изучено взаимодействие 5-[3-(1-пирролил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-тиона **33c** с никелем Ренея (кипячение соединения **33c** в этаноле с 10-кратным избытком  $Ni/Ra$ ).



В ходе реакции помимо десульфуризации и восстановления двойной связи происходит деструкция оксадиазольного цикла, приводящая к формированию амидной группы, что позволяет получить 3-(3-пиридил)-3-(1-пирролил)пропанамида **37** с выходом 51%.

## 6. Биологическая активность синтезированных соединений

Синтезированные нами 2-алкилтионикотинонитрилы, дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны и 2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридины были подвергнуты скринингу на рострегулирующее действие на кафедре физиологии и биохимии растений Кубанского государственного аграрного университета.\*

Установлено, что 3-амино-3,4-дигидропиридотиенопиримидин-4-он 10д, содержащий в положении 2 пиримидинового цикла *n*-бутильный заместитель, а также ранее полученные 3-амино-2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридины 30щ,ю,я, имеющие в положении 2 тиюфенового кольца изохинолиновый фрагмент, повышают показатели продуктивности растений риса (озерненность – 78 шт., 127 шт., 106 шт., 76 шт, в контроле – 67 шт.; масса зерна с растения – 2,28 г, 2,74 г, 2,36 г, 2,25 г, в контроле – 1,12 г) и качество зерна (масса 1000 зерен – 36,4 г, 28,2 г, 27,0г, 36,8 г, в контроле – 24,6 г; стекловидность – 97,0%, 100%, 98,5%, 98,5%, в контроле – 92,5%).

Скрининг обширной серии синтезированных ди- и тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов, 3-амино(ацил-, пирролил)-2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридинов на наличие антибактериальной активности проведен на кафедре эпизоотологии и вирусологии Кубанского государственного аграрного университета.\*

Исследование антибактериальной активности синтезированных соединений проводилось на двух тест-культурах – *Staphylococcus aureus* 209Р и *Echerihia colli*. Контрольный препарат – бензилпенициллин.

Выявлено, что 2-гетарил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено-

---

\* Автор выражает глубокую признательность доц. каф. физиологии и биохимии растений КГАУ Барчуковой А.Я. и её сотрудникам за проведение испытаний синтезированных соединений на рострегулирующее действие, зав. каф. физиологии и биохимии растений КГАУ Терехову В.И. и ассистенту Сердюченко И.В. за проведение испытаний синтезированных соединений на анти-бактериальную активность.

[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **2.21а-в,д,е** и 3-пирролил-2-гетарилтиено[2,3-*b*]-пиридины **2.33а,г** обладают подавляющим действием в отношении культуры *Echerihia coli*. Наибольшую антибактериальную активность проявляют 2-гетарил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **22б** и **22е**, содержащие в качестве заместителя положения 2 пиримидинового цикла 3-нитрофенил-1*H*-3-пирролил и 4-(2,4,5-трихлорфенил)-3-фурил соответственно (зона задержки роста (ЗЗР) составляет 20мм и 27 мм соответственно, контроль – 28 мм).

При проведении скрининга на культуре *Staphylococcus aureus* 209P выявлено, что антибактериальной активностью обладают: 3-амино-3,4-дигидропиридотиенопиримидинон **10д** (ЗЗР 12мм), 3-алкил-3,4-дигидропиридотиенопиримидиноны **17м,р,с,ч,щ** (ЗЗР 13-24мм), 2-гетарил-1,2,3,4-тетрагидропиридотиенопиримидин-4-оны **22а-в,д,е**, (ЗЗР 12-30 мм), 3-амино-2-гетарил-тиенопиридины **30а-в,ж** (ЗЗР 10-21). Контроль – 26 мм.

Для пиридотиенопиримидинов **17м,р,с,ч,щ**, обладающих высокой растворимостью в смеси вода-диметилсульфоксид, методом серийных разведений установлена минимальная подавляющая концентрация. Наилучшие результаты показали соединения **2.17м** (МПК – 31,25 мкг/мл) и **2.17с** (МПК – 62,5 мкг/мл).

## ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое исследование химических свойств 3-амино(алкил)-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов в реакциях в электрофильными реагентами: альдегидами, 2,5-диметокситетрагидрофураном, уксусным ангидридом и формамидом. Найдено, что взаимодействие 3-амино-3,4-дигидропиридотиенопиримидинов с формамидом протекает неоднозначно: образуются пиридотиенотриазолопиримидины или незамещенные в положении 3 пиридотиенопиримидиноны.

2. На основе исследования взаимодействия 3-амино-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов с никелем Ренея разработаны методы синтеза 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиримидин-4-онов и 4-(3-пиридил)-1,6-дигидро-6-пиримидинонов.
3. Впервые изучена реакция 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов с *o*-ФБК в присутствии катализатора *n*-толуолсульфокислоты. Установлено, что в толуоле *o*-ФБК первоначально реагирует как ароматический альдегид, образуя тетрагидропиримидиновый цикл, а затем протекает реакция гетероциклизации, приводящая к новой гетероциклической системе – 6,8,12b,13-тетрагидропиридо[3',2":4',5']-тиено[3',2':4,5]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-6,8-диону.
4. Показано, что в отличие от *o*-ФБК 3-формил-1*H*-2индолкарбоновые кислоты реагируют с 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидом только по альдегидной группе с образованием 3-(4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)-1*H*-2-индолкарбоновых кислот.
5. Найдена и изучена новая реакция образования 2-пиридо[3",2":4',5']-тиено[3',2':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-6-илбензойных кислот при взаимодействии (1*H*-бензимидазол-2-ил)тиено[2,3-*b*]-пиридин-3-аминов с *o*-формилбензойными кислотами в уксусной кислоте. Установлено, что замыкание частично гидрированного пиримидинового цикла сопровождается окислением связи C-N.
6. Установлено, что деградация изоксазольного цикла 2-(3-изоксазол-ил)-тиено[2,3-*b*]пиридин-3-амин при взаимодействии с никелем Ренея проходит быстрее, чем тиофенового. На основе данной реакции выполнен синтез 4-аминотиено[2,3-*b*;4,5-*b*]дипиридина и 5-(4-аминопиридин-2-ил)пиридина.
7. Обнаружено, что действие никеля Ренея в этаноле на 5-[3-(1-пирролил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-тион

сопровождается восстановительной десульфурризацией и расщеплением оксадиазольного цикла, в результате чего получен 3-(3-пиридил)-3-(1-пирролил)пропанамид.

8. Среди синтезированных веществ выявлены соединения, обладающие рострегулирующей и антибактериальной активностью.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Костенко Е.С. Синтез и реакционная способность 3-амино-7-метил-9-метоксиметил-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов / Костенко Е.С., Липунов М.М., Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д. // Химия гетероциклических соединений. – 2007. – № 11. – С. 1720-1732.
2. Костенко Е.С., Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д. Взаимодействие 2-(3-изоксазоллил)-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиримидин-3-амин с никелем Ренея // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2008. – № 3. – С. 669-670.
3. Костенко Е.С. Синтез и антибактериальная активность 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов / Костенко Е.С., Сердюченко И. В., Терехов В.И., Кайгородова Е.А. // Профилактика и лечение болезней животных: Сб. научн. трудов Кубан. гос. аграр. ун-т. Краснодар. - 2007. – С. 111-118.
4. Костенко Е.С., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. 2-Изобутил-4-(4-метоксиметил-6-метил-3-пиридил)-1,6-дигидро-6-пиримидинон // Труды Третьей Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащие гетероциклов» (том 2). Черноголовка. – 2006. С. 354.
5. Костенко Е.С. Синтез и антибактериальная активность пиридопиримидинов / Костенко Е.С., Кайгородова Е.А., Сердюченко И. В., Терехов В.И. // Научное обеспечение агропромышленного комплекса:

- материалы 8-й регион. науч.-практ. конф. молод. ученых. – Краснодар: КубГАУ. – 2006. – С. 85-86.
6. Kostenko E.S. Synthesis and reactions of 3-amino-2-hetarylthieno[2,3-*b*]-pyridines / Kostenko E.S., Fin'ko A.V., Dolya O.A., Kaigorodova Ye.A. // 4<sup>th</sup> Eurasian meeting on heterocyclic chemistry. Thessaloniki, Greece. August 27-31, 2006. – P. 222-223.
7. Костенко Е.С. 3-Амино-2-гетарилтиено[2,3-*b*]пиридины: синтез и превращения / Костенко Е.С., Финько А.В., Доля О.А., Кайгородова Е.А. // Сб. трудов Всероссийской конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых», Астрахань, АГУ. – 2006. – С. 85-89.
8. Костенко Е.С., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. Синтез 4-(3-пиридил)-1,6-дигидро-6-пиримидинов // Труды Третьей Между-народной конференции «Химия и биологическая активность азот-содержащие гетероциклов» (том 2). Черногловка. – 2006. С. 149-150.
9. Костенко Е.С., Финько А.В. Синтез и реакции 3-амино-3,4-дигидро-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов // Всероссийская научно-техническая конференция «Коршуновские чтения». Тез. докл., Тольятти. – 2005. – С. 47.

На правах рукописи

Костенко Екатерина Сергеевна

СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ  
2-АЛКИЛТИОНИКОТИНОНИТРИЛОВ, ДИ- И ТЕТРА-  
ГИДРОПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ  
И 2-ГЕТАРИЛТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

А в т о р е ф е р а т

Подписано в печать 29.12.2008 г. Тираж 100  
Отпечатано в типографии «Жираф»  
350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 126/1