

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Ларионова Наталья Андреевна

**СИНТЕЗ ПОЛИАННЕЛИРОВАННЫХ N-, O-, S-СОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛОВ ПО РЕАКЦИЯМ ДОМИНО**

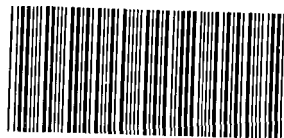
02.00.03 – органическая химия

5 ДЕК 2013

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2013



005542395

Работа выполнена в Лаборатории химии гетерофункциональных соединений
№ 25 Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией ИОХ РАН
Шестопалов Анатолий Михайлович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией ИОХ РАН
Краюшкин Михаил Михайлович

доктор химических наук, профессор,
Химический факультет МГУ им. М.В.
Ломоносова
Юровская Марина Абрамовна


Ведущая организация: **ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)**

Защита диссертации состоится 24 декабря 2013 года в 12-30 часов на
заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Институте органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский
проспект, д. 47 (secretary@ioc.ac.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан “ 23 ” ноября 2013 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.222.01
доктор химических наук

 Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Реакции домино прочно вошли в современную органическую химию, в том числе и в химию гетероциклических соединений. По определению Л.Титце, реакцией домино является превращение, которое включает две или более реакции с образованием новой связи, протекающие при идентичных условиях, причем каждое последующее превращение осуществляется по функциональным группам, возникшим в результате предшествующих реакций.

Реакции домино широко используются в синтезе пептидов, алкалоидов, лекарственных препаратов, красителей и других практически важных соединений. Примерами могут служить реакция Робинсона (синтез тропинона), реакция Ганча (синтез кардиотоника нифидипина), реакция Биджинелли (синтез гидрированных пиримидинов), реакция Гевальда (синтез 2-аминотиофенов).

Одним из подходов, часто применяемым в настоящее время в синтезе гетероциклических соединений, является использование домино реакции тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера. С ее помощью можно синтезировать широкий спектр соединений тиофенового, пиррольного, фуранового рядов, а также их поликонденсированные аналоги. Исходными соединениями для такого синтеза служат производные акрилонитрила, содержащие в β -положении способные алкилироваться амино-, гидроксид- или меркаптогруппы. Вторым компонентом являются метиленактивные алкилгалогениды. Алкилирование по гетероатому и внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и активной метиленовой групп протекают последовательно, без выделения промежуточных соединений, сразу приводя к получению гетероциклического соединения из двух ациклических предшественников.

На данный момент значительный интерес представляет синтез неизвестных ранее гетероциклических систем с использованием реагентов, позволяющих в рамках одной домино реакции замыкать больше одного гетероцикла. Так,

недавно была разработана реакция домино нового типа: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуареши. С ее помощью в одну стадию были получены замещенные тиено[3,2-*b*]пиридины из ациклических реагентов. Однако потенциал этой реакции раскрыт далеко не полностью. Наиболее перспективным направлением является разработка новых методов синтеза, предполагающих не просто использование конкретной реакции домино, а комбинирование нескольких реакций домино, что позволило бы легко и с высокими выходами получать новые сложные конденсированные гетероциклические системы.

Цель работы. Настоящая диссертационная работа посвящена разработке удобных методов синтеза новых полианнелированных N-, O-, S-содержащих гетероциклических систем с использованием реакций домино и их различных сочетаний. В качестве основной реакции мы рассматривали реакцию домино тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуареши. В ходе исследования предполагалось изучить возможность ее сочетания с другими реакциями домино, такими как хорошо известная реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера и реакция Кневенагеля \rightarrow реакция Михаэля \rightarrow реакция гетеро-Торпа-Циглера.

Научная новизна и практическая ценность работы. В ходе проведенного исследования был разработан основанный на реакции домино удобный метод синтеза тиено[3,2-*b*]пиридинов, содержащих в тиофеновом ядре различные заместители, представляющие интерес с точки зрения потенциальной биологической активности полученных соединений. При этом оба цикла, пиридиновый и тиофеновый, замыкались без выделения промежуточных соединений, а исходными соединениями служили производные малоновой кислоты и сероуглерод.

Разработан удобный мультикомпонентный метод синтеза 4-арил-5,6-полиметилден-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов. На их основе, с использованием реакции домино тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуареши, были синтезированы новые аннелированные тиенодипиридины. Этот

метод был распространен на синтез тиенодипиридинов, аннелированных со стероидным каркасом.

Разработан метод синтеза новых гетероциклических систем, изомерных изотиазолотиенопиридинов на основе 3,5-димеркапто-4-цианоизотиазола. Схема реакции и ее региоселективность подтверждены выделением соответствующих интермедиатов.

В рамках поставленных в начале исследования задач был разработан уникальный подход к синтезу неизвестных ранее гетероциклических систем, тиенотиенопиридинов и тиенотиенопиримидинов. Подход заключается в последовательном проведении двух домино реакций: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуареша и реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера. Данный *one-pot* метод синтеза позволяет легко и с высокими выходами получать трициклические гетероциклы из ациклических предшественников. Показана возможность синтеза таких соединений путем инверсии порядка реакций домино.

Данный подход также был распространен на синтез несимметрично замещенных тиено[2,3-*b*]тиофенов. С целью повышения выходов целевых соединений был применен метод разбавления. С использованием данного подхода были синтезированы неизвестные ранее гетероциклические аналоги природного антиракового вещества фенстатина.

Большинство разработанных методов синтеза были трансформированы в комбинаторные. Это позволило легко получать широкий ряд производных гетероциклических соединений, что является актуальным при исследовании их биологической активности.

Полученные в ходе работы соединения, содержащие пиридин-2(1*H*)-оновый фрагмент, были использованы в многокомпонентном синтезе неизвестных ранее аннелированных 2-амино-3-цианопиранов.

Проведенные биологические испытания полиалкоксифенилзамещенных тиено[2,3-*b*]тиофенов, тиено[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридина, тиено[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидина, и пирано[2'',3'':4',5']пиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-

б]пиридина свидетельствуют о высоком потенциале противораковой активности данных соединений.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на I Всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011), II и III Международных научных конференциях «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011 и Кисловодск, 2013), XV симпозиуме по химии гетероциклов «Blue Danube» (Оломоуц, Чехия, 2013), XVII Симпозиуме по медицинской химии RSC / SCI (Кембридж, Великобритания, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей и 5 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 142 страницах, содержит 14 таблиц и 2 рисунка. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиография насчитывает 252 литературных источника.

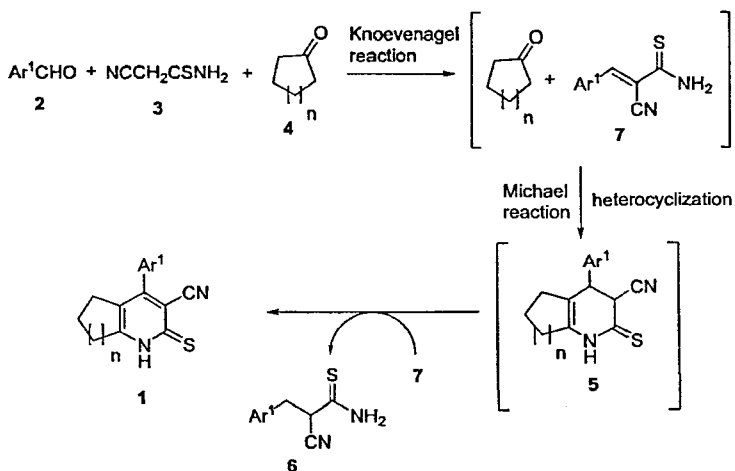
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез аннелированных тиенодипиридинов по реакции домино тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуарешти..

Недавно разработанная домино реакция тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуарешти была продемонстрирована на примере взаимодействия 4-хлорацетоуксусного эфира с соединениями, содержащими винциально расположенные меркапто- и цианогруппу. Ранее в качестве исходных соединений были использованы димеркаптометиленаммонитрил и некоторые легкодоступные 3-цианопиридин-2(1H)-тионы. С целью расширения возможностей этого синтеза, мы решили использовать в нем новые ползамещенные пиридинтионы, а именно 5,6-полиметилен-4-полиметоксифенил-3-цианопиридин-2(1H)-тионы (1).

Для получения таких пиридинтионов мы разработали удобный трехкомпонентный метод синтеза из полиметоксизамещенных бензальдегидов 2, цианотиоацетамида (3) и циклоалканонов 4 (Схема 1).

Схема 1.



Смесь всех компонентов в спирте нагревали при кипячении в присутствии основания. Образующийся при этом промежуточный гидрированный

пиридинтион **5** может окисляться далее кислородом воздуха. Однако, поскольку выход пиридинтионов **1** во всех случаях не превышал 40% от теоретического, мы предположили, что окислителем является один из компонентов реакционной смеси, а не кислород воздуха. Это было подтверждено получением аналогичных продуктов при проведении реакции под аргоном, а так же выделением в одном из опытов бензилицианотиоацетамида (**6**) – продукта восстановления промежуточно образующегося бензилиденцианотиоацетамида (**7**).

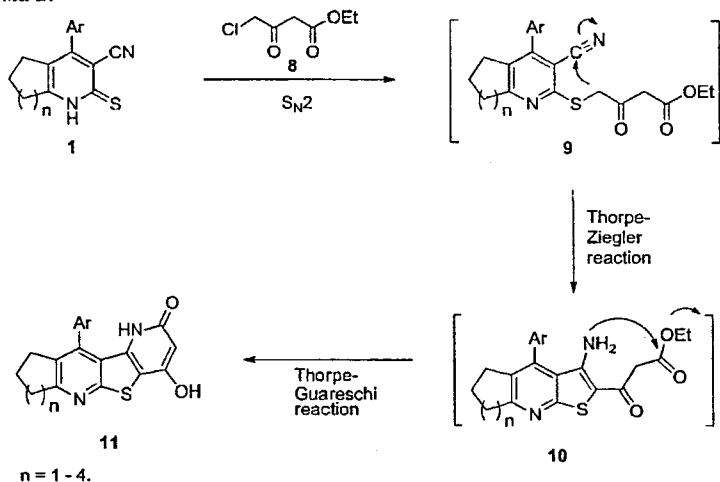
Таблица 1. 4-Арил-5,6-полиметилен-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **1**.

N	n	Ar	Выход, %	N	n	Ar	Выход, %
1a	1	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	55	1f	2	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	50
1b	1	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	65	1g	3	4-OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	22
1c	1	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	47	1h	3	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	23
1d	2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	30	1i	3	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	27
1e	2	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	40	1k	4	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	9

Для увеличения выхода пиридинтионов в реакцию вводили удвоенное количество альдегида и цианотиоацетамида, относительно взятого циклоалканона. Выходы пиридинтионов при этом увеличились до 30-65%.

Полученные пиридинтионы **1** были использованы в синтезе тиенодипиридинов при взаимодействии с 4-хлорацетоуксусным эфиром (**8**) (Схема 2). На первой стадии домино реакции протекает реакция алкилирования по атому серы с образованием соединения **9**. Поскольку в этом соединении имеются активная метиленовая и циано-группа, происходит реакция Торпа-Циглера с замыканием тиофенового цикла и образованием промежуточного тиенопиридина **10**. Затем в результате протекания реакции Торпа-Гуарешши замыкается пиридиновый цикл. Таким образом, в результате протекания реакции домино, тип: реакция S_N2 → реакция Торпа-Циглера → реакция Торпа-Гуарешши, нами были синтезированы тетрациклические тиенодипиридины **11**.

Схема 2.

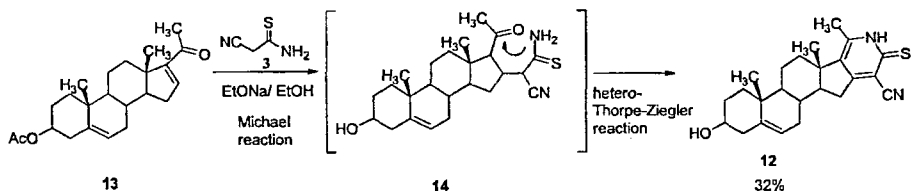
Таблица 2. 9-Арил-7,8-полиметилен[e]тиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин 11.

N	n	Ar	Выход, %	N	n	Ar	Выход, %
11a	1	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	11	11f	2	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	82
11b	1	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	53	11g	3	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	26
11c	1	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	78	11h	3	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	78
11d	2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	66	11i	3	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	69
11e	2	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	69	11k	4	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	59

Данный метод синтеза был распространен на более сложную систему – андростенопиридинтион 12. Такой стероидный остов используют для синтеза биологически активных соединений, поэтому мы, рассмотрев циклопентановую систему, решили ввести в реакцию ее более сложный аналог. Синтез этого соединения проводили в одну стадию, аналогично методу, использованному ранее для получения пиридинтионов. Исходный андростенодигидропрегненолон (13) вводили в реакцию домино тип: реакция Михаэля → реакция гетероциклизации с цианотиоацетамидом (3). Только часть из промежуточно образующегося аддукта 14 претерпевала реакцию циклизации, в то время как другая выделялась из реакционной смеси в неизменном виде. По-видимому, это связано с образованием в процессе реакции двух стереоизомерных аддуктов Михаэля, только один из которых

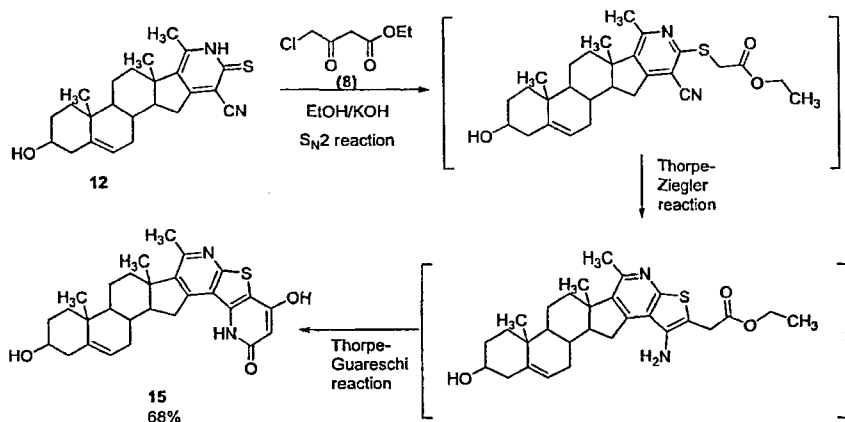
(*цис*-конфигурации) способен вступать в дальнейшую реакцию с замыканием пиридинового цикла. Также наблюдался гидролиз сложноэфирной группы и в конечном итоге получался деацилированный продукт. Все это приводило к существенному снижению выхода целевого пиридинтиона **12**, который был выделен из реакционной смеси в чистом виде путем дробной кристаллизации (Схема 3).

Схема 3.



На основе полученного андростенопиридинтиона **12** и 4-хлорацетоуксусного эфира (**8**) в результате реакции домино тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуареси, был синтезирован андростенотиенодипиридин **15**. Реакцию проводили без выделения промежуточно образующихся соединений (Схема 4).

Схема 4.



2. Синтез изомерных изотиазолотиенопиридинов на основе димеркаптоизотиазола по реакции домино тип: реакция S_N2 → реакция Торпа-Циглера → реакция Торпа-Гуарешни.

После того, как были получены хорошие результаты при использовании 4-хлорацетоуксусного эфира в реакциях с 3-цианопиридинтионами, содержащими только один, способный алкилироваться атом серы, была исследована возможность использования полифункциональных стартовых соединений, содержащих как минимум два реакционноспособных центра. Одним из таких соединений является 4-цианоизотиазол-3,5-дитиолат натрия (16), атомы серы в котором имеют разную реакционную способность, что можно использовать для селективного их алкилирования различными алкилгалогенидами. На его основе нами был разработан one-pot метод синтеза изомерных изотиазолотиенопиридинов **17a,b** по реакции домино тип: реакция S_N2 → реакция Торпа-Циглера → реакция Торпа-Гуарешни (Схема 5). Каждый из изомеров был получен путем варьирования порядка прибавления алкилирующих реагентов (4-хлорацетоуксусного эфира (8) и иодметана (18)). Таким образом, первоначально образуются изомерные изотиазолы **19a,b**, которые затем циклизуются в соответствующие изотиазолотиенопиридины.

Структуры соединений **17a,b** схожи между собой и, хотя ЯМР 1H спектры подтверждают их строение и отсутствие примеси второго изомера, однозначно доказать их строение на основе этих данных было затруднительно. В связи с этим, нами были выделены в чистом виде промежуточные соединения **19a** и **19b**, и структура их была однозначно установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1 и 2).

Схема 5.

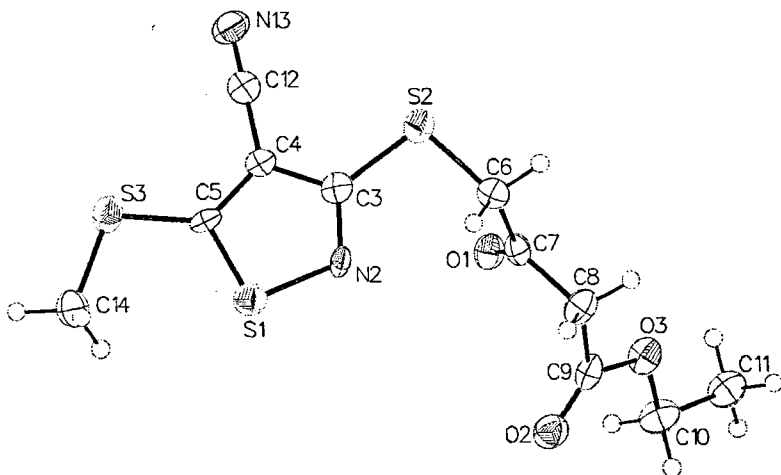
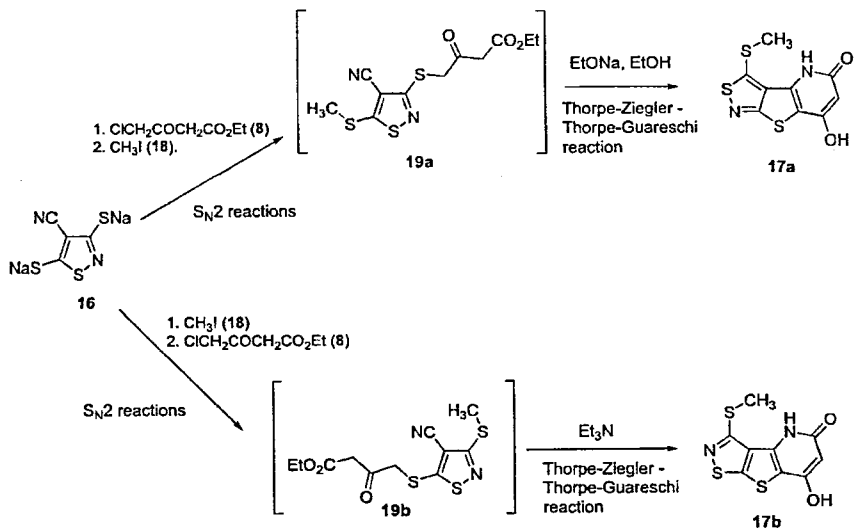


Рисунок 1. Общий вид соединения 19a. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%.

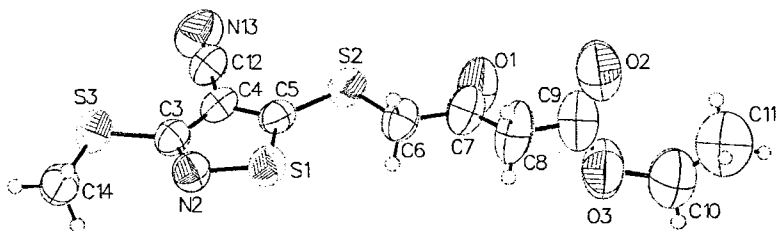


Рисунок 2. Общий вид соединения **19b**. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%. Показана только одна ориентация неупорядоченных C(O)OEt групп.

3. Синтез тиенопиридинов по реакции домино тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуареши.

Другими стартовыми соединениями для изучаемых нами реакций домино, на которые мы обратили внимание, были продукты взаимодействия производных малоновой кислоты с сероуглеродом в присутствии основания. В случае малонитрила это может быть дикалиевая соль димеркаптометилемалонитрила или монокалиевая соль дицианодитиоуксусной кислоты. Известно, что первая из них реагирует с 4-хлорацетоуксусным эфиром, давая тиено[3,2-*b*]пиридины **20**, однако, из-за побочной реакции бисалкилирования, выходы продуктов не всегда высокие. Нами был предложен подход, особенностью которого является генерация в растворе монокалиевой соли **21a,b** производных цианодитиоуксусной кислоты из малонитрила (**22a**) или цианоацетамида (**22b**) и сероуглерода (**23**) (Схема 6).

Для расширения синтетического потенциала такой реакции мы использовали и другие метиленактивные соединения, а именно N-замещенные цианоацетамиды, фенилсульфонилациетоитрил и цианоуксусный эфир.

В первых двух случаях были получены ожидаемые замещенные тиенопиридины **24** и **25**. Однако в случае с цианоуксусным эфиром нами было найдено, что первая реакция циклизации проходила не по нитрильной, а по сложноэфирной группе и таким образом были получены замещенные 3-циано-4-гидрокситиофены (**26**) (Схема 7).

Схема 7.

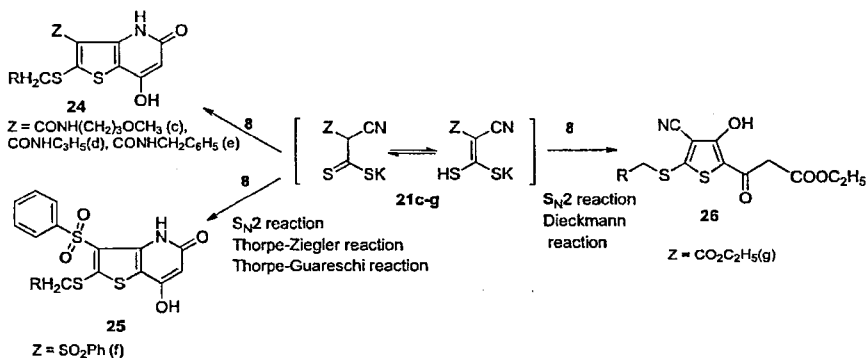


Таблица 4. 7-Замещенные тиено[3,2-*b*]пиридины **24** и **25**.

N	Z	R	Выход, %	N	Z	R	Выход, %
24a	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}$	C_6H_5	75	24i	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$	85
24b	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}$	H	72	24j	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$	H	86
24c	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$	83	24k	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCO}$	4- CH_3 - C_6H_4	84
24d	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}$	2- OCH_3 -4- Cl -5- CH_3 - C_6H_2 - NHCO	61	24l	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCO}$	H	76
24e	$\text{ClH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}$	4- C_2H_5 - OOC - C_6H_4 - NHCO	59	25a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	4- CH_3 - C_6H_4	70
24f	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$	2- CH_3 - C_6H_4	75	25b	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	C_6H_5	63
24g	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$	4- CH_3 - C_6H_4	84	25c	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$	66
24h	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$	2- OCH_3 -4- Cl -5- CH_3 - C_6H_2 - NHCO	58	25d	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	2,5-(CH_3) $_2$ - C_6H_3 - NHCO	60





Таблица 5. 4-Гидрокси-3-циано-2-алкилтиотиофены **26**.

N	R	Выход, %
26a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$	45
26b	C_6H_5	37
26c	4- CH_3 - C_6H_4	39
26d	$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{C}$	36
26e	CH_3CO	34

высокими выходами были получены тиенотиенопиридины **28** и пиримидины **29** (Схема 8).

Такие же соединения **28** были получены нами и при изменении порядка прибавления реагентов: на первой стадии реакции использовали замещенные фенацилбромиды, а на второй 4-хлорацетоуксусный эфир (Схема 8). Однако, в данном случае реакция осложнялась образованием побочного продукта – симметричного тиено[2,3-*b*]тиофена **31** ($R^1 = R^2$). Для предотвращения его образования мы применили метод высокого разбавления. Первоначально взаимодействием дикалиевой соли **27** с замещенными фенацилбромидами получали раствор тиолата **30**, и его взаимодействие с 4-хлорацетоуксусным эфиром (**8**) приводило к синтезу соответствующих тиенотиенопиридинов (**28**).

Таблица 6. Тиено[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридины **28** и [3,2-*d*]пиримидины **29**.

N	R	Выход, %	N	R	Выход, %
28a	C ₆ H ₅	99	28q		63
28b	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	51	28r	3-Cl-C ₆ H ₄ -NH	77
28c	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	91	28s	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -NH	70
28d	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	99	28t	2-OEt-C ₆ H ₄ -NH	81
28e	3,4-(O-CH ₂ -O)-C ₆ H ₃ -	92	28u	3-Br-C ₆ H ₄ -NH	54
28f	2,3,4-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂ -	81	28v	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NH	80
28g	3,4-(O-CH ₂ -O)-C ₆ H ₃	96	28w	2-OPh-C ₆ H ₄ -NH	76
28h		78	28x	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -NH	79
28i	CH ₃	84	28y	2,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃ -NH	72
28j	NH ₂	78	28z	2-OMe-4-Cl-5-Me-C ₆ H ₂ -NH	68
28k		73	29a	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	95
28l	2,4-F ₂ -NH	99	29b	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	91
28m	3,4-(O-CH ₂ -O)-C ₆ H ₃ -NH	78	29c	NH ₂	42
28n	(CH ₃) ₂ CH-NH	99	29d		93
28o	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	95	29e	3,4-(O-CH ₂ -O)-C ₆ H ₃ -	69
28p	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	67	29f	2,3,4-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂ -	55

Разработанный селективный метод генерирования раствора тиолата **30** позволил нам предложить эффективный способ синтеза 2,5-несимметрично замещенных 3,4-диаминотиено[2,3-*b*]тиофенов **31** (Схема 8). В качестве второго алкилирующего агента использовали α -галогенкарбонильные соединения с отличающимися от предыдущих заместителями. После добавления КОН и

нагревания были получены 2,5-несимметрично замещенные 3,4-диаминотиено[2,3-*b*]тиофены **31**.

Таблица 7. Несимметричные тиено[2,3-*b*]тиофены **31**.

N	R ¹	R ²	Выход, %	N	R ¹	R ²	Выход, %
31a	Ph	4-F-C ₆ H ₄ -	70	31j	4-BrC ₆ H ₄ -	5-methyl-isoxazole-3-NH-	53
31b	Ph	5-methyl-isoxazole-3-NH-	59	31k	4-BrC ₆ H ₄ -	Ph	77
31c	Ph	Me	60	31l	4-BrC ₆ H ₄ -	4-MeC ₆ H ₄ -	76
31d	4-MeC ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	77	31m	2-OMe-4-Cl-5-Me-C ₆ H ₂ -NH-	(CH ₂) ₂ CHNH-	49
31e	4-MeC ₆ H ₄ -	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ .	85	31n	2-OMe-4-Cl-5-Me-C ₆ H ₂ -NH-	2,5-(OMe) ₂ C ₆ H ₃ NH-	63
31f	4-MeC ₆ H ₄ -	Me	74	31o	2-OMe-4-Cl-5-Me-C ₆ H ₂ -NH-	4-(MeCO)C ₆ H ₄ NH-	80
31g	4-MeC ₆ H ₄ -	5-methyl-isoxazole-3-NH-	59	31p	2-OMe-4-Cl-5-Me-C ₆ H ₂ -NH-	3-Cl-C ₆ H ₄ NH-	73
31h	4-MeC ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ NH-	76	31q	2-OMe-4-Cl-5-Me-C ₆ H ₂ -NH-	4-F-C ₆ H ₄ NH-	74
31i	4-MeC ₆ H ₄ -	2,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃ NH-	59				

Разработанный нами метод позволил получить 2-(3',4',5'-триметоксифенацил)тиено[2,3-*b*]тиофены **33**, являющиеся новыми гетероциклическими аналогами природного антиракового вещества фенстатина. При этом на первой стадии реакции был использован (3',4',5'-триметокси)фенацилбромид (**32**) (Схема 9).

Схема 9.

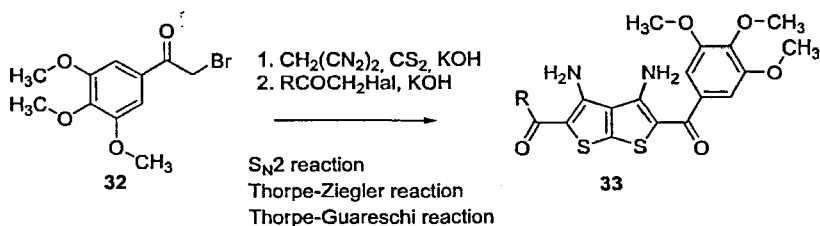


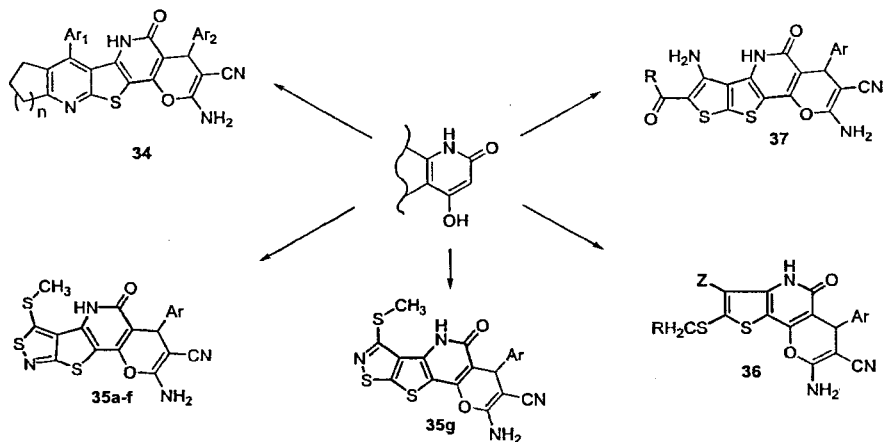
Таблица 8. Синтезированные бигетероциклические аналоги фенстатина **33**.

N	R	Выход, %	N	R	Выход, %
33a	Ph	79	33f		78
33b		59	33g		81
33c	4-BrC ₆ H ₄ -	81	33h	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ NH-	68
33d	4-(MeO)C ₆ H ₄ -	74	33i		77
33e	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ -	71	33j	(CH ₂) ₂ CHNH-	51

5. Синтез полианнелированных 2-амино-3-цианопиранов.

В результате проведенных в настоящей работе исследований, на основе реакции домино тип: реакция S_N2 → реакция Торпа-Циглера → реакция Торпа-Гуарешти нами был получен широкий набор соединений, содержащих в своей структуре 4-оксипиридоновый фрагмент. Эти соединения были использованы нами в синтезе новых полианнелированных 2-амино-3-цианопиранов (34-37) (Схема 10).

Схема 10.



Синтез пиранов 34-37 проводили трехкомпонентной конденсацией пиридонов, малонитрила (24a) и ароматических альдегидов 3 (Схема 11). На первой стадии реакции образуется аддукт конденсации Кневенагеля 38. Затем это соединение вступает в реакцию Михаэля с исходным аннелированным пиридин-2-оном с образованием соединения 39, внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию пиранов. Таким образом, на основе реакции домино тип: реакция Кневенагеля → реакция Михаэля → реакция гетеро-Торпа-Циглера нами были получены пиранотиенодипиридины 34, изотиазолотиено-4(*H*)-пиранопиридины 35, пиранотиенодипиридины 36, пиранодитиенодипиридины 37.

Схема 11.

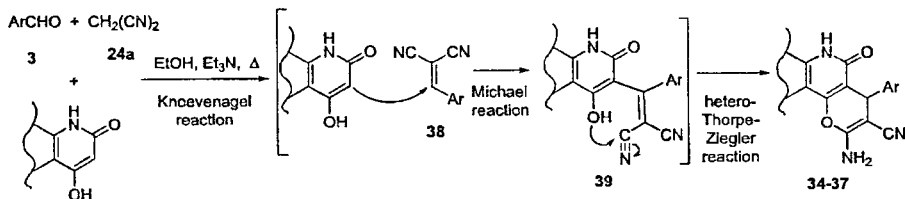


Таблица 9. Синтезированные пираны 36-39.

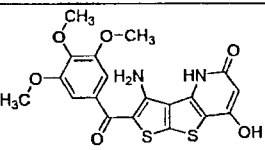
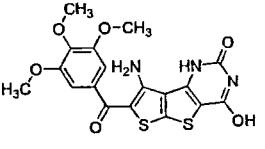
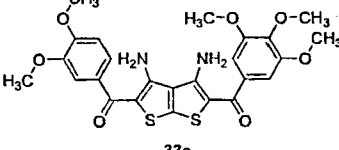
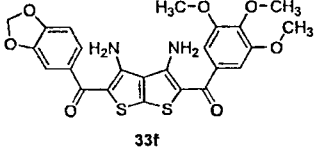
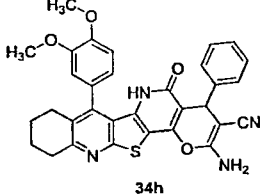
N	Заместители			Выход, %	
	n	Ar ¹	Ar ²		
34b	1	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅	31	
34c	1	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	4-OMe-C ₆ H ₆	36	
34d	2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₆	68	
34e	2	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅	66	
34f	2	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	4-OMe-C ₆ H ₆	41	
34h	3	3,4-2OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅	68	
34i	3	3,4,5-3OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	C ₆ H ₅	38	
34m	4	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₆	69	
Ar					
35a		4-Cl-C ₆ H ₄		82	
35b		4-Br-C ₆ H ₄		88	
35c		4-F-C ₆ H ₄		75	
35d		3-Cl-C ₆ H ₄		77	
35e		3-Br-C ₆ H ₄		83	
35f		4-NO ₂ -C ₆ H ₄		86	
35g		4-Cl-C ₆ H ₄		30	
Z					
36a		CH ₃ O(CH ₂) ₃ NHCO	C ₆ H ₅	58	
36b		C ₂ H ₅ NHCO	H	66	
36c		C ₃ H ₇ NHCO	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	63
36d		C ₆ H ₅ CH ₂ NHCO	H	C ₆ H ₅	78
36e		C ₆ H ₅ SO ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59
36f		CH ₃ O(CH ₂) ₃ NHCO	4-C ₂ H ₅ OOC-C ₆ H ₄ -NHCO	C ₆ H ₅	73
36g		C ₃ H ₇ NHCO	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	76
R					
37a		CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄ -	58	
37b		3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃ -	3-OCH ₃ -4-OPr-C ₆ H ₃ -	64	
37c		4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3-OCH ₃ -4-OPr-C ₆ H ₃ -	46	
37d		CH ₃	2,5-(OCH ₂) ₂ -C ₆ H ₃ -	58	
37e		CH ₃	4-CH ₃ O(O)-C ₆ H ₄ -	62	
37f		CH ₃	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	56	
37g		CH ₃	3-Br-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃ -	63	

6. Биологические исследования.

Были проведены предварительные исследования противораковой активности некоторых соединений и получены первичные данные. Была измерена *in vitro* цитотоксичность соединений против клеток рака яичников человека линии SCOV3, рака молочной железы человека линии SKBR3, аденокарциномы

легких человека линии A549 и эритромиелоидного лейкоза К 562. Показано, что полученные соединения проявляют достаточно высокую цитостатическую активность в отношении клеток рака человека соответственно с результатами, приведенными в таблице.

Таблица 10. Цитостатическая активность исследованных соединений.

Соединение	IC ₅₀ (μM) для линий клеток			
	SCOV3	A549	SKBR	K 562
 <p style="text-align: center;">28f</p>	75	42	>10	7,5
 <p style="text-align: center;">29f</p>	27	36	>10	6,5
 <p style="text-align: center;">33e</p>	13	28	>10	0,81
 <p style="text-align: center;">33f</p>	64	17	>10	1,4
 <p style="text-align: center;">34h</p>	-	25.1	-	-

ВЫВОДЫ

1. На основе использования реакций домино и их сочетания осуществлен синтез новых полианнелированных N,O,S-содержащих гетероциклических систем. Показана простота и высокая эффективность данного подхода.

2. Разработан удобный мультикомпонентный метод синтеза 4-арил-5,6-полиметилен-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов. На их основе с использованием реакции домино тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуареши были синтезированы новые аннелированные тиенодипиридины. Показана возможность распространения данного метода на синтез тиенодипиридинов, аннелированных со стероидным каркасом.

3. Разработаны селективные методы моноалкилирования бистиолатов – дигидроэтенбистиолата калия и 4-цианоизотиазоло-3,5-бистиолата натрия. На их основе синтезированы новые производные тиено[3,2-*b*]пиридин-2-онов и неизвестные ранее изомерные изотиазолотиенопиридины.

4. Найден удобный подход к синтезу неизвестных ранее гетероциклических систем, тиенотиенопиридинов и тиенотиенопиримидинов, заключающийся в последовательном проведении двух домино реакций, реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера \rightarrow реакция Торпа-Гуареши и реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера. Данный one-pot метод синтеза позволяет легко и с высокими выходами получать трициклические гетероциклы из ациклических предшественников. Показана возможность синтеза таких соединений путем инверсии порядка следования реакций домино.

5. На основе сочетания двух домино реакций тип: реакция $S_N2 \rightarrow$ реакция Торпа-Циглера разработан селективный метод синтеза несимметрично замещенных тиено[2,3-*b*]тиофенов. Впервые было показано, что селективность такой реакции может быть достигнута применением метода высокого разбавления. С использованием данного подхода были синтезированы неизвестные ранее гетероциклические аналоги природного антиракового вещества фенстатина. Показано, что полученные соединения проявляют цитостатическую активность в отношении клеток рака человека.

6. Показана возможность синтеза новых гетероциклических систем – полианнелированных 2-амино-3-цианопиранов на основе сочетания использованных нами реакций домино с реакцией домино тип: реакция Кневенегеля → реакция Михаэля → реакция гетеро-Торпа-Циглера.

7. Большинство разработанных методов синтеза трансформированы в комбинаторные, что позволило легко получать широкий набор производных полученных гетероциклических соединений.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Н. А. Ларионова, А. А. Зубарев, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопалов. Новый метод синтеза замещенных тиено[3,2-*b*]пиридинов и на их основе 5*H*-пирано[2,3-*d*]тиено[3,2-*b*]пиридинов // *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2013, № 5, 1304-1306.
2. Н. А. Ларионова, А. А. Зубарев, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопалов. Синтез этиловых эфиров 3-(3-гидрокси-2-тиенил)-3-оксoproпионовых кислот // *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2013, № 5, 1297-129.
3. Anatoliy M. Shestopalov, Natalia A. Larionova, Alexander E. Fedorov, Lyudmila A. Rodinovskaya, Valery Yu. Mortikov, Andrey A. Zubarev, and Ivan S. Bushmarinov. Synthesis of Isomeric Isothiazolo[4',3':4,5]- and Isothiazolo[4',5':4,5]thieno[3,2-*b*]pyrano[2,3-*d*]pyridines by Combination of Domino Reactions // *ACS Comb. Sci.*, 2013, 15 (10), pp 541-545.
4. Andrey A. Zubarev, Natalia A. Larionova, Lyudmila A. Rodinovskaya, Valery Yu. Mortikov and Anatoliy M. Shestopalov. Synthesis of 2,5-Asymmetrically Substituted 3,4-Diaminothieno[2,3-*b*]thiophenes by Domino Reaction // *ACS Comb. Sci.*, 2013, 15 (10), pp 546-550.
5. Andrey A. Zubarev, Anatoliy M. Shestopalov, Natalia A. Larionova, Lyudmila A. Rodinovskaya, Alexander A. Shestopalov. New regio-selective method of combinatorial synthesis of substituted thiophenes, thieno[3,2-*b*]pyridines and other heterocycles via combination of 'domino'-type reactions // *Tetrahedron* 69 (2013) pp 9648-9655.
6. Н. А. Ларионова, А. Е. Федоров, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопалов, К. Г. Никишин. Использование кросс-сочетания реакций домино в селективном синтезе полианнелированных изотиазолов // Тезисы докладов. I Всероссийская конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» 18-22 апреля 2011, г. Москва, с. 99.
7. Н. А. Ларионова, А. Е. Федоров, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопалов, К. Г. Никишин. Синтез полианнелированных изотиазолов по реакции домино тип:

- $S_N2 \rightarrow$ Торп-Циглер \rightarrow Торп-Гуареши // Тезисы докладов. Вторая Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» 25-30 апреля 2011, г. Железноводск, с. 143.
8. Natalia A. Larionova, Andrey A. Zubarev, Liudmila A. Rodinovskaya, Igor V. Zavarzin and Anatoliy M. Shestopalov. Combination of three domino reaction types for the synthesis of 4H-pyrano[2,3-*d*]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*b*]pyridines // Abstracts of 15th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry 1-5 September 2013 Olomouc, Czech Republic, p. 41.
9. Natalia A. Larionova, Andrey A. Zubarev, Liudmila A. Rodinovskaya, Anna Yu. Zhuravskaya and Anatoliy M. Shestopalov. The synthesis of 4H-pyrano[2,3-*d*]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*b*]pyridines and its anticancer activity // Abstracts of 17th RSC / SCI Medicinal Chemistry Symposium 8-11 September 2013 Cambridge, UK, p. 13.
10. И. А. Ларионова, А. А. Зубарев, Н. Ю. Анисимова, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопалов. Новые 3,4,5-триметоксифенацилзамещенные конденсированные гетероциклические системы и их антираковая активность // Тезисы докладов. Третья Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» 17-21 сентября 2013, г. Кисловодск, с. 223.

Подписано в печать: 19.11.2013

Заказ № 9202 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru