

На правах рукописи



ГРИГОРЬЕВ АРТУР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СИНТЕЗ 4-АЦИЛ-6-СУЛЬФАНИЛПИРИДИН-3,5-
ДИКАРБОНИТРИЛОВ И ИХ АННЕЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Насакин Олег Евгеньевич

Официальные оппоненты: **Пудовик Михаил Аркадьевич**

доктор химических наук, профессор, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», главный научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика

Павельев Роман Сергеевич

кандидат химических наук, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», старший научный сотрудник лаборатории по разработке лекарственных средств НОЦ фармацевтики

Ведущая организация: ФГБУН Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва

Защита состоится 13 декабря 2019 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 212.080.07, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, 68, зал заседаний Учёного совета, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте <http://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=294543>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, 68, КНИТУ, учёному секретарю диссертационного совета Д 212.080.07 и по e-mail: gulia_nn@yahoo.com.

Автореферат разослан _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Нугуманова
Гульнара Наïловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние годы в научном сообществе наблюдается повышенный интерес к 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилам, о чем свидетельствует рост количества публикаций, посвященных синтезу и исследованию свойств этих соединений. Среди данных производных обнаружены представители обладающие антимикробной, противораковой и противовирусной активностью. Описаны примеры ингибиторов тирозинкиназы, фермента МК-2 и ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1). Некоторые представители 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов опробованы в качестве агента, подавляющего репликацию белка PrP^{Sc}, который, согласно современным исследованиям, является причиной инфекционных прионных заболеваний. Имеется большой цикл работ, посвященных разработке селективных агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов человека с применением 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов в качестве исходных соединений. Наибольших успехов в этом направлении достигла немецкая фармацевтическая компания *Bayer*TM, которая владеет правами на лекарственные препараты *Capadenoson* и *Neladenoson*.

Химические свойства 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, главным образом, представлены реакциями модификации функционального окружения и гетероаннелирования, благодаря чему они находят применение при синтезе конденсированных производных пиридина. Таким образом, высокая практическая значимость 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов обуславливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования. Наиболее популярными подходами к синтезу 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, согласно литературным данным, являются различные многокомпонентные реакции с применением альдегидов, тиолов, малонодинитрила или 2-цианотиоацетамида в качестве исходных соединений. Имеются частные работы, предлагающие применение галогенсодержащих пиридинов и полицианопренидов для данных целей. Описанные в литературных источниках 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы, как правило, в четвертом положении пиридинового кольца содержат арильный или алкильный заместитель. В связи с этим основными направлениями гетероциклизации рассматриваемых соединений, как правило, являются процессы с участием связи [a] и [b] исходного пиридина. Данное исследование посвящено разработке методов синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих в своем составе

дополнительный реакционный центр – карбонильную группу, сочетание которой с соседними цианогруппами создает предпосылки для аннелирования гетероцикла по связи [с].

Целью диссертационной работы является разработка препаративных подходов к синтезу 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты и дальнейшее вовлечение последних в реакции гетероаннелирования. Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие **задачи**:

1. оптимизировать метод синтеза исходных соединений, в качестве которых выступают полицианосодержащие соли органических СН-кислот – 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропениды калия;
2. провести поиск препаративных методов синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты;
3. исследовать реакции гетероаннелирования 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, протекающие с участием *орто*-кетокарбонитрильного фрагмента;
4. исследовать альтернативные превращения 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия с тиолами, протекающие с участием карбонильной группы.

Научная новизна. В ходе реализации диссертационной работы было синтезировано 89 новых гетероциклических соединений пиридинового и дигидрофуранового ряда. Оптимизирована методика синтеза 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия (АТЦП), что делает данные соединения более доступными для исследовательских целей.

Впервые синтезирован широкий ряд производных 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридина, содержащие в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты.

Исследована реакция гетероаннелирования пиррольного цикла к 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилам под действием воды в основной среде, которая протекает с участием *орто*-кетокарбонитрильного фрагмента и приводит к образованию производных пирроло[3,4-*c*]пиридина. 4-Ацилтиено[2,3-*b*]пиридины в подобных условиях подвергаются перегруппировке с образованием пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов, последние являются представителями не описанной ранее конденсированной системы.

Изучены конкурирующие реакции АТЦП с тиолами, протекающие с участием карбонильной группы и приводящие к производным дигидрофурана и фууро[3,4-*c*]пиридина.

Проведены первичные испытания антимикробной активности синтезированных в ходе работы 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны синтетические подходы к синтезу 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридинов, содержащие в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты. Предложены многокомпонентные *one-pot* методы синтеза производных пирроло[3,4-*c*]пиридина и пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина с применением 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов и тиолов в качестве исходных соединений. Разработанные в ходе работы методики синтеза производных пиридина являются простыми в экспериментальном исполнении и характеризуются высокими выходами, что позволяет применять их в препаративной практике.

Некоторые представители из полученных 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов проявили антибактериальную активность по отношению к метициллинрезистентным штаммам *Staphylococcus aureus*.

Методология и методы исследования. При выполнении исследовательской работы были использованы современные методы органического синтеза и комплекс физико-химических и физических методов анализа для установления строения и структуры синтезированных соединений, включающие ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный анализ. Молекулярное строение ключевых соединений было подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту:

1. Оптимизированный метод синтеза 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов калия.
2. Методики синтеза производных 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридина, содержащих в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты.
3. Исследование реакции гетероаннелирования пиррольного цикла к производным 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила и 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридина.

4. Альтернативные направления превращений 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов в присутствии тиолов, протекающих с участием карбонильной группы.

Степень достоверности. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием современных физико-химических методов: спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях: IV, V Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2015, 2016); X, XI, XII международной молодежной научной конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 2015, 2016, 2017); XXIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2016); VI Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» (Чебоксары, 2016); VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, 2017); XXVI, XXVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2016, 2017).

Публикации. По материалам диссертационного исследования было опубликовано 10 статей в изданиях, рекомендованных для размещения материалов диссертаций, и 10 тезисов докладов конференций различного уровня.

Работа выполнена на кафедре органической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 67 схем, 3 таблицы и 12 рисунков; состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы, включающего 129 ссылки на публикации зарубежных и отечественных авторов.

Первая глава является литературным обзором, посвященном методам синтеза и химическим свойствам 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. Во второй главе обсуждается поиск решения проблемы синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, содержащих *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты, а также региоселективность реакции

гетероаннелирования пиррольного цикла к объектам исследования по связи [с] исходного пиридина. Рассмотрена проблема возможных конкурирующих реакций с участием карбонильной группы 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов с тиолами при синтезе 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. Третья глава содержит экспериментальные данные, включающие разработанные в ходе реализации работы методики и спектральные данные синтезированных соединений.

Личный вклад автора заключается в участии в постановке цели и задач исследования, анализе и теоретической обработке научной информации о методах синтеза и химических свойствах 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, в планировании и выполнении экспериментов, представленных в диссертации, в выделении и очистке конечных соединений, установлении их строения, обработке и резюмировании полученных результатов, подготовке научных публикаций, написании диссертации.

Автор выражает благодарность и признательность научному руководителю д.х.н., профессору Насакину О.Е. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) и научным консультантам к.х.н. Каюкову Я.С. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) и к.х.н. Карпову С.В. (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) за активное участие при обсуждении работы и постоянную поддержку; Тафеенко В.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова) за осуществление рентгеноструктурных исследований.

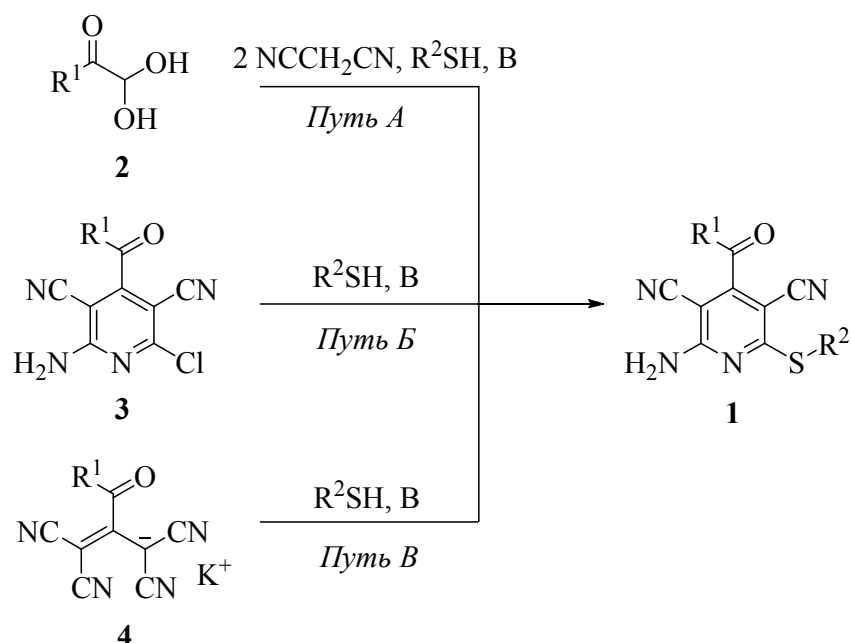
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения проблемы синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** было предложено опробовать три пути, включающие многокомпонентный (*one-pot*) синтез с применением арилглиоксалией **2**, тиолов и малонодинитрила (путь А, схема 1), нуклеофильное замещение атома галогена под действием тиола в соответствующих хлорпиридинах **3** (путь Б, схема 1) и превращения 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия (АТЦП) **4** (путь В, схема 1).

Согласно литературным данным многокомпонентный подход к синтезу 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, основанный на однореакторном превращении альдегида, малонодинитрила и тиола, в настоящее время является наиболее популярным. Однако распространить данный способ на арилглиоксалии **2** с целью синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** (путь А, схема 1) не удастся, что вызвано протеканием большого количества побочных превращений в реакционной массе.

Пути В и Б представленные на схеме 1 подразумевают применение в качестве исходных соединений АТЦП **4** и продуктов гетероциклизации последних под действием газообразного хлороводорода – пиридинов **3**.

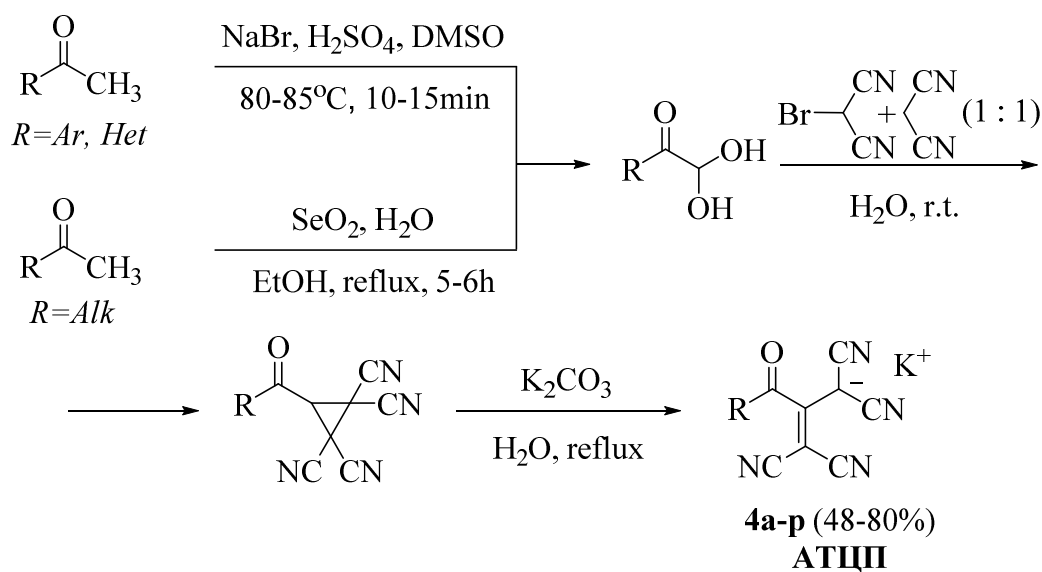
Схема 1



1. Синтез 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия

Для синтеза 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия (АТЦП) **4** был применен ранее описанный подход с использованием в качестве исходных соединений коммерчески доступных арил(алкил)метилкетонов и малонодинитрила (схема 2).

Схема 2



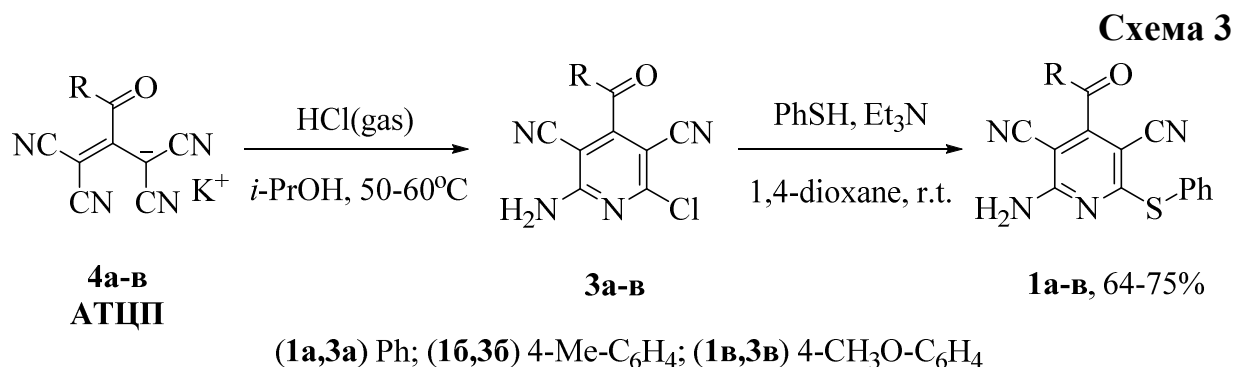
(4a) Ph; **(4б)** 4-Me-C₆H₄; **(4в)** 4-CH₃O-C₆H₄; **(4г)** 4-Br-C₆H₄; **(4д)** 4-Cl-C₆H₄; **(4е)** 4-NO₂-C₆H₄; **(4ё)** 4-Ph-C₆H₄; **(4ж)** 3-Cl-C₆H₄; **(4з)** 3,4-(CH₃O)₂-C₆H₃; **(4и)** 2,5-(CH₃O)₂-C₆H₃; **(4й)** 2,4-Cl₂-C₆H₃; **(4к)** Нафт-1-ил; **(4л)** Тиен-2-ил; **(4м)** 5-Br-Тиен-2-ил; **(4н)** Фур-2-ил; **(4о)** Me; **(4п)** трет-Бу; **(4р)** цикло-Pr

На схеме 2 представлена оптимизированная в рамках данного исследования методика синтеза АТЦП 4. Основные изменения были внесены в стадию окисления ароматических кетонов ($R=Ar, Het$), предложено применение ДМСО в сочетании с генерируемым в реакционной массе NBr и усовершенствован метод раскрытия промежуточных циклопропановых производных до конечных АТЦП 4.

Таким образом на данном этапе исследования были выявлены оптимальные условия синтеза АТЦП 4, позволяющие масштабировать весь процесс до порядка 10^{-1} моль исходного кетона. Выходы полученных таким способом соединений 4 составляют 48-80% в пересчете на исходные кетоны.

2. Синтез 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов

На следующем этапе исследования АТЦП 4 были подвергнуты внутримолекулярной гетероциклизации в пиридины 3 под действием газообразного хлороводорода, которые после выделения обрабатывали тиолами в среде 1,4-диоксана в присутствии триэтиламина с целью синтеза целевых 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов 1 (схема 3; путь Б, схема 1).



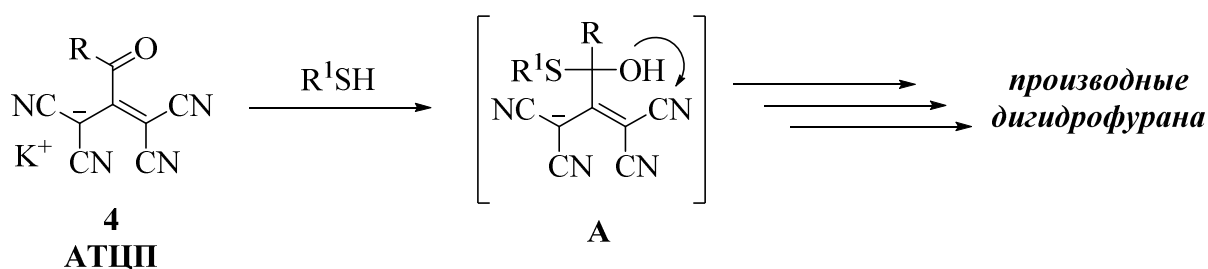
Превращение проводили при комнатной температуре во избежание конкурирующих процессов. Однако несмотря на мягкие условия взаимодействия данный способ удалось применить только в случае тиофенола, в ходе чего были выделены 2-амино-6-арилсульфанил-4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилы 1а-в с выходами 64-75%. Попытки использования алифатических тиолов, согласно данным ЯМР, приводят к образованию смесей продуктов, из которых не удалось выделить индивидуальные соединения.

Таким образом, было установлено, что синтетический подход с использованием хлорпиридинов строения 3 в качестве исходных соединений может быть использован как частный метод для 4-ацилпиридин-3,5-

дикарбонитрилов **1**, содержащих в шестом положении арилсульфанильную группу.

Третий подход к синтезу 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов (путь В, схема 1) подразумевает вовлечение во взаимодействия непосредственно АТЦП **4** в присутствии тиолов. Основными препятствиями при реализации данного способа является высокая реакционная способность карбонильной группы АТЦП **4**, что может приводить к конкурирующим реакциям образования дигидрофуранов и их аннелированных производных в ходе внутримолекулярной гетероциклизации интермедиата **A** (схема 4).

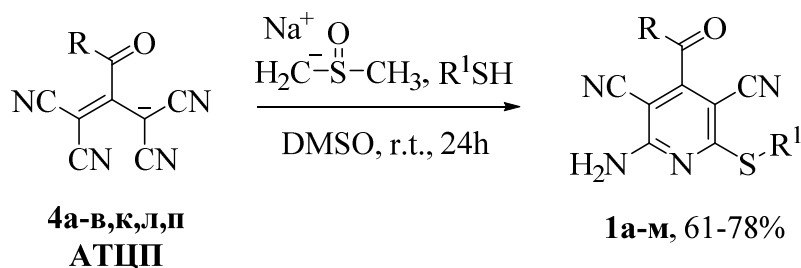
Схема 4



Поэтому при решении поставленной задачи третьим способом (путь В, схема 1) были проведены исследования реакционной способности АТЦП **4** по отношению к тиолам с целью поиска оптимальных условий реакции, приводящей к 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилам **1**.

Согласно экспериментальным данным АТЦП **4** с тиолами претерпевают превращение в целевые пиридины **1** в присутствии оснований. Наилучшие результаты были получены при использовании димсил-натрия в ДМСО (схема 5).

Схема 5



- | | | |
|---|---|---|
| (1а) R=Ph, R ¹ =Ph; | (1е) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Pr; | (1й) R=R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Et; |
| (1б) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Ph; | (1ё) R=Нафт-1-ил, R ¹ =Pr; | (1к) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Et; |
| (1в) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Ph; | (1ж) R=Тиен-2-ил, R ¹ =Pr; | (1л) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Bu; |
| (1г) R=Ph, R ¹ =Pr; | (1з) R= <i>tert</i> -Bu, R ¹ =Pr; | (1м) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Bu |
| (1д) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Pr; | (1и) R=Ph, R ¹ =Et; | |

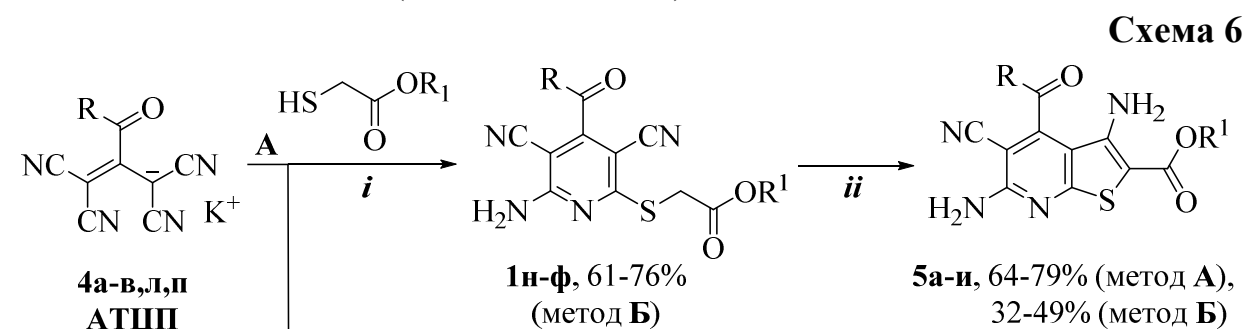
Представленный на схеме 5 способ синтеза соединений **1** был опробован с применением алифатических тиолов, тиофенола и АТЦП **4** с

заместителями различной природы (R=Alk, Ar, Het). Использование такой системы, состоящей из димсил-натрия и ДМСО, позволяет выделять пиридины **1а-м** в индивидуальном виде с выходами 61-78%.

Таким образом, из трех возможных путей решения проблемы синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** содержащих в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты наиболее универсальным является третий (путь В, схема 1) с применением АТЦП **4** в качестве исходных соединений. Недостатками метода является использование такого основания как димсил-натрий, который необходимо изготавливать непосредственно перед синтезом с применением безводного ДМСО. Второй способ с применением галогенпиридинов **3** (путь Б, схема 1) может быть рекомендован в отдельных случаях, например, при функционализации шестого положения пиридинового кольца соединений **1** арилсульфанильной группой.

3. Синтез 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилов

В ходе исследования реакционной способности АТЦП **4** с целью разработки препаративной методики синтеза пиридинов **1** были предприняты попытки вовлечения в превращения бифункциональных тиолов, в качестве которых были выбраны метиловый и этиловый эфиры тиогликолевой кислоты (метод А, схема 6).



Метод А (i+ii): Py, reflux; **метод Б: i)** Et₃N, 1,4-dioxane, r.t.;
ii) Et₃N, 1,4-dioxane, reflux

- | | |
|--|--|
| (1н) R=Ph, R ¹ =Me; | (5г) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Et; |
| (1о) R=Ph, R ¹ =Et; | (5д) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Me; |
| (1п) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Me; | (5е) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Et; |
| (1р) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Et; | (5ё) Тиен-2-ил, R ¹ =Me; |
| (1с) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Me; | (5ж) Тиен-2-ил, R ¹ =Et; |
| (1г) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Et; | (5з) <i>трет</i> -Bu, R ¹ =Me; |
| (1у) R=Тиен-2-ил, R ¹ =Me; | (5и) <i>трет</i> -Bu, R ¹ =Et. |
| (1ф) R=Тиен-2-ил, R ¹ =Et; | |
| (5а) R=Ph, R ¹ =Me; | |
| (5б) R=Ph, R ¹ =Et; | |
| (5в) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Me; | |

Взаимодействие АТЦП **4** с эфирами тиогликолевой кислоты было реализовано в среде безводного пиридина, который выступает как в роли основания, так и растворителя. Продуктами данного превращения являются тиено[2,3-*b*]пиридины **5а-и** (рис. 1). Промежуточные соединения **1н-ф** были обнаружены при исследовании примесей, которые кристаллизуются вместе с продуктами реакции **5** при выделении. В индивидуальном виде данные производные при применении метода А (схема 6) выделить не удалось, вероятно, это связано с тем, что процесс циклизации метиленовой группы с пространственно сближенной цианогруппой протекает очень быстро. Для того чтобы выделить и охарактеризовать пиридины **1н-ф** было предложено применить второй способ решения задачи синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов (путь Б, схема 1), с применением хлорпиридинов **3а-г** в качестве исходных соединений (метод Б, схема 6). Выходы 4-ацилтиено[2,3-*b*]пиридинов **5** полученные методом Б на схеме 6 представлены в пересчете на АТЦП **4** для сравнения.

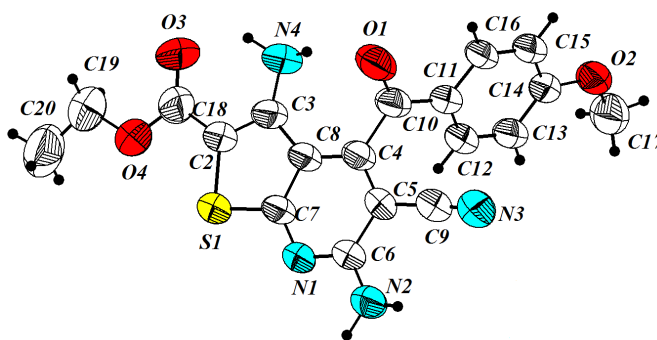


Рис. 1. Молекулярное строение соединения **5е** по данным РСА

Синтезированные на данном этапе работы 2-амино-4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **1** и тиено[2,3-*b*]пиридины **5** содержат в своем составе *орто*-кетокарбонитрильные фрагменты. Наличие данной группировки в перечисленных производных значительно расширяет синтетический потенциал 6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов как класса соединений и позволяет проводить ранее недоступные реакции аннелирования по связи [с] исходного пиридина.

4. Синтез производных пирроло[3,4-*c*]пиридина

На следующем этапе была исследована возможность вовлечения *орто*-кетокарбонитрильной группы 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** в реакции гетероаннелирования с целью разработки эффективных методик синтеза конденсированных производных пиридина.

Оказалось, что несмотря на наличие в пиридинах **1** двух цианогрупп в обоих *орто*-положениях по отношению к карбонилу, реакция гетероаннелирования пиррольного цикла по связи [с] при действии воды в

присутствии оснований протекает региоселективно и приводит к образованию пирроло[3,4-с]пиридинов **6** (схема 7, рис. 2).

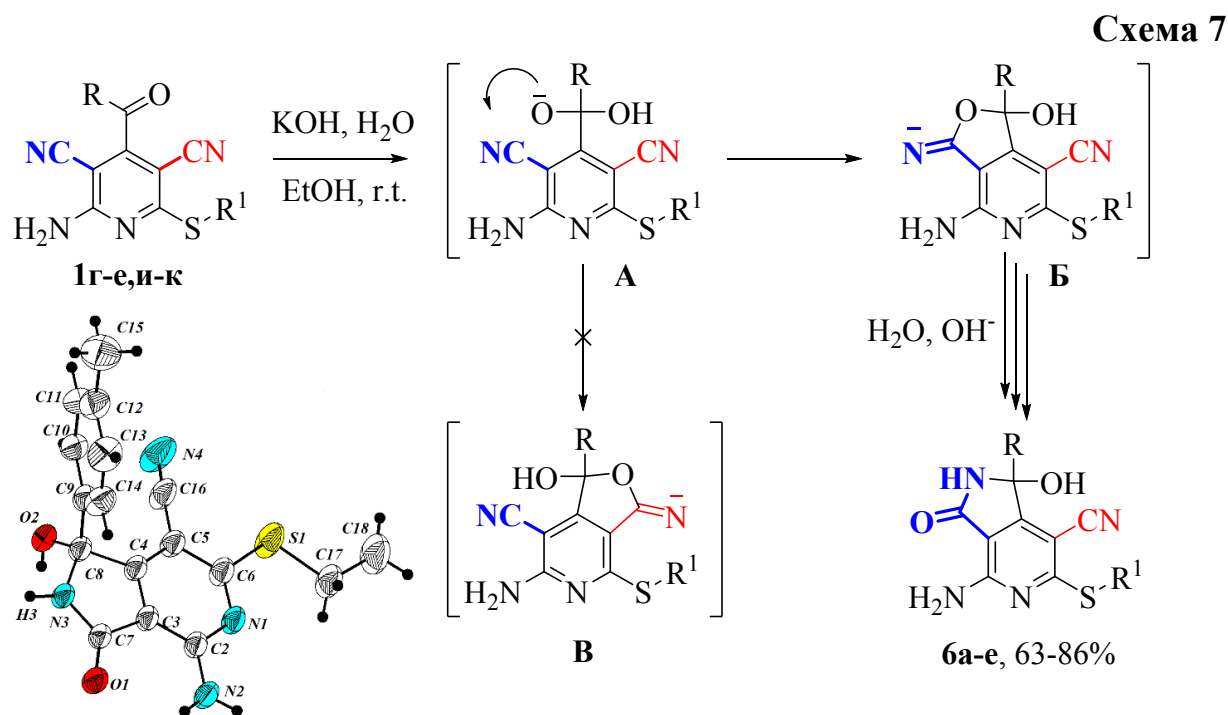


Рис. 2. Молекулярное строение соединения **6б** по данным РСА

(**6а**) R=Ph, R¹=Et; (**6г**) R=Ph, R¹=Pr;
 (**6б**) R=4-Me-C₆H₄, R¹=Et; (**6д**) R=4-Me-C₆H₄, R¹=Pr;
 (**6в**) R=4-CH₃O-C₆H₄, R¹=Et; (**6е**) R=4-CH₃O-C₆H₄, R¹=Pr

Полагаем, что данное взаимодействие начинается с нуклеофильного присоединения гидроксид-иона по карбонильной группе пиридина **1**, что приводит к образованию аниона **А** (схема 7). Внутримолекулярная гетероциклизация последнего приводит к лактону **Б**, который в условиях реакции подвергается иминолактон-лактаминной перегруппировке с образованием производных **6**. Образование второго позиционного изомера предполагает циклизацию **А** в фууро[3,4-с]пиридин **В**, однако данное направление, согласно эксперименту, не реализуется. Для объяснения региоселективности реакции гетероаннелирования были проведены квантово-механические расчеты молекулярных орбиталей ВЗМО и НСМО ключевого интермедиата **А** в среде *Gaussian* с применением метода функционала плотности (DFT-B3LYP) с базисным набором 3-21G.

В ходе полученных расчетов было обнаружено, что молекулярная орбиталь НСМО

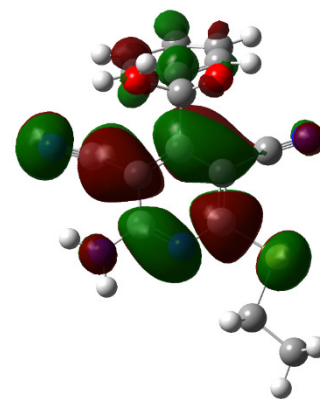
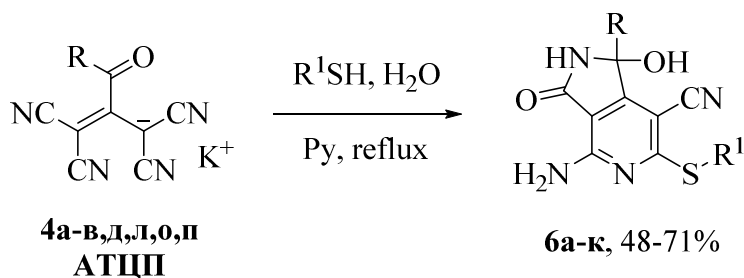


Рис. 3. НСМО аниона **А** (схема 7) согласно расчетам в *Gaussian* (DFT-B3LYP/3-21G)

(рис. 3), которая, как известно, отвечает за реакции нуклеофильного присоединения, локализована только на одной из цианогрупп. Соответственно вероятность ее нуклеофильной атаки пространственно сближенной гидроксильной группой с образованием **Б** (схема 7) выше, нежели альтернативного процесса превращения **А** в **В**.

Продолжая исследования в данном направлении был предложен *one-pot* метод синтеза пирроло[3,4-*c*]пиридинов **6** с применением АТЦП **4** в качестве исходных соединений, минуя стадию изолирования промежуточных 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** (схема 8). Данное взаимодействие хорошо согласуется с принципом ЖМКО, в соответствии с которым мягкий тиолят-анион атакует цианогруппу, а более жесткий гидроксил – карбонильную группу АТЦП **4**. Выходы полученных одностадийным способом пирроло[3,4-*c*]пиридинов **6а-к** составили 48-71%.

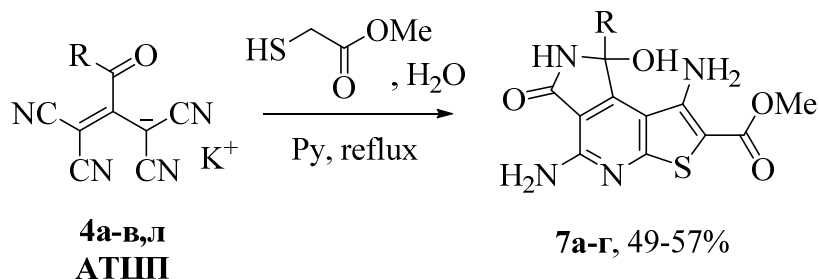
Схема 8



- | | | |
|--|--|---|
| (6а) R=Ph, R ¹ =Et; | (6д) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Pr; | (6з) R=4-Cl-C ₆ H ₄ , R ¹ =Pr; |
| (6б) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Et; | (6е) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Pr; | (6и) R=Тиен-2-ил, R ¹ =Pr; |
| (6в) R=4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ¹ =Et; | (6ё) R=Ph, R ¹ =Bu; | (6й) R=Me, R ¹ =Pr; |
| (6г) R=Ph, R ¹ =Pr; | (6ж) R=4-Me-C ₆ H ₄ , R ¹ =Bu; | (6к) R= <i>mpem</i> -Bu, R ¹ =Pr |

Применение метилового эфира тиогликолевой кислоты в *one-pot* превращении в качестве тиола позволяет синтезировать производные **7** (схема 9), представителей неописанной ранее конденсированной гетероциклической системы пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина.

Схема 9



- (7а) R=Ph; (7б) R=4-Me-C₆H₄; (7в) R=4-CH₃O-C₆H₄; (7г) R=Тиен-2-ил

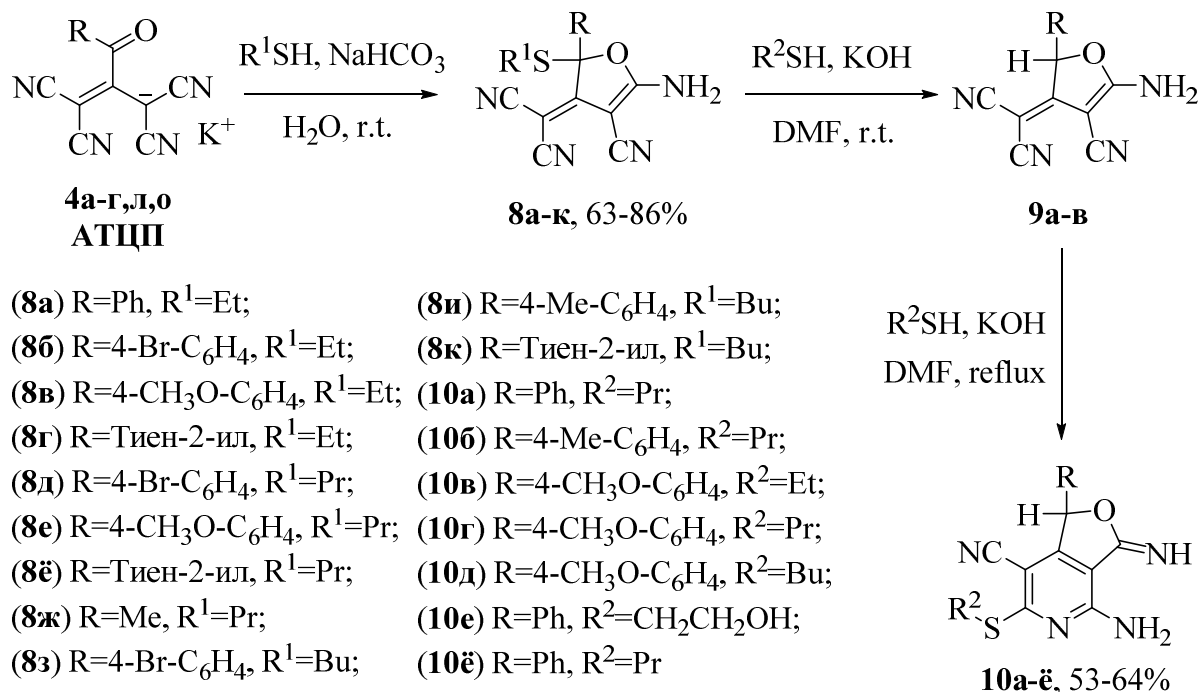
В ходе данного каскадного превращения все четыре цианогруппы исходного АТЦП **4** участвуют в образовании новых связей.

Таким образом была исследована реакция гетероаннелирования пиррольного цикла к 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилам **1** под действием воды, которая протекает с участием *орто*-кетокарбонитрильного фрагмента. Установлено, что превращение носит региоселективный характер и приводит к образованию производных пирроло[3,4-*c*]пиридина **6**. Разработаны эффективные *one-pot* методы синтеза **6** и пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов **7** с применением АТЦП **4** и тиолов в качестве исходных соединений.

5. Синтез производных фуоро[3,4-*c*]пиридина

2-Ацил-1,1,3,3-тетрацианопрениды калия (АТЦП) **4** использованные в качестве исходных соединений для синтеза 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** в своем составе помимо цианогрупп содержат карбонильную группу, которая может участвовать в конкурирующих взаимодействиях с тиолами (схема 4). Согласно экспериментальным данным наличие воды в реакционной массе при синтезе целевых пиридинов **1** приводит к образованию дигидрофуранов **8** в виде примеси, а проведение реакции в водной среде полностью смещает взаимодействие в сторону образования данных производных (схема 10).

Схема 10



При использовании избыточных количеств тиола по отношению к исходным АТЦП **4** могут реализовываться более глубокие превращения, которые сопровождаются десульфуриванием 2-алкилсульфанильной группы промежуточных дигидрофуранов **8** и приводят к образованию

производных **9** и **10**. Последние, фуоро[3,4-*c*]пиридины **10** (рис. 4), обнаружены в виде одного позиционного изомера, то есть реакция аннелирования пиридинового цикла к дигидрофуранам **9**, несмотря на наличие в составе трех цианогрупп, протекает региоселективно, что согласуется с данными квантово-механических расчетов, проведенных с помощью *Gaussian*.

Наиболее удобным тиолом для синтеза дигидрофуранов строения **9** (рис. 5), с целью вовлечения последних в реакции гетероаннелирования, служит 2-меркаптоэтанол, который является водорастворимым и позволяет получать обозначенные производные в одну технологическую стадию исходя из АТЦП **4** (схема 11). Процесс восстановления замещенной сульфанильной группы соединений **8**, вероятно, осуществляется в ходе нуклеофильного замещения у атома серы под действием избытка 2-меркаптоэтанола. Возможность выделения промежуточных производных **8л-т** позволяет утверждать о том, что процесс циклизации дигидрофуранового цикла предшествует стадии восстановления.

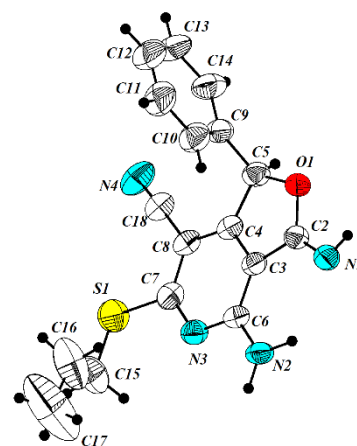


Рис. 4. Молекулярное строение соединения **10a** по данным РСА

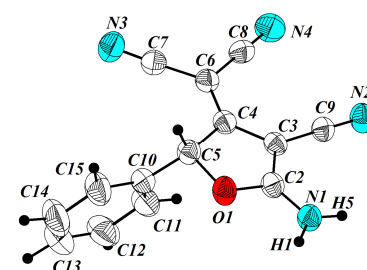
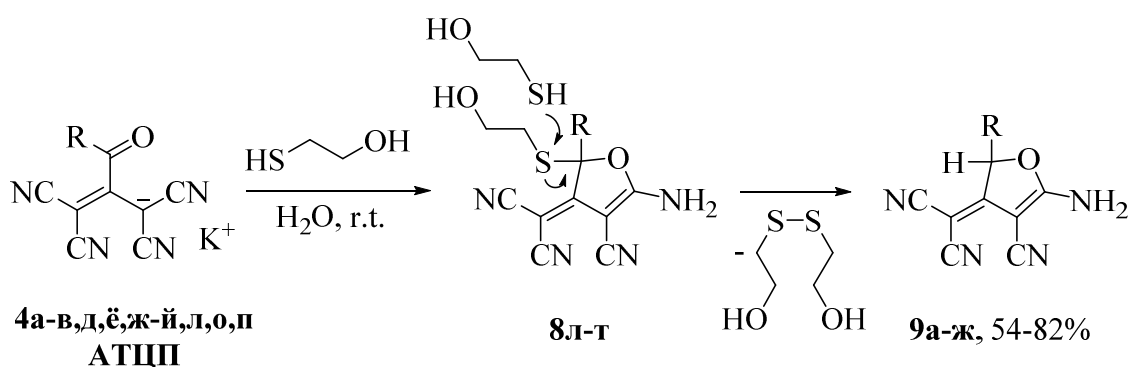


Рис. 5. Молекулярное строение соединения **9a** по данным РСА

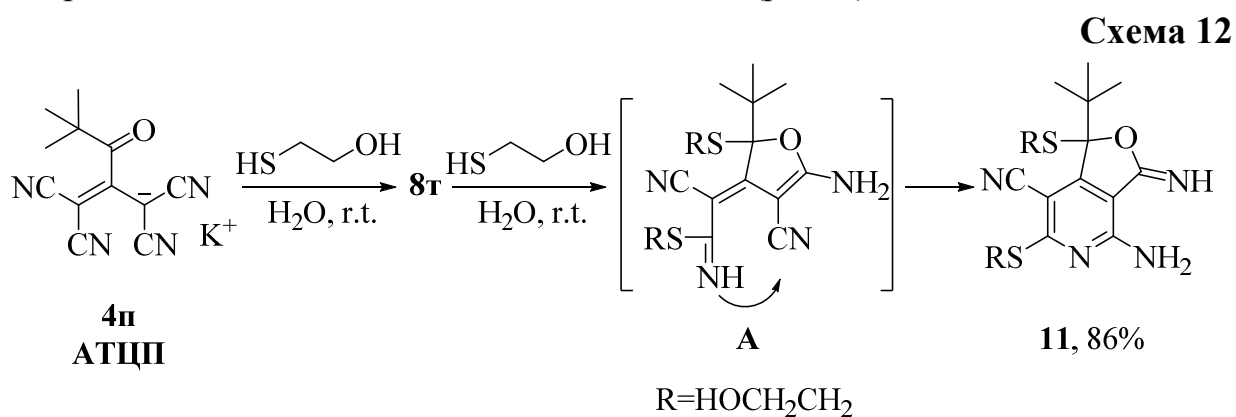
Схема 11



- | | | | |
|---|--|---|--|
| (8л) Ph; | (8п) 4-Ph-C ₆ H ₄ ; | (9а) Ph; | (9д) 3-Cl-C ₆ H ₄ ; |
| (8м) 4-Me-C ₆ H ₄ ; | (8р) Me; | (9б) 4-Me-C ₆ H ₄ ; | (9е) 2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ ; |
| (8н) 2,5-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ ; | (8с) цикло-Pr; | (9в) 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ ; | (9ё) 4-Ph-C ₆ H ₄ ; |
| (8о) Нафт-1-ил; | (8т) <i>трет</i> -Bu; | (9г) 4-Cl-C ₆ H ₄ ; | (9ж) Тиен-2-ил |

Несмотря на такие преимущества данного метода синтеза, как применение воды в качестве растворителя и отсутствие каких-либо

катализаторов превращения, представленный на схеме 11 подход не удастся распространить на АТЦП **4з,и,о,п,р** с алкильными и некоторыми ароматическими заместителями. Взаимодействие с перечисленными АТЦП **4** останавливается на стадии образования соединений **8** или вовсе не реализуется. Например, при вовлечении в превращение АТЦП **4п** (R=*tert*-Bu) с 2-меркаптоэтанолом (схема 12) был выделен фууро[3,4-*c*]пиридин **11**, содержащий в своем составе два остатка тиола (рис. 6).



По всей видимости процессы восстановления в данном случае не реализуются вследствие влияния объемного *tert*-бутильного заместителя, который за счет эффекта экранирования затрудняет нуклеофильную атаку по атому серы 2-гидроксиэтилсульфанильной группы промежуточного дигидрофурана **8т**. Последний в присутствии избытка 2-меркаптоэтанола претерпевает превращение с участием цианогрупп (интермедиат **A**, схема 12), что приводит к обнаруженному в ходе реакции фууро[3,4-*c*]пиридину **11**. Данное взаимодействие было исследовано с помощью встречных синтезов, результаты которых позволяют утверждать о том, что на начальных этапах превращения происходит образование именно производного дигидрофурана **8т**, а не пиридина, несмотря на то, что оба варианта теоретически возможны.

Продолжая исследования в данном направлении было предложено разработать более универсальный метод синтеза дигидрофуранов **9**, который не ограничен природой заместителя R исходного АТЦП **4**. Оказалось, что для решения поставленной задачи может быть применен борогидрид натрия (схема 13).

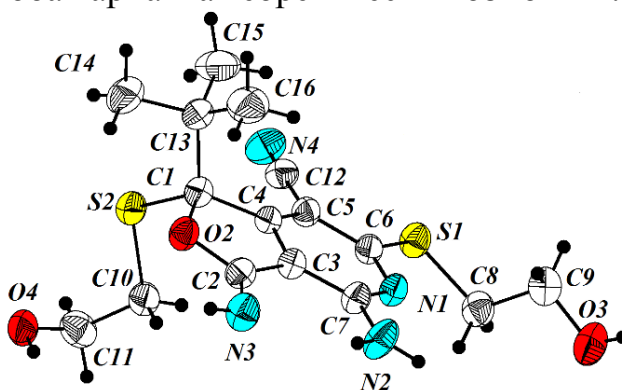
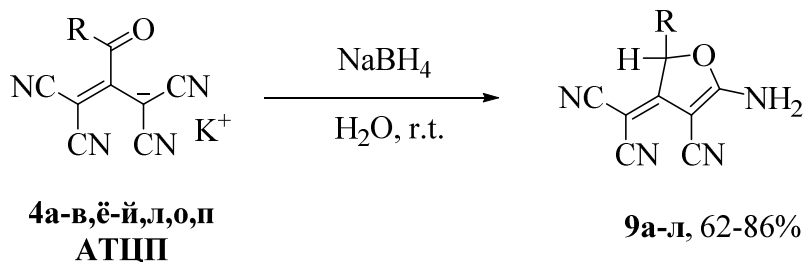


Рис. 6. Молекулярное строение соединения **11** по данным РСА



- | | | |
|--|---|--|
| (9а) Ph; | (9д) 3-Cl-C ₆ H ₄ ; | (9з) 3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ ; |
| (9б) 4-Me-C ₆ H ₄ ; | (9е) 2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ ; | (9и) 2,5-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ ; |
| (9в) 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ ; | (9ё) 4-Ph-C ₆ H ₄ ; | (9к) Me; |
| (9г) 4-Cl-C ₆ H ₄ ; | (9ж) Тиен-2-ил; | (9л) <i>трет</i> -Bu |

Представленный на схеме 13 метод синтеза дигидрофуранов **9** характеризуется высокими выходами продуктов реакции, которые достигают 86%. Позволяет вводить в превращение АТЦП **4** с алкильными группами R и может найти применение при целенаправленном синтезе производных фууро[3,4-с]пиридина, например, соединений **10**.

Таким образом, в ходе исследования превращений АТЦП **4** с тиолами, протекающих с участием карбонильной группы исходных соединений, были изучены возможные конкурирующие реакции, которые могут протекать при синтезе целевых пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1**. Обнаружено, что данные взаимодействия, как правило, протекают с образованием дигидрофуранов **8**, которые в присутствии избытка тиола могут подвергаться дальнейшим превращениям с участием 2-алкилсульфанильной группы (схемы 10,11) и цианогрупп (схемы 10,12).

6. Исследование антимикробной активности 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов

Некоторые представители 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1**, синтезированные в ходе данной работы, были исследованы на предмет антимикробной активности с применением метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) испытуемых соединений была определена с помощью метода серийных разведений с применением ДМСО в качестве растворителя препарата. В роли стандарта использован ванкомицин.

В ходе проведенных биологических испытаний было обнаружено, что пиридины **1е** и **1л**, содержащие в четвертом положении *пара*-метоксифенилкарбонильную группу, подавляют рост штаммов золотистого стафилококка при концентрациях раствора 32-64 мкг/мл. Проблема

антимикробной активности соединений **1** требует дальнейших исследований по поиску оптимального функционального окружения с целью уменьшения показателей МПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Оптимизирована методика синтеза исходных 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов калия (АТЦП), позволяющая масштабировать весь процесс до 10^{-1} моль исходного кетона.

2. Впервые осуществлен синтез 2-амино-4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов и неизвестных ранее этил(метил) 3,5-диамино-4-ацил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов содержащих в своем составе *орто*-кетокarbonитрильные фрагменты. Обнаружено, что наиболее оптимальным подходом к синтезу данных производных является применение АТЦП и тиолов в качестве исходных соединений.

3. Установлено, что реакция гетероаннелирования 2-амино-4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, протекающая с участием *орто*-кетокarbonитрильного фрагмента и воды в присутствии основания, носит региоселективный характер и приводит к образованию производных пирроло[3,4-*c*]пиридина. Обнаружено, что метил 3,5-диамино-4-ацил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилаты в подобных условиях претерпевают превращение в производные пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина, которые являются представителями не описанной ранее конденсированной системы.

4. В ходе исследования конкурирующих превращений АТЦП с тиолами, протекающих с участием карбонильной группы, обнаружено, что продуктами данных взаимодействий являются производные дигидрофурана и фуоро[3,4-*c*]пиридина.

Представленные в настоящей работе производные 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрила, содержащие в своем составе *орто*-кетокarbonитрильные фрагменты, являются перспективными объектами для дальнейших исследований реакций гетероаннелирования. Результаты диссертации могут представлять интерес для научных коллективов и предприятий, которые занимаются целенаправленным синтезом и скринингом биологически активных соединений.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Grigor'ev, A.A.** Synthesis of novel 4-acyl-2-amino-6-sulfanylpyridine-3,5-dicarbonitriles / **A.A. Grigor'ev**, S.V. Karpov, Ya.S. Kayukov, M.Yu. Belikov, O.E. Nasakin // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – № 45. – P. 6279–6281.
2. **Grigor'ev, A.A.** Intermolecular Reductive Heterocyclization of Potassium 2-Acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides / **A.A. Grigor'ev**, S.V. Karpov, Ya.S. Kayukov, O.E. Nasakin, V.A. Tafeenko // *Synlett*. – 2015. – Vol. 26. – № 16. – P. 2313–2317.
3. Karpov, S.V. The synthesis and ring opening of 3-aroyle(heteroaroyl)-1,2-dicyanocyclopropane-1,2-dicarboxylates / S.V. Karpov, Ya.S. Kayukov, **A.A. Grigor'ev**, V.A. Tafeenko // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – №13. – P. 1732–1734.
4. Karpov, S.V. Synthesis of novel polycyano-containing organic ligands via double carbanion cleavage of 1',3'-dioxo-1',3'-dihydrospiro[cyclopropane1,2'-indene] derivatives / S.V. Karpov, Ya.S. Kayukov, **A.A. Grigor'ev**, O.E. Nasakin, O.V. Kaukova, V.A. Tafeenko // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – Vol. 14. – P. 3758–3764.
5. Karpov, S.V. Synthesis and X-ray Characterization of Alkali Metal 2-Acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides / S.V. Karpov, **A.A. Grigor'ev**, Ya.S. Kayukov, I.V. Karpova, O.E. Nasakin, V.A. Tafeenko // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 81. – № 15. – P. 6402–6408.
6. **Grigor'ev, A.A.** A new route to highly substituted thieno[2,3-*b*]pyridines *via* cascade heterocyclization of 2-acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenide salts / **A.A. Grigor'ev**, S.V. Karpov, Ya.S. Kayukov, O.E. Nasakin, Iu.A. Gracheva, V.A. Tafeenko // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – Vol. 53. – № 2. – P. 230–235.
7. **Grigor'ev, A.A.** Cascade Regioselective Heterocyclization of 2-Acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides: Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]pyridine and Pyrrolo[3,4-*d*]thieno[2,3-*b*]pyridine Derivatives / **A.A. Grigor'ev**, S.V. Karpov, Ya.S. Kayukov, Iu.A. Gracheva, V.A. Tafeenko // *Synlett*. – 2017. – Vol. 28. – № 13. – P. 1592–1595.
8. Kayukov, Ya.S. 2-Acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides (ATCN): structure characterization and luminescence properties of ammonia and alkali metal ATCN salts / Ya.S. Kayukov, S.V. Karpov, **A.A. Grigor'ev**, O.E. Nasakin, V.A. Tafeenko, K.A. Lyssenko, A.V. Shapovalov, E.A. Varaksina // *Dalton Transactions*. – 2017. – Vol. 46. – № 12. – P. 16925–16938.

9. Григорьев, А.А. *One-pot* синтез производных 2-алкилсульфанилдигидрофурана из тетрацианоциклопропилкетон / А.А. Григорьев, С.В. Карпов, А.Н. Васильев, Ю.А. Грачева, О.В. Каюкова, Я.С. Каюков, О.Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 5. – С. 790–792.

10. Григорьев, А.А. Взаимодействие 2-(2,2-диметилпропаноил)-1,1,3,3-тетрацианопренида калия с 2-сульфанилэтанолом / А.А. Григорьев, С.В. Карпов, О.Е. Насакин, В.А. Тафеенко, О.В. Каюкова, Я.С. Каюков // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 3. – С. 496–498.

Материалы конференций

11. Григорьев, А.А. Гетероциклизация 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов под действием меркаптоэтанола / А.А. Григорьев, С.В. Карпов, Я.С. Каюков // Современные проблемы химической науки и фармации: сборник материалов IV всероссийской конференции с международным участием, посвященной 80-летию В.В. Базыльчика. – Чебоксары: Изд-во ООО «Крона», 2015. – С. 34.

12. Григорьев, А.А. Взаимодействие 2-ароил-1,1,3,3-тетрацианопренидов натрия с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты / А.А. Григорьев, С.В. Карпов // Научному прогрессу – творчество молодых: материалы X международной молодежной научной конференции. – Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2015 г. – Ч. 1. – С. 111.

13. Григорьев, А.А. Синтез серосодержащих производных никотиновой кислоты / А.А. Григорьев, С.В. Карпов, Я.С. Каюков, О.В. Каюкова // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тезисы докладов XXVI Российской молодежной научной конференции, посвященной 120-летию со дня рождения академика Н.Н. Семенова. – Екатеринбург: Уральский университет, 2016 г. – С. 497–498.

14. Григорьев, А.А. Тетрацианопрениды как субстраты для синтеза серосодержащих конденсированных производных пиридина / А.А. Григорьев, С.В. Карпов, Я.С. Каюков // Современные проблемы химической науки и фармации: сборник материалов V Всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары: Изд-во ООО «Крона», 2016. – С. 16–17.

15. Григорьев А.А. Каскадная гетероциклизация 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов калия под действием эфиров тиогликолевой кислоты / А.А. Григорьев // Ломоносов-2016: материалы международного молодежного

научного форума. – Электрон. дан. – Москва: МАКС Пресс, 2016. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).

16. **Григорьев, А.А.** Синтез производных тиено[2,3-*b*]пиридина / **А.А. Григорьев, С.В. Карпов, Я.С. Каюков, М.Ю. Беликов** // Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды: сборник материалов VI Всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары: Изд-во Чувашского государственного университета, 2016. – С. 104.

17. **Григорьев, А.А.** Тетрацианопрпениды как субстраты для направленного синтеза серосодержащих гетероциклических структур / **А.А. Григорьев, С.В. Карпов, Я.С. Каюков** // Научному прогрессу – творчество молодых: материалы XI международной молодежной научной конференции. – Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2016 г. – Ч. 1. – С. 174.

18. **Григорьев, А.А.** Синтез серосодержащих производных фууро[3,4-*c*]пиридина / **А.А. Григорьев, С.В. Карпов, Я.С. Каюков** // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тезисы докладов XXVII Российской молодежной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения профессора Н.А. Меншуткина. – Екатеринбург: Уральский университет, 2017 г. – С. 447–448.

19. **Григорьев, А.А.** АТЦП в синтезе серосодержащих производных дигидрофурана и пиридина / **А.А. Григорьев, С.В. Карпов, Я.С. Каюков** // Научному прогрессу – творчество молодых: материалы XII международной молодежной научной конференции. – Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2017 г. – Ч. 1. – С. 128–129.

20. **Григорьев А.А.** Новый гетероцикл: пирроло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин / **А.А. Григорьев** // Инновации в химии: достижения и перспективы – 2017: материалы VIII научной конференции молодых ученых. – Электрон. дан. — Москва: Изд-во «Перо», 2017. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).