

*На правах рукописи*

**Бурый Дмитрий Сергеевич**

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-Ь]ПИРИДИНА**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Воронеж – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном  
учреждении высшего образования  
«Кубанский государственный университет»

**Научный руководитель:** доктор химических наук  
**Доценко Виктор Викторович**

**Официальные оппоненты:** **Кайгородова Елена Алексеевна,**  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный  
аграрный университет имени И. Т. Трубилина»,  
факультет агрохимии и защиты растений,  
кафедра химии, заведующий

**Леденева Ирина Владимировна,**  
кандидат химических наук,  
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
университет», Центр индустрии наносистем и  
материалов, научно-образовательный центр  
«Нанотехнологии и материалы», старший  
научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Северо-Осетинский  
государственный университет имени К. Л.  
Хетагурова», г. Владикавказ

Защита состоится «25» декабря 2019 г. в 14 часов 00 мин. на заседании  
диссертационного совета Д 212.038.19 при Воронежском государственном  
университете по адресу: 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1, ауд. № 439.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Воронежского  
государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «31» октября 2019 г.

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

Н. В. Столповская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Тиено[2,3-*b*]пиридины – класс соединений, обладающих широчайшим спектром практического применения. Это обусловлено в равной степени как уникальными химическими свойствами этих веществ, так и возможностью непосредственного применения данных соединений в различных областях хозяйственной деятельности. Тиено[2,3-*b*]пиридин представляет собой так называемый привилегированный скаффолд; многие соединения, содержащие тиенопиридиновый скаффолд в качестве ключевой структуры, известны как модуляторы самых разнообразных биологических мишеней. В литературе описаны вещества данного класса, обладающие фунгицидным, противовирусным (в т.ч. антиретровирусным), бактерицидным, кардиотоническим, нейротропным, противосудорожным и многими другими видами действия. Не менее важным аспектом практического использования является пока еще не раскрытый в полной мере агрохимический потенциал, особенно важный для аграрных регионов страны – многие тиено[2,3-*b*]пиридины представляют интерес в качестве антидотов гербицидов (в частности, 2,4-Д) и регуляторов роста растений.

Известно несколько различных стратегий построения тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы – выделяют группу методов, основанных на одновременном формировании обоих циклов, а также методы, предполагающие создание пиридинового либо тиофенового циклов. Методы аннелирования тиофенового цикла представляются наиболее удобными и рациональными ввиду доступности и вариативности предшественников – 3-цианопиридин-2(1H)-тионов (2-тиоксоникотинонитрилов). В то же время, несмотря на обширные исследования в данной области химии, практически не изучены направления синтеза тиенопиридинов с использованием ацетиленовых кетонов в качестве исходных реагентов. Малоизученными остаются вопросы направленного синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов с липофильными свойствами, а также вопросы функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе.

В свете вышесказанного, разработка новых синтетических подходов к тиено[2,3-*b*]пиридинам и дизайн новых производных данного ряда с потенциальной биологической активностью видятся актуальной задачей.

**Степень разработанности темы.** Работа выполнялась в соответствии с тематическим планом научной работы кафедры органической химии и технологий ФГБОУ ВО «КубГУ» и в рамках реализации базовой части государственного задания Минобрнауки РФ (проект № 4.4892.2017/БЧ) и гранта РФФИ и Краснодарского края № 19-43-230007 р\_а.

**Цели и задачи работы.** **Цель работы** – дизайн новых соединений ряда тиено[2,3-*b*]пиридина, разработка новых эффективных методов их синтеза, а также изучение строения и свойств данных соединений. Достижение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

- Разработка методов синтеза соединений ряда 3-цианопиридин-2(1H)-тионов взаимодействием цианотиоацетамида с ацетиленовыми кетонами и замещенными 1,3-дикетонами;

- Исследование особенностей синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина на основе полученных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов.
- Разработка методов функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе.
- Установление структуры полученных соединений с применением комплекса физико-химических методов анализа.
- Изучение биологического действия полученных тиенопиридинов.

#### **Научная новизна.**

- Разработан и оптимизирован метод синтеза новых 4,6-дизамещенных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов на основе цианотиоацетамида и ацетиленовых кетонов, методом РСА установлена регионаправленность реакции, выявлены ограничения метода, связанные с невозможностью введения заместителя в положение 5 тиенопиридиновой системы, а также необходимостью введения реагентов в строгой последовательности.
- Разработан метод синтеза ранее не описанных 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрила и 4,6-*бис*-(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила на основе цианотиоацетамида и замещенных 1,3-дикетонов.
- Разработаны синтетические подходы к ранее неизвестным полифторзамещенным и полиалкилзамещенным 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинам на основе реакции Торпа-Циглера новых 3-цианопиридин-2(1H)-тионов с алкилирующими агентами.
- Разработаны новые способы функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе путем введения азидоацетильного и монотиооксамидного фрагментов.
- Впервые обнаружено рострегулирующее действие этилового эфира 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты и 3-амино-4,6-диметил-*N*-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида в отношении проростков подсолнечника, а также гербицид-антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д у 3-(2-азидоацетамидо)-4,6-диметил-*N*-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида, 3-(2-азидоацетамидо)-*N*-(2-метил-4-хлорфенил)-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида и 3-(2-азидоацетамидо)-*N*,4,6-трифенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида в лабораторных экспериментах на проростках подсолнечника.

**Теоретическая и практическая значимость работы** заключается в молекулярном дизайне и разработке простых в реализации региоселективных методов синтеза исходных реагентов для получения тиенопиридинов – новых 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов на основе ацетиленовых кетонов, 3-пентилпентан-2,4-диона и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диона. Разработаны методы синтеза новых липофильные полифторзамещенные и полиалкилзамещенные тиено[2,3-*b*]пиридины, получены новые функционализированные тиенопиридины с азидоацетамидным и монотиооксамидным фрагментами в положении 3. С использованием расчетных методов спрогнозированы параметры биодоступности, токсичности и биологического действия полученных соединений. В результате изучения рострегулирующей

активности и гербицид-антидотного действия обнаружены соединения с умеренным рострегулирующим и высоким антидотным эффектом относительно гербицида 2,4-Д в лабораторных экспериментах на проростках подсолнечника.

**Соответствие паспорту научной специальности.** Диссертация соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (химические науки) в пунктах: п.1. «Выделение и очистка новых соединений», п.2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

**Методология и методы диссертационного исследования.** Для установления структуры полученных в ходе работы соединений использованы современные физико-химические методы исследования – ИК-спектрофотометрия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  (DEPTQ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC), масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), элементный анализ. Контроль за ходом реакции осуществляли методами тонкослойной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Структуры некоторых новых соединений подтверждены данными рентгеноструктурного анализа. Для оценки вероятной биологической активности и параметров биодоступности соединений использовали расчетные методы (SwissADME, SwissTargetPrediction, PASS Online, Molinspiration Property Calculation Service, OSIRIS Property Explorer).

#### **Положения, выносимые на защиту**

-эффективный метод получения предшественников тиенопиридинов – соединений ряда 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила – реакцией цианотиоацетамида с ацетиленовыми кетонами и замещенными 1,3-дикетонами;

-метод синтеза полифторзамещенных и полиалкилзамещенных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинам по реакции Торпа-Циглера новых 3-цианопиридин-2(1H)-тионов с алкилирующими агентами.

- способ функционализации производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина, основанный на последовательной обработке хлорацетилхлоридом и далее азидом натрия, либо серой и морфолином.

- особенности проявления рострегулирующего действия и гербицид-антидотной активности в отношении гербицида 2,4-Д у ряда синтезированных тиено[2,3-*b*]пиридинов в лабораторных экспериментах на проростках подсолнечника.

**Личный вклад автора.** Автор принимал непосредственное участие в определении целей и приоритетных задач исследования, поиске и критическом анализе литературных данных по химии тиено[2,3-*b*]пиридина, осуществлении дизайна и синтеза соединений, установлении их структуры физико-химическими методами анализа, обработке и обобщении полученных результатов, а также в установлении на основе полученных данных дальнейших направлений исследования. Автором проведена работа по публикации результатов исследований в виде статей в отечественных и международных журналах, а также в обсуждении данных в виде докладов на международных и всероссийских конференциях.

**Степень достоверности результатов работы.** Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается многократным воспроизведением. Достоверность строения полученных продуктов обеспечена тщательностью проведения

экспериментов, а также использованием современных физико-химических методов анализа для подтверждения структуры синтезированных соединений (ЯМР-, ИК-, масс-спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализы).

**Апробация работы.** Результаты исследования были представлены на: Всероссийской конференции «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017), 22nd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (online, 2018), XII International Scientific Conference of postgraduates, masters and young researchers on “Actual problems of chemistry” (Baku, 2018), V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), Международной научно-практической конференции «Химия, химические технологии и экология: наука, производство, образование» (Махачкала, 2018), XVI Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, 2019).

#### **Публикации.**

По результатам диссертационной работы опубликовано 6 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 6 тезисов и материалов конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 174 стр., содержит 18 таблиц, 86 схем, 15 рисунков, 325 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка литературы и приложений. Первая глава представляет собой литературный обзор последних достижений в области синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина. Вторая глава посвящена обсуждению полученных данных, третья глава включает описание экспериментов.

**Работа выполнена** на кафедре органической химии и технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (г. Краснодар). Работа выполнялась в соответствии с тематическим планом научной работы кафедры органической химии и технологий ФГБОУ ВО «КубГУ» и в рамках реализации базовой части государственного задания Минобрнауки РФ (проект № 4.4892.2017/БЧ), а также при финансовой поддержке РФФИ и Краснодарского края в рамках научного проекта № 19-43-230007 *p*\_а.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. Синтез 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов и тиено[2,3-*b*]пиридинов на основе $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов**

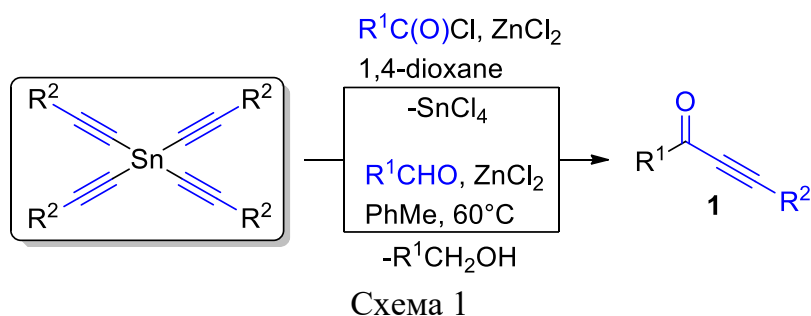
2-Тиюксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы являются наиболее важными прекурсорами в синтезе 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов.<sup>1</sup> Одним из наиболее оптимальных подходов к получению 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов является взаимодействие тиоамида цианоуксусной кислоты (цианотиоацетамида) с

---

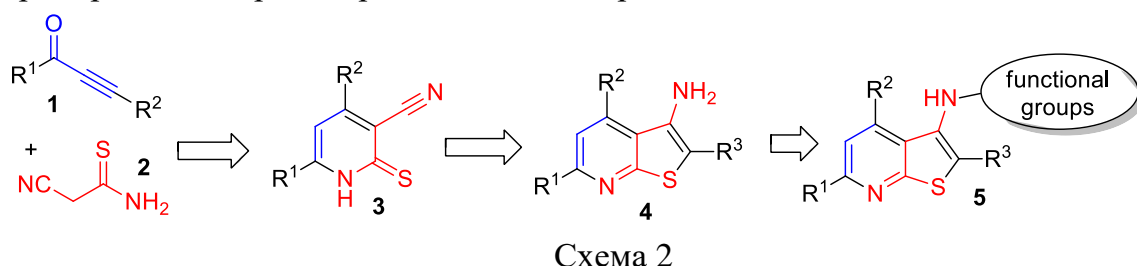
<sup>1</sup> См., например: Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. Хим. 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 93. P. 117; Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Химия тиенопиридинов и родственных систем. М.: Наука, 2006.

различными 1,3-диэлектрофильными реагентами –  $\beta$ -кетоэфирами,  $\beta$ -дикетонами,  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами, производными акрилонитрила и др.

В литературе описан единственный пример взаимодействия  $\alpha,\beta$ -ацетиленового кетона (4-фенилбут-3-ин-2-она) в качестве 1,3- $C_3$ -диэлектрофильного реагента с цианотиоацетамидом.<sup>2</sup> Авторами работы отмечается (без описания подробностей эксперимента и глубокого анализа строения продуктов), что реакция региоуправляема и позволяет получать региоизомерные пиридин-2(1H)-тионы. Ранее на кафедре органической химии и технологий КубГУ был разработан ряд препаративно удобных способов синтеза  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов **1**, исходя из тетраалкинилидов олова и хлорангидридов карбоновых кислот (либо альдегидов)<sup>3</sup> (схема 1). Описанные подходы позволяют синтезировать библиотеки ацетиленовых кетонов с высокими выходами, в мягких условиях и граммовых количествах.



В продолжение исследований в области химии метиленактивных тиоамидов и ацетиленовых кетонов нами было изучено взаимодействие линейки  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов **1** и цианотиоацетамида **2** в условиях реакции Больмана-Ратца, а также регионаправленность процесса и строение образующихся продуктов. Был предложен следующий синтетический маршрут (Схема 2), ведущий через 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы **3** к тиенопиридинам **4** и **5**:



Было установлено, что прямое взаимодействие цианотиоацетамида **2** с ацетиленовыми кетонами **1** в присутствии оснований (KOH, Et<sub>3</sub>N, пиридин) в различных растворителях (EtOH, PhMe, *n*-PrOH, *n*-BuOH, ДМФА) аналогично описанной ранее процедуре<sup>2</sup> протекает с сильным экзотермическим эффектом в течение нескольких секунд, и приводит, согласно данным ГХ-МС, к моно- $\beta$ -дикетонам и малонитрилу. Аналогичным образом реакция протекает и с тиоацетамидом, при этом в качестве побочного продукта образуется MeCN (Схема 3).

<sup>2</sup> Шаранин Ю.А., Родиновская Л.А., Шестопапов А.М., Промоненков В.К., Литвинов В.П. // ЖОрХ. 1986. Т. 22. № 1. С. 223.

<sup>3</sup> А. С. Левашов, Д. С. Бурый, В. В. Коншин, В. В. Доценко, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова // ЖОХ. 2017. Т. 87. С.1200; A. S. Levashov, N. A. Aksenov, I. V. Aksenova, V. V. Konshin // New J. Chem. 2017. Vol. 41. P.8297; A. S. Levashov, D. S. Buryi // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. P. 4476.

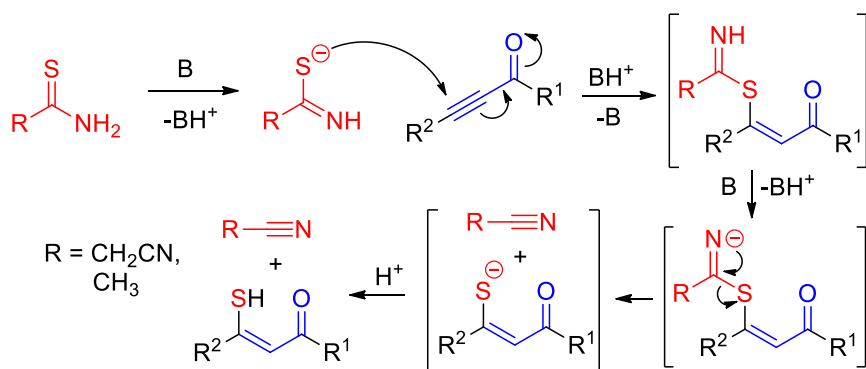
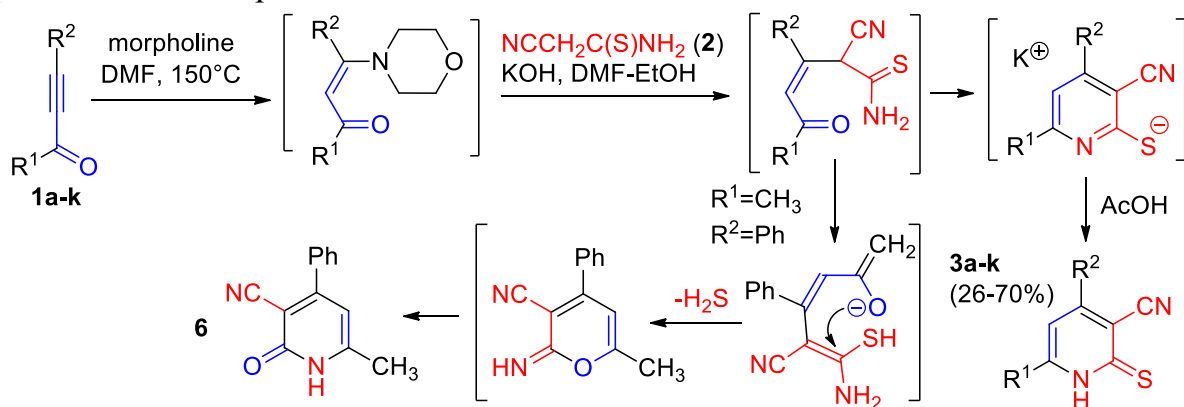


Схема 3

Дальнейшие исследования показали, что 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы **3** могут быть синтезированы конденсацией ацетиленовых кетонов **1** и цианотиоацетамида **2** при условии добавления реагентов в строго заданной последовательности. Так, последовательная обработка кетонов **1** небольшим избытком морфолина при нагревании в ДМФА, затем тиоамидом **2** и раствором КОН в спирте с последующим подкислением приводит к образованию соединений **3** с выходами 26-70% (схема 4). Предположительно, на первой стадии процесса имеет место селективное присоединение морфолина по тройной связи кетонов с образованием енаминокетонов, которые региоселективно реагируют с тиоамидом **2** по механизму  $S_NVin$  с последующей *б-экзо-триг*-циклизацией и отщеплением молекулы воды. С помощью анализа ЯМР спектров неочищенного образца тиона **3i** установлено протекание побочного процесса образования известных пиридонов типа **6** (примесь ~8-9 мольных %). Предположительно, соединение **6** образуется через отщепление  $H_2S$  из линейного интермедиата путем нуклеофильной атаки тиоамидной группы енольным атомом кислорода, с последующей рециклизацией 2-имино-2H-пирана в основной среде.



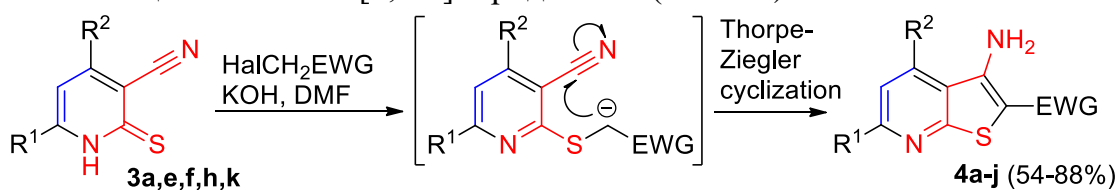
**3a**  $R^1 = R^2 = Ph$ ; **b**  $R^1 = Ph$ ,  $R^2 = 4-MeC_6H_4$ ; **c**  $R^1 = Ph$ ,  $R^2 = 4-ClC_6H_4$ ; **d**  $R^1 = Ph$ ,  $R^2 = Bu$ ; **e**  $R^1 = t-Bu$ ,  $R^2 = Ph$ ; **f**  $R^1 = 4-t-BuC_6H_4$ ,  $R^2 = Ph$ ; **g**  $R^1 = 4-MeOC_6H_4$ ,  $R^2 = Ph$ ; **h**  $R^1 = 3-MeOC_6H_4$ ,  $R^2 = Ph$ ; **i**  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Ph$ ; **j**  $R^1 = Pr$ ,  $R^2 = Ph$ ; **k**  $R^1 = i-Pr$ ,  $R^2 = Ph$ ;

Схема 4

Данный метод позволяет синтезировать целевые соединения **3** из ациклических предшественников с выходами до 70% за непродолжительное время (до 45 минут) и без необходимости дополнительной очистки. Полученные пиридинтионы **3** вступают



в tandemную реакцию S-алкилирования–циклизации по Торпу-Циглеру с образованием целевых тиено[2,3-b]пиридинов **4** (схема 5).



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-}t\text{-BuC}_6\text{H}_4, i\text{-Pr}, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, t\text{-Bu}; R^2 = \text{Ph}; \text{EWG} = \text{CONH}_2, \text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}, \text{C}(\text{O})\text{Ph}, \text{CONHC}_6\text{H}_4\text{Me-4}, \text{CONHC}_6\text{H}_4\text{Cl-4}, \text{CONHC}_6\text{H}_3\text{Me}_2\text{-2,4}.$

Схема 5

Строение соединений **3a-k** и **4a-j** подтверждается данными ИК-спектрофотометрии, HRMS,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ЯМР-спектроскопии. Исследование строения соединений **3b,i,4a,b** и **6** с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии (Рис. 1) однозначно подтверждает соответствие продуктов структурным формулам **3**, **4** и **6**; вопреки литературным данным,<sup>2</sup> в спектрах не обнаружено сигналов региоизомерных продуктов с иным расположением заместителей  $R^1$  и  $R^2$ .

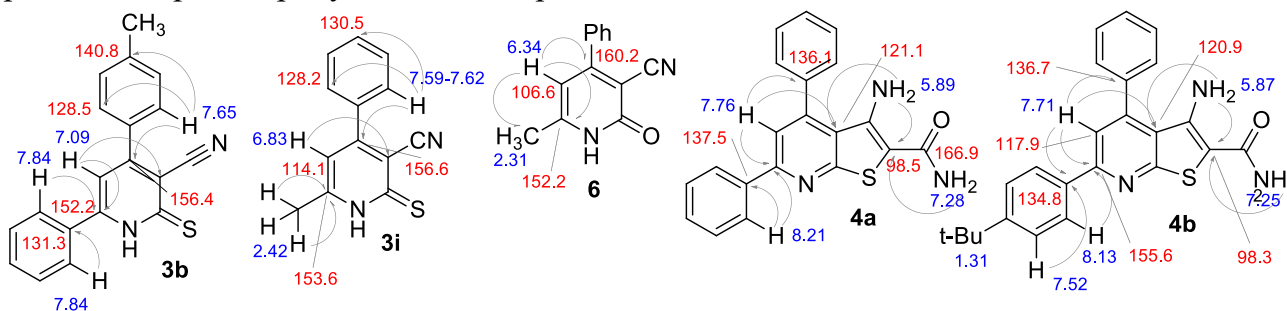


Рисунок 1. Основные гетероядерные корреляции в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC соединений **3b,i, 4a,b** и **6**

В числе недостатков подхода следует указать относительно невысокие выходы 3-цианопиридин-2(1H)-тионов (в среднем 50-60%). Принципиальным ограничением метода является невозможность ввести заместитель в положение 5 на стадии построения пиридинового цикла. К числу достоинств метода следует отнести высокую вариабельность и селективность введения заместителей в при атомах C(4) и C(6). Предложенный подход пригоден для селективного введения алкильных заместителей в положения 4 и 6 пиридинового цикла. Это представляется существенным преимуществом, поскольку классический пиридиновый синтез по Гуарески-Торпу в случае несимметричных 1,3-дикетонов протекает неселективно, а синтезы на основе других субстратов (халконов, непредельных нитрилов и др.) ограничены возможностью введения преимущественно ароматических и гетероароматических заместителей.

## 2. Синтез и строение полиалкил- и полифторзамещенных тиено[2,3-b]пиридинов

Важным показателем, который необходимо учитывать при направленном синтезе производных 3-аминотиено[2,3-b]пиридина как биоактивных молекул, является липофильность как индикатор биодоступности и возможности

проникновения через клеточную мембрану. В связи с этим синтез новых производных ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина с заданной липофильностью представляется актуальной задачей. Одним из наиболее популярных подходов к получению тиено[2,3-*b*]пиридинов является катализируемая основаниями циклизация по Торпу-Циглеру 2-(R<sup>3</sup>-метилтио)пиридин-3-карбонитрилов **7**, образующихся при алкилировании 3-цианопиридин-2(1H)-тионов (Схема 6):

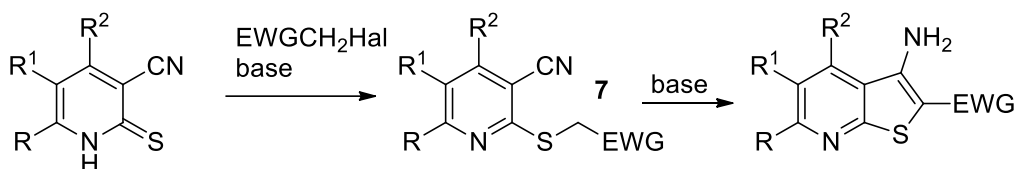
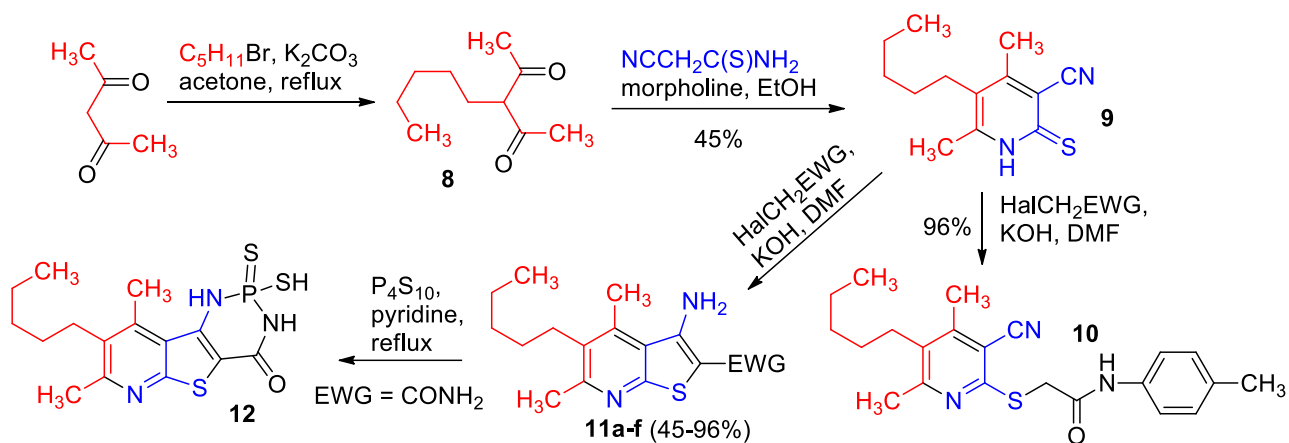


Схема 6

При таком подходе молекула полученного тиено[2,3-*b*]пиридина обязательно содержит аминогруппу в положении 3 и полярный электроноакцепторный заместитель (EWG) в положении 2; липофильность молекулы может регулироваться преимущественно заместителями R-R<sup>2</sup> в положениях 4, 5 и 6. Одним из наиболее рациональных подходов к введению алкильных заместителей в положения 4-6 является классический способ конструирования пиридинового цикла по Гуарески-Торпу, исходя из цианотиоацетамида и замещенных 1,3-дикетон, с последующим алкилированием 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов и циклизацией интермедиатов по Торпу-Циглеру.

Предварительные расчеты *cLogP* (рассчитанный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой  $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$ ) для возможных продуктов с использованием программного продукта OSIRIS Property Explorer показали, что предельным значением длины алкильной цепи заместителя в положении 5 для соответствия критерию пероральной биодоступности Липински ( $cLogP \leq 5.0$ , «правило пяти») является C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub>. В связи с этим представлялось целесообразным ограничить максимальную длину алкильной цепи до *n*-пентильной. Дикетон **8**, полученный алкилированием ацетилацетона амилбромидом, вступает в реакцию с цианотиоацетамидом **2** с образованием ранее не описанного тиона **9**. Последний под действием алкилирующих агентов превращается в никотинонитрил **10** или целевые тиенопиридины **11a-f** (Схема 7). Недавно<sup>4</sup> было описано несколько примеров фосфорилирования 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов с образованием производных 1,3,2λ<sup>5</sup>-диазафосфинина. Установлено, что тиофосфорилирование тиено[2,3-*b*]пиридина **11a** действием P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> в пиридине также приводит к образованию пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3,2]диазафосфинина **12** (выход 65%).

<sup>4</sup> Редькин В.М., Строганова Т.А., Василин В.К., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2012. № 11. С. 1817; Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2012. № 12. С. 1987.



11 EWG =  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{C(O)NHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -3,  $\text{C(O)Ph}$ ,  $\text{C(O)C}_6\text{H}_4\text{Br}$ -4.

Схема 7

Синтезированные соединения **11a-f** и **12** представляют собой кристаллические порошки различных оттенков желтого цвета, хорошо растворимые в ацетоне, EtOAc, бензоле. Строение полученных продуктов доказано с привлечением методов ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ), ИК-спектрофотометрии, HRMS, а также PCA (для соединений **10** и **11c**) (Рис. 2). В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре диазафосфинина **12** отсутствуют сигналы двух протонов  $\text{NH}_2$  групп; самым слабopольным сигналом в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре является пик  $\delta$  167.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ), указывающий на отсутствие в структуре тиаомидного фрагмента. Строение исходного 2-тиоксоникотинонитрила **9** изучено с привлечением методов двумерной ЯМР-спектроскопии (Рис. 3).

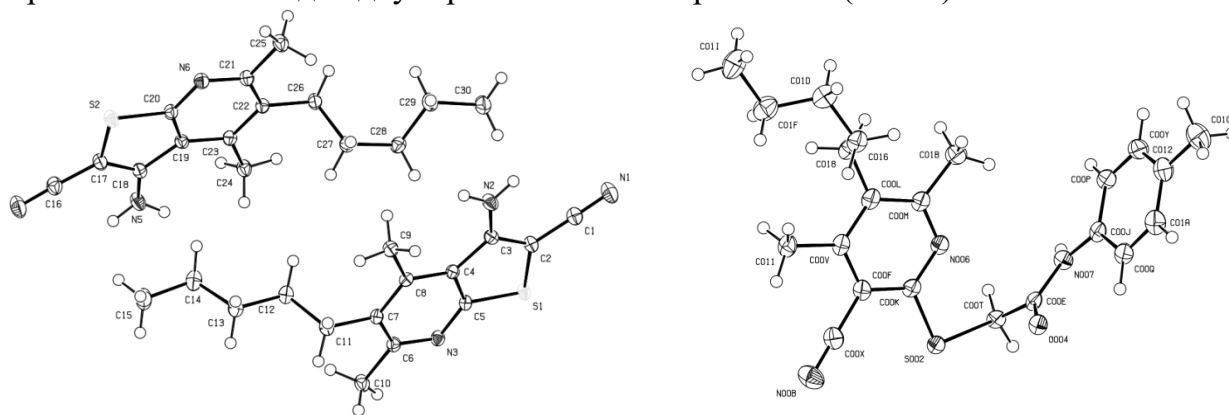


Рисунок 2. Структура соединений **11c** (слева) и **10** (справа) (данные PCA).

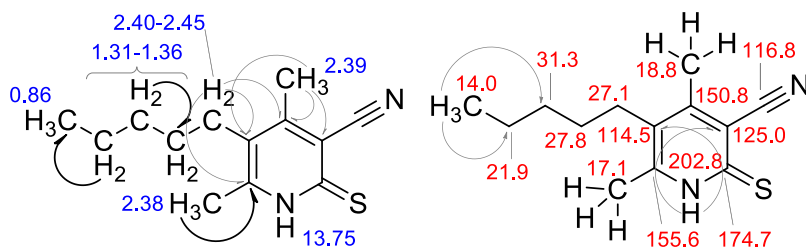


Рисунок 3. Основные химические сдвиги и корреляции в спектрах  $^1\text{H}$  (слева) и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (справа) 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **9**

В литературе описан<sup>5</sup> оригинальный способ получения бис(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетонов реакцией 2-меркаптоницитрилов с 1,3-дихлорацетоном. Нами установлено, что взаимодействие тиона **9** с 1,3-дихлорацетоном в ДМФА даже в присутствии избытка КОН не дает ожидаемый бис(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетон **13**, и останавливается на стадии образования 1,3-ди(пиридин-2-илтио)ацетона **14** (Схема 8). Торможение каскадного процесса предположительно связано с низкой растворимостью соединения **14** в ДМФА и выведением из зоны реакции.

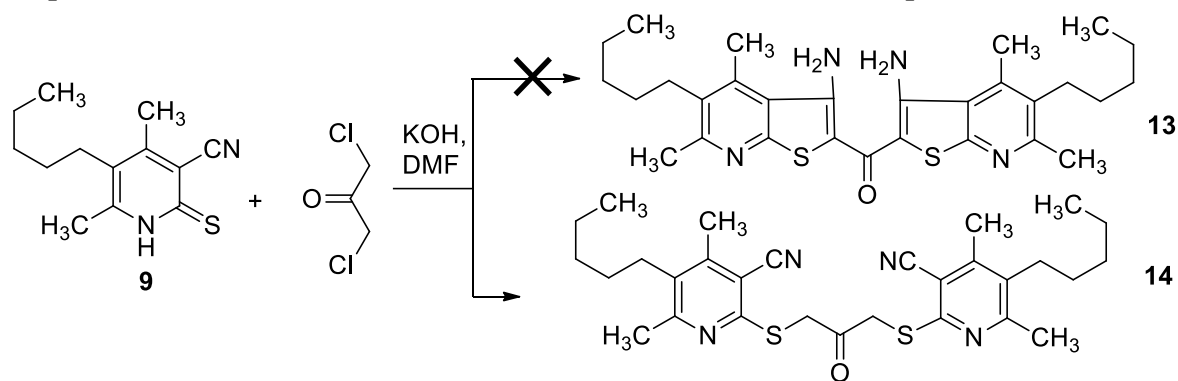


Схема 8

В рамках исследования осуществлен молекулярный дизайн новых фторзамещенных тиенопиридинов и проведен анализ *in silico* биологической активности и параметров биодоступности молекул. Фторорганические соединения представляют интерес вследствие относительной синтетической доступности на базе стандартных методов, с одной стороны, и наличием специфических свойств, обусловленных наличием атомов фтора – с другой. Известно, что замена атомов водорода на атомы фтора приводит к увеличению липофильности соединения и существенному изменению взаимодействий «протеин–лиганд».

В подавляющем большинстве случаев исходными реагентами для синтеза фторзамещенных тиенопиридинов являются наиболее доступные соединения с трифторацетильным фрагментом, и разнообразие вводимых в структуру фторированных фрагментов за редкими исключениями ограничивается только трифторметильной группой –CF<sub>3</sub>. Фторсодержащим тиено[2,3-*b*]пиридином присущ широкий спектр биологической активности – известны соединения с противовирусным, противодиабетическим действием, ингибиторы фосфодиэстераз и др.. Актуальность исследований в данном направлении обуславливается также весьма перспективным фармакологическим профилем самого 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинового скаффолда.

Синтез предшественника для получения фторсодержащих тиенопиридинов осуществлялся на основе 1,1,5,5-тетрафторацетилацетона и цианотиоацетамида **2** по реакции Гуарески-Торпа. Мы обнаружили, что реакция протекает в мягких условиях в присутствии каталитических количеств морфолина с образованием 4,6-бис-(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **15** с выходом до 70% (Схема 9). Пиридин **15** был получен в виде крупных красно-оранжевых кристаллов, умеренно растворимых в холодном EtOH (легко – в горячем EtOH), и растворимых в

<sup>5</sup> Leistner S., Dumke S. // Arch. Pharm. 1993. Bd. 326. N 12. S. 959.

ацетоне, ДМФА и ДМСО. Структура соединения **15** была изучена с помощью методов 1D и 2D ЯМР-спектроскопии, а также РСА (Рис. 5).

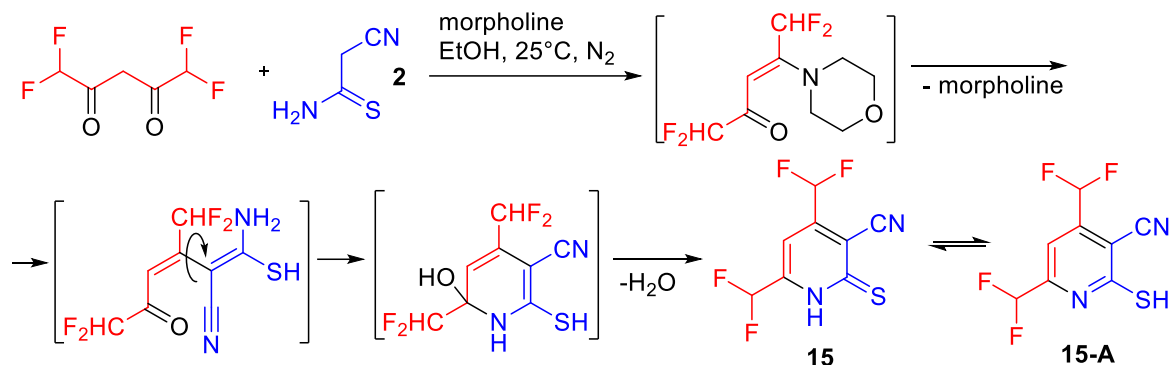


Схема 9

Как данные РСА, так и данные ИК-спектроскопии указывают на то, что в твердом состоянии соединение **15** существует в виде тиоксо-таутомера. Так, в ИК-спектре обнаруживаются полосы поглощения при 3175, 3096  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  N-H) и 1231  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=S), наряду с характерными колебаниями группы  $\text{C}\equiv\text{N}$  ( $\nu$  2230  $\text{cm}^{-1}$ ) и очень сильными полосами при 1096 и 1045  $\text{cm}^{-1}$ , соответствующими колебаниям групп  $\text{CHF}_2$ . Однако ЯМР спектры соединения **15** обнаруживают удвоенный набор сигналов – очевидно, вследствие таутомерного равновесия, существующего в растворе между тиоксо- и меркаптоформами **15** и **15A**.

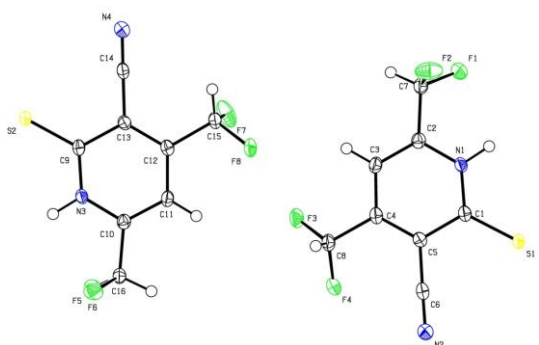


Рисунок 5. Строение 4,6-бис(дифторметил)--тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **15** (данные РСА).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются два сигнала для протона Н-5 в виде синглетов при  $\delta$  7.81 и  $\delta$  8.13 м.д. с отношением интегральных интенсивностей  $\sim$  8: 1. Сигналы групп  $\text{CHF}_2$  проявляются как две пары триплетов с константами спин-спинового взаимодействия  $^2J_{\text{H-F}}$  в диапазоне 52.8–53.8 Гц. В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  сигналы каждой  $\text{CHF}_2$  группы как минорного, так и основного таутомеров проявляются как дублеты с константами спин-спинового взаимодействия  $^2J_{\text{H-F}}$  в диапазоне от 53.2 до 53.8 Гц. Помимо этого, сигналы в спектрах ЯМР были отнесены с помощью ЯМР экспериментов по гетероядерной корреляции  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC.

Обработкой тиона **15** хлорацетамидами в присутствии избытка щелочи были получены ранее не описанные 3-амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **16a,b** (Схема 11).

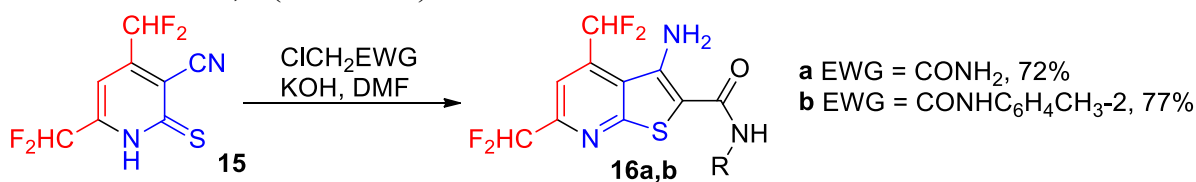


Схема 11

Синтезированные соединения **16** представляют собой порошки желтого цвета, легко растворимые в ацетоне или EtOAc. Строение полученных продуктов доказано с привлечением методов ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ),  $^{19}\text{F}$ , ИК-спектрофотометрии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также методами двумерной ЯМР спектроскопии ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC) на примере 3-амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида **16a** (Рис. 6). Характерной особенностью  $^1\text{H}$  ЯМР спектров соединений **16a,b** является наличие двух триплетов дифторметильных групп в области  $\delta$  7.07-7.81 м.д. ( $^2J_{\text{H-F}}$  53.6-54.4 Гц). Сигналы протонов  $\text{NH}_2$  и  $\text{C}^4\text{CHF}_2$  групп смещены в область слабых полей относительно сигналов водородных аналогов соединений **16** и сигнала  $\text{C}^6\text{CHF}_2$  группы, что может быть объяснено наличием водородной связи между  $\text{C}^4\text{CHF}_2\dots\text{H}-\text{NH}$ . В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах наблюдаются характерные триплеты углеродов  $\text{C}^4$  ( $\delta$  138.9-139.0 м.д.,  $^2J_{\text{C-F}}$  22.8-23.5 Гц),  $\text{C}^6$  ( $\delta$  151.7-152.0 м.д.,  $^2J_{\text{C-F}}$  25.7 Гц),  $\text{CHF}_2$  ( $\delta$  112.1-113.1 м.д.,  $^1J_{\text{C-F}}$  238.4-239.2 Гц) и пентет (мультиплет)  $\text{C}^5$  при  $\delta$  112.9-113.2 м.д. В  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектрах обнаруживаются два дублета при -111.7 и -115.6 м.д. В ИК-спектрах обнаруживаются характерные полосы поглощения функциональных групп, а также очень сильная полоса в области  $\nu$  1043-1034  $\text{cm}^{-1}$  (C-F).

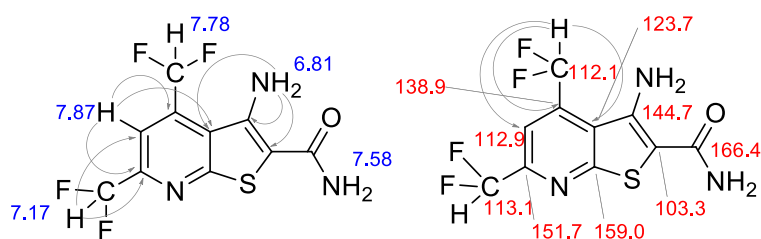


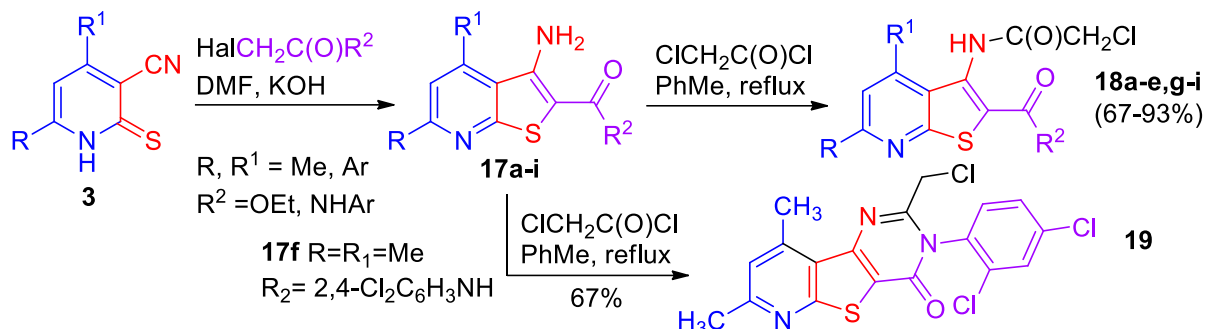
Рисунок 6. Основные химические сдвиги и корреляции в спектрах  $^1\text{H}$  (слева) и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (справа) тиено[2,3-*b*]пиридина **16a**

### 3. Функционализация 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе

Несмотря на большое разнообразие описанных в литературе 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и их практическую значимость, гораздо меньше известно об аналогах, функционализированных по аминогруппе. Синтетические подходы к модификации 3-аминогруппы весьма немногочисленны. В то же время доказано, что 3-(ациламино)тиенопиридины являются сильными антидотами гербицидов, защищающими подсолнечник от фитотоксического действия 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты (2,4-Д).<sup>6</sup> Для получения новых соединений такого типа и изучения их биологического действия нами были разработаны новые подходы к функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов. В качестве отправной точки были выбраны  $\alpha$ -хлор-N-(тиенопиридин-3-ил)ацетамиды, немногочисленные

<sup>6</sup> Дядюченко Л.В., Назаренко Д.Ю., Надыкта В.Д., Ткач Л.Н., Ермоленко С.А. Способ защиты вегетирующих растений подсолнечника от повреждающего действия 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты. Патент РФ 2626162 (2017); Дмитриева И.Г., Дядюченко Л.В., Стрелков В.Д., Исакова Л.И., Ткач Л.Н., Назаренко Д.Ю., Чубенко Т.И., Цитович И.О. N-Ацилированные 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды в качестве антидотов 2,4-Д на подсолнечнике. Патент РФ 2475490 (2013).

примеры получения которых встречаются в недавней литературе.<sup>7</sup> Исходные 3-амиотиено[2,3-*b*]пиридины **17** получали по реакции Торпа-Циглера, исходя из доступных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **3** (Схема 12):



**17, 18 a**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; **b**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{NHPh}$ ; **c**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$ ; **d**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 5\text{-Cl-2-MeC}_6\text{H}_3\text{NH}$ ; **e**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-2-MeC}_6\text{H}_3\text{NH}$ ; **f**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$ ; **g**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{NH}$ ; **h**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{NHPh}$ ; **i**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{NHPh}$ .

Схема 12

При обработке тиенопиридинов **17** небольшим избытком хлорацетилхлорида (1.1 экв) в безводном толуоле с хорошими выходами (67-93%) были получены  $\alpha$ -хлор-N-(тиенопиридин-3-ил)ацетамиды **18**. В случае соединения **17f** ( $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$ ) происходит спонтанная циклизация промежуточного хлорацет-амида **18** с выделением пиrido[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина **19** (выход 67%). Следует отметить, что для других соединений **17** в тех же условиях аналогичная реакция не наблюдалась. Хлорацетамиды **18** представляют собой белые или бледно-желтые порошки, легко растворимые в  $\text{Me}_2\text{CO}$  или ДМФА, хуже растворимые в  $\text{EtOH}$ .

С целью получения биологически активных функционализированных тиенопиридинов, содержащих азидацетамидный фрагмент, хлориды **18** вводились в реакцию с  $\text{NaN}_3$ . Установлено, что реакция протекает в мягких условиях, и приводит к образованию ожидаемых азидацетамидов **20** с выходами 59-85% (Схема 13). В реакцию с  $\text{NaN}_3$  также был введен хлорид **19**, при этом получен азид **21**.

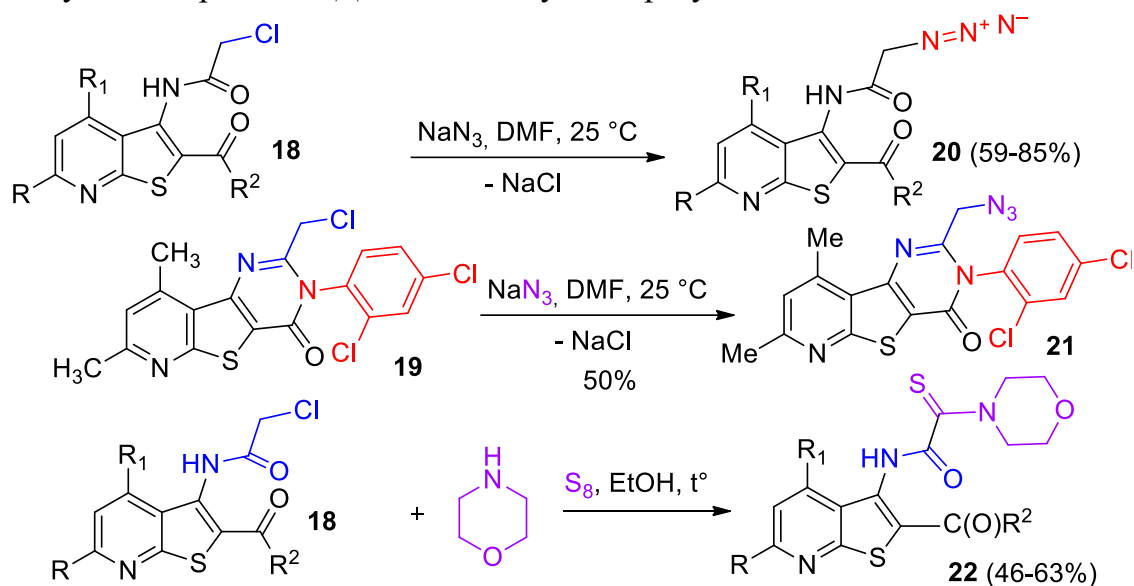
В первом десятилетии XXI в. была описана новая реакция<sup>8</sup>  $\alpha$ -хлорацетамидов с аминами и серой, приводящая к монотиооксамидам или продуктам их циклизации. Принимая во внимание, что монотиооксамидный фрагмент присутствует в структуре ряда активных агрохимикатов, мы задались целью синтезировать тиено[2,3-*b*]пиридины, функционализированные тиооксамидным фрагментом. Для этого хлорацетамиды **18** были введены в реакцию с морфолином и серой. Было установлено, что реакция приводит к образованию ранее не описанных монотиооксамидов **22** с умеренными выходами (46-63%) (Схема 13).

<sup>7</sup> Например: Stroganova T.A., Vasilin V.K., Kovalenko G.A., Krapivin G.D. // J. Heterocycl. Chem. 2017. Vol. 54. P.3202; Gad-Elkareem M.A.M., Abdel-Fattah A.M., Elneairy M.A.A. // J Sulfur Chem. 2011. Vol. 32. P.273; Zaki R.M., Radwan S.M., Kamal El-Dean A.M. // J. Chin. Chem. Soc. 2011. Vol. 58. P.544

<sup>8</sup> Zavarzin I.V., Yarovenko V.N., Shirokov A.V., Smirnova N.G., Es'kov A.A., Krayushkin M.M. // ARKIVOC.2003. Vol. xiii. P.205; Краюшкин М.М., Яровенко В.Н., Заварзин И.В. // Изв. АН. Сер. Хим. 2004. № 3. С. 491; Yarovenko V.N., Polushina A.V., Zavarzin I.V., Krayushkin M.M., Kotovskaya S.K., Charushin V.N. // J. Sulfur Chem. 2009. Vol. 30. P. 327.



Предпочтительным растворителем оказался EtOH, в то время как использование рекомендуемого в работах<sup>8</sup> ДМФА дает худшие результаты.



**20 a** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OEt; **b** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = NHPh; **c** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH; **e** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-Cl-2-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH; **g** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH; **h** R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = NHPh. **22 a** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OEt; **b** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = NHPh; **c** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH; **d** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 5-Cl-2-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH; **e** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-Cl-2-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH.

Схема 13

Структура синтезированных продуктов была подтверждена с помощью данных ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C DEPTQ, ИК, HRMS и элементного анализа. Кроме того, структура продукта **21** была подтверждена методом PCA (Рис. 7), а строение ключевых соединений (**18a,d,i**, **20a,b,h**, **21**) изучено с использованием методов 2D ЯМР спектроскопии (Рис. 8).

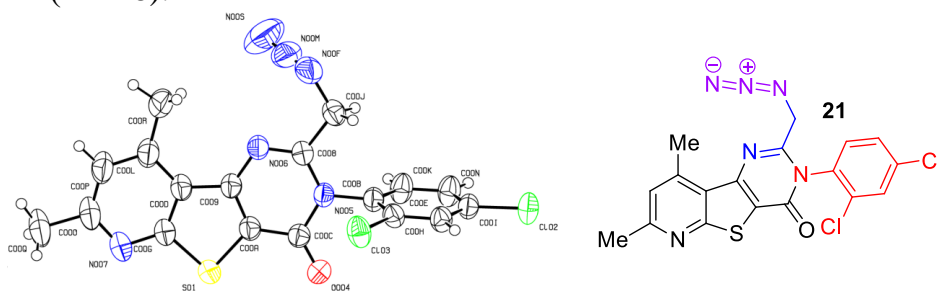


Рисунок 7. Структура 2-(азидометил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она **21** (данные PCA).

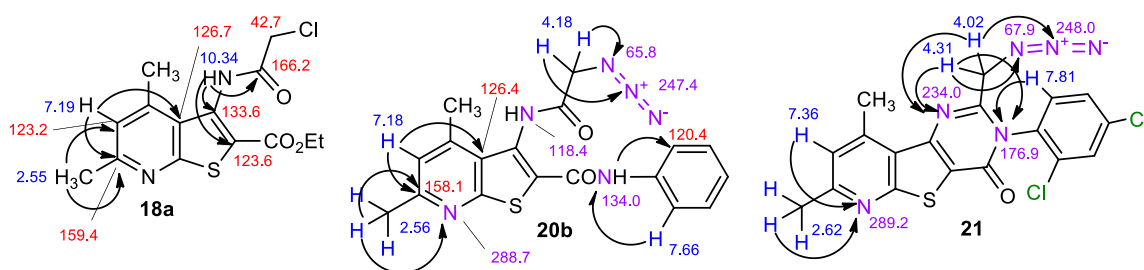


Рисунок 8. Химические сдвиги и ключевые корреляции в 2D ЯМР спектрах избранных тиенопиридинов **18a**, **20b** и **21** в DMSO-d<sub>6</sub>.



#### 4. Биологическая активность синтезированных соединений

Соединения **9-12,14-16, 18, 20-22** были подвергнуты анализу *in silico* на сходство с лекарственными препаратами (drug-likeness), спрогнозированы параметры ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity – Поступление, Распределение, Метаболизм, Выведение, Токсичность). Для прогнозирования использовались открытые программные продукты OSIRIS Property Explorer, SwissADME, SwissTargetPrediction и admetSAR. Прогнозирование биологической активности осуществлялось с использованием сервисов Way2Drug antiVac-Pred, PASS Online и Molinspiration Property Calculation Service.

Рассчитывались следующие параметры: липофильность *cLogP*, растворимость *logS*, TPSA (topological polar surface area) – площадь поверхности полярных частей молекулы, токсикологические параметры, оценивалось сходство с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), прогнозировалась общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Для большинства соединений обнаружено соответствие критериям «правила пяти» Липински ( $cLogP \leq 5.0$ ,  $MW \leq 500$ ,  $TPSA \leq 140$ , число акцепторов водородных связей  $\leq 10$ , доноров  $\leq 5$ ), хорошая прогнозируемая проницаемость через гематоэнцефалический барьер и кишечная абсорбция при пероральном введении. Для отдельных соединений (**16b, 18, 20, 22**) прогнозируется низкая растворимость ( $logS < -4$ ), что может сказываться на биодоступности. Фторсодержащие тиенопиридины **16** показывают хорошую прогнозируемую биодоступность и, наряду с азидами **20a,b** и тиоамидами **22a,b** – наивысший среди всех соединений индекс drug score. По данным расчета с использованием пакета PASS Online, для соединений **15** и **16a,b** вероятностью  $>0.8$  ожидается противоартритное и антиаллергенное действие, а также активность в отношении аутоиммунных процессов, для соединений **16a,b** дополнительно прогнозируется анальгетический эффект. По данным расчетов с использованием сервиса SwissTargetPrediction, наиболее вероятными мишенями для тиенопиридина **16a** являются тау-белок (Microtubule-associated protein tau, MAPT), для тиенопиридина **16b** – тау-белок MAPT и семейство белков MBNL (Muscleblind like splicing regulator). Расчет с использованием Molinspiration Property Calculation Service указывает на возможную активность тиенопиридинов **11a,c,d,e,f** как ингибиторов киназ (индекс Molinspiration bioactivity score 0.08, -0.05, -0.09, -0.03 и -0.07 соответственно). Соединение **12** с вероятностью 0.964 является ингибитором дигидрооротазы; в тоже время, для него прогнозируется заметная токсичность, связанная с наличием фрагментов P=S и N-P=S. Прогноз PASS показал, что все тиенопиридины **18,20,22** обнаруживают высокую вероятность ингибирования фосфатазы двойной субстратной специфичности (Pa 0.917-0.948). Ингибирование киназной активности было спрогнозировано для большинства соединений в тестах SwissTargetPredictions. Результаты прогнозирования antiVac-Pred предсказывают для соединений **18,20,22** (кроме **18h** and **18i**) вероятную активность в отношении штаммов туберкулезных микобактерий *Mycobacterium bovis*.

Перспективность соединений для агрохимии была исследована на базе Всероссийского НИИ биологической защиты растений (ВНИИБЗР, г. Краснодар). Рострегулирующая активность ряда новых тиено[2,3-*b*]пиридинов **11a-f** изучена в

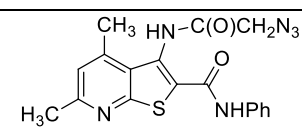
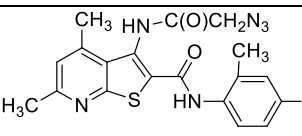
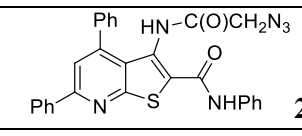
лабораторном опыте на проростках подсолнечника сорта Флагман. Соединения **11b,d** способствовали увеличению стебля проростков на 12-27 % относительно контрольного варианта, а также стимулировали рост корня на 10-20 % в зависимости от концентрации, что можно интерпретировать как умеренный ростостимулирующий эффект. Соединения **18,20,22** также были изучены на базе ВНИИБЗР как антитоды по отношению к гербициду 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоте (2,4-Д) и как регуляторы роста растений. Антитодный эффект  $A_r$  рассчитывали как отношение длины гипокотилей (или корней) проростков подсолнечника в опытах "2,4-Д + антитод" к длине в контрольной группе (где проростки обрабатывали только гербицидом 2,4-Д) согласно уравнению:

$$A_r = (L_{\text{exp}}/L_{\text{ref}}) \times 100\%,$$

где  $L_{\text{exp}}$  – длина органа (мм) в группе проростков, обработанных гербицидом и антитодом,  $L_{\text{ref}}$  – длина органа (мм) в контрольной группе проростков.

Найдено, что ни одно из тестируемых соединений **18,20,22** не проявляло заметной рострегулирующей активности. В то же время, азидаацетамиды **20b,e,h** проявляли сильную 2,4-Д антитодную активность в лабораторных экспериментах (Табл. 1). Наиболее перспективный кандидат **20e** ( $A_r = 157\%$  для корней и  $148\%$  для стеблей (гипокотилей) в концентрации  $10^{-4}\%$ ) проходит стадию полевых испытаний.

Таблица 1. Результаты исследования антитодной активности соединений **20b,e,h** относительно гербицида 2,4-Д

Активное соединение	Орган	Антитодный эффект $A_r$ при указанных концентрациях, %			
		$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$
 <b>20b</b>	К	106	121*	130*	132*
	С	110	124*	124*	131*
 <b>20e</b>	К	140*	121*	157*	141*
	С	131*	124*	148*	133*
 <b>20h</b>	К	138*	146*	138*	128*
	С	127*	127*	100	108

\*Различия между вариантами достоверны при  $P=0,95$ .

Обозначения: С – стебель (гипокотиль); К – корень;

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показано, что взаимодействие цианотиоацетамида с ацетиленовыми кетонами в условиях модифицированной реакции Больмана-Ратца приводит к 2-тиоксопиридин-3-карбонитрилам – предшественникам тиенопиридинов. Установлено, что прямая конденсация реагентов в присутствии морфолина ведет к образованию моно- $\beta$ -дикетонов, тогда как последовательная обработка алкинонов морфолином и цианотиоацетамидом региоселективно дает целевые продукты.

2. Установлено, что реакции цианотиоацетамида с 3-пентилпентан-2,4-дионом и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дионом приводят к ранее не описанным 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрилу и 4,6-бис-(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-пиридин-3-карбонитрилу соответственно.

3. Найдено, что алкилирование полученных 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрила, 4,6-бис-(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-пиридин-3-карбонитрила и 4,6-диарил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрила в присутствии избытка щелочи сопровождается циклизацией по Торпу-Циглеру, и приводит к образованию новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина.

4. Установлено, что последовательная обработка 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов хлорацетилхлоридом и далее азидом натрия, либо серой и морфолином приводит к образованию новых производных тиено[2,3-*b*]пиридина, несущих азидацетамидный и моно-тиооксамидный фрагменты.

5. Впервые обнаружено, что этиловый эфир 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты и 3-амино-4,6-диметил-N-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид обладают умеренным рострегулирующим действием в отношении проростков подсолнечника.

6. Найдено, что 3-(2-азидоацетамидо)-4,6-диметил-N-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид, 3-(2-азидоацетамидо)-N-(2-метил-4-хлорфенил)-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид и 3-(2-азидоацетамидо)-N,4,6-трифенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид в лабораторных экспериментах на проростках подсолнечника обладают сильным антидотным эффектом в отношении гербицида 2,4-Д.

## Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

*Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:*

1. Lewis acid promoted reaction of tetraalkynylstannanes with acyl chlorides: an effective approach towards alkynyl ketones [Text] / A. S. Levashov, **D. S. Buryi** // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58. – P.4476-4478.

2. Взаимодействие тетра(фенилэтинил)олова с ароматическими альдегидами: новый одnoreакторный способ получения  $\alpha$ -ацетиленовых кетонов [Текст] / А. С. Левашов, **Д. С. Бурый**, В. В. Коншин, В. В. Доценко, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87. – В. 7. – С.1200-1203.

3. Synthesis and structure of 4,6-bis(difluoromethyl)-2-thioхо-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile [Text] / **D. S. Buryi**, N. A. Aksenov, V. V. Dotsenko // Fluorine notes. – 2018. – Vol. 119. – P.3-4. – DOI: 10.17677/fn20714807.2018.04.02

4. Синтез 4,6-дизамещенных 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов реакцией ацетиленовых кетонов с цианотиоацетамидом [Текст] / **Д. С. Бурый**, В. В. Доценко, А. С. Левашов, Д. Ю. Лукина, В. Д. Стрелков // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – В. 5. – С.690-700.

5. Синтез и свойства 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила и 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридинов [Текст] / **Д. С. Бурый**, В. В. Доценко, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, С. Г. Кривоколыско, Л. В. Дядюченко // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – В. 8. – С.1182-1194.

6. Синтез и свойства новых фторсодержащих производных тиено[2,3-*b*]пиридина / **Д. С. Бурый**, В. В. Доценко, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова. // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – В. 9. – С.1327-1336.

*Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:*

7. Levashov, A. S. Oppenauer-type synthesis of  $\alpha,\beta$ -acetylenic ketones from tetra(phenylethynyl)tin and aromatic aldehydes [Text] / A. S. Levashov, **D. S. Buryi**, V. V. Konshin, V. V. Dotsenko, N. A. Aksenov, I. V. Aksenova // 21st International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry. – 2017. – URL: <https://sciforum.net/paper/view/conference/4807>.

8. Левашов А. С. Новый подход к синтезу ацетиленовых кетонов – строительных блоков для гетероциклических систем [Текст]. / А. С. Левашов, **Д. С. Бурый** // Всероссийская конференция молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений». – 2018. – Уфа. – С.59-60.

9. Доценко В. В. Взаимодействие ацетиленовых кетонов с цианотиоацетамидом: новый подход к синтезу 3-цианопиридин-2(1H)-тионов. [Текст] / В. В. Доценко, **Д. С. Бурый** // XII International Scientific Conference of postgraduates, masters and young researchers on “Actual problems of chemistry”. – 2018. – Баку. – P.53-54

10. Доценко В. В. Первый многокомпонентный синтез 3,6-диаминотиено[2,3-*b*]пиридинов из ациклических предшественников [Текст] / В. В. Доценко, **Д. С. Бурый**, Д. Ю. Лукина, П. В. Воронина, Н. А. Аксенов, В. Д. Стрелков [и др.] // V

Конференция по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – 2018. – Владикавказ. – С. 320

11. Доценко В. В. Новые функциональные производные тиено[2,3-*b*]пиридина [Текст] / В. В. Доценко, А. С. Левашов, **Д. С. Бурый**, Д. Ю. Лукина, В. Д. Стрелков [и др.] // V Конференция по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – 2018. – Владикавказ. – С.319

12. **Бурый Д. С.** Получение тиено[2,3-*b*]пиридинов, функционализированных по положениям 2 и 3 [Текст] / **Д. С. Бурый**, Д. Ю. Лукина, В. В. Доценко // XVI Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений». – 2019. – Краснодар. – С.241

Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю д.х.н. Доценко Виктору Викторовичу за идею работы, неоценимую помощь в ее выполнении и обсуждении полученных результатов. Также автор выражает глубокую признательность к.х.н. Левашову А. С. и к.х.н. Лукиной Д. Ю. (КубГУ) за поддержку и помощь в выполнении эксперимента, к.х.н., доц. Коншину В. В. (КубГУ) за научную консультацию при выполнении диссертационной работы и к.х.н. Аксену Н. А. (СКФУ) за проведение спектральных и рентгеноструктурных исследований. Автор также благодарен д.х.н. Стрелкову В. Д. (КубГУ) и коллективу сотрудников Всероссийского научно-исследовательского института биологической защиты растений (ВНИИБЗР, г. Краснодар) под руководством к.х.н. Дядюченко Л. В. за организацию и проведение испытаний биологической активности соединений.