

На правах рукописи

Медведева Марина Игоревна

**Синтез и свойства замещенных
4-ариламино-2-пиридонов и построение
на их основе конденсированных
аза- и тиагетероциклических систем**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2011

Работа выполнена на кафедре технологии химико-фармацевтических и косметических средств Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Граник Владимир Григорьевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Юровская Марина Абрамовна
Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, Химический факультет

доктор химических наук, профессор
Дорохов Владимир Алексеевич
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН


Ведущая организация: Московский государственный текстильный университет им. А.Н. Косыгина

Защита состоится «___» _____ 2011 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 в РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04



Бухаркина Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одним из наиболее плодотворных направлений развития органической химии является изыскание новых оригинальных подходов к синтезу разнообразных гетероциклических соединений, в том числе и конденсированных. Использование различных базовых систем для этой цели обеспечивает возможность реализации многообразных трансформаций, приводящих в конечном итоге, к решению многих проблем гетероциклической химии, в том числе проблем, имеющих и теоретическое значение, и отчетливую ценность в практическом плане. Среди соединений пиридинового ряда обнаружено значительное количество биологически активных веществ и эффективных лекарственных препаратов. Этот несомненный факт активно стимулирует исследования, базирующиеся на применении пиридиновых синтонов для построения пиридинсодержащих соединений, включающих в свой состав функциональные заместители. В этом плане непреходящий интерес вызывают функционально замещенные 2-пиридоны, структуры которых обеспечивают возможность осуществления синтеза многочисленных конденсированных пиридиновых производных. В настоящей диссертационной работе синтезирован ряд новых замещенных пиридинов, имеющих в качестве функциональных заместителей оксо- и аминогруппы, а также формильные группы. Такие системы обеспечивают, за счет наличия указанных заместителей, реализацию препаративно удобных способов получения больших групп неизвестных ранее соединений, представляющих интерес для исследования самых разных видов биологической активности. Создание методов, на основе которых возможен и целесообразен синтез больших групп новых, зачастую неизвестных и ранее недоступных веществ, создает конструктивную базу для направленного поиска новых биологически активных соединений, в том числе и новых эффективных лекарственных средств.

Цель работы. Синтез и изучение свойств новых функционально замещенных 4-ариламино-2-пиридонов, содержащих атомы галогенов в бензольном кольце, разработка способов получения конденсированных аза- и тригетероциклических систем на их основе.

Достижение поставленной цели включало решение ряда задач:

1. Синтез 3-ариламино-2-цианокротонамидов, содержащих атомы галогенов в бензольном кольце, и изучение взаимодействия этих соединений с различными ацеталями диметилформамида;

2. Синтез замещенных 3- и 5-формил-2-пиридонов и изучение взаимодействия полученных соединений с СН-кислотами с целью получения замещенных 1,6-нафтиридинов;
3. Изучение реакций замещенных 3- и 5-формил-2-пиридонов с гуанидином и аминогуанидином;
4. Синтез замещенных 3-амино-4-ариламино-тиено[2,3-*b*]пиридинов и изучение взаимодействия этих соединений с ацетальными амидами.

Научная новизна. Предложены новые методы синтеза различных пиридин- и пиримидинсодержащих гетероциклических соединений (1,6-нафтиридинов, бензо[*b*][1,6]нафтиридинов, тиенопиридинов, пиридо-тиенопиримидинов). Показана возможность использования в этих синтезах ацеталей амидов. Исследовано влияние атомов галогенов в молекуле на ее химическое поведение.

Научная и практическая значимость. Разработаны не описанные в литературе методы синтеза ряда азагетероциклов и конденсированных систем, включающих в свою структуру пиридиновые, пиримидиновые и тиофеновые фрагменты. Найден новый тип генераторов оксида азота (NO) в ряду ранее не известных аминогуанидиновых производных 4-амино-2-пиридонов. В ряду хлоридов 4-амино-1-(1-арил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридинил-5)пиридиния найдены соединения, являющиеся активаторами когнитивных функций; некоторые синтезированные аминогуанидиновые производные 4-амино-2-пиридонов обладают противовоспалительной активностью; полученные триазафлуореноновые производные оказывают действие на центральную нервную систему и проявляют свойства антагонистов глутаматных рецепторов.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в журнале, включенном в перечень, рекомендованный ВАК для опубликования результатов диссертации. Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: III Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, апрель 2009 г.); V Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2009-УССТ» (Москва, ноябрь 2009 г.); VI Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2010-УССТ» (Москва, ноябрь 2010 г.).

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 202 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, посвященного использованию ацеталей амидов и лактамов в синтезе

N-гетериламидинов и β -гетериленаминов, обсуждения экспериментальных результатов, краткой характеристики биологической активности синтезированных соединений, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложений; содержит 8 таблиц, 148 схем и 18 рисунков. Библиография насчитывает 167 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

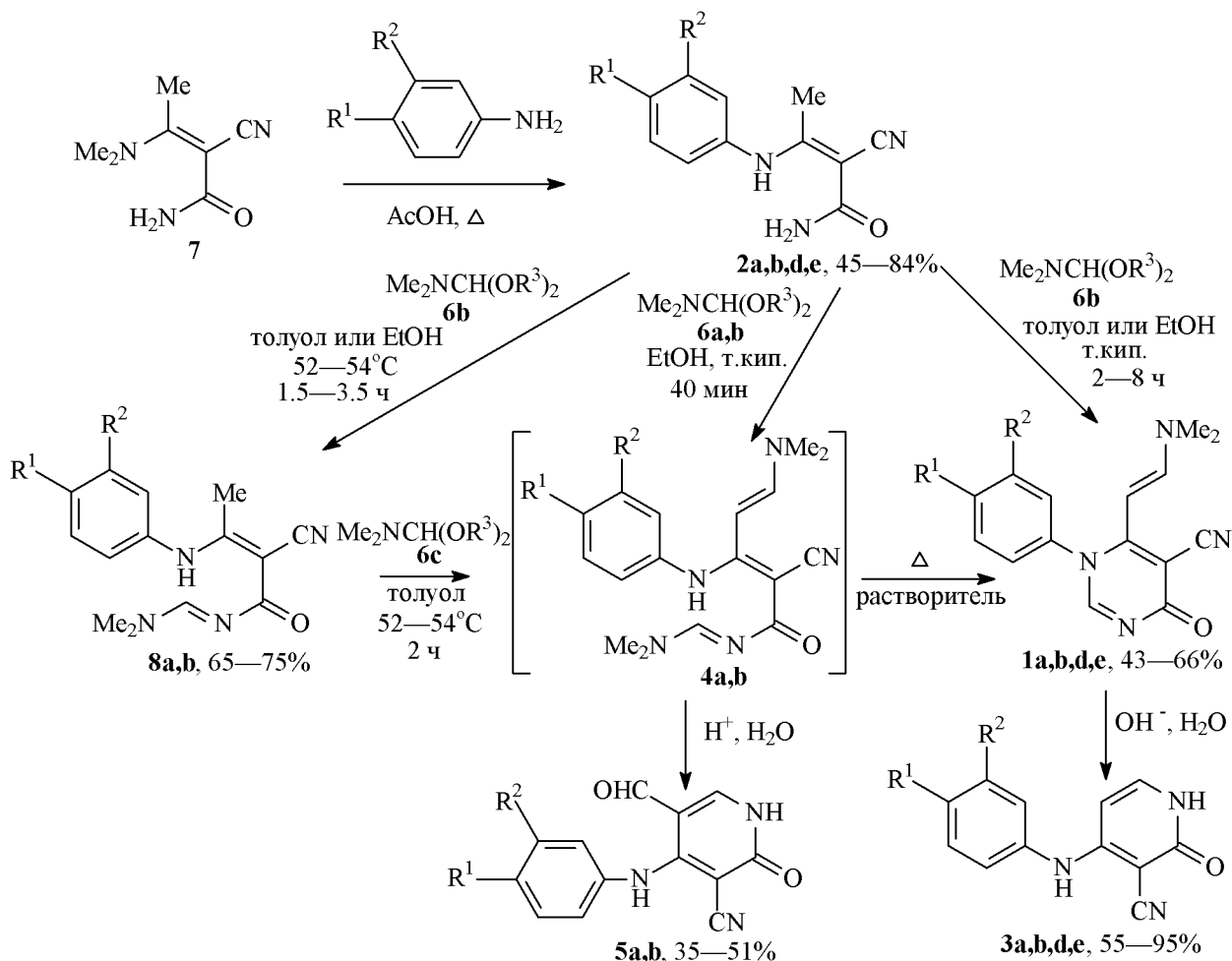
1. Взаимодействие 3-ариламино-2-цианокротонамидов с ацетальными амидами.

Получение 5-формил-2-пиридонов

Первоначальной задачей настоящей диссертационной работы явилось изучение синтеза и химического поведения новых 3-ариламино-2-цианокротонамидов (**2**), содержащих атомы галогенов в бензольном кольце. Представлялось интересным рассмотреть вопрос о том, как влияют на реакционную способность исследуемых соединений атомы галогенов в бензольном кольце. И, существенно, что настоящее исследование предусматривает изучение биологической активности полученных веществ, а наличие галогенов в качестве заместителей заметно увеличивает гидрофобность соединений и, следовательно, их способность проникать через липофильные биологические мембраны. Мы синтезировали енаминоамиды **2a,b,d,e** кипячением енаминоамида **7** с *n*-хлоранилином, *n*-фторанилином, *m*-фторанилином и 3,4-дифторанилином (схема 1). Синтез 1-арил-6-[2-(диметиламино)винил]-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонитрилов (**1**) был осуществлен путем конденсации ацеталей ДМФА по первичной амидной аминогруппе и по метильной группе полученных 3-ариламино-2-цианокротонамидов (**2**). Нециклические интермедиаты (**4**) в кислой среде способны циклизироваться с образованием 5-формилпиридонов (**5**). В результате конденсации *N*-(4-хлорфенил)енаминоамида **2a** с ацеталем **6b** продукт реакции представляет собой смесь ациламида **4a** и пиримидинона **1a**. Установлено, что 5-формилпиридон **5a** оптимально получать кислотным гидролизом реакционной массы сразу после упаривания в вакууме избытка ацетала и растворителя без выделения ациламида **4a** в индивидуальном виде. Использование *N*-(4-фторфенил)енаминоамида **2b** в реакции с диметилацеталем диметилформамида (**6b**) в аналогичных условиях приводит к образованию только пиримидинона **1b**, что не позволяет синтезировать 5-формилпиридон **5b**. Для получения соединения **5b** сначала была проведена реакция енаминоамида **2b** с ацеталем **6b** при 52°C в сухом толуоле, в результате чего был синтезирован амидин **8b**. Далее, при реакции амида **8b** с диизопропилацеталем диметилформамида (**6c**) в мягких условиях нами был

выделен 5-формилпиридон **5b** с выходом 51%. Особо следует отметить, что для получения этого альдегида (**5b**) оказалось необходимым использовать не обычно применяемые амидацетали **6a,b**, а диизопропилацеталь **6c**, поскольку его более высокая реакционная способность позволила снизить температуру конденсации.

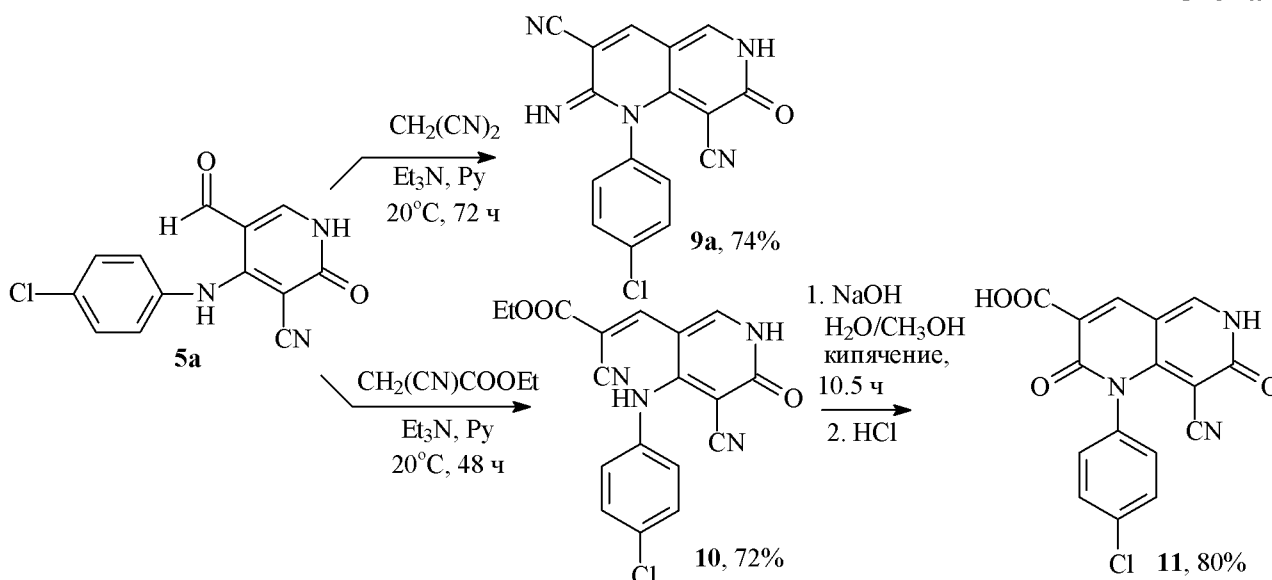
Схема 1



$R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$ (**a**), $R^1 = \text{F}$, $R^2 = \text{H}$ (**b**), $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{F}$ (**d**), $R^1 = R^2 = \text{F}$ (**e**);
 $R^3 = \text{Et}$ (**a**), Me (**b**), Pr^i (**c**)

2. Взаимодействие 5-формил-2-пиридонов с СН-кислотами

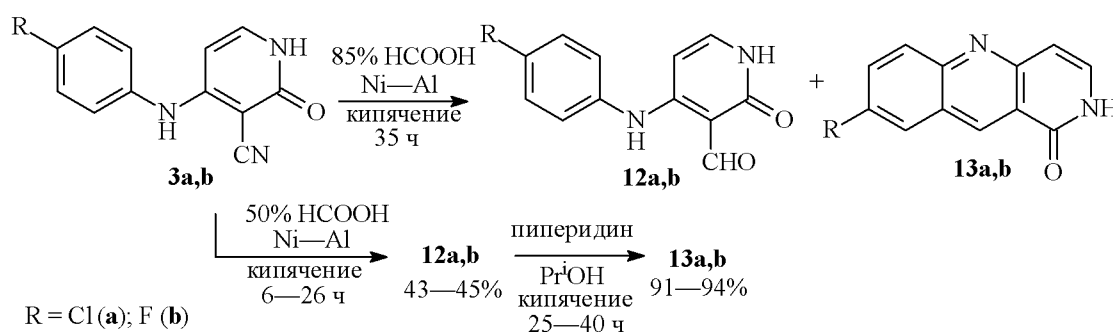
Синтезированные 5-формилпиридоны **5** могут являться синтонами для получения различных аннелированных гетероциклов. С этой целью нами были проведены реакции соединения **5a** с различными СН-кислотами (схема 2). Так, из 5-формилпиридона **5a** и малонодинитрила в пиридине при 20°C в присутствии триэтиламина был получен нафтиридион **9a**. В отличие от реакции с малонодинитрилом, реакция альдегида **5a** с цианоксусным эфиром не приводит к циклизации продукта реакции: с хорошим выходом был выделен замещенный винилпиридон **10**, при кипячении которого в щелочных условиях образуется нафтиридион **11**, выделенный при подкислении реакционной массы.



3. Рециклизация 1-арил-6-диметиламиновинил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-5-карбонитрилов в 4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы. Получение 3-формилпиридонов-2

Соединения, структура которых включает 4-аминопиридиновый или 4-аминопиридоновый фрагменты, представляют значимый интерес как вещества с потенциальной биологической (в том числе психотропной, ноотропной и др.) активностью. Нами были синтезированы пиридиноны **1a,b,d,e** (схема 1) и осуществлена их рециклизация в пиридоны **3a,b,d,e** в условиях щелочного гидролиза. Следующей задачей настоящей работы явилось получение и изучение свойств других альдегидов — 3-формилпиридонов **12** (схема 3). При кипячении 3-цианопиридонов **3a,b** в 50%-ной муравьиной кислоте в присутствии сплава Ni—Al были выделены чистые формилпроизводные **12a,b**. Из 3-цианопиридонов **3a,b** в 85%-ной муравьиной кислоте в присутствии этого сплава образуются не только 3-формилпиридоны **12a,b**, но и бензо[*b*][1,6]нафтиридины **13a,b**. При кипячении в изопропиловом спирте в присутствии пиперидина 3-формилпиридоны **12a,b** легко циклизируются в бензо[*b*][1,6]нафтиридины **13a,b**.

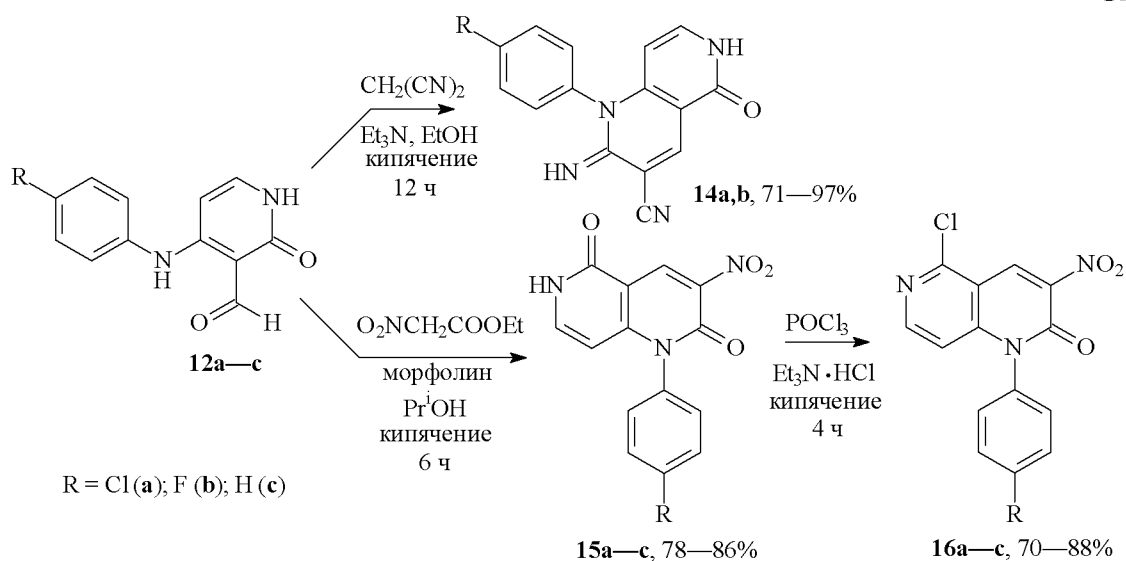
Схема 3



4. Взаимодействие 3-формил-2-пиридонов с СН-кислотами

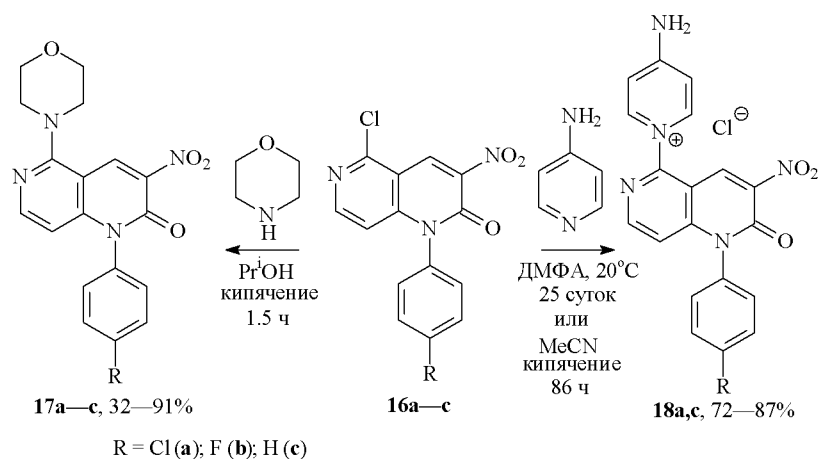
При кипячении 3-формилпиридонов **12a,b** с малондинитрилом в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина получены соединения **14a,b** (схема 4), строение которых подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и результатами порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА). При кипячении 3-формилпиридонов **12a,b** с нитроуксусным эфиром в изопропиловом спирте в присутствии морфолина были получены 3-нитро-1-арил-1,6-нафтиридин-2,5-дионы **15a—c**, после обработки которых хлорокисью фосфора были выделены соответствующие 5-хлорзамещенные нафтиридины **16a—c**.

Схема 4



Чтобы протестировать способность атома хлора в нафтиридинах **16** участвовать в реакциях ароматического нуклеофильного замещения, нами были проведены реакции соединений **16a—c** с морфолином, в результате которых были синтезированы соединения **17a—c** (схема 5).

Схема 5



Также мы модифицировали соединения **16a,c** под действием 4-аминопиридина с целью получения структур с возможной ноотропной и психотропной активностью, в

результате чего были выделены соли **18a,c**. Проведенные фармакологические исследования показали способность этих соединений оказывать выраженное стимулирующее действие на процессы обучения и памяти у животных.

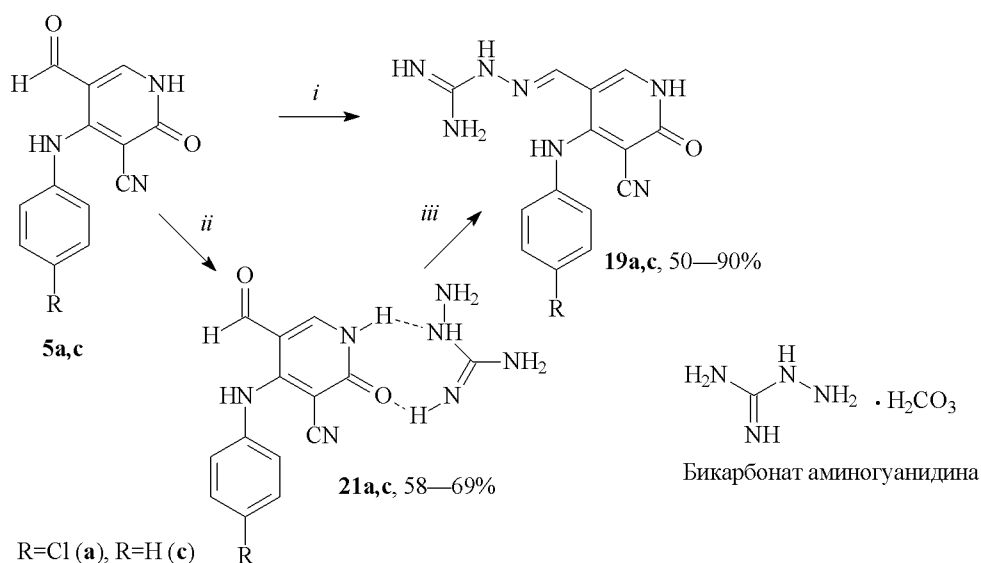
5. Сравнение реакционной способности формильной группы в 5-формил-2-пиридолах и в 3-формил-2-пиридолах

Представляло интерес сопоставить реакционную способность полученных пиридинальдегидов обоих типов по отношению к нуклеофильным реагентам (в качестве СН-кислоты выбран малондинитрил). Сопоставление скоростей было проведено с использованием метода ВЭЖХ в условиях конкурентного процесса, в результате которого было установлено, что при взаимодействии с малондинитрилом реакционная способность 5-формилпроизводных намного выше, чем в случае 3-формилпроизводных.

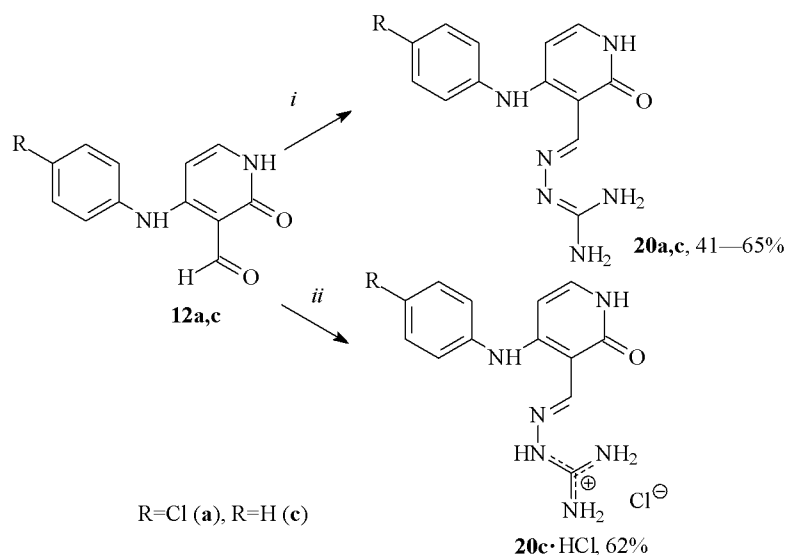
6. Реакции амингуанидина и гуанидина с 3- и 5-формил-2-пиридолами

В продолжение исследования и сравнения реакционной способности 3- и 5-формильных групп в 4-ариламино-2-пиридолах нами были проведены реакции соединений **5a,c** и **12a,c** с бикарбонатом амингуанидина и карбонатом гуанидина. Выбор данных реагентов связан с поиском новых соединений, способных выступать в роли генераторов оксида азота (NO). Реакция бикарбоната амингуанидина в 96% этаноле в присутствии соляной кислоты как с 5-формилпиридолами **5a,c**, так и с 3-формилпиридолами **12a,c** приводит к образованию ожидаемых продуктов конденсации **19a,c** и **20a,c** (схемы 6 и 7).

Схема 6



Реагенты и условия. *i.* Бикарбонат амингуанидина, Ru, кипячение, 24 ч или бикарбонат амингуанидина, 96%-ный этанол, HCl, H₂O, кипячение, 7 ч; *ii.* Бикарбонат амингуанидина, Ru, кипячение, 30 мин или 2 ч; *iii.* Длительное кипячение в пиридине (24—32 ч).

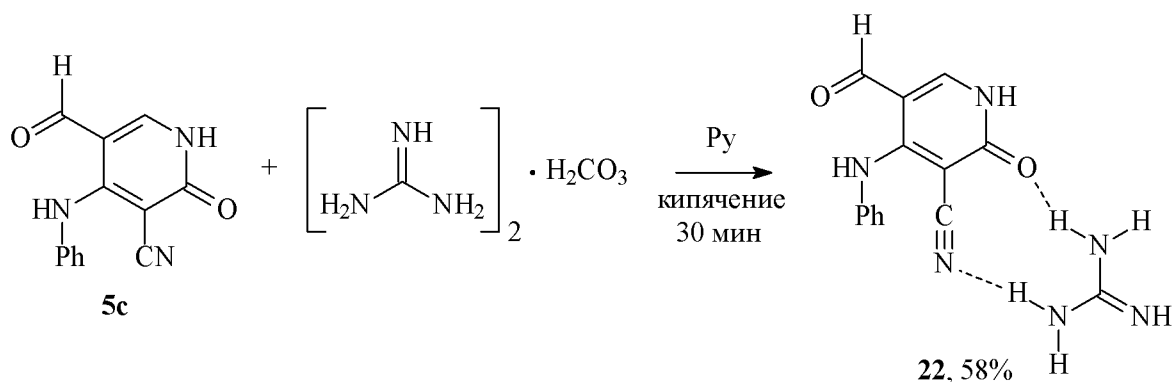


Реагенты и условия. *i.* Бикарбонат аминогуанидина, R_u , кипячение, 24 ч; *ii.* Бикарбонат аминогуанидина, 96%-ный этанол, HCl, H_2O , кипячение, 7 ч.

При проведении этих реакций в кипящем пиридине в отсутствие соляной кислоты наблюдаются различия в протекании реакции для 5- и 3-формилпиридонов. При кипячении 5-формилпиридонов **5a,c** с двукратным избытком бикарбоната аминогуанидина в течение 10—30 мин наблюдается образование комплексов **21a,c** (схема б), строение которых было установлено на основе данных ЯМР 1H , ^{13}C , НМВС а также элементного анализа и ПРСА для соединения **21c**. При длительном кипячении комплексов **21a,c** в пиридине образуются ожидаемые продукты реакции конденсации **19a,c**. Строение соединения **19c** установлено с помощью методики НМВС и подтверждено данными ПРСА. Реакция конденсации бикарбоната аминогуанидина с 3-формилпиридоном **12a,c** приводит к гуанилгидразонам **20a,c** (схема 7).

Кратковременное взаимодействие 5-формилпиридона **5c** с карбонатом гуанидина в пиридине (схема 8) приводит к образованию комплекса **22**, аналогичного комплексам **21a,c**, структура которого установлена с помощью спектроскопии ЯМР 1H и ИК-спектроскопии, а также ПРСА.

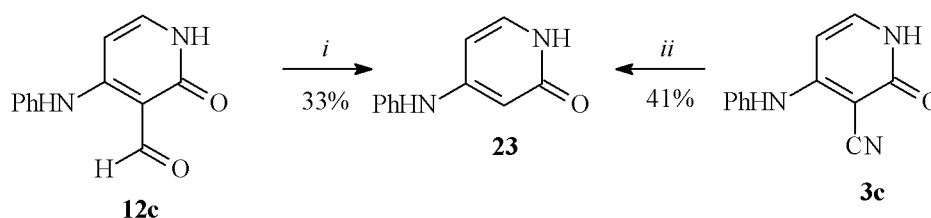
Схема 8



При проведении реакции карбоната гуанидина с 5-формилпиридоном **5c** в 96%-ном этаноле в присутствии соляной кислоты, вне зависимости от продолжительности реакции (3.5 ч или 35 ч), а также при кипячении комплекса **22** в этих же условиях (продолжительность реакции 11 ч) с количественным выходом был выделен только исходный 5-формилпиридон **5c**.

Взаимодействие 3-формилпиридона **12c** с карбонатом гуанидина происходит иначе. При длительном кипячении компонентов реакции в пиридине (22 ч) или в 96%-ном этаноле в присутствии соляной кислоты (20 ч) основным продуктом оказался продукт деформилирования — 4-фениламинопиридон **23** (схема 9), который был получен встречным синтезом из пиридона **3c** гидролизом цианогруппы до карбоксильной и декарбоксилированием последней.

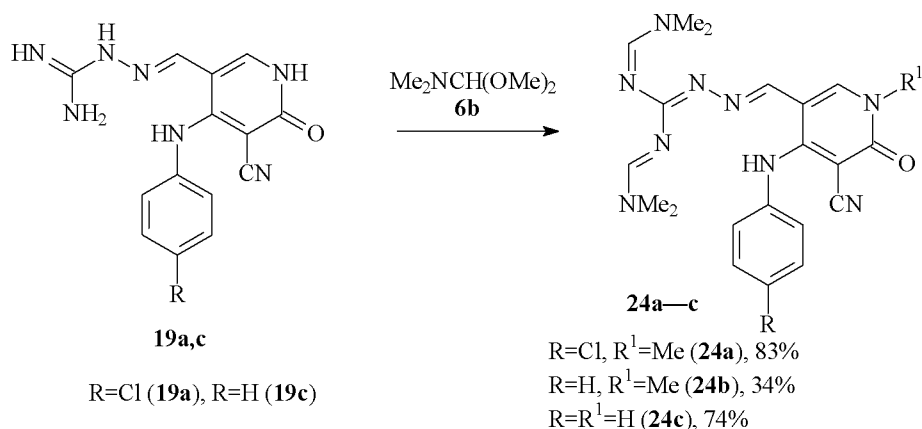
Схема 9



Реагенты и условия. *i.* Карбонат гуанидина, Py, кипячение, 22 ч или карбонат гуанидина, 96%-ный этанол, HCl, H₂O, кипячение, 20 ч; *ii.* KOH, этиленгликоль, кипячение, 6 ч.

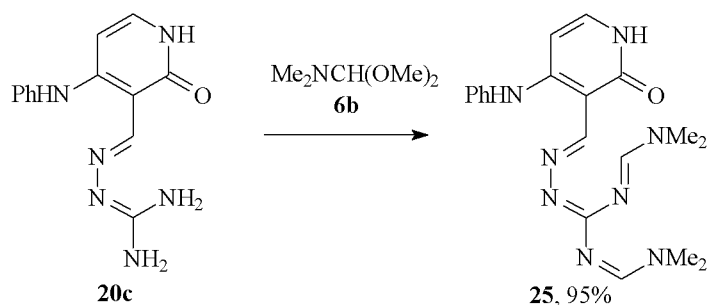
На следующем этапе исследований мы изучали взаимодействие полученных продуктов конденсации **19a,c** и **20c** с диметилацеталем диметилформамида (**6b**). При взаимодействии 5-замещенного пиридона **19c** с ацеталем **6b** в мягких условиях (выдержка при 20°C в толуоле или в изопропиловом спирте) происходит образование бис-амидина **24c** (схема 10). При проведении реакции **19a,c** с ацеталем **6b** в более жестких условиях (кипячение в толуоле) помимо реакции конденсации происходит алкилирование пиридинового атома азота, и в результате нами выделены аналитически чистые продукты **24a,b**.

Схема 10



В отличие от 5-замещенных пиридонов **19a,c**, 3-замещенный пиридон **20c** менее склонен к алкилированию ацеталем. Как в мягких условиях (выдержка при 20°C в толуоле или в изопропиловом спирте), так и в более жестких условиях (кипячении 6 ч в толуоле) при взаимодействии соединения **20c** с ацеталем **6b** происходит образование бис-амидина **25** (схема 11).

Схема 11

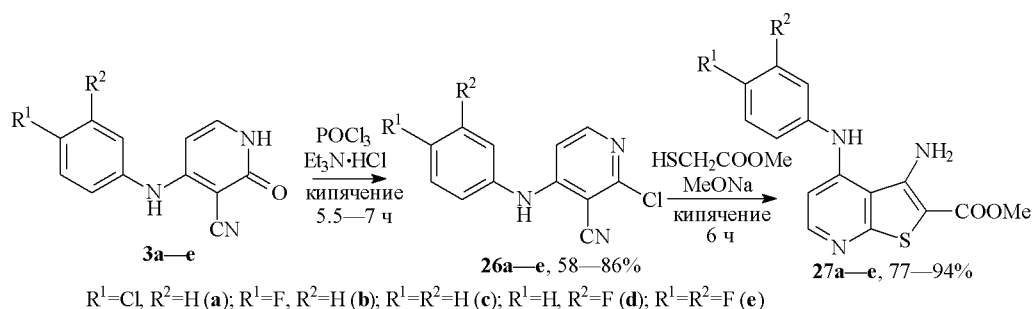


Результаты исследований показали, что полученные соединения являются донорами NO. Также было проведено исследование фармакологической активности соединений **19c**·HCl, **19a**·HCl, **20c**, **24b** по показателям антигипертензивной, противовоспалительной, анальгетической и гипогликемической активности. Показано, что все изученные соединения обладают слабой противовоспалительной активностью.

7. Синтез производных 3-амино-4-ариламинопиридино[2,3-*b*]пиридинов и изучение их взаимодействия с ацетальными амидами

При кипячении соединений **3a—e** в избытке хлорокси фосфора в присутствии гидрохлорида триэтиламина с высокими выходами нами были выделены соответствующие замещенные 2-хлорпиридины **26a—e**, взаимодействием которых с метиловым эфиром тиогликолевой кислоты в присутствии метилата натрия в метаноле при кипячении получены метиловые эфиры 3-амино-4-ариламинопиридино[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот **27a—e** (схема 12).

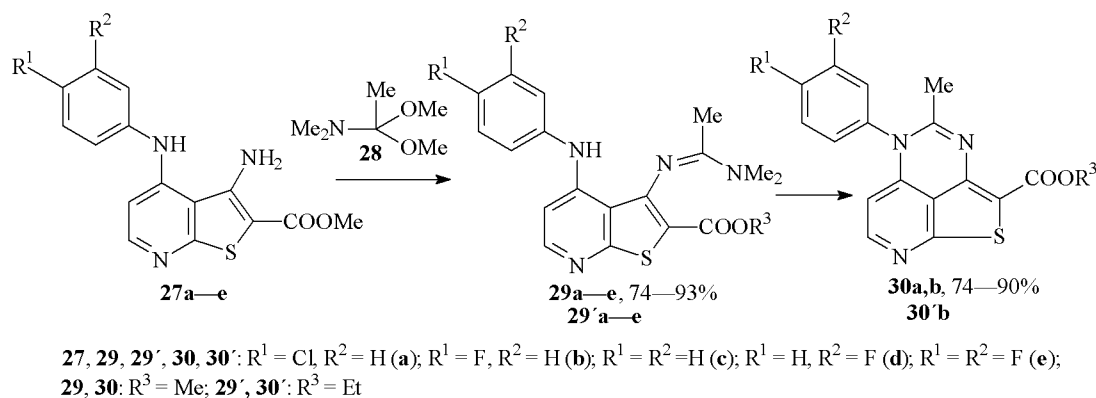
Схема 12



Казалось интересным рассмотреть вопрос о том, как влияют на реакционную способность избранных для изучения соединений атомы галогенов в бензольном кольце, находящемся на значительном расстоянии от реакционных центров. Взаимодействие аминов **27a—e** с диметилацеталем диметилацетамида (**28**) в течение

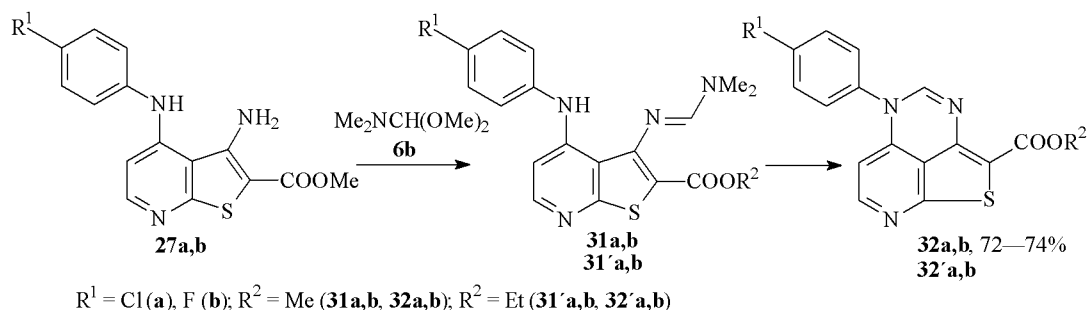
4 ч протекает гладко при перемешивании при 80°C в сухом толуоле и приводит к соответствующим амидинам **29a—e** (схема 13). Необходимо особо отметить, что в случае использования абсолютного этанола в качестве растворителя в таких реакциях при прочих равных условиях наблюдалось отчетливое различие для *m*-фтор и *m*-хлорзамещенных производных. Реакция *m*-хлоранилинотиенопиридина **27a** с ацеталем **28** протекает ожидаемым образом, и в ходе реакции образуется смесь амидинов **29a** и **29'a**. В случае же *m*-фторанилинотиенопиридина **27b** реакция не останавливается на стадии образования амидина **29b**, а протекает дальнейшая пириимидиновая циклизация, в результате которой было выделено трициклическое соединение **30b** с выходом 74%. В маточном растворе после удаления основного продукта реакции по данным спектра ЯМР ¹H присутствуют только продукты внутримолекулярной конденсации **30b** и **30'b**.

Схема 13



При длительном кипячении в толуоле аминов **27a,b** с ацеталем **6b** с хорошим выходом удастся выделять трициклические соединения **32a,b** (схема 14). При кипячении в течение 4 часов как в толуоле, так и в этаноле происходит образование смеси соединений **31** и **32** с преобладанием амидинового производного.

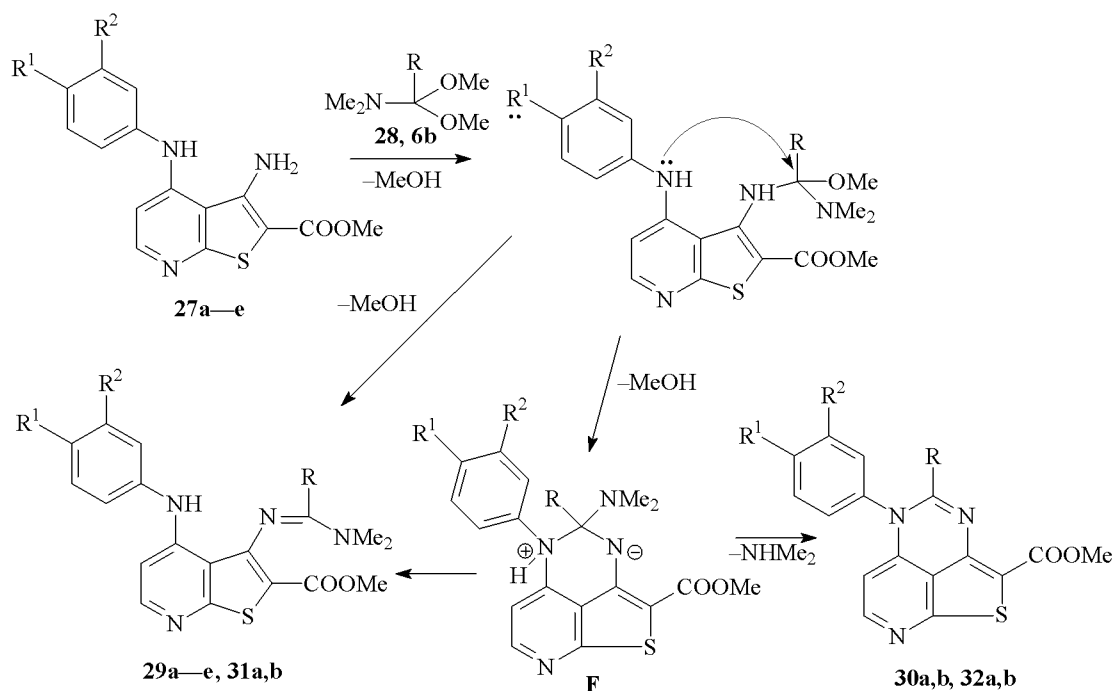
Схема 14



Для объяснения причин разных направлений протекания реакции и для выяснения предположительного механизма реакции нами были синтезированы *m*-фтор- и 3,4-дифторфениламинотиенопиридинозные производные **27d,e** (см. схему 12). В обоих случаях взаимодействие этих соединений с диметилацеталем диметил-

ацетамида (**28**) при кипячении в абсолютном этаноле приводит практически только к образованию амидинов **29** (см. схему 13). Исходя из полученных данных, на схеме 15 представлен возможный механизм данного процесса.

Схема 15



27, 29—32: R¹=Cl, R²=H (a); R¹=F, R²=H (b); R¹=R²=H (e); R¹=H, R²=F (d); R¹=R²=F (e);
29, 28, 30: R = Me; **6b, 31, 32:** R = H

Различия в поведении *n*-хлор- и *n*-фторзамещенных в значительной степени интерпретируется при сравнении констант σ рассматриваемых заместителей. Так, σ -константа для *n*-фторзаместителя в бензольном кольце равна +0.062, а для *n*-хлорзаместителя — +0.227, т.е. как заместитель атом фтора является либо слабым электроноакцептором, либо слабым электронодонором, а атом хлора — довольно сильным электроноакцептором. Атом фтора, находясь в *para*-положении бензольного кольца, увеличивает электронную плотность на реакционном центре, которым в данном случае является NH-группа, и облегчает (ускоряет) внутримолекулярную циклоконденсацию с образованием замещенного пиримидина.

На ход взаимодействия аминотиофеновых производных **27** с ацеталами амидов **28** и **6b** влияют следующие факторы:

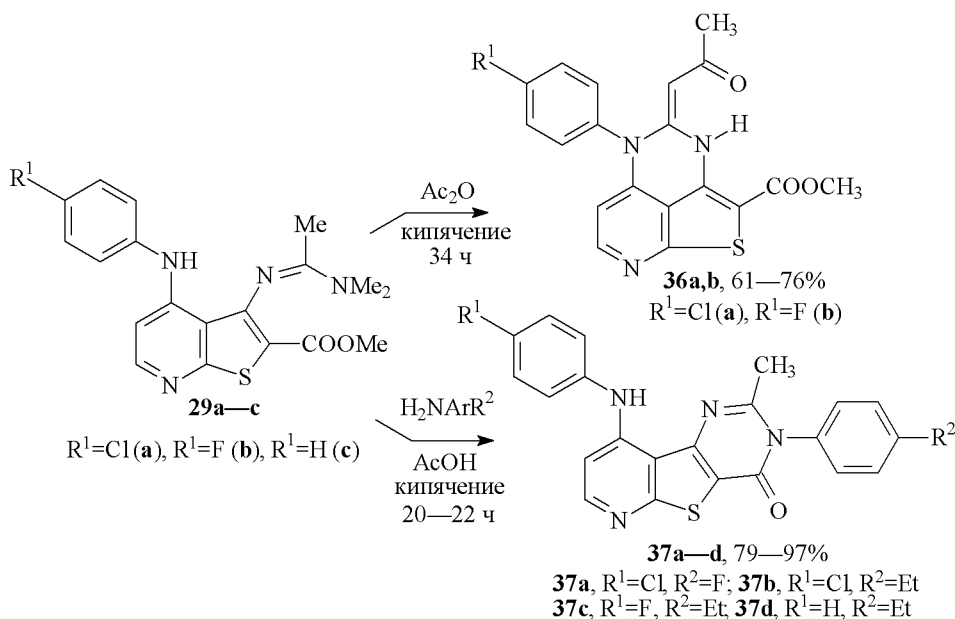
- 1) электронный эффект заместителей в бензольном кольце: в случае присутствия электронодонора или слабого электроноакцептора (по суммарному $-I$ и $+M$ -эффекту (*n*-F)) наблюдается циклоконденсация амидинов в пиримидиновые трициклические производные (при применении ацетала **28** в этаноле), а при наличии электроноакцепторов (*n*-Cl, *m*-F, 3,4-ди-F) процесс, в основном, останавливается на стадии образования амидина;

- 2) влияние растворителя: в случае неполярного и апротонного растворителя (толуол) во всех случаях (вне зависимости от электронного эффекта заместителей в бензольном кольце) при применении ацетала **28** наблюдается образование амидинов; при применении полярного протонсодержащего растворителя (абсолютный этанол) в случае *n*-F-замещенного доминирует пиримидиновая циклизация;
- 3) температурный режим реакции: реакция *n*-фторзамещенного аминотиофенового производного **27b** с ацеталем **28** при кипячении в метаноле при прочих равных условиях (продолжительность реакции 4 ч) приводит к образованию амидина **29b** и пиримидина **30b** в соотношении 1 : 1 (по данным спектра ЯМР ¹H);
- 4) влияние структуры ацетала: при рассмотрении предположительного механизма реакции аминотиофеновых производных **27a—e** с ацеталами амидов (**28** или **6b**) (см. схему 15) видно, что в ходе превращений могут образовываться трисаминметановые производные (структура **F**). В случае применения ацетала **28**, по сравнению с применением ацетала **6b**, эта система является более стерически затрудненной, поэтому предпочтительнее переходит в трициклическое пиримидиновое производное **30** (с отщеплением объемной диметиламиногруппы), обретая ароматичность и, следовательно, выигрыш в энергии.

При проведении аналогичных реакций с фенилзамещенным аминотиофеном (**27e**) (взаимодействие с ацеталем **28** в толуоле или в этаноле) циклоконденсация в пиримидиновое производное почти не осуществляется, как и в случае *n*-хлор-, *m*-фтор- и 3,4-дифторпроизводных.

8. Синтез полигетероциклических соединений на основе эфиров 3-диметиламиноэтилиденамино-4-ариламинотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (**29**)

Амидиновые производные **29a—e** являются интересными и перспективными синтонами для синтеза полигетероциклических систем. Нами разработан новый способ получения пиридотиенопиримидинов (3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтиленов) **36a,b** из амидинов **29a,b** (схема 16). При длительном кипячении амидинов **29a,b** в уксусном ангидриде с хорошим выходом образуются соединения **36a,b**, строение которых было установлено с помощью спектров ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, элементного анализа и данных ПРСА.



Другое возможное направление модификации амидинов **29** — синтез 5-тиа-1,3,6-триазааналогов флуоренонов. Амидины **29a—c** реагируют с ароматическими аминами в кипящей ледяной уксусной кислоте (схема 16), в результате чего образуются замещенные 3H-5-тиа-1,3,6-триазафлуореноны **37a—d**. Результаты фармакологического исследования *in vivo* показали, что синтезированные триазафлуореноны **37** в зависимости от дозы оказывают центральное депримирующее и анальгетическое действие.

ВЫВОДЫ

- Из 3-ариламино-2-цианокротонамидов и диалкилацеталей ДМФА синтезированы новые 1-арил-6-диметиламиновинил-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбонитрилы и 4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы с галогеновыми заместителями в бензольном кольце.
- Впервые показано, что оптимальным для нового подхода к синтезу 2-оксо-5-формил-4-(4-фторанилино)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила является применение не обычных для такого рода синтезов амидацеталей (диметил- и диэтилацеталей ДМФА), а диизопропилацетала ДМФА. Этот феномен интерпретирован исходя из стабильности и стереохимии образующегося из ацетала амбидентного катиона. Получены новые 4-ариламино-2-оксо-5-формил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы и 4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегиды с галогеновыми заместителями в бензольном кольце, которые действием различных СН-кислот превращены в новые замещенные 1,6-нафтиридины. Установлено, что реакционная способность формильной группы в реакциях с малодинитрилом в 4-ариламино-2-оксо-5-формил-1,2-дигидропиридин-3-

карбонитрилах существенно выше, чем в 4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегидах.

3. С целью исследования биологической активности как активаторов когнитивных функций синтезированы хлориды 4-амино-1-(3-нитро-2-оксо-1-арил-1,2-дигидро-1,6-нафтиридинил)пиридиния, проведенные фармакологические исследования *in vivo* показали способность этих соединений оказывать выраженное стимулирующее действие на процессы обучения и памяти у животных.
4. Синтезирован ряд гуанидиновых и аминогуанидиновых производных 4-амино-2-пиридона, который был исследован по некоторым показателям противовоспалительной, противодиабетической и антигипертензивной активности. Установлено, что эти соединения являются донорами оксида азота (NO). Обнаружено образование устойчивых комплексов 4-ариламино-2-оксо-5-формил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов с аминогуанидином и с гуанидином. Их строение было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.
5. Изучено влияние на процесс взаимодействия 3-амино-4-ариламинотиено[2,3-*b*]пиридинов с ацеталями амидов заместителя в бензольном кольце, структуры ацетала, а также растворителя и температуры. Установлено, что реакция с диметилацеталем диметилацетамида в толуоле гладко приводит к образованию амидиновых производных — метиловых эфиров 4-ариламино-3-(диметиламиноэтилиден)аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот — вне зависимости от заместителя в бензольном кольце. В случае аналогичной реакции *n*-фторпроизводного при кипячении в абсолютном этаноле происходит внутримолекулярная циклоконденсация с образованием замещенных пиридопиридинопиридинонов, 5*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтенон.
6. Разработан новый подход к синтезу замещенных пиридопиридинопиридинонов, 3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтиленон, основанный на длительном кипячении метиловых эфиров 4-ариламино-3-(диметиламиноэтилиден)аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот в избытке уксусного ангидрида.
7. Синтезирован ряд замещенных 5-тиа-1,3,6-триазафлуоренонов-4, проведенные фармакологические исследования *in vivo* показали способность этих соединений в зависимости от дозы оказывать центральное депримирующее и анальгетическое действие.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. М.И. Медведева, Н.З. Тугушева, Л.М. Алексеева, М.И. Евстратова, С.С. Киселев, В.В. Чернышев, Г.В. Авраменко, В.Г. Граник. Замещенные 3- и 5-формилпиридин-2-оны в синтезе производных 1-арил-1,6-нафтиридинов // Известия Академии Наук. Серия химическая. 2009. № 11. С. 2265—2274.
2. М.И. Медведева, Н.З. Тугушева, Л.М. Алексеева, В.В. Чернышев, Г.В. Авраменко, В.Г. Граник. Ацетали амидов в синтезе пиридопиримидинов // Известия Академии Наук. Серия химическая. 2010. № 10. С. 1896—1908.
3. М.И. Медведева, Н.З. Тугушева, Л.М. Алексеева, М.А. Калинкина, В.А. Паршин, В.В. Чернышев, В.И. Левина, Н.Б. Григорьев, А.С. Шашков, В.Г. Граник. Реакции аминогуанидина и гуанидина с 3- и 5-формилзамещенными 4-ариламинопиридонами // Известия Академии Наук. Серия химическая. 2010. № 12. С. 2191—2202.
4. М.И. Медведева, Н.З. Тугушева, В.Г. Граник. Замещенные 3- и 5-формилпиридин-2-оны в синтезе производных 1-арил-1,6-нафтиридинов // III Молодежная конференция ИОХ РАН, тез. докл., Москва, 2009 г., с. 101—103 (стендовый доклад).
5. М.И. Медведева, Н.З. Тугушева, Г.В. Авраменко, В.Г. Граник. Синтез новых производных, включающих в свою структуру 4-аминопиридиновый фрагмент, представляющих интерес для получения оригинальных потенциальных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний // V Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2009-УССТ», тез. докл., Москва, 2009 г., с. 62—67 (устный доклад).
6. М.И. Медведева, Н.З. Тугушева, Г.В. Авраменко, В.Г. Граник. Ацетали амидов в синтезе пиридопиримидинов // VI Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2010-УССТ», тез. докл., Москва, 2010 г., с. 15—19 (устный доклад).