

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ N-(ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН-3-ИЛ)ЦИАНОАЦЕТАМИДОВ

© 2019 г. Е. А. Чигорина^а, А. В. Беспалов^б, В. В. Доценко^{б, с, *}

^а Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ

Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия

^б Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

*e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

^с Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

Поступило в Редакцию 21 марта 2019 г.

После доработки 21 марта 2019 г.

Принято к печати 15 апреля 2019 г.

Эфиры 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот легко реагируют с 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пиразолом с образованием ранее не описанных *N*-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цианоацетамидов. Взаимодействие последних с арилметиленималононитрилами протекает неселективно, и приводит, как правило, к смеси различных продуктов гетероциклизации. Циклизацией этилового эфира 4,6-диметил-3-[(цианоацетил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты получен 2,4-дигидрокси-7,9-диметилтиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-3-карбонитрил. Устойчивость таутомерных форм последнего изучена с привлечением квантово-химических методов в рамках теории функционалов плотности. Проведен анализ биологической активности полученных соединений *in silico*.

Ключевые слова: цианоацетилирование, цианоацетилпиразол, тиено[2,3-*b*]пиридины, циклизация Дикмана, тиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридины

DOI: 10.1134/S0044460X19100068

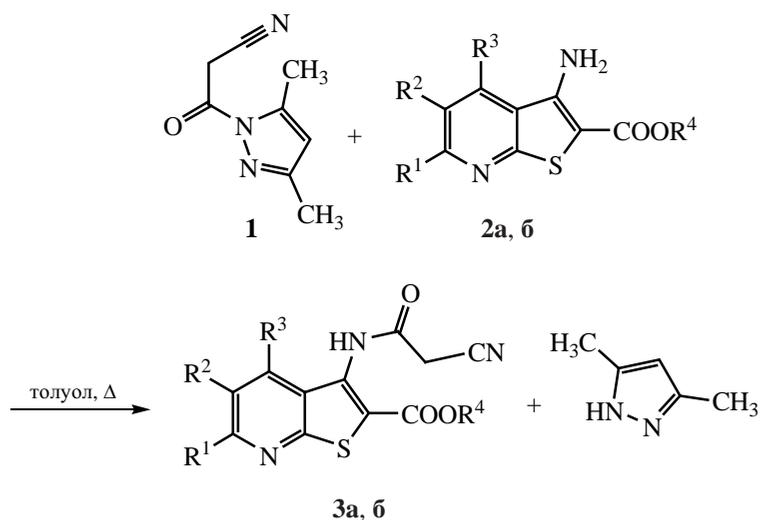
Функциональные производные цианоуксусной кислоты являются одними из наиболее популярных строительных блоков для тонкого органического синтеза (обзорные работы см. [1–6]). В литературе описано множество способов введения цианоацетильного фрагмента в молекулу. Наиболее эффективным является прямое цианоацетилирование субстратов с применением эффективных ацилирующих агентов – таких, как цианоацетилхлорид, $\text{NCCCH}_2\text{CO}_2\text{H}/\text{DMAP}$ (диметиламинопиридин)/ DCC (дициклогексилкарбодимид), $\text{NCCCH}_2\text{CO}_2\text{H}/\text{Ac}_2\text{O}$ [4], 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пиразол **1** [7]. Последний реагент исключительно удобен в работе, препаративно доступен и представляется более предпочтительной альтернативой большинству цианоацетилирующих агентов в реакциях с *N*-нуклеофилами и разнообразных процессах гетероциклизации [8–12]. Азолид **1** взаимодействует с широким кругом аминов, включая гетероциклические [7], однако до настоящего времени в литера-

туре не были представлены данные о его реакциях с 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинами.

3-Аминотиено[2,3-*b*]пиридины являются популярным классом соединений с широчайшим спектром биологической активности, содержащим привилегированный тиенопиридиновый фрагмент [13–15]. Химия 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов рассмотрена в ряде обзорных работ [16–20]. Продолжая цикл исследований в области функционализации производных тиенопиридина [21–28], мы сфокусировали свое внимание на проблеме возможности получения ранее не описанных *N*-цианоацетильных производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина с использованием азолида **1** как цианоацетилирующего агента.

Установлено, что соединения **2a**, **6** гладко реагируют с небольшим избытком 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пиразола **1** в кипящем толуоле, образуя с хорошими выходами ранее не описанные замещенные цианоацетамиды **3a**, **6** (схема 1).

Схема 1.



Принимая во внимание синтетический потенциал цианоацетамидов [1, 2, 4], представлялось целесообразным изучить взаимодействие полученных соединений с арилметилмалонитри-

лами 4. Известно, что в общем случае продуктами реакции цианоацетамидов с динитрилами 4 являются пиридины 5 (схема 2) [1, 4, 29–31]. Однако, как показано в работах [32–34], для производных

Схема 2.

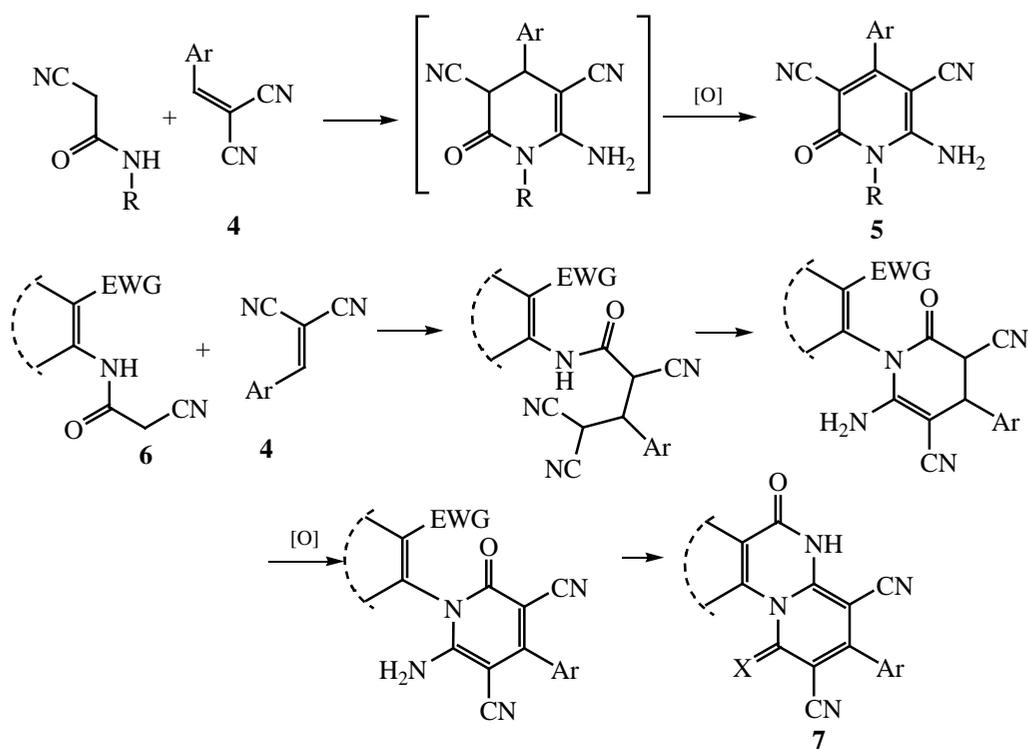


Таблица 1. Условия реакции и выходы продуктов взаимодействия соединения **3a** с арилметилмалононитрилами **4**

Реагенты	Условия	Выход, %				
		8	9	10	11	12
3a + 4a	Морфолин, EtOH, Δ	~36	~9	~22	0	0
3a + 4a	КОН, ДМФА, Δ	~45	Следы	~45	Следы	0
3a + 4б	КОН, ДМФА, Δ	Следы	~4	~5	Следы	~19
3a + 4в	КОН, EtOH, Δ	0	0	81	0	0

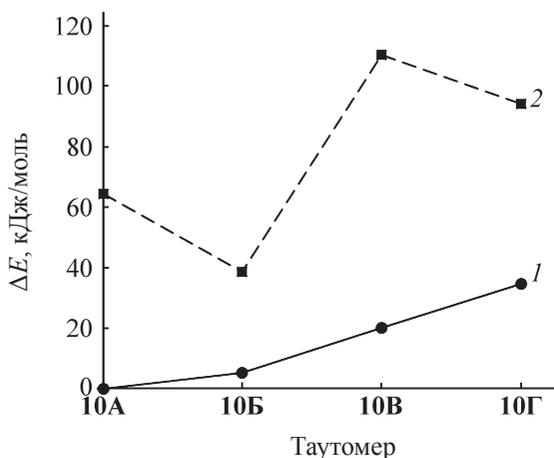
антраниловой кислоты **6** возможна более глубокая конденсация с образованием полициклических ансамблей **7** (схема 2).

Циклизации соединений **3** с участием арилметилмалононитрилов **4** были исследованы на примере соединения **3a**. Установлено, что вне зависимости от используемого катализатора (морфолин или КОН) взаимодействие соединения **3a** с непредельными нитрилами **4a, б** протекает неоднозначно и в основном неселективно с образованием трудноразделимых смесей соединений **8–12** в различных соотношениях (схема 3, табл. 1). Компоненты смесей были идентифицированы по данным ВЭЖХ-МС и ЯМР ^1H . Образование соединения **10** является результатом конкурирующей реакции внутримолекулярной циклизации по Дикману тиенопиридинового субстрата. Дипиридитиофен **10** является также единственным выделенным продуктом реакции **3a** с (4-ни-

тробензилиден)малононитрилом **4в**. Строение и состав полученных соединений подтверждено данными ЯМР и ИК спектроскопии, ВЭЖХ-МС, элементного анализа, а также встречным синтезом дипиридитиофена **10** через промотируемую изопропилом натрия внутримолекулярную циклизацию цианоацетамида **3a**.

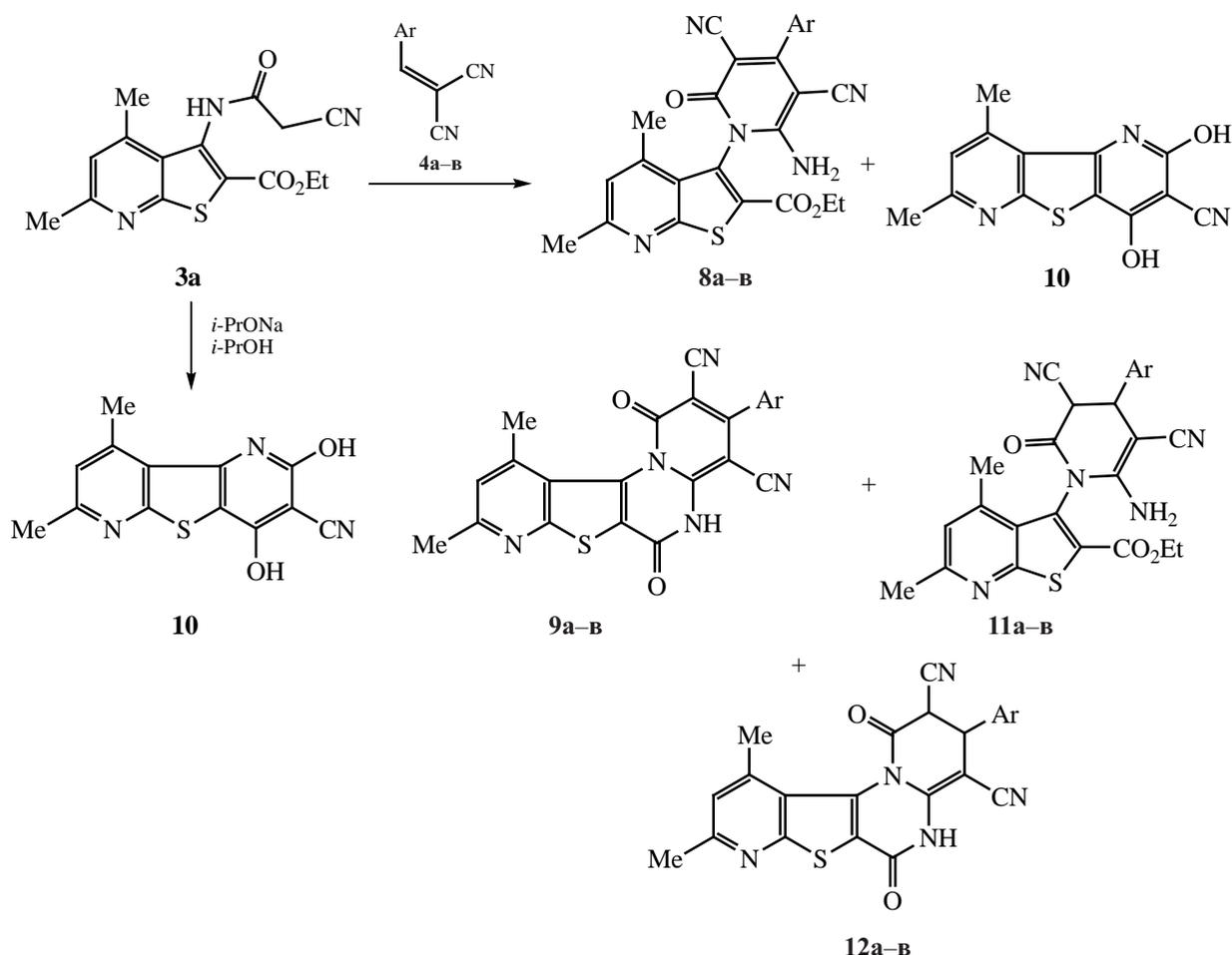
Соединение **10** может существовать в виде нескольких таутомерных форм **10A–Г** (схема 4). Поскольку данные ЯМР и ИК спектроскопии не позволяют сделать однозначный выбор в пользу той или иной структуры, относительная устойчивость таутомерных форм была исследована при помощи квантово-химических методов. Все расчеты были проведены с использованием программного комплекса GAMESS, для расчетов в рамках теории функционалов плотности был выбран гибридный функционал B3LYP с обменным функционалом Беке [35] и корреляционным функционалом Ли–Янга–Парра [36] в валентно-расщепленном базисном наборе 6-31G(d,p). Для визуализации полученных геометрических структур использовали программу Molekel. Расчет энергии основного состояния производился с предварительной оптимизацией геометрии в аналогичном базисе. Учет неспецифической сольватации таутомеров в среде ДМСО осуществлялся при помощи модели проводящего поляризованного континуума CPCM [37].

Результаты расчета энергии таутомеров приведены на рисунке. Как можно заметить, в вакууме наибольшей устойчивостью обладает таутомер **10Б**, а энергия таутомера **10А** превышает данный показатель на 25.8 кДж/моль. Следует отметить, что расчет энергии таутомеров в среде ДМСО с использованием модели поляризованного континуума приводит к иным результатам. Наиболее устойчивым становится таутомер **10А**, хотя разли-



Энергии таутомеров **10А–Г**, рассчитанные без учета влияния растворителя (2) и с учетом неспецифической сольватации в среде ДМСО (1), относительно минимального значения – энергии таутомера **10А** в среде ДМСО.

Схема 3.

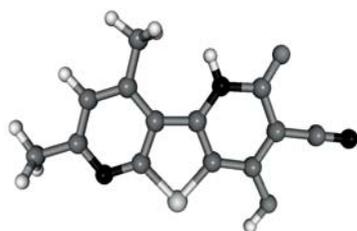


Ar = 4-MeOC₆H₄ (а), Ph (б), 4-NO₂C₆H₄ (в).

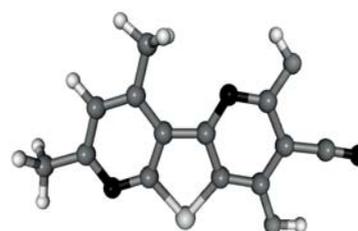
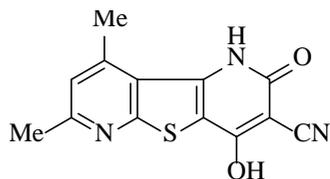
ца в энергии с таутомером **10Б** составляет всего 5.2 кДж/моль. Проведенные исследования позволяют предположить, что в кристаллическом состоянии соединение **10** существует в таутомерной форме **10Б**, в то время как при растворении данного вещества в ДМСО возможен таутомерный переход в структуру **10А**, которая сольватируется более эффективно. Структура **10В**, по расчетным данным, сольватируется ДМСО наиболее эффективно, но ее энергия все же оказывается достаточно высокой (разница с таутомером **10А** составляет 20.2 кДж/моль). Структура **10Г** как в вакууме, так и в среде ДМСО имеет существенно большую энергию, вследствие чего представляется маловероятной. В дальнейшем мы планируем более детально исследовать таутомерные превращения подобных дипиридинофенов.

Соединения **3а**, **3б** и **10** были подвергнуты анализу *in silico* на сходство с лекарственными препаратами (drug-likeness), для них спрогнозированы параметры ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и предполагаемая биологическая активность. Для прогнозирования активности, вероятных мишеней и параметров ADMET использовали открытые программные продукты OSIRIS Property Explorer [38], SwissADME [39], SwissTargetPrediction [40], PASS Online [41] и Molinspiration Property Calculation Service [42]. OSIRIS Property Explorer можно использовать для оценки меры липофильности соединения (cLogP), растворимости (logS), площади топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкоген-

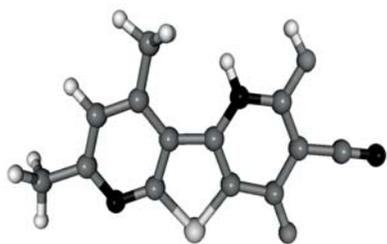
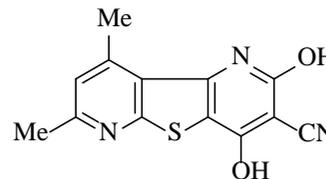
Схема 4.



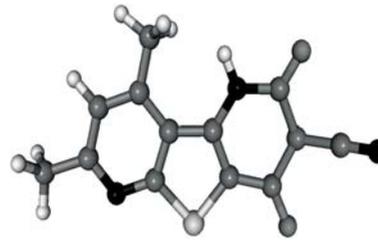
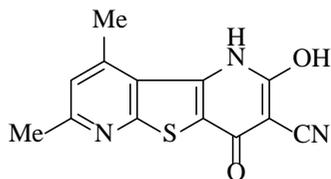
10А



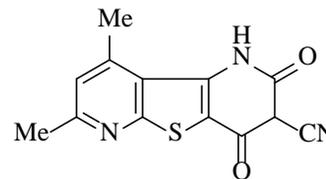
10Б



10В



10Г



ные, репродуктивные эффекты), критерий сходства с лекарством (drug-likeness), а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score) [38]. Данный программный продукт позволяет провести первичный анализ структуры на соответствие «правилу пяти» К. Липински [$c\text{Log}P \leq 5.0$, молекулярная масса (MW) ≤ 500 , TPSA ≤ 140 , число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5] [43–45]. Расчетные данные, полученные с помощью OSIRIS Property Explorer, представлены в табл. 2.

Как можно заметить, для соединений **3а**, **б** и **10** значения $c\text{Log}P$ преимущественно не превышает 3.0 (табл. 2), что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [43–45]. Молекулярная масса всех соединений не превы-

шает 350 Да, что соответствует критериям «правила пяти» Липински. Однако ни одно из соединений не показало положительных значений по критерию сходства с лекарством и высоких значений (> 0.5) показателя фармакологического потенциала соединения. В то же время, расчеты указывают на низкую вероятность токсичности для соединений **3а**, **б** и **10**.

Значение показателя $\log S$ указывает на относительно невысокую прогнозируемую растворимость соединений. Стоит отметить, что 80% лекарственных препаратов на рынке имеют расчетное значение $\log S$ не менее -4 [38]. По данным программного пакета PASS Online, соединение **10** с вероятностью 0.711 является ингибитором инсулиназы. Расчет с использованием Molinspiration

Таблица 2. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **3a**, **3b** и **10**, спрогнозированные с помощью программы OSIRIS Property Explorer

№	Риск токсичности ^a				Физико-химические параметры					
	мутагенность	онкогенность	ирритант	репродуктивные эффекты	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug Score
3a	-	-	-	-	2.24	-4.81	317.0	120.3	-7.53	0.36
3b	-	-	-	-	2.71	-5.21	343.0	120.3	-12.79	0.322
10	-	-	-	-	2.11	-4.64	271.0	118.2	-5.36	0.376

^a Знак «-» указывает на прогнозируемое отсутствие токсичности.

Таблица 3. Параметры ADMET и биологическая активность соединений **3a**, **3b** и **10**, рассчитанные с помощью программ SwissADME и SwissTargetPrediction

№	Гастроинтес-тинальная абсорбция ^a	Проник-новение через ГЭБ ^a	Ингибирование цитохромов P450					Вероятные мишени	Индекс биодоступности
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
3a	Высокая	-	+	+	+	-	-	MAPT, TDP2	0.55
3b	Высокая	-	+	+	+	-	+	MAPT, MBNL1, MBNL2, MBNL3	0.55
10	Высокая	-	+	-	+	-	+	MBNL1, MBNL2, MBNL3	0.55

^a Знаком «+» или «-» показано наличие или отсутствие эффекта.

Property Calculation Service указывает на возможную активность соединений **3a**, **3b** и **10** как ингибиторов киназ (индекс Molinspiration bioactivity score -0.34, -0.29 и 0.14 соответственно; чем выше значение индекса, тем выше вероятность активности).

Для всех соединений прогнозируется высокая гастроинтестинальная абсорбция и отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер

(ГЭБ), а также ингибирование ряда белков семейства цитохромов P450 (CYP, Cytochrome P450) (табл. 3). По данным расчетов с использованием SwissTargetPrediction, наиболее вероятными мишенями для соединения **3a** являются тау-белок (Microtubule-associated protein tau, MAPT) и белок TDP1 (Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1), для соединения **3b** – тау-белок MAPT и семейство белков

MBNL (Muscleblind like splicing regulator), для соединения **10** – белки MBNL. Индекс биодоступности составляет 0.55 для всех соединений, что указывает на соответствие критериям Липински [46].

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что *N*-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цианоацетамиды могут быть синтезированы прямым цианоацетилированием эфиров 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот с помощью 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пирозола. Однако, вопреки литературным данным для структурных аналогов, взаимодействие полученных цианоацетамидов с арилметилмалонитрилами носит неселективный характер, и, очевидно, определяется условиями и строением непредельных нитрилов. В настоящее время ведется работа по оптимизации условий реакции и разработке селективных методов получения полициклических структур на основе *N*-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цианоацетамидов. Анализ биологической активности синтезированных соединений *in silico* указывает на соответствие критериям биодоступности при пероральном введении и вероятную биологическую активность широкого спектра.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (400.4 МГц) в растворе DMSO-*d*₆, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя и ТМС. ИК спектры регистрировали на приборе Thermo Nicolet Magna 750 IR FT-IR Spectrometer и на спектрофотометре ИКС-29 (ЛОМО) (для соединений **3**, **10**) в таблетках KBr. ВЭЖХ-МС анализ проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SP D-10A UV-Vis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с PE SCIEX API 150EX масс-спектрометром, метод ионизации ES-API в режиме регистрации положительных ионов. Элементный анализ проведен на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV254, элюент ацетон–гексан 1:1, проявитель – пары иода, УФ детектор.

Исходный 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пирозол **1** был синтезирован из цианоацетгидразида и ацетилацетона известным способом [47].

Эфиры 3-[(цианоацетил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (3а, б). К раствору 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пирозола **1** (3.00 г, 18.4 ммоль) в 10 мл абсолютного толуола по каплям добавляли горячий раствор тиенопиридина **2а, б** (15 ммоль) в 25–30 мл абсолютного толуола. Полученный раствор кипятили 5 ч (контроль по ТСХ), при этом через ~20 мин начинается осаждение продукта. Смесь охлаждали, белый осадок отфильтровывали, промывали толуолом, затем этанолом и сушили.

Этиловый эфир 4,6-диметил-3-[(цианоацетил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (3а). Бесцветные кристаллы, плохо растворимые в ацетоне, нерастворимые в кипящем EtOH. Выход 71%. Для аналитических целей продукт был перекристаллизован из смеси EtOH–AcOH (1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3240 ш (N–H), 2250 сл (C≡N), 1715 с, 1670 с (2 C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.31 т (3H, OCH₂CH₃, ³J = 6.9 Гц), 2.55 с (3H, CH₃), 2.58 с (3H, CH₃), 3.96 с (2H, CH₂CN), 4.31 к (2H, OCH₂CH₃, ³J = 6.9 Гц), 7.19 с (1H, H⁵), 10.35 с (1H, C(O)NH). Найдено, %: C 56.73; H 4.85; N 13.21. C₁₅H₁₅N₃O₃S. Вычислено, %: C 56.77; H 4.76; N 13.24.

Метилловый эфир 3-[(цианоацетил)амино]-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоновой кислоты (3б). Бесцветные кристаллы, выход 70%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3250 ш (N–H), 2250 сл (C≡N), 1710 с, 1665 с (2 C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.70–1.82 м (2H, CH₂), 1.85–1.90 м (2H, CH₂), 2.85–2.87 м (2H, CH₂), 2.94–2.97 м (2H, CH₂), 3.76 с (3H, CO₂CH₃), 4.01 с (2H, CH₂CN), 8.26 с (1H, H⁴), 10.40 с (1H, C(O)NH). Найдено, %: C 58.30; H 4.65; N 12.71. C₁₆H₁₅N₃O₃S. Вычислено, %: C 58.34; H 4.59; N 12.76.

Взаимодействие соединения 3а с (4-метоксибензилиден)малонитрилом 4а в присутствии морфолина. К смеси 427 мг (1.345 ммоль) цианоацетамида **3а** и 287 мг (1.56 ммоль) динитрида **4а** в 15 мл EtOH добавляли избыток (1.0 мл, 0.011 моль) морфолина. Реакционную массу кипятили при перемешивании, при этом амид **3а** постепенно растворялся, и через ~30 мин началось осаждение продукта. Суспензию кипятили 2 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH и сушили. Получили 370 мг зелено-коричневого мелкокристаллического со-

единения, плохо растворимого в этаноле и ацетоне. По данным ЯМР ^1H и ВЭЖХ-МС, продукт представляет собой смесь этилового эфира 3-[6-амино-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-3,5-дициано-пиридин-1(2*H*)-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоновой кислоты **8a**, 3-(4-метоксифенил)-9,11-диметил-1,6-диоксо-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин-2,4-дикарбонитрила **9a** и 2,4-дигидрокси-7,9-диметилтиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-3-карбонитрила **10** в мольном соотношении ~100:24:61. Выход ~36% (**8a**), ~9% (**9a**), ~22% (**10**). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: идентифицированные сигналы соединения **8a**, 1.28 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J = 7.0$ Гц), 2.32 с (3H, CH_3), 2.62 с (3H, CH_3), 3.88 с (3H, MeO), 4.31 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J = 7.0$ Гц), 7.12 д (2H, H^3 , H^5 , Ar, $^3J = 8.3$ Гц), 7.24 с (1H, H^5), 7.54 д (2H, H^2 , H^6 , Ar, $^3J = 8.3$ Гц), 8.36 уш. с (2H, NH_2); **9a**, 2.61 с (3H, CH_3), 2.97 с (3H, CH_3), 3.87 с (3H, MeO), 7.26 с (1H, H^5), 8.02 д (2H, H^2 , H^6 , Ar, $^3J = 8.8$ Гц); **10**, 2.59 с (3H, CH_3), 2.91 с (3H, CH_3), 6.28*¹ уш. с (1H, OH), 7.19 с (1H, H^5), 11.44* уш. с (OH или NH). Масс-спектр, m/z : 272.5 [$M(\mathbf{10}) + \text{H}$]⁺, 389.3 [$M(\mathbf{9a}) - \text{MeOC}_6\text{H}_4 + \text{MeCN} + \text{H}$]⁺, 472.0 [$M(\mathbf{9a}) + \text{NH}_4$]⁺, 500.5 [$M(\mathbf{8a}) + \text{H}$]⁺, 543.3 [$2M(\mathbf{10}) + \text{H}$]⁺, 999.3 [$2M(\mathbf{8a}) + \text{H}$]⁺.

Взаимодействие соединения 3a с (4-метоксибензилиден)малононитрилом 4a в присутствии КОН. К суспензии 291 мг (0.92 ммоль) цианоацетамида **3a** и 169 мг (0.92 ммоль) динитрила **4a** в 2.5 мл ДМФА добавляли избыток (110 мг, 1.96 ммоль) порошкообразного КОН. Реакционную массу доводили до кипения, полученный красно-оранжевый раствор нагревали при перемешивании 3–4 мин. При этом происходило осаждение продукта реакции. Смесь охлаждали, последовательно обрабатывали сначала 1 мл AsOH , затем 1 мл 10%-ной HCl . Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Получили 320 мг желто-оранжевого порошкообразного вещества, плохо растворимого в EtOH , DMCO и ацетоне. По данным ЯМР ^1H и ВЭЖХ-МС, продукт представляет собой смесь этилового эфира 3-[6-амино-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-3,5-дициано-пиридин-1(2*H*)-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]-

пиридин-2-карбоновой кислоты **8a** и 2,4-дигидрокси-7,9-диметилтиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-3-карбонитрила **10** в мольном соотношении ~1:1. Выход ~45% (**8a**), ~45% (**10**). По данным ВЭЖХ-МС, продукт также содержит следовые количества (<5%) 3-(4-метоксифенил)-9,11-диметил-1,6-диоксо-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин-2,4-дикарбонитрила **9a**, а также этилового эфира 3-[6-амино-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-3,5-дициано-3,4-дигидропиридин-1(2*H*)-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты **11a**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3509 ш, 3273 ш, 3150 ш (N-H , O-H), 2227 с, 2212 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1723 с, 1672 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: идентифицированные сигналы соединения **8a**, 1.23 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J = 7.0$ Гц), 2.30 с (3H, CH_3), 2.61 с (3H, CH_3), 3.86 с (3H, MeO), 4.30 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J = 7.0$ Гц), 7.14 д (2H, H^3 , H^5 , Ar, $^3J = 8.3$ Гц), 7.30 с (1H, H^5), 7.57 д (2H, H^2 , H^6 , Ar, $^3J = 8.3$ Гц), 8.47 уш. с (2H, NH_2); **10**, 2.56 с (3H, CH_3), 2.88 с (3H, CH_3), 7.22 с (1H, H^5). Масс-спектр, m/z : 273.1 [$M(\mathbf{10}) + \text{H}$]⁺, 453.8 [$M(\mathbf{9a}) + \text{H}$]⁺, 472.0 [$M(\mathbf{9a}) + \text{NH}_4$]⁺, 500.3 [$M(\mathbf{8a}) + \text{H}$]⁺, 502.0 [$M(\mathbf{11a}) + \text{H}$]⁺, 543.0 [$2M(\mathbf{10}) + \text{H}$]⁺, 813.8 [$3M(\mathbf{10}) + \text{H}$]⁺, 999.0 [$2M(\mathbf{8a}) + \text{H}$]⁺, 1001.0 [$2M(\mathbf{11a}) + \text{H}$]⁺, 1084.9 [$4M(\mathbf{10}) + \text{H}$]⁺.

Взаимодействие соединения 3a с бензилиденмалононитрилом 4b в присутствии КОН. К суспензии 251 мг (0.79 ммоль) цианоацетамида **3a** и 197 мг (1.28 ммоль) динитрила **4b** в 10 мл EtOH добавляли избыток (110 мг, 1.96 ммоль) порошкообразного КОН. Реакционную массу доводили до кипения, полученный желтый раствор нагревали при перемешивании 25 мин. При этом происходило осаждение продукта. Смесь охлаждали, последовательно обрабатывали 1 мл AsOH , затем 1 мл 10%-ной HCl . Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Получили 89 мг желто-оранжевого порошкообразного соединения, плохо растворимого в EtOH и ацетоне. По данным ЯМР ^1H и ВЭЖХ-МС, продукт представляет собой смесь 2,4-дигидрокси-7,9-диметилтиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-3-карбонитрила **10**, 9,11-диметил-1,6-диоксо-3-фенил-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин-2,4-дикарбонитрила **9b** и 9,11-диметил-1,6-диоксо-3-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин-2,4-дикарбо-

¹ (*) Интегральная интенсивность занижена, вероятно, вследствие дейтеробмена.

нитрила **12б** в мольном соотношении ~2.5:2:9. Выход ~5% (**10**), ~4% (**9б**), ~19% (**12б**). По данным ЯМР ^1H (триплет при 1.22 м.д., $^3J = 7.0$ Гц), продукт содержит примесь (~3–4 мол%) эфира **8б** и(или) **11б**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: идентифицированные сигналы соединения **9б**, 2.61 с (3H, CH_3), 2.96 с (3H, CH_3), 7.24 с (1H, H^5), 7.65–7.66 м (3H, Ph), 7.99–8.01 м (2H, Ph); **10**, 2.58 с (3H, CH_3), 2.92 с (3H, CH_3), 6.20* уш. с (1H, OH), 7.19 с (1H, H^5); **12б**, 2.58 с (3H, CH_3), 2.90 с (3H, CH_3), 3.96 д (CHCN, 1H, $^3J = 12.4$ Гц), 7.15 с (1H, H^5), 7.53–7.59 м (5H, Ph), 10.07* уш. с (1H, NH). Масс-спектр, m/z : 261.6 [$M(\mathbf{12б}) - 164$] $^+$, 272.5 [$M(\mathbf{10}) + \text{H}$] $^+$, 359.8 [$M(\mathbf{12б}) - \text{NCCN}=\text{C}=\text{O} + \text{H}$] $^+$, 398.5 [$M(\mathbf{9б}) - \text{CO} + \text{H}$] $^+$, 413.8 [$M(\mathbf{12б}) - 2\text{HCN} + \text{MeCN} + \text{H}$] $^+$, 424.5 [$M(\mathbf{9б}) + \text{H}$] $^+$, 426.5 [$M(\mathbf{12б}) + \text{H}$] $^+$, 543.7 [$2M(\mathbf{10}) + \text{H}$] $^+$, 717.5 [$2M(\mathbf{12б}) - 2\text{NCCN}=\text{C}=\text{O} + \text{H}$] $^+$, 795.5 [$2M(\mathbf{12б}) - 2\text{CO} + \text{H}$] $^+$, 814.8 [$3M(\mathbf{10}) + \text{H}$] $^+$, 825.8 [$2M(\mathbf{12б}) - 4\text{HCN} + 2\text{MeCN} + \text{H}$] $^+$, 847.3 [$2M(\mathbf{9б}) + \text{H}$] $^+$.

2,4-Дигидрокси-7,9-диметилтиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-3-карбонитрил (10**).** а. Взаимодействие соединения **3а** с (4-нитробензиден)малононитрилом **4в** в присутствии КОН. К суспензии 173 мг (0.55 ммоль) цианоацетамида **3а** и 160 мг (0.80 ммоль) динитрила **4в** в 10 мл ДМФА добавляли избыток (110 мг, 1.96 ммоль) порошкообразного КОН. Реакционную массу кипятили при перемешивании 1 ч, при этом происходило образование осадка. Смесь охлаждали, последовательно обрабатывали 1 мл АсОН и 1 мл 10%-ной НСl. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 120 мг (81%), желтый порошок, плохо растворимый в EtOH и ацетоне. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–3150 ш (N–H, O–H), 2220 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.59 с (3H, CH_3), 2.91 с (3H, CH_3), 6.12* уш. с (1H, OH), 7.16 с (1H, H^5), 11.58* уш. с (OH или NH). Масс-спектр, m/z : 272.5 [$M(\mathbf{10}) + \text{H}$] $^+$, 543.5 [$2M(\mathbf{10}) + \text{H}$] $^+$, 815.0 [$3M(\mathbf{10}) + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 57.64; H 3.48; N 15.33. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 57.55; H 3.34; N 15.49.

б. Внутримолекулярная циклизация соединения **3а**. К суспензии 330 мг (1.04 ммоль) цианоацетамида **3а** в 8 мл абсолютного изопропанола приливали горячий раствор изопропилата натрия, приготовленный из 100 мг (4.35 ммоль) Na и 10 мл абсолютного изопропанола. Смесь кипятили при

перемешивании 3 ч, при этом реакционная масса густела вследствие образования гелеобразной натриевой соли. Смесь охлаждали, последовательно обрабатывали 1 мл АсОН и 1 мл 10%-ной НСl. Светло-желтый осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 233 мг (83%). Спектральные характеристики идентичны таковым для образца, полученного по способу а.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект № 4.5547.2017/8.9, В.В. Доценко).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., Битюкова О.С. // ЖОрХ. 2008. Т. 44. № 11. С. 1591; Dyachenko V.D., Tkachiov R.P., Bityukova O.S. // Russ. J. Org. Chem. 2008. Vol. 44. N 11. P. 1565. doi 10.1134/S1070428008110018
2. Fadda A.A., Bondock S., Rabie R., Etman H.A. // Turk. J. Chem. 2008. Vol. 32. N 3. P. 259.
3. Bondock S., Tarhoni A.E.G., Fadda A.A. // Arkivoc. 2006. Pt 9. P. 113.
4. Fadda A.A., Rabie R. // Res. Chem. Intermed. 2016. Vol. 42. N 2. P. 771. doi 10.1007/s11164-015-2055-9
5. Shestopalov A.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A. // Synthesis. 2008. Vol. 2008. N 1. P. 1. doi 10.1055/s-2007-990942
6. Литвинов В.П. // Усп. хим. 1999. Т. 68. № 9. С. 817; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1999. Vol. 68. N 9. P. 737. doi 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533
7. Чигорина Е.А., Доценко В.В. // ХГС. 2012. Т. 48. № 8. С. 1216; Chigorina E.A., Dotsenko V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 8. P. 1133. doi 10.1007/s10593-012-1116-x
8. Chigorina E. A. // Synlett. 2014. Vol. 25. N 3. P. 453. doi 10.1055/s-0033-1340469
9. Edraki N., Firuzi O., Foroumadi A., Miri R., Madadkar-Sobhani A., Khoshneviszadeh M., Shafiee A. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 8. P. 2396. doi 10.1016/j.bmc.2013.01.064
10. Hebishy A.M., Abdelhamid I.A., Elwahyb A.H. // Arkivoc. 2018. part v. P. 109. doi 10.24820/ark.5550190.p010.498

11. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Monatsh. Chem.* 2007. Vol. 138. N 6. P. 607. doi 10.1007/s00706-007-0664-8
12. *Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // *ХГС.* 2012. № 3. С. 471; *Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. Vol. 48. N 3. P. 442. doi 10.1007/s10593-012-1012-4
13. *Chackalamannil S., Rotella D., Ward S.* *Comprehensive Medicinal Chemistry III.* Amsterdam: Elsevier, 2017. Vol. 1. P. 124.
14. *Buchstaller H.P., Siebert C.D., Steinmetz R., Frank I., Berger M.L., Gottschlich R., Leibrock J., Krug M., Steinhilber D., Noe C.R.* // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. N 3. P. 864. doi 10.1021/jm0503493
15. *Alinaghizadeh F., Zahedifar M., Seifi M., Sheibani H.* // *J. Braz. Chem. Soc.* 2016. Vol. 27. N 4. P. 663. doi 10.5935/0103-5053.20150309
16. *Bakhite E.A.-G.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2003. Vol. 178. P. 929. doi 10.1080/10426500390208820
17. *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.* // *Russ. Chem. Bull.* 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
18. *Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
19. *Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* *Химия тиенопиридинов и родственных систем.* М.: Наука, 2006. С. 6.
20. *El-Sayed H. A.* // *J. Iran. Chem. Soc.* 2014. Vol. 11. N 1. P. 131. doi 10.1007/s13738-013-0283-8
21. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А.* // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. № 4. С. 599; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S., Frolov K.A.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. No. 4. P. 682. doi 10.1134/S1070363218040114
22. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Mendeleev Commun.* 2003. Vol. 13. N 6. P. 267. doi 10.1070/MC2003v013n06ABEH001851
23. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Mendeleev Commun.* 2004. Vol. 143. N 1. P. 30. doi 10.1070/MC2004v014n01ABEH001882
24. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2002. № 8. С. 1432; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Bull.* 2002. Vol. 51. N 8. P. 1556. doi 10.1023/A:1020939712830
25. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2002. № 2. С. 339; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Chernega A.N.* // *Russ. Chem. Bull.* 2002. Vol. 51. N 2. P. 362. doi 10.1023/A:1015436500899
26. *Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2017. Т. 53. № 5. С. 626; *Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. N 5. P. 626. doi 10.1007/s10593-017-2103-z
27. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Monatsh. Chem.* 2008. Vol. 139. N 3. P. 271. doi 10.1007/s00706-007-0784-1
28. *Доценко В.В., Свентух Д.В., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2012. № 9. С. 1498; *Dotsenko V.V., Sventukh D.V., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. Vol. 48. N 9. P. 1397. doi 10.1007/s10593-012-1149-1
29. *Metwally N.H., Abdelrazek F.M.* // *J. Prakt. Chem.* 1998. Vol. 340. N 7. P. 676. doi https://doi.org/10.1002/prac.19983400713
30. *Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Русанов Э.Б.* // *ЖОрХ.* 2007. Т. 43. № 1. С. 81; *Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Rusanov E.B.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2007. Vol. 43. N 1. P. 83. doi 10.1134/S1070428007010101
31. *Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И.С., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2014. № 1. С. 52; *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 1. P. 46. doi 10.1007/s10593-014-1447-x
32. *Ghozlan S.A., Ramadan M.A., Abdelmoniem A.M., Abdelhamid I.A.* // *Arkivoc.* 2019. Pt 5. P. 30. doi 10.24820/ark.5550190.p010.801
33. *Salem M.A., Helal M.H., Eldebss T.M., Abd-Elaziz T.A., El-Sherif A.A., Mohamed G.A.M.* // *J. Iran. Chem. Soc.* 2015. Vol. 12. N 10. P. 1693. doi 10.1007/s13738-015-0644-6
34. *Behbehani H., Ibrahim H.M., Makhseed S., Elnagdi M.H., Mahmoud H.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 52. P. 51. doi 10.1016/j.ejmech.2012.03.004
35. *Becke A.D.* // *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98. N. 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
36. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // *Phys. Rev (B).* 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
37. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105, P. 2999. doi 110.1021/cr9904009
38. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharma-

- ceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
39. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Art. N 42717. doi 10.1038/srep42717
40. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Nucl. Acids Res.* 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
41. PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>
42. Molinspiration Property Calculation Service. Molinspiration Cheminformatics, Slovak Republic, 2002. www.molinspiration.com
43. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
44. Lipinski C.A. // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
45. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
46. Martin Y.C. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. N 9. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
47. Ried W., Meyer A. // *Chem. Ber.* 1957. Bd 90. H. 12. S. 2841. doi 10.1002/cber.19570901218

Synthesis and Cyclization Reactions of *N*-(Thieno[2,3-*b*]pyridin-3-yl)cyanoacetamides

E. A. Chigorina^a, A. V. Bespalov^b, and V. V. Dotsenko^{b, c, *}

^a Institute of Chemical Reagents and Particularly Pure Chemical Substances, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

^b Kuban State University, ul. Stavropolskaya 149, Krasnodar, 350040 Russia
*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

^c North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

Received March 21, 2019; revised March 21, 2019; accepted April 15, 2019

3-Aminothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylic acids esters readily react with 3,5-dimethyl-1-(cyanoacetyl)pyrazole to form previously unknown *N*-(thieno[2,3-*b*]pyridin-3-yl)cyanoacetamides. The reaction of the latter with arylmethylene malononitriles is non-selective, and usually leads to a mixture of various heterocyclization products. 2,4-Dihydroxy-7,9-dimethylthieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipyridine-3-carbonitrile was synthesized by cyclization of ethyl 4,6-dimethyl-3-[(cyanoacetyl)amino]thieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester. The stability of tautomeric forms of 2,4-dihydroxy-7,9-dimethylthieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipyridine-3-carbonitrile was studied using DFT quantum chemical methods. Biological activity of the obtained compounds was evaluated *in silico*.

Keywords: cyanoacetylation, cyanoacetylpyrazole, thieno[2,3-*b*]pyridines, Dieckmann cyclization, thieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipyridines