

На правах рукописи

**ИВАНОВ АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ**

**Синтез функционально замещенных  
конденсированных пиридинов на основе  
енаминоамидов и енаминотиоамидов.**

*02.00.03—Органическая химия*

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата химических наук**

**Москва-2004г.**

Работа выполнена в Государственном научном центре по антибиотикам

- Научные руководители - доктор химических наук, профессор  
**Граник В. Г.**
- кандидат химических наук,  
**Тугушева Н. З.**
- Официальные оппоненты - доктор химических наук, профессор  
**Коваленко В. Л.**
- доктор химических наук, профессор  
**Юровская М. А.**
- Ведущая организация - **Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского (РАН)**

Защита состоится "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2004 г. в \_\_\_\_\_ часов в аудитории \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 в РХТУ им. Д. И. Менделеева по адресу: 125047, Москва, А-47, Миусская пл., д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-информационном центре РХТУ им. Д. И. Менделеева.

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2004 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

**д. х. н., проф. Буянов В. Н.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

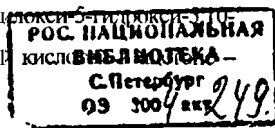
Актуальность проблемы. Интенсивное развитие медицинской химии, происходящее в последние годы, требует постоянного изыскания новых методов получения биологически активных соединений, в первую очередь, гетероциклических. К настоящему моменту известно большое число природных соединений, а также лекарственных препаратов, содержащих в своей структуре пиридиновый цикл и обладающих широким спектром биологического действия. Поэтому разработка новых методов синтеза функционально замещенных соединений, включающих в свою структуру пиридиновое кольцо, является целесообразным и перспективным подходом к получению биологически активных веществ и актуальным направлением развития органической и медицинской химии.

Получение гетероциклических соединений с использованием енаминовых синтонов является предметом интенсивных исследований в течение последних десятилетий. Среди енаминов наиболее перспективны функционально замещенные производные, в которых наличие дополнительной реакционноспособной группировки обеспечивает возможность для замыкания различных циклов, аннелированных к пиридиновому. Енаминоамиды и енаминотиоамиды представляют собой доступные реагенты, позволяющие проводить большинство химических процессов с их участием в мягких условиях и при простом аппаратурном оформлении.

Цель работы. Цель диссертационной работы заключается в разработке новых подходов к синтезу функционально замещенных моно-, би-, три- и тетрациклических пиридинсодержащих соединений на основе енаминоаминоамидов и енаминотиоамидов, и изучении их химических, спектральных и других физико-химических свойств.

### Научная новизна.

- Впервые установлено, что гидролиз в кислой среде 1-арил-6-[2-(диметиламино)винил]-4-оксо(-тиоксо)-5-циано-1,4-дигидропиримидинов приводит к 4-анилинопиридин-2-онам(-тионам), а 3-ариламино-5-диметиламино-1-(диметиламинометил)-2-циано-2,4-пентадиенкарбоксамидов- к производным 5-формилпиридона-2.
- Впервые показано, что 3-хлор-4-цианобензо[b][1,6]нафтиридин при окислении надкислотами в кислой среде дает соответствующие 10-ацетил-5-тиоформил-3-тио-кисл. ВНЕМОТЕЛЬКА - С.Петербург 09 3004 акт 249



10-оксипроизводное. На его основе разработан подход к функционализации бензо-нафтиридиновой системы по положениям 3 и 10 путем последовательного замещения атомов хлора в соответствующих 3- и 10-моно- и 3,10-дихлорпроизводных.

- Обнаружена неизвестная ранее трансформация 10-ацетилокси-5-гидрокси-3-хлор-4-циано-5,10-дигидробензо[b][1,6]нафтиридина под действием NaOH в этаноле, сопровождающаяся раскрытием центрального пиридинового цикла и образованием 4-(2-гидроксианилино)-5-формил-2-хлор-3-цианопиридина.
- Впервые установлено, что 3-замещенные 4-цианобензо[b][1,6]нафтиридины способны присоединять нуклеофилы по положению 10 с образованием стабильных аддуктов. Обнаружено, что 3-хлор-4-циано-10-(этоксикарбонилметил)тио-5,10-дигидробензо[b][1,6]нафтиридин под действием основания трансформируется в 3-(этоксикарбонилметил)тиопроизводное, которое циклоуется с образованием представителя новой системы - 1-амино-2-этоксикарбонилтиено[2,3-h]бензо[b][1,6]нафтиридина.
- Впервые изучено электровосстановление производных бензо[b][1,6]нафтиридина. Установлено, что оно протекает путем присоединения электрона к положению 10 молекул. Показано, что первым этапом электродного процесса является образование анион-радикала, способного далее вступать в реакцию с исходным деполаризатором.

Практическая значимость. Разработаны новые подходы к синтезу большой группы различных гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре пиридиновый фрагмент. Некоторые из синтезированных в работе соединений проявили биологическую активность в опытах *in vitro*. Так, новые производные 10-арил- и 10-алкилтио-5,10-дигидробензо[b][1,6]нафтиридина показали высокую фунгицидную активность в отношении грибка *Candida albicans*, а производные N-ариленаминотиоамида селективно подавляли развитие грибка *Glomerella*, являющегося паразитом сельскохозяйственных растений. 3-Амино-4-анилинопиразоло[3,4-b]пиридин оказался умеренно активным в отношении коронавируса, сопутствующего синдрому атипичной пневмонии (SARS-CoV-FFMI). Эти данные указывают на перспективность поиска в полученных новых рядах гетероциклов оригинальных физиологически активных веществ.

---

Исследования проводились в лаборатории микробиологии (Д-р У. Мёлльманн) и фармакологии (Д-р А. Хартл, Д-р М. Дазе) Ханс-Кноль-Института, Йена, ФРГ.

**Апробация работы.** Результаты работы были представлены на 17-ом Международном Симпозиуме по Медицинской Химии, Испания, Барселона, 2002 и Польско-Лвстрийско-Германо-Венгерско-Итальянской конференции по медицинской химии, Польша, Краков, 2003.

**Публикации:** По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ.

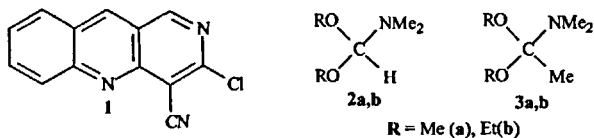
**Структура и объем диссертации:** Диссертационная работа содержит 157 страниц основного текста, 7 таблиц, 8 рисунков, и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения экспериментальных результатов, экспериментальной части, приложений, выводов и списка литературы (134 наименования).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**1. Во введении** обоснована актуальность темы, сформулирована цель работы и намечены применяемые к ее решению подходы.

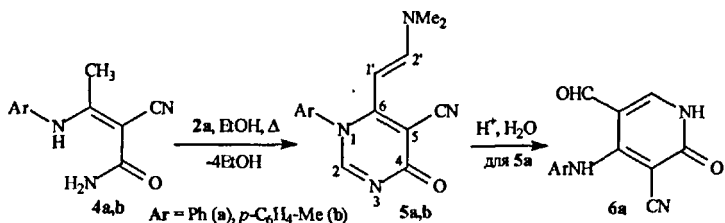
**2. Обзор литературы** обобщает данные по методам синтеза, химическим и биологическим свойствам бензо[b][1,6]нафтиридинов.

**3. Обсуждение экспериментальных результатов** состоит из четырех разделов. Основным исходным соединением в работе был выбран 3-хлор-4-циано-бензо[b][1,6]нафтиридин (1). Метод получения этого соединения, который базируется на реакции ацеталей N,N-диметилформамида **2a,b** и N,N-диметилацетамида **3a,b** с соединениями, имеющими активное метиленовое звено и енаминоамидами, описан ранее.

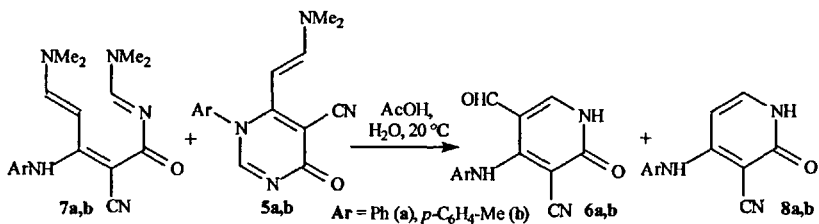


### 3.1. Синтез 4-ариламино-5-формилпиридинов и бензо[b][1,6]нафтиридинов на основе енаминоамидов.

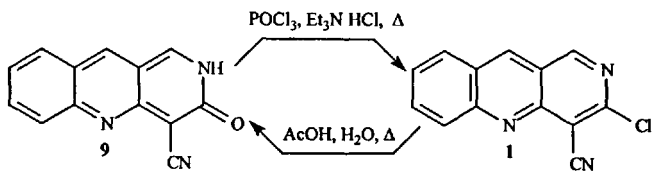
Из литературных данных известно, что конденсация 3-ариламино-2-цианокротонамидов **4a,b** с амидацеталем **2a** при кипячении в EtOH приводит к 1-арилпиримидином **5a,b**. Также сообщалось о превращении соединения **5a** в 5-формилпиридон **6a**, происходящем при гидролизе в кислой среде.



При повторении описанной методики синтеза пиридинонов 5a,б нами получены смеси 5a,б с их предшественниками 7a,б в соотношении - 1 : 8 . Ввиду лабильности диенамидинов 7a,б их не удалось выделить в чистом виде, поэтому был изучен гидролиз смесей 7a + 5a и 7б + 5б в кислой среде. В результате получены смеси формилпиридонов 6a,б, и пиридонов 8a,б.

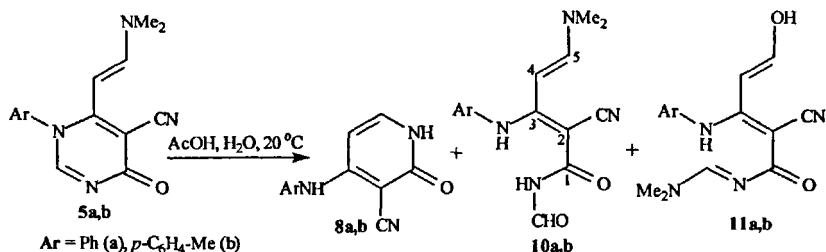


При обработке смеси соединений 7a и 5a (соотношение 8:1) 992 %-ной AcOH при 20 \*C выделен 3-оксо4-циано-23-дигидробензо[б][1,6]нафтиридин (9) с выходом 79% (в расчете на 7a). Нагреванием трицикла 9 с  $Et_3N \cdot HCl$  в  $POCl_3$  получено 3-хлорпроизводное 1. Обратное превращение  $1 \rightarrow 9$  реализовано при кипячении соединения 1 в водной AcOH.

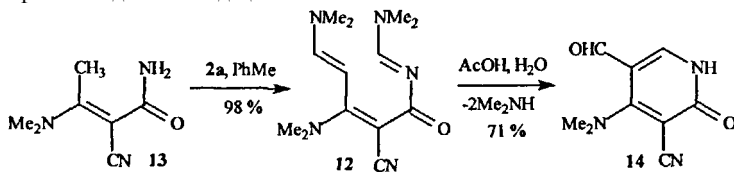


Пиридиноны 5a,б были получены в чистом виде при проведении конденсации энаминоамидов 4a,б с ацеталем 2a в более жестких условиях (для полной циклизации интермедиатов 7a,б). Показано, что при их гидролизе в кислой среде образуются соответствующие пиридоны 8a,б, а также ряд минорных продуктов. Для двух из них на основании данных спектров  $^1H$  ЯМР и масс-спектров (ESIMS) предложены структуры 10a,б и 11a,б. Соединения 10a,б и 11a,б, очевидно, являются интермедиатами синтеза

пиридонов **8a,b**, образовавшимися в результате расщепления пиримидинового цикла в пиримидиноах **5a,b** по связи N(1)-C(2) под действием имеющихся в реакционной среде нуклеофильных частиц.

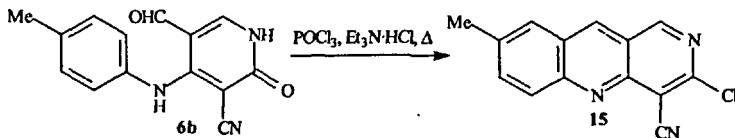


Поскольку нам не удалось получить в индивидуальном виде соединения **7a,b**, был проведен синтез модельного соединения **12** реакцией 3-диметиламино-2-цианокротонамида **13** с амидоацеталем **2a**.



Соединение **12** при обработке водной AcOH при 20 °С с хорошим выходом превращено в формилпиридон **14**. Таким образом, нами установлено, что формилпиридоны **6a,b** и **14** образуются при гидролизе в кислой среде диенамидов **7a,b** и **12**, в то время как гидролиз пиримидинов **5a,b** как в щелочной, так и кислой среде приводит исключительно к образованию пиридонов **8a,b**.

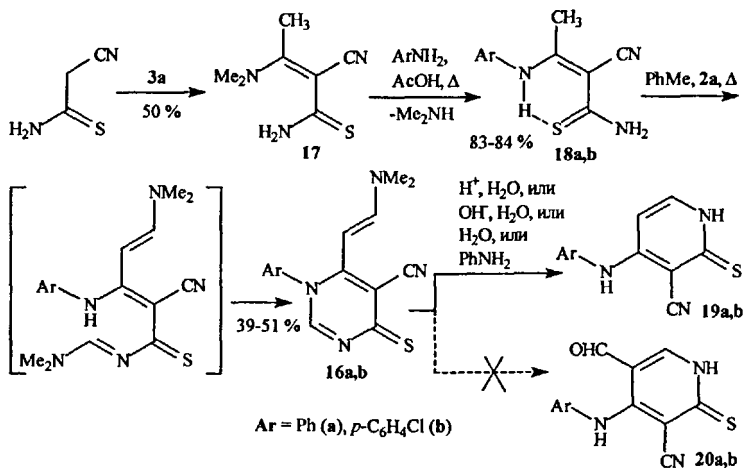
При кипячении альдегида **6b** с Et<sub>3</sub>N·HCl в POCl<sub>3</sub> происходило замещение оксогруппы на хлор и циклизация с образованием бензоафтиридина (**15**).



### 3.2. Синтез 4-ариламинопиридинов на основе енаминотиоамидов.

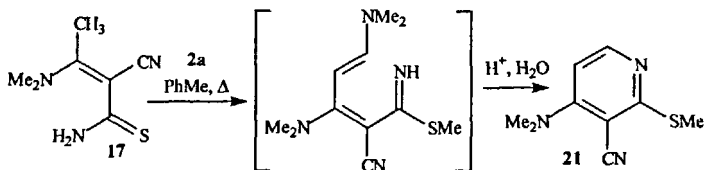
Итак, на основе 3-ариламино-2-цианокротонамидов **6a,b** осуществлен синтез 4-ариламино-5-формилпиридонов и бензо[6][1,6]нафтиридинов. На следующем этапе работы была изучена возможность проведения аналогичных реакций в ряду соответ-

вующих енаминотиоамидов. С этой целью нами были получены неизвестные ранее 1-арил-6-2-(диметиламино)винил]-4-тиоксо-5-циано-1,4-дигидропиримидины (16а,б). Конденсацией цианотиоацетамида с ацидацеталем 3а синтезирован 3-диметиламино-2-цианокротонтиоамид 17. Переаминирование енаминотиоамида 17 ариламинами давало енаминотиоамиды 18а,б.



Взаимодействие енаминотиоамидов 18а,б с ацеталем 2а при кипячении в толуоле привело к пиримидинтионам 16а,б. Исследование их расщепления под действием нуклеофилов показало, что во всех случаях процесс сопровождается рециклизацией с образованием пиримидинтионов 19а,б.

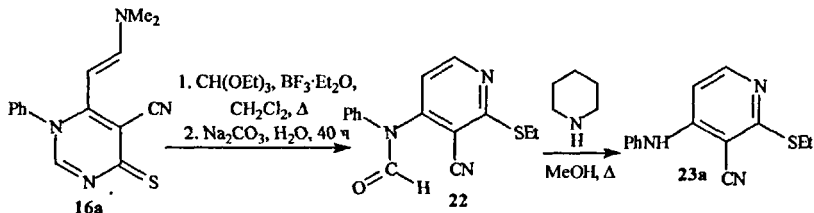
Реакция енаминотиоамида 17 с ацеталем 2а при кипячении в толуоле с последующей обработкой водной **AcOH** дала с умеренным выходом 4-диметиламино-2-метилтио-3-цианопиримидин (21). Таким образом, было показано, что енаминоамид 13 и енаминотиоамид 17 по-разному реагируют с ацеталем 2а.



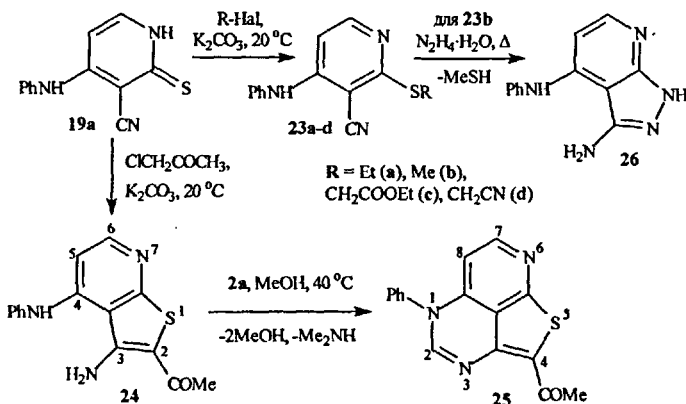
Далее была предпринята попытка введения формильной группы в  $\beta$ -положение енаминового фрагмента пиримидинтиона 16а с тем, чтобы создать возможность для об-



разования альдегида **20a** при его гидролитической рециклизации. В качестве формализирующего агента использовали смесь  $\text{CH}(\text{EtO})_3 / \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Однако, после обработки выделенного масла водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , был получен 4-(N-формил-N-фенил)амино-3-циано-2-этилпиридин (**22**). Соединение **22** легко подвергалось деформилированию действием пиперидина в метаноле, давая продукт **23a**.



Алкилирование пиридинтиона **19a** галогеналканами при 20 °C в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  давало соответствующие сульфиды **23a-d**. В тех же условиях реакция **19a** с хлорацетоном не останавливалась на стадии 5-алкилирования, а происходила циклизация Торпа-Циглера с образованием тиенопиридина **24**. Нагревание бицикла **24** с амидацеталем **2a** приводило к образованию 4-ацетил-1-фенил-5-тиа-1,3,6-триазааценафтена (**25**). Наличие в соединении **23b** легко уходящей метилтиогруппы позволило провести реакцию с гидразин-гидратом и синтезировать пиразолопиридин **26**.

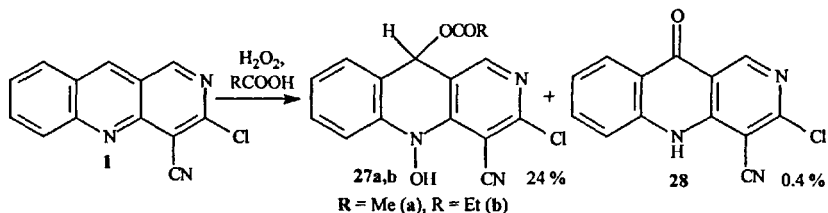


### 3.3. Окисление 3-хлор-4-цианобензо[b][1,6]нафтиридина.

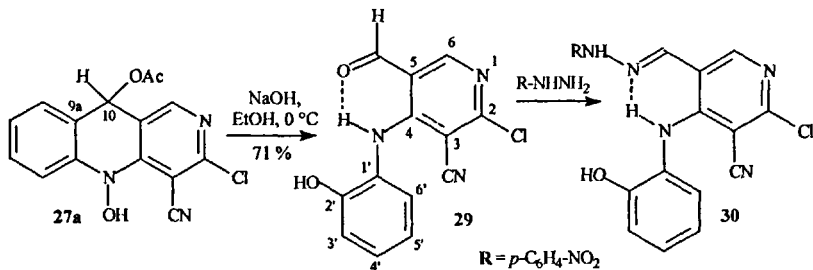
Поскольку из всех полученных в ходе выполнения данной работы конденсированных пиридинов наибольший интерес представляли производные бензо[b][1,6]наф-

тиридина, являющиеся представителями малоизученной трициклической системы, мы продолжили диссертационное исследование в направлении изучения их свойств.

На первом этапе было изучено окисление бензонафтиридина **1** перекисью водорода в уксусной и пропионовой кислотах. Установлено, что реакция не останавливается на образовании *N*-оксида, а сразу следует присоединение ацилокси-аниона по положению 10, приводящее к образованию 10-ацилоксипроизводных **27a, б**. При этом в качестве минорного продукта выделен бензонафтиридинон **28**.



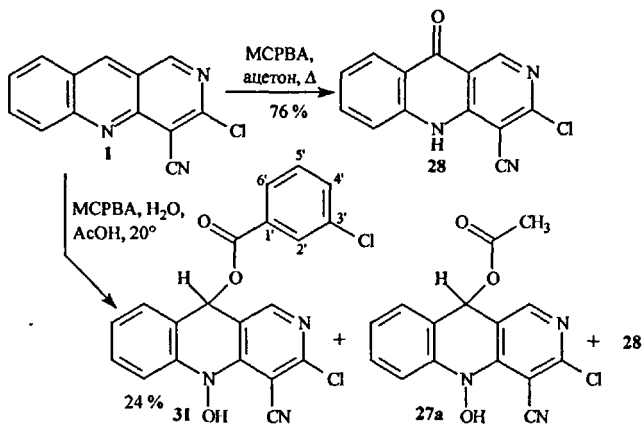
Соединение **27a** под действием этанольного раствора NaOH трансформируется в 4-(2-гидроксианилино)-5-формил-2-хлор-3-цианопиридин (**29**). Доказательство структуры этого соединения произведено на основе данных ИК, масс-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров и элементарного анализа, а наличие реакционноспособной формильной группы также подтверждено синтезом соответствующего *p*-нитрофенилгидразона **30**.



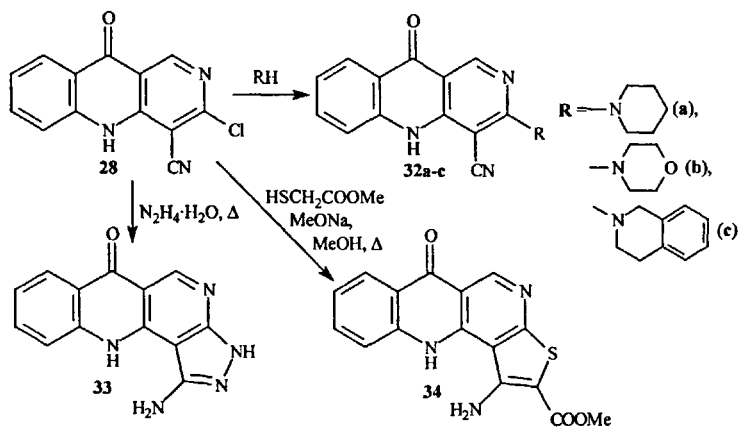
Трансформация эфира **27a** в альдегид **29**, сопровождающаяся разрывом связей **C(9a)-C(10)** и **N-OH** и появлением гидроксильной группы в орто-положении фенильного кольца, является необычным и, по-видимому, ранее неизвестным свойством подобных гетероциклов.

При окислении трицикла **1** *m*-хлорнадбензойной кислотой в уксусной кислоте при комнатной температуре с умеренным выходом образуется соединение **31**. Методом спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР показано, что в маточном растворе содержатся уже полученные

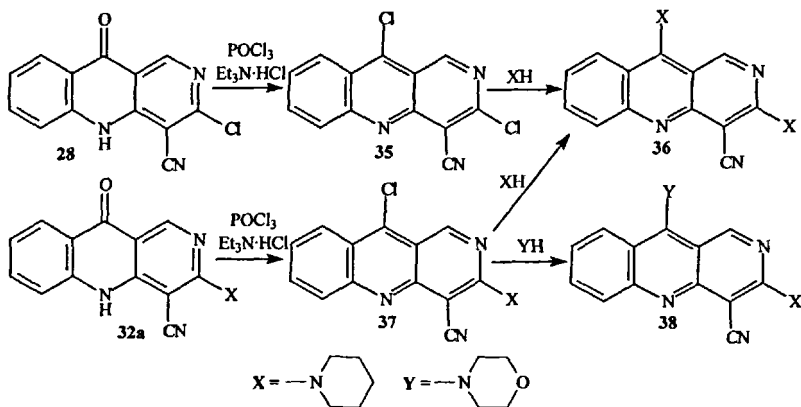
ранее бензонафтиридин **27a** и оксопроизводное 28.10-Оксопроизводное 28 удалось получить с высоким выходом при кипячении трицикла **1** с МСРВА в водном ацетоне.



Наличие в 10-оксопроизводном **28** подвижного атома хлора в положении 3 позволило получить ряд 3-аминопроизводных **32a-c**. Также показано, что соединение **28** при кипячении в гидразин гидрате дает 1-амино-6-оксо-6,11-дигидробензо[*b*]пиразоло[3,4-*h*][1,6]нафтиридин (**33**), а при взаимодействии с метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты в присутствии **NaOMe** циклизуется по Торпу-Циглеру с образованием представителя новой гетероциклической системы - 1-амино-6-оксо-2-метоксикарбонил-6,11-дигидробензо[*b*]тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридина (**34**).



На следующем этапе работы соединение 28 превращено в 3,10-дихлорпроизводное 35 кипячением в  $\text{POCl}_3$  с  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ . Соединение 35 реагировало с пиперидином, давая 3,10-биспиперидиновое производное 36.

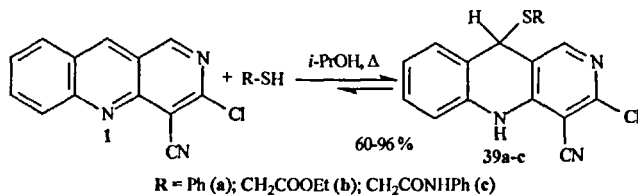


С целью получения производных бензо[b][1,6]нафтиридина с различными заместителями в положениях 3 и 10 сначала мы заменили в соединении 32a 10-оксогруппу на хлор с образованием 10-хлорпроизводного 37, а затем соединение 37 обрабатывали морфолоном, что приводило к продукту 38. Кроме того, из трицикла 37 было синтезировано уже упомянутое выше производное 36.

#### 3.4. Взаимодействие бензо[b][1,6]нафтиридина с нуклеофилами.

Следующим этапом работы явилось изучение реакции 3-замещенных 4-цианобензо[6][1,6]нафтиридинов с нуклеофильными агентами.

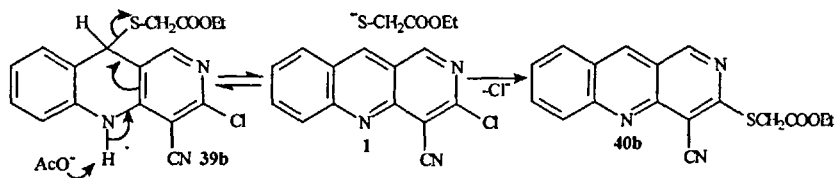
Впервые обнаружено, что при взаимодействии трицикла 1 с тиолами (S-нуклеофилы) образуются продукты присоединения по положению 10 - 39a-c.



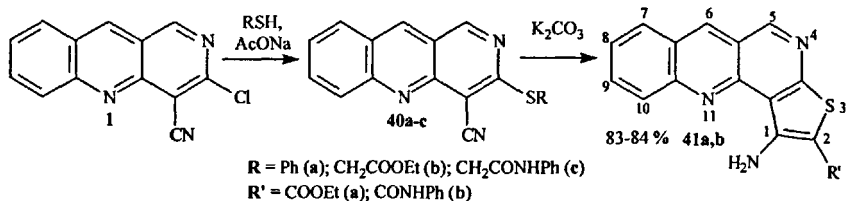
Известно, что подобные продукты присоединения (так называемые o-аддукты) нуклеофилов к незаряженным азидам обычно неустойчивы. Тот факт, что для исследуемого трицикла 1 наблюдается формирование стабильных o-аддуктов, свидетельствует

вует о том, что проигрыш в энергии при их образовании, связанный с потерей ароматичности центрального пиридинового цикла бензоафтиридиновой системы, сравнительно невелик. Это возможно благодаря сохранению в **σ-аддуктах** сопряжения между бензольным и пиридиновым кольцами через соединяющую их мостиковую NH-группу.

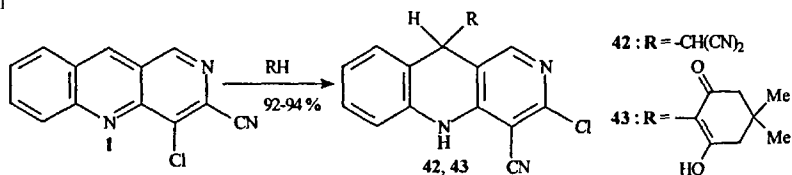
На примере *o*-аддукта **39b** показано, что в условиях основного катализа он гладко превращается в сульфид **40b**.



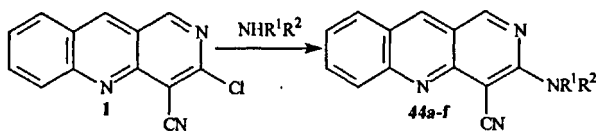
Сульфиды **40a-c** образовывались также из соединения **1** при нагревании его с тиолами в присутствии основания (NaOAc). В том случае, когда тиолы имели в своем составе активные метиленовые звенья, а в качестве катализатора использовался поташ, происходила циклизация соединений **40b,c** по Торпу-Циглеру с образованием тиено[2.3-*h*]бензо[*b*]1.6]нафтиридинов (**41a,b**).



Исследовано взаимодействие соединения **1** с такими C-нуклеофилами как малонитрил



Реакция трицикла **1** с алкил-, диалкил- и 4-замещенными ариламинами приводит к соответствующим 3-аминопроизводным **44a-f**.

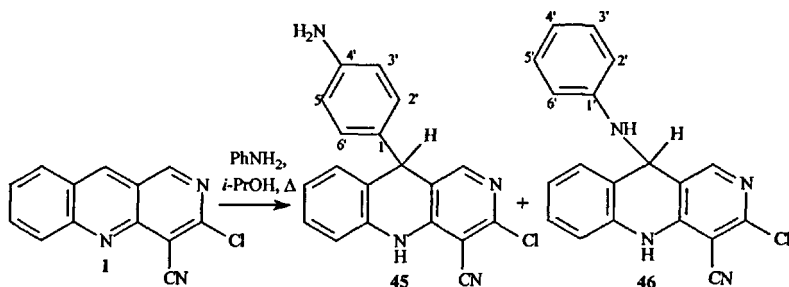


$\text{R}^1 = \text{Bu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (a);  $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (b);

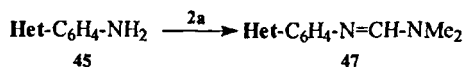
$\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_6$  (c);  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$  (d);

$\text{R}^1 = p\text{-NHC}_6\text{H}_4\text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (e);  $\text{R}^1 = p\text{-NHC}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (f)

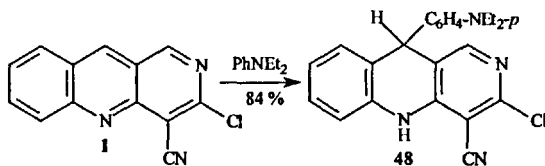
При нагревании трицикла **1** с анилином получена смесь продуктов **45** и **46**, представляющих собой *o*-аддукты C-C- и C-N-типов в соотношении 74:16.



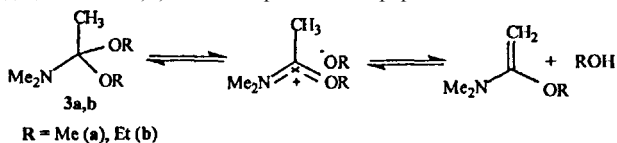
Наличие в соединении **45** свободной аминогруппы позволило провести по ней конденсацию с амидацеталем **2a** и получить соответствующий амидин **47**.



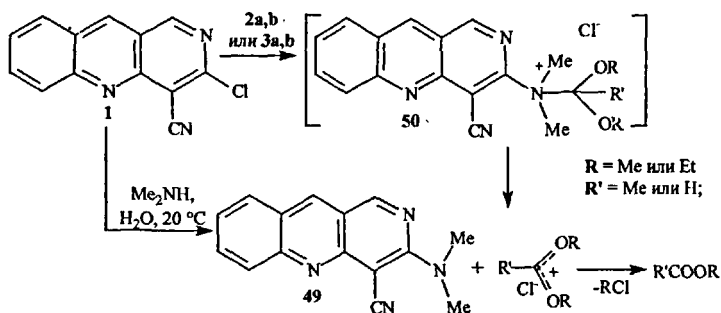
Нагревание бензоаптиридина **1** с *N,N*-диэтиланилином привело к образованию *o*-аддукта C-C-типа **48**.



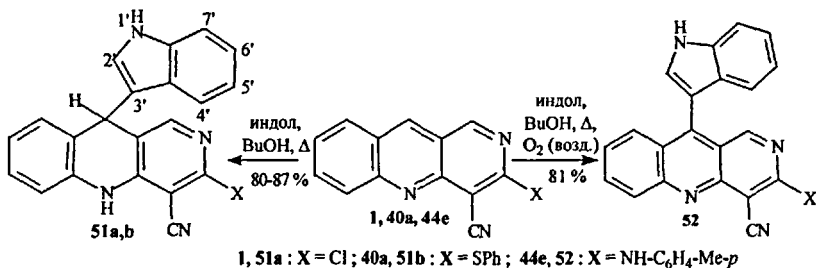
На следующем этапе в качестве нуклеофилов были выбраны ацетали ДМАА **3a,b**, способные проявлять свойства енаминов за счет тройственного равновесия между самими амидацеталами **3a,b**, их ионизированными формами и  $\alpha$ -алкоксиенаминами:



Реакция между ацетальми **3a,b** и трициклом **1** привела к образованию 3-диметиламинопроизводного **49**. То же вещество было получено при взаимодействии **1** с амидацеталем **2b**, а также с диметиламином. Мы предположили, что амидацетата **3a,b** и **2b** подвергаются гетарилрованию хлорпроизводным **1**, протекающим через стадию образования интермедиата **50**. Тогда в реакции **1** с диэтилацеталем **2b** должно происходить выделение этилацетата за счет дезалкилирования образующегося диэтоксикарбониевого соединения, которое, как известно, легко отщепляет соответствующий алкилгалогенид. Действительно, при анализе реакционной массы методом ГЖХ был обнаружен этилацетат, что подтверждает предложенную нами схему процесса.



На следующем этапе исследования в качестве С-нуклеофила в реакции с 3-замещенными бензо[*b*][1,6]нафтиридинами был выбран индол, проявляющий во многих отношениях свойства енамина. Так, взаимодействие индола с трициклом **1** приводило к о-аддукту **51a**, а с сульфидом **40a** - к о-аддукту **51b**, хотя и медленнее.

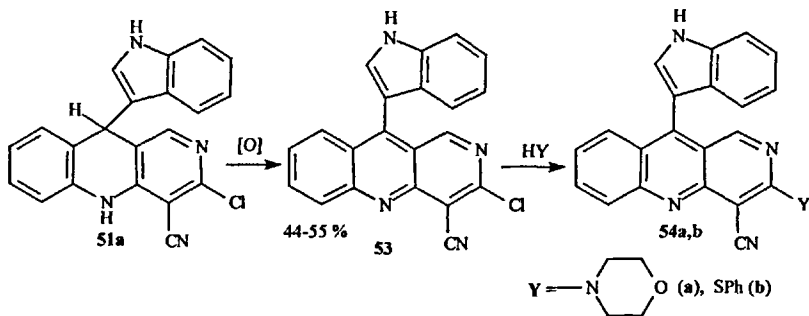


3-(4-Метилфенил)амино-4-цианобензо[*b*][1,6]нафтиридин **44e** в тех же условиях реагировал с индолом значительно медленнее, чем соединение **40a**, с образованием ароматического продукта **52**. По-видимому, образующийся в ходе этой реакции о-аддукт подвергался окислению кислородом воздуха. Наконец, 3-бутиамино-4-цианобензо[*b*][1,6]нафтиридин **44a** не реагировал с индолом даже в ходе многодневного кипяче-

ния в буганоле. Таким образом, замена электроноакцепторного заместителя (Cl) в бензофтиридине **1** на электронодонорный заместитель ( $\text{NH-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ) в соединении **44e** приводит к уменьшению электронодефицитности системы. При этом с одной стороны уменьшается склонность этой системы к присоединению нуклеофилов, а с другой стороны, облегчается окисление образовавшихся о-аддуктов.

В настоящей работе показано, что увеличение электронодонорных свойств заместителей симбатно уменьшению потенциалов полуволны полярографического восстановления указанных трициклов. Исходя из полученных данных 3-замещенные производные 4-цианобензо[b][1,6]нафтиридина можно расположить по степени убывания реакционной способности в реакции с индолом в следующий ряд: **1** (-0,81) > **40a** (-0,92) > **44e** (-1,15) > **44a** (-1,22). В скобках приведены значения  $E_{1/2}$  в вольтах.

Мы осуществили окисление соединения **51a** феррицианидом калия, а также комплексом  $[\text{Ag}(\text{Py})_2]\text{MnO}_4$ . При этом был выделен полностью ароматический продукт **53**. В соединении **53** атом хлора замещали действием нуклеофилов (морфолин, NaSPh), что приводило к образованию соответствующих производных **54a,b**.



Строение всех синтезированных соединений доказано с помощью физико-химических методов исследования (ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа).

\* Электрохимические исследования проводились сотрудниками отдела медицинской химии ГИЦА к. х. н., с. н. с. Е. Ю. Хмельницкой и д. х. н., проф. Н. Б. Григорьевым.



## ВЫВОДЫ

1. Впервые установлено, что гидролиз в кислой среде 1-ари,1-6-[2-(диметиламино)винил]4-оксо(-тиоксо)-5циано-1,4-дигидропиримидинов приводит к 4-анилинопиридин-2-онам(-тионам), а 3-ариламино-5-диметиламино-Цдиметал-аминометилден)-2-циано-2,4-пентадискарбоксамидов - к производным 5-формилпиридона-2.
2. Впервые показано, что 3-хлор-4-цианобензо[b][1,6]нафтиридин при окислении надкислотами в кислой среде дает соответствующие 10-ацилокси-5-гидрокси-5,10-дигидропроизводные, а при окислении м-хлорнадбензойной кислотой в ацетоне - 10-оксопроизводное, на основе которого разработан подход к функционализации бензонафтиридиновой системы по положениям 3 и 10, путем последовательного замещения атомов хлора в соответствующих 3 и 10-моно- и дихлорпроизводных.
3. Обнаружена неизвестная ранее перегруппировка 10-ацетилокси-5-гидрокси-3-хлор-4-циано-5,10-дигидробензо[b][1,6]нафтирвдина в 4-(2-гидроксианилишю)-5-формил-2-хлор-3-цианопиридин под действием NaOH в *этанол*е, сопровождающаяся раскрытием центрального пиридинового цикла и образованием гидроксигруппы в ортоположении фенильного кольца.
4. Впервые установлено, что 3-замещенные 4-цианобензо[6][1,6]нафтиридины способны присоединять нуклеофилы по положению 10 с образованием стабильных о-аддуктов. Обнаружено, что 3-хлор-4-циано-10-этоксикарбонилметилтио-5,10-дигидробензо[b][1,6]нафтиридин под действием основания трансформируется в 3-этоксикарбонилметилтиопроизводное, которое затем циклизуется с образованием представителя новой гетероциклической системы - 1-амино-2-этоксикарбонилтиено[2,3-й]бензо[b][1,6]нафтиридина.
5. Впервые изучено полярографическое восстановление производных бензо[b][1,6]нафтиридинов. Установлено, что оно протекает путем присоединения электрона по положению 10 молекул. Показано, что первым этапом электродного процесса является образование анион-радикала, который способен далее вступать в химическую реакцию с исходным деполаризатором. Установлено, что возможность протекания этого процесса определяется степенью стабилизации образующихся анион-радикалов.

6. В биологических экспериментах *in vitro* показано, что некоторые синтезированные соединения проявляют фунгицидную активность, а одно из полученных веществ проявляет средний уровень активности в отношении коронавируса, сопутствующего синдрому атипичной пневмонии (SARS-CoV-FFMI).

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. А. С. Иванов, Н. З. Тугушева, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник. Исследование взаимодействия 3-хлор-4-цианобензо[b][1,6]нафтиридина с нуклеофильными реагентами // Изв. Акад. наук Сер. Хим. - 2002. - № 11. - С. 1966-1973.
2. А. С. Иванов, Н. З. Тугушева. Эгал-2-[(3-хлор-4-циано-5,10-дигидробензо[b][1,6]-нафтиридин-10-ил)тио]ацетат. Этил-1-аминобензо[b]пиено[2,3-h][1,6]нафтиридин-2-карбоксилат. // Азогистые гетероциклы и алкалоиды, под ред. д. х. н. ВТ. Карцева и акад. ГА Толстикова, Москва, "Иридиум-Пресс". - 2001. - 12. - С 295.
3. А. С. Иванов, Н. З. Тугушева, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник. Функционализация производных бензо[b][1,6]нафтиридина // Изв. Акад. Наук сер. хим. - 2003. - № 5. - С. 1120-1126.
4. Е. Ю. Хмельницкая, А. С. Иванов, Н. З. Тугушева, Н. Б. Григорьев, В. Г. Граник. Электрохимическое исследование окислительно-восстановительных свойств производных бензо[b][1,6]нафтиридина // Изв. Акад. Наук сер. хим. - 2003. - № 5. - С. 1096-1099.
5. А. С. Иванов, Н. З. Тугушева. 3-хлор-4-циано-10-хлоро-5,10-дигидробензо[b][1,6]-нафтиридин и 3-хлор-4-циано-10-ацетокси-5-гидрокси-5,10-дигидробензо[b][1,6]нафтиридин. // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, под ред. В. Г. Карцева, "IBS PRESS". - 2003. - Т. I. - С. 541.
6. A. S. Ivanov, N. Z. Tugusheva, V. G. Granik. The synthesis and antimicrobial activity of benzo[b][1,6]naphthyridine derivatives (Тез. докл.) // Drugs of the Future. - 2002. - Vol. 27. - Suppl. A. - P 289.
7. A. S. Ivanov, N. Z. Tugusheva. Benzo[b][1,6]Naphthyridines as anti fungal and antibacterial agents // Тез. докл. Polish - Austrian - German - Hungarian - Italian Joint Meeting on Medicinal Chemistry. - Krakow. - Poland. - 15-18 Oct 2003.

Заказ 37. Объем 1.0 п. л. Тираж 100 экз.  
Издательский центр РХТУ им Д. И. Менделеева

№ - 6205