

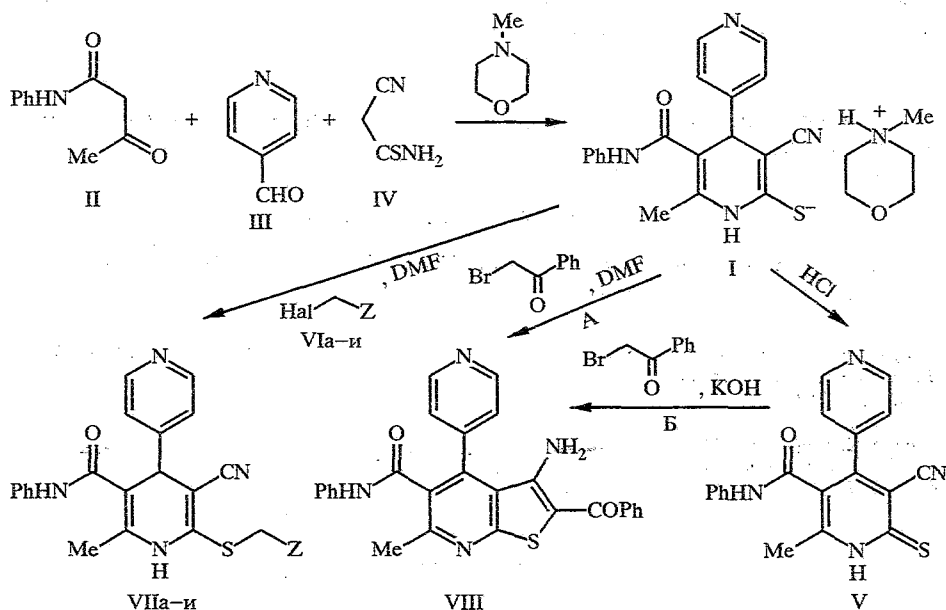
С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 6-МЕТИЛ-4-(4-ПИРИДИЛ)-5-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ-3-ЦИАНО- 1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-2-ТИОЛАТА N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ

Конденсацией анилида ацетоуксусной кислоты, 4-пиридилальдегида, циано-тиоацетамида и N-метилморфолина синтезирован N-метил-4-(4-пиридил)-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина, на основе которого получены соответствующие замещенные пиридинтион, 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины и 3-амино-2-бензоил-6-метил-4-(4-пиридил)-5-фенилкарбамоилтиено[2,3-*b*]пиридин.

Производные 3-циано-2(1H)-пиридинхалькогенонов, содержащих 4-пиридинильный заместитель, известны в качестве кардиотонических средств [1—5]. Методы их синтеза включают взаимодействие 4-пиридилметилена-цианотиоацетамида с ацетилацетоном [6] или ацетоуксусным эфиром [7], реакцию 5-(4-пиридил)замещенных 2-хлор-3-цианопиридинов с алкогелятом натрия [8] и взаимодействие α,β -енаминокетон с цианотиоацетамидом [9].

В настоящем исследовании разработан метод синтеза ранее неизвестного 6-метил-4-(4-пиридил)-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина (I), заключающийся в трехкомпонентной конденсации анилида ацетоуксусной кислоты (II), 4-пиридилальдегида (III) и цианотиоацетамида (IV) в спирте при 20 °С в присутствии N-метилморфолина. Строение соли I подтверждено спектральными методами. Так, ее



VI, VII a Hal = Cl, Z = Ph; б Hal = Cl, Z = CONH₂; в Hal = I, Z = (CH₂)₄CH₃; г Hal = Cl, Z = PhNHCO; д Hal = I, Z = H; е Hal = Cl, Z = 4-BrC₆H₄NHCO; ж Hal = I, Z = CH₃; з Hal = Br, Z = Et; и Hal = Br, Z = 4-ClC₆H₄

Таблица 1

Данные ПМР и ИК спектров соединений VIIa—и

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ПМР, δ , м. д.								
	NH	CN	CONH	CONH, с	NH, с	Пиримидил		Р h, м	4-Н, с	SCH ₂	6-CH ₃ , с	Z
						α и α' -Н, д	β и β' -Н, д					
VIIa	3300	2190	1670	9,65	9,28	8,46	7,51	7,32	4,71	4,30 с	2,10	6,98 м (Ph)
VIIб	3264, 3380	2192	1670	10,11	9,74	8,53	7,60	7,27	4,83	3,74 с	2,12	7,92 и 7,75 два уш. с (NH ₂)
VIIв	3284	2190	1665	9,71	9,27	8,54	7,55	7,20	4,80	3,01 м	2,13	1,26 м ((CH ₂) ₄), 0,87 т (CH ₃)
VIIг	3315	2188	1674	9,74	9,61	8,47	7,60	7,20*	4,84	3,99 с	2,12	10,39 с (CONH), 7,20 (Ph)
VIIд	3300	2194	1650	9,73	9,19	8,68	7,49	7,20	4,72	2,63* ² с	2,09	—
VIIе	3348	2200	1662	9,72	9,53	8,48	7,56*	7,25	4,83	3,97 с	2,11	10,50 с (CONH), 7,56 (C ₆ H ₄)
VIIж	3330	2188	1675	9,71	9,28	8,53	7,49	7,24	4,79	3,02 м	2,10	1,21 т (CH ₃)
VIIз	3305	2190	1660	9,72	9,28	8,51	7,53	7,20	4,77	2,97 м	2,10	0,95 т (CH ₃), 1,54 м (CH ₂)
VIIи	3330	2192	1673	9,67	9,31	8,49	7,45	7,35	4,75	4,30 с	2,11	7,01 м (C ₆ H ₄)

*2 Сигналы перекрываются.
Сигнал SCH₃.

ИК спектр содержит полосу поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы, а также полосу поглощения фрагмента NHCO в области 2188 и 1655 см⁻¹ соответственно. В спектре ПМР тиолата I кроме сигналов ароматических протонов, N-метилморфолинового катиона и группы 6-CH₃ (см. экспериментальную часть) присутствуют сигналы протонов дигидропиридинового ядра при 9,28 (с, NH) и 4,57 м. д. (с, 4-H).

Обработка соли I разбавленным водным раствором соляной кислоты приводит к образованию тиона (V), а в результате ее взаимодействия с галогенидами (VIa—и) в растворе ДМФА получают замещенные 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины (VIIa—и). Интересно, что при использовании в качестве алкилирующего агента фенацилбромида был получен только бициклический продукт — замещенный тиено[2,3-*b*]пиридин (VIII) (метод А), синтезированный также реакцией тиона V с фенацилбромидом в присутствии КОН (метод Б).

Строение синтезированных соединений V, VII, VIII согласуется с данными ПМР и ИК спектров (см. экспериментальную часть, табл. 1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на приборе Bruker WP-100 SU (100 МГц) в растворах ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры снимали на спектрометре ИКС-29 в вазелиновом масле. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—гептан (3:5), проявление в парах йода.

6-Метил-4-(4-пиридил)-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина (I). Смесь 10 ммоль анилида II, 10 ммоль альдегида III, 10 ммоль цианотиоацетамида IV и 15 ммоль N-метилморфолина перемешивают 6 ч при 20 °С. Осадок продукта I отфильтровывают, промывают этанолом и ацетоном. Выход 4,0 г (89%). *T*_{пл} 246...248 °С. ИК спектр: 3150 (NH), 2188 (CN), 1655 см⁻¹ (NHCO). Спектр ПМР: 10,36 (1H, с, NHCO); 9,28 (1H, с, NH); 8,47 (2H, д, α- и α'-H_{py}); 7,48 (2H, д, β- и β'-H_{py}); 7,20 (5H, м, H_{Ph}); 4,57 (1H, с, 4-H); 3,75 (4H, м, CH₂OCH₂); 3,09 (4H, м, CH₂NCH₂); 2,72 (3H, с, NCH₃); 2,09 м. д. (3H, с, 6-CH₃). Найдено, %: С 64,00; Н 5,90; N 15,64; S 7,22. C₂₄H₂₇N₅O₂S. Вычислено, %: С 64,12; Н 6,05; N 15,58; S 7,13.

Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений VIIa—и

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				<i>T</i> _{пл} , °С (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		С	Н	N	S		
VIIa	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ OS	<u>71.10</u>	<u>4.95</u>	<u>12.84</u>	<u>7.50</u>	150...152 (<i>i</i> -PrOH)	79
		71,21	5,06	12,78	7,31		
VIIб	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	<u>62.30</u>	<u>4.68</u>	<u>17.35</u>	<u>7.80</u>	242...244 (<i>i</i> -PrOH)	86
		62,21	4,72	17,27	7,91		
VIIв	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ OS	<u>69.50</u>	<u>6.48</u>	<u>12.80</u>	<u>7.60</u>	168...170 (этанол)	65
		69,41	6,52	12,95	7,41		
VIIг	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	<u>67.28</u>	<u>4.75</u>	<u>14.60</u>	<u>6.79</u>	210...212 (AcOH)	67
		67,34	4,81	14,54	6,66		
VIIд	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS	<u>66.30</u>	<u>4.90</u>	<u>15.32</u>	<u>8.91</u>	119...121 (этанол)	86
		66,28	5,01	15,46	8,85		
VIIе	C ₂₇ H ₂₂ BrN ₅ O ₂ S	<u>57.92</u>	<u>3.80</u>	<u>12.66</u>	<u>5.65</u>	239...241 (<i>n</i> -бутанол)	75
		57,86	3,96	12,50	5,72		
VIIж	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ OS	<u>66.88</u>	<u>5.20</u>	<u>14.97</u>	<u>8.64</u>	105...107 (этанол)	81
		67,00	5,35	14,88	8,52		
VIIз	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ OS	<u>67.57</u>	<u>5.70</u>	<u>14.39</u>	<u>8.10</u>	139...141 (этанол)	78
		67,67	5,68	14,35	8,21		
VIIи	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ OS	<u>65.93</u>	<u>4.30</u>	<u>11.90</u>	<u>6.82</u>	218...220 (<i>n</i> -бутанол)	69
		66,02	4,48	11,85	6,78		

6-Метил-4-(4-пиридил)-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (V). Суспензию 10 ммоль соли I в 15 мл этанола при перемешивании разбавляют водным раствором соляной кислоты до pH 3 и фильтруют. Образовавшийся в течение 24 ч осадок продукта V отделяют, промывают этанолом, гексаном. Выход 2,46 г (71%). $T_{пл}$ 301...303 °C. ИК спектр: 3360 (NH), 2230 (CN), 1648 cm^{-1} (NHCO). Спектр ПМР: 10,36 (1H, с, NHCO); 8,67 (2H, д, α - и α' -Hpy); 7,45 (2H, д, β - и β' -Hpy); 7,26 (5H, м, HPh); 2,48 м. д. (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 65,81; H 3,98; N 16,24; S 9,16. C₁₉H₁₄N₄OS. Вычислено, %: C 65,88; H 4,07; N 16,17; S 9,26.

6-Метил-2-(Z-метилтио)-4-(4-пиридил)-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридин-ы (VIIa—и). К суспензии 10 ммоль соли I в 10 мл ДМФА добавляют 10 ммоль галогенида VI и полученную массу перемешивают 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном. Получают соединения VIIa—и, характеристики которых представлены в табл. 1, 2.

3-Амино-2-бензоил-6-метил-4-(4-пиридил)-5-фенилкарбамоилтиено[2,3-b]пиридин (VIII). А. По описанной выше методике синтеза соединений VII из соли I и фенацилбромиды получают продукт VIII. Выход 3,5 г (75%). $T_{пл}$ 152...154 °C (1-бутанол). ИК спектр: 3150...3300 (NH₂), 1665 cm^{-1} (NHCO). Спектр ПМР: 10,47 (1H, с, NHCO); 8,74 (2H, д, α - и α' -Hpy); 7,80 (2H, д, β - и β' -Hpy); 7,10...7,65 (10H, м, HPh); 6,75 м. д. (2H, уш. с, NH₂). Найдено, %: C 69,98; H 4,22; N 11,88; S 7,02. C₂₇H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: C 69,81; H 4,34; N 12,06; S 6,90.

Б. К суспензии 10 ммоль тиона V в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, а через 1 мин 10 ммоль фенацилбромиды и полученную массу перемешивают 4 ч. Реакционную смесь разбавляют далее 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном. Получают соединение VIII аналогично образцу, полученному по методу А (проба смешения депрессии температуры плавления не дает).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Landmann H., Lowe H. // Pharmazie. — 1986. — Bd 41. — S. 169.
2. Hanfeld V., Leistner S., Wagner G., Lohmann D., Poppe H., Heer S. // Pharmazie. — 1989. — Bd 44. — S. 12.
3. Заявка 58-15914 Япония / Х. Окусима, А. Наримацу, Н. Симокота // РЖХ. — 1984. — 120117П.
4. Rumler A., Hagen V., Hagen A. // Pharmazie. — 1990. — Bd 45. — S. 657.
5. Klauschenz E., Hagen V., Hagen A., Heer S. // Pharmazie. — 1990. — Bd 45. — S. 628.
6. Krauze A., Duburs G. // Latv. ķīm. ž. — 1994. — N 1. — P. 928.
7. Краузе А. А., Лиешинш Э. Э., Пелчер Ю. Э., Калме З. А., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1986. — № 5. — С. 630.
8. Hagen V., Klauschenz E., Rumler A., Hagen A., Heer S., Mitzner R., Niedrich H., Lohmann D. // Pharmazie. — 1990. — Bd 45. — S. 189.
9. Hagen V., Rumler A., Reck G., Hagen A., Labes D., Heer S. // Pharmazie. — 1989. — Bd 44. — S. 809.

Луганский государственный педагогический институт им. Т. Г. Шевченко,
Луганск 348011

Поступило в редакцию 24.09.96

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913