

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

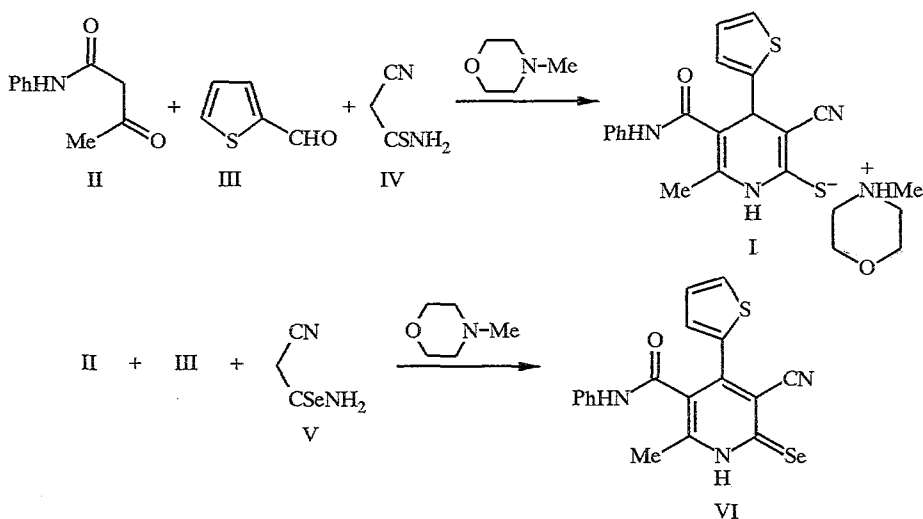
СИНТЕЗ
6-МЕТИЛ-4-(2-ТИЕНИЛ)-5-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ-3-ЦИАНО-
1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-2-ТИОЛАТА N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ
И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С РАЗЛИЧНЫМИ
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫМИ МЕТИЛГАЛОГЕНИДАМИ

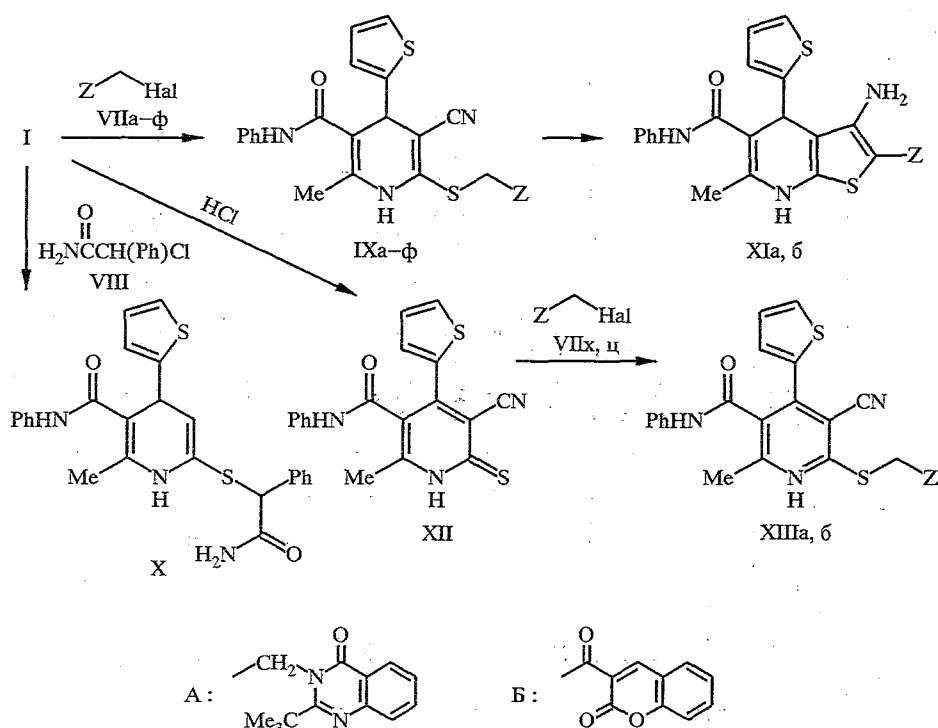
Конденсацией анилида ацетоуксусной кислоты, тиофенового альдегида, цианотиоацетамида и N-метилморфолина получен 6-метил-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолия, при взаимодействии которого с различными галогенидами ZCH_2Hal или $NH_2COCH(Ph)Cl$ синтезированы замещенные 2-Z CH_2 тио- и 2-NH $_2COCH(Ph)$ тио-1,4-дигидропиридины.

Известна фармакологическая активность тиенилзамещенных 1,4-дигидропиридинов [1]. С целью поиска новых биологически активных соединений в этом ряду нами разработан метод синтеза 6-метил-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолата N-метилморфолия (I), заключающийся в трехкомпонентной конденсации анилида ацетоуксусной кислоты (II), тиофенового альдегида (III) и цианотиоацетамида (IV) в спирте при 20 °С в присутствии N-метилморфолина. При использовании вместо соединения IV цианоселеноацетамида (V) получен не соответствующий селенолат, а селенон (VI).

Взаимодействие соли I с галогенидами ZCH_2Hal (VIIa—ф) и $NH_2COCH(Ph)Cl$ (VIII) приводит к соответствующим замещенным по атому серы 2-тио-1,4-дигидропиридинам (IXa—ф и X). Из продуктов IXa,б в условиях реакции Торпа—Циглера получены 4,7-дигидротieno[2,3-*b*]пиридины (XIa,б).

При обработке разбавленным раствором соляной кислоты соль I превращается в тион (XII), реагирующий в основной среде с 3-бромацетилкумарином (VIIx) и 1-йодгексаном (VIIц) с образованием соответствующих сульфидов (XIIIa,б).





VII, IX, XI а Hal = Br, Z = *p*-ClC₆H₄CO; б Hal = Br, Z = *p*-BrC₆H₄NHCO; в Hal = Br, Z = CH₂=CH; г Hal = Br, Z = *p*-ClC₆H₄; д Hal = Cl, Z = COOH; е Hal = Cl, Z = Ph; ж Hal = I, Z = CH₃(CH₂)₄; з Hal = I, Z = Me; и Hal = Br, Z = Et; к Hal = I, Z = H; л Hal = Cl, Z = PhNHCO; м Hal = Br, Z = 2-тиенил; н Hal = Br, Z = *p*-BrC₆H₄CO; о Hal = Cl, Z = COOMe; п Hal = Cl, Z = COOEt; р Hal = Br, Z = PhCO; с Hal = Cl, Z = CONH₂; т Hal = Br, Z = *p*-MeC₆H₄CO; у Hal = Cl, Z = CN; ф Hal = Cl, Z = A, VIIx, XIIIa Hal = Br, Z = Б; VIIц, XIIIб Hal = I, Z = CH₃(CH₂)₄

Спектральные характеристики соединений I, VI, IXa—ф, X, XIa,б, XII, XIIIa,б подтверждают их строение (см. табл. 1 и экспериментальную часть). В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения валентных колебаний сопряженной группы CN в области 2190...2220 и группы NH в области 3200...3350 см⁻¹. В спектрах ПМР имеются синглетные сигналы протонов дигидропиридинового ядра в области 5,05...5,20 (CH) и 9,23...9,70 м. д. (NH), а также сигналы протонов заместителей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС.

Характеристики синтезированных соединений VIII, IX, XI—XIII приведены в табл. 2.

6-Метил-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина (I). Смесь 1,77 г (10 ммоль) анилида II, 1,12 г (10 ммоль) альдегида III, 1,00 г (10 ммоль) цианотиоацетамида IV и 1,51 г (15 ммоль) N-метилморфолина в 20 мл этанола перемешивают при 20 °С 6 ч. Выделившийся осадок продукта I отфильтровывают, промывают спиртом и ацетоном. Выход 3,54 г (78%). *T*_{пл} 142...144 °С. ИК спектр: 3255 (NH), 2190 (CN), 1650 см⁻¹ (CONH). Спектр ПМР: 9,24 (1H, с, CONH); 8,09 (1H, уш. с, NH); 6,70...7,58 (8H, м, H_{аром}); 4,89 (1H, с, 4-H); 3,76 (4H, м, CH₂OCH₂); 3,09 (4H, м, CH₂NCH₂); 2,72 (3H, с, NCH₃); 2,07 м. д. (3H, с, 6-CH₃). Найдено, %: С 60,88; Н 5,59; N 12,41; S 14,24. C₁₈H₁₅N₃OS₂·C₅H₁₁NO. Вычислено, %: С 60,77; Н 5,76; N 12,32; S 14,11.

Данные ПМР и ИК спектров соединений IXa—ф, X, XIa,б

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ПМР, δ , м. д.						
	NH	CN	CONH	6-CH ₃ , с	NH, с	CONH, с	4-H, с	SCN ₂	Наром, м	Другие протоны
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IXa	3300	2200	1674	2,09	9,26	9,67	5,10	4,76 с	6,80...8,01	—
IXб	3272	2205	1654	2,10	9,57	10,50	5,12	3,96 с	6,86...7,57	9,70 с (NH)
IXв	3330	2200	1670	2,10	9,28	9,67	5,09	3,69 м	6,80...7,57	5,20 м (CH ₂ =); 5,80 м (CH=)
IXг	3210	2190	1662	2,13	9,39	9,67	5,06	4,30 с	6,66...7,70	—
IXд	3300	2218	1650	2,06	9,69	10,60	5,09	4,01 с	6,75...7,52	—
IXе	3330	2190	1650	2,11	9,36	9,64	5,04	4,30 д	6,67...7,56	—
IXж	3335	2218	1675	2,09	9,30	9,66	5,09	3,02 м	6,80...7,57	0,86 т (CH ₃); 1,26 м ((CH ₂) ₄)
IXз	3378	2220	1650	2,09	9,31	9,69	5,10	3,03 т	6,75...7,58	1,22 т (CH ₃)
IXи	3264	2204	1677	2,09	9,30	9,68	5,10	2,99 м	6,80...7,57	0,97 т (CH ₃); 1,57 м (CH ₂)
IXк	3328	2195	1644	2,10	9,23	9,68	5,05	2,52 с	6,80...7,70	—
IXл	3330	2218	1655	2,11	9,65	9,70	5,14	3,98 с	6,87...7,59	10,39 с (CONH)
IXм	3295	2204	1660	2,07	9,30	9,69	5,10	4,65 с	8,07 т; 6,80...7,56	—
IXн	3315	2210	1688	2,08	9,27	9,67	5,09	4,75 с	6,80...7,92	—
IXо	3300	2220	1650	2,06	9,29	9,67	5,09	3,96 с	6,80...7,55	3,63 с (OCH ₃)
IXп	3300	2200	1650	2,10	9,33	9,68	5,12	4,04 м	6,91...7,54	4,04 м (OCH ₂)*; 1,18 т (CH ₃)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IXp	3270	2190	1660	2,10	9,25	9,67	5,11	4,82 с	6,80...8,02	—
IXс	3375	2190	1684	2,11	9,67	10,12	5,12	3,72 д	6,80...7,57	7,91 уш. с (NH ₂)
IXт	3280	2205	1650	2,08	9,26	9,68	5,08	4,77	6,85...9,70	2,37 с (CH ₃)
IXу	3314	2222, 2260	1682	2,11	9,49	9,76	5,20	4,27 с	6,91...7,58	—
IXф	3284	2192	1648	2,16	9,50	9,66	5,17	4,39 т*	6,85...8,10	4,39 т (CH ₂ N)*; 1,47 с ((CH ₃) ₃)
X	3300	2190	1670	2,04	9,59	10,55	5,03	5,34 с	6,47...7,70	7,95 уш. с (NH ₂)
XIIIa	—	2222	1675	2,36	—	10,53	—	4,89 с	8,77 с; 7,00...8,10	—
XIIIб	—	2217	1650	2,58	—	10,54	—	3,31 т	7,00...7,60; 7,79 д	0,87 т (CH ₃), 1,34...1,71 м ((CH ₂) ₄)

* Сигналы перекрываются.

6-Метил-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-селенон (VI). Суспензию 1,77 г (10 ммоль) анилида II, 1,12 г (10 ммоль) альдегида III, 1,47 г (10 ммоль) цианоселеноацетамида V и 1,51 г (15 ммоль) N-метилморфолина в 20 мл абсолютного этанола перемешивают 6 ч при 20 °С в атмосфере аргона, после чего добавляют 10% водный раствор соляной кислоты до pH 3. Выделившийся осадок продукта VI отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 2,83 г (71%). $T_{пл}$ 284...286 °С. ИК спектр: 3210 (NH), 2220 (CN), 1650 $см^{-1}$ (CONH).

Т а б л и ц а 2

Характеристики синтезированных соединений IXа—ф, X, XIIIа,б

Соединение	Брутто-формула	Найчено, % Вычислено, %				$T_{пл}$, °С (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		C	H	N	S		
IXа	$C_{26}H_{20}ClN_3O_2S_2$	<u>61.60</u>	<u>4.15</u>	<u>8.41</u>	<u>12.54</u>	200...202 (AcOH)	74
		61,71	3,98	8,30	12,67		
IXб	$C_{26}H_{21}BrN_4O_2S_2$	<u>55.15</u>	<u>3.80</u>	<u>10.01</u>	<u>11.19</u>	248...250 (1-бутанол)	68
		55,22	3,74	9,91	11,34		
IXв	$C_{21}H_{13}N_3OS_2$	<u>63.88</u>	<u>4.90</u>	<u>10.55</u>	<u>16.41</u>	110...112 (этанол)	69
		64,09	4,87	10,68	16,30		
IXг	$C_{25}H_{20}ClN_3OS_2$	<u>62.73</u>	<u>4.11</u>	<u>8.88</u>	<u>13.50</u>	164...166 (1-бутанол)	78
		62,81	4,22	8,79	13,41		
IXд	$C_{20}H_{17}N_3O_3S_2$	<u>58.42</u>	<u>4.20</u>	<u>10.01</u>	<u>15.69</u>	178...180 (AcOH)	72
		58,38	4,16	10,21	15,58		
IXе	$C_{25}H_{21}N_3OS_2$	<u>67.80</u>	<u>4.59</u>	<u>9.30</u>	<u>14.54</u>	177...179 (этанол)	78
		67,69	4,77	9,47	14,46		
IXж	$C_{24}H_{27}N_3OS_2$	<u>65.92</u>	<u>6.33</u>	<u>9.54</u>	<u>14.51</u>	112...114 (этанол)	71
		65,87	6,22	9,60	14,65		
IXз	$C_{20}H_{19}N_3OS_2$	<u>63.11</u>	<u>4.90</u>	<u>10.88</u>	<u>16.92</u>	124...126 (этанол)	86
		62,96	5,02	11,01	16,81		
IXи	$C_{21}H_{21}N_3OS_2$	<u>63.59</u>	<u>5.42</u>	<u>10.70</u>	<u>16.12</u>	160...162 (этанол)	83
		63,77	5,35	10,62	16,21		
IXк	$C_{19}H_{17}N_3OS_2$	<u>61.95</u>	<u>4.70</u>	<u>11.29</u>	<u>17.50</u>	174...176 (метанол)	72
		62,10	4,66	11,43	17,45		
IXл	$C_{26}H_{22}N_4O_2S_2$	<u>64.02</u>	<u>4.62</u>	<u>11.43</u>	<u>13.07</u>	250...252 (1-бутанол)	73
		64,18	4,56	11,51	13,18		
IXм	$C_{24}H_{19}N_3O_2S_3$	<u>60.11</u>	<u>3.92</u>	<u>8.94</u>	<u>20.20</u>	186...188 (1-бутанол)	80
		60,35	4,01	8,80	20,14		
IXн	$C_{26}H_{20}BrN_3O_2S_2$	<u>56.60</u>	<u>3.58</u>	<u>7.72</u>	<u>11.59</u>	182...184 (1-бутанол)	86
		56,73	3,66	7,63	11,65		
IXо	$C_{21}H_{19}N_3O_3S_2$	<u>59.33</u>	<u>4.41</u>	<u>10.00</u>	<u>14.86</u>	182...184 (этанол)	69
		59,27	4,50	9,88	15,07		
IXп	$C_{22}H_{21}N_3O_3S_2$	<u>59.98</u>	<u>4.76</u>	<u>9.65</u>	<u>14.70</u>	126...128 (этанол)	78
		60,12	4,82	9,56	14,59		
IXр	$C_{26}H_{21}N_3O_2S_2$	<u>66.11</u>	<u>4.60</u>	<u>9.03</u>	<u>13.54</u>	185...187 (AcOH)	77
		66,22	4,49	8,91	13,60		
IXс	$C_{20}H_{18}N_4O_2S_2$	<u>58.40</u>	<u>4.31</u>	<u>13.78</u>	<u>15.80</u>	250...252 (1-бутанол)	76
		58,52	4,42	13,65	15,62		
IXт	$C_{27}H_{23}N_3O_2S_2$	<u>66.66</u>	<u>4.84</u>	<u>8.72</u>	<u>13.15</u>	189...191 (этанол)	73
		66,78	4,77	8,65	13,21		
IXу	$C_{20}H_{16}N_4OS_2$	<u>61.11</u>	<u>4.20</u>	<u>14.33</u>	<u>16.28</u>	190...192 (этанол)	82
		61,20	4,11	14,27	16,34		
IXф	$C_{32}H_{31}N_5O_2S_2$	<u>66.20</u>	<u>5.42</u>	<u>11.95</u>	<u>10.88</u>	216...218 (1-бутанол)	77
		66,07	5,37	12,04	11,02		
X	$C_{26}H_{22}N_4O_2S_2$	<u>64.04</u>	<u>4.39</u>	<u>11.68</u>	<u>13.30</u>	189...191 (1-бутанол)	70
		64,18	4,56	11,51	13,18		
XIIIа	$C_{29}H_{19}N_3O_4S_2$	<u>64.85</u>	<u>3.49</u>	<u>7.77</u>	<u>12.05</u>	224...226 (ДМФА)	78
		64,79	3,56	7,82	11,93		
XIIIб	$C_{24}H_{25}N_3OS_2$	<u>66.29</u>	<u>5.60</u>	<u>9.54</u>	<u>14.89</u>	118...120 (этанол)	74
		66,17	5,78	9,65	14,72		

Спектр ПМР: 10,63 (1H, с, CONH); 7,00...7,85 (8H, м, H_{аром}); 2,60 м. д. (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 54,11; H 3,08; N 10,64; S 8,16. C₁₈H₁₃N₃OSSe. Вычислено, %: C 54,27; H 3,29; N 10,55; S 8,05.

6-Метил-2-Z-метилтио-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридины (IXa—ф, X). К суспензии 4,55 г (10 ммоль) соли I в 20 мл этанола при перемешивании добавляют 10 ммоль галогенида VII или VIII, реакционную смесь перемешивают 4 ч, после чего разбавляют 10 мл воды. Осадок продукта отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном.

3-Амино-6-метил-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-2-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротieno-[2,3-b]пиридин (XIa). К раствору 5 г (10 ммоль) соединения IXa в 15 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН, реакционную массу перемешивают 6 ч, после чего разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном. Выход 3,64 г (72%). T_{пл} 134...136 °C. ИК спектр: 3190...3385 (NH, NH₂), 1665 см⁻¹ (CONH). Спектр ПМР: 10,44 (1H, уш. с, CONH); 9,60 (1H, уш. с, NH); 6,80 (2H, уш. с, NH₂); 7,10...7,92 (12H, м, H_{аром}); 5,55 (1H, с, 4-H); 2,10 м. д. (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 61,80; H 4,12; N 8,19; S 12,70. C₂₆H₂₀ClN₃O₂S₂. Вычислено, %: C 61,71; H 3,98; N 8,30; S 12,67.

3-Амино-2-(4-бромфенилкарбамоил)-6-метил-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-4,7-дигидротieno-[2,3-b]пиридин (XIб). Из соединения IXб по приведенной выше методике синтеза дигидротienoпиридина XIa получают продукт XIб. Выход 3,83 г (68%). T_{пл} 248...250 °C (1-бутанол). ИК спектр: 3210...3450 (NH, NH₂), 1680 см⁻¹ (CONH). Спектр ПМР: 10,46 (1H, с, 5-CONH); 9,58 (1H, с, 2-CONH); 9,00 (1H, с, NH); 6,54...7,75 (12H, м, H_{аром}); 6,04 (2H, уш. с, NH₂); 5,54 (1H, с, 4-H); 2,15 м. д. (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 55,49; H 3,33; N 10,02; S 11,19. C₂₆H₂₁BrN₄O₂S₂. Вычислено, %: C 55,22; H 3,74; N 9,91; S 11,34.

6-Метил-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (XII). К суспензии 4,55 г (10 ммоль) соли I в 15 мл этанола при перемешивании добавляют 10% водный раствор соляной кислоты до pH 3 и раствор фильтруют. Через 24 ч образовавшийся осадок продукта XII отделяют, промывают этанолом и гексаном. Выход 2,53 г (72%). T_{пл} 301...303 °C. ИК спектр: 3305 (NH), 2220 (CN), 1650 см⁻¹ (CONH). Спектр ПМР: 14,36 (1H, с, NH); 10,42 (1H, с, CONH); 7,00...7,83 (8H, м, H_{аром}); 2,45 м. д. (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 61,66; H 3,81; N 11,85; S 18,10. C₁₈H₁₃N₃OS₂. Вычислено, %: C 61,52; H 3,73; N 11,96; S 18,25.

2-ZCH₂-6-метил-4-(2-тиенил)-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридины (XIIIa,б). К суспензии 3,51 г (10 ммоль) тиона XII в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН, далее через 1 мин — 10 ммоль соответствующего галогенида VII. Далее реакционную смесь перемешивают 4 ч и разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 96-03-32012а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кастрон В. В., Витольна Р. О., Дубур Г. Я. // Хим. - фарм. журн. — 1990. — № 6. — С. 14.

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

Поступило в редакцию 09.09.96

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