

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

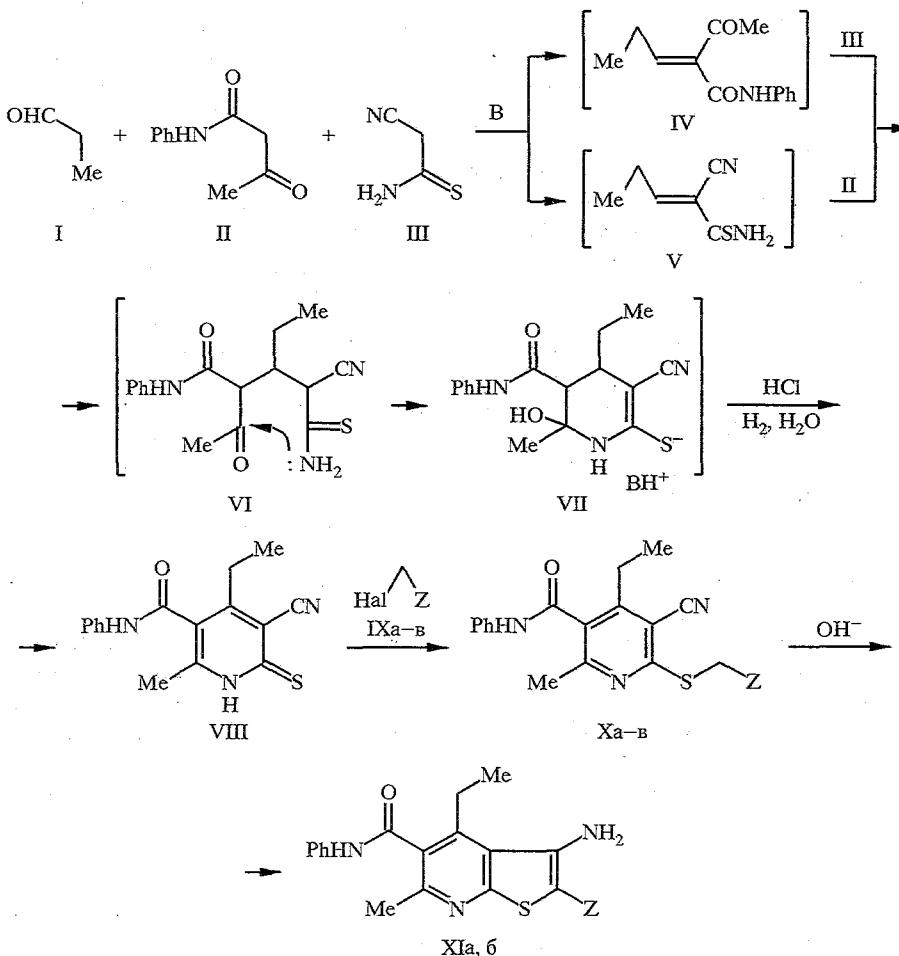
**СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ
6-МЕТИЛ-5-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ-3-ЦИАНО-4-ЭТИЛПИРИДИН-
2(1Н)ТИОНА**

Конденсацией анилида ацетоуксусной кислоты, пропионового альдегида и цианотиоацетамида получен 6-метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-этилпиридин-2(1Н)тион, алкилирующийся в основной среде с образованием соответствующих замещенных 2-пиридилсульфидов. На основе указанных пиридинов синтезированы по реакции Торпа—Циглеру замещенные тиено[2,3-*b*]пиридины.

Замещенные цианопиридин-2(1Н)халькогеноны и их производные, содержащие амидную группировку, известны как активные моно- и диазокрасители [1], лекарственные препараты, применяемые при лечении сердечной недостаточности [2], вещества с гепатопротекторной активностью [3], а также как полупродукты в синтезе других биологически активных соединений [4, 5].

С целью поиска веществ с практическими полезными свойствами нами разработан метод синтеза ранее не известных 6-метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-этилпиридин-2(1Н)тионов. При смешении эквимолярных количеств пропионового альдегида I с СН-кислотами II и III в этаноле при 20 °С в присутствии избытка основания происходит их конденсация по Кневенагелю с образованием либо интермедиата IV, как результата реакции соединений I и II, либо интермедиата V, как результата реакции I и III. Последующее взаимодействие IV с III либо V с II приводит к одному и тому же аддукту VI, претерпевающему циклоконденсацию с образованием неустойчивой в условиях реакции соли VII, которая при разбавлении реакционной смеси 10% соляной кислотой легко отщепляет воду с образованием стабильного тиона VIII.

Строение соединения VIII подтверждено спектральными исследованиями и химическими превращениями. Так, при взаимодействии замещенного пиридин-2(1Н)тиона (VIII) с галогенидами IX в основной среде образуются сульфиды X, циклизующиеся по Торпу—Циглеру в тиено[2,3-*b*]ширидины XI. ИК спектры соединений VIII, X содержат характерные полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы при 2220 cm^{-1} , исчезающие при переходе к структурам XI, а также наблюдаются полосы поглощения групп C=O при $1680\text{...}1710\text{ cm}^{-1}$. В спектрах ПМР синтезированных соединений VIII, X, XI характерными являются сигналы протонов этильной группы в виде триплета в области $1,20\text{...}1,31$ м. д. и квадруплета — $2,71\text{...}3,09$ м. д., синглета 6-Me — $2,19\text{...}2,64$ м. д., протона NH амидной группы при $10,59\text{...}10,68$ м. д., протонов фенильного заместителя в области $7,13\text{...}7,64$ м. д., а также сигналы протонов группы SCH_2 для соединений X. В спектрах ПМР тиенопиридинов XI появляются сигналы протонов аминогруппы в виде уширенного синглета в области $8,25\text{...}8,29$ м. д., а сигналы протонов группы SCH_2 не наблюдаются, что подтверждает направление реакции.



B = N-метилморфолин; IX—XI a Hal = Br, Z = C₄H₉SCO; б Hal = Br, Z = 4-ClC₆H₄CO;
в Hal = I, Z = H

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в ДМСО-D₆ (внутренний стандарт ТМС). Контроль за ходом реакции и индивидуальность веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент ацетон—гептан, 3 : 5).

6-Метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-4- этилпиридин-2-(1Н)тион (VIII). Смесь 0,72 мл (10 ммоль) альдегида I, 1,17 г (10 ммоль) анилида II, 1 г (10 ммоль) цианотиоацетамида III и 1,5 мл (15 ммоль) N-метилморфолина в 15 мл абс. этанола при 20 °C перемешивают в течение 4 ч, после чего оставляют на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл этанола. Получают 2,17 г (73%) тиона VIII, $T_{\text{пл}}$ 242...244 °C (AcOH). ИК спектр, см⁻¹: 3150...3225 (NH), 2220 (CN), 1710 (C=O). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 10,59 (1H, с, NH), 7,13...7,64 (5H, м, Ph), 2,67 (2H, к, CH₂), 2,39 (3H, с, CH₃), 1,20 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 64,55, H 5,03, N 14,21, S 10,69. C₁₆H₁₅N₃OS. Вычислено, %: C 64,62, H 5,08, N 14,13, S 10,78.

6-Метил-2-(2-теноилметилтио)-5-фенилкарбамоил-3-циано-4- этилпиридин (Xa). К суспензии 3 г (10 ммоль) тиона VIII в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, а через 1 мин — 2,05 г (10 ммоль) соединения IXa. Перемешивают 4 ч и разбавляют 10 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают 2,95 г (70%) соединения Xa, $T_{\text{пл}}$ 186...188 °C (AcOH). ИК спектр, см⁻¹: 3270 (NH), 2220 (CN), 1700 (C=O). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 10,60 (1H, с, NH), 7,10...8,23 (8H, м, Ph и Het), 4,84 (2H,

c, SCH₂), 2,71 (2H, к, CH₂), 2,19 (3H, с, CH₃), 1,20 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 62,61, H 4,45, N 9,91, S 15,15. C₂₂H₁₉N₃O₂S₂. Вычислено, %: C 62,68, H 4,54, N 9,97, S 15,21.

6-Метил-5-фенилкарбамоил-2-(4-хлорбензоилметилтио)-3-циано-4-этилпиридин (Хб) получают аналогично методике, приведенной выше для Xa, используя соответственно 2,34 г (10 ммоль) соединения IXb. Выход 3,78 г (84%), T_{пл} 183...185 °C (AcOH). ИК спектр, см⁻¹: 3250 (NH), 2220 (CN), 1680 (C=O). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 10,59 (1H, с, NH), 7,11...8,12 (9H, м, Ph и Ar), 4,87 (2H, с, SCH₂), 2,71 (2H, к, CH₂), 2,14 (3H, с, CH₃), 1,21 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 63,98, H 4,42, N 9,29, S 7,08. C₂₄H₂₀CIN₃O₂S. Вычислено, %: C 64,04, H 4,48, N 9,34, S 7,13.

6-Метил-2-метилтио-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-этилпиридин (Хв) получают аналогично, используя соответственно 0,62 мл (10 ммоль) метилйодида IXb. Выход 2,7 г (87%), T_{пл} 152...154 °C (AcOH). ИК спектр, см⁻¹: 3180...3285 (NH), 2220 (CN), 1648 (C=O). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 10,64 (1H, с, NH), 7,15...6,80 (5H, м, Ph), 2,70 (2H, к, CH₂), 2,64 (3H, с, SCH₃), 2,55 (3H, с, CH₃), 1,22 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 65,51, H 5,44, N 13,42, S 10,26. C₁₇H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 65,57, H 5,50, N 13,49, S 10,30.

3-Амино-6-метил-2-(2-теноил)-5-фенилкарбамоил-4-этилтиено[2,3-*b*]пиридин (XIa). К раствору 2,1 г (5 ммоль) соединения Xa в 8 мл ДМФА при перемешивании добавляют 2,8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора KOH и перемешивают 6 ч, разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок. Промывают водой, этанолом. Получают 1,55 г (69%) соединения XIa, T_{пл} 212...215 °C (AcOH). ИК спектр, см⁻¹: 3255...3320 (NH, NH₂), 1690 (C=O). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 10,66 (1H, с, NH), 8,29 (2H, с, ш, NH₂), 7,10...7,99 (8H, м, Ph и Ar), 3,09 (2H, к, CH₂), 2,59 (3H, с, CH₃), 1,31 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 62,59, H 4,48, N 9,99, S 15,13. C₂₂H₁₉N₃O₂S₂. Вычислено, %: C 62,68, H 4,54, N 9,97, S 15,21.

3-Амино-6-метил-5-фенилкарбамоил-2-(4-хлорбензоил)-4-этилтиено [2,3-*b*]пиридин (XIb) получают по методике, аналогичной приведенной выше для XIa, используя соответственно 1,13 г (5 ммоль) соединения Xb. Выход 1,64 г (73%), T_{пл} 207...210 °C (AcOH). ИК спектр, см⁻¹: 3240, 3460 (NH, NH₂), 1670 (δ NH₂). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 10,64 (1H, с, NH), 8,25 (2H, с, ш, NH₂), 7,12...7,80 (9H, м, Ph и Ar), 3,07 (2H, к, CH₂), 2,54 (3H, с, CH₃), 1,30 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 63,90, H 4,34, N 9,21, S 7,00. C₂₄H₂₀CIN₃O₂S. Вычислено, %: C 64,06, H 4,48, N 9,34, S 7,13.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 96-03-32012а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заявка 4122866 ФРГ // РЖХим. — 1994. — 9Н141П.
2. Пат. 4999452 США // РЖХим. — 1992. — 7048П.
3. Краузе А. А., Одынец А. Г., Верревза А. А., Германе С. К., Кожухов А. Н., Дубур Г. Я. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25, № 7. — С. 40.
4. Пат. 269849 ГДР // РЖХим. — 1990. — 7070П.
5. Пат. 250122 ГДР // РЖХим. — 1988. — 13057П.

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

Поступило в редакцию 13.05.96

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