

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

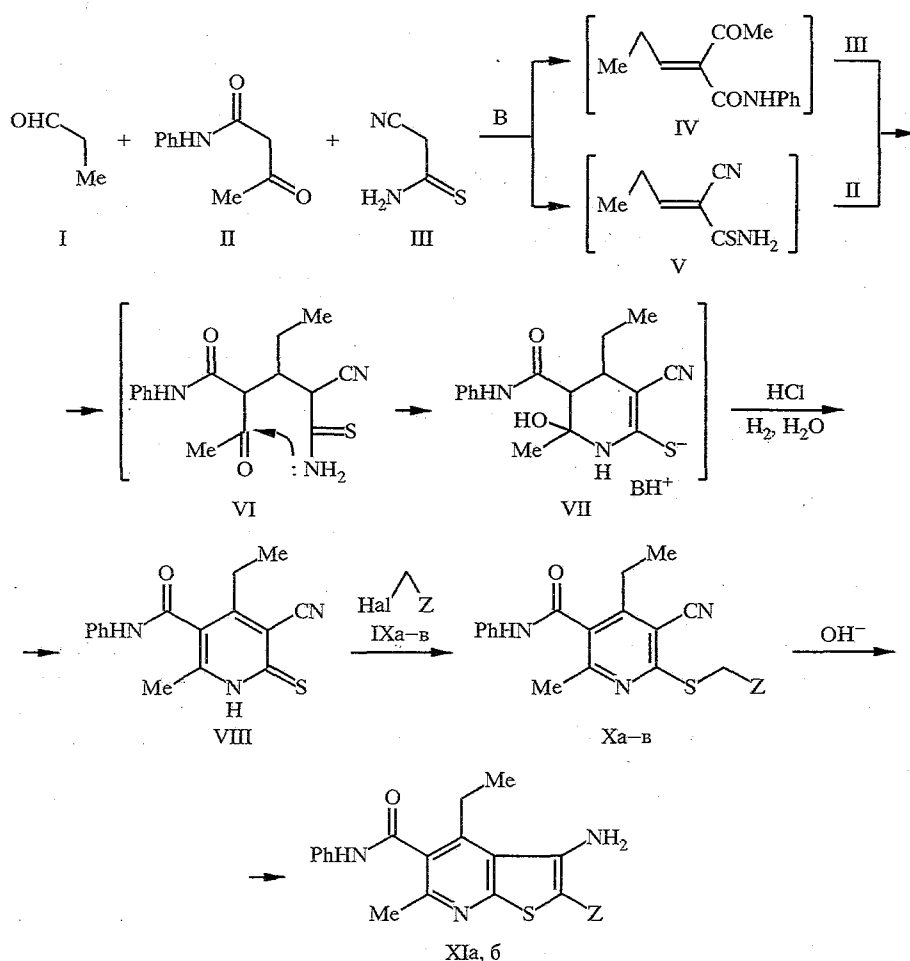
# СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ 6-МЕТИЛ-5-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ-3-ЦИАНО-4-ЭТИЛПИРИДИН- 2(1H)ТИОНА

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

Замещенные цианопиридин-2(1H)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 практически полезными свойствами нами разработан метод синтеза ранее не известных 6-метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-этилпиридин-2(1H)тионов. При смешении эквимольных 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(1H)тиона (VIII) с галогенидами IX в основной среде образуются сульфиды X, циклизующиеся по Торпу—Циглеру в тиено[2,3-*b*]пиридины XI. ИК спектры соединений VIII, X содержат характерные полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы при 2220 см<sup>-1</sup>, исчезающие при переходе к структурам XI, а также наблюдаются полосы поглощения групп С=О при 1680...1710 см<sup>-1</sup>. В спектрах ПМР синтезированных соединений VIII, X, XI характерными являются сигналы протонов этильной группы в виде триплета в области 1,20...1,31 м. д. и квадруплета — 2,71...3,09 м. д., синглета 6-Ме — 2,19...2,64 м. д., протона NH амидной группы при 10,59...10,68 м. д., протонов фенильного заместителя в области 7,13...7,64 м. д., а также сигналы протонов группы SCH<sub>2</sub> для соединений X. В спектрах ПМР тиенопиридинов XI появляются сигналы протонов аминогруппы в виде уширенного синглета в области 8,25...8,29 м. д., а сигналы протонов группы SCH<sub>2</sub> не наблюдаются, что подтверждает направление реакции.



B = N-метилморфолин; IX—XI a Hal = Br, Z = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>SCO; б Hal = Br, Z = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO;  
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-D<sub>6</sub> (внутренний стандарт ТМС). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент ацетон—гептан, 3 : 5).

**6-Метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-этилпиридин-2-(1H)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<sub>пл</sub> 242...244 °C (AcOH). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3150...3225 (NH), 2220 (CN), 1710 (C=O). Спектр ПМР (ДМСО-D<sub>6</sub>): 10,59 (1H, с, NH), 7,13...7,64 (5H, м, Ph), 2,67 (2H, к, CH<sub>2</sub>), 2,39 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,20 м. д. (3H, т, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 64,55, Н 5,03, N 14,21, S 10,69. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 64,62, Н 5,08, N 14,13, S 10,78.

**6-Метил-2-(2-теноилметилтио)-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-этилпиридин (IXa).** К суспензии 3 г (10 ммоль) тиона VIII в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН, 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 IXa, T<sub>пл</sub> 186...188 °C (AcOH). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3270 (NH), 2220 (CN), 1700 (C=O). Спектр ПМР (ДМСО-D<sub>6</sub>): 10,60 (1H, с, NH), 7,10...8,23 (8H, м, Ph и Het), 4,84 (2H,

с, SCH<sub>2</sub>), 2,71 (2H, к, CH<sub>2</sub>), 2,19 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,20 м. д. (3H, т, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 62,61, Н 4,45, N 9,91, S 15,15. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 62,68, Н 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 Ха, используя соответственно 2,34 г (10 ммоль) соединения IXб. Выход 3,78 г (84%), T<sub>пл</sub> 183...185 °С (AcOH). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3250 (NH), 2220 (CN), 1680 (C=O). Спектр ПМР (DMSO-D<sub>6</sub>): 10,59 (1H, с, NH), 7,11...8,12 (9H, м, Ph и Ar), 4,87 (2H, с, SCH<sub>2</sub>), 2,71 (2H, к, CH<sub>2</sub>), 2,14 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,21 м. д. (3H, т, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63,98, Н 4,42, N 9,29, S 7,08. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 64,04, Н 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 IXв. Выход 2,7 г (87%), T<sub>пл</sub> 152...154 °С (AcOH). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3180...3285 (NH), 2220 (CN), 1648 (C=O). Спектр ПМР (DMSO-D<sub>6</sub>): 10,64 (1H, с, NH), 7,15...6,80 (5H, м, Ph), 2,70 (2H, к, CH<sub>2</sub>), 2,64 (3H, с, SCH<sub>3</sub>), 2,55 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,22 м. д. (3H, т, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 65,51, Н 5,44, N 13,42, S 10,26. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 65,57, Н 5,50, N 13,49, S 10,30.

3-Амино-6-метил-2-(2-теноил)-5-фенилкарбамоил-4-этилтиено[2,3-*b*]пиридин (XIа). К раствору 2,1 г (5 ммоль) соединения Ха в 8 мл ДМФА при перемешивании добавляют 2,8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН и перемешивают 6 ч, разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок. Промывают водой, этанолом. Получают 1,55 г (69%) соединения XIа, T<sub>пл</sub> 212...215 °С (AcOH). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3255...3320 (NH, NH<sub>2</sub>), 1690 (C=O). Спектр ПМР (DMSO-D<sub>6</sub>): 10,66 (1H, с, NH), 8,29 (2H, с. ш, NH<sub>2</sub>), 7,10...7,99 (8H, м, Ph и Ar), 3,09 (2H, к, CH<sub>2</sub>), 2,59 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,31 м. д. (3H, т, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 62,59, Н 4,48, N 9,99, S 15,13. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 62,68, Н 4,54, N 9,97, S 15,21.

3-Амино-6-метил-5-фенилкарбамоил-2-(4-хлорбензоил)-4-этилтиено [2,3-*b*]пиридин (XIб) получают по методике, аналогичной приведенной выше для XIа, используя соответственно 1,13 г (5 ммоль) соединения Хб. Выход 1,64 г (73%), T<sub>пл</sub> 207...210 °С (AcOH). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3240, 3460 (NH, NH<sub>2</sub>), 1670 (δ NH<sub>2</sub>). Спектр ПМР (DMSO-D<sub>6</sub>): 10,64 (1H, с, NH), 8,25 (2H, с. ш, NH<sub>2</sub>), 7,12...7,80 (9H, м, Ph и Ar), 3,07 (2H, к, CH<sub>2</sub>), 2,54 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,30 м. д. (3H, т, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63,90, Н 4,34, N 9,21, S 7,00. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 64,06, Н 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. — 7О48П.
3. Краузе А. А., Одынец А. Г., Веррева 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. — 7О70П.
5. Пат. 250122 ГДР // РЖХим. — 1988. — 13О57П.

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

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

Поступило в редакцию 13.05.96