

А. Краузе, Г. Дубурс

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4-(4-ЦИАНОФЕНИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-2(3Н)-ТИОНОВ

Конденсацией 1,3-дикарбонильных соединений, 4-цианобензальдегида и цианотиоацетамида в присутствии эквимолярного количества пиперидина получены 4-(4-цианофенил)замещенные 3-циано-1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тиолаты пиперидиния, их подкислением — соответствующие 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионы и пиридин-2(1Н)-тион. Алкилированием 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов или реакционной смеси трехуглеродной конденсации иодацетамидом получены 2-карбамоилметилтио-1,4,5,6-тетрагидро- или 1,4-дигидропиридины, которые охарактеризованы превращением их в 4,7-дигидротieno [2,3-*b*] пиридины.

Ключевые слова: пиридины, тиенопиридины, алкилирование, внутримолекулярные циклизации.

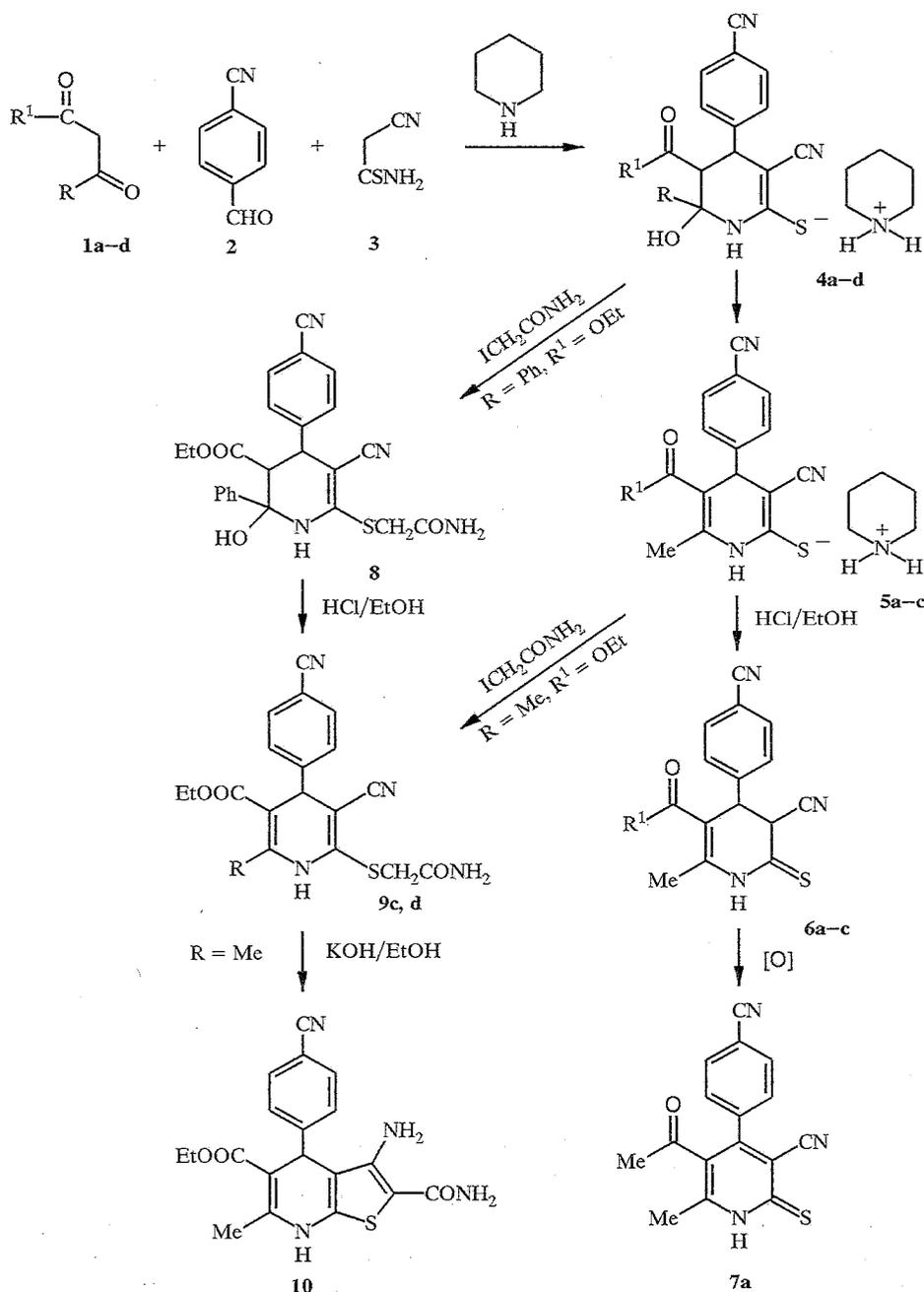
3-Циано-1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионы привлекают внимание как реакционноспособные соединения [1, 2], обладающие кардиоваскулярной [3, 4], гепатопротекторной [5] и антиокислительной [6] активностью. У соответствующих 2-алкилтио-1,4-дигидропиридинов и 4,7-дигидротieno [2,3-*b*] пиридинов также выявлена гепатопротекторная [5], антиокислительная [6] и еще более выраженная кардиоваскулярная активность [7—10].

В продолжение исследований в области частично гидрированных пиридин-2-тионов [2, 11] с целью выявления новых биологически активных веществ мы синтезировали 4-(4-цианофенил)замещенные 3-циано-1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионы 6, их алкилированием получены 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины 9, а дальнейшей циклизацией по Торпу—Циглеру — 4,7-дигидротieno [2,3-*b*] пиридины 10.

Для реализации этой задачи нами был выбран метод несимметричной трехуглеродной конденсации 1,3-дикарбонильного соединения, альдегида и цианотиоацетамида [12]. При конденсации ацетилацетона 1а и эфиров ацетоуксусной кислоты 1б, с 4-цианобензальдегидом 2 и цианотиоацетамидом 3 в присутствии эквимолярного количества пиперидина в качестве первичных продуктов реакции образуются 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолаты пиперидиния 5а—с с небольшим количеством примеси неустойчивых 6-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов 4а—с (по данным спектров ЯМР ^1H), которые при перекристаллизации из этанола дегидрируются до тиолатов 5а—с.

При кратковременном кипячении 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов 5 в избытке раствора соляной кислоты в этаноле с высокими выходами получены 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионы, при перекристаллизации которых из этанола в случае 5-ацетилпроизводных выделяют незначительное количество менее растворимого пиридин-2(1Н)-тиона 7а.

В случае конденсации этилового эфира бензоилуксусной кислоты (1d) с соединениями 2 и 3 в присутствии эквимолярного количества пиперидина 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат (4d) или 1,4-дигидропиридин-2-тиолат (5d) изолировать не удастся. При подкислении реакционной смеси также не удастся изолировать тион 6d, но при алкилировании реакционной смеси иодацетамидом с 70% выходом образуется 2-карбамоилметилтио-6-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидропиридин (8). При кратковременном кипячении 6-окси-1,4,5,6-тетрагидропиридина 8 в растворе соляной кислоты в этаноле с выходом 84% получен более стабильный 1,4-дигидропиридин 9d.



a R = Me, R¹ = Me; b R = Me, R¹ = OMe; c R = Me, R¹ = OEt; d R = Ph, R¹ = OEt

6-Метилзамещенный 2-карбаомилметилтио-1,4-дигидропиридин 9с получен с высоким выходом при алкилировании тиолата 5с иодацетамидом. 2-Карбаомилметилтио-3-циано-1,4-дигидропиридин 9с охарактеризован его превращением в 4,7-дигидротieno[2,3-*b*]пиридин 10 при воздействии гидроксида калия.

В ИК спектрах синтезированных соединений наиболее характерными являются полосы поглощения валентных колебаний цианогрупп, которые для 1,4-дигидропиридин-2(3H)-тионов 6 наблюдаются при 2252—2254 см⁻¹

(указывают на несопряженный нитрил), а с увеличением сопряжения полосы валентных колебаний группы CN сдвигаются до 2242 для пиридин-2(1H)-тиона **7a**, до 2196—2206 для 1,4,5,6-тетрагидро- и 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрилов **5**, **8** и **9** и до 2176—2178 см⁻¹ для 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **5** (ν_{CN} для 4-CN-C₆H₄ наблюдаются при 2222—2240 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **5**, 1,4-дигидропиридинов **9** и 4,7-дигидротieno[2,3-*b*]пиридина **10** наиболее характерным подтверждением гидрированной структуры является сигнал протона 4-Н при 4.42—4.64 для соединений **5** и **9** и при 5.12 м. д. для соединения **10**. В спектрах ЯМР ¹H 1,4-дигидропиридин-2(3H)-тионов **6** наблюдаются сигналы, соответствующие *цис*- и *транс*-стереоизомерам с соотношением 3:2 в случае структуры **6a** и 1:1 — **6b** (в последнем случае из-за перекрывания сигналов *цис*- и *транс*-протонов 3-Н и 4-Н и *цис*- и *транс*-протонов группы СН₂СН₃ их точная расшивка затруднена). Согласно данным работ [12, 13], сигналы с ³J_{3,4} 6.6—6.8 Гц отнесены к *цис*-изомеру, а ³J_{3,4} 2.4—2.6 Гц указывают на *транс*-диэквиatorialное расположение протонов 4-Н и 5-Н.

В спектре ЯМР ¹H 1,4,5,6-тетрагидропиридина **8** имеются характерные дублеты протонов 4-Н и 5-Н при 4.16 и 2.92 м. д. с ³J_{3,4} 12.4 Гц, что указывает на *транс*-диаксиальное расположение протонов 4-Н и 5-Н.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Perkin-Elmer 580B в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре WH 90/DS в CDCl₃ или DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон—гексан—хлороформ, 1:1:2. Соединения **5—9** перекристаллизованы из этанола, соединение **10** — из смеси ДМФА—этанол, 1:10.

5-Ацетил-6-метил-3-циано-4-(4-цианофенил)-1,4-дигидропиридин-2-тиолат пиперидиния (**5a**). Смесь 3.0 г (30 ммоль) ацетилацетона и 3.93 г (30 ммоль) *n*-цианобензальдегида при нагревании растворяют в 25 мл этанола, добавляют 1 мл (10 ммоль) пиперидина и перемешивают 15 мин при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляют 3.0 г (30 ммоль) цианотиоацетида и 2 мл (20 ммоль) пиперидина, перемешивают 15 мин и отфильтровывают образовавшийся осадок, который промывают 20 мл охлажденного этанола. Получают 10.83 г (91%) соединения **5a**. Т. пл. >110°C (с разл.). ИК спектр: 1620 (C=O), 2176, 2222 (C≡N), 2528 (NH₂⁺), 3316 см⁻¹ (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆): 1.60 (6H, м, (CH₂)₃); 1.98 (3H, с, 5-COCH₃); 2.28 (3H, с, 6-CH₃); 3.0 (4H, м, N(CH₂)₂); 4.42 (1H, с, 4-Н); 7.24 и 7.70 (4H, д, д и д, д, 4-C₆H₄); 8.34 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 63.05; Н 6.68; N 13.96; S 7.87. С₂₁H₂₄N₄O₂S·H₂O. Вычислено, %: С 63.29; Н 6.58; N 14.06; S 8.05.

6-Метил-5-метоксикарбонил-3-циано-4-(4-цианофенил)-1,4-дигидропиридин-2-тиолат пиперидиния (**5b**). Получают аналогично **5a**, применяя вместо ацетилацетона метиловый эфир ацетоуксусной кислоты. Выход 86%. Т. пл. >105°C (с разл.). ИК спектр: 1697 (C=O), 2176, 2228 (C≡N); 2510 (NH₂⁺); 3244, 3334 см⁻¹ (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.66 (6H, м, (CH₂)₃); 2.35 (3H, с, 6-CH₃); 3.03 [4H, м, N(CH₂)₂]; 3.54 (3H, с, OCH₃); 4.56 (1H, с, 4-Н); 6.68 (1H, уш. с, NH); 6.88 (2H, уш. с, NH₂⁺); 7.30 и 7.52 м. д. (4H, д и д, 4-C₆H₄); Найдено, %: С 63.31; Н 6.19; N 14.06; S 8.01. С₂₁H₂₄N₄O₂S. Вычислено, %: С 63.61; Н 6.10; N 14.13; S 8.09.

6-Метил-3-циано-4-(4-цианофенил)-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-2-тиолат пиперидиния (**5c**). Получают аналогично **5a**, применяя вместо ацетилацетона этиловый эфир ацетоуксусной кислоты. Выход 82%. Т. пл. 141—143°C. ИК спектр: 1692 (C=O), 2178, 2224 (C≡N), 2504 (NH₂⁺), 3182, 3248 см⁻¹ (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.18 [3H, т, (CH₂CH₃)]; 1.62 [6H, м, (CH₂)₃]; 2.33 (3H, с, 6-CH₃); 2.98 [4H, м, N(CH₂)₂]; 3.98 (2H, к, CH₂CH₃); 4.57 (1H, с, 4-Н); 6.62 (1H, уш. с, NH); 7.32 и 7.52 (4H, д и д, 4-C₆H₄); 7.85 м. д. (2H, уш. с, NH₂⁺). Найдено, %: С 64.23; Н 6.38; N 13.49; S 7.99. С₂₂H₂₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 64.38; Н 6.36; N 13.65; S 7.81.

5-Ацетил-6-метил-3-циано-4-(4-цианофенил)-1,4-дигидропиридин-2(3H)-тион (**6a**) и **5**-ацетил-6-метил-3-циано-4-(4-цианофенил)пиридин-2(1H)-тион (**7a**). Растворяют 3.81 г (10 ммоль) пиперидиниевой соли **5a** при нагревании в 25 мл 0.5 моль/л растворе соляной кислоты в этаноле. Выкристаллизовавшийся через 5—10 мин осадок отфильтровывают и промывают 10 мл

этанол и 20 мл воды. Получают 2.72 г (92%) вещества, которое перекристаллизовывают из этанола, отделяя 0.05 г (2%) нерастворимого соединения 7а. Т.пл. >270 °С (с разл.). ИК спектр: 1697 (C=O), 2232, 2242 (C ≡ N), 3186 см⁻¹ (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): 1.90 (3H, с, 5-COCH₃); 2.44 (3H, с, 6-CH₃); 7.62 и 8.02 (4H, д и д, 4-C₆H₄); 14.40 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 65.28; Н 4.01; N 14.25; S 10.88. C₁₆H₁₁N₃OS. Вычислено, %: С 65.51; Н 3.78; N 14.32; S 10.93. Из фильтрата выкристаллизовывается 1.83 г (62%) соединения 6а. Т.пл. >175 °С (с разл.). ИК спектр: 1653 (C=O), 2234, 2252 (C ≡ N), 3276 см⁻¹ (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 2.18 (1.8H, с, *цис*-COCH₃); 2.24 (1.2H, с, *транс*-COCH₃); 2.50 (1.8H, с, *цис*-(6-CH₃)); 2.56 (1.2H, с, *транс*-(6-CH₃)); 4.20 (0.4H, д, J = 2.6 Гц, *транс*-(3-H)); 4.28 (0.6H, д, J = 6.6 Гц, *цис*-(3-H)); 4.38 (0.6H, д, J = 6.6 Гц, *цис*-(4-H)); 4.46 (0.4H, д, J = 2.6 Гц, *транс*-(4-H)); 7.3—7.7 (4H, м, *цис*- и *транс*-C₆H₄); 8.68 м. д. (1H, уш. с, *цис*- и *транс*-NH). Найдено, %: С 64.95; Н 4.44; N 14.29; S 10.84. C₁₆H₁₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 65.07; Н 4.44; N 14.23; S 10.86.

6-Метил-3-циано-4-(4-цианофенил)-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-2(3H)-тион (6с). Получают из соли 5с аналогично 6а. Выход 84%. Т.пл. 114—116 °С. ИК спектр: 1638, 1696 (C=O), 2226, 2252 (C ≡ N), 3125, 3200 см⁻¹ (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.17 и 1.22 [3H, т и т, *цис*- и *транс*-(CH₂CH₃)]; 2.52 и 2.56 [3H, с и с, *цис*- и *транс*-6-CH₃]; 3.9—4.6 [4H, м, *цис*- и *транс*-(3-H и 4-H) и *цис*- и *транс*-(CH₂CH₃)]; 7.1—7.7 (4H, м, *цис*- и *транс*-C₆H₄); 9.03 и 9.06 (1H, уш. с и уш. с, *цис*- и *транс*-NH). Найдено, %: С 62.49; Н 4.81; N 12.80; S 9.66. C₁₇H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: С 62.75; Н 4.65; N 12.91; S 9.85.

2-Карбамоилметилтио-6-окси-5-фенил-3-циано-4-(4-цианофенил)-5-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридин (8). Смесь 5.76 г (30 ммоль) этилового эфира бензоилуксусной кислоты и 3,93 г (30 ммоль) 4-цианобензальдегида в 15 мл этанола и 0,5 мл пиперидина перемешивают 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляют 3.0 г (30 ммоль) цианотиоацетамида, 20 мл этанола и 2.7 мл пиперидина, перемешивают 2 ч при комнатной температуре и добавляют 6.1 г (33 ммоль) иодацетамида. Реакционную смесь кратковременно нагревают и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 30 мл этанола, 30 мл воды и еще 10 мл этанола. Получают 9,65 г (70%) соединения 8. Т.пл. >190 °С (с разл.). ИК спектр: 1667, 1740 (C=O), 2196, 2240 (C ≡ N), 3164, 3356 см⁻¹ (NH, OH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): 0.48 (3H, т, CH₂CH₃); 2.92 (1H, д, J = 12.4 Гц, 5-H); 3.38 (2H, кв, CH₂CH₃); 3.56 (2H, уш. с, SCH₂); 4.16 (1H, д, J = 12.4 Гц, 4-H); 6.48 (1H, с, OH); 7.2—7.9 (11H, м, 4-C₆H₄, 6-C₆H₅ и CONH₂); 9.24 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 62.34; Н 4.83; N 12.21; S 6.95. C₂₄H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 62.32; Н 4.79; N 12.11; S 6.93.

2-Карбамоилметилтио-6-метил-3-циано-4-(4-цианофенил)-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (9с). Смесь 4.10 г (10 ммоль) соли 5с и 2.03 г (11 ммоль) иодацетамида в 50 мл этанола кратковременно нагревают на водяной бане и фильтруют. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 15 мл этанола, 20 мл воды и еще 5 мл этанола. Получают 2.79 г (73%) соединения 9с. Т.пл. 184—186 °С. ИК спектр: 1646, 1683, 1704 (C=O), 2196, 2228 (C ≡ N), 3160, 3348 см⁻¹ (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): 1.07 (3H, т, CH₂CH₃); 2.35 (3H, с, 6-CH₃); 3.64 и 3.74 (2H, д и д, J = 15 Гц, SCH₂); 3.95 (2H, кв, CH₂CH₃); 4.64 (1H, с, 4-H); 7.38 и 7.78 (4H, д и д, 4-C₆H₄); 7.62 и 7.90 (2H, уш. с и уш. с, CONH₂); 10.49 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 59.59; Н 4.65; N 14.43; S 8.53. C₁₉H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 59.67; Н 4.74; N 14.65; S 8.39.

2-Карбамоилметилтио-6-фенил-3-циано-4-(4-цианофенил)-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (9d). Кипятят 4.625 г (10 ммоль) тетрагидропиридина 8 в 40 мл 0.5 моль/л (20 ммоль) соляной кислоты в этаноле 10 мин. Перемешивают 1 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 25 мл этанола. Получают 3.72 г (84%) соединения 9d. Т.пл. 202—204 °С. ИК спектр: 1680, 1686 пл. (C=O), 2196, 2236 (C ≡ N), 3206, 3260, 3304, 3412 см⁻¹ (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): 0.68 (3H, т, CH₂CH₃); 3.68 (2H, кв, CH₂CH₃); 3.74 (2H, д и д, J = 15 Гц, SCH₂); 4.62 (1H, с, 4-H); 7.3—7.9 (11H, м, 4-C₆H₄, 6-C₆H₅ и CONH₂); 10.82 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 64.65; Н 4.55; N 12.50; S 7.31. C₂₄H₂₀N₄O₃S. Вычислено, %: С 64.85; Н 4.53; N 12.60; S 7.21.

3-Амино-2-карбамоил-6-метил-5-этоксикарбонил-4-(4-цианофенил)-4,7-дигидропиридино-[2,3-*b*]пиридин (10). Смесь 1.91 г (5 ммоль) дигидропиридина 9с и 0.28 г (5 ммоль) гидроксида калия в 20 мл этанола кратковременно нагревают до растворения, перемешивают 3 ч при комнатной температуре и в течение 30 мин добавляют 20 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 50 мл воды и 10 мл этанола. Получают 1.22 г (64%) соединения 10. Т.пл. 216—218 °С. ИК спектр: 1662, 1702 (C=O), 2228 (C ≡ N), 3168, 3324, 3420 см⁻¹ (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): 1.14 (3H, т, CH₂CH₃); 2.33 (3H, с, 6-CH₃); 3.93 (2H, кв, CH₂CH₃); 5.12 (1H,

с, 4-Н); 6.32 и 6.52 (4Н, уш. с и уш. с, CONH₂ и 3-NH₂); 7.46 и 7.72 (4Н, д и д, 4-C₆H₄); 9.85 м. д. (1Н, с, NH). Найдено, %: С 59.44; Н 4.69; N 14.52; S 8.29. С₁₉H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 59.67; Н 4.74; N 14.65; S 8.39.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. P. Litvinov, *Phosph. and Sulfur.*, 4, 139 (1993).
2. A. Krauze, R. Verhe, G. Duburs, *Latv. kim. zurn.*, N 1—2, 94 (1996).
3. А. А. Краузе, Р. О. Витолина, Г. В. Зариньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, А. А. Кименис, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, 19, № 5, 540 (1985).
4. А. А. Краузе, Р. О. Витолина, М. Р. Романова, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, 22, № 5, 548 (1988).
5. А. А. Краузе, А. Г. Одынец, А. А. Веррева, С. К. Германе, А. Н. Кожухов, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, 25, № 7, 40 (1991).
6. И. Э. Кируле, А. А. Краузе, А. Х. Велена, Д. Ю. Антипова, Г. Я. Арницане, И. А. Вуцина, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, 26, № 11/12, 59 (1992).
7. А. А. Краузе, Р. О. Витолина, М. Р. Романова, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, 22, № 8, 955 (1988).
8. R. S. Atwal, G. C. Rovnyak, J. Schwartz, J. Moreland, A. Hedberg, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, D. M. Floyd, *J. Med. Chem.*, 33, 1510 (1990).
9. I. Adachi, T. Jamamori, I. Hiramatsu, K. Sakai, Sh. Mihara, M. Kawakami, M. Masui, O. Uno, M. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 4389 (1988).
10. M. Ueda, S. Matsamura, M. Masui, E. Matsuura, O. Uno, M. Kawakami, M. Ninomiya, I. Adachi, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 43 (II), 1270 (1993).
11. A. Krauze, J. Popelis, G. Duburs, *Tetrahedron*, 54, 9161 (1998).
12. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, И. В. Дипан, Г. Я. Дубур, *ХГС*, № 1, 95 (1985).
13. J. Kuthan, P. Neswadba, Z. Donnerova, P. Trska, *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, 42, 2152 (1977).

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006
e-mail: krauze@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 19.04.99