

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

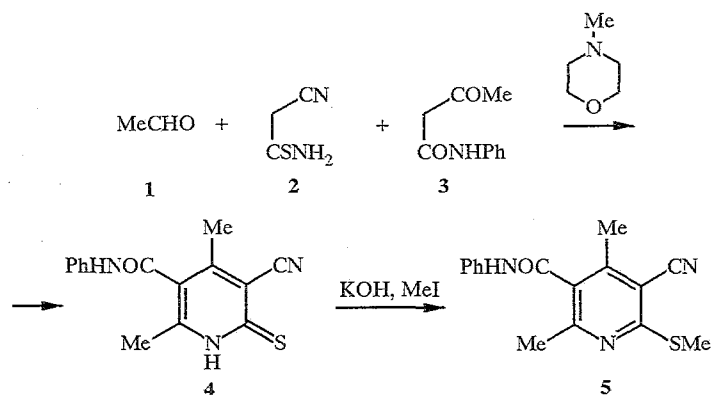
**УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ
2-АЛКИЛТИО-4,6-ДИМЕТИЛ-5-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ-3-
ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ**

При последовательном взаимодействии ацетальдегида с цианотиоацетамидом, ацетоацетанилидом, α-хлорацетамидом или фенацилбромидом в присутствии пиперидина получены замещенные 2-алкилтио-2,6-диметил-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридины.

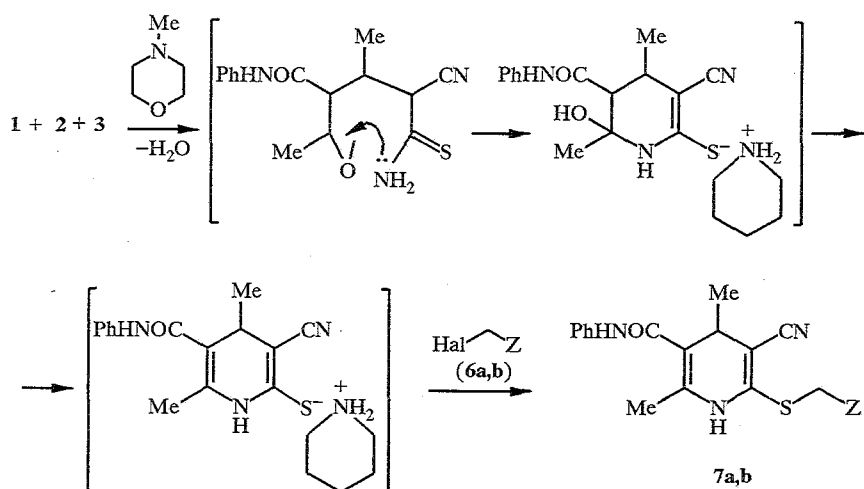
Ключевые слова: ацетальдегид, ацетоацетальдегид, замещенные 3-цианопиридин-2(1H)-тионы, тиено[2,3-b]пиридин, 3-циано-1,4-дигидропиридин, цианотиоацетамид, многокомпонентная конденсация.

Конденсация анилада ацетоуксусной кислоты, пропионового альдегида и цианотиоацетамида в присутствии N-метилморфолина приводит к образованию 6-метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-этилпиридин-2(1H)-тиона, алкилирующегося в основной среде с образованием соответствующих замещенных 2-пиридилсульфидов [1]. Отмечено также различное влияние органических оснований (N-метилморфолина и пиперидина) на взаимодействие тиенилметиленицианотиоацетамида с 2-ацетоацетотолуидом, приводящее к замещенным ди- или тетрагидро-3-цианопиридин-2-тиолатам [2]. В литературе, однако, отсутствуют сведения о получении гидрированных 4-алкил-3-цианопиридин-2(1H)-тионов, содержащих амидную группировку, и их производных, являющихся потенциальными биологически активными соединениями [3—5]. В настоящей работе предложен один из вариантов решения указанной проблемы.

Нами установлено, что взаимодействие ацетальдегида (1) с цианотиоацетамидом (2) и ацетоацетанилидом (3) в этаноле при 20 °С в присутствии избытка N-метилморфолина протекает аналогично реакции, описанной в работе [1], при этом получен тион 4, алкилирование которого иодистым метилом приводит к сульфиду 5.

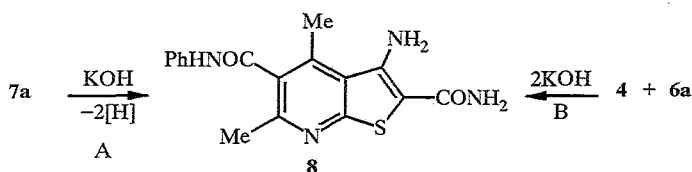


При проведении реакции в аналогичных условиях, но в присутствии избытка пиперидина с последующей обработкой реакционной смеси галогенидами 6 получены 3-циано-1,4-дигидропиридины 7 с выходом до 82%. Это можно объяснить тем, что промежуточно образующиеся пиперидиниевые соли, по-видимому, более стабильны, чем N-метилморфолиниевые, которые в процессе реакции окисляются с образованием 3-цианопиридина 5.



ИК спектры соединений 7 содержат характерные полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы при 2190—2197 см⁻¹, а в их спектрах ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов дигидропиридинового фрагмента и группы 4-Ме в области 8.87—9.70 (1H, с, NH), 3.51—3.57 [1H, к, С(4)H] и 1.05 м. д. (3H, д, 4-Ме), групп PhNHCO, 6-Ме и SCH₂Z — в соответствующих областях (см. экспериментальную часть).

Дигидропиридилсульфид 7a в основной среде циклизуется в тиено[2,3-*b*]пиридин 8, полученный также независимым способом из тиона 4 и α-хлорацетамида 6a в присутствии двухкратного избытка KOH.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборах Bruker AC-300 (300, 13 МГц) (соединения 4, 5, 7) и Bruker WP-100 SY (100 МГц) (соединения 7a,b) в ДМСО-d₆ (внутренний стандарт ТМС). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент ацетон—гексан, 3 : 5).

4,6-Диметил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (4). Смесь 0,56 г (10 ммоль) ацетальдегида 1, 1 г (10 ммоль) цианогиоацетамида 2, 1,17 г (10 ммоль) анилида 3 и 1,5 мл (15 ммоль) *N*-метилморфолина в 15 мл этанола при 20 °С перемешивают 4 ч, после чего оставляют на 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают 2,24 г (79%) тиона 4. Т. пл. 311—313 °С (субл.) (AcOH). ИК спектр: 3150—3300 (2NH), 2220 (CN), 1590, 1650 см⁻¹ (C=O). Спектр ЯМР ¹H: 2.40 (6H, с, 2Me); 7.18 т, 7.30 т, 7.64 д (5H, Ph); 10.38 (1H, с, CONH); 14.10 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 63.40; Н 4.73; N 15.01; S 11.15. С₁₅H₁₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 63.58; Н 4.62; N 14.83; S 11.32.

4,6-Диметил-2-метилтио-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин (5). К суспензии 1,42 г (5 ммоль) тиона 4 в 15 мл этанола при перемешивании добавляют 2,8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора KOH, через 1 мин — 0,3 мл (5 ммоль) метилиодида. Через 1 ч осадок отфильтровывают,

промывают этанолом и гексаном. Получают 1.35 г (91%) соединения 5. Т. пл. 187—189 °С (этанол). ИК спектр: 3165—3330 (NH), 2220 (CN), 1610, 1650 cm^{-1} (C=O). Спектр ЯМР ^1H : 2.45 с и 2.57 с (6H, 2Me); 2.64 (3H, с, SMe); 7.10 т, 7.33 т, 7.68 д (5H, Ph); 10.37 м. д. (1H, с, CONH). Найдено, %: С 64.44; Н 5.20; N 13.95; S 10.61. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.62; Н 5.08; N 14.13; S 10.78.

2-Алкилтио-4,6-диметил-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидропиридины (7a,b). Смесь 0.56 мл (10 ммоль) альдегида 1, 1 г (10 ммоль) цианотиоацетамида 2, 1.17 г (10 ммоль) анилида 3 и 1.48 мл (15 ммоль) пиперидина в 20 мл этанола при 20 °С перемешивают 3 ч, после чего добавляют 10 ммоль соответствующего галогенида 6a,b. Через 1 ч осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном.

Соединение 7a: выход 2.64 г (77%), т. пл. 235—237 °С (этанол). ИК спектр: 3150—3240, 3360 (2NH, NH₂), 2190 (CN), 1630, 1655, 1715 cm^{-1} (2C=O). Спектр ЯМР ^1H : 1.05 (3H, д, 4-Me); 1.97 (3H, с, 6-Me); 3.57 (1H, к, C₍₄₎H); 3.64 (2H, с, SCH₂); 7.02 т, 7.29 т, 7.58 д (5H, Ph); 7.55 с и 7.85 с (2H, CONH₂); 9.70 м. д. (2H, с, NH и CONH). Найдено, %: С 59.44; Н 5.46; N 16.22; S 9.28. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.63; Н 5.30; N 16.36; S 9.36.

Соединение 7b: выход 3.31 г (82%), т. пл. 202—204 °С (этанол). ИК спектр: 3300—3375 (2NH), 2197 (CN), 1605, 1637, 1670 cm^{-1} (2C=O). Спектр ЯМР ^1H : 1.05 (3H, д, 4-Me); 1.94 (3H, с, 6-Me); 3.51 (1H, к, C₍₄₎H); 4.71 (2H, с, SCH₂); 7.02 т, 7.29 т, 7.62 м, 7.99 д (10H, 2Ph); 8.87 (1H, с, NH); 9.79 м. д. (1H, с, CONH). Найдено, %: С 68.58; Н 5.42; N 10.23; S 8.12. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 68.46; Н 5.25; N 10.41; S 7.95.

3-Амино-2-карбамоил-4,6-диметил-5-фенилкарбамоилтиено[2,3-*b*]пиридин (8). А. К раствору 1.71 г (5 ммоль) дигидропиридина 7a в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН и перемешивают 3 ч, разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок. Промывают этанолом и гексаном. Получают 1.14 (67%) соединения 8, т. пл. 259—261 °С (ДМФА). ИК спектр: 3150—3360 (NH, 2NH₂), 1570, 1620, 1680 cm^{-1} (2C=O). Спектр ЯМР ^1H : 2.55 с и 2.73 с (6H, Me); 6.80 (2H, с, NH₂); 6.95 (2H, с, CONH₂); 7.09 т, 7.30 т, 7.70 д (5H, Ph); 10.38 м. д. (1H, с, CONH). Найдено, %: С 59.81; Н 4.55; N 16.68; S 9.54. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.98; Н 4.74; N 16.46; S 9.42.

Б. К суспензии 1.42 г (5 ммоль) тиона 4 в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 2.8 мл (5 ммоль) α -хлорацетамида 6a. Реакционную смесь перемешивают еще 3 ч, после чего вновь добавляют 2.8 мл 10% водного раствора КОН, продолжая перемешивание 1 ч, а затем разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок отделяют, промывают последовательно водой, этанолом и гексаном. Получают 1.23 г (72%) соединения 8, идентичного по т. пл. и ИК спектру продукту, синтезированному по методу А.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-32965).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, № 9, 1232 (1996).
2. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *ХГС*, № 10, 1381 (1998).
3. 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).
4. K. Peseke, S. J. Quincoces, R. M. Bartroli Rivas, DDR Pat. 269849; *Chem. Abstr.*, 112, 138916 (1990).
5. D. L. Bunning, W. G. Etkorn, W. M. Hayden, G. G. Harkreader, J. J. Kurkland, Liu Waichi, E. Vera-Castenda, US Pat. 4999452; *Chem. Abstr.*, 114, 62970 (1991).

Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко, Луганск 348011, Украина

Поступило в редакцию 04.12.98

^aИнститут органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913, Россия
e-mail: vpl@carc.ioc.ac.ru