

В. Л. Иванов, В. А. Артемов, А. М. Шестопалов,
В. П. Литвинов

4-БРОМЭТИЛКРОТОНАТ В СИНТЕЗЕ ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ

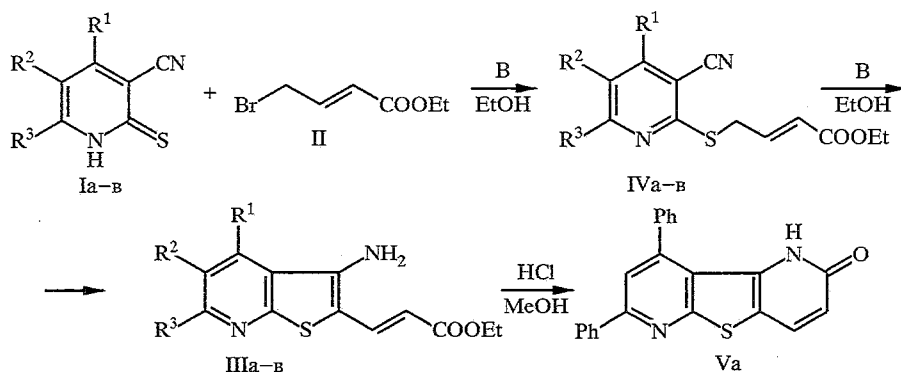
Показана принципиальная возможность синтеза пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридин-2(1H)-онон на основе 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и 4-бромэтилкротоната.

Замещенные пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридин-2(1H)-оны представляют интерес как соединения, потенциально обладающие широким спектром биологической активности. Описано несколько методов построения пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридиновой системы. Первый заключается в замыкании пиридинового кольца в результате взаимодействия 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина с ацеталем малонового диальдегида [1]; во втором используется реакция 2-ацил-3-амино[2,3-*d*]пиридина с этилортоформиатом или диэтилацеталем диметилформамида [2]; третий метод заключается в каскадной гетероциклизации на основе 3-цианопиридинтионов и 2-бром-1-арилэтиленмалонитрила и приводит к функционально замещенным пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридинам [3]. Пути получения производных, содержащих пиридин-2(1H)-ононовый фрагмент, до настоящего времени не известны.

В данной работе показана принципиальная возможность синтеза таких соединений на основе доступных реагентов — 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и 4-бромэтилкротоната. Этот метод является развитием стратегии построения гетероциклических систем на основе каскадных реакций, которые ранее применялись в синтезе пиридопиридинон, пиридопиридинон, тиенопиридинон и тиазолопиридинон [3—6].

Замещенные 3-цианопиридин-2(1H)-тионы (Ia—в) реагируют в основных условиях с 4-бромэтилкротонатом (II) с образованием 3-амино-2-(2-карбэтоксвинил)тиено[2,3-*b*]пиридинон (IIIa—в).

Механизм образования соединений III можно представить как последовательно протекающие алкилирование по атому серы и реакцию Торпа—Циглера, приводящую к образованию тиофенового цикла.



I, III, IV, V a $R^1 = R^3 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$; б $R^1 = R^3 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; в $R^2R^3 = (\text{CH}_2)_3$, $R^1 = \text{H}$

Характеристики соединений III, IV, Va

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}, ^\circ C$	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ПМР, ДМСО- D_6 , δ , м. д., КССВ, Гц	Выход, %
		C	H	N				
IIIa	$C_{24}H_{20}N_2O_2S$	<u>71,85</u> 71,98	<u>5,14</u> 5,03	<u>6,72</u> 6,99	240	3375 (NH); 1690 (C=O); 1600, 1536	1,22 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 4,14 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3); 5,40 (2H, уш. с, NH_2); 5,80 (1H, д, $J = 15$, $CHCO_2Et$); 7,40...7,62 (8H, м, <i>o</i> - <i>m</i> -, <i>p</i> - H_{4-Ph} и <i>m</i> -, <i>p</i> - H_{6-Ph}); 7,74 (1H, с, 5-H); 8,15 (1H, д, $J = 15$, $CHCHCO_2Et$); 8,20...8,25 (2H, м, <i>o</i> - H_{6-Ph})	56, 81*
IIIб	$C_{14}H_{16}N_2O_2S$	<u>60,90</u> 60,85	<u>5,71</u> 5,84	<u>10,30</u> 10,14	238...241 возг.	3245 (NH); 1671 (C=O); 1643, 1596, 1548	1,26 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 2,48 (3H, с, 6- CH_3); 2,71 (3H, с, 4- CH_3); 4,18 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3); 5,70 (1H, д, $J = 15$, $CHCO_2Et$); 6,09 (2H, уш. с, NH_2); 6,96 (1H, с, 5-H); 8,23 (1H, д, $J = 15$, $CHCHCO_2Et$)	52, 79*
IIIв	$C_{15}H_{16}N_2O_2S$	<u>62,38</u> 62,48	<u>5,41</u> 5,59	<u>9,84</u> 9,71	229...231	3010 (NH); 1702 (C=O); 1609, 1479	1,22 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 2,12 (2H, к, $J = 8,6$ - CH_2); 2,47...2,53 (4H, м, 5- и 7- CH_2); 4,16 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3); 5,62 (1H, д, $J = 15$, $CHCO_2Et$); 6,61 (2H, уш. с, NH_2); 8,00 (1H, с, 5-H); 8,16 (1H, д, $J = 15$, $CHCHCO_2Et$)	58, 77*
IVa	$C_{24}H_{20}N_2O_2S$	<u>71,71</u> 71,98	<u>5,06</u> 5,03	<u>7,14</u> 6,99	119...120	2221 (CN); 1728 (C=O); 1655, 1578, 1532	1,20 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 4,11 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3); 4,29 (2H, д, $J = 8$, SCH_2); 6,18 (1H, д, $J = 15$, $CHCO_2Et$); 7,03 (1H, д, т, $J' = 15$, $J'' = 8$, $CHCHCO_2Et$); 7,50...7,63 (6H, м, <i>m</i> -, <i>p</i> - H_{4-} и 6- Ph); 7,75 (2H, м, <i>o</i> - H_{4-Ph}); 7,91 (1H, с, 5-H); 8,27 (2H, м, <i>o</i> - H_{6-Ph})	91
IVб	$C_{14}H_{16}N_2O_2S$	<u>60,74</u> 60,85	<u>5,61</u> 5,84	<u>10,35</u> 10,14	81...83	2221 (CN); 1725 (C=O); 1620, 1587	1,20 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 2,37 (3H, с, 4- CH_3); 2,43 (3H, с, 6- CH_3); 4,03...4,18 (4H, м, CH_2CH_3 и SCH_2); 6,10 (1H, д, $J = 15$, $CHCO_2Et$); 6,87 (1H, д, т, $J' = 15$, $J'' = 8$, $CHCHCO_2Et$); 7,13 (1H, с, 5-H)	87
Vв	$C_{15}H_{16}N_2O_2S$	<u>62,72</u> 62,48	<u>5,52</u> 5,59	<u>9,65</u> 9,71	95...96	2222 (CN); 1710 (C=O); 1678, 1450	1,20 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 2,08 (2H, кв, $J = 8$, 6- CH_2); 2,88 (2H, д, 5- CH_2); 2,97 (2H, д, 7- CH_2); 4,01...4,15 (4H, м, CH_2CH_3 и SCH_2); 6,07 (1H, д, $J = 15$, $CHCO_2Et$); 6,87 (1H, д, т, $J' = 15$, $J'' = 8$, $CHCHCO_2Et$); 8,02 (1H, с, 8-H)	93
Va	$C_{22}H_{14}N_2OS$	<u>74,49</u> 74,55	<u>4,10</u> 3,99	<u>7,76</u> 7,90	>270	1670 (C=O); 1554	6,79 (1H, д, $J = 9$, 3-H); 7,47...7,62 (6H, м, <i>m</i> -, <i>p</i> -H и <i>p</i> - H_{4-} и 6- Ph); 7,20...7,30 (2H, м, <i>o</i> - H_{9-Ph}); 7,90 (1H, с, 8-H); 8,19...8,31 (3H, м, <i>o</i> - H_{7-Ph} и 4-H)	33

* Выход по методу Б.

Указанные процессы проходят в сходных условиях, что позволяет получать тиенопиридины IIIa—в в одну стадию. Однако при промежуточном выделении продуктов алкилирования (IVa—в) выход тиенопиридинов III выше. Фрагмент кротоновой кислоты в соединениях IIIa—в содержит двойную связь в *транс*-форме, поэтому спонтанная циклизация в основных условиях, приводящая к образованию пиридинового цикла, невозможна. В кислых условиях удалось достичь образования трехannelированного продукта с умеренным выходом в случае использования 3-амино-4,6-дифенил-6-(2-карбоэтоксивинил)тиено[2,3-*b*]пиридина IIIa. По-видимому, процесс образования пиридинового цикла протекает как последовательное присоединение хлороводорода по двойной связи, замыкание пиперидинового цикла и последующая ароматизация, приводящая к образованию пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридин-2(1H)-она (Va).

Идентификация полученных соединений проведена с помощью ПМР, ИК спектров и элементного анализа. Характеристики соединений IIIa—в, IVa—в и Va представлены в таблице.

В ИК спектрах моноциклических продуктов IVa—в имеются сигналы групп CN при 2221...2222 см⁻¹, а также карбонильных групп при 1710...1729 см⁻¹. В спектрах соединений IIIa—в сигналы группы CN отсутствуют, а карбонильный фрагмент проявляется в более длинноволновой области при 1671...1702 см⁻¹. В спектре пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридин-2(1H)-она Va наблюдается сигнал группы C=O при 1670 см⁻¹.

В спектрах ПМР соединений IIIa—в и IVa—в КССВ протонов кротонового фрагмента составляет 15 Гц, что указывает на их *транс*-расположение. У пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридин-2(1H)-она Va сигналы протонов енонового фрагмента имеют вид АВ системы в более слабом поле с КССВ, равной 8 Гц. Это свидетельствует о *цис*-расположении указанных протонов. Отсутствие сигналов карбоэтоксильной группы, а также данные элементного анализа позволяют приписать соединению Va структуру, содержащую пиридин-2(1H)-оновый цикл.

Таким образом, нами показана принципиальная возможность получения пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридин-2(1H)-онов — перспективных соединений в синтезе биологически активных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на столике Кофлера; ИК спектры снимали на приборе Specord-M80 в таблетках KBr; спектры ПМР — на приборе Bruker AC-200 (200 МГц) в растворах ДМСО-*d*₆. Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Perkin-Elmer C, H, N-analyser. Соединения Ia—в были получены по стандартным методикам [7]. Выходы и характеристики соединений III, IV, V приведены в таблице.

2-(3-Карбоэтоксипропенил-2-тио)-3-цианопиридины (IVa—в). К суспензии 2 ммоль 3-цианопиридин-2(1H)-тиона в 15 мл этанола добавляют 2 ммоль КОН в виде 10% водного раствора. Смесь нагревают до полной ее гомогенизации. Через 5 мин добавляют 2,1 ммоль 4-бромэтилкротоната и реакционную массу выдерживают 5 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок продукта IV отфильтровывают, промывают небольшим количеством этанола, гексаном и сушат на воздухе.

3-Амино-6-(2-карбоэтоксивинил)тиено[2,3-*b*]пиридины (IIIa—в). А. К суспензии 2 ммоль 3-цианопиридин-2(1H)-тиона I в 15 мл этанола добавляют 2 ммоль КОН в виде 10% водного раствора. Смесь нагревают до полной ее гомогенизации и через 5 мин добавляют 2,1 ммоль 4-бромэтилкротоната, а через 30 мин 2 ммоль этилата натрия в виде спиртового раствора. Выпавший осадок продукта III отфильтровывают, промывают небольшим количеством этанола, гексаном и сушат на воздухе.

Б. К раствору 1 ммоль 2-тио(3-карбоэтоксипропенил-2)-3-цианопиридина IV в 15 ммоль горячего этанола добавляют 1 ммоль этилата натрия в виде спиртового раствора. Выпавший осадок продукта III отфильтровывают, промывают небольшим количеством этанола, гексаном и сушат на воздухе.

7,9-Дифенилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиридин-2(1H)-он (Va). Суспензию тиенопиридина IIIa кипятят 8 ч в метаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. Далее нейтрализуют 10% раствором соды (рН 7). Выпавший осадок продукта Va отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном, сушат на воздухе.

Работа выполнена в рамках Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 96-03-32012a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klemm L. H., Zell R., Barnish J. T., Klemm R. A., Klopfenstein C. E., McCoy D. R. // J. Heterocycl. Chem. — 1970. — Vol. 7. — P. 373.
2. Dunn A. D., Norrie R. // J. prakt. Chem./ Chem. — Ztg. — 1992. — Bd 334. — S. 483.
3. Иванов В. Л., Артемов В. А., Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Нестеров В. Н., Стручков Ю. Т., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 1. — С. 115.
4. Иванов В. Л., Артемов В. А., Шестопалов А. М., Нестеров В. Н., Стручков Ю. Т., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 3. — С. 413.
5. Артемов В. А., Иванов В. Л., Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 553.
6. Artyomov V. A., Rodinovskaya L. A., Shestopalov A. M., Litvinov V. P. // Tetrahedron. — 1995. — Vol. 52. — P. 1011.
7. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Senning A. // Sulfur Reports. — 1992. — Vol. 13. — P. 1.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119913,
Россия

Поступило в редакцию 08.04.97

e-mail: vpl@casr.ioc.ac.ru
