

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

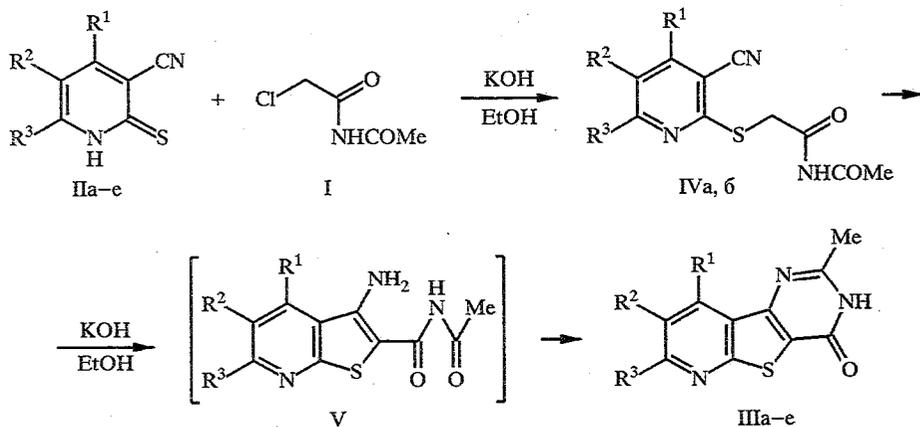
**N-АЦЕТИЛХЛОРАЦЕТАМИД В СИНТЕЗЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ
ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНОВ**

3-Цианопиримидин-2(1H)-тионы реагируют с N-ацетилхлорацетамидом в спирте в присутствии KOH с образованием пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онов.

Функционально замещенные пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидиноны представляют интерес как соединения, потенциально обладающие широким спектром биологической активности. Известные методы получения таких соединений включают взаимодействие 3-амино-2-цианотиенопиримидинов с ацетонитрилом в присутствии HCl в диоксане [1], ацилирование 3-амино-2-этоксикарбонилтиенопиримидинов уксусным ангидридом с последующей обработкой NH₃ [2], взаимодействие 3-амино-2-карбамоилтиенопиримидинов с уксусным ангидридом [3—5] или триэтилортоформиатом [6], а также ацилирование 3-аминотиенопиримидин-2-карбоновой кислоты с последующим взаимодействием образующегося пиридо[3',2':4,5]тиенооксазинона с NH₃ [6]. Такие методы, осуществляемые в несколько стадий, характеризуются жесткостью условий и не всегда высокими выходами. Кроме того, с помощью этих методов невозможно получить соединения с конденсированными карбоциклическими фрагментами, содержащими нечетное число атомов углерода [5].

Нами предложен новый, удобный метод региоселективного синтеза функционально замещенных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онов на основе N-ацетилхлорацетамида (I) и 3-циано-2(1H)-пиримидинонов (IIa—e), позволяющий избежать указанных недостатков.

N-Ацетилхлорацетамид I может быть получен ацилированием хлорацетамида уксусным ангидридом в присутствии ацетилхлорида [7], реакцией хлорацетонитрила с ледяной уксусной кислотой [8], взаимодействием ацетамида с хлорацетамидом в присутствии HCl [8], а также реакцией ацетамида с хлорацетилхлоридом [9].



II, III, IV a R¹ = CF₃, R² = H, R³ = Ph; б R¹ = R³ = Ph, R² = H; в R¹ = R² = H, R³ = Me;
г R¹ = R³ = Me, R² = H; д R¹ = H, R²R³ = (CH₂)₆; e R¹ = H, R²R³ = (CH₂)₃

Выходы и характеристики соединений III, IV

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | T _{пл} , °C | ИК спектр, ν , см ⁻¹ | Спектр ¹ H ПМР, δ , м. д. (J, Гц) | Выход, % (метод) |
|------------|---|----------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|---|--|---------------------|
| | | C | H | N | | | | |
| IIIa | C ₁₇ H ₁₀ F ₃ N ₃ SO | <u>56.20</u> 56,51 | <u>2.64</u> 2,79 | <u>11.72</u> 11,63 | >280 | 2840, 1669 (C=O), 1607, 1583, 1555 | 2,49 (3H, с, CH ₃); 7,57 (3H, м, <i>m</i> -H _{Ph} и <i>p</i> -H _{Ph}); 8,27 (2H, м, <i>o</i> -H _{Ph}); 8,38 (1H, с, 8-H) | 69 (A), 81 (B) |
| IIIб | C ₂₂ H ₁₅ N ₃ SO | <u>71.34</u> 71,52 | <u>4.11</u> 4,09 | <u>11.30</u> 11,37 | >280 | 2978, 1632 (C=O), 1588, 1575, 1543, 1522 | 2,22 (3H, с, CH ₃); 7,52 (6H, м, <i>m</i> -H _{Ph} и <i>p</i> -H _{Ph}); 8,27 (4H, м, <i>o</i> -H _{Ph}); 7,98 (1H, с, 8-H) | 72 (A), 79 (B) |
| IIIв | C ₁₁ H ₉ N ₃ SO | <u>57.38</u> 57,13 | <u>3.91</u> 3,92 | <u>18.31</u> 18,17 | >280 | 2834, 1660 (C=O), 1560, 1561, 1506 | 2,45 (3H, с, 2-CH ₃); 2,65 (3H, с, 7-CH ₃); 7,49 и 8,42 (2H, АВ, J = 7, 8-H и 9-H) | 69 |
| IIIг | C ₁₂ H ₁₁ N ₃ SO | <u>58.71</u> 58,76 | <u>4.36</u> 4,52 | <u>17.29</u> 17,13 | >280 | 2852, 1666 (C=O), 1603, 1541, 1439 | 2,47 (3H, с, 2-CH ₃); 2,60 (3H, с, 7-CH ₃); 2,92 (3H, с, 9-CH ₃); 7,22 (1H, с, 8-H) | 71 |
| IIIд | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ SO | <u>64.34</u> 64,19 | <u>5.51</u> 5,72 | <u>13.95</u> 14,04 | >280 | 2921, 1665 (C=O), 1590, 1550, 1508 | 1,31 (4H, м, 9-CH ₂ и 10-CH ₂); 1,72 (4H, м, 8-CH ₂ и 11-CH ₂); 2,44 (3H, с, CH ₃); 2,92 (2H, м, 12-CH ₂); 3,06 (4H, м, 7-CH ₂); 8,28 (1H, с, 13-H) | 57 |
| IIIе | C ₁₃ H ₁₁ N ₃ SO | <u>60.92</u> 60,68 | <u>4.52</u> 4,31 | <u>16.45</u> 16,33 | >280 | 2855, 1668 (C=O), 1593 | 2,17 (2H, м, 8-CH ₂); 2,42 (3H, с, CH ₃); 3,06 (4H, м, 7-CH ₂ и 9-CH ₂); 8,29 (1H, с, 12-H) | 63 |
| IVa | C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ SO ₂ | <u>53.49</u> 53,82 | <u>3.20</u> 3,19 | <u>11.25</u> 11,08 | 207...208 | 2999, 2212 (CN), 1621 (C=O), 1601, 1560, 1536 | 2,15 (3H, с, CH ₃); 4,52 (2H, с, CH ₂); 7,57 (3H, м, <i>m</i> -H _{Ph} и <i>p</i> -H _{Ph}); 8,22 (3H, м, <i>o</i> -H _{Ph} и 8-H); 11,20 (1H, с, NH) | 94 |
| IVб | C ₂₂ H ₁₇ N ₃ SO ₂ | <u>67.94</u> 68,20 | <u>4.55</u> 4,42 | <u>10.92</u> 10,85 | 193...195 | 3042, 2210 (CN), 1650 (C=O), 1590, 1570 | 2,19 (3H, с, CH ₃); 4,50 (2H, с, CH ₂); 7,55 (6H, м, <i>m</i> -H _{Ph} и <i>p</i> -H _{Ph}); 7,74 (2H, м, <i>o</i> -H _{Ph}); 7,90 (1H, с, 8-H); 8,20 (2H, м, <i>o</i> -H ₉ -Ph); 11,05 (1H, с, NH) | 90 |

Ранее нами сообщалось о применении каскадных реакций в синтезе пиридоптиенопиридинов, пиридоптиенопиримидинов, тиенопиридинов и тиазолопиридинов [10—13]. В настоящей работе этот подход распространен на синтез пиридоптиенопиридинов.

3-Цианопиридин-2(1H)-тионы IIa—e реагируют с N-ацетилхлорацетамидом в спирте в присутствии KOH с образованием пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онов (IIIa—e). Механизм образования соединений III можно представить как последовательность стадий алкилирования по атому серы, реакции Торпа—Циглера, приводящей к замыканию тиофенового цикла и внутримолекулярной конденсации amino- и карбонильной групп с образованием пиримидинового цикла. В случае использования 4-трифторметил-6-фенилпиридинтиона IIa и 4,6-дифенилпиридинтиона IIб удастся выделить промежуточные продукты: 2-(N-ацетилкарбамоилтио)-3-цианопиридины (IVa,б). 3-Амино-2-(N-ацетилкарбамоил)тиено[2,3-b]пиридины (V), промежуточно образующиеся в ходе реакции, выделить не удастся, по-видимому, из-за быстро протекающей реакции циклизации, приводящей к образованию конечных трициклических продуктов.

Идентификация полученных соединений проведена с помощью ИК спектров, данных ПМР и элементного анализа. Выходы и характеристики соединений IIIa—e и IVa,б представлены в таблице.

В спектрах ПМР соединений IV проявляются сигналы метильных протонов ацетильного фрагмента при 2,15...2,19 и метиленового звена при 4,50...4,52 м. д. В случае трициклических соединений III сигналы метиленового звена отсутствуют, а сигналы метильной группы сдвигаются в слабое поле (2,42...2,49 м. д.). Исключение составляет производное дифенилпиридина IIIa, метильные протоны которого проявляются при 2,22 м. д.

В ИК спектрах моноциклических продуктов IV проявляются сигналы CN групп при 2210...2212, а также карбонильных групп при 1620...1650 см⁻¹. В спектрах трициклических соединений III сигналы цианогруппы отсутствуют. Полоса поглощения карбонильного фрагмента проявляется при 1632...1670 см⁻¹.

Таким образом, нами разработан новый, региоселективный метод синтеза функционально замещенных пиридоптиенопиримидин-4(3H)-онов на основе полифункционального реагента — N-ацетилхлорацетамида и 3-цианопиридин-2(1H)-тионов. Этот метод позволяет получать недоступные ранее соединения, содержащие нечетное число метиленовых групп в карбоциклическом фрагменте (например, IIIe).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на столике Кофлера; ИК спектры снимали на приборе Spresord-M80 в таблетках KBr; спектры ПМР — на приборе Bruker (200 МГц) в растворах ДМСО-*d*₆. Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Perkin-Elmer, C,H,N-analyser. Выходы и характеристики соединений III и IV приведены в таблице.

N-Ацетилхлорацетамид I был получен по методике, предложенной в работе [7].

2-(N-Ацетилкарбамоилтио)-3-цианопиридины (IVa,б). К раствору 2 ммоль пиридинтиона IIa,б в 20 мл спирта добавляют 2 ммоль KOH в виде 10% водного раствора, полученную смесь нагревают до 50 °С и через 2 мин добавляют 2 ммоль N-ацетилхлорацетамида I. Реакционную массу выдерживают при 50 °С 30 мин, охлаждают и высаживают продукт небольшим количеством воды. Осадок промывают смесью этанол—вода, 60 : 40, гексаном и сушат на воздухе.

Пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-оны (IIIa—e). А. К раствору 2 ммоль пиридинтиона IIa—e в 20 мл спирта добавляют 2 ммоль KOH в виде 10% водного раствора, нагревают до 50 °С и через 2 мин добавляют 2 ммоль N-ацетилхлорацетамида I. Полученную смесь выдерживают при 50 °С 30 мин, затем добавляют еще 2 ммоль KOH в виде 10% водного раствора. Далее реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 1,5 ч, охлаждают и добавляют к ней

разбавленную соляную кислоту до pH 7. Выпавший осадок продукта отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном и сушат на воздухе.

Б. Кипятят 1,5 ммоль 2-(N-ацетилкарбамоилтио)-3-цианопиридина IVa,б в этаноле с 1,5 ммоль КОН в виде 10% водного раствора в течение 1,5 ч. Далее реакционную массу охлаждают и добавляют разбавленную соляную кислоту до pH 7. Выпавший осадок продукта отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном и сушат на воздухе.

Работа выполнена в рамках Российского фонда фундаментальных исследований (грант N 96-03-32012a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dave K. G., Shishoo C. J., Devani M. B., Kalyanaraman R., Ananthan S., Ullas G. V., Bhadti V. S. // J. Heterocycl. Chem. — 1980. — Vol. 17. — P. 1497.
2. Шведов В. И., Сычева Т. П., Сакович Т. В. // ХГС. — 1979. — № 10. — С. 1336.
3. Tornetta B., Siracusa M. A., Ronsisvalle G., Guerrero F. // Gazz. chim. ital. — 1978. — Vol. 108. — P. 57.
4. Шестопалов А. М., Шаранин Ю. А. // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20. — С. 1991.
5. Родиновская Л. А., Белухина Е. В., Шестопалов А. М., Литвинов В. П. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1994. — № 3. — С. 489.
6. Peinador C., Ojea V., Quintela J. M. // J. Heterocycl. Chem. — 1992. — Vol. 29. — P. 1693.
7. Polya J. S., Spotswood T. M. // Rec. trav. chim. Pays-Bas. — 1948. — Vol. 67. — P. 927.
8. König W. // J. prakt. Chem. — 1904. — N 1. — S. 1.
9. Ger. Offen 2,226,934 / Hardy F. E., Speakman P. R. H. // С. А. — 1973. — Vol. 78. — 148925.
10. Artyomov V. A., Rodinovskaya L. A., Shestopalov A. M., Litvinov V. P. // Tetrahedron. — 1995. — Vol. 52. — P. 1011.
11. 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.
12. Иванов В. Л., Артемов В. А., Шестопалов А. М., Нестеров В. Н., Стручков Ю. Т., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 3. — С. 413.
13. Артемов В. А., Иванов В. Л., Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 553.

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

Поступило в редакцию 04.12.96