

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

НОВЫЙ УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ 6,9-ДИГИДРОПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*b*]ПИРИДИНОВ И 6,9-ДИГИДРОПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ

1,4-Дигидро-3-цианопиридинтиолаты-2 реагируют с 2-бром-1-(4-бромфенил)этилиденмалонитрилом или N-цианохлорацетамидином с образованием 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридинов или 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов соответственно.

Среди производных гидрированных пиридинов найдены вещества, обладающие различными видами биологической активности, в том числе кардиотоники [1]. Особый интерес представляют гидрированные пиридины, конденсированные с другими гетероциклами, которые объединяют в одной молекуле несколько полезных свойств. Бициклическим гидрированным системам было посвящено несколько работ [2—7], однако трициклические системы этого класса до сих пор описаны не были.

Нами разработан новый метод синтеза дигидропиридопиридинопиридинов и дигидропиридопиридинопиридинов на основе 1,4-дигидро-3-цианопиридин-2-тиолатов (I), 2-бром-1-(4-бромфенил)этилиденмалонитрила (II) и N-цианохлорацетамидина (III). Реагенты II и III имеют схожее пространственное и электронное строение: они содержат подвижный атом галогена, связанный с кислым метиленовым звеном; обуславливающая кислотность последнего акцепторная группа содержит в α -положении заместитель CN, способный к конденсации. Этим объясняется сходство механизма их взаимодействия с соединениями I, а также условий, в которых оно происходит. Однако имеются и определенные различия в поведении соединений II и III.

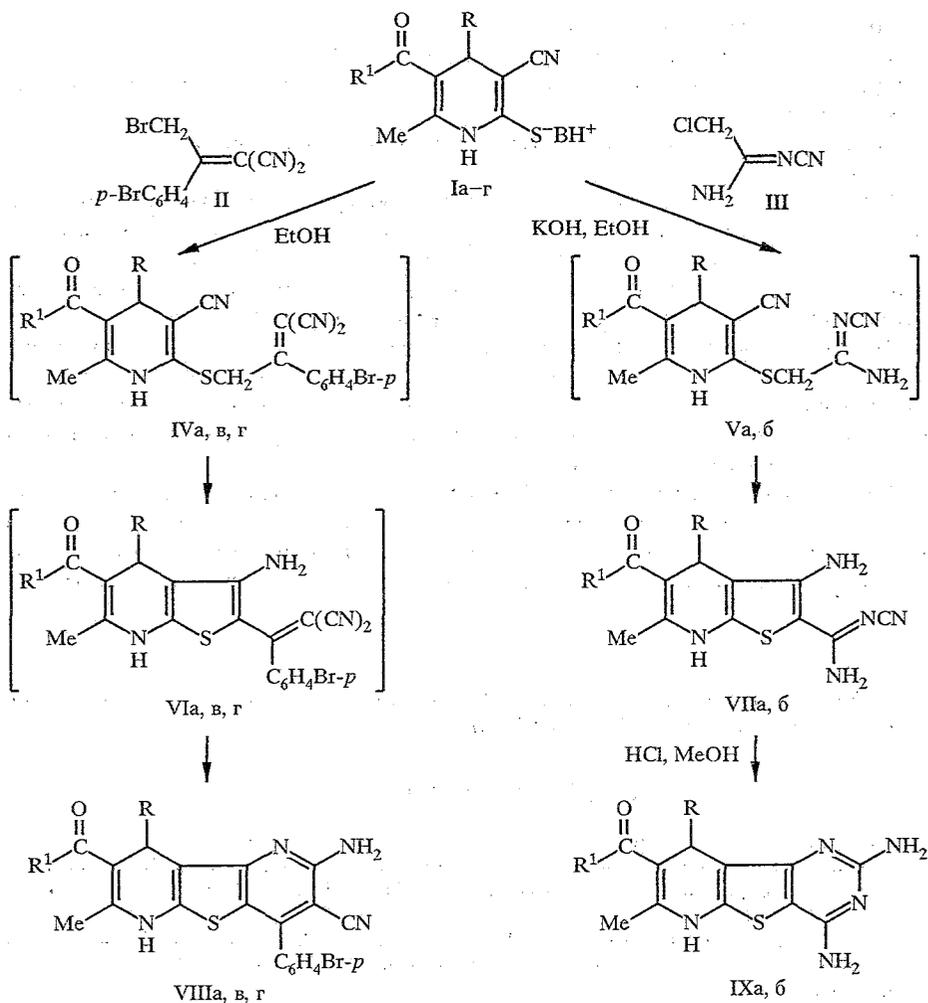
На первой стадии происходит региоселективное алкилирование дигидропиридинтиолатов I реагентами II и III по атому серы с образованием соединений IV и V соответственно. При использовании 2-бромэтилиденмалонитрила II эта реакция хорошо протекает непосредственно с пиперидиниевой солью I, а в случае N-цианохлорацетамидина III, атом галогена в котором менее активен в нуклеофильном замещении, для успешного проведения процесса необходимо перевести пиперидиниевую соль I в калиевую, что достигается добавлением к реакционной смеси KOH.

Замещение галогена на атом серы в соединениях II и III значительно повышает кислотность метиленового звена, что делает возможным конденсацию по Торпу—Циглеру в продуктах IV и V. Она протекает самопроизвольно в условиях реакции, поэтому выделить соединения IV и V не удастся. В результате указанной конденсации происходит замыкание тиофенового цикла с образованием дигидропиридинопиридинов VI и VII соответственно.

В соединениях VI и VII амино- и цианогруппы расположены благоприятно для замыкания шестичленного цикла, которое, как было показано нами ранее [8], может катализироваться и кислотой, и основанием. В случае производных малонитрила циклизация происходит самопроизвольно в условиях реакции и получить соединение VI не удастся — из реакционной смеси сразу выделяются конечные 6,9-дигидропиридо-

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Тпл, °С	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			ИК спектр, см ⁻¹	Спектр ПМР, ДМСО- <i>d</i> ₆ , м. д., КССВ (<i>J</i>), Гц	Выход, %
			С	Н	N			
VIa	276	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	<u>58,44</u> 58,38	<u>5,09</u> 5,14	17,23 17,02	3428, 3302, 3207 (NH), 2184, 2153 (CN), 1697 (C=O), 1645 (C=N)	1,15 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH ₂ CH ₃), 2,25 (3H, с, 6-CH ₃), 3,66 (3H, с, OCH ₃), 3,93 (2H, к, <i>J</i> = 7, CH ₂ CH ₃), 4,95 (1H, с, 4-H), 6,74 и 7,16 (4H, AA'BB', H _{Ar}), 6,75 (2H, с, 3-NH ₂), 7,34 (2H, с, NH ₂ амидиновая), 9,95 (1H, с, 7-NH)	99
VIIб	196...197	C ₁₈ H ₁₆ FN ₅ OS	<u>58,39</u> 58,52	<u>4,38</u> 4,37	<u>19,20</u> 18,96	3452, 3324, 3180 (NH), 2178, 2138 (CN), 1668 (C=O), 1608 (C=N)	2,12 (3H, с, 6-CH ₃), 2,31 (3H, с, COCH ₃), 5,17 (1H, с, 4-H), 6,98 (2H, с, 3-NH ₂), 7,05 (2H, т, <i>J</i> = 9, 3,5-H _{Ar}), 7,32 (2H, д, <i>J</i> ₁ = 9, <i>J</i> ₂ = 5,5, 2,6-H _{Ar}), 7,39 (2H, с, NH ₂ амидиновая), 10,07 (1H, с, 7-NH)	81
VIa'	208...209	C ₂₈ H ₂₃ BrN ₄ O ₃ S	<u>58,52</u> 58,44	<u>4,10</u> 4,03	<u>9,65</u> 9,74	3460, 3322 (NH), 2210 (CN), 1690 (C=O), 1625 (C=N)	1,20 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH ₂ CH ₃), 2,40 (3H, с, 7-CH ₃), 3,69 (3H, с, OCH ₃), 4,05 (2H, к, <i>J</i> = 7, CH ₂ CH ₃), 5,32 (1H, с, 9-H), 6,70 (2H, с, 2-NH ₂), 6,76 и 7,27 (4H, AA'BB', H-9 _{Ar}), 7,56 и 7,82 (4H, AA'BB', H _{4-Ar}), 10,21 (1H, с, 6-NH)	82
VIIв	210...212	C ₂₆ H ₁₈ BrN ₅ O ₃ S	<u>55,68</u> 55,72	<u>3,33</u> 3,24	<u>12,65</u> 12,50	3480, 3380 (NH), 2210 (CN), 1645 (C=O), 1604 (C=N), 1533 (NO ₂)	2,15 (3H, с, 7-CH ₃), 2,37 (3H, с, COCH ₃), 6,01 (2H, с, 2-NH ₂), 6,34 (1H, с, 9-H), 7,37 (1H, д. д. д, <i>J</i> ₁ = 8,4, <i>J</i> ₂ = 6,7, <i>J</i> ₃ = 2,1, 4'-H 9 _{Ar}), 7,50 и 7,75 (4H, AA'BB', 4 _{Ar}), 7,54...7,69 (2H, м, 5',6'-H _{9-Ar}), 7,85 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 8,4, <i>J</i> ₂ = 1, 3'-H _{9-Ar}), 13,5 (1H, уш. с, 6-NH)	41
VIIг	270	C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O ₂ S ₂	<u>54,51</u> 54,45	<u>3,42</u> 3,47	<u>10,02</u> 10,16	3450, 3290 (NH), 2210 (CN), 1680 (C=O), 1620 (C=N)	1,20 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH ₂ CH ₃), 2,38 (3H, с, 7-CH ₃), 4,09 (2H, к, <i>J</i> = 7, CH ₂ CH ₃), 5,65 (1H, с, 9-H), 6,78 (2H, с, 2-NH ₂), 6,83 (2H, м, 3',4'-H _{9-тиенил}), 7,19 (1H, д, <i>J</i> = 5, 5'-H _{9-тиенил}), 7,56 и 7,80 (4H, AA'BB', H _{4-Ar}), 10,33 (1H, с, 6-NH)	55
IXa	185...186	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	<u>58,31</u> 58,38	<u>5,22</u> 5,14	<u>17,16</u> 17,02	3480, 3350 (NH), 1695 (C=O), 1610 (C=N)	1,15 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH ₂ CH ₃), 2,32 (3H, с, 7-CH ₃), 3,65 (3H, с, OCH ₃), 4,01 (2H, к, <i>J</i> = 7, CH ₂ CH ₃), 5,19 (1H, с, 9-H), 5,70 (2H, с, 2-NH ₂), 6,50 (2H, с, 4-NH ₂), 6,73 и 7,16 (4H, AA'BB', H _{Ar}), 9,89 (1H, с, 6-NH)	67
IXб	216...217	C ₁₈ H ₁₆ FN ₅ OS	<u>58,48</u> 58,52	<u>4,33</u> 4,37	<u>19,15</u> 18,96	3324, 3210 (NH), 1652 (C=O), 1600 (C=N)	2,08 (3H, с, 7-CH ₃), 2,38 (3H, с, COCH ₃), 5,32 (1H, с, 9-H), 5,80 (2H, с, 2-NH ₂), 6,57 (2H, с, 4-NH ₂), 7,01 (2H, т, <i>J</i> = 8,5, 3'-, 5'-H _{Ar}), 7,38 (2H, д. д, <i>J</i> ₁ = 8,5, <i>J</i> ₂ = 5,5, 2'-, 6'-H _{Ar}), 10,04 (1H, с, 6-NH)	80



B = пиперидин, I, IV—IX а R = C₆H₄OMe-*p*, R¹ = OEt; б R = C₆H₄F-*p*, R¹ = Me;
в R = C₆H₄NO₂-*o*, R¹ = Me; г R = 2-тиенил, R¹ = OEt

[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридины (VIII). Для производных цианамидина, в которых электрофильность нитрильной группы понижена вследствие сопряжения с атомом N, самопроизвольной циклизации не наблюдается и из реакционной смеси удается выделить соединения VII. Последние замыкают диаминопиримидиновый цикл в условиях кислого катализа (HCl, MeOH), образуя 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины (IX).

Строение полученных соединений подтверждено данными ¹H ЯМР и ИК спектров, а также результатами элементного анализа. Отнесение сигналов в спектрах ¹H ЯМР проводилось на основании сравнения со спектрами полностью ароматических соединений этого класса, строение которых однозначно установлено методом РСА [9].

Мягкость условий на всех стадиях синтеза позволяет сохранить незатронутой 1,4-дигидропиридиновую систему и данный метод является единственным, позволяющим получить трехannelированные гидрированные пиридины. Таким образом, нами впервые разработан метод региоселективного синтеза функционально замещенных 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридинов и 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе Specord M-80 в таблетках КВг, спектры ^1H ЯМР — на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в растворах ДМСО- d_6 . Элементный анализ проводили на приборе Perkin-Elmer C,H,N-analyser. Выходы и характеристики полученных соединений представлены в таблице.

Исходные соединения Ia—г, II и III были получены по известным методикам [2], [10] и [11] соответственно.

3-Амино-2-(аминоцианиминометил)-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридины (VIIa,б). К раствору 5 ммоль соли Ia,б в 20 мл спирта добавляют 5,0 ммоль КОН (10% водный раствор) и 5,1 ммоль *N*-цианохлорацетамидина III. Смесь выдерживают 0,5 ч при комнатной температуре, добавляют воду до легкого помутнения и оставляют кристаллизоваться на ночь. Выпавшие кристаллы соединения VII отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

2-Амино-6,9-дигидро-3-цианопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридины (VIIIa,в,г). К раствору 5,0 ммоль соли Ia,в,г в 20 мл спирта добавляют 5,1 ммоль 2-бром-1-(4-бромфенил)этилендиамлононитрила II, полученную смесь выдерживают 10 мин при 40 °С и далее примерно 16 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы соединения VIII отфильтровывают, промывают спиртом, гексаном и сушат на воздухе.

2,4-Диамино-6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины (IXa,б). К суспензии 5,0 ммоль тиенопиридина VIIa,б в 20 мл метанола добавляют 2 мл 35% водной HCl и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. После этого реакцию смесь нейтрализуют раствором соды, выпавшие кристаллы продукта IX отфильтровывают, промывают спиртом, гексаном и сушат на воздухе.

Работа выполнена в рамках Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 94-03-08823а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sausins A., Duburs G. // Heterocycles. — 1988. — Vol. 27. — P. 269.
2. Литвинов В. П., Промоненков В. К., Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Родиновская Л. А., Мортиков В. Ю., Богданов В. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1985. — № 9. — С. 2101.
3. Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Родиновская Л. А., Нестеров В. Н., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т., Промоненков В. К., Литвинов В. П. // ЖОрХ. — 1986. — Т: 22. — С. 2600.
4. Шаранин Ю. А., Гончаренко М. П., Шестопалов А. М. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 2470.
5. Краузе А. А., Витольня Р. О., Романова М. З., Дубур Г. Я. // Хим.-фарм. журн. — 1988. — Т. 22. — С. 855.
6. Краузе А. А., Лиепиньш Е. Е., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1988. — № 4. — С. 563.
7. Краузе А. А., Лиепиньш Е. Е., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 115.
8. Артемов В. А., Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 122.
9. Иванов В. Л., Артемов В. А., Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Нестеров В. Н., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 1. — С. 115.
10. Susse M., John S. // J. Prakt. Chem. — 1981. — Vol. 323. — P. 647.
11. Huffman K. R., Schaefer F. C. // J. Org. Chem. — 1963. — Vol. 28. — P. 1812.

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

Поступило в редакцию 12.01.96