

В. Д. Дяченко, Д. А. Красников, М. В. Хорик

СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ N₍₃₎-АРИЛ-N₍₅₎-ФЕНИЛ-6-АМИНО-4-АРИЛ(2-ФУРИЛ)-2-ТИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОКСАМИДОВ

Взаимодействием N-фенил-3-арил(2-фурил)-2-цианоакриламидов с 3-амино-3-тиоксопропананилидами в условиях реакции Михаэля получены N₍₃₎-арил-N₍₅₎-фенил-6-амино-4-арил(2-фурил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбокс-амиды, при алкилировании которых синтезированы N₍₃₎-арил-N₍₅₎-фенил-2-алкил-тио-6-амино-4-арил(2-фурил)-3,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамиды и N₍₃₎,N₍₅₎-ди-фенил-6-бензилтио-2-оксо-4-(2-фурил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Ключевые слова: дигидропиридины, тетрагидропиридины, алкилирование, гетероциклизация, реакция Михаэля.

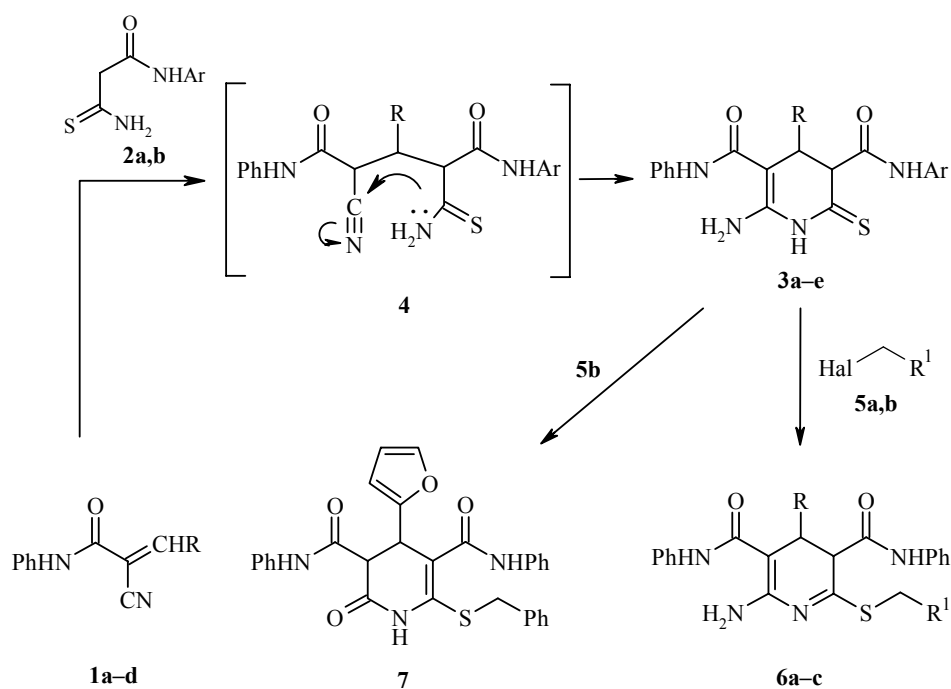
Производные 3,5-дикарбамоилзамещенных частично гидрированных пиридинов привлекают внимание исследователей в связи с обнаружением в их ряду биологически активных соединений, в частности, антагонистов кальциевых каналов [1–5].

Ранее мы впервые получили 3-карбамоил-6-метил-2-тиоксо-5-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-спироциклогексан [6] по реакции Михаэля и 6-амино-2-меркаптопиридин-3,5-дикарбоксамиды по реакции S_Nvin [7].

В настоящей работе исследовано взаимодействие N-фенил-3-арил(2-фурил)-2-цианоакриламидов **1a–d** с 3-амино-3-тиоксопропананилидами **2a–b** в абсолютном этаноле при 20 °С в присутствии этилата натрия. Показано, что данная реакция приводит к образованию N₍₃₎-арил-N₍₅₎-фенил-6-амино-4-арил(2-фурил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамидов **3a–e** (табл. 1). Схема данного процесса включает, вероятно, образование соответствующих аддуктов Михаэля **4**, легко подвергающихся в условиях реакции внутримолекулярной хемоселективной гетероциклизации в замещенные частично гидрированные пиридины **3a–e**.

При взаимодействии их с алкилгалогенидами **5a,b** в этаноле в присутствии этилата натрия синтезированы соответствующие N₍₃₎-арил-N₍₅₎-фенил-2-алкилтио-6-амино-4-арил(2-фурил)-3,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамиды **6a–c**. Замена в данной реакции этилата натрия на водный раствор КОН и нагревание реакционной смеси до 50 °С сопровождается не только образованием соответствующего органического сульфида, но и гидролизом аминогруппы. Таким путем получен N₍₃₎,N₍₅₎-дифенил-6-бензил-тио-2-оксо-4-(2-фурил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамид

(7).



1 a R = 2-фурил, **b** R = Ph, **c** R = 4-MeC₆H₄, **d** R = 4-ClC₆H₄; **2 a** Ar = Ph, **b** Ar = 3-MeC₆H₄;
3 a-d Ar = Ph; **a** R = 2-фурил, **b** R = Ph, **c** R = 4-MeC₆H₄, **d** R = 4-ClC₆H₄,
e Ar = 3-MeC₆H₄, R = 4-ClC₆H₄; **5 a** Hal = I, R¹ = H, **b** Hal = Cl, R¹ = Ph; **6 a** R = 2-фурил,
R¹ = H, **b** R = R¹ = Ph, **c** R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Ph

Т а б л и ц а 1

Характеристики и данные элементного анализа соединений 3a–e, 6a–c, 7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %				
		С	Н	N		
3a	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	<u>63.79</u>	<u>4.72</u>	<u>12.78</u>	230–233	72
		63.87	4.66	12.95		
3b	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	<u>67.70</u>	<u>5.12</u>	<u>12.50</u>	195–197	86
		67.85	5.01	12.66		
3c	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	<u>68.18</u>	<u>5.12</u>	<u>12.09</u>	208–210	82
		68.40	5.30	12.27		
3d	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S	<u>62.76</u>	<u>4.29</u>	<u>11.58</u>	190–192	85
		62.95	4.44	11.75		
3e	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S	<u>63.42</u>	<u>4.52</u>	<u>11.29</u>	193–195	79
		63.60	4.72	11.41		
6a	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	<u>64.63</u>	<u>4.81</u>	<u>12.35</u>	204–206	70
		64.56	4.97	12.55		
6b	C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	<u>72.13</u>	<u>5.28</u>	<u>10.41</u>	207–209	77
		72.16	5.30	10.52		
6c	C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	<u>72.39</u>	<u>5.32</u>	<u>10.08</u>	173–175	79
		72.50	5.53	10.25		

7	$C_{30}H_{25}N_3O_4S$	$\frac{68.68}{68.82}$	$\frac{4.76}{4.81}$	$\frac{8.18}{8.03}$	224–226	58
---	-----------------------	-----------------------	---------------------	---------------------	---------	----

Т а б л и ц а 2

Спектр ЯМР 1H соединений **3a–e**, **6a–c** и **7**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., J (Гц)
3a	4.24 (1H, с, Н-3); 5.09 (1H, с, Н-4); 5.99 (1H, д, $J = 2.6$, Н-3 фурана); 6.34 (1H, д, д, $J = 2.6$, $J = 1.6$, Н-4 фурана); 6.90 (1H, т, $J = 7.2$, $H_{аром}$); 7.05 (1H, т, $J = 7.4$, $H_{аром}$); 7.20–7.54 (9H, м, Н-5 фурана и $H_{аром}$); 8.25 и 9.57 (по 1H, оба уш. с, NH_2); 10.52 и 10.57 (по 1H, оба уш. с, $2NHCO$); 13.18 (1H, уш. с, $N_{(1)H}$)
3b	4.11 (1H, с, Н-3); 5.06 (1H, с, Н-4); 6.90 (1H, т, $J = 7.0$, $H_{аром}$); 7.07 (1H, т, $J = 7.0$, $H_{аром}$); 7.20 (4H, м, $H_{аром}$); 7.31–7.38 (5H, м, $H_{аром}$); 7.54 (2H, д, $J = 7.5$, $H_{аром}$); 7.58 (2H, д, $J = 7.5$, $H_{аром}$); 8.17 и 9.41 (по 1H, оба уш. с, NH_2); 10.52 и 10.54 (по 1H, оба уш. с, $2NHCO$); 13.33 (1H, уш. с, $N_{(1)H}$)
3c	2.25 (3H, с, CH_3); 4.07 (1H, с, Н-3); 5.01 (1H, с, Н-4); 6.90 (1H, т, $J = 6.7$, $H_{аром}$); 7.07 (1H, т, $J = 6.7$, $H_{аром}$); 7.12 (2H, д, $J = 6.9$, $H_{аром}$); 7.20 (2H, т, $J = 7.0$, $H_{аром}$); 7.24 (2H, д, $J = 6.9$, $H_{аром}$); 7.32 (2H, т, $J = 6.6$, $H_{аром}$); 7.53 (2H, д, $J = 7.8$, $H_{аром}$); 7.58 (2H, д, $J = 7.8$, $H_{аром}$); 8.13 и 9.38 (по 1H, оба уш. с, NH_2); 10.49 и 10.51 (по 1H, оба уш. с, $2NHCO$); 13.32 (1H, уш. с, $N_{(1)H}$)
3d	4.25 (1H, с, Н-3); 5.02 (1H, с, Н-4); 6.89 (1H, т, $J = 7.1$, $H_{аром}$); 7.05 (1H, т, $J = 7.2$, $H_{аром}$); 7.19 (2H, т, $J = 7.7$, $H_{аром}$); 7.30 (2H, т, $J = 7.7$, $H_{аром}$); 7.38 (2H, д, $J = 8.3$, $H_{аром}$); 7.47 (2H, д, $J = 8.3$, $H_{аром}$); 7.53 (2H, д, $J = 8.0$, $H_{аром}$); 7.65 (2H, д, $J = 8.1$, $H_{аром}$); 8.92 и 9.91 (по 1H, оба уш. с, NH_2); 10.52 и 10.96 (по 1H, оба уш. с, $2CONH$); 13.35 (1H, уш. с, $N_{(1)H}$)
3e	2.21 (3H, с, CH_3); 4.25 (1H, с, Н-3); 5.01 (1H, с, Н-4); 6.72 (1H, д, $J = 6.8$, $H_{аром}$); 7.03–7.10 (2H, м, $H_{аром}$); 7.28–7.48 (8H, м, $H_{аром}$); 7.65 (2H, д, $J = 8.4$, $H_{аром}$); 8.88 и 9.88 (по 1H, оба уш. с, NH_2); 10.52 и 10.95 (по 1H, оба уш. с, $2NHCO$); 13.30 (1H, уш. с, $N_{(1)H}$)
6a	2.43 (3H, с, CH_3); 3.96 (1H, с, Н-3); 4.74 (1H, с, Н-4); 6.11 (1H, д, $J = 2.0$, Н-3 фурана); 6.34 (1H, д, д, $J = 2.0$, $J = 1.5$, Н-4 фурана); 6.92 (1H, т, $J = 7.3$, $H_{аром}$); 7.05 (1H, т, $J = 7.3$, $H_{аром}$); 7.19 (2H, т, $J = 7.8$, $H_{аром}$); 7.30 (2H, т, $J = 7.8$, $H_{аром}$); 7.52 (2H, д, $J = 7.7$, $H_{аром}$); 7.56–7.60 (3H, м, $H_{аром}$ и Н-5 фурана); 7.78 (2H, уш. с, NH_2); 8.40 и 10.25 (по 1H, оба уш. с, $2NHCO$)
6b	3.60 (1H, с, Н-3); 4.23 и 4.37 (по 1H, оба д, $^2J = 13.1$, CH_2); 4.66 (1H, с, Н-4); 6.92 (1H, т, $J = 7.2$, $H_{аром}$); 7.08 (1H, т, $J = 7.2$, $H_{аром}$); 7.14–7.35 (12H, м, $H_{аром}$); 7.39 (2H, д, $J = 8.0$, $H_{аром}$); 7.44 (2H, д, $J = 8.1$, $H_{аром}$); 7.56 (2H, уш. с, NH_2); 7.61 (2H, д, $J = 8.0$, $H_{аром}$); 8.89 и 9.91 (по 1H, оба уш. с, $2NHCO$)
6c	2.25 (3H, с, CH_3); 3.57 (1H, с, Н-3); 4.24 и 4.37 (по 1H, оба д, $^2J = 13.2$, CH_2); 4.62 (1H, с, Н-4); 6.93 (1H, т, $J = 6.5$, $H_{аром}$); 7.06–7.50 (16H, м, $H_{аром}$); 7.56 (2H, уш. с, NH_2); 7.61 (2H, д, $J = 7.5$, $H_{аром}$); 8.84 и 9.88 (по 1H, оба уш. с, $2NHCO$)
7	3.90 (1H, д, $J = 5.3$, Н-3); 4.12 и 4.24 (по 1H, оба д, $^2J = 12.1$, CH_2); 4.70 (1H, д, $J = 5.3$, Н-4); 6.20 (1H, д, $J = 3.0$, Н-3 фурана); 6.35 (1H, д, д, $J = 3.0$, $J = 1.9$, Н-4 фурана); 7.00 (1H, т, $J = 7.3$, $H_{аром}$); 7.07 (1H, т, $J = 7.3$, $H_{аром}$); 7.20–7.35 (10H, м, $H_{аром}$); 7.44 (1H, д, $J = 7.9$, $H_{аром}$); 7.56–7.60 (3H, м, Н-5 фурана и $H_{аром}$); 9.58 (1H, уш. с, $N_{(1)H}$); 10.30 и 10.32 (по 1H, оба уш. с, $NHCO$)

Характерным для спектров ЯМР 1H соединений **3a–e** является наличие всех сигналов протонов заместителей тетрагидропиридинового ядра в соответствующих областях (табл. 2), а также сигналов протонов Н-3 и Н-4 в виде синглетов при 4.07–4.25 и 5.01–5.09 м. д. соответственно. Отсутствие расщепления этих сигналов на ожидаемые дублеты можно объяснить реализацией такой конформации тетрагидропиридинового цикла, в которой двугранный угол фрагмента $H-C_{(3)}-C_{(4)}-H$, описываемый уравнением 1020

Карплуса, приближается к 90° [8].

Т а б л и ц а 3

ИК и масс-спектры соединений **3a–e**, **6a–c** и **7**

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
	NH_2 , NH	CONH, δ_{NH_2}	
3a	3380, 3296, 3161	1684, 1656	434 (14) $[\text{M}+2]^+$, 432 $[\text{M}]^+$ (62), 430 $[\text{M}-2]^+$ (100), 356 (19), 312 (14), 218 (9), 193 (7), 124 (6), 84 (5)
3b	3302, 3268 2965	1684, 1654	444 $[\text{M}+2]^+$ (9), 442 $[\text{M}]^+$ (49), 440 $[\text{M}-2]^+$ (100), 366 (12), 322 (10), 280 (6), 188 (15), 154 (7), 106 (9), 85 (16)
3c	3359, 3177, 2963	1687, 1622	458 $[\text{M}+2]^+$ (11), 456 $[\text{M}]^+$ (65), 454 $[\text{M}-2]^+$ (100), 428 (6), 380 (8), 352 (12), 188 (15), 159 (13), 122 (10), 84 (17)
3d	3350, 3294, 3134	1696, 1662	479 $[\text{M}+2]^+$ (48); 477 $[\text{M}]^+$ (100), 384 (18), 356 (9), 239 (11), 186 (5), 94 (16)
3e	3318, 3296, 2956	1686, 1631	492 $[\text{M}+1]^+$ (61), 491 (100) $[\text{M}]^+$, 459 (10), 398 (14), 296 (5), 220 (19), 180 (11), 83 (10)
6a	3342, 3218, 2995	1698, 1653	448 $[\text{M}+2]^+$ (37), 447 $[\text{M}+1]^+$ (100), 428 (5), 354 (10), 260 (8), 157 (50), 99 (11)
6b	3365, 3300, 3115	1684, 1637	534 $[\text{M}+2]^+$ (50), 533 $[\text{M}+1]^+$ (100), 440 (12), 295 (16), 157 (48), 94 (22)
6c	3352, 3205, 3199	1683, 1653	546 $[\text{M}]^+$ (48), 544 $[\text{M}-2]^+$ (100), 388 (11), 261 (9), 136 (15), 106 (4), 84 (7)
7	3310, 3214, 2965	1685, 1647	524 $[\text{M}+1]^+$ (100), 432 (15), 157 (14), 94 (12)

Отметим также наличие сигналов протонов аминогруппы, проявляющихся в виде двух уширенных синглетов при 8.31–8.92 и 9.38–9.91 м. д. соответственно. Эти данные указывают на неэквивалентность протонов группы NH_2 , обусловленную, вероятно, внутримолекулярными водородными связями. Ранее, по данным РСА, нами было обнаружено наличие весьма прочной внутримолекулярной водородной связи, замыкающей шестичленный цикл, между атомом водорода аминогруппы и атомом кислорода амидного фрагмента в пиридине, в котором аминогруппа и арилкарбамоильный фрагмент расположены вицинально [9].

Масс-спектры замещенных тетрагидропиридин-2-тионов **3a–e** характеризуются наличием пика молекулярного иона с четным значением числа, что отвечает "азотному правилу" [10], а также присутствием иона $[\text{M}+2]^+$, что может свидетельствовать о содержании в молекуле одного атома серы [11] (табл. 3).

Особенностью спектров ЯМР ^1H замещенных 3,4-дигидропиридинов **6a,b** и тетрагидропиридин-2-она **7** является расщепление сигналов протонов метиленовой группы фрагмента SCH_2Ph на два дублета, что ука-

зывает на их неэквивалентность, обусловленную отсутствием вращения алкильного заместителя вокруг связи S–CH₂Ph. Этот факт, известный в ряду частично гидрированных 2-алкилтиопиридинов [12, 13], позволяет регистрировать ²J для группы SCH₂Ph, которая находится в пределах 12.1–13.2 Гц (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записаны на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Varian Mercury-400 (400 МГц) в растворах DMSO-d₆, внутренний стандарт TMC. Масс-спектры получены на приборе Chrommass GC/MS – Hewlett-Packard 5890/5972, колонка HP-5 MS (70 эВ) в растворе хлористого метилена. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент смесь ацетон–гексан, 3:5, проявитель пары иода и УФ облучение.

N_{(3),N₍₅₎}-Дифенил-6-амино-2-тиоксо-4-(2-фурил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамид (3a), **N_{(3),N₍₅₎}**-4-трифенил-6-амино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамид (3b), **N_{(3),N₍₅₎}**-дифенил-6-амино-2-тиоксо-4-(4-толил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамид (3c), **N_{(3),N₍₅₎}**-дифенил-6-амино-2-тиоксо-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамид (3d) и **N₍₃₎**-(3-толил)-**N₍₅₎**-фенил-6-амино-2-тиоксо-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамид (3e). К перемешиваемому раствору 0.115 г (5 ммоль) металлического натрия в 30 мл абсолютного этанола при 20 °С прибавляют 5 ммоль СН-кислоты **2a,b** и перемешивают 10 мин до образования гомогенной фазы, затем прибавляют 5 ммоль соответствующего акриламида **1a–d** и перемешивают 2 ч, после чего разбавляют 10% соляной кислотой до pH 6 и оставляют при комнатной температуре. Через 1 сут образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1–3).

N_{(3),N₍₅₎}-Дифенил-6-амино-2-метилтио-4-(2-фурил)-3,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (6a), **N_{(3),N₍₅₎}**-4-трифенил-6-амино-2-бензилтио-3,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (6b) и **N_{(3),N₍₅₎}**-дифенил-6-амино-2-бензилтио-4-(4-толил)-3,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (6c). К перемешиваемой суспензии 5 ммоль соединений **3a–c** в 15 мл абсолютного этанола при 20 °С прибавляют раствор 0.115 г (5 ммоль) металлического натрия в 15 мл абсолютного этанола, перемешивают 10 мин до получения гомогенной фазы. Затем в реакционную смесь прибавляют 5 ммоль алкилгалогенида **5a,b**, перемешивают 1 ч и оставляют на 2 сут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1–3).

N_{(3),N₍₅₎}-Дифенил-6-бензилтио-2-оксо-4-(2-фурил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамид (7). К перемешиваемой суспензии 1.30 г (3 ммоль) соединения **3a** в 30 мл этанола прибавляют 1.68 мл (3 ммоль) 10% водного раствора КОН и перемешивают при 50 °С до полного растворения. К полученному раствору добавляют 0.35 мл (3 ммоль) бензилхлорида **5b** и оставляют на 2 сут. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1–3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. K. Swami, T. M. Reddy, V. M. Reddy, *Indian J. Pharm. Sci.*, **60**, 102 (1998).
2. G. A. Kilcigil, R. Ertan, S. Özbey, E. Kendi, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1485 (1998).
3. P. E. Aldrich, R. A. Earl, P. Ma, US Pat. 5166148; *РЖХим*, 7056П (1994).
4. D. Nagarathman, J. M. Wetrel, S. W. Miao, M. R. Marzabadi, G. Chin, W. C. Wong, X. Hong, J. Fang, C. Forray, T. A. Branchek, W. E. Hlydor, R. S. I. Chang, T. Broten, T. W. Schort, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, **41**, 5320 (1988).
5. C. Gluchowski, J. M. Wetrel, G. Chin, M. R. Marzabadi, W. C. Wong, D. Nagarathnam, US Pat. 5767131; *Chem. Abstr.*, **129**, 67709 (1998).
6. А. Д. Дяченко, С. М. Десенко, В. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов, *ХГС*, 872 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 744 (2003)].
7. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, *ЖОрХ*, **39**, 1245 (2003).
8. Б. И. Ионин, Б. А. Ершов, А. И. Кольцов, *ЯМР-спектроскопия в органической химии*, Химия, Ленинград, 1983, с. 57.
9. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, А. Н. Чернега, *ХГС*, 589 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 503 (2005)].
10. В. Г. Замкин, А. В. Варламов, А. И. Микая, Н. С. Простаков, *Основы масс-спектропии органических соединений*, МАИК "Наука"/Интерпериодика, Москва, 2001, с. 286.
11. Р. Сильверстейн, Г. Басслер, Т. Меррил, *Спектроскопическая идентификация органических соединений*, Мир, Москва, 1977, с. 442.
12. В. Д. Дяченко, Д. А. Красников, *Вісник Харківського національного ун-ту*, **596** (Хімія), вип. 10 (33), 63 (2003).
13. В. Д. Дяченко, *Укр. хим. журн.*, **72**, 53 (2006).

Луганский национальный педагогический университет
им. Тараса Шевченко, Луганск 91011, Украина
e-mail: dvd_lug@online.lg.ua

Поступило 22.03.2007