

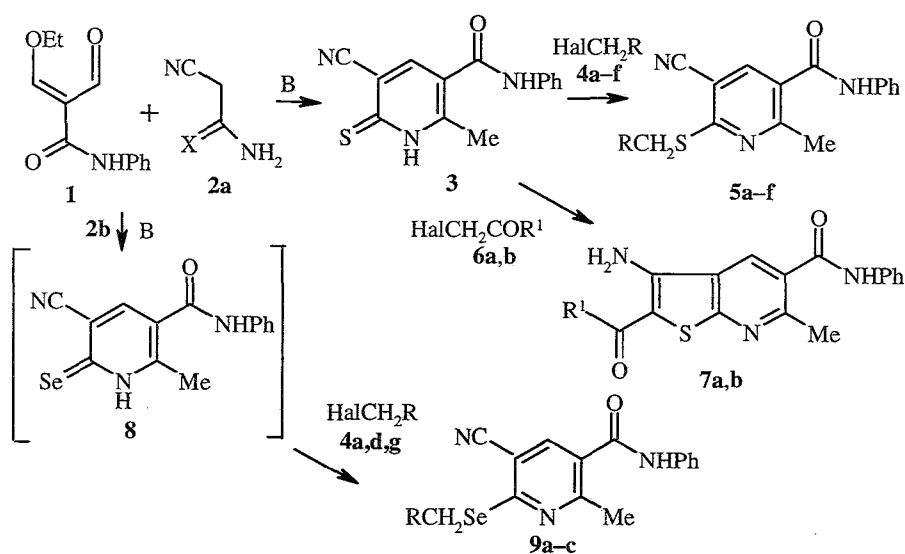
Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов<sup>а</sup>

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 6-МЕТИЛ-5-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ-3-ЦИАНОПИРИДИН-2(1H)-ТИО(СЕЛЕНО)НОВ**

Реакцией этоксиметиленацетилацетанилида с цианотио(селено)ацетамидами в присутствии N-метилморфолина и алкилирующих агентов получены замещенные 2-алкилтио(селено)пиридины и тиено[2,3-*b*]пиридины.

**Ключевые слова:** 2-алкилтио(селено)пиридины, тиено[2,3-*b*]пиридины.

Методы синтеза 4-*R*-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тионов основываются на конденсации альдегидов, анилида ацетоуксусной кислоты и цианотиоацетамида. При этом в зависимости от природы используемого альдегида получают 4-алкил- [1, 2], 4-арил- [3, 4], 4-гетарил- [5–8], 4-циклогексанспиро- [9] замещенные пиридинтионы. Интерес к указанным производным пиридинтионов вызван обнаружением в их ряду веществ с гепатопротекторной активностью [10]. Учитывая, что 4-незамещенные аналоги их не известны, мы разработали метод синтеза производных 6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тио(селено)нов.



2 a X = S, b X = Se; 4, 5 a R = H, Hal = I; b R = Et, Hal = Br; c R = H<sub>2</sub>C=CH, Hal = Br; d R = Ph, Hal = Cl; e R = H<sub>2</sub>NC(O), Hal = I; f R = 2-метилтио-6-метил-3-цианопиридин-5-ил, Hal = Br; g R = Me, Hal = I; 6, 7 a R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Hal = Br, b R<sup>1</sup> = 2-метилтио-6-метил-3-цианопиридин-5-ил, Hal = Br; 9 a R = H, b R = Me, c R = Ph; B = N-метилморфолин

## Характеристики синтезированных соединений 3, 5a-f, 7a,b, 9a-c

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т.пл., °С*	ИК спектр, см <sup>-1</sup>		Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д., J (Гц)	Выход, %
		C	H	N	S		C≡N NH <sub>2</sub>	C=O NH		
3	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>62.54</u> 62.43	<u>4.22</u> 4.13	<u>15.60</u> 15.59	<u>11.91</u> 11.92	250-252	2220	1640, 3200, 3320	2.53 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.34-7.64 (5H, м, Ph); 8.30 (1H, с, C(4)H); 10.30 (1H, уш. с, NHCO); 14.27 (1H, уш. с, NH)	86
5a	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>63.68</u> 63.56	<u>4.52</u> 4.63	<u>14.73</u> 14.84	<u>11.32</u> 11.32	190-192	2220	1640, 3270	2.66 (6H, уш. с, CH <sub>3</sub> и SCH <sub>3</sub> ); 7.22-7.72 (5H, м, Ph); 8.38 (1H, с, C(4)H)	80
5b	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>65.67</u> 65.58	<u>5.50</u> 5.58	<u>13.49</u> 13.49	<u>10.40</u> 10.31	160-162	2220	1640, 3250	1.00 (3H, τ, J = 6.4, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.71 (2H, м, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.31 (2H, τ, J = 5.9, SCH <sub>2</sub> ); 7.10-7.72 (5H, м, Ph); 8.36 (1H, с, C(4)H); 10.45 (1H, уш. с, NH)	92
5c	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>66.10</u> 66.02	<u>4.99</u> 4.88	<u>13.48</u> 13.58	<u>10.39</u> 10.35	157-159	2210	1640, 3290	2.65 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.99 (2H, д, J = 6.4, SCH <sub>2</sub> ); 5.13 (д, J = 9.1) и 5.34 (д, J = 15.9), (по 1H, CH <sub>2</sub> =); 5.93 (1H, м, CH=); 7.08-7.70 (5H, м, Ph); 8.36 (1H, с, C(4)H); 10.42 (1H, уш. с, NH)	88
5d	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>70.17</u> 70.15	<u>4.67</u> 4.76	<u>11.79</u> 11.70	<u>8.82</u> 8.94	161-163	2220	1640, 3250	2.69 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.58 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 7.20-7.70 (10H, м, CH <sub>2</sub> Ph и HNPh); 8.37 (1H, с, C(4)H); 10.46 (1H, уш. с, NH)	85
5e	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>58.88</u> 58.87	<u>4.42</u> 4.30	<u>17.27</u> 17.19	<u>9.72</u> 9.83	208-210	2220, 3400	1640, 1660, 3290	2.71 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.02 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 6.98 уш. с и 7.467 уш. с (по 1H, NH <sub>2</sub> ); 7.07-7.79 (5H, м, Ph); 8.23 (1H, с, C(4)H); 10.30 (1H, уш. с, NH)	87

5f	$C_{24}H_{19}N_5O_2S_2$	<u>60.97</u> 60.86	<u>4.04</u> 4.05	<u>14.89</u> 14.78	<u>13.64</u> 13.55	218 субл.	2225	1650, 1710, 3270	2.67 (6H, с, SCH <sub>3</sub> и 6-CH <sub>3</sub> метилтиопиридин-5-ил); 4.74 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 7.07–7.79 (5H, м, Ph); 8.25 с и 8.86 с (по 1H, C(4)H пиридинов); 10.29 (1H, уш. с, NH)	60
7a	$C_{22}H_{16}BrN_3O_2S$	<u>56.56</u> 56.65	<u>3.66</u> 3.47	<u>9.01</u> 9.00	<u>6.78</u> 6.89	302–305	3400	1650, 1660, 3270	2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.09–7.92 (9H, м, Ph и C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.43 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 8.80 (1H, с, C(4)H); 10.45 (1H, уш. с, NH)	89
7b	$C_{24}H_{19}N_5O_2S_2$	<u>60.77</u> 60.85	<u>4.04</u> 4.05	<u>14.65</u> 14.76	<u>13.44</u> 13.54	279–281	2210, 3400	1650, 3270	2.59 с, 2.61 с и 2.69 с (по 3H, CH <sub>3</sub> ); 7.07–7.74 (5H, м, Ph); 8.14 уш. с и 8.81 уш. с (по 1H, C(4)H пиридинов); 8.45 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 10.44 (1H, уш. с, NH)	78
9a	$C_{15}H_{13}N_3OSe$	<u>54.45</u> 54.56	<u>3.87</u> 3.96	<u>12.72</u> 12.73	<u>23.81</u> 23.90	202–204	2220	1640, 3290	2.57 (3H, с, SeCH <sub>3</sub> ); 2.66 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.09–7.72 (5H, м, Ph); 8.33 (1H, с, C(4)H); 10.43 (1H, уш. с, NH)	83
9b	$C_{16}H_{15}N_3OSe$	<u>55.92</u> 55.80	<u>4.39</u> 4.40	<u>12.11</u> 12.23	<u>22.84</u> 22.93	135–137	2230	1660, 3290	1.50 (3H, т, J = 6.9, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.66 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.30 (2H, с, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.12–7.72 (5H, м, Ph); 8.33 (1H, с, C(4)H); 10.43 (1H, уш. с, NH)	75
9c	$C_{21}H_{17}N_3OSe$	<u>62.07</u> 62.06	<u>4.12</u> 4.23	<u>11.34</u> 11.33	<u>19.53</u> 19.44	184–186	2220	1680, 3300	2.73 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.62 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 7.02–7.79 (10H, м, CH <sub>2</sub> Ph и HNPPh); 8.31 (1H, с, C(4)H); 10.42 (1H, уш. с, NH)	82

\* Растворитель для кристаллизации **3** – EtOH, в остальных случаях – ДМФА.

Взаимодействием этоксиметиленациацетанилида (1) с цианотиоацетамидом (2a) в присутствии N-метилморфолина в абс. этаноле при 25 °С получен 6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (3), что подтверждают спектральные данные. В ИК спектрах тиона 3 содержатся полосы поглощения валентных колебаний сопряженной нитрильной группы в области 2220 см<sup>-1</sup>, иминогрупп в области 3200–3320 см<sup>-1</sup> и карбонильной группы в области 1640 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдаются характерные сигналы протонов метильной группы в области 2.54 м. д., фенила и С(4)Н пиридинового ядра при 7.34–7.64 и 8.30 м. д., а также протонов NH карбамоильного фрагмента и пиридинового кольца при 10.30 и 14.27 м. д. соответственно.

Алкилирование тиона 3 галогенидами 4a–f в ДМФА в присутствии эквимолярного количества КОН протекает региоселективно и приводит к соответствующим алкилтиопиридинам 5a–f. Использование (гет)ароилметилгалогенидов 6a,b при алкилировании тиона 3 в присутствии двукратного избытка КОН приводит к 3-амино-2-(гет)ароил-6-метил-5-фенилкарбамоилтиено[2,3-b]пиридинам (7a,b).

При взаимодействии соединения 1 с цианоселеноацетамидом 2b в присутствии основания в абс. этаноле в атмосфере аргона 6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-селенон (8) в индивидуальном состоянии выделить не удалось, вероятно, из-за высокой способности селенона 8 к окислению [11]. Однако при введении в реакционную среду алкилгалогенидов 4a,d,g получены 2-алкилселенопиридины 9a–c. Структура последних позволяет сделать предположение об образовании на промежуточной стадии селенона 8.

Структура полученных соединений 3, 5a–f, 7a,b и 9a–c согласуется с данными физико-химических исследований (таблица).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записывали на спектрометре ИКС-29 (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на приборе Bruker WP-100SY (100 МГц) (для соединений 5e – Bruker AM 300 (300.13 МГц), 5f, 7a,b – Gemini-200 (199.975 МГц)) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт Me<sub>4</sub>Si. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol-254, ацетон–гептан, 3 : 5, проявитель – пары иода.

**6-Метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (3).** Смесь 10 г (42.9 ммоль) этоксиэтилена 1, 4.29 г (42.9 ммоль) цианотиоацетамида 2a и 4.8 мл (42.9 ммоль) N-метилморфолина перемешивают в абс. этаноле при 25 °С 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают абс. этанолом, гексаном. Получают тион 3 (таблица).

**2-Алкилтио-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридины (5a–f).** К суспензии 1 г (3.7 ммоль) тиона 3 в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 2 мл (3.7 ммоль) 10% раствора КОН. Через 5 мин в реакционную массу вносят 3.7 ммоль соответствующего алкилгалогенида 4a–f и продолжают перемешивание 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном. Получают соединения 5a–f (таблица).

**3-Амино-2-(гет)ароил-6-метил-5-фенилкарбамоилтиено[2,3-b]пиридины (7a,b).** К суспензии 1 г (3.7 ммоль) тиона 3 в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 2 мл (3.7 ммоль) 10% раствора КОН. Через 5 мин в реакционную массу вносят 3.7 ммоль соответствующего (гет)ароилгалогенида 6a,b, через 0.5 ч добавляют 2 мл 10% раствора КОН и перемешивают еще 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном (таблица).

**2-Алкилселено-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридины (9a-c).** Смесь 2 г (8.57 ммоль) этоксиэтилена **1**, 1.3 г (8.57 ммоль) цианоселенацетамида **2b** и 0.96 мл (8.57 ммоль) N-метилморфолина в абс. этаноле перемешивают 2 ч в атмосфере аргона при 25 °С. Затем к реакционной массе добавляют 8.57 ммоль соответствующего алкилгалогенида **4a,d,g** и перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок отделяют, промывают этанолом, гексаном. Получают соединения **9a-c** (таблица).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 1232 (1996).
2. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **34**, 750 (1998).
3. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 560 (1997).
4. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. Н. Нестеров, В. П. Литвинов, *ХГС*, 1243 (1996).
5. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *ХГС*, 672 (1997).
6. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **34**, 927 (1998).
7. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 666 (1997).
8. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **33**, 1088 (1997).
9. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 1533 (1997).
10. В. Д. Краузе, А. Г. Одынец, А. А. Веррева, С. К. Германе, А. Н. Кожухов, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 7, 40 (1991).
11. В. Д. Дяченко, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1990.

Луганский государственный педагогический  
университет им. Тараса Шевченко,  
Луганск 348011, Украина  
e-mail: kgb.@lgpi.lugansk.ua

Поступило в редакцию 11.10.99

<sup>a</sup>Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Москва 119913, Россия  
e-mail: vpl@sacr.ioc.ac.ru