

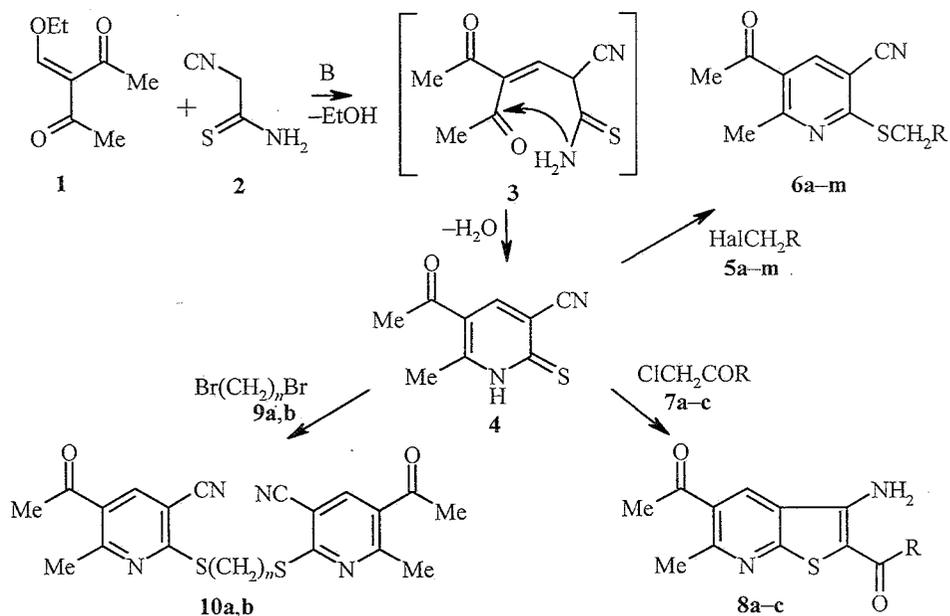
Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов^а

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 5-АЦЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ЦИАНОПИРИДИН-2(1H)-ТИОНА И ЕГО СВОЙСТВА

Реакцией этоксиметиленациацетона с цианоацетамидом в присутствии N-метилморфолина получен 5-ацетил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тион. Изучены его алкилирование, бромирование 2-метилтиопроизводного и превращения его в 5-бромацетилпроизводного.

Ключевые слова: 5-ацетил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тион, алкилирование

5-Ацетил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-он, полученный взаимодействием диметиламинометиленациацетона [1–4], этоксиметиленациацетона [5] и изопропилметиленациацетона [6] с цианоацетамидом, а также их производные обладают кардиотоническими свойствами.

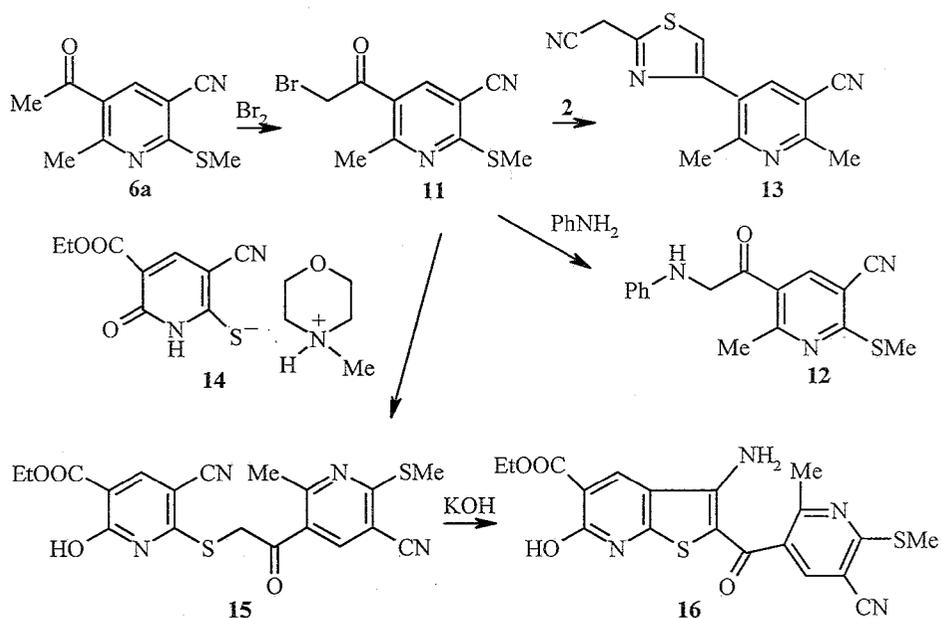


5, 6 a R = H, Hal = I; b R = Et, Hal = I; c R = Pr, Hal = Br; d R = CH₂=CH, Hal = Br;
e R = Ph, Hal = Cl; f R = H₂NC(O), Hal = Cl; g R = Me₂CHOC(O), Hal = Cl;
h R = 4-Br-C₆H₄NHC(O), Hal = Cl; i R = HC≡C, Hal = Br; j R = 3,4-(HO)₂C₆H₃C(O),
Hal = Br; k R = кумарин-3-илкарбонил, Hal = Br; l R = 7-гидроксикумарин-3-илкарбонил,
Hal = Br; m R = бензо[*f*]кумарин-3-илкарбонил, Hal = Br; 7, 8 a R = 4-Br-C₆H₄;
b R = 4-Ph-C₆H₄; c R = PrO. 9, 10 a n = 2, b n = 4. B = N-метилморфолин

Взаимодействие диметиламинометиленацетилацетона с цианотиоацетамидом приводит к образованию 5-ацетил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тиона [7], однако подобная реакция с участием этоксиметиленацетилацетона, согласно литературным данным [8], дает изомерный 5-ацетил-4-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тион, что является сомнительным. С целью разрешения указанного противоречия и поиска новых биологически активных веществ нами разработан новый метод синтеза 5-ацетил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тиона и изучены его свойства.

Нами найдено, что реакция этоксиметиленацетилацетона (1) с цианотиоацетамидом (2) в присутствии N-метилморфолина в абс. этаноле при 25 °С, вероятно, через стадию интермедиата 3 приводит к 5-ацетил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тиону (4), а не к 4-метилизомеру [8], что подтверждается данными физико-химических методов исследований, согласующимися с литературными [7], и его дальнейшими превращениями. Так, алкилирование тиона 4 галогенидами 5а-м в ДМФА в присутствии эквимолярного количества КОН протекает региоселективно и приводит к образованию соответствующих 5-ацетил-6-метил-2-(R-метилтио)-3-цианопиридинов (6а-м). Использование для алкилирования тиона 4 хлоридов 7а-с в присутствии двукратного избытка КОН без выделения линейных продуктов приводит к соответствующим 3-амино-5-ацетил-2-(R-карбонил)-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридинам (8а-с). 1,2-Дибромэтан (9а) и 1,4-дибромбутан (9б) алкилируют тион 4 (ДМФА, 10% раствор КОН) в ди-(пиридин-2-илтио)алканы (10а,б).

Строение полученных сульфидов 6а-м, 9а,б и тиенопиридинов 8а-с согласуется с данными физико-химических исследований (таблица).



Характеристики синтезированных соединений 6a–m, 8a–c, 10a,b, 11–13, 15, 16

Со-единение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель для кристал- лизации)	ИК спектр, см ⁻¹		Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д., J (Гц)	Выход, %
		С	Н	N		C≡N	C=O, NH ₂		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6a	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	<u>58.03</u> 58.23	<u>4.55</u> 4.89	<u>13.69</u> 13.58	143–145 (EtOH)	2210	1680	2.57 (3H, с, CH ₃); 2.64 (3H, с, CH ₃ S); 2.70 (3H, с, CH ₃ CO); 8.66 (1H, с, C(4)H)	70
6b	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	<u>61.42</u> 61.51	<u>6.21</u> 6.02	<u>11.75</u> 11.96	117–119 (EtOH)	2200	1690	0.98 (3H, т, J = 6.16, CH ₃ CH ₂); 1.69 (2H, м, CH ₃ CH ₂); 2.57 (3H, с, 6-CH ₃); 2.68 (3H, с, CH ₃ CO); 3.28 (2H, м, SCH ₂); 8.65 (1H, с, C(4)H)	66
6c	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	<u>62.58</u> 62.87	<u>6.26</u> 6.49	<u>11.37</u> 11.28	64–66 (EtOH)	2220	1670	0.91 (3H, т, J = 6.72, CH ₃ (CH ₂) ₂); 1.05-1.90 (4H, м, CH ₃ (CH ₂) ₂); 2.57 (3H, с, 6-CH ₃); 2.69 (3H, с, CH ₃ CO); 3.31 (2H, м, SCH ₂); 8.66 (1H, с, C(4)H)	58
6d	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS	<u>61.89</u> 62.04	<u>5.30</u> 5.21	<u>11.90</u> 12.06	103–105 (EtOH)	2220	1690	2.57 (3H, с, CH ₃); 2.70 (3H, с, CH ₃ CO); 3.98 (2H, д, J = 6, SCH ₂); 5.15 д, J = 10, и 5.35 д, J = 16.8, (по 1H, CH ₂ =); 5.90 (1H, м, CH=); 8.67 (1H, с, C(4)H)	58
6e	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	<u>67.83</u> 68.06	<u>5.11</u> 5.00	<u>9.74</u> 9.92	92–94 (EtOH)	2220	1690	2.57 (3H, с, CH ₃); 2.73 (3H, с, CH ₃ CO); 4.58 (2H, с, SCH ₂); 7.42 (5H, м, Ph); 8.66 (1H, с, C(4)H)	58
6f	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	<u>52.79</u> 53.00	<u>4.23</u> 4.45	<u>16.56</u> 16.86	165–168 (EtOH)	2210	1680	2.58 (3H, с, CH ₃); 2.67 (3H, с, CH ₃ CO); 4.01 (2H, с, SCH ₂); 7.19 уш. с и 7.64 уш. с (по 1H, NH ₂); 8.68 (1H, с, C(4)H)	85
6g	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>57.33</u> 57.52	<u>5.33</u> 5.52	<u>9.69</u> 9.58	136–138 (ДМФА)	2200	1680	1.19с и 1.27с (по 3H, (CH ₃) ₂ CH); 2.58 (3H, с, CH ₃); 2.64 (3H, с, CH ₃ CO); 4.13 (2H, с, SCH ₂); 4.93 [1H, м (CH ₃) ₂ CH]; 8.70 (1H, с, (4)H)	60

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6h	$C_{17}H_{14}BrN_3O_2S$	<u>50.30</u> 50.51	<u>3.21</u> 3.49	<u>10.17</u> 10.39	233–235 (ДМФА)	2217	1680 пл., 3270	2.56 (3H, с, CH_3); 2.60 (3H, с, CH_3CO); 4.24 (2H, с, SCH_2); 7.51 (4H, м, C_6H_4); 8.68 (1H, с, C(4)H); 10.48 (1H, уш. с, NH)	68
6i	$C_{12}H_{10}N_2OS$	<u>62.40</u> 62.59	<u>4.29</u> 4.38	<u>12.25</u> 12.16	119–121 (AcOH)	2219	1710	2.58 (3H, с, CH_3); 2.74 (3H, с, CH_3CO); 2.87 (1H, с, $HC\equiv$); 4.14 (2H, с, SCH_2); 8.66 (1H, с, C(4)H)	74
6j	$C_{17}H_{14}N_2O_4S$	<u>59.33</u> 59.64	<u>4.22</u> 4.12	<u>8.25</u> 8.18	285–287 (ДМФА)	2222	1674	2.43 (3H, с, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3CO); 4.83 (2H, с, SCH_2); 6.87д, $J = 7$, и 7.43д, $J = 7.9$, (по 1H, C(5)H и C(6)H _{пирокатехин-1-ил}); 7.52 (1H, с, C(2)H _{пирокатехин-1-ил}); 8.68 (1H, с, C(4)H); 9.50 уш. с и 9.95 уш. с [по 1H, (OH) ₂]	72
6k	$C_{20}H_{14}N_2O_4S$	<u>63.26</u> 63.48	<u>3.55</u> 3.73	<u>7.52</u> 7.40	203–205 (ДМФА)	2224	1680, 1722	2.48 (3H, с, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3CO); 4.90 (2H, с, SCH_2); 7.47-7.98м (4H, H _{аром}); 8.70 (1H, с, C(4)H); 8.80 (1H, с, C(4)H _{кумарин-3-ил})	77
6l	$C_{20}H_{14}N_2O_5S$	<u>60.82</u> 60.91	<u>3.39</u> 3.58	<u>7.23</u> 7.10	230 разл. (ДМФА)	2228	1675, 1710	2.48 (3H, с, CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3CO); 4.86 (2H, с, SCH_2); 6.80 (2H, м, H _{аром}); 7.79 (1H, д, $J = 8$, H _{аром}); 8.66 (2H, с, C(4)H и C(4)H _{кумарин-3-ил}); 11.25 (1H, уш. с, OH)	81
6m	$C_{24}H_{16}N_2O_4S$	<u>67.07</u> 67.28	<u>3.67</u> 3.76	<u>6.65</u> 6.54	225 разл. (ДМФА)	2225	1680, 1704	2.51 (3H, с, CH_3); 2.53 (3H, с, CH_3CO); 4.96 (2H, с, SCH_2); 7.49-8.68 (7H, м, H _{аром}); 9.35 (1H, с, C(4)H _{бензокумарин-3-ил})	92
8a	$C_{17}H_{13}BrN_2O_2S$	<u>52.14</u> 52.45	<u>3.08</u> 3.37	<u>7.31</u> 7.20	186–188 (AcOH)	–	1670, 3180	2.63 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, CH_3CO); 7.71 (4H, с, C_6H_4); 8.51 (2H, уш. с, NH_2); 9.14 (1H, с, C(4)H)	60
8b	$C_{23}H_{18}N_2O_2S$	<u>71.25</u> 71.48	<u>4.45</u> 4.69	<u>7.14</u> 7.25	88–90 (AcOH)	–	1600, 1700, 3280	2.67 (3H, с, CH_3); 2.74 (3H, с, CH_3CO); 7.49-7.87 (9H, м, H _{аром}); 8.53 (2H, уш. с, NH_2); 9.21 (1H, с, C(4)H)	75

8c	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	<u>57.23</u> 57.52	<u>5.64</u> 5.52	<u>9.67</u> 9.58	162-164 (AcOH)	-	1680, 3360	1.03 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.78 (2H, м, CH_2); 2.67 (3H, с, 6- CH_3); 2.76 (3H, с, CH_3CO); 4.22 (2H, т, $J = 5.6$, OCH_2); 7.25 (2H, уш. с, NH_2); 9.04 (1H, с, C(4)H)	63
10a	$C_{20}H_{18}N_4O_2S_2$	<u>58.36</u> 58.52	<u>4.23</u> 4.42	<u>13.56</u> 13.65	195-197 (BuOH)	2210	1680	2.59 (6H, с, $(CH_3)_2$); 2.68 (6H, с, $(CH_3CO)_2$); 3.69 (4H, с, $(SCH_2)_2$); 8.64 (2H, с, C(4)H ₂)	88
10b	$C_{22}H_{22}N_4O_2S_2$	<u>59.95</u> 60.25	<u>4.86</u> 5.06	<u>12.62</u> 12.78	218-220 (AcOH)	2217	1694	1.89 (4H, м, $(CH_2)_2$); 2.58 (6H, с, $(CH_3)_2$); 2.73 (6H, с, $(CH_3CO)_2$); 3.38 (4H, м, $(SCH_2)_2$); 8.60 (2H, с, C(4)H ₂)	91
11	$C_{10}H_9BrN_2OS$	<u>42.04</u> 42.12	<u>2.98</u> 3.18	<u>9.93</u> 9.82	132-134 (EtOH)	2210	1700	2.66 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, SCH_3); 4.91 (2H, с, CH_2CO); 8.73 (1H, с, C(4)H)	71
12	$C_{16}H_{15}N_3OS$	<u>64.36</u> 64.62	<u>5.15</u> 5.08	<u>13.92</u> 14.13	180-182 (AcOH)	2220	1680, 3200	2.66 (6H, уш. с, 6- CH_3 и SCH_3); 4.54 (2H, с, CH_2CO); 6.68 м и 7.08 м (3H и 2H _{аром}); 8.81 (1H, с, C(4)H)	55
13	$C_{13}H_{10}N_4S_2$	<u>54.30</u> 54.52	<u>3.36</u> 3.52	<u>19.45</u> 19.56	175-177 (AcOH)	2217, 2250	-	2.65 (3H, с, CH_3); 2.73 (3H, с, SCH_3); 4.46 (2H, с, CH_2CN); 8.05 (1H, с, C(5)H _{тиазол-5-ил}); 8.36 (1H, с, C(4)H)	60
15	$C_{19}H_{16}N_4O_4S_2$	<u>53.02</u> 53.26	<u>3.58</u> 3.76	<u>13.17</u> 13.08	158-160 (EtOH)	2230 пл.	1680 пл.	1.30 (3H, т, $J = 6.2$, CH_3CH_2O); 2.64 (3H, с, SCH_3); 2.68 (3H, с, 6- CH_3); 4.27 (2H, к, $J = 7.1$, CH_3CH_2O); 4.85 (2H, с, SCH_2); 8.45 с и 8.82 с (по 1H, C(4)H и C(4')H)	83
16	$C_{19}H_{16}N_4O_4S_2$	<u>53.04</u> 53.26	<u>3.57</u> 3.76	<u>13.28</u> 13.08	294-296 (ДМФА)	2220	1670, 3360	1.49 (3H, т, $J = 2.9$, CH_3CH_2O); 2.52 (3H, с, SCH_3); 2.57 (3H, с, 6- CH_3); 4.33 (2H, к, $J = 2.5$, CH_3CH_2O); 8.09 с и 8.92 с (по 1H, C(4)H и C(4')H); 8.46 (2H, уш. с, NH_2); 12.80 (1H, уш. с, OH)	79

Бромирование 2-метилтиопиридина **6a** в уксусной кислоте на свету приводит к 5-бромацетил-6-метил-2-метилтио-3-цианопиридину (**11**), который в реакциях с нуклеофильными агентами дает соединения **12** и **13** (экспериментальная часть).

Использование 5-бромацетилпиридина **11** в качестве алкилирующего агента в реакции с тиолом **14** [9] приводит последовательно к сульфиду **15** и тиенопиридину **16**.

Структура соединений **11–13** и **15, 16** подтверждается данными физико-химических исследований (таблица).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записывали на приборе ИКС-29 (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker WP-100SY (100 МГц) (для соединений **6i**, **8c**, **10a,b** – Bruker WM-250 (250,13 МГц)) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт Me_4Si . Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, ацетон–гептан 3 : 5, проявитель – пары иода).

5-Ацетил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (4). Смесь 15 г (96 ммоль) этоксиметиленациацетона **1**, 9.6 г (96 ммоль) цианотиоацетамида **2** и 10.8 мл (96 ммоль) N-метилморфолина перемешивают 2 ч в абс. этаноле при 25 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают абс. этанолом, гексаном. Получают соединение **4**, идентичное описанному ранее [7].

5-Ацетил-6-метил-2-(R-метилтио)-3-цианопиридины (6a–m). В 8 мл ДМФА растворяют 1 г (5.2 ммоль) тиона **4** и при перемешивании добавляют 2.9 мл (5.2 ммоль) 10% раствора КОН. Через 5 мин в реакционную массу вносят 5.2 моль соответствующего галогенпроизводного **5a–m**, фильтруют через складчатый фильтр и перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают соединения **6a–m** (табл.).

3-Амино-5-ацетил-2-(R-карбонил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридины (8a–c). В 8 мл ДМФА растворяют 1 г (5.2 ммоль) тиона **4** и при перемешивании добавляют 2.9 мл (5.2 ммоль) 10% раствора КОН. Через 5 мин в реакционную массу вносят 5.2 моль соответствующего хлорида **7a–c** и продолжают перемешивание 0.5 ч, после чего к реакционной смеси вновь добавляют 2.9 мл 10% раствора КОН. Раствор перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают соединения **8a–c** (табл.).

Ди(5-ацетил-6-метил-3-цианопиридин-2-илтио)алканы (10a,b). В 8 мл ДМФА растворяют 1 г (5.2 ммоль) тиона **4** и при перемешивании добавляют 2.9 мл (5.2 ммоль) 10% раствора КОН. Через 5 мин в реакционную массу вносят 2.6 ммоль соответствующего дибромалкана **9a,b**, фильтруют через складчатый фильтр и перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок отделяют, промывают этанолом. Получают соединения **10a,b** (табл.).

5-Бромацетил-6-метил-2-метилтио-3-цианопиридин (11). В 8 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 1 г (4.8 ммоль) 2-метилтиопиридина **6a** и при перемешивании на свету в раствор по каплям вносят 0.25 мл (4.8 ммоль) брома. Реакционную смесь перемешивают до обесцвечивания. Охлаждают льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают соединение **11** (табл.).

5-Анилиноацетил-6-метил-2-метилтио-3-цианопиридин (12). В 5 мл этанола растворяют 1 г (3.9 ммоль) бромацетилпиридина **11** и при перемешивании добавляют 0.44 мл (4.8 ммоль) анилина. Реакционную смесь перемешивают 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают пиридин **12** (табл.).

6-Метил-2-метилтио-3-циано-5-(2-цианометилтиазол-4-ил)пиридин (13). Смесь 1 г (3.9 ммоль) бромацетилпиридина **11** и 0.48 г (4.8 ммоль) цианотиоацетамида **2** перемешивают 2 ч в 8 мл ДМФА. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают соединение **13** (табл.).

2-(6-Метил-2-метилтио-3-циано-пиридин-5-ил)карбонилметилтио-6-гидрокси-3-циано-5-этоксикарбонилпиридин (15). Смесь 1 г (3 ммоль) тиолата **14** и 0.88 г (3 ммоль) бромида **11** в 10 мл этанола доводят до кипения и фильтруют через складчатый фильтр. Образовавшийся после охлаждения фильтрата осадок отделяют, промывают этанолом. Получают пиридин **15** (табл.).

3-Амино-6-гидрокси-2-(6-метил-2-метилтио-3-циано-пиридин-5-ил)карбонил-5-этоксикарбонилтиено[2,3-*b*]пиридин (16). В 8 мл ДМФА растворяют 1 г (2.3 ммоль) соединения **15** и при перемешивании добавляют 1.3 мл (2.3 ммоль) 10% раствора КОН. Реакционную смесь перемешивают еще 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают соединение **16** (табл.).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. D. Jones, R. C. Dage, R. A. Schnettler, США Пат. 4568751; *РЖХим.*, 17071П (1986).
2. G. Y. Leshner, B. Singh, США Пат. 4517190; *РЖХим.*, 10127П (1986).
3. G. Y. Leshner, B. Singh, США Пат. 4595762; *РЖХим.*, 50104П (1987).
4. W. D. Jones, R. A. Schnettler, R. C. Dage, США Пат. 4732982; *РЖХим.*, 5047П (1989).
5. С. Накагава, Х. Фукагу, И. Като, А. Мурасэ, Н. Харада, Заявка Японии № 61-140583, 1986; *РЖХим.*, 15093П (1987).
6. G. Y. Leshner, B. Singh, США Пат. 4539327; *РЖХим.*, 80105П (1986).
7. F. A. Abu-Shanab, A. D. Redhouse, J. R. Thompson, B. J. Wakefield, *Synthesis*, No. 5, 557 (1995).
8. G. E. H. Elgemeie, R. M. M. Mahfouz, *Phosph., Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, **46**, 95 (1989).
9. Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 196 (1999).

Луганский государственный педагогический
университет им. Тараса Шевченко,
Луганск 91011, Украина
e-mail: kgb@lgpi.lugansk.ua;
e-mail: chem@lgpi.lg.ua

Поступило в редакцию 11.10.99

^aИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913
e-mail: vpl@casr.ioc.ac.ru