

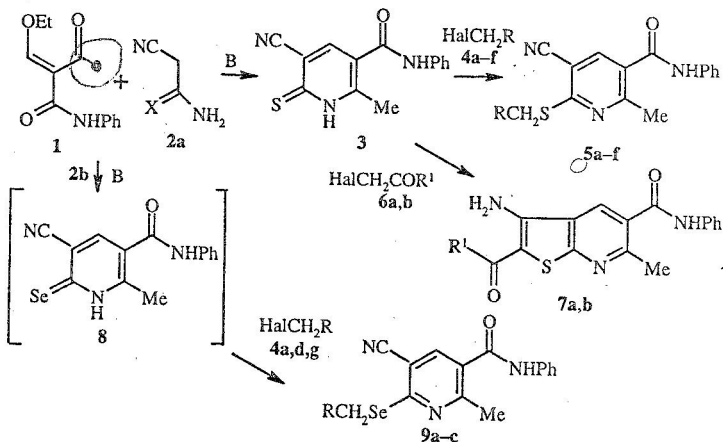
Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов<sup>а</sup>

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

Реакцией этоксиметилацетилацетанилида 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 а X = S, b X = Se; 4, 5 а R = H, Hal = I; b R = Et, Hal = Br; с 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 а 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 а R = H, b R = Me, с R = Ph; B = N-метилморфолин

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

Со-едине-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> O <sub>5</sub>	62.54 62.43	4.22 4.13	15.60 15.59	11.91 11.92	250-252	2220	1640, 3200, 3320	86	
5a	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	63.68 63.56	4.52 4.63	14.73 14.84	11.32 11.32	190-192	2220	1640, 3270	80	
5b	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	65.67 65.58	5.50 5.58	13.49 13.49	10.40 10.31	160-162	2220	1640, 3250	92	
5c	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	66.10 66.02	4.99 4.88	13.48 13.58	10.39 10.35	157-159	2210	1640, 3290	88	
5d	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	70.17 70.15	4.67 4.76	11.79 11.70	8.82 8.94	161-163	2220	1640, 3250	85	
5e	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	58.88 58.87	4.42 4.30	17.27 17.19	9.72 9.83	208-210	2220, 3400	1640, 1660, 3290	87	

5f	$C_{24}H_{19}N_3O_2S_2$	60.97 60.86	4.04 4.05	14.89 14.78	13.64 13.55	218 субл.	2225	1650, 1710, 3270	60 2.67 (6H, с, SCH <sub>3</sub> и 6-CH <sub>3</sub> метилпиридин-5-ил); 4.74 (2H, с, SCH <sub>3</sub> ); 7.07-7.79 (5H, м, Ph); 8.25 с и 8.86 с (по 1H, C(4)H пиридино); 10.29 (1H, уш. с, NH)
7a	$C_{27}H_{16}BrN_3O_2S$	56.56 56.65	3.66 3.47	9.01 9.00	6.78 6.89	302-305	3400	1650, 1660, 3270	89 2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.09-7.92 (9H, м, Ph и C(4)H); 8.43 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 8.80 (1H, с, C(4)H); 10.45 (1H, уш. с, NH)
7b	$C_{24}H_{19}N_3O_2S_2$	60.77 60.85	4.04 4.05	14.65 14.76	13.44 13.54	279-281	2210, 3400	1650, 3270	78 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 пиридино); 8.45 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 10.44 (1H, уш. с, NH)
9a	$C_{15}H_{13}N_3OSe$	54.45 54.56	3.87 3.96	12.72 12.73	23.81 23.90	202-204	2220	1640, 3290	83 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)
9b	$C_{16}H_{15}N_3OSe$	55.92 55.80	4.39 4.40	12.11 12.23	22.84 22.93	135-137	2230	1660, 3290	75 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>2</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)
9c	$C_{21}H_{17}N_3OSe$	62.07 62.06	4.12 4.23	11.34 11.33	19.53 19.44	184-186	2220	1680, 3300	82 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)

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

Взаимодействием этоксиметилацетилацетанилида (1) с цианотиоацетамидом (2а) 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)H 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 4а–f в ДМФА в присутствии эквимолярного количества КОН протекает региоселективно и приводит к соответствующим алкилтиопиридинам 5а–f. Использование (гет)ароилметилгалогенидов 6а, b при алкилировании тиона 3 в присутствии двухкратного избытка КОН приводит к 3-амино-2-(гет)ароил-6-метил-5-фенилкарбамоилтиено[2,3-*b*]пиридинам (7а, 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 4а, d, g получены 2-алкилселенопиридины 9а–с. Структура последних позволяет сделать предположение об образовании на промежуточной стадии селенона 8.

Структура полученных соединений 3, 5а–f, 7а, b и 9а–с 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, 7а, 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 2а 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 (5а–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 4а–f и продолжают перемешивание 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном. Получают соединения 5а–f (таблица).

**3-Амино-2-(гет)ароил-6-метил-5-фенилкарбамоилтиено[2,3-*b*]пиридины (7а, 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 6а, 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-фенилкарбамил-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.@igpi.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@casr.ioc.ac.ru