

УДК 547.825; 547.828

В.Д. Дяченко

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПУТЬ К N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЙ 4-(3-ПИРИДИНИЛ)-6-ФЕНИЛ-3-ЦИАНО-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-2-ТИОЛАТУ И ЕГО 2-АЛКИЛТИОПРОИЗВОДНЫМ

Реакцией бензоилуксусного эфира с 3-пиридинилметиленцианоацетамидом в присутствии N-метилморфолина получен N-метилморфолиний 4-(3-пиридинил)-6-фенил-3-циано-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-2-тиолат, использованный в синтезе соответствующих замещенных 2-алкилтио-1,4-дигидропиридинов и 3-аллил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-тиона.

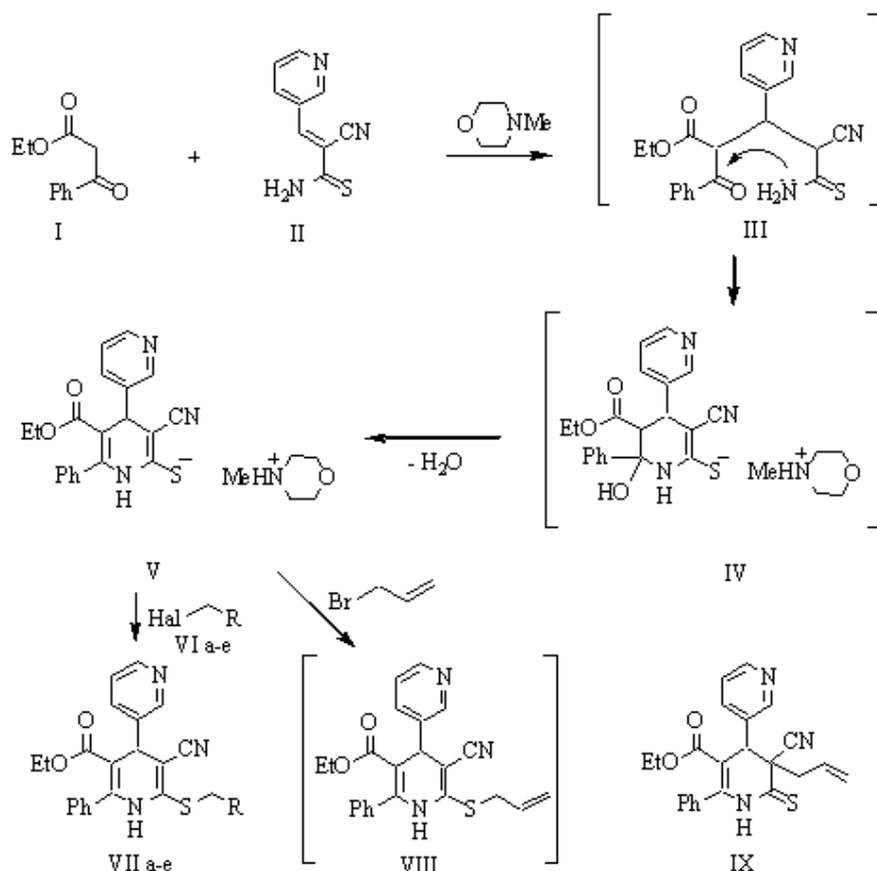
Производные пиридилзамещенных пиридинхалькогенонов проявляют кардиотоническую [1—3], противотуберкулезную [4] и гербицидную [5] активности. Продолжая исследования по созданию новых методов синтеза представителей указанного выше класса гетероциклических соединений [6—9], мы изучили реакцию бензоилуксусного эфира (I) с 3-пиридинилметиленцианоацетамидом (II) в этаноле при 20 °С в присутствии N-метилморфолина. Обнаружено, что данное взаимодействие, включающее, вероятно, возникновение аддуктов Михаэля (III) и тетрагидропиридинтиолатов (IV), заканчивается образованием N-метилморфолиний 4-(3-пиридинил)-6-фенил-3-циано-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-2-тиолата (V). Отметим, что применение в данной реакции в качестве катализатора пиперидина или этилата натрия при прочих равных условиях приводит к соответствующим пиперидиний или натрий 5-гидрокси-4-(3-пиридинил)-6-фенил-3-циано-5-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатам [3].

Данные спектральных исследований подтверждают строение соединения V. Так, наличие в его ИК-спектре высокоинтенсивной полосы поглощения валентных колебаний сопряженной нитрильной группы при 2174 см^{-1} указывает на локализацию отрицательного заряда на атоме серы, как и в описанных ранее замещенных 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатах аммония [10—13]. Таким образом, смещение полосы поглощения валентных колебаний сопряженной группы CN в низкочастотную область, по сравнению с обычной областью — $2190\text{--}2205\text{ см}^{-1}$ [10], является результатом вицинального положения цианогруппы и

несущего отрицательный заряд атома серы [12]. ПМР-спектр соли V, помимо соответствующих сигналов протонов N-метилморфолиниевого катиона и заместителей дигидропиридинового ядра, содержит характерные сигналы протонов N-H и C₍₄₎H в виде синглетов при 7.47 и 4.37 м.д. соответственно.

Алкилирование соли V соединениями VI протекает региоселективно по атому серы и приводит к образованию органических сульфидов (VII). В то же время применение в этой реакции в качестве алкилирующего агента аллилбромид дает смесь двух продуктов (VIII, IX) как результат [3,3]сигматропной перегруппировки. При перекристаллизации полученной смеси из этанола с 72 %-м выходом получен 3-аллил-4-(3-пиридинил)-6-фенил-3-циано-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-тион (IX). [3,3]Сигматропная перегруппировка замещенных 2-аллилтио(селено)-1,4-дигидропиридинов в 3-аллил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-тионы (селеноны) впервые обнаружена нами ранее [13—15] (см. схему на с. 97).

Физико-химические и спектральные характеристики подтверждают строение соединений VII, IX (табл. 1—3). Для масс-спектров синтезированных соединений характерно наличие иона $[M+2]^+$, указывающее на наличие атома серы в их молекулах [16], а также присутствие иона $[M+1]^+$, подтверждающее их основной характер [17]. Кроме того, наличие иона $[M]^+$ с нечетным числом соответствует нечетному числу атомов азота в молекулах дигидропиридинов (VII, IX), что согласуется с "азотным правилом" [18]. Отметим, что пик $[M]^+$ малоинтенсивный, то есть данные соединения неустойчивы к электронному удару. Преиму-



rian VXR-300 (300 МГц) для соединения V, Gemini-200 (199.975 МГц) — для соединений VII а, б, д, е, Bruker DRx500 (500.13 МГц) — для соединений VII в, IX и Varian Mercury-400 (400.397 МГц) — для соединения VII г в ДМСО- d_6 (внутренний стандарт — Me_4Si). ИК-спектры сняты на спектрофотометре ИКС-40 в вазелиновом масле. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Kratos MS-890 (70 эВ) с применением прямого ввода образца в ионный источник. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках SilufoI UV-254, элюент — смесь ацетон-гептан (3:5), проявитель — пары иода.

N-метилморфолиний 4-(3-пиридинил)-6-фенил-3-циано-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-2-тиолат (V). К раствору 1.7 мл (10 ммоль) бензоилуксусного эфира (I) в 15 мл этанола при 20 °С прибавляли 1.9 г (10 ммоль) 3-пиридинилметилденцианотиоацетамида (II) и 1.1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина, после чего перемешивали 2 ч и оставляли на сутки при этой же температуре. Осадок отфильтровывали и промывали ацетоном. Выход 3.8 г (82 %), $T_{пл} = 153–154$ °С. ИК-спектр, ν, cm^{-1} : 3378 (N–H), 2174 (C≡N), 1694 (C=O). Спектр

VI а: Hal=I, R=H; б: Hal=I, R=Me; в: Hal=Br, R=Et; г: Hal=Cl, R=CO₂Me; д: Hal=Cl, R=CO₂Bu; е: Hal=Cl, R=CO₂CH₂Ph.
VII а: R=H; б: R=Me; в: R=Et; г: R=CO₂Me; д: R=CO₂Bu; е: R=CO₂CH₂Ph.

ественное направление их фрагментации характеризуется возникновением наиболее стабильного иона [М-пиридинил]⁺, имеющего в большинстве случаев максимальную интенсивность.

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборах Va-

морфолина, после чего перемешивали 2 ч и оставляли на сутки при этой же температуре. Осадок отфильтровывали и промывали ацетоном. Выход 3.8 г (82 %), $T_{пл} = 153–154$ °С. ИК-спектр, ν, cm^{-1} : 3378 (N–H), 2174 (C≡N), 1694 (C=O). Спектр

Т а б л и ц а 1

Температуры плавления, выходы и данные элементного анализа соединений VII а–е, IX

Соединение	$T_{пл}, ^\circ C$ (из EtOH)	Выход, %	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
VII а	198–199	78	67.03	4.87	10.95	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	66.82	5.07	11.13
VII б	161–163	81	67.35	5.29	10.94	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	67.50	5.41	10.73
VII в	132–133	70	67.87	5.60	10.48	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	68.12	5.72	10.36
VII г	122–124	69	63.30	5.02	9.47	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	63.43	4.86	9.65
VII д	115–116	75	65.51	5.38	9.05	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	65.39	5.70	8.80
VII е	164–167	88	67.85	5.13	8.07	C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	68.08	4.92	8.21
IX	210–212	72	68.15	5.04	10.57	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	68.46	5.25	10.41

Т а б л и ц а 2

Данные ИК- и масс-спектропии соединений VII а–е, IX

Соединение	ИК-спектр, ν , cm^{-1}		Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)			
	C=O, C \equiv N	N–H	[M+2] ⁺ , [M+1] ⁺	[M] ⁺ , [M–1] ⁺	[M–C ₅ H ₄ N] ⁺	Прочие фрагменты
VII а	1712, 2204	3382	379 (3), 378 (5)	377 (20), 376 (3)	299 (100)	362 (5), 348 (26), 330 (19), 305 (11), 304 (50), 300 (21), 271 (14), 255 (5), 253 (27), 178 (7), 129 (10), 79 (11), 78 (6), 77 (7), 51 (14), 40 (3)
VII б	1700, 2198	3405	393 (2), 392 (5)	391 (16), 390 (2)	313 (100)	362 (23), 330 (14), 319 (9), 318 (41), 314 (22), 285 (9), 267 (7), 239 (31), 140 (7), 78 (8), 77 (6), 51 (13)
VII в	1698, 2190	3374	407 (2), 406 (5)	405 (20), 404 (3)	327 (100)	376 (18), 334 (10), 333 (10), 332 (39), 330 (22), 328 (22), 290 (13), 285 (24), 257 (13), 239 (43), 178 (7), 78 (8), 77 (6), 51 (14), 43 (19)
VII г	1706, 2203	3346	437 (3), 436 (5)	435 (21), 434 (4)	357 (100)	406 (18), 390 (6), 374 (10), 362 (68), 346 (9), 330 (28), 325 (31), 297 (44), 288 (10), 269 (32), 256 (12), 224 (14), 192 (10), 179 (11), 152 (15), 129 (16), 107 (13), 91 (8), 78 (17), 59 (13), 51 (22), 45 (11)
VII д	1712, 2194	3332	479 (4), 478 (9)	477 (28), 476 (3)	399 (98)	448 (15), 405 (47), 374 (10), 362 (35), 343 (14), 330 (38), 316 (10), 297 (48), 288 (13), 269 (40), 229 (30), 192 (15), 172 (18), 152 (11), 129 (16), 104 (16), 91 (4), 78 (30), 57 (48), 51 (36), 41 (100)
VII е	1715, 2202	3346	513 (2), 512 (4)	511 (8), —*	433 (15)	485 (5), 438 (10), 376 (8), 362 (12), 330 (18), 302 (5), 229 (6), 169 (7), 107 (4), 91 (100) [PhCH ₂] ⁺ , 79 (6), 65 (7), 51 (4), 39 (3)
IX	1709, 2246	3405	405 (3), 404 (4)	403 (8), 402 (4)	325 (100)	374 (25), 362 (66), 316 (8), 297 (11), 288 (7), 192 (17), 140 (6), 129 (7), 105 (5), 104 (13), 78 (8), 77 (13), 51 (12), 41 (52), 39 (18)

* Сигнал отсутствует.

Т а б л и ц а 3

Данные спектров ЯМР ¹H соединений VII а–е, IX

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м.д., J, Гц						Прочие сигналы
	Me, т	CH ₂ O, к	C ₍₄₎ H, с, N–H, ш.с	C ₍₂₎ H пириди- нил, с	C ₍₆₎ H пириди- нил, с	C ₍₄₎ H пириди- нил, с	
VII а	9.74, ³ J=6.21	3.74	4.60, 9.91	8.48	8.44, ³ J=4.60	7.64, ³ J=7.94	7.30–7.44 м (6H, Ph и C ₍₅₎ H пиридинил), 2.56 с (3H, SMe)
VII б	0.78, ³ J=7.04	3.74	4.62, 9.98	8.50	8.42, ³ J=4.72	7.66, ³ J=7.94	7.28–7.45 м (6H, Ph и C ₍₅₎ H пиридинил), 3.19 м и 2.87 м (по 1H, SCH ₂), 1.34 т (3H, SCH ₂ Me, ³ J=7.54)
VII в	0.77, ³ J=7.04	3.73	4.61, 9.91	8.49	8.43, ³ J=3.44	7.64, ³ J=7.84	7.26–7.43 м (6H, Ph и C ₍₅₎ H пиридинил), 3.19 м и 2.74 м (по 1H, SCH ₂), 1.62 м (2H, SCH ₂ CH ₂ Me), 1.07 т (3H, SCH ₂ CH ₂ Me, ³ J=7.30)
VII г	0.77, ³ J=7.16	3.75	4.60, 9.92	8.45	8.38, ³ J=3.44	7.66, ³ J=7.98	7.24–7.39 м (6H, Ph и C ₍₅₎ H пиридинил), 4.04 д и 3.82 д (по 1H, SCH ₂ , ² J=15.24), 3.71 с (3H, MeO)
VII д	0.77, ³ J=7.04	3.76* м	4.61, 9.98	8.49	8.45, ³ J=4.50	7.65, ³ J=7.94	7.32–7.43 м (6H, Ph и C ₍₅₎ H пиридинил), 4.13 д и 4.05 д (по 1H, SCH ₂ ,

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J, Гц						Прочие сигналы
	Me, т	CH_2O , к	$\text{C}_{(4)}\text{H}$, с, N-H, ш.с	$\text{C}_{(2)}\text{H}$ пиридинил, с	$\text{C}_{(6)}\text{H}$ пиридинил, с	$\text{C}_{(4)}\text{H}$ пиридинил, с	
VII д							$^2J=9.16$), 3.76 м* (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 1.62 м (2H, CH_2), 1.41 м (2H, CH_2), 0.92 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$, $^3J=7.50$)
VII е	0.78, $^3J=7.08$	3.77	4.57, 9.95	8.48	8.42, $^3J=3.34$	7.64, $^3J=6.14$	7.24–7.42 м (11H, 2Ph и $\text{C}_{(5)}\text{H}$ пиридинил), 5.17 с (2H, OCH_2Ph), 4.15 д и 3.69 д (по 1H, SCH_2 , $^2J=15.24$)
IX	0.80, $^3J=6.84$	3.79	4.20, 12.38	8.51	8.47, $^3J=4.12$	7.60, $^3J=8.10$	7.33–7.52 м (6H, Ph и $\text{C}_{(5)}\text{H}$ пиридинил), 6.03 м (1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.40 д (1H, $\text{CH}_2=\text{}$, $^3J_{\text{цис}}=9.16$), 5.30 д (1H, $\text{CH}_2=\text{}$, $^3J_{\text{транс}}=18.30$), 2.84 д (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$, $^3J=6.56$)

* Сигналы накладываются друг на друга.

ЯМР ^1H , δ , м.д., КССВ 3J , Гц: 8.45 с (1H, $\text{C}_{(2)}\text{H}$ пиридинил), 8.39 д (1H, $\text{C}_{(6)}\text{H}$ пиридинил, 4.80), 7.77 ш.с (1H, N^+H), 7.62 д (1H, $\text{C}_{(4)}\text{H}$ пиридинил, 8.10), 7.47 ш.с (1H, $\text{N}_{(1)}\text{H}$), 7.36 м (4H, $\text{C}_{(5)}\text{H}$ пиридинил и Ph), 7.24 м (2H, Ph), 4.37 с (1H, $\text{C}_{(4)}\text{H}$, 3.76 т (4H, CH_2OCH_2 , 4.40), 3.61 к (2H, OCH_2Me , 6.17), 3.13 т (4H, CH_2NCH_2), 2.76 с (3H, NMe), 0.68 т (3H, Me).

Найдено, %: C 64.49; H 5.88; N 11.92. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 64.63; H 6.08; N 12.06.

2-Алкилтио-4-(3-пиридинил)-6-фенил-3-циано-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридины (VII а–е). К раствору 4.6 г (10 ммоль) соли V в 15 мл ДМФА при 20 °С прибавляли 10 ммоль алкилгалогенида (VI) и перемешивали 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и оставляли на 2 ч при этой же температуре. Осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном (см. табл. 1–3).

3-Аллил-4-(3-пиридинил)-6-фенил-3-циано-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-тион (IX) получен аналогично соединениям VII с использованием в качестве алкилирующего агента аллилбромид (см. табл. 1–3).

РЕЗЮМЕ. Реакцією бензоїлоцтового естеру з 3-піридинілметиліденціанотіоацетамідом у присутності N-метилморфоліну одержано N-метилморфоліній 5-етоксикарбоніл-4-(3-піридиніл)-6-феніл-3-ціано-1,4-дигідропіридин-2-тіолат, використаний у синтезі відповідних заміщених 2-алкілтіо-1,4-дигідропіридинів та 3-аліл-3,4-дигідропіридин-2(1H)-тіону.

SUMMARY. The reactions of ethyl benzoylacetate with 3-pyridinylmethylidencyanothioacetamide in the presence of N-methylmorpholine of the latter gives N-methylmorpholinium 3-cyano-5-ethoxycarbonyl-6-phenyl-4-(3-pyridinyl)-1,4-dihydropyridine-2-thiolate, which was used in the synthesis of substituted 2-alkylthio-1,4-dihydropyridines and 3-allyl-3,4-dihydropyridine-2(1H)-thione.

- Altomare C., Cellamare S., Summo L. et al. // Bioorg. Med. Chem. -2000. -№ 8. -P. 909–916.
- Pastelin G., Mendez R., Kabala E., Farah A. // Life sciences. -1983. -33, № 18. -P. 1787–1796.
- Краузе А.А., Гаралене В.Н., Дубур Г.Я. // Хим.-фарм. журн. -1992. -26, № 5. -С. 40–43.
- Klimesova V., Vinsova J., Celadnic M., Odlerova Z. // Cs. farm. -1990. -39, № 3. -P. 104–108.
- Пат. 5877120, США, МКИ⁶ С 07 Д 401/06. -Опубл. 02.03.99.
- Дяченко В.Д., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Туров А.В. // Укр. хим. журн. -1990. -56, № 4. -С. 408–411.
- Шаранин Ю.А., Дяченко В.Д. // Журн. общ. химии. -1987. -57, № 7. -С. 1662–1663.
- Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Химия гетероцикл. соединений. -1997. -№ 5. -С. 672–675.
- Шаранин Ю.А., Дяченко В.Д., Туров А.В., Литвинов В.П. // Укр. хим. журн. -1988. -54, № 6. -С. 615–618.
- Шаранин Ю.А., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // Журн. орган. химии. -1994. -30, № 4. -С. 581–587.
- Дяченко В.Д., Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г. // Там же. -1998. -34, № 6. -С. 927–932.
- Nesterov V.N., Shklover V.E., Struchkov Yu.T. et al. // Acta crystallogr. -1985. -С 41, № 8. -P. 1191–1194.
- Литвинов В.П., Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. -1991. -№ 8. -С. 1888–1895.

14. Дяченко В.Д. // Тез. докл. 2-й конф. молодых ученых-химиков. 28–31 мая 1990 г. -Донецк, 1990. -С. 66.
15. Нестеров В.Н., Шкловер В.Е., Стручков Ю.Т. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. -1991. -№ 2. -С. 521—523.
16. Сильверстейн Р., Басслер Г., Меррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. -М.: Мир, 1977.
17. Зенкевич И.Г., Иоффе Б.В. Интерпретация масс-спектров органических соединений. -Ленинград: Химия, 1986.
18. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. Основы масс-спектрологии органических соединений. -М.: МАИК "Наука"/Интерпериодика, 2001.

Луганский национальный педагогический университет
им. Тараса Шевченко

Поступила 10.03.2004

УДК 547.753.823:542.958

Н.Н. Смоляр, Х.Я. Лопатинская, Ю.М. Ютилов, С.В. Гресько

ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ 5-АМИНО- И 5-ОКСОПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[4,5-*b*]ПИРИДИНА

Установлено, что галогенирование 5-аминоимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов свободным хлором или бромом в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию 6,7-дигалогенпроизводных, а при бромировании пиридиний бромид-пербромидом в аналогичных условиях образуются 6-бром-производные данного гетероцикла. Показано, что бромирование 5-оксоимидазо[4,5-*b*]пиридинов как свободным бромом, так и пиридиний бромид-пербромидом протекает с образованием 7-бромпроизводных. Для подтверждения строения синтезированных соединений приведены ЯМР ¹H спектры.

Выявление в ряду галогенпроизводных имидазо[4,5-*b*]пиридина фармакологических свойств вызвало интерес у исследователей к данному гетероциклу, связанный с поиском новых, более совершенных и избирательных по терапевтическому действию средств.

В качестве эффективных анальгетических, противовоспалительных и жаропонижающих средств рекомендованы 5(6)-галогензамещенные N-алкилпроизводных имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она [1, 2]. Некоторые галогенсодержащие имидазопиридины обладают противовирусной активностью, например N-алкилированные 2-фторметил-5(6)-моноили 5,6-дигалогензамещенные имидазо[4,5-*b*]пиридинов, которые особенно эффективны против цитомегаловируса герпеса (HCMV) [3].

Обнаружение среди галогензамещенных имидазо[4,5-*b*]пиридинов антигипертензивных свойств стимулировало поиск более совершенных по своему действию блокаторов ангиотензин II рецепторов, необходимых для лечения тяжелых форм гипертензии у человека [4—6].

Методы получения 6-галогензамещенных имидазо[4,5-*b*]пиридинов сводятся к циклизации соответствующих *o*-диаминопиридинов, заведомо содержащих атомы галогена в пиридиновом ядре [7—9], либо к прямому галогенированию про-

изводных имидазо[4,5-*b*]пиридина в уксусной кислоте. Так, бромирование 1,2-диметилимидазо[4,5-*b*]пиридина в 50 %-й уксусной кислоте приводит к образованию 6-бромзамещенного данного гетероцикла [10]. Напротив, при бромировании и хлорировании 2H-имидазо[4,5-*b*]пиридинов в ледяной уксусной кислоте происходит образование 5,6-дибром(дихлор)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов [11, 12]. Бромирование 2-метилзамещенных имидазопиридинов приводит к продуктам замещения как по пиридиновому ядру, так и в боковой метильной группе с образованием 2-трибромметил-6-бромимидазо[4,5-*b*]пиридинов [13].

Хлорирование и бромирование имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она и его N-метильных аналогов в ледяной уксусной кислоте ведет к получению 5,6-дихлор(дибром)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов, тогда как иодирование тех же соединений в аналогичных условиях протекает с образованием 6-иодопроизводных [14—16].

Продолжая работу по изучению галогенирования производных имидазо[4,5-*b*]пиридина нам представлялось целесообразным ввести в данный процесс соединения, содержащие активизирующие амино- и оксогруппы, например производные 5-аминоимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она и 5-оксоимидазо[4,5-*b*]пиридина. В качестве галогенирующих