

УДК 547.825

СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ НОВЫХ N-АРИЛНИКОТИНАМИДОВ

© 2003 В.Д. Дяченко, Д.А. Красников

Реакцией 2-арилметилиденмалонитрилов с арилкарбамоилтиоацетамидами в присутствии этилата натрия получены 6-амино-4-арил-3-арилкарбамоил-5-циано-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тионы, при алкилировании которых синтезированы замещенные 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины и 2,3-дигидро-7*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридины.

Производные никотинамида, содержащие тиоксофунцию, получают конденсацией 1,3-дикетонов [1] или арилметилиденмалонитрилов [2] с монотиоидиамидом малоновой кислоты. Недавно мы сообщали о получении таких соединений путем взаимодействия производных этоксиметилиденмалоновой кислоты с фенилкарбамоилтиоацетамидом [3].

Развивая исследования по созданию новых удобных методов синтеза меркаптопроизводных никотинамида [4-8], нами исследованы реакции арилметилиденмалонитрилов I с арилкарбамоилтиоацетамидами II в этаноле в присутствии этилата натрия. Показано, что данное взаимодействие приводит к образованию 6-амино-4-арил-3-арилкарбамоил-5-циано-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тионов IV. Путь реакции включает, по-видимому, образование аддуктов Михаэля III, претерпевающих в условиях реакции внутримолекулярную циклизацию в соединения IV. Гетероциклизация протекает стереоспецифично – образуются только транс-изомеры. Такой вывод сделан на основе анализа спектров ЯМР ^1H с учетом литературы [2,9]. Так, описаны 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-3,4-тетрагидропиридин-2(1*H*)-тионы, изоструктурные аналоги соединений IV, в которых арильный заместитель находится в транс-положении к карбамоильной группе, что доказано методом РСА. Атомы водорода C^3H и C^4H в данных соединениях являются транс-псевдоэкваториальными, их сигналы в спектрах ЯМР ^1H имеют вид двух дублетов с КССВ ^3J 3.3-3.8 Гц [2]. В спектрах ЯМР ^1H полученных нами тионов IV сигналы протонов C^3H и C^4H проявляются также в виде дублетов с КССВ ^3J 4.2-6.3 Гц (см. табл. 2).

Алкилирование соединений IV в растворе ДМФА в присутствии водного раствора КОН протекает неоднозначно. Так, при использовании в качестве алкилирующих агентов аллилбромида Va и амилйодида Vб получается смесь изомеров органических сульфидов VIа и VIIа (1:1) и VIб и VIIб (1:3) соответственно (табл. 2). Разделить их кристаллизацией не удалось. Возможны ли между ними переходы – предмет дальнейшего исследования. В то же время взаимодействие пиридинтионов IV с бензилхлоридом Vв приводит к замещенным 2-бензилтио-1,4-дигидропиридинам VIIIа-в.

Алкилирование пиридинтионов IV этиловым эфиром хлоруксусной кислоты Vг и α -хлорацетамидом Vд не заканчивается на стадии образования соответствующих 2-алкилтиопроизводных IX. Происходит внутримолекулярное N-ацилирование сложноэфирной или амидной группой, приводящее в результате к замещенным 2,3-дигидро-7*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридинам Xа,б.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии (табл. 1, 2).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений регистрировали на приборе "Gemini-200" (200МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры регистрировали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, ацетон-гексан 3:5, проявитель – пары йода).

6-Амино-4-арил-3-арилкарбамоил-5-циано-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тионы (IVа-е).

К раствору 0.34 г (5 ммоль) этилата натрия в 30 мл этанола прибавляют 5 ммоль арилкарбамоилтиоацетамида и 5 ммоль 2-арилметилиденмалонитрила. Раствор перемешивают в течение 1 ч, затем прибавляют по каплям 10% HCl до рН = 6. Образовавшийся осадок отделяют и промывают этанолом. Получают соединения IVа-е (табл. 1, 2).

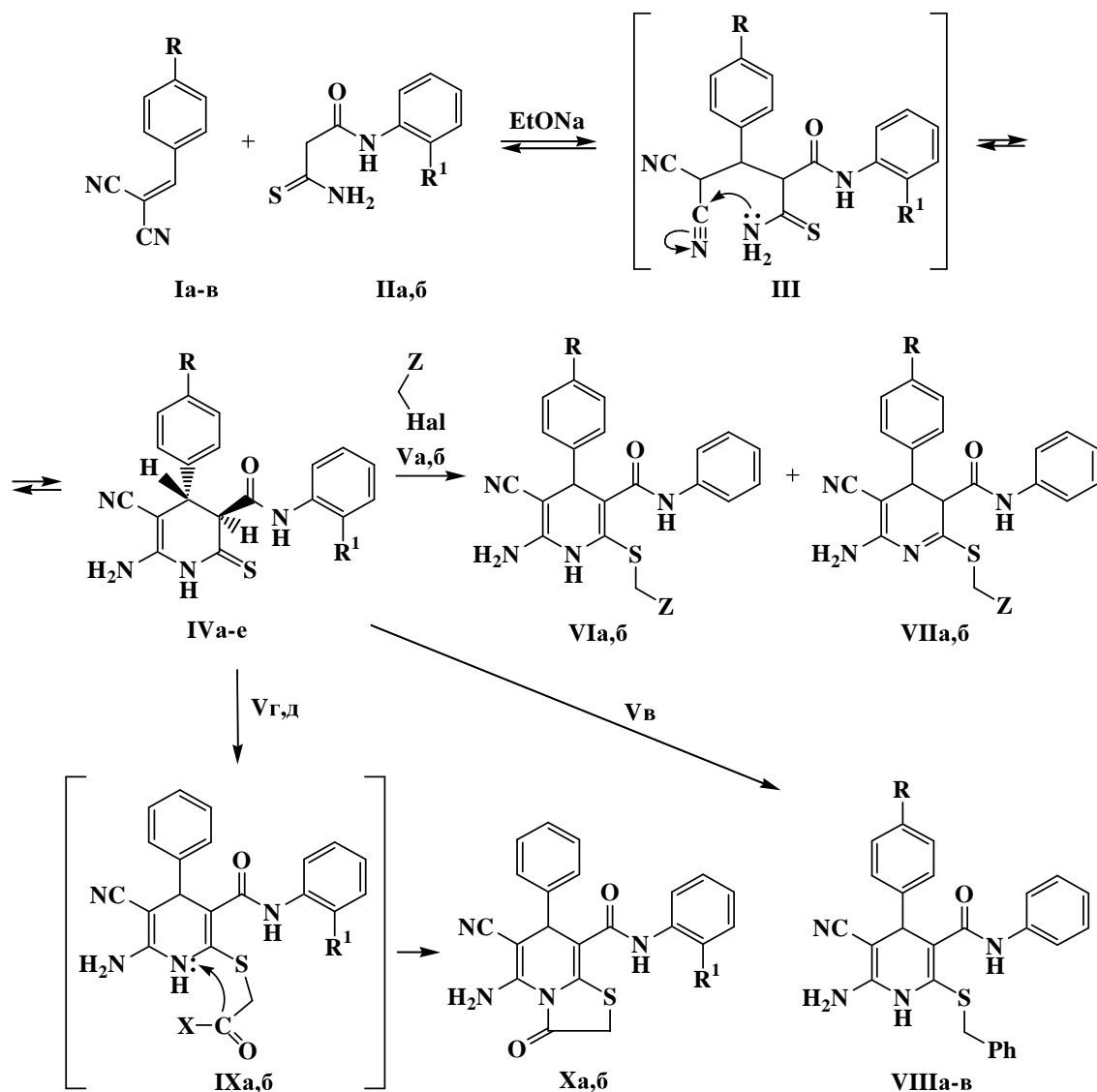


Схема 1

I: а R = Cl; б H; в Me.

II: а R¹ = Me; б H.

IV: а R = Cl, R¹ = Me; б H, Me; в Me, Me; г Me, H; д H, H; е Cl, H.

V: а Hal = Br, Z = CH=CH₂; б I, (CH₂)₃Me; в Cl, Ph; г Cl, COOEt; д Cl, CONH₂.

VI, VII: а R = Me, Z = CH=CH₂; б Cl, (CH₂)₃Me.

VIII: а R = H; б Me; в Cl.

IX, X: а R¹ = Me, X = OEt; б H, NH₂.

2-Алкилтио-6-амино-4-арил-3-фенилкарбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридины (VIa,б, VIIIa-в), 2-алкилтио-6-амино-4-арил-3-фенилкарбамоил-5-циано-3,4-дигидропиридины (VIIa,б) и 5-амино-8-арилкарбамоил-3-оксо-7-фенил-6-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-а]пиридины (Xa,б).

К суспензии 5 ммоль соответствующего пиридин-2-тиона IV в 30 мл этанола прибавляют 5 ммоль 10% раствора KOH и перемешивают 10 минут, в течение которых образуется раствор. Затем к реакционной смеси прибавляют 5 ммоль соответствующего алкилгалогенида V, нагревают до кипения и выдерживают при комнатной температуре в течение суток. Образовавшийся осадок отделяют и промывают этанолом. Получают соединения VIa,б, VIIa,б, VIIIa-в и Xa,б (табл. 1, 2).

Таблица 1. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений IV, VI, VII, VIII, X.

Соединение	Брутто-формула	Найдено С, %	Найдено Н, %	Найдено N, %	Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено С, %	Вычислено Н, %	Вычислено N, %		
IVa	C ₂₀ H ₁₇ CIN ₄ OS	<u>60.41</u> 60.52	<u>4.39</u> 4.32	<u>14.07</u> 14.12	249-251	83
IVб	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS	<u>66.36</u> 66.28	<u>5.12</u> 5.01	<u>15.38</u> 15.46	230-232 (разл.)	80
IVв	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ OS	<u>67.09</u> 67.00	<u>5.32</u> 5.35	<u>14.90</u> 14.88	245-246 (разл.)	86
IVг	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS	<u>66.17</u> 66.28	<u>5.00</u> 5.01	<u>15.49</u> 15.46	189-191	83
IVд	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ OS	<u>65.61</u> 65.50	<u>4.59</u> 4.63	<u>16.01</u> 16.08	202-204	71
IVe	C ₁₉ H ₁₅ CIN ₄ OS	<u>59.54</u> 59.60	<u>3.99</u> 3.95	<u>14.76</u> 14.63	243-245 (разл.)	89
VIa, VIIa	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ OS	<u>68.52</u> 68.63	<u>5.54</u> 5.51	<u>13.87</u> 13.92	163-168	73
VIб, VIIб	C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ OS	<u>63.64</u> 63.63	<u>5.58</u> 5.56	<u>12.49</u> 12.37	167-170	82
VIIIa	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ OS	<u>71.38</u> 71.21	<u>4.93</u> 5.06	<u>12.87</u> 12.78	189-191	68
VIIIб	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ OS	<u>71.71</u> 71.65	<u>5.42</u> 5.35	<u>12.19</u> 12.38	178-179	76
VIIIв	C ₂₆ H ₂₁ CIN ₄ OS	<u>65.89</u> 66.02	<u>4.33</u> 4.48	<u>11.92</u> 11.85	200-202	71
Xa	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	<u>65.59</u> 65.65	<u>4.68</u> 4.51	<u>13.83</u> 13.92	228-230 (разл.)	64
Xб	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	<u>64.88</u> 64.93	<u>3.98</u> 4.15	<u>14.53</u> 14.42	225-228 (разл.)	72

Литература

- Schaper W. Synthesis. 1985. No.9. P.861-867.
- Родиновская Л.А., Шестопапов А.М., Нестеров В.Н. Химия гетероцикл. соед. 1996. №10. С.1376-1382.
- Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. Вісник Харківського національного університету. Хімія. 2002. №549. Вип. 8(31). С.50-56.
- Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. Химия гетероцикл. соед. 1996. №9. С.1232-1234.
- Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. Химия гетероцикл. соед. 2001. №6. С.831-835.
- Дяченко В.Д., Красников Д.А. В кн. Тезисы докладов III Всероссийского симпозиума по органической химии "Стратегия и тактика органического синтеза". Ярославль. 2001. С.46.
- Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. Химия гетероцикл. соед. 1999. №10. С.1370-1375.
- Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. Химия гетероцикл. соед. 1999. №2. С.228-229.
- Краузе А.А., Лиепиньш Э.Э., Пелчер Ю.Э., Калме З.А., Дипан И.В., Дубур Г.Я. Химия гетероцикл. соед. 1985. №1. С.95-102.

Поступила в редакцию 5 ноября 2003 г.

Kharkov University Bulletin. 2003. №596. Chemical Series. Issue 10(33). V.D.Dyachenko, D.A.Krasnikov. Synthesis and alkylation of new N-arylNicotinamides.

6-Amino-4-aryl-3-arylcarbamoyl-5-cyano-3,4-dihydropyridine-2(1H)-thiones were obtained by reaction of 2-arylmethylidenemalononitriles with arylcarbamoylthioacetamides in the presence of sodium ethylate. Substituted 2-alkylthio-1,4-dihydropyridines and 2,3-dihydro-7H-thiazolo[3,2-a]pyridines were synthesized by their alkylation.

Таблица 2. ИК и ЯМР ^1H спектры соединений IV, VI, VII, VIII, X.

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}			Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J, Гц				
	NH_2	$\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{C}=\text{O}$	CONHAr , с	NH_2 , уш. с	$\text{H}_{\text{аром}}$	C^4H	Другие сигналы
Ivа	3436 3346 3206	2190	1652	9.77	6.48	7.05-7.24 (4H, м); 7.35 (2H, д, J = 8.4); 7.45 (2H, д, J = 8.4)	4.20	2.08 (3H, с, CH_3); 4.07 (1H, д, J = 6.3, C^3H); 11.96 (1H, с, N^1H)
Ivб	3420 3334 3210	2184	1660	9.65	6.29	7.07-7.44 (9H, м)	4.21	2.09 (3H, с, CH_3); 4.02 (1H, д, J = 5.7, C^3H); 11.81 (1H, с, N^1H)
Ivв	3364 3298 3156	2186	1650	9.65	6.27	7.04-7.39 (8H, м)	4.18	2.09 и 2.28 (по 3H, оба с, 2 CH_3); 3.98 (C^3H , д, J = 5.7); 11.78 (1H, с, N^1H)
Ivг	3416 3278 3218	2188	1666	10.28	6.28	7.04-7.42 (7H, м); 7.55 (2H, д, J = 7.5)	4.14	2.27 (3H, с, CH_3); 3.92 (1H, д, J = 4.3, C^3H); 11.83 (1H, с, N^1H)
Ivд	3412 3254 3196	2184	1660, 1618	10.30	6.31	6.92-7.56 (8H, м); 7.51 (2H, д, J = 7.8)	4.14	3.92 (1H, д, J = 4.2, C^3H); 11.86 (1H, с, N^1H)
Ive	3414 3302 3212	2190	1660	10.29	6.36	7.07(1H, т, J = 7.3); 7.29-7.47 (6H, м); 7.54 (2H, д, J = 7.8)	4.14	4.03 (1H, д, J = 4.5, C^3H); 11.87 (1H, с, N^1H)
Via* и VIIa	3486 3382 3308	2188	1658	9.18, 10.23	6.23, 6.61	7.02-7.25 (14H, м); 7.31 (2H, т, J = 7.9); 7.53 (2H, д, J = 7.5)	3.89; 5.14	2.19 (3H,с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 3.65 (1H, д, J = 5.1, C^3H); 3.87 (4H, д, SCH_2 , J = 6.9); 5.19 (2H, д, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{винс}} = 4.8$); 5.30 (2H, д, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}} = 16.8$); 5.76-5.92 (2H, м, $\text{CH}=\text{}$)
Viб* и VIIб	3434 3290 3200	2188	1658	8.33, 10.22	5.76, 6.63	6.97-7.48 (20H, м); 7.38 (8H, д, J = 8.1); 7.53 (8H, д, J = 8.1)	4.62; 3.98	0.84 (12H, с, CH_3); 1.27 (16H, м, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.55 (8H, м, SCH_2CH_2); 3.06 (8H, т, SCH_2 , J=7.3); 3.64 (3H, д, J = 4.9, C^3H)
VIIIa	3468 3356 3260	2180	1644	8.43	5.80	6.97 (1H, т, J = 7.5); 7.12-7.37 (12H, м); 7.47 (2H, д, J = 7.6)	4.60 (с)	4.09 и 4.17 (2H, оба д, J = 12.6, CH_2); 9.47 (1H, с, N^1H)
VIIIб	3442 3396 3308	2178	1644	9.04	6.09	6.96-7.34 (12H, м); 7.47 (2H, д, J = 7.5)	4.54 (с)	2.26 (3H, с, CH_3); 4.24 и 4.33 (2H, оба д, J = 12.9, CH_2); 9.39 (1H, с, N^1H)
VIIIв	3444 3396 3318	2180	1646	9.20	6.19	6.99 (1H, т, J = 7.4); 7.12(2H,д,J=8.4); 7.20-7.35(9H, м); 7.47 (2H, д, J = 8.7)	4.57 (с)	4.26 и 4.35 (2H, оба д, J = 12.8, CH_2); 9.46 (1H, с, N^1H)
Xa	3392 3288	2192	1714 1668	8.83	*	7.02-7.38 (11H, м, C_6H_5 , C_6H_4 и NH_2)	4.99 (с)	1.56 (3H, с, CH_3); 3.94 (2H, с, CH_2)
Xб	3418 3298	2190	1730 1660	9.14	*	7.02 (1H, т, J = 7.5); 7.19-7.38 (9H, м, C_6H_5 и NH_2); 7.49 (2H, д, J = 8.1)	5.12 (с)	3.97 (2H, с, CH_2);

* – сигнал протона N^1H отсутствует, по всей видимости, в результате дейтеробмена.

** – сигнал протонов аминогруппы перекрывается сигналами ароматических протонов.