

547.789.1; 547.818.1

КРОСС-РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 4-АРИЛ-2,6-ДИАМИНО-3,5-ДИЦИАНО-4*H*-ТИОПИРАНОВ С АЛКИЛИРУЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ

© 2006 В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская, С. В. Савчук

Изучена кросс-рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с алкилирующими реагентами, в результате которой получены замещенные 3-арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилы, *S*-[6-амино-4-(3-хлорфенил)-3,5-дициано-пиридин-2-ил]тиоацетат и 3,6-диамино-4-(4-изопропилфенил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид.

Ранее показано, что 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопираны склонны к кросс-рециклизации с участием илидов пиридиния [1] и кетонов [2], заканчивающейся образованием замещенных тетрагидропиридинов и 4*H*-пиранов соответственно.

В данной работе изучен новый вариант кросс-рециклизации 2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов Ia-г с участием морфолина и алкилирующих реагентов – α -бромкетонів Па-к, α -хлорацетамида и уксусного ангидрида. Найдено, что в ходе данных трансформаций, протекающих в кипящем этаноле, образуются замещенные 3-арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилы IIIа-о, 3,6-диамино-4-(3-хлорфенил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид IV и *S*-[6-амино-4-(3-хлорфенил)-3,5-дициано-пиридин-2-ил]тиоацетат V соответственно. Путь реакции, по-видимому, включает раскрытие тиопиранового цикла с образованием интермедиата VI, распадающегося далее до замещенных тиоамидов акриловой кислоты VII. Последние взаимодействуют с α -бромкетонами Па-к, в результате чего образуются тиазолы Ганча IIIа-о (метод А) [3], полученные также встречным синтезом при конденсации ароматических альдегидов VIIIа-г с СН-кислотами IXа-к (метод Б) [4]. Отметим перспективность замещенных тиазолов при создании препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [5] и противоопухолевых средств [6, 7].

Если в рассматриваемой кросс-рециклизации заменить α -бромкетоны II на α -хлорацетамид, то продуктом реакции является замещенный тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид IV, изоструктурные аналоги которого обладают противомикробной активностью [8-10]. Его образование стало возможным в результате рециклизации тиопирана Ia в соль X, что установлено нами ранее [11, 12]. Дальнейшее алкилирование ее α -хлорацетамидом приводит к органическому сульфиду XI, который в условиях реакции внутримолекулярно циклизуется в имин XII, стабилизирующийся в виде замещенного 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид IV.

Кипячение 4*H*-тиопирана Ib в этаноле, а затем кипячение образующейся реакционной массы в присутствии уксусного ангидрида приводит к ацилированию интермедиата X по атому серы и образованию тиоэфира V.

Строение синтезированных соединений подтверждено ИК-, ЯМР ¹H- и масс-спектроскопией (экспериментальная часть, табл. 1).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборах «Bruker WP-100 SY» (100 МГц) (соединения Шв-ж, и, м), «Gemini-200» (199.975 МГц) (соединения IIIа, к), «Bruker AC-200» (200.13 МГц) (соединения IIIб, й, н), «Bruker AM-300» (300.13 МГц) (соединение IIIз), «Varian Mercury – 400» (400.397 МГц) (соединения Ia, IIIл, IV, V) и «Bruker DRx500» (500.13 МГц) (соединение IIIо) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры получали на приборе «IKC-40» в вазелиновом масле. Масс-спектры соединений IIIн, о записывали на приборе «Kratos MS-890» (70 эВ) с прямым вводом вещества в ионный источник, а для соединения V – на приборе «Chrommas GC/MS – Hewlett-Packard 5890/5972», колонка HP-5 MS (70 эВ) в растворе CH₂Cl₂. Температуры плавления определяли на приборе Кофлера. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3:5, проявители – пары йода и УФ-облучение.

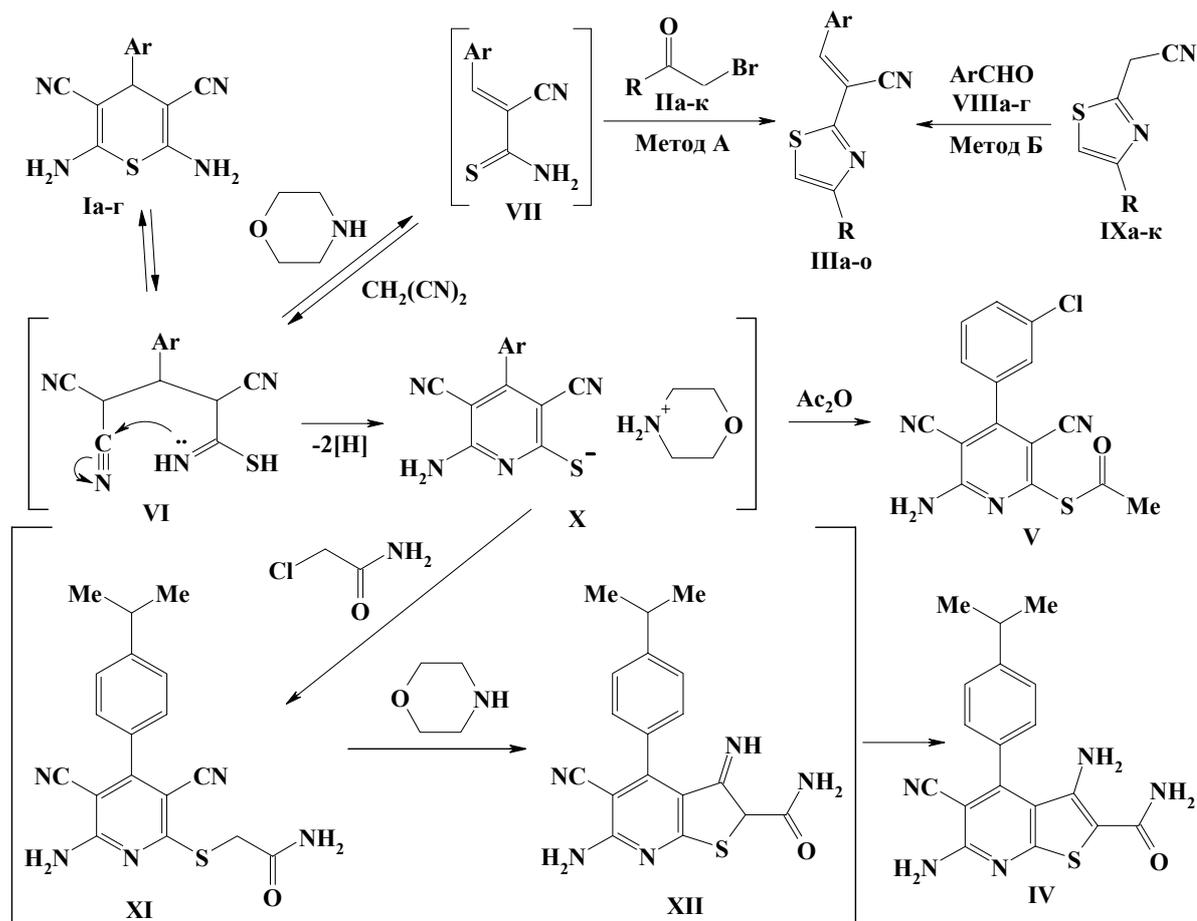


Схема 1

I, VIII: а Ar = 4-Me₂CHC₆H₄; б 3-ClC₆H₄; в 4-FC₆H₄; г 1-нафтил.

II, IX: а R = 4-ClC₆H₄; б 3-кумаринил; в Ph; г циклопропил; д 4-PhC₆H₄; е 3,4-Cl₂C₆H₃; ж 4-MeC₆H₄; з 6-бромкумарин-3-ил; и 2-тиенил; й 4-MeOC₆H₄; к 4-НОС₆H₄.

III: а Ar = 4-FC₆H₄, R = 4-ClC₆H₄; б 4-FC₆H₄, 3-кумаринил; в 4-FC₆H₄, Ph; г 4-FC₆H₄, циклопропил; д 4-FC₆H₄, 4-PhC₆H₄; е 1-нафтил, 3,4-Cl₂C₆H₃; ж 1-нафтил, 4-MeC₆H₄; з 1-нафтил, 6-бромкумарин-3-ил; и 1-нафтил, 3-кумаринил; й 1-нафтил, 2-тиенил; к 1-нафтил, 4-MeOC₆H₄; л 1-нафтил, Ph; м 4-Me₂CHC₆H₄, 4-BuC₆H₄; н 4-Me₂CHC₆H₄, 3-кумаринил; о 4-Me₂CHC₆H₄, 4-НОС₆H₄.

4-Арил-2,6-диамино-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилы Ia-г получены по методике [13]. Соединение Ib охарактеризовано в работе [14], Iv – [13] и Ig – [11].

2,6-Диамино-4-(4-изопропилфенил)-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрил (Ia). Выход 81%, желтые кристаллы, т.пл. 236-239°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3190, 3327, 3465 (NH₂), 2200 пл. (C≡N), 1650 [δ (NH₂)]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.24 (6H, д, 2Me, J = 7.12 Гц), 3.86 (1H, м, СНMe₂), 4.15 (1H, с, H^d), 6.54 (4H, уш. с, 2NH₂), 7.16 и 7.22 (по 2H, оба д, C₆H₄, J = 7.13 Гц). C₁₆H₁₆N₄S.

3-Арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилы (IIIa-o). Метод А. К смеси 10 ммоль соответствующего тиопирана Ia-г в 25 мл этанола прибавляли 10 ммоль α-бромкетона (IIa-k) и 3 капли морфолина, после чего кипятили 6 ч, горячий раствор отфильтровывали через складчатый фильтр и оставляли на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Получали соединения IIIa-o, которые перекристаллизовывали из BuOH (табл. 1).

Полученные по методу Б [4] соединения IIIa-o идентичны по т. пл. и данным хроматографии синтезированным по методу А.

3-(4-Изопропилфенил)-2-[4-кумарин-3-ил]тиазол-2-ил]акрилонитрил (IIIh). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 400 (8) [M+2]⁺, 399 (23) [M+1]⁺, 398 (87) [M]⁺, 397 (65) [M-1]⁺, 383 (11), 355 (19), 237 (10), 213 (11), 199 (7), 191 (18), 171 (26), 145 (57), 127 (26), 115 (39), 102 (100), 91 (25), 77 (21), 63 (24), 51 (36), 39 (52).

Таблица 1. Характеристики 3-арил-2-(пиазол-2-ил)акрилонитрилов Ша-о

Соединение	Брутто-формула	Выход, % метод А/Б	Т.пл., °С	ИК спектр, ν , см^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$)	^1H спектр ЯМР		Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., J, Гц	Другие сигналы
					^1H тиа-зола, с	^1H , с		
Ша а	$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{FCIN}_2\text{S}$	60/74	178-179	2222	8.33	8.15	7.43 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.52 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 8.60 Гц), 8.03 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 6.64 Гц), 8.11 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша б	$\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$	65/87	209-210	2220, (1733)	8.52	8.46	7.44 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.56 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.88 (1H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 7.14 Гц), 8.12 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.86 (1H, с, H^4 кумарина)	
Ша в	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{S}$	66/90	124-125	2219	8.34	8.29	7.41-7.62 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.99-8.21 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша г	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{S}$	52/89	123-125	2223	8.18	8.14	0.81-1.12 (4H, м, 2CH_2), 2.14 (1H, м, H^1 циклопропана), 7.31-7.52 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.96-8.11 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша д	$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{S}$	69/77	188-190	2224	8.33	8.20	7.32-7.64 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.69-7.82 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.02-8.18 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша е	$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$	53/72	184-185	2217	9.06	8.54	7.61-7.82 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.99-8.27 (6H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша ж	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$	64/70	123-125	2218	9.01	8.29	2.35 (3H, с, Me), 7.30 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 7.71 Гц), 7.55-7.81 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.92 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 7.71 Гц), 8.15 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша з	$\text{C}_{25}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$	69/85	263-265	2220, (1728)	9.07	8.96	7.41 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.55-7.96 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.01 (1H, с, H^5 кумарина), 8.14-8.29 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.56 (1H, с, H^4 кумарина)	
Ша и	$\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	65/74	241-243	2225, (1717)	9.11	8.93	7.48 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.62 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.91 (1H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 7.14 Гц), 8.02 (1H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 7.14 Гц), 8.15 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.59 (1H, с, H^4 кумарина)	
Ша й	$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$	71/92	188-190	2219	8.96	8.18	7.18 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.68 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша к	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$	75/89	134-135	2226	9.01	8.12	3.85 (3H, с, Me), 6.96 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 8.84 Гц), 7.81 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.96-8.06 (7H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша л	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$	68/76	129-131	2212	9.07	8.39	7.44-7.81 (6H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.02-8.14 (6H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша м	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}$	51/69	96-97	2214	8.31	8.16	0.90 (3H, т, CH_2Me , J = 6.62 Гц), 1.22 (6H, д, 2Me , J = 6.94 Гц), 1.32-1.74 (4H, м, 2CH_2), 2.84 (2H, т, CH_2 , J = 6.24 Гц), 2.95 (1H, м, CHMe_2), 7.22 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 7.01 Гц), 7.43 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 7.26 Гц), 7.94 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	
Ша н	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	54/66	118-120	2213, (1732)	8.92	8.53	1.31 (6H, д, 2Me , J = 6.96 Гц), 2.99 (1H, м, CHMe_2) 7.42 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.66 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.89 (1H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 6.98 Гц), 8.03 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 7.65 Гц), 8.34 (1H, с, H^4 кумарина)	
Ша о	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$	70/77	187-189	2218	8.17	7.64	1.27 (6H, д, 2Me , J = 6.94 Гц), 2.96 (1H, м, CHMe_2), 6.77 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 8.36 Гц), 7.34 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 8.30 Гц), 7.76 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 8.36 Гц), 7.91 (2H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, J = 8.30 Гц), 9.29 (1H, уш. с, OH)	

2-[4-(4-Гидроксифенил)тиазол-2-ил]-3-(4-изопропилфенил)акрилонитрил (Шо). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 348 (8) $[M+2]^+$, 347 (25) $[M+1]^+$, 346 (98) $[M]^+$, 345 (100) $[M-1]^+$, 331 (22), 320 (31), 303 (24), 166 (32), 150 (36), 121 (40), 78 (19).

3,6-Диамино-4-(4-изопропилфенил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (IV) получали аналогично соединениям (III) из тиопирана (Ia) и при соответствующей замене α -бромкетонов (II) на α -хлорацетамид. Выход 2.14 г (61%), желтый порошок, т.пл. 275-280°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3211, 3335, 3410 (NH_2), 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1672 (CONH), 1640 [δ (NH_2)]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26 (6H, д, 2Me, $J = 6.84$ Гц), 3.11 (1H, м, CHMe_2), 5.64 (2H, уш. с, C^3NH_2), 6.61 (2H, уш. с, CONH_2), 6.88 (2H, уш. с, NH_2), 7.31 и 7.44 (по 2H, оба д, C_6H_4 , $J = 7.11$ Гц). $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$.

S-[6-амино-4-(3-хлорфенил)-3,5-дицианопиридин-2-ил]тиоацетат (V). К смеси 10 ммоль тиопирана (Iб) в 25 мл этанола прибавляли 3 капли морфолина и кипятили 4 ч. Затем в кипящую реакционную смесь прикапывали 2.0 мл (20 ммоль) As_2O_3 , кипятили 2 ч, горячей отфильтровывали и оставляли на 48 ч. Осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 1.90 г (58%), желтый порошок, т.пл. 245-250°C (из AsOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3198, 3315, 3412 (NH_2), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1688 ($\text{C}=\text{O}$), 1647 [δ (NH_2)]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.24 (3H, с, Me), 7.43 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.51 (2H, уш. с, NH_2), 7.57 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 329 (31) $[M]^+$, 327 (100) $[M-2]^+$, 311 (41), 285 (14). $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$.

Литература

1. Шестопапов А. М., Шаранин Ю. А., Литвинов В. П. Журн. орган. химии. 1991. Т.27. Вып. 6. С. 1349-1356.
2. Шаранин Ю. А., Шестопапов А. М. Журн. орган. химии. 1989. Т.26. Вып. 6. С. 1331-1335.
3. Вацуро К. В., Мищенко Г. Л. Именные реакции в органической химии. М.: Химия, 1976. С. 135.
4. Schafer H., Gewald K. J. pract. chem. 1974. В.316. №4. S. 684-692.
5. Пат. 6720347 США. Заявл. 29.03.2002; Оpubл. 13.04.2004. РЖХим. 2005. 05.06-190.158П.
6. Пат. 6720427 США. Заявл. 13.05.2002; Оpubл. 13.04.2004. РЖХим. 2005. 05.04-190.172П.
7. Пат. 6784198 США. Заявл. 11.08.2000; Оpubл. 31.08.2004. РЖХим. 2005. 05.07-190.155П.
8. Attaby F. A., Elneairy M. A. A., Elsayed M. S. Phosph., Sulfur Silicon and Relat. Elem. 1999. V.149. №1. P. 49-64.
9. Bakhite E. A., Abdel-Rahman A. E., Al-Taifi E. A. Phosph., Sulfur Silicon and Relat. Elem. 2004. V.179. №3. P. 513-520.
10. Hussein A. M., Abu-Shanab F. A., Ishak E. A. Phosph., Sulfur Silicon and Relat. Elem. 2000. V.159. №1. P. 55-68.
11. Дяченко В. Д., Кривоколыско С. Г., Шаранин Ю. А., Литвинов В. П. Химия гетероцикл. соед. 1997. №7. С. 909-914.
12. Матросова С. В., Завьялова В. К., Литвинов В. П., Шаранин Ю. А. Изв. АН СССР. сер. хим. 1991. №7. С. 1643-1646.
13. Шаранин Ю. А., Шестопапов А. М., Нестеров В. Н., Меленчук С. Н., Промоненков В. К., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т., Литвинов В. П. Журн. орган. химии. 1989. Т.25. Вып. 6. С. 1323-1330.
14. Дяченко В. Д., Литвинов В. П. Химия гетероцикл. соед. 1997. №7. С. 995-996.

Поступила в редакцию 13 апреля 2006 г.

Kharkov University Bulletin. 2006. №731. Chemical Series. Issue 14(37). V. D. Dyachenko, T. A. Ril'skaya, S. V. Savchuk. Cross-recyclization of 4-aryl-2,6-diamino-3,5-dicyano-4*H*-thiopyranes with alkylations reagents.

Substituted 3-aryl-2-(thiazol-2-yl)acrylonitriles, thioacetic acid *S*-[6-amino-4-(3-chlorophenyl)-3,5-dicyanopyridin-2-yl]ester and 3,6-diamino-5-cyano-4-(4-isopropylphenyl)thieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylic acid amide was obtained by the cross-recyclization of 4-aryl-2,6-diamino-3,5-dicyano-4*H*-thiopyranes with alkylations reagents. The paper is devoted to the study of this reaction.