

НОВЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПУТЬ К ЗАМЕЩЕННЫМ 2-АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ-4,6-ДИАРИЛ(ГЕТЕРИЛ)-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-, ПИРИДИН- И ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛАМ

© И.В.Дяченко, В.Д.Дяченко[@]

Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко
Украина, 91011, Луганск, ул. Оборонная, 2; e-mail: dyachvd@mail.ru

Поступила 26 января 2015 г.

*При взаимодействии 1,3-диарил(гетерил)проп-2-ен-1-тионов с 2-цианоэтанттио(селено)амидами и алкилгалогенидами синтезированы замещенные 2-алкилсульфанил-4,6-диарил(гетерил)-1,4-дигидропиридин-, пиридин- и тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы.*

Производные 1,4-дигидропиридинов известны широким спектром биологической активности: противоопухолевой [1, 2], антиоксидантной [3] и противомикробной [4, 5]. Они пригодны для лечения сердечнососудистых [6–9] и вирусных [10] заболеваний, а также болезни Альцгеймера [11, 12]. Основным методом синтеза этих структур является реакция Ганча [13–15], т.е. в положениях 3 и 5 дигидропиридинового цикла обязательно присутствуют препятствующие его ароматизации электроноакцепторные заместители [16]. Примером синтеза 1,4-дигидропиридинов, не содержащих электроноакцепторного заместителя в положении 5, являются реакции халконов с 2-цианоэтанселеноацетамидом [17] или 2-цианоэтанттиоамидом [18], протекающие по типу присоединения по Михаэлю в присутствии аминов и заканчивающиеся образованием *N*-метилморфолиний 4,6-диарил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-селенатов и пиперидиний 4,6-диарил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов соответственно.

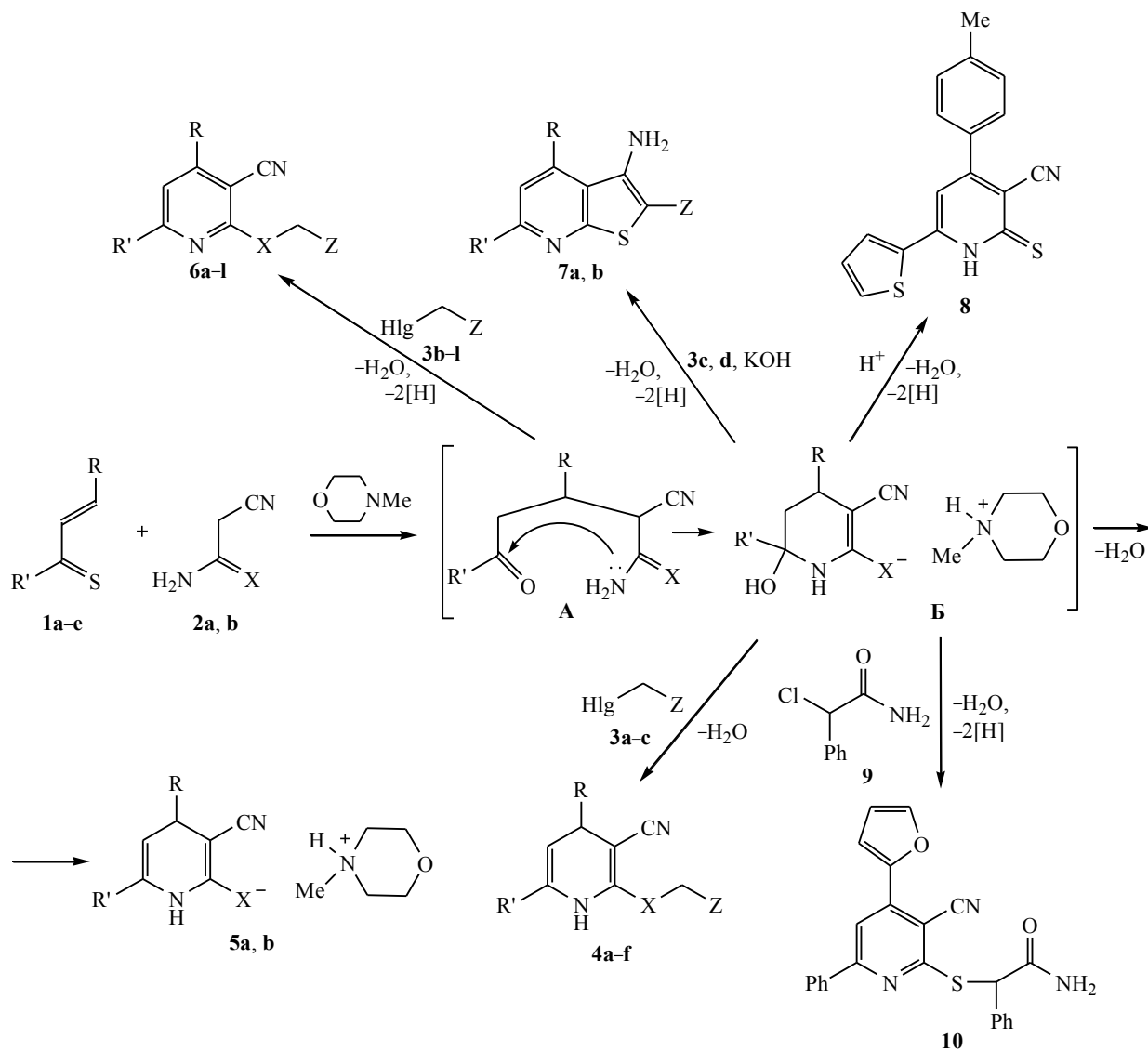
Нами разработан новый метод синтеза стабильных 1,4-дигидропиридинов, не содержащих в положении 5 электроноакцепторных заместителей. При трехкомпонентной конденсации 1,3-диарил(гетерил)проп-2-ен-1-онов **1a–e** с цианоэтанттио(селено)амидами **2a, b** и алкилирующими реагентами **3a–c** в абсолютном этаноле при 20°C в присутствии эквивалентного количества *N*-метилморфолина образуются 2-алкилсульфанил(селанил)-4,6-диарил(гетерил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрилы **4a–f**. По-видимому, интермедиатами этой реакции являются аддукты Михаэля **A**, гетероциклизирующиеся в соли **B**. Последние региоселективно алкилируются алкилгалогенидами **3** по атому халькогена с образованием

соответствующих тиио(селено)эфиров **4a–f**. Подтверждением данной схемы конденсации служит как выделение солей **5a, b** в свободном виде, так и получение замещенных пиридинов **6a–l** и тиенопиридинов **7a, b** – потенциальных интермедиатов при создании препаратов с антивирусным [19] и противоопухолевым действием [20, 21].

Образованию соединений **6, 7**, очевидно, предшествуют 1,4-дигидропиридины **4**, однако выделить их не удастся вследствие легкой ароматизации дигидропиридинового ядра, вероятно, при взаимодействии с кислородом воздуха. Производные пиридина **6a–l** образуются в виде смеси с 1,4-дигидропиридинами **4**, при перекристаллизации которой из ледяной уксусной кислоты выделены только соединения **6**. Замещенные тиено[2,3-*b*]пиридины **7a, b** образуются при обработке такой же смеси 10%-ным водным раствором КОН, что создавало условия для реализации реакции Торпа–Циглера [22, 23]. Соли **5** также неустойчивы к окислению. При обработке реакционной смеси 10%-ной соляной кислотой до стадии прибавления алкилгалогенида **3** получен 4-(4-метилфенил)-2(1*H*)-тиоксо-6-(тиофен-2-ил)пиридин-3-карбонитрил **8**.

Неустойчивость функционализированного 2-тиоксо(селеноксо)дигидропиридинового ядра в кислой и щелочной средах имеет, по-видимому, общий характер [24–28]. При использовании в данной конденсации в качестве алкилирующего агента 2-фенил-2-хлорацетамида **9** получен 2-фенил-2-[[6-фенил-4-(фуран-2-ил)-3-цианопиридин-2-ил]сульфанил]ацетамид **10**.

Спектральные характеристики подтверждают строение соединений **2–8, 10**. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения



1, R = R' = тиофен-2-ил (**a**); R = фуран-2-ил, R' = Ph (**b**); R = тиофен-2-ил, R' = пиридин-3-ил (**c**); R = 4-метилфенил, R' = тиофен-2-ил (**d**); R = тиофен-2-ил, R' = 4-BrC₆H₄ (**e**); **2**, X = S (**a**), Se (**b**); **3**, Hlg = I, Z = H (**a**); Hlg = Cl, Z = CONH₂ (**b**), 4-BrC₆H₄NHCO (**c**), CN (**d**), COOMe (**e**); Hlg = I, Z = Me (**f**); Hlg = Cl, Z = COOCH₂Ph (**g**); Hlg = Br, Z = 4-MeC₆H₄CO (**h**), 2-метилфенил (**i**), 3,4-Cl₂C₆H₃CO (**j**); Hlg = Cl, Z = PhNHCO (**k**); Hlg = Br, Z = 4-BuC₆H₄CO (**l**); **4**, R = R' = тиофен-2-ил, X = S, Z = CONH₂ (**a**); R = фуран-2-ил, R' = Ph, X = S, Z = 4-BrC₆H₄NHCO (**b**), CONH₂ (**c**), H (**d**); R = тиофен-2-ил, R' = 4-BrC₆H₄, X = S, Z = H (**e**); R = фуран-2-ил, R' = Ph, X = Se, Z = H (**f**); **5**, R = фуран-2-ил, R' = Ph, X = S (**a**); R = тиофен-2-ил, R' = пиридин-3-ил, X = Se (**b**); **6**, R = тиофен-2-ил, R' = 4-BrC₆H₄, X = S, Z = COOMe (**a**), CONH₂ (**b**); R = тиофен-2-ил, R' = пиридин-3-ил, X = Se, Z = CN (**c**); R = фуран-2-ил, R' = Ph, X = S, Z = 4-BrC₆H₄NHCO (**d**), Me (**e**), COOCH₂Ph (**f**), 4-MeC₆H₄CO (**g**), 2-MeC₆H₄ (**h**), 3,4-Cl₂C₆H₃CO (**i**), COOMe (**j**), PhNHCO (**k**), 4-BuC₆H₄CO (**l**); **7**, R = фуран-2-ил, R' = Ph, Z = CN (**a**); R = R' = тиофен-2-ил, Z = 4-BrC₆H₄NHCO (**b**).

валентных колебаний сопряженной цианогруппы в области 2195–2224 см⁻¹. Характерными для спектров ЯМР ¹H соединений **4** являются сигналы протонов 1,4-дигидропиридинового ядра H^d (дублет) и N¹H (уширенный синглет) в областях δ 4.52–4.71 и 9.13–10.63 м.д. Неэквивалентность протонов группы SCH₂ (из-за отсутствия свободного вращения алкилсульфанильного заместителя) проявляется в расщеплении сигнала при 3.61–4.06 м.д. на два дублета, ²J 15.2–18.8 Гц. В спектрах ЯМР ¹H тиено[2,3-*b*]пиридинов **7** вместо сигналов фрагмента SCH₂ при-

сутствует сигнал протонов группы NH₂ в виде уширенного синглета в области δ 6.28–6.54 м.д. В масс-спектре пиридинтиона **8** присутствует пик иона [M + 2]⁺, что подтверждает присутствие атомов S в его молекуле [29].

Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений записывали на приборе FIR-spectrometer Spectrum One (Perkin Elmer) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и

^{13}C регистрировали на приборе Bruker DRX 500 (499.95 и 125.74 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометрах MX-1321 (70 эВ) с прямым вводом вещества в ионный источник (для соединения **8**) и Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDSL (образец вводили в матрице CF_3COOH , ионизация электронным ударом) для остальных соединений. Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3:5, пропитатели – пары иода и УФ облучение.

Соединения (4a–f, 6a–l, 10). Общая методика. Смесь 10 ммоль халкона **1a–e**, 10 ммоль СН-кислоты **2a, в** и 1.1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина в 10 мл этанола при 20°C перемешивали 1 ч, затем прибавляли 10 ммоль алкилгалогенида **3a–l, 9**, перемешивали 2 ч и оставляли на 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляли равным объемом воды, отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали его водой, этанолом и гексаном.

2-[[4,6-Бис(тиофен-2-ил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил]сульфанил]ацетамид (4a). Выход 2.5 г (70%), т.пл. 210–212°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3365, 3298, 3202 (NH, NH₂), 2195 (C≡N), 1668 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.62 д (1H, SCH₂, 2J 17.6 Гц), 3.84 д (1H, SCH₂, 2J 17.6 Гц), 4.71 д (1H, H⁴, J 4.9 Гц), 5.24 д (1H, H⁵, J 4.9 Гц), 6.94–7.48 (4H, H_{аром.}), 7.66–7.92 м (3H, 2H_{аром.}, NH₂), 8.13 ш.с (1H, NH₂), 10.63 ш.с (1H, N¹H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 360 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 53.30; H 3.52; N 11.56. C₁₆H₁₃N₃OS₃. Вычислено, %: C 53.46; H 3.65; N 11.69. *M* 359.491.

***N*-(4-Бромфенил)-2-[[6-фенил-4-(фуран-2-ил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил]сульфанил]ацетамид (4b).** Выход 3.4 г (69%), т.пл. 212–214°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3388, 3271 (N–H), 2200 (C≡N), 1666 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.99 д (1H, SCH₂, 2J 18.8 Гц), 4.06 д (1H, SCH₂, 2J 18.8 Гц), 4.59 д (1H, H⁴, J 5.2 Гц), 5.15 д (1H, H⁵, J 5.2 Гц), 6.36 д (1H, H³_{фуран}, J 2.9 Гц), 6.83 м (1H, H⁴_{фуран}), 7.14–7.76 м (7H, H_{аром.}), 8.01–8.25 м (3H, H⁵_{фуран} и Ph), 9.67 ш.с (1H, NHCO), 10.63 ш.с (1H, N¹H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 493 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 58.40; H 3.54; N 8.46. C₂₄H₁₈BrN₃O₂S. Вычислено, %: C 58.54; H 3.68; N 8.53. *M* 492.398.

2-[[6-Фенил-4-(фуран-2-ил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил]сульфанил]ацетамид (4c). Выход 2.4 г (70%), т.пл. 211–213°C (BuOH). ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 3399, 3280, 3211 (NH, NH₂), 2195 (C≡N), 1660 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.61 д (1H, SCH₂, 2J 15.2 Гц), 3.88 д (1H, SCH₂, 2J 15.2 Гц), 4.56 д (1H, H⁴, J 5.1 Гц), 5.18 д (1H, H⁵, J 5.1 Гц), 6.19 д (1H, H³_{фуран}, J 2.9 Гц), 6.40 д.д (1H, H⁴_{фуран}, J 2.4 Гц), 7.31–7.82 м (7H, Ph, NH₂), 8.28 д (3H, H⁵_{фуран}, J 1.1 Гц), 10.37 ш.с (1H, N¹H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 338 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 63.95; H 4.32; N 12.29. C₁₈H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: C 64.08; H 4.48; N 12.45. *M* 337.404.

2-(Метилсульфанил)-6-фенил-4-(фуран-2-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (4d). Выход 2.1 г (71%), т.пл. 111–113°C (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (N–H), 2198 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.71 с (3H, SMe), 4.52 д (1H, H⁴, J 5.0 Гц), 5.04 д (1H, H⁵, J 5.0 Гц), 6.18 д (1H, H³_{фуран}, J 2.8 Гц), 6.41 д.д (1H, H⁴_{фуран}, J 2.3 Гц), 6.28–6.63 м (5H, Ph), 8.25 д (1H, H⁵_{фуран}, J 1.2 Гц), 9.37 ш.с (1H, N¹H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 295 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 69.22; H 4.67; N 9.41. C₁₇H₁₄N₂OS. Вычислено, %: C 69.36; H 4.79; N 9.52. *M* 294.378.

6-(4-Бромфенил)-2-(метилсульфанил)-4-(тиофен-2-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (4e). Выход 2.7 г (69%), т.пл. 136–138°C (PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3314 (N–H), 2202 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.72 с (3H, Me), 4.69 д (1H, H⁴, J 5.0 Гц), 5.24 д (1H, H⁵, J 5.0 Гц), 6.94 д (1H, H³_{тиофен}, J 4.5 Гц), 7.25 д (2H, H_{аром.}, J 7.5 Гц), 7.64 д (2H, H_{аром.}, J 7.5 Гц), 8.01 д.д (1H, H⁴_{тиофен}, J 6.2 Гц), 8.22 д (1H, H⁵_{тиофен}, J 3.7 Гц), 9.21 ш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 390 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 52.31; H 3.22; N 7.01. C₁₇H₁₃BrN₂S₂. Вычислено, %: C 52.45; H 3.37; N 7.20. *M* 389.339.

2-(Метилселанил)-6-фенил-4-(фуран-2-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (4f). Выход 2.3 г (68%), т.пл. 107–109°C (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3314 (N–H), 2195 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.47 с (3H, Me), 4.50 д (1H, H⁴, J 5.0 Гц), 5.07 д (1H, H⁵, J 5.0 Гц), 6.17 д (1H, H³_{фуран}, J 2.9 Гц), 3.39 д.д (1H, H⁴_{фуран}, J 2.6 Гц), 7.42 ш.с (5H, Ph), 7.59 д (1H, H⁵_{фуран}, J 1.2 Гц), 9.02 ш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 342 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 59.71; H 4.00; N 8.02. C₁₇H₁₄N₂OSe. Вычислено, %: C 59.83; H 4.14; N 8.21. *M* 341.274.

Метил 2-[[6-(4-бромфенил)-4-(тиофен-2-ил)-3-цианопиридин-2-ил]сульфанил]ацетат (6a). Выход 3.3 г (75%), т.пл. 169–171°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2222 (CN), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.68 с (3H, Me), 4.25 с (2H, CH₂), 7.31 д (1H, H³_{тиофен}, J 4.4 Гц), 7.71 д (2H, H_{аром.}, J 7.4 Гц), 7.81–8.23 м (5H, H_{аром.}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 446 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 51.14; H 2.86; N 6.11.

$C_{19}H_{13}BrN_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 51.24; Н 2.94; N 6.29. *M* 445.360.

2-{[6-(4-Бромфенил)-4-(тиофен-2-ил)-3-циано-пиридин-2-ил]сульфанил}ацетамид (6b). Выход 3.1 г (72%), т.пл. 260–262°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3386, 3221, 3195 (NH₂), 2216 (C≡N), 1669 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.05 с (2H, CH₂), 7.11 д (1H, H³_{тиофен}, *J* 4.3 Гц), 7.32 д.д (1H, H⁴_{тиофен}, *J* 6.3 Гц), 7.70 д (2H, H_{аром.}, *J* 7.5 Гц), 7.81–8.06 м (4H, H⁵_{тиофен}, H⁵_{пиридин} и NH₂), 8.22 д (2H, H_{аром.}, *J* 7.5 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 431 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 50.16; Н 2.68; N 9.60. $C_{18}H_{12}BrN_3OS_2$. Вычислено, %: С 50.24; Н 2.28; N 9.76. *M* 430.348.

6-[(Цианометил)селанил]-4-(тиофен-2-ил)-2,3'-бипиридин-5-карбонитрил (6c). Выход 2.6 г (68%), т.пл. 172–174°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2249, 2221 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.29 с (2H, CH₂), 7.35 т (1H, H_{аром.}, *J* 5.3 Гц), 7.51–7.72 м (2H, H_{аром.}), 7.90–8.13 м (1H, H_{аром.}), 8.19 с (1H, H³_{пиридин}), 8.56–8.82 м (2H, H_{аром.}), 9.50 с (1H, H¹_{пиридин}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 382 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 53.42; Н 2.54; N 14.51. $C_{17}H_{10}N_4SSe$. Вычислено, %: С 53.55; Н 2.64; N 14.69. *M* 381.321.

N-(4-Бромфенил)-2-{[6-фенил-4-(фуран-2-ил)-3-цианопиридин-2-ил]сульфанил}ацетамид (6d). Выход 3.7 г (75%), т.пл. 273–275°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3315 (N–H), 2224 (C≡N), 1678 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.31 с (2H, CH₂), 6.83 д.д (1H, H⁴_{фуран}, *J* 4.4 Гц), 7.28–7.51 м (7H, H_{аром.}), 7.65 д (2H, H_{аром.}, *J* 7.4 Гц), 8.04 с (1H, H⁵_{пиридин}), 8.17 д (2H, H_{аром.}, *J* 7.4 Гц), 10.36 ш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 491 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 58.67; Н 3.14; N 8.42. $C_{24}H_{16}BrN_3O_2S$. Вычислено, %: С 58.78; Н 3.29; N 8.57. *M* 490.383.

6-Фенил-4-(фуран-2-ил)-2-(этилсульфанил)-пиридин-3-карбонитрил (6e). Выход 2.5 г (81%), т.пл. 293–295°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2223 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.38 т (3H, Me, *J* 6.2 Гц), 3.27 к (2H, CH₂, *J* 6.2 Гц), 6.67 д (1H, H³_{фуран}, *J* 2.8 Гц), 7.22–7.71 м (4H, H_{аром.}), 7.75–8.33 м (4H, H_{аром.}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 307 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 70.41; Н 4.55; N 9.02. $C_{18}H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: С 70.56; Н 4.61; N 9.14. *M* 306.389.

Бензил 2-{[6-фенил-4-(фуран-2-ил)-3-циано-пиридин-2-ил]сульфанил}ацетат (6f). Выход 2.8 г (65%), т.пл. 115–117°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2219 (C≡N), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.33 с (2H, SCH₂), 5.13 с (2H, OCH₂), 6.85 д (1H, H³_{фуран}, *J* 2.9 Гц), 7.11–7.72 м (8H, H_{аром.}), 7.95–8.33 м (5H, H_{аром.}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 427 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 70.28; Н 4.13; N 6.42.

$C_{25}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 70.41; Н 4.25; N 6.57. *M* 426.497.

2-{[2-(4-Метилфенил)-2-оксоэтил]сульфанил}-6-фенил-4-(фуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (6g). Выход 2.9 г (70%), т.пл. 151–153°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2222 (C≡N), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.44 с (3H, Me), 4.97 с (2H, CH₂), 8.86 д (1H, H³_{фуран}, *J* 2.8 Гц), 7.19 д (2H, H_{аром.}, *J* 7.9 Гц), 7.35 д (2H, H_{аром.}, *J* 7.9 Гц), 7.68 д.д (1H, H⁴_{фуран}, *J* 2.4 Гц), 7.81 д (2H, H_{аром.}, *J* 7.8 Гц), 7.89–8.14 м (5H, H_{аром.}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 411 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 72.98; Н 3.50; N 6.70. $C_{25}H_{18}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 73.15; Н 4.42; N 6.82. *M* 410.998.

2-[(2-Метилбензил)сульфанил]-6-фенил-4-(фуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (6h). Выход 2.5 г (65%), т.пл. 161–163°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.38 с (3H, Me), 4.64 с (2H, CH₂), 6.82 д (1H, H³_{фурана}, *J* 2.9 Гц), 7.08–7.29 м (3H, H_{аром.}), 7.31–7.52 м (6H, H_{аром.}), 8.06 с (1H, H⁵_{пиридин}), 8.24 м (2H, H_{аром.}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 383 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 75.19; Н 4.58; N 7.16. $C_{24}H_{18}N_2OS$. Вычислено, %: С 75.37; Н 4.73; N 7.32. *M* 382.487.

2-{[2-(3,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил]сульфанил}-6-фенил-4-(фуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (6i). Выход 3.6 г (77%), т.пл. 129–131°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2225 (C≡N), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.98 с (2H, CH₂), 6.83 д (1H, H³_{фуран}, *J* 2.8 Гц), 7.12–7.58 м (5H, H_{аром.}), 7.62–8.26 м (6H, H_{аром.}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 466 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 61.84; Н 2.95; N 5.91. $C_{24}H_{14}Cl_2N_2O_2S$. Вычислено, %: С 61.95; Н 3.03; N 6.02. *M* 465.362.

Метил 2-{[6-фенил-4-(фуран-2-ил)-3-циано-пиридин-2-ил]сульфанил}ацетат (6j). Выход 2.8 г (80%), т.пл. 120–122°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2223 (C≡N), 1708 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.66 с (3H, MeO), 4.23 с (2H, CH₂), 6.83 д (1H, H³_{фуран}, *J* 2.9 Гц), 7.32–7.76 м (4H, H_{аром.}), 7.84–8.44 м (4H, H_{аром.}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 351 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 64.98; Н 3.89; N 7.88. $C_{19}H_{14}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 65.13; Н 4.03; N 8.00. *M* 350.399.

N-Фенил-2-{[6-фенил-4-(фуран-2-ил)-3-циано-пиридин-2-ил]сульфанил}ацетамид (6k). Выход 3.0 г (72%), т.пл. 230–232°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3330 (NH), 2226 (C≡N), 1670 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.28 с (2H, CH₂), 6.83 д (1H, H³_{фуран}, *J* 2.8 Гц), 7.08 д (2H, H_{аром.}, *J* 7.4 Гц), 7.15–7.48 м (6H, H_{аром.}), 7.63 д (2H, H_{аром.}, *J* 8.1 Гц), 8.08 с (1H, H⁵_{пиридин}), 8.19 д (2H, H_{аром.}, *J* 8.1 Гц), 10.44 ш.с

(1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 415 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 69.41; Н 4.02; N 10.00. $C_{24}H_{17}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 69.55; Н 4.13; N 10.14. M 414.486.

2-{{2-(4-Бутилфенил)-2-оксоэтил}сульфанил}-6-фенил-4-(фуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (6l). Выход 3.1 г (68%), т.пл. 160–161°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2222 ($C\equiv N$), 1711 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.93 т (3H, Me, J 6.8 Гц), 1.11–1.79 м (4H, 2CH₂), 2.71 т (2H, CH₂, J 5.9 Гц), 4.98 с (2H, SCH₂), 6.83 д (1H, H³_{фуран}, J 2.9 Гц), 7.08–7.22 м (4H, H_{аром.}), 7.38 д (2H, H_{аром.}, J 7.9 Гц), 7.66 д.д (1H, H⁴_{фуран}, J 4.8 Гц), 7.88 д (2H, H_{аром.}, J 7.9 Гц), 7.92–8.15 м (3H, H_{аром.}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 453 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 74.25; Н 5.22; N 6.08. $C_{28}H_{24}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 74.31; Н 5.35; N 6.19. M 452.579.

2-Фенил-2-{{6-фенил-4-(фуран-2-ил)-3-циано-пиридин-2-ил}сульфанил}ацетамид (10). Выход 3.1 г (76%), т.пл. 275–277°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3395, 3311 (NH₂), 2221 ($C\equiv N$), 1669 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 5.84 с (1H, SCH), 6.83 д (1H, H³_{фуран}, J 2.8 Гц), 7.21–7.42 м (5H, H_{аром.}), 7.49–7.72 м (6H, H_{аром.} и NH₂), 7.80 ш.с (1H, NH₂), 8.05 с (1H, H⁵_{пиридин}), 8.26 м (2H, H_{аром.}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 412 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 69.95; Н 4.02; N 10.09. $C_{24}H_{17}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 70.06; Н 4.16; N 10.21. M 411.486.

N-Метилморфолиний 6-фенил-4-(фуран-2-ил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолят (5a). Смесь 1.9 г (10 ммоль) халкона **1b**, 1.0 г (10 ммоль) 2-цианоэтанттиоамида **2a** и 1.1 мл (10 ммоль) N-метилморфолина в 20 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 30 мин и оставляли на 48 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 2.8 г (74%), красные кристаллы, т.пл. 217–219°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315 (NH), 2188 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.58 с (3H, Me), 2.89 т (4H, CH₂NCH₂, J 4.4 Гц), 3.71 т (4H, CH₂OCH₂, J 4.4 Гц), 4.24 д (1H, H⁴_{пиридин}, J 5.1 Гц), 5.19 д (1H, H⁵_{пиридин}, J 5.1 Гц), 6.12 д (1H, H³_{фуран}, J 2.8 Гц), 6.36 д.д (1H, H⁴_{фуран}, J 2.4 Гц), 7.31–7.56 м (6H, Ph и H⁵_{фуран}), 9.15 ш.с (1H, N¹H), сигнал протона группы ¹NH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Найдено, %: С 66.01; Н 5.94; N 10.88. $C_{21}H_{23}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 66.12; Н 6.08; N 11.01.

N-Метилморфолиний 6-(пиридин-3-ил)-4-(тиофен-2-ил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-селенолят (5b). Смесь 2.2 г (10 ммоль) халкона **1a**, 1.5 г (10 ммоль) 2-цианоэтанселеноамида **2b** и 1.1 мл (10 ммоль) N-метилморфолина в атмосфере аргона в 20 мл абсолютного этанола при 20°C пере-

мешивали 1 ч, фильтровали образовавшийся раствор в атмосфере аргона через складчатый фильтр и оставляли на 3 сут. Образовавшиеся желтые кристаллы отфильтровывали, промывали абсолютным этанолом и гексаном. Выход 3.1 г (70%), т.пл. 135–137°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3325 (N–H), 2186 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.74 с (3H, Me), 3.10 т (4H, CH₂NCH₂, J 4.5 Гц), 3.76 т (4H, CH₂OCH₂, J 4.5 Гц), 4.50 д (1H, H⁴_{дигидропиридин}, J 5.0 Гц), 5.04 д (1H, H⁵_{дигидропиридин}, J 5.0 Гц), 6.75–6.99 м (2H, H³ и H⁴_{тиофен}), 7.22–7.49 м (2H, H_{аром.}), 7.53 д (1H, H⁵_{тиофен}, J 3.7 Гц), 7.75–7.89 м (1H, H_{аром.}), 8.64 д (1H, H_{аром.}, J 4.8 Гц), 9.11 ш.с (1H, NH), сигнал протона группы ¹NH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Найдено, %: С 53.80; Н 4.85; N 12.42. $C_{20}H_{22}OSSe$. Вычислено, %: С 53.93; Н 4.98; N 12.58.

3-Амино-4-(тиофен-2-ил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбонитрил (7a). Смесь 1.9 г (10 ммоль) халкона **1b**, 1.0 г (10 ммоль) 2-цианоэтанттиоамида **2a** и 1.1 мл (10 ммоль) N-метилморфолина в 30 мл этанола при 20°C перемешивали 1 ч, прибавляли 0.63 г (10 ммоль) α -хлорацетонитрила **3d**, перемешивали 1 ч и оставляли на 24 ч, при перемешивании к реакционной смеси прибавляли 15 мл ДМФА и 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.4 г (77%), желтый порошок, т.пл. 192–194°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3385, 3311, 3205 (NH₂), 2209 ($C\equiv N$), 1642 [δ (NH₂)]. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 6.54 ш.с (2H, NH₂), 6.85 д (1H, H³_{фуран}, J 3.0 Гц), 7.32 д.д (1H, H⁴_{тиофен}, J 6.0 Гц), 7.42–7.64 м (4H, H_{аром.}), 8.13 с (1H, H⁵_{пиридин}), 8.15–8.30 м (2H, H_{аром.}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 318 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 67.96; Н 3.32; N 13.14. $C_{18}H_{11}N_3OS$. Вычислено, %: С 68.12; Н 3.49; N 13.24. M 317.342.

N-(4-Бромфенил)-3-амино-4,6-ди(тиофен-2-ил)-тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (7b) получали аналогично из 2.2 г (10 ммоль) халкона **1a** и 2.5 г (10 ммоль) N-(4-бромфенил)- α -хлорацетамида **3c**. Выход 3.6 г (71%), желтый порошок, т.пл. 243–245°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3398, 3300, 3214 (NH, NH₂), 1668 (CONH), 1644 [δ (NH₂)]. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 6.28 ш.с (2H, NH₂), 7.11 т (1H, H⁴_{тиофен}, J 5.1 Гц), 7.23 т (1H, H^{4'}_{тиофен}, J 5.0 Гц), 7.03 д (1H, H³_{тиофен}, J 4.5 Гц), 7.35 д (2H, Ar, J 7.5 Гц), 7.48 д (1H, H^{3'}_{тиофен}, J 4.5 Гц), 7.58 с (1H, H⁵_{пиридин}), 7.61 д (1H, H⁵_{тиофен}, J 3.5 Гц), 7.69 д (2H, Ar, J 7.5 Гц), 7.76 д (1H, H^{5'}_{тиофен}, J 3.5 Гц), 9.15 ш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 514 (92) [$M + 2$]⁺, 512 (100) [M]⁺.

Найдено, %: С 51.42; Н 2.60; N 8.04. $C_{22}H_{14}BrN_3OS_3$. Вычислено, %: С 51.56; Н 2.75; N 8.20. *M* 512.472.

4-(2-Метилфенил)-2-тиоксо-6-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (8). Смесь 2.3 г (10 ммоль) халкона **1d**, 1.0 г (10 ммоль) 2-цианоэтанттиоамида **2a** и 1.1 мг (10 ммоль) *N*-метилморфолина в 20 мл этанола при 20°C перемешивали 1 ч и оставляли на 24 ч, реакционную смесь разбавляли 10%-ной соляной кислотой до pH 5 и оставляли на 48 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.4 г (77%), желтый порошок, т.пл. 236–238°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3345 (NH), 2220 (C≡N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.41 с (3H, Me), 6.99 с (1H, $H^5_{\text{пиридин}}$), 7.24 т (1H, $H^4_{\text{тиофен}}$, J 5.2 Гц), 7.35 д (2H, Ar, J 7.7 Гц), 7.61 д (2H, Ar, J 7.7 Гц), 7.95 д (1H, $H^3_{\text{тиофен}}$, J 4.5 Гц), 8.18 д (1H, $H^5_{\text{тиофен}}$, J 3.6 Гц), 13.9 ш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 310 (11) $[M + 2]^+$, 309 (16) $[M + 1]^+$, 308 (100) $[M]^+$, 307 (25) $[M - 1]^+$, 293 (26) $[M - Me]^+$, 275 (9), 264 (7), 233 (5), 134 (8), 140 (7), 113 (91), 100 (7), 91 (5) $[C_6H_4Me]^+$, 89 (7), 60 (8). Найдено, %: С 66.04; Н 3.81; N 8.95. $C_{17}H_{12}N_2S_2$. Вычислено, %: С 66.20; Н 3.92; N 9.08. *M* 308.427.

Список литературы

- Tasaka S., Kine A., Omori H., Tanabe Y., Gomi N. Заявка 1055672 (2000). ЕПВ. *РЖХим.* **2001**. 01.09-190.117П.
- Burke P.J., Kuoh R.J. Заявка 2365338 (2002). Великобритания. *РЖХим.* **2002**. 02.20-190.62П.
- Тирзите Д., Краузе А., Зубарева А., Тирзитис Г., Дубурс Г. *ХГС.* **2002**, 902.
- Sirisha K., Bikshapathi D., Achaiah G., Reddy V.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1564.
- Гейн В.Л., Казанцева М.И., Курбатова А.А., Воронина Э.В. *Хим.-фарм. ж.* **2011**, *45* (8), 28.
- Nakajo A., Tokumasu M., Kito M., Takahara A., Ono Y., Takeda T., Kajigaya Y., Kaganei H. Пат. 6610717 (2003). США. *РЖХим.* **2004**. 04.12-190.83П.
- Jacobson K.A., Li A.-H. Пат. 6376521 (2002). США. *РЖХим.* **2003**. 03.02-190.87П.
- Краузе А., Баумане Л., Силе Л., Чернова Л., Вилюмс М., Витолина Р., Дубурс Г., Страдыньш Я. *ХГС.* **2004**, 1022.
- Varfacker L., Kolkhof P., Schlemmer K.-H., Grosser R., Nitsche A. Заявка 102006044696 (2008). Германия. *РЖХим.* **2009**. 09.12-190.121П.
- Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentovski V.M., Zefirov N.S. *Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 869.
- Nakujo A., Tokumasu M., Kito M., Takahara A., Ono Y., Takeda T., Kajigaya Y., Koganei H. Заявка 1191022 (2002). ЕПВ. *РЖХим.* **2002**. 02.14-190.69П.
- Niwa S., Ohno S., Takahara A., Kito M. Заявка 1123923 (2001). ЕПВ. *РЖХим.* **2002**. 02.05-190.112П.
- Ertan R., Ayhan-Kilcigil G., Tunobilek M. *Turk. hij. deneyisel boil. derg.* **1998**, *55*, 55. *РЖХим.* **2000**. 06-19Ж218.
- Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. *ХГС.* **1999**, 579.
- Литвинов В.П. *Усп. хим.* **2006**, *75*, 645.
- Eisnen U., Kuthan I. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
- Litvinov V.P., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Dyachenko V.D. *Syntett.* **1992**, 87.
- Attia A.M., Elgemeie G.H. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2243.
- Leistner S., Ludwig A., Reichelf C., Schulze A. Заявка 1681292 (2006). ЕПВ. *РЖХим.* **2007**. 07.20-190.116П.
- Cywin C.L., Chen Z., Fleck R.W., Hao M.-H., Hickey E., Liu W., Marshall D.R., Nemoto P., Sorcek R.J., Sun S., Wu J.-P., Morwick T., Emeigh J. Пат. 6964956 (2005). США. *РЖХим.* **2006**. 06.14-190.69П.
- Reichelf C., Ludwig A., Leistner S. Заявка 1683799 (2006). ЕПВ. *РЖХим.* **2007**. 07.20-190.115П.
- Вацура К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. М.: Химия, **1976**, 398.
- Итоги науки и техники. Органическая химия. М.: ВИНТИ, **1990**, *16*, 232.
- Шаранин Ю.А., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., Туров А.В. *ЖОХ.* **1991**, *61*, 942.
- Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. *Sulfur Rep.* **1992**, *13*, 1.
- Шаранин Ю.А., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. *ЖОХ.* **1994**, *30*, 581.
- Дяченко В.Д. *ЖОХ.* **2005**, *75*, 476 [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 440].
- Дяченко В.Д. *ЖОХ.* **2005**, *75*, 483 [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 447].
- Преч Э., Бюльманн Ф., Афвольтер К. Определение строения органических соединений. М.: Мир, **2006**, 35.