

**ПРОСТОЙ ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ
НЕЗАМЕЩЕННЫХ В ПОЛОЖЕНИИ 4 ПРОИЗВОДНЫХ НИТРИЛОВ,
АМИДОВ И ЭФИРОВ 2-ОКСО(ТИОКСО)-1,2-ДИГИДРОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ
И 2-ТИОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНИТРИЛА**

© И.В.Дяченко, В.Д.Дяченко[@]

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

Поступила 6 марта 2015 г.

Конденсацией формальдегида с СН-кислотами и енаминами получены новые незамещенные в положении 4 производные нитрилов, амидов и эфиров 2-оксо(тиоксо)-1,2-дигидроникотиновой кислоты, 2-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрила и изучено их алкилирование.

Среди производных незамещенной по атому С⁴ 2-оксо(тиоксо)никотиновой кислоты обнаружены вещества с антибактериальной [1] и противораковой [2] активностью. Некоторые из них пригодны для лечения и профилактики заболеваний центральной нервной системы человека [3]. Основные методы синтеза соединений этого класса – рециклизация 2,6-диамино-4Н-тиопиран-3,5-дикарбонитрила [4] и нуклеофильное винильное замещение при взаимодействии этокси- [5–8] или фениламинометилиден-производных СН-кислот [9] с СН-кислотами.

В продолжение исследований по химии незамещенных по атому С⁴ производных 2-оксо(тиоксо)никотиновой кислоты [10–12] мы разработали новый способ синтеза такого рода соединений, состоящий в конденсации формальдегида **1** с СН-кислотами и енаминами. При взаимодействии формальдегида с цианотиоацетамидом **2** и енамином **3** в этаноле при 20°C в присутствии морфолина образуется 2-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил **4**. Вероятный маршрут реакции показан на схеме 1. Интермедиатом в этой конденсации логично представить тиоамид 2-цианоакриловой кислоты **А**, образующийся в результате реакции Кнёвенагеля. В дальнейшем происходит алкилирование енамина **3** алкеном **А** по Сторку [13]. Полученный аддукт **Б** претерпевает внутримолекулярное переаминирование [14] и дегидрирование, заканчивающееся образованием соединения **4**, при алкилировании которого фенацилбромиды **5a, b** в щелочной среде в ДМФА получены соответствующие тиоэфиры **6a, b**, что подтверждает строение соединения **4** [15, 16].

Конденсация формальдегида с двукратным из-

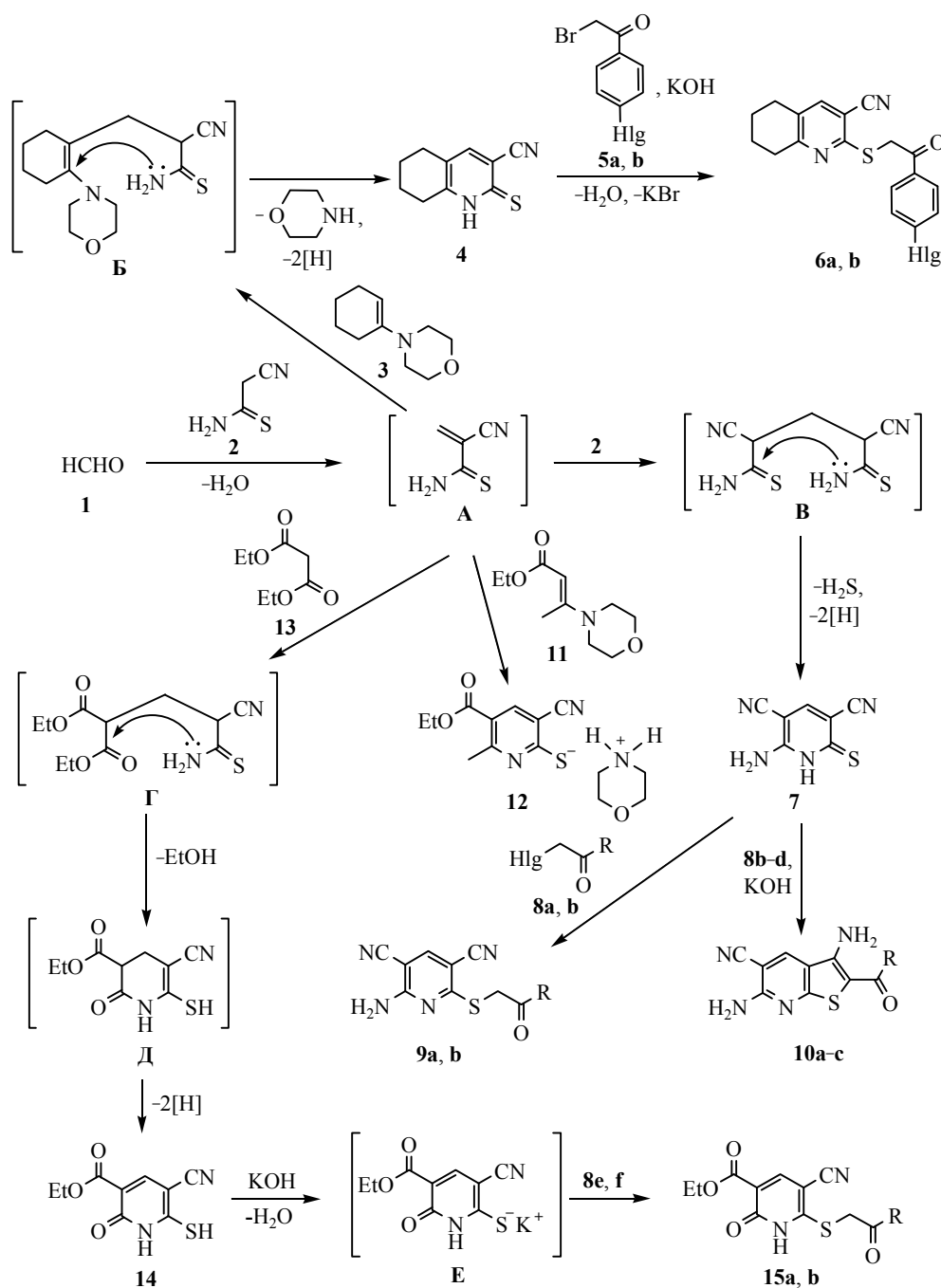
бытком цианотиоацетамида **2** в этаноле при 20°C в присутствии морфолина приводит к 6-амино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилу **7**. По-видимому, интермедиатами в данной конденсации являются алкен Кнёвенагеля **А** и аддукт Михаэля **В**. Последний в условиях реакции внутримолекулярно хемоселективно циклизуется в соединение **7**.

Алкилирование соединения **7** α-галогенкетонами **8a, b** в условиях получения соединений **6** приводит к органическим сульфидам **9a, b**. С двукратным избытком водного раствора КОН эта реакция протекает более глубоко и заканчивается образованием тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы **10a–c** (схема 1).

Конденсация формальдегида **1**, цианотиоацетамида **2** и морфолинового производного ацетоуксусного эфира **11** приводит к образованию морфолиний 6-метил-3-циано-5-этоксикарбонилпиридин-2-тиолат **12**. Замена в этой трехкомпонентной реакции енамина **11** на малоновый эфир **13** принципиально не изменяет направление конденсации. Аддукт Михаэля **Г** гетероциклизуется в этил 2-оксо-6-сульфанил-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат **Д**, легко окисляющийся, вероятно, кислородом воздуха до соответствующего 1,2-дигидропроизводного никотиновой кислоты **14**. Алкилирование последнего α-галогенкетонами **8 e, f** протекает региоселективно по атому S через гипотетическую соль **Е**, несмотря на присутствие в молекуле эфира никотиновой кислоты **14** нескольких нуклеофильных центров (SH, NH, C=O), с образованием соответствующих тиоэфиров **15a, b**.

Конденсация формальдегида **1**, 3-амино-3-тиоксопропанамида **16** и енамина ацетилацетона **17** при-

Схема 1



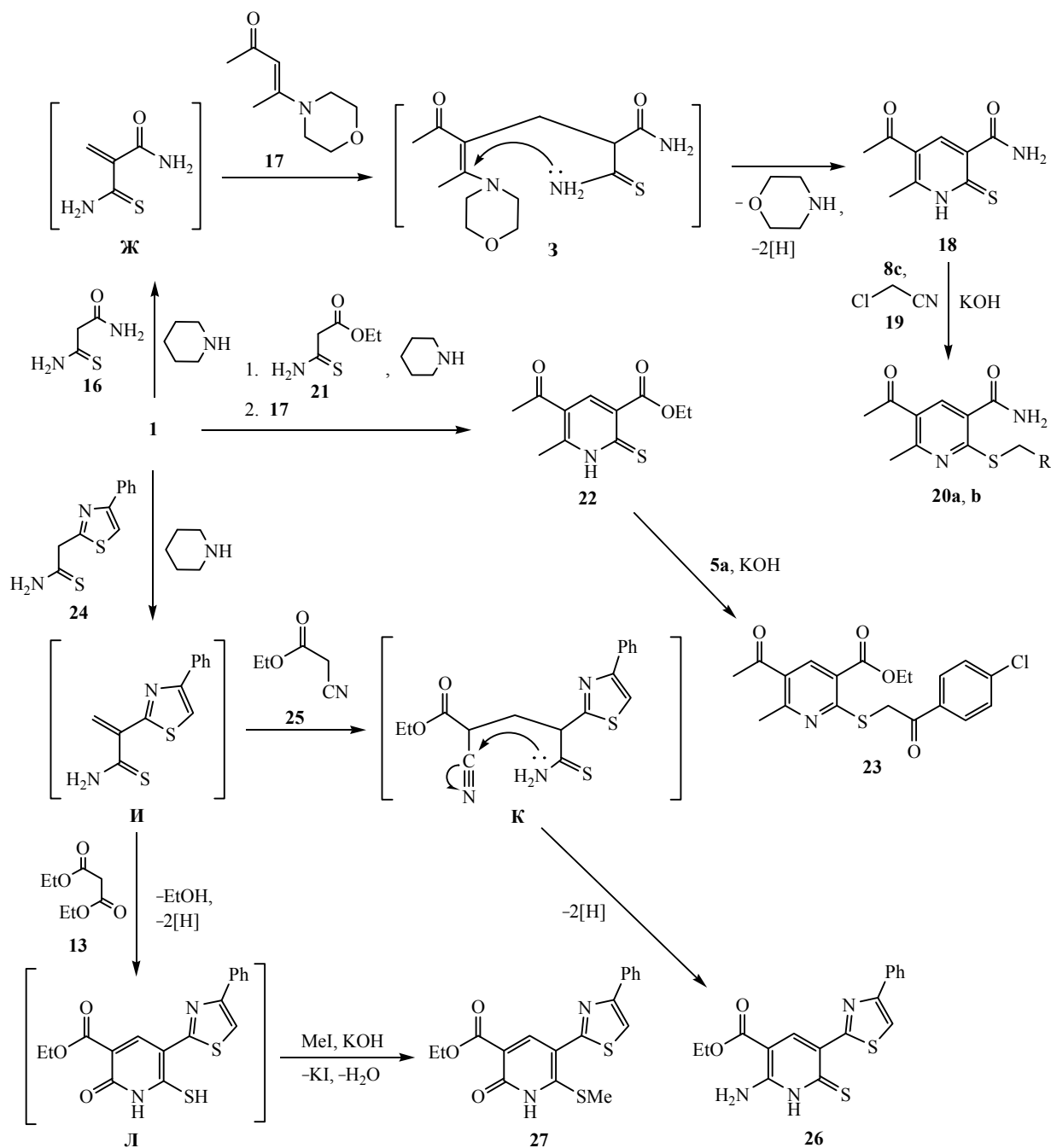
5, 6, Hlg = Cl (**a**), Br (**b**); **8**, Hlg = Cl, R = тиазол-2-иламино (**a**), Me₂CHO (**b**), хинолин-8-иламино (**e**), 6,8-дибромкумарин-3-ил (**f**); Hlg = Br, R = 4-MeOC₆H₄ (**c**), 2,4,5-Me₃C₆H₂ (**d**); **9**, R = тиазол-2-иламино (**a**), Me₂CHO (**b**); **10**, R = Me₂CHO (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 2,4,5-Me₃C₆H₂ (**c**); **15**, R = хинолин-8-иламино (**a**), 6,8-дибромкумарин-3-ил (**b**).

вела к образованию 5-ацетил-6-метил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамиды **18** (схема 2). Путь реакции включает, по-видимому, образование интермедиатов **Ж**, **З**. Алкилирование соединения **18** *n*-метоксифенацилбромидом **8с** и α -хлорацетонитрилом **19** (в условиях алкилирования соединения **4**) приводит к соответствующим тиоэфирам **20a, b**.

Замена в описанной выше конденсации СН-

кислоты **16** на этил 3-амино-3-тиоксопропаноат **21** в тех же условиях заканчивается формированием этил 5-ацетил-6-метил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата **22**. Маршрут реакции, по-видимому, аналогичен маршруту образования соединения **18**. О присутствии тиоксогруппы в соединении **22** свидетельствует его алкилирование *n*-хлорфенацилбромидом **5a** с образованием тиоэфира **23**. Такой путь

Схема 2



20, R = 4-MeOC₆H₄CO (**a**), CN (**b**).

синтеза органических сульфидов служит «качественной реакцией» на 2-меркаптозамещенные пиридины [17].

Конденсация формальдегида **1** с СН-кислотой **24** и цианоуксусным эфиром **25** в ДМФА при 20°C в присутствии пиперидина приводит к этил 2-амино-6-тиоксо-5-(4-фенилтиазол-2-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилату **26** – потенциальному синтону при создании препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [18] и опухолей [19]. Путь

реакции включает, по-видимому, образование алкена Кнёвенагеля **И** и аддукта Михаэля **К**. В последнем хемоселективно замыкается тетрагидропиридиновый цикл, дегидрирующийся, вероятно, кислородом воздуха в соединение **26**.

При замене в рассмотренной выше конденсации цианоуксусного эфира **25** на диэтилмалонат **13** при прочих равных условиях и добавлении в реакционную смесь эквимольного количества 10%-ного водного раствора КОН и метилиодида получен этил

6-метилсульфанил-2-оксо-5-(4-фенилтиазол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат **27**, вероятно, через интермедиаты **И**, **К**, **Л**.

Спектральные данные подтверждают строение соединений **4**, **6**, **7**, **9**, **10**, **12**, **14**, **15**, **18**, **20**, **22**, **23**, **26**, **27**. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний сопряженной цианогруппы, карбонильной группы, а также полосы валентных и деформационных колебаний аминогруппы. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов заместителей пиридинового ядра в соответствующих областях с характерным расщеплением, а также синглет протона H^f пиридина в области 6.54–8.88 м.д., что характерно для соединений такого типа [20–22]. Особенность спектра ЯМР ^1H тиоэфира **15b** – неэквивалентность протонов группы SCH_2 , в результате которой происходит расщепление их сигнала на два дублета, δ 3.50 и 4.05 м.д., 2J 16.8 Гц. Это, вероятно, обусловлено отсутствием свободного вращения кумаринового заместителя вокруг простых связей из-за стерических препятствий. Аналогичное явление обнаружено нами ранее и с другими производными пиридин-3-карбонитрила [23, 24]. Пик иона $[M + 2]^+$ в масс-спектре соединения **26** подтверждает присутствие атомов S в его молекуле [25].

Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений получены на приборе FIR-spectrometer Spectrum One (Perkin Elmer) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian VXR-400 (399.97 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе MX-1321 (70 эВ) с прямым вводом вещества в ионный источник (для соединений **7**, **14**, **15a**, **b**) и Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDSL. Образец вводили в матрице CF_3COOH , ионизация ЭУ (70 эВ) (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, проявители – пары иода и УФ облучение.

2-Тиоксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (4). К смеси 0.73 мл (10 ммоль) 37%-ного водного раствора формальдегида **1** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** в 20 мл этанола при 20°C при перемешивании прибавляли 3 капли морфолина, перемешивали 15 мин, прибавляли

1.67 г (10 ммоль) енамина **3**, перемешивали 1 ч и оставляли на сутки. Реакционную смесь разбавляли 10%-ной соляной кислотой до pH 5 и оставляли на 48 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 1.5 г (78%), желтый порошок, т.пл. 249–251°C (AcOH) (250–252°C [26]).

Замещенные тетрагидрохинолины (6a, b). Общая методика. К смеси 1.9 г (10 ммоль) соединения **4** в 15 мл ДМФА при 20°C последовательно при перемешивании прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH и 10 ммоль соответствующего фенацилбромиды **5 a, b**, перемешивали 5 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном.

2-(4-Хлорбензоилметилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (6a). Выход 2.6 г (75%), желтый порошок, т.пл. 137–139°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.52–3.76 м (4H, 2CH_2), 4.00 т (2H, CH_2 , J 6.5 Гц), 4.23 т (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 4.71 с (2H, SCH_2), 7.48 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.3 Гц), 7.95 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.3 Гц), 8.03 с (1H, H^f). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 343 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 62.95; H 4.33; N 8.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 63.06; H 4.41; N 8.17. M 342.85.

2-(4-Бромбензоилметилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (6b). Выход 2.8 г (72%), желтые кристаллы, т.пл. 153–155°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1698 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.52–3.77 м (4H, 2CH_2), 3.99 т (2H, CH_2 , J 6.2 Гц), 4.25 т (2H, CH_2 , J 5.6 Гц), 4.72 с (2H, SCH_2), 7.62 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.5 Гц), 7.89 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.5 Гц), 8.09 с (1H, H^f). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 388 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 55.70; H 3.78; N 7.05. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 55.82; H 3.90; N 7.23. M 387.301.

6-Амино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (7) получали аналогично соединению **4**, но вместо енамина **3** прибавляли 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2**. Выход 1.23 г (70%), желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 210–212°C (AcOH) (208–210°C [27]). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 178 (4) $[M + 2]^+$, 177 (8) $[M + 1]^+$, 176 (100) $[M]^+$, 149 (25) $[M - \text{HCN}]^+$, 132 (41) $[M - \text{HCN} - \text{NH}_3]^+$, 118 (20), 84 (73), 55 (25), 45 (18) $[\text{HCS}]^+$, 44 (17) $[\text{C}=\text{S}]^+$, 33 (9) $[\text{HS}]^+$, 28 (26) $[\text{H}_2\text{CN}]^+$. $M_{\text{выч.}}$ 176.201.

6-Амино-2-(ацилметилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрилы (9a, b) получали аналогично соединениям **6** при использовании 1.8 г (10 ммоль)

соединения **7** и 10 ммоль алкилирующего реагента **8a, b**.

N-(Тиазол-2-ил)-2-(6-амино-3,5-дициано-пиридин-2-илсульфанил)ацетамид (9a). Выход 2.6 г (81%), желтый порошок, т.пл. 177–179°C (BuOH). ИК спектр, cm^{-1} : 3341, 3270, 3232 [$\nu(\text{NH}, \text{NH}_2)$], 2222 [$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$], 1672 [$\nu(\text{CONH})$], 1636 [$\delta(\text{NH}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.12 с (2H, CH_2), 7.15 д (1H, H^5 тиазола, J 2.5 Гц), 7.44 д (1H, H^4 тиазола, J 2.5 Гц), 7.87 ш.с (1H, NH_2), 7.94 ш.с (1H, NH_2), 8.24 с (1H, H^4 пиридина), 12.15 ш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 317 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 45.41; H 2.39; N 26.48. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 45.56; H 2.52; N 26.56. M 316.365.

Изопропил 2-(6-амино-3,5-дицианопиридин-2-илсульфанил)ацетат (9b). Выход 2.0 г (74%), желтые ватообразные кристаллы, т.пл. 151–152°C (AcOH). ИК спектр, cm^{-1} : 3335, 3260, 3190 [$\nu(\text{NH}_2)$], 2219 [$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$], 1714 [$\nu(\text{C}=\text{O})$], 1638 [$\delta(\text{NH}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 д (6H, 2Me, J 5.1 Гц), 4.03 с (2H, CH_2), 4.86–4.94 м (1H, OCH), 7.73 ш.с (2H, NH_2), 8.11 с (1H, H^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 277 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 52.03; H 4.25; N 20.11. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 52.16; H 4.38; N 20.28. M 276.32.

3,6-Диамино-2-ацил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин (10a–c). **Общая методика**. К смеси 1.8 г (10 ммоль) соединения **7** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли при перемешивании 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH и 10 ммоль α -галогенкетона **8b–d**, перемешивали 2 ч и вновь прибавляли такое же количество щелочи, перемешивали 2 ч и разбавляли равным количеством воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном.

Изопропил 3,6-диамино-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (10a). Выход 2.1 г (75%), желтый порошок, т.пл. 257–258°C (AcOH), при 200°C сублимируется. ИК спектр, cm^{-1} : 3333, 3270, 3195 [$\nu(\text{NH}_2)$], 2220 [$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$], 1716 [$\nu(\text{C}=\text{O})$], 1648 [$\delta(\text{NH}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31 д (6H, 2Me, J 5.0 Гц), 5.02–5.14 м (1H, OCH), 6.77 ш.с (2H, C^3NH_2), 6.95 ш.с (2H, C^6NH_2), 8.54 с (1H, H^4 пиридина). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 277 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 52.08; H 4.26; N 20.12. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 52.16; H 4.38; N 20.28. M 276.32.

3,6-Диамино-2-(4-метоксибензоил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил (10b). Выход 2.6 г (81%), желтые кристаллы, т.пл. 285–286°C (AcOH), при 230°C сублимируется. ИК спектр, cm^{-1} : 3352, 3290, 3202 [$\nu(\text{NH}_2)$], 2225 [$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$], 1702 [$\nu(\text{C}=\text{O})$], 1633 [$\delta(\text{NH}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.84 с (3H, Me),

7.04 д (2H_{аром.}, J 8.6 Гц), 7.58 ш.с (2H, C^3NH_2), 7.72 д (2H_{аром.}, J 8.6 Гц), 8.29 ш.с (2H, C^6NH_2), 8.74 с (1H, H^4 пиридина). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 325 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 59.14; H 3.66; N 17.18. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.25; H 3.73; N 17.27. M 324.362.

3,6-Диамино-2-(2,4,5-триметилбензоил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил (10c). Выход 2.7 г (79%), желто-коричневый порошок, т.пл. 244–246°C (BuOH). ИК спектр, cm^{-1} : 3342, 3285, 3196 [$\nu(\text{NH}_2)$], 2226 [$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$], 1698 [$\nu(\text{C}=\text{O})$], 1637 [$\delta(\text{NH}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.19 с (3H, Me), 2.21 с (3H, Me), 2.26 с (3H, Me), 7.02 с (1H_{аром.}), 7.06 с (1H_{аром.}), 7.36 ш.с (2H, C^3NH_2), 8.11 ш.с (2H, C^6NH_2), 8.70 с (1H, H^4 пиридина). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 337 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 64.12; H 4.87; N 16.56. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.27; H 4.79; N 16.65. M 336.184.

Морфолиний 6-метил-3-циано-5-этоксикарбонилпиридин-2-тиолат (12). Выход 2.4 г (78%), желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 208–210°C, при 140°C сублимируется. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (NH_2), 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1717 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, MeCH₂, J 6.2 Гц), 2.54 с (3H, Me), 3.04 т (4H, CH_2NCH_2 , J 4.4 Гц), 3.73 т (4H, CH_2OCH_2 , J 4.4 Гц), 4.16 к (2H, OCH₂Me, J 6.2 Гц), 7.90 с (1H, H^4). Сигнал протонов группы $^+\text{NH}_2$ не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Найдено, %: C 54.28; H 6.04; N 13.42. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 54.35; H 6.19; N 13.58.

Этил 2-оксо-6-сульфанил-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (14) получали аналогично соединению **4** при с использованием 0.73 мл (10 ммоль) 37%-ного формалина **1**, 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** и 1.6 мл (10 ммоль) диэтилмалоната **13**. Выход 1.64 г (73%), желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 318–320°C, (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3315 (NH), 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1670 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.30 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 4.14 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 7.91 с (1H, H^4), 11.26 ш.с (1H, NH). Сигнал протона группы SH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 224 (4) [M] $^+$, 206 (75) [$M - \text{H}_2\text{O}$] $^+$, 178 (100) [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{CN}$] $^+$, 165 (43), 147 (98), 124 (42), 103 (11), 96 (18), 91 (14), 86 (5), 70 (10), 64 (63), 52 (12), 44 (95) [$\text{C}=\text{S}$] $^+$, 37 (10). Найдено, %: C 48.07; H 3.49; N 12.33. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 48.21; H 3.60; N 12.49. M 224.239.

Замещенные этил 6-(ацилметилсульфанил)-2-оксо-5-цианопиридин-3-карбоксилаты (15a, b) получали аналогично соединениям **6** с использова-

нием 2.24 г (10 ммоль) соединения **14** и 10 ммоль алкилгалогенидов **8e, f**.

N-(Хинолин-8-ил)-2-(2-оксо-5-циано-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-илсульфанил)-ацетамид (15a). Выход 2.9 г (70%), желтый порошок, т.пл. 247–249°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3348 (NH), 2223 (C≡N), 1715 (C=O), 1671 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18 т (3H, Me, J 6.8 Гц), 4.21 с (2H, SCH₂), 4.34 к (2H, OCH₂, J 6.8 Гц), 7.41–7.63 м (2H_{аром.}), 7.94 с (1H, H⁴ пиридина), 8.27 д (1H хинолина, J 8.2 Гц), 8.39 д (1H хинолина, J 7.9 Гц), 8.62 д (1H хинолина, J 7.0 Гц), 8.87 д (1H хинолина, J 8.0 Гц), 8.96 ш.с (1H, CONH), 10.75 ш.с (1H, N¹H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 408 (6) [M]⁺, 394 (8), 171 (100) [8-хиолинкарбамоил]⁺, 144 (43) [8-аминохиолин]⁺, 116 (12), 89 (5), 77 (3), 45 (4) [HCS]⁺, 44 (3) [C=S]⁺, 34 (9) [H₂S]⁺, 33 (5) [HS]⁺. Найдено, %: C 58.72; H 3.83; N 13.66. C₂₀H₁₆N₄O₄S. Вычислено, %: C 58.81; H 3.95; N 13.72. M 408.44.

Этил 6-[2-(6,8-дибром-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксоэтилсульфанил]-2-оксо-5-цианопиридин-3-карбоксилат (15b). Выход 4.7 г (83%), желтый порошок, т.пл. 223–225°C (DMF). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3378, 3188 (NH), 2228 (C≡N), 1738 (C=O), 1684 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18 т (3H, Me, J 6.1 Гц), 3.50 д (1H, SCH₂, 2J 16.8 Гц), 4.05 д (1H, SCH₂, 2J 16.8 Гц), 4.15 к (2H, OCH₂, J 6.1 Гц), 7.95 с (1H, H⁴ пиридина), 8.20 с (1H_{аром.}), 8.23 с (1H_{аром.}), 8.31 с (1H, H⁴ кумарина), 8.81 ш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 570 (5) [$M + 2$]⁺, 569 (31) [$M + 1$]⁺, 568 (100) [M]⁺, 567 (50) [$M - 1$]⁺, 269 (10), 236 (14), 176 (19), 156 (10), 138 (92), 111 (79), 99 (97), 97 (25), 94 (13). Найдено, %: C 42.19; H 2.02; N 4.85. C₂₀H₁₂Br₂N₂O₆S. Вычислено, %: C 42.28; H 2.13; N 4.93. M 568.2.

5-Ацетил-6-метил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридинкарбоксамид (18) получали аналогично соединению **4** с использованием 0.73 г (10 ммоль) 37%-ного формалина **1**, 1.2 г (10 ммоль) 3-амино-3-тиоксопропан-амида **16**, 1.7 г (10 ммоль) енамина **17** и 3 капель пиперидина. Выход 1.5 г (69%), желтый порошок, т.пл. 322–324°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315, 3290, 3200 (NH, NH₂), 1702 (C=O), 1668 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.56 с (3H, Me), 2.71 с (3H, Me), 7.91 ш.с (1H, NH₂), 8.88 с (1H, H⁴ пиридина), 9.90 ш.с (1H, NH₂), 13.97 ш.с (NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 211 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 51.36; H 4.68; N 13.22. C₉H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C 51.41; H 4.79; N 13.32. M 210.256.

2-(Алкилсульфанил)-5-ацетил-6-метилпиридин-3-карбоксамиды (20a, b) получали аналогично

соединениям **6** с использованием 2.1 г (10 ммоль) соединения **18** и 10 ммоль алкилгалогенидов **8c, 9**.

5-Ацетил-6-метил-2-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилсульфанил]пиридин-3-карбоксамид (20a). Выход 2.7 г (74%), желтый порошок, т.пл. 200–202°C (DMF). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3342, 3280, 3205 (NH₂), 1711, 1716 (C=O), 1669 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.33 с (3H, Me), 2.55 с (3H, Me), 3.87 с (3H, MeO), 4.48 с (2H, CH₂), 6.99 д (2H_{аром.}, J 8.8 Гц), 7.48 ш.с (1H, NH₂), 7.99 д (2H_{аром.}, J 8.8 Гц), 8.09 ш.с (1H, NH₂), 8.37 с (1H, H⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 359 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 60.24; H 4.97; N 7.70. C₁₈H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: C 60.32; H 5.06; N 7.82. M 358.419.

5-Ацетил-6-метил-2-(цианометилсульфанил)пиридин-3-карбоксамид (20b). Выход 1.8 г (72%), желтые кристаллы, т.пл. 243–245°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3338, 3291, 3199 (NH₂), 2246 (C≡N), 1716 (C=O), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.62 с (3H, Me), 2.70 с (3H, Me), 4.07 с (2H, CH₂), 7.73 ш.с (1H, NH₂), 8.33 ш.с (1H, NH₂), 8.54 с (1H, H⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 250 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 52.91; H 4.30; N 16.75. C₁₁H₁₁N₃O₂S. Вычислено, %: C 53.00; H 4.45; N 16.86. M 249.293.

Этил 5-ацетил-6-метил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (22) получали аналогично соединению **4** с использованием 0.73 мл (10 ммоль) 37%-ного формалина **1**, 1.5 г (10 ммоль) СН-кислоты **21**, 1.7 г енамина **17** и 3 капель пиперидина. Выход 1.7 г (70%), желтый порошок, т.пл. 212–214°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3322 (NH), 1714, 1722 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.40 т (3H, MeCH₂, J 7.2 Гц), 2.44 с (3H, Me), 2.58 с (3H, Me), 4.46 к (2H, CH₂, J 7.2 Гц), 8.55 с (1H, H⁴). Сигнал протона группы NH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 240 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 55.08; H 5.33; N 5.71. C₁₁H₁₃NO₃S. Вычислено, %: C 55.21; H 5.48; N 5.85. M 239.296.

Этил 5-ацетил-6-метил-2-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этилсульфанил]пиридин-3-карбоксилат (23) получали аналогично соединениям **6** с использованием 2.4 мл (10 ммоль) соединения **22** и 2.3 г (10 ммоль) *n*-хлорфенацилбромиды **5a**. Выход 3.0 г (77%), желтые кристаллы, т.пл. 219–221°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1718, 1711, 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.19 т (3H, MeCH₂, J 6.8 Гц), 2.53 с (3H, Me), 3.51 с (3H, Me), 4.22 к (2H, OCH₂, J 6.8 Гц), 5.51 с (2H, SCH₂), 7.69 д (2H_{аром.}, J 8.6 Гц), 7.91 д (2H_{аром.}, J 8.6 Гц), 8.57 с (1H, H⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 392 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %:

C 58.15; H 4.52; N 3.41. C₁₉H₁₈ClNO₄S. Вычислено, %: C 58.24; H 4.63; N 3.57. *M* 391.877.

Этил 2-амино-6-тиоксо-5-(4-фенилтиазол-2-ил)-1,6-дигидропиридиин-3-карбоксилат (26) получали аналогично соединению **4** с использованием в качестве растворителя 20 мл ДМФА, 0.73 мл (10 ммоль) 37%-ного формалина **1**, 2.34 г СН-кислоты **24**, 1.1 мл (10 ммоль) цианоуксусного эфира **25** и 1 мл (10 ммоль) пиперидина. Выход 2.4 г (66%), тёмно-красный порошок, т.пл. 164–166°C (EtOH). ИК спектр, см⁻¹: 3352, 3277, 3205 [ν(NH₂, NH)], 1716 [ν(C=O)], 1648 [δ(NH₂)]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.13 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 4.20 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 6.54 с (1H, H⁴ пиридина), 7.30 т (1H, Ph, *J* 7.0 Гц), 7.40 т (2H, Ph, *J* 7.0 Гц), 7.80 с (1H, H⁵ тиазола), 7.89 д (2H, Ph, *J* 7.3 Гц), 8.22 ш.с (1H, NH), 9.42 ш.с (1H, NH₂), 9.51 ш.с (1H, NH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 359 (11) [*M* + 2]⁺, 358 (100) [*M* + 1]⁺, 357 (8) [*M*]⁺, 218 (6), 138 (10), 99 (8). Найдено, %: C 57.01; H 4.07; N 11.66. C₁₇H₁₅N₃O₂S₂. Вычислено, %: C 57.12; H 4.23; N 11.76. *M* 357.457.

Этил 6-(метилсульфанил)-2-оксо-5-(2-фенилтиазол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (27). К смеси 0.73 мл (10 ммоль) 37%-ного формалина **1** и 2.34 г (10 ммоль) СН-кислоты **24** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1 мл (10 ммоль) пиперидина, перемешивали 30 мин, прибавляли 1.6 мл (10 ммоль) малонового эфира **13**, перемешивали 1 ч и оставляли на сутки. К реакционной смеси при перемешивании последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 0.62 мл (10 ммоль) метилиодида, перемешивали 5 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.3 г (67%), т.пл. 145–146°C (AcOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3118 (NH), 1711 (C=O), 1668 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.42 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 2.62 с (3H, SMe), 4.40 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 7.22–7.68 м (3H, Ph), 7.93–8.17 м (3H, H⁴ пиридина и Ph), 8.48 с (1H, H⁵ тиазола), 11.70 ш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 373 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 57.93; H 4.18; N 7.42. C₁₈H₁₆N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 58.05; H 4.33; N 7.52. *M* 372.468.

Список литературы

- Grant R., Latham C.J., Thompson S., Zhao L. Заявка 2388593 (2003). Великобритания. *РЖХим.* **2004**, 04.10-190.88П.
- Piazza G., Ramukcu R. Пат. 6479520 (2002). США. *РЖХим.* **2003**, 03.16-190.90П.
- Strooks P.A., Dull G.M., Caldwell W.S., Bhatti B.S., Deo N.M., Ravord A. Пат. 6624173 (2003). США. *РЖХим.* **2004**, 04.11-190.86П.
- Elnagdi M., Harb A.F.A., Elghandour A.H.H., Hussien A.H.M., Metwally S.A.M. *Gazz. chim. ital.* **1992**, 122, 299.
- Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ.* **2003**, 39, 1245 [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 1174].
- Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *ХГС.* **2001**, 633.
- Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *ХГС.* **2001**, 831.
- Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ.* **2002**, 38, 768 [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 731].
- Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Мортиков В.Ю., Нестеров В.Н. *ЖОХ.* **1987**, 57, 959.
- Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ХГС.* **2005**, 589.
- Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **1999**, 196.
- Ткачев Р.П., Битюкова О.С., Дяченко В.Д., Ткачева В.П., Дяченко А.Д. *ЖОХ.* **2007**, 77, 125 [Tkachev R.P., Bityukova O.S., Dyachenko V.D., Tkacheva V.P., Dyachenko A.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, 77, 116].
- Stork G., Brizzolara A., Landesman H., Szmuskovicz J., Terrell R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207.
- Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. М.: Мир, **1987**, 3, 25.
- Литвинов В.П. *Усп. хим.* **2006**, 75, 645.
- Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. *ХГС.* **1999**, 579.
- Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. *Sulfur Rep.* **1992**, 13, 1.
- Bärfacker L., Kolkhof P., Schlemmer K.-H., Grosser R., Nitsche A. Заявка 102006044696 (2008). Германия. *РЖХим.* **2009**, 09.12-190.121П.
- Kuroda N., Nara Y., Hashiguchi S., Tasaka A., Kusaka M., Yamaoka M., Kaku T. Пат. 7067537 (2006). США. *РЖХим.* **2007**, 07.11-190.133П.
- Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *ХГС.* **2000**, 1667.
- Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Русанов Э.Б., Литвинов В.П. *ХГС.* **2001**, 224.
- Дяченко В.Д., Ткачева В.П., Горобец Н.Ю. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 1512 [Dyachenko V.D., Tkacheva V.P., Gorobets N.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1540].
- Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2007**, 43, 278 [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 271].
- Дяченко В.Д., Красников Д.А., Хорик М.В. *ХГС.* **2008**, 1018.
- Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. М.: Мир, **2006**, 35.
- Elgemeie G.E.H., Hussain B.A.W. *Tetrahedron.* **1994**, 50, 199.
- Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П., Колокол Г.В., Мортиков В.Ю., Демерков А.С. *ЖОрХ.* **1988**, 24, 854.