

УДК 547.825

БАГАТОКОМПОНЕНТНА КОНДЕНСАЦІЯ У СИНТЕЗІ ЗАМІЩЕНИХ 2-АЛКІЛСУЛЬФАНІЛ-4,6-ДІАРИЛПІРИДИН-3-КАРБОНІТРИЛІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

І.В.Дяченко

Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка
91011, м. Луганськ, вул. Оборонна, 2. E-mail: ivladya87@e-mail.ua

Ключові слова: багатокомпонентна конденсація; халкони; малонітрил; алкілгалогеніди; сірководень; *N*-метилморфолін; ціанотіоацетамід; реакція Міхаеля; 2-алкілсульфанілпіридин; тієно[2,3-*b*]піридин; піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин

Багатокомпонентна конденсація халконів, малонітрилу, алкілгалогенідів, сірководню та *N*-метилморфоліну закінчується утворенням 2-алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрилів, використаних у синтезі заміщених 1,4-біс(6'-метоксифеніл-4'-феніл-3-ціанопіридин-2-ілтіо)бутану, 3-аміно-4,6-діарил-2-*R*-тієно[2,3-*b*]піридину та піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідину. В ході реакції при взаємодії сірководню з малонітрилом утворюється ціанотіоацетамід, який взаємодіє з халконом за реакцією Міхаеля. Відповідний аддукт внутрішньомолекулярно циклізується до заміщеного піридин-2-тіолату *N*-метилморфолінію. Останній *in situ* здатен алкілюватися алкілгалогенідами з утворенням вказаних вище гетероциклічних систем. Заміщені 2-алкілсульфанілпіридини з рухомим атомом водню у фрагменті SCH₂ здатні у лужному середовищі до циклізації за Торпоп-Циглером у напрямку внутрішньомолекулярної взаємодії з віциально розмщеною по відношенню до метилсульфанільного фрагменту ціаногрупою у піридиновому кільці. 3-Аміно-6-(4-метоксифеніл)-4-феніл-2-ціанотієно[2,3-*b*]піридин при кип'ятінні у формаміді легко утворює раніше невідомий 4-аміно-7-(4-метоксифеніл)-9-фенілпіридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин. Склад та будову вперше синтезованих речовин доведено за допомогою елементного аналізу, інфрачервоної спектроскопії, ядерного магнітного резонансу на протонах (ЯМР ¹H) мас-спектрометрії.

THE MULTI-COMPONENT CONDENSATION IN THE SYNTHESIS OF THE SUBSTITUTED 2-ALKYLSULPHANIL-4,6-DIARILPYRIDINE-3-CARBONITRILES AND THEIR DERIVATIVES

I.V.Dyachenko

Key words: multi-component condensation; chalcones; alkylhalides; hydrogen sulphide; *N*-methylmorpholine; cyanothioacetamide; Michael reaction; 2-alkylsulphanilpyridines; thieno[2,3-*b*]pyridines; pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine. The multi-component condensation of chalcones, malononitrile, alkylhalides, hydrogen sulphide and *N*-methylmorpholine completes with forming 2-alkylsulphanil-4,6-diarylpyridine-3-carbonitriles, which are used in the synthesis of the substituted 1,4-bis(3-cyano-6'-methoxyphenyl-4'-phenylpyridin-2-ylthio)butane, 3-amino-4,6-diaryl-2-*R*-thieno[2,3-*b*]pyridine, pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine. During the reaction the interaction of malononitrile with hydrogen sulfide forms cyanothioacetamide, which is reactive with chalcone by Michael reaction. The corresponding adduct intramolecularly cyclizes into the substituted pyridine-2-thiolate *N*-methylmorpholinium. The latter can be alkylated *in situ* by alkyl halides into the aforementioned heterocyclic ring systems. The substituted 2-alkylsulphanilpyridines with a labile hydrogen atom in the SCH₂ fragment are capable to cyclize by Thorpe-Ziegler under alkaline conditions in direction to the intramolecular interaction with the cyano group of the pyridine ring vicinally located towards the methylsulphanil fragment. 3-Amino-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-cyanotieno[2,3-*b*]pyridine in refluxing in formamide easily forms 4-amino-7-(4-methoxyphenyl)-9-phenylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine previously unknown. The composition and structure of the newly synthesized compounds have been confirmed by elemental analysis, infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance of protons (¹H NMR) and mass spectrometry.

МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ В СИНТЕЗЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ-4,6-ДИАРИЛПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

И.В.Дяченко

Ключевые слова: многокомпонентная конденсация; халконы; алкилгалогениды; сероводород; *N*-метилморфолин; цианотиоацетамид; реакция Михаэля; 2-алкилсульфанилпиридины; тиєно[2,3-*b*]піридин; піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин

Многокомпонентная конденсация халконов, малонитрила, алкилгалогенидов, сероводорода и *N*-метилморфоллина заканчивается образованием 2-алкилсульфанил-4,6-диарилпиридин-3-карбонитрилов, использованных в синтезе замещенных 1,4-бис(6'-метоксифенил-4'-фенил-3-цианопиридин-2-илтио)бутана, 3-амино-4,6-диарил-2-*R*-тієно[2,3-*b*]піридину и піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідину. В ходе реакции при взаимодействии сероводорода с малонитрилом образуется цианотиоацетамид, который взаимодействует с халконом по реакции Михаэля. Соответствующий аддукт внутримолекулярно циклизуется в замещенный пиридин-2-тиолат *N*-метилморфолиния. Последний *in situ* способен алкилироваться алкилгалогенидами с образованием указанных выше гетероциклеских систем. Замещенные 2-алкилсульфанилпиридины с подвижным атомом водорода в фрагменте SCH₂ способны в щелочной среде к циклизации по Торпо-Циглеру в направлении внутримолекулярного взаимодействия с вициально размещенной по отношению к метилсульфанильному фрагменту цианогруппой в пиридиновом кольце. 3-Аміно-6-(4-метоксифеніл)-4-феніл-2-ціанотієно[2,3-*b*]піридин при кип'ятінні в формаміді легко утворює раніше невідомий 4-аміно-7-(4-метоксифеніл)-9-фенілпіридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин. Состав и строение впервые синтезированных веществ доказаны с помощью элементного анализа, инфракрасной спектроскопии, ядерного магнитного резонанса на протонах (ЯМР ¹H) и масс-спектрометрии.

Перспективною сучасною стратегією органічного синтезу є проведення реакцій в одному реакторі (one-pot reactions, каскадні, тандемні, однореакторні синтези) [1-4]. Такий варіант конденсацій було розроблено для одержання, переважно, природних сполук складної будови [5]. На теперішній час така синтетична стратегія набуває популярності у зв'язку з можливістю отримувати складні цільові структури – «будівельні блоки» для біоскринінгу, виходячи з простих промислово доступних субстратів та реагентів.

У даному дослідженні вивчено нову багатокомпонентну конденсацію балконів **Ia-d**, малонітрилу **II**, алкілгалогенідів **IIIa-t**, сірководню **IV** та N-метилморфоліну **V** в етанолі при 20°C.

Ймовірно, на першій стадії реакції утворюється ціанотіоацетамід **VI**. Надалі останній взаємодіє з балконами **I** за Міхаелем, що приводить до виникнення відповідних адуктів **VII** та їх подальшої гетероциклізації і ароматизації в солі **VIII**. Утворення останніх легко доводиться введенням у реакційну суміш алкілюючих реагентів. Так, при використанні 1,4-дибромбутану **IX** результатом наведеної конденсації є відповідний 1,4-дитіоетер **X**, залучення до реакції аміду α -хлорофенілоцтової кислоти **XI** призводить до тіоетеру **XII**, а алкілгалогенідів **IIIa-t** – до 2-алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрилів **XIIIa-ц**. Сполуки **XIIIa-e** перетворюються під дією лугу за Торпом-Циглером через ймовірні інтермедіати **XV-XVI** на відповідні конденсовані похідні – заміщені тієно[2,3-*b*] піридини **XIVa-e**. Ці сполуки є перспективними при створенні фармацевтичних препаратів з нейротропною [6] та антибактеріальною активністю [7, 8], а також як інгібітори ферментів [9].

Зазначимо, що введення в описану багатокомпонентну конденсацію нітрилу хлороцтової кислоти **IIIe** та подальше кип'ятіння її продукту в формаміді привело до утворення 4-аміно-7-(4-метоксифеніл)-9-фенілпіридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*] піримідину **XVII**. Його синтез став можливим завдяки утворенню в реакційній суміші відповідних тіоетеру **XVIII** та тієнопіридину **XIX**. Саме останній здатен взаємодіяти при кип'ятінні з формамідом у напрямку формування піримідинового циклу [10].

Склад та будову синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ^1H та мас-спектроскопії (табл. 1, 2). Так, в ІЧ-спектрах тіоетерів **XIIIa-x** є характеристичні смуги поглинання валентних коливань супряженої нітрильної групи при 2218-2228 cm^{-1} , що характерно для таких систем [11-13]. У той же час при аналізі ІЧ-спектрів сполук **XIVa-e** вказані вище сигнали зникають. Натомість з'являються смуги поглинання валентних коливань аміногрупи при 3228-3418 cm^{-1} .

Характерним для спектрів ЯМР ^1H синтезованих сполук є наявність сигналів протонів ароматичних замісників та аліфатичних фрагментів у відповідних ділянках спектра (табл. 1, 2). Відмітимо сигнали протонів груп SCH_2 для тіоетерів **XIIIa-x** та NH_2 для тієнопіридинів **XIVa-e** у вигляді синглету при δ 4.15-5.06 м.ч. та широкого синглету при δ 6.06-7.01 м.ч. відповідно, що узгоджується з даними літератури для ізоструктурних аналогів [14-16].

Експериментальна частина

ІЧ-спектри одержані на приладі «ІКС-40» у вазеліновій олії. Спектри ЯМР ^1H зареєстровані на приладі «Bruker AM-300» (300,13 МГц) у розчинах DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектр сполуки **XIIIe** записаний на спектрометрі «Kratos MS-890» (70 eV) із прямим уведенням речовини в іонне джерело. Температури плавлення визначали на пристрої Кофлера. Контроль за перебігом реакцій та чистотою одержаних сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках «Silufol UV-254» в системі ацетон-гептан, 3:5, проявники – пари йоду та УФ-опромінення.

1,4-Біс(6'-метоксифеніл-4'-феніл-3-ціанопіридин-2-ілтіо)бутан X. До розчину 10 ммоль малонітрилу **II** в 25 мл етанолу в колбі Ерленмейєра додають 3 краплини N-метилморфоліну **V** і продувають сірководень до початку утворення кристалів ціанотіоацетаміду **VI** (хроматографічний контроль), охолоджують льодяною банею, продовжуючи продувати H_2S ще впродовж 0,5 год. Потім до реакційної суміші додають 10 ммоль халкону **I** та 10 ммоль N-метилморфоліну **V**, перемішують впродовж 1 год при 20°C і додають 5 ммоль 1,4-дибромбутану, перемішують протягом 2 годин і розводять рівною кількістю води. Осад відфільтровують, промивають водою, етанолом та гексаном. Вихід – 77%. Т. пл. – 206-208°C (BuOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 8.15 д (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 7.04$); 7.82 с (2H, $2\text{C}^5\text{H}$ піридину); 7.76 д (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 6.95$); 7.12 д (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 7.02$); 6.93 д (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 6.88$); 3.86 с (6H, 2Me); 3.75 с (6H, 2Me); 3.42 м (4H, 2SCH_2); 1.99 м (4H, 2CH_2). Знайдено, %: C 70.22; H 5.02; N 7.34. $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$. Обчислено, %: C 70.38; H 5.10; N 7.46.

4,6-Ди(4-метоксифеніл)-2-(1-карбамоіл-1-феніл)метилсульфанілпіридин-3-карбонітрил XII одержали аналогічно сполуці **X**, відповідно використавши 10 ммоль аміду α -хлорофенілоцтової кислоти **XI**. Вихід – 81%. Т. пл. – 268-270°C (AcOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3412, 3331 (NH_2); 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 8.29 д (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 7.08$); 8.01 ш.с (1H, NH_2); 7.02-7.78 м (11H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ та NH_2); 5.84 с (1H, SCH); 3.85 с (6H, 2Me). Знайдено, %: C 69.77; H 4.78; N 8.66. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 69.84; H 4.81; N 8.73.

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих сполук **XIIIa-x, XIVa-e**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C (розчинник для кристалізації)	Знайдено/Обчислено, %			Брутто-формула
			C	N	H	
XIIIa	89	247-249 (AcOH)	61.02/61.14	3.72/3.80	7.80/7.92	C ₂₇ H ₂₀ BrN ₃ O ₂ S
b	76	181-184 (AcOH)	62.72/62.81	3.60/3.77	5.04/5.23	C ₂₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S
c	79	186-188 (BuOH)	72.71/72.85	5.13/5.30	5.49/5.66	C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₃ S
d	84	229-231 (BuOH)	59.92/60.01	3.81/3.96	7.43/7.50	C ₂₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ S
e	71	170-172 (AcOH)	72.33/72.48	4.95/5.03	5.70/5.83	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S
f	75	143-145 (BuOH)	74.18/74.31	5.21/5.35	6.06/6.20	C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ S
g	79	178-180 (EtOH)	69.97/70.14	4.75/4.87	5.59/5.64	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ S
h	64	85-87 (MeOH)	72.03/72.19	6.47/6.52	6.38/6.48	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₂ S
i	71	91-92 (PrOH)	70.62/70.74	5.54/5.68	6.98/7.17	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂ S
j	89	213-215 (BuOH)	75.19/75.26	4.77/4.83	5.03/5.16	C ₃₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ S
k	72	175-177 (BuOH)	71.92/72.08	4.61/4.75	5.87/6.00	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S
l	85	213-215 (BuOH)	65.63/65.74	4.07/4.14	8.12/8.21	C ₂₈ H ₂₁ N ₃ O ₅ S
m	77	196-197 (MeCN)	61.52/61.66	3.75/3.88	5.06/5.14	C ₂₈ H ₂₁ BrN ₂ O ₃ S
n	92	209-211 (BuOH)	67.08/67.13	4.09/4.22	5.44/5.59	C ₂₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ S
o	80	165-167 (MeOH)	69.43/69.59	4.92/5.01	8.78/8.85	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ S
p	71	102-104 (EtOH)	70.99/71.11	5.04/5.19	7.01/7.21	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ S
q	85	123-125 (EtOH)	70.12/70.19	5.28/5.36	7.33/7.44	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ S
r	89	190-192 (AcOH)	64.92/65.01	4.35/4.46	6.70/6.89	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S
s	74	191-192 (BuOH)	68.14/68.20	4.29/4.42	10.72/10.85	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
t	68	131-133 (i-PrOH)	68.70/68.86	3.95/4.07	5.82/5.95	C ₂₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S
u	71	167-169 (PrOH)	65.18/65.32	4.41/4.53	6.50/6.62	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S
v	87	242-244 (BuOH:DMFA, 1:1)	68.33/68.44	3.19/3.37	5.34/5.50	C ₂₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S
w	82	183-185 (AcOH)	71.95/72.08	4.60/4.75	5.88/6.00	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S
x	88	244-246 (AcOH)	53.82/53.91	2.88/2.96	7.13/7.25	C ₂₆ H ₁₇ Br ₂ N ₃ OS
XIVa	70	215-218 (BuOH)	61.02/61.14	3.74/3.80	7.85/7.92	C ₂₇ H ₂₀ BrN ₃ O ₂ S
b	74	186-188 (AcOH)	62.69/62.81	3.60/3.77	5.08/5.23	C ₂₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S
c	63	143-145 (BuOH)	72.71/72.85	5.19/5.30	5.44/5.66	C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₃ S
d	71	128-130 (PrOH)	59.87/60.01	3.82/3.96	7.35/7.50	C ₂₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ S
e	85	164-166 (BuOH)	72.30/72.48	4.88/5.03	5.69/5.83	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук **XIIIa-x, XIVa-e**

Сполука	ІЧ-спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.ч., КССВ ³ J (Гц)		
		C≡N, NH ₂ , C=O	SCH ₂ , c, NH ₂ , ш.с	MeO, c
1	2	3	4	5
XIIIa	1672, 2225	4.31	3.79	10.60 ш.с (1H, NH); 8.18 д (2H, H _{аром.} , J=8.02); 7.81 с (1H, C ⁵ H піридину); 6.42-6.74 м (9H, H _{аром.}); 6.80 д (2H, H _{аром.} , J=8.02)
b	1711, 2218	4.99	3.87, 3.81	8.26 с (1H, H _{аром.}); 7.62-8.14 м (7H, H _{аром.}); 7.12 д (2H, H _{аром.} , J=8.09); 6.78 д (2H, H _{аром.} , J=8.02)
c	2220, 1708	4.88	3.88, 3.82	7.80-7.95 м (4H, H _{аром.}); 7.58-7.76 м (3H, H _{аром.}); 7.02-7.33 м (3H, H _{аром.}); 6.72-6.95 м (2H, H _{аром.}); 2.37 с (3H, Me); 2.23 с (3H, Me)

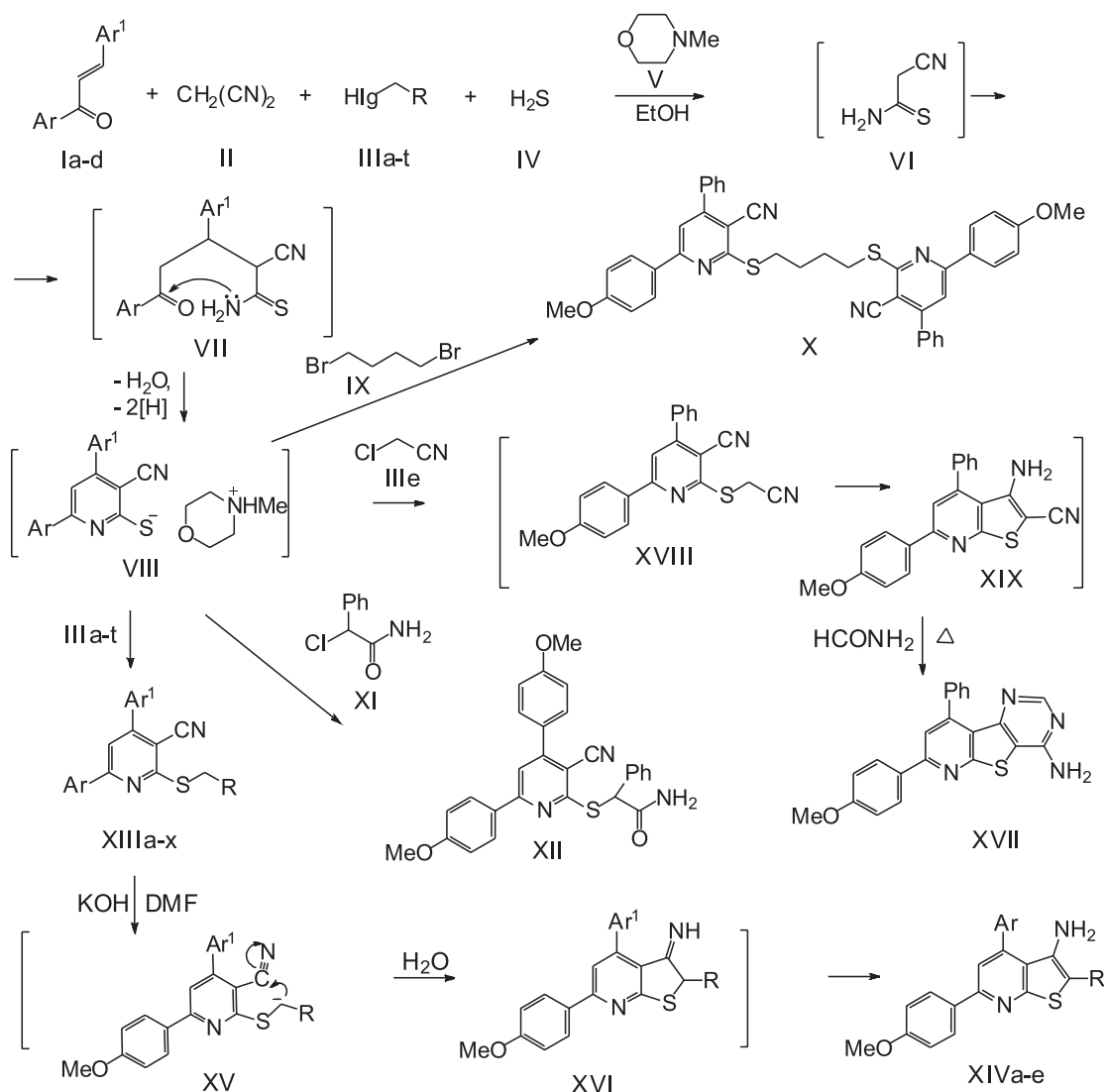
1	2	3	4	5
d	2219, 1668	4.29	3.86, 3.79	10.61 ш.с (1H, NH); 8.16 д (2H, H _{аром.} , J=8.07); 7.52-7.81 м (7H, H _{аром.}); 7.14 д (2H, H _{аром.} , J=8.07); 6.80 д (2H, H _{аром.} , J=8.11)
e	2227, 1703	4.83	3.87, 3.79	7.97 д (2H, H _{аром.} , J=7.40); 7.79 д (2H, H _{аром.} , J=8.88); 7.62 д (2H, H _{аром.} , J=7.40); 7.54 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.32 д (2H, H _{аром.} , J=8.46); 7.05 д (2H, H _{аром.} , J=8.46); 6.69 д (2H, H _{аром.} , J=8.88); 2.47 с (3H, Me)
f	2220	4.69	3.83, 3.80	8.25 д (2H, H _{аром.} , J=8.07); 7.78 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.68 д (2H, H _{аром.} , J=8.48); 7.31-7.48 м (2H, H _{аром.}); 6.99-7.28 м (6H, H _{аром.}); 2.39 с (3H, Me)
g	2225, 1734	4.33	3.86, 3.79	8.14 д (2H, H _{аром.} , J=8.42); 7.63 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.61 д (2H, H _{аром.} , J=8.14); 7.33 с (5H, Ph); 7.13 д (2H, H _{аром.} , J=8.14); 6.91 д (2H, H _{аром.} , J=8.42); 5.15 с (2H, OCH ₂)
h	2224	3.32 т, J=7.14	3.84, 3.81	8.20 д (2H, H _{аром.} , J=8.48); 7.73 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.69 д (2H, H _{аром.} , J=8.04); 7.08 д (2H, H _{аром.} , J=8.48); 6.95 д (2H, H _{аром.} , J=8.04); 1.61-1.84 м (2H, CH ₂); 1.14-1.46 м (6H, 3CH ₂); 0.85 т (3H, Me, J=7.19)
i	2220	3.34 т, J=7.05	3.84, 3.82	8.22 д (2H, H _{аром.} , J=8.39); 7.71 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.68 д (2H, H _{аром.} , J=8.06); 7.22 д (2H, H _{аром.} , J=8.39); 6.08 д (2H, H _{аром.} , J=8.06); 2.62-2.91 м (2H, CH ₂); 1.06 т (3H, Me, J=7.49)
j	2223, 1695	5.02	3.85, 3.62	8.20 д (2H, H _{аром.} , J=8.41); 7.92 д (2H, H _{аром.} , J=7.99); 7.43-7.75 м (10H, H _{аром.}); 7.13 д (2H, H _{аром.} , J=8.41); 6.65 д (2H, H _{аром.} , J=7.99)
k	2228, 1696	5.02	3.86, 3.75	8.14 д (2H, H _{аром.} , J=8.37); 7.87 д (2H, H _{аром.} , J=7.96); 7.52-7.77 м (5H, H _{аром.}); 7.13 д (2H, H _{аром.} , J=7.96); 6.68 д (2H, H _{аром.} , J=7.99)
l	2225, 1699	5.06	3.86, 3.76	8.24-8.43 м (4H, H _{аром.}); 7.82 д (2H, H _{аром.} , J=8.43); 7.61-7.75 м (3H, H _{аром.}); 7.13 д (2H, H _{аром.} , J=8.04); 6.77 д (2H, H _{аром.} , J=7.97)
m	2220, 1690	4.96	3.84, 3.76	8.03 д (2H, H _{аром.} , J=8.35); 7.59-7.91 м (7H, H _{аром.}); 7.11 д (2H, H _{аром.} , J=8.09); 6.68 д (2H, H _{аром.} , J=7.98)
n	2218, 1696	4.97	3.85, 3.78	8.10 д (2H, H _{аром.} , J=8.52); 7.53-7.94 м (7H, H _{аром.}); 7.12 д (2H, H _{аром.} , J=8.52); 6.74 д (2H, H _{аром.} , J=7.97)
o	2225	2.73	3.86, 3.81	8.23 д (2H, H _{аром.} , J=8.01); 7.54-7.82 м (3H, H _{аром.}); 6.95-7.22 м (4H, H _{аром.})
p	2226	4.05 д, J=6.57	3.84, 3.82	8.21 д (2H, H _{аром.} , J=8.04); 7.76 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.69 д (2H, H _{аром.} , J=8.12); 8.19 д (2H, H _{аром.} , J=8.04); 7.01 д (2H, H _{аром.} , J=8.12); 5.81-6.22 м (1H, CH=); 5.37 д (1H, CH ₂ =, J _{транс.} =17.41); 5.14 д (1H, CH ₂ =, J _{цис.} =9.53)
q	2228	3.34 к, J=7.22	3.83, 3.80	8.20 д (2H, H _{аром.} , J=8.01); 7.72 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.67 д (2H, H _{аром.} , J=8.18); 7.19 д (2H, H _{аром.} , J=8.01); 7.08 д (2H, H _{аром.} , J=8.18); 1.40 т (3H, Me, J=7.22)
r	2221, 1755	4.15	3.84, 3.82	12.89 ш.с (1H, OH); 8.21 д (2H, H _{аром.} , J=8.05); 7.75 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.68 д (2H, H _{аром.} , J=8.29); 7.15 д (2H, H _{аром.} , J=8.05); 6.91 д (2H, H _{аром.} , J=8.29)
s	2254, 2219	4.49	3.86, 3.83	8.32 д (2H, H _{аром.} , J=8.06); 7.90 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.74 д (2H, H _{аром.} , J=8.43); 7.12 д (2H, H _{аром.} , J=8.06); 7.03 д (2H, H _{аром.} , J=8.43)
t	2223, 1734	4.27	–	8.29 д (2H, H _{аром.} , J=8.19); 7.98 д (1H, H _{аром.} , J=7.23); 7.31-7.84 м (11H, H _{аром.}); 7.28 с (1H, C ⁵ H піридину); 5.15 с (2H, CH ₂)
u	2218, 1730	4.26	–	8.26 д (2H, H _{аром.} , J=8.54); 7.97 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.43-7.82 м (7H, H _{аром.}); 4.07 т (2H, OCH ₂ , J=7.15); 1.33-1.72 м (2H, CH ₂); 1.15 т (3H, Me, J=7.19)
v	2225, 1699, 1718	4.99	–	8,60 с (1H, C ⁴ H кумарину); 8.09 д (2H, H _{аром.} , J=8.54); 7.21-7.89 м (12H, H _{аром.})
w	2226, 1736	4.31	3.81	8.16 д (2H, H _{аром.} , J=8.42); 7.82 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.51-7.79 м (5H, Ph); 7.31 с (5H, Ph); 6.91 д (2H, H _{аром.} , J=8.42); 5.16 с (2H, CH ₂)
x	2219, 1674	4.33	–	10.59 ш.с (1H, NH); 8.43 с (1H, H _{аром.}); 8.21 д (2H, H _{аром.} , J=7.85); 7.99 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.14-7.88 м (10H, H _{аром.})
XIVa	3335, 3390, 1668	6.07	3.82	9.60 ш.с (1H, NH); 8.17 д (2H, H _{аром.} , J=8.48); 7.72 д (2H, H _{аром.} , J=7.56); 7.49 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.59 с (5H, Ph); 7.48 д (2H, H _{аром.} , J=7.56); 7.03 д (2H, H _{аром.} , J=8.48)
b	3228, 3412, 1694	6.99	3.88, 3.84	8.19 д (2H, H _{аром.} , J=8.18); 7.92 с (1H, H _{аром.}); 7.39-7.83 м (5H, H _{аром.}); 7.08-7.24 м (5H, H _{аром.})
c	3333, 3418, 1688	6.58	3.85, 3.82	7.58-8.22 м (6H, H _{аром.}); 6.84-7.22 м (6H, H _{аром.}); 2.35 с (3H, Me); 2.14 с (3H, Me)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
d	3285, 3399, 1669	6.13	3.82, 3.79	9.62 ш.с (1H, NH); 8.17 д (2H, H _{аром.} , J=8.08); 7.41-7.82 м (7H, H _{аром.}); 6.83-7.22 м (4H, H _{аром.})
e	3330, 3412, 1694	7.01	3.85, 3.80	8.14 д (2H, H _{аром.} , J=8.04); 7.68 д (2H, H _{аром.} , J=8.18); 7.64 с (1H, C ⁵ H піридину); 7.58 д (2H, H _{аром.} , J=7.72); 7.31 д (2H, H _{аром.} , J=7.72); 7.13 д (2H, H _{аром.} , J=8.04); 7.01 д (2H, H _{аром.} , J=8.18); 2.37 с (3H, Me)

2-Алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрили XIIIa-x одержували аналогічно сполуці **X**, використовавши 10 ммоль відповідного алкілгалогеніду **IIIa-t** (табл. 1, 2).

Мас-спектр сполуки **XIIIe**, *m/z* (I_{відн.}, %): 481 (4) [M+1]⁺, 480 (9) [M]⁺, 479 (6) [M-1]⁺, 361 (43) [M-4-MeC₆H₄CO]⁺, 119 (100) [4-MeC₆H₄CO]⁺, 91 (38) [PhCH₂]⁺, 77 (4) [Ph]⁺, 65 (7), 44 (4).



I, Ar = 3-BrC₆H₄, Ar¹ = Ph (a); Ar = 4-ClC₆H₄, Ar¹ = Ph (b); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄ (c); Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar¹ = Ph (d).

III, Hlg = Cl, R = 4-BrC₆H₄NHCO (a); Br, 3,4-Cl₂C₆H₃CO (b); Br, 2,4-Me₂C₆H₃CO (c); Br, 4-MeC₆H₄CO (d); Cl, CN (e); Cl, COOCH₂Ph (f); Cl, COOPr (g); Br, 3-кумариноїл (h); Cl, COOH (i); I, Me (j); Br, CH=CH₂ (k); I, H (l); Br, 4-ClC₆H₄CO (m); Br, 4-BrC₆H₄CO (n); Br, 4-NO₂C₆H₄CO (o); Br, PhCO (p); Br, 4-PhC₆H₄CO (q); I, Et (r); I, (CH₂)₄Me (s); Br, 2-MeC₆H₄ (t).

XIII, **XIV**, Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar¹ = Ph, R = 4-BrC₆H₄NHCO (a); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 3,4-Cl₂C₆H₃CO (b); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 2,4-Me₂C₆H₃CO (c); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 4-BrC₆H₄NHCO (d); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 4-MeC₆H₄CO (e); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 2-MeC₆H₄ (f); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = COOCH₂Ph (g); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = (CH₂)₄Me (h); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = Et (i); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 4-PhC₆H₄CO (j); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = PhCO (k); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 4-NO₂C₆H₄CO (l); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 4-BrC₆H₄CO (m); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = 4-ClC₆H₄CO (n); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = H (o); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = CH=CH₂ (p); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = Me (q); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = COOH (r); Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, R = CN (s); Ar = 4-ClC₆H₄, Ar¹ = Ph, R = COOCH₂Ph (t); Ar = 4-ClC₆H₄, Ar¹ = Ph, R = COOPr (u); Ar = 4-ClC₆H₄, Ar¹ = Ph, R = 3-кумариноїл (v); Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar¹ = Ph, R = COOCH₂Ph (w); Ar = 3-BrC₆H₄, Ar¹ = Ph, R = 4-BrC₆H₄NHCO (x).

Схема

3-Аміно-4,6-діарил-2-*R*-тієно[2,3-*b*]піриди-ни XIVа-е. До розчину 10 ммоль тіоетеру XIIIа-е у 15 мл ДМФА при 20°C, перемішуючи, додають 5,6 мл (10 ммоль) 10%-вого водного розчину КОН, продовжують перемішувати впродовж 2 год, розводять рівною кількістю води і відфільтровують осад (табл. 1, 2).

4-Аміно-7-(4-метоксифеніл)-9-фенілпіридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин XVII одержали аналогічно сполучі X при відповідному використанні 10 ммоль нітрилу α -хлороцтової кислоти IIIе та 4-годинному кип'ятінні продукту реакції в 15 мл формаміду. Вихід – 68%. Т. пл. – 277-280°C (ДМФА). ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3480, 3335, 3211 (NH₂); 1647 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 8.25 с (2H, H_{аром.}, J = 7.85); 8.11 с (1H, H_{аром.}); 7.84 с (1H, H_{аром.}); 7.69 ш.с (2H, NH₂);

7.45-7.52 м (5H, Ph); 7.06 д (2H, H_{аром.}, J = 7.85); 3.84 с (3H, Me). Знайдено, %: C 68.67; H 4.14; N 14.42. C₂₂H₁₆N₄OS. Обчислено, %: C 68.73; H 4.20; N 14.57.

Висновки

1. Багатоконпонентна конденсація халконів, малонітрилу, алкілгалогенідів, сірководню та N-метилморфоліну приводить до утворення 2-алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрилів.

2. 2-Алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрили є зручними напівпродуктами для синтезу потенційно біологічно активних гетероциклічних систем: 1,4-біс(6'-метоксифеніл-4'-феніл-3-ціанопіридин-2-ілтіо)бутану, 3-аміно-4,6-діарил-2-*R*-тієно[2,3-*b*]піридину та піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідину.

Література

1. Tietze L. F., Brashe G., Gerike K. M. *Domino Reactions in organic synthesis*, Weinheim, WILEY-VCH, 2006, 631p.
2. Abdel-Latif F. F., Shaker R. M. *Heterocycle synthesis through one-flask multicomponent condensation of aldehydes and Retetones*, *Topics in Heterocyclic systems – synthesis, reactions and properties*, 1996, pp.87-101.
3. Dyachenko V. D. *Unexpected compounds in the "Pyridine club"*, *International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles "CNCH – 2003"*, Kharkiv, 2003, p.23.
4. *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles*, edited by V. G. Kartsev, Moscow, IBS PRESS, 2002, p.488.
5. Ugi I. *The preparative advantages of the multicomponent reactions*, *tezisi dokladov III Vseross. simpoziuma po organicheskoi khimii "Strategia i taktika organicheskogo sinteza"*, Yaroslavl, 2001. (Abstracts 3 Russian Symposium on Organic Chemistry "Strategy and Tactics of Organic Synthesis", Yaroslavl, 2001), p.2.
6. Krause A., Germane S., Eberlins O., Sturms I., Klusa V., Duburs G. *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, Vol. 34, pp.301-310.
7. Hussein A. M., Abu-Shanab F. A., Ishak E. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2000, Vol. 159, pp.55-68.
8. Bakhite E. A., Abdel-Rahman A. E., Al-Taifi E. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2004, Vol. 179, pp.513-520.
9. Mermerian A. H., Case A., Stein R. L., Cuny G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, pp.3729-3732.
10. Abdel-Rahman A. E., Bakhite E. A., Mohamed O. S., Thabet E. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2003, Vol. 178, pp.89-106.
11. Dyachenko V. D., Chernega A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2005, Vol. 41, pp.1499-1506.
12. Abdel-Fattah A. M., Elneairy M. A. A., Attaby F. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2008, Vol. 183, pp.1592-1614.
13. Attaby F. A., Eldin S. M., Elneairy M. A. A., El-Louh A. K. K. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2004, Vol. 178, pp.2205-2220.
14. Abdulla M. M., *Monatsh. Chem.*, 2008, B. 139, S.69-76.
15. Attaby F. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 1998, Vol. 139, pp.1-12.
16. Vieweg H., Hanfeld V., Leistner S., Wagner G. *Pharmazie*, 1989, B. 44, S.639-640.

Надійшла до редакції 20.08.2014 р.