

Е. А. Кайгородова, Л. Д. Конюшкин, С. Н. Михайличенко,  
В. К. Василин, В. Г. Кульевич

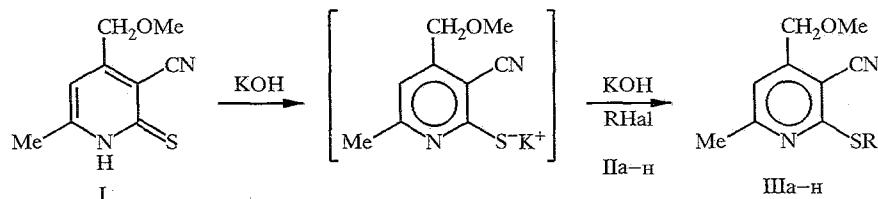
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ  
2-АЛКИЛ(АРИЛ)ТИО-3-ЦИАНОПИРИДИНОВ  
И 3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

Алкилирование 6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2(1Н)-пиридинтиона галогенпроизводными в присутствии KOH проходит региоселективно с образованием S-алкилтиопиридинов. Катодным электролизом тиолов в присутствии 6-метил-4-метоксиметил-2-хлор-3-цианопиридины получены 2-арилтиопиридины. Циклизацией по Торпу—Циглеру 2-алкилтиопиридинов, имеющих активную метиленовую группу, синтезированы 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины.

2-Замещенные тиопиридины представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ и реагентов для тонкого органического синтеза [1]. Известные пути получения этих соединений основаны на взаимодействии 2-галогенпиридинов с тиолами или на алкилировании 2(1Н)-пиридинтионов галогенпроизводными [2]. Алкилирование 3-циано-2(1Н)-пиридинтионов проходит по механизму *S*n2 через стадию образования пиридин-2-тиолатов, взаимодействие которых с галогенпроизводными приводит к целевым продуктам [3—5].

В продолжение наших работ [6] по синтезу замещенных 2-тиопиридинов изучено алкилирование 6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2(1Н)-пиридинтиона (I) галогенидами (Па—н). Реакцию проводили в диметилформамиде или спирте, в присутствии едкого кали при соотношении реагентов I—KOH—II = 1 : 1 : 1.

Установлено, что независимо от природы галогенпроизводного, растворителя и температуры реакция протекает высокорегиоселективно и приводит к замещенным по атому серы тиопиридинам IIIa—n с выходами 70...95% (табл. 1).



II, III a R = Me; б R = Et; в R = *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; г R = CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; д R = CH<sub>2</sub>CONHPh;  
е R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH; ж R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt; з R = CH<sub>2</sub>COPh; и R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>-3,5;  
к R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>-2,4; л R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4; м R = CH<sub>2</sub>COAr<sup>1</sup>;  
н R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>-3,4

Определяющим фактором региоселективности, по-видимому, является полная локализация отрицательного заряда на атоме серы за счет образования тесной ионной пары в пиридиниолите калия, что следует из анализа данных РСА подобных солей [5]. Для синтеза 2-арилтиопиридинов III<sub>о,п</sub> традиционная реакция алкилирования оказалась неприемлемой. Эти соединения были получены электрохимическим методом [6] из хлорпиридина (IV) и тиолов (Va,б) соответственно.

Катодный электролиз тиолов V в присутствии хлорпиридина проводили на Pt катоде в 0,3 N растворе тетраэтиламмонийбромида в абсолютном

Таблица 1

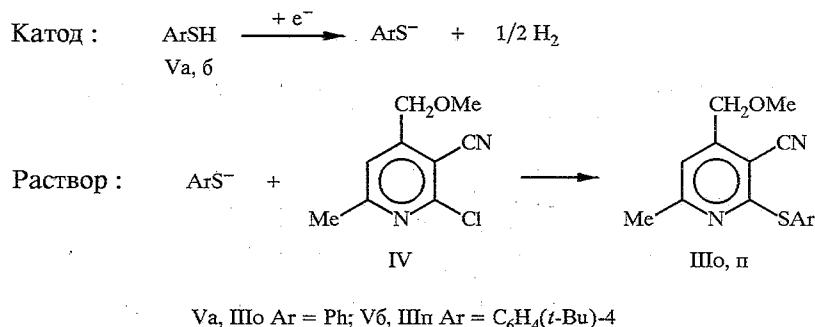
## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %				$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
		C	H	N	S		
IIIa	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$	<u>57,43</u> 57,67	<u>5,74</u> 5,81	<u>13,38</u> 13,45	<u>15,28</u> 15,39	63...64	93
IIIб	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$	<u>59,47</u> 59,43	<u>6,39</u> 6,35	<u>12,54</u> 12,60	<u>14,41</u> 14,42	52...53	92
IIIв	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$	<u>64,64</u> 64,71	<u>7,89</u> 7,96	<u>10,01</u> 10,06	<u>11,47</u> 11,52	Масло	84
IIIг	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	<u>52,44</u> 52,57	<u>5,16</u> 5,21	<u>16,62</u> 16,72	<u>12,73</u> 12,76	168...169	95
IIIд	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	<u>62,28</u> 62,36	<u>5,16</u> 5,24	<u>12,75</u> 12,83	<u>9,71</u> 9,79	215...216	92
IIIе	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	<u>54,07</u> 54,12	<u>5,25</u> 5,30	<u>10,46</u> 10,52	<u>11,97</u> 12,04	88,5...89,5	70
IIIж	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>57,07</u> 57,12	<u>6,08</u> 6,16	<u>9,44</u> 9,52	<u>10,75</u> 10,89	66...65	75
IIIз	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>65,28</u> 65,36	<u>5,12</u> 5,16	<u>8,83</u> 8,97	<u>10,18</u> 10,26	123...125	95
IIIи	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>66,92</u> 67,03	<u>5,85</u> 5,92	<u>8,16</u> 8,23	<u>9,37</u> 9,42	121...122	89
IIIк	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>67,01</u> 67,03	<u>5,87</u> 5,92	<u>8,21</u> 8,23	<u>9,28</u> 9,42	95...96	86
IIIл	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$	<u>57,03</u> 57,13	<u>4,17</u> 4,23	<u>11,66</u> 11,76	<u>8,85</u> 8,97	128...130	81
IIIм	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>67,98</u> 68,07	<u>7,02</u> 7,07	<u>7,79</u> 7,56	<u>8,56</u> 8,56	103...104	87
IIIн	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>59,19</u> 59,29	<u>4,62</u> 4,68	<u>8,07</u> 8,14	<u>9,25</u> 9,31	200...201	78
IIIо	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$	<u>66,52</u> 66,64	<u>5,07</u> 5,22	<u>10,21</u> 10,37	<u>11,73</u> 11,86	65...67	82
IIIп	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$	<u>69,77</u> 69,90	<u>6,69</u> 6,79	<u>8,55</u> 8,58	<u>9,78</u> 9,82	66...63	93
VIa	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	<u>52,51</u> 52,57	<u>5,14</u> 5,21	<u>16,65</u> 16,72	<u>12,69</u> 12,76	189...191	75
VIб	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	<u>62,31</u> 62,36	<u>5,18</u> 5,24	<u>12,83</u> 12,88	<u>9,68</u> 9,72	179...180	82
VIв	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>65,25</u> 65,36	<u>5,08</u> 5,16	<u>8,85</u> 8,97	<u>10,16</u> 10,26	136...137	80
VIг	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>66,95</u> 67,03	<u>5,84</u> 5,92	<u>8,17</u> 8,23	<u>9,38</u> 9,42	132...133	81
VIд	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$	<u>57,04</u> 53,13	<u>4,14</u> 4,23	<u>11,62</u> 11,76	<u>8,88</u> 8,97	>210 (разл.)	76
VIе	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>67,98</u> 68,07	<u>7,01</u> 7,07	<u>7,46</u> 7,56	<u>8,54</u> 8,65	174...175	88
VIж	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>59,15</u> 59,29	<u>4,58</u> 4,68	<u>8,05</u> 8,14	<u>9,22</u> 9,31	210	79
VIз*	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>58,79</u> 58,87	<u>4,25</u> 4,36	<u>8,01</u> 8,08	<u>9,14</u> 9,24	118...119	82
VIи** <sup>2</sup>	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>52,07</u> 52,18	<u>3,75</u> 3,86	<u>7,11</u> 7,16	<u>8,15</u> 8,20	134...135	81

\* Cl найдено, %, вычислено, %: 10,13, 10,22.

\*\* Br найдено, %, вычислено, %: 20,33, 20,42.

ацетонитриле. Генерируемые на катоде тиолят-анионы [7], реагируя с хлорпиридином IV, образуют сульфиды Шоп с высокими выходами (табл. 1). Электролиз осуществляли в диафрагменной ячейке в атмосфере аргона при 20...25 °С, пропуская в гальваностатическом режиме не более 1,05...1,10 F/моль.



Строение 2-алкил(арил)-3-цианотиопиридинов IIIa—п подтверждено данными ПМР и ИК спектров (табл. 2, 3).

Таблица 2

## ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	$\nu^*, \text{ см}^{-1}$				
	CN	C=C, C=N	C—O—C	CO	N—H
III <sub>а</sub>	2200	1560	1115, 1105	—	—
III <sub>б</sub>	2180	1550	1105, 1080	—	—
III <sub>в</sub>	2195	1560	1105, 1090	—	—
III <sub>г</sub>	2210	1570	1120, 1100	1655 (амид I)	3350, 3170
III <sub>д</sub>	2210	1570	1120, 1105	1650 (амид I)	3350, 3170
III <sub>е</sub>	2210	1560	1105, 1070	1670	—
III <sub>ж</sub>	2195	1555	1150, 1100, 1080	1690	—
III <sub>з</sub>	2190	1560	1020, 1080, 1110	1670	—
III <sub>и</sub>	2195	1590, 1570	1020, 1090, 1110	1660	—
III <sub>к</sub>	2195	1580, 1570	1020, 1090, 1110	1655	—
III <sub>л</sub>	2195	1530	1105, 1080, 1040	1660	—
III <sub>м</sub>	2200	1580	1140, 1120, 1070, 1015	1700	—
III <sub>н</sub>	2205	1595	1150, 1115	1650	—
III <sub>о</sub>	2200	1640, 1560	1105, 1090	—	—
III <sub>п</sub>	2195	1560	1110, 1095	—	—
VI <sub>а</sub>	—	1580	1120, 1070	1630	3440, 3360, 3260, 3150
VI <sub>б</sub>	—	1580	1130, 1070	1670	3360, 3270
VI <sub>в</sub>	—	1570	1095	1620	3460, 3255
VI <sub>г</sub>	—	1560	1105, 1080	1650	3360, 3270
VI <sub>д</sub>	—	1600	1150	1620	3320, 3210
VI <sub>е</sub>	—	1580	1080	1690	3370, 3250
VI <sub>ж</sub>	—	1570	1095	1640	3500...3300 уш. с
VI <sub>з</sub>	—	1580	1120, 1080	1650	3370, 3260
VI <sub>е</sub>	—	1570	1070	1680	3340, 3230

\*  $\nu$  N=O 1365, 3400 (III<sub>L</sub>);  $\nu$  OH 3190, 3510 (III<sub>H</sub>); 1365 (VI<sub>II</sub>); 3400  $\text{cm}^{-1}$  (VI<sub>LK</sub>).

Таблица 3

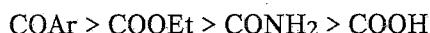
## Спектры ПМР некоторых синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д., КССВ ( $J$ ), Гц					
	CH <sub>3</sub> -Het с	OCH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub> *	OCH <sub>2</sub>	H-Het с	другие протоны (см. R, Z)
IIIa	2,57	3,46 с	2,62 с	4,55 с	7,17	—
IIIg	2,59	3,50 с	3,91 с	4,58 с	7,17	5,52 и 6,76 (2H, два уш. с, NH <sub>2</sub> )
IIId	2,68	3,51 с	4,01 с	4,59 с	7,10	7,20...7,47 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,10 (1H, уш. с, NH)
IIIe	2,57	3,49...3,54 (5H, м, $J$ = 6,7)		4,56 с	7,10	2,88 (2H, д, $J$ = 6,7, CH <sub>2</sub> COOH)
IIIk	2,56	3,48...3,54 (5H, м)		4,55 с	7,08	1,28 (3H, т, $J$ = 7,18, CH <sub>3</sub> ); 2,78 (2H, т, $J$ = 7,5, <u>CH<sub>2</sub></u> , COOEt); 4,17 (2H, к, $J$ = 7,18, OCH <sub>2</sub> )
IIIZ	2,32	3,48 с	4,55 с	4,67 с	7,05	7,27...8,09 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
IIIf	2,46	3,48 с	4,56	(4H, с)	7,05	2,39 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> —Ar); 7,75 (2H, м, 2 o-HAr); 7,79 (1H, д, $J$ = 2,7, n-HAr)
IIIk	2,46	3,47 с	4,55...4,58 (4H, м)		7,05	2,38 и 2,40 (6H, два с, 2 CH <sub>3</sub> —Ar); 7,10 (2H, м, o-, m-HAr); 7,78 (1H, д, m-HAr)
IIIL	2,31	3,48 с	4,64 с	4,56 с	7,08	7,27...8,37 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
IIIo	2,42	3,50 с	—	4,59 с	7,16	7,40...7,57 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
IIIp	2,43	3,49 с	—	4,58 с	7,11	1,35 (9H, с, 3 CH <sub>3</sub> ); 7,41...7,52 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
VIIa	2,65	3,41 с	—	4,67 с	7,00	5,34 (2H, уш. с, NH-Het); 7,10 (2H, уш. с, CONH <sub>2</sub> )
VIIb	2,66	3,45 с	—	4,80 с	7,00	7,27...7,89 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8,12 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> )
VIId	2,67	3,46 с	—	4,81 с	7,01	7,98...8,32 (6H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NH <sub>2</sub> )
VIIe	2,80	3,48 с	—	4,62 с	7,13	1,80...2,18 (15H, м, Ad); 8,10 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> )
VIIz	2,66	3,45 с	—	4,80 с	6,99	7,44...7,83 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,14 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> -Het)
VIIi	2,66	3,44 с	—	4,79 с	7,00	7,59...7,77 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,17 (2H, NH <sub>2</sub> )

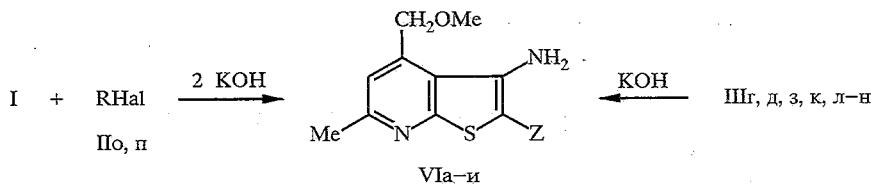
\* SCH<sub>3</sub> в случае IIIa.

Циклизацией по Торпу—Циглеру пиридинов III<sub>г,д,з,к,л—н</sub>, имеющих в заместителе R активную метиленовую группу, синтезированы соответствующие 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины (VIIa—и) (способ А).

Полученные результаты и данные работы [6] показывают, что скорость циклизации зависит от электроотрицательности заместителя при атоме серы и убывает в ряду:



На примере соединений VII<sub>a,и</sub> показана также возможность получения 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов из пиридинтиона I и галогенидов II<sub>a,п</sub> в одну стадию без выделения продукта III (способ Б).



VIa  $\text{Z} = \text{CONH}_2$ ; б  $\text{Z} = \text{CONHPh}$ ; в  $\text{Z} = \text{COPh}$ ; г  $\text{Z} = \text{COCH}_2\text{Me}_2$ -2,4; д  $\text{Z} = \text{COCH}_2\text{H}_4\text{NO}_2$ -4; е  $\text{Z} = \text{COAr}^1$ ; ж  $\text{Z} = \text{COCH}_2\text{H}_3(\text{OH})_2$ -3,4. По, VIz  $\text{Z} = \text{COCH}_2\text{H}_4\text{Cl}$ -4. III, VIи  $\text{Z} = \text{COCH}_2\text{H}_4\text{Br}$ -4

В ИК спектрах соединений VI отсутствует полоса  $\nu\text{C} \equiv \text{N}$  и появляется ряд полос, относящихся к валентным и деформационным колебаниям аминогруппы в области  $3150\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$ . В спектрах ПМР вместо сигналов протонов группы  $\text{SCH}_2$  появляются характерные синглеты аминогруппы в области  $7,10\text{--}8,32 \text{ м. д.}$

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на радиоспектрометре Bruker WM-250 в  $\text{CDCl}_3$ , для соединения VIa — в  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ . ИК спектры получены на спектрофотометре Specord 75-IR для суспензий в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент гексан — ацетон, (1...2) : 1, проявление парами йода или раствором  $\text{KMnO}_4$ .

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1—3.

**6-Метил-4-метоксиметил-2-R-3-цианопиридины (Ша—п).** Смесь 10 ммоль пиридинтиона I в 20...25 мл ДМФА, 10 ммоль галогенида II и 10 ммоль 10% водного едкого кали выдерживают 1...5 ч при комнатной температуре, после чего добавляют 5...10 мл воды. Выпавший осадок продукта III отделяют, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта.

**6-Метил-4-метоксиметил-2-фенилито-3-цианопиридин (Шо).** В катодное отделение ячейки для электролиза со стеклянной диафрагмой помещают 60 мл 0,3 М раствора бромида тетраэтиламмония в абсолютном ацетонитриле (фоновый раствор), содержащем эквимолярную смесь (по 0,01 моль) 6-метил-4-метоксиметил-2-хлор-3-цианопиридинина и тиофенола Va. Анодит — 50 мл фонового раствора. Катод — пластина из платины ( $S = 35 \text{ см}^2$ ). Анод — стержень из магния сечением  $1 \times 1 \text{ см}$ . Электролиз проводят в атмосфере аргона при  $20\text{--}25^\circ\text{C}$  в гальваностатическом режиме при плотности тока  $63\text{--}65 \text{ mA/cm}^2$ . Катодит перемешивают с помощью магнитной мешалки. После пропускания 1,05...1,15 F/моль катодит сливают и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток обрабатывают водой. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Получают 1,12 г продукта Шо. Аналогично из тиофенола Vb синтезируют соединение Шп.

**3-Амино-2-R-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-b]пиридины (VIa—и).** А. Смесь 10 ммоль тиопиридина IIIг, д, з, к, л—и в 20...25 мл ДМФА и 20 мл едкого кали (10% водный раствор) выдерживают 3...7 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют 2...3-кратным количеством воды, осадок отделяют. Продукт VIa—ж перекристаллизовывают из спирта.

Б. Смесь 10 ммоль пиридинтиона I в 20...25 мл ДМФА, 10 ммоль галогенида По, п и 10 ммоль едкого кали (10% водный раствор), перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляют 10 ммоль KOH (10% водный раствор) и выдерживают при этой же температуре 3...7 ч. Получают продукт VIz, и. Для синтеза соединений VIa, б необходимо дополнительное выдерживание реакционной массы в течение 5 ч. Далее продукты выделяют, как описано выше.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные направления исследования и применения химических средств защиты растений // Химия азинов. Итоги науки и техники. Сер. Органическая химия. ВИНИТИ, Москва, 1989. — Т. 17. — С. 72.
2. Read E. E. // Organic Chemistry of Bivalent Sulfur // Chem. Publ. Co. INC. — 1960. — Vol. 2. — P. 106, 110, 125, 126, 338.
3. Furukawa N., Kawai T., Oae S. // Synthesis. — 1984. — N 9. — P. 746.

4. Шаранин Ю. А., Гончаренко М. П., Шестопалов А. М. // ЖОрХ. — 1985. — Вып. 21. — С. 2470.
5. Nesterov V. N., Shklover V. E., Struchkov Yu. T., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Rodinovskaya L. A. // Acta Cryst. Sect. C. Cryst. Struct. Commun. — 1985. — Vol. C41. — P. 1191.
6. Кайгородова Е. А., Конюшкин Л. Д., Ниязымбетов М. Е., Квак С. Н., Заплишный В. Н., Литвинов В. В. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1994. — № 12. — С. 2215.
7. Ниязымбетов М. Е., Петросян В. А., Конюшкин Л. Д., Литвинов В. П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1990. — № 7. — С. 1605.

Кубанский государственный технологический  
университет, Краснодар 350072

Поступило в редакцию 02.04.96  
После переработки 20.08.96

Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913

Южное отделение Ассоциации «Россузннаука»,  
Краснодар 350072