

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

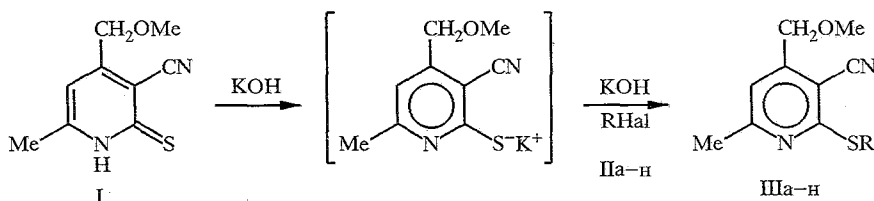
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АЛКИЛ(АРИЛ)ТИО-3-ЦИАНОПИРИДИНОВ И 3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

Алкилирование 6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2(1H)-пиридинтиона галогенпроизводными в присутствии КОН проходит региоселективно с образованием S-алкилпроизводных. Катодным электролизом тиолов в присутствии 6-метил-4-метоксиметил-2-хлор-3-цианопиридина 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(1H)-пиридинтионов галогенпроизводными [2]. Алкилирование 3-циано-2(1H)-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(1H)-пиридинтиона (I) галогенидами (IIa—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 высокорегииоселективно и приводит к замещенным по атому серы тиопиридинам IIIa—н с выходами 70...95% (табл. 1).



II, III a R = Me; б R = Et; в R = *n*-C₆H₁₃; г R = CH₂CONH₂; д R = CH₂CONHPh;
е R = CH₂CH₂COOH; ж R = CH₂CH₂COOEt; з R = CH₂COPh; и R = CH₂COC₆H₅Me₂-3,5;
к R = CH₂COC₆H₅Me₂-2,4; л R = CH₂COC₆H₄NO₂-4; м R = CH₂COAr¹;
н R = CH₂COC₆H₃(OH)₂-3,4

Определяющим фактором региоселективности, по-видимому, является полная локализация отрицательного заряда на атоме серы за счет образования тесной ионной пары в пиридинтиоляте калия, что следует из анализа данных РСА подобных солей [5]. Для синтеза 2-арилтиопиридинов IIIо,п 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 катode в 0,3 N растворе тетраэтиламмонийбромида в абсолютном

Таблица 1

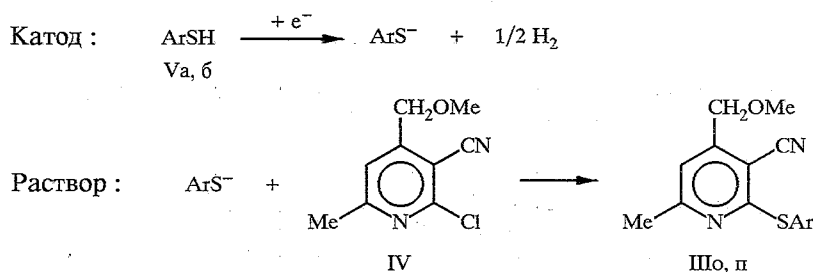
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т _{пл} , °C	Выход, %
		C	H	N	S		
IIIa	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	<u>57.43</u>	<u>5.74</u>	<u>13.38</u>	<u>15.28</u>	63...64	93
		57,67	5,81	13,45	15,39		
IIIб	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS	<u>59.47</u>	<u>6.39</u>	<u>12.54</u>	<u>14.41</u>	52...53	92
		59,43	6,35	12,60	14,42		
IIIв	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ OS	<u>64.64</u>	<u>7.89</u>	<u>10.01</u>	<u>11.47</u>	Масло	84
		64,71	7,96	10,06	11,52		
IIIг	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	<u>52.44</u>	<u>5.16</u>	<u>16.62</u>	<u>12.73</u>	168...169	95
		52,57	5,21	16,72	12,76		
IIIд	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	<u>62.28</u>	<u>5.16</u>	<u>12.75</u>	<u>9.71</u>	215...216	92
		62,36	5,24	12,83	9,79		
IIIе	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ O ₂ S	<u>54.07</u>	<u>5.25</u>	<u>10.46</u>	<u>11.97</u>	88,5...89,5	70
		54,12	5,30	10,52	12,04		
IIIж	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>57.07</u>	<u>6.08</u>	<u>9.44</u>	<u>10.75</u>	66...65	75
		57,12	6,16	9,52	10,89		
IIIз	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>65.28</u>	<u>5.12</u>	<u>8.83</u>	<u>10.18</u>	123...125	95
		65,36	5,16	8,97	10,26		
IIIи	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>66.92</u>	<u>5.85</u>	<u>8.16</u>	<u>9.37</u>	121...122	89
		67,03	5,92	8,23	9,42		
IIIк	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>67.01</u>	<u>5.87</u>	<u>8.21</u>	<u>9.28</u>	95...96	86
		67,03	5,92	8,23	9,42		
IIIл	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	<u>57.03</u>	<u>4.17</u>	<u>11.66</u>	<u>8.85</u>	128...130	81
		57,13	4,23	11,76	8,97		
IIIм	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	<u>67.98</u>	<u>7.02</u>	<u>7.79</u>	<u>8.56</u>	103...104	87
		68,07	7,07	7,56	8,56		
IIIн	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>59.19</u>	<u>4.62</u>	<u>8.07</u>	<u>9.25</u>	200...201	78
		59,29	4,68	8,14	9,31		
IIIо	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS	<u>66.52</u>	<u>5.07</u>	<u>10.21</u>	<u>11.73</u>	65...67	82
		66,64	5,22	10,37	11,86		
IIIп	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS	<u>69.77</u>	<u>6.69</u>	<u>8.55</u>	<u>9.78</u>	66...63	93
		69,90	6,79	8,58	9,82		
VIa	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	<u>52.51</u>	<u>5.14</u>	<u>16.65</u>	<u>12.69</u>	189...191	75
		52,57	5,21	16,72	12,76		
VIб	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	<u>62.31</u>	<u>5.18</u>	<u>12.83</u>	<u>9.68</u>	179...180	82
		62,36	5,24	12,88	9,72		
VIв	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>65.25</u>	<u>5.08</u>	<u>8.85</u>	<u>10.16</u>	136...137	80
		65,36	5,16	8,97	10,26		
VIг	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>66.95</u>	<u>5.84</u>	<u>8.17</u>	<u>9.38</u>	132...133	81
		67,03	5,92	8,23	9,42		
VIд	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	<u>57.04</u>	<u>4.14</u>	<u>11.62</u>	<u>8.88</u>	>210 (разл.)	76
		53,13	4,23	11,76	8,97		
VIе	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	<u>67.98</u>	<u>7.01</u>	<u>7.46</u>	<u>8.54</u>	174...175	88
		68,07	7,07	7,56	8,65		
VIж	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>59.15</u>	<u>4.58</u>	<u>8.05</u>	<u>9.22</u>	210	79
		59,29	4,68	8,14	9,31		
VIз*	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	<u>58.79</u>	<u>4.25</u>	<u>8.01</u>	<u>9.14</u>	118...119	82
		58,87	4,36	8,08	9,24		
VIи* ²	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	<u>52.07</u>	<u>3.75</u>	<u>7.11</u>	<u>8.15</u>	134...135	81
		52,18	3,86	7,16	8,20		

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

*² Br найдено, %, вычислено, %: 20,33, 20,42.

ацетонитриле. Генерируемые на катоде тиолат-анионы [7], реагируя с хлорпиридином IV, образуют сульфиды IIIo,п 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.



Va, IIIo Ar = Ph; Vб, IIIп Ar = C₆H₄(*t*-Bu)-4

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

Таблица 2

ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	ν^* , см ⁻¹				
	CN	C=C,N	C—O—C	CO	N—H
IIIa	2200	1560	1115, 1105	—	—
IIIб	2180	1550	1105, 1080	—	—
IIIв	2195	1560	1105, 1090	—	—
IIIг	2210	1570	1120, 1100	1655 (амид I)	3350, 3170
IIIд	2210	1570	1120, 1105	1650 (амид I)	3350, 3170
IIIе	2210	1560	1105, 1070	1670	—
IIIж	2195	1555	1150, 1100, 1080	1690	—
IIIз	2190	1560	1020, 1080, 1110	1670	—
IIIи	2195	1590, 1570	1020, 1090, 1110	1660	—
IIIк	2195	1580, 1570	1020, 1090, 1110	1655	—
IIIл	2195	1530	1105, 1080, 1040	1660	—
IIIм	2200	1580	1140, 1120, 1070, 1015	1700	—
IIIн	2205	1595	1150, 1115	1650	—
IIIо	2200	1640, 1560	1105, 1090	—	—
IIIп	2195	1560	1110, 1095	—	—
VIa	—	1580	1120, 1070	1630	3440, 3360, 3260, 3150
VIб	—	1580	1130, 1070	1670	3360, 3270
VIв	—	1570	1095	1620	3460, 3255
VIг	—	1560	1105, 1080	1650	3360, 3270
VIд	—	1600	1150	1620	3320, 3210
VIе	—	1580	1080	1690	3370, 3250
VIж	—	1570	1095	1640	3500...3300 уш. с
VIз	—	1580	1120, 1080	1650	3370, 3260
VIе	—	1570	1070	1680	3340, 3230

* ν N—O 1365, 3400 (IIIл); ν OH 3190, 3510 (IIIн); 1365 (VIд); 3400 см⁻¹ (VIж).

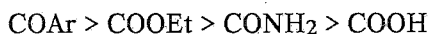
Спектры ПМР некоторых синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ (J), Гц					
	CH ₃ -Het с	OCH ₃	SCH ₂ *	OCH ₂	H-Het с	другие протоны (см. R, Z)
Ша	2,57	3,46 с	2,62 с	4,55 с	7,17	—
Шг	2,59	3,50 с	3,91 с	4,58 с	7,17	5,52 и 6,76 (2H, два уш. с, NH ₂)
Шд	2,68	3,51 с	4,01 с	4,59 с	7,10	7,20...7,47 (5H, м, C ₆ H ₅); 9,10 (1H, уш. с, NH)
Ше	2,57	3,49...3,54 (5H, м, $J = 6,7$)		4,56 с	7,10	2,88 (2H, д, $J = 6,7$, CH ₂ COOH)
Шж	2,56	3,48...3,54 (5H, м)		4,55 с	7,08	1,28 (3H, т, $J = 7,18$, CH ₃); 2,78 (2H, т, $J = 7,5$, CH ₂ , COOEt); 4,17 (2H, к, $J = 7,18$, OCH ₂)
Шз	2,32	3,48 с	4,55 с	4,67 с	7,05	7,27...8,09 (5H, м, C ₆ H ₅)
Ши	2,46	3,48 с	4,56	(4H, с)	7,05	2,39 (6H, с, 2CH ₃ —Ar); 7,75 (2H, м, 2 <i>o</i> -H _{Ar}); 7,79 (1H, д, $J = 2,7$, <i>n</i> -H _{Ar})
Шк	2,46	3,47 с	4,55...4,58 (4H, м)		7,05	2,38 и 2,40 (6H, два с, 2 CH ₃ —Ar); 7,10 (2H, м, <i>o</i> -, <i>m</i> -H _{Ar}); 7,78 (1H, д, <i>m</i> -H _{Ar})
Шл	2,31	3,48 с	4,64 с	4,56 с	7,08	7,27...8,37 (4H, м, C ₆ H ₄)
Шо	2,42	3,50 с	—	4,59 с	7,16	7,40...7,57 (5H, м, C ₆ H ₅)
Шп	2,43	3,49 с	—	4,58 с	7,11	1,35 (9H, с, 3 CH ₃); 7,41...7,52 (4H, м, C ₆ H ₄)
VIa	2,65	3,41 с	—	4,67 с	7,00	5,34 (2H, уш. с, NH-Het); 7,10 (2H, уш. с, CONH ₂)
VIb	2,66	3,45 с	—	4,80 с	7,00	7,27...7,89 (5H, м, C ₆ H ₅); 8,12 (2H, уш. с, NH ₂)
VIд	2,67	3,46 с	—	4,81 с	7,01	7,98...8,32 (6H, м, C ₆ H ₄ , NH ₂)
VIe	2,80	3,48 с	—	4,62 с	7,13	1,80...2,18 (15H, м, Ad); 8,10 (2H, уш. с, NH ₂)
VIз	2,66	3,45 с	—	4,80 с	6,99	7,44...7,83 (4H, м, C ₆ H ₄); 8,14 (2H, уш. с, NH ₂ -Het)
VIи	2,66	3,44 с	—	4,79 с	7,00	7,59...7,77 (4H, м, C ₆ H ₄); 8,17 (2H, NH ₂)

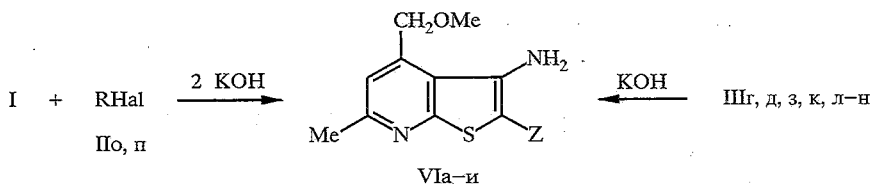
* SCH₃ в случае Ша.

Циклизацией по Торпу—Циглеру пиридинов IIIг,д,з,к,л—н, имеющих в заместителе R активную метиленовую группу, синтезированы соответствующие 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины (VIa—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 VIa,и показана также возможность получения 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов из пиридинтиона I и галогенидов IIa,п в одну стадию без выделения продукта III (способ Б).



VI а Z = CONH₂; б Z = CONHPh; в Z = COPh; г Z = COC₆H₃Me₂-2,4; д Z = COC₆H₄NO₂-4; е Z = COAr¹; ж Z = COC₆H₃(OH)₂-3,4. По, VIз Z = COC₆H₄Cl-4. Пп, VIи Z = COC₆H₄Br-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...3500 см⁻¹. В спектрах ПМР вместо сигналов протонов группы SCH₂ появляются характерные синглеты аминогруппы в области 7,10...8,32 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на радиоспектрометре Bruker WM-250 в CDCl₃, для соединений VIа — в (CD)₃CO. 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 пластинках Silufol UV-254, элюент гексан—ацетон, (1...2) : 1, проявление парами йода или раствором KMnO₄.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1—3.

6-Метил-4-метоксиметил-2-R-3-цианотиопиридины (IIIа—н). 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-фенилтио-3-цианопиридин (IIIо). В катодное отделение ячейки для электролиза со стеклянной диафрагмой помещают 60 мл 0,3 М раствора бромид-тетраэтил-аммония в абсолютном ацетонитриле (фоновый раствор), содержащем эквимольную смесь (по 0,01 моль) 6-метил-4-метоксиметил-2-хлор-3-цианопиридина и тиофенола Va. Анолит — 50 мл фонового раствора. Катод — пластина из платины ($S = 35 \text{ см}^2$). Анод — стержень из магния сечением 1 × 1 см. Электролиз проводят в атмосфере аргона при 20...25 °С в гальваностатическом режиме при плотности тока 63...65 мА/см². 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 IIIо. Аналогично из тиофенола Vб синтезируют соединение IIIп.

3-Амино-2-R-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридины (VIа—н). А. Смесь 10 ммоль тиопиридина IIIг,д,з,к,л—н 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 VIа—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 VIз,и. Для синтеза соединений VIа,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 азидов. Итоги науки и техники. Сер. Органическая химия. ВИНТИ, 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., Квас 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 «Росвузнаука»,
Краснодар 350072
