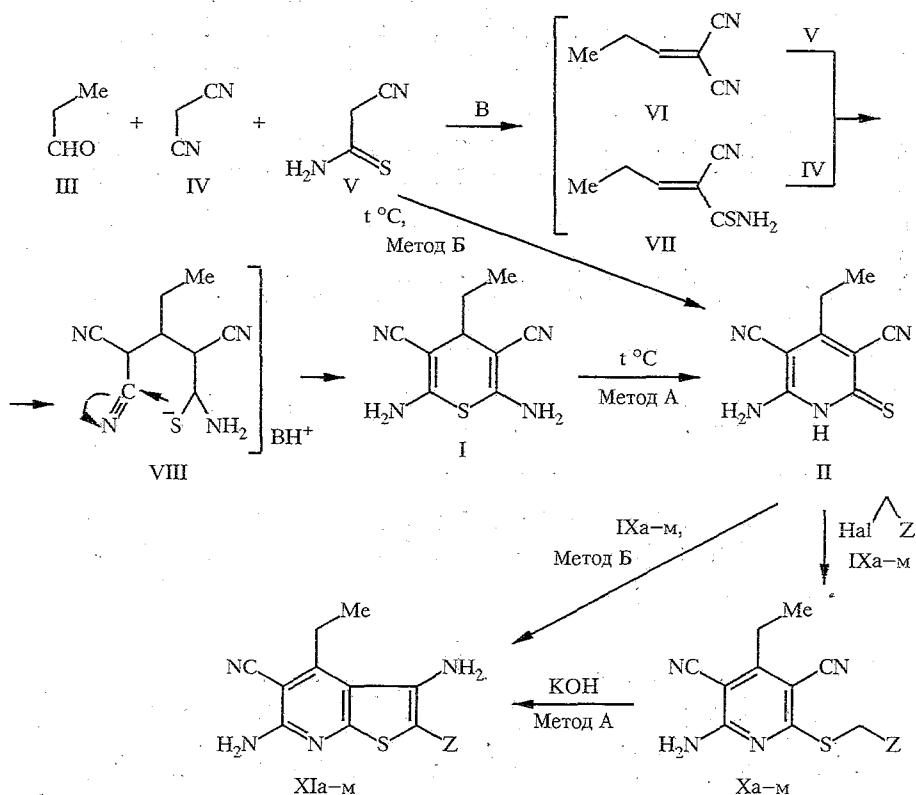


В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов

**СИНТЕЗ 2,6-ДИАМИНО-3,5-ДИЦИАНО-4-ЭТИЛ-4Н-ТИОПИРАНА
И ЕГО РЕЦИКЛИЗАЦИЯ**
В 6-АМИНО-3,5-ДИЦИАНО-4-ЭТИЛПИРИДИН-2(1Н)ТИОН

Трехкомпонентной конденсацией пропионового альдегида, малонитрила и цианотиосацетамида получен 2,6-диамино-3,5-дициано-4-этил-4Н-тиопиран, рекомпликованный 6-амино-3,5-дициано-4-этилпироридин-2(1Н)тион. На основе последнего синтезированы замещенные 2-алкилтиопиридины и соответствующие им тиено[2,3-*b*]пиридины.

Алкилсодержащие 3-цианопироридин-2(1Н)тионы, -пириоды и их производные известны в литературе как интермедиаты в синтезе различных депрессантов ЦНС [1], лекарственных препаратов для лечения аллергических заболеваний [2] и сердечной недостаточности [3], а также фунгициды и антимикробные препараты [4]. Однако методы синтеза их ограничены [5]. Мы разработали способы получения ранее не известных 2,6-диамино-3,5-дициано-4-этил-4Н-тиопирана (I) и 6-амино-3,5-дициано-4-этилпироридин-2(1Н)тиона (II), сущность которых и вероятный механизм реакций отражены на следующей схеме.



$\text{B} =$ Пиперидин, морфолин, N -метилморфолин. $\text{IX} = \text{XI a}$ $\text{Hal} = \text{Cl}$, $\text{Z} = \text{CONH}_2$; b Cl , $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{NHCO}$; c Cl , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCO}$; d Br , $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CO}$; d Cl , CN ; e Cl , COOEt ; ж Br , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$; з Br , $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$; и Cl , COOCH_2Ph ; k Br , $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$; l Cl , COOPr ; m Br , 2-теноил

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	T _{пл} , °C, растворитель для кристаллизации	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Выход, %, метод А/Б
		C	H	N	S		C	H	N	S	
Xa	202...205, AcOH	50,49	4,18	26,48	12,21	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ OS	50,56	4,24	26,56	12,77	74
Xb	245...247, AcOH	48,95	3,33	18,77	7,62	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₅ OS	49,05	3,39	16,82	7,70	85
Xb	230...232, AcOH	60,45	4,39	20,71	9,45	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ OS	60,52	4,48	20,76	9,50	83
Xg	203...205, AcOH	50,79	3,21	13,89	7,91	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ OS	50,88	3,27	13,96	7,99	77
Xd	198...200, AcOH	54,17	3,66	28,69	13,12	C ₁₁ H ₉ N ₅ S	54,31	3,73	28,79	13,18	69
Xe	152...154, этанол	53,71	4,79	19,26	10,95	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	53,78	4,86	19,30	11,04	70
Xж	220...222, AcOH	63,26	4,31	17,29	9,89	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ OS	63,34	4,38	17,38	9,95	81
Xз	234...236, 1-бутианол	64,18	4,71	16,58	9,49	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OS	64,26	4,79	16,65	9,53	84
Xи	145...147, этанол	61,29	4,51	15,83	9,05	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	61,35	4,58	15,90	9,10	80
Xк	223...225*, 1-бутианол	52,14	3,04	14,27	8,13	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ OS	52,18	3,09	14,32	8,19	93
Xл	130...132, 1-бутианол	55,19	5,24	18,37	10,48	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	55,25	5,30	18,41	10,53	80
Xм	224...226, 1-бутианол	54,72	3,75	17,22	19,41	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ OS ₂	54,86	3,68	17,06	19,53	70
XIa	278...280, AcOH	50,48	4,20	26,50	12,25	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ OS	50,56	4,24	26,56	12,27	81/84
XIб	276...278, AcOH	48,89	3,41	16,75	7,65	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₅ OS	49,05	3,39	16,82	7,70	72/75
XIв	293...295, AcOH	60,60	4,33	20,82	9,41	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ OS	60,52	4,48	20,76	9,50	74/76
XIг	252...254, AcOH	50,78	3,31	13,88	7,90	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ OS	50,88	3,27	13,96	7,99	78/88
XIд	285...287*, AcOH	54,21	3,61	28,84	13,22	C ₁₁ H ₉ N ₅ S	54,31	3,73	28,79	13,18	70/68
XIе	159...162, AcOH	53,62	4,77	19,41	11,13	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	53,78	4,86	19,30	11,04	66/71
XIж	232...234, AcOH	63,47	4,22	17,43	9,81	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ OS	63,34	4,38	17,38	9,95	64/60
XIз	255...257, 1-бутианол	64,13	4,64	16,72	9,67	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OS	64,26	4,79	16,65	9,53	72/68
XIи	211...213, 1-бутианол	61,45	4,64	15,84	8,92	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	61,35	4,58	15,90	9,10	82/80
XIк	228...230, AcOH	52,29	3,15	14,44	8,01	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ OS	52,18	3,09	14,32	8,19	69/66
XIл	219...221*, AcOH	55,11	5,21	18,55	10,60	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	55,25	5,30	18,41	10,53	78/81
XIм	272...274*, AcOH	54,95	3,73	16,92	19,48	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ OS ₂	54,86	3,68	17,06	19,53	79/83

* Соединения сублимируют.

Смешение эквимольных количеств пропионового альдегида (III), малононитрила (IV) и цианотиоацетамида (V) в этаноле при 25 °C в присутствии каталитических количеств органического основания приводит к конденсации по Кневенагелю С—Н-кислот (IV, V) с альдегидом (III) с образованием замещенных акрилонитрилов (VI, VII), которые далее реагируют по Михаэлю с тиоамидом V или соответственно с нитрилом IV. Образовавшийся аддукт (VIII) внутримолекулярно циклизуется в тиопиран I, стабильный в кристаллическом состоянии и в спиртовых растворах при комнатной температуре. Нагревание реакционной смеси до кипения приводит к раскрытию тиопиранового цикла и образованию пиридинтиона II (метод А), который был получен также в одну операцию кипячением смеси исходных реагентов (III, IV, V) в спирте в присутствии N-метилморфолина (метод Б). Это свидетельствует, по нашему мнению, о том, что тион II — термодинамически контролируемый, а тиопиран I — кинетически контролируемый продукт (ср. [6]). Аналогичная закономерность была обнаружена и в ряду арилзамещенных 4Н-тио(селено)пиридинов [7, 8].

Пиридинтион II в основной среде в ДМФА при взаимодействии с алкилгалогенидами (IX) образует сульфиды (X), вступающие далее в реакцию Торпа—Циглера с образованием замещенных тиенопиридинов (XI) (метод А). Последние могут быть получены также одностадийно из тиона II и галогенидов IX при двухкратном избытке KOH (метод Б). Возможность образования продуктов XI подтверждает региоселективность алкилирования по атому серы. Строение полученных соединений подтверждено спектроскопическими исследованиями. В их ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний сопряженных нитрильных групп в области 2190...2240 cm^{-1} , а также аминогруппы — в области 3215...3420 cm^{-1} . Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР пирана I и пиридинов (II, X, XI) являются сигналы протонов этильной группы в области δ 0,87...1,26 м. д. (3Н, т, CH_3) и 2,70...3,14 м. д. (2Н, к, CH_2), аминогруппы при δ 6,81...7,93 м. д. (2Н, с ш., NH_2), а также сигналы протонов алкилтиогруппы в соответствующих областях (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Bruker WP-100 SU (100 МГц) в растворах ДМСО- D_6 с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—гептан, 3 : 5, проявитель пары йода.

2,6-Диамино-3,5-дициано-4-этил-4Н-тиопиран (I). Смесь 10 ммоль пропионового альдегида (III), 10 ммоль малононитрила (IV), 10 ммоль цианотиоацетамида (V) и 3 капель органического основания (B) в 20 мл этанола при 20 °C перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок отделяют, промывают этанолом и гексаном. Получают тиопиран I с выходом 61% в виде жёлтых кристаллов, $T_{\text{пл}}$ 150...152 °C (из этанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2185 пл (CN), 3200...3425 (NH₂), 1648 (δ NH₂). Спектр ПМР, δ , м. д.: 6,81 (4Н, с ш., 2NH₂), 2,91 (1Н, т, 4-Н), 1,51 (2Н, м, CH_2), 0,87 (3Н, т, CH_3). Найдено, %: C 52,30, H 4,72, N 27,29, S 15,69. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 52,41, H 4,89, N 27,16, S 15,54.

6-Амино-3,5-дициано-4-этилпиридин-2(1Н)тион (II). А. К суспензии 10 ммоль тиопирана I в 15 мл этанола добавляют 3 капли органического основания (B), после чего реакционную смесь кипятят 1 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 10% соляной кислотой до pH 4...5 и оставляют на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают тион (II) с выходом 69%, $T_{\text{пл}}$ 285...287 °C (из этанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3285...3370 (NH₂), 2218 пл (CN). Спектр ПМР, δ , м. д.: 12,73 (1Н, с ш., NH), 7,81 (2Н, с, NH₂), 2,65 (2Н, к, CH_2), 1,21 (3Н, т, CH_3). Найдено, %: C 52,85, H 3,88, N 27,47, S 15,68. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 52,92, H 3,95, N 27,43, S 15,70.

Б. Суспензию 10 ммоль альдегида III, 10 ммоль динитрила IV, 10 ммоль тиоамида V в 15 мл этанола в присутствии 3 капель основания (B) кипятят 1 ч. После охлаждения до 20 °C

Таблица 2

Данные ИК и ПМР спектров пиридинов (Ха—м) и тиено[2,3-*b*]пиридинов (ХIа—м)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}				Спектр ПМР, δ , м. д.				Z
	NH ₂	C=O	C≡N	6-NH ₂ , с	CH ₃ , т	CH ₂ , к	S-CH ₂ , с, 3-NH ₂ , с		
Ха	3210...3365	1710	2190	7,93	1,20	2,71	3,84	7,23 с, 7,48 с	
Хб	3213...3485	1680	2190	7,93	1,20	2,70	4,12	10,23 с, 7,53 с	
Хв	3215, 3310, 3420	1640	2205	7,95	1,21	2,73	4,13	10,08 с, 7,06...7,59 м	
Хг	3220, 3303, 3400	1704	2220, 2235	7,82	1,22	2,72	4,92	8,00 д, 7,77 д	
Хд	3170, 3296, 3332		2222, 2250	8,14	1,22	2,73	4,30		
Хе	3225, 3330, 3423	1730	2218, 2227	7,89	1,20*	2,70	4,14*	1,20* т, 4,14* м	
Хж	3220, 3342, 3425	1715	2230	7,85	1,22	2,71	4,98	8,06 м, 7,64 м	
Хз	3215, 3340, 3432	1675	2218	7,72	1,21	2,71	4,90	2,34 с, 7,94 д, 7,36 д	
Хи	3240, 3334, 3420	1724	2220, 2228	7,92	1,20	2,70	4,25	7,35 с, 5,17 с	
Хк	3233, 3330, 3424	1695	2118, 2235	7,83	1,22	2,71	4,93	7,88...8,25 м	
Хл	3255, 3352, 3440	1740	2230	7,87	1,20	2,70	4,15	4,03 т, 1,57 м, 0,84 т	
Хм	3225, 3314, 3400	1680	2220, 2235	7,84	1,22	2,73	4,90	7,31 м, 8,14 м	
ХIа	3180, 3355	1690	2215	7,71	1,27	3,11	6,93	7,02 с	
ХIб	3165, 3224, 3400	1692	2190	7,30	1,26	3,13	7,14	9,42 с, 7,66 д, 7,47 д	
ХIв	3210, 3333, 3454, 3481	1620	2220	7,64	1,30	3,01	7,10	9,30 с, 7,30 м	
ХIг	3300, 3435, 3480	1660	2218	8,31	1,28	3,16	7,55	7,68 м	
ХIд	3148, 3225		2190	7,37	1,21	3,11	6,46		
ХIе	3234, 3350, 3415, 3463	1655	2223	7,33	1,27 м*	3,11	6,87	1,27* м, 4,23 к	
ХIж	3150, 3295, 3412	1648	2194	8,27	1,27	3,14	7,52	7,63 м	
ХIз	3215, 3340, 3440	1648	2230	8,18	1,25	3,12	7,29	2,33 с, 7,48 м	
ХIи	3210, 3364, 3482	1650	2212	7,36*	1,24	3,07	6,91	5,25 с, 7,36* м	
ХIк	3213, 3315, 3390, 3496	1650	2220	8,25	1,27	3,14	7,45	7,70...7,84 м	
ХIл	3210, 3315, 3440, 3422	1654	2220	7,32	1,24	3,10	6,86	4,12 т, 1,65 м, 0,91 т	
ХIм	3155, 3270, 3450	1650	2200	8,35	1,27	3,14	7,50	7,23 т, 7,87 м	

* Сигналы перекрываются.

реакционную массу разбавляют при перемешивании 10% водным раствором соляной кислоты до pH 4...5 и оставляют на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают последовательно этанолом и гексаном. Получают с выходом 60% тион II, аналогичный по $T_{пл}$ и спектру ПМР образцу, полученному по методу A.

6-Амино-2-Z-метилтио-3,5-дициано-4-этилпиридины (Ха—м). К суспензии 10 ммоль тиона II в 8 мл ДМФА при 20 °C при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, а через 1 мин — 10 ммоль алкилгалогенида (IX). Далее реакционную массу перемешивают 3 ч, после чего разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок, промывая последовательно водой, этанолом и гексаном. Получают пиридины (Ха—м), данные о которых представлены в табл. 1, 2.

3,6-Диамино-2-Z-5-циано-4-этилтиено[2,3-*b*]пиридины (ХIа—м). А. К суспензии 10 ммоль 2-алкилтиопиридина X в 10 мл ДМФА при 20 °C при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и перемешивают 4 ч, после чего разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном. Получают соединения (ХIа—м), данные о которых представлены в табл. 1, 2.

Б. К суспензии 10 ммоль тиона II в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, а через 1 мин — 10 ммоль галогенида (IX). Далее реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, после чего вновь добавляют 5,6 мл 10% водного раствора KOH, продолжая перемешивание еще 4 ч, а затем разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок отделяют, промывают последовательно водой, этанолом, гексаном. Получают соединения ХIа—м, идентичные по $T_{пл}$ и ИК спектрам продуктам, синтезированным по методу A.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-32012а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заявка 70-39264 Япония // С. А. — 1971. — Vol. 74. — 125459г.
2. Заявка 4038335 ФРГ // РЖХим. — 1993. — 13058 П.
3. Заявка 4129340 ФРГ // РЖХим. — 1994. — 8060 П; Пат. 4992452 США // РЖХим. — 1992. — 7048 П.
4. Guerrera F., Salerno L., Sarya M. C., Siracusa M. A. // Farmaco. — 1993. — Vol. 48, N 12. — P. 1725.
5. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Senning A. // Sulfur Reports. — 1992. — Vol. 13, N 1. — P. 1.
6. Нейланд О. Я. Органическая химия. — М.: Высшая школа, 1990. — 751 с.
7. Шаранин Ю. А., Промоненков В. К., Шестопалов А. М., Нестеров В. Н., Меленчук С. Н., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т. // ЖорХ. — 1989. — Т. 25. — С. 622.
8. Дяченко В. Д., Нестеров В. Н., Стручков Ю. Т., Шаранин Ю. А., Шкловер В. Е. // ЖОХ. — 1989. — Т. 59. — С. 881.

Луганский государственный педагогический
институт им. Т. Г. Шевченко,
Луганск 348011

Поступило в редакцию 13.05.96

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