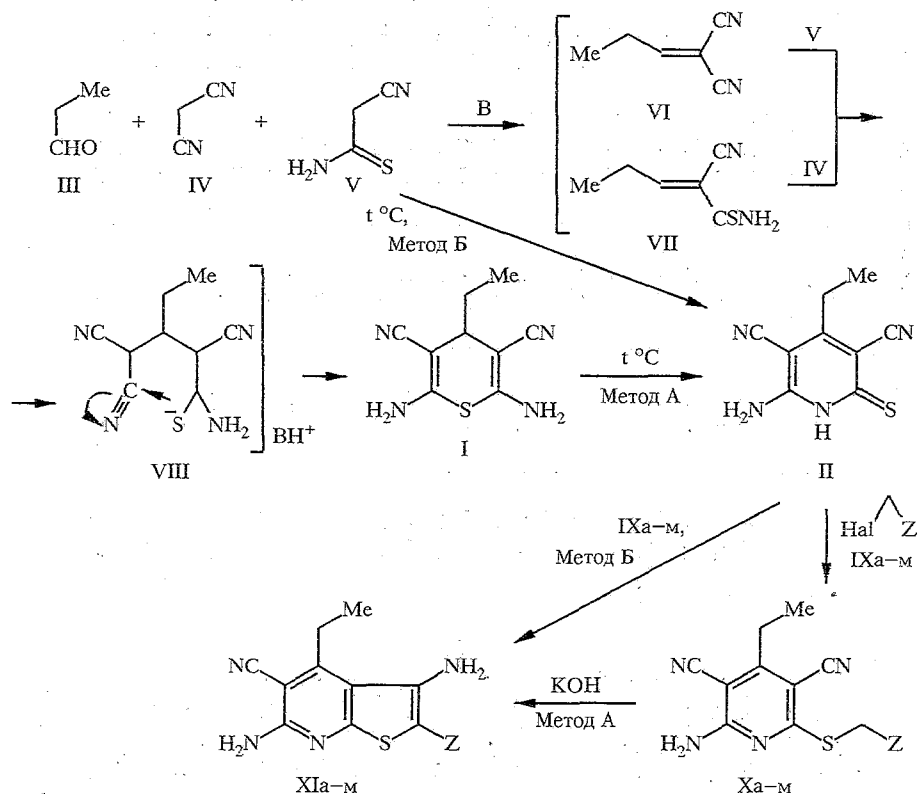


В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов

# 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, малононитрила и цианотиоацетамида получен 2,6-диамино-3,5-дициано-4-этил-4Н-тиопиран, рециклизованный в 6-амино-3,5-дициано-4-этилпиридин-2(1Н)тион. На основе последнего синтезированы замещенные 2-алкилтиопиридины и соответствующие им тиено[2,3-*b*]пиридины.

Алкилсодержащие 3-цианопиридин-2(1Н)тионы, -пиридоны 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-этилпиридин-2(1Н)тиона (II), сущность которых и вероятный механизм реакций отражены на следующей схеме.



В = Пиперидин, морфолин, N-метилморфолин. IX—XI а Hal = Cl, Z = CONH<sub>2</sub>; б Cl, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO; в Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO; г Br, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO; д Cl, CN; е Cl, COOEt; ж Br, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO; з Br, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO; и Cl, COOCH<sub>2</sub>Ph; к Br, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO; л Cl, COOPr; м Br, 2-тенонил

Таблица 1

## Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | T <sub>пл</sub> , °С, растворитель для кристаллизации | Найдено, % |      |       |       | Брутто-формула  | Вычислено, % |      |       |       | Выход, %, метод А/Б |
|------------|---|------------|------|-------|-------|---|--------------|------|-------|-------|---------------------|
|            |   | С          | H    | N     | S     |   | С            | H    | N     | S     |                     |
| Ха         | 202...205, АсОН                                       | 50,49      | 4,18 | 26,48 | 12,21 | C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 50,56        | 4,24 | 26,56 | 12,77 | 74                  |
| Хб         | 245...247, АсОН                                       | 48,95      | 3,33 | 18,77 | 7,62  | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>5</sub> OS               | 49,05        | 3,39 | 16,82 | 7,70  | 85                  |
| Хв         | 230...232, АсОН                                       | 60,45      | 4,39 | 20,71 | 9,45  | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 60,52        | 4,48 | 20,76 | 9,50  | 83                  |
| Хг         | 203...205, АсОН                                       | 50,79      | 3,21 | 13,89 | 7,91  | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> OS               | 50,88        | 3,27 | 13,96 | 7,99  | 77                  |
| Хд         | 198...200, АсОН                                       | 54,17      | 3,66 | 28,69 | 13,12 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> S                   | 54,31        | 3,73 | 28,79 | 13,18 | 69                  |
| Хе         | 152...154, этанол                                     | 53,71      | 4,79 | 19,26 | 10,95 | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S   | 53,78        | 4,86 | 19,30 | 11,04 | 70                  |
| Хж         | 220...222, АсОН                                       | 63,26      | 4,31 | 17,29 | 9,89  | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS                 | 63,34        | 4,38 | 17,38 | 9,95  | 81                  |
| Хз         | 234...236, 1-бутанол                                  | 64,18      | 4,71 | 16,58 | 9,49  | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS                 | 64,26        | 4,79 | 16,65 | 9,53  | 84                  |
| Хи         | 145...147, этанол                                     | 61,29      | 4,51 | 15,83 | 9,05  | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S   | 61,35        | 4,58 | 15,90 | 9,10  | 80                  |
| Хк         | 223...225*, 1-бутанол                                 | 52,14      | 3,04 | 14,27 | 8,13  | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS | 52,18        | 3,09 | 14,32 | 8,19  | 93                  |
| Хл         | 130...132, 1-бутанол                                  | 55,19      | 5,24 | 18,37 | 10,48 | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S   | 55,25        | 5,30 | 18,41 | 10,53 | 80                  |
| Хм         | 224...226, 1-бутанол                                  | 54,72      | 3,75 | 17,22 | 19,41 | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>    | 54,86        | 3,68 | 17,06 | 19,53 | 70                  |
| ХIа        | 278...280, АсОН                                       | 50,48      | 4,20 | 26,50 | 12,25 | C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 50,56        | 4,24 | 26,56 | 12,27 | 81/84               |
| ХIб        | 276...278, АсОН                                       | 48,89      | 3,41 | 16,75 | 7,65  | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>5</sub> OS               | 49,05        | 3,39 | 16,82 | 7,70  | 72/75               |
| ХIв        | 293...295, АсОН                                       | 60,60      | 4,33 | 20,82 | 9,41  | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 60,52        | 4,48 | 20,76 | 9,50  | 74/76               |
| ХIг        | 252...254, АсОН                                       | 50,78      | 3,31 | 13,88 | 7,90  | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> OS               | 50,88        | 3,27 | 13,96 | 7,99  | 78/88               |
| ХIд        | 285...287*, АсОН                                      | 54,21      | 3,61 | 28,84 | 13,22 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> S                   | 54,31        | 3,73 | 28,79 | 13,18 | 70/68               |
| ХIе        | 159...162, АсОН                                       | 53,62      | 4,77 | 19,41 | 11,13 | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S   | 53,78        | 4,86 | 19,30 | 11,04 | 66/71               |
| ХIж        | 232...234, АсОН                                       | 63,47      | 4,22 | 17,43 | 9,81  | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS                 | 63,34        | 4,38 | 17,38 | 9,95  | 64/60               |
| ХIз        | 255...257, 1-бутанол                                  | 64,13      | 4,64 | 16,72 | 9,67  | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS                 | 64,26        | 4,79 | 16,65 | 9,53  | 72/68               |
| ХIи        | 211...213, 1-бутанол                                  | 61,45      | 4,64 | 15,84 | 8,92  | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S   | 61,35        | 4,58 | 15,90 | 9,10  | 82/80               |
| ХIк        | 228...230, АсОН                                       | 52,29      | 3,15 | 14,44 | 8,01  | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS | 52,18        | 3,09 | 14,32 | 8,19  | 69/66               |
| ХIл        | 219...221*, АсОН                                      | 55,11      | 5,21 | 18,55 | 10,60 | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S   | 55,25        | 5,30 | 18,41 | 10,53 | 78/81               |
| ХIм        | 272...274*, АсОН                                      | 54,95      | 3,73 | 16,92 | 19,48 | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>    | 54,86        | 3,68 | 17,06 | 19,53 | 79/83               |

\* Соединения сублимируют.

Смешение эквимольных количеств пропионового альдегида (III), малонитрила (IV) и цианотиоацетамида (V) в этаноле при 25 °С 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 КОН (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 см<sup>-1</sup>, а также аминогруппы — в области 3215...3420 см<sup>-1</sup>. 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, СН<sub>3</sub>) и 2,70...3,14 м. д. (2Н, к, СН<sub>2</sub>), аминогруппы при δ 6,81...7,93 м. д. (2Н, с ш., NH<sub>2</sub>), 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*<sub>6</sub> 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 малонитрила (IV), 10 ммоль цианотиоацетамида (V) и 3 капли органического основания (В) в 20 мл этанола при 20 °С перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок отделяют, промывают этанолом и гексаном. Получают тиопиран I с выходом 61 % в виде желтых кристаллов, *T*<sub>пл</sub> 150...152 °С (из этанола). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2185 пл (CN), 3200...3425 (NH<sub>2</sub>), 1648 (δ NH<sub>2</sub>). Спектр ПМР, δ, м. д.: 6,81 (4Н, с ш., 2NH<sub>2</sub>), 2,91 (1Н, т, 4-Н), 1,51 (2Н, м, СН<sub>2</sub>), 0,87 (3Н, т, СН<sub>3</sub>). Найдено, %: С 52,30, Н 4,72, N 27,29, S 15,69. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 52,41, Н 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 (В), 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*<sub>пл</sub> 285...287 °С (из этанола). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3285...3370 (NH<sub>2</sub>), 2218 пл (CN). Спектр ПМР, δ, м. д.: 12,73 (1Н, с ш., NH), 7,81 (2Н, с, NH<sub>2</sub>), 2,65 (2Н, к, СН<sub>2</sub>), 1,21 (3Н, т, СН<sub>3</sub>). Найдено, %: С 52,85, Н 3,88, N 27,47, S 15,68. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 52,92, Н 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 (В) кипятят 1 ч. После охлаждения до 20 °С

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

| Соединение | ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ |                     |                            | Спектр ПМР, $\delta$ , м. д. |                   |                   |   |                        |
|------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|---|------------------------|
|            | $\text{NH}_2$                       | $\text{C}=\text{O}$ | $\text{C} \equiv \text{N}$ | $\delta\text{-NH}_2$ , с     | $\text{CH}_3$ , т | $\text{CH}_2$ , к | $\text{S-CH}_2$ , с,<br>$3\text{-NH}_2$ , с | Z                      |
| 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                 |
| ХId        | 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        |
| ХIk        | 3213, 3315, 3390, 3496              | 1650                | 2220                       | 8,25                         | 1,27              | 3,14              | 7,45  | 7,70...7,84 м          |
| ХIl        | 3210, 3315, 3440, 3422              | 1654                | 2220                       | 7,32                         | 1,24              | 3,10              | 6,86  | 4,12 т, 1,65 м, 0,91 т |
| ХIm        | 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 А.

6-Амино-2-*Z*-метилтио-3,5-дициано-4-этилпиридины (Ха—м). К суспензии 10 ммоль тиона II в 8 мл ДМФА при 20 °С при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН, 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 (XIа—м). А. К суспензии 10 ммоль 2-алкилтиопиридина X в 10 мл ДМФА при 20 °С при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и перемешивают 4 ч, после чего разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном. Получают соединения (XIа—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 КОН, 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 КОН, продолжая перемешивание еще 4 ч, а затем разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок отделяют, промывают последовательно водой, этанолом, гексаном. Получают соединения XIа—м, идентичные по  $T_{пл}$  и ИК спектрам продуктам, синтезированным по методу А.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заявка 70-39264 Японии // 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., Sarva 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