

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

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ
6-АМИНО-3,5-ДИЦИАНО-4-ЭТИЛПИРИДИН-2(1Н)ТИОНА

Конденсацией пропионового альдегида с цианотиоацетамидом синтезирован 6-амино-3,5-дициано-4-этилпироридин-2(1Н)тион, на основе которого получены замещенные 2-алкилипиридины, 2-этилтио-6-этиламинопироридин и пирацоло[3,4-*b*]пироридин.

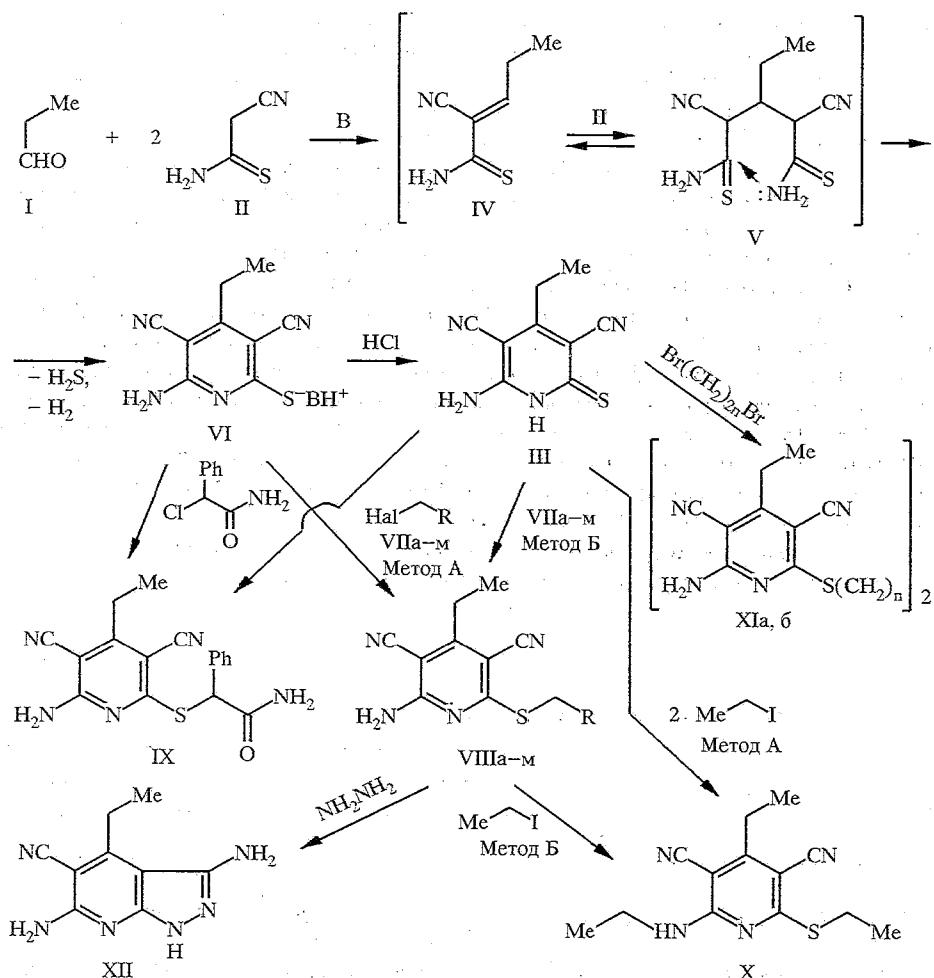
Производные пироридин-2(1Н)тионов, содержащие в пироридиновом кольце кроме тионной группы также две цианогруппы и другие заместители, представляют собой перспективные синтоны в тонком органическом синтезе, в частности для получения биологически активных и других практически важных веществ [1, 2]. С целью разработки методов синтеза подобных соединений, содержащих в положении 4 пироридинового кольца алкильный заместитель, нами осуществлено взаимодействие пропионового альдегида (I) с цианотиоацетамидом (II) в этаноле в присутствии избытка N-метилморфолина (20°C , соотношение I : II = 1 : 2), в результате которого получен не известный ранее 6-амино-3,5-дициано-4-этилпироридин-2(1Н)тион (III). Реакция протекает, вероятно, с образованием на первой стадии продукта конденсации по Кневенагелю (IV), трансформирующегося при взаимодействии со вторым эквивалентом тиоамида II в аддукт Михаэля (V). Последний в условиях реакции претерпевает циклоконденсацию и с элиминированием сероводорода образует соль (VI), которая при обработке разбавленной соляной кислотой легко превращается в тион III.

Изучено алкилирование тиона III и его соли VI. Показано, что при действии на них галогенидов (VПа—м) или фенилхлорацетамида на соль VI получаются сульфиды (VІІІа—м и ІХ соответственно). При избытке алкилирующего реагента VIIб кроме тионной группы алкилируется также и аминогруппа тиона III, что приводит к 6-этиламино-2-этилтио-3,5-дициано-4-этилпироридину (X) (метод А), идентичному продукту, полученному обработкой сульфида VIIIб алкилгалогенидом VIIб (метод Б). Использование в этой реакции дигалогеналканов позволяет получать ранее не известные замещенные ди(пироридилтио)этан (XIa) и ди(пироридилтио)бутан (XIb). Интересно отметить также, что сульфид VIIIа вступает в реакцию нуклеофильного замещения с гидразином, продукт которой далее циклизуется с образованием производного пирацоло[5,4-*b*]пироридина (XII).

Строение полученных соединений III, VI, VIII—XII подтверждено спектральными данными. Так, в их ИК спектрах присутствуют полосы поглощения валентных колебаний сопряженной группы CN в области 2190...2230 и группы NH₂ в области 3160...3420 см⁻¹. В спектрах ПМР наиболее характерными являются сигналы протонов аминогруппы в области 7,90...8,00, этильного заместителя при 2,70 и 1,20 м. д., а также сигналы протонов заместителя при атоме серы (см. табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент ацетон—гексан, 3 : 5).



$\text{B} = \text{N-метилморфолин}$. $\text{VII}, \text{VIII а}$ $\text{Hal} = \text{I}$, $\text{R} = \text{H}$; б $\text{Hal} = \text{I}$, $\text{R} = \text{Me}$;
 в $\text{Hal} = \text{Br}$, $\text{R} = \text{CH}=\text{CH}_2$; г $\text{Hal} = \text{Br}$, $\text{R} = \text{Et}$; д $\text{Hal} = \text{Cl}$, $\text{R} = \text{COOH}$;
 е $\text{Hal} = \text{Cl}$, $\text{R} = \text{Ph}$; ж $\text{Hal} = \text{Br}$, $\text{R} = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$; з $\text{Hal} = \text{Br}$, $\text{R} = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CO}$;
 и $\text{Hal} = \text{Br}$, $\text{R} = 4\text{-Ph-C}_6\text{H}_4\text{CO}$; к $\text{Hal} = \text{Br}$, $\text{R} = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$; л $\text{Hal} = \text{Br}$, $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$;
 м $\text{Hal} = \text{Br}$, $\text{R} = 3\text{-кумаринилкарбонил}$. XI а $n = 1$; б $n = 2$

6-Амино-3,5-дициано-4-этилпиридин-2-тиолат N-метилморфолиния (VI). Смесь 10 ммоль пропионового альдегида I, 20 ммоль цианотиоацетамида II и 20 ммоль N-метилморфолина в 20 мл ац. этанола перемешивают 8 ч при 20 °C, после чего выдерживают при той же температуре еще 24 ч. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывают и промывают этанолом. Получают 2,1 г (70%) соли VI. $T_{\text{пл}}$ 266...269 °C (субл.). Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 8,2 (2H, с, NH_2), 3,68 (4H, т, CH_2OCH_2), 2,85 (4H, т, CH_2NCH_2), 2,60 (2H, к, CH_2), 2,56 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$), 1,19 м. д. (3H, т, CH_3). Найдено, %: C 54,97, H 6,32, N 22,85, S 10,45. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{S} \cdot \text{C}_5\text{H}_11\text{NO}$. Вычислено, %: C 55,06, H 6,27, N 22,93, S 10,50.

6-Амино-3,5-дициано-4-этилпиридин-2(1Н)-тион (III). Сусpenзию 10 ммоль соли VI в 10 мл этанола разбавляют при перемешивании 10% водным раствором соляной кислоты до pH 4. Полученный гомогенный раствор соли VI выдерживают при 20 °C 24 ч. Образовавшийся осадок продукта в виде желтого порошка отфильтровывают, промывают этанолом и тексаном. Получают 1,5 г (74%) тион III. $T_{\text{пл}}$ 285...287 °C (этанол). ИК спектр: 3285...3370 (NH_2), 2218 пл ($\text{C}\equiv\text{N}$) cm^{-1} . Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 12,73 (1H, уш. с, NH), 7,81 (2H, с, NH_2), 2,65 (2H, к, CH_2), 1,21 м. д. (3H, 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.

6-Амино-2-(R-метилтио)-3,5-дициано-4-этилпиридины (VIIIa—m), 6-амино-2-(α -амино-карбонилбензилтио)-3,5-дициано-4-этилпиридин (IX). А. К суспензии 10 ммоль соли VI в 10 мл ДМФА добавляют галогенид VIIa—m или фенилхлорацетамид и перемешивают 4 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают пиридины VIIa—m или IX соответственно, характеристики которых представлены в табл. 1, 2.

Б. К раствору 10 ммоль тиона III в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и через 5 мин — алкилгалогенид VIIa—m или фенилхлорацетамид. Реакционную смесь перемешивают 4 ч, затем разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают продукт VIIa—m или IX, который промывают водой и этанолом. Соединения VIIa—m и IX идентичны образцам, полученным по методу А ($T_{пл}$, ИК спектр).

3,5-Дициано-4-этил-6-этиламино-2-этилтиопиридин (X). А. К перемешиваемому раствору 10 ммоль тиона III добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и через 5 мин — 10 ммоль этилиодида VIIb. Через 30 мин к реакционной массе последовательно добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и 10 ммоль этилиодида VIIb, продолжая перемешивать еще 30 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают 2,1 г (81%) пиридина X. $T_{пл}$ 116...118 °C (этанол). ИК спектр: 3300...3385 (NH₂), 2218 пл (C≡N) cm⁻¹. Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 8,11 (1H, т, NH), 3,47 (2H, к, CH₂N), 3,17 (2H, к, CH₂S), 2,67 (2H, к, CH₂), 1,05...1,34 м. д. (9H, м, 3CH₃). Найдено, %: C 59,89, H 6,13, N 21,45, S 12,26. C₁₃H₁₆N₄S. Вычислено, %: C 59,97, H 6,19, N 21,52, S 12,32.

Б. К перемешиваемому раствору 10 ммоль пиридина VIIb в 10 мл ДМФА добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и 10 ммоль этилиодида. Смесь перемешивают при 25 °C

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений VIIa—m, IX

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				$T_{пл}$, °C, растворитель для кристаллизации	Выход, % (метод A/B)
		C	H	N	S		
VIIa	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S	54,92 55,03	4,55 4,62	25,71 25,67	14,62 14,69	164...166, этанол	75/70
VIIb	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ S	56,73 56,87	5,17 5,21	24,20 24,12	13,74 13,80	115...117, этанол	80/73
VIIb	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ S	58,91 58,99	4,88 4,99	22,97 22,93	12,90 13,12	162...164, этанол	69/71
VIIg	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ S	58,45 58,51	5,86 5,73	22,68 22,74	12,95 13,02	163...165, этанол	82/80
VIId	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	50,28 50,37	3,88 3,84	21,29 21,36	12,17 12,22	225...227, AcOH	69/70
VIIe	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ S	65,21 65,28	4,69 4,79	18,99 19,03	10,81 10,89	178...180, n-бутанол	89/83
VIIж	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ S	66,15 66,21	5,27 5,23	18,12 18,17	10,35 10,40	157...159, n-бутанол	84/77
VIIз	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ OS	50,79 50,88	3,21 3,27	13,88 13,96	7,93 7,99	180...182, n-бутанол	91/85
VIIи	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	69,28 69,33	4,49 4,55	13,87 14,06	8,01 8,05	222...224, n-бутанол	85/81
VIIк	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	65,05 65,12	5,11 5,18	15,89 15,99	9,09 9,15	177...179, n-бутанол	80/72
VIIл	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ OS	57,17 57,22	3,59 3,67	15,64 15,70	8,93 8,99	210...212, n-бутанол	74/68
VIIм	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	61,47 61,53	3,55 3,61	14,29 14,35	8,18 8,21	257...259, n-бутанол	72/70
IX	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ OS	60,29 60,52	4,15 4,48	20,95 20,76	9,64 9,50	236...238, n-бутанол	82/72

Спектральные характеристики соединений VIIIa—m, IX

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹		Спектр ПМР, δ , м. д., КССВ (J), Гц			
	NH ₂	C ≡ N	6-NH ₂ , с	4-CH ₂ (к), CH ₃ (т)	SCH ₂ *	R
VIIIa	3185, 3304, 3355	2215	7,94	2,71, 1,21	2,56, с	—
VIIIb	3210, 3305, 3383	2218	7,92	2,72, 1,20	3,18, к	1,30 (3Н, т, CH ₃)
VIIIb	3162, 3285, 3320	2190	7,96	2,71, 1,20	3,88, д, $J = 7$	5,14 (1Н, д, $J_{\text{пар}} = 10$, CH ₂), 5,39 (1Н, д, $J_{\text{транс}} = 17$, CH ₂), 5,84 (1Н, м, CH)
VIIIc	3183, 3302, 3324	2198	7,90	2,68, 1,18	3,17, к	1,65 (2Н, м, CH ₂), 1,18 (3Н, т, CH ₃)
VIIId	3375, 3466	2220	7,89	2,71, 1,20	4,08, с	* ²
VIIIf	3338, 3444	2225, 2214	8,00	2,67, 1,18	4,46, с	7,20...7,55 (5Н, м, H _{Ph})
VIIIf	3330, 3435	2218, 2230	7,92	2,70, 1,19	4,50, с	2,34 (3Н, с, CH ₃), 7,17 (2Н, м, H _{Ar}), 7,46 (2Н, м, H _{Ar})
VIIIf	3235, 3330, 3415	2220, 2232	7,83	2,71, 1,21	4,96, с	7,62 (2Н, м, H _{Ar}), 8,05 (2Н, м, H _{Ar})
VIIIf	3375, 3482	2218	7,95	2,75, 1,23	4,98, с	7,48 (2Н, д, $J = 7$, 3-, 5-H _{Ar}), 8,15 (2Н, д, $J = 7$, 2-, 6-H _{Ar}), 7,80 (5Н, м, H _{Ph})
VIIIf	3240, 3325, 3420	2220, 2230	7,83	2,71, 1,20	4,81, с	2,35 (3Н, с, CH ₃), 2,32 (3Н, с, CH ₃), 7,92 (1Н, с, 3-H _{Ar}), 7,15 (2Н, м, 5-, 6-H _{Ar})
VIIIf	3240, 3335	2200, 2222	7,84	2,71, 1,22	4,93, с	8,08 (2Н, д, $J = 8,5$, 3-, 5-H _{Ar}), 7,65 (2Н, д, $J = 8,5$, 2-, 6-H _{Ar})
VIIIf	3400	2215	7,79	2,70, 1,19	4,75, с	8,71 (1Н, с, 4-H _{кум} ^{*3}), 7,99 (2Н, д, 5-, 8-H _{кум}), 7,48 (2Н, м, 6-, 7-H _{кум})
IX	3190, 3304, 3391	2217, 2225	7,91	2,68, 1,17	5,56, с	7,31 (5Н, м, H _{Ph}), 7,56 (1Н, уш. с, NH ₂), 7,75 (1Н, уш. с, NH ₂)

^{*2} SCH₃ для соединения VIIIa, SCH — для соединения IX.^{*3} Вследствие дейтерообмена сигнал протона группы COOH не наблюдается.

Кум — кумаринил.

4 ч и разбавляют 10 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом, получают 2,2 г (85%) соединения X, идентичного образцу, синтезированному по методу А ($T_{пл}$ и ИК спектр).

3,6-Диамино-5-циано-4-этилпиразоло[5,4-*b*]пиридин (XII). Суспензию 10 ммоль пиридина VIIa и 30 ммоль гидразингидрата в 10 мл этанола кипятят с обратным холодильником 40 мин. После охлаждения реакционной массы осадок продукта (в виде белой ваты) отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают 1,7 г (79%) соединения XII. $T_{пл}$ 203...205 °C (этанол). ИК спектр: 3210, 3300, 3390 (NH₂), 2220 пл см⁻¹ (C≡N). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 8,77 (1H, с, NH), 7,31 (2H, с, NH₂), 4,54 (2H, с, NH₂), 2,62 (2H, к, CH₂), 1,18 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 53,38, H 4,87, N 41,47. C₉H₁₀N₆. Вычислено, %: C 53,46, H 4,98, N 41,56.

1,2-Ди(6-амино-3,5-дициано-4-этил-2-пиридинилтио)етан (XIa). К раствору 10 ммоль тиона III в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и через 5 мин — 5 ммоль 1,2-дигрометана. Реакционную смесь перемешивают при 20 °C 4 ч, разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают 3,3 г (76%) продукта XIa. $T_{пл}$ 308...310 °C (субл.). ИК спектр: 2240, 3370, 3495 (NH₂), 2220 пл (C≡N) см⁻¹. Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 7,95 (4H, с, 2NH₂), 3,47 (4H, с, 2SCH₂), 2,70 (4H, к, 2CCH₂), 1,21 м. д. (6H, т, 2CH₃). Найдено, %: C 55,19, H 4,13, N 25,71, S 14,68. C₂₀H₁₈N₈S₂. Вычислено, %: C 55,28, H 4,18, N 25,79, S 14,76.

1,4-Ди(6-амино-3,5-дициано-4-этил-2-пиридинилтио)бутан (XIb) получают, как описано выше для соединения XIa, из тиона III и 1,4-дигромбутана. Выход 3,6 г (78%). $T_{пл}$ 265...267 °C (разл.). ИК спектр: 2240, 3345, 3435 (NH₂), 2235 (C≡N) см⁻¹. Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 7,77 (4H, уш. с, 2NH₂), 3,24 (4H, м, 2SCH₂), 2,72 (4H, к, 2CCH₂), 1,74 (4H, м, 2SCH₂CH₂), 1,21 м. д. (6H, т, 2CH₃). Найдено, %: C 57,05, H 4,68, N 24,15, S 13,76. C₂₂H₂₂N₈S₂. Вычислено, %: C 57,12, H 4,79, N 24,22, S 13,86.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 96-03-32012а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвинов В. П., Промоненков В. К., Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М. // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Органическая химия. — 1989. — Т. 17. — С. 72.
2. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Shararin Yu. A., Shestopalov A. M., Senning A. // Sulfur Reports. — 1992. — Vol. 13(1). — P. 1.

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

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

Поступило в редакцию 04.03.96
После переработки 01.07.96