

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

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

Конденсацией пропионового альдегида с цианотиоацетамидом синтезирован 6-амино-3,5-дициано-4-этилпиридин-2(1H)тион, на основе которого получены замещенные 2-алкилтиопиридины, 2-этилтио-6-этиламинопиридин и пиазоло[3,4-*b*]пиридин.

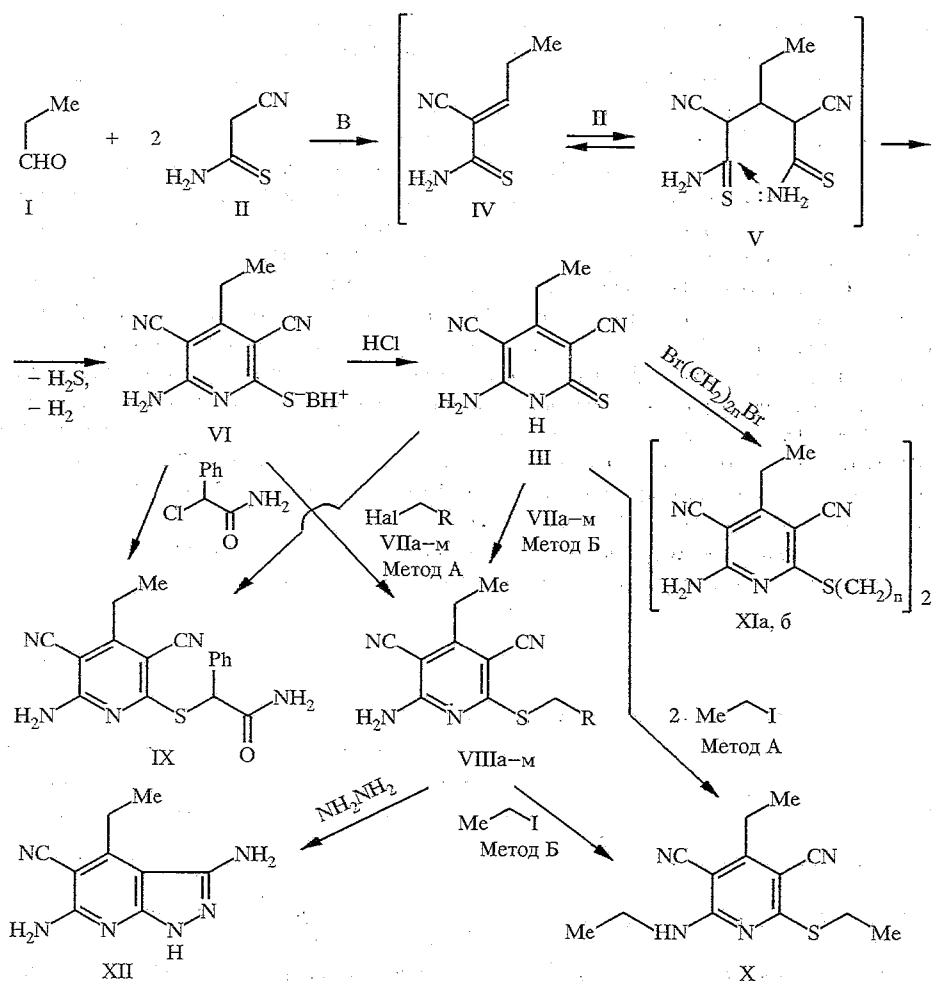
Производные пиридин-2(1H)тионов, содержащие в пиридиновом кольце кроме тионной группы также две цианогруппы и другие заместители, представляют собой перспективные синтоны в тонком органическом синтезе, в частности для получения биологически активных и других практически важных веществ [1, 2]. С целью разработки методов синтеза подобных соединений, содержащих в положении 4 пиридинового 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-этилпиридин-2(1H)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 (VIIa—м) или фенилхлорацетамида на соль VI получаются сульфиды (VIIIa—м и IX 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-этилпиридину (X) (метод А), идентичному продукту, полученному обработкой сульфида VIIIб алкилгалогенидом VIIб (метод Б). Использование в этой реакции диалогеналканов позволяет получать ранее не известные замещенные ди(пиридилтио)этан (XIa) и ди(пиридилтио)бутан (XIб). Интересно отметить также, что сульфид VIIa вступает в реакцию нуклеофильного замещения с гидразином, продукт которой далее циклизуется с образованием производного пиазоло[5,4-*b*]пиридина (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-*d*₆, 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).



B = N-метилморфолин. VII, VIII a Hal = I, R = H; б Hal = I, R = Me;
 в Hal = Br, R = CH=CH₂; г Hal = Br, R = Et; д Hal = Cl, R = COOH;
 е Hal = Cl, R = Ph; ж Hal = Br, R = 2-MeC₆H₄; з Hal = Br, R = 3-BrC₆H₄CO;
 и Hal = Br, R = 4-Ph-C₆H₄CO; к Hal = Br, R = 2,4-Me₂C₆H₃CO; л Hal = Br, R = 4-ClC₆H₄CO;
 м Hal = Br, R = 3-кумаринилкарбонил. XIa 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 абс. этанола перемешивают 8 ч при 20 °С, 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 °С (субл.). Спектр ПМР (DMSO-D₆): 8,2 (2H, с, NH₂), 3,68 (4H, т, CH₂OCH₂), 2,85 (4H, т, CH₂NCH₂), 2,60 (2H, к, CH₂), 2,56 (3H, с, N-CH₃), 1,19 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 54,97, H 6,32, N 22,85, S 10,45. C₉H₈N₄S · C₅H₁₁NO. Вычислено, %: C 55,06, H 6,27, N 22,93, S 10,50.

6-Амино-3,5-дициано-4-этилпиридин-2(1H)тион (III). Суспензию 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 °С 24 ч. Образовавшийся осадок продукта в виде желтого порошка отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают 1,5 г (74%) тиона III. $T_{\text{пл}}$ 285...287 °С (этанол). ИК спектр: 3285...3370 (NH₂), 2218 пл (C≡N) см⁻¹. Спектр ПМР (DMSO-D₆): 12,73 (1H, уш. с, NH), 7,81 (2H, с, NH₂), 2,65 (2H, к, CH₂), 1,21 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 52,85, H 3,88, N 27,47, S 15,68. C₉H₈N₄S. Вычислено, %: C 52,92, H 3,95, N 27,43, S 15,70.

6-Амино-2-(R-метилтио)-3,5-дициано-4-этилпиридины (VIIIa—м), 6-амино-2-(α -аминокарбонилбензилтио)-3,5-дициано-4-этилпиридин (IX). А. К суспензии 10 ммоль соли VI в 10 мл ДМФА добавляют галогенид VIIa—м или фенилхлорацетамид и перемешивают 4 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают пиридины VIIIa—м 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 КОН и через 5 мин — алкилгалогенид VIIa—м или фенилхлорацетамид. Реакционную смесь перемешивают 4 ч, затем разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают продукт VIIIa—м или IX, который промывают водой и этанолом. Соединения VIIIa—м 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 КОН и через 5 мин — 10 ммоль этилиодида VIIб. Через 30 мин к реакционной массе последовательно добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и 10 ммоль этилиодида VIIб, 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 (NH_2), 2218 пл ($C \equiv N$) cm^{-1} . Спектр ПМР (ДМСО- d_6): 8,11 (1H, т, NH), 3,47 (2H, к, CH_2N), 3,17 (2H, к, CH_2S), 2,67 (2H, к, CH_2), 1,05...1,34 м. д. (9H, м, $3CH_3$). Найдено, %: C 59,89, H 6,13, N 21,45, S 12,26. $C_{13}H_{16}N_4S$. Вычислено, %: C 59,97, H 6,19, N 21,52, S 12,32.

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

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений VIIIa—м, IX

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				$T_{пл}$, °C, растворитель для кристаллизации	Выход, % (метод А/Б)
		C	H	N	S		
VIIIa	$C_{10}H_{10}N_4S$	<u>54.92</u> 55,03	<u>4.55</u> 4,62	<u>25.71</u> 25,67	<u>14.62</u> 14,69	164...166, этанол	75/70
VIIIб	$C_{11}H_{12}N_4S$	<u>56.73</u> 56,87	<u>5.17</u> 5,21	<u>24.20</u> 24,12	<u>13.74</u> 13,80	115...117, этанол	80/73
VIIIв	$C_{12}H_{12}N_4S$	<u>58.91</u> 58,99	<u>4.88</u> 4,99	<u>22.97</u> 22,93	<u>12.90</u> 13,12	162...164, этанол	69/71
VIIIг	$C_{12}H_{14}N_4S$	<u>58.45</u> 58,51	<u>5.86</u> 5,73	<u>22.68</u> 22,74	<u>12.95</u> 13,02	163...165, этанол	82/80
VIIIд	$C_{11}H_{10}N_4O_2S$	<u>50.28</u> 50,37	<u>3.88</u> 3,84	<u>21.29</u> 21,36	<u>12.17</u> 12,22	225...227, AcOH	69/70
VIIIе	$C_{16}H_{14}N_4S$	<u>65.21</u> 65,28	<u>4.69</u> 4,79	<u>18.99</u> 19,03	<u>10.81</u> 10,89	178...180, н-бутанол	89/83
VIIIж	$C_{17}H_{16}N_4S$	<u>66.15</u> 66,21	<u>5.27</u> 5,23	<u>18.12</u> 18,17	<u>10.35</u> 10,40	157...159, н-бутанол	84/77
VIIIз	$C_{17}H_{13}BrN_4OS$	<u>50.79</u> 50,88	<u>3.21</u> 3,27	<u>13.88</u> 13,96	<u>7.93</u> 7,99	180...182, н-бутанол	91/85
VIIIи	$C_{23}H_{18}N_4OS$	<u>69.28</u> 69,33	<u>4.49</u> 4,55	<u>13.87</u> 14,06	<u>8.01</u> 8,05	222...224, н-бутанол	85/81
VIIIк	$C_{19}H_{18}N_4OS$	<u>65.05</u> 65,12	<u>5.11</u> 5,18	<u>15.89</u> 15,99	<u>9.09</u> 9,15	177...179, н-бутанол	80/72
VIIIл	$C_{17}H_{13}ClN_4OS$	<u>57.17</u> 57,22	<u>3.59</u> 3,67	<u>15.64</u> 15,70	<u>8.93</u> 8,99	210...212, н-бутанол	74/68
VIIIм	$C_{20}H_{14}N_4O_3S$	<u>61.47</u> 61,53	<u>3.55</u> 3,61	<u>14.29</u> 14,35	<u>8.18</u> 8,21	257...259, н-бутанол	72/70
IX	$C_{17}H_{15}N_5OS$	<u>60.29</u> 60,52	<u>4.15</u> 4,48	<u>20.95</u> 20,76	<u>9.64</u> 9,50	236...238, н-бутанол	82/72

Спектральные характеристики соединений VIIa—м, IX

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}		Спектр ПМР, δ , м. д., КССВ (J), Гц			
	NH_2	$\text{C} \equiv \text{N}$	6-NH_2 , с	4-CH_2 (к), CH_3 (г)	SCH_2^*	R
VIIa	3185, 3304, 3355	2215	7,94	2,71, 1,21	2,56, с	—
VIIб	3210, 3305, 3383	2218	7,92	2,72, 1,20	3,18, к	1,30 (3H, т, CH_3)
VIIв	3162, 3285, 3320	2190	7,96	2,71, 1,20	3,88, д, $J = 7$	5,14 (1H, д, $J_{\text{цис}} = 10$, CH_2), 5,39 (1H, д, $J_{\text{транс}} = 17$, CH_2), 5,84 (1H, м, CH)
VIIIг	3183, 3302, 3324	2198	7,90	2,68, 1,18	3,17, к	1,65 (2H, м, CH_2), 1,18 (3H, т, CH_3)
VIIIд	3375, 3466	2220	7,89	2,71, 1,20	4,08, с	^{*2}
VIIIе	3338, 3444	2225, 2214	8,00	2,67, 1,18	4,46, с	7,20...7,55 (5H, м, $\text{H}_{\text{P h}}$)
VIIIж	3330, 3435	2218, 2230	7,92	2,70, 1,19	4,50, с	2,34 (3H, с, CH_3), 7,17 (2H, м, H_{Ar}), 7,46 (2H, м, H_{Ar})
VIIIз	3235, 3330, 3415	2220, 2232	7,83	2,71, 1,21	4,96, с	7,62 (2H, м, H_{Ar}), 8,05 (2H, м, H_{Ar})
VIIIи	3375, 3482	2218	7,95	2,75, 1,23	4,98, с	7,48 (2H, д, $J = 7$, 3-, 5- H_{Ar}), 8,15 (2H, д, $J = 7$, 2-, 6- H_{Ar}), 7,80 (5H, м, $\text{H}_{\text{P h}}$)
VIIIк	3240, 3325, 3420	2220, 2230	7,83	2,71, 1,20	4,81, с	2,35 (3H, с, CH_3), 2,32 (3H, с, CH_3), 7,92 (1H, с, 3- H_{Ar}), 7,15 (2H, м, 5-, 6- H_{Ar})
VIIIл	3240, 3335	2200, 2222	7,84	2,71, 1,22	4,93, с	8,08 (2H, д, $J = 8,5$, 3-, 5- H_{Ar}), 7,65 (2H, д, $J = 8,5$, 2-, 6- H_{Ar})
VIIIм	3400	2215	7,79	2,70, 1,19	4,75, с	8,71 (1H, с, 4- $\text{H}_{\text{кум}}^{\text{*3}}$), 7,99 (2H, д, 5-, 8- $\text{H}_{\text{кум}}$), 7,48 (2H, м, 6-, 7- $\text{H}_{\text{кум}}$)
IX	3190, 3304, 3391	2217, 2225	7,91	2,68, 1,17	5,56, с	7,31 (5H, м, $\text{H}_{\text{P h}}$), 7,56 (1H, уш. с, NH_2), 7,75 (1H, уш. с, NH_2)

* SCH₃ для соединения VIIa, SCH — для соединения IX.^{*2} Вследствие дейтеробмена сигнал протона группы COOH не наблюдается.^{*3} 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 (NH_2), 2220 cm^{-1} ($C\equiv N$). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 8,77 (1H, с, NH), 7,31 (2H, с, NH_2), 4,54 (2H, с, NH_2), 2,62 (2H, к, CH_2), 1,18 м. д. (3H, т, CH_3). Найдено, %: С 53,38, Н 4,87, N 41,47. $C_9H_{10}N_6$. Вычислено, %: С 53,46, Н 4,98, N 41,56.

1,2-Ди(6-амино-3,5-дициано-4-этил-2-пиридилтио)этан (XIa). К раствору 10 ммоль тиона III в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и через 5 мин — 5 ммоль 1,2-дибромэтана. 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 (NH_2), 2220 cm^{-1} ($C\equiv N$). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 7,95 (4H, с, $2NH_2$), 3,47 (4H, с, $2SCH_2$), 2,70 (4H, к, $2SCH_2$), 1,21 м. д. (6H, т, $2CH_3$). Найдено, %: С 55,19, Н 4,13, N 25,71, S 14,68. $C_{20}H_{18}N_8S_2$. Вычислено, %: С 55,28, Н 4,18, N 25,79, S 14,76.

1,4-Ди(6-амино-3,5-дициано-4-этил-2-пиридилтио)бутан (XIб) получают, как описано выше для соединения XIa, из тиона III и 1,4-дибромбутана. Выход 3,6 г (78%). $T_{пл}$ 265...267 °C (разл.). ИК спектр: 2240, 3345, 3435 (NH_2), 2235 ($C\equiv N$) cm^{-1} . Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 7,77 (4H, уш.с, $2NH_2$), 3,24 (4H, м, $2SCH_2$), 2,72 (4H, к, $2SCH_2$), 1,74 (4H, м, $2SCH_2CH_2$), 1,21 м. д. (6H, т, $2CH_3$). Найдено, %: С 57,05, Н 4,68, N 24,15, S 13,76. $C_{22}H_{22}N_8S_2$. Вычислено, %: С 57,12, Н 4,79, N 24,22, S 13,86.

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

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., Sharinin 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

Поступило в редакцию 04.03.96
После переработки 01.07.96

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