

К. А. Фролов*, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ 1,2-БИС[6-ОКСО-4-(2-ФТОРФЕНИЛ)-3-ЦИАНО-1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2-ИЛ]ДИСЕЛАНА

Взаимодействие 2-фторбензальдегида, цианоселеноацетамида и кислоты Мельдрума в присутствии *N*-метилморфолина даёт 1,2-бис[6-оксо-4-(2-фторфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]диселан, который также является продуктом реакции цианоселеноацетамида с 2,2-диметил-5-(2-фторбензилиден)-1,3-диоксан-4,6-дионом. Полученный диселан в присутствии основания взаимодействует с алкилгалогенидами, образуя соответствующие 2-(2-*R*-метилселанил)-6-оксо-4-(2-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилы.

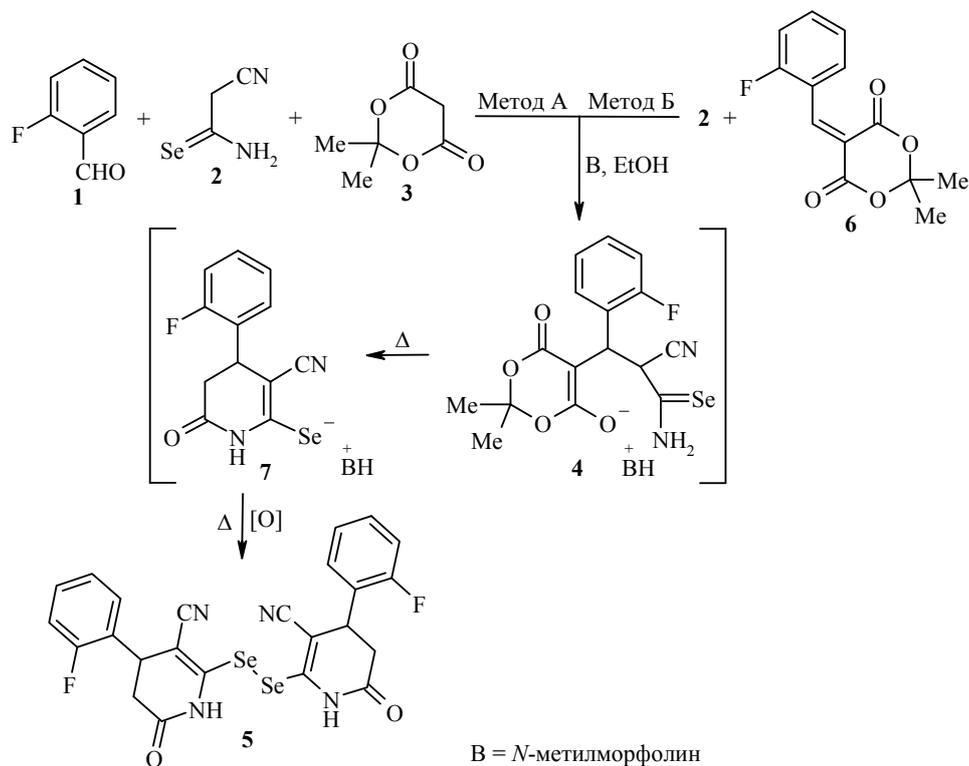
Ключевые слова: диселан, кислота Мельдрума, 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-он, цианоселеноацетамид, циклоконденсация.

Частично гидрированные пиридинхалькогеноны являются хорошо исследованной группой гетероциклических соединений. Наиболее хорошо изученными среди замещённых тетрагидропиридинхалькогенонов являются серосодержащие соединения [1, 2]. Они проявляют различные виды биологической активности [1]. Наряду с этим замещённые тетрагидропиридинселеноны в силу ограниченного набора методов получения остаются до настоящего времени малоизученной группой органических соединений и представлены в литературе единичными примерами [3, 4].

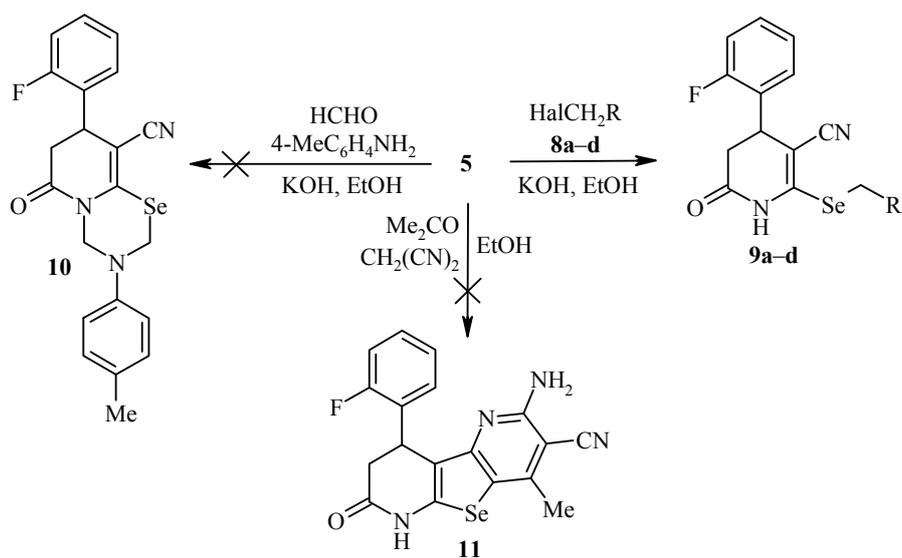
Ранее нами было показано, что многокомпонентная реакция ароматических альдегидов с цианоселеноацетамидом, кислотой Мельдрума и *N*-метилморфолином приводит к образованию соответствующего аддукта Михаэля – 5-(1-гетарил-2-селенокарбамоил-2-цианоэтил)-2,2-диметил-6-оксо-1,3-диокса-4-циклогексен-4-олата *N*-метилморфолиния, который при нагревании трансформируется в 6-амино-4-арил-3,5-дицианопиридин-2-селенолат *N*-метилморфолиния [5]. Поскольку серосодержащие аналоги – 5-(1-гетарил-2-тиокарбамоил-2-цианоэтил)-2,2-диметил-6-оксо-1,3-диокса-4-циклогексен-4-олаты *N*-метилморфолиния – в сходных условиях претерпевают циклоконденсацию с образованием производных 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-она [2, 5, 6], мы решили детально изучить данную реакцию.

Установлено, что 2-фторбензальдегид (**1**) реагирует с цианоселеноацетамидом (**2**) [7], кислотой Мельдрума (**3**) и *N*-метилморфолином в атмосфере аргона при комнатной температуре с образованием аддукта Михаэля **4**. Последующее нагревание аддукта **4** приводит к ранее неизвестному 1,2-бис[6-оксо-4-(2-фторфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]диселану (**5**) с выходом 63% (Метод А). Также соединение **5** можно получить при взаимодействии цианоселеноацетамида (**2**) с 2,2-диметил-5-(2-фторбензилиден)-1,3-диоксан-4,6-дионом (**6**) [8] в присутствии *N*-метилморфолина с выходом 69% (Метод Б). Циклоконденсация аддукта Михаэля **4** предположительно протекает через образование 6-оксо-4-(2-фторфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-селенолата *N*-метилморфолиния (**7**). Очевидно, селенолат **7** в

присутствии даже следовых количеств кислорода (реакция протекает в постоянном токе аргона с чистотой 99.98%) окисляется в устойчивый диселан **5**.



Кратковременное нагревание соединения **5** с эквимольным количеством алкилгалогенидов **8a-d** в присутствии избытка водного раствора KOH приводит к образованию ранее неизвестных 2-(2-R-метилселанил)-6-оксо-4-(2-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилов **9a-d** с выходами 38–70%.



8 a Hal = I, **b** Hal = Br, **c, d** Hal = Cl;
8, 9 a R = Me, **b** R = 4-MeC₆H₄CO, **c** R = PhNHCO, **d** R = 4-MeC₆H₄NHCO

Попытки получить селеновый аналог **10** конденсированного 1,3,5-тиадиазина [9, 10] аминотетрагидропиридином диселана **5** действием *n*-толуидина и НСНО не привели к успеху. Ранее нами при взаимодействии серии пиридин-2-тиолатов с малонитрилом и ацетоном получен ряд производных дипиридинотиофена [11, 12], было установлено, что интермедиатами в данной каскадной реакции выступают бис(пиридин-2-ил)дисульфиды [13]. При попытке получить дипиридиноселенофеновый аналог **11** реакцией диселана **5** с ацетоном и малонитрилом выделен исходный диселан **5**.

Строение соединений **5** и **9a–d** подтверждено спектральными данными. Так, в ИК спектрах соединений **5** и **9a–d** присутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям функциональных групп в интервалах 3196–3345 (NH), 2180–2215 (CN) и 1683–1713 см⁻¹ (C=O). В спектрах ЯМР ¹H соединений **5** и **9a–d** сигналы протонов тетрагидропиридинового кольца 5-CH₂ обнаруживаются в виде двух дублетов дублетов в области 2.58–2.64 м. д. (³J = 6.0–6.1 Гц) и 2.87–2.94 м. д. (³J = 7.3–7.5 Гц), сигнал протона Н-4 проявляется в виде дублета дублетов в области 4.19–4.24 м. д. (³J = 6.1 и 7.3–7.5 Гц), а сигнал NH протона тетрагидропиридинового кольца отмечен в виде синглета в области 10.50–10.95 м. д. В масс-спектре соединения **5** присутствует пик молекулярного иона [M]⁺ с массой 588.

Спектральные данные соединений **9** находятся в хорошем соответствии с результатами, описанными в работах [2, 5, 6, 13–15] на примере соответствующих серосодержащих аналогов.

Таким образом, предложены два метода получения 1,2-бис[6-оксо-4-(2-фторфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]диселана: 1) многокомпонентная конденсация цианоселеноацетамида, кислоты Мельдрума и 2-фторбензальдегида в присутствии *N*-метилморфолина и 2) реакция 2-фторбензальдегида с цианоселеноацетамидом. Полученный диселан взаимодействует с алкилгалогенидами с образованием 2-(2-*R*-метилселанил)-6-оксо-4-(2-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker Avance II 400 (400 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. ВЭЖХ-МС анализ проведён на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с детекторами DAD, ELSD Sedex 75, совмещённом с масс-спектрометром Agilent LC/MSD VL, ионизация электрораспылением. Элементный анализ проведён на приборах Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer (соединения **9c,d**) и Perkin Elmer CHN Analyzer (остальные соединения). Контроль за чистотой полученных соединений осуществлён методом ТСХ на пластине Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 1:1, проявитель пары иода, УФ детектор. Температуры плавления веществ определены на столике Кофлера и не исправлены. Все синтезы проведены в атмосфере аргона.

1,2-Бис[6-оксо-4-(2-фторфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]диселан (5). А. Смесь 1.44 мл (13.6 ммоль) 2-фторбензальдегида (**1**), 2.00 г (13.6 ммоль) свежеприготовленного цианоселеноацетамида (**2**) [7] и 3 капли *N*-метилморфолина перемешивают в 30 мл EtOH до растворения исходных реагентов, затем добавляют 1.96 г (13.6 ммоль) кислоты Мельдрума и 2.08 мл (20.4 ммоль) *N*-метилморфолина. Полученную смесь перемешивают 10 мин и кипятят 1.5 ч. Реакционную смесь оставляют на 72 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH и

гексаном, получают соответствующий диселан **5** в виде бежевых мелких кристаллов. Выход 2.52 г (63%).

Метод Б. Смесь 1.53 г (10.4 ммоль) свежеприготовленного цианоселеноацетамида (**2**) и 2.60 г (10.4 ммоль) 2,2-диметил-5-(2-фторбензилиден)-1,3-диоксан-4,6-диола (**6**) [8], 1.60 мл (15.6 ммоль) *N*-метилморфолина перемешивают в 20 мл EtOH 10 мин и кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляют на 72 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH и гексаном, получают 2.11 г (69%) диселана **5**. Физико-химические и спектральные характеристики соединений, полученных по методам А и Б, идентичны. Т. пл. 141–143 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1684, 1695 (пл.) (2C=O), 2180 (2C≡N), 3241 (2NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.63 (2H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 6.0$) и 2.93 (2H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 7.5$, 5,5'-CH₂); 4.29–4.32 (2H, м, H-4,4'); 7.12–7.34 (8H, м, H Ar); 10.82 (2H, уш. с, 2NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 588 [M]⁺ (100). Найдено, %: С 48.57; Н 2.77; N 9.43. C₂₄H₁₆F₂N₄O₂Se₂. Вычислено, %: С 49.00; Н 2.74; N 9.52.

2-(2-*R*-Метилселанил)-6-оксо-4-(2-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилы 9a–d (общая методика). Смесь 0.30 г (0.5 ммоль) диселана **5** и 0.57 мл (1.0 ммоль) 10% водн. раствора КОН перемешивают до растворения исходного реагента (2–3 мин) в 30 мл 70% водн. EtOH, затем добавляют 1 ммоль алкилгалогенида **8a–d**, полученный раствор кипятят в течение 1–2 мин и быстро фильтруют через складчатый бумажный фильтр. Реакционную смесь оставляют на 24 ч при 20 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH и гексаном. Получают соединения **9a–d** в аналитически чистом виде.

6-Оксо-4-(2-фторфенил)-6-(этилселанил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (9a). Выход 0.11 г (70%), светло-жёлтые мелкие кристаллы, т. пл. 173–175 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1683 (C=O), 2195 (C≡N), 3196 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.49 (3H, т, $^3J = 7.4$, CH₂CH₃); 2.63 (1H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 6.1$) и 2.90 (1H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 7.5$, 5-CH₂); 3.12 (2H, к, $^3J = 7.4$, CH₂CH₃); 4.20 (1H, д. д., $^3J = 6.1$, $^3J = 7.5$, H-4); 7.09–7.32 (4H, м, H Ar); 10.50 (1H, с, NH). Найдено, %: С 51.71; Н 4.07; N 8.59. C₁₄H₁₃FN₂OSe. Вычислено, %: С 52.02; Н 4.05; N 8.67.

2-[2-(4-Метилфенил)-2-оксоэтил]селанил-6-оксо-4-(2-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (9b). Выход 0.11 г (53%), светло-серые мелкие кристаллы, т. пл. 147–149 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697 (2C=O), 2205 (C≡N), 3252 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, 4-CH₃C₆H₄); 2.58 (1H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 6.1$) и 2.87 (1H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 7.3$, 5-CH₂); 4.19 (1H, д. д., $^3J = 6.1$, $^3J = 7.3$, H-4); 4.69 (1H, д., $^2J = 14.2$) и 4.74 (1H, д., $^2J = 14.2$, SeCH₂); 7.11–7.92 (8H, м, H Ar); 10.54 (1H, с, NH). Найдено, %: С 58.64; Н 4.04; N 6.62. C₂₁H₁₇FN₂O₂Se. Вычислено, %: С 59.02; Н 4.01; N 6.56.

2-[6-Оксо-4-(2-фторфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-илселанил]-*N*-фенилацетамид (9c). Выход 0.08 г (38%), белые мелкие кристаллы, т. пл. 179–181 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1712 (2C=O), 2204 (C≡N), 3345 (2NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.64 (1H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 6.1$) и 2.94 (1H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 7.3$, 5-CH₂); 3.89 (1H, д., $^2J = 13.2$) и 3.95 (1H, д., $^2J = 13.2$, SeCH₂); 4.24 (1H, д. д., $^3J = 6.1$, $^3J = 7.3$, H-4); 7.04–7.61 (9H, м, H Ar); 10.32 (1H, с, NHPh); 10.88 (1H, с, NH). Найдено, %: С 55.91; Н 3.80; N 9.76. C₂₀H₁₆FN₃O₂Se. Вычислено, %: С 56.08; Н 3.77; N 9.81.

2-[6-Оксо-4-(2-фторфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-илселанил]-*N*-(4-метилфенил)ацетамид (9d). Выход 0.11 г (51%), светло-серые мелкие кристаллы, т. пл. 205–207 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1713 (2C=O), 2215 (C≡N), 3333 (2NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.32 (3H, с, 4-CH₃C₆H₄); 2.64 (1H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 6.1$) и 2.94 (1H, д. д., $^2J = 16.4$, $^3J = 7.3$, 5-CH₂); 3.85 (1H, д., $^2J = 13.2$) и 3.92 (1H, д., $^2J = 13.2$, SeCH₂); 4.24 (1H, д. д., $^3J = 6.1$, $^3J = 7.3$, H-4); 7.08 (2H, д., $^3J = 8.3$) и 7.48 (2H, д., $^3J = 8.3$, 4-MeC₆H₄); 7.11–7.34 (4H, м, H Ar); 10.24 (1H, с, NHAr); 10.95 (1H, с, NH). Найдено, %: С 56.89; Н 4.14; N 9.46. C₂₁H₁₈FN₃O₂Se. Вычислено, %: С 57.02; Н 4.10; N 9.50.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2123 (1998).
2. С. Г. Кривоколыско, Дис. канд. хим. наук, Москва, 2001.
3. В. Д. Дяченко, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1998.
4. В. Д. Дяченко, А. Е. Митрошин, В. П. Литвинов, *XГС*, 1235 (1996). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **32**, 1058 (1996).]
5. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1852 (1997).
6. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2333 (1999).
7. V. P. Litvinov, V. Y. Mortikov, Y. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, *Synthesis*, 98 (1985).
8. A. M. Dumas, A. Seed, A. K. Zorzitto, E. Fillion, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7072 (2007).
9. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Докл. АН*, **389**, 763 (2003).
10. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Monatsh. Chem.*, **138**, 489 (2007).
11. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, А. Н. Чернега, *Изв. АН, Сер. хим.*, 339 (2002).
12. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, А. Н. Чернега, *Изв. АН, Сер. хим.*, 918 (2003).
13. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Mendeleev Commun.*, **14**, 30 (2004).
14. В. Н. Нестеров, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. В. Доценко, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1029 (1997).
15. С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *XГС*, 1438 (2002). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **38**, 1269 (2002).]

Лаборатория „ХимЭкс”,
Востоchnoукраинский национальный
университет им. Владимира Даля,
кв. Молодежный, 20-А, Луганск 91034, Украина
e-mail: ka.frolov@inbox.ru

Поступило 27.07.2011