

В. В. Доценко*, С. Г. Кривоколыско

РЕАКЦИЯ МАННИХА
В СИНТЕЗЕ N,S-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

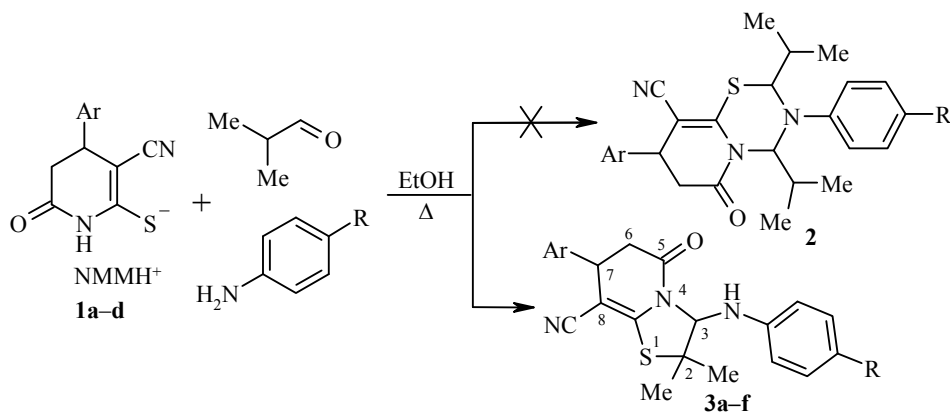
14*. НЕОЖИДАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИДИНА ПРИ АМИНОАЛКИЛИРОВАНИИ
4-АРИЛ-6-ОКСО-3-ЦИАНО-1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2-ТИОЛАТОВ
N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ ИЗОБУТИРАЛЕМ И ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

При обработке 4-арил-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолиния избытком изобутирала и первичными ароматическими аминами в кипящем этаноле с выходами 18–38% были получены 7-арил-3-ариламино-2,2-диметил-5-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-8-карбонитрилы.

Ключевые слова: изобутираль, тиазоло[3,2-*a*]пиридины, 3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты *N*-метилморфолиния, аминоалкилирование, реакция Манниха, трёхкомпонентная конденсация.

Ранее нами было показано, что некоторые производные 2-меркаптопиридина – 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-тиолаты [2, 3] и 4-арил-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты **1** [4] при обработке HCHO–RNH₂ легко превращаются в конденсированные производные 1,3,5-тиадиазина. Продолжая исследования в данной области, мы осуществили попытку синтезировать новые производные пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина взаимодействием модельных тетрагидропиридин-2-тиолатов **1** с изобутиралем и первичными ароматическими аминами.

Было обнаружено, что изобутираль в реакции с тиолатами **1** и первичными аминами вполне предсказуемо обнаруживает меньшую активность по сравнению с HCHO. Так, при кратковременном нагревании в спирте с пиридин-2-тиолатами **1** и аминами изобутираль не даёт продуктов аминоалкилирования,

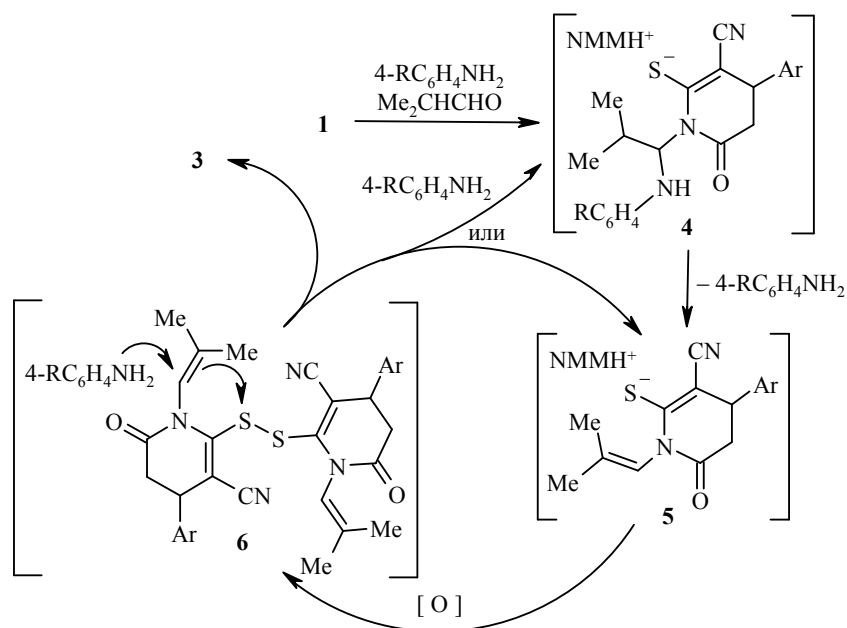


1a, 3a,b Ar = 4-MeOC₆H₄; **1b, 3c** Ar = 4-MeSC₆H₄; **1c, 3d** Ar = 2-EtOC₆H₄;
1d, 3e,f Ar = 2-фурил; **3 a** R = MeO; **b–e** R = Me; **f** R = AcNH; NMMH⁺ = *N*-метилморфолиний

* Сообщение 13 см. [1].

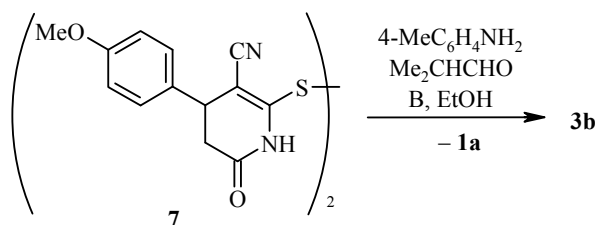
тогда как в тех же условиях из смеси тиолата **1**, НСНО и амина легко и с высокими выходами образуются производные пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина **2** [4]. Проведение реакции в более жёстких условиях (кипячение 4–5 ч) привело к неожиданному результату – вместо производных пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина **2** единственными выделенными продуктами оказались 7-арил-3-ариламино-2,2-диметил-5-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-8-карбонитрилы **3a–f**. Следует отметить, что данное превращение демонстрирует принципиально новый подход к построению тиазоло[3,2-*a*]пиридиновой системы [5, 6]. Изобутираль в этой реакции выступает в достаточно редком качестве двууглеродного синтетического эквивалента.

Соединения **3a–f** представляют собой белые или слабоокрашенные мелкокристаллические порошки, легко растворимые в ацетоне, этилацетате, ДМСО, умеренно растворимые в кипящем EtOH и малорастворимые в холодном EtOH. Строение соединений **3a–f** установлено на основании данных ЯМР ^1H спектроскопии, ИК спектрометрии и результатов ВЭЖХ-МС анализов. В спектрах ЯМР ^1H обнаруживаются два набора сигналов ароматических заместителей (7-Ar и 3-NHC₆H₄R), характерная *ABX*-картина фрагмента C(7)H–C(6)H₂, однако отсутствуют сигналы фрагмента (CH₃)₂CH и CONH группы. Вместо двух дублетов метильных групп и мультиплета метинового протона фрагмента (CH₃)₂CH в области сильных полей обнаруживаются только два узких синглета. В интервале 5.71–6.28 м. д. находятся два однопротонных дублета, которые следует приписать сигналам фрагмента C(3)H–NHA_r. В спектре соединения **3d** наблюдаются сигналы отдельных диастереомеров. Наличие вторичной аминогруппы в соединениях **3** также подтверждается присутствием в ИК спектрах интенсивной и узкой полосы поглощения в области 3290–3335 см⁻¹. Помимо этого, ИК спектры характеризуются наличием полос поглощения сопряжённой нитрильной и лактамной C=O-групп. В масс-спектрах соединений **3a–f** присутствуют пики [M+H]⁺, а также пики [M–ArNH₂]⁺ и [M–CH₂CO–ArNH₂]⁺.



Предполагаемый механизм реакции включает *N*-аминоалкилирование тиолатов **1** на первой стадии процесса с последующим дезаминированием продукта конденсации **4** до енамида **5** и окислением кислородом воздуха до дисульфида **6**. Следует отметить, что возможность образования подобных бис(пирид-2-ил)дисульфидов в данных условиях, а также лёгкость раскрытия S–S связи под действием различных C-нуклеофилов были ранее подтверждены экспериментально [7]. Далее внутримолекулярное тиолирование енамидной C=C связи приводит к отщеплению тиолат-иона (соединение **4** или **5**) и образованию конечного продукта **3**. Невысокие выходы (18–38%) целевых продуктов **3** вероятно обусловлены многостадийностью каскадного процесса и неоптимальными условиями реакции.

В пользу предложенного механизма говорит тот факт, что бис(пирид-2-ил)-дисульфид **7**, полученный окислением тиолата **1a**, при обработке избытком изобутирала и *n*-толуидина в аналогичных условиях также даёт тиазолопиридин **3b** с выходом 56% (в пересчёте на дисульфид **7**).



Таким образом, обнаружен принципиально новый способ получения производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина – трёхкомпонентная конденсация 4-арил-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолина, изобутирала и первичных ароматических аминов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian Unian Plus (400 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. ВЭЖХ-МС анализ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с детекторами DAD, ELSD Sedex 75, совмещённом с масс-спектрометром Agilent LC/MSD VL, ионизация электрораспылением (ESI), для соединения **3f** – на хроматографе Agilent 1200 с аналитической колонкой Rapid Resolution HT Cartridge 4.6 × 30 mm, 1.8 μm, Zorbax SB-C18, ионизация электрораспылением. ВЭЖХ-МС анализ соединения **7** проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SP D-10A UV-Vis (254 нм) и ELSD Sedex 75, совмещённом с PE SCIEX API 150EX масс-спектрометром. Элементный анализ проведён на приборе Carlo-Erba 1106 Elemental Analyser, погрешность измерения ±0.25%. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлялся ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 1:1, визуализация в УФ свете или в парах иода. Температуры плавления измерены на столике Кофлера и не исправлены. Модельные тиолаты **1a–d** получены конденсацией соответствующего альдегида, цианотиоацетамида, кислоты Мельдрума и *N*-метилморфолина по известным методам [8–10].

7-Арил-3-ариламино-2,2-диметил-5-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-8-карбонитрилы 3a–f (общая методика). Смесь 2.5 ммоль тиолата **1a–d**, 1.5 мл (16.5 ммоль) изобутирала и 2.7 ммоль первичного амина в 15 мл EtOH кипятят 4–5 ч в колбе с обратным холодильником, упаривают до 2/3 первоначального объёма и оставляют на 72 ч при 25 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH, петролейным эфиром и получают аналитически чистые образцы тиазолопиридинов **3a–f**.

2,2-Диметил-7-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)амино]-5-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиридин-8-карбонитрил (3a). Выход 0.28 г (26%), светло-серый порошок, т. пл. 205–207 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3335 (NH), 2195 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1697 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.50 (3H, с, 2- CH_3); 1.61 (3H, с, 2- CH_3); 2.39–2.45 (1H, м, *цис*-H-6); 3.23 (1H, д, д, $^3J = 6.8$, $^2J = 15.6$, *транс*-H-6); 3.64 (3H, с, OCH_3); 3.71 (3H, с, OCH_3); 3.90–3.94 (1H, м, H-7); 5.85 (1H, д, $^3J = 9.3$, H-3); 6.09 (1H, д, $^3J = 9.3$, NH); 6.71 (2H, д, $^3J = 6.4$, H-3',5'); 6.78 (2H, д, $^3J = 6.4$, H-3'',5''); 6.95 (2H, д, $^3J = 6.4$, H-2',6'); 7.09 (2H, д, $^3J = 6.4$, H-2'',6''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (24), 313 $[\text{M}-\text{ArNH}_2]^+$ (45), 271 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{ArNH}_2]^+$ (100), 177 $[\text{ArN}=\text{CHMe}_2]^+$ (10). Найдено, %: C 66.00; H 5.84; N 9.85. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 66.18; H 5.79; N 9.65.

2,2-Диметил-3-[(4-метилфенил)амино]-7-(4-метоксифенил)-5-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиридин-8-карбонитрил (3b). Выход 0.23 г (22%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 195–197 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3335 (NH), 2198 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1698 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.48 (3H, с, 2- CH_3); 1.62 (3H, с, 2- CH_3); 2.15 (3H, с, ArCH_3); 2.45 (1H, д, д, $^3J = 2.4$, $^2J = 16.6$, *цис*-H-6); 3.23 (1H, д, д, $^3J = 7.8$, $^2J = 16.6$, *транс*-H-6); 3.71 (3H, с, OCH_3); 3.92 (1H, д, д, $^3J = 7.8$, $^3J = 2.4$, H-7); 5.90 (1H, д, $^3J = 10.8$, H-3); 6.28 (1H, д, $^3J = 10.8$, NH); 6.77 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3',5'); 6.88–6.92 (4H, м, H Ar); 7.10 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2',6'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (13), 313 $[\text{M}-\text{ArNH}_2]^+$ (36), 271 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{ArNH}_2]^+$ (100). Найдено, %: C 68.51; H 6.04; N 10.20. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 68.71; H 6.01; N 10.02.

2,2-Диметил-7-(4-метилтиофенил)-3-[(4-метилфенил)амино]-5-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиридин-8-карбонитрил (3c). Выход 0.41 г (38%), белый порошок, т. пл. 220–222 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH), 2195 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1697 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.51 (3H, с, 2- CH_3); 1.63 (3H, с, 2- CH_3); 2.18 (3H, с, ArCH_3); 2.43 (3H, с, SCH_3); 2.50–2.52 (1H, м, *цис*-H-6); 3.17–3.21 (1H, м, *транс*-H-6); 3.91 (1H, д, д, $^3J = 7.5$, $^3J = 1.8$, H-7); 5.86 (1H, д, $^3J = 10.9$, H-3); 6.18 (1H, д, $^3J = 10.9$, NH); 6.85 (2H, д, $^3J = 8.5$, H Ar); 6.88 (2H, д, $^3J = 8.5$, H Ar); 7.07 (2H, д, $^3J = 8.5$, H Ar); 7.10 (2H, д, $^3J = 8.5$, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (26), 329 $[\text{M}-\text{ArNH}_2]^+$ (52), 287 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{ArNH}_2]^+$ (100), 161 $[\text{ArN}=\text{CHMe}_2]^+$ (10). Найдено, %: C 65.90; H 5.81; N 9.78. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 66.17; H 5.78; N 9.65.

2,2-Диметил-3-[(4-метилфенил)амино]-5-оксо-7-(2-этоксифенил)-2,3,6,7-тетрагидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиридин-8-карбонитрил (3d). Выход 0.30 г (28%), бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 196–197 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290 (NH), 2195 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1675 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.42* (3H, т, $^3J = 6.9$, CH_2CH_3); 1.50** (0.6H, с, 2- CH_3); 1.53 (2.4H, с, 2- CH_3); 1.64 (2.4H, с, 2- CH_3); 1.66** (0.6H, с, 2- CH_3); 2.19 (2.4H, с, ArCH_3); 2.21** (0.6H, с, ArCH_3); 2.58 (0.8H, уш. псевдо-д, $^2J = 16.7$, *цис*-H-6); 2.73** (0.2H, д, д, $^2J = 16.5$, $^3J = 6.8$, *цис*-H-6); 2.84** (0.2H, д, д, $^2J = 16.5$, $^3J = 9.7$, *транс*-H-6); 3.00 (0.8H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 8.0$, *транс*-H-6); 4.04–4.14* (2H, м, CH_2CH_3); 4.19–4.26* (1H, м, H-7); 5.71** (0.2H, д, $^3J = 9.1$, H-3); 5.83 (0.8H, д, $^3J = 10.9$, H-3); 6.01–6.06* (1H, м, NH); 6.70–6.95* (6H, м, H Ar); 7.05 (0.8H, д, $^3J = 7.3$, H Ar); 7.14 (0.8H, д, д, $^3J = 7.3$, $^3J = 7.5$, H Ar); 7.24** (0.2H, д, $^3J = 7.2$, $^3J = 7.7$, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 472 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (8), 456 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (11), 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (6), 327 $[\text{M}-\text{ArNH}_2]^+$ (85), 299 (17), 285 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{ArNH}_2]^+$ (100), 179 $[\text{ArN}=\text{CHMe}_2+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$ (11). Найдено, %: C 69.00; H 6.31; N 10.02. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 69.26; H 6.28; N 9.69.

2,2-Диметил-3-[(4-метилфенил)амино]-5-оксо-7-(2-фурил)-2,3,6,7-тетрагидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиридин-8-карбонитрил (3e). Выход 0.26 г (27%), тёмно-бежевый порошок, т. пл. 229–231 °С (субл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH), 2195 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1695 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (3H, с, 2- CH_3); 1.61 (3H, с, 2- CH_3); 2.18 (3H, с, ArCH_3); 2.66 (1H, д, д, $^3J = 2.3$, $^2J = 16.8$, *цис*-H-6); 3.16–3.20 (1H, м, *транс*-H-6); 4.02–

* Наложение сигналов основных и минорных изомеров.

** Сигналы минорных изомеров. Соотношение минорных и основных изомеров в спектре соединения **3d** ~ 1:4.

4.04 (1H, м, Н-7); 5.82 (1H, д, $^3J = 10.9$, Н-3); 6.00 (1H, д, $^3J = 10.9$, NH); 6.12–6.13 (1H, м, Н-3' фурил); 6.26–6.27 (1H, м, Н-4' фурил); 6.84 (4H, д, д, $^3J = 8.2$, 4-МеС₆Н₄); 7.39–7.40 (1H, м, Н-5' фурил). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 [M+Na]⁺ (10), 380 [M+H]⁺ (17), 273 [M–ArNH₂]⁺ (26), 231 [M–CH₂CO–ArNH₂]⁺ (100). Найдено, %: С 66.10; Н 5.62; N 11.32. С₂₁Н₂₁Н₃О₂S. Вычислено, %: С 66.47; Н 5.58; N 11.07.

N-{4-[(2,2-Диметил-5-оксо-7-(2-фурил)-8-циано-2,3,6,7-тетрагидро-5H-тиазоло-[3,2-а]пиридин-3-ил)амино]фенил}ацетамид (**3f**). Выход 0.19 г (18%), бежевый порошок, т. пл. 223–225 °С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330 (NH), 2192 (C≡N), 1685 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (3H, с, 2-CH₃); 1.61 (3H, с, 2-CH₃); 1.98 (3H, с, СОСН₃); 2.58–2.68 (1H, м, *цис*-Н-6); 3.20 (1H, д, д, $^3J = 7.5$, $^2J = 16.8$, *транс*-Н-6); 4.08–4.10 (1H, м, Н-7); 5.87 (1H, д, $^3J = 10.8$, Н-3); 6.15–6.18 (2H, м, NHAr, Н-3' фурил); 6.32–6.33 (1H, м, Н-4' фурил); 6.87 (2H, д, $^3J = 8.3$, Н Ar); 7.26 (2H, д, $^3J = 8.3$, Н Ar); 7.48–7.49 (1H, м, Н-5' фурил); 9.58 (1H, с, AcNH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 423 [M+H]⁺ (100), 273 [M–ArNH₂]⁺ (25), 231 [M–CH₂CO–ArNH₂]⁺ (21). Найдено, %: С 62.30; Н 5.22; N 13.33. С₂₂Н₂₂Н₄О₃S. Вычислено, %: С 62.54; Н 5.25; N 13.26.

Получение тиазоло[3,2-а]пиридина (3b) из дисульфида 7. Смесь 0.973 г (1.88 ммоль) дисульфида **7**, полученного из тиолата **1a** по методике [7], 1.20 мл (13.2 ммоль) изобутирала, 0.420 г (3.92 ммоль) *n*-толуидина и 0.45 мл (4.10 ммоль) *N*-метилморфолина в 12 мл EtOH кипятят в колбе с обратным холодильником; через ~30 мин начинается выпадение осадка. Смесь кипятят ещё 4 ч, упаривают до 2/3 первоначального объёма и оставляют на 72 ч при 25 °С. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH, петролейным эфиром и получают идентичный полученному из тиолата **1a** тиазолопиридин **3b**, выход 0.434 г (56% в пересчёте на дисульфид **7**, 28% в пересчёте на тиолат **1a**).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Доценко, К. А. Фролов, С. Г. Кривоколыско, *XTC*, 689 (2012).
2. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Monatsh. Chem.*, **139**, 657 (2008).
3. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Monatsh. Chem.*, **139**, 271 (2008).
4. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Докл. АН*, **389**, 763 (2003).
5. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *Химия тиенопиридинов и родственных систем*, Наука, Москва, 2006, с. 174.
6. M. S. A. El-Gaby, A. G. Al-Sehemi, Y. A. Mohamed, Y. A. Ammar, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **181**, 631 (2006).
7. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Mendeleev Commun.*, **14**, 30 (2004).
8. В. Н. Нестеров, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. В. Доценко, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1029 (1997).
9. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1852 (1997).
10. В. В. Доценко, И. А. Лебедева, С. Г. Кривоколыско, М. В. Повстяной, В. М. Повстяной, Е. О. Костырко, *XTC*, 492 (2012).

Лаборатория "ХимЭкс",
Восточноукраинский национальный
университет им. Владимира Даля,
кв. Молодежный, 20-А, к. 7, Луганск 91034, Украина
e-mail: Victor_Dotsenko@bigmir.net

Поступило 5.09.2011