

*Памяти светлого человека,  
выдающегося ученого, мудрого учителя  
Ревы Сафаровича Сагитуллина  
посвящается*

**А. С. Фисюк\*, Ю. П. Богза, Н. В. Поендаев, Д. С. Гончаров**

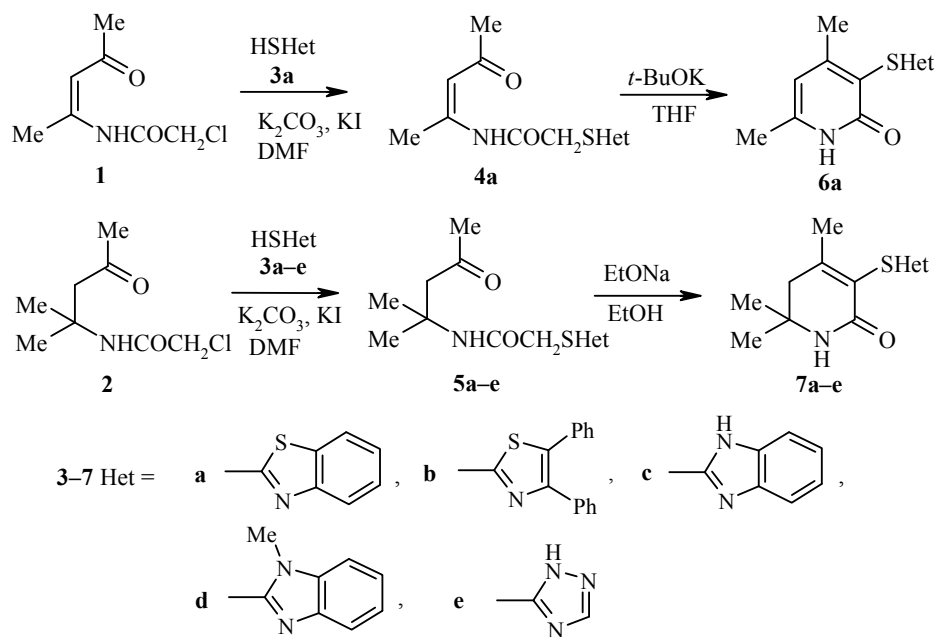
**СИНТЕЗ 3-S-ГЕТАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ  
И 5,6-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ**

Разработан метод получения 3-S-гетарилзамещённых пиридин-2(1H)-онов и 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов, основанный на катализируемой основаниями циклизации N-(3-оксоалкил)- и N-(3-оксоалкенил)амидов, содержащих в  $\alpha$ -положении по отношению к карбамоильной группе атом двухвалентной серы, связанный с гетероциклом.

**Ключевые слова:** 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны, N-(3-оксоалкенил)амиды, N-(3-оксоалкил)амиды, пиридин-2(1H)-оны, внутримолекулярная циклизация.

Ранее мы сообщали, что N-(3-оксоалкенил)- и N-(3-оксоалкил)амиды, содержащие в  $\alpha$ -карбамоильном положении подвижный атом водорода, способны к внутримолекулярному замыканию цикла по альдольному типу с образованием пиридин-2(1H)-онов [1] либо их гидрированных производных [2]. Для повышения кислотности в  $\alpha$ -карбамоильное положение вводили различные акцепторы, такие как пиридиновое ядро [3, 4], трифенилфосфониевая группа [5, 6], атом галогена [7], тозилный [8] и арильный [9] заместители. Стабилизировать карбанион, а, следовательно, повысить кислотность, можно введением атома двухвалентной серы. В нашем случае этого можно добиться нуклеофильным замещением атома галогена в N-(3-оксоалкенил)- и N-(3-оксоалкил)хлорацетамидах на тиогруппу. В то же время использование в синтезе тиофенола и меркаптанов не лишено неудобств, вызванных их неприятным запахом. Ввести двухвалентный атом серы в молекулу можно S-алкилированием циклических тиоамидов, тиокарбаматов либо тиомочевин. Эти соединения, как правило, являются кристаллическими и не обладают неприятным запахом. О возможности такого подхода мы сообщали ранее [10].

С целью изучения циклизации N-(3-оксоалкенил)- и N-(3-оксоалкил)амидов, содержащих атом двухвалентной серы в  $\alpha$ -карбамоильном положении, мы синтезировали соединения **4a**, **5a–e** реакцией хлорацетамидов **1**, **2**, полученных известными методами [1, 9] с тиопроизводными **3a–e**. Реакцию проводили в ДМФА при комнатной температуре в присутствии карбоната и иодида калия. Окончание реакции контролировали методом ТСХ. Выход соединений **4a** и **5a–e** составил 54–88% (табл. 1).



Было установлено, что циклизация соединений **5a,d** протекает уже при комнатной температуре в течение 2–3 ч при действии этилата натрия в этаноле и приводит к 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онам **7a,d** с выходом 80–90%. Циклизация соединений **5b,c,e** протекает медленнее, что делает необходимым проведение данной реакции при нагревании. Выход соединений **7b,c,e** составляет 57–73% (табл. 1). Необходимо отметить, что в аналогичных условиях циклизация соединения **4a** приводит к трудноразделимой смеси продуктов реакции, видимо, в результате протекания алкоголиза исходного соединения. Пиридин-2(1H)-он **6a** был получен с выходом 88% при проведении реакции в безводном ТГФ и использовании *трет*-бутилата калия в качестве основания.

В ИК спектрах соединений **6a** и **7a–e** отсутствуют полосы валентных колебаний карбонильной группы. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  подтверждают структуру соединений **6a** и **7a–e** (табл. 2 и 3).

Таким образом, нами разработан способ получения пиридин-2(1H)-онов и 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов, содержащих в положении С(3) атом двухвалентной серы, связанной с гетероциклом. Показано, что циклические тиомочевины и тиокарбаматы могут быть с успехом использованы с целью повышения кислотности  $\alpha$ -карбамоильного положения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Infracum FT-801. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записывали на приборе Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получали на приборе Agilent 5973N (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230–250 °С).

Характеристики и условия получения соединений 4–7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Время реакции, ч	Т. реак., °С	Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N				
<b>4a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>54.675</u> 4.88	<u>4.66</u> 4.61	<u>9.07</u> 9.14	72	25	142–143	78
<b>5a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>55.625</u> 5.87	<u>5.56</u> 5.63	<u>8.62</u> 8.69	30	25	71–72	80
<b>5b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>65.186</u> 5.06	<u>5.77</u> 5.70	<u>6.64</u> 6.60	30	25	175–176	88
<b>5c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>58.715</u> 8.99	<u>6.35</u> 6.27	<u>13.68</u> 13.76	72	25	175–176	54
<b>5d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>60.356</u> 0.16	<u>6.58</u> 6.63	<u>13.07</u> 13.16	72	25	97–98	64
<b>5e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>46.694</u> 6.86	<u>6.38</u> 6.29	<u>21.69</u> 21.86	30	25	75–76	62
<b>6a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	<u>58.435</u> 8.31	<u>4.25</u> 4.19	<u>9.62</u> 9.71	1	25	> 245	88
<b>7a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	<u>59.355</u> 9.18	<u>5.41</u> 5.30	<u>9.14</u> 9.20	2	25	180–181	79
<b>7b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	<u>67.826</u> 7.95	<u>5.34</u> 5.45	<u>6.95</u> 6.89	3	75–80	244–245	68
<b>7c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>62.536</u> 2.69	<u>5.88</u> 5.96	<u>14.51</u> 14.62	1	75–80	232–233	73
<b>7d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>63.926</u> 3.76	<u>6.42</u> 6.35	<u>13.86</u> 13.94	3	25	202–203	90
<b>7e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>50.545</u> 0.40	<u>5.81</u> 5.92	<u>23.34</u> 23.51	2	75–80	243–244	57

\* Растворитель: 70% этанол (соединения **4a**, **5a–d**), смесь этилацетат–петролейный эфир, 40:70 (соединение **5e**), этанол (соединение **6a**), 50% этанол (соединения **7a–e**).

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254, проявляли парами иода или УФ светом. Температуру плавления определяли на столике Кофлера.

Соединения **1** и **2** получены ацилированием соответствующих аминокетона [9] и енаминкетона [1] хлорангидридом монохлоруксусной кислоты. Исходные тиокарбаматы и тиомочевины, за исключением коммерчески доступного меркаптобензотиазола **3a**, получены по известным методикам: **3b** [11], **3c,d** [12], **3e** [13].

**2-(Гетарилсульфанил)-N-(1,1-диметил-3-оксобутил)ацетамиды 5a–e** (общая методика). Раствор 0.192 г (1.0 ммоль) хлорацетамида **2**, 1.0 ммоль соответствующего тиокарбамата или тиомочевины **3a–e**, 0.138 г (1.0 ммоль) безводного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 0.017 г (0.1 ммоль) KI в 2 мл абсолютного ДМФА перемешивают 30–72 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Затем реакцию массу разбавляют 10 мл воды, нейтрализуют 10% раствором HCl и отфильтровывают выпавший осадок. Соединения перекристаллизовывают из 70% этанола. Соединение **5e** перекристаллизовывают из смеси этилацетат–петролейный эфир, 40:70.

ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектры соединений 4–7

Соединение	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> *		Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д. (J, Гц)**
	(NH) C=O	N-C=O	
<b>4a</b>	(3330) 1680	1615	2.13 (3H, c, H-4); 2.37 (3H, d, <sup>4</sup> J = 1.0, =C-CH <sub>3</sub> ); 4.19 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 5.35–5.37 (1H, m, =CH); 7.27–7.46 (2H, m, Ar); 7.72–7.92 (2H, m, Ar); 12.84 (1H, уш. c, NH)
<b>5a</b>	(3270) 1710	1645	1.36 (6H, c, 1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.05 (3H, c, H-4); 2.94 (2H, c, CH <sub>3</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> ); 3.86 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 7.29–7.44 (2H, m, Ar); 7.73 (1H, уш. c, NH); 7.76–7.87 (2H, m, Ar)
<b>5b</b>	(3280) 1700	1650	1.36 (6H, c, 1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.04 (3H, c, H-4); 2.95 (2H, c, CH <sub>3</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> ); 3.57 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 7.19–7.67 (10H, m, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.96 (1H, уш. c, NH)
<b>5c</b>	(3270) 1710	1665	1.34 (6H, c, 1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.03 (3H, c, H-4); 2.95 (2H, c, CH <sub>3</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> ); 3.86 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 7.15–7.22 (2H, m, Ar); 7.43–7.50 (2H, m, Ar)
<b>5d</b>	(3300) 1710	1675	1.35 (6H, c, 1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.05 (3H, c, H-4); 2.95 (2H, c, CH <sub>3</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> ); 3.70 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 3.82 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 7.20–7.31 (2H, m, Ar); 7.56–7.63 (2H, m, Ar); 8.68 (1H, уш. c, NH)
<b>5e</b>	(3175) 1710	1665	1.36 (6H, c, 1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.08 (3H, c, H-4); 2.94 (2H, c, CH <sub>3</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> ); 3.68 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 7.48 (1H, c, CH триазолил); 8.18 (1H, уш. c, NH)
<b>6a</b>	(3150)	1615	2.25 (3H, c, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.36 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> ); 6.21 (1H, c, H-5); 7.27–7.47 (2H, m, Ar); 7.76–7.93 (2H, m, Ar); 12.12 (1H, уш. c, NH)
<b>7a</b>	(3190)	1655	1.37 (6H, c, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.28 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> ); 2.57 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.08 (1H, уш. c, NH); 7.23–7.43 (2H, m, Ar); 7.67–7.91 (2H, m, Ar)
<b>7b</b>	(3145)	1650	1.26 (6H, c, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.16 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> ); 2.46 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.11–7.52 (10H, m, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.63 (1H, уш. c, NH)
<b>7c</b>	(3255)	1650	1.30 (6H, c, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.27 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> ); 2.62 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.10–7.19 (2H, m, Ar); 7.37–7.48 (2H, m, Ar); 7.56 (1H, уш. c, NH)
<b>7d</b>	(3175)	1650	1.26 (6H, c, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.30 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> ); 2.48 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.87 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 5.93 (1H, уш. c, NH); 7.14–7.27 (2H, m, Ar); 7.58–7.62 (2H, m, Ar)
<b>7e</b>	(3130)	1640	1.22 (6H, c, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.08 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> ); 2.44 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.57 (1H, c, CH триазолил); 8.28 (1H, уш. c, NH)

\* ИК спектры регистрировали в таблетке KBr (соединения **4a**, **5a,b,d,e**, **6a** и **7a,b,d,e**) и CHCl<sub>3</sub> (соединения **5c** и **7c**).\*\* Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали в CDCl<sub>3</sub> (соединения **4a**, **5a,b,d,e** и **7a,b**), CD<sub>3</sub>OD (соединения **5c** и **7c**) и DMSO-d<sub>6</sub> (соединения **6a**, **7d,e**).

Спектры ЯМР <sup>13</sup>C и масс-спектры соединений 4–7

Соединение	Спектры ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м. д. (J, Гц)*	Масс-спектр, m/z [M] <sup>+</sup>
<b>4a</b>	21.76 (1-CH <sub>3</sub> ); 30.46 (C-4); 37.84 (CH <sub>2</sub> ); 106.61 (C-2); 121.01, 121.86, 124.43, 126.00, 135.65, 152.77 (Ar); 154.03 (C-1); 164.16 (C-S бензотриазолил); 167.28 (NCO); 199.39 (C=O)	–
<b>5a</b>	27.15 (1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 31.51 (C-4); 36.99 (CH <sub>2</sub> -S); 50.81 (C-2); 52.23 (C-1); 121.19, 121.24, 124.71, 126.33, 135.43, 152.27 (Ar); 160.98 (C-S бензотриазолил); 167.61 (NCO); 207.30 (C-3)	322
<b>5b</b>	27.08 (1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 31.56 (C-4); 37.97 (CH <sub>2</sub> -S); 50.95 (C-2); 52.46 (C-1); 127.66, 128.43, 139.85 (2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 169.61 (NCO); 208.41 (C-3)	–
<b>5c</b>	27.51 (1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 31.67 (C-4); 37.04 (CH <sub>2</sub> -S); 51.67 (C-2); 53.56 (C-1); 123.57 (Ar); 151.29 (C-S бензимидазолил); 170.37 (NCO); 209.78 (C-3)	305
<b>5d</b>	26.97 (1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 30.13 (N-CH <sub>3</sub> ); 31.48 (C-4); 35.76 (CH <sub>2</sub> -S); 50.89 (C-2); 52.04 (C-1); 108.66, 117.71, 122.18, 136.76, 142.44 (Ar); 152.18 (C-S бензимидазолил); 168.40 (NCO); 207.31 (C-3)	319
<b>5e</b>	27.12 (1-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 31.64 (C-4); 36.24 (CH <sub>2</sub> -S); 50.75 (C-2); 52.52 (C-1); 120.00 (CH триазолил); 156.90 (C-S триазолил); 168.77 (NCO); 208.06 (C-3)	256
<b>6a</b>	18.58 (6-CH <sub>3</sub> ); 21.38 (4-CH <sub>3</sub> ); 107.89 (C-5); 113.72 (C-3); 121.04, 121.59, 124.05, 126.21, 134.71 (Ar); 148.79 (C-6); 153.87 (C-4); 160.16 (C-S бензотриазолил); 161.34 (Ar); 169.74 (C-2)	288
<b>7a</b>	23.73 (4-CH <sub>3</sub> ); 29.05 (6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 45.48 (C-5); 50.67 (C-6); 120.72 (C-3); 121.08, 121.82, 124.08, 125.93, 135.45 (Ar); 153.72 (C-4); 161.59 (C-S бензотриазолил); 162.74 (Ar); 167.62 (C-2)	304
<b>7b</b>	23.04 (4-CH <sub>3</sub> ); 28.16 (6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 44.68 (C-5); 49.93 (C-6); 120.25 (C-3); 126.34, 126.72, 127.81, 127.96, 128.06, 128.65, 130.91, 134.99, 136.92, 140.11 (Ar); 156.33 (C-4); 162.57 (C-2)	–
<b>7c</b>	22.41 (4-CH <sub>3</sub> ); 27.40 (6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 44.57 (C-5); 50.12 (C-6); 118.11 (C-3); 121.86 (Ar); 149.79 (C-4); 161.98 (C-S бензимидазолил); 163.86 (C-2)	287
<b>7d</b>	23.61 (4-CH <sub>3</sub> ); 28.71 (6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 30.71 (N-CH <sub>3</sub> ); 45.30 (C-5); 50.59 (C-6); 108.86, 118.94 (Ar); 120.57 (C-3); 121.58, 121.98, 136.43, 143.42 (Ar); 149.92 (C-4); 157.50 (бензимидазолил); 163.24 (C-2)	301
<b>7e</b>	23.08 (4-CH <sub>3</sub> ); 28.30 (6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 44.63 (C-5); 49.89 (C-6); 109.56 (C-3); 144.34 (CH триазолил); 156.92 (C-S триазолил); 162.33 (C-2)	238

\* Спектры ЯМР <sup>13</sup>C регистрировали в CDCl<sub>3</sub> (соединения **4a**, **5a**, **b**, **d**, **e** и **7a**, **b**), CD<sub>3</sub>OD (соединения **5c** и **7c**) и ДМСO-d<sub>6</sub> (соединения **6a**, **7d**, **e**).

**2-(1,3-Бензотиазол-2-илсульфанил)-N-(1-метил-3-оксобут-1-ен-1-ил)ацетамид (4a)** получают аналогично соединениям **5a–e**.

**3-(1,3-Бензотиазол-2-илсульфанил)-4,6-диметилпиридин-2(1H)-он (6a)**. К раствору 0.306 г (1.0 ммоль) ацетамида **4a** в 5 мл безводного ТГФ при охлаждении льдом и перемешивании добавляют 0.170 г (1.5 ммоль) *трет*-бутилата калия. Перемешивают 10–15 мин, затем охлаждение убирают и продолжают перемешивание 1 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Растворитель упаривают в вакууме, к реакционной массе добавляют воду, нейтрализуют 10% раствором HCl и отфильтровывают выпавший осадок. Соединение перекристаллизовывают из этанола.

**3-(Гетарилсульфанил)-4,6,6-триметил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны 7a–e** (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения **5a–e** в 3 мл абсолютного этанола по каплям при перемешивании добавляют раствор этилата натрия, приготовленного растворением 1 ммоль натрия в 3 мл абсолютного этанола. Реакционную массу перемешивают 2–3 ч при комнатной температуре (**7a,d**) или кипятят 1–3 ч (**7b,c,e**), затем нейтрализуют 10% раствором HCl. Растворитель упаривают в вакууме, остаток промывают 10 мл воды и отфильтровывают. Соединения перекристаллизовывают из 50% этанола.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. С. Гончаров, А. С. Костюченко, А. С. Фисюк, *XTC*, 1005 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 793 (2009)].
2. A. S. Fisyuk, N. V. Poendaev, in: *Targets in Heterocyclic Systems*, D. Spinelli, O. A. Attanasi (Eds.), Societa Chimica Italiana, 2001, vol. 5, p. 271.
3. A. S. Fisyuk, N. V. Poendaev, Y. G. Bundel', *Mendeleev Commun.*, 12 (1998).
4. А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев, *XTC*, 1033 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 891 (2003)].
5. A. S. Fisyuk, N. V. Poendaev, *Molecules*, 124 (2002).
6. А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 281 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 258 (1998)].
7. A. S. Fisyuk, N. V. Poendaev, *Molecules*, 119 (2002).
8. А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев, *XTC*, 1037 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 895 (2003)].
9. A. S. Fisyuk, M. A. Vorontsova, R. S. Sagitullin, *Mendeleev Commun.*, 249 (1993).
10. А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев, А. Ю. Муканов, *3 Всероссийский симпозиум по органической химии*, Ярославль, 2001, с. 105.
11. J. Perregaard, I. Thomsen, S.-O. Lawesson, *Acta Chem. Scand.*, **B29**, 599 (1975).
12. А. В. Ельцов, К. М. Кривожейко, М. Б. Колесова, *ЖОрХ*, **3**, 1518 (1967).
13. *Синтезы органических препаратов*, Мир, Москва, 1964, сб. 12, с. 145.

Омский государственный университет  
им. Ф. М. Достоевского, Омск 644077, Россия  
e-mail: fis@orgchem.univer.omsk.su

Поступило 27.04.2010