

В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега^a

ПРОСТОЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ ПУТЬ
К ПИРИДО[2,1-*b*][1,3]ТИАЗИНАМ

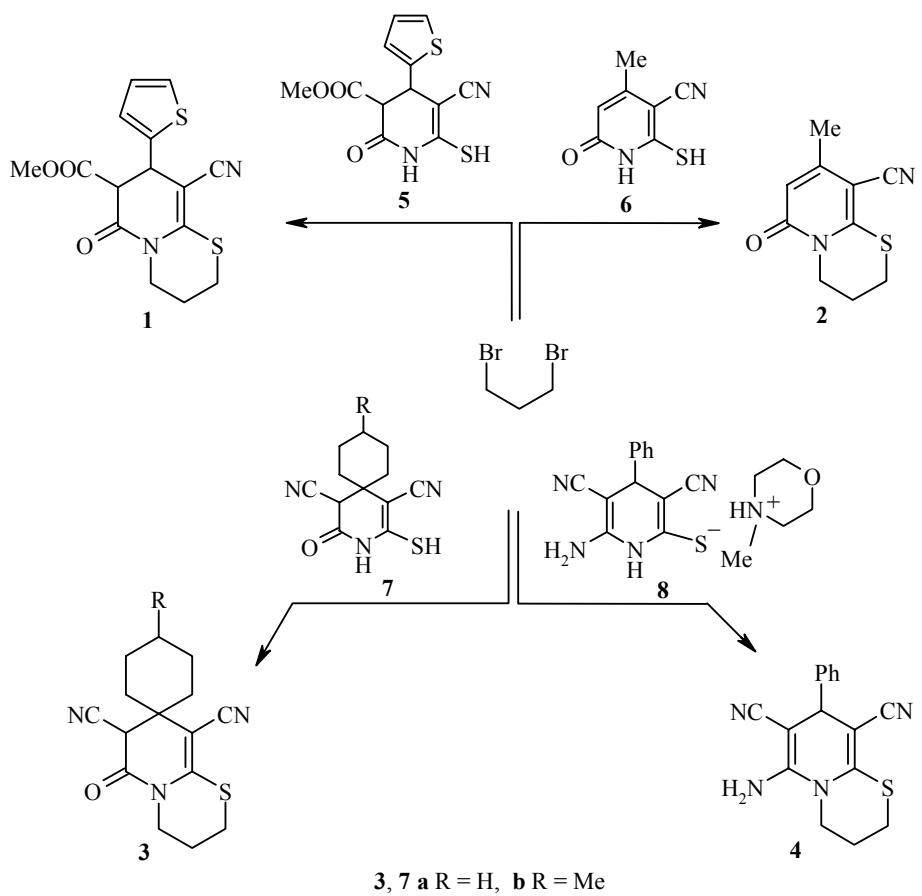
Взаимодействием частично гидрированных пиридин-2-тиолов с 1,3-дибромпропаном синтезированы замещенные пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазины. Строение 6-оксо-7,9-дициано-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-спироциклогексан-1',8-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазина доказано методом РСА.

Ключевые слова: 1,3-дибромпропан, пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазины, частично гидрированные пиридин-2-тиолы, алкилирование, РСА.

Известные методы синтеза замещенных пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазинов основаны на взаимодействии пиридин-2-тиола с β -бромуаргонаевой кислотой [1], тетрагидропиридин-2-тиона с бензилиденмалононитрилом [2], 3,4-дигидропиридин-2(1Н)-тиона с эпихлоргидрином [3] и ацилировании 3,4-дигидропиридин-2(1Н)-тиона хлорангидридом коричной кислоты [4].

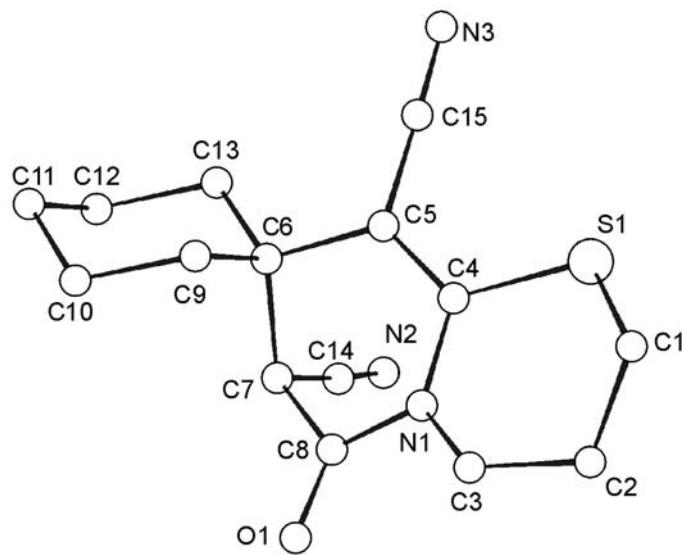
В данной работе найден простой и эффективный путь получения ранее неизвестных замещенных частично гидрированных пиридо[2,1-*b*][1,3]-тиазинов **1–4**, состоящий в региоселективном алкилировании пиридин-2-тиолов **5–7** и пиридин-2-тиолата **8** в ДМФА 1,3-дибромпропаном в присутствии водного раствора KOH.

Для установления региоселективности алкилирования пиридин-2-тиолов **5–8** 1,3-дибромпропаном строение соединения **3a** было изучено с помощью РСА. Установлено, что в кристалле данного соединения имеются две симметрически независимые молекулы **A** и **B**. Их основные геометрические параметры приведены в табл. 1, общий вид этих молекул показан на рис. 1 и 2. Длины связей и валентные углы в молекулах **3a(A)** и **3a(B)** практически совпадают. В частности, атом N₍₁₎ в обеих молекулах имеет плоскотригональную конфигурацию связей: сумма валентных углов при этом атоме составляет 359.0(6) $^{\circ}$ в **3a(A)** и 359.9(6) $^{\circ}$ в **3a(B)**. В обеих молекулах связи N₍₁₎—C₍₄₎ и N₍₁₎—C₍₈₎ в результате $n(N_{(1)})-\pi(C_{(4)}=C_{(5)})-$ и $n(N_{(1)})-\pi(C_{(8)}=O_{(1)})$ -сопряжения заметно укорочены по сравнению со значением 1.45 Å, характерным для чисто одинарных связей N(sp²)—C(sp²) [5]. В то же время конформация этих молекул кардинально различается, о чем свидетельствуют как эндоциклические торсионные углы (табл. 2), так и модифицированные параметры Кремера–Попла *S*, θ и ψ [6]. Так, если в молекуле **A** гетероцикл S₍₁₎N₍₁₎C_(1–4) имеет конформацию *кресла* (*S* = 0.99, θ = 12.2 $^{\circ}$, ψ = 8.8 $^{\circ}$), то в молекуле **B** этот гетероцикл имеет конформацию *твист-ванни* (*S* = 0.82, θ = 65.0 $^{\circ}$, ψ = 10.0 $^{\circ}$). Центральный цикл N₍₁₎C_(4–8)

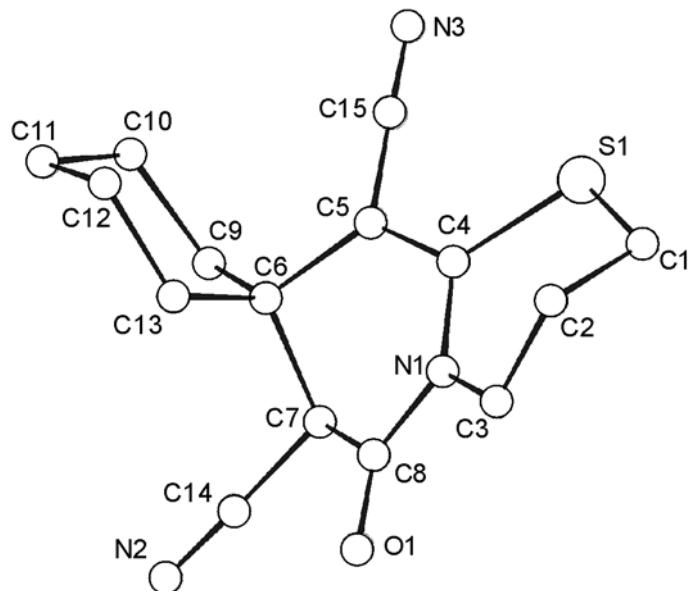


в молекуле **А** имеет конформацию, близкую к *полуванне* ($S = 0.71$, $\theta = 53.2^\circ$, $\psi = 24.2^\circ$), а в молекуле **Б** – промежуточную между *полуванной* и *полукреслом* ($S = 0.77$, $\theta = 64.8^\circ$, $\psi = 15.7^\circ$). Более того, существенно различается и расположение экзоциклических заместителей. Так, если в молекуле **Б** группы $\text{C}_{(8)}=\text{O}_{(1)}$ и $\text{C}_{(7)}-\text{C}_{(14)}\equiv\text{N}_{(2)}$ находятся в *цис*-ориентации относительно связи $\text{C}_{(7)}-\text{C}_{(8)}$ (торсионный угол $\text{O}_{(1)}-\text{C}_{(8)}-\text{C}_{(7)}-\text{C}_{(14)} 9.1^\circ$), то в молекуле **А** торсионный угол $\text{O}_{(1)}-\text{C}_{(8)}-\text{C}_{(7)}-\text{C}_{(14)}$ составляет -104.6° . Лишь циклогексановое кольцо в обеих независимых молекулах имеет одинаковую конформацию *кресла*, однако и его ориентация относительно бициклической системы $\text{S}_{(1)}\text{N}_{(1)}\text{C}_{(1-8)}$ в молекулах **А** и **Б** существенно различается: в молекуле **А** циклогексановый "уголок" $\text{C}_{(10)}\text{C}_{(11)}\text{C}_{(12)}$ повернут в сторону заместителя $\text{C}_{(5)}-\text{C}_{(15)}\equiv\text{N}_{(3)}$, а в молекуле **Б** – в противоположную.

Таким образом, в результате проведенного нами РСА обнаружено, что в кристалле соединения **За** зафиксировано одновременное присутствие двух изомеров, существенно различающихся по своей конформации, что является отнюдь не частым примером в современной кристаллографии.



Puc. 1. Общий вид молекулы **3а** (**А**) с нумерацией атомов
(атомы Н не показаны)



Puc. 2. Общий вид молекулы **3а** (**Б**) с нумерацией атомов
(атомы Н не показаны)

Таблица 1

**Основные длины связей (*d*) и валентные углы (ω)
в двух симметрически независимых молекулах А и Б соединения За**

| Связь | <i>d</i> , Å | | Угол | ω , град. | |
|------------------------------------|--------------|----------|--|------------------|----------|
| | А | Б | | А | Б |
| S ₍₁₎ —C ₍₁₎ | 1.809(4) | 1.815(4) | C ₍₁₎ —S ₍₁₎ —C ₍₄₎ | 102.6(2) | 102.9(2) |
| S ₍₁₎ —C ₍₄₎ | 1.759(3) | 1.761(3) | C ₍₃₎ —N ₍₁₎ —C ₍₄₎ | 121.2(2) | 123.4(2) |
| C ₍₁₎ —C ₍₂₎ | 1.506(5) | 1.507(6) | S ₍₁₎ —C ₍₁₎ —C ₍₂₎ | 112.0(2) | 112.0(3) |
| C ₍₂₎ —C ₍₃₎ | 1.490(5) | 1.493(5) | C ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₃₎ | 112.6(3) | 111.6(4) |
| N ₍₁₎ —C ₍₃₎ | 1.481(4) | 1.485(4) | N ₍₁₎ —C ₍₃₎ —C ₍₂₎ | 113.8(3) | 113.7(3) |
| N ₍₁₎ —C ₍₄₎ | 1.406(3) | 1.405(4) | S ₍₁₎ —C ₍₄₎ —N ₍₁₎ | 119.0(2) | 119.8(2) |
| N ₍₁₎ —C ₍₈₎ | 1.379(4) | 1.371(4) | C ₍₄₎ —N ₍₁₎ —C ₍₈₎ | 120.3(2) | 120.2(2) |
| C ₍₄₎ —C ₍₅₎ | 1.348(4) | 1.344(4) | N ₍₁₎ —C ₍₄₎ —C ₍₅₎ | 121.1(2) | 120.4(2) |
| C ₍₅₎ —C ₍₆₎ | 1.529(4) | 1.534(4) | C ₍₄₎ —C ₍₅₎ —C ₍₆₎ | 121.0(2) | 121.2(2) |
| C ₍₆₎ —C ₍₇₎ | 1.556(4) | 1.562(4) | C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —C ₍₇₎ | 104.5(2) | 102.6(2) |
| C ₍₇₎ —C ₍₈₎ | 1.539(4) | 1.526(4) | C ₍₆₎ —C ₍₇₎ —C ₍₈₎ | 109.6(2) | 109.7(2) |
| | | | N ₍₁₎ —C ₍₈₎ —C ₍₇₎ | 115.9(2) | 115.2(2) |

Таблица 2

Основные эндоциклические торсионные углы (τ) в двух симметрически независимых молекулах А и Б соединения За

| Угол | τ , град | | Угол | τ , град | |
|--|---------------|-------|--|---------------|-------|
| | А | Б | | А | Б |
| S ₍₁₎ —C ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₃₎ | -60.1 | 64.4 | N ₍₁₎ —C ₍₄₎ —C ₍₅₎ —C ₍₆₎ | -0.9 | -28.1 |
| C ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₃₎ —N ₍₁₎ | 59.9 | -57.7 | C ₍₄₎ —C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —C ₍₇₎ | -37.2 | -37.7 |
| C ₍₂₎ —C ₍₃₎ —N ₍₁₎ —C ₍₄₎ | -47.8 | 7.5 | C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —C ₍₇₎ —C ₍₈₎ | 57.1 | 59.5 |
| C ₍₃₎ —N ₍₁₎ —C ₍₄₎ —S ₍₁₎ | 36.6 | 31.5 | C ₍₆₎ —C ₍₇₎ —C ₍₈₎ —N ₍₁₎ | -44.8 | -46.4 |
| N ₍₁₎ —C ₍₄₎ —S ₍₁₎ —C ₍₁₎ | -32.0 | -20.2 | C ₍₇₎ —C ₍₈₎ —N ₍₁₎ —C ₍₄₎ | 5.1 | 3.3 |
| C ₍₄₎ —S ₍₁₎ —C ₍₁₎ —C ₍₂₎ | 43.3 | -24.9 | C ₍₈₎ —N ₍₁₎ —C ₍₄₎ —C ₍₅₎ | 19.7 | 23.2 |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Монокристалл соединения За был предварительно обкатан до сферической формы с диаметром 0.38 мм. РСА проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf–Nonius CAD-4 (MoK α -излучение, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$, отношение скоростей сканирования $2\theta/\omega = 1.2$, $\theta_{\max} = 25^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 19$, $-13 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 16$). Всего было собрано 5152 отражения, из которых 4811 являются симметрически независимыми ($R_{\text{int}} = 0.020$). Кристаллы соединения За триклинические, $a = 9.372(3)$,

$b = 11.758(3)$, $c = 13.892(4)$ Å, $\alpha = 76.78(2)$, $\beta = 86.06(2)$, $\gamma = 74.26(2)^\circ$, $V = 1434.5(7)$ Å³, $M = 287.38$, $Z = 4$ (две независимые молекулы), $d_{\text{выч}} = 1.33$ г/см³, $\mu = 2.14$ см⁻¹, $F(000) = 320.3$, пространственная группа группа $P\bar{1}$, (N 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [7]. В уточнении использовано 3142 отражения с $I > 3(I)$ (361 уточняемый параметр, число отражений на параметр 8.7). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [8]. При уточнении использована весовая схема Чебышева [9] с пятью параметрами: 1.35, 1.53, 1.34, 0.48 и 0.28. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.047$ и $R_w = 0.049$, GOOF = 1.155. Координаты неводородных атомов могут быть получены у авторов.

ИК спектры синтезированных соединений записывали на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборах Bruker WM-250 (250 МГц) (для соединения 3a), Gemini-200 (200 МГц) (для соединений 2, 4), Bruker DRx500 (500 МГц) (для соединений 1, 5) и Bruker WP-100 SY (100 МГц) (для соединения 3b) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт Me₄Si. Масс-спектры снимали на спектрометре Kratos MS-890 (70 эВ). Температуры плавления определяли на блоке Коффлера. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, ацетон–гексан 3:5, проявители – пары иода и УФ облучение).

Получение соединений 1–4 (общая методика). К перемешиваемому раствору 10 ммоль соответствующего пиридинтиола 5–8 в 10 мл ДМФА при 20 °C прибавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и 1.02 мл (10 ммоль) 1,3-дибромпропана и оставляют на 1 сут. Затем к реакционной смеси вновь прибавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, перемешивают 2 ч и разбавляют 10 мл H₂O. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 40% водным этанолом. Получают соединения 1–4, которые перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты.

7-Метоксикарбонил-6-оксо-8-(2-тиенил)-9-циано-3,4,6,7-тетрагидро-2Н,8Н-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин (1). Выход 2.4 г (72%), т. пл. 159–160 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1718 (C=O), 2203 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.34 (1H, д, д, *J* = 1.4 и *J* = 4.3, H-5 тиенил); 6.96 (2H, м, H-4 и H-3 тиенил); 4.43 (1H, д, *J* = 6.2, H-7); 3.98 (1H, д, *J* = 6.2, H-8); 3.93 (2H, т, *J* = 6.2, NCH₂); 3.71 (3H, с, CH₃); 3.19 (2H, м, SCH₂); 2.14 (2H, м, CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 334 [M]⁺ (9), 277 (11), 276 (18), 275 (100). Найдено, %: C 53.70; H 4.01; N 8.47. C₁₅H₁₄N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 53.87; H 4.22; N 8.38.

8-Метил-6-оксо-9-циано-2,3,4,6,7-тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин (2). Выход 1.73 г (84%), т. пл. 224–225 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2214 (C≡N), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.03 (1H, с, H-7); 3.98 (2H, т, *J* = 5.5, NCH₂); 3.25 (2H, т, *J* = 6.3, SCH₂); 2.20 (5H, м, CH₃ и CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 206 [M]⁺ (100), 205 (17), 191 (48), 178 (24), 173 (20), 150 (23). Найдено, %: C 58.03; H 5.12; N 13.40. C₁₀H₁₀N₂OS. Вычислено, %: C 58.23; H 4.89; N 13.58.

6-Оксо-7,9-дициано-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-спироциклогексан-1',8-пиридо[2,1-*b*]-[1,3]тиазин (3a). Выход 1.98 г (69%), т. пл. 144–146 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2247 (C₍₇₎=C≡N), 2200 (C≡N), 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.58 (1H, с, H-7); 3.71–3.96 (2H, м, NCH₂); 2.14 (2H, т, *J* = 5.1, SCH₂); 1.28–1.90 (12H, м, (CH₂)₆). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 287 [M]⁺ (79), 272 (8), 258 (26), 244 (98), 231 (100), 206 (27), 179 (38), 56 (48). Найдено, %: C 62.50; H 6.16; N 14.52. C₁₅H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 62.69; H 5.96; N 14.62.

6-Оксо-7,9-дициано-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-спиро(4'-метилициклогексан)-1',8-пиридо[2,1-*b*]-[1,3]тиазин (3b). Выход 2.08 г (69%), т. пл. 152–164 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2246 (C₍₇₎=C≡N), 2208 (C≡N), 1678 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.71 (1H, с, H-7); 3.94 и 3.68 (по 1H, оба т, *J* = 6.3, NCH₂); 3.13 и 3.07 (по 1H, оба т, *J* = 6.5, SCH₂); 2.11 (2H, т, *J* = 5.8, CH₂); 1.88–1.15 (9H, м, CH и (CH₂)₄); 0.91 (3H, д, *J* = 4.7, CH₃). Найдено, %: C 63.60; H 6.28; N 14.07. C₁₆H₁₉N₃OS. Вычислено, %: C 63.76; H 6.35; N 13.94.

6-Амино-7,9-дициано-8-фенил-3,4-дигидро-2Н,8Н-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин (4). Выход 2.21 г (75%), т. пл. 216–218 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3182, 3308, 3455 (NH₂), 2202 (C≡N), 1647 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.02–7.40 (5H, м, C₆H₅); 6.05 (2H, уш, с, NH₂); 4.04 (1H, с, H-8); 3.93 и 3.49 (по 1H, оба м, NCH₂); 2.98 (2H, т, *J* = 5.0, SCH₂); 2.29 и 2.10 (по 1H, оба м, CH₂). Найдено, %: C 64.99; H 5.02; N 18.87. C₁₆H₁₄N₄S. Вычислено, %: C 65.28; H 4.79; N 19.03.

6-Меркапто-3-метоксикарбонил-4-(2-тиенил)-5-циано-3,4-дигидропиридин-2(1Н)-он (5) получают по методике [10]. Выход 2.35 г (80%), т. пл. 158–160 °C (из EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3345 (N—H), 2202 (C≡N), 1742 (C=O), 1685 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.70 (1H, уш. с, NH); 7.34 (1H, д, д, *J*=1.4 и *J*=4.3, H-5 тиенил); 6.93 (1H, м, H-4 тиенил); 6.87 (1H, м, H-3 тиенил); 4.20 (1H, д, *J*=6.15, H-3); 3.62 (3H, с, CH₃); 3.58 (1H, уш. с, SH); 3.52 (1H, д, *J*=6.15, H-4). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 296 [M+2]⁺ (5), 295 [M+1]⁺ (9), 294 [M]⁺ (35), 267 (48), 235 (100), 195 (63), 137 (47), 100 (72), 58 (60). Найдено, %: C 49.12; H 3.15; N 9.64. C₁₂H₁₀N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 48.97; H 3.42; N 9.52.

6-Меркапто-4-метил-5-цианопиридин-2(1Н)-он (6) охарактеризован в работе [11], **6-меркапто-3,5-дициано-3,4-дигидроспиро(циклогексан-1',4-пиридин)-2(1Н)-он (7а)** и **6-меркапто-3,5-дициано-3,4-дигидроспиро(4'-метилциклогексан-1',4-пиридин)-2(1Н)-он (7б)** – [12] и **6-амино-4-фенил-3,5-дициано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат-N-метилморфолиния (8)** – [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. M. El-Khawaga, G. M. El-Naggar, K. M. Hassan, A. M. K. El-Dean, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **44**, 207 (1989).
2. N. A. Ismail, S. M. Eldin, F. A. Attaby, M. B. A. Abo-Abdou, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, **35**, 165 (1992).
3. А. Краузе, Р. Верхе, Г. Дубурс, *XTC*, 139 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 129 (1994)].
4. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *XTC*, 856 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 761 (2002)].
5. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta Crystallogr.*, **B32**, 3216 (1976).
6. Н. С. Зефиров, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111 (1980).
7. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS*. Issue10, Chemical Crystallography Laboratory, Univ. Oxford, 1996.
8. A. C. T. North, D. C. Phillips, F. Scott, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr.*, **A24**, 351 (1968).
9. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).
10. С. Г. Кривокольско, В. Д. Дяченко, В. Н. Несторов, Ю. А. Шаранин, Ю. Т. Стручков, *ЖОрХ*, **35**, 966 (1999).
11. В. Д. Дяченко, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестopalов, Л. А. Родиновская, А. В. Туров, В. П. Литвинов, В. К. Промоненков, *ЖОХ*, **60**, 2384 (1990).
12. В. Д. Дяченко, А. Е. Митрошин, В. П. Литвинов, *XTC*, 1235 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 1058 (1996)].
13. С. Г. Кривокольско, В. Д. Дяченко, *Укр. хим. журн.*, **62**, 61 (1996).

Луганский национальный педагогический
университет им. Тараса Шевченко,
Луганск 91011, Украина
e-mail: dvd_lug@online.lg.ua

Поступило 05.12.2006

^aИнститут органической химии НАН Украины,
Киев 02094