

В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, **В. П. Литвинов^а**, А. Н. Чернега^б

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИКЕТЕНА С ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДОМ:
УДОБНЫЙ И РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИН-4-(1H)-ОНА**

Взаимодействием дикетена с цианотиоацетамидом в сухом диоксане в присутствии триэтиламина получен 6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат триэтиламония. Региоселективное S-алкилирование последнего является удобным способом получения замещенных пиридин-4(1H)-онов, а также производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина и тиено[2,3-*b*]пиридина. Под действием 2-амино-1,1,3-трицианопропена упомянутый тиолат превращается в производное новой гетероциклической системы – 5H-пиридо[2',3':4,5]-тиопирано[2,3-*b*]пиридина, а при обработке иодом образуется продукт окисления – соответствующий бис(пиридин-2-ил)дисульфид. Строение изопропилового эфира (6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)тиоуксусной кислоты подтверждено методом РСА.

Ключевые слова: дикетен, пиридин-4(1H)-оны, 5H-пиридо[2',3':4,5]тиопирано[2,3-*b*]пиридины, тиазоло[3,2-*a*]пиридины, тиено[2,3-*b*]пиридины, цианотиоацетамид, S-алкилирование, РСА, циклизация по Торпу–Циглер, циклоконденсация.

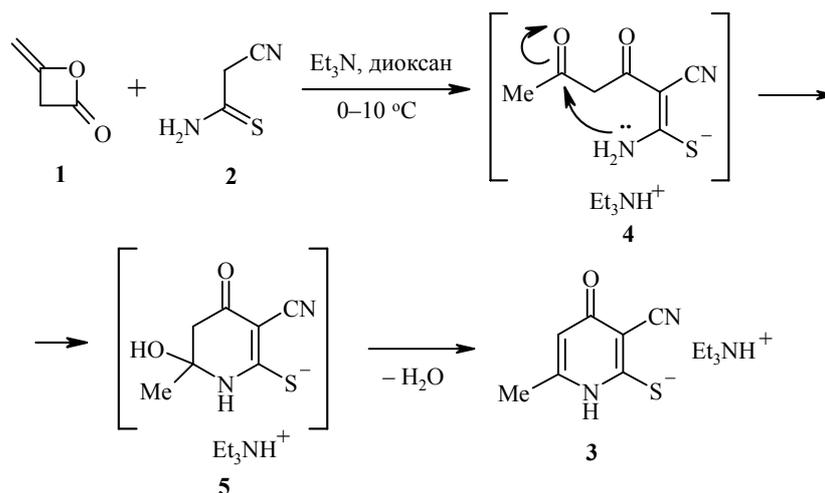
Благодаря своей исключительно высокой химической активности, дикетен **1** зарекомендовал себя как разноплановый и эффективный реагент в химии гетероциклических соединений [1, 2]. В последние годы дикетен успешно использовался для получения производных таких гетероциклических систем, как циклопропанспиро-β-лактоны [3], бензофураны [4], пиразолидины [5], пиридо[2,3-*d*]пиримидины [6], конденсированные аналоги изохинолина [7]. В этой связи особый интерес представляют реакции дикетена с метиленактивными реагентами – кислотой Мельдрума [8, 9], малононитрилом и цианоуксусным эфиром [10], ацетоуксусным эфиром [11], диэтиловым эфиром 3-кетоглutarовой кислоты [12], диэтилмалонатом [13], производными 2-нитрометилимидазола [14], – поскольку в этих случаях процесс C-ацетоацетилирования обычно сопровождается дальнейшей циклизацией первоначально образующихся линейных интермедиатов [1]. На этом основании реакции такого типа могут рассматриваться в качестве препаративно-легкого и доступного общего способа получения разнообразных функционально замещенных производных пирана и пиридина.

На протяжении нескольких последних лет наши интересы были связаны с химией цианотиоацетамида **2**. С тех пор, как этот реагент был впервые описан Ховардом и сотрудниками в середине 50-х гг. прошлого века [15, 16], он привлек внимание многих исследователей и зарекомендовал себя в качестве легкодоступного, удобного реагента и нашел широкое применение в гетероциклическом синтезе [17–20].

Цианотиоацетамид **2** имеет три нуклеофильных центра, которые

потенциально могут подвергаться первоначальной атаке молекулой дикетена: атом углерода метиленовой группы, а также N- и S-атомы тиаамидной группы. В целом, в условиях реакции циклоконденсации или циклоприсоединения тиаамид **2** может вести себя как C,N-, C,S- или S,N-бинуклеофил [17–20]. В развитие наших исследований синтетического потенциала цианотиаоацетамида **2**, мы решили изучить его взаимодействие с дикетеном, а также строение и превращения продуктов реакции.

Схема 1



Установлено, что дикетен бурно реагирует с тиаамидом **2** (в молярном соотношении 1:1) в присутствии избытка триэтиламина в сухом диоксане при охлаждении с образованием 6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолата триэтиламмония (**3**) с выходом 46%. Мы предположили, что невысокий выход тиолата **3** обусловлен неизбежным побочным процессом – промотируемым Et_3N разложением дикетена водой, которая элиминирована в ходе реакции. Таким образом, около половины от общего количества дикетена теряется в виде ацетона и CO_2 в результате разложения нестабильного продукта гидролиза – ацетоуксусной кислоты. Выход целевого тиолата **3** удалось повысить до 80% проведением реакции дикетена и тиаамида **2** в молярном соотношении 2:1. Образование тиолата **3** может быть объяснено с помощью механизма, приведенного на схеме 1. Очевидно, на первой стадии каскадного процесса атака молекулы дикетена протекает высокоселективно по атому углерода метиленовой группы с образованием, как и в рассмотренных выше случаях [1, 8–14], исключительно продукта C-ацетоацетилирования **4**. Аддукт **4** незамедлительно циклизуется с образованием интермедиата **5**. Последний, в свою очередь, теряет молекулу воды, превращаясь в конечный тиолат **3**. Следует подчеркнуть, что тиолат **3** является единственным изолируемым продуктом реакции, что в совокупности с высоким выходом позволяет рассматривать данный процесс как высокорегіоселективный.

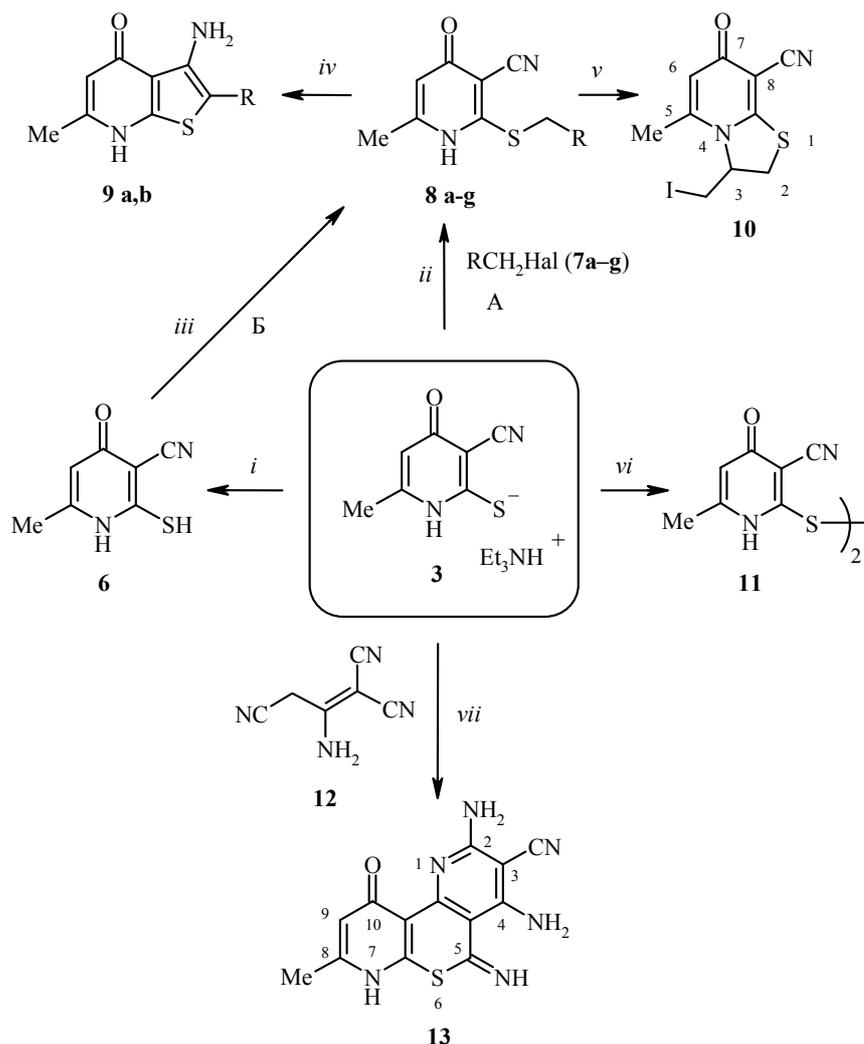
Благодаря наличию как электрофильных, так и нуклеофильных фрагментов в структуре, тиолат **3** служит привлекательным объектом для

разнообразных превращений. В этой связи мы решили изучить свойства соединения **3** (схема 2). В первую очередь, подкислением тиолата **3** разбавленной соляной кислотой синтезирован 2-меркапто-6-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (**6**) с практически количественным выходом. Обнаружено, что обработка тиолата **3** алкилгалогенидами **7** в мягких условиях позволяет получить продукты региоселективного S-алкилирования – сульфиды **8** (метод А). Последние также образуются с несколько более высокими выходами исходя из меркаптопиридина и галогенидов **7** в присутствии водного КОН (метод Б). Под действием сильного основания (КОН) соединения **8f,g** подвергались циклизации по Торпу–Циглеру с образованием производных тиено[2,3-*b*]пиридина **9a,b** с хорошими выходами. Интересно отметить, что 2-{[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]тио}-6-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (**8g**) в расплавленном состоянии спонтанно и нацело превращается в изомерный тиенопиридин **9b** в отсутствие растворителя и каких-либо катализаторов. Насколько нам известно, это первый пример подобного рода некатализируемого синтеза тиенопиридинов в условиях реакции Торпа–Циглера [21]. Установлено, что в ходе реакции 2-(аллилтио)-6-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила (**8b**) с молекулярным иодом протекает циклоконденсация по типу реакции Ганча с образованием производного тиазоло[3,2-*a*]пиридина **10**. Далее, мягкое окисление тиолата **3** иодом позволило получить бис(6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)дисульфид (**11**) с отличным выходом (93%). Ранее мы впервые описали [20, 22] необычную каскадную реакцию частично гидрированных 3-цианопиридин-2-тиолатов с димером малононитрила (2-амино-1,1,3-трицианопропеном (**12**)), приводящую к образованию производных 5Н-пиридо[2',3':4,5]тиопирано[2,3-*b*]пиридина, строение которых было доказано с помощью РСА. Мы обнаружили, что в аналогичных условиях тиолат **3** реагирует с димером **12** сходным образом с образованием трициклического продукта **13** (выход 41%).

Все продукты охарактеризованы с помощью данных ЯМР ¹H и ИК спектров, а также элементного анализа (таблица). Согласно этим данным, все полученные соединения существуют исключительно в пиридин-4(1H)-оновой (а не 4-гидроксипиридиновой) таутомерной форме – как в твердом состоянии, так и в растворе ДМСО-*d*₆.

Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **3**, **6**, **8**, **9** и **11** обнаруживаются сигналы протона NH в виде сильно уширенных, частично обменивающихся синглетов в области δ 12.90–11.12 м. д. Кроме того, сигналы протонов C(5)H проявляются в виде узких синглетов, резонирующих при δ 6.58 – 5.53 м. д., что указывает на неароматический характер протонов. В ИК спектрах целевых соединений наблюдаются полосы поглощения в интервалах 3240–3180 (NH) и 1640–1620 см⁻¹ (C=O пиридона). Строение тиазоло[3,2-*a*]пиридина **10** подтверждается сравнительным анализом спектра с соответствующими данными (в частности, значениями δ C(2)H и C(3)H в спектрах ЯМР ¹H) для родственных соединений [23]. В спектре ЯМР ¹H (200 МГц) соединения **10** отсутствует сигнал группы NH и

Схема 2



i HCl, EtOH–H₂O; *ii* EtOH–H₂O, Δ; *iii* RCH₂Hal (**7a–g**), 10% KOH, EtOH;
iv 10% KOH, EtOH, Δ, или плавление (для **8g**); *v* I₂, EtOH–диоксан, Δ;
vi I₂, EtOH–H₂O, Δ; *vii* EtOH, кипячение;
7,8 a R = H, Hal = I; **b** R = CH=CH₂, Hal = Br; **c** R = COOEt, Hal = Cl; **d** R = COOPr-*i*,
Hal = Cl; **e** R = 3,4-Me₂C₆H₃NHC(O), Hal = Cl; **f** R = 4-MeC₆H₄NHC(O), Hal = Cl;
g R = 4-BrC₆H₄C(O), Hal = Br; **9 a** R = 4-MeC₆H₄NHC(O), **b** R = 4-BrC₆H₄C(O)

обнаруживается дублет в области δ 3.55 (³*J* = 6.7 Гц), а также уширенный дублет при δ 3.68 м. д. (²*J* = 11.8 Гц), относящиеся к протонам CH₂I и *cis*-C(2)H соответственно. Сигнал протона *trans*-C(2)H проявляется как дублет дублетов при δ 3.93 м. д. (³*J* = 6.9, ²*J* = 11.8 Гц). Наконец, мультиплет в области δ 5.38 м. д. следует отнести к протону C(3)H. Спектр ЯМР ¹H дипиридопирана **13** хорошо соотносится со спектрами других соединений подобного строения [22]. Так, в спектре соединения **13** обнаруживаются два уширенных синглета (δ 11.34 и δ 10.17 м. д.), которые следует отнести к протону C(5)NH и одному из двух протонов аминогруппы C(4)NH₂ – тому, который принимает участие в образовании

Таблица 1.

Данные элементного анализа полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	M	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (Метод)
			С	Н	N		
3	C ₇ H ₆ N ₂ OS	267.40	<u>57.39</u> 58.39	<u>8.00</u> 7.92	<u>15.55</u> 15.71	204–206 (разл.)	80
6	C ₇ H ₆ N ₂ OS	166.20	<u>49.89</u> 50.59	<u>3.70</u> 3.64	<u>16.66</u> 16.85		94
8a	C ₈ H ₈ N ₂ OS	180.23	<u>52.65</u> 53.31	<u>4.51</u> 4.47	<u>15.39</u> 15.54	236–238 (из EtOH)	40 (А) 55.5 (Б)
8b	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	206.27	<u>57.50</u> 58.23	<u>4.95</u> 4.89	<u>13.39</u> 13.58	170–171	45 (А) 58 (Б)
8c	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	252.29	<u>51.51</u> 52.37	<u>4.86</u> 4.79	<u>10.93</u> 11.10	160–161	59 (Б)
8d	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	266.32	<u>53.22</u> 54.12	<u>5.39</u> 5.30	<u>10.42</u> 10.52	171–173	64 (Б)
8e	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	327.41	<u>62.88</u> 62.37	<u>5.28</u> 5.23	<u>12.70</u> 12.83	230–232	56 (А) 62 (Б)
8f	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	313.38	<u>62.00</u> 61.32	<u>4.87</u> 4.82	<u>13.40</u> 13.41	227–230 (разл.)	73 (Б)
8g	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ S	363.24	<u>49.94</u> 49.60	<u>3.10</u> 3.05	<u>7.60</u> 7.71	206–208	76 (Б)
9a	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	313.38	<u>61.86</u> 61.32	<u>4.79</u> 4.82	<u>13.37</u> 13.41	292–294 (разл.)	70
9b	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ S	363.24	<u>49.78</u> 49.60	<u>3.07</u> 3.05	<u>7.66</u> 7.71		69
10	C ₁₀ H ₉ IN ₂ OS	332.16	<u>36.64</u> 36.16	<u>2.73</u> 2.73	<u>8.48</u> 8.43	204–206 (разл.)	74.5
11	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	330.39	<u>51.09</u> 50.90	<u>3.10</u> 3.05	<u>16.80</u> 16.96		93
13	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ OS	298.33	<u>51.67</u> 52.34	<u>3.41</u> 3.38	<u>27.75</u> 28.17	>350	41

ВМВС [22]. Вследствие этого его сигнал смещается в область слабого поля, тогда как сигнал второго протона аминогруппы C(4)NH₂ проявляется при δ 7.56 м. д. и частично перекрывается с широким синглетом протонов аминогруппы C(2)NH₂. Помимо того, в спектре ЯМР ¹H дипиридоотиопирана **13** отмечаются два синглета при δ 6.47 (C(9)H) и δ 2.32 м. д. (CH₃).

С целью однозначного установления направления реакции ацетоацетилирования и подтверждения строения продуктов химических превращений, структура изопропилового эфира (6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)тиоуксусной кислоты (**8d**) исследована методом РСА. Установлено, что в кристалле соединения **8d** имеются две симметрически независимые молекулы **А** и **Б** с весьма близкой геометрией (рис. 1). Шестичленный цикл N(1)C(1–5) плоский (отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости в обеих молекулах не превышают 0.010 Å). Группировка C(5)S(1)C(8) почти ортогональна этому циклу – соответствующий двугранный угол в молекуле **А** составляет 77.4°.

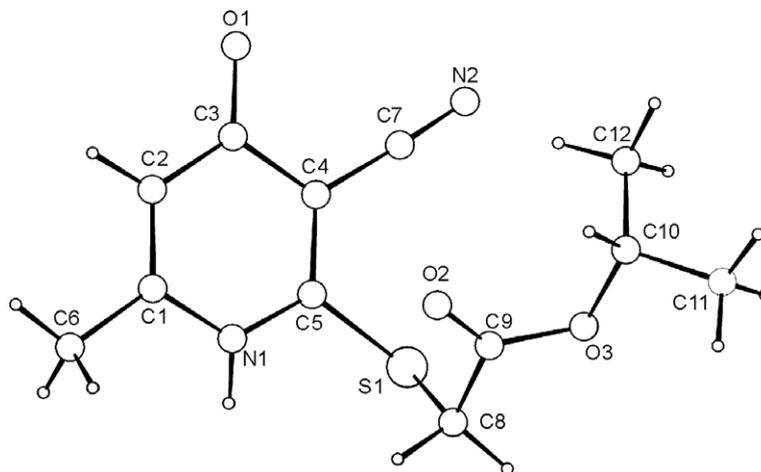


Рис. 1. Общий вид молекулы **8d**. Основные длины связей и валентные углы (приведены средние для двух независимых молекул **A** и **B** значения): S(1)–C(5) 1.766(2), S(1)–C(8) 1.814(3), N(1)–C(1) 1.368(3), N(1)–C(5) 1.350(3), N(2)–C(7) 1.142(3) Å, C(5)S(1)C(8) 100.7(1), C(1)N(1)C(5) 122.1(2)°

в молекуле **B** – 75.1°. Длины связей и валентные углы в обеих независимых молекулах соединения **8d** обычные и не выходят за пределы известных значений [24]. В кристалле соединения **8d** молекулы **A** и **B** за счет достаточно прочных [25] межмолекулярных водородных связей N(1A)–H...O(1B) (N...O 2.707(3), N–H 0.90(3), O...H 1.82(3) Å, NHO 167(2)°) и N(1B)–H...O(1A) (N...O 2.701(3), N–H 0.90(3), O...H 1.81(3) Å, NHO 174(2)°) объединены в бесконечные цепи (рис. 2). Соответствующие кристаллографические данные и детали определения структуры приведены в экспериментальной части.

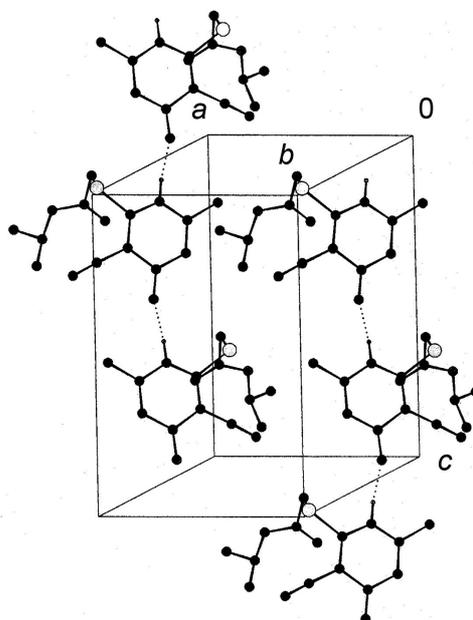


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **8d** (пунктиром обозначена межмолекулярная водородная связь N–H...O)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Varian Gemini 200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получали на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле, элементный анализ проводили на приборе Perkin-Elmer C,H,N-analyzer. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент система ацетон–гептан, 1 : 1, проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления веществ измеряли на столике Кофлера и не корректировали. Диоксан и триэтиламин сушили над натрием.

Дикетен – коммерчески доступный реагент (Fluka). Цианотиоацетамид [26] и 2-амино-1,1,3-трицианопропен (**12**) [27] синтезировали по известным методикам.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **8d** сферической формы с диаметром 0.48 мм, выращенного из 2-пропанола, проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\text{CuK}\alpha$ -излучение, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$, отношение скоростей сканирования $2\theta/\omega$ 1.2, $\theta_{\text{max}} = 68^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 11$, $-14 \leq k \leq 14$, $-16 \leq l \leq 16$). Всего собрано 4349 отражений, из которых 4220 являются симметрически независимыми ($R_{\text{int}} = 0.015$). Кристаллы соединения **8d** триклинные, $a = 8.571(5)$, $b = 12.028(7)$, $c = 13.371(11) \text{ \AA}$, $\alpha = 87.86(7)$, $\beta = 89.67(7)$, $\gamma = 76.55(7)^\circ$, $V = 1340(2) \text{ \AA}^3$, $M = 266.3$, $Z = 4$ (две независимые молекулы), $d_{\text{выч}} = 1.32 \text{ г/см}^3$, $\mu = 21.36 \text{ см}^{-1}$, $F(000) = 562.8$, пространственная группа $P \bar{1} (N 2)$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [28]. В уточнении использовано 3507 отражений с $I > 3\sigma(I)$ (333 уточняемых параметра, число отражений на параметр 10.5). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (лишь атомы Н(1) и Н(3), участвующие в образовании водородной связи, были уточнены изотропно). При уточнении была использована весовая схема Чебышева [29] с тремя параметрами: 3.55, 2.15 и 2.55. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.041$ и $R_w = 0.051$, GOF = 1.040. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0.23 и $-0.26 \text{ е/}\text{\AA}^3$. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [30].

Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **8d** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 615170).

6-Метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат триэтиламония (3). Раствор 3.0 г (30 ммоль) амида **2** в 20 мл абсолютного диоксана охлаждают до $\sim 10^\circ\text{C}$ и добавляют 6.3 мл (45 ммоль) сухого триэтиламина. К полученному раствору при интенсивном перемешивании и охлаждении льдом по каплям осторожно добавляют 4.6 мл (60 ммоль) дикетена. По окончании экзотермической реакции отделяется тяжелое красное масло. Реакционную массу нагревают при перемешивании до кипения для полной конверсии реагентов, перемешивают 8 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$ и оставляют на ночь. После этого при внесении затравки или дальнейшем перемешивании маслообразный продукт затвердевает с образованием светло-желтого мелкокристаллического порошка. После фильтрации и двукратного промывания ацетоном получают 6.4 г тиолата **3**. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3180 (N–H), 2207, 2265 (плечо) ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1625 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.12 (1H, с, NH, частично обменивается); 5.53 (1H, с, C(5)H); 3.10 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.07 (3H, с, CH_3); 1.22 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3).

2-Меркапто-6-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (6). Суспензию 3.0 г (11.2 ммоль) тиолата **3** в 20 мл EtOH при перемешивании обрабатывают избытком 10% HCl (5 мл, 14.4 ммоль). Смесь перемешивают 2 ч, разбавляют 5 мл H_2O и оставляют в холодильнике на 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH и получают 1.75 г пиридина **6** в виде бежевого мелкокристаллического порошка. Продукт используют для дальнейших превращений без дополнительной очистки, т. разл. $250\text{--}260^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 (N–H), 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1635 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 12.90 (1H, уш. с, NH, частично обменивается); 6.17 (1H, с, C(5)H); 2.27 (3H, с, CH_3). Сигнал протона SH не проявляется, очевидно, вследствие дейтерообмена.

Синтез соединений 8a–g (общая методика). А. К раствору 0.5 г (1.87 ммоль) тиолата **3** в 15 мл горячего 70% EtOH добавляют при перемешивании раствор соответствующего алкилгалогенида **7** (1.9 ммоль) в 5 мл EtOH. Смесь нагревают до кипения, перемешивают

8 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$ и оставляют на 72 ч. Выпавший осадок соответствующего пиридина **8a–g** отфильтровывают и промывают EtOH.

Б. Суспензию 0.5 г (3 ммоль) меркаптопиридина **6** в 15 мл горячего EtOH обрабатывают 1.6 мл (3 ммоль) 10% KOH. Образовавшийся раствор калиевой соли фильтруют через бумажный фильтр в раствор соответствующего галогенида **7** в 5 мл EtOH. Смесь нагревают до кипения и далее обрабатывают аналогично методу А.

6-Метил-2-метилтио-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (8a). Выход 0.22 г (по методу А) или 0.30 г (по методу Б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210 (N–H), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1635 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 12.07 (1H, уш. с, NH); 6.51 (1H, с, C(5)H); 2.52 (3H, с, SCH_3); 2.27 (3H, с, CH_3).

2-Аллилтио-6-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (8b). Выход 0.28 г (по методу А) или 0.36 г (по методу Б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3195 (N–H), 2223, 2258 (плечо) ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1628 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.50 (1H, с, C(5)H); 5.87 (1H, м, $\text{CH}=\text{C}$); 5.27 (1H, уш. д, $J = 17.2$, *trans*-HC= CH_2); 5.08 (1H, уш. д, $J = 10.2$, *cis*-HC= CH_2); 3.86 (2H, д, $J = 7.0$, SCH_2); 2.38 (3H, с, CH_3). Сигнал протона NH не проявляется, очевидно, вследствие дейтерообмена.

Этиловый эфир (6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)тиоуксусной кислоты (8c). Выход 0.45 г (по методу Б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200 (N–H), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1725 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 1633 ($\text{C}=\text{O}_{\text{пиридон}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.58 (1H, с, C(5)H); 4.11 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 3.97 (2H, с, SCH_2); 2.34 (3H, с, CH_3); 1.21 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3). Сигнал протона NH не проявляется, очевидно, вследствие дейтерообмена.

Изопропиловый эфир (6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)тиоуксусной кислоты (8d). Выход 0.69 г (по методу Б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3195 (N–H), 2223, 2258 (плечо) ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1723 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 1635 ($\text{C}=\text{O}_{\text{пиридон}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.20 (1H, уш. с, NH); 6.56 (1H, с, C(5)H); 4.94 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.92 (2H, с, SCH_2); 2.37 (3H, с, CH_3); 1.23 (6H, д, $J = 6.2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

N-(3,4-Диметилфенил)-2-[(6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)тио]ацетамид (8e). Выход 0.55 г (по методу А) или 0.61 г (по методу Б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3510, 3390, 3210 (2N–H), 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1665 ($\text{C}=\text{O}_{\text{карбамоил}}$), 1630 ($\text{C}=\text{O}_{\text{пиридон}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.03 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридин}}$); 9.86 (1H, уш. с, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$); 7.30 (1H, с, C(2) $\text{H}_{\text{арил}}$); 7.23 (1H, д, $J = 7.9$, C(6) $\text{H}_{\text{арил}}$); 6.96 (1H, д, $J = 7.9$, C(5) $\text{H}_{\text{арил}}$); 6.52 (1H, с, C(5) $\text{H}_{\text{пиридин}}$); 4.00 (2H, с, SCH_2); 2.40 (3H, с, C(6) CH_3 пиридин); 2.22 и 2.19 (по 3H, оба с, C(3) CH_3 арил и C(4) CH_3 арил).

N-(4-Метилфенил)-2-[(6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)тио]ацетамид (8f). Выход 0.69 г (по методу Б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3460, 3330, 3240 (2N–H), 2213 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 ($\text{C}=\text{O}_{\text{карбамоил}}$), 1626 ($\text{C}=\text{O}_{\text{пиридон}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.05 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридин}}$); 9.96 (1H, уш. с, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$); 7.40 (2H, д, $J = 8.2$, C(2) $\text{H}_{\text{арил}}$ и C(6) $\text{H}_{\text{арил}}$); 7.01 (2H, д, $J = 8.2$, C(3) $\text{H}_{\text{арил}}$ и C(5) $\text{H}_{\text{арил}}$); 6.51 (1H, с, C(5) $\text{H}_{\text{пиридин}}$); 4.00 (2H, с, SCH_2); 2.37 (3H, с, C(6) CH_3 пиридин); 2.27 (3H, с, C(4) CH_3 арил).

2-[[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]тио]-6-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (8g). Выход 0.83 г (по методу Б), т. пл. $206\text{--}208^\circ\text{C}$ (превращается в **9b**). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240 (N–H), 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1675 ($\text{C}=\text{O}_{\text{фенацил}}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}_{\text{пиридон}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.99 (1H, уш. с, NH, частично обменивается); 7.92 (2H, д, $J = 8.6$, C(2) $\text{H}_{\text{арил}}$ и C(6) $\text{H}_{\text{арил}}$); 7.62 (2H, д, $J = 8.6$, C(3) $\text{H}_{\text{арил}}$ и C(5) $\text{H}_{\text{арил}}$); 6.45 (1H, с, C(5) $\text{H}_{\text{пиридин}}$); 4.60 (2H, с, SCH_2); 2.12 (3H, с, CH_3).

Промотируемая КОН циклизация соединений 8 по Торпу-Циглеру (общая методика). К перемешиваемой суспензии 3 ммоль соответствующего пиридина **8f,g** добавляют двукратный избыток (3.1 мл, 6 ммоль) 10% KOH. Смесь кипятят 5 мин, охлаждают, перемешивают 2 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$, после чего подкисляют AcOH. Выпавший осадок отфильтровывают, дважды промывают EtOH, получают тиено[2,3-*b*]пиридины **9a,b**.

3-Амино-6-метил-2-N-(4-метилфенил)карбамоил-4-оксо-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин (9a). Выход 0.66 г. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3375, 3330, 3190 (NH_2 , 2N–H), 1650 ($\text{C}=\text{O}_{\text{карбамоил}}$), 1620 ($\text{C}=\text{O}_{\text{пиридон}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.10 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридин}}$, частично обменивается); 8.83 (1H, с, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$); 7.50 (4H, м, наложение сигналов NH_2 , C(2) $\text{H}_{\text{арил}}$ и C(6) $\text{H}_{\text{арил}}$); 7.02 (2H, д, $J = 8.1$, C(3) $\text{H}_{\text{арил}}$ и C(5) $\text{H}_{\text{арил}}$); 5.93 (1H, с, C(5) $\text{H}_{\text{пиридин}}$); 2.32 и 2.28 (по 3H, оба с, C(4) CH_3 арил и C(6) CH_3).

3-Амино-2-(4-бромбензоил)-6-метил-4-оксо-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин (9b). Выход 0.75 г, т. пл. $330\text{--}332^\circ\text{C}$ (разл., из AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3440, 3325 (NH_2), 3230 (N–H), 1650 ($\text{C}=\text{O}_{\text{бензоил}}$), 1625 ($\text{C}=\text{O}_{\text{пиридон}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 12.39 (1H, уш. с, NH); 8.32 (2H, уш. с, NH_2); 7.62 (4H, м, 4-BrC₆H₄); 5.86 (1H, с, C(5)H); 2.30 (3H, с, CH_3).

Некатализируемая термическая изомеризация пиридина 6g в тиено[2,3-*b*]пиридин 9b. Быстро нагревают в открытом сосуде 0.3 г (0.83 ммоль) соединения **8g** до температуры плавления (~210 °С); при этом расплав в течение нескольких секунд превращается в твердую массу – тиено[2,3-*b*]пиридин **9b** (0.3 г, т. пл. 320–330 °С, разл.) с количественным выходом. Перекристаллизация из AcOH дает 0.24 г (80%) соединения **9b** в виде мелких желтых кристаллов, т. пл. 330–332 °С (разл.); аналитические данные совпадают с данными для образца, полученного в ходе промотируемой KOH циклизации.

3-(Иодметил)-5-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-8-карбонитрил (10). К горячему раствору 0.4 г (1.94 ммоль) пиридина **8b** в 15 мл смеси EtOH–диоксан, 2 : 1, добавляют 0.5 г (1.97 ммоль) кристаллического иода в один прием. Смесь кипятят 5 мин, затем перемешивают 24 ч при ~20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси AcOH–DMFA, 1 : 1. Выход 0.48 г (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2224 (C≡N), 1630 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.09 (1H, с, C(6)H); 5.38 (1H, м, C(3)H); 3.93 (1H, д, д, ³*J* = 6.9, ²*J* = 11.8, *trans*-C(2)H); 3.68 (1H, уш. д, ²*J* = 11.8, *cis*-C(2)H); 3.55 (2H, д, ³*J* = 6.7, CH₂I); 2.43 (3H, с, CH₃).

Бис(6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)дисульфид (11). Раствор 0.4 г (1.5 ммоль) тиолата **3** в 20 мл горячего водного спирта обрабатывают горячим раствором 0.19 г (0.75 ммоль) иода в 15 мл EtOH. Смесь кипятят при интенсивном перемешивании 5 мин, охлаждают, осадок дисульфида отфильтровывают, промывают EtOH. Выход 0.23 г т. разл. > 250 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3200 (2N–H), 2223 (2 C≡N), 1638 (2 C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 12.50 (2H, уш. с, 2NH, частично обмениваются); 6.56 (2H, с, 2 C(5)H); 2.35 (6H, с, 2CH₃).

2,4-Диамино-5-имино-8-метил-10-оксо-7,10-дигидро-5Н-пиридо[2',3'-4,5]тиопирано[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (13). К суспензии 0.5 г (1.8 ммоль) тиолата **3** в 20 мл EtOH добавляют 0.48 г (3.6 ммоль) 2-амино-1,1,3-трицианопропена (**12**) и 5 капель Et₃N. Смесь кипятят 10 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси AcOH–DMFA, 1 : 1. Выход 0.23 г, светло-коричневые кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3555, 3420, 3350–3190 (2NH₂, 2N–H), 2203 (C≡N), 1640 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 11.34 (1H, уш. с, C(4)NH₂ или C(5)NH); 10.17 (1H, с, C(5)NH или C(4)NH₂); 7.56 (3H, м, наложение сигналов: C(4)NH₂ (1H) и C(2)NH₂ (2H)); 6.47 (1H, с, C(9)H); 2.32 (3H, с, CH₃). Сигнал протона эндоциклической группы NH не проявляется, очевидно, вследствие дейтерообмена.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 05-03-32031).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. J. Clemens, *Chem. Rev.*, **86**, 241 (1986).
2. Р. Н. Лейси, в кн. *Успехи органической химии*, под ред. И. Л. Кнунянца, Мир, Москва, 1964, т. 2, с. 230.
3. P. V. Murphy, T. J. O'Sullivan, N. W. A. Geraghty, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2109 (2000).
4. P. V. Murphy, T. J. O'Sullivan, B. D. Kennedy, N. W. A. Geraghty, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2121 (2000).
5. K. N. Zelenin, S. V. Oleinik, A. A. Potekhin, V. V. Ovcharenko, J. Sinkkonen, K. Pihlaja, *ARKIVOC*, iss. V, 94 (2003).
6. A. V. Kadushkin, D. B. Nilov, D. D. Nekrasov, N. P. Solov'eva, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, **5**, 193 (1995).
7. B. X. Zhao, S. Eguchi, *Heterocycl. Commun.*, **4**, 113 (1998).
8. J. Häusler, *Monatsh. Chem.*, **113**, 1213 (1982).
9. Jahyo Kang, Yong Ha Kim, Min Park, Chul Hae Lee, Wang-Joo Kim, *Synth. Commun.*, **14**, 265 (1984).
10. T. Kato, Y. Kubota, M. Tanaka, H. Takahashi, T. Chiba, *Heterocycles*, **9**, 841 (1978).
11. T. Kato, T. Hozumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1574 (1972).
12. E. Suzuki, B. Katsuragawa, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 72 (1977).
13. E. Suzuki, H. Sekizaki, S. Inoue, *Synthesis*, 652 (1975).

14. N. A. V. Reddy, S. N. Maiti, R. G. Micetich, *J. Chem. Res. Synop.*, 32 (1990).
15. E. G. Howard, US Pat. 2733260 (1956); *Chem. Abstr.*, **50**, 12104 (1956).
16. E. G. Howard, A. Kotch, R. V. Lindsey, Jr., R. E. Putnam, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3924 (1958).
17. F. M. Abdel-Galil, S. M. Sherif, M. H. Elnagdi, *Heterocycles*, **24**, 2023 (1986).
18. Ю. А. Шаранин, В. К. Промоненков, В. П. Литвинов, в кн. *Итоги науки и техники. Органическая химия*, Актуальные направления исследований и применения химических средств защиты растений. Малононитрил, ВИНТИ, Москва, 1991, т. 20, ч. 2, с. 73.
19. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **68**, 817 (1999).
20. В. В. Доценко, Дис. канд. хим. наук, Москва, 2004.
21. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 918 (2003).
22. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *Изв. АН, Сер. хим.*, 847 (2005).
23. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1432 (2002).
24. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, Issue 12, S1 (1987).
25. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **B37**, 1363 (1976).
26. J. S. A. Brunskill, A. De, D. F. Ewing, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 629 (1978).
27. M. Mittelbach, *Monatsh. Chem.*, **116**, 689 (1985).
28. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS*, Issue **10** (1996), Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford.
29. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).
30. A. C. T. North, D. C. Phillips, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr.*, **A24**, 351 (1968).

Восточноукраинский национальный университет
им. Владимира Даля, лаборатория "ХИМЭКС",
Луганск 91034, Украина
e-mail: ksg@lep.lg.ua

Поступило 03.04.2006

^aИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913
e-mail: vpl@mail.ioc.ac.ru

^bИнститут органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: xray@bpci.kiev.ua