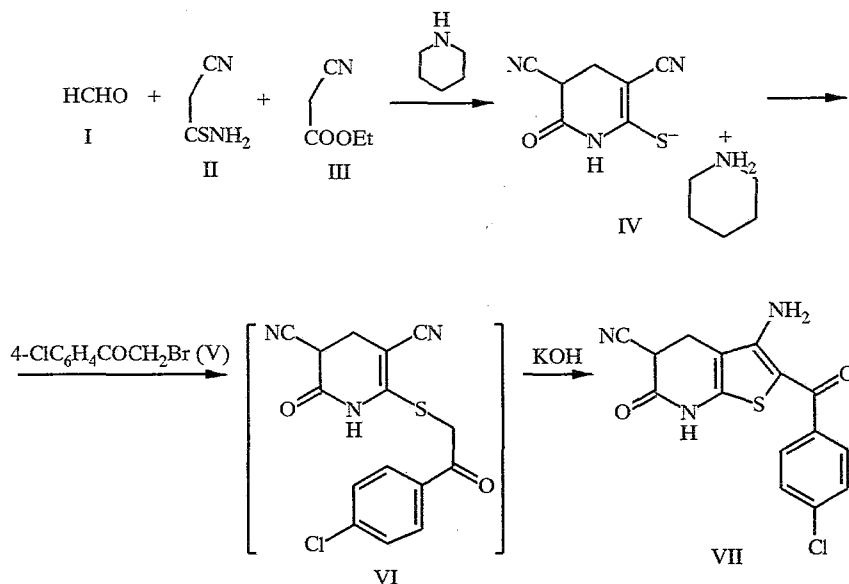


С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 6-ОКСО-3-ЦИАНО-1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2-ТИОЛАТОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

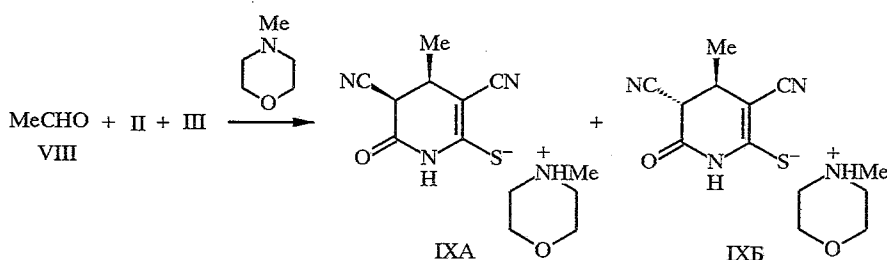
При конденсации форм- или ацетальдегидов с цианотиоацетамидом и цианоуксусным эфиром в присутствии органических оснований получены 6-оксо-3,5-дициано-4-*R*-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты (*R* = H, CH₃), использованные в синтезе замещенных 2-алкилтиопиридонов и тиено [2,3-*b*] пиридона.

Нами предложены удобные методы синтеза алкилзамещенных 6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов, заключающиеся в конденсации алифатических альдегидов с цианотиоацетамидом и кислотой Мелдрума [1] и взаимодействия этилкротонатов с цианотиоацетамидом [2] в присутствии *N*-метилморфолина. С учетом биологической значимости пиано-пиридонов [3] разработаны новые способы их получения и показано, что реакция формальдегида I с цианотиоацетамидом II и цианоуксусным эфиром III в присутствии пиперидина протекает с образованием замещенного тетрагидропиридинтиолата IV. Последний в результате обработки эквимолярными количествами бромида V и 10% водного раствора KOH трансформируется в соединение VI, которое в условиях реакции легко циклизуется в замещенный тиенопиридон VII.



При конденсации ацетальдегида VIII с метиленактивными соединениями II и III в присутствии *N*-метилморфолина получен тиолат IX, существующий, по данным спектра ПМР, в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров А и Б в соотношении 1 : 1, что согласуется с данными литературы по его изоструктурным аналогам [4].

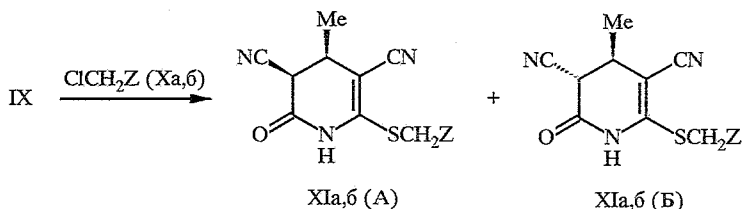
Так, в соли IX сигналы протонов метильной группы, связанной с атомом С₍₄₎ тетрагидропиридинового ядра, проявляются в виде двух дублетов равной интенсивности в области 1,05 и 1,17 м. д., а сигнал протона С₍₅₎Н



регистрируется в виде двух дублетов в областях 4,28 ($^3J = 1,5$ Гц) и 3,90 м. д. ($^3J = 3$ Гц). При этом значение большей константы спин-спинового взаимодействия, вероятно, принадлежит *цис*-изомеру IXA, а меньшей — *транс*-изомеру IXB [5].

При алкилировании соли IX метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты Xa или 4-бром- α -хлорацетанилидом Xб соотношение *цис*(XIa)- и *транс*(XIб)-стереоизомеров в продуктах реакции сохраняется. Так, в спектрах ПМР полученных сульфидов XIa,б содержатся равноинтенсивные сигналы протонов группы C(4)CH₃ в виде дублетов в областях 1,30...1,32 и 1,15...1,16 м. д. и протона C(5)H в виде дублетов при 4,30...4,33 и 4,60...4,63 м. д. с КССВ 3 и 1,5 Гц соответственно.

Таким образом, конденсация ацетальдегида с цианотиоацетамидом и цианоуксусным эфиром в присутствии основания протекает нестереоселективно и приводит к образованию 4-метил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолата, не циклизующегося в условиях реакции в соответствующий тиенопиридон.



X, XI a Z = COOMe, б Z = 4-BrC₆H₄NHCO

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в ДМСО-D₆ (внутренний стандарт ТМС), ИК спектры — на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254; элюент ацетон—гексан (3 : 5).

6-Оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат пиперидиния (IV). К перемешиваемой смеси 1,38 мл (20 ммоль) 40% раствора формальдегида I в воде, 2,00 г (20 ммоль) цианотиоацетамида II и 3 капли пиперидина в 25 мл этанола при 20 °С добавляют 2,13 мл (20 ммоль) цианоуксусного эфира (III) и 2,47 мл (25 ммоль) пиперидина. Через 1 ч образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывают и промывают ацетоном. Получают 3,80 г (72%) соли IV, $T_{\text{пл}}$ 212...214 °С. ИК спектр: 3210 (NH), 2200, 2264 (CN), 1700 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 1,58 (6H, м, 3CH₂); 2,52 с и 2,60 д (2H, C(4)H₂); 3,00 (4H, м, CH₂NCH₂); 4,10 (1H, т, C(5)H); 9,23 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 54,39; Н 5,92; N 21,07; S 12,03. C₁₂H₁₆N₄OS. Вычислено, %: С 54,52; Н 6,10; N 21,19; S 12,13.

3-Амино-2-(4-хлорбензоил)-5-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*b*]пиридин-6-он (VII). К раствору 2,64 г (10 ммоль) соли IV в 15 мл ДМФА при перемешивании добавляют 2,34 г (10 ммоль) 4-хлорфенацилбромид V и через 5 мин 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН. Образовавшийся осадок через 3 ч отфильтровывают и промывают водой, этанолом, гексаном. После перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты получают 1,89 г (57%) соединения VII,

$T_{пл}$ 200 °С (нач. разл.). ИК спектр: 3300...3410 (NH, NH₂); 2262 (CN); 1740 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 2,75...3,30 (2H, м, C₍₄₎CH₂); 4,59 (1H, кв, C₍₅₎H); 7,61 (6H, м, NH₂ и Ar); 11,30 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 54,16; H 2,91; Cl 10,59; N 12,54; S 9,55. C₁₅H₁₀ClN₃O₂S. Вычислено, %: C 54,30; H 3,04; Cl 10,69; N 12,66; S 9,66.

4-Метил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат N-метилморфолиния (IX) синтезируют аналогично соли IV, используя соответственно 1,12 мл (20 ммоль) ацетальдегида VIII, 2,00 г (20 ммоль) циантоацетамида II, 2,13 мл (20 ммоль) цианоуксусного эфира III и 2,75 г (25 ммоль) N-метилморфолина. Получают 4,71 г (80%) тиолата IX, $T_{пл}$ 147...148 °С. ИК спектр: 3150 (NH), 2260, 2180 (CN), 1675 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 1,05 д и 1,17 д (3H, CH₃); 2,30 (1H, м, C₍₄₎H); 2,75 (3H, с, NCH₃); 3,11 (4H, т, CH₂NCH₂); 3,77 (4H, т, CH₂OCH₂); 3,90 д (³J = 3 Гц) и 4,28 д (³J = 1,5 Гц, 1H, C₍₅₎H); 9,30 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 52,92; H 6,07; N 18,80; S 10,74. C₁₃H₁₈N₄O₂S. Вычислено, %: C 53,04; H 6,16; N 19,03; S 10,89.

4-Метил-2-Z-метилтио-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин (XIa,б). Смесь 2,94 г (10 ммоль) соли IX, 0,88 мл (10 ммоль) метилового эфира монохлоруксусной кислоты Ха или 2,49 г (10 ммоль) 4-бром-α-хлорацетанилида Хб в 30 мл 80% этанола нагревают до растворения исходных реагентов и фильтруют через складчатый фильтр. Образовавшийся осадок через 12 ч отделяют, промывают этанолом и гексаном и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

Соединение XIa: выход 1,75 г (66%), $T_{пл}$ 134...136 °С (этанол). ИК спектр: 3330 (NH), 2194, 2250 (CN), 1695, 1730 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 1,15 д и 1,30 д (3H, CH₃); 3,20 (1H, м, C₍₄₎H); 3,67 (3H, с, OCH₃); 3,97 (2H, с, SCH₂); 4,30 д (³J = 3 Гц) и 4,60 д (³J = 1,5 Гц, 1H, C₍₅₎H); 7,87 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 49,64; H 4,11; N 15,71; S 11,97. C₁₁H₁₁N₃O₃S. Вычислено, %: C 49,80; H 4,18; N 15,84; S 12,09.

Соединение XIб: выход 2,96 г (73%), $T_{пл}$ 245...247 °С (1-бутанол). ИК спектр: 3338 (NH), 2202, 2253 (CN), 1690, 1755 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 1,16 д и 1,32 д (3H, CH₃); 3,22 (1H, м, C₍₄₎H); 3,96 (2H, с, SCH₂); 4,33 д (³J = 3 Гц) и 4,63 д (³J = 1,5 Гц, 1H, C₍₅₎H); 7,59 (4H, с, Ar); 10,48 (1H, уш. с, NH); 11,18 м. д. (1H, уш. с, CONH). Найдено, %: C 47,30; H 3,12; Br 19,59; N 13,68; S 7,80. C₁₆H₁₃BrN₄O₂S. Вычислено, %: C 47,42; H 3,23; Br 19,72; N 13,82; S 7,91.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-32012а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дяченко В. Д., Кривоколыско С. Г., Литвинов В. П. // Изв. АН. Сер. хим. — 1997. — № 11. — С. 2016.
2. Дяченко В. Д., Никишин А. А., Литвинов В. П. // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 996.
3. Кривоколыско С. Г. Дис... канд. хим. наук. — М., 1997. — 215 с.
4. Санин А. В., Ненайденко В. Г., Красовский А. Л., Чураков А. В., Ховард Дж. А. К., Баленкова Е. С. // ЖОрХ. — 1997. — Вып. 2. — С. 236.
5. Краузе А. А., Лиепиныш Э. Э., Пелчер Ю. Э., Калме З. А., Дипан И. В., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1985. — № 1. — С. 95.

Луганский государственный педагогический институт им. Т. Г. Шевченко,
Луганск 348011, Украина

Поступило в редакцию 24.02.98

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского Российской академии
наук, Москва 117913
e-mail: vpl@sacr.ioc.ac.ru