

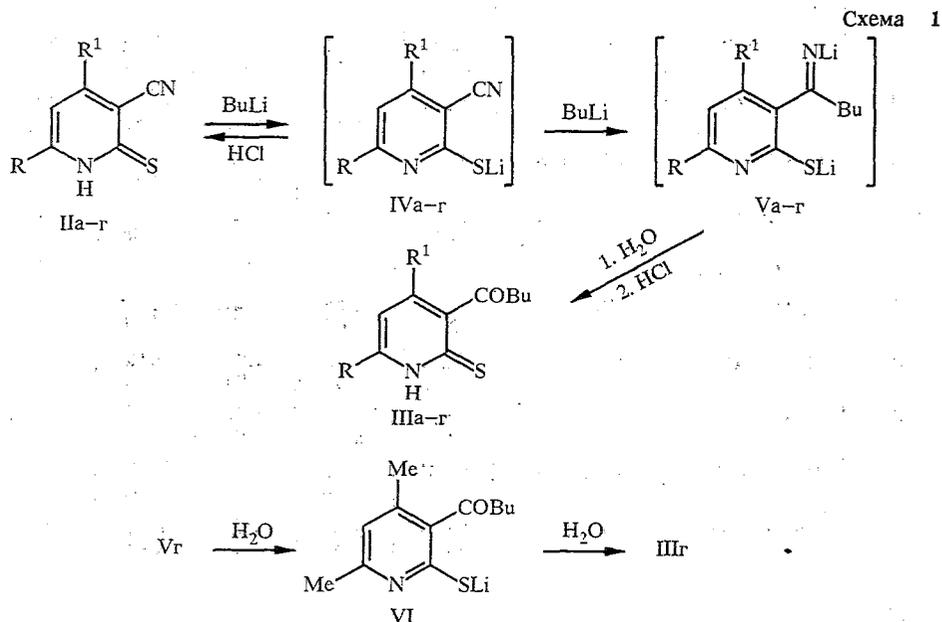
Н. Г. Фролова, В. К. Завьялова, В. П. Литвинов

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ЦИАНОПИРИДИН-2(1H)-ТИОНОВ
С *n*-БУТИЛЛИТИЕМ

Изучено взаимодействие 3-цианопиридин-2(1H)-тионов с BuLi в эфире. Найдено, что металлирование первоначально протекает по атому серы. Образующиеся литиевые соли присоединяют второй эквивалент *n*-бутиллития по группе CN. Гидролиз дилитиевых производных приводит к 3-пентаноилпиридин-2(1H)-тионам.

Широкие исследования 3-цианопиридин-2(1H)-тиона (I) и его производных свидетельствуют о достаточно подробном изучении различных арил(гетарил)замещенных соединений [1, 2]. Однако с появлением в литературе данных об антиспидовой активности производных 6-метил-3-циано-5-этилпиридин-2(1H)-она [3] возрос интерес и к алкилзамещенным пиридинтионам.

Ранее нами сообщалось о методах синтеза 6-алкил(6-алкенил, 4,6-диалкил)замещенных тиона I [4, 5]. Настоящая работа является продолжением указанных исследований и посвящена изучению взаимодействия алкилзамещенных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов (IIa—r) с BuLi в эфире для выявления возможностей их функционализации. Продукты последней представляют интерес в качестве новых потенциально биологически активных соединений, а также как синтоны при построении гетероциклических систем. Как известно, литирование широко используется в синтетической органической химии, однако до настоящего времени оно не применялось для получения замещенных пиридинтионов. Среди описанных в литературе наиболее близким является пример синтеза 3-ароил-1-метил-4-метоксипиридин-2-онов на основе Li-производных 2(1H)-пиридинов [6].



II—Va R = Me, R¹ = H; б R = *n*-Pr, R¹ = H; в R = *i*-Bu, R¹ = H; г R = R¹ = Me

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при взаимодействии тионов Па—г с двумя эквивалентами BuLi в эфире (-5...-3 °С) и последующем гидролизе водой с высокими выходами (60...90%) образуются их 3-пентаноилпроизводные (Ша—г). В аналогичных условиях обработка тионов Па—г одним эквивалентом BuLi в эфире и последующий гидролиз приводят к исходным соединениям Па—г. Вероятно, первоначально указанные тионы металлируются по атому серы и получают S-литиевые соли (Ia—г), которые затем присоединяют второй эквивалент BuLi по группе CN, образуя дилитиевые производные (Va—г). Гидролиз последних проходит двухступенчато, о чем свидетельствует тот факт, что при обработке дилитиевой соли Vг минимальным количеством воды была выделена S-литиевая соль (VI) (схема 1, табл. 1) в виде белого порошка, устойчивого при хранении. Строение соли VI подтверждают данные ПМР и ИК спектров (см. табл. 2).

Синтезированные 6-алкил-3-пентаноилпиридин-2(1H)-тионы Ша—г представляют собой кристаллические вещества желтого цвета с четкими температурами плавления. Их строение подтверждают данные ПМР и ИК спектров, которые в частности указывают на существование соединений Ша—г в тионной таутомерной форме. Так, в ИК спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения группы C=O (1635...1697) и полосы поглощения средней интенсивности группы C=S (1190...1208 см⁻¹). В спектрах ПМР тионов Ша—г наблюдаются уширенные синглеты групп NH в области 13,69...14,05 м. д. (табл. 1, 2).

Тионы Ша,б в присутствии эквимольного количества KOH (10% водный раствор) легко взаимодействуют с галогенидами NaICH₂Z (VII) по атому серы с образованием 6-алкил-2-(Z-метилтио)пиридинов (VIIIa—г). При

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

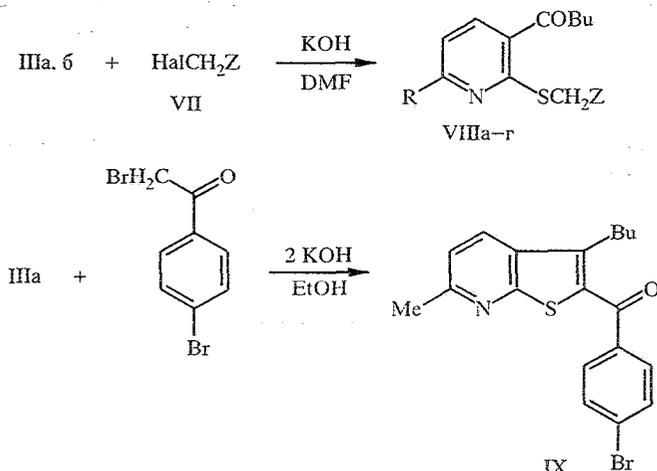
Соединение	Брутто-формула	Т _{пл.} °С	Найдено, % Вычислено, %				Выход, %
			C	H	N	S	
Ша	C ₁₁ H ₁₅ NOS	150...152	<u>63,63</u>	<u>7,44</u>	<u>6,82</u>	<u>15,05</u>	60
			63,12	7,22	6,67	15,32	
Шб	C ₁₃ H ₁₉ NOS	90...92	<u>65,77</u>	<u>8,23</u>	<u>5,76</u>	<u>13,54</u>	90
			65,78	8,07	5,90	13,51	
Шв	C ₁₄ H ₂₁ NOS	122...124	<u>66,89</u>	<u>8,60</u>	<u>5,51</u>	<u>12,96</u>	70
			66,87	8,42	5,57	12,76	
Шг	C ₁₂ H ₁₇ NOS	150...152	<u>64,21</u>	<u>7,94</u>	<u>6,13</u>	<u>14,66</u>	80
			64,53	7,67	6,27	14,36	
VI	C ₁₂ H ₁₆ LiNOS	130...132	—	—	—	97	
VIIIa	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	92...93	<u>62,82</u>	<u>6,58</u>	<u>11,39</u>	<u>13,16</u>	80
			62,87	6,64	11,28	12,91	
VIIIб	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₂ S	124...126	<u>70,81</u>	<u>6,89</u>	<u>4,08</u>	<u>9,16</u>	45
			70,95	7,09	3,94	9,02	
VIIIв	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃ S	71...73	<u>59,60</u>	<u>6,97</u>	<u>4,81</u>	<u>11,52</u>	55
			59,76	6,81	4,98	11,39	
VIIIг	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ OS	119...121	<u>65,31</u>	<u>7,05</u>	<u>10,27</u>	<u>11,35</u>	60
			65,18	7,29	10,14	11,60	
IX*	C ₁₉ H ₁₈ BrNOS	92...94	<u>63,51</u>	<u>4,45</u>	<u>3,31</u>	<u>8,36</u>	94
			63,74	5,06	3,91	8,95	

* Содержание Br, %: найдено 21,91; вычислено 22,32.

Данные ИК спектров и спектров ПМР соединений
IIIa—г, VI и VIIIa—г

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ПМР, δ , м. д.				
		R	COBu (CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , CH ₂ CH ₂ CH ₃ , COCH ₂)	4-H или R ¹	5-H	NH или SCH ₂ Z
IIIa	1200 (C=S), 1683 (C=O)	2,40 с (CH ₃)	0,86 т, 1,32 м, 1,55 м, 3,09 т	7,41 д	6,68 д	13,69 уш. с
IIIб	1190 (C=S), 1694 (C=O)	0,88 м (CH ₃), 1,55 м (CH ₂ CH ₃) 2,60 т (CH ₂ -Het)	0,88 м, 1,32 м, 1,55 м, 3,04 т	7,40 д	6,60 д	13,98 уш. с
IIIв	1192 (C=S), 1697 (C=O)	0,88 д (2CH ₃), 2,50 м (CH), 2,55 д (CH ₂ -Het)	0,88 д, 1,30 м, 1,90 м, 3,02 т	8,09 д	6,70 д	14,05 уш. с
IIIг	1208 (C=S), 1635 (C=O)	2,29 с (CH ₃)	0,86 т, 1,31 м, 1,50 м, 2,63 т	2,02 с (CH ₃)	6,55 с	14,00 уш. с
VI	1240 (SLi), 1640 (C=O)	2,30 с (CH ₃)	0,89 т, 1,46 м, 1,51 м, 2,69 т	2,08 с (CH ₃)	6,70 с	
VIIIa	1670 (C=O), 2236 (CN)	2,58 с (CH ₃)	0,90 т, 1,32 м, 1,55 м, 3,05 т	8,49 д	7,29 д	4,07 с
VIIIб	1664 (C=O), 1685 (C=O)	0,89 т (CH ₃), 1,57 м (CH ₂ CH ₃) 2,25 т (CH ₂ -Het)	0,58 т, 1,29 м (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,97 т	8,26 д	7,01 д	4,51 с, 7,56 м (<i>m</i> -HAr), 7,65 м (<i>i</i> -HAr), 8,05 м (<i>o</i> -HAr)
VIIIв	1641 (C=O)	2,44 с (CH ₃)	0,87 т, 1,31 м, 1,55 м, 2,97 т	8,39 д	7,14 д	3,79 с, 3,61 с (CH ₃)
VIIIг	1669 (C=O), 2246 (CN)	0,90 м (CH ₃), 1,57 м (CH ₂ CH ₃), 2,80 т (CH ₂ -Het)	0,90 м, 1,31 м, 1,80 м, 3,02 т	8,41 д	7,29 д	4,05 с

использовании двойного избытка KOH из соединения IIIa и *n*-бромфенацилбромида с высоким выходом был получен продукт циклизации IX (схема 2). Структура продуктов VIIIa—г и IX подтверждено данными ПМР и ИК спектров (см. табл. 2).



VII Hal = Cl, Br, Z = CN, C₆H₅, COOMe; VIII a R = Me, Z = CN; б R = *n*-Pr, Z = C₆H₅;
в R = Me, Z = COOMe; г R = *n*-Pr, Z = CN

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на столике Кофлера. ИК спектры записаны на спектрофотометре UR-20 в таблетках KBr, спектры ПМР — на спектрометре Bruker WM-250 (250 МГц, DMSO-D₆). Элементный анализ проводили на приборе Perkin-Elmer.

6-Алкил-3-пентаноилпиридин-2(1H)-тионы (IIIa—г). К 2 моль BuLi в эфире (50 мл) в течение 10 мин в токе аргона при -5...-3 °С равномерно порциями добавляют 1 моль тиона II. Образовавшуюся суспензию перемешивают 1 ч при -5...-3 °С и далее гидролизуют водой (10...20 мл) до образования прозрачного раствора. Водный слой отделяют, экстрагируют эфиром (20 мл × 3) и нейтрализуют 17% водной HCl до pH 7. Осадок продукта III отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Литиевая соль 4,6-диметил-3-пентаноил-2-пиридинтиона (VI). К суспензии, полученной как описано выше из тиона Iг и BuLi, после перемешивания в течение 1 ч добавляют 1...2 мл воды. Выпавший осадок соли VI отфильтровывают и сушат на воздухе.

6-Алкил-2-(Z-метилтио)пиридины (VIIIa—г). К раствору 5 ммоль тиона IIIa,б в 10 мл ДМФА добавляют 5 ммоль соединения VII и далее по каплям при перемешивании 5 ммоль KOH в виде 10% водного раствора. Полученную смесь выдерживают 1...2 мин при 60 °С и затем вдвое разбавляют водой. Осадок продукта VIII отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% водного спирта.

2-(4-Бромфенацил)-3-бутил-6-метилтиено[2,3-b]пиридин (IX). К раствору 0,18 г (5 ммоль) тиона IIIa в 10 мл спирта добавляют 0,24 г (5 ммоль) 4-бромфенацилбромид и далее по каплям 0,96 мл 10% водного раствора KOH (10 ммоль), смесь перемешивают 1...2 мин при 60 °С и разбавляют равным объемом воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом и гексаном, затем сушат на воздухе и перекристаллизовывают из метилового спирта. ИК спектр: 1640 (C=O) см⁻¹. Спектр ПМР: 1,09 (3H, т, CH₂CH₃), 1,24 (2H, м, CH₂CH₃), 1,51 (2H, м, CH₂CH₂CH₃), 2,64 (3H, с, 6-CH₃), 2,95 (2H, т, COCH₂), 7,45 (1H, д, 5-H), 7,78 (4H, с, H_{Ar}), 8,34 м. д. (1H, д, 4-H).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 94-03-08823).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Senning A. // Sulfur reports. — 1992. — Vol. 13. — P. 1.
2. Родиновская Л. А. Дис. на соиск. учен. степени д-ра хим. наук. — М., 1994.
3. Saari W. S., Hoffman Y. M., Wai Y. S. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34. — P. 2922.
4. Фролова Н. Г., Завьялова В. К., Литвинов В. П. // Изв. АН. Сер. хим. — 1995. — № 4. — С. 727.
5. Фролова Н. Г., Завьялова В. К., Литвинов В. П. // ЖОрХ. — 1995. — В печати.
6. Judith B., Madeley J. P., Pattenden G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1992. — Vol. 1. — P. 67.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913

Поступило в редакцию 11.09.95