

В. Д. Дяченко^{1*}, Т. А. Рыльская¹

**РЕЦИКЛИЗАЦИЯ
4-АЛКИЛ(АРИЛ)-2,6-ДИАМИНО-3,5-ДИЦИАНО-
4*H*-ТИОПИРАНОВ С 2-АМИНОЭТАНОЛОМ
И (2-ФУРИЛ)МЕТИЛАМИНОМ**

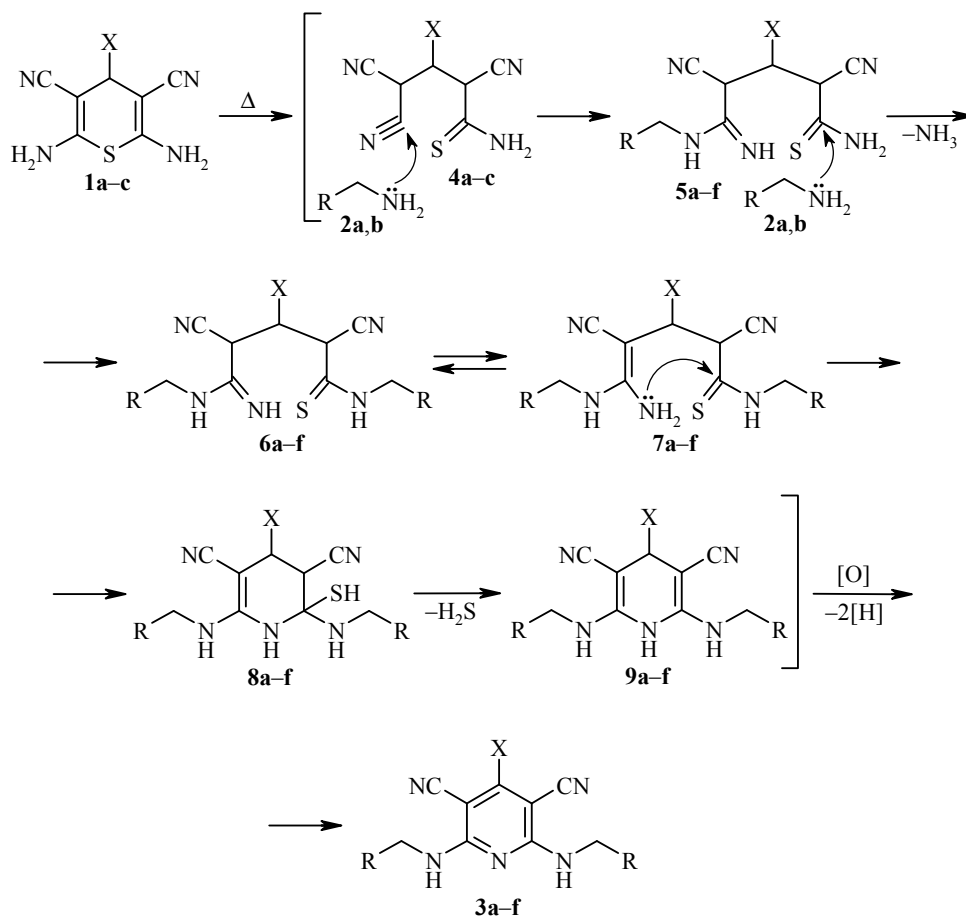
При взаимодействии 4-алкил(арил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с 2-аминоэтанолом и (2-фурил)метиламином происходит их рециклизация, которая приводит к образованию 4-алкил(арил)-2,6-бис(*R*-метиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилов.

Ключевые слова: 4-алкил(арил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопираны, 2-аминоэтанол, (2-фурил)метиламин, производные пиридина.

Ранее было показано, что взаимодействие 4-алкил(арил, гетарил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов со вторичными и третичными аминами в органических растворителях, а также с метиламином или неорганическими основаниями (гидроксиды щелочных металлов и аммиак) в воде сопровождается рециклизацией с образованием замещённых пиридин-2(1*H*)-тионов [1–5] и 1,4-дигидропиридин-2-тиолятов(тионов) [6, 7]. Применение в данной реакции в качестве основания анилина, бензиламина или же гидразина приводит к получению 2-амино-4-фенил-6-фениламинопиридин-3,5-дикарбонитрилов, 2,6-бис(бензиламино)-4-фенил-3,5-дикарбонитрилов и 2,6-дигидразинил-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрилов соответственно [8, 9].

В настоящем исследовании изучена реакция 4-алкил(арил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов **1a–c** с 2-аминоэтанолом (**2a**) и (2-фурил)метиламином (**2b**). Найдено, что при кипячении реагентов без растворителя или же в этаноле происходит рециклизация исходных тиопиранов, приводящая к 4-алкил(арил)-2,6-бис(*R*-метиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилам **3a–f** с умеренными выходами.

Наиболее вероятно, что такой процесс протекает через разрыв C–S-связи тиопиранового цикла с образованием интермедиатов **4a–f**. Региоселективная нуклеофильная атака нитрильной группы атомом азота аминов **2a,b** приводит к аддуктам **5a–f**. В результате нуклеофильной атаки тиоамидной группы последних второй молекулой аминов **2a,b** происходит отщепление молекулы аммиака и образуются имины **6a–f**, которые находятся в таутомерном равновесии с аминами **7a–f**. Последующая внутримолекулярная атака неподелённой парой электронов атома азота аминогруппы на атом углерода тиоамидной группы интермедиатов **7a–f** сопровождается их гетероциклизацией в 1,2,3,4-тетрагидропиридины **8a–f**, которые элиминируют сероводород и превращаются в 1,4-дигидропиридины **9a–f**, окислительное дегидрирование которых приводит к 4-алкил(арил)-2,6-бис(*R*-метиламино)-пиридин-3,5-дикарбонитрилам **3a–f**.

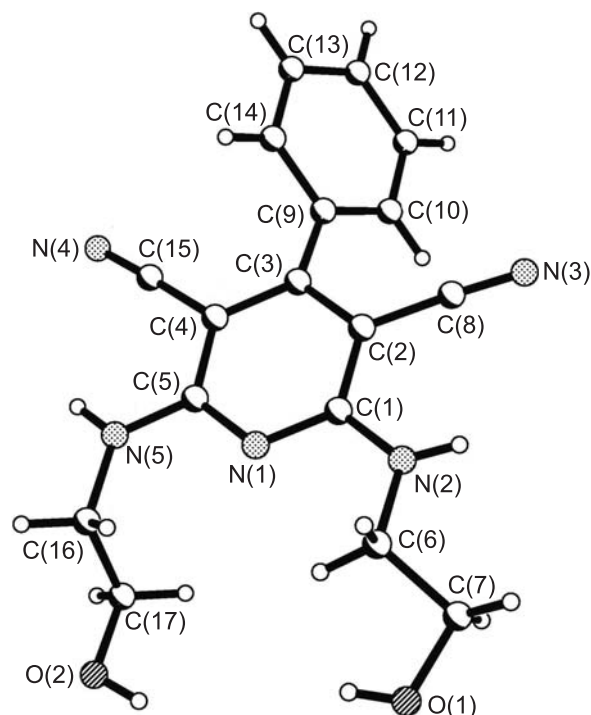


2a, 3, 5-9 a-c R = CH_2OH , **2b, 3, 5-9 d-f** R = 2-фурил;
1a, 3-9 a,d X = Ph, **1b, 3-9 b,e** X = 4- ClC_6H_4 , **1c, 3-9 c,f** X = Pr

С целью однозначного установления строения продуктов рециклизации тиопиранов **1a-c**, строение пиридина **3a** изучено методом рентгеноструктурного анализа.

Молекула соединения **3a** находится в кристалле в частном положении (рисунок). Атомы пиридинового цикла, нитрильные группы, атомы азота N(2) и N(5), а также метиленовые группы C(6), C(7) и C(16) находятся на плоскости зеркального отражения. Атомы фенильного заместителя, вследствие его поворота на 42° относительно пиридинового цикла, а также атомы C(17), O(2) и O(1) разупорядочены по двум положениям вокруг этой плоскости.

В кристалле образуются цепочки вдоль оси *a*, в которых молекулы связаны межмолекулярными водородными связями $\text{N}(2)\text{-H}(2)\cdots\text{N}(4)^i$ [i: $-1/2 + x, 1.5 - y, 1 - z$] ($\text{H}\cdots\text{N}$ 2.21 Å, $\text{N-H}\cdots\text{N}$ 158°) и $\text{N}(5)\text{-H}(5)\cdots\text{N}(3)^{ii}$ [ii: $0.5 + x, 1.5 - y, 1 - z$] ($\text{H}\cdots\text{N}$ 2.20 Å, $\text{N-H}\cdots\text{N}$ 158°). Также в кристалле вдоль оси *c* образуются цепочки молекул, связанных межмолекулярными водородными связями между разупорядоченными гидроксигруппами. При этом, вследствие симметрии кристалла, атомы водорода, участвующие в этих водородных связях, являются дополнительно разупорядоченными, так как не существует способа выбрать положения атомов водорода, при которых не образуется сильно укороченных межмолекулярных контактов $\text{H}\cdots\text{H}$.



Общий вид молекулы соединения **3a**

Таким образом, при взаимодействии 4-алкил(арил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с первичными алифатическими аминами происходит их рециклизация, которая сопровождается раскрытием исходного тиопиранового цикла с дальнейшей гетероциклизацией в условиях реакции. В результате данных трансформаций получены 4-алкил(арил)-2,6-бис(*R*-метиламино)-пиридин-3,5-дикарбонитрилы, синтез которых другими способами на данный момент неизвестен.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum One в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборах Bruker Avance II-400 (400 МГц, соединения **3a,b,d,e**) и Bruker DR-500 (500 МГц, соединения **3c,f**) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **3a** зарегистрирован на приборе Bruker Avance II-400 (100 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на спектрометрах MX-1321 (70 эВ, соединения **3a-d**), Varian-1200 L (70 эВ, соединение **3e**) с ионизацией ЭУ и на спектрометре Kratos MS-890 (70 эВ, соединения **3a,f**) с прямым вводом вещества в ионный источник. Элементный анализ проведён на приборе Perkin Elmer CHN Analyzer. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3:5, проявители – пары иода и УФ облучение.

4*H*-Тиопираны **1a-c** получены по методике, описанной в [10].

Синтез соединений 3a-f (общая методика). Смесь 2 ммоль тиопирана **1a-c** и амина **2a,b** (5 мл для соединений **3a,c,f**, 7 мл для соединения **3b**, 0.35 мл для соединений **3d,e**) кипятят в течение 5 ч (соединение **3a**), 10 ч (соединения **3b,f**), 8 ч (соединения **3c,d**) или 6 ч (соединение **3e**) (для получения соединений **3d,e** в качестве растворителя используют 10 мл EtOH). По окончании реакции смесь охлаждают до 20 °С, разбавляют 10% раствором HCl до pH 2 и оставляют на холоду. Через 72 ч

образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают EtOH и гексаном. При анализе методом ТСХ соединения **3a–f** проявляются при УФ облучении (флуоресцируют).

2,6-Бис(2-гидроксиэтиламино)-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрил (3a).

Выход 0.30 г (47%), жёлтый порошок, т. пл. 215–218 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3327 (NH), 2207 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.44–3.52 (4H, м, 2CH₂); 3.53–3.61 (4H, м, 2CH₂); 4.75 (2H, уш. с, 2OH); 7.05–7.30 (1H, м, NH); 7.32–7.42 (1H, м, NH); 7.44–7.62 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44.0 (2C); 59.6 (2C); 72.0; 80.1; 116.9; 117.0; 128.7 (2C); 129.1 (2C); 130.3; 135.5; 138.1; 161.4; 170.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 [M+H]⁺ (8), 323 [M]⁺ (39), 292 [M–CH₂OH]⁺ (100), 279 [M–(CH₂)₂OH]⁺ (18), 274 (45), 248 [M–(CH₂)₂OH–CH₂OH]⁺ (77), 219 (11), 165 (16), 77 [Ph]⁺ (5), 45 [(CH₂)₂OH]⁺ (4). Найдено, %: С 63.09; Н 5.23; N 21.73. C₁₇H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 21.66.

2,6-Бис(2-гидроксиэтиламино)-4-(4-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (3b).

Выход 0.16 г (57%), жёлтый порошок, т. пл. 237–239 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3339 (NH), 2205 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.44–3.52 (4H, м, 2CH₂); 3.53–3.61 (4H, м, 2CH₂); 4.55–4.63 (2H, м, 2OH); 7.07 (1H, т, $J = 4.4$, NH); 7.21 (1H, т, $J = 4.3$, NH); 7.46 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.55 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 357 [M]⁺ (12), 326 [M–CH₂OH]⁺ (33), 282 [M–(CH₂)₂OH–CH₂OH]⁺ (100), 246 [M–Ar]⁺ (22), 218 (8), 165 (6), 124 (5), 75 (4), 30 [CH₂NH₂]⁺ (20). Найдено, %: С 56.98; Н 4.44; N 19.45. C₁₇H₁₆ClN₅O₂. Вычислено, %: С 57.07; Н 4.51; N 19.57.

2,6-Бис(2-гидроксиэтиламино)-4-пропилпиридин-3,5-дикарбонитрил (3c).

Выход 0.25 г (62%), жёлтый порошок, т. пл. 225–227 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 6.8$, CH₂CH₂CH₃); 1.63–1.68 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.62 (2H, т, $J = 7.2$, CH₂CH₂CH₃); 3.39–3.48 (4H, м, 2CH₂); 3.49–3.58 (4H, м, 2CH₂); 4.65–4.76 (2H, м, 2OH); 7.05–7.16 (1H, м, NH); 7.17–7.33 (1H, м, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 [M]⁺ (18), 258 [M–CH₂OH]⁺ (56), 245 [M–CHCH₂OH]⁺ (23), 240 (28), 214 [M–CH₃OH–CH₃(CH₂)₂]⁺ (100), 185 (10), 158 (8), 131 (5), 30 [CH₂NH₂]⁺ (11). Найдено, %: С 57.98; Н 6.49; N 24.13. C₁₄H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 58.12; Н 6.62; N 24.20.

4-Фенил-2,6-бис(2-фурил)метиламино]пиридин-3,5-дикарбонитрил (3d).

Выход 0.42 г (53%), оранжево-жёлтый порошок, т. пл. 179–181 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2200 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.58 (4H, д, $J = 5.6$, 2CH₂); 6.16 (2H, д, $J = 2.5$, H-3,3' Fur); 6.30 (2H, д, д, $J = 1.8$, $J = 3.1$, H-4,4' Fur); 7.40–7.43 (2H, м, H-5,5' Fur); 7.49–7.57 (5H, м, H Ph); 7.94 (2H, т, $J = 5.8$, 2NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 395 [M]⁺ (19), 314 [M–CH₂C₄H₃O]⁺ (20), 286 (3), 219 (5), 96 [NHCH₂C₄H₃O]⁺ (5), 81 [CH₂C₄H₃O]⁺ (100), 53 (20). Найдено, %: С 69.70; Н 4.28; N 17.62. C₂₃H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: С 69.86; Н 4.33; N 17.71.

2,6-Бис(2-фурил)метиламино]4-(4-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (3e).

Выход 0.14 г (58%), жёлтый порошок, т. пл. 202–205 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3337 (NH), 2202 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.51–4.68 (4H, м, 2CH₂); 6.00–6.50 (4H, м, H-3,3',4,4' Fur); 7.35–7.49 (4H, м, H Ar); 7.51–7.67 (2H, м, H-5,5' Fur); 7.72–7.84 (1H, м, NH); 7.87–8.14 (1H, м, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 429 [M]⁺ (85), 362 [M–CH₂C₄H₃O]⁺ (38), 321 (20), 280 (18), 96 [NHCH₂C₄H₃O]⁺ (43), 81 [CH₂C₄H₃O]⁺ (17), 53 (100). Найдено, %: С 64.12; Н 3.68; N 16.15. C₂₃H₁₆ClN₅O₂. Вычислено, %: С 64.27; Н 3.75; N 16.29.

4-Пропил-2,6-бис(2-фурил)метиламино]пиридин-3,5-дикарбонитрил (3f).

Выход 0.22 г (67%), жёлтый порошок, т. пл. 203–206 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.95 (3H, т, $J = 6.8$, CH₂CH₂CH₃); 1.54–1.71 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.60–2.66 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 4.53 (4H, д, $J = 4.4$, 2NHCH₂); 6.06–6.21 (2H, м, H-3,3' Fur); 6.28–6.34 (2H, м, H-4,4' Fur); 7.48–7.54 (2H, м, H-5,5' Fur); 7.95–8.12 (2H, м, 2NH). Масс-спектр, m/z : 362 [M+H]⁺, 360 [M–H]⁺. Найдено, %: С 66.33; Н 5.19; N 19.23. C₂₀H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 66.47; Н 5.30; N 19.38.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3a. Кристаллы соединения **3a** (C₁₇H₁₇N₅O₂, M 323.36) ромбические, при 298 К: a 17.4421(10), b 24.0833(17), c 7.5232(15) Å; V 3160.2(7) Å³; Z 8; пространственная группа $Ibam$; $d_{\text{выч}}$ 1.36 г/см³;

$\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.09 mm^{-1} ; $F(000)$ 1360. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 18300 отражений (1514 независимых, R_{int} 0.113) измерены на автоматическом четырёхкружном дифрактометре Xcalibur 3 (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 50°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX-97 [11]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ несущего атома ($n = 1.5$ для гидроксигрупп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.254 по 1514 отражениям (R_1 0.077 по 669 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.01). При уточнении структуры геометрия бензольного кольца была зафиксирована в правильный шестиугольник с длинами связей 1.39 Å. На длины связей в этильных заместителях налагались следующие ограничения: C–O 1.43(2) Å, C–C 1.52(2) Å и N–C 1.47 Å. Координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($\text{Å}^2 \times 10^3$) неводородных атомов могут быть получены у авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. Н. Нестеров, В. П. Литвинов, *XTC*, 1655 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 1430 (1997).]
2. В. Д. Дяченко, *Журн. орган. химии*, **75**, 1612 (2005).
3. G. E. N. Elgemeie, S. M. M. Mohamed, S. M. Sherif, M. H. Elnagdi, *Heterocycles*, **23**, 3107 (1985).
4. В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *Журн. орган. химии*, **34**, 592 (1998).
5. В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская, *Журн. общ. химии*, **81**, 162 (2011).
6. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, *XTC*, 909 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 793 (1997).]
7. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2013 (1997).
8. H. Z. Shams, Y. M. Elkholy, N. S. Ibrahim, M. H. Elnagdi, *J. Pract. Chem.*, **330**, 817 (1988).
9. Т. А. Рыльская, В. Д. Дяченко, *Журн. орган. химии*, **47**, 779 (2011).
10. Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, В. Н. Нестеров, С. Н. Меленчук, В. К. Промоненков, В. Е. Шкловер, Ю. Т. Стручков, В. П. Литвинов, *Журн. орган. химии*, **25**, 1323 (1989).
11. G. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **64**, 112 (2008).

¹ Луганский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Оборонная, 2, Луганск 91011, Украина
e-mail: chem@luguniv.edu.ua

Поступило 4.03.2013