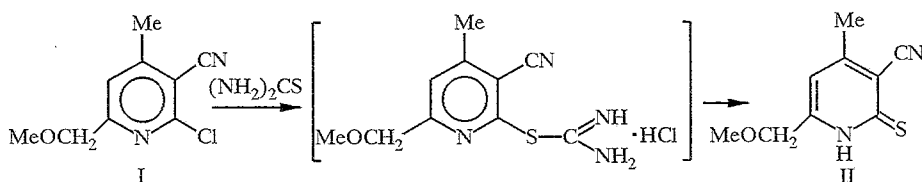


Е. А. Кайгородова, Л. Д. Коношкин,
С. Н. Михайличенко, В. К. Василин, А. В. Сазонов,
В. Г. Кульневич

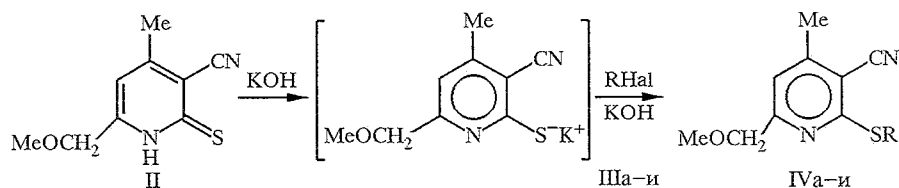
СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ
4-МЕТИЛ-6-МЕТОКСИМЕТИЛ-3-ЦИАНО-2(1H)-
ПИРИДИНТИОНА

Нуклеофильным замещением хлора 4-метил-6-метоксиметил-3-циано-2-хлорпиридина на меркаптогруппу получен соответствующий 2(1H)-пиридинтион. Алкилирование его галогенпроизводными в присутствии KOH проходит региоселективно с образованием S-алкилпроизводных. Циклизацией по Торпу—Циглеру S-алкилпроизводных, содержащих активную метиленовую группу, получены новые 3-аминотиено [2,3-*b*]пиридины.

2-Алкилтиопиридины и 3-аминотиено [2,3-*b*]пиридины представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества и синтоны для построения поликонденсированных гетероциклических систем [1—3]. Ранее нами показано преимущество алкилирования замещенных 3-циано-2(1H)-пиридинтионов химическим методом по сравнению с тиоалкилированием 2-галоген-3-цианопиридина электрохимически [4, 5], поэтому в продолжение работ по синтезу замещенных 2-тиоалкил- и тиено [2,3-*b*]пиридинов нами осуществлено нуклеофильное замещение хлора в 4-метил-6-метоксиметил-3-циано-2-хлорпиридине на меркаптогруппу и получен пиридинтион II, который далее алкилировали с использованием стандартной методики [4].



Пиридинтион II образуется непосредственно в реакционной смеси при взаимодействии хлорпиридина I с тиомочевинной в кипящем бутаноле в результате разложения первоначально образующейся изотиурониевой соли. Характеристики соединения II приведены в таблицах 1—3.



III, IV а R = $n\text{-C}_3\text{H}_7$; б = $n\text{-C}_4\text{H}_9$; в R = CH_2COOH ; г R = CH_2COOEt ;
д R = CH_2CONH_2 ; е R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$; ж R = $\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_3(\text{OH})_{2,3,4}$;
з R = $\text{CH}_2\text{CO-Ad-1}$; и R = CH_2CO —

III, IV а,в,д Hal = I; б,г,е Hal = Br; ж,з,и Hal = Cl

Алкилирование пиридинтиона II алкилгалогенидами (III) проводили в диметилформамиде в присутствии КОН при эквимолярном соотношении реагентов. Реакция протекает региоселективно по атому серы, независимо от природы галогенидов III и условий синтеза, и приводит к замещенным по атому серы тиопиридинам (IVa—и) с выходами 62...92% (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл} , °C	Выход, %
		C	H	N	S		
II	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	<u>55,61</u>	<u>5,18</u>	<u>14,44</u>	<u>16,52</u>	204...206	63
		55,65	5,19	14,42	16,51		
IVa	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS	<u>60,82</u>	<u>6,77</u>	<u>11,69</u>	<u>13,44</u>	Масло	91
		60,99	6,82	11,85	13,57		
IVб	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ OS	<u>62,28</u>	<u>7,13</u>	<u>11,06</u>	<u>12,64</u>	Масло	87
		62,37	7,25	11,19	12,81		
IVв	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>52,34</u>	<u>4,70</u>	<u>11,11</u>	<u>12,52</u>	103...105	62
		52,37	4,79	11,10	12,76		
IVг	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>56,69</u>	<u>5,62</u>	<u>9,83</u>	<u>11,29</u>	67...68	87
		56,70	5,75	9,99	11,44		
IVд	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	<u>52,41</u>	<u>5,03</u>	<u>16,60</u>	<u>12,59</u>	129...130	89
		52,57	5,21	16,72	12,76		
IVе	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>57,05</u>	<u>6,10</u>	<u>9,38</u>	<u>10,74</u>	83...84	83
		57,12	6,16	9,52	10,81		
IVж	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>59,15</u>	<u>4,52</u>	<u>8,00</u>	<u>9,17</u>	113...114	85
		59,29	4,68	8,14	9,31		
IVз	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	<u>67,95</u>	<u>6,98</u>	<u>7,42</u>	<u>8,51</u>	71...72	88
		68,07	7,07	7,56	8,65		
IVи	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>60,71</u>	<u>5,73</u>	<u>10,02</u>	<u>11,47</u>	Масло	90
		60,84	5,84	10,14	11,60		
Va	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>52,28</u>	<u>4,79</u>	<u>11,01</u>	<u>12,69</u>	154...155	59
		52,37	4,79	11,10	12,71		
Vб	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>55,62</u>	<u>5,42</u>	<u>9,68</u>	<u>11,35</u>	132...133	83
		55,70	5,75	9,99	11,44		
Vв	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	<u>52,41</u>	<u>5,17</u>	<u>16,60</u>	<u>12,62</u>	232...233	92
		52,57	5,21	16,72	12,76		
Vг	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	<u>68,01</u>	<u>6,99</u>	<u>7,48</u>	<u>8,57</u>	>200 разл.	85
		68,07	7,07	7,56	8,65		
Vд	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>59,18</u>	<u>4,61</u>	<u>8,06</u>	<u>9,24</u>	>200 разл.	82
		59,29	4,68	8,14	9,31		
Ve	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	<u>57,05</u>	<u>4,15</u>	<u>11,69</u>	<u>8,89</u>	>200 разл.	79
		57,13	4,23	11,76	8,97		

При алкилировании 6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2(1H)-пиридинтиона продолжительность реакции на 1...2 ч меньше, чем при алкилировании соответствующими алкилгалогенидами его структурного изомера пиридинтиона II [3]. Это, по-видимому, связано с взаимным пространственным и электронным влиянием заместителей в пиридиновом ядре. Строение 2-тиоалкилпиридинов (IVa—и) подтверждено спектральными данными (табл. 3).

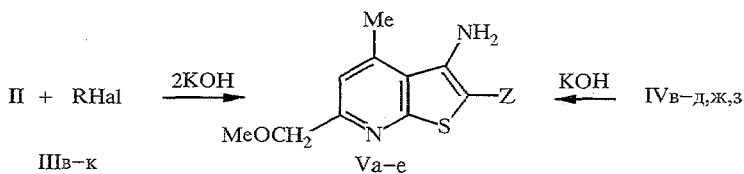
Циклизация по Торпу—Циглеру продуктов алкилирования пиридинтиона II, имеющих в заместителе R активную метиленовую группу, приводит к соответствующим 3-аминотиено [2,3-*b*]пиридинам (Va—e), которые могут

ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}				
	CN	C=C, C=N	C—O—C	CO	N—H
III	2200	1600, 1560	1120, 1090	—	—
IVa	2205	1570	1095	—	—
IVб	2195	1570	1095	—	—
IVв	2210	1580	1095, 1140	1710	—
IVг	2210	1570	1130, 1080	1720	—
IVд	2205	1570, 1610	1090, 1120	1630	—
IVе	2210	1570	1130, 1100, 1020	1720	—
IVж*	2210	1575	1130, 1090	1650	—
IVз	2220	1580	1125, 1080, 1060	1700	—
Va	—	1580, 1630	1060, 1125	1730	3390, 3275
Vб	—	1550, 1560, 1595	1070, 1100	1670	3240, 3350
Vв	—	1590	1070	1625	3130, 3290 3340, 3460
Vг	—	1590, 1550	1115, 1080, 1030	1700	3410, 3270
Vд	—	1560	1120, 1095	1650	3250...3450 ш. с (N—H, OH)
Ve	—	1555	1120, 1070, 1055	1660	3340, 3245

* IVж 3450...3250 см^{-1} , ш. с (ν_{OH}).

быть получены также непосредственно алкилированием пиридинтиона II в присутствии двухкратного количества KOH, без выделения промежуточного продукта.



III к R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4; V a Z = COOH; б Z = COOEt; в Z = CONH₂;
 г Z = COAd-1; д Z = COC₆H₃(OH)₂-3,4; е Z = COC₆H₄NO₂-4

В ИК спектрах тиено[2,3-*b*]пиридинов V отсутствует полоса $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$, содержащаяся в спектрах исходных пиридинтиона II и алкилтиопиридинов (IVв—д,ж,з), а также появляется ряд полос в области 3460...3130 см^{-1} , относящихся к валентным колебаниям группы NH₂ (табл. 2). В спектрах ПМР вместо сигналов группы S—CH₂ появляются характерные синглеты аминогруппы в области 6,73...8,30 м. д., что соответствует данным работы [6] (табл. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на радиоспектрометре Bruker WM-250 в $CDCl_3$ для соединений IVд, Vб, в в $DMCO-D_6$. ИК спектры получены на спектрофотометре Spersord IR-75 для суспензий в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufof UV-254, элюент гексан—ацетон, (1...2) : 1, проявление парами иода или раствором $KMnO_4$.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1—3.

4-Метил-6-метоксиметил-2-SR-3-цианопиридины (IVа—и). Смесь 10 ммоль пиридинтиона II в 20...25 мл ДМФА, 10 ммоль 10% КОН и 10 ммоль алкилгалогенида IIIа—и выдерживают 2...7 ч при комнатной температуре, после чего добавляют 5...10 мл воды. Выпавший осадок продукта реакции (IVа—и) отделяют, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта.

3-Амино-2-7R-4-метил-6-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридины (Va—е). А. Смесь 10 ммоль пиридинтиона IVа—е, 20...25 мл ДМФА и 20 ммоль КОН (10% раствор) выдерживают 4...10 ч при комнатной температуре. Затем разбавляют 2...3-кратным количеством воды, осадок отделяют, высушивают и перекристаллизовывают из спирта.

Б. Смесь 10 ммоль 2-алкилтиопиридина IVв—д, ж, з, 20...25 мл ДМФА и 10 ммоль КОН (10% водный раствор) выдерживают при комнатной температуре 2...10 ч. Смесь разбавляют 2...3-кратным количеством воды, остаток отделяют. Продукт реакции Va—д перекристаллизовывают из спирта.

Для соединения Vб по способам А и Б необходимо дополнительное выдерживание реакционной массы в течение 5 ч. Далее продукт выделяют, как описано выше.

3-Амино-2-карбоксо-4-метил-6-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридин (Va). К раствору этилата натрия, полученного из 7 ммоль металлического натрия и 20 мл этанола, добавляют 3,4 ммоль соединения IVв. Смесь кипятят 2 ч. Растворитель упаривают наполовину и после охлаждения реакционную массу подкисляют 10% водным раствором HCl до выпадения осадка. Тиенопиридин Va перекристаллизовывают из спирта.

Т а б л и ц а 3

Спектры ПМР некоторых синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J, Гц)					
	CH_3 -Het, с	OCH_3	SCH_2	OCH_2	H-Het, с	другие протоны (см. R, Z)
II	2,42	3,37 с	—	4,38 с	6,78	12,8 (1H, уш. с, NH)
IVб	2,49	3,49 с	3,23 (2H, т, $J = 7,5$)	4,53 с	7,06	0,95 (3H, т, CH_3 , $J = 7,5$); 1,26...1,72 (4H, м, ΣCH_2)
IVв	2,48	3,48	4,12 с	4,48	7,18	—
IVг	2,51	3,47 с	3,97 с	4,48 с	7,12	1,28 (3H, т, CH_3 , $J = 7,1$); 4,20 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7,1$)
IVд	2,47	3,40 с	3,93 с	4,50 с	7,22	7,03 (1H, уш. с, NH); 7,48 (1H, уш. с, NH)
IVе	2,49	3,48...3,75 (5H, м, ΣOCH_3 , SCH_2)	—	4,52 с	7,10	1,28 (2H, м, CH_3 , $J = 7,3$); 2,76 (2H, т, SCH_2CH_2 , $J = 7,3$); 4,18 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7,3$)
IVи	2,28	3,25 с	3,96 с	4,26 с	6,93	0,7...1,0 (5H, м, C_3H_5)
Vб	2,80	3,48 с	—	4,55 с	7,20	1,30 (3H, т, CH_3 , $J = 7,1$); 4,28 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7,1$); 6,73 (2H, уш. с, NH_2 -Het)
Vв	2,78	3,37 с	—	4,53 с	7,18	6,28 (2H, уш. с, NH_2); 7,05 (2H, уш. с, NH_2)
Ve	2,76	3,28 с	—	4,62 с	7,08	7,68...8,01 (4H, м, C_6H_4)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные направления исследования и применения химических средств защиты растений // Химия азидов. Итоги науки и техники. Сер. Органическая химия. — ВИНТИ. — М., 1989. — Т. 17. — С. 72.
2. Furukawa N., Oae S. // Synthesis. — 1984. — № 9. — P. 746.
3. Шаранин Ю. А., Гончаренко М. П., Шестопалов А. М. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 2470.
4. Кайгородова Е. А., Конюшкин Л. Д., Михайличенко С. Н., Василин В. К., Кульневич В. Г. // ХГС. — 1996. — № 10. — С. 1432.
5. Кайгородова Е. А., Конюшкин Л. Д., Ниязымбетов М. Е., Квек С. Н., Заплишний В. Н., Литвинов В. В. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1994. — № 12. — С. 2215.
6. Литвинов В. П., Шаранин Ю. А., Родиновская Л. А., Шестопалова А. М., Мортиков В. Ю., Проханенков В. К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1984. — № 12. — С. 2760.

Кубанский государственный технологический
университет, Краснодар 350072, Россия

Поступило в редакцию 13.01.98

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913
e-mail: stud@issep.rssi.ru