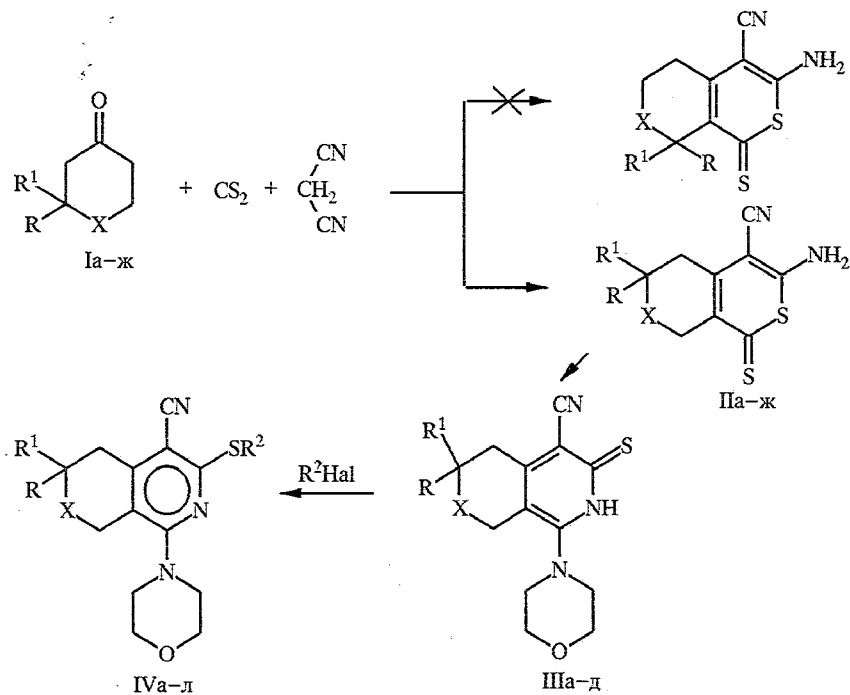


Е. Г. Пароникян, А. С. Норовян

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИОПИРАНОВ И ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ НАСЫЩЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

Синтезированы новые гетероциклические системы — конденсированные тиопираны и на их основе ряд производных конденсированных пиридинов. Изучено раскрытие под действием диметилсульфата тетрагидропиридинового кольца в замещенном 2,7-нафтиридине.

Соединения, содержащие тиопирантионовый фрагмент, весьма реакционноспособны. В частности, их взаимодействие с аминами приводит к раскрытию тиопиранового кольца и рециклизации [1, 2]. В настоящей работе нами предпринят синтез ранее не известных гетероциклических систем — конденсированных тиопиранов — и осуществлен переход от них к конденсированным пиридиновым системам.



I, IIa X = O, R = R¹ = Me; б X = O, R = Me, R¹ = C₂H₅; в X = S, R = R¹ = Me; г X = N—Me, R = R¹ = Me; д X = N—CH₂CH=CH₂, R = R¹ = Me; е X = N—Me, R = R¹ = H; ж X = N—CH₂C₆H₅, R = R¹ = H.

III а X = O, R = R¹ = Me; б X = O, R = Me, R¹ = C₂H₅; в X = S, R = R¹ = Me; г X = N—Me; R = R¹ = Me; д X = CH₂, R = R¹ = H.

IV а X = O, R = R² = Me, R¹ = C₂H₅; б X = O, R = R¹ = Me, R² = C₂H₅; в X = O, R = R¹ = Me, R² = CH₂C₆H₅; г X = S, R = R¹ = Me, R² = C₂H₅; д X = S, R = R¹ = Me, R² = CH₂C₆H₅; е X = N—Me, R = R¹ = R² = Me; ж X = N—Me, R = R¹ = Me, R² = C₂H₅; з X = N—Me, R = R¹ = Me, R² = CH₂C₆H₅; и X = CH₂, R = R¹ = H, R² = Me; к X = CH₂, R = R¹ = H, R² = C₂H₅; л X = CH₂, R = R¹ = H, R² = CH₂C₆H₅

Конденсированные тиопираны Па—ж

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Спектр ПМР (ДМСО-D ₆), δ, м. д.	T _{пл.} , °C	R _f	Выход, %
		N	S				
Па	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS ₂	<u>11,12</u> 11,10	<u>25,50</u> 25,41	1,09 (6H, с, 2CH ₃); 2,54 (2H, с, 5-CH ₂); 4,42 (2H, с, 8-CH ₂); 8,85 (2H, уш. с, NH ₂)	268...269	0,68	86
Пб	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS ₂	<u>10,46</u> 10,51	<u>24,11</u> 24,07	0,86 (3H, τ, J = 7 Гц, CH ₂ CH ₃); 1,15 (3H, с, CH ₃); 1,41 (2H, κ, J = 7 Гц, CH ₂ CH ₃); 2,48 (2H, с, 5-CH ₂); 4,41 (2H, с, 8-CH ₂); 8,8 (2H, уш. с, NH ₂)	220...221	0,72	62,5
Пв	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S ₃	<u>10,38</u> 10,43	<u>35,79</u> 35,83	1,31 (6H, с, 2CH ₃); 2,85 (2H, с, 5-CH ₂); 3,99 (2H, с, 8-CH ₂); 9,0 (2H, уш. с, NH ₂)	233...234	0,70	90
Пг	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ S ₂	<u>15,86</u> 15,83	<u>24,13</u> 24,16	1,05 (6H, с, 2CH ₃); 2,30 (3H, с, CH ₃); 2,80 (2H, с, 5-CH ₂); 3,90 (2H, с, 8-CH ₂); 6,8 (2H, уш. с, NH ₂)	204...205	0,59	83
Пд	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ S ₂	<u>14,47</u> 14,41	<u>22,04</u> 22,00	1,09 (6H, с, 2CH ₃); 2,65 (2H, с, 5-CH ₂); 3,2 (2H, д, J = 6 Гц, CH=CH ₂); 3,59 (2H, с, 8-CH ₂); 4,9...6,01 (3H, м, CH=CH ₂); 7,2 (2H, уш. с, NH ₂)	189...190	0,64	75
Пе	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ S ₂	<u>17,66</u> 17,70	<u>27,09</u> 27,01	2,2 (3H, с, CH ₃); 2,32...2,69 (4H, м, 2CH ₂); 3,2 (2H, с, 8-CH ₂); 6,2 (2H, уш. с, NH ₂)	201...202	0,53	69
Пж	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ S ₂	<u>13,39</u> 13,41	<u>20,48</u> 20,46	2,38...2,92 (4H, м, 2CH ₂); 3,53 (2H, с, 8-CH ₂); 3,76 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 7,42 (5H, с, C ₆ H ₅); 8,8 (2H, уш. с, NH ₂)	219...220	0,53	66

Конденсированные пиридины IIIб,г и IVа—л

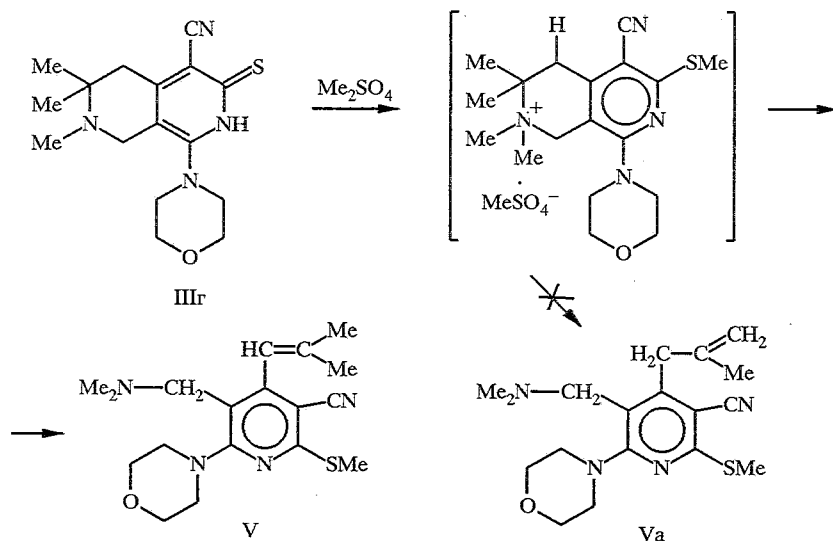
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Спектр ПМР (CDCl ₃), δ, м. д.	T _{пл.} °C	R _f	Выход, %
		N	S				
IIIб	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	13,09	10,03	0,78...1,1 (6H, м, 2CH ₃); 1,43 (2H, к, J = 7 Гц, CH ₂ CH ₃); 2,6 (2H, с, 5-CH ₂); 3,05...3,37 (4H, м, 2CH ₂); 3,65...3,9 (4H, м, 2CH ₂); 4,45 (2H, с, 8-CH ₂); 10,2 (1H, с, NH)	218...220	0,61	59
		13,15	10,11				
IIIг	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ OS	17,62	10,09	1,16 (6H, с, 2CH ₃); 2,38 (3H, с, 7-CH ₃); 2,68 (2H, с, 5-CH ₂); 3,0...3,39 (4H, м, 2CH ₂); 3,44...3,85 (6H, м, 3CH ₂); 10,42 (1H, с, NH)	247...248	0,71	69
		17,59	10,07				
IVа	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	12,59	9,65	0,72...1,0 (3H, т, J = 7 Гц, CH ₂ CH ₃); 1,05 (3H, с, CH ₃); 1,48 (2H, к, J = 7 Гц, CH ₂ CH ₃); 2,48 (3H, с, CH ₃); 2,65 (2H, с, 5-CH ₂); 3,05...3,38 (4H, м, 2CH ₂); 3,58...3,9 (4H, м, 2CH ₂); 4,4 (2H, с, 8-CH ₂)	88...90	0,62	79
		12,61	9,61				
IVб	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	12,63	9,57	1,18...1,6 (9H, м, 3CH ₃); 2,73 (2H, с, 5-CH ₂); 3,0...3,43 (6H, м, 3CH ₂); 3,62...3,89 (4H, м, 2CH ₂); 4,51 (2H, с, 8-CH ₂)	120...121	0,62	69
		12,61	9,61				
IVв	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	10,67	8,13	1,23 (6H, с, 2CH ₃); 2,69 (2H, с, 5-CH ₂); 3,08...3,27 (4H, м, 2CH ₂); 3,59...3,8 (4H, м, 2CH ₂); 4,42 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 4,52 (2H, с, 8-CH ₂); 7,71...7,38 (5H, м, C ₆ H ₅)	126...127	0,57	73
		10,62	8,11				
IVг	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ OS ₂	11,96	18,37	1,22...1,58 (9H, м, 3CH ₃); 2,91 (2H, с, 5-CH ₂); 3,05...3,42 (6H, м, 3CH ₂); 3,61 (2H, с, 8-CH ₂); 3,71...3,96 (4H, м, 2CH ₂)	143...144	0,74	67
		12,02	18,34				
IVд	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ OS ₂	11,10	15,32	1,35 (6H, с, 2CH ₃); 2,85 (2H, с, 5-CH ₂); 3,06...3,37 (4H, м, 2CH ₂); 3,6 (2H, с, 8-CH ₂); 3,65...3,89 (4H, м, 2CH ₂); 4,43 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 7,11...7,42 (5H, м, C ₆ H ₅)	114...115	0,62	75
		11,07	15,44				
IVе	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ OS	16,79	9,58	1,15 (6H, с, 2CH ₃); 2,35 (3H, с, CH ₃); 2,56 (3H, с, CH ₃); 2,72 (2H, с, 5-CH ₂); 3,15...3,4 (4H, м, 2CH ₂); 3,5 (2H, с, 8-CH ₂); 3,7...3,96 (4H, м, 2CH ₂)	147...148	0,64	72
		16,85	9,64				
IVж	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ OS	16,21	9,31	1,13 (6H, с, 2CH ₃); 1,31 (3H, т, J = 7 Гц, CH ₂ CH ₃); 2,29 (3H, с, CH ₃); 2,62 (2H, с, 5-CH ₂); 3,0...3,51 (8H, м, 4CH ₂); 3,61...3,95 (4H, м, 2CH ₂)	123...124	0,71	87
		16,17	9,35				
IVз	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ OS	13,69	7,87	1,09 (6H, с, 2CH ₃); 2,28 (3H, с, CH ₃); 2,67 (2H, с, 5-CH ₂); 3,1...3,39 (4H, м, 2CH ₂); 3,43 (2H, с, 8-CH ₂); 3,63...3,87 (4H, м, 2CH ₂); 4,4 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 7,1...7,38 (5H, м, C ₆ H ₅)	154...155	0,61	74
		13,71	7,84				
IVи	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ OS	14,54	11,10	1,48...1,9 (4H, м, 2CH ₂); 2,3...2,55 (5H, м, CH ₂ CH ₃); 2,6...2,91 (2H, м, 7-CH ₂); 3,21...3,5 (4H, м, 2CH ₂); 3,62...3,95 (4H, м, 2CH ₂)	172...173	0,59	75
		14,52	11,07				
IVк	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ OS	13,87	10,53	1,4 (3H, т, J = 7 Гц, CH ₂ CH ₃); 1,6...1,91 (4H, м, 2CH ₂); 2,39...2,61 (2H, м, 6CH ₂); 2,63...3,0 (2H, м, 7-CH ₂); 3,12...3,4 (6H, м, 3CH ₂); 3,63...3,96 (4H, м, 2CH ₂)	122...123	0,58	68
		13,84	10,56				
IVл	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OS	11,16	8,49	1,49...1,83 (4H, м, 2CH ₂); 2,31...2,58 (2H, м, 6-CH ₂); 2,62...2,9 (2H, м, 7-CH ₂); 3,11...3,37 (4H, м, 2CH ₂); 3,58...3,8 (4H, м, 2CH ₂); 4,4 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 7,08...7,4 (5H, м, C ₆ H ₅)	113...115	0,59	71
		11,19	8,53				

Удобными исходными соединениями для синтеза первых явились гетероциклические кетоны Ia—ж [3, 4]. Одностадийной конденсацией этих кетонов с динитрилом малоновой кислоты и сероуглеродом в присутствии триэтиламина с высокими выходами синтезированы конденсированные тиопирантионы IIa—ж. Региоспецифичность реакции образования тиопирантионов II объясняется наличием в исходных кетонах двух метильных групп у атома C(2), затрудняющих атаку по атому C(3).

Взаимодействие соединений II с морфолином протекает по тиопирантионовому фрагменту с перегруппировкой, подробно описанной в работе [5], приводя к образованию конденсированных пиридинов III.

Алкилирование пиридинов III алкилгалогенидами, как и следовало ожидать, протекает в щелочной среде также региоспецифично [6] с образованием исключительно алкилтиопиридинов IVa—л.

Ранее было показано, что метилирование диметилсульфатом 3-тиоксопиридинов IIIa, протекает аналогично метилированию иодистым метилом с образованием тиометильных производных [5]. При проведении метилирования нафтиридина IIIг диметилсульфатом в щелочной среде происходит исчерпывающее метилирование атома азота тетрагидропиридинового кольца, приводящее к размыканию связи N—C(6), отщеплению протона у C(5) и образованию 4-изобутенилпиридина V по схеме:



Известно, что в реакциях расщепления ониевого солей обычно преобладает распад по Гофману, если в образующемся олефине отсутствует сопряжение [7]. В нашем случае данные спектра ПМР однозначно указывают на образование только 4-изобутенилпиридина V (аналога стирола). В спектре ПМР соединения V сигнал винильного протона наблюдается в виде мультиплета в области 6,25 м. д., а сигналы метильных групп у винильного углерода под влиянием соседнего пиридинового кольца проявляются в виде двух дублетов в области 1,6 и 1,95 м. д. ($J = 1,2$ Гц).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле; спектры ПМР измерены на приборе Varian T-60. Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре MX-1303 с прямым вводом образцов. Чистота соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с применением систем: бутанол—уксусная кислота—вода, 4 : 2 : 5 (IIa,б; IIIб); хлороформ—эфир, 1 : 3 (IIв—ж, IIIг, IVб); пиридин—этанол, 1 : 4 (IVa,е,ж); эфир—гептан, 2 : 1 (IVв,д); этанол—хлороформ, 3 : 1 (IVг,з—л).

Получение замещенных тетрагидропирано(тиопирано или пиридо)[3,4-с]тиопиранов (Па—ж). К смеси 0,1 моль кетона Ia—ж, 12 мл сероуглерода и 12 мл метанола при перемешивании добавляют порциями 6,6 г (0,1 моль) динитрила малоновой кислоты. Затем к смеси при перемешивании добавляют по каплям 5 мл триэтиламина. Смесь оставляют при комнатной температуре (20 °С) на 48 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом и высушивают. Перекристаллизовывают из пропанола (табл. 1). ИК спектры: 3100...3500 (NH₂); 2210...2220 (CN); 1630...1650 (NH деф.); 1580...1600 (C=C ар.); 1090...1120 см⁻¹ (C=S). Масс-спектры, *m/z* (*I*_{отн.}, %): Па М⁺ 252(100), 237(54), 234(98), 219(95), 191(90); Пг М⁺ 265(72), 250(14), 232(100), 217(21), 205(16), 199(31), 174(26).

Получение замещенных тетрагидропирано(тиопирано)[3,4-с]пиридин- и -2,7-нафтиридинтионов (Ша,в,д) приведено в работах [1, 5]. Соединения Пб,г получены аналогично (табл. 2). ИК спектры: Пб 3550...3630 (NH); 2225 (CN); 1580...1600 (C=Сар.); 1120...1160 см⁻¹ (C=S). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %), Пг М⁺ 318(46); 303(100); 289(4); 274(17); 260(23); 245(14); 231(12); 216(14).

Получение замещенных тетрагидропирано(тиопирано)[3,4-с]пиридинов, -2,7-нафтиридинов и -изохинолинов (Ivа—л). К раствору этилата натрия, приготовленному из 0,23 г (0,01 моль) натрия и 50 мл абсолютного этанола, добавляют 0,01 моль соединений Пша—д. После растворения добавляют по каплям 0,01 моль соответствующего алкилгалогенида. Смесь перемешивают при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения к смеси добавляют 100 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 2). ИК спектры: 2220 (CN); 1580...1600 см⁻¹ (C=Сар.).

5-Диметиламинометил-2-метилтио-6-морфолино-4-изобутенилпиридин-3-карбонитрил (V). В 10 мл 20% водного раствора КОН растворяют 0,64 г (0,002 моль) соединения Пгг, затем к раствору при перемешивании добавляют по каплям 2 мл диметилсульфата. Смесь нагревают на водяной бане при 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход соединения V 0,5 г (71%). *T*_{пл} 125...126 °С (этанол). *R*_f 0,61 (этанол—хлороформ—эфир, 1 : 1 : 1). ИК спектр: 2230 (CN); 1610 см⁻¹ (C=C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %), М⁺ 346(25), 331(5), 302(47), 301(65); 287(21); 286(100); 256(22). Спектр ПМР: 1,6 (3H, д, *J* = 1,2 Гц, CH₃); 1,95 (3H, д, *J* = 1,2 Гц, CH₃); 2,17 (6H, с, N(CH₃)₂); 2,6 (3H, с, SCH₃); 3,31 (2H, с, CH₂N(CH₃)₂); 3,42...3,98 (8H, м, 4CH₂); 6,25 (1H, м, CH). Найдено, %: С 62,44; Н 7,51; N 16,16; S 9,28. С₁₈H₂₆N₄OС. Вычислено, %: С 62,39; Н 7,56; N 16,17; S 9,25.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gewald K., Buchwalder M., Peukert M.* // J. prakt. Chem. — 1973. — Bd 315. — S. 679.
2. *Leistner S., Wagner G., Iffland E.* // Z. Chem. — 1972. — Bd 12. — S. 289.
3. Синтезы гетероциклических соединений. — Ереван, 1969. — Вып. 8. — С. 30.
4. *Вартанян С. А., Норавян А. С., Жамагорцян В. Н.* // Изв. АН Арм. ССР. — 1965. — № 18. — С. 124.
5. *Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Норавян А. С., Авакимян Д. А., Тер-Захарян Ю. З.* // Хим.-фарм. журн. — 1993. — № 11. — С. 29.
6. *Пожарский А. Ф.* // Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 159.
7. *Марч Дж.* // Органическая химия. — Москва, — 1988. — Т. 4. — С. 51.