

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 4,6-ДИМЕТИЛ-2-ТИОКСО-1,2-ДИГИДРОНИКОТИНОНИТРИЛА

© И. В. Дяченко

Луганский университет имени Т. Шевченко
Украина, 91011, Луганск, ул. Оборонная, 2; e-mail: ivladya87@e-mail.ua

Конденсацией ацетальдегида с цианотиоацетамидом и 1-(проп-1-ен-2-ил)пирролидином синтезирован 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрил, при алкилировании которого α -галогенкетонами получены замещенные 2-алкилсульфанил-4,6-диметилникотинонитрилы и тиено[2,3-*b*]пиридины. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

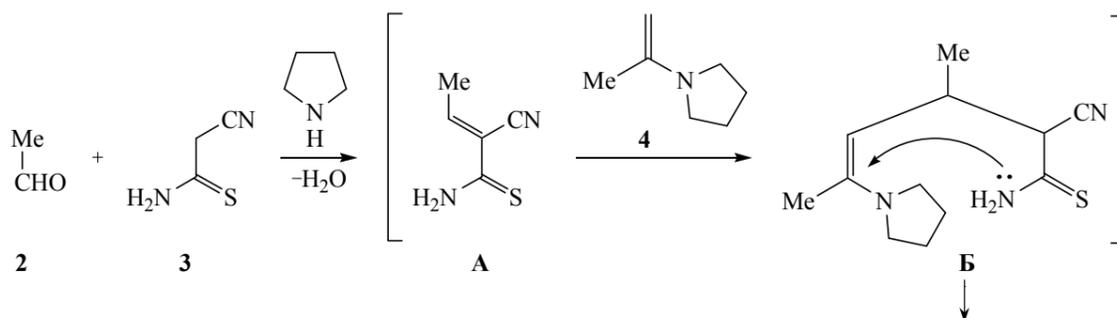
Ключевые слова: ацетальдегид, цианотиоацетамид, 1-(проп-1-ен-2-ил)пирролидин, 2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрил, 2-алкилсульфанилникотинонитрилы, тиено[2,3-*b*]пиридины.

Алкилзамещенные производные 2-(оксо)тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрила являются полупродуктами в синтезе препаратов с противовоспалительными [1] и противоопухолевыми [2] свойствами. На их основе получают препараты для лечения болезни Альцгеймера [3, 4], гербициды [5] и азокрасители [6, 7]. Известные методы их синтеза основаны на конденсации ацетилацетона с цианоацетамидом и цианотиоацетамидом [8], нуклеофильном замещении атома хлора в 2-хлорникотинонитриле тиомочевинной [9] и по реакции Михаэля, протекающей по типу обмена метиленовыми компонентами [10].

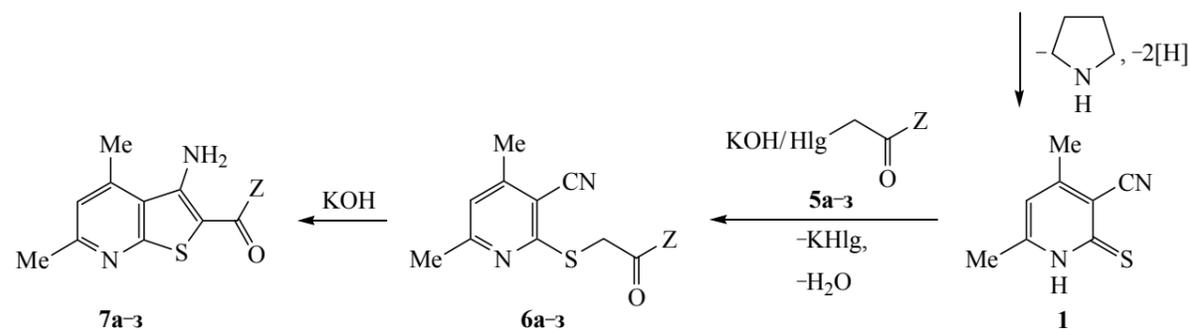
В настоящей работе предложен новый способ синтеза 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрила **1**, состоящий в трехкомпонентной конденсации ацетальдегида **2**, цианотиоацетамида **3** и 1-(проп-1-ен-2-ил)пирролидина **4** в абсолютном этаноле при 20°C. Схема реакции включает, вероят-

но, образование алкена Кнёвенагеля **A**, алкилирующего по Сторку [11] енамин **4**. Возникший таким путем аддукт **B**, претерпевает в условиях реакции внутримолекулярное переаминирование [12] и окисление, по-видимому, кислородом воздуха, приводящее к образованию никотинонитрила **1**.

Алкилирование соединения **1** α -галогенкетонами **5a–z** в растворе ДМФА в щелочной среде протекает региоселективно по атому серы с образованием соответствующих тиоэфиров **6a–z**, которые в щелочной среде легко внутримолекулярно циклизуются в замещенные 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридины **7a–z**. Отметим перспективность создания на основе соединений **7a–z** антидотов к гербицидам гормонального действия [13, 14], стимуляторов роста подсолнечника [15] и ингибиторов фермента С-терминальной гидролазы L1 (UCH-L1) [16].



Поступило в Редакцию 26 марта 2015 г.



5–7, Hlg = Br, Z = 3,4-Cl₂C₆H₃ (а); Br, 4-BuC₆H₄ (б); Br, 4-PhC₆H₄ (в); Cl, 4-BrC₆H₄NHCO (г); Br, 2,4-Me₂C₆H₃ (д); Br, 4-BrC₆H₄ (е); Br, 3-BrC₆H₄ (ж); Cl, PhCH₂O (з).

Физико-химические и спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **1**, **6а–з**, **7а–з** (табл. 1, 2). ИК спектры содержат характеристические полосы поглощения

валентных колебаний сопряженной цианогруппы при 2218–2225 см⁻¹ и карбонильной группы при 1667–1714 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде сингле-

Таблица 1

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа 2-алкилсульфанил-4,6-диметилникотинитрилов **6а–з** и 3-амино-4,6-диметил-2-Z-тиено[2,3-*b*]пиридинов **7а–з**

№	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
6а	89	118–120 (AcOH)	54.60	3.32	7.85	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ OS	54.71	3.44	7.98
6б	75	80–81 (MeCN)	70.86	6.41	8.14	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ OS	70.97	6.55	8.28
6в	81	156–158 (BuOH)	73.69	4.92	7.77	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ OS	73.72	5.06	7.81
6г	77	199–201 (AcOH)	50.95	3.66	11.02	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ OS	51.07	3.75	11.17
6д	70	116–118 (MeOH)	69.51	5.70	8.95	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ OS	69.65	5.85	9.02
6е	82	125–127 (EtOH)	53.14	3.58	7.65	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ OS	53.20	3.63	7.75
6ж	76	138–140 (AcOH)	53.11	3.55	7.61	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ OS	53.20	3.63	7.75
6з	73	81–83 (PrOH)	65.19	5.00	8.86	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	65.36	5.16	8.97
7а	85	211–213 ^а (BuOH)	54.69	3.38	7.87	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ OS	54.71	3.44	7.98
7б	70	113–114 (MeOH)	70.89	6.46	8.19	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ OS	70.97	6.55	8.28
7в	74	195–197 (PrOH)	37.61	4.88	7.74	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ OS	37.72	5.06	7.81
7г	82	230–232 ^б (AcOH)	50.99	3.65	11.08	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ OS	51.07	3.75	11.17
7д	76	173–175 (AcOH)	69.57	5.70	8.94	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ OS	69.65	5.85	9.02
7е	71	180–182 (AcOH)	53.07	3.50	7.60	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ OS	53.20	3.63	7.75
7ж	80	191–192 (AcOH)	53.14	3.49	7.62	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ OS	53.20	3.63	7.75
7з	72	113–115 (MeOH)	65.25	5.07	8.81	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	65.36	5.16	8.97

Примечания. а) Сублимируется при 170°C. б) Сублимируется при 200°C.

Таблица 2

Данные ИК, ЯМР ^1H и хромато-масс-спектров 2-алкилсульфанил-4,6-диметилникотинонитрилов **6a–z** и 3-амино-4,6-диметил-2-Z-тиено[2,3-*b*]пиридинов **7a–z**

№	ν , cm^{-1}		m/z [$M+1$] ⁺	δ , м. д. (J , Гц)		
	C≡N или NH ₂	C=O, $\delta(\text{NH}_2)$		Me	SCH ₂ или NH ₂ , H ⁵	остальные сигналы
6a	2219	1714	352	2.14, 2.38	4.78, 7.03	7.83 д (1H, H _{аром} , J 7.5), 8.01 д (1H, H _{аром} , J 7.5), 8.29 с (1H, H _{аром})
6б	2222	1703	339	2.17, 2.38	4.80, 7.03	0.84 т (3H, Me, J 6.5), 1.11–1.72 м (4H, 2CH ₂), 2.67 т (2H, CH ₂ , J 6.4), 7.36 д (2H, H _{аром} , J 8.2), 7.98 д (2H, H _{аром} , J 8.2)
6в	2220	1710	359	2.18, 2.37	4.84, 7.01	7.45 д (2H, H _{аром} , J 6.6), 7.51 т (1H, H _{аром} , J 6.9), 7.72 т (2H, H _{аром} , J 7.0), 7.84 д (2H, H _{аром} , J 8.4), 8.14 д (2H, H _{аром} , J 8.4)
6г	2224	1699	377	2.39 (2Me)	4.15, 7.07	7.42 д (2H, H _{аром} , J 7.1), 7.62 д (2H, H _{аром} , J 7.1), 10.36 уш. с (1H, NH)
6д	2223	1705	295	2.22, 2.35	4.63, 7.02	2.15 с (3H, Me), 2.18 с (3H, Me), 6.88–7.00 м (2H, H _{аром}), 7.83 д (1H, H _{аром} , J 7.6)
6е	2220	1702	362	2.16, 2.38	4.78, 7.03	7.75 д (2H, H _{аром} , J 7.5), 8.00 д (2H, H _{аром} , J 7.5)
6ж	2218	1714	362	2.32, 2.39	4.15, 7.07	7.32 с (5H, Ph)
6з	2225	1699	313	2.16, 2.39	4.82, 7.04	7.43–7.72 м (2H, H _{аром}), 8.04 д (2H, H _{аром} , J 8.1)
7a	3322, 3211, 3190	1695, 1648	352	2.56, 2.79	8.06, 7.05	7.68–7.79 м (2H, H _{аром}), 7.89 с (1H, H _{аром})
7б	3316, 3284, 3202	1699, 1645	339	2.52, 2.76	8.00, 7.09	0.91 т (3H, Me, J 6.4), 1.12–1.81 м (4H, 2CH ₂), 7.34 д (2H, H _{аром} , J 8.3), 7.69 д (2H, H _{аром} , J 8.3)
7в	3315, 3294, 3202	1695, 1646	359	2.51, 2.77	8.08, 7.09	7.45 д (2H, H _{аром} , J 8.4), 7.72 д (2H, H _{аром} , J 8.4), 7.84 с (5H, Ph)
7г	3300, 3280, 3195	1667, 1642	377	2.52, 2.73	7.00, 7.05	7.48 д (2H, H _{аром} , J 7.8), 7.66 д (2H, H _{аром} , J 7.8), 9.52 уш. с (1H, NH)
7д	3385, 3309, 3214	1708, 1647	295	2.54, 2.72	7.20, 7.07	2.16 с (3H, Me), 2.22 с (3H, Me), 6.71–6.84 м (2H, H _{аром}), 7.88 д (1H, H _{аром} , J 7.7)
7е	3322, 3277, 3180	1690, 1638	362	2.52, 2.75	8.08, 7.09	7.65 д (2H, H _{аром} , J 7.2), 7.78 д (2H, H _{аром} , J 7.2)
7ж	3319, 3295, 3200	1711, 1640	362	2.48, 2.70	6.81, 7.01	5.30 с (2H, OCH ₂), 7.40 с (5H, Ph)
7з	3333, 3298, 3213	1693, 1646	313	2.44, 2.73	8.05, 7.04	7.45–7.61 м (2H, H _{аром}), 7.68–7.82 м (2H, H _{аром})

тов в области 2.14–2.79 м. д., сигнал протона H⁵ пиридинового ядра при 7.00–7.09 м. д., а также сигналы протонов фрагмента SCH₂ (для соединений **6**) в виде синглета в области 4.15–4.84 м. д. В спектрах ЯМР ^1H соединений **7a–z** вместо сигнала протонов фрагмента SCH₂ проявляется соответствующий сигнал протонов аминогруппы в виде уширенного синглета в области 6.81–8.08 м. д., что подтверждает направление внутримолекулярной циклизации [17–19]. Дополнительным фактором служит появление в ИК спектрах тиенопиридинов **7** полос поглощения валентных и деформаци-

онных колебаний аминогруппы при 3180–3385 и 1638–1648 cm^{-1} соответственно и отсутствие полос поглощения валентных колебаний нитрильной группы.

Таким образом, трехкомпонентная конденсация ацетальдегида, цианотиоацетамида и 1-(проп-1-ен-2-ил)пирролидина приводит к образованию 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрила, на основе которого синтезированы потенциально биологически активные замещенные 2-алкилсульфанил-4,6-диметилникотинонитрилы и тиено[2,3-*b*]пиридины.

Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений записывали на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (300.13 МГц) в растворах $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ осуществляли на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе Hewlett-Packard 5890/5972 Chrommass GC/MS в режиме химической ионизации, колонка HP5-MS в растворах CF_3COOH . Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами иода и УФ облучением.

4,6-Диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрил (1). К перемешиваемой суспензии 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **3** в 20 мл абсолютного этанола при 20°C прибавляли 0.6 мл (10 ммоль) свежеперегнанного ацетальдегида **2** и 3 капли триэтиламина. Смесь перемешивали 15 мин до образования гомогенной фазы и прибавляли 1.1 г (10 ммоль) енамина **4**. Реакционную смесь перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли 10%-ной соляной кислотой до pH 5 и через 5 ч образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 1.2 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. 263–265°C (EtOH) (т. пл. 264°C [8]).

2-Алкилсульфанил-4,6-диметилникотинонитрилы (6a–z) (общая методика). К перемешиваемому раствору 1.7 г (10 ммоль) замещенного никотинонитрила **1** в 10 мл ДМФА прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и соответствующего α -галогенкетона **5a–z**, перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Получали соединения **6a–z**, данные о которых представлены в табл. 1, 2.

3-Амино-4,6-диметил-2-Z-тиено[2,3-b]пиридины (7a–z) (общая методика). К перемешиваемому раствору 10 ммоль соответствующего органического сульфида **6a–z** в 15 мл ДМФА прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды.

Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Получали соединения **7a–z**, характеристики которых представлены в табл. 1, 2.

Список литературы

- [1] Pat. EP1876178 (2008) // РЖХим. 2009. 09.13–19080П.
- [2] Pat. US6184238 (2001) // РЖХим. 2002. 02.04–190.86П.
- [3] Pat. US6436972 (2002) // РЖХим. 2003. 03.07–190.87П.
- [4] Pat. US6624173 (2004) // РЖХим. 2004. 04.11–190.86П.
- [5] Pat. 10130397 (2003). Germany // РЖХим. 2003. 03.18–190.347П.
- [6] Pat. US7029502 (2006) // РЖХим. 2007. 07.06–19Н.160П.
- [7] Pat. US7125966 (2006) // РЖХим. 2007. 07.18–19Н.166П.
- [8] Schmidt U., Kubilzek H. // Chem. Ber. 1960. Bd 93. N 7–9. S. 1559.
- [9] Yassin F.A. // ХГС. 2009. № 1. С. 43; Yassin F.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 1. P. 35. DOI:10.1007/s10593-009-0222-x.
- [10] Дяченко В.Д., Дяченко А.Д., Чернега А.Н. // ЖОрХ. 2004. Т. 40. Вып. 3. С. 424; Dyachenko V.D., Dyachenko A.D., Chernega A.N. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 3. P. 397. DOI: 10.1023/B:RUJO.0000034978.81993.bd.
- [11] Stork G., Brizzolara A., Landesman H., Szmuszkovich J., Terrell R. // J. Am. Chem. Soc. 1963. Vol. 85. N 2. P. 207. DOI: 10.1021/ja00885a021.
- [12] Мищенко Г.Л., Вацуро К.В. Синтетические методы органической химии. М.: Химия, 1982. С. 297.
- [13] Пат. 2232762 (2004). РФ // РЖХим. 2004. 04.21–190.280П.
- [14] Заявка 2003105097/04 (2004). РФ // РЖХим. 2006. 06.10–190.278П.
- [15] Пат. 2276845 (2006). РФ // РЖХим. 2006. 06.16–190310П.
- [16] Mermerian A.H., Stein R.L., Cuny G.D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17. N 13. P. 3729. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.04.027.
- [17] Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., Дяченко А.Д. // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 1. С. 121; Dyachenko V.D., Tkachev R.P., Dyachenko A.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. N 1. P. 121. DOI: 10.1134/S1070363209010186.
- [18] Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 2. С. 286; Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 2. P. 280. DOI: 10.1134/S1070428007020212.
- [19] Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // ЖОрХ. 1998. Т. 34. Вып. 5. С. 739.