

УДК 547.818.1; 547.825

В.Д. ДЯЧЕНКО, Т.А. РЫЛЬСКАЯ

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 4-АРИЛ-2,6-ДИАМИНО-3,5-ДИЦИАНО-4Н-ТИОПИРАНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АЦЕТИЛАЦЕТАНИЛИДА, ГИДРОХЛОРИДА МЕТИЛАМИНА И НЕОРГАНИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко

Изучена рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4Н-тиопиранов под действием ацетилацетанилида, водных растворов гидроксида калия, гидрохлорида метиламина и водного раствора аммиака. В результате реакции получены 4-арил-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-2(1Н)-тионы, 6-амино-4-арил-3,5-дициано-2(1Н)-тионы и 6-амино-3,5-дициано-1-метил-4-фенилпиридин-2(1Н)-тион.

Как показано ранее [1–13], 2,6-диамино-4-алкил(арил, гетерил)-3,5-дициано-4Н-тиопираны подвергаются рециклизации с образованием замещенных ароматических и частично гидрированных пиридинов. Реакцию проводят в кипящем этаноле в присутствии аминов, как оснований, или с СН-кислотами. Так, в случае третичных аминов, рециклизация 4Н-тиопиранов приводит к образованию замещенных пиридин-2(1Н)-тионов [1–5] и 1,4-дигидропиридин-2-тиолятов [6,7]. При изу-

чении трансформации указанных 4Н-тиопиранов с илами пиридиния, ангидридами алифатических кислот, алифатическими кетонами, 1,3-дикарбонильными соединениями и алкилгалогенидами получены замещенные пиридин-2(1Н)-тионы [8–10], 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрилы [11], 1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы [12] и S-[R-пиридин-2-ил]тиоацетат [13].

В настоящем исследовании впервые изучена рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-

4Н-тиопиранов (Ia,б) в присутствии ацетилацетанилида (II). Было выяснено, что кипячение спиртовых растворов указанных 4Н-тиопиранов (Ia,б) с соответствующей СН-кислотой (II) в присутствии каталитического количества N-метилморфолина приводит к образованию 4-арил-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1Н)-тионов (IIIa,б). Соединение (IIIa) ранее получено трехкомпонентной конденсацией бензальдегида, цианотиоацетамида и ацетилацетанилида [14].

Реакция рециклизации указанных 4Н-тиопиранов (Ia,б), по-видимому, включает раскрытие тиопиранового цикла до интермедиата (А). Далее возможны два направления распада указанного интермедиата (А): по пути А на ариметиленцианотиоацетамид (Б) и малондинитрил (В) или по пути Б на ариметиленмалондинитрил (Г) и цианотиоацетамид (Д). В случае взаимодействия указанных 4Н-тиопиранов (Ia,б) с СН-компонентой (II) раскрытие интермедиата (А), вероятно, протекает по пути А. Так, образовавшийся в результате этого раскрытия интермедиат (Б), вступая в реакцию Михаэля [15] с СН-кислотой (II), приводит к аддукту (Е), который далее региоселективно гетероциклизуется в соответствующие пиридин-2(1Н)-тионы (IIIa,б). При алкилировании соединения (IIIa) пентилйодидом (V) в ДМФА получен 6-метил-2-пентилтио-4-фенил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин (VI) (схема 1).

При введении в реакцию с 4Н-тиопираном (Ia,б) сероводорода в пиридине получен дитиоади-

мид малоновой кислоты (IV), образование которого возможно в результате нуклеофильного присоединения сероводорода к интермедиату (В) или к интермедиату (Д). Таким образом, при проведении реакции указанных 4Н-тиопиранов (Ia,б) с сероводородом раскрытие указанного выше интермедиата (А) может протекать как по пути А, так и по пути Б (схема 1).

Впервые изучена рециклизация 4Н-тиопиранов под действием первичного алифатического амина. Так, кипячение соединения (Ia) с водным раствором гидрохлорида метиламина в присутствии гидрокарбоната натрия приводит к образованию ранее неизвестного 6-амино-3,5-дициано-1-метил-4-фенилпиридин-2(1Н)-тиона (VII). Указанная рециклизация, возможно, протекает по механизму, приведенному на схеме 2.

Рассматривая возможность рециклизации 4Н-тиопиранов в пиридины вне органических растворителей, изучена их трансформация под действием водных растворов неорганических оснований. Найдено, что кипячение соединений (Ia,б) с 10% водным раствором аммиака (метод А) или с водным раствором гидроксида калия (метод Б), приводит к рециклизации указанных 4Н-тиопиранов (Ia,б) в известные соответствующие 6-амино-4-арил-3,5-дицианопиридин-2(1Н)-тионы (VIIIa,б) [16,17] (схема 3).

Таким образом, в результате рециклизации 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4Н-тиопиранов получены 4-арил-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-

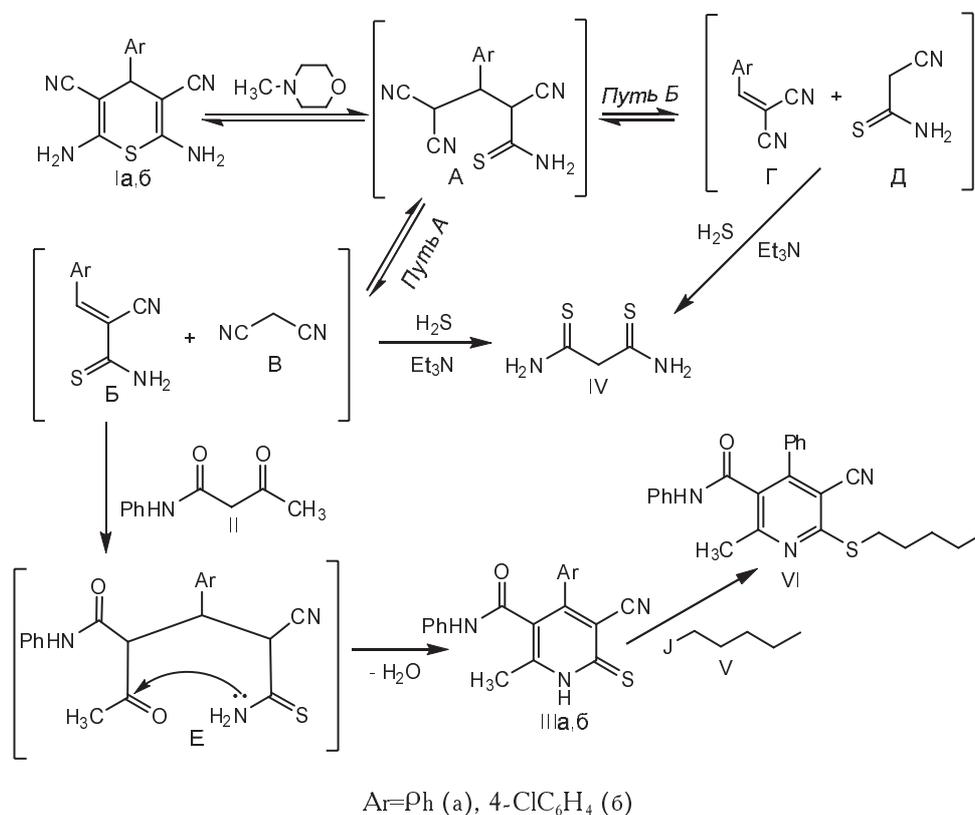


Схема 1

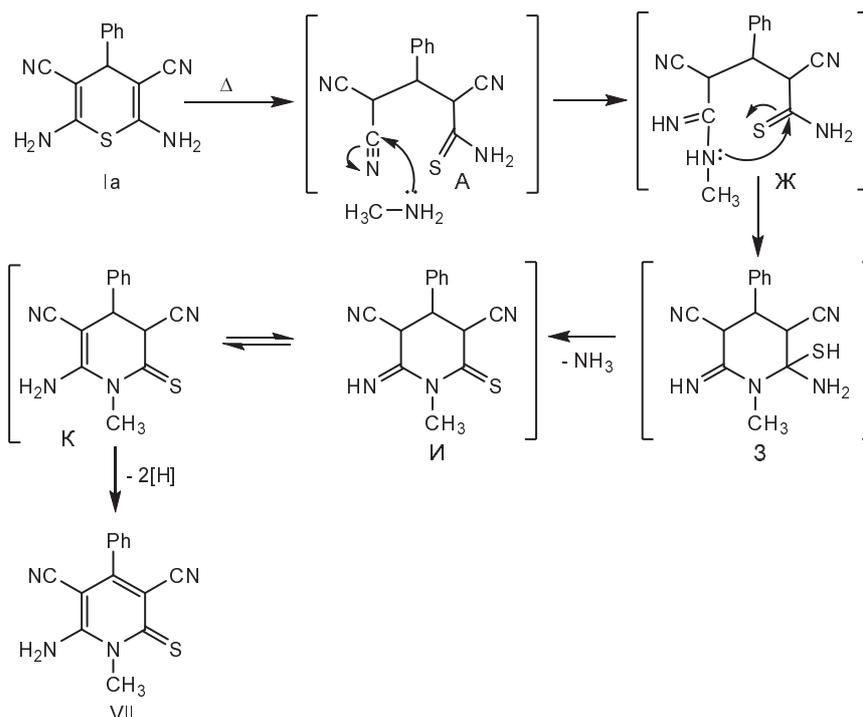
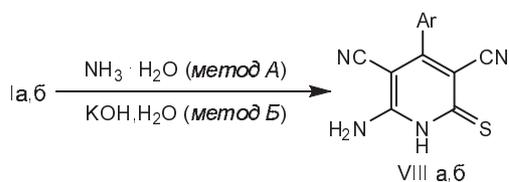


Схема 2

цианопиридин-2(1H)-тионы. Осуществлена возможность получения пиридин-2(1H)-тионов в водной среде. Впервые получен N-замещенный пиридин-2(1H)-тион трансформацией 4H-тиопирана.

Строение указанных пиридин-2(1H)-тионов (IIIa, б, VII, VIIIa, б) и органического сульфида (VI) подтверждено физическими и спектральными методами исследования.



Ar=Ph (а), 4-ClC₆H₄ (б)

Схема 3

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборах Bruker DR-500 (500,13 МГц) [соединения IIIa, IIIб, IV, VI] и Bruker AVANCE II-400 (400,13 МГц) [соединения VII, VIIIa, б] в ДМСO-d₆, внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометрах Kratos MS-890 (70 эВ) [соединения IIIa, IIIб, IV, VI] с применением прямого ввода вещества в ионный источник и MX-1321 (70 эВ) [соединения VII, VIIIa, б] с ионизацией электронным ударом. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон — гексан, 3:5, проявители — пары йода и УФ-облучение. Температуру

плавления определяли на блоке Кофлера.

4H-тиопираны (Ia, б) получали по методике [18].

4-Арил-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тионы (IIIa, б). Раствор 2 ммоль соответствующего тиопирана (Ia, б) и 2 ммоль (0,33 г) ацетилацетанилида (II) в 10 мл этанола в присутствии каталитического количества N-метилморфолина (2–3 капли) кипятили с обратным холодильником 6 ч, после охлаждения раствор разбавляли 10% водной HCl до pH 2, оставляли на холоду. Через 48 ч осадок отфильтровывали, промывали охлажденной смесью этанол — гексан, 1:1.

6-Метил-4-фенил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (IIIa). Выход 0,32 г (76%), T_{пл.} 262–264°C, масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 346 (100) [M+1]⁺. Данные ЯМР ¹H спектра соответствуют данным работы [14].

6-Метил-5-фенилкарбамоил-4-(4-хлорфенил)-3-цианопиридин-2(1H)-тион (IIIб). Выход 0,50 г (65%), T_{пл.} 260–262°C. Спектр ЯМР ¹H, д, м. д.: 2,48 с (3H, Me), 7,06–7,34 м (5H, Ph), 7,47 д и 7,55 д (по 2H, 4-ClC₆H₄, J=8,5 Гц), 10,31 с (1H, NHCO), 14,4 уш. с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 380 (100) [M+1]⁺.

Дитиодиамид малоновой кислоты (IV). Через раствор 3 ммоль тиопирана (Ia, б) в 20 мл пиридина, в присутствии каталитического количества триэтиламина (3 капли), в течение 7 ч пропускали сероводород. Затем раствор разбавляли пятикратным объемом воды и оставляли на 48 ч при охлаждении. Осадок отфильтровывали, про-

мывали холодной водой. Выход 0,32 г (79%) и 0,29 г (70%) соответственно, $T_{пл.}$ 135–138°C. Спектральные характеристики соответствуют литературным данным [19].

6-Метил-2-пентилтио-4-фенил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин (VI). К перемешиваемому раствору 2 ммоль (0,70 г) тиона (IIIa) в 10 мл ДМФА последовательно прибавляли 2 ммоль (1,12 мл) 10% водного раствора КОН и 2 ммоль (0,26 мл) пентилйодида (V). Реакционную смесь перемешивали 2 ч, разбавляли 10 мл воды и оставляли. Через сутки образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 0,65 г (78%), $T_{пл.}$ 118–120°C. Спектр ЯМР 1H , д, м. д.: 0,92 т (3*H*, Me, $J=6,2$ Гц), 1,37–1,48 м (4*H*, 2CH₂), 1,74 м (2*H*, CH₂), 2,62 т (2*H*, SCH₂, $J=7,2$ Гц), 3,34 с (3*H*, C⁶-Me), 7,06–7,66 м (10*H*, 2Ph), 10,38 уш.с (1*H*, NHCO). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 416 (100) [M+1]⁺.

6-Амино-3,5-дициано-1-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-тион (VII). К раствору 4 ммоль гидрохлорида метиламина (0,27 г) и 2 ммоль гидрокарбоната натрия (0,17 г) в 10 мл воды добавляли 2 ммоль (0,50 г) тиопирана (Ia). Полученную суспензию кипятили 3 ч. После охлаждения к полученному раствору по каплям при перемешивании добавляли 10% водный раствор HCl до pH 4. Через 48 ч отфильтровывали осадок, перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Выход 0,27 г (54%), $T_{пл.}$ 285–287°C (из AcOH). Спектр ЯМР 1H , д, м. д.: 3,96 с (3*H*, Me), 7,45–7,55 м (5*H*, Ph), 8,61 с (2*H*, NH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 266 (100) [M]⁺.

6-Амино-4-арил-3,5-дициано-2(1*H*)-тионы (VIIIa, б). Метод А. Смесь 2 ммоль соответствующего тиопирана (Ia, б) с 10 мл 10% NH₃·H₂O кипятили с обратным холодильником 2 ч, фильтровали горячим. Фильтрат охлаждали, разбавляли 10% водной HCl при перемешивании до pH 4. Оставляли на 48 ч при охлаждении. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ледяной AcOH.

Метод Б. К раствору 3,5 ммоль (0,19 г) КОН в 5 мл воды прибавляли 1,7 ммоль тиопирана (Ia, б). Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения к раствору по каплям при перемешивании добавляли ледяную уксусную кислоту до pH 4. Через 48 ч осадок отфильтровывали, промывали гексаном.

6-Амино-3,5-дициано-4-фенил-2(1*H*)-тион (VIIIa). Выход 0,39 г (78%), $T_{пл.}$ 238–240°C (из AcOH) (метод А) и 0,31 г (73%) (метод Б). Спектральные характеристики соответствуют литературным данным [16].

6-Амино-3,5-дициано-4-(4-хлорфенил)-2(1*H*)-тион (VIIIб). Выход 0,41 г (71%), $T_{пл.}$ 165–167°C (из AcOH) (метод А) и 0,32 г (66%)

(метод Б). Спектральные характеристики соответствуют литературным данным [17].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синтез 4-алкил-6-амино-3,5-дициано-2(1*H*)-пиридинтионов / В.Д. Дяченко, С.Г. Кривоколыско, В.Н. Нестеров, В.П. Литвинов // Химия гетерокл. соед. — 1997. — № 12. — С.1655-1663.
2. Дяченко В.Д. 3-Циклогексенкарбальдегид в синтезе 4-(3-циклогексен-1-ил)замещенных 4*H*-хроменов, 4*H*-тиопиранов, 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолинов, 1,4-дигидропиридинов, пиридинов и 6,7-дигидро-5*H*-[1]пириндионов // Журн. орган. химии. — 2005. — Т.75. — Вып.10. — С.1612-1619.
3. Рентгеноструктурное исследование тιο(селено)пиранов и халькогенсодержащих производных пиридина / Нестеров В.Н., Шкловер В.Е., Стручков Ю.Т., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П. // Исследование строения органических соединений со специальными свойствами: Тез. докл. V Всесоюзного совещания по органической кристаллохимии и сессии секции кристаллохимии. — Черноголовка. — 1987. — С.146.
4. A novel synthesis of 4-*H*-thiopyrans: unexpected products of reaction of cyanothioacetamide with cinnamitrile derivatives / G.E.H. Elgemeie, S.M.M. Mohamed, S.M. Sherif, M.H. Elnagdi // Heterocycles. — 1985. — Vol.23. — № 12. — P.3107-3110.
5. Дяченко В.Д., Литвинов В.П. Синтез и рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов // Журн. орган. химии. — 1998. — Т.34. — Вып.4. — С.592-598.
6. Новый метод синтеза 6-амино-4-арил-3,5-дициано-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тионов рециклизацией 4-арил-2,6-диамино-4*H*-тиопиранов / В.Д. Дяченко, С.Г. Кривоколыско, Ю.А. Шаранин, В.П. Литвинов // Химия гетерокл. соед. — 1997. — № 7. — С.909-914.
7. Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. Синтез и алкилирование 6-амино-4-метил-3,5-дицианопиридин-2-тиолата *N*-метилморфолина // Изв. АН. Сер. Химия. — 1997. — № 11. — С.2013-2015.
8. Вырожденные трансформации енаминонитрилов карбо- и гетероциклического ряда в пиридины, содержащие во втором положении экзоциклическую двойную связь / Ю.А. Шаранин, А.М. Шестопалов, В.К. Промоненков, В.П. Литвинов // Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов: Сб. материалов Всесоюз. конф. — Черноголовка. — 1988. — С.112-114.
9. Рециклизация шестичленных карбо- и кислород-, серу-, селенсодержащих гетероциклов в производные пиридина / Ю.А. Шаранин, В.К. Промоненков, В.П. Литвинов, А.М. Шестопалов // Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов: Сб. материалов Всесоюз. конф. — Черноголовка. — 1988. — С.116-117.
10. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М. Реакции циклизации нитрилов // Журн. орган. химии. — 1989. — Т.25. — Вып.6. — С.1331-1335.
11. Дяченко В.Д. Трансформация 4-арил(гетерил)-

2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопирана в замещенные акрилонитрилы, 1,4-дигидропиридины, 2,3,4,7-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиридины и 4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридины // Журн. орган. химии. — 2006. — Т.42. — Вып.5. — С.741-750.

12. Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Гарасевич С.Г. Рециклизация 2,6-диамино-4-арил(цикло-гексил)-3,5-дициано-4*H*-тио-(селено)пиранов // Журн. орган. химии. — 2005. — Т.75. — Вып.10. — С.1688-1694.

13. Дяченко В.Д., Рыльская Т.А., Савчук С.В. Кросс-рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопирана // Вісник Харківського нац. ун-ту. — 2006. — Вип.14(37). — № 731. — С.86-89.

14. Синтез и свойства 4-арил-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дибромпиридин-2-тиолатов *N*-метилморфо-линия и кристаллическая структура 2-аллилтио-6-метил-5-фенилкарбамоил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4-дигидропиридина / В.Д. Дяченко, С.Г. Кривоколыско, В.Н. Нестеров, В.П. Литвинов // Химия гетерокл. соед. — 1996. — № 9. — С.1243-1251.

15. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. — М.: Химия, 1976. — 582 с.

16. Реакции циклизации нитрилов / Шаранин Ю.А., Промоненков В.К., Шестопалов А.М., Нестеров В.Н., Меленчук С.Н., Шкловер В.Е., Стручков Ю.Т. // Журн. орган. химии. — 1989. — Т.25. — Вып.3. — С.622-628.

17. El-Torgoman A.M., El-Kousy S.M., El-Shahat K.Z. Nitriles in heterocyclic synthesis : the reaction of 2-thiocarbamoyl cinnamionitriles with active methylene reagents // Z. Naturforsch. — 1987. — Vol.42. — № 1. — S.107-112.

18. Реакции циклизации нитрилов. XXXIII. Синтез, строение 4-арил-2,6-диамино-3,5-дицианотиопиранов и рециклизация их в 6-амино-4-арил-3,5-дициано-2(1*H*)-пиридинтионы / Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Нестеров В.Н., Меленчук С.Н., Промоненков В.К., Шкловер В.Е., Стручков Ю.Т., Литвинов В.П. // Журн. орган. химии. — 1989. — Т.25. — Вып.6. — С.1323-1330.

19. Lehr H., Guex W., Erlenmeyer H. Strukturchemische Untersuchungen XIII. Zur Kenntnis des Malonsdure-dithioamids // Helv. Chim. Acta. — 1944. — Vol.27. — № 1. — P.970-972.

Поступила в редакцию 23.12.2009