

УДК 547.825:547.831.3:547.831.88:547.461.3 '052.2

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КАСКАДНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 3-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-2-ТИОЛАТОВ N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ С АЦЕТОНОМ И МАЛОНОНИТРИЛОМ

В.В. Доценко,¹ С.Г. Кривоколыско,¹ В.П. Литвинов²¹Восточноукраинский национальный университет им. В. Даля, Луганск, Украина;²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского, Москва, Российская Федерация)

Взаимодействие замещенных 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолиния с ацетоном и малононитрилом приводит, в зависимости от строения исходного тиолата, к производным 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона или к функционально замещенным пиридоптиенопиридинам.

Ранее нами была обнаружена необычная реакция гетероциклизации 5-циано-1,2,3,4-тетрагидро-пиридин-6-тиолатов аммония с ацетоном и малононитрилом, приводящая к образованию производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридина [1–4]. При этом было отмечено, что в некоторых случаях процесс гетероциклизации сопровождается побочной реакцией ароматизации частично гидрированного пиридинового цикла [3]. В работе [4] был предложен вероятный механизм образования производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридина, представленный в общем виде на схеме 1. Можно предположить, что пиридин-2-тиолаты *A* в ходе реакции окисляются до соответствующих дисульфидов *B*, которые подвергаются атаке анионом 2-метил-1,1-дицианопропена *C* (образуется *in situ* из ацетона и малононитрила) с расщеплением *S*–*S*-связи и образованием дицианоаллилсульфидов *D* и исходного тиолата *A*. Далее тиолаты *A* снова

вступают в реакцию окисления, а интермедиаты *D* в свою очередь подвергаются каскадной циклизации по Торпу–Циглеру с образованием конечных продуктов – дипиридоптиенофенов *E*.

В продолжение наших исследований, было изучено поведение ряда производных 1,4-дигидропиридин-2-тиолата (1) в условиях трехкомпонентной конденсации с малононитрилом (2) и ацетоном (3). Модельные тиолаты (1*a*–*g*) были получены по известному общему методу [5]. Установлено, что реакция вышеупомянутых тиолатов с динитрилом (2) и ацетоном (3) имеет ряд особенностей, отличающих ее от изученных ранее реакций подобного типа. Так, производное дипиридоптиенофена (4) образуется только в случае тиолата (1*a*); из тиолатов (1*b*–*d*) в аналогичных условиях образуются продукты дегидрирования дигидропиридинового цикла – пиридин-2(1*H*)-тионы (5 *a*–*c*) (схема 2).

Схема 1

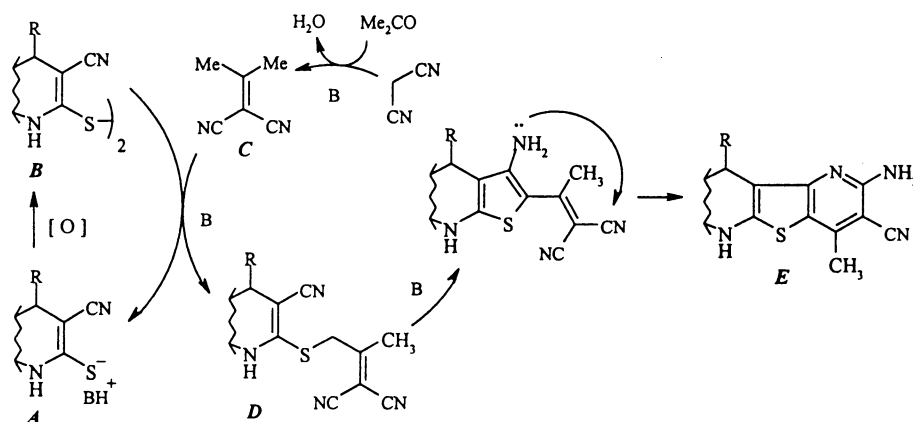
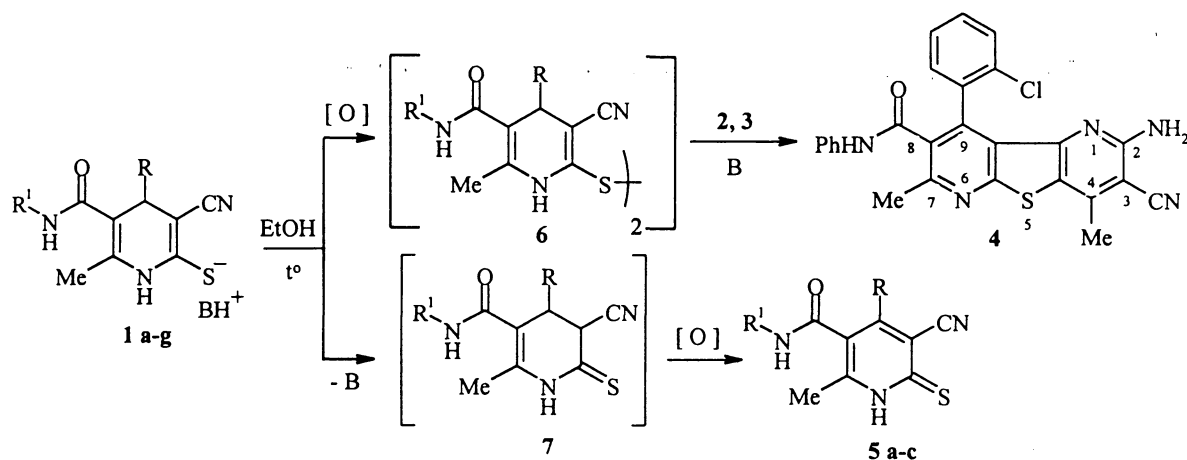
B = *N*-метилморфолин.

Схема 2



B = N-метилморфолин;

1: R = 2-ClC₆H₄, R¹ = Ph (a); R, R¹ = Ph (b); R = Ph, R¹ = 2-MeC₆H₄ (c); R = 2-фурил, R¹ = 2-MeOC₆H₄ (d); 5: R, R¹ = Ph (a); R = Ph, R¹ = 2-MeC₆H₄ (b); R = 2-фурил, R¹ = 2-MeOC₆H₄ (c).

В свете всего вышесказанного различие в реакционной способности структурно близких тиолатов (1a) и (1b-d) можно объяснить их различной устойчивостью к окислению. Последняя, как отмечалось ранее [5], зависит от строения (гет)арильного заместителя в положении 4 дигидропиридинового цикла. Таким образом, предпочтительное направление окисления тиолата (1a) кислородом воздуха в ходе реакции – образование бис(1,4-дигидропирид-2-ил)дисульфида (6), являющегося, согласно предложенной выше схеме механизма, наиболее вероятным интермедиатом дальнейшего каскадного процесса образования дипиридо-тиофеновой системы. Ароматизация дигидропиридинового цикла происходит, очевидно, уже на стадии гетероциклизации. В случае тиолатов (1b-d) окислению подвергается частично гидрированный пиридиновый цикл. Предположительно в ходе данного превращения образуются 3,4-дигидропиридин-2(1H)-тионы (7), легкость дегидрирования которых ранее была доказана экспериментально [5].

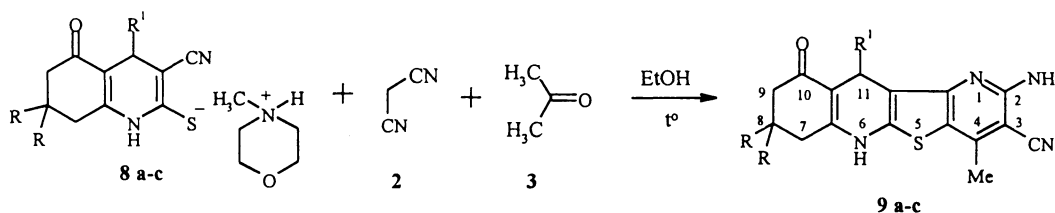
Строение соединений (4, 5) подтверждено спектральными данными (таблица). ИК-спектр дипиридо-тиофена (4) характеризуется наличием полос поглощения, соответствующих колебаниям связей амино- и NH-групп ($\nu = 3550\text{--}3180\text{ см}^{-1}$), сопряженной цианогруппы ($\nu = 2214\text{ см}^{-1}$) и карбонильной группы ($\nu = 1670\text{ см}^{-1}$). Полосы поглощения в интервалах 2230–2227 и 1665–1635 см^{-1} указывают на наличие в структуре пиридин-2(1H)-тионов (5) нитрильной и карбамоильной функций. В ¹H ЯМР-спектре дипиридо-тиофена (4), помимо сигналов протонов аромати-

ческих заместителей и амидной группы, наблюдается два синглета в области δ 2.61 и δ 2.71 м.д. (соответственно C(4)Me и C(7)Me), а также уширенный пик аминогруппы при δ 5.75 м.д. В ¹H ЯМР-спектрах пиридинтионов (5) присутствует синглет в области δ 2.46–2.53 м.д. (C(6)Me), сигналы экзоциклической NH-группы (δ 9.42–9.99 м.д.), а также уширенный пик эндоциклической NH-группы (δ 14.10–14.25 м.д.).

Интересно отметить, что реакция 1,4,5,6,7,8-гексагидрохиолин-2-тиолатов (8a-c) с динитрилом (2) и ацетоном (3) в тех же условиях протекает с сохранением исходной гидрированной структуры и приводит к образованию производных пиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-b]хинолина (9a-c) с низкими выходами (до 20%) (схема 3). Строение соединений (9) подтверждено результатами спектральных исследований (таблица). Согласно данным ИК-спектрометрии в структуре полициклических продуктов (9) присутствуют полосы поглощения NH- и NH₂-групп в области $\nu = 3510\text{--}3270\text{ см}^{-1}$, нитрильной ($\nu = 2204\text{--}2198\text{ см}^{-1}$) и карбонильной ($\nu = 1635\text{--}1640\text{ см}^{-1}$) функций. Характерными сигналами в ¹H ЯМР-спектрах соединений (9) являются синглет в области δ 2.45–2.48 м.д. (C(4)Me) и уширенный синглет аминогруппы при δ 6.15–6.47 м.д., а также указывающие на сохранение в ходе реакции 1,4-дигидропиридинового фрагмента сигналы протона C(11)H в области δ 5.27–5.60 м.д. и находящийся в слабом поле синглет протона NH-группы (δ 10.23–10.54 м.д.).

Таким образом, показано, что строение продуктов реакции замещенных 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-

Схема 3



B = *N*-метилморфолин;

8, 9: R = Me, R¹ = 4-ClC₆H₄ (a); R = H, R¹ = 2-тиенил (b); R = H, R¹ = 4-НО-3-МеОС₆H₃ (c).

тиолатов *N*-метилморфолиния с ацетоном и малонитридом зависит от структуры исходных тиолатов: в случае 5-арил-карбамоил-4-(гет)арил-6-метил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов образуются преимущественно продукты их окисления – 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы, тогда как из 4-(гет)арил-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-тиолатов получены продукты каскадной реакции – 6,7,8,9,10,11-гексагидропиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]хинолины.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе "Varian Gemini 200" (200 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – Me₄Si. ИК-спектры получали на спектрофотометре "ИКС-29" в вазелиновом масле. Элементный анализ проводили на приборе "Perkin-Elmer

C,H,N-analyser". Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках *Silufol UV 254* в системе ацетон–гептан (1:1), проявитель – пары йода, УФ-излучение. Температуру плавления определяли на столике Кофлера (не корректировали). Гексагидрохинолин-2-тиолаты (8а-с) получали согласно известным общим методикам [6–8].

2-Амино-4,7-диметил-8-фенилкарбамоил-9-(2-хлорфенил)-3-цианопиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин (4). Смесь 3,0 г (6,2 ммоль) тиолата (1а), 0,82 г (12,4 ммоль) малонитрила (2) и 4,6 мл (62 ммоль) ацетона (3) в 30 мл EtOH при перемешивании кипятили 20 ч, выдерживали 48 ч при ~20°C, осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из AcOH–DMF и получали 1,01 г (33,6%) со-

Спектральные характеристики соединений (4), (5), (9)

Номер соединения	ИК-спектр, V/cm ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., (J/Гц)
4	3550–3180 (NH, NH ₂); 2214 (CN); 1670 (C=O)	2.61, 2.71 (по 3H, оба с, C(4)Me и C(7)Me); 5.75 (2H, уш.с, NH ₂); 7.00–7.40 (9H, м, Ar); 10.29 (1H, с, NH)
5a	3520–3270 (2 NH); 2227 (CN); 1640 (C=O)	2.50 (3H, с, C(6)Me); 6.96–7.46 (10H, м, 2 Ph); 9.99 (1H, с, C(O)NH); 14.10 (1H, с, NH)
5b	3570–3330 (2 NH); 2230 (CN); 1635 (C=O)	1.87 (3H, с, Ar–CH ₃); 2.53 (3H, с, C(6)Me); 6.99 (4H, уш.псевдо-с, 2-MeC ₆ H ₄); 7.47 (5H, уш.псевдо-с, Ph); 9.42 (1H, с, C(O)NH); 14.25 (1H, уш.с, C(S)NH)
5c	3520–3340 (2 NH); 2230 (CN); 1665 (C=O)	2.46 (3H, с, C(6)Me); 3.79 (3H, с, MeO); 6.62–7.96 (7H, м, 2-MeOC ₆ H ₄ , C ₄ H ₃ O); 9.49 (1H, с, C(O)NH)*
9a	3510–3285 (NH, NH ₂); 2198 (CN); 1640 (C=O)	1.03, 1.14 (по 3H, оба с, CMe ₂); 2.15, 2.45 (по 2H, оба м, (CH ₂) ₂); 2.48 (3H, с, C(4)Me); 5.30 (1H, с, C(11)H); 6.15 (2H, уш.с, NH ₂); 7.12, 7.28 (по 2H, оба д, 4-ClC ₆ H ₄ , ³ J = 8.2); 10.23 (1H, с, NH)
9b	3520–3270 (NH, NH ₂); 2204 (CN); 1635 (C=O)	1.99, 2.32, 2.60 (по 2H, три м, (CH ₂) ₃); 2.46 (3H, с, C(4)Me); 5.60 (1H, с, C(11)H); 6.47 (2H, уш.с, NH ₂); 6.77 (2H, м, тиенил); 7.08 (1H, м, тиенил); 10.54 (1H, с, NH)
9c	3540–3270 (NH, NH, NH ₂); 2203 (CN); 1640 (C=O)	2.02, 2.30, 2.63 (по 2H, три м, (CH ₂) ₃); 2.45 (3H, с, C(4)Me); 5.27 (1H, с, C(11)H); 6.25 (2H, уш.с, NH ₂); 6.41, 6.49 (по 1H, оба д, Ar, ³ J = 8.2); 7.14 (1H, с, Ar); 8.22 (1H, с, OH); 10.25 (1H, с, NH)

*Сигнал эндоциклической иминогруппы не проявляется, очевидно, вследствие дейтеробмена.

единения (4), $T_{\text{пл}}$ 335–337°C. Найдено (%): С 64.96; Н 3.79; N 14.43. $C_{26}H_{18}ClN_5OS$. Вычислено (%): С 64.52; Н 3.75; N 14.47.

5-R-Карбамоил-4-(гет)арил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тионы (5). Общая методика. Смесь 6,4 ммоль тиолата (1b-d), 0,85 г (12,8 ммоль) малононитрила (2) и 4,7 мл (64 ммоль) ацетона (3) в 30 мл EtOH при перемешивании кипятити в течение 20 ч, выдерживали 48 ч при ~20°C, осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали и получали тионы (5).

6-Метил-4-фенил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (5a) получен с выходом 57%, $T_{\text{пл}} = 270\text{--}272^\circ\text{C}$ (EtOH:AcOH = 3:1) (Лит. [9]: 260–262°C), согласно спектральным данным идентичен полученному ранее образцу [9].

6-Метил-5-(2-толил)карбамоил-4-фенил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (5b). Выход 34%, $T_{\text{пл}} = 288\text{--}290^\circ\text{C}$ (разл.) (AcOH:DMF = 1:1). Найдено (%): С 70.01; Н 4.80; N 11.72. $C_{21}H_{17}N_3OS$. Вычислено (%): С 70.17; Н 4.77; N 11.69.

6-Метил-5-(2-метоксифенил)карбамоил-4-(2-фурил)-3-цианопиридин-2(1H)-тион (5c). Выход 55%, $T_{\text{пл}} = 282\text{--}285^\circ\text{C}$ (разл.) (AcOH:DMF = 6:1). Найдено (%): С 62.79; Н 4.17; N 11.55. $C_{19}H_{15}N_3O_3S$. Вычислено (%): С 62.45; Н 4.14; N 11.50.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ(проект №05-03-32031).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. 2. С. 339.
2. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. 4. С. 918.
3. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Mendeleev Commun. 2003. 6. P. 267.
4. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Mendeleev Commun. 2004. 1. P. 30.
5. Кривоколыско С.Г. Дис. ... докт. хим. наук. М., 2001.
6. Гончаренко М.П., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П., Туров А.В. // ЖОрХ. 1990. 26. № 7. С. 1578.
7. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Шестопалов А.М., Литвинов В.П., Туров А.В. // ЖОрХ. 1991. 27. № 9. С. 1996.
8. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б. // Докл. РАН. 2001. 377 (4). С. 493.
9. Дяченко В.Д., Кривовольско С.Г., Нестеров В.Н., Литвинов В.П. // ХГС. 1996. 9. С. 1243.

Поступило в редакцию 20.06.05

THREE-COMPONENT CASCADE CYCLOCONDENSATION OF N-METHYLMORPHOLINIUM 3-CYANO-1,4-DIHYDROPYRIDINE-2-THIOLATES WITH ACETONE AND MALONONITRILE

V.V. Dotsenko*, S.G. Krivokolysko*, V.P. Litvinov**

(*Vladimir Dal' East Ukrainian National University, Lugansk, Ukraine;

**N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Moscow, Russian Federation)

The reaction of substituted N-methylmorpholinium 3-cyano-1,4-dihydropyridin-2-thiolates with acetone and malononitrile lead to formation of 3-cyanopyridin-2(1H)-thione derivatives, or functionally substituted pyridothienopyridines, depending on initial thiolates structures.