

УДК 547.812.6 + 547.824 + 548.737

А.Н. Борисевич, Л.С. Самойленко, В.Н. Брицун, А.Н.Чернега, М.О. Лозинский

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИНА И 1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-6-ТИОНА ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ 3-АМИНО-N-ФЕНИЛ-2-БУТЕНТИОАМИДА С 2-ЗАМЕЩЕННЫМИ АЦЕТОНИТРИЛАМИ**

Исследованы гетероциклизации 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида с 2-замещенными ацетонитрилами, которые протекают по схемам [4+2]- и [3+3]-циклоконденсаций с образованием производных 1,2-дигидро- и 1,2,3,6-тетрагидропиридина. Общая особенность этой группы реакций — взаимодействие активной метиленовой группы замещенного ацетонитрила с енаминным углеродом C<sup>3</sup> 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида. Выяснено, что реакционная способность функциональных групп 2-замещенных ацетонитрилов по отношению к N-атому фениламиногруппы 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида находится в таком порядке: COOEt > CN > CONH<sub>2</sub>. Реакция, которая затрагивает тиоамидный C-атом 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида, реализуется только в случае использования цианоацетамида.

**ВВЕДЕНИЕ.** 3-(R-амино)-2-бутентииоамиды (3-аминотиоакриламиды) являются полифункциональными реакционноспособными реагентами, вследствие чего широко применяются в органической химии для синтеза азот- и серусодержащих гетероциклов [1, 2].

Ранее нами была разработана удобная методика получения 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида [3], однако его синтетические возможности оставались нераскрытыми.

Данная работа посвящена исследованию гетероциклизаций 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида с 2-замещенными ацетонитрилами, продукты которых — производные 1,2-дигидро- и 1,2,3,6-тетрагидропиридина. Синтез указанных соединений интересен тем, что в данном классе гетероциклов имеются лекарственные препараты, обладающие антисептическим, противогрибковым и кардиотоническим действием [4]. Производные 2-(ти)оксопиридина также проявили широкий спектр биологической активности и были предложены в качестве коронарных, анальгетических, антигипертензивных, антидиабетических, диуретических и противовоспалительных средств [5—7].

Изучение циклоконденсаций 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида с СН-кислотами, содержащими нитрильную группу (малонодинитрил, циантоацетамид и циануксусный эфир), актуально и с позиций выяснения региоселективности и закономерностей протекания данных реакций, поскольку вследствие многофункциональности субст-

ратов и реагентов возможно осуществление как региоспецифических и региоселективных, так и неселективных процессов.

Выяснено, что данная группа реакций происходит только в присутствии основания (триэтиламина) и такого водоотнимающего/конденсирующего средства, как молекулярные сита 4 Å. На схеме, приведенной ниже, показаны результаты гетероциклизаций 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида с малонодинитрилом, цианоацетамидом и циануксусным эфиром. Реакции осуществляются по схемам [4+2]- и [3+3]-циклоконденсаций, а замещенные ацетонитрилы выступают в роли, соответственно, 1,2-нуклеофилэлектрофильных (полицентровых) и 1,3-динуклеофильных реагентов. Вследствие образования значительного количества смолистых продуктов выходы целевых соединений составляют 39—57 %.

Структура продуктов реакций подтверждена как данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, ИК-, масс-спектрометрии, так и результатами элементного анализа. Строение соединений V доказано также их азосочетанием с солями арилдиазония — при этом были выделены 1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионы (VII а–в).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех соединений характеристическими являются синглетные сигналы протонов Н<sup>3</sup> (Н<sup>5</sup>), группы 4-СН<sub>3</sub> (соответственно 5.97—7.07 и 2.20—2.75 млн<sup>-1</sup>) и мультиплетные сигналы протонов ароматических колец (7.01—7.68 млн<sup>-1</sup>). В ИК-спектрах всех синтезированных



дородной связью (см. рисунок), то в растворе эта группа, вероятно, вращается вокруг связи С–N, так как в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ее сигнал проявляется в виде уширенного синглета.

Анализ реакционной способности цианоацетамида, малонодинитрила и циануксусного эфира в реакциях с 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамидом I позволяет обнаружить следующие закономерности.

Общая особенность всех трех реакций — одной из уходящих молекул является аммиак, то есть всегда происходит взаимодействие активной метиленовой группы 2-замещенного ацетонитрила с енаминным углеродом  $\text{C}^3$  3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида I. Кроме того, элиминируемыми молекулами являются также сероводород и этанол (образуются, соответственно, при получении соединений III и V). Следует отметить, что анилин при этом не отщепляется. В целом гетероциклизации обычно осуществляются по тиоамидному N-атому 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида I и  $\text{CH}_2$ -группе замещенного ацетонитрила (схема циклизации [4+2]) и только в реакции тиоамида I с цианоацетамидом реализуется топология типа [3+3], характеризующаяся взаимодействием N-атома карбамоильной группы цианоацетамида с тиоамидным C-атомом.

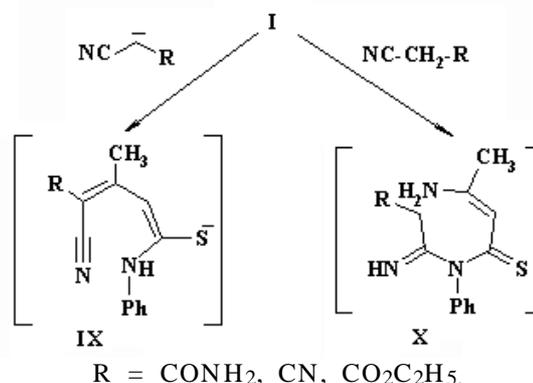
Гетероциклизации цианоацетамида с тиоамидом I протекают преимущественно с участием метиленовой и нитрильной групп (выход 1,2-дигидропиридина II 42 %), и в меньшей мере — с вовлечением метиленовой и амидной групп (выход 1,2-дигидропиридина III 12 %).

Для реакций циануксусного эфира наблюдается иная региоселективность — доминирует циклоконденсация с участием его метиленовой и сложноэфирной групп (выход 1,2,3,6-тетрагидропиридина V 46 %), и в меньшей степени осуществляется циклизация по метиленовой и нитрильной группам (выход 1,2-дигидропиридина VI 11 %).

Поскольку производные ацетонитрила являются СН-кислотами и в реакции вступают в виде карбанионов [11], а кислотность метиленовой группы промежуточного продукта (X) существенно ниже, чем в исходных реагентах, то более вероятным является прохождение гетероциклизаций через интермедиат IX.

Далее направление реакции зависит от структуры заместителя R: в случае  $\text{R} = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  циклизация происходит по N-атому фениламинной группы с участием как сложноэфирной группы

(предпочтительное направление), так и нитрильной группы интермедиата IX. Если  $\text{R} = \text{CONH}_2$ , то циклоконденсация осуществляется как атака N-атома фениламинной группы по нитрильному фрагменту (доминирующее направление) либо как реакция N-атома карбамоильной группы по тиокарбонильному углероду:



В целом реакционная способность функциональных групп 2-замещенных ацетонитрилов по отношению к N-атому фениламиногруппы 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида находится в таком порядке:  $\text{COOEt} > \text{CN} > \text{CONH}_2$ . Реакция 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида, затрагивающая C-атом тиоамидного фрагмента, протекает только в случае применения цианоацетамида.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Varian-300 (рабочая частота 300 МГц) в растворах  $\text{DMSO}-d_6$  и  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в таблетках КВг. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1321 (70 мэВ, 200 °С). Индивидуальность соединений и ход реакции контролировали методом ТСХ в системе гексан—хлороформ—этилацетат (25:20:5) на пластинках Sorbfil.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.** Синтез 6-амино-5-карбамоил-4-метил-1-фенил-1,2-дигидропиридин-2-тиона (II), 6-амино-4-метил-1-фенил-5-циано-1,2-дигидропиридин-2-тиона (IV) и 6-ариламино-4-метил-3-циано-1,2-дигидропиридин-2-она (III). Раствор 1.92 г (0.01 моль) 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида I, 0.01 моль замещенного ацетонитрила (цианоацетамида, малонодинитрила, циануксусного эфира), 1.01 мл триэтиламина и 2.0 г молекулярных сит 4 Å в 12 мл безводного метанола кипятити 12—21 ч. При охлаждении сита 4 Å вместе с выпавшим осадком соединения II, IV, V отфильтровывали, сушили на воздухе и дважды экстрагировали органическую фазу 3 мл ДМФА при 125—

130 °С. Объединенный экстракт упаривали и выдлившийся осадок 1,2-дигидропиридин-2-тиона II, IV, V перекристаллизовывали из ДМФА.

*6-Амино-5-карбамоил-4-метил-1-фенил-1,2-дигидропиридин-2-тион (II)*. Выход 1.09 г (42 %), т.пл. 292—295 °С. ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3480, 3400—3000, 1670, 1600, 1550, 1470, 1400, 1310. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,  $\text{млн}^{-1}$ ): 2.23 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 6.34 с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.77 с (1H, H-3), 7.16 м (2H, Ar), 7.58—7.68 м (5H, Ar+NH<sub>2</sub>).

Найдено, %: С 59.95; Н 4.85; N 15.88; S 12.27. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.21; Н 5.05; N 16.20; S 12.36. MS-EI: M<sup>+</sup>=259.

*6-Амино-4-метил-1-фенил-5-циано-1,2-дигидропиридин-2-тион (IV)*. Выход 0.94 г (39 %), т.пл. 297—298 °С (из ДМСО). ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3400, 3200, 3000, 2150, 1650, 1600, 1530, 1460. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,  $\text{млн}^{-1}$ ): 2.20 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 6.81 с (1H, H-3), 6.91 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.18 м (2H, Ph), 7.48-7.59 м (3H, Ph).

Найдено, %: С 64.61; Н 4.65; N 17.43; S 13.16. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 64.71; Н 4.59; N 17.41; S 13.29. MS-EI: M<sup>+</sup>=241.

*4-Метил-2-оксо-1-фенил-3-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-6-тион (V)*. Выход 1.11 г (46 %), т.пл. 263—265 °С (из ДМФА). ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3000, 2200, 1640, 1513, 1420, 1330. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ,  $\text{млн}^{-1}$ ): 2.34 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 5.94 с (1H, H-3), 7.04 с (1H, H-5), 7.38 м (3H, Ph), 7.56 м (2H, Ph).

Найдено, %: С 64.75; Н 3.93; N 11.87; S 12.93. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 64.44; Н 4.16; N 11.56; S 13.23. MS-EI: M<sup>+</sup>=242.

Метанольный фильтрат упаривали, полувязкий остаток растирали с 5 мл 5 %-го раствора KOH. Затвердевшую массу соединений III, VI отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

*4-Метил-6-фениламино-3-циано-1,2-дигидропиридин-2-он (III)*. Выход 0.27 г (12 %), т.пл. 208—210 °С. ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3400, 3200-2900, 2200, 1650, 1590, 1490, 1400. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,  $\text{млн}^{-1}$ ): 2.23 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 5.97 с (1H, H-5), 7.01 м (1H, Ph), 7.36 м (2H, Ph), 7.52 м (2H, Ph), 9.21 с (1H, H-1), 11.52 уш. с (1H, CO-NH).

Найдено, %: С 69.03; Н 5.04; N 18.44. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 69.32; Н 4.92; N 18.65. MS-EI: M<sup>+</sup>=225.

*6-Амино-4-метил-5-метоксикарбонил-1-фенил-1,2-дигидропиридин-2-тион (VI)*. Выход 0.30 г (11 %), т.пл. 206—208 °С (из этилацетата). ИК-спектр

(KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3400, 3250, 3050, 3000, 1660, 1614, 1545, 1450, 1340. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ,  $\text{млн}^{-1}$ ): 2.40 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 3.87 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 7.07 с (1H, H-3), 7.26 м (2H, Ph), 6.80—7.30 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.56—7.67 м (3H, Ph).

Найдено, %: С 61.33; Н 5.30; N 10.24; S 11.90. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 61.29; Н 5.14; N 10.21; S 11.69. MS-EI: M<sup>+</sup>=274.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения VI с линейными размерами 0.32×0.39×0.44 мм было проведено при комнатной температуре на автоматическом CCD-дифрактометре Bruker Apex II (MoK<sub>α</sub>-излучение,  $\lambda$  0.71069 Å,  $\theta_{\text{макс}}$  26.3°,  $-8 \leq h \leq 8$ ,  $-9 \leq k \leq 9$ ,  $-30 \leq l \leq 30$ ). Всего было собрано 6897 отражений (2508 независимых отражений,  $R_{\text{int}} = 01$ ). Кристаллы соединения VI триклинные,  $a$  6.9564(3),  $b$  7.4374(3),  $c$  25.120(1) Å,  $V$  1299.7(1) Å<sup>3</sup>,  $M=274.3$ ,  $Z=4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.40 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu = 2.48 \text{ см}^{-1}$ ,  $F(000)$  576, пространственная группа  $P2_12_12_1$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [12]. В уточнении использовано 2080 отражений с  $I > 3\sigma(I)$  (229 уточняемых параметров, число отражений на параметр 9.1). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [13] с тремя параметрами: 0.74, 0.61 и 0.39. Окончательные значения факторов расходимости  $R$  0.029 и  $R_w$  0.037, GOF 0.851. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет  $-0.46$  и  $0.52 \text{ е/Е}^3$ . Абсолютная конфигурация структуры (I) была определена по методу Флэка [14]: энантиопольный параметр уточнен до 0.07(9)). Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения I задепонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 799174).

*Азосочетание 4-метил-2-оксо-1-фенил-3-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-6-тиона (V) с хлоридом арилдиазония*. К раствору 1.21 г (0.005 моль) 1,2,3,6-тетрагидропиридина V в 5 мл 60 %-го водного раствора ДМФА, содержащего 0.35 г ацетата натрия, при 5 °С прикапывали раствор соли арилдиазония (полученный при действии раствора 0.34 г нитрита натрия в 1.2 мл воды на раствор 0.005 моль ариламина в смеси 1.28 мл концентрированной соляной кислоты и 1.32 мл воды). Суспензию перемешивали 2 ч, отфильтровывали темно-крас-

ний осадок соединения VII а-в и промывали его водой (2×3 мл), 70 %-ным изопропанолом (2×3 мл), сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола.

*4-Метил-3-фенилгидразоно-1-фенил-6-оксо-5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тион (VII а).* Выход 1.07 г (62 %), т.пл. 205—207 °С (из этанола). ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3000, 2200, 1700, 1600, 1540, 1440, 1380. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ,  $\text{млн}^{-1}$ ): 2.75 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 7.13 м (2H, Ar), 7.40 м (1H, Ar), 7.57 м (7H, Ar), 12.82 уш. с (1H, NH).

Найдено, %: С 66.12; Н 4.32; N 15.85; S 9.19.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.88; Н 4.07; N 16.17; S 9.26. MS-EI:  $\text{M}^+=346$ .

*4-Метил-3-(4'-метоксифенил)гидразоно-1-фенил-6-оксо-5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тион (VII б).* Выход 1.05 г (56 %), т.пл. 217—219 °С (из этанола). ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3100, 3000, 2900, 2220, 1670, 1580, 1520, 1420. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ,  $\text{млн}^{-1}$ ): 2.71 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 3.86 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.01 д (2H,  $J=8.6$  Гц, 4- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.11 д (2H,  $J=8.6$  Гц, 4- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.48–7.54 м (5H, Ph), 12.71 уш. с (1H, NH).

Найдено, %: С 63.67; Н 4.24; N 14.77; S 8.38.  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.82; Н 4.28; N 14.88; S 8.52. MS-EI:  $\text{M}^+=376$ .

*4-Метил-3-(4'-бромфенил)гидразоно-1-фенил-6-оксо-5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тион (VII в).* Выход 1.08 г (51 %), т.пл. 200—201 °С (из этанола). ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3000, 2220, 1700, 1600, 1540, 1440, 1420, 1390. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ ,  $\text{млн}^{-1}$ ): 2.63 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 7.24 д (2H,  $J=7.5$  Гц, 4- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.54 м (4H, Ar), 7.69 м (3H, Ar), 12.88 уш. с (1H, NH).

Найдено, %: С 53.57; Н 2.89; N 12.90; S 7.26.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 53.66; Н 3.08; N 13.17; S 7.54. MS-EI:  $\text{M}^+=425$ .

**РЕЗЮМЕ.** Досліджено гетероциклізації 3-аміно-N-феніл-2-бутентіоаміду з 2-заміщеними ацетонітрилами, які перебігають за схемами [4+2]- і [3+3]-циклоприс'єднання з утворенням похідних 1,2-дигідро- і 1,2,3,6-тетрагідропіридину. Загальною особливістю цієї групи реакцій є те, що завжди відбувається взаємодія активної метиленової групи заміщеного ацетонітрилу з енамінім вуглецем  $\text{C}^3$  3-аміно-N-феніл-2-бутентіоаміду. З'я-

совано, що реакційна здатність функціональних груп 2-заміщених ацетонітрлів по відношенню до N-атома феніламіногрупи 3-аміно-N-феніл-2-бутентіоаміду розташована в такому порядку:  $\text{COOEt} > \text{CN} > \text{CONH}_2$ . Реакція, що зачіпає тіоамідний С-атом 3-аміно-N-феніл-2-бутентіоаміду, перебігає тільки у випадку використання ціаноацетаміду.

**SUMMARY.** The heterocyclizations of 3-amino-N-phenyl-2-butenethioamide with 2-substituted acetonitriles which proceed by cyclocondensation schemes [4+2] and [3+3] resulting in 1,2-dihydro- and 1,2,3,6-tetrahydropyridine derivatives are studied. The general feature of this reaction group is interaction of the active methylene group substituted acetonitrile with 3-amino-N-phenyl-2-butenethioamide enamine carbon  $\text{C}^3$ . It is established that 2-substituted acetonitriles functional group reactivity is positioned in the following order relatively to 3-amino-N-phenyl-2-butenethioamide phenylaminogroup N-atom:  $\text{COOEt} > \text{CN} > \text{CONH}_2$ . The reaction of 3-amino-N-phenyl-2-butenethioamide with affect on the thioamide C-atom can be realized only with usage of cyanoacetamide.

1. Liebscher J., Knoll A. // Z. Chem. -1987. -27. -S. 8—15.
2. Liebscher J., Abegaz B., Knoll A. // Phosph., Sulf. -1988. -35. -P. 5—34.
3. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // Журн. орган. химии. -1967. -3. -С. 1339—1340.
4. Negwer M. Organic chemical drugs and their synonyms. -Berlin: Acad. Verlag, 1994. -Vol. 1. -P. 822.
5. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D. // J. Heterocycl. Chem. -1999. -36. -P. 333—345.
6. Литвинов В.П. // Успехи химии. -1999. -68. -С. 817—844.
7. Riad B.Y., Abdallah M.N., Sadek E.A., Daboun H.A. // Heterocycles. -1987. -26. -P. 205—238.
8. Alder R.W., Goode N.C., King T.J. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Comm. -1976. -№ 5. -P. 173—178.
9. Burke-Laing M., Laing M. // Acta crystallogr. (B). -1976. -32. -P. 3216—3220.
10. Kuleshova L.N., Zorkii P.M. // Ibid. -1981. -37. -P. 1363—1366.
11. Сайкс П. Механизмы органических реакций. -М.: Химия, 1991. -С. 302.
12. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. Crystals: Is. 10, Chemical Crystallography Laboratory. -Oxford: Univ. of Oxford, 1996.
13. Carruthers J.R., Watkin D.J. // Acta Cryst. (A). -1979. -35. -P. 698—699.
14. Flack H.D. // Ibid. -1983. -39. -P. 876—881.