

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. В.І. Каразіна

Якунін Ярослав Юрійович



УДК 547.825

**4-Незаміщені 3-цианопіridин-2(ІІ)-тіони:
синтез реакцією карбонілфункционалізованих етоксиолефінів
з ціанотіоацетамідом, будова та властивості**

02 00 03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків-2001

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Інтерес до сполук ряду 3-ціанопіridин-2(1Н)-халькогенонів викликаний перш за все широким спектром біологічної активності, який мають його представники. Серед них знайдено речовини, що проявляють антивірусну, фунгіцидну, гербіцидну, інсектицидну, антиоксидантну, antimікробну та інші види активності. Особливо цінною є можливість застосування 3-ціанопіridин-2(1Н)-халькогенонів для одержання лікарських препаратів з кардіотонічною, коронарною, судинорозширюючою, антиалергічною, анальгетичною, антигіпертензивною, нейротропною та антиснідовою дією. Серед них велика кількість 4-незаміщених похідних 3-ціанопіridин-2(1Н)-халькогенонів. Вони використовуються як попередники кардіотонічних препаратів, на їх основі синтезовані препарати-інгібтори дигідрофосфолатредуктази та росту клітин, одержані препарати для лікування астми, тромбозів, гіпертонії, серцевої недостатності, потенційні протипухлинні засоби.

Очевидно, що практична цінність сполук указаного ряду не вичерпується наведеними прикладами й до кінця ще не розкрита. Це стало стимулом до пошуку методів синтезу нових 4-незаміщених 3-ціанопіридінів, а також вивчення особливостей їх утворення на основі реакції ціанотіоацетаміду з нуклеофільними олефінами, що містять легкозамісну етоксигрупу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. З середини 70-х років тематика наукових робіт кафедри хімії Луганського державного педагогічного університету пов'язана з вивченням методів синтезу та властивостей піридин-халькогенонів. Дані робота є складовою частиною планових досліджень кафедри хімії: "Розробка методів синтезу, дослідження хімічних властивостей та біологічна активність піридин-, хінолінхалькогенонів та конденсованих 4Н-піранів як сполук з широкою фармакологічною дією" (номер державної реєстрації 01980002637), та тісно пов'язана з постановою Міністерства освіти № 37 від 13.02.97р. "Нові біологічно активні речовини та екологічно безпечні технології для медицини, сільського господарства і захисту матеріалів від біопушкоджень".

Метою роботи була розробка методів синтезу раніше невідомих 4-незаміщених 3-ціанопіridин-2(1Н)-тіонів реакцією нуклеофільного вінільного заміщення карбонілфункціоналізованих етоксиолефінів з ціанотіоацетамідом, а також вивчення будови та хімічних властивостей одержаних сполук. У зв'язку з метою дослідження були поставлені наступні завдання: синтез нових 4-незаміщених 3-ціанопіridин-2(1Н)-тіонів на основі взаємодії етоксиметиленмалонату, етоксиметиленацетилацетону, етоксиметилентрифтортеноїл(бензойл)акетонів та етоксиметиленацетилацетонілду з ціанотіоацетамідом; дослідження хімічних властивостей отриманих 4-незаміщених 3-ціанопіridин-2(1Н)-тіонів: вивчення їх алкілювання та синтезу конденсованих гетероцикліческих систем; установлення будови синтезованих речовин, вивчення їх фізико-хіміческих властивостей.

Робота виконана на кафедрі хімії Луганського державного педагогічного університету імені Тараса Шевченка Міністерства освіти і науки України

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК –

доктор хімічних наук, доцент
Дяченко Володимир Данилович,
Луганський державний педагогічний університет імені Тараса Шевченка, завідувач кафедри хімії

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ –

доктор хімічних наук, професор
Коваленко Сергій Миколайович,
Національна фармацевтична академія України,
м. Харків, завідувач Державної лабораторії
контролю якості лікарських засобів

кандидат хімічних наук, доцент
Колос Надія Миколаївна,
Харківський національний університет
ім. В.Н. Каразіна, доцент кафедри органічної
хімії

ПРОВІДНА УСТАНОВА –

Донецький національний університет
Міністерства освіти і науки України, м. Донецьк,
кафедра органічної хімії

Захист відбудеться "18" *травня* 2001р. о *14:00* годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна (Україна, 61077 м. Харків, пл. Свободи, 4, ауд. 7-80).

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна (Україна, 61077, Харків, пл. Свободи, 4).

Автореферат розіслано "10" *квітня* 2001р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

В'юнік І.М.

Наукова новизна та практична цінність роботи. Уперше проведено дослідження взаємодії у м'яких умовах етоксиметиленмалонату, етоксиметиленацетилацетону, етоксиметилентрифортеноїл(бензоїл)акетонів та етоксиметиленацетилацетаніліду з ціанотіоацетамідом у присутності N-метилморфоліну, на основі якого розроблені методи синтезу раніше невідомих 4-незаміщених 3-ціанопіридин-2(1Н)-тіонів. Визначені особливості перебігу вказаних вище реакцій та наведені хімічні та фізико-хімічні докази структури одержаних продуктів реакції. Вивчено взаємодію одержаних піridинтіонів з алкіл(арил, ароїл, гетароїл)метилгалогенідами і розроблені методи синтезу нових похідних 4-незаміщених сульфідів піridину та конденсованих гетероцикліческих систем на їх основі. При цьому вперше використано одержаний нами заміщений 5-бромацетил-2-метилпіridин для алкілювання піridинтіонів та для кватернізації азинів, які є зручними синтонами для одержання нових піridилзаміщених індолізину та 4,5-дигідротіофену. Протягом дослідження одержано 75 раніше невідомих сполук. Проведено антиоксидантний та антитуберкульозний скрінінг окремих представників синтезованих сполук.

Особистий внесок автора полягає в систематизації літературних даних та участі в постановці мети дослідження, проведенні синтетичних експериментів по одержанню вихідних і цільових сполук, участі в інтерпретації фізико-хімічних та спектральних характеристик, обговоренні отриманих результатів та формулюванні висновків.

Рентгеноструктурні дослідження проведено співробітником ІОХ НАН України к.х.н. Русановим Е.Б. Автор дякує співробітникам Київського національного університету ім. Т.Г.Шевченка, ІнФОУ (м. Донецьк), ІОХ (м. Москва) за вимірювання ПМР спектрів. Антиоксидантні випробування одержаних речовин проведено співробітниками кафедри молекулярної та прикладної біофізики радіофізичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна під керівництвом к.х.н., доц. Овсянникової Т.М. Антитуберкульозний скрінінг здійснено співробітниками Southern Research Institute за програмою Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility.

Апробація результатів роботи. Матеріали дослідження обговорювалися на Українській конференції "Хімія азотовмісних гетероциклів" (ХАГ – 97) (Харків, 1997), XVIII Українській конференції з органічної хімії (Дніпропетровськ, 1998), XX Всеросійській конференції з хімії та технології органічних сполук сірки (Казань, 1999), Українській конференції "Хімія азотовмісних гетероциклів" (ХАГ – 2000) (Харків, 2000), а також у тезах доповідей Школи молодих вчених "Органіческая химия в XX веке" (Москва, Звенигород, 2000).

Публікації. Зміст дисертаційного дослідження висвітлений у 8 наукових публікаціях, із них 3 – у провідних наукових фахових виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (196 найменувань) та містить 4 малюнки і 6 таблиць. Загальний обсяг дисертації 140 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

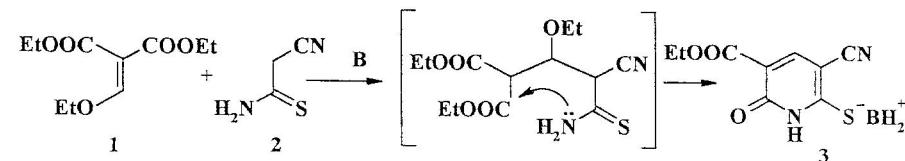
4-Незаміщені 3-ціанопіридин-2(1Н)-тіони:

синтез реакцією карбонілфункционалізованих етоксиолефінів з ціанотіоацетамідом, будова та властивості

Синтез піridинтіонів

Синтез 5-етоксикарбоніл-6-оксо-3-ціанопіридин-2-тіолату N-метилморфолінію на основі діетилового естера етоксиметиленмалонової кислоти

Реакцією етоксиметиленмалонового естера (1) з ціанотіоацетамідом (2) у присутності півторакратного надлишку N-метилморфоліну в абс. етанолі при 25°C нами одержано 5-етоксикарбоніл-6-оксо-3-ціанопіридин-2-тіолат N-метилморфолінію (3). У ході конденсації, можливо, утворюється адукт Mixaeli, що далі трансформується в сіль 3:



B = N-метилморфолін

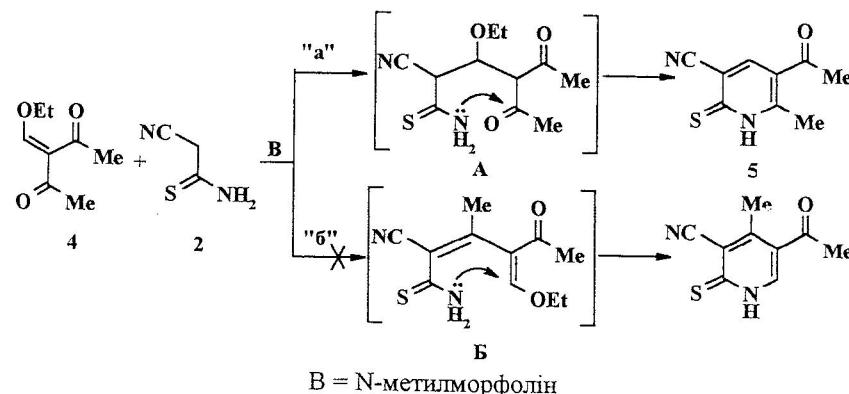
Відмічено, що використання каталітичної або еквімолярної кількості N-метилморфоліну значно знижує вихід кінцевого продукту 3.

Будова солі 3 збігається з даними спектроскопічних досліджень. У її ІЧ спектрах присутні характерні смуги поглинання валентних коливань іміногрупи при 3255 cm^{-1} , карбонільної групи при 1725 cm^{-1} та супряженої нітрильної групи в області 2200 cm^{-1} . У ПМР спектрі сполуки 3 спостерігаються сигнали протонів N-метилморфолінієвого катіону, а також триплет та квадруплет протонів етоксикарбонільного фрагменту при δ 1,22 і 4,08 м.д. відповідно, та синглети протонів N^1H і C^4H піridинового кільця в областях δ 11,15 і 7,83 м.д. На основі останніх зроблено вибір між можливими оксо- гідрокси- таутомерними формами сполуки 3.

Синтез 5-ацетил-4-метил-3-ціанопіридин-2(1Н)-тіону на основі етоксиметиленацетилацетону

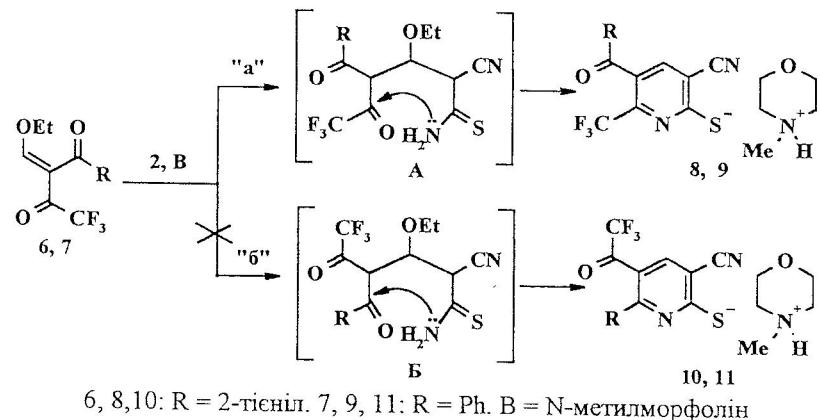
Синтез 5-ацетил-4-метил-3-ціанопіридин-2(1Н)-тіону нами здійснений взаємодією етоксиметиленацетилацетону (4) з ціанотіоацетамідом (2) у присутності еквімолярної кількості N-метилморфоліну в абс. етанолі при 25°C. Слід зазначити, що в літературі існувала дискусія щодо будови сполуки 5. Ми довели, що з двох

можливих шляхів реакції – “а” і “б” – реалізується саме шлях “а” з утворенням структури 5.



Синтез 5-теноїл- та 5-бензоїл-6-трифторметил-3-ціанопіридін-2-тіолатів N-метилморфолінію на основі етоксисиметиленпохідних трифтортеноїлацетону і трифторбензоЯлацетону

Реакція ціанотіоацетаміду (2) з етоксисиметиленпохідними трифтортеноїлацетоном (6) та трифторбензоЙлацетоном (7) проведена в абс. етанолі в присутності двократного надлишку N-метилморфоліну. Ідентифікація продуктів реакції проводилася з урахуванням особливостей будови вихідних сполук. У зв'язку з несиметричністю CH-кислот, що входять до складу олеїнів 6 та 7, циклізація адуктів Міхаеля, що утворюються на першій стадії конденсації, може здійснюватися двома шляхами: за участю трифторацетильної групи через конформер А (шлях реакції "а"), чи за участю карбонільної групи (гет)ароїльного фрагменту через конформер Б (шлях реакції "б"). При цьому можливе утворення ізомерних солям 8 та 9 сполук 10 та 11:



Аналіз даних спектроскопічних досліджень отриманих сполук показав, що в їх ГЧ спектрах присутні смуги поглинання валентних коливань карбонільних груп в області 1600-1630 cm^{-1} , а також супряжених нітрильних груп при 2190 cm^{-1} . В ПМР спектрах спостерігаються характерні сигнали протонів N-метилморфоліневого катіону у відповідних областях, а також протонів C⁴H піridинових ядер у вигляді синглетів при δ 7,27 та 7,74 м.д. Сигнали протонів теноїльного фрагменту проявляються як триплет і два дублети в областях δ 7,16, 7,70, та 7,89 м.д. відповідно. Бензоильний фрагмент проявляється у вигляді мультиплету в межах δ 7,34-8,04 м.д. Однак, наведені спектральні дані (як і дані елементного аналізу) на рівних підставах можуть бути віднесені як до структур 8 і 9, так і до їх ізомерів 10, 11. Це значно ускладнило ідентифікацію продуктів реакції на підставі даних ГЧ та ПМР спектрів, а отже було проведено рентгеноструктурне дослідження 2-етилто-5-бензоїл-6-трифторметил-3-ціанопіридіну (21б) (див. рис. 1), одержаного взаємодією тіолату 9 з етиліодидом (15п) (див. "Алкілювання").

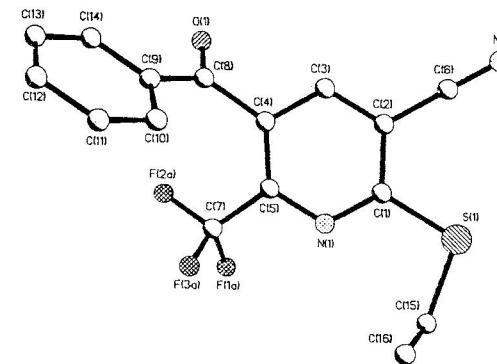
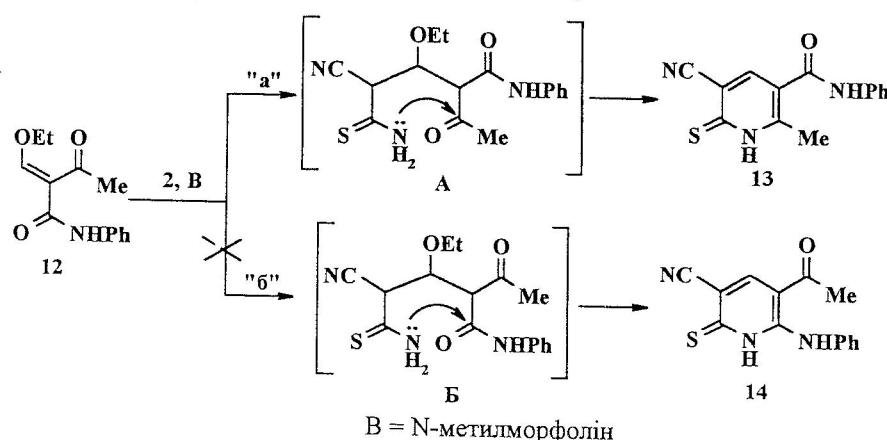


Рис. 1. Загальний вигляд молекули 21б.

Таким чином, встановлено, що реакція етоксисиметиленпохідних трифтортеноїлацетону (6) та трифторбензоЙлацетону (7) з ціанотіоацетамідом (2) у присутності надлишку N-метилморфоліну приводить до 5-теноїл- та 5-бензоїл-6-трифторметил-3-ціанопіридин-2-тіолатів N-метилморфолінію (8 і 9).

Синтез 6-метил-5-фенілкарбамоїл-3-ціанопіридін-2(1Н)-тіону на основі етоксисиметиленацетилацетаніліду

Взаємодією етоксисиметиленацетилацетаніліду (12) з ціанотіоацетамідом (2) в абс. етанолі в присутності еквімолярної кількості N-метилморфоліну одержано 6-метил-5-фенілкарбамоїл-3-ціанопіридін-2(1Н)-тіон (13):

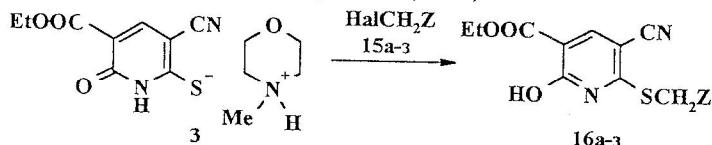


Будова тіону 13 узгоджується з спектральними даними. Так, в його ІЧ спектрах присутні смуги поглинання валентних коливань супряженої нітрильної групи при 2220 cm^{-1} , іміногруп в області $3200\text{-}3320\text{ cm}^{-1}$ та карбонільної групи при 1640 cm^{-1} . В ПМР спектрах спостерігаються сигнали протонів метильної групи при $\delta = 2,54\text{ м.д.}$, фенілу і $C^4\text{H}$ піридинового кільця в областях $\delta = 7,34\text{-}7,76\text{ м.д.}$ і $8,30\text{ м.д.}$, NH протонів карбамоїльного фрагменту і піридинового кільця при $\delta = 10,30\text{ м.д.}$ та $14,27\text{ м.д.}$ відповідно.

Хімічні властивості 4-незаміщених ароматичних піридинтіонів та піридинтіолатів

Алкілювання

Алкілювання солі 3 галогенідами 15а-з проведено при кип'ятінні в станолі протягом 1 години (для сполуки 15д – перемішування протягом 4 годин при нетривалому нагріванні). При цьому були отримані відповідні 6-гідрокси-5-етоксикарбоніл-2-Z-метилтіо-3-ціанопіридини (16а-з):

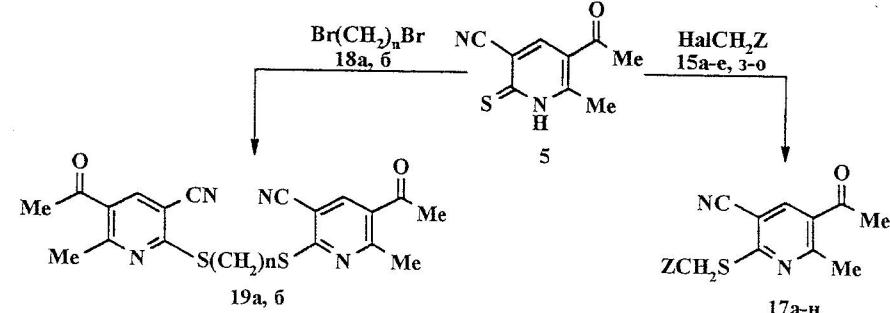


15, 16: $Z = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{I}$ (a); C_2H_5 , I (б); C_3H_7 , I (в); Ph , Cl (г); $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$, Br (д); H_2NCO , I (е); $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CO}$, Cl (ж); 6-метил-2-метилтіо-3-ціанопіридін-5-ілкарбоніл, Br (з).

Особливістю ІЧ спектрів сполук 16а-з є відсутність смуги поглинання іміногрупи, що спостерігається у спектрі вихідного тіолату 3. У ПМР спектрах сульфідів 16а-з сигнал NH протону піридинового кільця також відсутній, на підставі чого

зроблено висновок про перехід оксоформи в гідрокситаутомер (протон гідроксогрупи не проявляється в наслідок дейтерообміну).

Тіон 5 алкілюється галогенідами 15а-е, з-о при перемішуванні в ДМФА в присутності еквімолярної кількості 10%-го водного розчину КОН. При цьому одержують відповідні 5-ацетил-6-метил-2-Z-метилтіо-3-ціанопіридини (17 а-н). Використовуючи як алкілюючі агенти 1,2-дібромуетан (18а) та 1,4-дібромуутан (18б), за цих же умов синтезовані ді(5-ацетил-6-метил-3-ціанопіридін-2-ілтіо)алкани (19а,б):

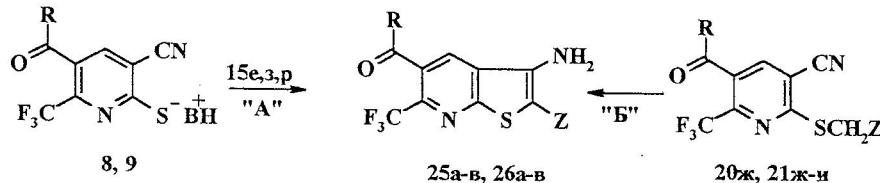


- 15: $Z = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{I}$ (а); C_2H_5 , I (б); C_3H_7 , I (в); Ph , Cl (г); $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$, Br (д); H_2NCO , I (е); 6-метил-2-метилтіо-3-ціанопіридін-5-ілкарбоніл, Br (з); $(\text{CH}_3)_2\text{HCOCO}$, Cl (и); 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{NHCO}$, Cl (к); $\text{HC}\equiv\text{C}$, Br (л); $3,4\text{-}(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$, Br (м); 7-гідроксикумарин-3-ілкарбоніл, Br (н); бензо[*f*]кумарін-3-ілкарбоніл, Br (о).
 17: $Z = \text{H}$ (а), C_2H_5 (б), C_3H_7 (в), Ph (г), $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$ (д), H_2NCO (е), $(\text{CH}_3)_2\text{HCOCO}$ (ж), 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{NHCO}$ (з), $\text{HC}\equiv\text{C}$ (и), $3,4\text{-}(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$ (к), 7-гідроксикумарін-3-ілкарбоніл (л); бензо[*f*]кумарін-3-ілкарбоніл (м); 6-метил-2-метилтіо-3-ціанопіридін-5-ілкарбоніл (н).
 18, 19: $n = 2$ (а), 4 (б)

Особливості ІЧ спектрів отриманих сполук полягають: для сполуки 17е - у наявності смуги поглинання аміногрупи в області 3320 cm^{-1} ; для структури 17з – у присутності сигналів іміногрупи при 3270 cm^{-1} та проявлення карбонільної групи при 1680 cm^{-1} у вигляді смуги з плечем; спектри сполук 17л, м мають по дві смуги, що відповідають карбонільним групам в областях 1675 , 1710 cm^{-1} та 1680 , 1740 cm^{-1} ; для речовини 17н – у прояві сигналів нітрильних груп при 2215 cm^{-1} та карбонільних груп при 1670 cm^{-1} у вигляді смуги з плечем. Ідентифікація сполук 19а, б, в ПМР спектрах яких сигнали заміщених піридинових ядер збігаються, проведена співвідношенням величин інтегральних інтенсивностей піків алкільного та піридинових фрагментів.

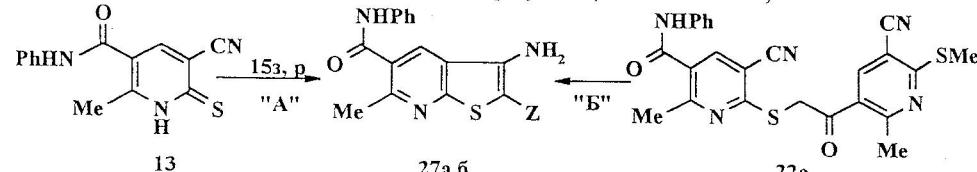
Алкілювання солей 8 і 9 еквімолярною кількістю алкілгалогенідів 15а-е, 3, л, р проведено при перемішуванні в ДМФА в присутності 10%-го водного розчину КОН протягом 4 годин (для сполук 15е, р – при нетривалому нагріванні в ДМФА без

5-Тенойл- і 5-бензойлпіridинтіолати 8 і 9 згалогенідами 15е,з,р вже при еквімолярній кількості KOH при 25°C утворюють суміш лінійних та відповідних ім циклических продуктів реакції. При використанні двоократного надлишку луги або при нагріванні реакційної суміші до кипіння отримують тільки тіенопіридини 25а-в або 26а-в. За методом "Б" синтезовані тіенопіридини 25а та 26а-в, виходячи з відповідних сполук 20ж та 21ж-и:



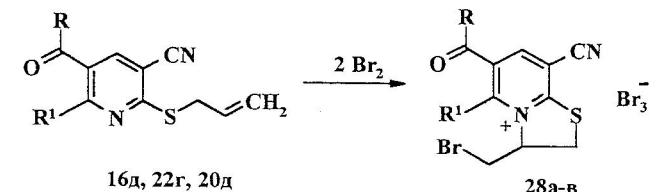
$\text{B} = \text{N-метилморфолін}$

Тіенопіридини 27а,б отримані на основі піridинтуону 13 з використанням галогенідів 15з,р (за методом "А") та сульфіду 22е (за методом "Б"):



Важливим фактором в ідентифікації синтезованих тіенопіридинів за даними ГЧ спектрів є зникнення смуг поглинання супряжених нітрилів, що присутні в молекулах вихідних сполук, та появі сигналів аміногруп у характерних областях. Визначеною рисою ПМР спектрів тіенопіридинів від відповідних лінійних сульфідів є зникнення синглету протонів SCH_2 фрагменту та появі розширеного синглету протонів аміногрупи. Відмічено також закономірне зміщення – порівняно з відповідними сигналами у вихідних піридинах – в область слабких полів синглетів C^4H тіенопіридинових систем.

Відома здатність заміщених 2-алілпіридінів у присутності електрофільних агентів до утворення солей тіазоло[3,2-а]піридинію. Нами проведено бромування алілпіридінів 16д, 22г і 20д у крижаній оцтовій кислоті. При цьому отримані заміщені трибромиди 28а-в:

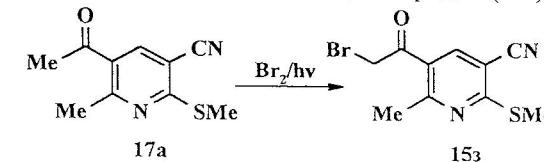


16д: $\text{R} = \text{EtO}$, $\text{R}^1 = \text{OH}$. 22г: $\text{R} = \text{PhNH}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$. 20д: $\text{R} = 2\text{-тиеніл}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$.
28: $\text{R} = \text{EtO}$, $\text{R}^1 = \text{OH}$ (а), PhNH , Me (б), 2-тиеніл , CF_3 (в)

При порівнянні ПМР спектрів синтезованих солей тіазоло[3,2-а]піридинію 28а-в та відповідних вихідних алілпіридінів 16д, 22г, 20д відмічено, що при однаковій загальній кількості протонів спостерігається зникнення картини, характерної для проявлення алільних протонів (дублет – SCH_2 ; два дублети, що відповідають цис- і транспротонам $=\text{CH}_2$; мультиплет – $\text{CH}=$), і присутність мультиплету, віднесеного до бромметильної групи і C_2H_2 тіазолінового кільця в інтервалі δ 3,87–4,12 м.д., та мультиплету C^4H дигідротіазолу при δ 4,66–6,34 м.д. Це збігається з характеристиками відомих з літератури подібних сполук.

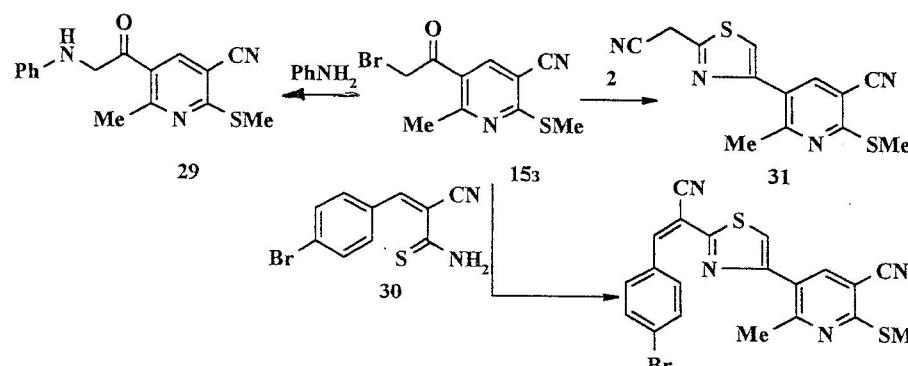
Синтез і перетворення 5-бромацетил-6-метил-2-метилтіо-3-цианопіридіну

Взаємодією піридину 17а з бромом у крижаній оцтовій кислоті нами вперше отримано 5-бромацетил-6-метил-2-метилтіо-3-цианопіридін (15з):



Особливістю ПМР спектрів броміду 15з є присутність сигналу CH_2 групи у вигляді синглету в області δ 4,91 м.д. та синглетів метильних груп в областях δ 2,66 і 2,69 м.д. на відміну від вихідного піридину 17а, спектр якого містить три синглети метильних груп при δ 2,57, 2,64 і 2,70 м.д.

Структура синтезованого броміду 15з підтверджена також хімічним шляхом. Так, реакцією сполуки 15з з аціліном в етанолі одержано 5-аніліноацетил-6-метил-2-метилтіо-3-цианопіридін (29). Взаємодією того ж броміду 15з з ціанотіоацетамідом (2) або 4-бромбезиліденіціанотіоацетамідом (30) в ДМФА одержані 5-тіазол-4-ілпіридіни 31 і 32 відповідно.



Особливістю їх ІЧ спектрів є відсутність смуг поглинання карбонільних груп, характерних для вихідної сполуки 15з. Цей факт підтверджує, що бромування піридину 17а проходить за метильною групою ацетильного фрагменту.

Структуру броміду 15з засвідчує також його використання як алкілуючого агента в синтезі заміщених алкілтіопіридинів 16з, 17н, 20з, 21и, 22е, здатних у присутності лугу циклізуватися в тіенопіридини 23б, 24а, 25б, 26б, 27а.

Через широкі препаративні можливості ілідів піридинію та його гомологів нали здійснена реакція кватернізації піридину, 2- і 4-піколінів бромідом 15з. Взаємодію проведено в ацетоні при нетривалому нагріванні. В результаті одержані N-(6-метил-2-метилтіо-3-цианопіридин-5-ил)карбонілметилпіридинію (34а), -2-піколінію (34б) та -4-піколінію (34в), структура яких узгоджується з даними фізико-хімічних досліджень.

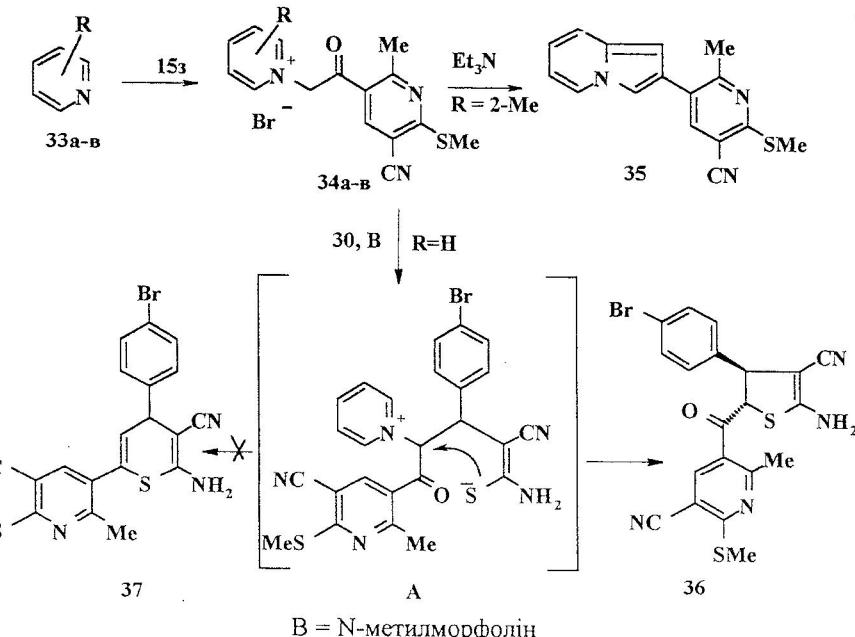
Так, в ІЧ спектрах кватернізованих солей 34а-в присутні характерні смуги поглинання карбонільних груп в інтервалі 1660–1700 cm^{-1} та супряжених нітрильних груп при 2190 – 2220 cm^{-1} .

Особливістю їх ПМР спектрів є наявність сигналів ілідних протонів у вигляді синглетів при δ 6,52, 6,49 і 6,49 м.д. відповідно. Сигнали протонів позитивно заряджених піридинових ядер мають вигляд: для солі 34а – триплету й дублету при δ 8,29 та 9,12 м.д. (по 2 симетричних протоні) та триплету з інтегральною інтенсивністю одного протону в області δ 8,76 м.д.; для солі 34б – сигнали у вигляді триплетів при δ 8,10 і 8,63 м.д. відповідають C^3H та C^6H , а два дублети в областях δ 8,18 та 8,96 м.д. віднесені до C^3H C^6H ; для сполуки 34в – сигнали двох пар симетричних протонів мають вигляд двох дублетів при δ 8,09 і 8,98 м.д.

При вивченні реакційної здатності одержаних сполук знайдено, що бромід 34б під впливом еквімолярної кількості триетиламіну в метанолі легко циклізується у 2-(6-метил-2-метилтіо-3-цианопіридин-5-ил)індолізин (35). Реакція солі 34а з 4-бромобензиліденцианотіоацетамідом (30) у присутності N-метилморфоліну в етанолі приводить до 2-аміно-4-(4-бромфеніл)-6-(6-метил-2-метилтіо-3-цианопіридин-5-ил)-3-циано-4,5-дигідротіофену (36). Вважається, що під впливом основи утворюється

ілід піридинію, який атакує електрофільний центр олефіну 30 з утворенням адукту Міхаеля, що внутрімолекулярно циклізується в тіофен 36.

Особливістю ІЧ спектрів одержаних сполук є: для індолізину 35 – наявність сигналу супряженої нітрильної групи при 2240 cm^{-1} та відсутність смуг поглинання карбонільних груп; для тіофену 36 – присутність двох смуг поглинання нітрильних груп при 2230 і 2190 cm^{-1} , сигналів аміногрупи в областях 3350 cm^{-1} та карбонільного фрагменту при 1690 cm^{-1} .



Специфічною рисою спектру індолізину 35 стосовно його попередника 34б стала заміна сигналів CH_2 групи на синглет одного протону при δ 7,75 м.д., а також синглету метильної групи на синглет C^1H індолізу в області δ 6,52 м.д.

4,5-Дигідротіофенова структура приписується сполуці 36 на підставі наявності в її ПМР спектрах двох одно протонних дублетів в областях δ 4,71 і 5,20 м.д. та розширеного синглету аміногрупи при δ 7,01 м.д.

Біологічна активність отриманих сполук

З метою визначення перспективності пошуку біологічно активних речовин серед представників класу 4-незаміщених 3-цианопіридин-2(1Н)-тіонів та їх похідних було проведено випробування деяких із синтезованих сполук на антиоксидантну й антитуберкульозну активність. З 5 відібраних для антиоксидантного скринінгу речовин (17з, 22б, 25б, 35 і 36) речовини 35 та 36 показали активність, співмірну з

активністю відомого сильного антиоксиданта – токоферолу. Зроблено припущення, що нові антиоксиданти є передусім «пастками» для активних форм кисню, тобто можуть бути віднесені до справжніх антиоксидантів. Для антитуберкульозного скрінінгу було відібрано 10 сполук, 7 з яких виявили невеликий відсоток інгібування *Mycobacterium tuberculosis* (2% – 17% подавлення в залежності від набору замісників). Отримані результати дозволяють говорити про перспективність структур ряду 4-незаміщених 3-цианопіридин-2(1Н)-тіонів у плані цілеспрямованого пошуку нових біологічно активних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодія карбонілфункціоналізованих етоксигеміналонату, етоксигеміленакетилацетону, етоксигемілентрифтортеноїл(бензоїл)ацетонів та етоксигеміленакетилацетаніліду) з ціанотіоацетамідом у присутності N-метилморфоліну приводить до утворення заміщених 3-цианопіридинтіонів і 3-цианопіридинтолатів.
2. Взаємодія етоксигеміленмалонового естера з ціанотіоацетамідом у присутності надлишку N-метилморфоліну приводить до 5-етоксикарбоніл-6-оксо-3-циано-піридин-2-тіолату N-метилморфолінію.
3. Реакція етоксигеміленакетилацетону з ціанотіоацетамідом у присутності N-метилморфоліну приводить до утворення описаного раніше 5-ацетил-6-метил-3-цианопіридин-2(1Н)-тіону.
4. Реакція етоксигеміленпохідних трифтортеноїлацетону та трифтортобензоїлацетону в присутності надлишку N-метилморфоліну приводить до 5-теноїл- та 5-бензоїл-6-трифторметил-3-цианопіридин-2-тіолатів N-метилморфолінію. Шлях реакції підтверджено методом рентгеноструктурного аналізу.
5. Реакція етоксигеміленакетилацетаніліду з ціанотіоацетамідом у присутності N-метилморфоліну приводить до 6-метил-5-фенілкарбамоїл-3-цианопіридин-2(1Н)-тіону.
6. Алкілювання 3-цианопіридин-2-тіонів і -тіолатів перебігає по атому сірки з утворенням 2-алкілтіопіридинів.
7. 3-Ціанопіридин-2-тіони і -тіолати при взаємодії з алкілгалогенідами, що містять метиленактивну групу, у присутності двохкратного надлишку лугу утворюють 3-амінотіено[2,3-*b*]піридини. Шлях указаної реакції підтверджено зустрічним синтезом тієнопіридинів з відповідних заміщених 2-алкілтіопіридинів.
8. Бромування 3-циано-2-алкілтіопіридинів у оцтовій кислоті приводить до утворення заміщених трибромідів 2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]піридинію.
9. Уперше 5-бромацетил-6-метил-2-метилтіо-3-цианопіридин, одержаний бромуванням відповідного 5-ацетилпіридину в оцтовій кислоті, використано в реакціях алкілювання та синтезу тієно[2,3-*b*]піридинів.

10. Взаємодія 5-бромацетил-2-метилтіо-3-цианопіридину з піридином та його гомологами приводить до солей кватернізованих азинів.
 11. N-(піридин-5-илкарбонілметил)-2-піколінова сіль у присутності триетиламіну легко циклізується в 2-піридиліндолізін, а взаємодія броміду N-піридин-5-илпіридинію з 4-бромбензиліденціанотіоацетамідом приводить до 4,5-дигідротіофену.
 12. Проведено антиоксидантний і антитуберкульозний скрінінг окремих представників синтезованих сполук, що показав перспективність структур ряду 4-незаміщених 3-цианопіридин-2(1Н)-тіонів у плані пошуку нових біологічно активних речовин.
- Основні результати дисертаційного дослідження опубліковано в роботах:**
1. Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. Синтез производных 6-гидрокси-3-циано-5-этоксикарбонилпіридин-2-тиолата // Изв. РАН. Сер. хим. – 1999. – № 1. – С. 196 – 197.
 2. Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. Синтез, структура и реакции алкилирования 5-теноил- и 5-бензоил-6-трифторметил-3-цианопіридин-2-тиолатов N-метилморфолиния // Химия гетероцикл. соед. – 2000. – № 12. – С. 1667 – 1673.
 3. Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д. 5-Бромацетил-6-метил-2-метилтіо-3-цианопіридин в синтезе кватернізованих азинов, замещенных индолизина и тиопирана // Вестник Харківського університета. – Хімія. – 2000. – № 477, Вип. 5(28). – С.141 – 142.
 4. Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д., Літвінов В.П. Взаємодія заміщених етоксигеміленів з ціанотіоацетамідом // Тези доповідей Української конференції "Хімія азотвмісних гетероциклів" (ХАГ-97). – Харків. – 1997. – С.74.
 5. Якунін Я.Ю. Синтез 4-незаміщених 5-R-карбоніл-3-цианопіридин-2-тіонів за реакцією нуклеофільного вінільного заміщення // Тези доповідей XVIII Української конференції з органічної хімії. – Ч.1. – Дніпропетровськ. – 1998. – С. 186.
 6. Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. Синтез новых пиридинхалькогенонов по реакции нуклеофильного винильного замещения // Тезисы докладов XX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы. – Казань. – 1999. – С.174.
 7. Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д. 4-Незаміщені піридинтіони: синтез за реакцією нуклеофільного вінільного заміщення карбонілфункціоналізованих етоксигеміленів з ціанотіоацетамідом, їх структура та властивості // Тези доповідей Міжнародної конференції "Хімія азотвмісних гетероциклів" (ХАГ – 2000). – Харків. – 2000. – С. 20.
 8. Ткачев Р.П., Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д. Синтез и превращения 2-алкілтіо-6-амино-3-циано-5-этоксикарбонилпіридинов // Тезисы докладов участников

школи молодих ученьх "Органіческа хімія в ХХ столітті". – Москва, Звенигород.
– 2000. – С.23.

АНОТАЦІЯ

Якунін Я.Ю. 4-Незаміщені 3-цианопіridин-2(1Н)-тиони: синтез реакцією карбоніл-функціоналізованих етоксиолефінів з ціанотіоацетамідом, будова та властивості. – Рукопись.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна. – Харків, 2001.

Дисертацію присвячено розробці методів синтезу нових 4-незаміщених 3-цианопіridин-2(1Н)-тионів на основі взаємодії електрофільних олефінів (етоксиметилен-похідних діетилового естера малонової кислоти, ацетилацетону, трифтортено-лацетону, трифтобензо-лацетону та ацетилацетаніліду) з ціанотіоацетамідом, вивченю будови і властивостей продуктів реакцій. У ході роботи виявлені особливості перебігу вказаних реакцій у присутності N-метилморфоліну, вивчено алкілювання отриманих піридинтіонів по атому сірки, синтез тіено[2,3-*b*]піридинів і бромідів 2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]піридинію. Продемонстровані деякі препаративні можливості вперше отриманого 5-бромацетил-6-метил-2-метилтіо-3-цианопіridину.

Ключові слова: 3-цианопіridин-2(1Н)-тион, електрофільний олефін, ціанотіоацетамід, нуклеофільне вінільне заміщення, алкілювання.

ANNOTATION

Yakunin Ya.Yu. 4-Unsubstituted 3-Cyanopyridine-2(1H)-thiones: Synthesis by Reactions of Carbonylfunctionalized Ethoxyolefines with cyanothioacetamide. Its Structure and Property. The present thesis is for a candidate degree of science in chemistry by speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. – Kharkov National University of V.N.Karazin. – Kharkov, 2001.

The thesis is devoted to devising methods of synthesis of new 4-unsubstituted 3-cyanopyridine-2(1H)-thiones by interaction electrophilic olefines (ethoxymethylene-derivatives of diethyl malonate, acetylacetone, thenoyltrifluoroacetone, benzoyltrifluoroacetone and acetoacetanilide) with cyanothioacetamide and its structure and property. Some peculiarities of those reactions which were proceeding in N-methylmorpholine's presence were established. A number of new S-alkylpyridines derivatives, thyeno[2,3-*b*]pyridines and 2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyridinium bromides was obtained. Some synthetical abilities of the first obtained 5-bromoacetyl-6-methyl-2-methylthio-3-cyanopyridine were showed.

Key words: 3-cyanopyridin-2(1H)-thione, electrophilic olefin, cyanothioacetamide, nucleophilic vinyl substitution, alkylation.

АННОТАЦІЯ

Якунін Я.Ю. 4-Незаміщені 3-цианопіridин-2(1Н)-тиони: синтез реакцією карбонілфункціоналізованих этоксиолефінів з ціанотіоацетамідом, будови та властивості. – Рукопись.

Дисертація на соисканіє ученой ступені кандидата хіміческих наук по спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна, Харків, 2001.

Дисертація посвящена розробці методов синтеза раніше неизвестних 4-незаміщених 3-цианопіridин-2(1Н)-тионів на основі взаємодействія електрофільних олефінів (етоксиметиленпроизводних діетилового ефіра малонової кислоти, ацетилацетону, трифтортено-лацетону, трифтобензо-лацетону та ацетилацетаніліда) з ціанотіоацетамідом, а також изученню структури та властивостей образуючихся продуктів реакції.

Показано, что взаимодействие этоксиметиленмалонового эфира с цианотиоацетамидом в присутствии двукратного избытка N-метилморфолина приводит к 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонилпиридин-2-тиолату N-метилморфолиля.

Разработан новый метод синтеза 5-ацетил-6-метил-3-цианопіridин-2(1Н)-тиона. Показано, что реакция цианотіоацетамида с этоксиметиленациетатацетоном протекает с образованием 4-незамещенного піридинтиона, а не 6-незамещенного, как считалось ранее.

Найдено, что реакция этоксиметиленпроизводных трифтортено-лацетона и трифтобензо-лацетона в присутствии двукратного избытка N-метилморфолина приводит к образованию 5-теноил- и 5-бензоил-6-трифторметил-3-цианопіridин-2-тиолатов N-метилморфолиния. Строение их доказано методом рентгено-структурного анализа 5-бензоил-6-трифторметил-3-циано-2-этилтиопіридина.

Найдено, что реакция этоксиметиленациетилацетаніліда с ціанотіоацетамідом в присутствии эквимолярного количества N-метилморфолина приводит к 6-метил-5-фенилкарбамоил-3-цианопіridин-2(1Н)-тиону.

Изучено алкилирование 3-цианопіridин-2-тионов и -тиолатов, в ходе которого установлена его региоселективность: образуются только 2-алкілтиопіридины.

Показано, что 3-цианопіridин-2-тиони и -тиолаты с алкілгалогенидами, содержащими метиленактивную группу, в присутствии двукратного избытка NaOH в водном ДМФА образуют 3-аминотіено[2,3-*b*]піридины. Путь указанной реакции подтвержден встречным синтезом тиенопіридинов из соответствующих замещенных 2-алкілтиопіридинов.

Найдено, что бромирование 3-циано-2-алкілтиопіридинов в уксусной кислоте приводит к образованию замещенных трибромидов 2,3-дигідротіазоло[3,2-*a*]піридинія.

Впервые 5-бромацетил-6-метил-2-метилтио-3-цианопиридин, полученный бромированием соответствующего 5-ацетилпиридина в уксусной кислоте, введен в реакции алкилирования и синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов, а также кватернизации пиридина и его гомологов. Полученная на основе реакции кватернизации N-(пиридин-5-илкарбонилметил)-2-пиколиновая соль в присутствии триэтиламина превращена в 2-пиридилиндолизин, а взаимодействие бромида N-пиридин-5-илпиридиния с 4-бромбензилиденцианотиоацетамидом приводит к образованию 4,5-дигидротиофена.

Структуры всех синтезированных соединений подтверждены данными ИК и ПМР спектроскопических исследований и данным элементного анализа.

С целью определения перспектив поиска биологически активных веществ среди представителей класса 4-незамещенных 3-цианопиридин-2(1Н)-тионов и их производных было проведено испытание некоторых из синтезированных соединений на антиоксидантную и антитуберкулезную активность. Из 5 отобранных для антиоксидантного скрининга соединений 2 показали активность, соизмеримую с активностью известного сильного антиоксиданта – токоферола. Сделано предположение, что новые антиоксиданты являются прежде всего «ловушками» активных форм кислорода и могут быть отнесены к истинным антиоксидантам.

Для антитуберкулезного скрининга было отобрано 10 соединений, 7 из которых показали небольшой процент ингибирования *Mycobacterium tuberculosis* (2% – 17% подавления в зависимости от набора заместителей).

Ключевые слова: 3-цианопиридин-2(1Н)-тион, электрофильный олефин, цианотиоацетамид, нуклеофильное винильное замещение, алкилирование.