

Краткие сообщения

УДК 547.824

Синтез производных 6-гидрокси-3-циано-5-этоксикарбонилпиридин-2-тиола

Я. Ю. Якунин,^а В. Д. Дяченко,^а В. П. Литвинов^{б*}

^аЛуганский государственный педагогический институт им. Т. Г. Шевченко,
Украина, 348011 Луганск, ул. Оборонная, 2. Факс: (064 2) 51 7518

^бИнститут органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
117913 Москва, Ленинский просп., 47.

Факс: (095) 135 5328. E-mail: vpl@sacr.ioc.ac.ru

Взаимодействием этоксиметиленмалонового эфира с цианотиоацетамидом и *N*-метилморфолином синтезирован 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонилпиридин-2-тиолат *N*-метилморфолиния и получен ряд его *S*-алкильных производных.

Ключевые слова: этоксиметиленмалоновый эфир, цианотиоацетамид, *N*-метилморфолин, алкилирование.

Известна фармакологическая ценность производных 3-цианопиридин-2-онов^{1,2} и -селенонов³, не содержащих заместителей в положении 4 пиридинового ядра. Их получают реакцией этоксиметиленмалононитрила с цианоацетамидом или, соответственно, цианоселеноацетамидом.

Взаимодействием этоксиметиленмалонового эфира (1) с цианотиоацетамидом (2) в присутствии 1.5-кратного избытка *N*-метилморфолина в абс. этаноле при 25 °С нами синтезирован 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1*H*-пиридин-2-тиолат *N*-метилморфолиния (3), относящийся к указанному классу биологически активных соединений. В процессе конденсации, вероятно, образуется аддукт 4, трансформирующийся в соль 3 с выходом 52% (схема 1).

Строение соли 3 подтверждено спектроскопическими исследованиями. Так, в ее ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения валентных колебаний иминогруппы (при 3255 см⁻¹), карбонильной группы (при 1725 см⁻¹) и сопряженной нитрильной группы (в области 2200 см⁻¹). Высокая интенсивность последней полосы свидетельствует о делокализации отрицательного заряда во фрагменте N≡C—C=C—S⁻. В спектре ЯМР ¹H соединения 3 наблюдаются сигналы протонов *N*-метилморфолиниевого катиона, а также триплет и квадруплет протонов этоксикарбонильной группы и синглеты про-

тонов при атомах N(1) и C(4) пиридинового ядра (δ 11.15 и 7.83 м.д. соответственно).

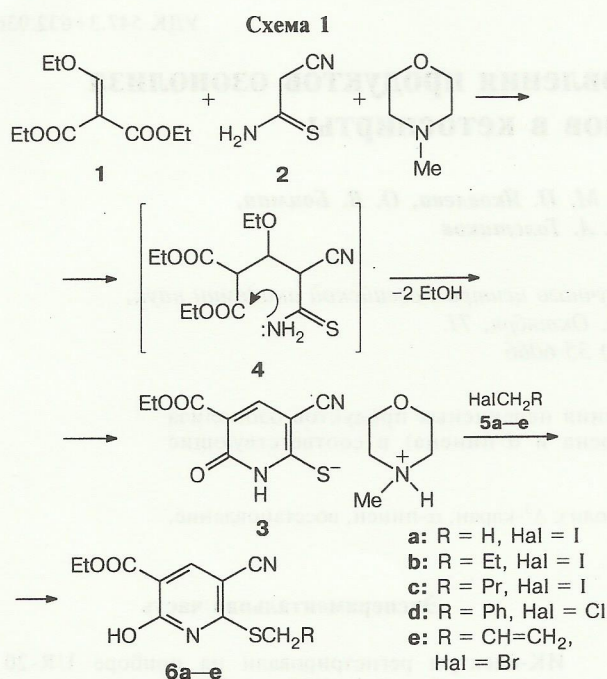
Взаимодействие соли 3 с алкилгалогенидами 5а—с, бензилхлоридом (5d) и аллилбромидом (5e) (см. схему 1) при кипячении в этаноле (в случае 5d — перемешивание при непродолжительном нагревании) протекает региоселективно и приводит к образованию соответствующих замещенных пиридинов 6а—е.

Строение полученных таким способом сульфидов 6а—е подтверждено данными ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии (см. Экспериментальную часть).

Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений записывали на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе «Bruker WP-100 SY» (100 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт — Me₄Si. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—гептан (3 : 5), проявитель — пары иода.

6-Оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1*H*-пиридин-2-тиолат *N*-метилморфолиния (3). К смеси 20 г (92 ммоль) этоксиметиленмалонового эфира 1 и 9.2 г (92 ммоль) цианотиоацетамида 2 в 20 мл абс. EtOH при перемешивании при 25 °С прибавляли 15 мл (0.14 моля) *N*-метилмор-



фолина. После полного растворения исходных веществ реакционную смесь фильтровали через складчатый бумажный фильтр. Фильтрат перемешивали в течение 5 ч, после чего выдерживали еще 12 ч. Образовавшийся осадок соединения **3** отфильтровывали, промывали ацетоном. Выход 52%, т.пл. 126–128 °С. Найдено (%): С, 51.57; Н, 5.96; N, 12.85; S, 9.79. C₁₄H₁₉N₃O₄S. Вычислено (%): С, 51.68; Н, 5.89; N, 12.91; S, 9.85. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3255 (NH); 2200 пл (CN); 1725 (CO). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 11.15 (с, 1 Н, N(1)H); 7.83 (с, 1 Н, C(4)H); 4.08 (к, 2 Н, CH₂O); 3.80 (уш.с, 4 Н, -CH₂OCH₂); 3.22 (уш.с, 4 Н, CH₂NCH₂); 2.82 (с, 3 Н, CH₃); 1.22 (т, 3 Н, CH₃CH₂O).

2-Алкилтио- и 2-бензилтио-6-гидрокси-3-циано-5-этоксикарбонилпиридин (6a–d). К 1 г (3 ммоль) соли **3** в 20 мл EtOH прибавляли 6 ммоль соответствующего алкил- или бензилгалогенида **5a–d** и кипятили 1 ч. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывали и промывали этанолом.

Соединение 6a. Выход 72%, т.пл. 141–142 °С. Найдено (%): С, 50.33; Н, 4.28; N, 11.64; S, 13.52. C₁₀H₁₀N₂O₃S. Вычислено (%): С, 50.41; Н, 4.23; N, 11.76; S, 13.46. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2218 (CN); 1680 (CO). Спектр ЯМР ¹H

(δ, м.д.): 8.38 (с, 1 Н, C(4)H); 4.27 (к, 2 Н, CH₂O); 2.64 (с, 3 Н, CH₃S); 1.30 (т, 3 Н, CH₃CH₂O).

Соединение 6b. Выход 50%, т.пл. 80–82 °С. Найдено (%): С, 54.09; Н, 5.40; N, 10.68; S, 12.13. C₁₂H₁₄N₂O₃S. Вычислено (%): С, 54.12; Н, 5.30; N, 10.52; S, 12.04. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2217 (CN); 1686 (CO). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 8.38 (с, 1 Н, C(4)H); 4.24 (к, 2 Н, CH₂O); 3.26 (т, 2 Н, CH₂S); 1.69 (к, 2 Н, CH₂); 1.30 (т, 3 Н, CH₃CH₂O); 0.99 (т, 3 Н, CH₃(CH₂)₂S).

Соединение 6c. Выход 74%, т.пл. 83–85 °С. Найдено (%): С, 55.58; Н, 5.83; N, 9.78; S, 11.29. C₁₃H₁₆N₂O₃S. Вычислено (%): С, 55.70; Н, 5.75; N, 9.99; S, 11.44. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2218 (CN); 1690 (CO). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 8.37 (с, 1 Н, C(4)H); 4.27 (к, 2 Н, CH₂O); 3.28 (т, 2 Н, CH₂S); 1.56 (м, 4 Н, (CH₂)₂); 1.29 (т, 3 Н, CH₃CH₂O); 0.90 (т, 3 Н, CH₃).

Соединение 6d. Выход 79%, т.пл. 132–134 °С. Найдено (%): С, 61.06; Н, 4.58; N, 8.79; S, 10.00. C₁₆H₁₄N₂O₃S. Вычислено (%): С, 61.13; Н, 4.49; N, 8.91; S, 10.20. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2215 (CN); 3180 (OH). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 8.40 (с, 1 Н, C(4)H); 7.31 (м, 5 Н, Ph); 4.57 (с, 2 Н, SCH₂); 4.27 (к, 2 Н, CH₂O); 1.30 (т, 3 Н, CH₃CH₂O).

2-Аллилтио-6-гидрокси-3-циано-5-этоксикарбонилпиридин (6e). К 0.6 г (1.8 ммоль) соли **3** в 6 мл EtOH прибавляли 0.32 мл аллилбромид и перемешивали при кипячении до растворения исходных веществ. Затем нагревание прекращали, а смесь перемешивали еще 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 52%, т.пл. 111–113 °С. Найдено (%): С, 54.33; Н, 4.71; N, 10.49; S, 12.05. C₁₂H₁₂N₂O₃S. Вычислено (%): С, 54.53; Н, 4.58; N, 10.60; S, 12.13. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2200 (CN); 1690 (CO). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 7.99 (с, 1 Н, C(4)H); 5.89 (м, 1 Н, =CH); 5.25, 5.14 (оба д, по 1 Н, CH₂=); 4.14 (к, 2 Н, CH₂O); 3.79 (д, 2 Н, CH₂S); 1.23 (т, 3 Н, CH₃).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-32012а).

Список литературы

1. PCT Int. Appl. WO 8601, 202, 1986; *Chem. Abstr.*, 1987, **106**, 176117/c.
2. US Pat. 4555517, 1985; *РЖХим.*, 1986, 13089П.
3. В. Ю. Мортиков, В. П. Литвинов, А. М. Шестопапов, Ю. А. Шаранин, Е. Э. Апенюва, Г. А. Галегов, Т. Б. Абдуллаев, Ф. И. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, 1991, № 5, 41 [*Chem.-Pharm. J.*, 1991, No. 5 (Engl. Transl.)].

Поступило в редакцию 24 февраля 1998

Synthesis of 3-cyano-5-ethoxycarbonyl-6-hydroxy-2-thiol derivatives

Ya. Yu. Yakunin,^a V. D. Dyachenko,^a and V. P. Litvinov^{b*}

^aT. G. Shevchenko Lugansk State Pedagogical Institute,
2 ul. Oboronnaya, 348011 Lugansk, Ukraine. Fax: (064 2) 51 7518

^bN. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
47 Leninsky prosp., 117913 Moscow, Russian Federation.
Fax: +7 (095) 135 5328. E-mail: vpl@caer.ioc.ac.ru

Interaction of ethyl ethoxymethylenemalonate with cyanothioacetamide and *N*-methylmorpholine leads to the formation of *N*-methylmorpholinium 3-cyano-5-ethoxycarbonyl-6-oxopyridine-2-thiolate. A number of its *S*-alkyl derivatives was obtained.

Key words: ethyl ethoxymethylenemalonate, cyanothioacetamide, *N*-methylmorpholine, alkylation.

Received February 24, 1998