

Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов^а

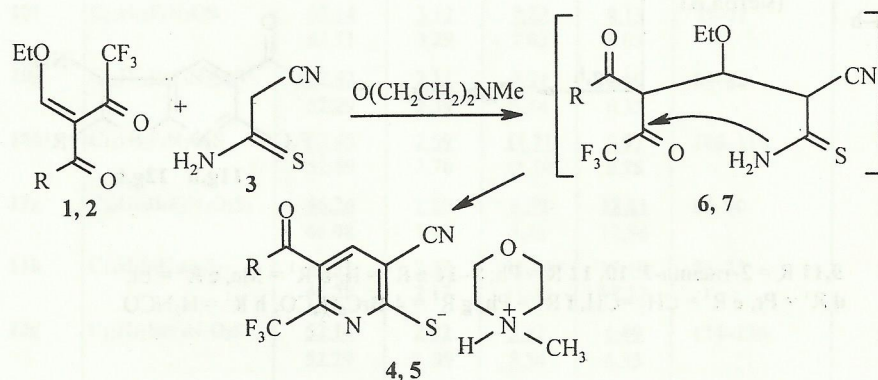
СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ 5-ТЕНОИЛ- И 5-БЕНЗОИЛ- 6-ТРИФТОРМЕТИЛ-3-ЦИАНОПИРИДИН-2-ТИОЛАТОВ N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ

Реакцией этоксиметиленпроизводных трифтореноил- и трифторбензоилацетона с цианотиоацетамидом в присутствии избытка N-метилморфолина получены соответствующие 5-ацил-6-трифторметил-3-цианопиридин-2-тиолаты N-метилморфолиния и изучено их алкилирование.

Ключевые слова: N-метилморфолин, пиридин, тиено[2,3-*b*]пиридин, цианотиоацетамид, этоксиэтилен, алкилирование.

В литературе описаны трифторметилзамещенные пиридинтионы, полученные реакцией цианотиоацетамидов с активированными олефинами или 1,3-дикарбонильными соединениями [1–4]. Известна биологическая активность трифторметилзамещенных ароматических и гетероциклических соединений [5], а также 4-незамещенных пиридин-2(1H)-тионов [6–8]. В продолжение исследований в этом направлении нами разработан метод синтеза 5-теноил- и 5-бензоил-6-трифторметил-3-цианопиридин-2-тиолатов.

Взаимодействие этоксиметиленпроизводных трифтореноил- (1) или трифторбензоилацетона (2) с цианотиоацетамидом (3) в присутствии двукратного избытка N-метилморфолина при комнатной температуре приводит к 5-теноил- (4) или 5-бензоил-6-трифторметил-3-цианопиридин-2-тиолату N-метилморфолиния (5) с выходами 85 и 51 % соответственно. Вероятно, реакция протекает с образованием аддуктов 6, 7, циклизующихся в соли 4 и 5 соответственно.

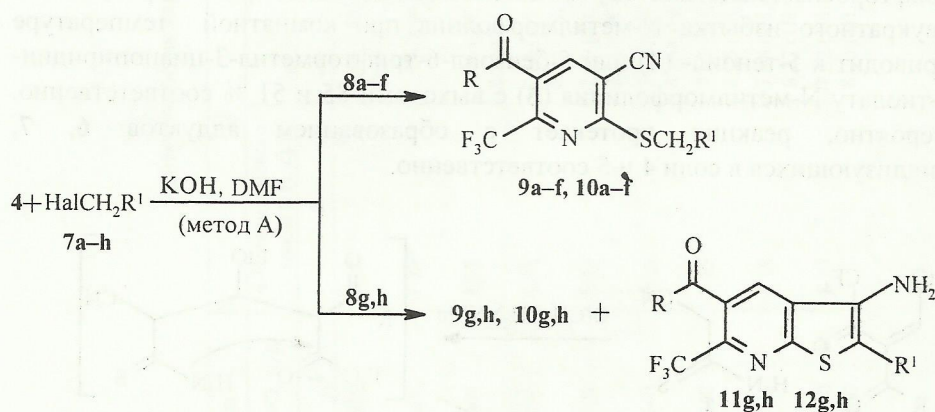


1, 4, 6 R = тиенил-2; 2, 5, 7 R = Ph

Строение последних подтверждается результатами элементного анализа и спектроскопическими исследованиями (табл. 1, 2), а также согласуется с литературными данными о конденсации 1,1,1-трифторацетилаcetона с цианотиоацетамидом [2]. Так, в ИК спектрах солей **4**, **5** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1600–1630 и сопряженной нитрильной группы в области 2190 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4**, **5** наблюдаются характерные для протонов N-метилморфолиниевого катиона триплеты в области 3.17–3.80, а также синглетный сигнал протона 4-Н пиридинового ядра в области 7.27–7.74 м. д. Сигналы протонов теноильного фрагмента соли **4** имеют вид триплета и двух дублетов в областях 7.16 и 7.70, 7.89 м. д. соответственно. Бензоильный фрагмент тиолата **5** проявляется в виде мультиплета при 7.34–8.04 м. д.

Обработка солей **4** и **5** эквимольным количеством галогенидов **8a–f** в ДМФА в присутствии КОН (метод А) приводит к образованию алкилтиопроизводных **9a–f** и **10a–f** соответственно. При обработке тиолатов **4** и **5** 4-бромфенацилбромидом **7g** или α -хлорацетамидом **8h** по методу А во всех случаях образуется смесь линейного продукта **9g,h** или **10g,h** с соответствующим тиенопиридином **11g,h** и **12g,h**. При непродолжительном нагревании указанных реагентов в ДМФА без КОН (метод Б) удалось получить индивидуальные линейные производные **9h** и **10g,h**. Следует отметить, что относительно высокая способность к циклизации продукта **9g** не позволила выделить его в качестве индивидуального соединения в условиях методов А и Б.



9,11 R = 2-тиенил-2; **10, 12** R = Ph; **8–11** a R¹ = H, b R¹ = Me, c R¹ = Et, d R¹ = Pr, e R¹ = CH₂=CH, f R¹ = Ph, g R¹ = 4-BrC₆H₄CO, h R¹ = H₂NCO

Строение полученных алкилпроизводных **9a-f,h** и **10a-h**, а также тиенопиридинов **11g,h** и **12g,h** подтверждено результатами элементного анализа (табл. 1), данными ИК спектров и ЯМР ^1H (табл. 2).

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N	S		
4	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$	49.03	3.71	10.32	15.54	128–130	85
		49.15	3.88	10.11	15.44		
5	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	55.90	4.21	10.11	7.99	114–116	51
		55.74	4.43	10.26	7.83		
9a	$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$	47.70	2.31	8.39	19.40	145–147	72
		47.56	2.15	8.53	19.53		
9b	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$	49.01	2.42	8.30	18.84	124–126	56
		49.12	2.65	8.18	18.73		
9c	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$	50.33	3.00	7.99	17.32	103–105	52
		50.55	3.11	7.86	17.19		
9d	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$	51.92	3.70	7.41	17.22	76–78	53
		51.88	3.54	7.56	17.31		
9e	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$	50.77	2.33	7.74	18.25	107–109	52
		50.84	2.56	7.91	18.10		
9f	$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$	56.55	2.82	6.80	15.71	126–128	58
		56.43	2.74	6.93	15.86		
9h	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$	45.10	2.34	11.50	17.12	130–132 субл.	61
		45.28	2.17	11.32	17.27		
10a	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$	55.76	2.59	8.81	9.85	105–107	84
		55.90	2.81	8.69	9.95		
10b	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$	57.30	3.18	8.12	9.66	86–88	55
		57.14	3.30	8.33	9.53		
10c	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$	58.11	3.55	8.25	9.06	83–85	53
		58.28	3.74	8.00	9.15		
10d	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$	59.41	4.39	7.54	8.62	74–76	52
		59.33	4.15	7.69	8.80		
10e	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$	58.50	3.11	8.33	9.40	97–99	52
		58.62	3.18	8.04	9.20		
10f	$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$	63.14	3.12	7.22	8.13	75–77	56
		63.31	3.29	7.03	8.05		
10g	$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	52.42	2.11	5.34	6.60	80–82	58
		52.29	2.39	5.54	6.35		
10h	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	52.43	2.59	11.71	8.92	108–110	61
		52.60	2.76	11.50	8.78		
11g	$\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$	46.76	1.80	5.59	12.61	88–90	58
		46.98	1.97	5.48	12.54		
11h	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$	45.51	2.32	11.14	17.10	73–75	56
		45.28	2.17	11.32	17.27		
12g	$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	52.14	2.22	5.61	6.49	134–136	54
		52.29	2.39	5.54	6.35		
12h	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	52.71	2.92	11.41	8.55	70–73	57
		52.60	2.76	11.50	8.78		

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, см ⁻¹			Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д., КССВ (J), Гц		
	C≡N	C=O, NH ₂	4-H пиридинового цикла (1H, c)	R (H _{теп} или H _{фил})	протоны метилморфолина или SCH ₂ , R ¹ , NH ₂	
1	2	3	4	5	6	
4	2190	1635	7.27	7.16 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.70 (1H, д, J = 5.0, 3H); 7.89 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	2.80 (3H, c, CH ₃); 3.80 (4H, т, J = 5.0, CH ₂ NCH ₂); 3.78 (4H, т, J = 5.0, CH ₂ OCH ₂)	
5	2190	1660	7.74*	7.34-8.04 (5H, м)*	2.79 (3H, c, CH ₃); 3.17 (4H, т, J = 5.0, CH ₂ NCH ₂); 3.78 (4H, т, J = 5.0, CH ₂ COCH ₂)	
9a	2220	1660	8.12	7.26 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.91 (1H, д, J = 5.0, 3-H); 8.24 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	2.69 (3H, c, CH ₃)	
9b	2224	1570	8.11	7.26 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.91 (1H, д, J = 5.0, 3-H); 8.23 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	1.34 (3H, т, J = 7.5, CH ₃); 3.31 (2H, к, J = 7.5, SCH ₂)	
9c	2210	1680	8.13	7.26 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.93 (1H, д, J = 5.0, 3-H); 8.24 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	1.04 (3H, т, J = 7.5, CH ₃); 1.75 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 3.29 (2H, т, J = 7.5, SCH ₂)	
9d	2210	1640	8.15	7.28 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.95 (1H, д, J = 5.0, 3-H); 8.26 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	0.93 (3H, т, J = 7.5, CH ₃); 1.62 [4H, м, CH ₂ (CH ₂) ₂]; 3.29 (2H, т, J = 7.5, SCH ₂)	
9e	2210	1650	8.15	7.27 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.92 (1H, д, J = 5.0, 3-H); 8.25 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	4.01 (2H, д, J = 7.5, SCH ₂); 5.14 и 5.41 (2H, два д, J = 7.5, CH ₂ =); 5.98 (1H, м, CH=)	
9f	2200	1670	8.18	7.48 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.95 (1H, д, J = 5.0, 3-H); 8.27 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	4.65 (2H, c, SCH ₂); 7.30 (5H, м, Ph)	
9h	2230	1600, 1660, 3400	8.14	7.22 (1H, м, 4-H и 1-H, NH ₂)*; 7.96 (1H, д, J = 5.0, 3-H); 8.26 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	4.07 (2H, c, SCH ₂); 7.64 (1H, уш. c, NH ₂)	

10a	2235	1600	8.18	7.58 (3H, м, 3-, 4- и 5-H); 8.31 (2H, м, 2- и 6-H)	2.77 (3H, с, SCH ₃)
10b	2225	1670	8.17	7.58 (3H, м, 3-, 4- и 5-H); 8.28 (2H, м, 2- и 6-H)	1.40 (3H, т, J = 7.5, CH ₃); 3.39 (2H, к, J = 7.5, SCH ₂)
10c	2200	1670	8.15	7.57 (3H, м, 3-, 4- и 5-H); 8.28 (2H, м, 2- и 6-H)	1.03 (3H, т, J = 7.5, CH ₃); 1.76 (2H, м, CH ₃ CH ₂); 3.35 (2H, м, SCH ₂)
10d	2290	1665	8.15	7.60 (3H, м, 3-, 4- и 5-H); 8.24 (2H, м, 2- и 6-H)	0.92 (3H, м, CH ₃); 1.28-1.88 (4H, м, 2CH ₂); 3.38 (2H, т, J = 7.5, SCH ₂)
10e	2235	1600	8.17	7.58 (3H, м, 3-, 4- и 5-H); 8.29 (2H, м, 2- и 6-H)	4.09 (2H, д, J = 7.5, SCH ₂); 5.21 и 5.46 (2H, два д, J = 7.5, CH ₂ =); 6.01 (1H, м, CH=)
10f	2210	1630	8.21	7.21-7.68 (8H, м, 3-, 4-, 5-H и CH ₂ Ph)*; 8.31 (2H, м, 2- и 6-H)	4.74 (2H, с, SCH ₂)
10g	2210	1660	8.16	7.81-8.03 (10H, м, 2Ph)	5.10 (2H, с, SCH ₂)
10h	2220	1640, 3410	8.20	7.58 (3H, м, 3-, 4- и 5-H); 8.32 (2H, м, 2- и 6-H)	4.12 (2H, с, SCH ₂); 7.25 (1H, с, NH ₂); 7.75 (1H, с, NH ₂)
11g	-	1585, 1600, 3510	8.29	7.24 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.76-7.90 (3H, м, 3-H и NH ₂); 8.25 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	7.74 (4H, уш. с, C ₆ H ₄)
11h	-	1600, 1660, 3330, 3440	8.24	7.24 (1H, т, J = 4.6, 4-H); 7.81 (1H, д, J = 5.0, 3-H); 8.18 (1H, д, J = 4.6, 5-H)	6.66 (2H, уш. с, NH ₂); 7.45 (2H, уш. с, CONH ₂)
12g	-	1600, 1680, 3340	8.13-8.28 (3H, м, 4-, 2-, 6-H Ph)	7.39-7.92 (5H, м, 3-, 4-, 5-H и NH ₂)*	7.75 (4H, уш. с, C ₆ H ₄)*
12h	-	1600, 1680, 3360, 3480	8.21 (3H, м, 4-H, 2-, 6-H Ph)	7.49 (5H, м, 3-, 4-, 5-H и CONH ₂)	6.68 (2H, уш. с, NH ₂)

* Сигналы перекрываются.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записаны на приборе ИКС-29 для суспензии в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) для растворов в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон-гептан, 3:5, проявитель – пары иода.

5-Теноил-6-трифторметил-3-цианопиридин-2-тиолат N-метилморфолина (4). К смеси 12.5 г (45 ммоль) этоксиэтилена 1 и 4.5 г (45 ммоль) цианотиоацетамида 3 в 20 мл абс. этанола при 20 °С и перемешивании добавляют 10 мл (0.09 моль) N-метилморфолина. После полного растворения исходных соединений реакционную смесь фильтруют через складчатый фильтр. Фильтрат перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывают, промывают ацетоном. Получают 15.9 г соединения 4.

5-Бензоил-6-трифторметил-3-цианопиридин-2-тиолат N-метилморфолина (5) получают аналогично соединению 4 из амида 3 и этоксиэтилена 2.

2-Алкилтио- и 2-бензилтио-5-теноил-6-трифторметил-3-цианопиридины (9a-f). К раствору 1 г (2.4 ммоль) соли 4 в 8 мл ДМФА при перемешивании добавляют 1.3 мл (2.4 ммоль) 10 % КОН. Через 10 мин в реакционную массу вносят 2.4 ммоль соответствующего алкилгалогенида 8a-f, реакционную смесь фильтруют через складчатый фильтр, фильтрат перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывают, промывают спиртом.

2-Алкилтио- и 2-бензилтио-5-бензоил-6-трифторметил-3-цианопиридины (10a-f) получают аналогично соединениям 9a-f из 1 г (2.4 ммоль) соли 5 и 2.4 ммоль соответствующего алкилгалогенида 8a-f.

2-Карбамоилметилтио-5-теноил-6-трифторметил-3-цианопиридин (9h). К раствору 1 г (2.4 ммоль) соли 4 в 8 мл ДМФА при перемешивании добавляют 0.22 г (2.4 ммоль) α -хлорацетамида 8h. Реакционную смесь нагревают до кипения, фильтруют горячей через складчатый фильтр. Фильтрат выдерживают 12 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают спиртом.

2-(4-Бромфенилкарбонилметилтио)- и 2-карбамоилметилтио-5-бензоил-6-трифторметил-3-цианопиридины (10g,h) получают аналогично соединению 9h из соли 5 и 4-бромфенилкарбонилметилтио-8g или амида 8h соответственно.

3-Амино-2-(4-бромфенилкарбонил)- и 3-амино-2-карбамоил-5-теноил-6-трифторметилтиено[2,3-b]пиридины (11g,h). К раствору 1 г (2.4 ммоль) соли 4 в 8 мл ДМФА при перемешивании добавляют 1.3 мл (2.4 ммоль) 10 % КОН, а через 10 мин – эквивалентное количество соединения 8g или 8h. Реакционную массу перемешивают 0.5 ч, добавляют к ней 1.3 мл 10 % КОН и перемешивают 4 ч. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывают, промывают спиртом.

3-Амино-2-(4-бромфенилкарбонил)- и 3-амино-2-карбамоил-5-бензоил-6-трифторметилтиено[2,3-b]пиридины (12g,h) получают аналогично соединениям 11g,h из соли 5 и соединения 8g или 8h соответственно.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. P. Kislyi, K. G. Nikishin, E. Ya. Kruglova, A. M. Shestopalov, V. V. Semenov, A. A. Gakh, A. C. Buchanan, *Tetrahedron*, **52**, 10841 (1996).
2. К. Г. Никишин, В. П. Кислый, В. Н. Нестеров, А. М. Шестопалов, Ю. Т. Стручков, В. В. Семенов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 482 (1998).
3. К. Г. Никишин, В. Н. Нестеров, В. П. Кислый, А. М. Шестопалов, Ю. Т. Стручков, В. В. Семенов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 701 (1998).