

УДК 547.825+547.736+547.834

## СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ 5-БЕНЗОИЛ-6-ФЕНИЛ-3-ЦИАНОПИРИДИН-2(1H)-ТИОНА

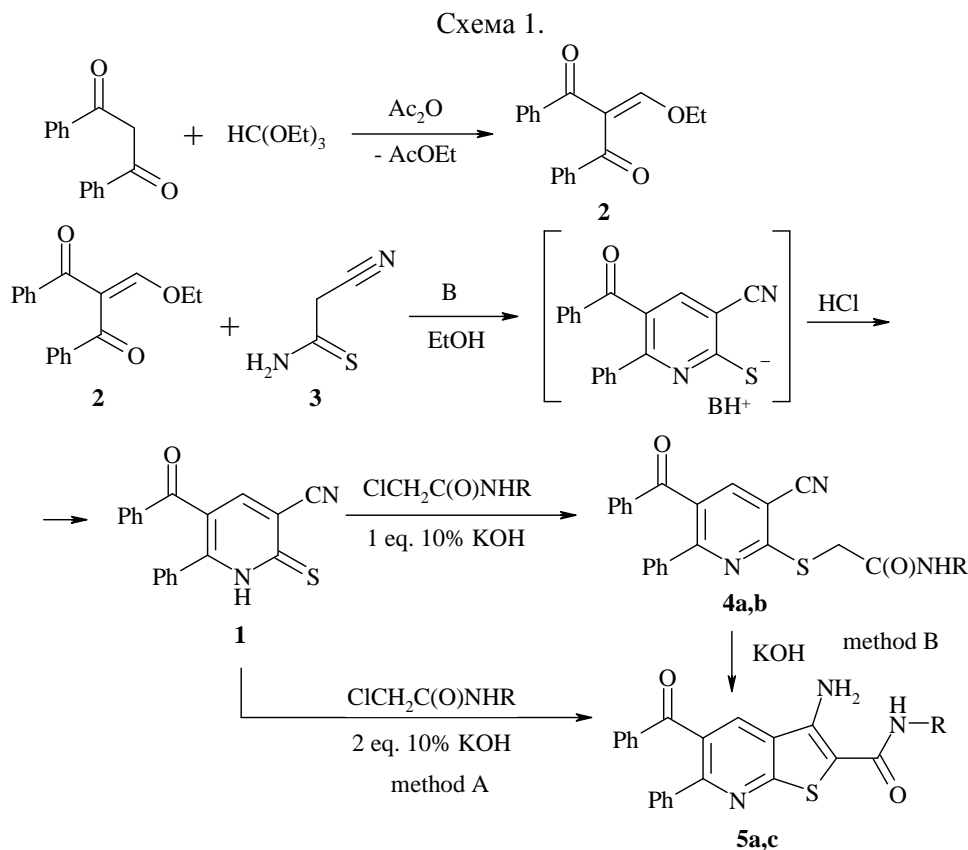
Доценко В. В.

*Лаборатория «ХимЭкс», Восточноукраинский национальный университет имени Владимира Даля, кв. Молодежный 20А, корпус 7, лаб. 309, 91034 Луганск*

3-Цианопиридин-2(1H)-тионы представляют собой обширную группу производных пиридина с широким спектром практически полезных свойств и не реализованным до конца синтетическим потенциалом (обзорные работы см. [1–6]). Тиено[2,3-b]пиридины, которые могут быть получены S-алкилированием 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и последующей изомеризацией образующихся 2-алкилтиопиридин-3-карбонитрилов по Торпу-Циглеру, широко используются в синтезе полициклических производных пиридина и биологически активных соединений, и также являются важным классом гетероциклических соединений (обзорные работы по химии тиенопиридинов см. [7-11]); таким образом, работы в данном направлении представляются перспективными. В продолжение цикла работ по химии цианотиоацетамида и его производных – 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и тиено[2,3-b]пиридинов, мы синтезировали ранее неизвестный 5-бензоил-6-фенил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (**1**) реакцией 2-этоксиметилен-1,3-дифенилпропан-1,3-диона (**2**) с цианотиоацетамидом (**3**) и изучили реакции S-алкилирования тиона (**1**) (Схема 1). Известно, что реакции C- и N-нуклеофилов с β-этокси- или диметиламиновинилкетонами (винильное замещение) являются удобными методами получения целых семейств гетероциклических соединений самого разнообразного строения [12]. Среди этих реакций можно выделить взаимодействие 2-(β-этоксиметилен)-1,3-дикетонов и

кетозэфиров с цианотиоацетамидом **3** как перспективный путь к функционально замещенным производным пиридина [13-17]. Исходные β-этоксиметиленовые производные получают известной конденсацией триэтилортоформиата с 1,3-дикарбонильными соединениями [18]. Следует также отметить, что продукт реакции дибензоилметана с триэтилортоформиатом, 2-этоксиметилен-1,3-дифенилпропан-1,3-дион (**2**), в литературе до настоящего времени описан не был. Соединение **2** было получено в виде красного некристаллизующегося масла кипячением дибензоилметана с избытком  $\text{HC(OEt)}_3$  в  $\text{As}_2\text{O}$  и последующим удалением летучих продуктов в вакууме.

Соединение **2** было введено в реакцию с цианотиоацетамидом **3** в присутствии избытка основания, в результате которой, после подкисления реакционной массы, был выделен с выходом 40% 5-бензоил-6-фенил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (**1**) в виде красивых желтых игл. Тион **1**, как и следовало ожидать, легко алкилируется региоспецифично по атому серы с образованием 2-алкилтио-5-бензоил-6-фенилпиридин-3-карбонитрилов **4**. Проведение реакции в изначально более жестких условиях (нагревание в ДМФА, избыток КОН) сразу приводит к образованию производных тиено[2,3-b]пиридина **5** с превосходными выходами (~ 90%) (Метод А). Альтернативно, тиено[2,3-b]пиридины **5** могут быть получены обработкой соединений **4** 10%-ным КОН в ДМФА при нагревании (Метод Б).



Строение соединений **1**, **4**, **5** подтверждается данными ИК-спектроскопии, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 5-бензоил-6-фенил-3-циано-2(1H)-тиона **1** обнаруживаются сигналы протонов двух фенильных фрагментов при δ 7.27–7.69 м.д., уширенный пик протона NH при δ 13.92 м.д., и синглет протона C(4)H в области δ 8.23 м.д., что хорошо коррелирует с литературными данными [19]. В спектрах <sup>1</sup>H ЯМР соединений **4** и **5** сигнал протона C(4)H прогнозируемо сдвигается в область слабых полей и обнаруживается в интервалах δ 8.45–8.46 м.д. и δ 8.77–8.80 м.д. соответственно. Сигнал протонов аминогруппы в спектре 3-амино-2-(5-бензоил-6-фенил-3-циано-2(1H)-тиено[2,3-b]пиридин-2(1H)-тионил)ацетамида **5** находится при δ 7.33 м.д. В ИК-спектрах соединений **1** и **4** присутствует интенсивная полоса поглощения в интервале ν = 2230–2233 см<sup>-1</sup>, указывающая на наличие сопряженной с ароматическим ядром цианогруппы. В спектрах тиенопиридинов **5** нет полос поглощения цианогруппы, но обнаруживаются полосы поглощения,

соответствующие валентным и деформационным колебаниям аминогруппы.

Полученные соединения были подвергнуты виртуальному скринингу *in silico* с помощью программы PASS [20]. Согласно прогнозу, соединения **4** представляют интерес как возможные анальгетики и противовоспалительные средства, тогда как для тиона **1** и тиенопиридинов **5** в числе наиболее вероятных видов активности следует ожидать противовирусный и противоопухолевый эффекты. Кроме того, следует отметить, что тиено[2,3-b]пиридины **5** обладают явно выраженной ярко-желтой флуоресценцией в ближнем УФ-диапазоне.

Таким образом, реакцией 2-этоксиметилен-1,3-дифенилпропан-1,3-диона с цианотиоацетамидом получен ранее неизвестный 5-бензоил-6-фенил-3-циано-2(1H)-тиено[2,3-b]пиридин-2(1H)-тион. Алкилирование последнего, в зависимости от условий, приводит к 2-алкилтио-5-бензоил-6-фенил-3-циано-2(1H)-тиено[2,3-b]пиридинам и 2-R-3-амино-5-бензоил-6-фенилтиено[2,3-b]пиридинам. Последние также могут быть получены циклизацией по Торпу-Циглеру упомянутых 2-алкилтио-3-

цианопиридинов. Полученные соединения, по предварительным данным, могут представлять интерес для поиска новых биологически активных веществ, а так же как органические люминофоры.

#### Экспериментальная часть

Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance DRX (500.13 МГц и 125.77 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт -  $\text{Me}_4\text{Si}$ . ИК-спектры получали на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Perkin-Elmer C,H,N-analyser. Контроль за индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (1 : 1) (визуализация в парах йода и под УФ-лампой). Температуры плавления определяли на аппарате Кофлера и не корректировали.

**2-Этоксиметилен-1,3-дифенилпропан-1,3-дион (2).** Смесь 10.0 г (44.6 ммоль) дибензоилметана, 14.8 мл (89 ммоль) триэтилортоформиата и 12.6 мл (0.134 моль)  $\text{As}_2\text{O}$  кипятили 2 суток с постоянной отгонкой спирта и этилацетата. После этого отгоняли остатки растворителя в вакууме и получали 12.5 г ( $\approx 100\%$ ) соединения **2** в виде некристаллизующегося красного масла, которое вводили в реакцию без дальнейшей очистки.

**Цианотиоацетамид (3)** был получен по модифицированной методике Бранскилла [21] следующим образом: в колбу Эрленмейера объемом 0.5 л вносят 100 г (1.51 моль) малонитрила и 100 мл  $\text{EtOH}$ , малонитрил растворяют перемешиванием при комнатной температуре. Добавляют 1.0–1.5 мл третичного амина ( $\text{Et}_3\text{N}$  или *N*-метилморфолина), закрывают колбу резиновой пробкой с двумя стелкянными трубками, одна из которых должна быть погружена в раствор малонитрила, и пускают сильный ток  $\text{H}_2\text{S}$ . По прошествии короткого индукционного периода начинается экзотермическая реакция, сопровождающаяся сильным поглощением сероводорода реакционной массой. При этом температуру важно поддерживать в диапазоне 15–20 °С (охлаждение льдом или снегом), не допуская, с одной стороны, кристаллизации малонитрила, и перегрева

реакционной массы – с другой. Приблизительно через 30–40 минут начинается кристаллизация цианотиоацетамида. В дальнейшем реакционную массу следует перемешивать или периодически взбалтывать во избежание забивания газоподающей трубки. Для получения хорошего выхода сероводород необходимо пропускать через раствор не менее 6–8 часов при охлаждении ледяной водой. В конце процесса реакционную массу сильно охлаждают (лёд +  $\text{NaCl}$ ), цианотиоацетамид отфильтровывают, многократно промывают холодным  $\text{EtOH}$  до бесцветного фильтрата, затем холодным  $\text{Et}_2\text{O}$  и петролевым эфиром. Получают 130–135 г (86–89%) цианотиоацетамида **3** в виде песочно-желтых игольчатых кристаллов с т. пл. 117–120 °С (Лит. [21]: 121 °С ( $\text{EtOH}$ )). Продукт пригоден для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Хранить цианотиоацетамид следует в холодильнике при 0...+4 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. д., *J*, Гц): 3.96 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 9.43 и 9.77 оба уш.с (по 1H,  $\text{C(S)NH}_2$ ). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270, 3360, 3140 ( $\text{NH}_2$ ); 2258 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ).

**5-Бензоил-6-фенил-3-циано-пиридин-2(1H)-тион (1).** Смесь 12.5 г (44.6 ммоль) 2-этоксиметилен-1,3-дифенилпропан-1,3-диона (**2**), 4.0 г (40 ммоль) цианотиоацетамида **3** и 7.0 мл (63.6 ммоль) *N*-метилморфолина в 25–30 мл этанола перемешивали 5 ч при комнатной температуре и оставляли на 2 суток в холодильнике при + 4 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 5.1 г (40%), ярко-желтые иглы, т.пл. 230–235 °С (разл.). Найдено, %: С, 73.19; Н, 3.77; N, 8.97.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$  ( $M = 316.38$ ). Вычислено, %: С, 72.13; Н, 3.82; N, 8.85. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. д., *J*, Гц): 7.27 м (7H, Ar); 7.52 д.д (1H,  $\text{C(4)H}_{\text{фенил}}$ ,  $^3J = 7.0$ ); 7.68 уш.д (2H,  $\text{C(2)H}_{\text{бензоил}}$  и  $\text{C(6)H}_{\text{бензоил}}$ ,  $^3J = 7.5$ ); 8.23 с (1H,  $\text{C(4)H}$ ); 13.92 уш.с\* (1H, NH). \*Сигнал NH имеет заниженную интегральную интенсивность вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м. д.): 128.55; 128.94; 129.87; 130.06; 131.05; 133.93; 136.67; 144.08. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3240 (NH); 2233 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ); 1660 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**2-[(5-Бензоил-6-фенил-3-циано-пиридин-2-ил)тио]-*N*-арилацетамиды (4a,b).** Общая методика. К смеси 0.5 г (1.58

ммоль) тиона **1** в 2 мл теплового ДМФА добавляли 0.9 мл (1.6 ммоль) 10%-ного водного КОН, при этом тион **1** растворялся с образованием темно-красного раствора калиевой соли. К раствору в один приём добавляли 1.6 ммоль соответствующего  $\alpha$ -хлорацетанилида, после чего в течение 5-10 секунд выпадал осадок продукта. Реакционную массу перемешивали 2 ч при  $\approx 20$  °С, разбавляли равным объемом спирта, осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Получали аналитически чистые образцы соединений **4a,b**.

**2-[(5-Бензоил-6-фенил-3-циано-пиридин-2-ил)тио]-N-(4-метилфенил)-ацетамид (4a)**. Белый мелкокристаллический порошок, выход 92 %, т. пл. 176-178 °С. Найдено, %: С, 73.10; Н, 4.60; N, 9.20.  $C_{28}H_{21}N_3O_2S$  (M = 463.56). Вычислено, %: С, 72.55; Н, 4.57; N, 9.06. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м. д., J, Гц): 2.27 с (3H, Me); 4.34 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 7.12 м (4H, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.27 д.д (1H, C(4)H<sub>фенил</sub>,  $^3J = 6.9$ ); 7.42–7.51 м (6H, Ar); 7.58 д.д (1H, C(4)H<sub>бензоил</sub>,  $^3J = 6.9$ ); 7.70 уш.д (2H, C(2)H<sub>бензоил</sub> и C(6)H<sub>бензоил</sub>,  $^3J = 7.3$ ); 8.47 с (1H, C(4)H); 10.42 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м. д.): 20.95 (CH<sub>3</sub>); 35.68 (SCH<sub>2</sub>); 104.42; 115.66; 119.57; 128.80; 129.27; 129.60; 129.75; 129.95; 130.18; 130.47; 132.75; 134.45; 136.31; 137.08; 137.75; 142.93. ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3340 (NH); 2231 (C≡N); 1662 (2 C=O).

**Этил-4-([(5-Бензоил-6-фенил-3-цианопиридин-2-ил)тио]ацетил)амино-бензоат (4b)**. Белый мелкокристаллический порошок, выход 85%, т. пл. 186-187 °С. Найдено, %: С, 68.86; Н, 4.48; N, 8.17.  $C_{30}H_{23}N_3O_4S$  (M = 521.60). Вычислено, %: С, 69.08; Н, 4.44; N, 8.06. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м. д., J, Гц): 1.32 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $^3J = 7.1$ ); 4.30 кв (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $^3J = 7.1$ ); 4.39 с (2H, SCH<sub>2</sub>); 7.05–7.94 м (14H, 3 Ar); 8.46 с (1H, C(4)H); 10.92 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м. д.): 14.70; 35.84; 60.93; 104.41; 115.61; 118.90; 124.82; 128.73; 129.25; 129.67; 130.02; 130.18; 130.45; 130.72; 134.43; 136.28; 137.69; 137.75; 142.94; 143.88; 159.16; 162.68; 165.80; 166.67; 194.91. ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3330 (NH); 2230 (C≡N); 1710, 1675 (3 C=O).

**3-Амино-5-бензоил-6-фенилтиено[2,3-b]-пиридин-2-карбоксамиды 5a,c**. Получение прямым алкилированием тиона **1** (метод А). К смеси 1.0 г (3.17 ммоль)

тиона **1** в 4 мл ДМФА добавляли 2.0 мл (3.93 ммоль) 10%-ного водного КОН. К образовавшемуся раствору добавляли 3.2 ммоль соответствующего  $\alpha$ -хлорацетанилида (выпадает белый осадок соединения **4**). Реакционную массу перемешивали 10-20 минут, затем смесь при интенсивном перемешивании доводили до кипения и прибавляли по каплям еще 2.0 мл 10% КОН. Смесь кипятили 1-2 минуты при постоянном перемешивании, охлаждали, разбавляли равным объемом спирта. Осадок продукта отфильтровывали, промывали EtOH, получали аналитически чистые образцы соединений **5a,c**.

**Получение 3-амино-5-бензоил-N-(4-метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (5a) изомеризацией соединения 4a по Торпу-Циглеру (метод В)**. К суспензии 0.5 г (1.08 ммоль) соединения **4a** в 3 мл кипящего ДМФА по каплям прибавляли 0.6 мл 10% КОН, при этом исходный сульфид **4a** растворялся и выпадал желтый мелкокристаллический осадок тиенопиридина **5a**. Смесь кипятили при перемешивании 1 мин, охлаждали, разбавляли равным объемом спирта. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH, водой и петролейным эфиром.

**3-Амино-5-бензоил-N-(4-метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (5a)**. Выход 91 % по методу А и 93 % по методу Б, ярко-желтые мелкие кристаллы, т. пл. 235–237 °С. Найдено, %: С, 72.61; Н, 4.60; N, 9.11.  $C_{28}H_{21}N_3O_2S$  (M = 463.56). Вычислено, %: С, 72.55; Н, 4.57; N, 9.06. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м. д.): 2.29 с (3H, Me); 7.33 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.16–7.76 м (14H, 3Ar); 8.77 с (1H, C(4)H); 9.52 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м. д.): 20.99; 121.77; 124.56; 128.79; 129.34; 129.58; 130.31; 130.80; 132.45; 133.04; 134.21; 136.78; 137.02; 139.22; 147.08; 157.64; 160.17; 164.05; 196.77. ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3460, 3325 (NH, NH<sub>2</sub>); 1660, 1640 (C=O).

**3-Амино-5-бензоил-N-(4-бромфенил)-6-фенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (5c)**. Выход 89.5 % по методу А, ярко-желтые кристаллы, т. пл. 265–266.5 °С. Найдено, %: С, 61.64; Н, 3.48; N, 8.12.  $C_{27}H_{18}BrN_3O_2S$  (M = 528.43). Вычислено, %: С, 61.37; Н, 3.43; N, 7.95. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ ,

м. д.): 7.33 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.45–7.77 м (14H, 3Ar); 8.80 с (1H, C(4)H); 9.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м. д.): 97.79; 115.72; 123.45; 124.45; 128.79; 129.25; 129.59; 130.32; 130.85; 131.73; 132.61; 134.21; 137.01; 138.87; 139.18; 147.64; 157.86; 160.26; 164.19; 196.72. ИК-спектр (ν, см<sup>-1</sup>): 3465, 3300 (NH, NH<sub>2</sub>); 1660, 1645 (C=O).

#### Литература

1. Литвинов В. П., Промоненков В. К., Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М. 3-Циано-2(1H)-пиридинтионы и -селеноны. В книге: Итоги науки и техники. Органическая химия, Том 17. – М.: ВИНТИ, 1989. – с. 72.
2. V. P. Litvinov // Phosphorus, Sulfur, Silicon. – 1993, Vol. 74. – P. 139.
3. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, A. Senning // Sulfur Rep. – 1992, Vol. 13. – P. 1.
4. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко // Химия гетероцикл. соединений. – 1999, № 5. – С. 579.
5. В. П. Литвинов // Изв. АН., Сер. хим. – 1998. – С. 2123.
6. В. П. Литвинов // Успехи химии. – 2006, Т.75, № 7. – с. 645.
7. J. Barker // Adv. Heterocycl. Chem. – 1977, Vol. 21. – P. 65.
8. Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, С. А. Варганян // Хим.-фарм. журн. – 1987, Т. 21, №5. – С. 536.
9. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско // Изв. АН., Сер. хим. – 2005, № 4. – С. 847.
10. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско. Химия тиенопиридинов и родственных систем. М.: Наука РАН, 2006. – 406с.
11. V. P. Litvinov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko // Adv. Heterocycl. Chem. – 2007, Vol. 93. – P. 117.
12. В. П. Литвинов, Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко // Химия гетероцикл. соединений. – 2001, № 1. – С. 41.
13. Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов // Химия гетероцикл. соединений. – 2001, № 5. – С. 633.
14. Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов // Изв. АН., Сер. хим. – 1999, № 1. – С. 196.
15. Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов // Химия гетероцикл. соединений. – 2000, № 12. – С. 1667.
16. Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов // Химия гетероцикл. соединений. – 2001, № 6. – С. 831.
17. Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов, В. П. Литвинов // Химия гетероцикл. соединений. – 2001, № 2. – С. 224.
18. В. В. Межеричкий, Е. П. Олехнович, С. М. Лукьянов, Г. Н. Дорофеенко. Ортоэферы в органическом синтезе. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1976. – 176 с.
19. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов // Изв. АН., Сер. хим. – 2002, № 8. – С. 1432.
20. PASS Program. Avail. URL: <http://195.178.207.233/PASS/predict.php>
21. J. S. A. Brunskill, A. De, D. F. Ewing // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1978. – p. 629.

## SYNTHESIS AND ALKYLATION OF 5-BENZOYL-3-CYANO-6-PHENYLPYRIDINE-2(1H)-THIONE

Dotsenko Victor V.

The previously unknown 5-benzoyl-3-cyano-6-phenylpyridine-2(1H)-thione was obtained by reaction of cyanothioacetamide with 2-ethoxymethylene-1,3-diphenylpropane-1,3-dione. Depending on the conditions, the thione was alkylated to afford 2-alkylthio-5-benzoyl-3-cyano-6-phenylpyridines and 2-R-3-amino-5-benzoyl-6-phenylthieno[2,3-b]pyridines. The latter also can be obtained by Thorpe-Ziegler cyclization of 2-alkylthio-5-benzoyl-3-cyano-6-phenylpyridines.