

УДК 547.385.1:547.825:547.834.22

СИНТЕЗ 4,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 2-ТИОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ РЕАКЦИЕЙ АЦЕТИЛЕНОВЫХ КЕТОНОВ С ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДОМ

© 2019 г. Д. С. Бурый^a, В. В. Доценко^{a, b, *}, А. С. Левашов^a, Д. Ю. Лукина^a,
В. Д. Стрелков^a, Н. А. Аксенов^b, И. В. Аксенова^b, Е. Е. Нетреба^c

^a Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040, Россия
*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

^c Таврическая академия Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

Поступило в Редакцию 28 декабря 2018 г.

После доработки 28 декабря 2018 г.

Принято к печати 14 января 2019 г.

Реакцией ацетиленовых кетонов с цианотиоацетамидом в присутствии морфолина получены 4,6-дизамещенные 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы. Строение соединений доказано с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии, а также превращениями в производные 3-аминотиено-[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды.

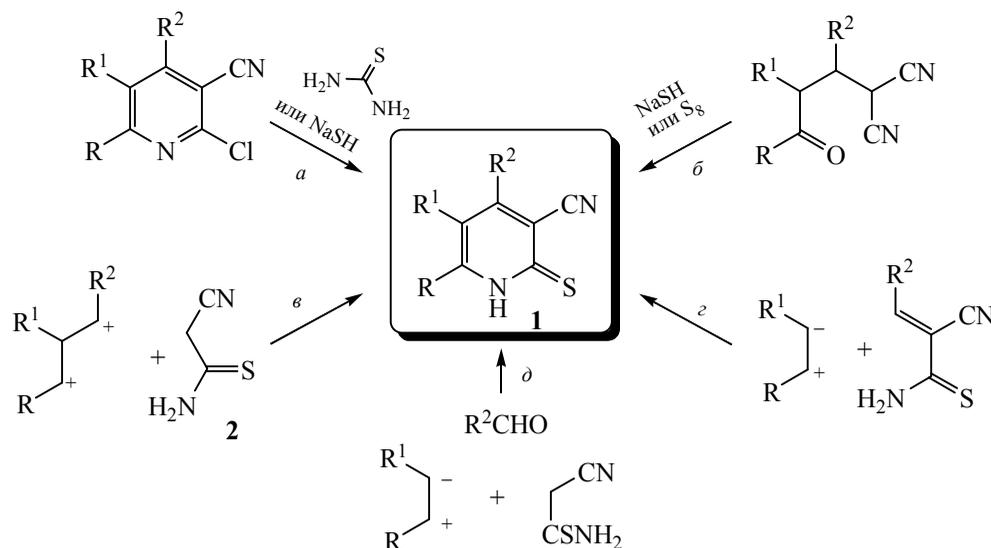
Ключевые слова: ацетиленовые кетоны, цианотиоацетамид, реакция Больмана–Ратца, реакция Торпа–Циглера, тиено[2,3-*b*]пиридины

DOI: 10.1134/S0044460X19050056

2-Тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы привлекают постоянное внимание химиков благодаря доступности, интересному профилю биологической активности и возможностям широкого использования в синтезе различных гетероциклических систем [1–5]. В частности, 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы являются наиболее важными прекурсорами в синтезе 3-аминотиено-[2,3-*b*]пиридинов – популярного класса гетероциклических соединений с широчайшим спектром практического применения [6–11]. Традиционные подходы к получению 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **1** основаны на тиолизе 2-хлорникотинитрилов (путь *a*) или 3-оксопропилмалонитрилов (путь *b*), взаимодействии цианотиоацетамида **2** с 1,3- C_3 -диэлектрофилами (путь *в*), присоединении активных карбонильных соединений или их енаминов к активированным 2-цианотиоакриламидам с последующей циклизацией (путь *г*), или же на трех- и многокомпонентных подходах (путь *д*, схема 1) [1–5].

Подход *в* представляется наиболее рациональным и гибким в силу большого выбора исходных 1,3- C_3 -диэлектрофилов (1,3-дикарбонильных соединений, непредельных кетонов, альдегидов, нитрилов, енаминокетонных и енаминоэфиров, винамидиниевых солей и т. п.) и появляющихся вследствие этого возможностей модифицирования структуры **1** в весьма широких пределах. Среди различных способов построения пиридинового цикла [12] следует отметить реакцию Больмана–Ратца, основанную на взаимодействии α,β -ацетиленовых кетонов с енаминоэфирами и аналогичными N–C–C реагентами. В то же время в литературе нам удалось обнаружить единственный пример взаимодействия α,β -ацетиленового кетона (4-фенилбут-3-ин-2-он) в качестве 1,3- C_3 -диэлектрофильного реагента с цианотиоацетамидом **2** [13]. Авторами работы отмечается (без описания подробностей эксперимента и глубокого анализа строения продуктов), что направлением реакции

Схема 1.



можно управлять, и это позволяет получать региоизомерные пиридин-2(1*H*)-тионы (схема 2). Так, одновременное взаимодействие фенилбутинона с тиаомидом **2** и морфолином ведет к образованию 6-метил-4-фенилзамещенного продукта **A**, тогда как предварительная обработка ацетиленового кетона морфолином и дальнейшая конденсация образовавшегося β-енаминокетона с цианотиоацетамидом **2** приводит к 4-метил-6-фенилзамещенному изомеру **B**.

Известно, что метиленактивные тиаомиды легко вступают в реакцию с активированными ацетиленами – эфирами пропиоловой и ацетилендикарбоновой кислот. При этом в зависимости от условий и строения реагентов образуются производные 3-цианопиридин-2-тиолате **3** [14–16], тиазолидина **4** [17–21] или 3-оксо-2,3-дигидротиофена **5** [17, 18,

22, 23]. Реакцией малондитиоамидов **6** с метилпропиолатом [24], 1-ацил-2-бромацетиленами [25, 26] или бензоилацетиленом [27] были получены 1,3-дитиины **7, 8** и дисульфид **9** (схема 3).

Ранее нами были разработаны удобные препаративные методы синтеза α,β-ацетиленовых кетонов, исходя из тетраалкилстаннанов [28–30]. Продолжая работы в химии 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов и родственных тиено[2,3-*b*]пиридинов [31–36], мы решили изучить возможность практического получения 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов по реакции Больмана–Ратца [37], исходя из цианотиоацетамида **2** и ряда α,β-ацетиленовых кетонов **10a–e** (схема 4), а также изучить региоселективность реакции и строение образующихся продуктов.

Схема 2.

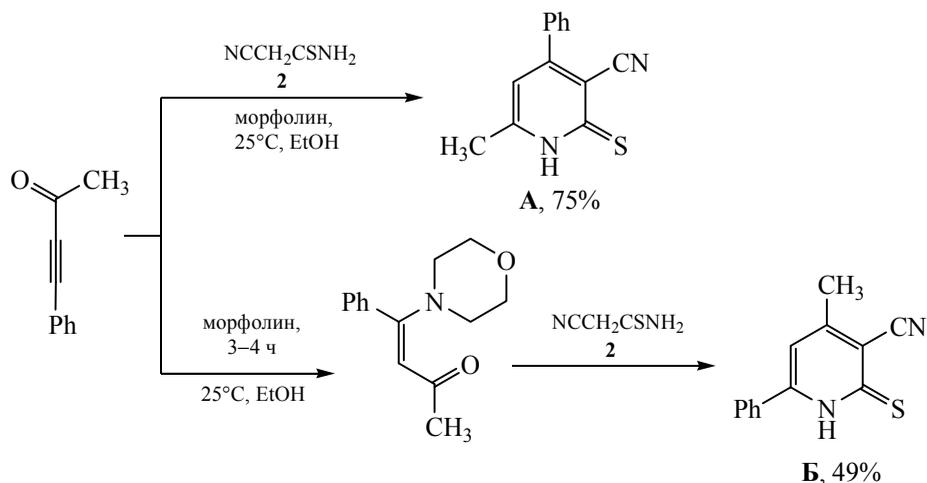
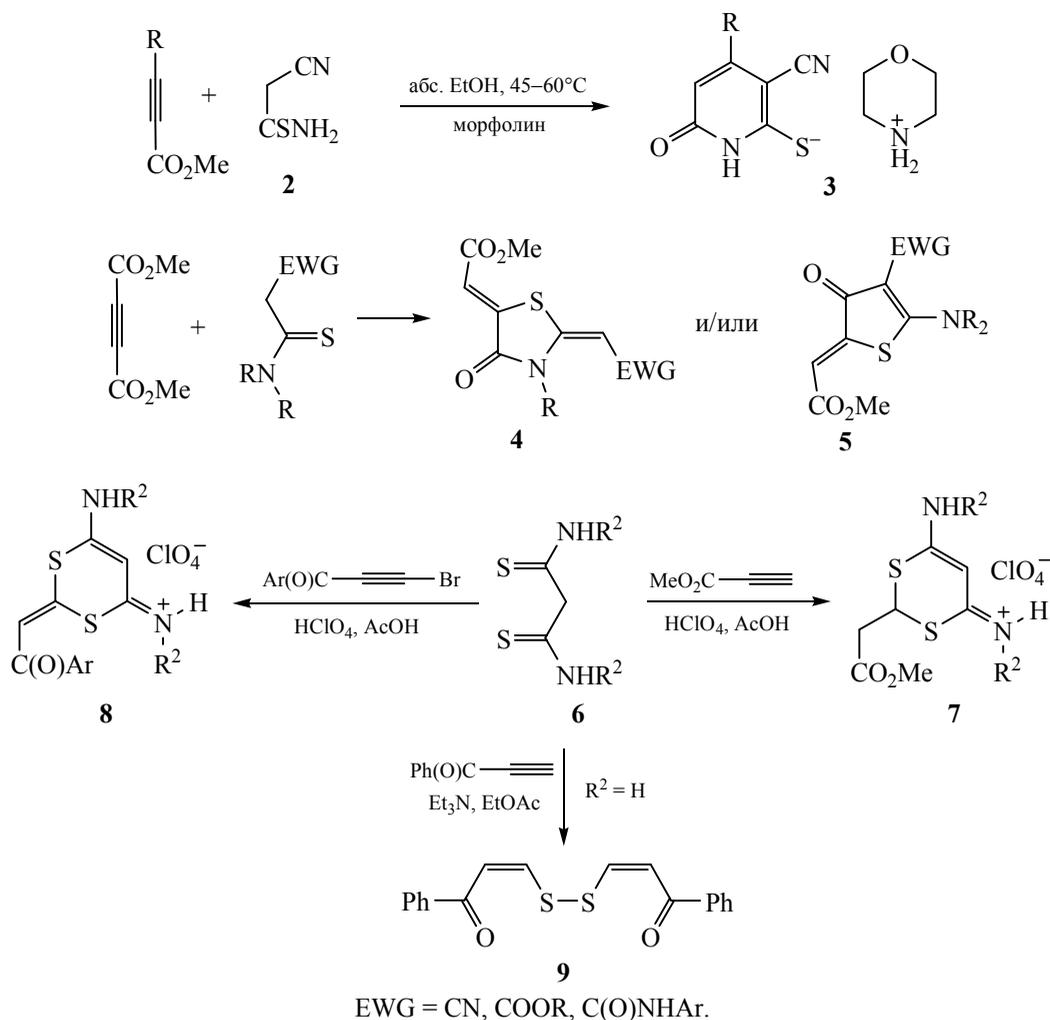


Схема 3.



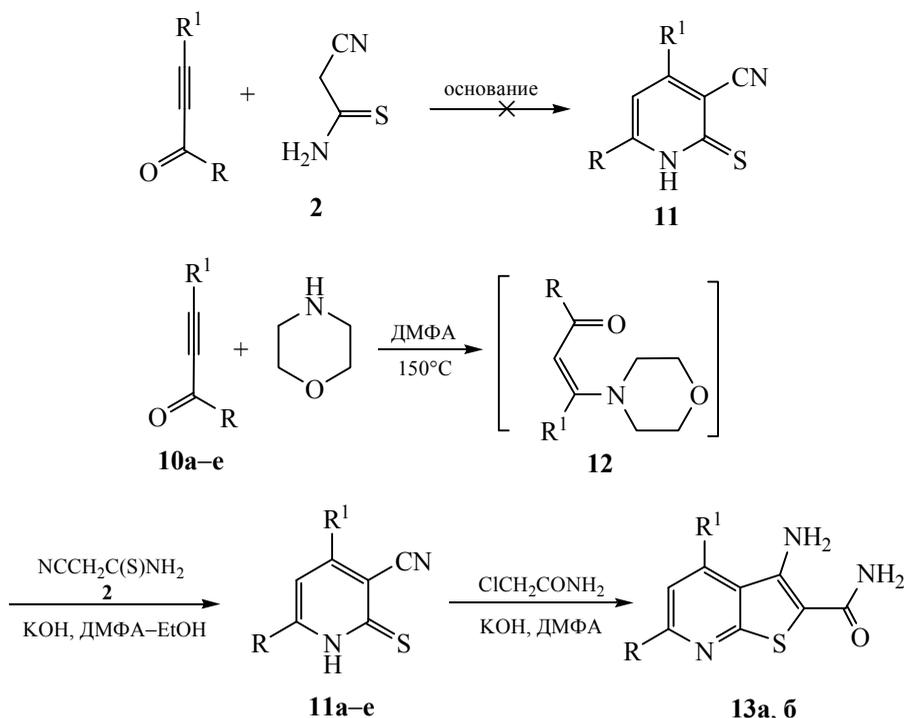
Установлено, что прямое взаимодействие тиоамида **2** с кетонами **10** в присутствии оснований (KOH, Et₃N) в различных растворителях (EtOH, PhMe, *n*-PrOH, *n*-BuOH, ДМФА) приводит к осмолению реакционной массы и образованию многокомпонентных смесей, согласно данным ТСХ и ГХ-МС. Наблюдаемая неселективность реакции, предположительно, связана с тем, что цианоацетамид **2** имеет три активных нуклеофильных центра и может реагировать с активными кетонами **10** по различным маршрутам – как мононуклеофильный реагент, или же как C,N-, C,S- или S,N-бинуклеофил.

Дальнейшие исследования показали, что 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы могут быть синтезированы при условии добавления реагентов в строго заданной последовательности. Так, ацетиленовые кетоны **10** последовательно

обрабатывали небольшим избытком морфолина при нагревании в ДМФА, затем цианоацетамидом **2** и раствором KOH в спирте (схема 4). После подкисления из реакционной смеси осаждаются соединения **11a–e**. Мы полагаем, что первоначально имеет место селективное присоединение морфолина по тройной связи кетонов **10** с образованием енаминкетонов **12**, которые региоселективно реагируют с тиоамидом **2** по механизму S_NVin с последующей 6-экзо-триг-циклизацией и отщеплением молекулы воды. Соединения **11** вступают в тандемную реакцию S-алкилирования/циклизации по Торпу–Циглеру с хлорацетамидом с образованием ожидаемых тиено-[2,3-*b*]пиридинов **13**.

Строение соединений **11a–e** и **13a, б** также подтверждается данными ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также

Схема 4.



R = R¹ = Ph (**11a**); R = CH₃(CH₂)₂, R¹ = Ph (**11б**); R = 3-MeOC₆H₄, R¹ = Ph (**11в**); R = Ph, R¹ = 4-MeC₆H₄ (**11г**); R = 4-(CH₃)₃CC₆H₄, R¹ = Ph (**11д**); R = CH₃, R¹ = Ph (**11е**); R = R¹ = Ph (**13a**); R = 4-(CH₃)₃CC₆H₄, R¹ = Ph (**13б**).

спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C (DEPTQ). В ИК спектрах соединений **11a–e** имеются характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям сопряженной нитрильной группы (2218–2224 см⁻¹). Интенсивная полоса поглощения тиокарбонильной группы обнаруживается в области 1204–1213 см⁻¹.

Строение полученных соединений однозначно подтверждено методами 2D ЯМР спектроскопии

¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹⁵N HSQC, ¹H–¹⁵N HMBC (схема 5). Вопреки данным работы [13], в спектрах не обнаружено сигналов региоизомеров, соответствующих структуре **Б** (схема 2).

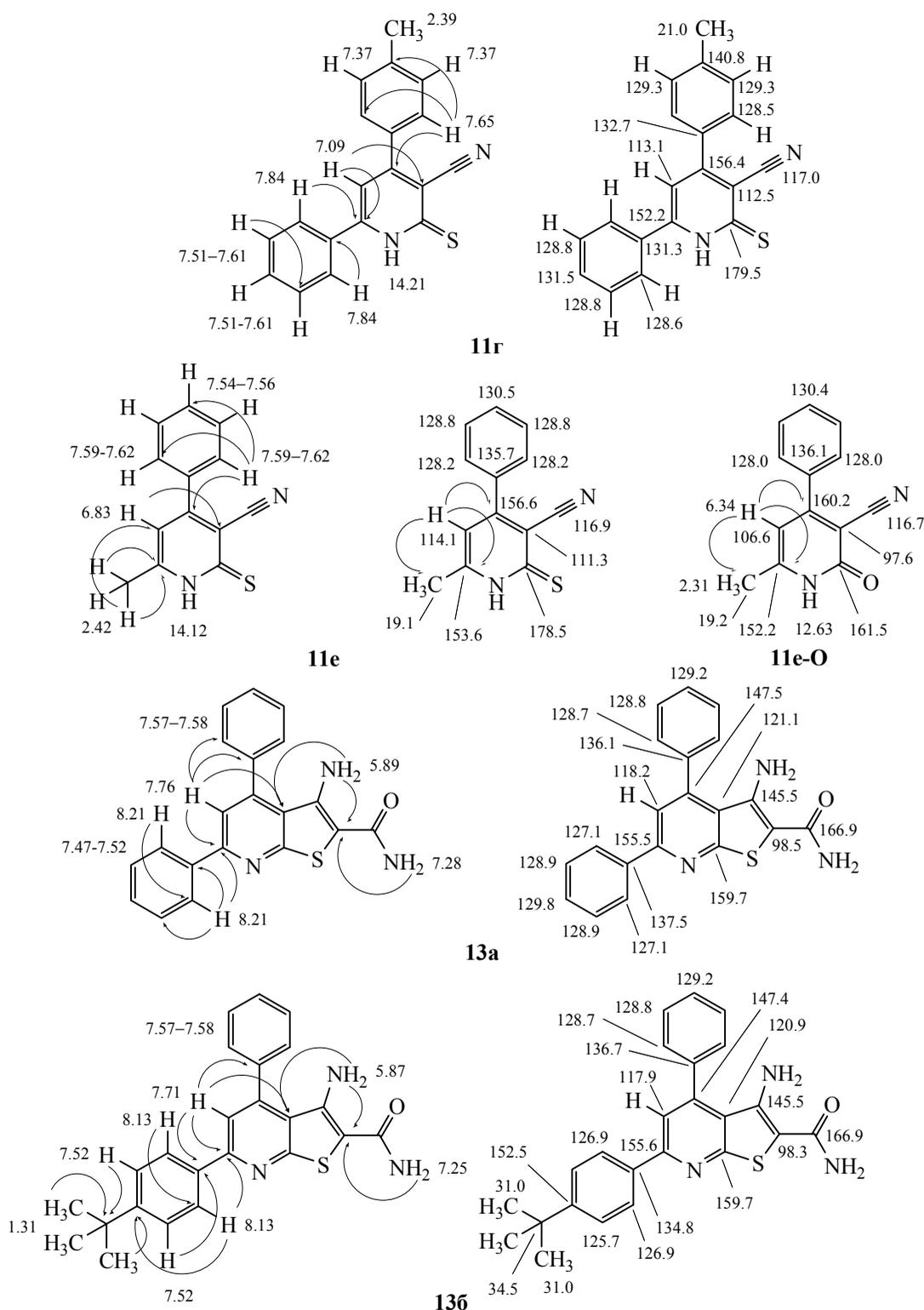
В спектре HMBC ¹H–¹³C 4-(4-метилфенил)-2-тиоксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **11г** обнаруживаются корреляции, указывающие на связь 4-толильного заместителя с атомом C⁴ (156.4 м. д.), а фенильного заместителя – с атомом

Таблица 1. Основные корреляции в HSQC и HMBC 2D ЯМР спектрах соединения **11г**^a

| δ _H , м. д. | ¹ H– ¹³ C HSQC, δ, м. д. | ¹ H– ¹³ C HMBC, δ, м. д. | ¹ H– ¹⁵ N HMBC, δ, м. д. |
|---|--|--|--|
| 2.39 с (3H, ArCH ₃) | 21.0* (ArC _H CH ₃) | 129.3* (C _H , Ar), 140.8 (C _{Me}) | – |
| 7.09 с (1H, H ⁵) | 113.1* (C ⁵ H) | 112.5 (C ³), 132.7 (C ¹ , Ar), 152.2 (C ⁶) | 195.1 (N ¹) |
| 7.37 д (2H, H ³ , H ⁵ Ar) | 129.3* (C _H , Ar) | 21.0* (ArC _H CH ₃), 129.3* (C _H , Ar), 132.7 (C ¹ , Ar) | – |
| 7.51–7.61 м (4H, Ar) | 128.8* (C _H , Ar), 131.5* (C _H , Ar) | 128.8* (C _H , Ar), 131.3 (C ¹ , Ar) | – |
| 7.65 д (2H, H ² , H ⁶ Ar) | 128.5* (C _H , Ar) | 128.5* (C _H , Ar), 140.8 (C _{Me}), 156.4 (C ⁴) | – |
| 7.84 д (2H, H ² , H ⁶ Ph) | 128.6* (C _H , Ar) | 128.6* (C _H , Ar), 131.3 (C ¹ , Ar), 152.2 (C ⁶) | – |
| 14.21 уш. с (1H, NH) | – | – | – |

^a Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в спектре ЯМР ¹³C DEPTQ (CH, CH₃).

Схема 5.



C^6 (152.2 м. д., табл. 1). В спектре НМВС 1H - ^{13}C 6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **11e** атомы водорода метильной группы дают всего два кросс-пика – с углеродами

C^6 (153.6 м. д.) и C^5 (114.1 м. д., табл. 2). Это однозначно подтверждает строение продукта как 6-метил-4-фенильного региоизомера (структура А, схема 2), поскольку для протонов метильной

Таблица 2. Основные корреляции в HSQC и HMBC ^1H - ^{13}C 2D ЯМР спектрах соединения **11e**

| δ_{H} , м. д. | ^1H - ^{13}C HSQC, δ , м. д. | ^1H - ^{13}C HMBC, δ , м. д. |
|---|---|---|
| 2.42 с (3H, CH ₃) | 19.1 (CH ₃) | 114.1 (C ⁵ H), 153.6* (C ⁶) |
| 6.83 с (1H, H ⁵) | 114.1 (C ⁵ H) | 19.1 (CH ₃), 111.3*(C ³), 116.9* (CN), 135.7* (C ¹ , Ph), 153.6* (C ⁶), 156.6* (C ⁴) |
| 7.54–7.56 м (3H, H ³⁻⁵ , Ph) | 128.8 (CH, Ph), 130.5 (CH, Ph) | 128.2 (CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 130.5 (CH, Ph) |
| 7.59–7.62 м (2H, H ²⁻⁶ , Ph) | 128.2 (CH, Ph) | 128.2 (CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 130.5 (CH, Ph), 135.7* (C ¹ , Ph), 156.6* (C ⁴) |
| 14.12 уш. с (1H, NH) | – | – |

группы 4-метил-6-фенильного изомера (структура **Б**, схема 2) следовало бы ожидать набор из трех кросс-пиков с сигналами атомов C³, C⁴ и C⁵. Помимо этого, в спектрах ЯМР неочищенного образца соединения **11e** обнаруживается примесь (~8–9 мол%) кислородного аналога **11e-O**. Последний однозначно идентифицирован по данным спектроскопии ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC (схема 5), а также хорошим совпадением со спектрами заведомого образца [38]. Возможный механизм образования продукта **11e-O** предполагает возможность элиминирования сероводорода из линейного интермедиата **14** путем нуклеофильной атаки тиоамидной группы енольным атомом кислорода (схема 6) с последующей рециклизацией 2-имино-2*H*-пирана в основной среде по известной схеме [39].

Основные корреляции в HSQC и HMBC ^1H - ^{13}C 2D ЯМР спектрах тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов **13a** и **13b** представлен в табл. 3, 4.

Таким образом, показана возможность получения важных полупродуктов тонкого органического синтеза, 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов, из ацетиленовых кетонов и цианотиоацетамида в условиях модифицированной реакции Больмана–Ратца. Установлено, что прямая конденсация реагентов в присутствии морфолина ведет к осмолению и образованию смесей, тогда как последовательная обработка ионов морфолином и цианотиоацетамидом региоселективно дает целевые продукты. В числе недостатков подхода следует указать относительно невысокие выходы 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбо-

Схема 6.

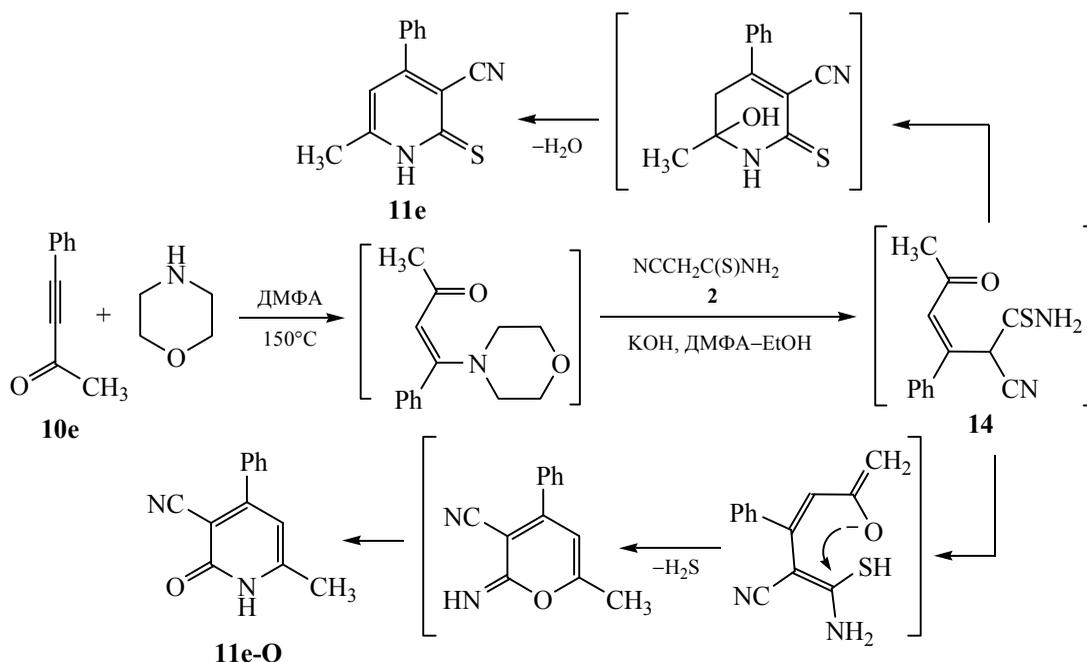


Таблица 3. Основные корреляции в HSQC и HMBC ^1H - ^{13}C 2D ЯМР спектрах 3-амино-4,6-дифенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида **13a**

| δ_{H} , м. д. | ^1H - ^{13}C HSQC, δ , м. д. | ^1H - ^{13}C HMBC, δ , м. д. |
|---|---|--|
| 5.89 с (2H, NH ₂) | – | 98.5 (C ²), 121.1 (C ^{3a}), 145.5 (C ³) |
| 7.28 с (2H, CONH ₂) | – | 98.5 (C ²) |
| 7.47–7.52 м (3H, H ³⁻⁵ , Ph) | 128.9* (CH, Ph), 129.8* (CH, Ph) | 127.1* (C ² , C ⁶ Ph), 128.9* (CH, Ph), 137.5 (C ¹ , Ph) |
| 7.57–7.58 м (5H, Ph) | 128.7* (CH, Ph) 128.8* (CH, Ph) 129.2* (CH, Ph) | 128.7* (CH, Ph), 128.8* (CH, Ph), 129.2* (CH, Ph), 136.1 (C ¹ , Ph), 147.5 (C ⁴) |
| 7.76 с (1H, H ⁵) | 118.2* (C ⁵) | 121.1 (C ^{3a}), 128.7* (CH, Ph), 136.1 (C ¹ , Ph), 137.5 (C ¹ , Ph), 155.5 (C ⁶) |
| 8.21 д (2H, H ² , H ⁶ , Ph) | 127.1* (C ² , C ⁶ Ph) | 127.1* (C ² , C ⁶ Ph), 128.9* (CH, Ph), 129.8* (CH, Ph), 137.5 (C ¹ , Ph), 155.5 (C ⁶) |

Таблица 4. Основные корреляции в HSQC и HMBC ^1H - ^{13}C 2D ЯМР спектрах 3-амино-6-(4-*tert*-бутилфенил)-4-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида **13b**

| δ_{H} , м. д. | ^1H - ^{13}C HSQC, δ , м. д. | ^1H - ^{13}C HMBC, δ , м. д. |
|---|---|---|
| 1.31 с [9H, C(CH ₃) ₃] | 31.0* [C(CH ₃) ₃] | 31.0* [C(CH ₃) ₃], 34.5 [C(CH ₃) ₃], 152.5 (C-Bu- <i>t</i>) |
| 5.87 с (2H, NH ₂) | – | 98.3 (C ²), 120.9 (C ^{3a}), 145.5 (C ³) |
| 7.25 с (2H, CONH ₂) | – | 98.3 (C ²) |
| 7.52 д (2H, H ³ , H ⁵ , 4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄) | 125.7* (CH, Ar) | 34.5 [C(CH ₃) ₃], 125.7* (CH, Ar), 134.8 (C ¹ , Ar) |
| 7.57–7.58 м (5H, Ph) | 128.7* (CH, Ar), 128.8* (CH, Ar), 129.2* (CH, Ar) | 128.7* (CH, Ar), 128.8* (CH, Ar), 129.2* (CH, Ar), 136.7 (C ¹ , Ar), 147.4 (C ⁴) |
| 7.71 с (1H, H ⁵) | 117.9* (C ⁵) | 120.9 (C ^{3a}), 134.8 (C ¹ , Ar), 136.7 (C ¹ , Ar), 145.5 (C ³), 155.6 (C ⁶) |
| 8.13 д (2H, H ² , H ⁶ , 4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄) | 126.9* (CH, Ar) | 126.9* (CH, Ar), 152.5 (C-Bu- <i>t</i>), 155.6 (C ⁶) |

нитрилов (50–60%). Ограничением также является невозможность ввести заместитель в положение 5 на стадии построения пиридинового цикла. К числу достоинств метода следует отнести высокую вариабельность и селективность введения заместителей в при атомах C⁴ и C⁶. Предложенный подход пригоден для селективного введения в положения 4 и 6 алкильных заместителей. Это представляется существенным преимуществом, поскольку классический пиридиновый синтез по Гуарески–Торпу в случае несимметричных 1,3-дикетонных (схема 1, подход *в*) протекает неселективно [35], а синтезы на основе других субстратов (халконов, непредельных нитрилов и др.) ограничены возможностью введения преимущественно ароматических и гетероароматических заместителей. Строение получен-

ных соединений детально изучено с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz на ядрах ^1H (400.17 МГц), ^{13}C (100.63 МГц), ^{15}N (40.55 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Для спектров ЯМР ^{15}N в качестве внешнего стандарта использовали нитрометан (δ_{N} 381.7 м. д.). ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза, спектральное разрешение $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены на времяпролетном масс-спектрометре

Bruker maXis хионизация распылением в электрическом поле (ESI-TOF), растворитель – MeCN, калибровка по $\text{HCO}_2\text{Na}-\text{HCO}_2\text{H}$. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А, элюент – ацетон–петролейный эфир (1:1), проявление УФ светом.

Цианотиоацетамид **2** получен пропуском тока сероводорода через спиртовой раствор малонитрила в присутствии триэтиламина [35].

2-Тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы 11а–е (общая методика). Смесь 1 ммоль α,β -ацетиленового кетона **10а–е**, 0.25 мл ДМФА и 96 мг (1.1 ммоль) морфолина нагревали при перемешивании до 150°C в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли раствор цианотиоацетамида **2** (100 мг, 1 ммоль) и КОН (56 мг, 1 ммоль) в 0.3 мл EtOH. Полученную смесь нагревали при 150°C в течение 15 мин. За это время реакционная смесь приобретала темно-красный цвет и частично или полностью закристаллизовывалась. После охлаждения смеси примерно до 50°C ее обрабатывали ледяной AcOH (0.3 мл, 5 ммоль) и добавляли 2 мл смеси воды с этанолом (1:1 по объему). Осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным EtOH, затем изопропанолом и гексаном.

2-Тиоксо-4,6-дифенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11а). Выход 54%, желтый порошок, т. пл. 223°C (т. пл. 228–230°C [40], 226–228°C [41]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3155 (N–H), 2220 (C≡N), 1637, 1602, 1552 (C=C), 1211 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.12 с (1H, H⁵), 7.51–7.61 м (6H, Ar), 7.73–7.75 м (2H, Ar), 7.86 д (2H, Ar, $^3J = 7.8$ Гц), 14.27 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 112.8 (C³), 113.2* (C⁵H), 116.9 (C≡N), 128.5* (CH, Ar), 128.7* (CH, Ar), 128.8* (CH, Ar), 130.6* (CH, Ph), 131.2 (C¹, Ar), 131.6* (CH, Ph), 135.6 (C¹, Ph), 152.4 (C⁶), 156.4 (C⁴), 179.5 (C²). *Сигналы в противофазе. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 311.0607 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₂N₂NaS: 311.0613).

6-Пропил-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11б). Выход 58%, желтый порошок, т. пл. 212°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3167 (N–H), 2220 (C≡N), 1605, 1558 (C=C), 1213 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH₃, $^3J = 7.3$ Гц), 1.60–1.69 м (2H, CH₂CH₂CH₃), 2.67 д (2H, CH₂CH₂CH₃, $^3J = 7.6$ Гц), 6.83 с (1H, H⁵), 7.53–7.56 м (3H, Ph), 7.61–7.63 м (2H, Ph), 14.09 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 13.4*

(CH₃), 22.0 (CH₂CH₂CH₃), 34.1 (CH₂CH₂CH₃), 111.6 (C³), 113.4* (C⁵H), 116.8 (C≡N), 128.3* (C⁴H, Ph), 128.8* (C³H, C⁵H, Ph), 130.5* (C²H, C⁶H, Ph), 135.7 (C¹, Ph), 156.7 (C⁶), 157.1 (C⁴), 178.6 (C²). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 277.0767 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₄N₂NaS: 277.0770).

6-(3-Метоксифенил)-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11в). Выход 53%, оранжевый порошок, т. пл. 185°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3061 (N–H), 2224 (C≡N), 1643, 1585, 1555 (C=C), 1211 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.85 с (3H, OCH₃), 7.12–7.16 м (2H, H⁵, Ar), 7.43–7.44 м (3H, Ar), 7.56–7.58 м (3H, Ar), 7.72–7.74 м (2H, Ar), 14.23 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 55.5* (OCH₃), 112.9 (C³), 113.2* (C⁵H), 116.8 (C≡N), 118.0* (CH, Ar), 120.9* (CH, Ar), 128.5* (CH, Ar), 128.8* (CH, Ph), 129.9* (CH, Ph), 130.6* (CH, Ph), 132.5 (C¹, Ar), 135.6 (C¹, Ph), 152.1 (C⁶), 156.4 (C⁴), 159.3 (COMe), 179.5 (C²). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 341.0722 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₄N₂NaOS: 341.0719).

4-(4-Метилфенил)-2-тиоксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11г). Выход 61%, т. пл. 217°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3155 (N–H), 2218 (C≡N), 1637, 1601, 1574, 1547 (C=C), 1205 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.39 с (3H, ArCH₃), 7.09 с (1H, H⁵), 7.37 д (2H, H³, H⁵, Ar, $^3J = 8.1$ Гц), 7.51–7.61 м (4H, Ar), 7.65 д (2H, H², H⁶, Ar, $^3J = 8.1$ Гц), 7.84 д (2H, H², H⁶ Ph, $^3J = 7.3$ Гц), 14.21 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 21.0* (ArCH₃), 112.5 (C³), 113.1* (C⁵H), 117.0 (C≡N), 128.5* (CH, Ar), 128.6* (CH, Ar), 128.8* (CH, Ar), 129.3* (CH, Ar), 131.3 (C¹, Ar), 131.5* (CH, Ar), 132.7 (C¹, Ar), 140.8 (CMe), 152.2 (C⁶), 156.4 (C⁴), 179.5 (C²). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : найдено 325.0764 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₄N₂SNa: 325.0770).

6-(4-трет-Бутилфенил)-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11д). Выход 41%, желтый порошок, т. пл. 230°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3157 (N–H), 2218 (C≡N), 1639, 1612, 1605, 1549 (C=C), 1213 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 с [9H, C(CH₃)₃], 7.11 с (1H, H⁵), 7.54–7.57 м (5H, Ar), 7.71–7.73 м (2H, Ar), 7.81 д (2H, H², H⁶, Ar, $^3J = 8.6$ Гц), 14.16 уш. с (1H, NH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 367.1238 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₀N₂NaS: 367.1239).

6-Метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11е). Выход 53%, желтый порошок, т. пл. 231°C (т. пл. 274–276°C [13]). ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 3171 (N–H), 2222 (C≡N), 1639, 1614, 1605, 1556 (C=C), 1211 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 6.83 с (1H, H⁵), 7.54–7.56 м (3H, Ph), 7.59–7.62 м (2H, Ph), 14.12 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 19.1 (CH₃), 111.3* (C³), 114.1 (C⁵H), 116.9* (C≡N), 128.2 (C²H, C⁶H, Ph), 128.8 (C³H, C⁵H, Ph), 130.5 (C⁴H, Ph), 135.7* (C¹, Ph), 153.6* (C⁶), 156.6* (C⁴), 178.5* (C²).

6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11e-O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.31 с (3H, CH₃), 6.34 с (1H, H⁵), 12.63 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 19.2 (CH₃), 97.6* (C³), 106.6 (C⁵H), 116.7* (C≡N), 128.0 (C²H, C⁶H, Ph), 130.4 (C⁴H, Ph), 136.1* (C¹, Ph), 152.2* (C⁶), 160.2* (C⁴), 161.5* (C²).

3-Амино-4,6-дифенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (13a). Выход 81%, желтый порошок, т. пл. 229°C (т. пл. 251–252°C [42]). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3487, 3450, 3329, 3296, 3157 (N–H), 1639, 1587 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.89 уш. с (2H, NH₂), 7.28 уш. с [2H, C(O)NH₂], 7.47–7.52 м (3H, Ar), 7.57–7.58 м (5H, Ph), 7.76 с (1H, H⁵), 8.21 д (2H, H², H⁶, Ar, ³J = 6.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 98.5 (C²), 118.2* (C⁵), 121.1 (C^{3a}), 127.1* (CH, Ar), 128.7* (CH, Ar), 128.8* (CH, Ar), 128.9* (CH, Ar), 129.2* (CH, Ar), 129.8* (CH, Ar), 136.6 (C¹, Ph), 137.5 (C¹, Ph), 145.5 (C³), 147.5 (C⁴), 155.5 (C⁶), 159.7 (C^{7a}), 166.9 (CONH₂). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 69.2 (NH₂), 105.3 (CONH₂), 286.8 (N_{py}). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 368.0833 [M + Na]⁺ (вычислено для C₂₀H₁₅N₃NaOS: 368.0828).

3-Амино-6-(4-трет-бутилфенил)-4-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (13b). Выход 83%, желтый порошок, т. пл. 262°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3488, 3464, 3340, 3109 (N–H), 1647, 1591 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.31 с [9H, C(CH₃)₃], 5.87 уш. с (2H, NH₂), 7.25 уш. с [2H, C(O)NH₂], 7.52 д (2H, H³, H⁵, Ar, ³J = 8.3 Гц), 7.57–7.58 м (5H, Ph), 7.71 с (1H, H⁵), 8.13 д (2H, H², H⁶, Ar, ³J = 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 31.0* [C(C(CH₃)₃)₃], 34.5 [C(CH₃)₃], 98.3 (C²), 117.9* (C⁵), 120.9 (C^{3a}), 125.7* (CH, Ar), 126.9* (CH, Ar), 128.7* (CH, Ar), 128.8* (CH, Ar), 129.2* (CH, Ar), 134.8 (C¹, Ar), 136.7 (C¹, Ar), 145.5 (C³), 147.4 (C⁴), 152.5 (C-Bu-*t*), 155.6 (C⁶), 159.7 (C^{7a}), 166.9 (CONH₂). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 69.9 (NH₂), 105.9 (CONH₂), 287.1 (N_{py}). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 424.1449 [M + Na]⁺ (вычислено для C₂₄H₂₃N₃NaOS: 424.1454).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект МОН № 4.5547.2017/8.9, В.В. Доценко, И.В. Аксенова; проект МОН № 4.1196.2017/4.6, Н.А. Аксенов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. // J. Sulfur Chem. 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
2. Litvinov V.P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
3. Лутвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2123; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
4. Лутвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // ХГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
5. Лутвинов В.П. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
6. Bakhite E.A.-G. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2003. Vol. 178. P. 929. doi 10.1080/10426500390208820
7. Лутвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
8. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
9. Лутвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Химия тиенопиридинов и родственных систем. М.: Наука, 2006. С. 6.
10. El-Sayed H. A. // J. Iran. Chem. Soc. 2014. Vol. 11. N 1. P. 131. doi 10.1007/s13738-013-0283-8
11. Eurtivong C., Semenov V., Semenova M., Konyushkin L., Atamanenko O., Reynisson J., Kiselyov A. // Bioorg. Med. Chem. 2017. Vol. 25. N 2. P. 658. doi 10.1016/j.bmc.2016.11.041
12. Allais C., Grassot J.M., Rodriguez J., Constantieux T. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 21. P. 10829. doi 10.1021/cr500099b

13. Шаранин Ю.А., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Промоненков В.К., Литвинов В.П. // ЖОрХ. 1986. Т. 22. № 1. С. 223; Sharanin Yu.A., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Promonenkov V.K., Litvinov V.P. // J. Org. Chem. USSR. 1986. Vol. 22. N 1. P. 223.
14. Chen Z., Cirillo P.F., Disalvo D., Liu W., Marshall D.R., Wu L., Young E.R.R. Pat. WO2005056562 (2005).
15. Cywin C.L., Chen Z., Emeigh J., Fleck R.W., Hao M., Hickey E., Liu W., Marshall D.R., Morwick T., Nemoto P., Sorcek R.J., Sun S., Wu J. Pat. WO2003103661 (2003).
16. Liu W., Hickey E.R., Cywin C.L., Fleck R.W., Spero D.M., Morwick T.M., Proudfoot J.R. Pat. WO2005035537 (2005).
17. Obydenov K.L., Klimareva E.L., Kosterina M.F., Slepukhin P.A., Morzherin Yu.Yu. // Tetrahedron Lett. 2013. Vol. 54. N 36. P. 4876. doi 10.1016/j.tetlet.2013.06.127
18. Костерина М.Ф., Моржерин Ю.Ю., Крамаренко О.А., Берсенева В.С., Матерн А.И., Ткачев А.В., Бакулев В.А. // ЖОрХ. 2004. Т. 40. № 6. С. 904; Kosterina M.F., Morzherin Yu.Yu., Kramarenko O.A., Berseneva V.S., Matern A.I., Tkachev A.V., Bakulev V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 6. P. 866. doi 10.1023/B:RUJO.0000044550.62124.94
19. Обыденнов К.Л., Костерина М.Ф., Климарева Е.Л., Бакулев В.А., Моржерин Ю.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 5. С. 991; Obydenov K.L., Kosterina M.F., Klimareva E.L., Bakulev V.A., Morzherin Yu.Yu. // Russ. Chem. Bull. 2011. Vol. 60. N 5. P. 1016. doi 10.1007/s11172-011-0159-y
20. Berseneva V.S., Tkachev A.V., Morzherin Yu.Yu., Dehaen W., Luyten I., Toppet S., Bakulev V.A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1998. P. 2133. doi 10.1039/A803543A
21. Моржерин Ю.Ю., Костерина М.Ф., Берсенева В.С., Дехаен В., Бакулев В.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 7. С. 1194; Morzherin Yu.Yu., Kosterina M.F., Berseneva V.S., Dehaen W., Bakulev V.A. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 7. P. 1292. doi 10.1023/A:1020912932335
22. Костерина М.Ф., Моржерин Ю.Ю., Ткачев А.В., Рыбалова Т.В., Гатилов Ю.В., Бакулев В.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 4. С. 604; Kosterina M.F., Morzherin Yu.Yu., Tkachev A.V., Rybalova T.V., Gatilov Yu.V., Bakulev V.A. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 4. P. 653. doi 10.1023/A:1015868201847
23. Костерина М.Ф., Рыбалова Т.В., Гатилов Ю.В., Моржерин Ю.Ю. // ХГС. 2009. № 4. С. 541; Kosterina M.F., Rybalova T.V., Gatilov Yu.V., Morzherin Yu.Yu. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 4. P. 422. doi 10.1007/s10593-009-0291-x
24. Волкова К.А., Нахманович А.С., Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Ларина Л.И., Шулунова А.М., Амосова С.В. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 5. С. 770; Volkova K.A., Nakhmanovich A.S., Elokhina V.N., Yaroshenko T.I., Larina L.I., Shulunova A.M., Amosova S.V. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 5. P. 768. doi 10.1134/S1070428007050211
25. Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Лопырев В.А. // ХГС. 2002. № 9. С. 1293; Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Lopyrev V.A. // Chem. Heterocycl. Compds. 2002. Vol. 38. N 9. P. 1134. doi 10.1023/A:1021273702933
26. Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Lopyrev V.A. // Arkivoc. 2003. Vol. 2003. N 13. P. 191.
27. Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 1. С. 142; Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 1. P. 148. doi 10.1134/S1070428007010198
28. Левашов А.С., Бурый Д.С., Коншин В.В., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 7. С. 1200; Levashov A.S., Buryi D.S., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 7. P. 1627. doi 10.1134/S1070363217070295
29. Levashov A.S., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Konshin V.V. // New J. Chem. 2017. Vol. 41. P. 8297. doi 10.1039/c7nj01376k
30. Levashov A.S., Buryi D.S. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 47. P. 4476. doi 10.1016/j.tetlet.2017.10.035
31. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Monatsh. Chem. 2008. Vol. 139. P. 271. doi 10.1007/s00706-007-0784-1
32. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 8. С. 1432; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. P. 1556. doi 10.1023/A:1020939712830
33. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. № 9. С. 1397; Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. P. 1301. doi 10.1007/s10593-013-1379-x
34. Доценко В.В., Чигорина Е.А., Папаянина Е.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // Макрогетероциклы. 2015. Т. 8. С. 310; Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Papayanina E.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Macroheterocycles. 2015. Vol. 8. P. 310. doi 10.6060/mhc150870d
35. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
36. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А. // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 4. С. 599; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S., Frolov K.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 4. P. 682. doi 10.1134/S1070363218040114

37. Bagley M.C., Glover C., Merritt E.A. // *Synlett*. 2007. No. 16. P. 2459. doi 10.1055/s-2007-986674
38. Шацаускас А.Л., Абрамов А.А., Сайбулина Э.Р., Паламарчук И.В., Кулаков И.В., Фисюк А.С. // ХГС. 2017. Т. 53. № 2. С. 186; Shatsauskas A.L., Abramov A.A., Saibulina E.R., Palamarchuk I.V., Kulakov I.V., Fisyuk A.S. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. N 2. P. 186. doi 10.1007/s10593-017-2038-4
39. Alberola A., Calvo L.A., Ortega A.G., Sañudo Ruiz M.C., Yustos P., Granda S.G., García-Rodríguez E. // *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64. N 26. P. 9493. doi 10.1021/jo991121o
40. Краузе А.А., Бомика З.А., Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Пелчер Ю.Э., Дубур Г.Я., Шаранин Ю.А., Промоненков В.К. // ХГС. 1981. № 3. С. 377; Krauze A.A., Bomika Z.A., Shestopalov A.M., Rodinovskaya L.A., Pelcher Yu.E., Dubur G.Ya., Sharanin Yu.A., Promonenkov V.K. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1981. Vol. 17. N 3. P. 279. doi 10.1007/BF00505994
41. Краузе А.А., Бомика З.А., Пелчер Ю.Э., Мажейка И.Б., Дубур Г.Я. // ХГС. 1982. № 4. С. 508; Krauze A.A., Bomika Z.A., Pelcher Yu.É., Mazheika I.B., Dubur G.Ya. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1982. Vol. 18. N 4. P. 385. doi 10.1007/BF00503559
42. Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А. // ЖОрХ. 1984. Т. 20. № 9. С. 1991; Shestopalov A.M., Sharanin Yu.A. // *J. Org. Chem. USSR*. 1984. Vol. 20. N 9.

Synthesis of 4,6-Disubstituted 2-Thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile by the Reaction of Acetylenic Ketones with Cyanoacetamide

D. S. Buryi^a, V. V. Dotsenko^{a, c, *}, A. S. Levashov^a, D. Yu. Lukina^a, V. D. Strelkov^a,
N. A. Aksenov^a, I. V. Aksenova^b, and E. E. Netreba^c

^a *Kuban State University, ul. Stavropol'skaya 149, Krasnodar, 350040, Russia*
*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

^b *North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia*

^c *V.I. Vernadsky Taurida Academy, Crimean Federal University, Simferopol, Russia*

Received December 28, 2018; revised December 28, 2018; accepted January 14, 2019

The reaction of acetylenic ketones with cyanothioacetamide in the presence of morpholine yields 4,6-disubstituted 2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles. Structure of the obtained compounds was proved using 2D NMR spectroscopy, as well as transformations into 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide derivatives.

Keywords: acetylenic ketones, cyanothioacetamide, Bollman–Ratz reaction, Thorp–Ziegler reaction, thieno[2,3-*b*]pyridines