

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТОКСИМЕТИЛЕНМАЛОНАТА С ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДОМ В ПРИСУТСТВИИ ТРИЭТИЛАМИНА: ОБРАЗОВАНИЕ 1,5-ДИАМИНО-2,4-ДИЦИАНО-5-ТИОКСОПЕНТА-1,3-ДИЕН-1-ТИОЛАТА И НЕОЖИДАННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ

© 2020 г. В. В. Доценко<sup>a,b,\*</sup>, С. Г. Кривоколыско<sup>a</sup>, Е. А. Чигорина<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

<sup>b</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

<sup>c</sup> Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, 107076 Россия

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Поступило в Редакцию 12 ноября 2019 г.

После доработки 12 ноября 2019 г.

Принято к печати 14 ноября 2019 г.

Взаимодействие цианотиоацетамида с этоксиметиленмалоновым эфиром и триэтиламином в этаноле при нагревании протекает неселективно и ведет к образованию смеси 1,5-диамино-2,4-дициано-5-тиоксопента-1,3-диен-1-тиолата триэтиламмония и 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1*H*-пиридин-2-тиолата триэтиламмония с преобладанием последнего. Продукт реакции при обработке первичными аминами и 37%-ным формалином в кипящем водном спирте дает только производные 4-(1,3,5-тиадиазинан-2-илиден)-2-(3,4-дигидро-2*H*-1,3,5-тиадиазин-6-ил)пент-2-ендинитрила вместо ожидаемых производных пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. 6-Оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1*H*-пиридин-2-тиолат триэтиламмония в данных условиях в реакцию не вступает.

**Ключевые слова:** цианотиоацетамид, диэтилэтоксиметиленмалонат, аминометилирование, реакция Манниха, 1,3,5-тиадиазины

**DOI:** 10.31857/S0044460X20040058

Реакция Манниха является эффективным инструментом построения связей C–C–N и X–C–N (где X = гетероатом N, O, S, Se, P и др.) и в связи с этим весьма часто используется для конструирования самых разнообразных гетероциклических систем (основные обзорные работы по различным модификациям реакции Манниха см. [1–13]). 1,3,5-Тиадиазины являются одним из важных классов гетероциклических соединений, синтез которых успешно реализуется на основе подходов, базирующихся на аминометилировании по Манниху [1–5, 14–16]. 1,3,5-Тиадиазины также представляют

интерес в связи с широким спектром биологической активности и практически важных свойств [4, 5, 16, 17]; в числе наиболее важных представителей данного класса стоит упомянуть фунгицид дазомет **1** (Dazomet) [18, 19], высокоэффективный инсектицид бупрофезин **2** (Buprofezin) [17], противогрибковый препарат сульбентин (дибензтион) **3** [20] (схема 1). Тиадиазин **4** (NIP-200) является активатором 7α-холестерин-гидроксилазы с сильным гипогликемическим и антиатерогенным действием [21], а соединения **5** обнаруживают инсектицидное и нейроблокирующее действие [22]. Пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины общей формулы **6** являются эффективными ингибиторами реплика-

Схема 1.

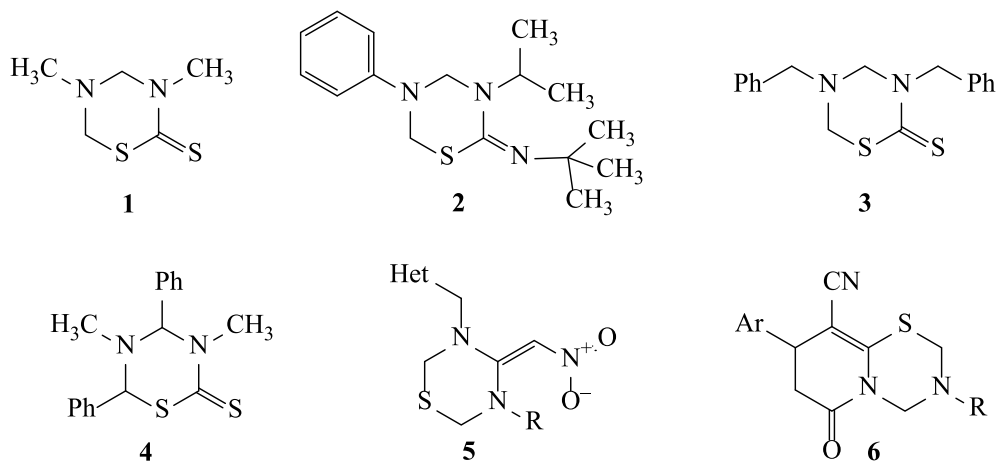
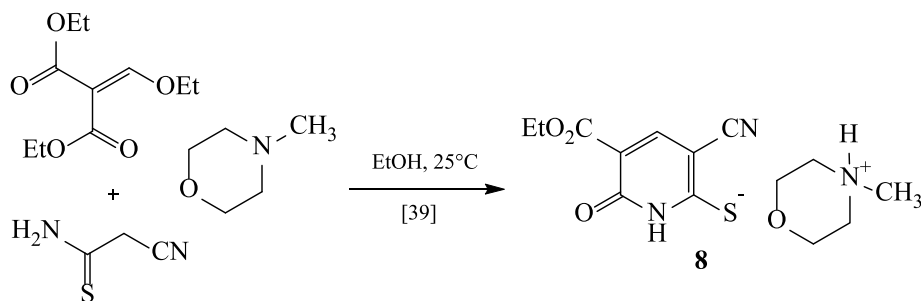


Схема 2.



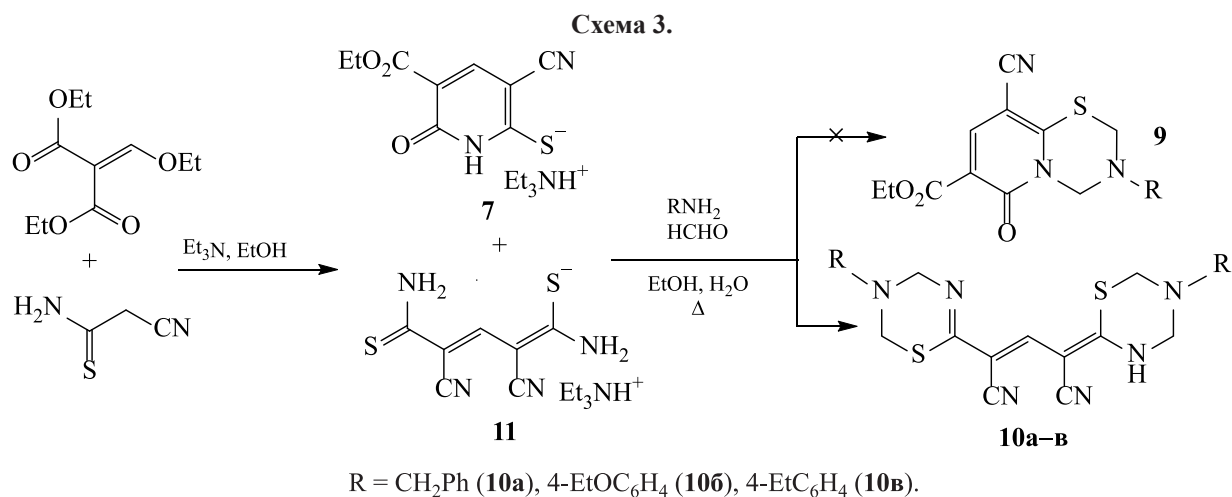
ции клещевых флавивирусов [23], обладают противовоспалительной активностью [24] при отсутствии токсических эффектов [25, 26], анальгетическим [27], аналептическим и антидепрессантным действием [28].

В связи с интересом к получению конденсированных производных пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина в условиях аминотетирования 2-меркапто(тиоксо)пиридинов [29–37] мы решили изучить поведение новых циклических производных цианотиоацетамида в реакции Манниха с первичными аминами и формальдегидом. Выбор был остановлен на 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1*H*-пиридин-2-тиолате триэтиламиния **7**. Синтез *N*-метилморфолинового аналога **8** этой соли в аналитически чистом виде, но с умеренным выходом (52%), был описан в работе [38] (схема 2).

Благодаря наличию нуклеофильных центров (эндоциклического атома азота и атома серы), тиолаты **7** и **8** представляются перспективными субстратами для проведения аминотетирования с выходом на производные пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина с потенциальной биологической актив-

ностью [4, 5]. Природа катиона триалкиламмония в реакциях аминотетирования, как правило, не влияет существенным образом на выходы и направление процесса [5], поэтому с целью увеличения выхода исходного тиолата мы решили заменить *N*-метилморфолин на более основный триэтиламин [39].

Для получения тиолата **7** цианотиоацетамид вводили в реакцию с этоксиметиленмалоновым эфиром в присутствии 1.5-кратного избытка Et<sub>3</sub>N при медленном нагревании реакционной смеси до температуры кипения. Продукт реакции без дополнительной очистки вводился в реакцию с первичными аминами и избытком 37%-ного формалина, при этом продукты аминотетирования кристаллизовались из кипящего раствора в ходе реакции. К нашему удивлению, в ИК спектрах синтезированных соединений с предполагаемой структурой пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов **9** отсутствовали полосы валентных колебаний сложноэфирной C=O группы и присутствовали полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям N–H связи ( $\nu \sim 3350\text{--}3400\text{ см}^{-1}$ ).

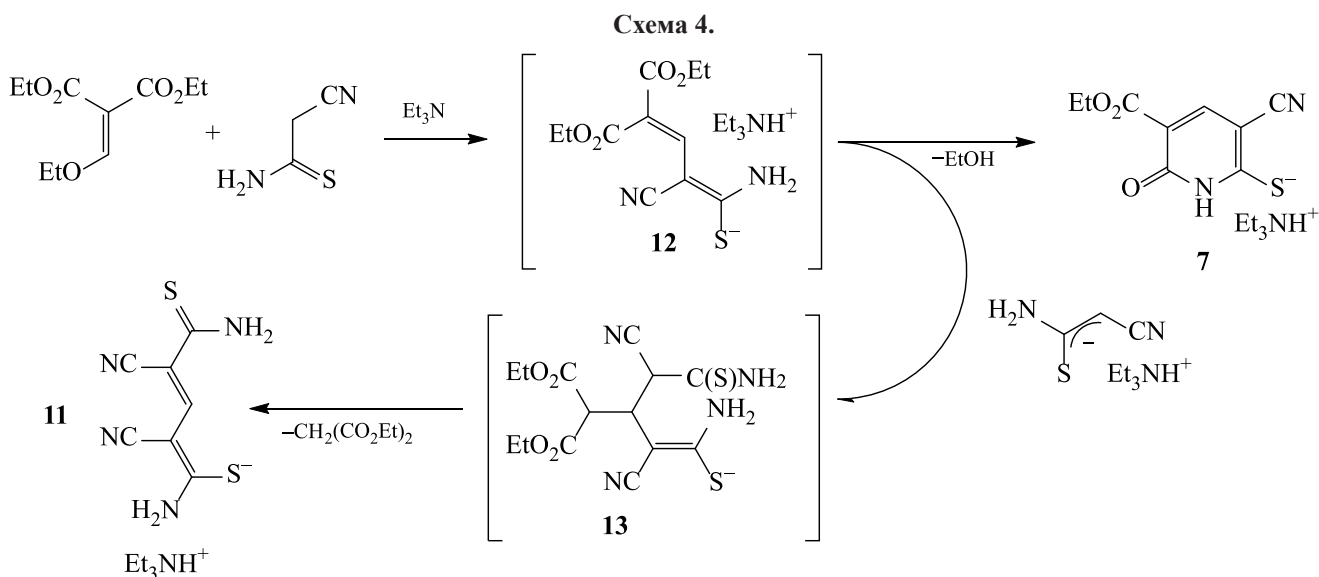


В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений присутствуют уширенный синглет протона NH в области слабого поля (11.86–12.06 м. д.), два набора сигналов протонов от первичных аминов и четыре неэквивалентных сигнала протонов X–CH<sub>2</sub>–N в характерной области (4.5–6.0 м. д.), а также узкий синглет протона при 7.63–7.85 м. д. При этом характерные сигналы протонов этокси-карбонильной группы в спектре отсутствовали. Анализ спектральных данных, результатов элементного анализа, а также данных ВЭЖХ-МС позволил приписать полученным продуктам строение 4-(1,3,5-тиадиазинан-2-илиден)-2-(3,4-дигидро-2H-1,3,5-тиадиазин-6-ил)пент-2-ендинитрилов **10** (схема 3). Детальный анализ спектральных данных исходного тиолата **7** выявил, что в отличие от тиолата **8**, полученного по известному методу [38], синтезированный нами образец представляет собой смесь 1,5-диамино-2,4-дициано-5-тиоксопента-1,3-диен-1-тиолата триэтиламмония **11** (минорный продукт) и 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1H-пиридин-2-тиолата триэтиламмония **7** (основной продукт) (схема 3).

Образование соединения **11** можно объяснить механизмом, представленным на схеме 4. Предположительно, первоначально имеет место реакция винильного нуклеофильного замещения S<sub>N</sub>Vin [40–42] с формированием интермедиата – активированного диена **12**. Образование подобных ациклических продуктов конденсации в S<sub>N</sub>Vin реакциях замещенных виниловых эфиров с метиленактивными соединениями хорошо известно и за-

документировано в литературе [43–47]. Основным путем трансформации интермедиата **12** является внутримолекулярная 6-экзо-триг-циклизация с образованием пиридин-2-тиолата **7**. Альтернативный путь, ведущий к минорному продукту **11**, предполагает атаку анионом цианотиацетамида по активированной кратной связи интермедиата **12**. Последующий распад образовавшегося аддукта Михаэля **13** сопровождается элиминированием малонового эфира и ведет к пентадиен-1-тиолату **11**. Реализация подобного направления реакции наблюдалась ранее при взаимодействии цианоацетанилидов с этоксиметиленмалонатом [47].

Дальнейшее исследование взаимодействия цианотиацетамида с этоксиметиленмалоновым эфиром в присутствии триэтиламина и N-метилморфолина в различных условиях позволило установить следующее. В случае использования N-метилморфолина в условиях, описанных ранее [38], соединения типа пентадientiолатов **11** не были выделены. Образованию соединения **11** способствует замена N-метилморфолина на триэтиламин с кратковременным нагреванием смеси. Содержание продукта **11** в смеси в целом невелико и не превышает 10–15 мол% (по данным ЯМР <sup>1</sup>H). Аналитически чистый 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1H-пиридин-2-тиолат триэтиламмония **7** может быть получен при проведении реакции в ацетоне при комнатной температуре. Более длительное нагревание не способствует образованию соединения **11**, не дает увеличения выходов тиолатов **7** или **8**, но приводит к заметному осмоле-



нию реакционной смеси, возможно вследствие дальнейшей внутримолекулярной циклизации соединений типа **11** или **13**, или же самоконденсации цианотиоацетамида, которая может иметь место в основной среде [48, 49].

Вопреки ожиданиям, ни чистый тиолат **7**, ни тиолат **8** в реакцию Манниха в указанных условиях не вступают, в ходе синтеза наблюдалось заметное осмоление реакционной массы. Данные ТСХ и ЯМР смолистого остатка после удаления растворителя показывают наличие исходного тиолата, наряду со сложной смесью продуктов взаимодействия аминов, НСНО и растворителя. По нашему мнению, это можно объяснить пониженной N/S-нуклеофильностью тиолатов **7** и **8**, обусловленной наличием двух сильных электроноакцепторных групп (CN, COOEt) в пиридиновом кольце.

Таким образом, нам не удалось осуществить синтез новых пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов реакцией 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1*H*-пиридин-2-тиолата триэтиламмония с формалином и первичными аминами. Вместо этого неожиданно были выделены ранее неописанные 4-(1,3,5-тиадиазинан-2-илиден)-2-(3,4-дигидро-2*H*-1,3,5-тиадиазин-6-ил)пент-2-ендинитрилы – продукты аминотетирования побочного продукта реакции, 1,5-диамино-2,4-дициано-5-тиоксопента-1,3-диен-1-тиолата триэтиламмония, образование которого также было зафиксировано впервые. Предложен вероятный механизм образо-

вания соединения 1,5-диамино-2,4-дициано-5-тиоксопента-1,3-диен-1-тиолата триэтиламмония.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на приборе Bruker DPX-400 (400 МГц) (**10а**, **11**) и Varian Gemini (200 МГц) (**10б**, **в**) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. ВЭЖХ-МС анализ проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SP D-10A UV-Vis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с PE SCIEX API 150EX масс-спектрометром, метод ионизации – ES-API. Элементный анализ проведен на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV 254, элюент ацетон–гексан, 1:1, проявитель – пары иода, УФ облучение.

Цианотиоацетамид был получен пропусанием сероводорода через раствор малонитрила в EtOH по известной методике [50]. Этоксиметиленмалоновый эфир является коммерчески доступным реагентом (Acros).

**Взаимодействие этоксиметиленмалонового эфира и цианотиоацетамида в присутствии триэтиламина при нагревании.** К смеси 10.0 мл (4.99 ммоль) этоксиметиленмалонового эфира, 4.99 г (4.99 ммоль) цианотиоацетамида в 30 мл EtOH при 20°C при перемешивании добавляли в один прием 10.4 мл (7.47 ммоль, 1.5 экв.) Et<sub>3</sub>N.

Полученный желтый раствор перемешивают 5 мин, при этом наблюдалось покраснение реакционной массы. Смесь при перемешивании постепенно (5–10 мин) доводили до кипения, затем оставляли охлаждаться. После остывания раствора происходила кристаллизация продукта во всем объеме реакционной массы. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH и ацетоном, затем петролейным эфиром. Получали 10.07 г кирпично-красного мелкокристаллического порошка. По данным ЯМР, продукт представляет собой смесь ~90 мол% 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1*H*-пиридин-2-тиолат триэтиламмония **7** (выход ~56%) и ~10 мол% 1,5-диамино-2,4-дициано-5-тиоксопента-1,3-диен-1-тиолат триэтиламмония **11** (выход ~12.5%, в расчете на цианотиоацетамид). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300–3260 (N–H), 2220 с (CN), 1730 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: тиолат **7**, 1.16–1.28 м [12H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} + (\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ ], 3.10 к [6H,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ ,  $^3J = 7.3$  Гц], 4.09 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J = 7.0$  Гц), 7.82 с (1H,  $\text{H}^4$ , Py), 11.13 уш. с. (1H, NH); тиолат **11**, 8.05 уш. с и 8.18 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.48 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 9.31 уш. с и 9.60 уш. с [2H, C(S)NH $_2$ ]. Сигнал протонов NH $^+$  не наблюдается, очевидно, вследствие дейтерообмена.

**6-Оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1*H*-пиридин-2-тиолат триэтиламмония (7).** К раствору 2.80 г (2.78 ммоль) цианотиоацетамида и 5.6 мл (2.8 ммоль) этоксиметиленмалонового эфира в 15 мл ацетона по каплям при перемешивании добавляли 5.85 мл (4.2 ммоль, 1.5 экв.) триэтиламина. Смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч и оставляли на 72 ч. Осадок отмывали холодным ацетоном, затем петролейным эфиром. Выход 3.44 г (38%), темно-желтые кристаллы. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300–3260 (N–H), 2220 (C≡N), 1730 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.16 т [9H,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ ,  $^3J = 7.3$  Гц], 1.20 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J = 7.1$  Гц), 3.09 к [6H,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ ,  $^3J = 7.3$  Гц], 4.07 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J = 7.1$  Гц), 7.80 с (1H,  $\text{H}^4$ , Py), 8.83\* уш. с (1H, NH $^+$ ), 11.12 уш. с (1H, NH). \*Частично в дейтерообмене. Найдено, %: C 55.24; H 7.25; N 12.85.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $M$  325.43). Вычислено, %: C 55.36; H 7.12; N 12.91.

**4-(5-*R*-1,3,5-Тиадiazинан-2-илиден)-2-(3-*R*-3,4-дигидро-2*H*-1,3,5-тиадiazин-6-ил)пент-2-ен-**

**динитрилы (10а–в).** Смесь тиолатов **7** и **11** (1.00 г), полученную нагреванием цианотиоацетамида с этоксиметиленмалоновым эфиром в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$ , растворяли при нагревании в 10–12 мл 80%-ного EtOH. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр. Фильтрат добавляли к раствору первичного амина (3 ммоль), избытка (5.0 мл) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа, в 5 мл EtOH. Смесь кипятили при перемешивании 1–2 минуты, при этом происходило образование кристаллического осадка. Продукт отфильтровывали, промывали EtOH и сушили.

**4-(5-Бензил-1,3,5-тиадiazинан-2-илиден)-2-(3-бензил-3,4-дигидро-2*H*-1,3,5-тиадiazин-6-ил)пент-2-ендинитрил (10а).** Выход 0.18 г, желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3360 (N–H), 2217 (C≡N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.80 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3.93 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{NH}$ ), 4.73 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 4.75 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 5.45 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 7.26–7.38 м (10H, Ph), 7.84 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 11.85 уш. с (1H, NH). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 947.0 [ $2M + \text{H}$ ] $^+$ , 826.5 [ $2M + \text{H} - \text{PhCH}_2\text{N}=\text{CH}_2$ ] $^+$ , 473.5 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 354.5 [ $M - \text{PhCH}_2\text{N}=\text{CH}_2 + \text{H}$ ] $^+$ , 235.1 [ $M - 2\text{PhCH}_2\text{N}=\text{CH}_2 + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 63.64; H 5.22; N 17.72.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}_2$  ( $M = 472.63$ ). Вычислено, %: C 63.53; H 5.12; N 17.78.

**4-[5-(4-Этоксифенил)-1,3,5-тиадiazинан-2-илиден]-2-[3-(4-этоксифенил)-3,4-дигидро-2*H*-1,3,5-тиадiazин-6-ил]пент-2-ендинитрил (10б).** Выход 0.09 г, ярко-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3345 (N–H), 2216 (C≡N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.30–1.38 м (6H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.88–4.00 м (4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.08 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{NH}$ ), 5.17 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 5.20 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 5.99 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 6.75 д (2H, H-Ar,  $^3J = 8.8$  Гц), 6.78 д (2H, H-Ar,  $^3J = 8.8$  Гц), 6.90 д (2H, H-Ar,  $^3J = 8.8$  Гц), 7.03 д (2H, H-Ar,  $^3J = 8.8$  Гц), 7.63 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 12.04 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 60.84; H 5.42; N 15.75.  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  ( $M = 532.68$ ). Вычислено, %: C 60.88; H 5.30; N 15.78.

**4-[5-(4-Этилфенил)-1,3,5-тиадiazинан-2-илиден]-2-[3-(4-этилфенил)-3,4-дигидро-2*H*-1,3,5-тиадiazин-6-ил]пент-2-ендинитрил (10в).** Выход 0.12 г, темно-желтый мелкокристаллический порошок.

ский порошок. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3365 (N–H), 2220 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.13–1.22 м (6H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.49–2.56 м (4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.14 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{NH}$ ), 5.25–5.26 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 6.05 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 6.91 д (2H, H-Ar,  $^3J = 8.5$  Гц), 7.04–7.11 м (6H, H-Ar), 7.61 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 12.06 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 64.74; H 5.72; N 16.75.  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}_2$  (M = 500.68). Вычислено, %: C 64.77; H 5.64; N 16.79.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект МОН № 0795-2020-0010, В.В. Доценко).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахметова В.Р., Надьргулова Г.Р., Ниатишина З.Т., Джемилев У.М. // ХГС. 2009. № 10. С. 1443; Akhmetova V.R., Nadyrgulova G.R., Niatshina Z.T., Dzhemilev U.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 10. P. 1155. doi 10.1007/s10593-010-0403-7
2. Ахметова В.Р., Рахимова Е.Б. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 12. С. 1727; Akhmetova V.R., Rakhimova E.B. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1711. doi 10.1134/S107042801412001X
3. Akhmetova V.R., Rakhimova E.B., Galimzyanova N.F., Ibragimov A.G. In: Bioactive heterocycles: synthesis and biological evaluation. Hauppauge: Nova Science Pub., 2012. Ch. 5. P. 98.
4. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2015. Т. 51. № 2. С. 109; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 2. P. 109. doi 10.1007/s10593-015-1668-7
5. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
6. Arend M., Westermann B., Risch N. // Angew. Chem. Int. Ed. 1998. Vol. 37. N 8. P. 1044. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19980504)37:8<1044::AID-ANIE1044>3.0.CO;2-E
7. Subramaniapillai S. G. // J. Chem. Sci. 2013. Vol. 125. N 3. P. 467. doi 10.1007/s12039-013-0405-y
8. Bur S.K., Martin S.F. // Tetrahedron. 2001. Vol. 57. N 16. P. 3221. doi 10.1016/S0040-4020(01)00035-7
9. Tramontini M. // Synthesis. 1973. N 12. P. 703. doi 10.1055/s-1973-22294
10. Tramontini M., Angiolini L. // Tetrahedron. 1990. Vol. 46. N 6. P. 1791. doi 10.1016/S0040-4020(01)89752-0
11. Roselló M.S., del Pozo C., Fustero S. // Synthesis. 2016. Vol. 48. N 16. P. 2553. doi 10.1055/s-0035-1561650
12. Karimi B., Enders D., Jafari E. // Synthesis. 2013. Vol. 45. N 20. P. 2769. doi 10.1055/s-0033-1339479
13. Roman G. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 89. P. 743. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.076
14. Bermello J.C., Piñeiro R.P., Fidalgo L.M., Cabrera H.R., Navarro M.S. // The Open Med. Chem. J. 2011. Vol. 5. P. 51. doi 10.2174/1874104501105010051
15. Rodríguez H., Suárez M., Albericio F. // Molecules. 2012. Vol. 17. N 7. P. 7612. doi 10.3390/molecules17077612
16. Shobana N., Farid P. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Oxford: Elsevier, 2008. Vol. 9. P. 457. doi 10.1016/B978-008044992-0.00809-9
17. Kanno H. // Pure Appl. Chem. 1987. Vol. 59. N 8. P. 1027. doi 10.1351/pac198759081027
18. Fu C.H., Hu B.Y., Chang T.T., Hsueh K.L., Hsu W.T. // Pest Manag. Sci. 2012. Vol. 68. N 7. P. 959. doi 10.1002/ps.3303
19. Barnard A.J., Hornby D. // J. Agric. Sci. 1982. Vol. 98. N 1. P. 7. doi 10.1017/S0021859600041046
20. Hänel H., Raether W., Dittmar W. // Ann. New York Acad. Sci. 1988, Vol. 544. P. 329. doi 10.1111/j.1749-6632.1988.tb40417.x
21. Sakashita M., Toyoda K., Kitahara M., Tsuruzoe N., Nakayama S., Oguchi K. // Jpn. J. Pharmacol. 1993. Vol. 62. N 1. P. 87. doi 10.1254/jjp.62.87
22. Kagabu S., Murata N., Hibino R., Hanzawa M., Nishimura K. // J. Pestic. Sci. 2005. Vol. 30. N 2. P. 111. doi 10.1584/jpestics.30.111
23. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Yu.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. // ACS Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 4. N 9. P. 869. doi 10.1021/ml400226s

24. Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Хим.-фарм. ж. 2017. Т. 51. № 8. С. 16. doi 10.30906/0023-1134-2017-51-8-16-19; Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Pharm. Chem. J. 2017. Vol. 51. N 8. P. 648. doi 10.1007/s11094-017-1669-1
25. Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Экспер. клин. фармакол. 2018. Т. 81. № 10. С. 20. doi 10.30906/0869-2092-2018-81-10-20-23; Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Res. Result: Pharmacol. Clin. Pharmacol. 2018. N 4 (2). P. 77. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28305
26. Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Современ. медицина: акт. вопр. 2016. № 7 (49). С. 60.
27. Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Ярошевская О.Г., Деменко А.В., Девдера А.В., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Науч. вестн. Белгород. гос. унив. Сер. Медицина Фармация. № 5 (226). Вып. 33. С. 135.
28. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Бюлл. Сиб. мед. 2019. Т. 18. № 3. С. 21. doi 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
29. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Monatsh. Chem. 2008. Vol. 139. N 3. P. 271. doi 10.1007/s00706-007-0784-1
30. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Monatsh. Chem. 2008. Vol. 139, N 6. P. 657. doi 10.1007/s00706-007-0809-9
31. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2009. № 7. С. 1436; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2009. Vol. 58. N 7. P. 1479. doi 10.1007/s11172-009-0199-8
32. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 1. С. 129; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2012. Vol. 61. N 1. P. 131. doi 10.1007/s11172-012-0018-5
33. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 7. С. 1197; Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 7. P. 1117. doi 10.1007/s10593-012-1109-9
34. Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papaianina O.S., Suikov S.Yu., Krivokolysko S.G. // ACS Comb. Sci. 2014. Vol. 16. N 10. P. 543. doi 10.1021/co5000807
35. Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Papaianina E.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Macroheterocycles. 2015. Vol. 8. N 3. P. 310. doi 10.6060/mhc150870d
36. Чигорина Е.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Головешкин А.С., Бушмаринов И.С., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 9. С. 2260; Chigorina E.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Goloveshkin A.S., Bushmarinov I.S., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2016. Vol. 65. N 9. P. 2260. doi 10.1007/s11172-016-1576-8
37. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И.С. // ХГС. 2016. Т. 52. № 2. С. 116-127; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Pekhtereva T.M., Suikov S.Yu., Papaianina E.S., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 2. P. 116. doi 10.1007/s10593-016-1843-5
38. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 1. С. 196; Yakunin Ya.Yu., Dyachenko V.D., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 1999. Vol. 48. N 1. P. 195. doi 10.1007/BF02494427
39. Rayer A.V., Sumon K.Z., Jaffari L., Henni A. // J. Chem. Eng. Data. 2014. Vol. 59. N 11. P. 3805. doi 10.1021/je500680q
40. Кудякова Ю.С., Бажин Д.Н., Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // Усп. хим. 2014. Т. 83. № 2. С. 120; Kudyakova Y.S., Bazhin D.N., Goryaeva M.V., Burgart Y.V., Saloutin V.I. // Russ. Chem. Rev. 2014. Vol. 83. N 2. P. 120. doi 10.1070/RC2014v083n02ABEH004388
41. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. № 6. С. 807; Dyachenko V.D., Tkachiov R.P. // Russ. J. Org. Chem. 2003. Vol. 39. N 6. P. 757. doi 10.1023/B:RUJO.0000003153.20325.22
42. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // ЖОрХ. 2006. Т. 42. № 2. С. 167; Dyachenko V.D., Tkachiov R.P. // Russ. J. Org. Chem. 2006. Vol. 42. N 2. P. 149. doi 10.1134/S1070428002120011
43. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. № 8. С. 1245; Dyachenko V.D., Tkachiov R.P. //

- Russ. J. Org. Chem. 2003. Vol. 39. N 8. P. 1174. doi 10.1023/B:RUJO.0000010189.83376.ca
44. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., Чернега А.Н. // ХГС. 2005. № 4. С. 589; Dyachenko V.D., Tkachev R.P., Chernega A.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2005. Vol. 41. N 4. P. 503. doi 10.1007/s10593-005-0179-3
45. Schmidt H.W., Junek H. // Monatsh. Chem. 1977. Vol. 108. N 4. P. 859. doi 10.1007/BF00898055
46. Ткачев Р.П., Битюкова О.С., Дяченко В.Д., Ткачева В.П., Дяченко А.Д. // ЖОХ. 2007. Т. 77. № 1. С. 125; Tkachev R.P., Bityukova O.S., Dyachenko V.D., Tkacheva V.P., Dyachenko A.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2007. Vol. 77. N 1. P. 116. doi 10.1134/S1070363207010161
47. Tkachova V.P., Gorobets N.Y., Tkachov R.P., Dyachenko O.D., Rusanov E.B., Dyachenko V.D. // Arkivoc. 2010. Vol. 11. P. 254. doi 10.3998/ark.5550190.0011.b21
48. Fahmy S.M., Mohareb R.M. // Tetrahedron. 1986. Vol. 42. N 2. P. 687. doi 10.1016/S0040-4020(01)87471-8
49. Mohareb R.M., Fahmy S.M. // Z. Naturforsch. (B). 1986. Vol. 41. N 1. P. 105. doi 10.1515/znb-1986-0122
50. 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

## Reaction of Ethoxymethylenemalonate with Cyanothioacetamide in the Presence of Triethylamine: Formation of 1,5-Diamino-2,4-dicyano-5-thioxopenta-1,3-diene-1-thiolate and Unexpected Aminomethylation Result

V. V. Dotsenko<sup>a,b,\*</sup>, S. G. Krivokolysko<sup>a</sup>, and E. A. Chigorina<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

<sup>b</sup> North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

<sup>c</sup> Institute of Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances of National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, 107076 Russia

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Received November 12, 2019; revised November 12, 2019; accepted November 14, 2019

The reaction of cyanothioacetamide with ethoxymethylenemalonate and triethylamine in ethanol when heated is non-selective and leads to the formation of a mixture of triethylammonium 1,5-diamino-2,4-dicyano-5-thioxopenta-1,3-diene-1-thiolate and triethylammonium 6-oxo-3-cyano-5-ethoxycarbonyl-1H-pyridin-2-thiolate with a predominance of the latter. The reaction product when treated with primary amines and 37% formalin in boiling aqueous alcohol gives only 4-(1,3,5-thiadiazinan-2-ylidene)-2-(3,4-dihydro-2H-1,3,5-thiadiazin-6-yl)pent-2-enedinitrile instead of the expected pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. Triethylammonium 6-oxo-3-cyano-5-ethoxycarbonyl-1H-pyridin-2-thiolate does not react under these conditions.

**Keywords:** cyanothioacetamide, diethyl ethoxymethylenemalonate, aminomethylation, Mannich reaction, 1,3,5-thiadiazines