

УДК 547.97+535.37

ПЕРЕГРУППИРОВКА В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРИДИНА

© 2019 г. Ф. Н. Нагиев*, А. М. Магеррамов, Х. А. Асадов, И. Г. Мамедов

Бакинский государственный университет, AZ1148, Азербайджан, г. Баку, ул. З. Халилова 23

**e-mail: farid.orgchemist@gmail.com*

Поступила в редакцию 25 июля 2018 г.

После доработки 4 августа 2018 г.

Принята к публикации 16 ноября 2018 г.

Реакцией присоединения по Михаэлю различных бензилиден- и тиофенилиденмалононитрилов с ацетоацетанилидом синтезированы соответствующие 1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилы. Было выявлено, что при взаимодействии полученных производных ацетилтетрагидропиридина с этилендиамином в кипящем метанольном растворе происходит перегруппировка с отщеплением ацетильной группы с образованием новых производных пиридина. Структуры синтезированных соединений доказаны методами ЯМР-спектроскопии и РСА.

Ключевые слова: бензилиденмалононитрилы, тиофенилиденмалононитрилы, ацетоацетанилид, этилендиамин, тетрагидропиридины.

DOI: 10.1134/S0514749219030212

Как известно, производные пиридина и его гидрированного аналога – пиперидина – играют важную роль в качестве соединений с высокой биологической активностью. Данные лекарственные препараты модулируют процессы иммунитета, применяются как противосудорожные, противомаларийные, противовирусные, цитостатик, антигено-токсические, противораковые средства [1]. В связи с увеличением числа бактериальных патогенов, устойчивых к многим лекарственным препаратам, в последнее время возросла потребность в синтезах новых средств, способных бороться с такими бактериями. Проведенные в последнее время исследования показали большую эффективность производных тетрагидропиридина в качестве антибактериальных и противотуберкулезных средств по сравнению с другими существующими аналогами (например, по сравнению с мусобacterium tuberculosis H37Rv или рифампицином) [2].

В литературе существуют различные методы синтеза полизамещенных пиридинов, которые проводятся в присутствии различных катализаторов основного характера в многокомпонентных системах [3–10]. Использование тиофенов и тиолов в этих реакциях позволяет синтезировать ценные

гетероциклические производные пиридина [11–14]. В трехкомпонентной реакции хальконов, аммиака и альдегидов и кетонов [15, 16] в условиях гомогенного и гетерогенного катализа можно синтезировать различные 2,4,6-триарил- и цианопроизводные пиридина.

Реакцией присоединения по Михаэлю различных бензилиден- и тиофенилиденмалононитрилов с ацетоацетанилидом нами по известной методике [3] были синтезированы соответствующие нитрилы 1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты. Дальнейшее взаимодействие полученных производных ацетилтетрагидропиридина с этилендиамином в кипящем метанольном растворе сопровождается перегруппировкой и отщеплением ацетильной группы с образованием новых производных пиридина (схема 1).

Вероятно, первоначальный полуаминальный продукт присоединения этилендиамина к ацетилпроизводному пиридина из-за неустойчивости отщепляет *N*-ацетилзамещенный этилендиамин в направлении формирования структуры (I), который способен существовать в енольной форме (II). Дальнейшее раскрытие енольной формы приводит

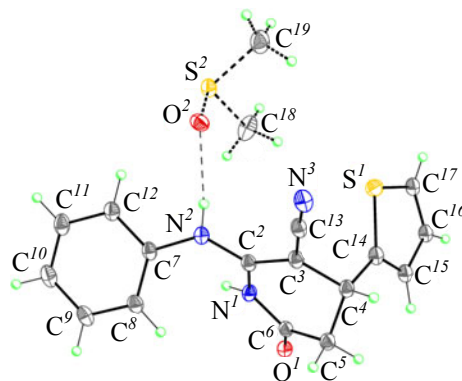
6-Оксо-4-фенил-2-(фениламино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (3а). Смесь 5-ацетил-2-амино-6-оксо-1,4-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила (1.7 ммоль) и этилендиамина (1.8 ммоль) в 40 мл метанола кипятят в течение 7 часов. После выпаривания растворителя и перекристаллизации полученных кристаллов из этилового спирта целевой продукт черного цвета выделяется с выходом 93.88% (0.46 г), т.пл. 202°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.69 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 11.7 Гц), 3.10 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 8.7 Гц), 3.94 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}}$ 5.7 Гц), 6.96–7.42 м (10H, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.86 с (1H, NH), 10.22 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 37.69 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 39.36 (CH_2), 70.05 (=C $_{\text{чт}}$), 119.54 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 120.30 (CN), 122.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.28 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.65 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.42 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 141.01 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.07 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 149.52 (=C $_{\text{чт}}$), 170.15 (N=C=O). Найдено, %: С 74.68; Н 5.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 74.74; Н 5.19.

По аналогичной методике были синтезированы соединения **3b–3g**, в виде белых кристаллов.

6-Оксо-2-(фениламино)-4-(*p*-толил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (3b). Выход 80.27% (0.42 г), т.пл. 177°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.33 с (3H, CH_3), 2.63 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 12 Гц), 2.99 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 9.3 Гц), 3.84 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}}$ 5.4 Гц), 6.94–7.29 м (9H, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.71 с (1H, NH), 10.07 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.19 (CH_3), 37.51 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 39.42 (CH_2), 69.79 (=C $_{\text{чт}}$), 119.68 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 120.00 (CN), 122.14 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.07 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.18 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.68 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.69 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.94 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 140.87 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 149.30 (=C $_{\text{чт}}$), 169.78 (N=C=O). Найдено, %: С 75.19; Н 5.56. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 75.25; Н 5.61.

4-(4-Фторфенил)-6-оксо-2-(фениламино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (3c). Выход 90.38% (0.47 г), т.пл. 194°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.65 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 10.8 Гц), 3.03 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 9.6 Гц), 3.93 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}}$ 5.7 Гц), 6.93–7.34 м (9H, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.81 с (1H, NH), 10.18 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 36.86 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 39.35 (CH_2), 69.75 (=C $_{\text{чт}}$), 115.81–116.10 м ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 119.63 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 120.13 (CN), 122.35 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.22–129.33 м ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.41 ($3\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.08–138.11 м ($\text{C}_{\text{аром}}$), 140.81 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 149.54 (=C $_{\text{чт}}$), 160.12–163.34 м (F– $\text{C}_{\text{аром}}$), 170.10 (N=C=O).

4-(4-Бромфенил)-6-оксо-2-(фениламино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (3d).



Геометрия молекулы 6-оксо-2-(фениламино)-4-(тиофен-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила (**3g**) в кристалле.

Выход 95% (0.59 г), т.пл. 212°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.65 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 11.4 Гц), 3.04 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 9.3 Гц), 3.93 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}}$ 6 Гц), 6.94–7.60 м (9H, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.85 с (1H, NH), 10.21 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 37.03 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 39.10 (CH_2), 69.26 (=C $_{\text{чт}}$), 119.65 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 120.10 (CN), 120.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 122.33 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.39 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.64 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.10 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 140.83 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 141.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 149.69 (=C $_{\text{чт}}$), 156.76 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.96 (N=C=O). Найдено, %: С 58.63; Н 3.75. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OBr}$. Вычислено, %: С 58.69; Н 3.80.

4-(3-Иодфенил)-6-оксо-2-(фениламино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (3e). Выход 76.06% (0.54 г), т.пл. 200°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.76 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 11.4 Гц), 3.05 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 9.3 Гц), 3.92 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}}$ 5.7 Гц), 6.94–7.71 м (9H, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.89 с (1H, NH), 10.23 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 36.98 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 39.04 (CH_2), 69.18 (=C $_{\text{чт}}$), 95.78 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 119.55 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 120.13 (CN), 122.31 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.88 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.41 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.98 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.44 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.45 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.42 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 149.76 (=C $_{\text{чт}}$), 169.94 (N=C=O). Найдено, %: С 51.99; Н 3.32. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OI}$. Вычислено, %: С 52.05; Н 3.37.

4-(2,6-Дихлорфенил)-6-оксо-2-(фениламино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (3f). Выход 84.44% (0.51 г), т.пл. 209°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.81 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 9.3 Гц), 3.06 д.д (1H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}}$ 6.7 Гц), 5.01 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}}$ 9.6 Гц), 6.92–7.53 м (8H, $8\text{H}_{\text{аром}}$), 8.62 с (1H, NH), 10.23 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 33.82 (CH_2), 34.60 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 68.95 (=C $_{\text{чт}}$), 118.83 (CN), 119.29 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 122.07 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.41 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.00 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.07 ($\text{CH}_{\text{аром}}$),

130.45 (CH_{аром}), 135.43 (2C_{аром}), 135.74 (C_{аром}), 141.20 (C_{аром}), 148.63 (=C_{чт.}), 169.33 (N-C=O). Найдено, %: С 60.27; Н 3.58. C₁₈H₁₃N₃OCl₂. Вычислено, %: С 60.33; Н 3.63.

6-Оксо-2-(фениламино)-4-(тиофен-2-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (3g). Выход 82.05% (0.41 г), т.пл. 207°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2.70 д.д (1H, CH₂, ³J_{H-H} 13.2 Гц), 3.16 д.д (1H, CH₂, ³J_{H-H} 9.6 Гц), 4.15 кв (1H, CH_{аром}, ³J_{H-H} 3 Гц), 6.96–7.43 м (8H, 5CH_{аром} + 3CH_{тиофенил}), 8.83 с (1H, NH), 10.20 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 33.67 (CH_{аром}), 39.63 (CH₂), 69.70 (=C_{чт.}), 119.86 (2CH_{аром}), 120.06 (CN), 122.52 (CH_{аром}), 124.73 (CH_{тиофен}), 125.29 (CH_{тиофен}), 127.66 (CH_{тиофен}), 129.38 (2CH_{аром}), 140.67 (C_{аром}), 146.34 (=C_{чт.}), 149.60 (C_{тиофен}), 169.85 (N-C=O). Найдено, %: С 65.03; Н 4.35. C₁₆H₁₃N₃SO. Вычислено, %: С 65.08; Н 4.41.

Все коммерчески доступные реагенты были закуплены от компаний Merck и Fluka и использовались без дальнейшей очистки. Температуры плавления измеряли на аппарате Stuart30. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометрах Bruker Avance 300 МГц (на частотах 300 и 75 МГц соответственно). Константы связи *J* были зарегистрированы в герцах (Гц). Рентгеноструктурное исследование проводилось на рентгеновском оборудовании Bruker APEX II. Для контроля за протеканием реакции использовали тонкослойную хроматографию (ТСХ) на алюминиевых пластинах силикагеля 60 F₂₅₄.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была поддержана грантом Бакинского государственного университета, 50/50.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel N.B., Sharma R.D. *Syn. Comm.* **2013**, *43*, 1250.
2. Aridos G., Amirthaganesan S., Kumar N.A., Kim J.T., Lim K.T., Kabilan S., Jeong Y.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6542.
3. Hammouda H.A., El-Reedy A.M., Hussain S.M. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1203.
4. Han Ch., Meng W., Liu H., Liu Ya., Tao J. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 8768.
5. Sarkar S., Das D.K., Khan A.T. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 53752.
6. Hadjebia M., Hashtroudib M.S., Bijanzadeh H.R., Balalaie S. *Helv. Chim. Acta.* **2011**, *94*, 382.
7. Liu Zh.-Q., Liu B.-K., Wu Q., Lin X.-F. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 9736.
8. Blümel M., Chauhan P., Hahn R., Raabe G., Enders D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6012.
9. Khaksar S., Yaghoobi M. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *142*, 41.
10. Mobinikhaledi A., Asadbegi S., Bodaghifard M.A. *Syn. Comm.* **2016**, *46*, 1605.
11. Das B., Ravikanth B., Kumar A.S., Kanth B.Sh. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1208.
12. Evdokimov N.M., Kireev A.S., Yakovenko A.A., Antipin M.Yu., Magedov I.V., Kornienko A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3443.
13. Gujar J.B., Chaudhari M.A., Kawade D.S., Shingare M.S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6939.
14. Alizadeh A., Firuzyar T., Mikaeili A. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 676.
15. Banerjee Ch.K., Umarye J.D., Kanjilal P.R. *Syn. Comm.* **2013**, *43*, 2208.
16. Khalili D. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1721.

Rearrangement in a Series of Acetyl Tetrahydropyridine Derivatives

F. N. Naghiyev*, A. M. Maharramov, Kh. A. Asadov, and I. G. Mamedov

Baku State University, AZ1148, Azerbaijan, Baku, ul. Z. Khalilov 23

**e-mail: farid.orgchemist@gmail.com*

Received July 25, 2018

Revised August 4, 2018

Accepted November 16, 2018

On the basis of the Michael addition reaction of various benzylidene and thiophenylidene malononitriles with acetoacetanilide, the corresponding 1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitriles are synthesized. It was found that the interaction of the obtained derivatives of acetyltetrahydropyridine with ethylenediamine in a boiling temperature of methanol leads to a rearrangement with the cleavage of the acetyl group with the formation of new pyridine derivatives. Structures of synthesized compounds were proved by NMR spectroscopy and XRD analysis.

Keywords: benzylidenemalononitriles, thiophenylidenemalononitriles, acetoacetanilide, ethylenediamine, tetrahydropyridines