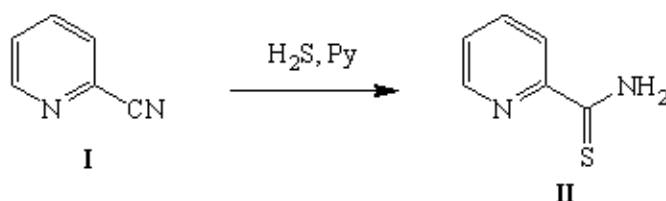


УДК 546.221.1; 547.826.1

ПРОСТИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ 2-ТІОКАРБАМОІЛПІРИДИНУ ТА ЙОГО АЛКІЛУВАННЯ

Тіоаміди добре відомі як будівельні блоки в тiazольних синтезах Ганча та інших гетероциклічних систем [1, 2]. Нещодавно для синтезу з 2-ціанопіридину (I) 2-тіокарбамоїлпіридину (II) було використано мікрохвильове випромінювання [3]. Джерелом сірководню при цьому був $(\text{NH}_4)_2\text{S}$, розчинником – метанол (130°C , 130W, 30 хв., вихід 98%). Не завжди в лабораторії є необхідне обладнання для проведення реакцій з використанням мікрохвильового випромінювання. Нами розроблено простий метод синтезу 2-тіокарбамоїлпіридину (II), використовуючи сірководень, отриманий гідролізом Al_2S_3 . Розчинником та каталізатором був піридин (схема 1).

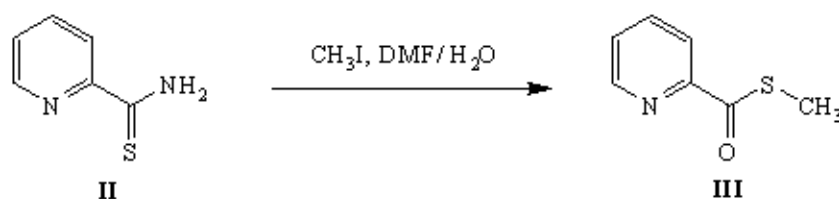
Схема 1



Вихід продукту, який не потребує очистки, майже не відрізнявся від мікрохвильового методу.

S-Алкилування сполуки (II) метиліодидом в DMF з подальшим гідролізом утвореної іміно-групи, призводить до одержання *S*-метильного естеру піридинтіокарбонної кислоти (III) [4] (схема 2).

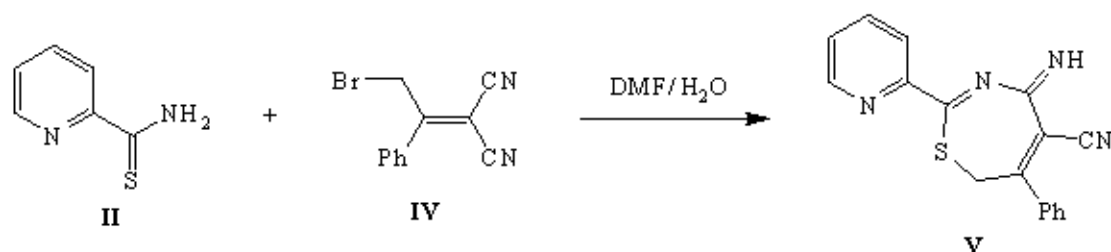
Схема 2



Алкилування за тих же умов 2-тіокарбамоїлпіридину (II) 1,1-дичіаноалілбромідом (IV) приводить до подальшої гетероциклізації з утворенням 2-піридинзаміщеного 4,7-дигідро[1,3]тіазепіну (V) (схема 3).

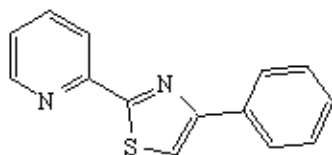
Будова сполук (II, III, V) доведена за допомогою ІЧ-, ЯМР ^1H - та мас-спектрометрії (експерим. частина).

Схема 3



В ЯМР ^1H спектрах сполук (II) та (V) C^3H сигнали протонів зміщені у слабке поле в порівнянні з тим же протоном речовини (III) (експерим. частина). Вірогідно це пояснюється утворенням ВМВЗ між цим протоном та атомами азоту замісників.

У мас-спектрах тіазепіну (V) спостерігається йон 239 (100.0) (експерим. частина). На нашу думку, під впливом електронного удару проходить звуження тіазепінового циклу до тiazольного, та утворюється більш стабільний 2-тіазолілпіридин (VI) (схема 4).



VI

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук реєстрували на приладі «Bruker-DPX 200», 200 МГц (ДМСО- d_6), внутрішній стандарт – ТМС. ІЧ спектри зняті на приладі ИКС-40 у вазеліновому маслі. Мас-спектри зареєстровані на приладі Varian1200L (70 eV) Температури топлення синтезованих сполук виміряні на блоці Кофлера. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю отриманих речовин здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюент – ацетон-гексан (3:5), проявник – УФ-опромінення та пари йоду.

2-Тіокарбамоїлпіридин (II).

До 20 г 2-ціанопіридину (0.192 моль) (I) додають 25 мл висушеного над КОН піридину. Продувають сірководнем з невеликим надлишком тиску (50-60 мм водяного стовбуру). Через 3-4 год. починається виділення золотистих кристалів продукту. Після закінчення реакції (7-8 год.) осад відфільтровують, промивають охолодженим метанолом. До маточного розчину додають рівний об'єм води та одержують додаткову кількість продукту. Вихід 24.4 г (92%), т. топл. 138-139 $^{\circ}\text{C}$ (137-138 $^{\circ}\text{C}$ [3]). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3352, 3146 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.58 т (1H, C^5H , $J=5.4$ Гц); 7.95 т (1H, C^4H , $J=7.8$ Гц); 8.49 д (1H, C^3H , $J=7.8$ Гц); 8.58 д (1H, C^6H , $J=5.4$ Гц). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 138 (M^+ , 98.7); 122 (3.5); 113 (2.6); 112 (6.9); 111 (55.4); 110 (2.2); 106 (6.3); 105 (100.0); 80 (2.4); 79 (49.4); 78 (21.9); 76 (2.3); 67 (3.5); 60 (8.1); 52 (9.4); 51 (5.9).

S-Метильовий естер піридин-2-тіокарбонної кислоти (III).

0.97 г (7 ммоль) 2-тіокарбамоїлпіридину (II) розчиняють у 5 мл ДМФА та при повільному перемішуванні додають 0.42 мл щойно перегнаного йодистого метилу. Спостерігається незначне нагрівання. Через добу додають 5 мл води, після чого спостерігається випадіння білого осаду. Реакційну масу витримують добу у холодильнику, відфільтровують, промивають водою та охолодженим водно-спиртовим розчином (1:1). Вихід 0.64 г (60%), т. топл. 52-54 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1674 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.35 с (3H, CH_3); 7.67 т (1H, C^5H , $J=5.2$ Гц); 7.91 д (1H, C^3H , $J=8.8$ Гц); 8.03 т (1H, C^4H , $J=8.8$ Гц); 8.70 д (1H, C^6H , $J=5.2$ Гц). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 153 (M^+ , 100.0); 152 (14.9); 130 (5.4); 127 (4.2); 126 (14.0); 125 (67.5); 124 (7.1); 122 (3.5); 113 (8.1); 112 (8.4); 111 (75.2); 108 (6.7); 107 (62.1); 106 (87.1); 93 (2.2); 80 (10.2); 79 (49.2); 78 (78.4); 77 (2.1); 76 (4.8); 75 (6.5); 52 (11.4); 51 (19.8); 50 (3.9).

4-Іміно-6-феніл-2-(піридин-2-іл)-5-ціано-4,7-дигідро[1,3]тіазепін (V).

0.97 г (7 ммоль) 2-тіокарбамоїлпіридину (II) розчиняють у 5 мл ДМФА, перемішують протягом 5 хв. та додають 1.73 г (7 ммоль) алілброміду (IV). Після чого перемішують протягом 3 год. при кімнатній температурі. Наступної доби додають 5 мл води та ще витримують реакційну масу у холодильнику протягом доби. Осад відфільтровують, промивають водою та метанолом. Вихід 1.9 г (89%), т. топл. 132-134 $^{\circ}\text{C}$ (MeOH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3162 ($\text{N}=\text{H}$), 2254 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.87 дд (2H, CH_2 , $J=12.7$ Гц); 5.89 с (1H, NH); 7.4-7.68 м (6H, C_6H_5 , C^5H); 8.04 т (1H, C^4H , $J=8.0$ Гц); 8.30 д (1H, C^3H , $J=8.0$ Гц); 8.71 д (1H, C^6H , $J=5.4$ Гц). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 305 ($[\text{M}+1]^+$, 2.7); 258 (4.3); 241 (9.9); 240 (30.2); 239 (100.0); 155 (4.4); 140 (2.3); 137 (6.3); 136 (20.4); 135 (98.3); 134 (38.6); 133 (2.4); 128 (5.6); 127 (7.1); 123 (2.7); 122 (12.6); 121 (15.1); 119 (20.4); 116 (11.9); 115 (7.2); 114 (2.1); 109 (5.2); 108 (6.8); 106 (5.6); 105 (79.4); 104 (6.4); 103 (16.3); 102 (9.5); 101 (2.5); 92 (3.9); 91 (49.6); 90 (3.5); 89 (8.1); 79 (3.0); 78 (18.5); 77 (13.8); 76 (3.7); 65 (3.2); 63 (2.4); 51 (4.4).

РЕЗЮМЕ

Розроблена зручна методика синтезу 2-тіокарбамоїлпіридину та проведені реакції S-алкілювання його йодистим метилом та 1,1-диціанпохідним алілброміду.

РЕЗЮМЕ

Разработана удобная методика синтеза 2-тиокарбамоилпиридина и проведены реакции S-алкилирования его йодистым метилом и 1,1-дицианпроизводным аллилбромидом.

SUMMARY

Simple method of synthesis of 2-thiocarbamoilpyridine developed and reactions of *S*-alkylation by methyl iodide and allylbromide 1,1-dicyanoderivation followed.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bauer, W; Kühlein K. b) Thiocarbonsäure – amide. Houben-Weyl's Methoden der Organischen Chemie; Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York, 1985. - V. E5. - P. 1218-1279.
2. Hurd, R.N., Delamater, G.T. The preparation and chemical properties of thionamides // Chem. Rev. - 1961. - 61. - P. 45-86.
3. Bagley M., Chapanerri K., Glover C., Merritt E. Simple Microwave-Assisted Method for the Synthesis of Primary Thioamides from Nitriles // Synlett. - 2004. - N.14. - P. 2615-2617.
4. Хорошилов Г.Е., Яроцький Ю.В. Алкілювання 2-тіокарбамойпіридину // Тез. доп. III Всеукр. конф. «Домбровські хімічні читання 2007». Тернопіль, 2007. - С.132.

Поступило до редакції 06.06.2007 р.

Р.П. Ткачов, В.Д. Дяченко, В.П. Ткачова, О.С. Бітюкова, О.Д. Дяченко
Луганський національний педагогічний університет ім. Тараса Шевченка

УДК 547.825

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ НІКОТИНАМІДУ З ХАЛЬКОГЕНОЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ

Етоксиметиленпохідні малонодинітрилу (EMMH) (I), ціанооцтової кислоти (EMЦЕ) (II) та діестеру малонОВОЇ кислоти (EMME) (III) – зручні реагенти для синтезу широкого кола функціонально заміщених пиридинів. Вони реагують із різноманітними СН-кислотами за реакцією нуклеофільного вільного заміщення (S_NVin) з утворенням 4-незаміщених похідних нікотинової кислоти з потенційною біологічною активністю [1-3].

З метою подальшого вивчення реакційної здатності зазначених сполук нами була вивчена їх взаємодія з різними тіоамідвмісними СН-кислотами. Реакція проходить з утворенням сполук пиридинового ряду, в яких етоксиметиленпохідні можуть виступати постачальниками як трьохвуглецевого, так і одновуглецевого фрагментів пиридинового кільця.

Так, EMMH в реакції з монотіодіамідом малонОВОЇ кислоти (IV) в умовах лужного каталізу утворює нітрил нікотинової кислоти (V), який алкілюється за атомом сірки з утворенням тіоетерів (VIIa, б) (схема 1). EMЦЕ в цих же умовах з ціанотіоацетамідом (VII) утворює етиловий естер нікотинової кислоти (IX), що також здатний до алкілювання з утворенням відповідної похідної (X) (схема 2).

Схема 1

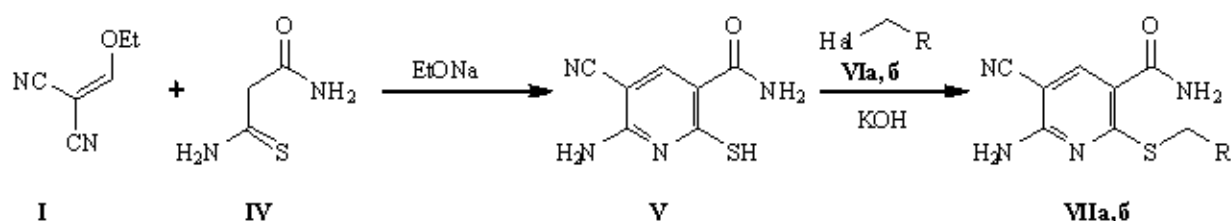
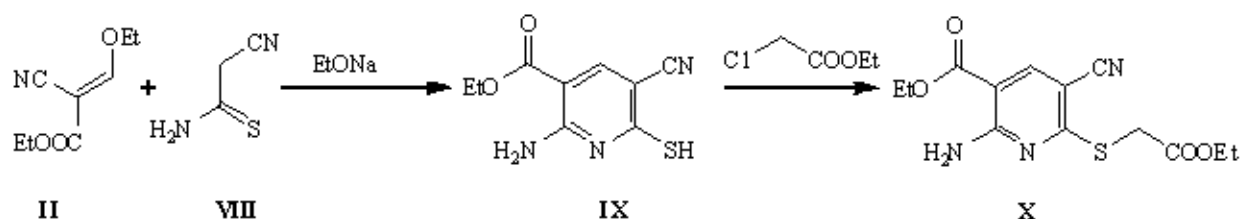


Схема 2



У вищеведених реакціях етоксиметиленпохідні брали участь в формуванні пиридинового ядра як постачальники фрагменту C–C–C. В той же час, відомо, що діетиловий естер етоксиметиленмалонОВОЇ кислоти