

УДК 547.821 + 547.831

В.М. Брицун, А.М. Борисевич, М.О. Лозинський

ВНУТРІШНЬМОЛЕКУЛЯРНА І МІЖМОЛЕКУЛЯРНА АВТОКОНДЕНСАЦІЇ
3-ОКСО-3- R^1 - N - R^2 -ПРОПАНТІОАМІДІВ

3-Оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоаміди, в залежності від їх структури і температурних умов, у кислому середовищі самоконденсуються з утворенням 4-метил-6(7)- R -1,2-дигідрохінолін-2-тіонів, ди(4-метил-7- R -2-хіноліл)дисульфідів і 1-алкіл-5-(N -алкіламінотіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіонів.

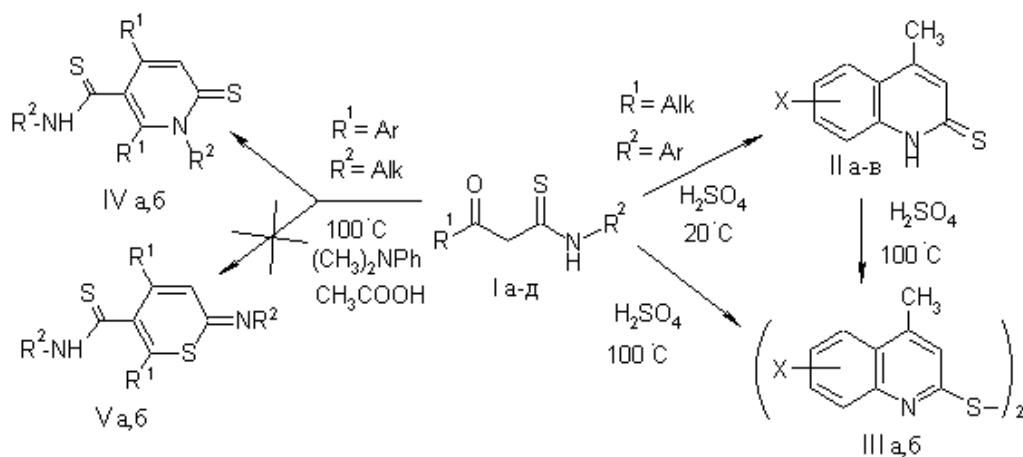
Як відомо [1, 2], тіоаміди є перспективними вихідними для синтезу різних класів органічних сполук. 3-Оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоаміди, на відміну від тіоамідів, мають більшу кількість реакційних центрів і є амбідентними субстратами, що дозволяє розширити коло реагентів і отримати значну кількість різноманітних гетероциклів [3—5]. Але самоконденсації 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоамідів, незважаючи на те, що вони повинні приводити до утворення гетероциклічних сполук, ніким не вивчалися.

Метою нашої роботи було дослідження автоконденсацій 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоамідів, а саме — знаходження умов для перебігу цих реакцій, встановлення структури продуктів і виявлення впливу будови вихідних на напрямок взаємодії. Було виявлено, що автоконденсація 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоамідів відбувається в кислому середовищі, а напрямок її залежить від

структури вихідних тіоамідів і температурних умов реакції.

При витримуванні розчину тіоамідів (I а–в) 24 год при 20 °С у сірчаній кислоті відбувається внутрішньомолекулярна самоконденсація, продуктами якої є 4-метил-6(7)- R -1,2-дигідрохінолін-2-тіони (II а–в). При нагріванні розчинів (II а,б) у сірчаній кислоті (1 год при 100 °С) утворюються ди(4-метил-2-хіноліл)дисульфідів (III а,б). Останні можуть бути синтезовані з N -арил-3-оксобутантіоамідів (I а,б) шляхом витримування їх розчину в сірчаній кислоті протягом 2 год при температурі 100 °С, але виходи в останньому випадку дещо нижчі (31—37 %), ніж у випадку двостадійного синтезу (41—52 %).

Нагрівання тіоамідів (I г,д) з N,N -диметиланіліном в оцтовій кислоті при 100 °С призводить до міжмолекулярної конденсації (I г,д), продуктами якої можуть бути як 1-алкіл-5-(N -алкіламіно-



I: $R^1 = CH_3$ (а–в), Ph (г,д); $R^2 = Ph$ (а), 3- ClC_6H_4 (б), 4- $CH_3OC_6H_4$ (в), CH_3 (г), C_2H_5 (д); II, III: X = 6-Н (а), 7-Cl (б), 6- CH_3O (в); IV: $R^1 = Ph$ (а,б), $R^2 = CH_3$ (а), C_2H_5 (б).

© В.М. Брицун, А.М. Борисевич, М.О. Лозинський, 2007

тіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіони (IV а,б), так і 2-алкіліміно-5-(N-алкіламіно-тіокарбоніл)-4,6-діарил-2H-тіопірани (V а,б). Додавання до реакційної суміші водовіднімаючого реагента — оцтового ангідриду — підвищує виходи цільових продуктів до 51—58 %. Потрібно відзначити, що дані спектрів ЯМР ^1H та ІЧ цих сполук не дозволяють встановити, чи є ці речовини 1-алкіл-5-(N-алкіламінотіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіонами (IV а,б) чи 2-алкіліміно-5-(N-алкіламінотіокарбоніл)-4,6-діарил-2H-тіопіранами (V а,б).

Для встановлення структури цих сполук нами був зареєстрований спектр ЯМР ^{13}C продукту автоконденсації тіоаміду (I г). В цьому спектрі характеристичними є два сигнали, що проявляються в слабкому полі (181.6 і 187.5 м.ч.), та ідентифікуються як сигнали вуглеців двох тіокарбонільних груп. Ці дані однозначно свідчать, що ця сполука є 1-алкіл-5-(N-алкіламінотіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіоном (IV а).

В спектрах ЯМР ^1H 1,2-дигідрохінолін-2-тіонів (II а–в) і дисульфідів (III а,б) характеристичними є сигнали протонів метильних груп і хінолінового кільця (відповідно 2.46—2.64 і 7.16—8.05 м.ч.), а в спектрах сполук II а–в — також протонів тіоамідних груп (13.40—13.51 м.ч.). У спектрах ЯМР ^1H гетероциклів (IV а,б) спостерігаються сигнали N-алкільних, арильних і тіоамідних протонів (відповідно 0.66—3.35, 6.90—8.01 і 8.93—9.11 м.ч.).

В ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук проявляються смуги валентних коливань ароматичних зв'язків C–H і C=C (відповідно 3250—3000 і 1620—1580 cm^{-1}). ІЧ-спектри речовин IV а,б характеризуються також наявністю смуг поглинання N-алкілтіоамідних фрагментів (3400—3370 cm^{-1}).

Утворення продуктів II а–в, III а,б, IV а,б можна пояснити наступною схемою. У випадку, коли субстратами є тіоаміди I а–в, їх циклізація в хіноліни (II), ймовірно, відбувається через інтермедіат VI як електрофільна атака позитивованої карбонільної групи по фенільному кільцю. Відносно невеликі розміри ацетильної групи тіоамідів I а–в сприяють перебігу цієї реакції.

Особливістю будови тіоамідів I г,д є наяв-

ність біля метиленової групи бензоїльного фрагменту, який є сильним акцептором. Атака метиленової групи основою (диметиланіліном), можливо, генерує карбаніон, який нуклеофільно атакує карбонільну групу другої молекули (I г,д), перетворюючись при цьому в інтермедіат VII. Останній, імовірно, через внутрішньомолекулярну атаку NH-групи по карбонільному вуглецю зазнає циклізації в 1,2-дигідропіридин-2-тіони (IV а,б).

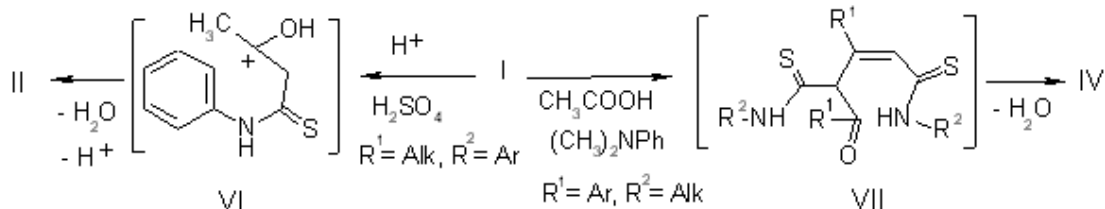
Таким чином, встановлено, що 3-оксо-3- $\text{R}^1\text{-N-R}^2$ -пропантіоаміди ($\text{R}^1=\text{Alk}$, $\text{R}^2=\text{Ar}$) в сірчанокислотному середовищі зазнають внутрішньомолекулярної циклізації, перетворюючись при цьому в 4-метил-6(7)- $\text{R-1,2-дигідрохінолін-2-тіони}$ і ди(4-метил-2-хіноліл)дисульфіді, тоді як 3-оксо-3- $\text{R}^1\text{-N-R}^2$ -пропантіоаміди ($\text{R}^1=\text{Ar}$, $\text{R}^2=\text{Alk}$) в оцтовокислому розчині конденсуються міжмолекулярно з утворенням 1-алкіл-5-(N-алкіламінотіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіонів.

Спектри ЯМР ^1H записані на приладі Varian-300 (робоча частота 300 МГц) у ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. ІЧ-спектри зареєстровані на приладі UR-20 в таблетках KBr.

4-Метил-6(7)-R-1,2-дигідрохінолін-2-тіони (II а–в). Розчин 0.005 моль N-арил-3-оксобутантіоаміду (I а–в) у 6 мл концентрованої H_2SO_4 витримували 24 год при 20 °С і виливали на лід. Осад (II а–в) відфільтровували, промивали холодною водою (3×5 мл), сушили і перекристалізували з оцтової кислоти. Виходи продуктів і їх спектральні характеристики наведено в табл. 1, 2.

Ди(4-метил-7-R-2-хіноліл)дисульфіді (III а,б). Розчин 0.005 моль N-арил-3-оксобутантіоаміду (I а,б) в 6 мл концентрованої H_2SO_4 витримували 24 год при 20 °С, 45 хв при 100 °С, охолоджували і виливали на лід. Осад (III а,б) відфільтровували, промивали холодною водою (3×5 мл), сушили і перекристалізували з оцтової кислоти.

1-Алкіл-5-(N-алкіламінотіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіонів (IV а,б). Розчин 0.01 моль 3-оксо-N-алкіл-3-арилпропантіоаміду (I г,д) і 0.012 моль N,N-диметиланіліну в 7 мл CH_3COOH витримували 9 год при 100 °С, до нього додавали 0.005 моль оцтового ангідриду і витримували ще 9 год. Охолоджували і відфільтровували осад (IV а,б).



Т а б л и ц я 1

Виходи, температури плавлення і дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %	$T_{пл}$, °C	Знайдено, %			Бруто-формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
II а	57	260–262*	68.31	4.99	8.20	C ₁₀ H ₉ NS	68.54	5.18	7.99
б	50	277–279	57.09	4.03	6.49	C ₁₀ H ₈ ClNS	57.28	3.85	6.68
в	61	281–283	64.62	5.12	7.02	C ₁₁ H ₁₁ NOS	64.36	5.40	6.82
III а	41	158–160**	69.16	4.88	7.92	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ S ₂	68.93	4.63	8.04
б	52	195–197	57.71	3.11	6.57	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ S ₂	57.56	3.38	6.71
IV а	51	324–326	68.30	5.31	8.07	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ S ₂	68.54	5.18	7.99
б	58	150–152	70.03	5.69	7.12	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ S ₂	69.80	5.86	7.40

* $T_{пл}$ дорівнює 253, ** 167 °C [6].

Т а б л и ц я 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Спектр ЯМР ¹ H (δ, м.ч., ДМСО- <i>d</i> ₆ , TMC)	ІЧ-спектр
II а	2.46 с (3H, CH ₃ -4), 7.22 с (1H, H-3), 7.38 м (1H, Ar), 7.63 м (2H, Ar), 7.82 м (1H, Ar), 13.51 с (1H, NH)	3100, 3000, 1615, 1590, 1430, 1400
б	2.43 с (3H, CH ₃ -4), 7.17 с (1H, H-3), 7.32 д (1H, H-6, $J=8.0$ Гц), 7.62 с (1H, H-8), 7.82 д (1H, H-5, $J=8.0$ Гц), 13.49 с (1H, NH)	3100, 3000, 1620, 1600, 1500, 1430
в	2.45 с (3H, CH ₃ -4), 3.85 с (3H, CH ₃ O), 7.16 с (2H, H-3, H-5), 7.23 д (1H, H-7, $J=8.6$ Гц), 7.58 д (1H, H-8, $J=8.6$ Гц), 13.40 с (1H, NH)	3200, 3000, 1600, 1510, 1470, 1450
III а	2.64 с (6H, CH ₃ -4), 7.57 м (2H, Ar), 7.64 с (2H, H-3), 7.74 м (2H, Ar), 7.88 д (2H, Ar, $J=7.8$ Гц), 8.03 д (2H, Ar, $J=7.5$ Гц)	3100, 2950, 1585, 1560, 1510, 1450
б	2.64 с (6H, CH ₃ -4), 7.56 д (2H, H-5, $J=8.9$ Гц), 7.65 с (2H, H-3), 7.88 с (2H, H-8), 8.05 д (2H, H-6, $J=8.9$ Гц)	3000, 1580, 1500, 1450, 1410, 1380
IV а*	2.83 д (3H, NHCH ₃ , $J=4.0$ Гц), 3.35 с (3H, CH ₃ -1), 6.72 с (1H, H-3), 7.48–7.58 м (8H, Ar), 8.01 м (2H, Ar), 8.93 уш.с (1H, NH)	3400, 3050, 1580, 1490, 1430, 1360
б	0.66 т (3H, NCH ₂ CH ₃ , $J=7.2$ Гц), 1.32 т (3H, NCH ₂ CH ₃ , $J=7.2$ Гц), 3.39 м (2H, NHCH ₂ CH ₃), 6.90–7.10 м (10H, Ar), 7.49 м (1H, Ar), 9.11 т (1H, NH, $J=5.1$ Гц)	3370, 3250, 3000, 1590, 1520, 1370

* Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 32.6 (HNCH₃), 35.22 (CH₃-1), 86.7 (C-3), 122.1 (Ar), 126.8 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 128.9 (Ar), 130.0 (Ar), 130.5 (Ar), 134.8 (Ar), 137.1 (Ar), 139.1 (Ar), 161.3 (C-6), 181.6 (C=S), 187.5 (C-2).

РЕЗЮМЕ. 3-Оксо-3-*R*¹-*N*-*R*²-пропантіоамиди в залежності від їх структури і температурних умов в кислої середі самоконденсуються з утворенням 4-метил-6(7)-*R*-1,2-дигідрохинолін-2-тіонів, ди(4-метил-7-*R*-2-хиноліл)дисульфідів і 1-алкіл-5-(*N*-алкіламінотіокарбоніл)-4,6-диарил-1,2-дигідропіридин-2-тіонів.

SUMMARY. 3-Oxo-3-*R*¹-*N*-*R*²-propanthioamides undergo autocondensation in acid medium with formation of 4-methyl-6(7)-*R*-1,2-dihydroquinolin-2-thiones, di(4-me-

thyl-7-*R*-2-pyridinyl)disulfides and 1-alkyl-5-(*N*-alkylaminothiocarbonyl)-4,6-diaryl-1,2-dihydropyridin-2-thiones in dependence of their structure.

1. Jagodzinski T.S. // Chem. Rev. -2003. -1. -P. 197—226.
2. Петров К.А., Андреев Л.Н. // Усп. химии. -1971. -40. -С. 1014—1035.
3. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // Журн. орган. химии. -2005. -41, № 2. -С. 292—296.

4. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С. и др. // Изв. Акад. наук. Сер. хим. -2005. -№ 3. -С. 757—760.
 5. Брицун В.Н., Базавова И.М., Боднар В.Н. и др. //

- Химия. гетероцикл. соединений. -2005. -№ 1. -С. 120—126.
 6. Rosenbaner E., Hoffmann H., Hauser W. // Ber. -1929. -62. -S. 2730—2738.

Институт органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 06.07.2006

УДК 547.466.7 – 327/.326

С.В. Чепышев, И.В. Черный, К.В. Янова, А.В. Просяник

СИНТЕЗ 1-АЛКИЛ-3-АЛКИЛАМИНО-1Н-ПИРРОЛ-2,5-ДИОНОВ

Установлено, что при взаимодействии диалкиловых эфиров аминокумаровой кислоты с первичными алифатическими аминами в водном метаноле преимущественно образуются 1-алкил-3-алкиламино-1Н-пиррол-2,5-дионы, выход которых уменьшается при переходе от первичного алкила к третичному. Проведение реакции в неполярных апротонных растворителях или абсолютном метаноле приводит исключительно к амидам Z-2-амино-3-алкоксикарбонилакриловой кислоты.

3-Аминопроизводные 1Н-пиррол-2,5-дионов обладают фунгистатической [1] и противоопухолевой активностью [2], используются для лечения диабета, болезни Альцгеймера и маниакальной депрессии [3, 4], являются регуляторами роста растений [5, 6], интермедиатами при синтезе агрохимикатов и фармпрепаратов [7—9].

1-Алкил-3-алкиламино-1Н-пиррол-2,5-дионы образуются в реакции алифатических аминов с метоксималеиновым ангидридом [10], бензодиоксолом [11] и диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты [12]. 1-Арил-3-ариламино-1Н-пиррол-2,5-дионы получены взаимодействием арил-аминов с ариламинофумаратами в присутствии кислотного катализатора [13—16] и с диацильными производными ангидрида d-винной кислоты [17, 18], а также реакцией арилгидроксиламинов

с малеинимидами [19]. Некоторые производные 3-амино-1Н-пиррол-2,5-дионов получены реакцией цианомуравьиного эфира с малонамидом [20—22], аммонолизом метиловых эфиров метоксималеиновой и метоксифумаровой кислот [23, 24], термоллизом триазилинов — продуктов взаимодействия N-замещенных малеинимидов с триметилсилилазидом [25], нуклеофильным замещением галогена в 2-галоген- и 2,3-дигалогенпроизводных малеинимидов [26—31].

Нами установлено, что взаимодействие диметилового эфира аминокумаровой кислоты I а с первичными алифатическими аминами в техническом или 80—90 %-м водном метаноле при 20 °С приводит к преимущественному образованию 1-алкил-3-алкиламино-1Н-пиррол-2,5-дионов II а-і и минорному — амидов Z-2-амино-3-метоксикарбо-

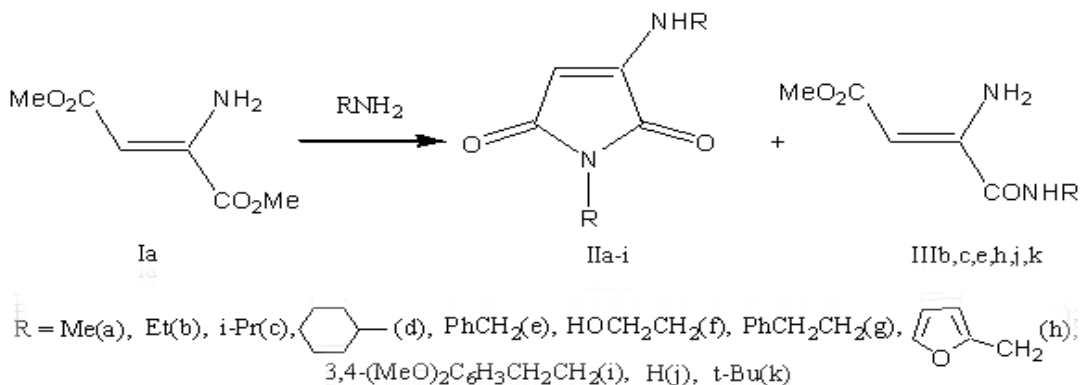


Схема 1.

© С.В. Чепышев, И.В. Черный, К.В. Янова, А.В. Просяник, 2007