

УДК 547.812.6 + 547.824 + 548.737

А.Н. Борисевич, Л.С. Самойленко, В.Н. Брицун, А.Н.Чернега, М.О. Лозинский

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИНА И 1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-6-ТИОНА ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ 3-АМИНО-N-ФЕНИЛ-2-БУТЕНТИОАМИДА С 2-ЗАМЕЩЕННЫМИ АЦЕТОНИТРИЛАМИ

Исследованы гетероциклизации 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида с 2-замещенными ацетонитрилами, которые протекают по схемам [4+2]- и [3+3]-циклоконденсаций с образованием производных 1,2-дигидро- и 1,2,3,6-тетрагидропиридина. Общая особенность этой группы реакций — взаимодействие активной метиленовой группы замещенного ацетонитрила с енаминным углеродом C³ 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида. Выяснено, что реакционная способность функциональных групп 2-замещенных ацетонитрилов по отношению к N-атому фениламиногруппы 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида находится в таком порядке: COOEt > CN > CONH₂. Реакция, которая затрагивает тиоамидный C-атом 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида, реализуется только в случае использования цианоацетамида.

ВВЕДЕНИЕ. 3-(R-амино)-2-бутентииоамиды (3-аминотиоакриламиды) являются полифункциональными реакционноспособными реагентами, вследствие чего широко применяются в органической химии для синтеза азот- и серусодержащих гетероциклов [1, 2].

Ранее нами была разработана удобная методика получения 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида [3], однако его синтетические возможности оставались нераскрытыми.

Данная работа посвящена исследованию гетероциклизаций 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида с 2-замещенными ацетонитрилами, продукты которых — производные 1,2-дигидро- и 1,2,3,6-тетрагидропиридина. Синтез указанных соединений интересен тем, что в данном классе гетероциклов имеются лекарственные препараты, обладающие антисептическим, противогрибковым и кардиотоническим действием [4]. Производные 2-(ти)оксопиридина также проявили широкий спектр биологической активности и были предложены в качестве коронарных, анальгетических, антигипертензивных, антидиабетических, диуретических и противовоспалительных средств [5—7].

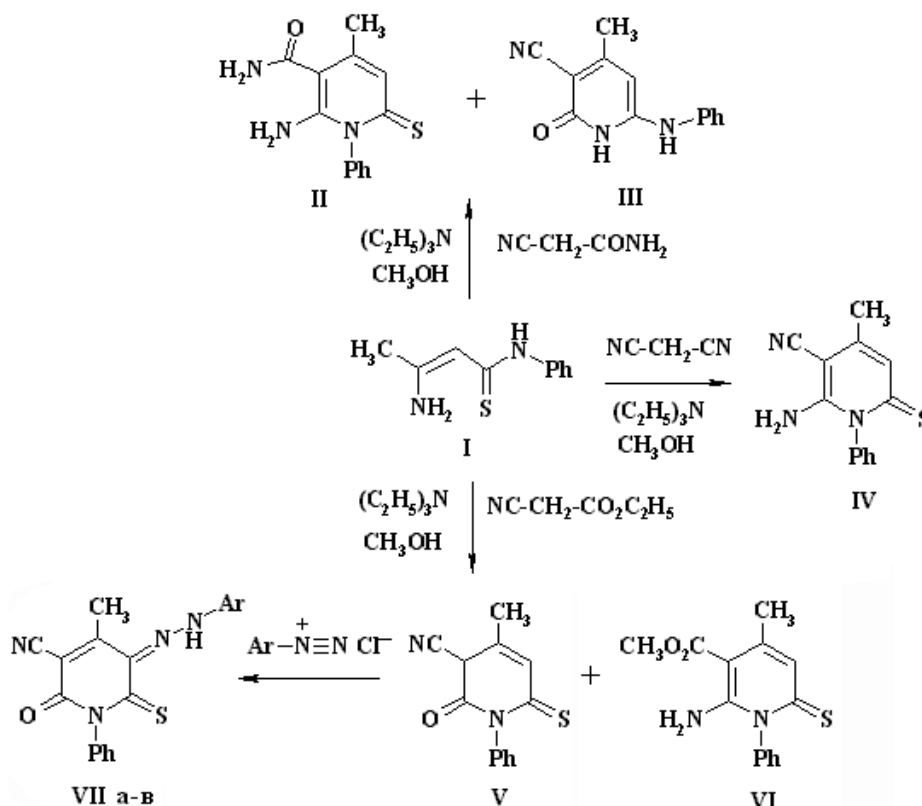
Изучение циклоконденсаций 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида с СН-кислотами, содержащими нитрильную группу (малонодинитрил, цианоацетамид и циануксусный эфир), актуально и с позиций выяснения региоселективности и закономерностей протекания данных реакций, поскольку вследствие многофункциональности субст-

ратов и реагентов возможно осуществление как региоспецифических и региоселективных, так и не-селективных процессов.

Выяснено, что данная группа реакций происходит только в присутствии основания (триэтиламина) и такого водоотнимающего/конденсирующего средства, как молекулярные сита 4 Å. На схеме, приведенной ниже, показаны результаты гетероциклизаций 3-амино-N-фенил-2-бутентииоамида с малонодинитрилом, цианоацетамидом и циануксусным эфиром. Реакции осуществляются по схемам [4+2]- и [3+3]-циклоконденсаций, а замещенные ацетонитрилы выступают в роли, соответственно, 1,2-нуклеофилэлектрофильных (полицентровых) и 1,3-динуклеофильных реагентов. Вследствие образования значительного количества смолистых продуктов выходы целевых соединений составляют 39—57 %.

Структура продуктов реакций подтверждена как данными спектроскопии ЯМР ¹H, ИК-, масс-спектрометрии, так и результатами элементного анализа. Строение соединений V доказано также их азосочетанием с солями арилдиазония — при этом были выделены 1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионы (VII а–в).

В спектрах ЯМР ¹H всех соединений характеристическими являются синглетные сигналы протонов Н³ (Н⁵), группы 4-СН₃ (соответственно 5.97—7.07 и 2.20—2.75 млн⁻¹) и мультиплетные сигналы протонов ароматических колец (7.01—7.68 млн⁻¹). В ИК-спектрах всех синтезированных



Ar = Ph (VII a), 4- $CH_3OC_6H_4$ (VII б), 4- BrC_6H_4 (VII в).

производных пиридина характеристическими являются полосы поглощения при $3250\text{--}2900\text{ см}^{-1}$, относящиеся к валентным колебаниям связей C–N гетероароматических циклов. В ИК-спектрах соединений III, IV, V, VII a–в наблюдаются также полосы поглощения нитрильных групп ($2220\text{--}2150\text{ см}^{-1}$), а соединений III, V, VI, VII a–в — карбонильных групп ($1700\text{--}1650\text{ см}^{-1}$). Масс-спектры всех производных 1,2-дигидро- и 1,2,3,6-тетрагидропиридина характеризуются наличием пика молекулярного иона.

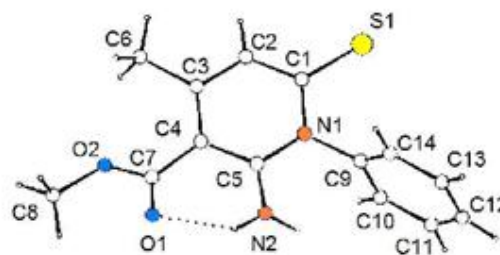
Следует отметить, что в процессе получения соединения VI происходит переэтерификация сложноэфирного фрагмента, и этоксикарбонильная группа исходного циануксусного эфира превращается в метоксикарбонильную группу 1,2-дигидропиридина VI. Поэтому строение соединения VI доказано рентгеноструктурным методом.

Общий вид молекулы VI, а также ее основные длины связей и валентные углы приведены на рисунке. Центральный гетероцикл N(1)C(1–5) плоский (отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.024 \AA). В силу

стерических условий бензольное кольцо C(9–14) ему ортогонально — соответствующий двугранный угол составляет 87.8° . Атомы N(1) и N(2) имеют плоскотригональную конфигурацию связей — сумма валентных углов при этих атомах составляет 360.0 и 358.5° . Плоскость связей атома N(2) развернута относительно цикла N(1)C(1–5) лишь на 9.3° . Такая молекулярная конформация благоприятна для эффективного сопряжения между неподеленной электронной парой атома N(2) и π -системой этого цикла. Действительно, связь N(2)–C(5) $1.336(3)\text{ \AA}$, через которую это взаимодействие передается, существенно укорочена по сравнению со стандартным для одинарных связей N(sp^2)–C(sp^2) интервалом значений $1.43\text{--}1.45\text{ \AA}$ [8, 9].

Особенностью молекулярной структуры соединения I является образование весьма прочной [10] водородной связи N(2)–H(1)⋯O(1) (N⋯O $2.641(3)\text{ \AA}$, H⋯O $1.93(3)\text{ \AA}$; NHO $142(2)^\circ$), замыкающей шестичленный цикл O(1)C(7)C(4)C(5)N(2)H(1).

Стоит отметить следующее. Если в 1,2-дигидропиридине VI в твердом состоянии аминогруппа NH_2 -б зафиксирована внутримолекулярной во-



Общий вид молекулы соединения VI. Основные длины связей (Å) и валентные углы (град): S(1)–C(1) $1.681(2)$, O(1)–C(7) $1.222(3)$, O(2)–C(7) $1.329(3)$, O(2)–C(8) $1.442(3)$, N(1)–C(1) $1.402(2)$, N(1)–C(5) $1.374(3)$, N(1)–C(9) $1.446(2)$, N(2)–C(5) $1.336(3)$; C(7)O(2)C(8) $116.7(1)$, C(1)N(1)C(5) $123.0(2)$, C(1)N(1)C(9) $119.3(2)$, C(5)N(1)C(9) $117.7(2)$.

130 °С. Объединенный экстракт упаривали и выделившийся осадок 1,2-дигидропиридин-2-тиона II, IV, V перекристаллизовывали из ДМФА.

6-Амино-5-карбамоил-4-метил-1-фенил-1,2-дигидропиридин-2-тион (II). Выход 1.09 г (42 %), т.пл. 292—295 °С. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3480, 3400—3000, 1670, 1600, 1550, 1470, 1400, 1310. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , млн^{-1}): 2.23 с (3H, 4-CH₃), 6.34 с (2H, NH₂), 6.77 с (1H, H-3), 7.16 м (2H, Ar), 7.58—7.68 м (5H, Ar+NH₂).

Найдено, %: С 59.95; Н 4.85; N 15.88; S 12.27. C₁₃H₁₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 60.21; Н 5.05; N 16.20; S 12.36. MS-EI: M⁺=259.

6-Амино-4-метил-1-фенил-5-циано-1,2-дигидропиридин-2-тион (IV). Выход 0.94 г (39 %), т.пл. 297—298 °С (из ДМСО). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3400, 3200, 3000, 2150, 1650, 1600, 1530, 1460. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , млн^{-1}): 2.20 с (3H, 4-CH₃), 6.81 с (1H, H-3), 6.91 с (2H, NH₂), 7.18 м (2H, Ph), 7.48-7.59 м (3H, Ph).

Найдено, %: С 64.61; Н 4.65; N 17.43; S 13.16. C₁₃H₁₁N₃S. Вычислено, %: С 64.71; Н 4.59; N 17.41; S 13.29. MS-EI: M⁺=241.

4-Метил-2-оксо-1-фенил-3-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-6-тион (V). Выход 1.11 г (46 %), т.пл. 263—265 °С (из ДМФА). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3000, 2200, 1640, 1513, 1420, 1330. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , млн^{-1}): 2.34 с (3H, 4-CH₃), 5.94 с (1H, H-3), 7.04 с (1H, H-5), 7.38 м (3H, Ph), 7.56 м (2H, Ph).

Найдено, %: С 64.75; Н 3.93; N 11.87; S 12.93. C₁₃H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 64.44; Н 4.16; N 11.56; S 13.23. MS-EI: M⁺=242.

Метанольный фильтрат упаривали, полувязкий остаток растирали с 5 мл 5 %-го раствора KOH. Затвердевшую массу соединений III, VI отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

4-Метил-6-фениламино-3-циано-1,2-дигидропиридин-2-он (III). Выход 0.27 г (12 %), т.пл. 208—210 °С. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3400, 3200-2900, 2200, 1650, 1590, 1490, 1400. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , млн^{-1}): 2.23 с (3H, 4-CH₃), 5.97 с (1H, H-5), 7.01 м (1H, Ph), 7.36 м (2H, Ph), 7.52 м (2H, Ph), 9.21 с (1H, H-1), 11.52 уш. с (1H, CO-NH).

Найдено, %: С 69.03; Н 5.04; N 18.44. C₁₃H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 69.32; Н 4.92; N 18.65. MS-EI: M⁺=225.

6-Амино-4-метил-5-метоксикарбонил-1-фенил-1,2-дигидропиридин-2-тион (VI). Выход 0.30 г (11 %), т.пл. 206—208 °С (из этилацетата). ИК-спектр

(KBr, ν , см^{-1}): 3400, 3250, 3050, 3000, 1660, 1614, 1545, 1450, 1340. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , млн^{-1}): 2.40 с (3H, 4-CH₃), 3.87 с (3H, COOCH₃), 7.07 с (1H, H-3), 7.26 м (2H, Ph), 6.80—7.30 уш. с (2H, NH₂), 7.56—7.67 м (3H, Ph).

Найдено, %: С 61.33; Н 5.30; N 10.24; S 11.90. C₁₄H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 61.29; Н 5.14; N 10.21; S 11.69. MS-EI: M⁺=274.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения VI с линейными размерами 0.32×0.39×0.44 мм было проведено при комнатной температуре на автоматическом CCD-дифрактометре Bruker Apex II (MoK_α-излучение, λ 0.71069 Å, $\theta_{\text{макс}}$ 26.3°, $-8 \leq h \leq 8$, $-9 \leq k \leq 9$, $-30 \leq l \leq 30$). Всего было собрано 6897 отражений (2508 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 01$). Кристаллы соединения VI триклинные, a 6.9564(3), b 7.4374(3), c 25.120(1) Å, V 1299.7(1) Å³, $M=274.3$, $Z=4$, $d_{\text{выч}}=1.40$ г/см³, $\mu=2.48$ см⁻¹, F(000) 576, пространственная группа $P2_12_12_1$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [12]. В уточнении использовано 2080 отражений с $I > 3\sigma(I)$ (229 уточняемых параметров, число отражений на параметр 9.1). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [13] с тремя параметрами: 0.74, 0.61 и 0.39. Окончательные значения факторов расходимости R 0.029 и R_w 0.037, GOF 0.851. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет -0.46 и 0.52 e/Å³. Абсолютная конфигурация структуры (I) была определена по методу Флэка [14]: энантиопольный параметр уточнен до 0.07(9). Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения I задепонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 799174).

Азосочетание 4-метил-2-оксо-1-фенил-3-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-6-тиона (V) с хлоридом арилдиазония. К раствору 1.21 г (0.005 моль) 1,2,3,6-тетрагидропиридина V в 5 мл 60 %-го водного раствора ДМФА, содержащего 0.35 г ацетата натрия, при 5 °С прикапывали раствор соли арилдиазония (полученный при действии раствора 0.34 г нитрита натрия в 1.2 мл воды на раствор 0.005 моль ариламина в смеси 1.28 мл концентрированной соляной кислоты и 1.32 мл воды). Суспензию перемешивали 2 ч, отфильтровывали темно-крас-

ний осадок соединения VII а-в и промывали его водой (2×3 мл), 70 %-ным изопропанолом (2×3 мл), сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола.

4-Метил-3-фенилгидразоно-1-фенил-6-оксо-5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тион (VII а). Выход 1.07 г (62 %), т.пл. 205—207 °С (из этанола). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3000, 2200, 1700, 1600, 1540, 1440, 1380. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , млн^{-1}): 2.75 с (3H, 4- CH_3), 7.13 м (2H, Ar), 7.40 м (1H, Ar), 7.57 м (7H, Ar), 12.82 уш. с (1H, NH).

Найдено, %: С 66.12; Н 4.32; N 15.85; S 9.19. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 65.88; Н 4.07; N 16.17; S 9.26. MS-EI: $\text{M}^+=346$.

4-Метил-3-(4'-метоксифенил)гидразоно-1-фенил-6-оксо-5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тион (VII б). Выход 1.05 г (56 %), т.пл. 217—219 °С (из этанола). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3100, 3000, 2900, 2220, 1670, 1580, 1520, 1420. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , млн^{-1}): 2.71 с (3H, 4- CH_3), 3.86 с (3H, CH_3O), 7.01 д (2H, $J=8.6$ Гц, 4- C_6H_4), 7.11 д (2H, $J=8.6$ Гц, 4- C_6H_4), 7.48–7.54 м (5H, Ph), 12.71 уш. с (1H, NH).

Найдено, %: С 63.67; Н 4.24; N 14.77; S 8.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.82; Н 4.28; N 14.88; S 8.52. MS-EI: $\text{M}^+=376$.

4-Метил-3-(4'-бромфенил)гидразоно-1-фенил-6-оксо-5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тион (VII в). Выход 1.08 г (51 %), т.пл. 200—201 °С (из этанола). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3000, 2220, 1700, 1600, 1540, 1440, 1420, 1390. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , млн^{-1}): 2.63 с (3H, 4- CH_3), 7.24 д (2H, $J=7.5$ Гц, 4- C_6H_4), 7.54 м (4H, Ar), 7.69 м (3H, Ar), 12.88 уш. с (1H, NH).

Найдено, %: С 53.57; Н 2.89; N 12.90; S 7.26. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 53.66; Н 3.08; N 13.17; S 7.54. MS-EI: $\text{M}^+=425$.

РЕЗЮМЕ. Досліджено гетероциклізації 3-аміно-N-феніл-2-бутентіоаміду з 2-заміщеними ацетонітрилами, які перебігають за схемами [4+2]- і [3+3]-циклоприс'єднання з утворенням похідних 1,2-дигідро- і 1,2,3,6-тетрагідропіридину. Загальною особливістю цієї групи реакцій є те, що завжди відбувається взаємодія активної метиленової групи заміщеного ацетонітрилу з енамінім вуглецем C^3 3-аміно-N-феніл-2-бутентіоаміду. З'я-

совано, що реакційна здатність функціональних груп 2-заміщених ацетонітрилів по відношенню до N-атома феніламіногрупи 3-аміно-N-феніл-2-бутентіоаміду розташована в такому порядку: $\text{COOEt} > \text{CN} > \text{CONH}_2$. Реакція, що зачіпає тіоамідний С-атом 3-аміно-N-феніл-2-бутентіоаміду, перебігає тільки у випадку використання ціаноацетаміду.

SUMMARY. The heterocyclizations of 3-amino-N-phenyl-2-butenethioamide with 2-substituted acetonitriles which proceed by cyclocondensation schemes [4+2] and [3+3] resulting in 1,2-dihydro- and 1,2,3,6-tetrahydropyridine derivatives are studied. The general feature of this reaction group is interaction of the active methylene group substituted acetonitrile with 3-amino-N-phenyl-2-butenethioamide enamine carbon C^3 . It is established that 2-substituted acetonitriles functional group reactivity is positioned in the following order relatively to 3-amino-N-phenyl-2-butenethioamide phenylaminogroup N-atom: $\text{COOEt} > \text{CN} > \text{CONH}_2$. The reaction of 3-amino-N-phenyl-2-butenethioamide with affect on the thioamide C-atom can be realized only with usage of cyanoacetamide.

1. Liebscher J., Knoll A. // Z. Chem. -1987. -27. -S. 8—15.
2. Liebscher J., Abegaz B., Knoll A. // Phosph., Sulf. -1988. -35. -P. 5—34.
3. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // Журн. орган. химии. -1967. -3. -С. 1339—1340.
4. Negwer M. Organic chemical drugs and their synonyms. -Berlin: Acad. Verlag, 1994. -Vol. 1. -P. 822.
5. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D. // J. Heterocycl. Chem. -1999. -36. -P. 333—345.
6. Литвинов В.П. // Успехи химии. -1999. -68. -С. 817—844.
7. Riad B.Y., Abdallah M.N., Sadek E.A., Daboun H.A. // Heterocycles. -1987. -26. -P. 205—238.
8. Alder R.W., Goode N.C., King T.J. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Comm. -1976. -№ 5. -P. 173—178.
9. Burke-Laing M., Laing M. // Acta crystallogr. (B). -1976. -32. -P. 3216—3220.
10. Kuleshova L.N., Zorkii P.M. // Ibid. -1981. -37. -P. 1363—1366.
11. Сайкс П. Механизмы органических реакций. -М.: Химия, 1991. -С. 302.
12. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. Crystals: Is. 10, Chemical Crystallography Laboratory. -Oxford: Univ. of Oxford, 1996.
13. Carruthers J.R., Watkin D.J. // Acta Cryst. (A). -1979. -35. -P. 698—699.
14. Flack H.D. // Ibid. -1983. -39. -P. 876—881.