

Л. А. Родиновская, А. М. Шестопалов, В. Н. Нестеров

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ И СТРУКТУРА 3,4-*транс*-6-АМИНО-4-АРИЛ-3-КАРБАМОИЛ-5-ЦИАНО- 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2(1H)ТИОНОВ

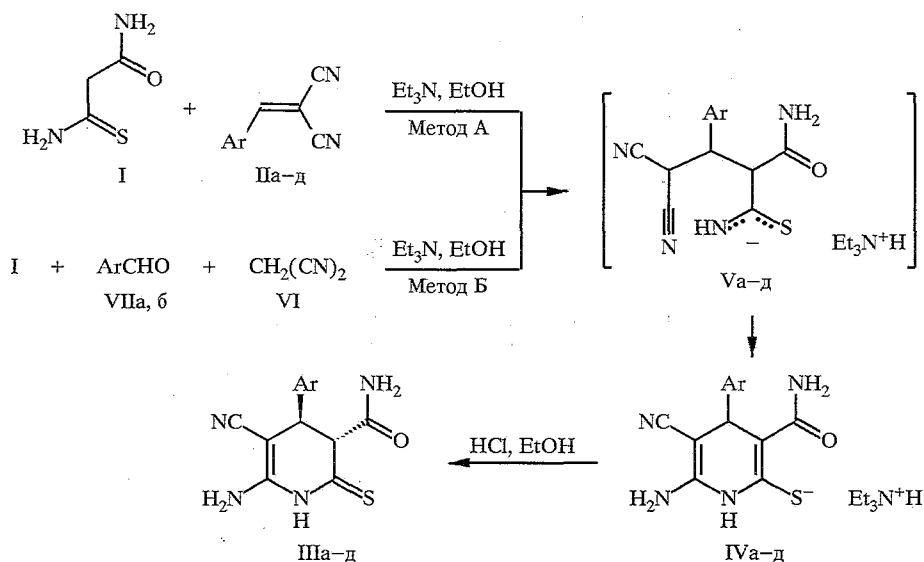
Конденсация тиокарбамоилацетамида с арилиденмалонитрилами или трехкомпонентная конденсация тиокарбамоилацетамида с альдегидами и малонитрилом в присутствии триэтиламина протекает региоселективно с образованием 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов триэтиламмония. Протонирование последних протекает стереоселективно с образованием 3,4-*транс*-6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2(1H)-тионов. Данные ЯМР ^1H и РСА свидетельствуют, что дигидропиридиновый цикл находится в конформации софы с *транс*-псевдодиаксиальной ориентацией Ar и CONH_2 заместителей и *транс*-псевдодизкваториальной ориентацией атомов 3-H и 4-H.

Тиокарбамоилацетамид (I) использован в синтезе функционально замещенных 3-карбамоилпиридин-2(1H)тионов [1, 2], на основе которых получены 3-оксо-2,3-дигидроизотиазоло [5,4-*d*]пиридины, обладающие различными видами биологической активности [3—6]. Взаимодействием амида I с арилиденмалонитрилами (кипячение в этаноле с триэтиламином) были синтезированы 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-2-пиридин-2-тиолы [7].

Нами на основе тиокарбамоилацетамида I и непредельных нитрилов (II) разработан удобный стереоселективный метод синтеза замещенных 3,4-*транс*-3-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2(1H)тионов (III). Установлено, что при непродолжительном нагревании амида I с арилиденмалонитрилами IIa—г до 40...50 °C в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина образуются соответствующие соли 1,4-дигидропиридин-2(1H)тиолатов (IVa—д) (метод А), а не дегидрированные замещенные пиридин-2-тиолы, как это было показано ранее [7]. В таких условиях выход указанных солей достигает 63...77%. Региоселективность этой реакции определяется в интермедиате — аддукте Михаэля (V). Вероятно, наиболее нуклеофильным является его тиокарбамоильный фрагмент, который взаимодействует с одной из цианогрупп с замыканием пиридинового цикла и образованием соли IV. Интересно отметить, что из арилиденмалонитрилов и цианотиоацетамида в аналогичных условиях получается 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4H-тиопираны, при этом в цикл входит не атом азота, а атом серы тиоамидного фрагмента [8].

Соли IVa,б получены с хорошими выходами (81 и 78% соответственно) в аналогичных условиях также путем трехкомпонентной конденсации соединения I с малонитрилом (VI) и соответствующими альдегидами (VIIa,б) (метод Б). При подкислении солей IVa—г в этаноле или непосредственно реакционной смеси (для соединений IVa,в,д) 10% раствором соляной кислоты получены целевые пиридины IIIa—д. Протонирование указанных солей протекает стереоселективно с образованием 3,4-*транс*-изомеров замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2(1H)тионов III.

Строение полученных соединений III и IV подтверждено физико-химическими методами (табл. 1, 2). В ИК спектрах солей IV полосы поглощения деформационных колебаний аминогрупп, а также циано- и карбонильной групп смещены в низкочастотную область по сравнению с соответствующими



II-V, VII a Ar = Ph, б Ar = 4-BrC₆H₄, в Ar = 2-FC₆H₄, г Ar = 2-C₄H₉S, д Ar = 2,4-Cl₂C₆H₃

полосами в ИК спектрах соединений III. Вероятно, это связано с делокализацией электронной плотности в пиридиновом цикле и увеличением электронного сопряжения с этими функциональными группами.

В спектрах ПМР солей IV присутствуют сигналы протонов групп NH и Ar (табл. 1). Сигнал протона 4-Н проявляется в виде синглета в области 4,58...4,92 м. д. Сигналы протонов 3-Н и 4-Н соединений III имеют вид двух дублетов в области 3,88...4,06 и 3,96...4,29 м. д. соответственно с КССВ $^3J_{\text{H3,H4}} = 3,3...3,8$ Гц. При таких значениях КССВ расчетный торсионный угол $\varphi_{\text{C(3)H-C(4)H}}$ по уравнению Карплуса—Конроя [9] имеет два значения 62...68° и 108...112°. Следовательно, атомы 3-Н и 4-Н могут располагаться псевдоаксиально-экваториально и псевдоэкваториально. С целью однозначного установления строения пиридинов III проведено рентгеноструктурное исследование соединения IIIa. На рис. 1 показан общий вид молекулы с длинами связей, валентные углы приведены в табл. 3.

В исследованной молекуле гетероцикл имеет конформацию искаженной софы: атом С(3) выходит из плоскости, проведенной через атомы С(2)N(1)C(6)C(5)C(4) (плоскость выполняется с точностью $\pm 0,052$ Å), на 0,622 Å. Поворот псевдоаксиального фенильного заместителя относительно плоского фрагмента гетероцикла на 86,9°, вероятно, вызван наличием внутримолекулярных стерических невалентных контактов: С(3)...С(10) 3,046(3) Å и С(5)...С(14) 2,967(3) Å (удвоенный ван-дер-ваальсов радиус атома С 3,40 Å [10]). На рис. 2 показана проекция Ньюмена молекулы IIIa вдоль связи С(3)—С(4), из которой видно, что данный заместитель находится в *транс*-положении к карбамоильной группе (торсионный угол С(8)С(3)С(4)С(9) 159,6°). Последняя, в свою очередь, ориентирована перпендикулярно указанной плоскости гетероцикла (торсионный угол N(1)C(2)C(3)C(8) 82,0°). Атомы водорода 3-Н и 4-Н являются *транс*-псевдоэкваториальными (торсионный угол H(3)C(3)C(4)H(4) -73,1°), при этом относительно плоского фрагмента цикла они отклоняются в одну сторону на 0,43 и 0,49 Å соответственно.

Сопряжение в фрагменте S(1)=C(2)—N(1)—C(6)=C(5), включая группы CN— и NH₂, обуславливает выравнивание длин связей по сравнению со стандартными значениями [11].

Выходы и характеристики 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов IVa—г

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}$, °C	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ЯМР 1H, δ , м. д., КССВ (J), Гц							Выход, % (метод)
		C	H	N			4-H, с, 1H	NH ₂ с, 2H	CONH ₂ с, 2H	Ar	CH ₃ т, 9H	CH ₂ к, 6H	N ⁺ H с, 1H	
IVa	C ₁₉ H ₂₇ N ₅ OS	60,84 61,10	<u>6.93</u> 7,29	<u>18.61</u> 18,75	179...181	3435, 3335, 3245 (N ⁺ H, NH ₂), 2167 (CN), 1634, 1595	4,62	5,35	6,12 , 7,45	7,12...7,18 м	1,09	2,83	10,21	73 (A), 81 (Б)
IVб	C ₁₉ H ₂₆ BrN ₅ OS	<u>50.12</u> 50,44	<u>5.44</u> 5,79	<u>15.05</u> 15,48	173...175	3480, 3397, 3320, 3245 (N ⁺ H, NH ₂), 2178 (CN), 1645, 1605	4,58	5,46	5,93, 7,55	7,09 д (2H), 7,35 д (2H)	1,12	2,96	10,25	63 (A), 78 (Б)
IVв	C ₁₉ H ₂₆ FN ₅ OS	<u>58.07</u> 58,29	<u>6.52</u> 6,69	<u>17.73</u> 17,89	185...187	3455, 3368, 3215 (N ⁺ H, NH ₂), 2177 (CN), 1635, 1600	4,92	5,43	6,05, 7,63	6,95...7,96 м	1,14	3,00	10,30	77 (A)
IVг	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ OS ₂	<u>53.96</u> 53,80	<u>6.40</u> 6,64	<u>18.05</u> 18,45	184...186	3449, 3335, 3235 (N ⁺ H, NH ₂), 2178 (CN), 1635, 1600	4,89	5,60	5,60, 7,63	6,66 д (1H, 3'-H), 6,70 м (1H, 4'-H), 7,08 д (1H, 5'-H)	1,14	3,00	10,17	72 (A)

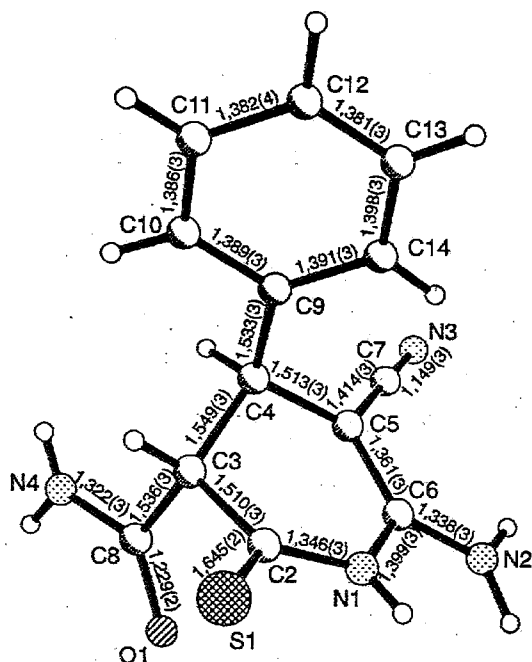


Рис. 1. Общий вид молекулы III и длины связей в ней

В кристалле межмолекулярные водородные связи $N(2)-H(2,2)\cdots O(1)$ ($2-x, y, 1,5-z$) ($N(2)\cdots O(1)$ 2,863(3), $N(2)-H(2,2)$ 0,90(3), $H(2,2)\cdots O(1)$ 1,99(3) Å, угол $N(2)-H(2,2)\cdots O(1)$ 164(2)°), $N(4)-H(4,2)\cdots O(1)$ ($2-x, 1-y, 1-z$) ($N(4)\cdots O(1)$ 3,051(3), $N(4)-H(4,2)$ 0,91(3), $H(4,2)\cdots O(1)$ 2,16(3) Å, угол $N(4)-H(4,2)\cdots O(1)$ 168(2)°), объединяют молекулы соединения III в трехмерный каркас.

Таким образом, установлено, что в соединениях III заместители Ag и $CONH_2$ расположены *транс*-диаксиально, а атомы 3-Н и 4-Н имеют *транс*-экваториальную ориентацию.

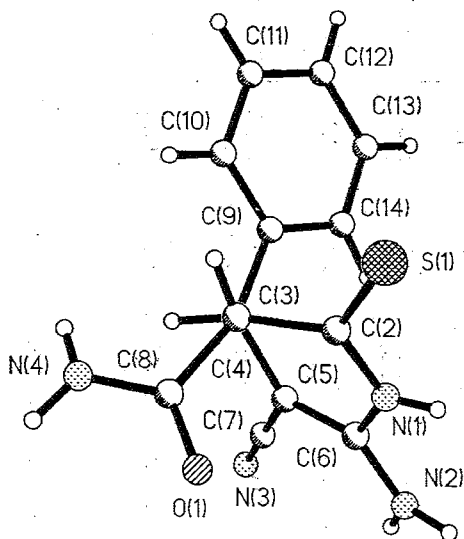


Рис. 2. Проекция Ньюмена вдоль связи $C(3)-C(4)$ молекулы III

Выходы и характеристики 3,4-транс-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2(1H)тионов Ша—д

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., КССВ (J), Гц						Выход, % (метод)
		С	Н	N			3-Н д, 1H	4-Н д, 1H	NH ₂ с, 2H	CONH ₂ с, с, 2H	Ar	NH с, 1H	
Ша	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$	<u>56.82</u> 57,34	<u>3.95</u> 4,44	<u>20.08</u> 20,57	221...223	3480, 3350, 3230 (NH, NH ₂), 2186 (CN), 1687, 1650	3,88 $J = 3,5$	3,96 $J = 3,5$	6,05	7,01, 7,45	7,20...7,38 м	11,50	49 (А) 51 (Б)
Шб	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{OS}$	<u>43.85</u> 44,46	<u>2.84</u> 3,16	<u>15.53</u> 15,95	204...205	3460, 3365, 3245 (NH, NH ₂), 2188 (CN), 1680 уш.	3,85 $J = 3,7$	3,90 $J = 3,7$	6,27	7,31, 7,62	7,20 д (1H), 7,55 д (1H)	11,64	47 (А)
Шв	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{OS}$	<u>53.44</u> 53,78	<u>3.57</u> 3,82	<u>19.04</u> 19,30	255...256	3465, 3365, 3230 (NH, NH ₂), 2206 (CN), 1683, 1650	3,90 $J = 3,3$	4,16 $J = 3,3$	6,22	7,44*	7,09...7,38 м (5H, C ₆ H ₄ , NHCO)	11,70	43 (А) 74 (Б)
Шг	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}_2$	<u>47.05</u> 47,47	<u>3.34</u> 3,62	<u>19.82</u> 20,13	237...239	3468, 3330, 3215 (NH, NH ₂), 2188 (CN), 1645, 1610	4,06 $J = 3,5$	4,12 $J = 3,5$	6,26	7,20, 7,68	6,97 м (2H, 3'- H, 4'-H), 7,39 д (1H, 5'-H), 7,17 д (1H, 6'-H)	11,5	46 (А)
Шд	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$	<u>45.43</u> 45,76	<u>2.54</u> 2,95	<u>16.04</u> 16,42	>250	3445, 3360, 3245 (NH, NH ₂), 2189 (CN), 1670 уш.	3,82 $J = 3,8$	4,29 $J = 3,8$	6,40	7,35, 7,40	7,48 д. д (1H, 5'- H), 7,68 д (1H, 3'-H)	11,82	69 (Б)

* Сигнал перекрывается сигналами протонов Ar.

Валентные углы ω в молекуле соединения IIIa

Угол	ω (град.)	Угол	ω (град.)
C(2)—N(1)—C(6)	124,6(2)	S(1)—C(2)—N(1)	122,7(2)
S(1)—C(2)—C(3)	122,2(2)	N(1)—C(2)—C(3)	115,1(2)
C(2)—C(3)—C(4)	110,7(2)	C(2)—C(3)—C(8)	111,0(2)
C(4)—C(3)—C(8)	112,5(2)	C(3)—C(4)—C(5)	108,0(1)
C(3)—C(4)—C(9)	109,4(2)	C(5)—C(4)—C(9)	116,0(2)
C(4)—C(5)—C(6)	120,8(2)	C(4)—C(5)—C(7)	120,9(2)
C(6)—C(5)—C(7)	118,3(2)	N(1)—C(6)—N(2)	114,6(2)
N(1)—C(6)—C(5)	119,2(2)	N(2)—C(6)—C(5)	126,1(2)
N(3)—C(7)—C(5)	178,8(2)	O(1)—C(8)—N(4)	122,7(2)
O(1)—C(8)—C(3)	122,4(2)	N(4)—C(8)—C(3)	114,9(2)
C(4)—C(9)—C(10)	117,7(2)	C(4)—C(9)—C(14)	123,3(2)
C(10)—C(9)—C(14)	118,9(2)	C(9)—C(10)—C(11)	120,9(2)
C(10)—C(11)—C(12)	120,2(2)	C(11)—C(12)—C(13)	119,5(2)
C(12)—C(13)—C(14)	120,7(3)	C(9)—C(14)—C(13)	119,8(2)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на столике Кофлера, ИК спектры снимали на приборе Perkin-Elmer 457 в таблетках KBr; спектры ЯМР ^1H — на приборе Bruker WM-250 в растворах ДМСО- d_6 . Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Perkin-Elmer C, H, N-analyser.

Рентгеноструктурные исследования молекулы IIIa. Кристаллы соединения IIIa моноклинные, при -85°C : $a = 13,866(2)$, $b = 10,466(3)$, $c = 17,896(4)$ Å; $\beta = 107,79(2)^\circ$, $V = 2468(2)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1,472$ г/см³, $Z = 8$, пространственная группа C2/c. Параметры ячейки и интенсивности 3951 независимого отражения измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Syntex P21 ($\lambda\text{MoK}\alpha$, β -фильтр, $\theta/2\theta$ -сканирование до $\theta_{\text{max}} = 27^\circ$). Структура расшифрована прямым методом, выявившим все неводородные атомы, и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 2130 отражениям с $I > 3\sigma(I)$. Все атомы водорода объективно выявлены разностными синтетами и уточнены изотропно. Окончательное значение фактора расхождимости $R = 0,040$ ($R_w = 0,040$). Расчеты проведены по программе SHELXTL PLUS [12] (версия PC). Координаты атомов представлены в табл. 4 (тепловые параметры атомов можно получить у авторов).

6-Амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолаты триэтиламмония (IVa—г). А. К суспензии 10 ммоль арилметиленималононитрила Па—г и 1,18 г (10 ммоль) тиокарбамоилацетамида I в 30 мл абс. этанола добавляют 1,4 мл (10 ммоль) триэтиламина и смесь нагревают до 40...50 $^\circ\text{C}$ при перемешивании до растворения исходных соединений. Через 5...10 мин при потирании стеклянной палочкой начинает выкристаллизовываться продукт IV. Кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном.

Б. К суспензии 0,7 г (10 ммоль) малононитрила VI, 10 ммоль альдегида VIIa,б и 10 ммоль амида I в 30 мл абс. этанола добавляют 1,4 мл (10 ммоль) триэтиламина. Далее поступают, как описано выше (см. метод А).

3,4-транс-6-Амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2(1H)-тионы (IIIa—д). А. Суспензию 2 ммоль соответствующей соли IV нагревают до 40...50 $^\circ\text{C}$ в 10 мл этанола и добавляют 3 мл 10% раствора соляной кислоты. Осадок растворяют, через некоторое время выпадает осадок продукта, который отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном.

Б. К суспензии 10 ммоль арилметиленималононитрила Па—г и 1,18 г (10 ммоль) амида I в 30 мл абс. этанола добавляют 1,4 мл (10 ммоль) триэтиламина и смесь нагревают до 40...50 $^\circ\text{C}$ при перемешивании до растворения исходных соединений. Через 10...15 мин к раствору добавляют 2 мл 10% раствора соляной кислоты. Выпавший осадок продукта III отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном.

Рентгеноструктурное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 94-03-08338).

Координаты атомов ($\times 10^4$; $\times 10^3$ для H) в молекуле Ша

Атом	x	y	z
S(1)	8591(1)	1744(1)	6725(1)
O(1)	9768(1)	4532(2)	5969(1)
N(1)	8689(1)	4111(2)	7243(1)
N(2)	8860(2)	6075(2)	7855(1)
N(3)	7236(2)	8230(2)	6508(1)
N(4)	8609(2)	4794(2)	4795(1)
C(2)	8449(2)	3305(2)	6627(1)
C(3)	8031(2)	3937(2)	5834(1)
C(4)	7247(2)	4980(2)	5857(1)
C(5)	7726(2)	5859(2)	6542(1)
C(6)	8416(2)	5404(2)	7204(1)
C(7)	7447(2)	7164(2)	6519(1)
C(8)	8888(2)	4455(2)	5542(1)
C(9)	6252(2)	4340(2)	5857(1)
C(10)	5741(2)	3616(2)	5205(1)
C(11)	4841(2)	3002(2)	5166(1)
C(12)	4425(2)	3128(2)	5772(1)
C(13)	4912(2)	3871(2)	6415(1)
C(14)	5831(2)	4472(2)	6466(1)
H(1)	896(2)	381(3)	766(2)
H(21)	869(2)	688(3)	788(2)
H(22)	936(2)	574(3)	826(2)
H(41)	805(2)	470(3)	453(2)
H(42)	909(2)	511(3)	460(2)
H(3)	770(2)	331(2)	548(1)
H(4)	710(2)	549(2)	534(1)
H(10)	601(2)	354(2)	478(1)
H(11)	452(2)	250(2)	473(1)
H(12)	374(2)	273(2)	572(1)
H(13)	462(2)	398(3)	682(2)
H(14)	620(2)	503(3)	688(2)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schaper W. // Synthesis. — 1985. — N 9. — P. 861.
2. Краузе А. А., Румлер А., Хаген Ф., Еншь Х.-И., Штурм И. Г., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1992. — № 1. — С. 75.
3. Devis M. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1972. — Vol. 14. — P. 43.
4. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Senning A. // Sulfur Rep. — 1992. — Vol. 13. — P. 1.
5. Pat. 3965107 USA / Rainey J. L., Seidel M. C. // С. А. — 1976. — Vol. 85. — 160072.
6. Краузе А. А., Бомика З. А., Пелчер Ю. Э., Мажейка И. Б., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1982. — № 3. — С. 508.
7. Hussain S. M., Sherif S. M., Youssef M. M. // Gazz. chim. ital. — 1994. — Vol. 124. — P. 97.
8. Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Нестеров В. Н., Меленчук С. Н., Промоненков В. К., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т., Литвинов В. П. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25. — С. 1323.
9. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — С. 129.
10. Bondi A. // J. Phys. Chem. — 1966. — Vol. 70. — P. 3006.
11. Allen F. N., Kennard O., Watson D. G., Brämmer L., Orpen A. G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — P. S1.
12. Robinson W., Sheldrick G. M. // Crystallographic computing: Techniques and new technologies. — Oxford Univ. Press, Oxford, 1988. — P. 366.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913

Поступило в редакцию 10.06.96

Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва 117813