

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(1Н)ТИОНОВ

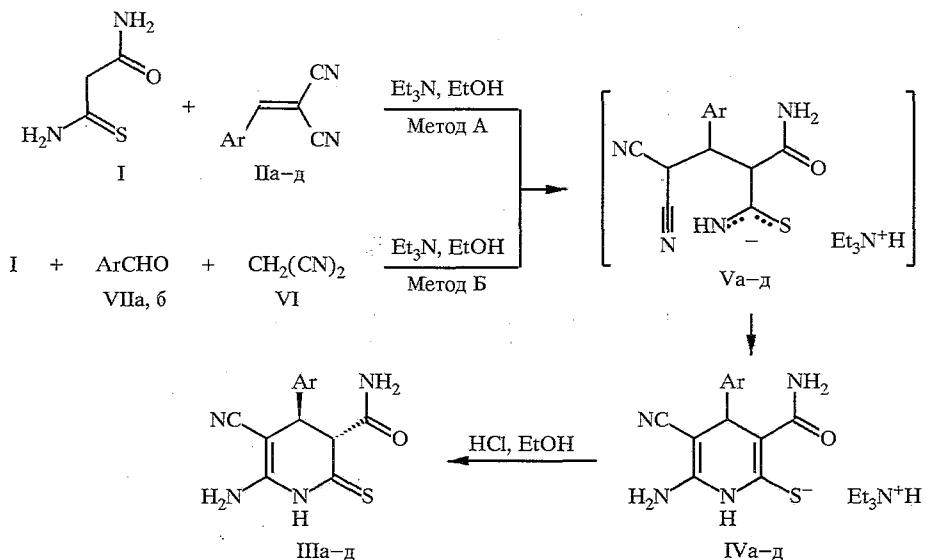
Конденсация тиокарбамоилацетамида с арилиденмалононитрилами или трехкомпонентная конденсация тиокарбамоилацетамида с альдегидами и малононитрилом в присутствии триэтиламина протекает региоселективно с образованием 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов триэтиламмония. Протонирование последних протекает стереоселективно с образованием 3,4-*транс*-6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2(1Н)-тионов. Данные ЯМР <sup>1</sup>Н и РСА свидетельствуют, что дигидропиридиновый цикл находится в конформации софы с *транс*-псевдодиаксиальной ориентацией Аг и CONH<sub>2</sub> заместителей и *транс*-псевдодиэкваториальной ориентацией атомов 3-Н и 4-Н.

Тиокарбамоилацетамид (I) использован в синтезе функционально замещенных 3-карбамоилпиридин-2(1Н)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 арилиденмалононитрилами (кипчение 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(1Н)тионов (III). Установлено, что при непродолжительном нагревании амида I с арилиденмалононитрилами Па—г до 40...50 °С в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина образуются соответствующие соли 1,4-дигидропиридин-2(1Н)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 тиокарбамильный фрагмент, который взаимодействует с одной из цианогрупп с замыканием пиридинового цикла и образованием соли IV. Интересно отметить, что из арилиденмалононитрилов и цианотиоацетамида в аналогичных условиях получается 4-арил-2,6-дiamino-3,5-дициано-4Н-тиопираны, при этом в цикл входит не атом азота, а атом серы тиоамидного фрагмента [8].

Соли IVa,b получены с хорошими выходами (81 и 78% соответственно) в аналогичных условиях также путем трехкомпонентной конденсации соединения I с малононитрилом (VI) и соответствующими альдегидами (VIIa,b) (метод Б). При подкислении солей IVa—г в этаноле или непосредственно реакционной смеси (для соединений IVa,b,d) 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(1Н)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 смешены в низкочастотную область по сравнению с соответствующими



II-V, VII a Ar = Ph, б Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, в Ar = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, г Ar = 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, д Ar = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

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  $^3J_{\text{H}3,\text{H}4} = 3,3...3,8$  Гц. При таких значениях КССВ расчетный торсионный угол  $\varphi_{\text{C}(3)\text{H}-\text{C}(4)\text{H}}$  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 C(3) выходит из плоскости, проведенной через атомы C(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: C(3)...C(10) 3,046(3) Å и C(5)...C(14) 2,967(3) Å (удвоенный ван-дер-ваальсов радиус атома C 3,40 Å [10]). На рис. 2 показана проекция Ньюмена молекулы IIIa вдоль связи C(3)—C(4), из которой видно, что данный заместитель находится в *транс*-положении к карбамоильной группе (торсионный угол C(8)C(3)C(4)C(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 NH<sub>2</sub>, обуславливает выравнивание длин связей по сравнению со стандартными значениями [11].

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

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			<i>T</i> <sub>пл.</sub> , °C	ИК спектр, <i>ν</i> , см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР 1Н, δ, м. д., КССВ ( <i>J</i> ), Гц							Выход, % (метод)
		С	Н	N			4-H, c, 1H	NH <sub>2</sub> c, 2H	CONH <sub>2</sub> c, 2H	Ar	CH <sub>3</sub> t, 9H	CH <sub>2</sub> k, 6H	N <sup>+</sup> H c, 1H	
IVa	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> OS	60,84 61,10	6,93 7,29	18,61 18,75	179...181	3435; 3335, 3245 (N <sup>+</sup> H, NH <sub>2</sub> ), 2167 (CN), 1634, 1595	4,62	5,35	6,12 , 7,45	7,12...7,18 м	1,09	2,83	10,21	73 (А), 81 (Б)
IVб	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>5</sub> OS	50,12 50,44	5,44 5,79	15,05 15,48	173...175	3480, 3320, (N <sup>+</sup> H, NH <sub>2</sub> ), 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 (А), 78 (Б)
IVв	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>5</sub> OS	58,07 58,29	6,52 6,69	17,73 17,89	185...187	3455, 3368, 3215 (N <sup>+</sup> H, NH <sub>2</sub> ), 2177 (CN), 1635, 1600	4,92	5,43	6,05, 7,63	6,95...7,96 м	1,14	3,00	10,30	77 (А)
IVг	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>	53,96 53,80	6,40 6,64	18,05 18,45	184...186	3449, 3335, 3235 (N <sup>+</sup> H, NH <sub>2</sub> ), 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 (А)

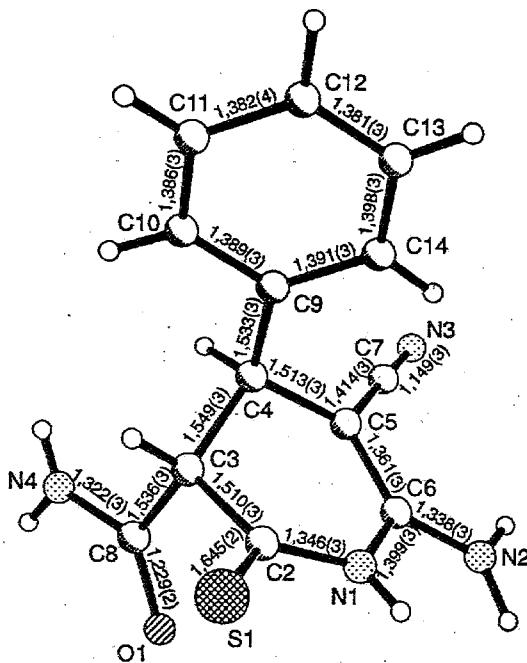


Рис. 1. Общий вид молекулы IIIа и длины связей в ней

В кристалле межмолекулярные водородные связи  $\text{N}_{(2)}-\text{H}_{(2,2)}\dots\text{O}_{(1)}$  ( $2 - x, y, 1,5 - z$ ) ( $\text{N}_{(2)}\dots\text{O}_{(1)}$  2,863(3),  $\text{N}_{(2)}-\text{H}_{(2,2)}$  0,90(3),  $\text{H}_{(2,2)}\dots\text{O}_{(1)}$  1,99(3) Å, угол  $\text{N}_{(2)}-\text{H}_{(2,2)}\dots\text{O}_{(1)}$  164(2) $^\circ$ ),  $\text{N}_{(4)}-\text{H}_{(4,2)}\dots\text{O}_{(1)}$  ( $2 - x, 1 - y, 1 - z$ ) ( $\text{N}_{(4)}\dots\text{O}_{(1)}$  3,051(3),  $\text{N}_{(4)}-\text{H}_{(4,2)}$  0,91(3),  $\text{H}_{(4,2)}\dots\text{O}_{(1)}$  2,16(3) Å, угол  $\text{N}_{(4)}-\text{H}_{(4,2)}\dots\text{O}_{(1)}$  168(2) $^\circ$ ), объединяют молекулы соединения IIIа в трехмерный каркас.

Таким образом, установлено, что в соединениях III заместители  $\text{Ag}$  и  $\text{CONH}_2$  расположены *транс*-диаксиально, а атомы 3-Н и 4-Н имеют *транс*-экваториальную ориентацию.

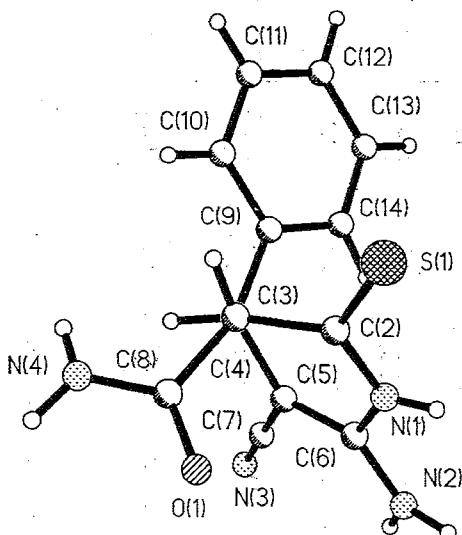


Рис. 2. Проекция Ньюмена вдоль связи  $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$  молекулы IIIа

Выходы и характеристики 3,4-*транс*-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2(1Н)тионов IIIa—d

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta, \text{м. д.}, \text{КCCB } (J), \text{ Гц}$						Выход, % (метод)
		C	H	N			3-Н д, 1Н	4-Н д, 1Н	NH <sub>2</sub> с, 2Н	CONH <sub>2</sub> с, с, 2Н	Ar	NH с, 1Н	
IIIa	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	56,82 57,34	3,95 4,44	20,08 20,57	221...223	3480, 3350, 3230 (NH, NH <sub>2</sub> ), 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)
IIIб	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub> OS	43,85 44,46	2,84 3,16	15,53 15,95	204...205	3460, 3365, 3245 (NH, NH <sub>2</sub> ), 2188 (CN), 1680 уш.	3,85 $J = 3,7$	3,90 $J = 3,7$	6,27	7,31, 7,62	7,20 д (1Н), 7,55 д (1Н)	11,64	47 (А)
IIIв	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub> OS	53,44 53,78	3,57 3,82	19,04 19,30	255...256	3465, 3365, 3230 (NH, NH <sub>2</sub> ), 2206 (CN), 1683, 1650	3,90 $J = 3,3$	4,16 $J = 3,3$	6,22	7,44*	7,09...7,38 м (5Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NHCO)	11,70	43 (А) 74 (Б)
IIIг	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	47,05 47,47	3,34 3,62	19,82 20,13	237...239	3468, 3330, 3215 (NH, NH <sub>2</sub> ), 2188 (CN), 1645, 1610	4,06 $J = 3,5$	4,12 $J = 3,5$	6,26	7,20, 7,68	6,97 м (2Н, 3'- H, 4'-H), 7,39 д (1Н, 5'-H), 7,17 д (1Н, 6'-H)	11,5	46 (А)
IIIд	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS	45,43 45,76	2,54 2,95	16,04 16,42	>250	3445, 3360, 3245 (NH, NH <sub>2</sub> ), 2189 (CN), 1670 уш.	3,82 $J = 3,8$	4,29 $J = 3,8$	6,40	7,35, 7,40	7,48 д. д (1Н, 5'- H), 7,68 д (1Н, 3'-H)	11,82	69 (Б)

\* Сигнал перекрывается сигналами протонов Ar.

Таблица 3

Валентные углы  $\omega$  в молекуле соединения IIIa

Угол	$\omega$ (град.)	Угол	$\omega$ (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  $^1\text{H}$  — на приборе Bruker WM-250 в растворах ДМСО-D<sub>6</sub>. Элементный анализ на C, H, N проводили на приборе Perkin-Elmer C, H, N-analyser.

Рентгеноструктурные исследования молекулы IIIa. Кристаллы соединения IIIa моноклинные, при  $-85^\circ\text{C}$ :  $a = 13,866(2)$ ,  $b = 10,466(3)$ ,  $c = 17,896(4)$  Å,  $\beta = 107,79(2)^\circ$ ,  $V = 2468(2)$  Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1,472$  г/см<sup>3</sup>,  $Z = 8$ , пространственная группа C2/c. Параметры ячейки и интенсивности 3951 независимого отражения измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Syntex P21 (λMoK $\alpha$ ,  $\beta$ -фильтр,  $\theta/2\theta$ -сканирование до  $\theta_{\text{max}} = 27^\circ$ ). Структура расшифрована прямым методом, выявившим все неводородные атомы, и уточнена полюматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 2130 отражениям с  $I > 3\sigma(I)$ . Все атомы водорода объективно выявлены разностными синтезами и уточнены изотропно. Окончательное значение фактора расходимости  $R = 0,040$  ( $R_{\text{w}} = 0,040$ ). 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—g). А. К суспензии 10 ммоль арилметиленмалононитрила Pa—g и 1,18 г (10 ммоль) трикарбамоиладетамида I в 30 мл абс. этанола добавляют 1,4 мл (10 ммоль) триэтиламина и смесь нагревают до 40...50 °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,b 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(1Н)-тионы (IIIa—d). А. Суспензию 2 ммоль соответствующей соли IV нагревают до 40...50 °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 арилметиленмалононитрила Pa—g 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 °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).

Таблица 4

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

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
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., Енши 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., Seining 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., Пельчар 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. Шарагин Ю. А., Шестопалов А. М., Нестеров В. И., Меленчук С. И., 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., Brämer 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