

В. Д. Дяченко, А. А. Никишин, А. Н. Чернега^а

4,4-ДИАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫЕ
6-ОКСО-3,5-ДИЦИАНО-1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2-ТИОЛАТЫ
N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ИХ СВОЙСТВА

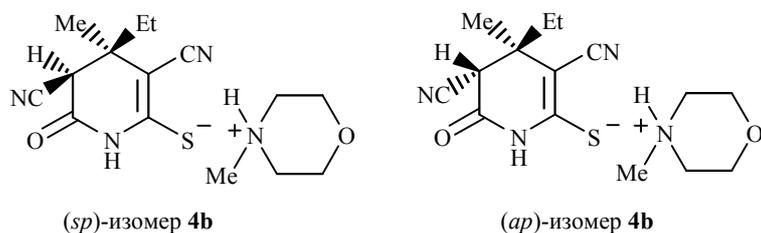
Конденсацией 2-алкил-2-цианоэтилкротонатов с цианотиоацетамидом и N-метилморфолином синтезированы 4,4-диалкилзамещенные 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты N-метилморфолиния, на основе которых получены замещенные 2-алкилтио-1,4,5,6-тетрагидропиридины, 2-ацетилтио-1,4,5,6-тетрагидропиридин, 6-гидразино-1,4,5,6-тетрагидропиридин и 2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-*a*]пиридин. Строение 6-бром-3-бромметил-7,7-диметил-6,8-дициано-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-*a*]пиридина доказано методом РСА.

Ключевые слова: 4,4-диалкилзамещенные 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты, алкилирование, ацилирование, бромирование, конденсация, нуклеофильное замещение, РСА, циклизация.

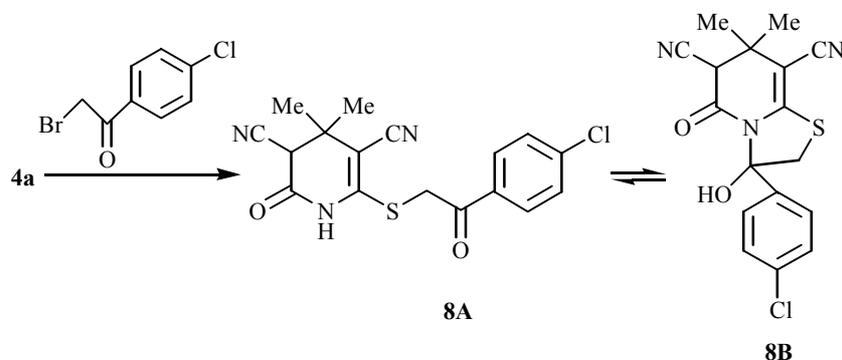
Производные 4,4-дизамещенных тетрагидропиридонов перспективны с точки зрения поиска новых фармакологических препаратов [1–3]. Методы синтеза этих соединений представляют собой конденсацию алифатических кетонов с амидами цианоуксусной кислоты [4] или хлорангидридов коричной кислоты с замещенным 3-аминоакрилонитрилом [5]. Недавно мы предложили новый путь синтеза такого типа структур, состоящий во взаимодействии замещенных этилкротонатов **1** с цианотиоацетамидом **2** и N-метилморфолином [6].

В ходе этой реакции, протекающей по типу присоединения по Михаэлю с образованием аддукта **3**, синтезированы 4,4-дизамещенные 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты N-метилморфолиния типа **4**.

В настоящей работе получены известный тиолат **4a** [6], а также новый тиолат **4b** и изучены некоторые их свойства. Найдено, что конденсация соединений **1** и **2** протекает нестереоселективно, о чем свидетельствуют данные спектральных исследований. Так, в спектре ЯМР ¹H соединения **4b** наблюдается удвоение равноинтенсивных сигналов протонов в положениях 4 и 5 (табл. 1). Алкилирование солей **4a, b** галогенидами **5a–d** позволяет получить органические сульфиды **6a–d**, а при ацилировании соли **4a** уксусным ангидридом образуется тиоэфир **7**. При этом спектр ЯМР ¹H соединения **6b** содержит также удвоенные равноинтенсивные сигналы протонов группы 4-Me и 5-H (табл. 1). Таким образом, соотношение 1:1 стереоизомеров соединения **4b** сохраняется и в продуктах его алкилирования. Эти данные позволяют утверждать о существовании соли **4b** в виде смеси равных количеств стереоизомеров с *син*-перипланарным (*sp*) и *анти*-перипланарным (*ap*) положением заместителей в тетрагидропиридиновом цикле:

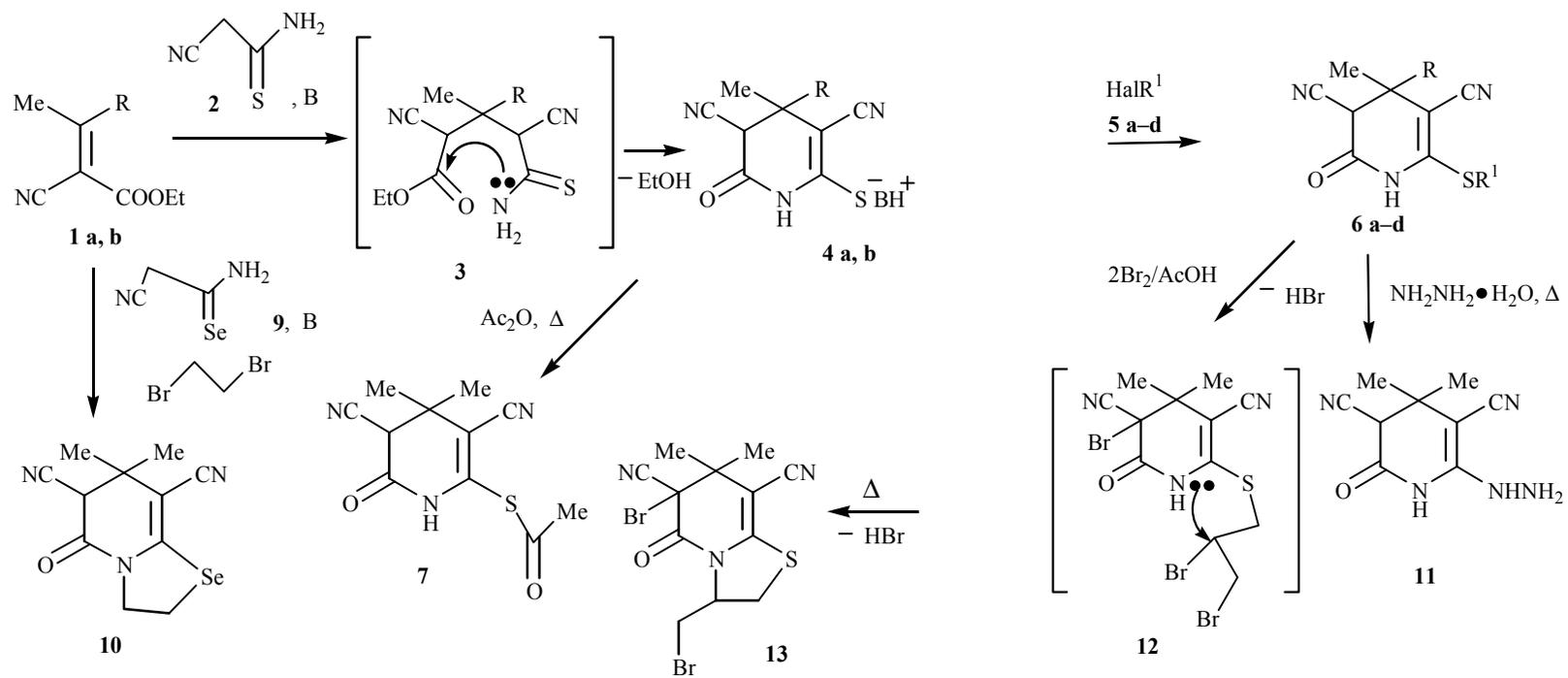


При алкилировании тиолата **4a** 4-хлорфенацетилбромидом образуется замещенный тетрагидропиридин **8**, существующий в растворе ДМСО- d_6 в виде смеси равных количеств изомеров **8A** и **8B**, о чем свидетельствуют данные спектра ЯМР 1H (табл. 1):



Получить по указанному выше пути селеновые аналоги солей **4** не удастся вследствие доминирования различных побочных процессов в этой реакции, в частности легкой димеризации цианоселеноацетамида (**9**) [7]. В то же время введение в реакцию с замещенным этилкротонатом **1a** и амидом **9** 1,2-дибромэтана привело к образованию 7,7-диметил-6-оксо-6,8-дициано-2,3,4,5,6,7-гексагидроселеназола[3,2-*a*]пиридина (**10**) с выходом 68%.

Замещенные тетрагидропиридоны **6** содержат достаточно активные по отношению к нуклеофильным реагентам алкилтиогруппы. Так, при кипячении соединения **6a** с гидразингидратом образуется замещенный 6-гидразинотетрагидропиридин **11**. Бромирование, механизм которого еще не доказан, 2-алкилтиозамещенного тетрагидропиридина **6d** двукратным избытком брома, протекает в растворе кипящей уксусной кислоты с вероятным образованием соединения **12**, циклизующегося далее по пути внутримолекулярного алкилирования в замещенный 2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-*a*]пиридин **13**. Особенности молекулярного и кристаллического строения соединения **13** исследованы методом РСА (рис. 1 и табл. 2).



1, 4 a R = Me, **b** R = Et; **5 a** Hal = I, R¹ = Me; **b** Hal = Br, R¹ = CH₂CH=CH₂; **c** Hal = Cl, R¹ = CH₂CMe=CH₂; **d** Hal = I, R¹ = Et; **6 a** R = Me, R¹ = Et; **b** R = Et, R¹ = Me; **c** R = Me, R¹ = CH₂CMe=CH₂; **d** R = Me, R¹ = CH₂CH=CH₂; **B** = N-метилморфолин

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
4b	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	<u>55.71</u>	<u>6.63</u>	<u>17.49</u>	171–173**	83
		55.87	6.88	17.38		
6a	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS	<u>55.92</u>	<u>5.40</u>	<u>18.03</u>	154–155	72
		56.14	5.57	17.86		
6b	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS	<u>55.94</u>	<u>5.35</u>	<u>18.05</u>	151–153	79
		56.14	5.57	17.86		
6c	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	<u>59.68</u>	<u>5.58</u>	<u>16.19</u>	193	74
		59.76	5.79	16.08		
7	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ OS	<u>52.83</u>	<u>4.21</u>	<u>16.97</u>	179–181	67
		53.00	4.45	16.86		
8	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	<u>56.66</u>	<u>3.80</u>	<u>11.77</u>	172–174	88
		56.75	3.92	11.68		
10	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ OSe	<u>46.95</u>	<u>4.13</u>	<u>14.81</u>	186–188	68
		47.15	3.96	15.00		
11	C ₉ H ₁₁ N ₃ O	<u>52.51</u>	<u>5.23</u>	<u>34.29</u>	223–225	83
		52.67	5.40	34.13		
13	C ₁₂ H ₁₁ Br ₂ N ₃ OS	<u>35.41</u>	<u>2.85</u>	<u>10.14</u>	193–195	86
		35.58	2.74	10.37		

* Растворители для кристаллизации: BuOH (соединение **6a**), AcOH (соединения **6b, c-8, 10, 13**) и EtOH (соединение **11**).

** Соединение не перекристаллизовывали.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹ *		Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), δ, м. д. (J, Гц)
	C=O, N-H	C≡N	
4b	1710, 3360	2190, 2265	9.32 (1H, уш. с, NH); 4.20 и 4.10 (1H, два с, 3-Н); 7.84 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 3.25 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 2.81 (3H, с, NCH ₃); 1.44 (2H, м, CH ₂); 1.25 и 1.03 (3H, два с, 4-CH ₃); 0.82 (3H, м, CH ₂ CH ₃)
6a	1714, 3217	2209, 2260	11.22 (1H, уш. с, NH); 4.75 (1H, с, 3-Н); 3.02 (2H, м, CH ₂); 1.33 (3H, с, CH ₃); 1.25 (3H, т, J = 7.7, CH ₂ CH ₃); 1.12 (3H, с, CH ₃)
6b	1692, 3200	2204, 2255	11.13 (1H, уш. с, NH); 4.84 и 4.73 (1H, два с, 3-Н); 2.50 (3H, с, SCH ₃); 1.52 (2H, м, CH ₂); 1.32 и 1.14 (3H, два с, CH ₃); 0.95 (3H, к, J = 7.4, CH ₃)
6c	1700, 3260	2209, 2254	11.22 (1H, уш. с, NH); 4.93 и 4.82 (1H и 1H, два д, 2J = 2.1, CH ₂ =); 4.51 (1H, с, 3-Н); 3.72 (2H, с, SCH ₂); 1.84 (3H, с, CH ₃); 1.35 и 1.13 (3H и 3H, два с, 2CH ₃)
7	1740, 3180	2190, 2245	11.22 (1H, уш. с, NH); 4.71 (1H, с, 3-Н); 2.54 (3H, с, COCH ₃); 1.42 (3H, с, CH ₃); 1.13 (3H, с, CH ₃)
8	1705, 1722, 3450	2188, 2258	11.15 (1H, уш. с, NH); 3.52 (1H, уш. с, OH); 7.40–8.12 (4H, м, H _{аром}); 4.92 и 4.51 (1H, два с, 3-Н); 4.84 (2H, с, CH ₂ изомера A); 4.70 (2H, с, CH ₂ изомера B); 1.12–1.43 (6H, м, 2CH ₃)
10	1699	2192, 2255	4.53 (2H, м, 3-Н и NCH ₂); 4.12 (2H, м, NCH ₂); 3.42 (2H, м, SeCH ₂); 1.43 (3H, с, CH ₃); 1.22 (3H, с, CH ₃)
11	1700, 3344, 3420	2205, 2250	10.81 (1H, уш. с, NH); 10.62 (1H, уш. с, NH); 4.93 (2H, уш. с, NH ₂); 4.22 (1H, с, 3-Н); 1.41 (3H, с, CH ₃); 1.25 (3H, с, CH ₃)
13	1695	2205, 2250	4.12–4.28 (3H, м, BrCH ₂ CH); 3.89 (1H, м, SCH); 3.20 (1H, м, SCH); 1.53 и 1.43 (3H, два с, 2CH ₃)

* ИК спектры получены в вазелиновом масле.

Центральная бициклическая система соединения **13** существенно неплоская: отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости достигают 0.401 Å. При этом заметно неплоскими являются как 6-членный цикл N(1)C(1–5), так и 5-членный гетероцикл S(1)N(1)C(5)C(10)C(11). В первом планарной в пределах 0.053 Å является группировка N(1)C(1)C(4)C(5), тогда как атомы C(2) и C(3) выходят из этой плоскости, соответственно, на –0.310 и 0.385 Å. Согласно модифицированным параметрам Кремера–Поппа [8] конформацию гетероцикла N(1)C(1–5) можно описать как *полуванна* ($S = 0.42$, $\theta = 48.2^\circ$, $\psi = 27.6^\circ$). Пятичленный цикл имеет конформацию конверта: атомы S(1)N(1)C(5)C(10) копланарны в пределах 0.059 Å, "уголок" S(1)C(10)C(11) образует с этой плоскостью двугранный угол 151.9°, а заместитель CH₂Br занимает аксиальное положение (связь C(11)–C(12) направлена по отношению к плоскости S(1)N(1)C(5)C(10) под углом 75.5°). Атом N(1) имеет плоскотригональную конфигурацию валентных связей (сумма валентных углов при этом атоме составляет 360.0°). Сопряжение $n(N(1))-\pi(C(1)=O(1))$ и $n(N(1))-\pi(C(4)=C(5))$ приводит к существенному укорочению связей N(1)–C(1) до 1.358(13) и N(1)–C(5) до 1.397(12) по сравнению со стандартным для одинарной связи N(sp^2)–C(sp^2) интервалом значений 1.43–1.45 Å [9, 10]. Длины связей S(1)–C(5) 1.745(11) и S(1)–C(11) 1.819(10) Å обычные [11].

В кристалле молекулы соединения **13** (рис. 2) объединены силами ван-дер-Ваальса.

Т а б л и ц а 3

Основные длины связей (d) и валентные углы (ω) в молекуле соединения **13**

Связь	d , Å	Угол	ω , град.
Br(1)–C(2)	1.978(10)	C(5)–S(1)–C(11)	92.9(5)
Br(2)–C(12)	1.949(10)	C(1)–N(1)–C(5)	122.5(8)
S(1)–C(5)	1.745(11)	C(1)–N(1)–C(10)	123.3(8)
S(1)–C(11)	1.819(10)	C(5)–N(1)–C(10)	114.2(8)
O(1)–C(1)	1.226(12)	O(1)–(1)–N(1)	122.2(9)
N(1)–C(1)	1.358(13)	O(1)–C(1)–C(2)	121.7(9)
N(1)–C(5)	1.397(12)	N(1)–C(1)–C(2)	116.0(9)
N(1)–C(10)	1.476(12)	C(1)–C(2)–C(3)	112.8(9)
N(2)–C(6)	1.153(14)	C(2)–C(3)–C(4)	106.2(8)
N(3)–C(9)	1.132(13)	C(3)–C(4)–C(5)	120.3(9)
C(1)–C(2)	1.51(2)	C(4)–C(5)–N(1)	121.9(9)
C(2)–C(3)	1.572(14)	C(4)–C(5)–S(1)	127.0(8)
C(3)–C(4)	1.51(2)	N(1)–C(5)–S(1)	111.1(7)
C(4)–C(5)	1.346(13)	S(1)–C(11)–C(10)	105.6(7)
C(10)–C(11)	1.51(2)	N(1)–C(10)–C(11)	107.1(8)

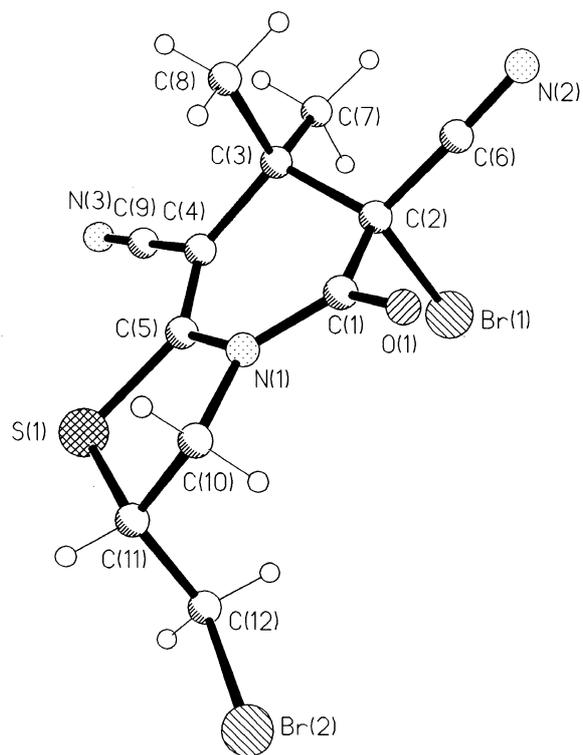


Рис. 1. Общий вид молекулы **13** с нумерацией неводородных атомов

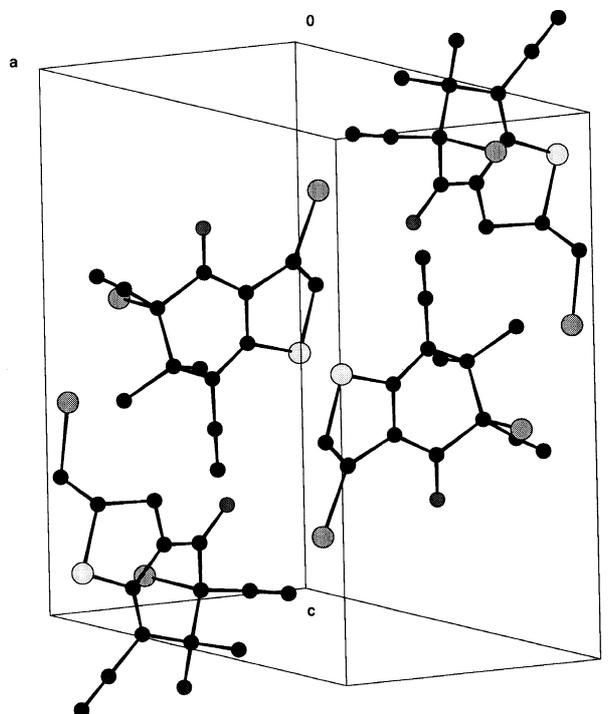


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **13**

Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры $U_{\text{экв}}$ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структуре **13**

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{экв}}$
Br(1)	9556(1)	2158(1)	3939(1)	62(1)
Br(2)	7048(1)	6818(1)	1487(1)	60(1)
S(1)	7257(4)	6255(3)	4531(2)	53(1)
O(1)	6255(8)	2191(7)	2812(5)	49(2)
N(1)	6685(9)	3975(9)	3745(5)	39(2)
N(2)	7180(13)	-646(11)	4018(7)	74(3)
N(3)	8979(12)	4886(11)	6769(7)	74(3)
C(1)	6804(11)	2671(11)	3543(7)	38(2)
C(2)	7720(11)	1857(10)	4253(7)	39(3)
C(3)	7636(10)	2291(11)	5267(7)	47(3)
C(4)	7838(11)	3772(9)	5298(6)	37(3)
C(5)	7308(10)	4528(10)	4576(6)	38(3)
C(6)	7409(12)	472(12)	4099(8)	51(3)
C(7)	8771(12)	1576(12)	5936(8)	57(3)
C(8)	6199(11)	1940(10)	5424(8)	57(3)
C(9)	8481(12)	4388(11)	6111(7)	44(3)
C(11)	6595(11)	6271(10)	3307(6)	38(3)
C(10)	5926(12)	4935(11)	3101(7)	51(3)
C(12)	7721(11)	6525(11)	2788(7)	47(3)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записывали на приборе ИК-29. Спектры ЯМР ^1H соединений **4b**, **6a,b**, **7**, **8**, **11** регистрировали на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц), соединения **6c** – Bruker AM-300 (300 МГц), а соединений **10** и **13** – Bruker WM-250 (250 МГц), внутренний стандарт Me_4Si . Масс-спектр соединения **13** регистрировали на приборе Kratos MS-890 (70 эВ). Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, ацетон–гексан, 3:5, проявитель – пары иода). Характеристики соединений **4b**, **6a–c**, **7**, **10**, **11**, **13** приведены в табл. 1, 2.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 13 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_5$) проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Eragf–Nonius CAD-4 (λMoK_α -излучение, графитовый монохроматор, отношение скоростей сканирования $\omega/2\theta$ 1.2, θ_{max} 24°, сегмент сферы $0 \leq h \leq 11$, $0 \leq k \leq 11$, $-16 \leq l \leq 16$). Всего было собрано 2439 отражений, из которых 2239 являются независимыми (R -фактор усреднения 0.030). Кристаллы соединения **13** моноклинные, $a = 9.940(2)$, $b = 10.092(2)$, $c = 14.741(3)$ Å, β 99.29(3)°, $V = 1459.3(5)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.84$ г/см³, $\mu = 5.69$ мм⁻¹, $F(000)$ 792, пространственная группа $P2_1/c$ (№ 14). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS и SHELXL93 [12, 13]. В уточнении использовано 2007 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (172 уточняемых параметра, число отражений на параметр 11.7, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1157P)^2]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Была включена поправка на аномальное рассеяние; поправки на поглощение не вносились. Все атомы водорода выявлены объективно и включены в уточнение с фиксированными тепловыми и позиционными параметрами. Окончательные значения факторов расходимости $R1(F)$ 0.075 и $Rw(F^2)$ 0.176, GOOF 1.063. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.87 и -1.18 е/Å³. Координаты атомов приведены в табл. 4.

4,4-Диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-тиолат N-метилморфолиния (4a) и **4-метил-6-оксо-3,5-дициано-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-тиолат N-метилморфолиния (4b)** получают по методике работы [6]. Характеристики соли **4a** представлены в работе [6].

4,4-Диметил-3,5-дициано-6-этилтио-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-он (6a), **4-метил-6-метилтио-3,5-дициано-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-он (6b)**, **6-металлилтио-4,4-диметил-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-он (6c)**, **6-аллилтио-4,4-диметил-3,5-дициано-1,2,3,4-тет-**

рагидропиридин-2-он (**6d**) и 4,4-диметил-6-(4-хлорбензоилметилтио)-3,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-он (**8**) получают по методике работы [6]. Характеристики соединения **6d** представлены в работе [6].

6-Ацетилтио-4,4-диметил-3,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-он (7). Раствор 3.1 г (10 ммоль) соли **4a** в 15 мл As_2O кипятят 4 ч и далее выдерживают 48 ч при комнатной температуре. Образовавшийся белый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают соединение **7**.

7,7-Диметил-6,8-дициано-2,3,4,5,6,7-гексагидроселеназоло[3,2-*a*]пиридин-5-он (10). К раствору 1.5 г (10 ммоль) этилакрилата **1a** в 15 мл абсолютного этанола при 20 °С в атмосфере аргона прибавляют, перемешивая, 1.5 г (10 ммоль) цианоселеноацетамида **9** и 1.7 мл (15 ммоль) *N*-метилморфолина, далее выдерживают реакционную массу в закрытом сосуде 48 ч при комнатной температуре, добавляют при перемешивании 0.9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана и выдерживают еще 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают соединение **10**.

2-Гидразино-4,4-диметил-3,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-он (11). Смесь 2.4 г (10 ммоль) соединения **6a** и 1 мл (10 ммоль) гидразингидрата в 20 мл этанола кипятят 40 мин и далее выдерживают 3 ч при 20 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают соединение **11**.

6-Бром-3-бромметил-7,7-диметил-6,8-дициано-2,3,4,5,6,7-гексагидропиазоло[3,2-*a*]пиридин-5-он (13). К раствору 2.5 г (10 ммоль) соединения **6d** в 15 мл кипящей ледяной уксусной кислоты при освещении лампой (500 Вт) добавляют по каплям (каждый раз после обесцвечивания реакционной смеси) 1 мл (20 ммоль) брома. Смесь выдерживают 2 сут при комнатной температуре, затем разбавляют 2 мл H_2O . Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают соединение **13**. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 405 $[M]^+$ (18), 390 (13), 324 (41), 309 (59), 179 (78), 108 (46), 73 (60), 39 (100).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Culliamet, *J. Pharm. Belg.*, **49**, 216 (1994).
2. S. Pavlov, M. Bogavac, Z. Arsenijevic, *Pharmazie*, **45**, 286 (1990).
3. В. В. Кузнецов, *Хим.-фарм. журн.*, № 7, 61 (1991).
4. Заявка ФРГ № Р 3844355, 1990; *РЖХим*, 10Н108П (1991).
5. A. K. D. Chowdhury, M. Sarkar, S. R. Chowdhury, K. K. Mahalanabis, *Synth. Commun.*, **26**, 4233 (1996).
6. В. Д. Дяченко, А. А. Никишин, В. П. Литвинов, *ХГС*, 996 (1997).
7. В. Д. Дяченко, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, В. Н. Нестеров, В. Е. Шкловер, Ю. Т. Стручков, В. К. Промоненков, А. В. Туров, *ЖОХ*, **61**, 747 (1991).
8. Н. С. Зефилов, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111 (1980).
9. R. W. Alder, N. C. Goode, T. J. King, J. M. Mellor, V. W. Miller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, No. 5, 173 (1976).
10. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta Crystallogr.*, **B32**, 3216 (1976).
11. В. А. Наумов, О. Н. Катаева, *Молекулярное строение органических соединений кислорода и серы*, Наука, Москва, 1990, 192.
12. G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*. Program for the Solution of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
13. G. M. Sheldrick, *SHELXL-93*. Program for the Refinement of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1993.

Луганский государственный педагогический
университет им. Тараса Шевченко,
Луганск 91011, Украина
e-mail: chem@lgru.lg.ua

Поступило в редакцию 18.12.2000

^aИнститут органической химии
НАН Украины, Киев, 02094
e-mail: iochkiev@ukrpack.net