

А. Д. Дяченко, С. М. Десенко^а, В. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов^б

**СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
3-КАРБАМОИЛ-6-МЕТИЛ-2-ТИОКСО-5-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ-
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-4-СПИРОЦИКЛОГЕКСАНА**

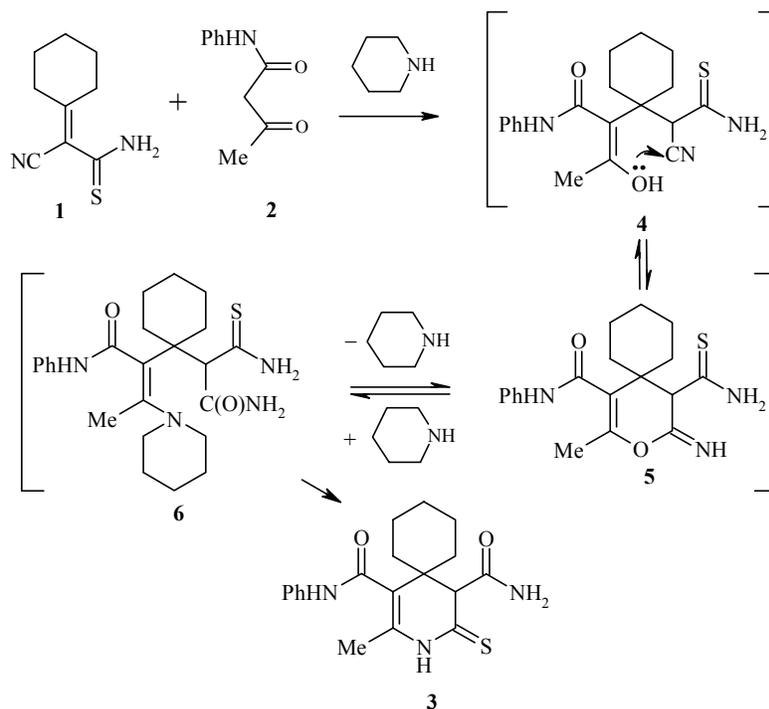
Конденсацией циклогексилиденцианотиоацетамида с ацетоацетанилидом и пиперидином синтезирован 3-карбамоил-6-метил-2-тиоксо-5-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-спироциклогексан, строение которого установлено методом РСА.

Ключевые слова: ацетоацетанилид, 3-карбамоил-6-метил-2-тиоксо-5-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-спироциклогексан, пиперидин, циклогексилиденцианотиоацетамид, РСА.

В отличие от достаточно изученных 3-цианозамещенных пиридин-2-тионов [1–3] их карбамоилзамещенные аналоги представлены в литературе единичными примерами [4–6]. При этом карбамоильная группа в пиридиновое ядро приносилась исходным монотиоамидом малоновой кислоты. Нитрильная группа может трансформироваться в карбамоильную при кипячении в спирте енаминов β-дикетонов или β-кетоальдегидов с малононитрилом [7], или бензилиденацетоуксусного эфира с цианоацетамидом [8]. В обоих случаях образовывались 3-карбамоилзамещенные пиридин-2-оны.

Реакция циклогексилиденцианотиоацетамида (**1**) с ацетоацетанилидом (**2**), протекающая в абсолютном спирте при 20 °С и катализируемая N-метилморфолином, по нашим данным, приводит к образованию 6-метил-2-тиоксо-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-спироциклогексана [9]. В настоящей работе мы показали, что в случае использования в этом процессе в качестве катализатора пиперидина, образуется иной продукт – 3-карбамоил-6-метил-2-тиоксо-5-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-спироциклогексан (**3**) (см. схему). Данное превращение является результатом последовательных реакций, включающих, по видимому образование аддукта присоединения по Михаэлю **4**, циклизацию последнего в иминопиран **5**, претерпевающий в дальнейшем рециклизацию через енамин **6** в соединение **3**.

Описанное гладко протекающее превращение, механизм которого согласуется с данными работы [7], является первым примером синтеза замещенного пиридинтиона, включающего трансформацию в мягких условиях нитрильной группы в амидную. Это открывает новый путь к синтезу потенциально фармакологически ценных соединений **3** – карбамоилзамещенных пиридинтионов.



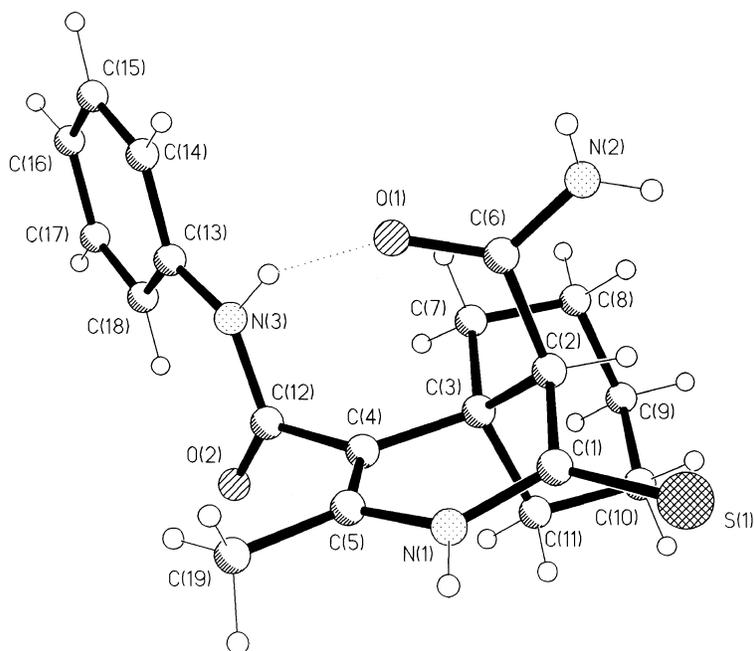
Строение соединения **3** было доказано методом РСА (см. рисунок и табл. 1, 2).

Центральный шестичленный гетероцикл N(1)C(1-5) неплоский: группировка N(1)C(1)C(3)C(4)C(5) планарна в пределах 0.108 Å, тогда как атом C(2) выходит из этой плоскости на 0.620 Å. Таким образом, "уголок" C(1)C(2)C(3) образует с плоскостью N(1)C(1)C(3)C(4)C(5) двугранный угол 44.9(3)°. Согласно модифицированным критериям Кремера–Поппла [10] конформацию данного гетероцикла можно охарактеризовать как

Таблица 1

Основные длины связей (*d*) и валентные углы (*ω*) в молекуле соединения **3**

| Связь | <i>d</i> , Å | Угол | <i>ω</i> , град. |
|------------|--------------|------------------|------------------|
| N(1)–C(1) | 1.342(5) | C(1)–N(1)–C(5) | 125.0(4) |
| N(1)–C(5) | 1.406(5) | N(1)–C(1)–C(2) | 114.8(4) |
| C(1)–C(2) | 1.510(6) | C(4)–C(5)–N(1) | 119.3(4) |
| C(2)–C(3) | 1.552(5) | C(1)–C(2)–C(3) | 111.2(3) |
| C(3)–C(4) | 1.533(6) | C(4)–C(3)–C(2) | 106.6(3) |
| C(4)–C(5) | 1.322(6) | C(5)–C(4)–C(3) | 120.9(4) |
| S(1)–C(1) | 1.643(4) | C(12)–N(3)–C(13) | 128.1(4) |
| O(1)–C(6) | 1.237(5) | N(1)–C(1)–S(1) | 123.0(3) |
| N(2)–C(6) | 1.293(6) | C(2)–C(1)–S(1) | 122.2(3) |
| N(3)–C(12) | 1.349(6) | C(4)–C(5)–C(19) | 126.4(4) |
| N(3)–C(13) | 1.399(6) | N(1)–C(5)–C(19) | 114.2(4) |
| | | O(2)–C(12)–N(3) | 124.8(4) |



Общий вид молекулы соединения **3**

полуванна ($S = 0.65$, $\theta = 49.32$, $\psi = 25.78^\circ$). Относительно последней плоскости группировка $C(12)=O(2)N(3)$ развернута на 81.8° . Валентный угол $C(4)C(5)C(19)$ $126.4(4)^\circ$ сильно увеличен по сравнению со стандартным значением 120° , а угол $N(1)C(5)C(19)$ уменьшен до $114.2(4)^\circ$. По-видимому, это вызвано стерическими причинами, связанными с близким пространственным расположением заместителей Me и CONHPh: в кристалле наблюдается весьма короткий внутримолекулярный контакт $C(12)-C(19)$ $2.978(4)$ Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов атомов угле-

Т а б л и ц а 2

Координаты атомов ($\times 10^4$) и их эквивалентные анизотропные (изотропные для атомов водорода) тепловые параметры $U_{\text{экв}}$ ($\times 10^3$) в структуре **3**

| АТОМ | <i>x</i> | <i>y</i> | <i>z</i> | $U_{\text{экв}}, \text{Å}^2$ | АТОМ | <i>x</i> | <i>y</i> | <i>z</i> | $U_{\text{экв}}, \text{Å}^2$ |
|------|----------|----------|----------|------------------------------|-------|----------|----------|----------|------------------------------|
| S(1) | 917(1) | 501(1) | 4376(1) | 56(1) | C(8) | 4217(3) | 767(4) | 6220(3) | 70(2) |
| O(1) | 2571(2) | -1707(2) | 5870(2) | 58(1) | C(9) | 4053(4) | 1812(4) | 6340(4) | 89(2) |
| O(2) | 3039(2) | -150(3) | 8491(2) | 77(1) | C(10) | 3142(4) | 2009(4) | 6066(4) | 74(2) |
| N(1) | 1147(2) | -135(3) | 5916(2) | 50(1) | C(11) | 2690(3) | 1375(3) | 6532(3) | 61(1) |
| N(2) | 2612(3) | -1255(4) | 4597(3) | 58(1) | C(12) | 2938(3) | -587(4) | 7841(3) | 50(1) |
| N(3) | 3311(2) | -1420(3) | 7771(3) | 53(1) | C(13) | 3998(3) | -1838(4) | 8351(3) | 56(1) |
| C(1) | 1476(3) | 108(3) | 5302(3) | 42(1) | C(14) | 4265(4) | -2697(4) | 8129(5) | 90(2) |
| C(2) | 2402(2) | -21(3) | 5522(2) | 40(1) | C(15) | 4966(5) | -3119(5) | 8645(6) | 116(3) |
| C(3) | 2840(3) | 298(3) | 6441(3) | 46(1) | C(16) | 5380(5) | -2715(7) | 9379(6) | 114(3) |
| C(4) | 2410(3) | -229(3) | 7003(3) | 46(1) | C(17) | 5129(4) | -1868(7) | 9609(5) | 115(3) |
| C(5) | 1605(3) | -403(3) | 6738(3) | 46(1) | C(18) | 4426(4) | -1440(5) | 9093(4) | 89(2) |
| C(6) | 2551(3) | -1080(3) | 5340(3) | 41(1) | C(19) | 1115(3) | -903(4) | 7213(3) | 74(2) |
| C(7) | 3779(3) | 117(3) | 6680(3) | 57(1) | | | | | |

рода составляет 3.42 Å) [11]. Распределение длин связей в гетероцикле N(1)C(1–5) (табл. 1) указывает на существенное сопряжение неподеленной электронной пары атома N(1) с π -системами двойных связей C(4)=C(5) и C(1)=S(1). Действительно, как связь N(1)–C(1) 1.342(5), так и связь N(1)–C(5) 1.406(5) Å укорочена по сравнению со стандартным для одинарной связи N(sp^2)–C(sp^2) интервалом значений 1.43–1.45 Å [12, 13]. В заместителе C(6)=O(1)N(2)H₂ связь C(6)–N(2) также сильно укорочена (1.293(6) Å), что является обычным для данной группировки. Например, в исследованной ранее рентгеноструктурным методом молекуле формамида [14] длина связи C–N 1.319(2) близка к значению, полученному в данной работе. Ориентация аминогруппы весьма благоприятна для сопряжения ее неподеленной электронной пары (НЭП) с π -системой двойной связи C(6)=O(1): сумма валентных углов при атоме N(1) составляет 360°, а атомы водорода аминогруппы H(12N) и H(22N) лежат в плоскости атомов N(1), C(6), O(1) и C(2). Атомы C(3)C(7–11), принадлежат циклогексановому кольцу, которое находится в обычной для него конформации *кресла*. Длина связи C(1)=S(1) 1.643(4) находится в обычном интервале, характерном для двойной связи C=S.

В кристалле наблюдается образование ВМВС N–H...O [5] с параметрами: N(3)...O(1) 3.058(5), N(3)–H(3N) 0.91(2) Å, N(3)–H(3N)...O(1) 154(3)°. Дополнительно, посредством водородной связи N(2)–H(22N)...O(1) (N(2)...O(1) 2.953(5), N(2)–H(22N) 0.74(2) Å, N(2)–H(22N)...O(1) 168(3)°) молекулы соединения связаны в centrosymmetric димеры (0.5–*x*, –0.5–*y*, 1–*z*). Кроме того, за счет водородной связи N(2)–H(12N)...O(2), молекулы соединения **3** связаны в цепочки, направленные вдоль кристаллографической оси *z*. Параметры этой связи следующие: N(2)...O(2) 2.926(5), N(2)–H(12N) 0.77(2) Å, N(2)–H(12N)...O(2) 158(3)°. На возможность образования еще одной межмолекулярной водородной связи N–H...S (–*x*, –*y*, 1–*z*) указывают такие параметры: N(1)...S(1) 3.415(3) Å, N(1)–H(1N)...S(1) 162(3)° [16].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температура плавления определена на блоке Кофлера. ИК спектр снят на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектр ЯМР ¹H зарегистрирован на приборе Bruker AM-300 (300 МГц). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3:5, проявитель – пары иода.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 3 проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Eragf–Nonius CAD-4 (λ MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\omega/2\theta$ -сканирование, θ_{\max} 24°, сегмент сферы $0 \leq h \leq 19$, $0 \leq k \leq 16$, $-18 \leq l \leq 18$). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации кристалла соединения **3** с линейными размерами 0.45 × 0.40 × 0.11 мм было использовано 22 рефлекса с $11.01 < \theta < 11.95^\circ$. Всего было собрано 3052 отражения, из которых 2941 является независимыми (*R*-фактор усреднения 0.0396). Кристаллы соединения **3** моноклинные, $a = 16.899(3)$, $b = 14.020(3)$, $c = 16.609(3)$ Å, $\beta = 107.26(3)^\circ$, $V = 3757(1)$ Å³, $Z = 8$, $d_{\text{выч}} = 1.264$ г/см³, $\mu = 0.189$ мм⁻¹, $F(000) = 1520$, пространственная группа *C2/c* (№ 15). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS и SHELXL-93 [17, 18]. В уточнении использовано 1646 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (242 уточняемых параметра, число отражений на параметр 6.80, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0899P)^2]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, отношение

максимального (среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.125(0.011)). Была включена поправка на аномальное рассеяние; поправки на поглощение не вносились. Все атомы водорода выявлены объективно, однако уточнены по типу наездника (за исключением атомов водорода при атомах азота, которые уточнены изотропно) с фиксированными $U_{\text{изо}} = 0.08 \text{ \AA}$. Окончательные значения факторов расходимости $R1(F)$ 0.0638 и $R_{\text{int}}(F^2)$ 0.1436, GooF 0.962. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.22 и -0.20 e/\AA^3 . Все структурные расчеты выполнены на РС. Координаты атомов приведены в табл. 2.

3-Карбамоил-6-метил-2-тиоксо-5-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидропирidin-4-спироциклогексан (3). К суспензии 1.80 г (10 ммоль) циклогексиденцианоацетамида **1** и 1.77 г (10 ммоль) соединения **2** в 20 мл абсолютного спирта при 20 °С добавляют 1.5 мл (15 ммоль) пиперидина, реакционную массу перемешивают 4 ч и выдерживают 12 ч при той же температуре. Образовавшийся продукт в виде желтых кристаллов отфильтровывают и промывают абсолютным спиртом. Выход 2.3 г (64%), т. пл. 268–270 °С (из спирта). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3000, 3370 (NH, NH₂), 1690 (C=O), 1660 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 11.3 (1H, уш. с, 5-CONH); 9.2 (1H, уш. с, NH); 7.6 (2H, д, $J=9.3$, H аром.); 7.5 (1H, уш. с, CONH); 7.3 (2H, т, $J=8.1$, H аром.); 7.1 (2H, м, CONH и H аром.); 4.0 (1H, с, 3-H); 1.9 (3H, с, CH₃); 1.2–1.8 (10H, м, 5-CH₂). Найдено, %: C 64.02; H 6.32; N 11.58; S 9.19. C₁₉H₂₃N₃O₂S. Вычислено, %: C 63.84; H 6.49; N 11.75; S 8.97.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *XTC*, 579 (1999).
2. Л. А. Родиновская, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1994.
3. В. Д. Дяченко, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1998.
4. А. А. Краузе, А. Румлер, Ф. Хаген, Х.-И. Еншь, И. Г. Штурм, Г. Я. Дубур, *XTC*, 75 (1992).
5. Л. А. Родиновская, А. М. Шестопапов, В. Н. Нестеров, *XTC*, 1376 (1996).
6. A. Krauze, J. Popelis, G. Dubur, *Heterocycl. Commun.*, **3**, 515 (1997).
7. A. Alberola, L. A. Calvo, A. G. Ortega, M. C. S. Ruiz, P. Yustos, S. G. Granda, E. Garcia-Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **64**, 9493 (1999).
8. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, З. А. Калме, Ю. Э. Пелчер, Г. Я. Дубур, *XTC*, 1504 (1984).
9. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *XTC*, 1533, (1997).
10. Н. С. Зефилов, В. А. Палюлин, ДАН, **252**, 111, 1980.
11. A. Bond, *J. Phys. Chem.*, **68**, 3, 441 (1964).
12. R. W. Alder, N. C. Goode, T. J. King, J. M. Mellor, B. W. Miller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, No. 5, 173 (1976).
13. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta Crystallogr.*, **B32**, 3216 (1976).
14. T. Offersen, *Acta Chem. Scand., Ser. A.*, **29**, 939 (1975).
15. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **B53**, 37, 1363 (1981).
16. F. H. Allen, G. M. Bird, R. S. Rowland, P. R. Raithby, *Acta Crystallogr.*, **B37**, 53, 680 (1997).
17. G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*. Program for the Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
18. 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: kgb@lgtpi.lugansk.ua

Поступило в редакцию 03.07.2000

^aХарьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина, Харьков 61077, Украина
e-mail: desenko@univer.kharkov.ua

Институт органической химии НАН
Украины, Киев 02094
e-mail: iochkiev@ukrpact.net
