

В. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов^а

**СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
5-АМИНО-8-ИЗОБУТИЛ-7-ИЗОПРОПИЛ-6-ТИОКАРБАМОИЛ-4-ЦИАНО-
2-АЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТ-5-ЕН-3-ТИОНА**

Конденсацией изовалерианового альдегида с цианотиоацетамидом синтезирован 5-амино-8-изобутил-7-изопропил-6-тиокарбамоил-4-циано-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-3-тион, строение которого установлено с помощью РСА.

Ключевые слова: 5-амино-8-изобутил-7-изопропил-6-тиокарбамоил-4-циано-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-3-тион, изовалериановый альдегид, цианотиоацетамид, конденсация, РСА.

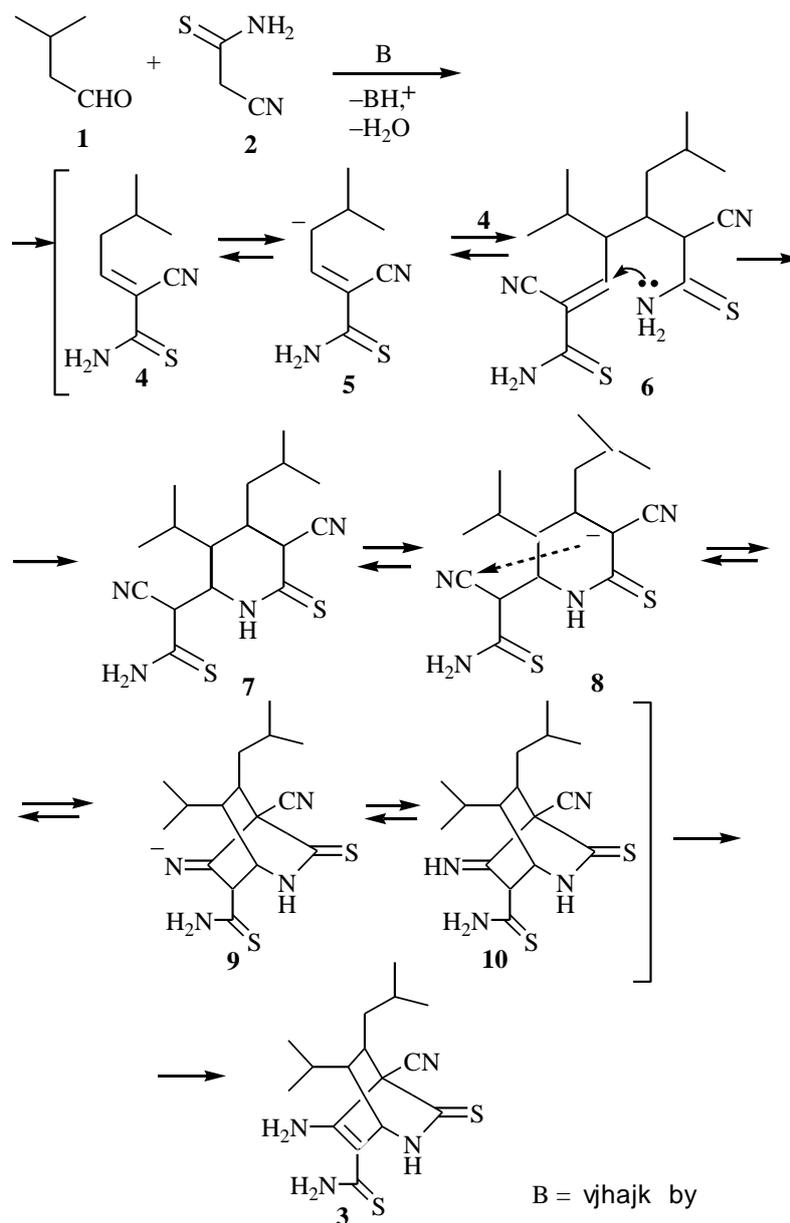
Арилметиленицианотиоацетамиды, получаемые по реакции Кневенагеля [1–4], уже несколько десятилетий успешно используются химиками-синтетиками для получения серосодержащих гетероциклических соединений, среди которых доминируют функционально замещенные пиридинтионы [5–7]. В то же время алкилметиленицианотиоацетамиды до настоящего времени неизвестны [5].

С целью получения и изучения свойств алкилметиленицианотиоацетамидов нами изучена конденсация изовалерианового альдегида (**1**) с цианотиоацетамидом (**2**) в этаноле при 20 °С в присутствии морфолина. Обнаружено, что продуктом указанной реакции является 5-амино-8-изобутил-7-изопропил-6-тиокарбамоил-4-циано-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-3-тион (**3**), изоструктурный полученному нами ранее 5-амино-1,8,8-триметил-4,6-дициано-3-дицианометилен-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ену при взаимодействии окиси мезитила с малононитрилом [8].

Вероятный механизм образования трициклической системы **3** представлен на приведенной ниже схеме.

Первоначально образуется алкен **4**, как результат конденсации по Кневенагелю. В дальнейшем происходит его димеризация по Михаэлю, включающая образование карбаниона **5** и соответствующего аддукта **6**. Последний циклизуется в замещенный пиперидинтион **7**, претерпевающий под действием основания дальнейшую трансформацию через анионы **8** и **9** в трициклический имин **10**, а он, в свою очередь, стабилизируется в виде структуры **3**. Отметим, что арилметиленицианотиоацетамиды димеризуются по пути $[2_s+4_s]$ -циклоприсоединения в замещенные 3,4-дигидро-2Н-тиопираны [4].

Строение соединения **3** было установлено РСА. Основные геометрические параметры молекулы **3** приведены в табл. 1, ее общий вид показан на рис. 1. В центральной трициклической каркасной системе все три



гетероцикла $N_{(1)}C_{(1-5)}$, $C_{(2-5,7,8)}$ и $N_{(1)}C_{(1,2,8,7,5)}$ имеют конформацию практически неискаженной твист-ванны. Модифицированные параметры Кремера–Поппла [9] для данных гетероциклов составляют: $S = 0.99, 1.00$ и 0.93 , $\theta = 89.49, 86.99$ и 88.15° , $\psi = 4.90, 3.07$ и 2.65° (идеальной твист-ванне соответствуют параметры $\theta = 90.0^\circ$ и $\psi = 60 \cdot n$, где $n = 0, 1, 2 \dots$ [9]). Атомы $N_{(1)}$, $N_{(3)}$ и $N_{(4)}$ имеют плоскотригональную конфигурацию связей – сумма валентных углов при каждом из них в пределах ошибки эксперимента составляет 360° . Группировка $S_{(1)}N_{(3)}C_{(9)}C_{(5)}C_{(7)}C_{(8)}N_{(4)}C_{(2)}$ планарна (максимальный выход атомов из среднеквадратичной плоскости не превышает 0.022 \AA). При этом аминогруппы $N_{(3)}H_2$ и $N_{(4)}H_2$ развернуты относительно указанной плоскости лишь на 14.4 и 4.2° соответственно. Распределение длин связей в группировке свидетельствует

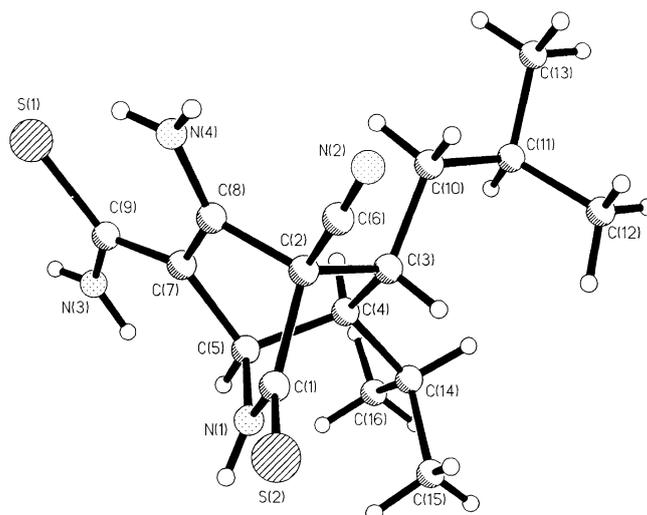


Рис. 1. Общий вид молекулы **3** с нумерацией атомов

о существенной делокализации электронной плотности, обусловленной эффектами n - π - и π - π -сопряжения. Так, связи $N(3)$ - $C(9)$ 1.328(4) Å и $N(4)$ - $C(8)$ 1.327(4) Å значительно укорочены по сравнению со стандартным для одинарной связи $C(sp^2)$ - $N(sp^2)$ значением 1.45 Å [10, 11]. Аналогичным образом связь $C(7)$ - $C(9)$ 1.423(4) Å короче значения 1.476 Å, типичного для одинарной связи $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$ [12]. В то же время длина связи $C(7)$ = $C(8)$ 1.368(4) Å заметно превышает среднестатистическое значение двойной связи углерод-углерод (1.33 Å [11, 12]) и приближается к длине связи в ароматических соединениях (1.39 Å). Отметим, что и связь $C(9)$ = $S(1)$ длиннее связи $C(1)$ = $S(2)$ на 0.055 Å.

Т а б л и ц а 1

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

Связь	d , Å	Угол	ω , град.
$S(1)$ - $C(9)$	1.706(3)	$C(1)$ - $N(1)$ - $C(5)$	118.2(3)
$S(2)$ - $C(1)$	1.651(3)	$N(1)$ - $C(1)$ - $C(2)$	108.9(2)
$N(1)$ - $C(1)$	1.308(4)	$N(1)$ - $C(1)$ - $S(2)$	126.4(2)
$N(1)$ - $C(5)$	1.467(4)	$C(2)$ - $C(1)$ - $S(2)$	124.6(2)
$N(2)$ - $C(6)$	1.140(4)	$C(8)$ - $C(2)$ - $C(1)$	106.6(2)
$N(3)$ - $C(9)$	1.328(4)	$C(8)$ - $C(2)$ - $C(3)$	108.2(2)
$N(4)$ - $C(8)$	1.327(4)	$C(1)$ - $C(2)$ - $C(3)$	107.0(2)
$C(1)$ - $C(2)$	1.537(4)	$C(2)$ - $C(3)$ - $C(4)$	108.2(2)
$C(2)$ - $C(3)$	1.580(4)	$C(3)$ - $C(4)$ - $C(5)$	107.7(2)
$C(2)$ - $C(6)$	1.462(5)	$N(1)$ - $C(5)$ - $C(7)$	108.0(2)
$C(2)$ - $C(8)$	1.535(4)	$N(1)$ - $C(5)$ - $C(4)$	107.8(2)
$C(3)$ - $C(4)$	1.542(4)	$C(4)$ - $C(5)$ - $C(7)$	108.2(2)
$C(4)$ - $C(5)$	1.542(4)	$N(2)$ - $C(6)$ - $C(2)$	174.6(3)
$C(5)$ - $C(7)$	1.513(4)	$C(5)$ - $C(7)$ - $C(8)$	110.9(2)
$C(7)$ - $C(8)$	1.368(4)	$C(2)$ - $C(8)$ - $C(7)$	113.0(2)
$C(7)$ - $C(9)$	1.423(4)	$S(1)$ - $C(9)$ - $N(3)$	117.1(2)
		$S(1)$ - $C(9)$ - $C(7)$	124.5(2)
		$N(3)$ - $C(9)$ - $C(7)$	118.4(3)

Т а б л и ц а 2

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

Атом	x	y	z	$U_{\text{экв}}, \text{\AA}^2$
S ₍₁₎	1214(1)	6785(1)	906(1)	46(1)
S ₍₂₎	7944(1)	8398(1)	-1717(1)	54(1)
N ₍₁₎	5798(3)	6629(3)	-1811(2)	35(1)
N ₍₂₎	4200(4)	12125(3)	-1582(2)	54(1)
N ₍₃₎	2220(4)	4727(3)	-267(2)	44(1)
N ₍₄₎	2470(4)	9516(4)	-155(2)	43(1)
C ₍₁₎	5999(4)	8016(3)	-1748(2)	35(1)
C ₍₂₎	4112(4)	9262(3)	-1700(2)	32(1)
C ₍₃₎	3072(4)	9322(3)	-2633(2)	34(1)
C ₍₄₎	2887(4)	7638(3)	-2616(2)	34(1)
C ₍₅₎	3951(4)	6497(4)	-1747(2)	32(1)
C ₍₆₎	4243(4)	10850(4)	-1640(2)	39(1)
C ₍₇₎	3053(4)	7083(3)	-840(2)	30(1)
C ₍₈₎	3118(4)	8601(3)	-821(2)	32(1)
C ₍₉₎	2221(4)	6166(3)	-127(2)	33(1)
C ₍₁₁₎	231(4)	10998(4)	-3632(2)	50(1)
C ₍₁₀₎	1265(4)	10675(4)	-2712(2)	39(1)
C ₍₁₂₎	1282(7)	11548(7)	-4511(3)	76(1)
C ₍₁₃₎	-1617(6)	12255(6)	-3546(4)	79(1)
C ₍₁₄₎	3306(5)	7032(4)	-3580(2)	48(1)
C ₍₁₅₎	5274(7)	6706(7)	-3927(3)	84(2)
C ₍₁₆₎	2650(9)	5594(6)	-3565(3)	83(2)
H ₍₁₎	6688(40)	5802(36)	-1788(20)	37(9)
H _(3,1)	2774(40)	4343(35)	-788(23)	48(10)
H _(3,2)	1787(37)	4222(34)	124(21)	27(9)
H _(4,1)	2636(41)	10378(41)	-176(22)	45(11)
H _(4,2)	1936(50)	9068(46)	320(28)	77(14)
H ₍₃₎	3808(35)	9556(30)	-3139(20)	33(8)
H ₍₄₎	1652(37)	7725(30)	-2477(18)	30(7)
H ₍₅₎	4071(30)	5408(31)	-1753(16)	18(6)
H _(10,1)	1473(36)	11656(37)	-2662(19)	42(9)
H _(10,2)	471(36)	10446(31)	-2168(21)	38(8)
H ₍₁₁₎	33(38)	9964(37)	-3736(20)	49(9)
H _(12,1)	599(58)	11702(51)	-5091(34)	108(15)
H _(12,2)	2473(62)	10717(55)	-4604(30)	109(16)
H _(12,3)	1557(56)	12502(54)	-4373(29)	97(16)
H _(13,1)	-1302(56)	13358(55)	-3470(30)	106(15)
H _(13,2)	-2303(58)	12492(51)	-4124(33)	103(15)
H _(13,3)	-2285(57)	11987(50)	-2981(32)	100(16)
H ₍₁₄₎	2560(36)	7922(33)	-4063(20)	39(8)
H _(15,1)	5339(53)	6408(47)	-4524(31)	94(14)
H _(15,2)	5753(77)	7648(72)	-3862(40)	165(26)
H _(15,3)	6020(61)	5720(56)	-3533(32)	108(17)
H _(16,1)	2734(52)	5287(46)	-4201(31)	93(13)
H _(16,2)	3367(53)	4717(49)	-3148(30)	89(14)
H _(16,3)	1360(64)	5779(54)	-3266(35)	113(19)

В кристалле молекулы соединения **3** объединены в centrosymmetric димеры посредством водородных связей $S_{(1)}\cdots H_{(1)}-N_{(1)}$ ($S\cdots N$ 3.279(3), $S\cdots H$ 2.52(3), $N_{(1)}-H_{(1)}$ 0.83(3) Å, $S_{(1)}\cdots H_{(1)}-N_{(1)}$ 152(2)°). Упаковка молекул в кристалле показана на рис. 2.

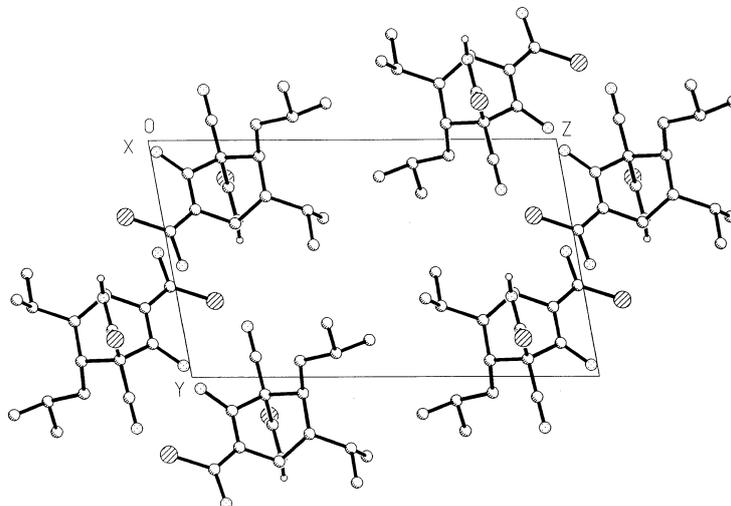


Рис. 2. Кристаллическая упаковка (проекция bc) соединения **3**. Штриховыми линиями изображены водородные связи

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР 1H зарегистрирован на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц). ИК спектр записан на приборе ИКС-29 (в вазелиновом масле). Температура плавления определена на блоке Кофлера. 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 с линейными размерами 0.30 × 0.34 × 0.44 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (λMoK_{α} -излучение, графитовый монохроматор, отношение скоростей сканирования $\omega/2\theta$ 1.2, θ_{max} 24°, сегмент сферы $0 \leq h \leq 7, -9 \leq k \leq 9, -16 \leq l \leq 16$). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации было использовано 22 рефлекса с $12 < \theta < 13^\circ$. Всего было собрано 2322 отражения, из которых 2081 являются независимыми (R -фактор усреднения 0.022). Кристаллы соединения **3** триклинные, $a = 7.749(1)$, $b = 8.873(9)$, $c = 14.148(3)$ Å, $\alpha = 79.28(5)$, $\beta = 85.80(2)$, $\gamma = 71.65(5)^\circ$, $V = 907.1(9)$ Å³, $Z = 2$, $d_{выч} = 1.232$ г/см³, $\mu = 0.296$ мм⁻¹, $F(000) = 360$, пространственная группа $P-1$ (№ 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS и SHELXL93 [13, 14]. В уточнении использовано 1688 отражений (295 уточняемых параметров, число отражений на параметр 5.72, весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.044P)^2 + 0.262]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, отношение максимального (среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.001(0)). Была включена поправка на аномальное рассеяние; учет поглощения в кристалле не проводился. Все атомы водорода выявлены объективно из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов расходимости $R1(F)$ 0.0356 и $R_w(F^2)$ 0.0836, GOF 1.080. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.20 и -0.14 e/Å³. Координаты атомов приведены в табл. 2.

5-Амино-8-изобутил-7-изопропил-6-тиокарбамоил-4-циано-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-3-тион (3). Смесь 1 г (10 ммоль) цианотиоацетамида (**2**), 1.1 мл (10 ммоль) изовале-

рианового альдегида (**1**) и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина в 15 мл этанола перемешивают при 20 °С 1 ч и далее выдерживают в тех же условиях 48 ч. Образовавшийся осадок продукта (**3**) в виде желтых кубиков отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 1.2 г (71%), т. пл. 228–230 °С. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3400, 3512 (NH, NH₂), 1635 (δNH_2), 2250 (C \equiv N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., J (Гц): 11.6 (1H, д, $J = 5.3$, NH); 9.0 (2H, уш. с, NH₂); 8.2 (2H, уш. с, NH₂); 4.9 (1H, д, $J = 5.3$, C₍₁₎H); 0.9–1.8 (18H, м, H_{алиф}). Найдено, %: C 56.85; H 7.03; N 15.12. C₁₆H₂₄N₄S₂. Вычислено, %: C 57.11; H 7.19; N 15.29.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Я. Гринштейн, Л. А. Шеринь, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 469 (1963).
2. A. Gazit, P. Yaish, C. Gilton, A. Levitzki, *J. Med. Chem.*, **32**, 2344 (1989).
3. D. Villemin, B. Martin, *Synth. Commun.*, **23**, 2259 (1993).
4. J. S. A. Brunskill, A. De, D. F. Ewing, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 629 (1978).
5. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **68**, 817 (1999).
6. Я. Озол, Б. Виганте, Г. Дубурс, *XTC*, 1603 (1994).
7. В. Д. Дяченко, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1998.
8. В. Н. Нестеров, В. Д. Дяченко, Ю. А. Шаранин, Ю. Т. Стручков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 169 (1996).
9. Н. С. Зефилов, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111, (1980).
10. R. W. Alder, N. C. Goode, T. J. King, J. M. Mellor, B. W. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 173 (1976).
11. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta Crystallogr.*, **B32**, 3216 (1976).
12. A. I. Kitaigorodskii, *Molecular Crystals and Molecules*, Acad. Press, New York, 431 (1973).
13. G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*, Program for the Solution of Crystal Structures, University of Gottingen, Gottingen, Germany, 1986.
14. G. M. Sheldrick, *SHELXL-93*, Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Gottingen, Gottingen, Germany, 1993.

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

Поступило в редакцию 18.09.2000

^aИнститут органической химии НАН
Украины, Киев-94, 253660
e-mail: iochkiev@ukrpost.net