

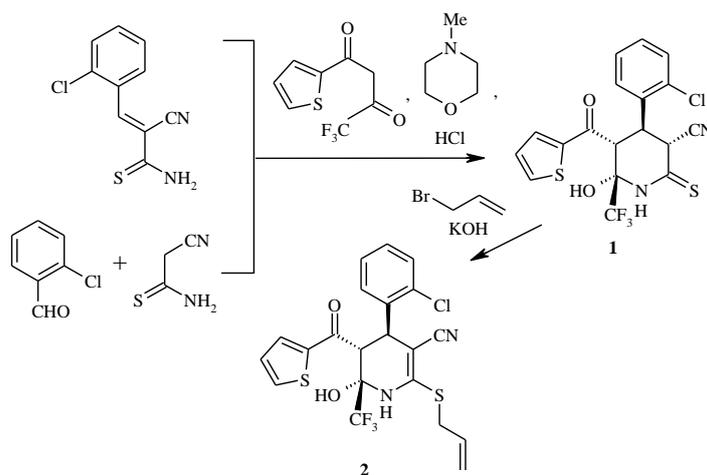
С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов^а,
В. П. Литвинов^б

**СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ
6-ГИДРОКСИ-5-(2-ТЕНОИЛ)-6-ТРИФТОРМЕТИЛ-
4-(2-ХЛОРФЕНИЛ)-3-ЦИАНОПИПЕРИДИН-2-ТИОНА**

Действием 2-теноилтрифторацетона на 2-хлорфенилметиленицианотиоацетамид или смесь 2-хлорбензальдегида и цианотиоацетамида в присутствии N-метилморфолина получен 6-гидрокси-5-(2-теноил)-6-трифторметил-4-(2-хлорфенил)-3-цианопиперидин-2-тион, использованный в синтезе 2-аллилтио-6-гидрокси-5-(2-теноил)-6-трифторметил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиперидина. Молекулярная и кристаллическая структура пиперидинтиона установлена рентгеноструктурным исследованием.

Ключевые слова: пиперидинтион, тетрагидропиперидин, 2-теноилтрифторацетон, 2-хлорбензальдегид, 2-хлорфенилметиленицианотиоацетамид, цианотиоацетамид, алкилирование, рентгеноструктурное исследование.

В продолжение поиска удобных методов получения малоизученных 3-цианопиперидин-2-тионов [1] с учетом высокой физиологической активности фторсодержащих гетероциклических соединений [2] нами на основе 2-хлорфенилметиленицианотиоацетамида и 2-теноилтрифторацетона в присутствии N-метилморфолина осуществлен региоселективный синтез 6-гидрокси-5-(2-теноил)-6-трифторметил-4-(2-хлорфенил)-3-цианопиперидин-2-тиона (**1**) в виде устойчивого этанольного сольвата. Последний получен также независимым способом при каскадном взаимодействии 2-хлорбензальдегида, цианотиоацетамида и 2-теноилтрифторацетона.



В спектре ЯМР ^1H соединения **1** сигналы протонов 3-Н, 4-Н и 5-Н представлены мультиплетом в области 4.8 м. д., что затрудняет установление его строения. В связи с этим особенности молекулярной структуры тиона **1** изучены рентгеноструктурным методом.

Общий вид молекулы **1** показан на рис. 1, основные геометрические параметры приведены в табл. 1 (нумерация атомов не совпадает с использованной согласно номенклатуре ИЮПАК нумерацией в названии и приведенном спектре ЯМР ^1H). Центральный пиперидиновый цикл заметно неплоский – отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости достигают 0.33 Å. Рассчитанные для него модифицированные параметры

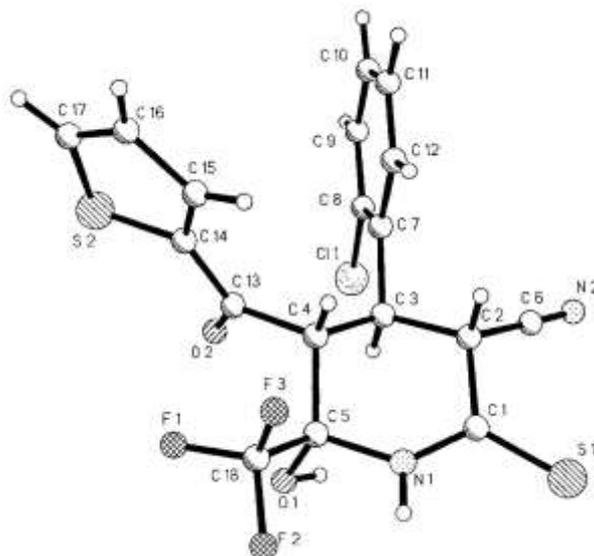


Рис. 1. Общий вид молекулы **1** с нумерацией атомов

Т а б л и ц а 1
Основные длины связей (d) и валентные углы (ω) в молекуле соединения **1**

Связь	d , Å	Угол	ω , град.
Cl(1)–C(8)	1.748(7)	C(1)–N(1)–C(5)	128.5(5)
S(1)–C(1)	1.632(6)	N(1)–C(1)–C(2)	115.5(5)
O(1)–C(5)	1.381(6)	N(1)–C(1)–S(1)	122.6(4)
O(2)–C(13)	1.213(6)	C(2)–C(1)–S(1)	121.8(4)
N(1)–C(1)	1.334(6)	C(6)–C(2)–C(1)	110.4(4)
N(1)–C(5)	1.459(6)	C(6)–C(2)–C(3)	109.8(4)
C(1)–C(2)	1.511(7)	C(1)–C(2)–C(3)	114.6(4)
C(2)–C(6)	1.469(8)	C(7)–C(3)–C(2)	110.9(4)
C(2)–C(3)	1.552(6)	C(4)–C(3)–C(2)	106.5(4)
C(3)–C(7)	1.513(8)	C(13)–C(4)–C(3)	108.0(4)
C(3)–C(4)	1.542(7)	C(13)–C(4)–C(5)	112.5(4)
C(4)–C(13)	1.538(7)	C(3)–C(4)–C(5)	109.0(4)
C(4)–C(5)	1.545(7)	C(3)–C(4)–C(5)	109.0(4)
C(5)–C(18)	1.535(8)	O(1)–C(5)–N(1)	110.4(5)
C(7)–C(3)–C(4)	111.9(4)	O(1)–C(5)–C(18)	104.2(5)
		N(1)–C(5)–C(18)	107.0(5)
		O(1)–C(5)–C(4)	116.1(5)
		N(1)–C(5)–C(4)	109.5(4)
		C(18)–C(5)–C(4)	109.2(5)

Кремера–Поппа [3] ($S = 0,91$, $\theta = 19,9$, $\psi = 29,7$) свидетельствуют о том, что этот гетероцикл имеет конформацию "кресла", несколько искаженного в сторону "полуванны". При этом атомы $C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(4)}-C_{(5)}$ копланарны в пределах $0,08 \text{ \AA}$, а "уголки" $N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(5)}$ и $C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}$ образуют с этой плоскостью двугранные углы $156,5$ и $127,8^\circ$. Торсионные углы в пиперидиновом цикле: $N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(3)} -29,7(7)$, $C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)} 52,5(6)$, $C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)} -63,5(5)$, $C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)} 51,7(6)$, $C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)}-C_{(1)} -30,8(8)$, $C_{(5)}-N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(2)} 19,3(8)^\circ$. Торсионные углы $H_{(2)}-C_{(2)}-C_{(3)}-H_{(3)} 176,5$, $H_{(3)}-C_{(3)}-C_{(4)}-H_{(4)} 173,3$, $H_{(4)}-C_{(4)}-C_{(5)}-O_{(1)} 167,4$, $C_{(6)}-C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(7)} -60,7$, $C_{(7)}-C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(13)} 52,7^\circ$ свидетельствуют о том, что протоны пиперидинового цикла и группа OH занимают аксиальное положение, а группы CN , 2-хлорфенил, теноил и CF_3 – экваториальное. Сопряжение между неподеленной электронной парой атома $N_{(1)}$ и π -системой двойной связи $C_{(1)}=S_{(1)}$ приводит не только к значительному (до $1,334(6) \text{ \AA}$) укорочению связи $N_{(1)}-C_{(1)}$ по сравнению с интервалом $1,43-1,45 \text{ \AA}$, характерным для одинарных связей типа $N(sp^2)-C(sp^2)$ [4, 5], и уплощению пирамиды атома $N_{(1)}$ (сумма валентных углов при этом атоме составляет $359,8^\circ$), но также к увеличению валентного угла $C_{(1)}-N_{(1)}-C_{(5)}$ до $128,5^\circ$ и уплощению самого гетероцикла (в незамещенном пиперидине валентный угол $C-N-C$ и торсионные углы $C-N-C-C$ составляют $109,8$ и $63,6^\circ$ соответственно [6]). Бензольное и тиофеновое кольца в силу стерических условий практически ортогональны среднеквадратичной плоскости пиперидинового цикла: соответствующие двугранные углы составляют $84,1$ и $87,2^\circ$.

В кристалле молекулы соединения **1** посредством водородных связей с сольватными молекулами этанола $O_{(1)}-H_{(1)}\cdots O_{(3)}$ ($O_{(1)}\cdots O_{(3)} 2,954(7) \text{ \AA}$) и $O_{(3)}-H_{(3)}\cdots O_{(1)}$ ($O_{(1)}\cdots O_{(3)} 2,679(7) \text{ \AA}$) объединены в centrosymmetric димеры (рис. 2).

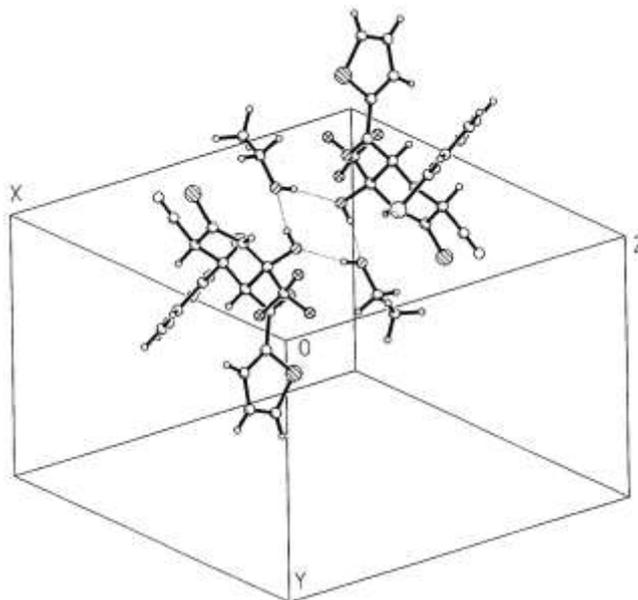


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **1**

Алкилирование тиона **1** аллилбромидом в этаноле в присутствии КОН протекает региоселективно с образованием сульфида **2**. В его спектре ЯМР ^1H сигналы протонов 4-Н и 5-Н проявляются в виде уширенных дублетов в областях 4.84 и 4.30 м. д. соответственно с КССВ $^3J = 12.1$ Гц, что свидетельствует о их *транс*-диаксиальном положении. Сигналы указанных протонов представлены минорным уширенным пиком в области 4.42 м. д., который является результатом наложения соответствующих уширенных дублетов (соотношение основных и минорных сигналов 4:1) и принадлежит другому конформеру соединения **2**. Для изоструктурных аналогов пиридинов **2** данное явление объяснено с помощью рентгеноструктурного исследования [7].

Т а б л и ц а 2

Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры $U_{\text{экв}}$ ($\text{Å}^2 \times 10^3$) в структуре **1**

Атом*	x	y	z	$U_{\text{экв}}$
Cl ₍₁₎	4353(1)	-865(2)	2141(2)	111(1)
S ₍₁₎	8748(1)	322(2)	4324(1)	76(1)
S ₍₂₎	3081(1)	3814(2)	2671(2)	100(1)
F ₍₁₎	5492(3)	3614(3)	5079(3)	89(1)
F ₍₂₎	6917(3)	3169(4)	5898(3)	95(1)
F ₍₃₎	6749(3)	4133(3)	4616(3)	83(1)
O ₍₁₎	5851(3)	1269(4)	5003(3)	66(1)
O ₍₂₎	4188(3)	1661(4)	3481(3)	74(1)
N ₍₁₎	7320(3)	1632(4)	4610(3)	57(1)
N ₍₂₎	7359(4)	-1069(5)	2188(4)	73(2)
C ₍₁₎	7677(4)	966(5)	4017(4)	50(2)
C ₍₂₎	7055(3)	922(5)	3018(4)	43(1)
C ₍₃₎	5942(3)	1053(5)	2918(4)	43(1)
C ₍₄₎	5807(3)	2211(5)	3460(4)	42(1)
C ₍₅₎	6317(4)	2031(5)	4511(4)	46(1)
C ₍₆₎	7248(4)	-198(6)	2554(4)	51(2)
C ₍₇₎	5389(4)	1123(5)	1895(4)	51(2)
C ₍₈₎	4643(4)	352(6)	1499(5)	71(2)
C ₍₉₎	4104(5)	489(8)	564(6)	94(3)
C ₍₁₀₎	4341(7)	1416(9)	42(6)	105(3)
C ₍₁₁₎	5094(5)	2177(7)	424(5)	82(2)
C ₍₁₂₎	5605(4)	2052(6)	1321(4)	63(2)
C ₍₁₃₎	4706(4)	2446(6)	3288(4)	52(2)
C ₍₁₄₎	4307(4)	3578(6)	2850(4)	57(2)
C ₍₁₅₎	4746(5)	4543(6)	2535(5)	73(2)
C ₍₁₆₎	4057(7)	5457(8)	2141(5)	103(3)
C ₍₁₇₎	3159(6)	5172(8)	2175(5)	102(3)
C ₍₁₈₎	6367(5)	3255(7)	5019(5)	65(2)
O ₍₃₎	3910(4)	1072(5)	5386(5)	122(2)
C ₍₁₉₎	3281(8)	1974(11)	5340(8)	167(5)
C ₍₂₀₎	3326(9)	2920(10)	5855(10)	226(8)

*Атомы O₍₃₎, C₍₁₉₎ и C₍₂₀₎ относятся к сольватной молекуле этанола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборах Bruker WM-250 (рабочая частота 250 МГц) (для соединения **1**) и Bruker WP-100 SY (100 МГц) (для **2**) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 3 : 5.

6-Гидроксн-5-(2-теноил)-6-трифторметил-4-(2-хлорфенил)-3-цианопиперидин-2-тион (1). А. К суспензии 2.23 г (10 ммоль) 2-хлорфенилметиленицианоацетамида в 25 мл этанола при 20 °С и перемешивании добавляют 2.22 г (10 ммоль) 2-теноилтрифторацетона и 1 мл (8 ммоль) N-метилморфолина. Через 20 мин в реакционную массу добавляют 10% HCl до pH 5 и выдерживают смесь при комнатной температуре 12 ч. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном.

Б. К смеси 2.25 мл (20 ммоль) 2-хлорбензальдегида и 3 капель N-метилморфолина в 30 мл этанола при 20 °С и перемешивании добавляют 2 г (20 ммоль) цианоацетамида, через 5 мин – 4.44 г (20 ммоль) 2-теноилтрифторацетона и далее 2.52 мл (25 ммоль) N-метилморфолина. Через 30 мин реакционную смесь обрабатывают как описано в методике А, получают 3.49 г (71%) (А) и 6.38 г (65%) (Б) этанольного сольвата тиона **1**. Т. пл. 125–127 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330–3480 (NH, OH), 2250 (CN), 1680 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.08 т и 3.45 к (5H, EtOH); 4.80 (3H, м, 3-, 4- и 5-H); 7.11 м, 7.34 д, 7.84 м (7H, Ag и Het); 8.15 (1H, уш. с, OH); 11.12 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 48.71; Н 3.84; N 5.53; S 13.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Вычислено, %: С 48.93; Н 3.70; N 5.71; S 13.06.

2-Аллилтио-6-гидроксн-5-(2-теноил)-6-трифторметил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин (2). К суспензии 2.46 г (5 ммоль) сольвата тиона **1** в 30 мл 80% этанола при перемешивании добавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора KOH и через 5 мин 0.42 мл (5 ммоль) аллилбромида. Через 1 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают 1.87 г (77 %) соединения **2**. Т. пл. 155–157 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3210–3300 (NH, OH), 2195 (CN), 1620, 1650 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 3.72 (д, $^3J = 7.5$, SCH₂); 4.3 (д, $^3J = 12.1$, 5-H_A); 4.42 (уш. с, 4-H_B и 5-H_B); 4.84 (д, $^3J = 12.1$, 4-H_A); 5.22 (м, CH₂=); 5.92 (м, CH=); 7.15, 7.30, 7.70, 7.89 (четыре м, Ag и Het); 7.43 (уш. с, OH); 8.28 (уш. с, NH). Найдено, %: С 52.26; Н 3.12; N 5.93; S 13.37. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 52.01; Н 3.33; N 5.78; S 13.22.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 1 проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\lambda\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, отношение скоростей сканирования $\omega/2\theta = 1.2$, $\theta_{\text{max}} = 24^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 16.0 \leq k \leq 12$, $-16 \leq l \leq 16$). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации кристалла с линейными размерами $0.12 \times 0.24 \times 0.47$ мм использовано 22 рефлекса с $12 < \theta < 13^\circ$. Всего собрано 3754 отражения, из которых 3470 являются симметрически независимыми (R -фактор усреднения 0.11). Кристаллы моноклинные, $a = 14.171(2)$, $b = 11.004(3)$, $c = 14.729(3)$ Å, $\beta = 104.76(2)^\circ$, $V = 2221.0(8)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.468$ г/см³, $\mu = 0.410$ мм⁻¹, $F(000) = 1008$, пространственная группа $P2_1/n$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS и SHELXL-93 [8, 9]. В уточнении использовано 1639 отражений (280 уточняемых параметров), число отражений на параметр 5.85, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (AP)^2]$, где $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, а коэффициент весовой схемы $A = 0.0572$; включена поправка на аномальное поглощение; поправки на поглощение не вносились. Большинство (75%) атомов водорода выявлены объективно, остальные – исходя из геометрических соображений, однако все они уточнены с фиксированными температурными и позиционными параметрами. Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F) = 0.0677$ и $R_w(F^2) = 0.1305$, $GOF = 1.038$. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.23 и -0.32 е/Å³. Координаты атомов приведены в табл. 2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. Н. Нестеров, В. П. Литвинов, *ХГС*, 929 (2001).
2. Л. М. Ягупольский, *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями*, Наукова думка, Киев, 1988, 320.
3. Н. С. Зефирова, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111 (1980).
4. R. W. Alder, N. C. Goode, T. J. King, J. M. Mellor, V. W. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **32B**, 173 (1976).
5. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta crystallogr. (B)*, **32**, 3216 (1976).
6. G. Gundersen, D. W. H. Rankin, *Acta Chem. Scand. (A)*, **37**, 865 (1983).
7. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *ХГС*, 790 (2001).
8. G. M. Sheldrick, *SHELXS-86, Program for the Solution of Crystal Structures*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
9. G. M. Sheldrick, *SHELXL-93, Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1993.

*Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко,
Луганск 348011, Украина
e-mail: kgb@lgrpi.lugans.ua*

*Поступило в редакцию 18.05.99
После переработки 07.01.2000*

*^aИнститут органической химии
НАН Украины,
Киев 253660*

*^bИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913
e-mail: vpl@sacr.ioc.ac.ru*