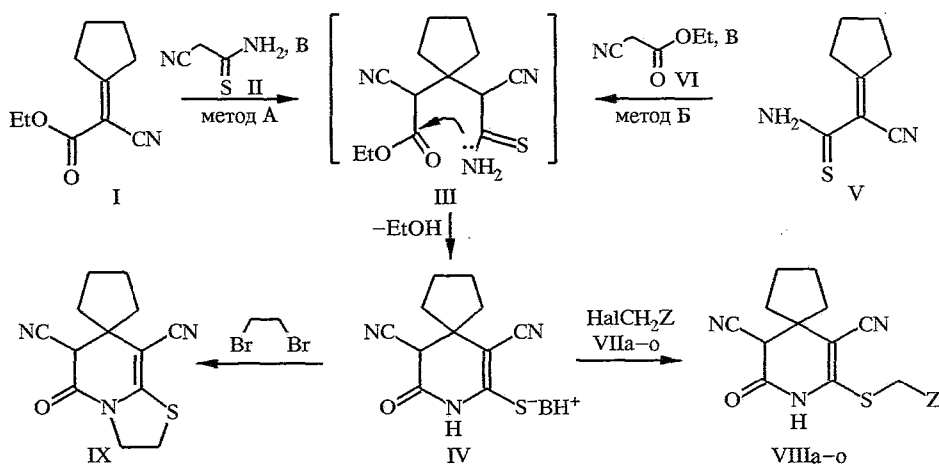


В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов

СИНТЕЗ 6-ОКСО-3,5-ДИЦИАНО-1,4,5,6- ТЕТРАГИДРО-4-(СПИРОЦИКЛОПЕНТАН)ПИРИДИН-2-ТИОЛАТА N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ ПО РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ

Реакцией циклопентилиденциануксусного эфира с цианотиоацетамидом или циклопентилиденцианотиоацетамида с циануксусным эфиром в присутствии N-метилморфолина получен 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидро-4-(спироциклопентан)пиридин-2-тиолат N-метилморфолия, использованный в синтезе замещенных 2-алкилтиотетрагидропиридинов, 5-оксо-6,8-дициано-2,3,6,7-тетрагидро-(5H)-7-(спироциклопентан)тиазоло[3,2-a]пиридина, 5-аллил-2-метилтио-3,5-дициано-4,5-дигидро-4-(спироциклопентан)пиридин-6(1H)-она и 3-амино-6-оксо-5-циано-4,5-дигидро-4-(спироциклопентан)-2H-пирозоло[5,4-b]пиридин-6(7H)-она.

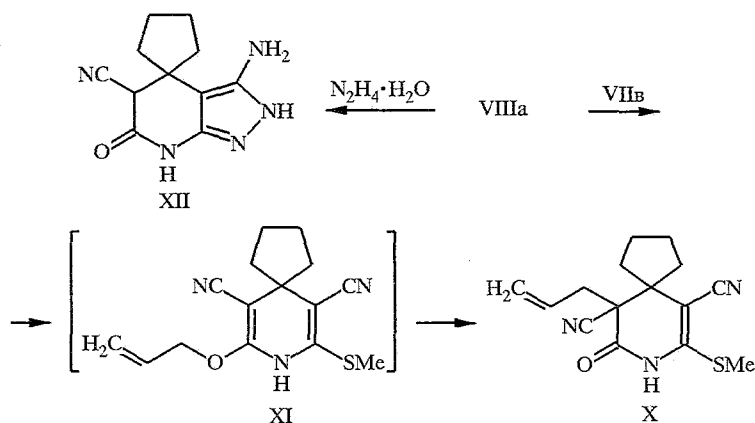
Недавно нами показана возможность синтеза замещенных 4-(спироциклопентан)пиридин-2-тиолов и -селенолов взаимодействием циклогексиденциануксусного эфира с цианотиоацетамидом [1]. В развитие дальнейших исследований по синтезу дигидропиридинхалькогенонов, перспективных синтонов для получения соединений с широким спектром биологической активности [2], нами изучено взаимодействие циклопентилиденциануксусного эфира (I) с цианотиоацетамидом (II) в присутствии N-метилморфолина. Показано, что данная реакция протекает на первой стадии по типу присоединения по Михаэлю с образованием аддукта III, циклоконденсация которого приводит далее к соли IV (метод А). Последняя получена также при взаимодействии циклопентилиденцианотиоацетамида (V) с циануксусным эфиром (VI) и N-метилморфолином (метод Б). Спектральные исследования (см. экспериментальную часть) и химические превращения подтверждают строение тиолата IV. Так, при взаимодействии его с галогенидами (VIIa—o) образуются сульфиды (VIIIa—o), а реакция тиолата IV с 1,2-дибромэтаном в основной среде приводит к образованию замещенного тиазоло[3,2-a]пиридина (IX). Такая региоселективность реакции алкилирования была



B = N-метилморфолин

VII, VIII a Hal = I, Z = H; б Hal = Br, Z = 3,4-Cl₂C₆H₃CO; в Hal = Br, Z = CH₂ = CH; г Hal = Cl, Z = PhCH₂OCO; д Hal = Br, Z = 2-MeC₆H₄; е Hal = I, Z = Me; ж Hal = Br, Z = Et; з Hal = Br, Z = 4-MeC₆H₄; и Hal = Cl, Z = PhNHCO; х Hal = Cl, Z = Ph; л Hal = Cl, Z = EtOCO; м Hal = I, Z = Me(CH₂)₄; н Hal = Cl, Z = HOCO; о Hal = Br, Z = 2-оксо-3-хроменилкарбонил

обнаружена ранее и для гомолога соли IV 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидро-4-(спироциклогексан)пиридин-2-тиолата N-метилморфолина [1], что соответствует общим закономерностям химии 3-цианопиридин-2-халькогенонов [2].



Т а б л и ц а 1

Характеристики
2-алкилтио-3,5-дициано-4,5-дигидро-4-(спироциклопентан)пиридин-6(1H)-онов
(VIIIa—o)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т _{пл.} °С (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		C	H	N	S		
VIIIa	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS	58,40 58,28	5,15 5,30	17,14 16,99	13,03 12,96	148...150 (этанол)	86
VIIIб	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	54,18 54,29	3,48 3,60	9,83 10,00	7,78 7,63	187...189 (AcOH)	80
VIIIв	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ OS	61,62 61,51	5,70 5,53	15,18 15,37	11,60 11,73	126...127 (этанол)	72
VIIIг	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	63,14 62,97	4,88 5,02	10,91 11,02	8,62 8,41	101...103 (этанол)	65
VIIIд	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ OS	67,51 67,63	5,74 5,68	12,60 12,45	9,39 9,50	156...158 (бутанол)	70
VIIIе	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS	59,58 59,75	5,60 5,79	15,89 16,08	12,40 12,27	144...146 (AcOH)	81
VIIIж	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ OS	60,89 61,06	6,15 6,22	15,33 15,26	11,49 11,64	139...141 (этанол)	90
VIIIз	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	65,84 65,73	5,05 5,24	11,71 11,50	8,56 8,77	121...123 (AcOH)	68
VIIIи	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	62,13 62,28	5,08 4,95	15,18 15,29	8,60 8,75	174...176 (AcOH)	71
VIIIк	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ OS	66,94 66,85	5,22 5,30	13,14 12,99	9,77 9,91	148...150 (AcOH)	70
VIIIл	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	56,27 56,41	5,20 5,37	13,21 13,16	9,84 10,04	95...97 (этанол)	69
VIIIм	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ OS	64,21 64,32	7,13 7,30	13,10 13,24	10,32 10,10	96...98 (AcOH)	68
VIIIн	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	53,47 53,60	4,33 4,50	14,60 14,42	10,85 11,01	72...74 (H ₂ O)	62
VIIIо	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	62,87 63,00	3,95 4,09	10,19 10,02	7,77 7,64	203...205 (AcOH)	66

Данные ПМР и ИК спектров дигидропиридонов VIIIa—o

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}			Спектр ПМР, δ , м. д., КССВ (J), Гц				
	NH	CN	CONH, C=O	NH, с	5-H, с	SCH ₂	(CH ₂) ₄ , м	Z
VIIIa	3200	2202, 2240	1700	11,14	4,74	2,48* с	1,73	(H)* ²
VIIIб	3480	2200, 2250	1700	11,15	4,96	4,67 с	1,76	8,07 (1H, с, Ar); 7,73 (2H, м, Ar)
VIIIв	3474	2200, 2250	1695	11,20	4,57	3,67 д, $J = 7,0$	1,72	5,75 (1H, м, CH); 5,16 (1H, д, $J = 4,5$, CH ₂) и 5,02 (1H, д, CH ₂)
VIIIг	3212	2202, 2249	1750	11,23	4,25	4,02 с	1,66	7,36 (5H, с, Ph); 5,12 (2H, с, CH ₂)
VIIIд	3200	2222, 2265	1710	11,39	4,52	4,31 к	1,68	7,18 (4H, м, Ar); 2,39 (3H, с, CH ₃)
VIIIе	3210	2220, 2254	1700	11,21	4,71	3,02 к	1,76	1,22 (3H, т, CH ₃)
VIIIж	3210	2205, 2244	1700	11,27	4,69	2,98 т	1,76	0,95 (3H, т, CH ₃); 1,50 (2H, м, CH ₂)
VIIIз	3200	2210, 2240	1680	11,16	4,60	4,76 с	1,73	2,37 (3H, с, CH ₃); 7,87 (2H, д, Ar); 7,34 (2H, д, Ar)
VIIIи	3345	2217, 2250	1670, 1725	11,37	4,67	3,99 с	1,71	10,39 (1H, с, NH); 7,10...7,59 (5H, м, Ph)
VIIIк	3200	2224, 2662	1710	11,33	4,48	4,27 к, $J = 12,9$	1,68	7,29 (5H, с, Ph)
VIIIл	3300	2205, 2245	1650, 1770	11,22	4,56	3,93 с	1,73	4,09 (2H, к, OCH ₂); (CH ₃)* ³
VIIIм	3188	2204, 2250	1700	11,20	4,66	2,99 т	1,76	0,85 (3H, т, CH ₃); 1,26 (8H, м, 4CH ₂)
VIIIн	3190	2200, 2250	1695, 1730	11,21	4,61	3,92 с	1,75	-(COOH)* ⁴
VIIIо	3330	2188, 2254	1700	11,11	4,88	4,62 с	1,74	8,36 (1H, с, 4-H); 7,89 (2H, д, H _{аром}); 7,66 (1H, м, H _{аром}); 7,39 (1H, м, H _{аром})

* Сигнал группы SCH₃.*² См. сигнал группы SCH₃.*³ Сигнал группы CH₃ перекрывается сигналом фрагмента (CH₂)₄.*⁴ Сигнал не наблюдается вследствие дейтеробмена.

Учитывая наличие двух нуклеофильных центров в молекуле сульфидов VIIa—o, представлялось целесообразным изучить их дальнейшее алкилирование. Показано, что взаимодействие замещенного 2-метилтио-4,5-дигидропиридин-6(1H)-она VIIa с аллилбромидом VIIb в присутствии эквимольного количества 10% водного раствора KOH приводит к образованию 5-аллил-2-метилтио-3,5-дициано-4,5-дигидро-4-(спироциклопентан)пиридин-6(1H)-она (X). Однако механизм данной реакции однозначно не установлен. Так, можно предположить, что первоначально в рассматриваемой реакции алкилирования образуется замещенный дигидропиридин (XI) (выделить не удалось), который далее претерпевает в условиях реакции перегруппировку Кляйзена [3], как это было обнаружено нами ранее для аллилтио(селено)замещенных 1,4-дигидропиридинов [4]. Вместе с тем, известно, что алкилирование дигидропиридинов, содержащих тионную функцию, может протекать и по атому C(3) пиридинового ядра [5]. Для выяснения данной проблемы исследования продолжаются.

Метилтиогруппа в соединении VIIa замещается на гидразогруппу при его кипячении в спирте с гидразингидратом. Строение образующегося замещенного пиразоло[5,4-b]пиридин-6(7H)-она XII согласуется с данными ПМР и ИК спектров (см. экспериментальную часть).

Структуру соединений VIIa—o, IX, X подтверждают физико-химические исследования (табл. 1, 2). Так, в их ИК спектрах присутствуют полосы поглощения валентных колебаний сопряженной и несопряженной нитрильных групп в области 2188...2224 и 2240...2265 см^{-1} соответственно. В спектрах ПМР пиридонов VIIa—o, IX наблюдаются синглетные сигналы протона 5-H и группы NH в области 4,25...4,96 и 11,11...11,39 м. д., соответственно, сигналы протонов тетраметиленового фрагмента (8H, м) и групп SCH_2 и Z в характерных областях δ (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ПМР регистрировали на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в растворах $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—гептан (3 : 5), проявитель — пары иода.

6-Оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидро-4-(спироциклопентан)пиридин-2-тиолат N-метилморфолина (IV). А. К раствору 1,8 г (10 ммоль) циклопентилиденциануксусного эфира I в 15 мл абс. этанола добавляют 1 г (10 ммоль) цианотиоацетамида II и 2 мл (20 ммоль) N-метилморфолина. Полученную смесь перемешивают при 20 °C 1 ч. Выдерживают при комнатной температуре 24 ч, после чего образовавшийся осадок продукта отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 2,4 г (72%), $T_{\text{пл}}$ 185...187 °C. ИК спектр: 1680 (CONH), 2246, 2175 ($\text{C} \equiv \text{N}$), 3210 см^{-1} (NH). Спектр ПМР: 1,67 (8H, м, 4CH_2); 2,82 (3H, с, CH_3); 3,20 (4H, м, CH_2NCH_2); 3,79 (4H, м, CH_2OCH_2); 4,13 (1H, с, 5-H); 9,46 м. д. (1H, ш. с, NH). Найдено, %: C 57,29; H 6,50; N 16,87; S 9,66. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 57,46; H 6,63; N 16,75; S 9,59.

Б. К суспензии 1,7 г (10 ммоль) циклопентилиденцианотиоацетамида V в 15 мл абс. этанола при 20 °C добавляют 1,1 мл (10 ммоль) циануксусного эфира VI и 2 мл (10 ммоль) N-метилморфолина. Далее следуют методике А. Получают соль IV, идентичную образцу, синтезированному по методу А ($T_{\text{пл}}$, ИК спектр).

2-Алкилтио-3,5-дициано-4,5-дигидро-4-(спироциклопентан)пиридин-6(1H)-оны (VIIa—o). К суспензии 3,3 г (10 ммоль) соли IV в 10 мл ДМФА добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и перемешивают 5 мин до полного растворения исходного реагента IV. Затем реакционную массу фильтруют через складчатый фильтр в стакан, в который предварительно помещают 10 ммоль соответствующего галогенида VIIa—o, перемешивают 4 ч, разбавляют равным объемом воды и образовавшийся осадок продукта VIII отфильтровывают. Характеристики полученных пиридонов VIIa—o представлены в табл. 1, 2.

5-Оксо-6,8-дициано-2,3,6,7-тетрагидро-(5H)-7-(спироциклопентан)тиазоло[3,2-a]пиридин (IX). К суспензии 3,3 г (10 ммоль) соли IV в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, а затем 0,9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана. Реакционную массу перемешивают при 20 °C 1 ч, затем добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора

КОН, перемешивают 3 ч и разбавляют равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном. Выход 1,7 г (66%). $T_{пл}$ 96...98 °С (из этанола). ИК спектр: 1695 (C=O), 2200, 2250 $см^{-1}$ (C≡N). Спектр ПМР: 1,76 (8H, м, 4CH₂); 3,39 (2H, т, CH₂S); 4,14 (2H, м, CH₂N); 4,74 м. д. (1H, с, 6-H). Найдено, %: C 60,06; H 4,89; N 16,38; S 12,42. C₁₃H₁₃N₃OS. Вычислено, %: C 60,21; H 5,05; N 16,20; S 12,36.

5-Аллил-2-метилтио-3,5-дициано-4,5-дигидро-4-(спироциклопентан)пиридин-6(1H)-он (X). К раствору 2,5 г (10 ммоль) пиридоны VIIa в 12 мл ДМФА при перемешивании и 20 °С добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН, а через 1 мин 0,9 мл (10 ммоль) аллилбромид (VIb) и перемешивают 3 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, отфильтровывают образовавшийся осадок продукта, который промывают водой, этанолом и гексаном. Выход 2 г (70%). $T_{пл}$ 182...184 °С (из ацетонитрила). ИК спектр: 1710 (CONH), 3200 (NH), 2210, 2260 $см^{-1}$ (C≡N). Спектр ПМР: 1,76 (8H, м, 4CH₂); 2,52 (3H, с, CH₃); 2,59 (2H, д, CH₂O); 5,24 (2H, м, CH₂=); 5,68 (1H, м, CH=); 11,19 м. д. (1H, ш. с, NH). Найдено, %: C 62,51; H 6,16; N 14,47; S 11,02. C₁₅H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 62,69; H 5,96; N 14,62; S 11,16.

3-Амино-6-оксо-5-циано-4,5-дигидро-4-(спироциклопентан)пиразоло[5,4-*b*]пиридин-6(7H)-он (XII). К суспензии 2,5 г (10 ммоль) пиридоны VIIa в 15 мл этанола добавляют 1 мл (20 ммоль) гидразингидрата, смесь кипятят 2 ч и фильтруют. Фильтрат выдерживают при 20 °С 24 ч. Образовавшийся осадок продукта отделяют, промывают этанолом и гексаном. Выход 1,5 г (63%). $T_{пл}$ 273...275 °С. ИК спектр: 1700 (CONH), 2262 (C≡N), 3300, 3385, 3480 $см^{-1}$ (NH₂). Спектр ПМР: 1,73 (8H, м, 4CH₂); 4,20 (1H, с, 5-H); 4,67 (2H, ш. с, NH₂); 10,66 (1H, с, N(2)-H); 10,79 м. д. (1H, ш. с, N(7)-H). Найдено, %: C 56,95; H 5,72; N 30,11. C₁₁H₁₃N₅OS. Вычислено, %: C 57,13; H 5,67; N 30,28.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-32012a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дяченко В. Д., Митрошин А. Е., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 9. — С. 1235.
2. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Senning A. // Sulfur Reports. — 1992. — Vol. 13. — P. 1.
3. Вацура К. В., Мищенко Г. Л. Именные реакции в органической химии. — М.: Химия, 1976. — 528 с.
4. Литвинов В. П., Шаранин Ю. А., Гончаренко М. П., Дяченко В. Д., Шестопалов А. М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1991. — № 8. — С. 1888.
5. Ордена Трудового Красного Знамени Институт органического синтеза: 1957—1981 гг. / Под ред. Я. Ф. Фрейманиса. — Рига: Зинатне, 1982. — 234 с.

Луганский государственный педагогический институт им. Т. Г. Шевченко, Луганск 348011, Украина
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913, Россия
e-mail: vpl@sacr.ioc.ac.ru

Поступило в редакцию 17.03.97