

А. С. Фисюк, М. А. Воронцова

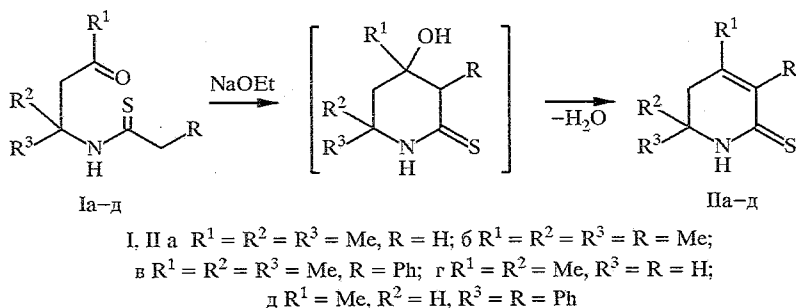
N-3-ОКСОАЛКИЛАМИДЫ И -ТИОАМИДЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

3*. ИЗУЧЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ N-3-ОКСОАЛКИЛТИОАМИДОВ В 5,6-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ТИОНЫ

Циклизацией N-3-оксоалкилтиоамидов жирных кислот под действием оснований получены 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионы, содержащие в положении 3 атом водорода, арил или алкильный заместитель.

Предложенный нами ранее метод синтеза 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов на основе N-3-оксоалкиламида не лишен ограничений [2, 3]. В работе [2] мы сообщали, что обязательным условием для циклизации N-3-оксоалкиламида под действием оснований является наличие подвижного атома водорода в α -положении по отношению к карбамоильной группе, что делает невозможным получение 3-незамещенных и 3-алкилзамещенных 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов. Подвижность атома водорода в α -положении к тиокарбамоильной группе существенно выше, чем к карбамоильной, поэтому N-3-оксоалкилтиоамиды должны циклизироваться легче, чем их кислородные аналоги.

По методике работы [1] нами получены N-3-оксоалкилтиоамиды Ia—д. В результате изучения взаимодействия соединений Ia—д с основаниями установлено, что N-3-оксоалкилтиоамиды Ia—д циклизуются в 6% растворе этилата натрия при комнатной температуре, образуя с высокими выходами 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионы IIa—д. Вследствие большей подвижности атомов водорода в α -положении по отношению к тиокарбамоильной группе реакция протекает в более мягких условиях по сравнению с аналогичными N-3-оксоалкиламидами [2]. При этом становится возможной циклизация N-3-оксоалкилтиоамидов жирных кислот и получение не только 3-арил- и 3-алкилзамещенных 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов, но и незамещенных в положении 3 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов.

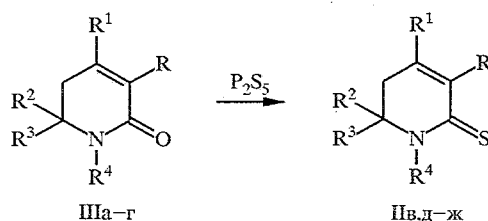


Скорость циклизации N-3-оксоалкилтиоамидов, как и в случае N-3-оксоалкиламида [2, 3], зависит от кислотности α -положения по отношению к тиокарбамоильной группе и от эффективного объема заместителей в N-3-оксоалкильной цепи. Сопоставление времени, необходимого для полного превращения соединений Ia и Ib, Ia и Ig в соответствующие 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионы, показывает, что повышение кислотности

* Сообщение 2 см. [1].

α -положения по отношению к тиокарбамоильной группе и увеличение эффективного объема заместителей в α -положении от атома азота ведет к увеличению скорости циклизации N-3-оксоалкилтиоамидов.

Соединения Пв и Пд получены также встречным синтезом — взаимодействием соответствующих 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов с P_2S_5 . Этим же методом получены 3-циано-5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионы Пе,ж.



Ша, Пв $R^1 = R^2 = R^3 = Me$, $R^4 = H$, $R = Ph$; Пб, Пд $R^1 = Me$, $R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R = Ph$;

Пв, Пе $R^1 = R^2 = R^3 = Me$, $R^4 = H$, $R = CN$; Пг, Пж $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = Me$, $R = CN$

В ИК спектрах соединений Па—е в области 3385...3360 и 3200...3155 cm^{-1} присутствуют сигналы валентных колебаний свободной и ассоциированной связи N—H. Сигналы в области 1650...1610 и 1500...1480 отвечают колебаниям связи C=C и группы N—C=S (тиоамид II) соединений Па—ж, а при 2225...2220 cm^{-1} — колебаниям цианогруппы соединений Пе,ж.

Спектры ПМР (табл. 2) полностью отвечают структуре Па—ж.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения Па, записанном в смеси растворителей $CDCl_3-CD_3OD$ при 190,2 (C=S); 144,6 ($C_{(4)}$); 124,7 ($C_{(3)}$); 52,9 ($C_{(6)}$); 41,2 м. д. ($C_{(5)}$), наблюдается пять сигналов ядер ^{13}C атомов цикла, сигналы группы 4-CH₃ (22,4 м. д.) и двух магнитноэквивалентных групп при $C_{(6)}$ (27,2 м. д.).

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений Па—ж

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		$T_{пл}$, °C	ИК спектр, ν , cm^{-1} (CHCl ₃)	Время реакции, ч	Выход (метод), %
		C	H				
Па*	C ₈ H ₁₃ NS	61,88 61,89	8,56 8,44	122...123	3370, 3200, 1650, 1495	2,5	93 (А)
Пб*	C ₉ H ₁₅ NS	63,86 63,86	8,92 8,93	149...150	3360, 1480, 1615, 1480	7,5	47 (А)
Пв* ²	C ₁₄ H ₁₇ NS	72,50 72,68	7,29 7,41	229...230	3370, 3200, 1625, 1480	0,3 —	87 (А) 85 (Б)
Пг*	C ₇ H ₁₁ NS	59,98 59,55	7,10 7,86	136...137	3385, 3200, 1635, 1495	48	40 (А)
Пд* ²	C ₁₈ H ₁₇ NS	77,02 77,39	6,35 6,14	169...170	3370, 1615, 1480	2,5 —	76 (А) 76 (Б)
Пе* ²	C ₉ H ₁₂ N ₂ S	60,05 59,97	6,86 6,71	196...198	3360, 3155, 2220, 1610, 1495	—	82 (Б)
Пж* ²	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ S	62,10 61,82	7,16 7,26	166...168	2225, 1625, 1500	—	83 (Б)

* Из гексана.
*2 Из этанола.

Таблица 2

Спектры ПМР, КССВ, J (Гц), 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов

Соединение	CH ₂		R	R ¹	R ₂	R ³	R ⁴
	H _a	H _b					
Па	2,29		6,38, $J^4 = 1,4$	1,97, $J^4 = 1,4$	1,40		7,70
Пб	2,30		2,18	1,91	1,29		7,90
Пв	2,42		7,38...7,14	1,70	1,37		8,07
Пг	2,10 $J^3 = 12,4$; $J^2 = 17,5$	2,26, $J^3 = 6,0$; $J^2 = 17,5$	6,28	1,91	3,71, $J^3 = 12,4$; 6,0; 6,4; $J^3_{\text{HNN}} = 1,4$	1,32, $J^3 = 6,4$	8,10
Пд	2,98, $J^2 = 12,5$; $J^3 = 10,5$	2,68, $J^2 = 12,5$; $J^3 = 7,0$	7,49...7,21	1,81	4,86, $J^3 = 10,5$; 7,0; $J^3_{\text{HNN}} = 1,8$	7,49...7,21	7,92
Пе	2,60		—	2,42			8,13
Пж	2,60		—	2,35			3,57

Направление фрагментации под действием электронного удара для 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов согласуется с данными для тиоамидов [4]. Соединения Па—ж образуют довольно стабильный M^+ , в результате распада которого образуются ионы $[M-H]^+$ и/или $[M-R_3]^+$. Их дальнейшая фрагментация для соединений Па—е приводит к образованию в масс-спектрах ионов $[M-R^2-H_2S]^+$, $[M-R^2-R^3CNH]^+$, $[M-R^2-SH-R^3CNH]^+$, а для соединения Пж — иона $[CH_3-C \equiv NCH_3]^+$ с m/z 56 (100%) (табл. 3, 4).

Таким образом, циклизация N-3-оксоалкилтиоамидов под действием оснований приводит к образованию 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов в мягких условиях с высокими выходами. Использование N-3-оксоалкилтиоамидов для формирования 5,6-дигидропиридинового цикла позволяет устранить ограничения, присущие циклизации N-3-оксоалкиламидов, и получать 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионы, содержащие в положении 3 как арил, так атом водорода или алкильный заместитель.

Таблица 3

Масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	Относительная интенсивность*, %
Па	156 (11,0); 155 (100); 140 (86,3); 106 (35,0); 99 (9,5); 98 (24,6); 97 (8,2); 65 (6,5); 59 (7,5); 58 (20,1); 53 (8,4)
Пв	232 (24,3); 231 (98,9); 230 (100); 216 (32,7); 197 (18,2); 182 (13,2); 174 (16,3); 141 (18,6); 129 (12,7); 116 (14,0); 115 (33,3); 77 (12,9)
Пд	280 (22,6); 279 (100); 278 (99,4); 174 (21,1); 173 (15,6); 141 (20,0); 129 (16,9); 116 (19,9); 115 (46,6); 91 (24,0); 77 (22,4)
Пе	180 (89,8); 165 (100); 149 (20,3); 131 (23,9); 123 (14,8); 106 (59,3); 83 (24,1); 79 (18,9); 58 (23,2); 57 (24,6); 55 (19,0)
Пж	194 (75,3); 179 (96,2); 164 (13,7); 163 (66,7); 161 (22,4); 146 (13,0); 71 (13,2); 69 (15,0); 57 (16,5); 56 (100); 55 (20,8)

* Приведены пики M^+ и 10 наиболее интенсивных ионов.

Относительная интенсивность пиков характеристических фрагментарных ионов в масс-спектрах синтезированных соединений

Соединение	$[M]^+$	$[M-H]^+$	$[M-R_2]^+$	$[M-R_2-H_2S]^+$
Па	155 (100)	—	140 (86,3)	106 (35,0)
Пв	231 (98,9)	230 (100)	216 (32,7)	182 (13,2)
Пд	279 (100)	278 (99,4)		246 (6,5)
Пе	180 (89,8)	179 (8,1)	165 (100)	131 (23,9)
Пж	194 (75,3)	193 (6,0)	179 (96,2)	—

Соединение	$[M-R^2-R^3CNH]^+$	$[M-R_2-SH-R^3CNH]^+$	$[C_6H_5]^+$
Па	98 (24,6)	65 (6,5)	—
Пв	174 (16,3)	141 (18,6)	77 (12,9)
Пд	174 (21,1)	141 (20,0)	77 (22,4)
Пе	123 (14,8)	—	—
Пж	—	—	—

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker-AC 200P и Tesla BS-587 (80 МГц) в $CDCl_3$. Внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75 в растворах $CHCl_3$. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan MAT-112 с применением прямого ввода вещества в ионный источник, энергия ионизации 70 эВ. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода и УФ светом.

N-3-Оксоалкиламида Ia—д получали по методикам работ [2, 3].

5,6-Дигидропиридин-2(1H)-тионы (Па—д). А. К 40 мл 6% раствора этилата натрия в этаноле добавляют 5 ммоль 1,3-оксоалкилтиоацетамида Ia—д. Реакционную смесь перемешивают в токе инертного газа до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ), затем нейтрализуют 10% HCl. Растворитель отгоняют, остаток экстрагируют бензолом (2×20 мл). После отгонки растворителя соединения очищают перекристаллизацией.

5,6-Дигидропиридин-2(1H)-тионы (Пв,д—ж). Б. Растворяют 4,6 ммоль 5,6-дигидропиридин-2(1H)-она Ша—г в 30 мл абсолютного толуола и в кипящий раствор порциями вносят 1,00 г (4,5 ммоль) P_2S_5 . Реакционную смесь кипятят до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ), горячий раствор сливают с осадка, растворитель отгоняют, остаток очищают перекристаллизацией.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 97-03-33119а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фисюк А. С., Воронцова М. А., Темников Д. В. // ХГС. — 1997. — № 12. — С. 1688.
2. Fyssiuk A. S., Vorontsova M. A., Sagitullin R. S. // Mendeleev Commun. — 1993. — № 6. — С. 249.
3. Фисюк А. С., Воронцова М. А., Иванов С. А. // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 812.
4. Будзикевиц Г., Джерасси К., Ульямс Д. // Интерпретация масс-спектров органических соединений. — М.: Мир, 1966. — С. 101.
5. Вульфсон Н. С., Заикин В. Г., Микая А. И. // Масс-спектрометрия органических соединений. — М.: Химия, 1986. — С. 281.