

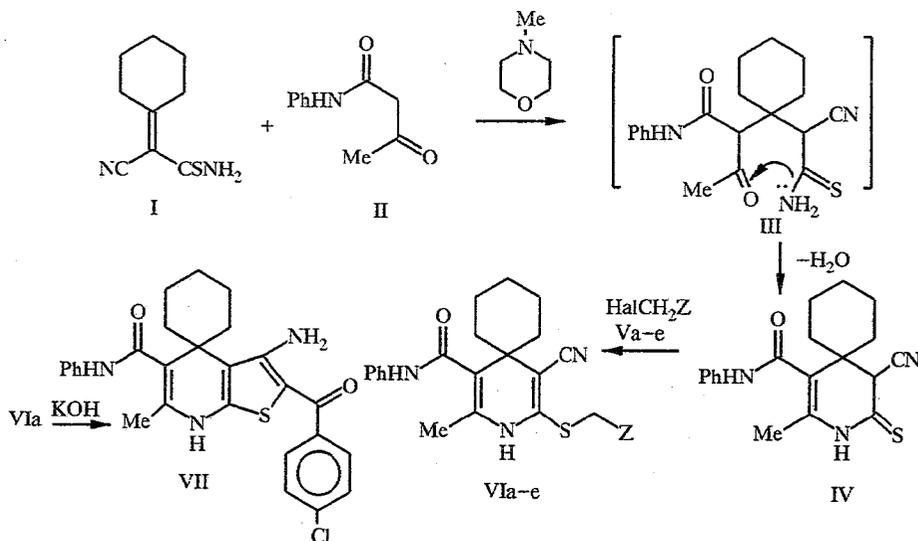
В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов

СИНТЕЗ 3,4-ДИГИДРО-6-МЕТИЛ-5-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ-4-ЦИКЛОГЕКСАНСПИРОПИРИДИН-2(1H)-ТИОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Конденсацией анилида ацетоуксусной кислоты с циклогексилденцианотиоацетамидом получен 3,4-дигидро-6-метил-5-фенилкарбамоил-4-циклогексанспиропиридин-2(1H)-тион, на основе которого синтезированы замещенные 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины и 3-амино-4,7-дигидро-6-метил-5-фенилкарбамоил-2-(4'-хлорбензоил)-4-циклогексанспиротиено [2,3-*b*] пиридин.

Ранее нами разработан метод синтеза 6-амино-3,4-дигидро-3,5-дициано-4-циклогексанспиропиридин-2(1H)-тиона [1], заключающийся во взаимодействии циклогексилденцианотиоацетамида с цианотиоацетамидом. Его структурные аналоги используются для получения различных лекарственных средств [2], а некоторые производные 1,4-дигидропиридинов, содержащие в положении 5 дигидропиридинового ядра карбамоильную группу, способны проявлять гепатопротекторную активность [3]. Учитывая эти факты и продолжая исследования в ряду функционально замещенных 4-циклоалкилспиропиридинов [4], нами разработан метод синтеза производных пиридина, содержащих в качестве заместителей одновременно спирочлененный карбоциклический фрагмент и фенилкарбамоильную группу.

Показано, что при взаимодействии циклогексилденцианотиоацетамида (I) с анилидом ацетоуксусной кислоты II в присутствии N-метилморфолина при 20 °С в этаноле образуется аддукт присоединения по Михаэлю III, который подвергается циклоконденсации в 3,4-дигидро-6-метил-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-циклогексанспиропиридин-2(1H)-тион (IV).



V, VI a Z = 4-ClC₆H₄CO, б Z = CONH₂, в Z = 4-BrC₆H₄NHCO, г Z = H, д Z = CH₃, e Z = Ph;
V, VI a Hal = Br; б, в, e Hal = Cl; г, д Hal = I

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений VIa—e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл.} °C (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		C	H	N	S		
VIa	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S	66,01	5,22	8,65	6,39	180...182 (AcOH)	74
		65,91	5,33	8,54	6,52		
VIб	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	63,78	5,95	14,00	7,88	224...227 (AcOH)	71
		63,61	6,10	14,13	8,09		
VIв	C ₂₇ H ₂₇ BrN ₄ O ₂ S	58,67	5,15	10,01	6,02	234...235 (AcOH)	84
		58,80	4,93	10,16	5,81		
VIг	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ OS	68,08	6,40	12,00	8,85	218...220 (AcOH)	68
		67,96	6,56	11,89	9,07		
VIд	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ OS	68,50	6,91	11,35	8,68	183...185 (этанол)	81
		68,63	6,86	11,43	8,72		
VIe	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ OS	72,54	6,22	9,85	7,39	228...229 (этанол)	69
		72,69	6,34	9,78	7,46		

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений VIa—e

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹			
	NH	C ≡ N	NHCO	CONH с
VIa	3300	2190	1660	10,01
VIб	3280, 3420	2200	1650	10,08
VIв	3270, 3455	2205	1664	10,07
VIг	3300, 3472	2190	1648	10,06
VIд	3284, 3450	2198	1670	10,01
VIe	3270, 3480	2200	1680	9,99

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д.					
	NH с	Ph	SCH ₂ с	CH ₃ с	(CH ₂) ₅ м	Z
VIa	9,31	7,03...7,55 м	4,70	1,82	11,30...1,72	7,99 ди и 7,63 д (по 2H, C ₆ H ₄)
VIб	10,01	7,67 д, 7,30 т, 7,05 т	3,65	1,87	1,15...1,80	7,86 ш. и 7,54 с.ш. (по 1H, NH ₂)
VIв	9,61	7,68 д, 7,31 т, 7,05 т	3,96	1,87	1,15...1,70	10,47 (1H, с, CONH); 7,55 (4H, с, C ₆ H ₄)
VIг	9,26	7,67 д, 7,30 т, 7,05 т	2,50	1,86	1,20...1,72	—
VIд	9,28	7,65 д, 7,24 т, 7,03 т	3,00 кв	1,83	1,30...1,78	1,24 (3H, т, CH ₃)
VIe	9,29	7,65 д, 6,95...7,25 м	4,29 с	1,83	1,10...1,64	7,37 (5H, м, Ph)

Строение соединения IV доказано физико-химическими исследованиями (см. эксперим. часть) и химическими превращениями. Так, тион IV алкилируется галогенидами V в основной среде региоселективно с образованием сульфидов VI (табл. 1, 2), а замещенный 2-(4'-хлорбензоилметилтио)-1,4-дигидропиридин VIa в условиях реакции Торпа—Циглера превращается в соответствующий тиено [2,3-*b*]пиридин VII, что подтверждает их строение.

Характерными сигналами спектров ПМР сульфидов VI являются сигналы протонов пентаметиленового фрагмента в виде мультиплетов, а также сигналы протонов групп SCH₂, 6-CH₃, NH и CONH, представленные в виде синглетов (табл. 1, 2). ИК спектры соединений VIa—e содержат характерные полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы при 2198...2205 см⁻¹.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе Bruker WP-100SY (100 МГц) в ДМСО-D₆ (внутренний стандарт TMC). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент ацетон—гептан, 3 : 5).

3,4-Дигидро-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-циклогексанспиропиридин-2(1H)-тион (IV). Смесь 10 ммоль циклогексилденцианоацетамида I, 10 ммоль анилида ацетоуксусной кислоты II и 20 ммоль N-метилморфолина в 15 мл абс. этанола при 20 °С перемешивают 1 ч. Через 48 ч реакционную смесь при перемешивании разбавляют 10% водным раствором соляной кислоты до pH 5. Образовавшийся осадок через 24 ч отфильтровывают и промывают этанолом и гексаном. Выход 2,9 г (87%), T_{пл} 212...214 °С (AcOH). ИК спектр: 3240, 3314, 3477 (NH), 2248 (C≡N), 1635 см⁻¹ (CONH). Спектр ПМР: 12,03 (1H, с, N(1)H); 10,10 (1H, с, CONH); 7,62 (2H, д, Ph); 7,33 (2H, т, Ph); 7,08 (1H, т, Ph); 4,52 (1H, с, C(3)H); 1,93 (3H, с, CH₃); 1,20...1,80 м. д. (10H, м, (CH₂)₅). Найдено, %: C 67,50; H 5,59; N 12,51; S 9,63. C₁₉H₁₉N₃O₂S. Вычислено, %: C 67,63; H 5,68; N 12,45; S 9,50.

1,4-Дигидро-6-метил-2-Z-метилтио-5-фенилкарбамоил-3-циано-4-циклогексанспиропиридин (VIa—e). К суспензии 10 ммоль тиона IV в 15 мл этанола при 20 °С прибавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и перемешивают 1 мин, после чего добавляют 10 ммоль галогенида V и продолжают перемешивание 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом и гексаном. Получают сульфиды VI, данные о которых представлены в табл. 1, 2.

3-Амино-4,7-дигидро-6-метил-5-фенилкарбамоил-2-(4'-хлорбензоил)-4-циклогексанспиротиено[2,3-*b*]пиридин (VII). К суспензии 10 ммоль сульфида VIa в 20 мл этанола при 20 °С добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и перемешивают 3 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 40% водным этанолом и гексаном. Выход 4,6 г (94%), T_{пл} 213...215 °С (этанол). ИК спектр: 3240...3480 (NH, NH₂), 1710 (C=O), 1665 см⁻¹ (δNH₂). Спектр ПМР: 10,40 (1H, с, CONH); 9,89 (1H, с, N(7)H); 7,72 д и 7,55 д (по 2H, C₆H₄); 7,45 (2H, с, NH₂); 7,07...7,31 (5H, м, Ph); 2,25 (3H, с, CH₃); 1,30...1,85 м. д. (10H, м, (CH₂)₅). Найдено, %: C 65,85; H 5,20; N 8,71; S 6,46. C₂₇H₂₆ClN₃O₂S. Вычислено, %: C 65,91; H 5,33; N 8,54; S 6,52.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дяченко В. Д., Кривоколыско С. Г., Нестеров В. Н., Стручков Ю. Т., Литвинов В. П. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1996. — № 10. — С. 2535.
2. Кузнецов В. В. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 7. — С. 61.
3. Краузе А. А., Одынец А. Г., Веррева А. А., Германе С. К., Кожухов А. Н., Дубур Г. Я. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 7. — С. 40.
4. Дяченко В. Д., Кривоколыско С. Г., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1094; 1099.

Луганский государственный педагогический институт
им. Т. Г. Шевченко, Луганск 348011, Украина
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Российской академии наук, Москва 117913

Поступило в редакцию 03.03.97