

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

УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНОВ.
МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
4-ИЗОПРОПИЛ-7,7-ДИМЕТИЛ-5-ОКСО-3-ЦИАНО-2-ЦИАНО-
МЕТИЛТИО-1,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНА

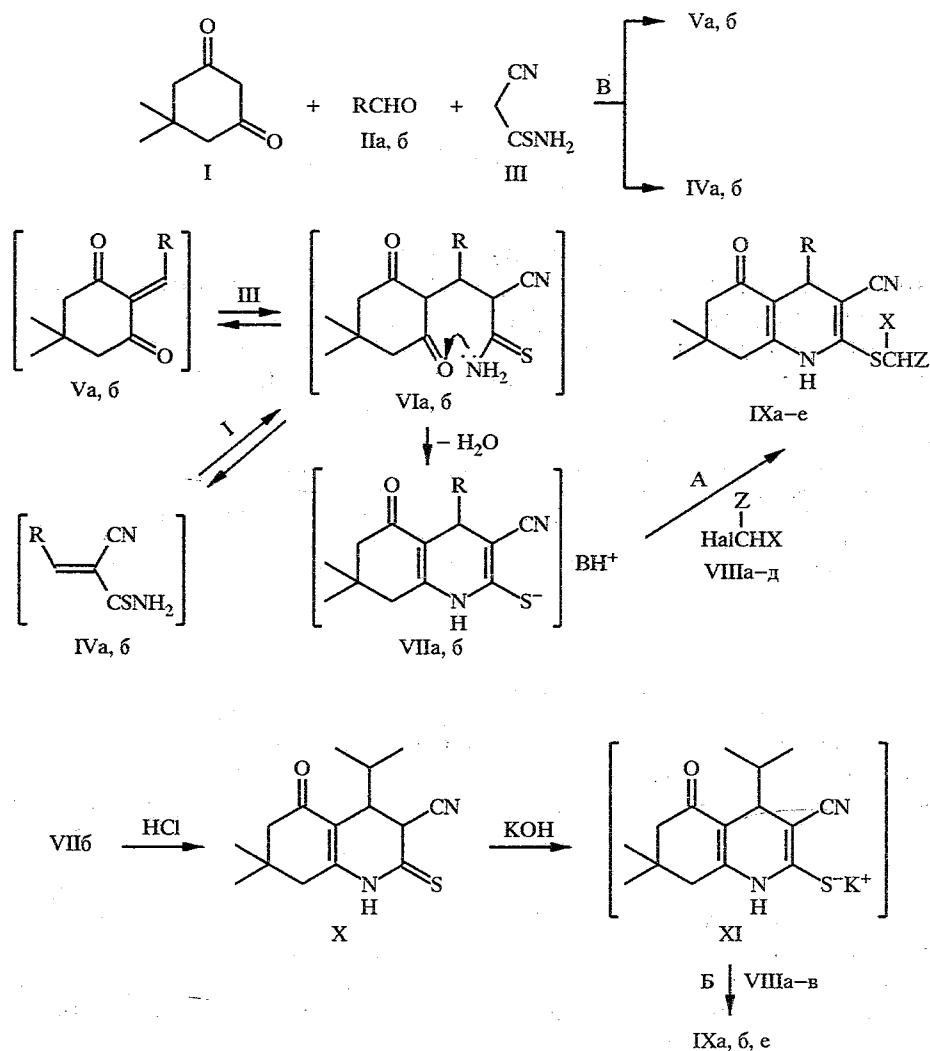
Взаимодействием 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона, пропионового (или изомаляного) альдегида, цианотиоацетамида и алкилгалогенидов получены 2-алкилтио-7,7-диметил-5-оксо-4-этил(изопропил)-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолины. Рентгеноструктурным исследованием установлена структура 4-изопропил-7,7-диметил-5-оксо-3-циано-2-цианометилтио-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолина.

Функционально замещенные гидрированные 3-цианопиридин-2(1H)-тионы представляют значительный интерес с точки зрения поиска новых биологически активных соединений широкого спектра действия [1—3]. В этом отношении гораздо менее изучены производные гидрированных хинолинтионов, что, несомненно, обусловлено сравнительно меньшим числом удобных методов их получения. Среди последних положительно выделяется предложенный ранее нами [4, 5] способ, основанный на взаимодействии арилметиленицианотиоацетамидов с димедоном. В развитие этих исследований в настоящей работе нами изучено взаимодействие димедона, алифатических альдегидов и цианотиоацетамида в присутствии основания, что позволило разработать удобные методы синтеза функционально замещенных гексагидрохинолинтионов и изучить некоторые их свойства.

При взаимодействии эквимольных количеств димедона (I), алифатического альдегида (IIa,б) и цианотиоацетамида (III) в присутствии N-метилморфолина при 20 °С в этаноле образуются, по-видимому, соответствующие продукты конденсации по Кневенагелю (IVa,б или Va,б), к которым в условиях реакции присоединяется по Михаэлю СН-кислота I или III. Возникшие в результате этих процессов аддукты (VIa,б) циклоконденсируются в соли (VIIa,б). Последующее S-алкилирование алкилгалогенидами (VIIIa—д) дает сульфиды (IXa—е) (метод А). Подкисление HCl реакционной массы до добавления галогенида VIII приводит к образованию замещенного гексагидрохинолинтиона (X), что подтверждает образование в реакционной смеси соли VIIб. Сульфиды IXa,б,е получены также реакцией галогенидов VIIIa—в с тионом X в щелочной среде (метод Б).

Таким образом, метод получения соединений IX нами усовершенствован проведением последовательных реакций в одну технологическую стадию — алкилированием солей VII без выделения последних из реакционной смеси. Это не только упрощает получение сульфидов IX, но и повышает их выход.

Циклоконденсация димедона, алифатического альдегида и малонитрила протекает, вероятно, аналогично. При этом через стадии образования замещенных этиленов (Va,б, XIIIa,б) и аддуктов (XIVa,б, XVa,б) с количественным выходом получены пираны (XVIa,б).

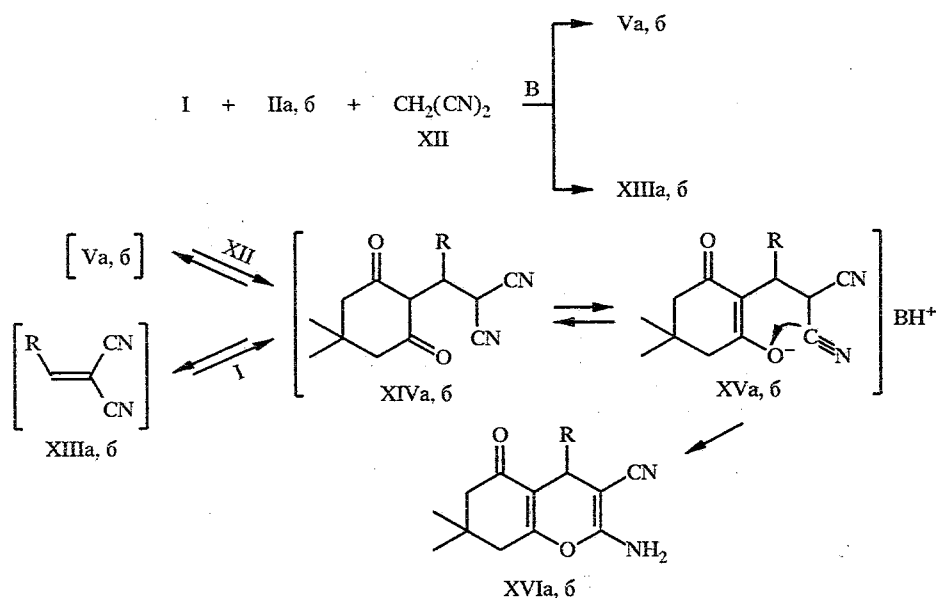


B = N-метилморфолин; II, IV—VII a R = C₂H₅, б R = CH(CH₃)₂; VIII a Hal = Cl, Z = CN, X = H; б Hal = Cl, Z = 4-BrC₆H₄NHCO, X = H; в Hal = Cl, Z = CONH₂, X = Ph; г Hal = I, Z = H, X = H; д Hal = Cl, Z = CONH₂, X = H; IX a R = CH(CH₃)₂, Z = CN, X = H; б R = CH(CH₃)₂, Z = 4-BrC₆H₄NHCO, X = H; в R = C₂H₅, Z = CONH₂, X = Ph; г R = C₂H₅, Z = H, X = H; д R = C₂H₅, Z = CONH₂, X = H; e R = CH(CH₃)₂, Z = CONH₂, X = H

Спектры ПМР соединений IX, X, XVI содержат сигналы протонов димедонового фрагмента, заместителей R, X, Z и аминогруппы (табл. 1). Характерны также химические сдвиги протонов NH в виде синглетов при 9,45...12,43 м. д. и химический сдвиг C(4)—H в виде дублета или триплета в области 3,33...4,40 м. д.

В ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы при 2188...2210, аминогруппы 3182...3364, группы C=O при 1620...1705, а также несопряженной цианогруппы при 2254 см⁻¹, что подтверждает строение полученных продуктов (табл. 2).

Для выяснения направления описанной выше циклоконденсации и определения региоселективности алкилирования гидрированного хинолинтюна X галогенидами VIII рентгеноструктурным исследованием однозначно установлено строение соединения IXa. На рисунке показан общий вид молекулы, длины связей и валентные углы приведены в табл. 3, 4.



В исследованной молекуле дигидропиридиновый гетероцикл имеет конформацию ванны, атомы N(1) и C(4) выходят из плоскости остальных четырех атомов «дна ванны» гетероцикла (плоского с точностью $\pm 0,004 \text{ \AA}$) на

Таблица 1

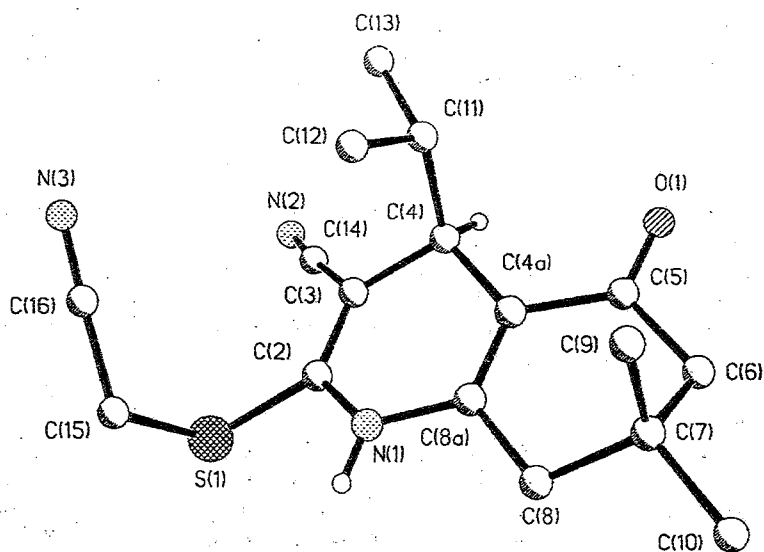
Спектры ПМР синтезированных соединений IX, X, XVI

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.						
	C(7)—(CH ₃) ₂ с	C(6)—2H с	C(8)—2H с	C(3)—H, C(4)—H	NH, NH ₂ с	R	CHX Z
IXa	1,03	2,38	2,20	3,40 д	9,84	1,65 м, 0,75 д, 0,85 д	4,22 с
IXб	1,01	2,38	2,16	3,33 д	10,01	1,53 м, 1,65 д, 1,80 д	7,54 м, 10,75 с, 4,00 с
IXв	0,94, 1,01	2,30	2,15	3,35 г	9,52	0,74 г, 1,33 м	7,99 д, 7,62 м, 4,72 с
IXг	0,98, 1,02	2,33	2,15	3,41 г	9,45	0,75 г, 1,34 м	2,48 с
IXд	0,99, 1,03	2,33 д	2,17 д	3,41 г	10,26	0,77 г, 1,35 м	7,55 с, 7,88 с, 3,67 д
IXе	1,03	2,35 д	2,17	3,32 д	10,10, 10,40	0,78 м, 1,57 м	3,68 д, 7,57 с, 7,88 с
X	1,04	2,31	2,20	4,40 д, 2,90 д	12,43	1,50 м, 0,80 д, 0,78 д	
XVIa	1,02	2,40	2,24	3,18 г	6,91	0,71 г, 1,50 м	
XVIб	1,03	2,43	2,26 д	3,07 д	6,96	0,67 д, 0,92 д, 1,73 м	

Характеристики синтезированных соединений IXa—e, X, XVIa,б

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл} , °C	ИК спектры, ν, см ⁻¹			Выход, %, метод А/Б
		C	H	N	S		C=O	C ≡ N	NH; NH ₂	
IXa	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ OS	<u>64,80</u>	<u>6,63</u>	<u>13,40</u>	<u>10,10</u>	187...189*	1620	2205, 2254	3183	80/75
		64,73	6,71	13,32	10,16					
IXб	C ₂₃ H ₂₆ BrN ₃ O ₂ S	<u>56,44</u>	<u>5,43</u>	<u>8,72</u>	<u>6,49</u>	242...244	1624, 1670	2188	3300, 3195	68/60
		56,56	5,37	8,60	6,56					
IXв	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	<u>66,90</u>	<u>6,24</u>	<u>10,55</u>	<u>8,22</u>	136...138	1610 пл, 1705	2204	3270, 3182	88
		66,81	6,37	10,62	8,11					
IXг	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ OS	<u>65,11</u>	<u>7,39</u>	<u>10,05</u>	<u>11,68</u>	192...194	1622 пл	2193	3165	90
		65,18	7,29	10,14	11,60					
IXд	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	<u>60,23</u>	<u>6,55</u>	<u>13,07</u>	<u>10,13</u>	215...217*	1620 пл, 1680	2206	3195, 3422	81
		60,16	6,63	13,16	10,04					
IXe	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	<u>61,30</u>	<u>6,84</u>	<u>12,55</u>	<u>9,70</u>	233...235*	1654, 1710	2200	3210, 3425	72/70
		61,23	6,95	12,60	9,62					
X	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ OS	<u>65,24</u>	<u>7,21</u>	<u>10,20</u>	<u>11,56</u>	201...203	1642	2245	3170	72
		65,18	7,29	10,14	11,60					
XVIa	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>68,38</u>	<u>7,25</u>	<u>11,49</u>		174...176	1650 пл	2190	3200, 3285, 3364	77
		68,27	7,37	11,37						
XVIб	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>69,33</u>	<u>7,61</u>	<u>10,68</u>		183...185	1658 пл	2210 пл	3195, 3308, 3364	85
		69,20	7,74	10,76						

* Соединение перекристаллизовано из 1-бутанола.



Общий вид молекулы IXa

-0,144 и -0,307 Å соответственно, что отвечает перегибу цикла по линиям C(2)...C(8a) на 12,2°, C(3)...C(4a) на 20,3°, N(1)...C(4) на 20,7°. Такая же конформация этого цикла нами установлена в ранее исследованных молекулах замещенных 1,4-дигидропиридинов, которые содержат при C(4) арильный заместитель [6].

Циклогексеновый цикл имеет конформацию искаженного полукресла: атомы C(6) и C(7) отклоняются в разные стороны от фрагмента C(8), C(8a), C(4a), C(5) (плоского с точностью ±0,015 Å) на 0,062 и -0,605 Å соответственно, а двугранный угол между рассматриваемыми плоскими фрагментами молекулы равен 12,0°, т. е. бициклическая система несколько уплощена (см. рис.).

Ориентация изопропильного заместителя при атоме C(4) относительно «дна ванны» гетероцикла и других фрагментов молекулы такова, что количество вынужденных внутримолекулярных невалентных контактов минимально (C(13)...C(14) 3,224(3) Å; удвоенный ван-дер-ваальсов радиус атома C 3,40 Å [7]). Однако это исключает возможность свободного вращения последнего вокруг связи C(4)...C(11).

Пространственное положение S-цианометиленового фрагмента относительно «дна ванны» гетероцикла характеризуют значения торсионных углов: C(3)C(2)S(1)C(15) -111,4°, C(2)S(1)C(15)C(16) 70,1°, S(1)C(15)C(16)N(3) -88,8°.

Таблица 3

Длины связей d (Å) в молекуле IXa

Связь	$d/\text{Å}$	Связь	$d/\text{Å}$	Связь	$d/\text{Å}$
S(1)—C(2)	1,768(2)	C(3)—C(4)	1,521(3)	C(7)—C(8)	1,527(3)
S(1)—C(15)	1,824(3)	C(3)—C(14)	1,427(3)	C(7)—C(9)	1,530(4)
O(1)—C(5)	1,232(2)	C(4)—C(4a)	1,511(3)	C(7)—C(10)	1,530(4)
N(1)—C(2)	1,375(3)	C(4)—C(11)	1,551(3)	C(8)—C(8a)	1,499(3)
N(1)—C(8a)	1,375(2)	C(4a)—C(5)	1,446(3)	C(11)—C(12)	1,510(4)
N(2)—C(14)	1,141(3)	C(4a)—C(8a)	1,354(2)	C(11)—C(13)	1,524(6)
N(3)—C(16)	1,135(5)	C(5)—C(6)	1,504(3)	C(15)—C(16)	1,447(5)
C(2)—C(3)	1,352(3)	C(6)—C(7)	1,527(3)		

Валентные углы ω (град.) в молекуле IXa

Угол	ω	Угол	ω
C(2)—S(1)—C(15)	99,4(1)	C(5)—C(6)—C(7)	114,4(2)
C(2)—N(1)—C(8a)	121,0(2)	C(6)—C(7)—C(8)	107,6(2)
S(1)—C(2)—N(1)	115,9(1)	C(6)—C(7)—C(9)	109,7(2)
S(1)—C(2)—C(3)	123,6(2)	C(8)—C(7)—C(9)	110,9(2)
N(1)—C(2)—C(3)	120,3(2)	C(6)—C(7)—C(10)	110,2(2)
C(2)—C(3)—C(4)	121,7(2)	C(8)—C(7)—C(10)	109,3(2)
C(2)—C(3)—C(14)	120,3(2)	C(9)—C(7)—C(10)	109,1(2)
C(4)—C(3)—C(14)	117,9(2)	C(7)—C(8)—C(8a)	113,3(2)
C(3)—C(4)—C(4a)	108,6(2)	N(1)—C(8a)—C(4a)	120,1(2)
C(3)—C(4)—C(11)	113,9(2)	N(1)—C(8a)—C(8)	115,9(2)
C(4a)—C(4)—C(11)	112,1(2)	C(4a)—C(8a)—C(8)	124,0(2)
C(4)—C(4a)—C(5)	119,0(2)	C(4)—C(11)—C(12)	112,9(2)
C(4)—C(4a)—C(8a)	121,9(2)	C(4)—C(11)—C(13)	111,6(2)
C(5)—C(4a)—C(8a)	119,1(2)	C(12)—C(11)—C(13)	111,3(3)
O(1)—C(5)—C(4a)	120,5(2)	N(2)—C(14)—C(3)	174,4(2)
O(1)—C(5)—C(6)	120,7(2)	S(1)—C(15)—C(16)	112,1(2)
C(4a)—C(5)—C(6)	118,7(2)	N(3)—C(16)—C(15)	177,8(4)

Длины связей и валентные углы в исследованной молекуле сопоставимы с установленными нами ранее в 1,4-дигидропиридинах [8] и со стандартными значениями [9].

В кристалле межмолекулярные водородные связи N(1)—H(1)...O(1) ($x, -0,5 - y, -0,5 + z$) (N(1)...O(1) 2,775(3), N(1)...H(1) 0,85(2), H(1)...O(1) 1,95(2) Å, угол N(1)—H(1)...O(1) 166(1)°) объединяют молекулы IXa в бесконечные цепочки вдоль оси z .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в ДМСО- D_6 (внутренний стандарт ТМС), ИК спектры — на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254; элюент ацетон—гексан (3 : 5).

Кристаллы соединения IXa моноклинные, при 20 °C: $a = 11,797(4)$, $b = 10,860(2)$, $c = 13,871(4)$ Å, $\beta = 92,38(2)^\circ$, $V = 1776(1)$ Å³, $d_{\text{ввч}} = 1,185$ г/см³, $Z = 4$, пространственная группа P2₁/c. Параметры ячейки и интенсивности 4207 независимых отражений измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Siemens P3/PC (АМоК α , графитовый монокроматор $\theta/2\theta$ -сканирование до $\theta_{\text{max}} = 27^\circ$). Структура расшифрована прямым методом, выявившим все неводородные атомы, и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 2778 отражениям с $I > 3\sigma(I)$. Все атомы водорода объективно выявлены разностными Фурье-синтезами и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов раскодировки $R = 0,043$, $R_w = 0,043$ ($S = 0,616$). Все расчеты проведены по программе SHELXTL PLUS [9] (версия PC). Координаты атомов даны в табл. 5 (тепловые параметры атомов можно получить у авторов).

2-Алкилтио-7,7-диметил-5-оксо-4-R-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолины (IXa—e). А. Смесь 1,40 г (10 ммоль) димедона I, 10 ммоль альдегида Па,б, 1,00 г (10 ммоль) 2-цианотиоацетамида III и 1,2 мл N-метилморфолина в 20 мл этанола перемешивают при 20 °C 4 ч, после чего добавляют 10 ммоль алкилгалогенида VIIa—д и перемешивают 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают последовательно водой, этанолом и гексаном и получают соединения IXa—e (табл. 1, 2).

Координаты атомов ($\times 10^4$; для Н — $\times 10^9$) в молекуле IXa

Атом	x	y	z
S(1)	3194(1)	1089(1)	450(1)
O(1)	3342(2)	-3111(2)	3967(1)
N(1)	3126(2)	-1303(2)	897(1)
N(2)	2863(3)	2148(2)	3015(2)
N(3)	114(3)	1515(3)	612(3)
C(2)	2990(2)	-138(2)	1263(1)
C(3)	2787(2)	23(2)	2206(1)
C(4)	2589(2)	-1062(2)	2872(1)
C(4a)	3129(2)	-2193(2)	2453(1)
C(5)	3462(2)	-3195(2)	3091(1)
C(6)	3981(2)	-4327(2)	2668(2)
C(7)	3584(2)	-4598(2)	1628(1)
C(8)	3761(2)	-3432(2)	1037(2)
C(8a)	3311(2)	-2295(2)	1499(1)
C(9)	2332(3)	-4971(3)	1595(2)
C(10)	4283(3)	-5647(3)	1218(2)
C(11)	1323(2)	-1277(3)	3084(2)
C(12)	589(3)	-1485(4)	2181(3)
C(13)	855(3)	-244(5)	3696(3)
C(14)	2810(2)	1228(2)	2618(2)
C(15)	1898(3)	935(3)	-305(2)
C(16)	899(3)	1281(3)	203(2)
H(1)	326(2)	-137(2)	31(1)
H(4)	296(2)	-87(2)	347(1)
H(61)	383(2)	-500(2)	308(2)
H(62)	474(2)	-420(2)	268(2)
H(81)	348(2)	-349(2)	42(2)
H(82)	455(2)	-331(2)	93(2)
H(91)	220(2)	-569(3)	197(2)
H(92)	184(2)	-428(2)	188(2)
H(93)	211(2)	-510(3)	89(2)
H(101)	420(2)	-636(2)	160(2)
H(102)	505(3)	-539(3)	118(2)
H(103)	406(2)	-583(2)	57(2)
H(11)	129(2)	-199(2)	346(2)
H(121)	89(2)	-209(3)	171(2)
H(122)	57(2)	-73(3)	178(2)
H(123)	-4(3)	-173(3)	235(2)
H(131)	133(3)	-5(3)	426(3)
H(132)	19(3)	-53(3)	397(2)
H(133)	76(3)	46(3)	334(2)
H(151)	176(2)	7(2)	-51(2)
H(152)	201(2)	144(2)	-79(2)

Б. К раствору 2,76 г (10 ммоль) тиона X в 8 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл 10% водного раствора КОН и 10 ммоль алкилгалогенида VIIIa—в, после чего перемешивают при 25 °С 3 ч. Образовавшийся осадок отделяют, промывают последовательно водой, этанолом и гексаном. Получают соединения IXa,б,е, аналогичные по температурам плавления и ИК спектрам синтезированным по методу А.

4-Изопропил-7,7-диметил-5-оксо-3-циано-3,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2(1H)-тион (X). Смесь 1,40 г (10 ммоль) димедона I, 0,72 г (10 ммоль) альдегида IIб, 1,00 г (10 ммоль) 2-цианоацетамида III и 1,2 мл N-метилморфолина в 20 мл этанола перемешивают при 25 °С 4 ч, добавляют 4,5 мл 10% раствора соляной кислоты и перемешивают 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Получают соединение X (табл. 1, 2).

2-Амино-4-R-7,7-диметил-5-оксо-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-бензо[b]пираны (XVIa,б). Смесь 1,40 г (10 ммоль) димедона I, 10 ммоль альдегида IIa,б, 0,66 г (10 ммоль) малондинитрила XII и 0,1 мл N-метилморфолина в 20 мл этанола перемешивают при 25 °С 5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Получают соединения XVIa,б (табл. 1, 2).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвинов В. П., Промоненков В. К., Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М. // Итоги науки и техники. Сер. орг. химия. — М.: ВИНТИ, 1989. — Т. 17. — С. 72.
2. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Senning S. // Sulfur Reports. — 1992. — Vol. 13. — P. 1.
3. Litvinov V. P. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. — 1993. — Vol. 74. — P. 139.
4. Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П., Мортихов В. Ю., Родиновская Л. А., Гончаренко М. П., Промоненков В. К. // ЖОрХ. — 1986. — Т. 22. — С. 1962.
5. Гончаренко М. П., Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П., Туров А. В. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26. — С. 1578.
6. Nesterov V. N., Shklover V. E., Struchkov Yu. T., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Rodinovskaya L. A. // Acta crystallogr. — 1985. — Vol. 41. — P. 1191.
7. Bondi A. // J. Phys. Chem. — 1966. — Vol. 70. — P. 3006.
8. Дяченко В. Д., Кривоколыско С. Г., Нестеров В. Н., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 9. — С. 1243.
9. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — N 12. — P. S1.
10. Robinson W., Sheldrick G. M. // Crystallographic computing — techniques and new technologies. — Oxford: Oxford. Univ. Press, 1988. — P. 366.

Луганский государственный педагогический институт им. Т. Г. Шевченко,
Луганск 348011

Поступило в редакцию 16.07.96
После переработки 23.12.96

Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН,
Москва 117813

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913