

Я. Озолс, Б. Виганте, Г. Дубурс

1,4-ДИГИДРОПИРИДИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРУ

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные по синтезу и превращениям моноциклических и полициклических 1,4-дигидропиридинов, содержащих серу в заместителе либо в цикле.

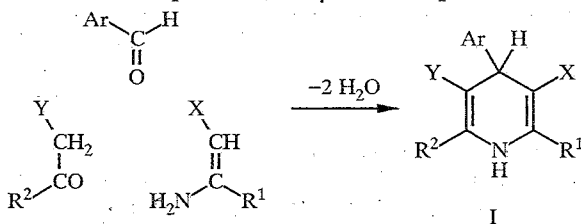
Химии 1,4-дигидропиридинов (1,4-ДГП) посвящен ряд обзоров [1—6], однако в них приводятся лишь отрывочные сведения о влиянии введения атома серы различной валентности в 1,4-ДГП на их свойства. Естественно, что природа гетероатома, введенного в заместитель 1,4-ДГП или в цикл полициклического 1,4-ДГП, определяет свойства молекулы 1,4-ДГП в целом.

В настоящем обзоре не рассматриваются системы с экзоциклической двойной связью (например, пиридинтионы) и не преследуется цель представить весь материал о серосодержащих 1,4-ДГП, однако предпринята попытка выявить общее и различия в свойствах серосодержащих 1,4-ДГП в отличие от их кислородных аналогов, обращая главное внимание на оценку электронных эффектов серосодержащих сложнэфирных заместителей в этой системе.

1. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ 1,4-ДГП, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРУ

1.1. Серосодержащие заместители в положениях 2 и 6

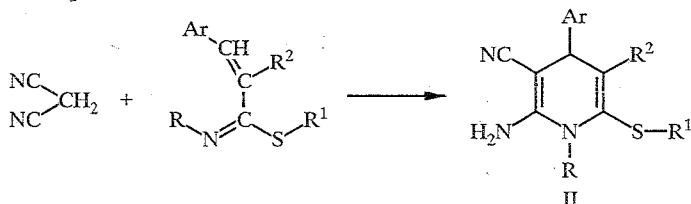
1,4-ДГП с алкил(или арил)тиометилзаместителями в положении 2 или 2,6 (I) получены на основе производных замещенных ацетоуксусных кислот, альдегидной компоненты и производных β -аминокротоновой кислоты [7—9].



X, Y = COOMe, COOEt, CN

R¹ = Me, CH₂SMe; R² = CH₂SMe, CH₂SAr¹

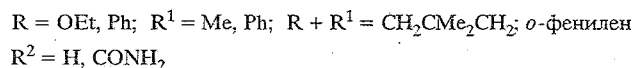
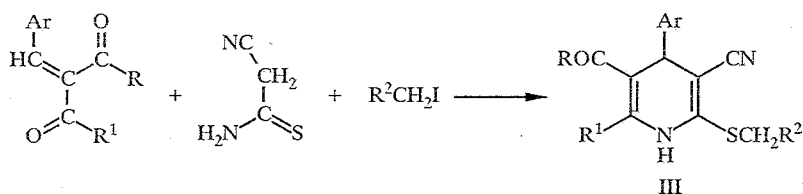
Из малондинитрила в реакциях циклоконденсации получены 1,4-ДГП типа II [10—13].



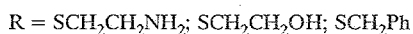
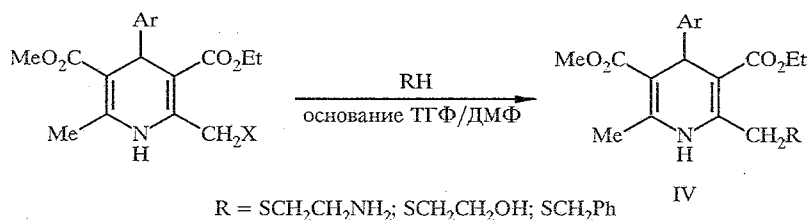
Ar = C₆H₄R³, фурил, тиенил; R² = CN, CONH₂;

R + R¹ = —N=C—NHCOPh, *o*-фенилен

Циантиоацетамид при взаимодействии с арилиденпроизводными β -дикетонами с последующим алкилированием образует 2-алкилтиопроизводные 1,4-ДГП (III) [14—18].

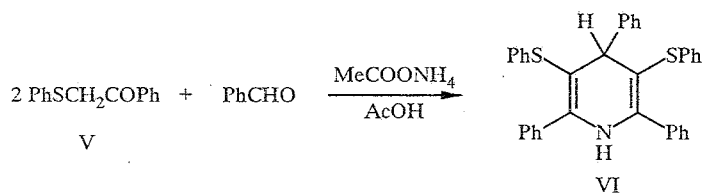


Наряду с описанными способами циклоконденсации, в результате которой образуются 1,4-ДГП с тиоалкильными заместителями в положениях 2 или 2,6, известны реакции обмена атомов галогена в группах 2-CH₂X (X = Cl, Br) [19—23], в результате которых получают соединения IV.

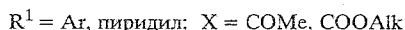
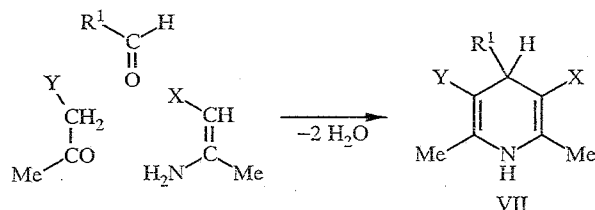


1.2. Серосодержащие заместители в положениях 3 и 5

α -Фенилтиоацетофенон (V) при взаимодействии с бензальдегидом в присутствии ацетата аммония в уксусной кислоте образует 1,4-ДГП (VI) с 3,5-фенилтиоазаместителями [24].



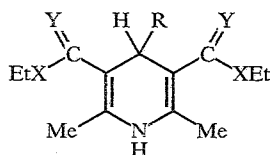
Согласно различным вариантам реакции Ганча (например, из енамина, альдегидной компоненты и β -кетосульфона как активной метиленовой компоненты) получены 1,4-ДГП VII с сульфонильными заместителями Y = SO₂R, R = Alk [25], Ar [25, 26] и SOC₆H₄R³ [27] в положении 3:



Известен еще ряд литературных источников о синтезе 1,4-ДГП с β -сульфонилзаместителями [9, 27—30].

Весьма отрывочны сведения о 1,4-ДГП с серосодержащими заместителями в положениях 3 и 5, в которых атом серы непосредственно присоединен к атомам кольца. Более систематично исследованы 1,4-ДГП с серосодержащими сложноэфирными заместителями в β -положениях, на основе которых впервые дана оценка электронных эффектов этих заместителей.

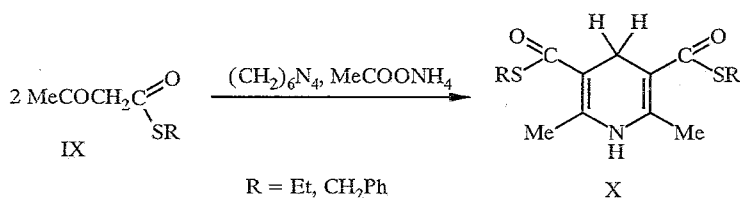
Осуществлен синтез 1,4-ДГП (VIII) с (алкилтио)карбонил-, этокситиокарбонил- и (этилтио)тиокарбонильными заместителями в β -положениях.



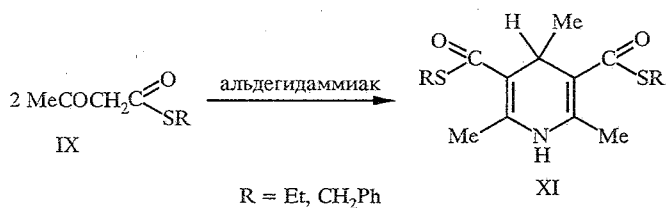
VIII

R = H, Me, Ar, гетерил; X, Y = O, S

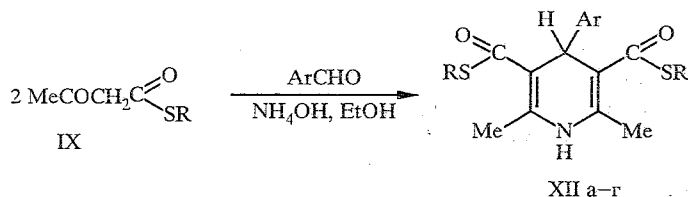
Конденсацией S-эфиров ацетотиоуксусной кислоты IX с уротропином в присутствии ацетата аммония при кратковременном нагревании в спирте или диоксане получены 4-Н-2,6-диметил-3,5-ди(этилтио- или бензилтио)карбонил-1,4-ДГП (X) [31]:



4-Метил-3,5-ди(этилтио- и бензилтио)карбонилзамещенные 1,4-ДГП (XI) получены конденсацией IX с альдегидаммиаком кратковременным кипячением в диоксане.

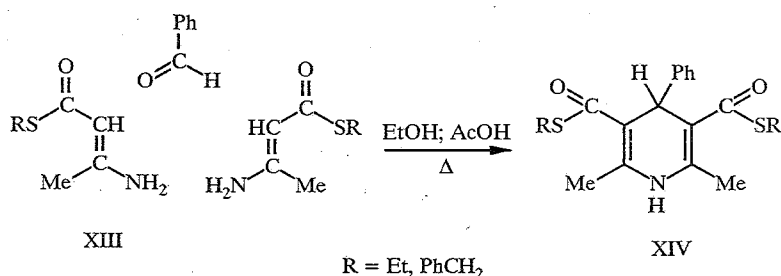


Для получения 1,4-ДГП с ароматическими и гетероароматическими заместителями в положении 4 (XIIa—г) IX конденсируют с соответствующими альдегидами и аммиаком при кипячении в диоксане. Замещенные в положении 4 1,4-ДГП XIIa—г удалось получить лишь взаимодействием IX с реакционноспособными 2- и 4-нитробензальдегидом и 3-пиридинальдегидом.

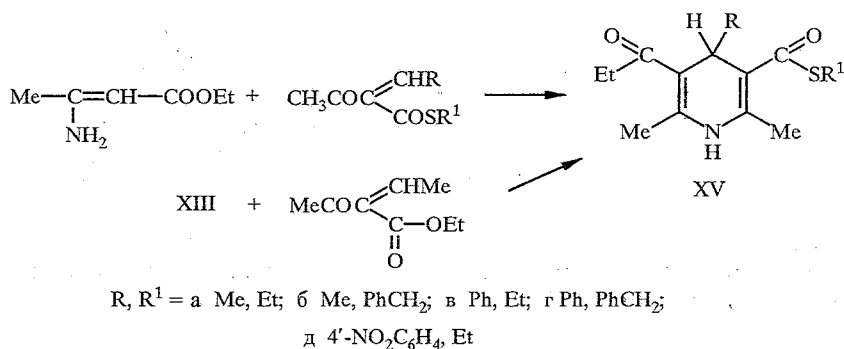


а R = Et, Ar = 4'-NO₂C₆H₄; б R = Et, Ar = 2'-NO₂C₆H₄;
в R = Et, Ar = C₅H₄N(3'); г R = CH₂Ph, Ar = C₅H₄N(3')

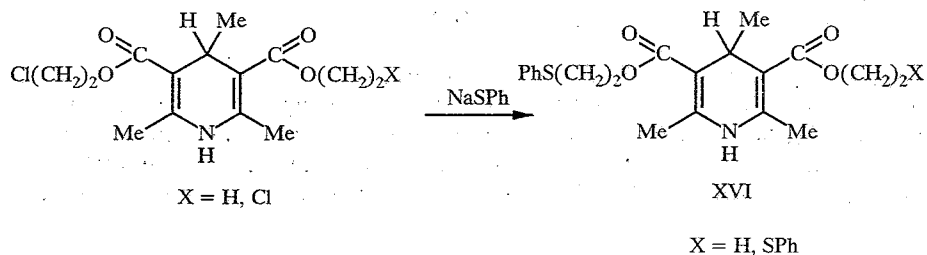
Конденсацией двух молей S-эфиров β -аминотиокротоновой кислоты (XIII) с бензальдегидом в этаноле в присутствии уксусной кислоты получены 1,4-ДГП (XIV). В этом случае использован модифицированный способ синтеза Ганча — реакция Мейера—Мора [32]:



Несимметричные 3-этоксикарбонил-5-(этилтио-, бензилтио)карбонил-1,4-ДГП (XVa—д) получены конденсацией этилового эфира β -аминокротоновой кислоты с S-эфиром α -арилиденацетотиоуксусной кислоты либо взаимодействием S-эфира β -аминотиокротоновой кислоты и α -этилиденацетотиоуксусного эфира.

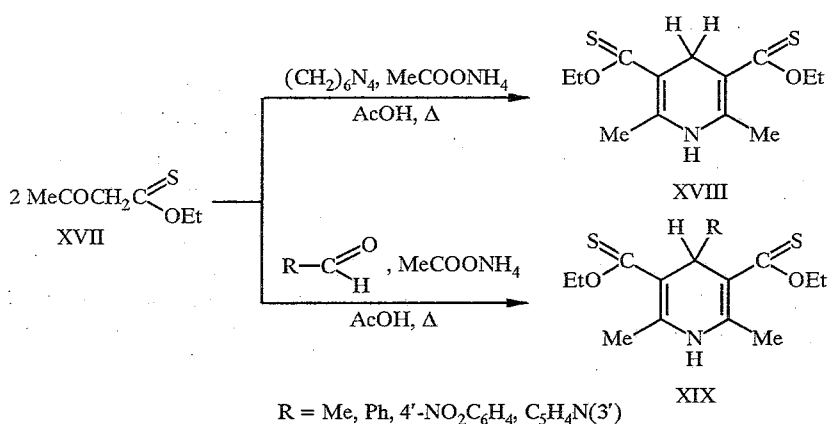


Для получения 4-метил-1,4-ДГП XVI с фенилтиозаместителем в β -положении использовано взаимодействие β -хлорэтоксикарбонил-1,4-ДГП [33] с тиофенолятом натрия в этаноле:

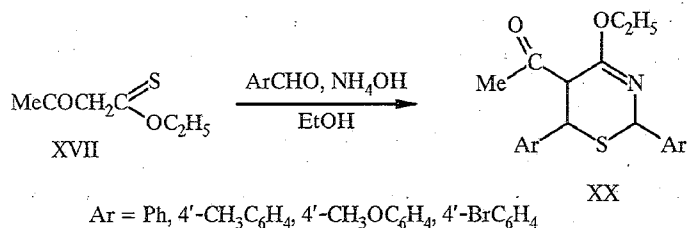


Этот метод расширяет возможности варьирования заместителей в β -положениях дигидропиридиновой системы.

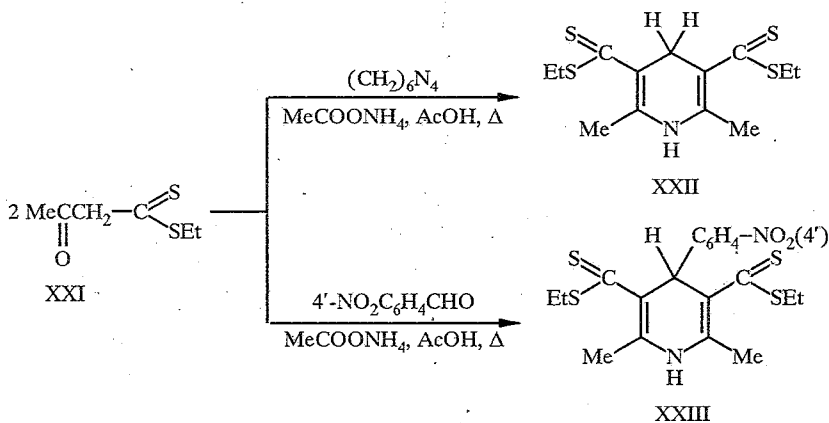
Разработаны способы получения 1,4-ДГП с этокситиокарбонилзаместителями в β -положениях [34]. Так, в присутствии ацетата аммония O-этиловый эфир ацетотиоуксусной кислоты (XVII) в конденсации с уротропином при нагревании в уксусной кислоте образует 3,5-дитиононовый эфир XVIII. Для синтеза 4-замещенных 1,4-ДГП XIX тионоэфир XVII конденсируют с альдегидами и ацетатом аммония нагреванием в уксусной кислоте.



Обязательным условием получения XIX является проведение реакции в среде уксусной кислоты, в то время как в этанольном растворе в присутствии водного аммиака тионовый эфир XVII образует 2Н-5,6-дигидро-1,3-тиазины XX:



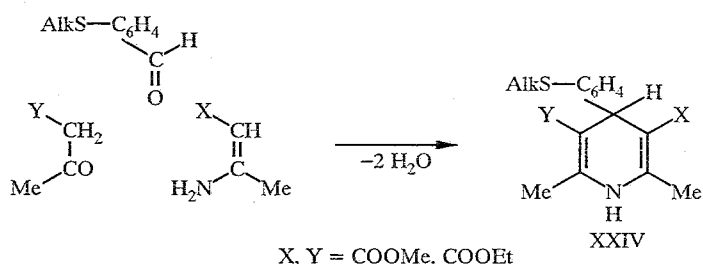
Исследовано также поведение этилового эфира ацетодитиоуксусной кислоты (XXI) в условиях реакции циклоконденсации в 1,4-ДГП [35]. Конденсацией XXI с уротропином в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония получен 2,6-диметил-3,5-ди(этилтио)тиокарбонил-1,4-ДГП (XXII):



Конденсация XXI с ароматическими альдегидами в уксусной кислоте затруднена, ибо длительное нагревание, необходимое для циклоконденсации XXI в 1,4-ДГП, приводит к распаду XXI, поэтому в данном варианте реакции выделено лишь соединение XXIII.

1.3. Серосодержащие заместители в положении 4

В качестве серосодержащего заместителя в положении 4 1,4-дигидропиридинового цикла наиболее часто выступает замещенный тиоалкильной или другими группами фенильный заместитель (XXIV), что определяется примененным в синтезе Ганча альдегидом [36—38].

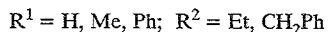
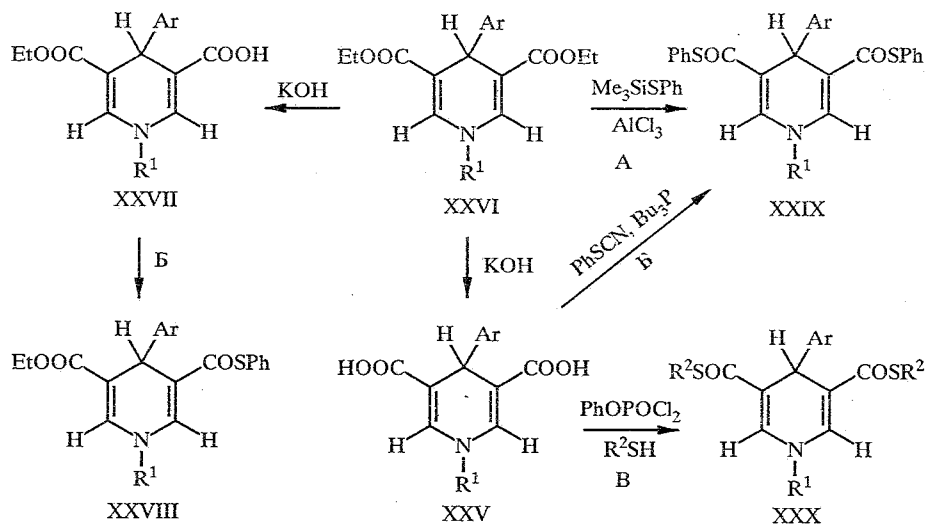


Известен ряд работ, в которых сообщается о синтезе 1,4-ДГП с серосодержащими гетерилзаместителями в положении 4, что связано с изучением их биологических свойств [5, 39—45].

1.4. Моноциклические не замещенные в положениях 2 и 6 1,4-ДГП с серосодержащими β -заместителями

1,4-ДГП, полученные в различных модификациях реакции Ганча, обычно являются 2,6-диметилзамещенными. Для получения 2,6-незамещенных 1,4-ДГП обычно используют эфиры пропиоловой кислоты, а для введения атома серы в β -заместитель — реакции тиолиза и тионирования.

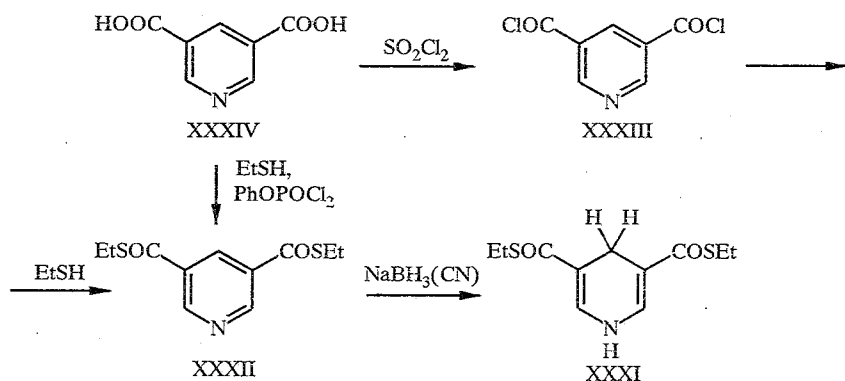
S-Эфиры 2,6-незамещенных 1,4-дигидропиридин-3,5-карботиоловых кислот недоступны в синтезе Ганча, так как до сих пор не известны S-алкиловые (арилловые) эфиры тиопропиоловой кислоты [46, 47]. В связи с этим изучен [48] тиолиз 1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновых кислот (XXV), их диэфиров (XXVI) и кислых эфиров (XXVII).



Триметил(фенилтио)силан вступает в реакцию с эфирами 1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновых кислот (XXVI) в присутствии хлористого алюминия (метод А), в результате чего образуются фенилтиоловые эфиры 1,4-ДГП XXIX.

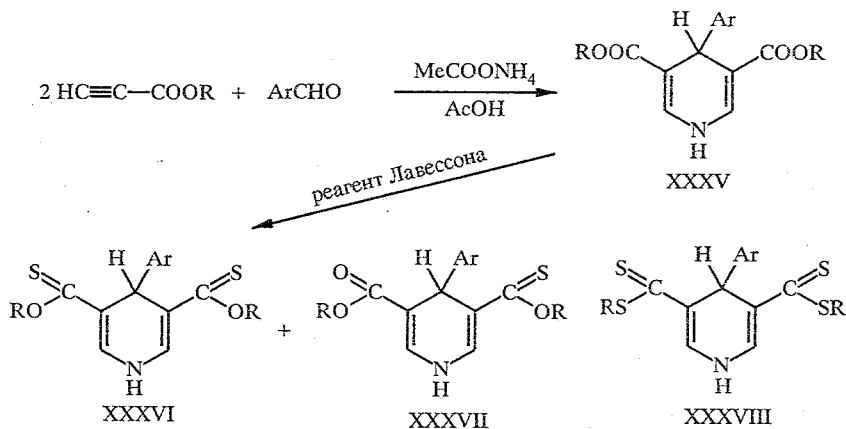
4-Арил-1,4-ДГП-3,5-дикарбоновые (XXV) и 5-алкоксикарбонил-3-карбоновые кислоты (XXVII) легко тиолируются фенилтиоцианатом в присутствии эквивалентного количества трибутилфосфина (метод В). Более общим методом синтеза тиоловых эфиров 1,4-ДГП-дикарбоновых кислот является прямой тиолиз соответствующих кислот меркаптанами в диметоксиэтаноле в присутствии фенилдихлорфосфата как активатора кислот (метод В).

В отличие от 4-арилпроизводных 1,4-ДГП XXVI 1,4-ДГП-3,5-дикарбоновая кислота, не замещенная в положении 4, не вступает в реакцию тиолиза меркаптанами в присутствии фенилдиоксифосфата. 3,5-Ди(этилтиокарбонил)-1,4-ДГП XXXI почти с количественным выходом получают восстановлением пиридина XXXII цианоборгидридом натрия в уксусной кислоте:



Исходный пиридин XXXII синтезируют тиолизом хлорангидрида XXXIII либо пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты XXXIV этантиолом.

Разработаны способы получения этиловых эфиров 1,4-ДГП-дикарботионовых кислот, не замещенных в положениях 2 и 6. 4-Арил-3,5-диэтокситиокарбонил-1,4-ДГП (XXVI) не удается получить циклоконденсацией [49], так как до сих пор не известны соответствующие тионовые эфиры пропиоловой кислоты. Предложен способ тионирования карбонильной и алкоксикарбонильной групп в алифатических и ароматических соединениях, а также кетогруппы в инденовом фрагменте 5-оксо-4,5-дигидроинденопиридинов [50, 51]. Установлено [52], что 4-арил-3,5-диэтокситиокарбонил-1,4-ДГП (XXXV) легко взаимодействуют с реагентом Лавессона (димер сульфида *n*-метоксифенилтионофосфина) и образуют тионовые эфиры XXXVI.

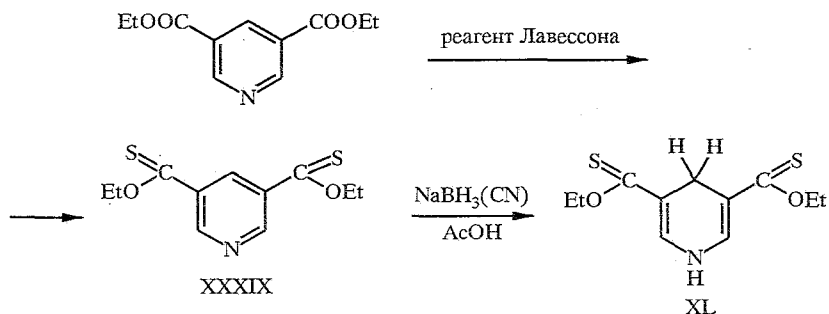


R = Me, Et

Наряду с дитионовыми эфирами XXXVI в качестве побочных продуктов образуются монотионовые эфиры XXXVII. Наличие электронодонорных заместителей в *n*-положении фенильного остатка в положении 4 у соединений XXXV способствует реакции тионирования. Вероятно, значительную роль в этом играют электронные и стерические факторы заместителя в положении 4. Эфиры 2,6-диметил-, а также 2,6-дифенил-1,4-дигидропиридиндикарбоновых кислот в эту реакцию не вступают, по-видимому, вследствие стерического влияния 2,6-заместителей.

Наличие заместителей у атома азота в 2,6-незамещенных производных увеличивает реакционную способность β -алкоксикарбонильных групп.

Тиоловые эфиры 1,4-ДГП-дикарбоновых кислот (XXX, $R^1 = H$) тионируются легче кислородных аналогов XXXV, что позволяет легко получить недоступные иным путем эфиры 1,4-дигидропиридин-3,5-ди(дитио)карбоновых кислот (XXXVIII). В отличие от 4-арилпроизводных 1,4-ДГП XXXV не замещенные в положении 4 3,5-диалкоксикарбонил-1,4-ДГП не вступают в реакцию тионирования из-за их малой устойчивости и легкой окисляемости. 3,5-Диэтокситиокарбонил-1,4-ДГП XL получен восстановлением пиридина XXXIX боргидридом натрия в уксусной кислоте.

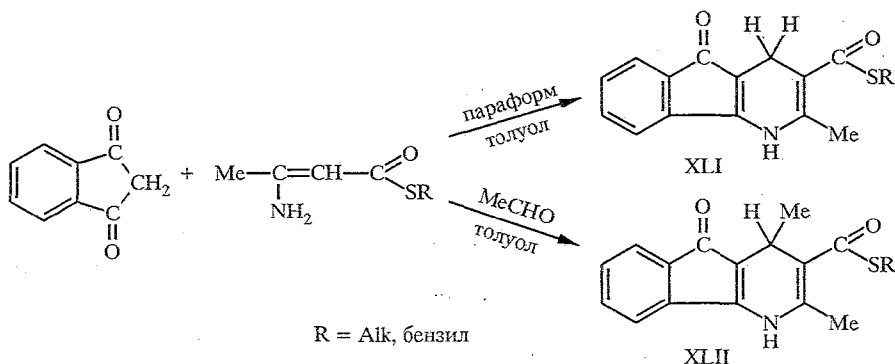


Наряду с XL из реакционной смеси выделен 1,2-изомер — 3,5-диэтокситиокарбонил-1,2-дигидропиридин. Используя в качестве восстановителя цианоборгидрид натрия в уксусной кислоте, с почти количественным выходом удалось получить исключительно 1,4-изомер XL. Вопреки данным [53, 54] об инертности эфиров 2-, 2,6- и 3-пиридинкарбоновых кислот в реакции с реагентом Лавессона, авторы работы [52] с высоким выходом получили 3,5-диэтокситиокарбонилпиридин (XXXIX). (При продолжительном кипячении 3,5-диэтоксикарбонилпиридина с реагентом Лавессона в ксилоле в инертной атмосфере в присутствии пиридина.)

2. ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ 1,4-ДГП, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРУ

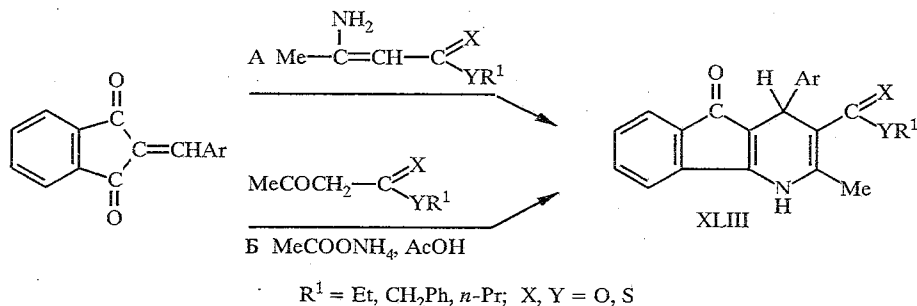
2.1. Синтез 5-оксо-4,5-дигидро-1H-индено[1,2-*b*]пиридинов с серосодержащим заместителем в положении 3

4-Незамещенные-2-метил-3-(алкилтио-, бензилтио)карбонил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-индено[1,2-*b*]пиридины (XLI) и 4-метилпроизводные (XLII) синтезированы взаимодействием 1,3-индандиона, альдегидной компоненты и β -аминотиокротоновой кислоты [34, 35, 55].



4-Арилзамещенные дигидроинденопиридины XLIII получены двумя способами: 1) аналогично известному методу синтеза кислородсодержащих аналогов [56] из 2-арилиден-1,3-индандионов и эфиров β -аминотиокротоновой кислоты (способ А); 2) путем непосредственной конденсации эфиров

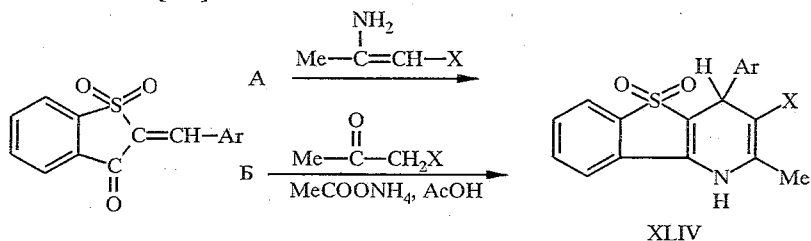
ацетотиоуксусной и ацетодитиоуксусной кислот с 2-арилиден-1,3-индандио-нами в присутствии избытка ацетата аммония в качестве азотсодержащей компоненты (способ Б). Способ Б более удобен, ибо сокращает путь синтеза на одну стадию и существенно повышает выход целевых продуктов:



Этот метод можно использовать для получения различных дигидроинденопиридинов типа XLIII с другими заместителями в положении 3 (COMe, CO₂Et, CSNH₂, CSNHPH).

2.2. Синтез 1,4-дигидробензотиено[3,2-*b*]пиридинов и дигидротieno[2,3-*b*]пиридинов

Способ получения 1,4-дигидробензотиено[3,2-*b*]пиридин-5,5-диоксидов [57] с электроноакцепторными группировками в положении 3 (XLIV) заключается в конденсации 2-арилиден-1-тионафтенон-3-диоксидов-1,1 с енаминными производными β-дикарбонильных соединений. Получен также ряд соединений XLIV с (алкилтио)карбонил-, этокси-тиокарбонил- и (этилтио)тиокарбонильными группировками в положении 3. Исходные 1-тионафтенон-3-диоксид-1,1 и 2-арилиденпроизводные приготовлены по методу, предложенному в работе [58—60]. Соединения типа XLIV получают конденсацией 2-арилиден-1-тионафтенон-3-диоксидов-1,1 с енаминными компонентами (эфиры β-аминокротоновой, β-аминотиокротоновой кислот) в уксусной кислоте при непродолжительном нагревании (метод А). Кроме того, разработан более совершенный способ (метод Б) — конденсация 2-арилиден-1-тионафтенон-3-диоксидов-1,1 с эфирами ацетотиоуксусной кислоты и другими β-дикетонами или их производными в присутствии ацетата аммония [57].

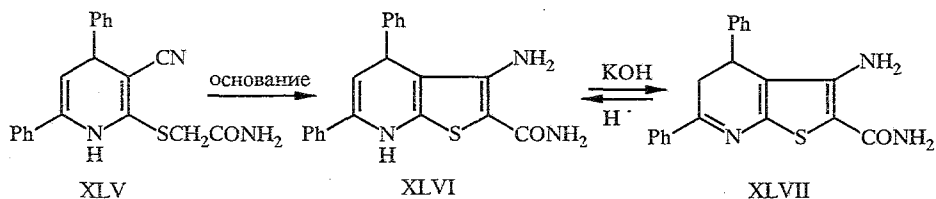


X = COMe, COOMe, COOEt, COSEt, CSOEt, CSSEt, CN

Не замещенные в положении 4 дигидробензотиенопиридин-5,5-диоксиды и 4-метилпроизводные доступны в реакции 1-тионафтенон-3-диоксида-1,1 с енаминным и альдегидным компонентами аналогично дигидроинденопиридинам.

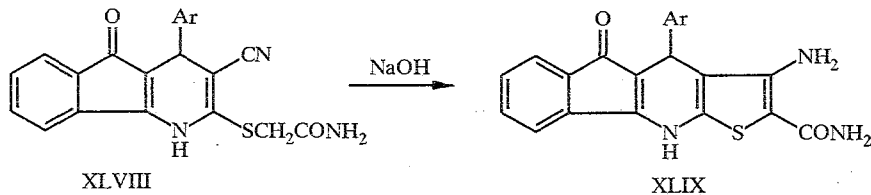
В работах [16, 18, 61] показано, что 3-циано-2-(карбаомилметилтио) производное XLV при действии эквимольного количества основания (KOH, MeONa) при нагревании до 50...60 °C образует смесь 3-амино-2-карбаомил-4,6-дифенил-4,7-дигидротieno[2,3-*b*]пиридина (XLVI) и 3-амино-2-карбаомил-4,6-дифенил-4,5-дигидротieno[2,3-*b*]пиридина (XLVII) в соотноше-

нии 1 : 1. В присутствии избытка основания основным продуктом реакции является 4,5-дигидросоединение XLVII. Подкисление раствора соединения XLVII вызывает обратную изомеризацию.



Таким образом, на примере конденсированных производных пиридина обнаружены легкие взаимные переходы 1,4- и 3,4-дигидропиридинов.

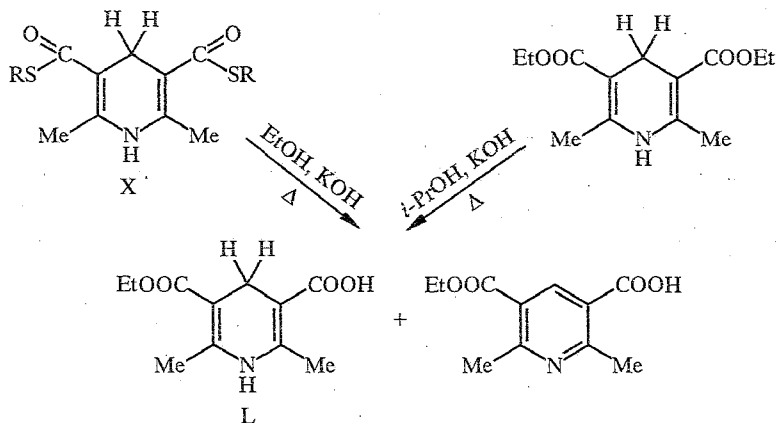
При конденсации 2-арилиден-1,3-индандионов с цианотиоацетамидом в присутствии пиперидина с последующим действием алкилгалогенида получены 5-оксо-2-алкилтио-1,4-дигидроиндено [1,2-*b*]пириды (XLVIII), которые в основной среде легко замыкают тиеновый цикл с образованием 3-амино-5-оксо-4-арил-4,10-дигидроиндено [1',2' : 6,5]пиридо [2,3-*b*]тиофенов (XLIX) [14].



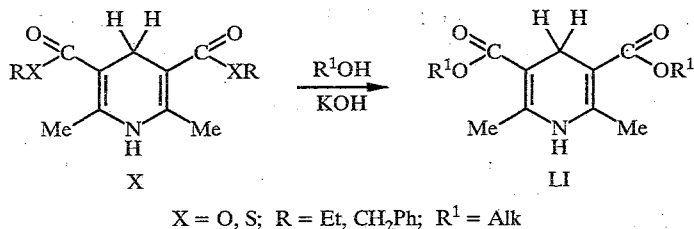
3. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 1,4-ДГП, СОДЕРЖАЩИХ СЕРУ

3.1. Гидролиз и переэтерификация серосодержащих эфиров 1,4-дигидропиридинкарбоновых кислот

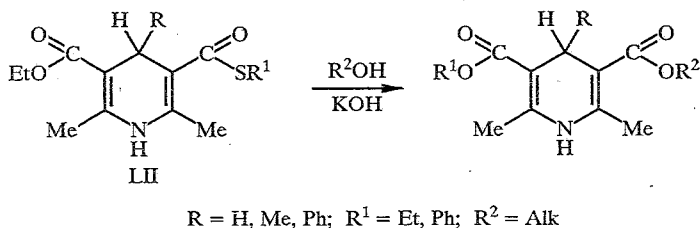
Необходимым условием гидролиза устойчивых сложных эфиров 1,4-ДГП-3,5-дикарбоновых кислот [62, 63] является наличие заместителя у атома азота и отсутствие заместителя в положении 4 [64]. У не замещенных в положениях 1 и 4 S-эфиров 1,4-дигидропиридинтиокарбоновой кислоты кипячением в этаноле в присутствии трех эквивалентов едкого кали наряду с гидролизом одной (этилтио- или бензилтио) карбонильной группы переэтерифицируется и другая. 2,6-Диметил-3-этоксикарбонил-1,4-ДГП-5-карбоновая кислота (L) получена также гидролизом 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-ДГП при продолжительном кипячении в изопропанол с избытком едкого кали [65]. Выход кислоты низкий, поскольку наряду с гидролизом происходит окисление дигидропиридинового кольца:



Переэтерификация S-эфиров 1,4-ДГП-3,5-дитиокарбоновых кислот с образованием LI проходит легче, чем в ряду сложных эфиров 2,6-диметил-1,4-ДГП-3,5-дикарбоновых кислот с первичными спиртами в присутствии едкого кали [65]:



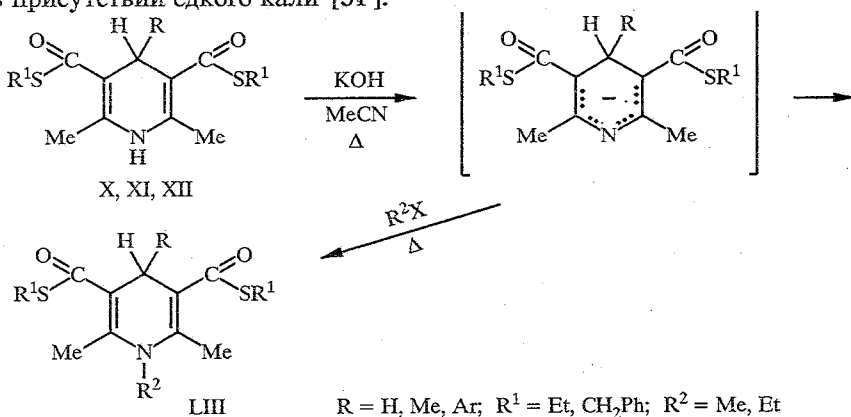
У несимметрично замещенных в положениях 3 и 5 эфиров 1,4-ДГП-карбоновых кислот (LII) реакцию алкоголиза удается провести селективно по (этилтило)карбонильной группе, что подтверждает ее более высокую реакционную способность в реакции переэтерификации [55]:



3.2. N-Алкилирование 1,4-ДГП, содержащих серу

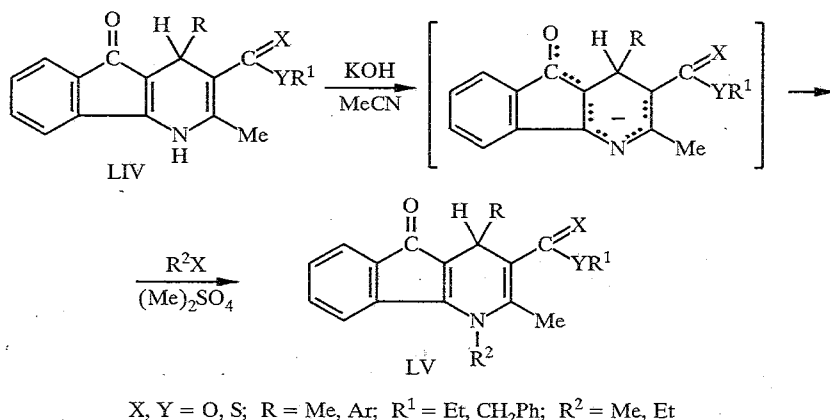
С целью выявления влияния серосодержащих сложноэфирных группировок на реакционную способность 1,4-ДГП изучена реакция N-алкилирования в ряду моноциклических и полициклических серосодержащих анионов 1,4-ДГП. Исследование реакции алкилирования дигидропиридиновых анионов кроме препаративного ее значения позволяет изучить влияние электроноакцепторных заместителей в положениях 3 и 5 на скорость образования и стабильность N-аниона. В литературе [66, 67] сообщается о необходимости применения гидрида натрия для получения аниона N-незамещенных 3,5-дизтоксикарбонил-1,4-ДГП, так как они являются слабыми N—H кислотами. Более сильными N—H кислотами являются 3,5-дициано-1,4-ДГП, которые гладко алкилируются алкилгалогенидами в присутствии щелочи [68].

S-Эфиры 1,4-ДГП-3,5-дитиокарбоновых кислот X, XI, XII реагируют с галогенидами алкилами или диметилсульфатом при кипячении в ацетонитриле в присутствии едкого кали [31]:



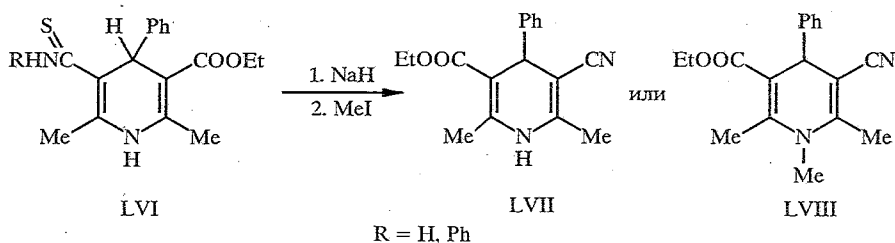
Замещение в положении 4 облегчает алкилирование по сравнению с незамещенными 1,4-ДГП; при этом наиболее реакционноспособными оказываются 4-арилзамещенные 1,4-ДГП. Полученные результаты позволяют сделать вывод о более выраженной N—H кислотности X, XI, XII по сравнению с соответствующими кислородными аналогами. При алкилировании 3,5-диэтокситиокарбонил-1,4-ДГП XVIII, XIX N-алкилпроизводные выделить не удалось, хотя спектрофотометрически обнаружено, что XVIII и XIX являются достаточно кислыми 1,4-ДГП и образуют анионы в присутствии едкого кали в ацетонитриле. Можно предположить, что в анионе 3,5-диэтокситиокарбонил-1,4-ДГП делокализация отрицательного заряда облегчена благодаря поляризуемости атома серы в тиокарбонильной группе и основность атома азота понижена.

Для выявления влияния серосодержащих группировок COSR, CSOR, CSSR на β -аминовинильную систему в ряду более кислых и устойчивых к окислению серосодержащих 5-оксо-4,5-дигидроиндено [1,2-*b*] пиридинов типа LIV проведена реакция алкилирования в растворе ацетонитрила в присутствии едкого кали [55]:



Реакция алкилирования в ряду полициклических 1,4-ДГП LIV с образованием N-алкилпроизводных LV протекает гораздо быстрее, чем с моноциклическими 1,4-ДГП.

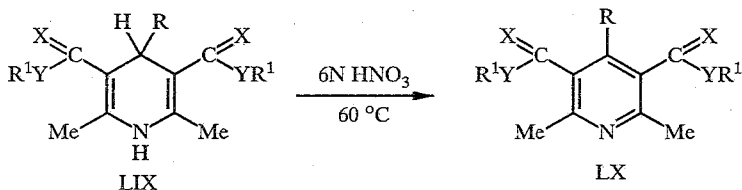
Конденсацией амида или фениламида β -аминотиокротоновой кислоты с бензилиденацетоуксусным эфиром получены 1,4-ДГП с тиоамидной группировкой в положении 3 (LVI) [69].



При алкилировании тиоамида LVI (R = H) в зависимости от условий реакции образуется нитрил LVII либо его N-метилпроизводное LVIII. Это объясняется первоначальным метилированием тиоамидной группы, приводящим к иминоэфиру, который в щелочной среде отщепляет метилмерcaptан и образует нитрил LVII. При большом избытке гидрида натрия и алкилирующего агента образуются 1-метилпроизводные LVIII.

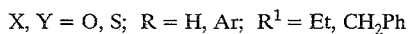
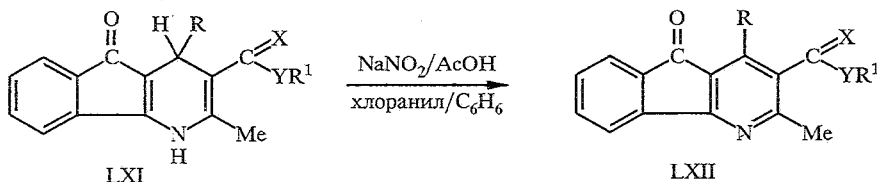
3.3. Окисление серосодержащих 1,4-ДГП

Окисление дигидропиридинового кольца серосодержащих 1,4-ДГП (LIX) проводили двумя способами: тетрахлор-1,4-бензохиноном (хлоранилом) в бензоле и нагреванием в 6 н. азотной кислоте [31, 34, 55]; в обоих случаях окисляется лишь дигидропиридиновое кольцо с образованием гетероароматической системы LX.



Окисление кислородсодержащих аналогов хлоранилом исследовано в работе [70]. Установлено, что 4-арил-1,4-ДГП более устойчивы к действию окислителей, чем 4-незамещенные аналоги.

Для дегидрирования конденсированных серосодержащих 1,4-ДГП LXI был применен нитрит натрия в уксусной кислоте, проведено также окисление LXI хлоранилом в бензоле. Во всех случаях изолированы соответствующие гетероароматические соединения — пиридины LXII.

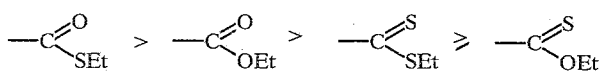


Тиоамид LVI (R = H) при окислении нитритом натрия в уксусной кислоте отщепляет сероводород и образуется нитрил 5-этоксикарбонил-4-фенил-2,6-диметилпиридин-3-карбоновой кислоты [69]. Потенциалы электрохимического окисления (ЭО) 1,4-дигидропиридинов изменяются симбатно электроноотрицательности β-заместителей и меняются в пределах от 800 до 1200 мВ [71], введение же заместителя в положение 4 приводит к повышению потенциалов ЭО на 70...200 мВ [31, 72].

Систематическое исследование [31] электрохимического окисления серосодержащих эфиров 1,4-ДГП-дикарбоновых кислот показало, что замещение атома кислорода этоксигруппы в одном сложноэфирном остатке (LII) на атом серы приводит к повышению потенциала ЭО E_n на 30...40 мВ, а введение атомов серы взамен кислорода в обеих сложноэфирных группах (X—XII) приводит к удвоению потенциала ЭО. Это подтверждает более выраженный суммарный электроноакцепторный эффект (алкилтио)карбонильных групп по сравнению с алкоксикарбонильными заместителями.

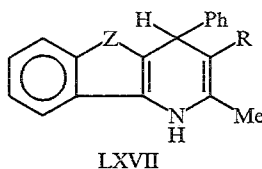
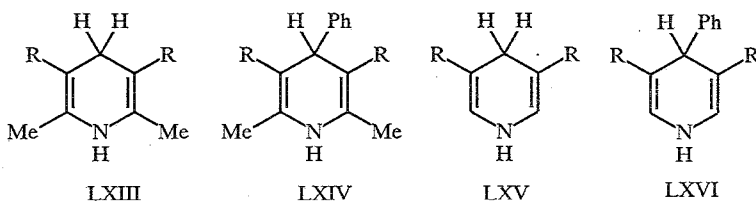
Потенциалы ЭО тионовых (XVIII, XIX) и дитиоэфиров (XXII) ниже потенциалов карбонильных аналогов на 40...100 мВ. Причина этого — более слабое электроноакцепторное влияние этих группировок по сравнению с этоксикарбонильным заместителем в системе 1,4-ДГП.

Итак, по уменьшению пассивирующего влияния на электрохимическое и химическое окисление моноциклических и полициклических 1,4-ДГП в пиридины установлен следующий ряд сложноэфирных заместителей [35]:



3.4. Кислотно-основные свойства моноциклических и полициклических 1,4-дигидропиридинов

1,4-Дигидропиридины, имеющие в β -положениях электроноакцепторные заместители, почти лишены основных свойств [73, 74]. До систематических исследований кислотно-основных свойств серосодержащих 1,4-ДГП и их кислородных аналогов [34, 35] константы кислотной диссоциации производных 1,4-ДГП вообще были определены лишь для некоторых трициклических соединений: 5-оксо-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридинов [75] и 2,4,6-триоксо-5,8,8-триметил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагидропиримидо[4,5-*b*]хинолина [76]. Равновесная NH-кислотность моноциклических 1,4-ДГП (LXIII-LXVI) и индено-ДГП (LXVII) исследована в более поздних работах, причем pK_a этих веществ определены спектроскопическим методом [34, 55] и методом переметаллирования [77].



R = COOEt, COSEt, CSOEt, CSSEt, COMe, CN, NO₂; Z = CO, SO₂

Значения pK моноциклических 1,4-ДГП (LXIII—LXVI) находятся в пределах от 9 до 20 ед. pK (в ДМСО) и меняются главным образом в зависимости от свойств заместителя R. По ацидифицирующему эффекту заместители R расположены в ряд: COOEt < COMe < COSEt < CSOEt < CN < CSSEt < NO₂.

Индено-ДГП LXVII являются более сильными NH-кислотами, чем моноциклические 1,4-ДГП LXIII—LXVI [35]. Введение сульфонильной группы вместо карбонильной в индено-1,4-ДГП (LXVII Z = SO₂) не приводит к заметному изменению NH-кислотности в ДМСО, в то время как значение pK производных LXVII (Z = SO₂), определенное спектрофотометрически в 50% этаноле, в среднем на 0,5...0,7 ед. pK выше pK карбонильных аналогов [60].

При анализе значений pK для ряда соединений LXVI установлена [78] хорошая линейная зависимость между pK и константами σ_I и σ_R соответствующих заместителей R, что дало возможность вычислить константы σ_R для серосодержащих сложноэфирных группировок, которые ранее не были известны. Из сопоставления найденных значений σ_R следует, что способность заместителя —C(X)YEt (X, Y = O, S) к сопряжению с NH-кислотным центром 1,4-ДГП возрастает при замене атома кислорода на серу, причем особенно значителен эффект замены карбонильного атома кислорода, что, возможно, обусловлено участием *d*-орбиталей атома серы в сопряжении или его легкой поляризуемостью. Вследствие этого резонансный вклад заместителей —C(S)XEt (X = O, S) в стабилизацию N-аниона 1,4-ДГП значительно превышает вклад их индуктивной составляющей.

Систематическое исследование химических и физико-химических свойств серосодержащих эфиров 1,4-ДГП дикарбоновой кислоты позволило авторам работы [35] сделать вывод, что (этилтио)карбонильная группировка

в 1,4-ДГП во всех реакционных сериях (рК, кинетика окисления, алкилирования 1,4-ДГП) и в ароматических системах (ЯМР на ядрах ^{13}C и ^{19}F) является более сильным электроноакцепторным заместителем (главным образом за счет сильного индукционного эффекта (этилтио)карбонильной группировки), чем этоксикарбонильная. С другой стороны, этокситиокарбонильная и (этилтио)тиокарбонильная группировки проявляют более сильные электроноакцепторные свойства, чем этоксикарбонильная в случае участия тионовой группы в делокализации отрицательного заряда (кислотная ионизация 1,4-ДГП), но в превращениях 1,4-ДГП без потери N—H протона (при электрохимическом окислении) и в ароматических соединениях указанные группировки оказываются более слабыми электроноакцепторами, нежели этоксикарбонильная группировка.

Таким образом, рассмотренные данные свидетельствуют об особом месте серосодержащих 1,4-ДГП в химии гидрированных азотсодержащих гетероциклических соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eisner U., Kuthan J. // Chem. Rev. — 1972. — Vol. 71. — P. 1.
2. Kuthan N.J., Kurfürst A. // Int. Eng. Chem. Prod. Res. Dev. — 1982. — Vol. 21. — P. 191.
3. Stout D. M., Meyers A. J. // Chem. Rev. — 1982. — Vol. 82. — P. 223.
4. Sausins A., Duburs G. // Heterocycles. — 1988. — Vol. 27. — P. 291.
5. Саусиньш А. Э., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1992. — № 4. — С. 435.
6. Саусиньш А., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 579.
7. Pat. Appl. 210571 Eur. / Gandolfi C. A., Frigerio M., Spinelli S., Riva C., Tofanetti V., Tognella S. // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 214127.
8. Pat. Appl. 206747 Eur. / Sircar J. // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 176173.
9. Offen 2658183 BDR / Bossert F., Wehinger E., Meyer H., Kazda S., Stoepel K., Towart R., Vater W., Schlossmann K. // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 146772.
10. Fathy N. M., Abdel Mottii F. M., Elgemeie G. E. H. // Arch. Pharm. — 1988. — Bd 321. — S. 509.
11. Fathy N. M., Elgemeie G. E. H. // Sulfur Lett. — 1988. — Vol. 7. — P. 189.
12. Elgemeie G. E. H., El Aal F. A. E. M. E. // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24. — P. 349.
13. Sowellim S. Z. A., Khodeir M. N. M., Osman A. J., Elagamey A. G. A. // Arch Pharmacol. Res. — 1988. — Vol. 11. — P. 253; C. A. — 1989. — Vol. 111. — 77924.
14. Краузе А. А., Лиешиньш Э. Э., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 115.
15. Краузе А. А., Витолия П. О., Романова М. Р., Дубур Г. Я. // Хим.-фарм. журн. — 1988. — Т. 22. — С. 955.
16. Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Родиновская Л. А., Нестеров В. Н., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т., Промоненков В. К., Литвинов В. П. // ЖОрХ. — 1986. — Т. 22. — С. 2600.
17. Краузе А. А., Лиешиньш Э. Э., Пелчер Ю. Э., Калме З. А., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1987. — № 1. — С. 75.
18. Краузе А. А., Лиешиньш Э. Э., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1987. — № 4. — С. 563.
19. Alker D., Swanson A. G. // Tetrah. Lett. — 1990. — Vol. 31. — P. 1479.
20. Pat. 4723014 US / Anderson K. R., Sircar J. // C. A. — 1988. — Vol. 108. — 167323.
21. Pat. Appl. 225175 Eur. / Baxter A. J. G., Dixon J., McInally T., Tinker A. C. // C. A. — 1988. — Vol. 108. — 75226.
22. Pat. Appl. 200524 Eur. / Campbell S. F., Alker D. // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 119698.
23. Alker D., Denton S. M. // Tetrahedron. — 1990. — Vol. 46. — P. 3693.
24. Zecher W., Kröhnke F. // Chem. Ber. — 1961. — Vol. 94. — S. 707.
25. Offen 3620632 BDR / Takahashi T., Hagihara K., Suzuki Y. // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 138260.
26. Pat. 4889866 US / Pfister J. R., Davis R., Lee C. H. // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 115090.
27. Davis R., Kern J. R., Kurz L. J., Pfister J. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1988. — Vol. 110. — P. 7873.
28. Giam Ch. S., Knaus F. E., Lockhart R. A., Keener J. G. // Can. J. Chem. — 1975. — Vol. 53. — P. 2305.
29. Offen 2616991 BRD / Wehinger E., Bossert F., Meyer H., Vater W., Heise A., Kazda S., Stoepel K. // C. A. — 1978. — Vol. 88. — 50660.
30. Offen 2616995 BRD / Wehinger E., Bossert F., Meyer H., Vater W., Heise A., Kazda S., Stoepel K. // C. A. — 1978. — Vol. 88. — 50661.
31. Виганте Б. А., Озол Я. Я., Дубур Г. Я., Бейлис Ю. И., Белаи Е. М., Преждо В. В. // ХГС. — 1982. — № 2. — С. 219.

32. Offen 2210667 BRD / Meyer H., Bossert F., Vater W., Stoepel K. // C. A. — 1973. — Vol. 79. — 146412.
33. Озол Я. Я., Силенце Г. О., Муценце Д. Х., Дубур Г. Я., Кименис А. А., Виганте Б. А., Зилбер Ю. А. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11. — С. 54.
34. Виганте Б. А., Озол Я. Я., Белаи Е. М., Бейлис Ю. И. // ХГС. — 1984. — № 2. — С. 210.
35. Виганте Б. А., Озол Я. Я., Терехова М. И., Петров Э. С., Дубур Г. Я., Лиешиньш Э. Э., Розентале Г. И. // ХГС. — 1986. — № 4. — С. 491.
36. Offen 2 335 446 BRD / Bossert F., Wehinger E., Vater W., Stoepel K. // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 156107.
37. Offen 2 218 664 BRD / Bossert F., Meyer H., Vater W. // C. A. — 1974. — Vol. 80. — 14958.
38. Offen 2 117 573 BRD / Meyer H., Bossert F. // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 16042.
39. Сурка Р., Svetlik J. // Synth. Commun. — 1986. — Vol. 16. — P. 529.
40. Heude F., de Sevicourt M. C., Rault S. C., Robba M. // Heterocycles. — 1987. — Vol. 26. — P. 1535.
41. Сурка Р., Bella J., Martvon A. // Coll. — 1987. — Vol. 52. — P. 742.
42. Kine A., Sano T., Suzuki K., Inada H., Okumura M., Kikuchi J., Sato S., Kohno K., Kiyawo M. // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 310.
43. Offen 3517950 BRD / Franckowiak G., Goldmann S. // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 84397.
44. Offen 3714438 BRD / Goldmann S., Boeshagen H. // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 154284.
45. Goerlitzer K., Vogt R. // Arch. Pharm. — 1990. — Bd 323. — S. 853.
46. Liu H.-J., Sabesan S. J. // Canad. J. Chem. — 1980. — Vol. 58. — P. 2645.
47. Neises B., Steglich W. // Angew. Chem. Int. Ed. — 1978. — N 7. — P. 522.
48. Виганте Б. А., Озол Я. Я., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1991. — № 7. — С. 953.
49. Chenat T., Eisner U. // J. Chem. Soc. Perkin 1. — 1975. — N 10. — P. 926.
50. Pedersen B. S., Scheibye S., Clausen K., Lawesson S.-O. // Bull. soc. chim Belges. — 1978. — Vol. 87. — P. 293.
51. Лусис В. К., Муценце Д. Х., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1986. — № 5. — С. 709.
52. Виганте Б. А., Озол Я. Я., Чекавичус Б. С., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1988. — № 9. — С. 1232.
53. Baxter S. L., Bradshaw J. S. // J. Org. Chem. — 1981. — Vol. 46. — P. 831.
54. Bradshaw J. S., Jones B. A., Gebhard J. S. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 1127.
55. Виганте Б. А., Озол Я. Я., Дубур Г. Я. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1980. — № 6. — С. 707.
56. Petrow V., Saper J., Sturgeon B. // J. Chem. Soc. — 1949. — N 9. — P. 2134.
57. Дубуре Р. Р., Виганте Б. А., Озол Я. Я., Дубур Г. Я., Розентале Г. И. // ХГС. — 1986. — № 11. — С. 1563.
58. Feist F. // Chem. Ber. — 1925. — Bd 58. — S. 2311.
59. Мацканова М. А., Ванга Г. Я. // ДАН. — 1960. — Т. 132. — С. 615.
60. Мацканова М. А. // Циклические β -дикетоны. — Рига: Изд-во АН ЛатвССР, 1961. — С. 285.
61. Krauze A., Duburs G. // Latv. Ķīm. žurnāls. — 1994. — N 1. — P. 92.
62. Phillips A. P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1949. — Vol. 71. — P. 4003.
63. Loev B., Goodman M. M. // J. Heterocycl. Chem. — 1975. — Vol. 12. — P. 363.
64. Саусинь А. Э., Лусис В. К., Чекавичус Б. С., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1978. — № 2. — С. 272.
65. Виганте Б. А., Озол Я. Я., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1979. — № 4. — С. 564.
66. Саусинь А. Э., Лусис В. К., Дубур Г. Я., Бейлис Ю. И. // ХГС. — 1978. — № 11. — С. 1508.
67. Brignell P. J., Eisner U., Farrell P. G. // J. Chem. Soc. B. — 1966. — N 11. — P. 1083.
68. Кац А. М., Соловьева В. В., Дубур Г. Я., Мажейка И. Б. // Изв. АН ЛатвССР. — 1976. — № 6. — С. 715.
69. Зандерсонс А., Лусис В., Виганте Б., Муценце Д., Дубур Г. // ХГС. — 1991. — № 12. — С. 1665.
70. Улдрикис Я., Кумерова А., Дубур Г. // ХГС. — 1973. — № 5. — С. 691.
71. Страдынь Я., Бейлис Ю., Улдрикис Я., Дубур Г., Саусинь А., Чекавичус Б. // ХГС. — 1975. — № 11. — С. 1525.
72. Улдрикис Я., Дубур Г., Дипан И., Чекавичус Б. // ХГС. — 1975. — № 9. — С. 1239.
73. Kiss L., Karrer P. // Helv. Chim. Acta. — 1957. — Vol. 40. — P. 740.
74. Berson J., Brown E. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 447.
75. Дубур Г. Я. — Дис. ... д-ра хим. наук. — Рига, 1978. — 63 с.
76. Станкевич Э., Попелис Ю., Гринштейн Э., Озола А., Дубур Г. // ХГС. — 1970. — № 1. — С. 122.
77. Терехова М. И., Петров Э. С., Месяц С. П., Шатеништейн Л. Т. // ЖОХ. — 1974. — № 45. — С. 1529.
78. Виганте Б., Терехова М., Озол Я., Петров Э., Дубур Г. // ХГС. — 1989. — № 9. — С. 1228.