

А. Краузе, Г. Дубурс

СИНТЕЗ 6-АЛКИЛТИО-5-КАРБАМОИЛ-4-ФЕНИЛ-3-ЦИАНО-3,4-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1Н)-ОНОВ*

Конденсацией бензилиденциануксусного эфира с тиокарбамоилацетамидом в присутствии эквимолярного количества пиперидина получен пиперидиний-5-карбамоил-2-окси-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-6(1Н)-тиолят, использованный затем в синтезе соответствующих 6-алкилтиозамещенных 3,4-дигидропиридин-2(1Н)-онов.

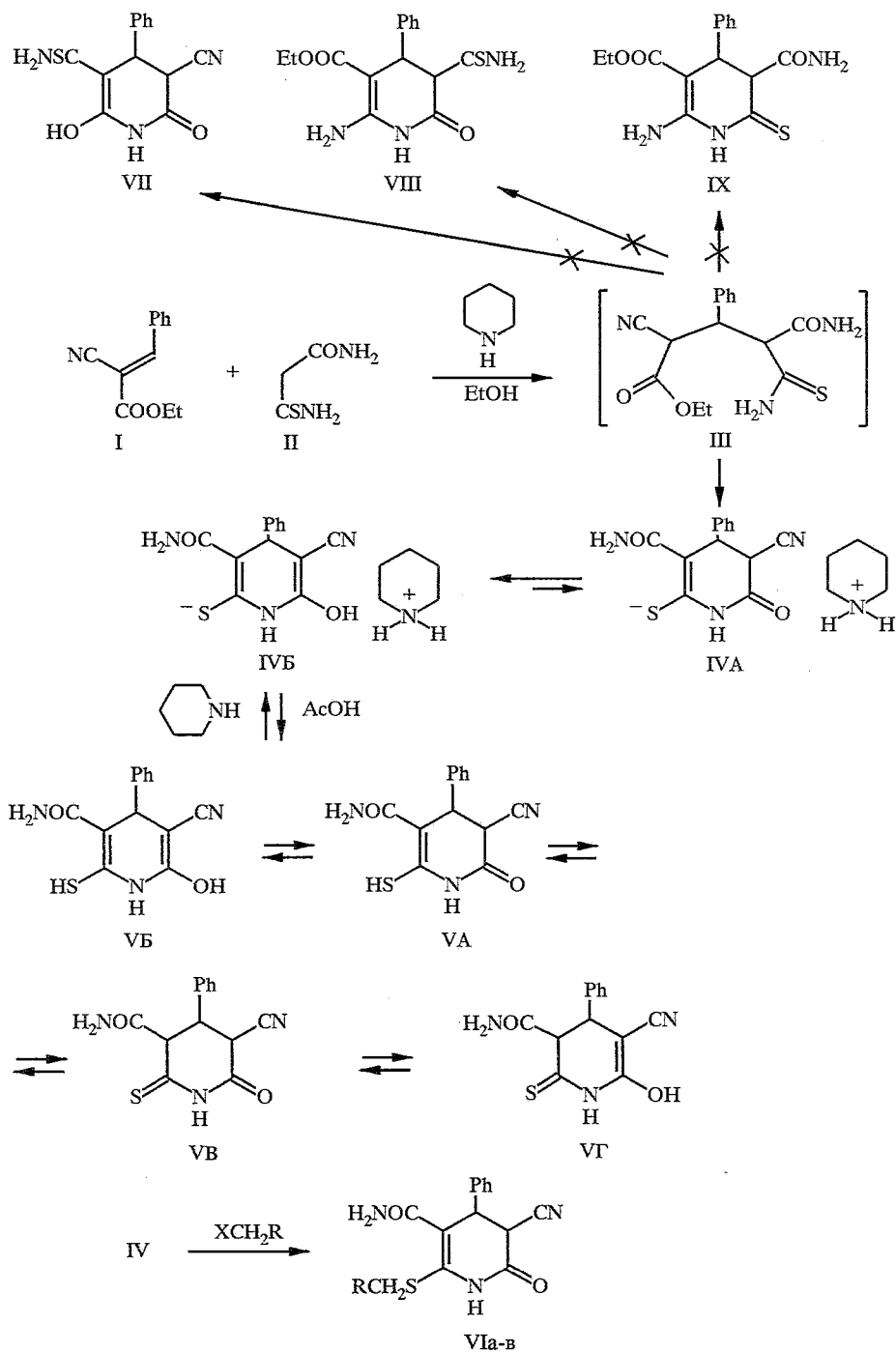
При конденсации бензилиденмалонитрила с тиокарбамоилацетамидом в присутствии эквимолярного количества пиперидина с высокими выходами получены 6-амино-3-карбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тиоляты [1, 2], представляющие интерес как реакционноспособные интермедиаты для получения гидрированных 7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридинов [3]. С другой стороны, конденсацией халкона с тиокарбамоилацетамидом в сходных условиях реакции получен 3-тиокарбамоил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2(1Н)-он [4]. При конденсации бензилиденциануксусного эфира (I) с тиокарбамоилацетамидом (II) теоретически возможны четыре альтернативных продукта: 5-карбамоил-6-меркапто-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1Н)-он (V), 5-тиокарбамоил-6-окси-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1Н)-он (VII), 6-амино-3-тиокарбамоил-4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиридин-2(1Н)-он (VIII) и 6-амино-3-карбамоил-4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиридин-2(1Н)-тион (IX).

Нами показано, что эта реакция протекает региоселективно с образованием пиридин-2(1Н)-она типа V. Это означает, что при внутримолекулярной циклизации интермедиата 3-карбамоил-3-тиокарбамоил-2-фенил-1-циано-1-этоксикарбонилпропана (III) в реакцию вступают тиоамидная и сложноэфирная группы. При конденсации бензилиденциануксусного эфира I с тиокарбамоилацетамидом II в присутствии эквимолярного количества пиперидина получен пиперидиний-5-карбамоил-2-окси-4-фенил-3-циано-1,4-дигидропиридин-6-тиолят (IV), дающий при подкислении уксусной кислотой 3,4-дигидропиридин-2(1Н)-он V. При действии пиперидина на соединение V легко реализуется обратный переход к тиоляту IV.

При алкилировании тиолятов IV алкилгалогенидами получены 6-алкилтио-5-карбамоил-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1Н)-оны VI. В спектрах ПМР соединений IV и V в растворах наблюдаются таутомерные равновесия как кето- и энольных, так и тион- и ентиольных форм, а также смесь *цис*- и *транс*-стереоизомеров. В их ИК спектрах присутствуют характерные полосы поглощения групп C=O, C≡N, NH, NH₂ и OH. Для доказательства структуры соединений в кристаллическом состоянии удобно оценить валентные колебания группы C≡N. Наличие полос поглощения при 2254...2272 см⁻¹ однозначно указывает на несопряженный нитрил: в случае тиолята IV это таутомерная форма IVA, а в случае пиридин-2(1Н)-онов V — таутомерные формы VA и VB. Из спектров ПМР следует, что соотношение таутомерных форм IVA и IVB составляет 1 : 3. Согласно работам [5, 6], ³J_{3,4} = 1,8 Гц указывает на *транс*-диэкваториальное расположение протонов 3-Н и 4-Н в таутомере IVA. В спектре ПМР

* Статья посвящена 70-летию профессора Х. ван дер Пласа.

соединения V в области 3,8...4,5 и 5,0...5,6 м. д. наблюдается сложная картина, соответствующая трем протонам, не разрешающая однозначно исключить ни один из четырех возможных таутомеров.



VI а R = H, б R = CONH₂, в R = COOEt, X = Br, I

Из спектров ПМР 3,4-дигидропиридин-2(1H)-онов VI следует, что соединения VIа и VIб (³J_{3,4} = 6,2...6,5 Гц) выделены исключительно как *цис*-стереоизомеры, а соединение VIв — как смесь *цис*- и *транс*-стереоизо-

меров в соотношении 2 : 3. В случае производных VIб и VIв наблюдается расщепление протонов SCH₂R, что объясняется взаимодействием последних с асимметрическим атомом 4-Н.

Таким образом, впервые синтезированы стабильные 6-алкилтио-5-карбамоил-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-оны. Ранее были получены соответствующие 3,5-дицианопиридин-2(1H)-оны за счет стабилизации *гем*-заместителями в положении 4 [7, 8]. Преимущественная реакционно-способность тиокарбонильной группы амида по сравнению с карбамоильной при внутримолекулярной циклизации с δ -сложноэфирной группой совпадает с таковой при циклизации с δ -цианогруппой [1—3], но отличается при циклизации с δ -бензоильной группой [4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Perkin-Elmer 580В в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на спектрометре WH 90/DC в ДМСО-D₆ (внутренний стандарт ТМС). Контроль за ходом реакции и индивидуальность веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан—хлороформ—этанол, 5 : 5 : 2.

5-Карбамоил-2-оксо-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-6-тиолят пиперидиний (IV). А. Смесь 2,01 г (10 ммоль) бензидендиануксусного эфира I и 1,18 г (10 ммоль) тиокарбамоилацетамида растворяют при кратковременном нагревании в 10 мл этанола, добавляют 1,0 мл (10 ммоль) пиперидина и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл охлажденного этанола. Получают 2,51 г (70%) соединения IV. $T_{пл}$ 181...184°C. ИК спектр: 1687, 1700 пл. (C=O), 2254 (C \equiv N), 2534 (+NH₂), 3176, 3370 см⁻¹ (NH, NH₂, OH). Спектр ПМР: 1,58 (6H, м, (CH₂)₃); 3,0 (4H, м, (CH₂)₂N); 3,76 (0,2H, д, J = 1,8 Гц, 3'-H); 4,58 (0,6H, с, 4-H); 4,76 (0,2H, д, J = 1,8 Гц, 4'-H); 6,24 (0,6H, уш. с, OH); 7,1...7,3 (5H, м, 4-Ph); ~8,0 и ~8,2 (2H, уш. с и уш. с, 3-CONH₂); 8,70 (0,4H, уш. с, N'H); 10,32 м. д. (0,6H, уш. с, NH). Найдено, %: С 60,29; Н 6,26; N 15,73; S 9,03. C₁₈H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 60,31; Н 6,19; N 15,63; S 8,94.

Б. Растворяют 0,27 г (1 ммоль) соединения V в 5 мл этанола и добавляют 0,15 мл (1,5 ммоль) пиперидина. Выкристаллизовавшийся продукт отфильтровывают и промывают 2 мл холодного этанола. Получают 0,29 г (82%) соединения IV. $T_{пл}$ 182...184°C.

5-Карбамоил-6-меркапто-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-он (V). Растворяют при нагревании 0,72 г (2 ммоль) тиолята IV в 4 мл уксусной кислоты и 6 мл этанола. При перемешивании постепенно добавляют 20 мл воды и через 1 ч отделяют образовавшийся осадок, который промывают 5 мл этанола и 20 мл воды. Получают 0,45 г (82%) соединения V. $T_{пл}$ 131...133°C. ИК спектр: 1676, 1724 (C=O), 2260, 2272 (C \equiv N), 3186, 3368, 3460, 3500 см⁻¹ (NH, NH₂, OH). Спектр ПМР: 3,8...4,5 и 5,0...5,6 (~3H, 3-H, 4-H и 5-H таутомеров А, Б, В и Г, *цис*- и *транс*-изомеров); 6,9...7,7 (7H, 4-Ph и 3-CONH₂); 8,04, 8,3, 9,5, 10,73 и 11,68 м. д. (1H, уш. с, NH, OH, SH). Найдено, %: С 56,84; Н 4,03; N 15,20; S 11,56. C₁₃H₁₁N₃O₂S. Вычислено, %: С 57,13; Н 4,06; N 15,37; S 11,73.

5-Карбамоил-6-метилтио-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-он (VIa). Смесь 0,72 г (2 ммоль) тиолята IV и 0,62 мл (10 ммоль) иодистого метила в 30 мл этанола нагревают 10 мин на водяной бане, горячей фильтруют и охлаждают до 5°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл охлажденного этанола и 20 мл воды. Получают 0,37 г (64%) соединения VIa. $T_{пл}$ 193...195°C. ИК спектр: 1648, 1708 (C=O); 2256 (C \equiv N), 3200, 3344, 3420, 3452, 3500, 3576 см⁻¹ (NH, NH₂). Спектр ПМР: 2,36 (3H, с, SCH₃); 4,46 (1H, д, J = 6,5 Гц, 4-H); 4,92 (1H, д, J = 6,5 Гц, 3-H); 7,1...7,4 (7H, 4-Ph и 3-CONH₂); 10,20 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 56,51; Н 4,81; N 13,98; S 10,66. C₁₄H₁₃N₃O₂S · 0,5 H₂O. Вычислено, %: С 56,74; Н 4,76; N 14,18; S 10,82.

5-Карбамоил-6-карбамоилметилтио-4-фенил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-он (VIб). Смесь 0,72 г (2 ммоль) тиолята IV и 0,41 г (2,2 ммоль) иодацетамида в 20 мл этанола 10 мин нагревают на водяной бане, горячей фильтруют и охлаждают до 5°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5 мл этанола и 20 мл воды. Получают 0,46 г (70%) соединения VIб. $T_{пл}$ 183...185°C. ИК спектр: 1638, 1650, 1714 (C=O); 2260 (C \equiv N); 3220, 3346, 3346, 3358 см⁻¹ (NH, NH₂). Спектр ПМР: 3,40 и 3,68 (2H, д и д, J = 15 Гц, SCH₂); 4,52 (1H, д, J = 6,2 Гц, 4-H); 4,90 (1H, д, J = 6,2 Гц, 3-H); 7,0...7,5 (7H, 4-Ph и 3-CONH₂); 7,65 и 7,98 (2H, 2 уш. с,

SCH₂CONH₂); 11,40 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 54,34; Н 4,28; N 16,82; S 9,66. C₁₅H₁₄N₄O₃S. Вычислено, %: С 54,53; Н 4,27; N 16,96; S 9,71.

5-Карбамоил-4-фенил-3-циано-2-этоксикарбонилметилтио-3,4-дигидропиридин-2(1H)-он (VIb). Получен из смеси 2 ммоль тиолята IV и 2,2 ммоль этилбромацетата аналогично пиридин-2(1H)-ону VIa. Выход 0,56 г (78%). Т_{пл} 194...196°C. ИК спектр: 1654, 1700, 1722 (C=O); 2258 (C≡N); 3196, 3300, 3366, 3432 см⁻¹ (NH, NH₂). Спектр ПМР: 1,19 (3H, т, CH₂CH₃); 3,86 (0,6H, д, J ~ 2 Гц, 3-H); 3,9...4,4 (4H, SCH₂ и CH₂CH₃); 4,50 (0,6H, д, J ~ 2 Гц, 4-H); 4,52 (0,4H, д, J = 6,5 Гц, 4-H'); 4,78 (0,4H, д, J = 6,5 Гц, 3-H'); 7,1...7,6 (7H, 4-Ph и CONH₂); 10,34 (0,4H, с, N'H); 10,40 м. д. (0,6H, с, NH). Найдено, %: С 56,73; Н 4,75; N 11,68; S 8,93. C₁₇H₁₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 56,81; Н 4,77; N 11,69; S 8,92.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Нестеров В. Н. // ХГС. — 1996. — № 10. — С. 1376.
2. Krauze A., Popelis J., Duburs G. // Heterocycl. Commun. — 1997. — Vol. 3. — P. 515.
3. Krauze A., Popelis J., Duburs G. // Tetrahedron. — 1998. — Vol. 54. — P. 9161.
4. Краузе А. А., Лиелпийш Э. Э., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1989. — № 6. — С. 787.
5. Kuthan J., Neswadba P., Donnerova Z., Trska P. // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1977. — Vol. 42. — P. 2152.
6. Martin R. B. // J. Phys. Chem. — 1979. — Vol. 83. — P. 2404.
7. Дяченко В. Д., Митрошин А. Б., Литвинов В. П. // ХГС. — 1996. — № 9. — С. 1235.
8. Дяченко В. Д., Никшишин А. А., Литвинов В. П. // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 996.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: krauze@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 11.03.99