

С. Г. Кривоколыско, Э. Б. Русанов^а, В. П. Литвинов^б

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ОКСО-4-(2-ТИЕНИЛ)-5-ЦИАНО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-6-ТИОЛАТА N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ С α -БРОМКЕТОНАМИ

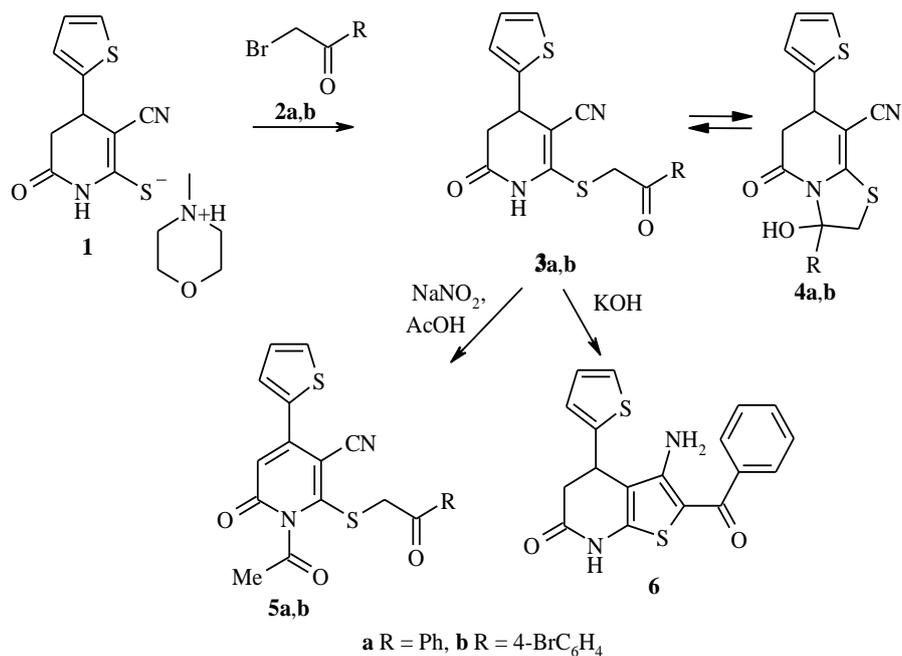
При взаимодействии 2-оксо-4-(2-тиенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолата N-метилморфолиния с α -бромкетонами в этаноле образуется смесь (1:1) соответствующих 6-алкилтиопиридинов и тиазоло[3,2-*a*]пиридинов, использованная в синтезе замещенных 1-ацил-6-алкилтиопиридинов и тиено[2,3-*b*]пиридинов.

Ключевые слова: 6-алкилтиопиридины, α -бромкетоны, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолат, тиазоло[3,2-*a*]пиридины и тиено[2,3-*b*]пиридины, PCA.

Ранее в результате каскадной гетероциклизации 2-тиофенового альдегида, цианотиоацетамида и кислоты Мелдрума в присутствии N-метилморфолина нами был получен замещенный 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолат N-метилморфолиния (**1**) [1]. Продолжая исследование свойств частично гидрированных серосодержащих пиридинов, в настоящей работе мы изучили взаимодействие тиолата **1** с α -бромкетонами (**2a, b**).

С помощью спектров ЯМР ¹H установлено, что кратковременное нагревание соединений **1** и **2** в этаноле приводит к образованию смеси (1:1) 6-алкилтиопиридинов **3** и тиазоло[3,2-*b*]пиридинов **4**. В то же время, по данным PCA, в результате кристаллизации продукта реакции тиолата **1** и фенацилбромиды **2a** образуется исключительно соединение **4a**, последующее растворение которого вновь приводит к эквимолярной смеси соединений **3a** и **4a**. Очевидно, в растворе оба продукта находятся в равновесии. В этой связи, следует заметить, что и при алкилировании изоструктурных аналогов соединения **1** – 4-арил-2-оксо-5-циано-3-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов N-метилморфолиния – α -бромкетонами также образуется не смесь *цис*- и *транс*-изомеров 6-алкилтиотетрагидропиридинов, как отмечалось ранее [2], а смесь соединений типа **3** и **4**.

Общий вид молекулы **4a** показан на рис. 1, основные геометрические параметры приведены в табл. 1. Центральная бициклическая система плоская лишь приблизительно – отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости достигают 0.28 Å, двугранный угол между циклами N₍₁₎C₍₁₋₅₎ и S₍₁₎C₍₁₎N₍₁₎C₍₁₁₎C₍₁₂₎ составляет 8.3°. При этом, если пятичленный гетероцикл S₍₁₎C₍₁₎N₍₁₎C₍₁₁₎C₍₁₂₎ плоский в пределах 0.10 Å, то шестичленный гетероцикл N₍₁₎C₍₁₋₅₎ заметно искажен в сторону конформации полуванны: модифицированные параметры Кремера–Попла [3] для этого цикла составляют: $S = 0.57$, $\theta = 46.07^\circ$, $\psi = 23.39^\circ$.



Тиофеновое S₍₂₎C₍₇₋₁₀₎ и бензольное C₍₁₃₋₁₈₎ кольца в силу стерических условий практически ортогональны центральной бициклической системе – соответствующие двугранные углы составляют 82.3 и 83.4°. Атом N₍₁₎ имеет плоскотригональную конфигурацию связей (сумма валентных углов при этом атоме составляет 360.0(1.2)°). Участие неподеленной электронной пары этого атома в сопряжении с π-системами двойных связей O₍₁₎=C₍₅₎ и C₍₁₎=C₍₂₎ приводит к заметному укорочению связей N₍₁₎-C₍₅₎ 1.386(5) и N₍₁₎-C₍₁₎ 1.386(5) Å по сравнению с интервалом 1.43–1.45 Å, характерным для чисто одинарной связи N(sp²)-C(sp²) [4, 5]. Укорочение связи S₍₁₎-C₍₁₎ до 1.734(4) Å по сравнению со связью S₍₁₎-C₍₁₂₎ 1.785(6) Å также, по-видимому, в значительной степени обусловлено эффектом *n*(S₍₁₎)-π*(C₍₁₎=C₍₂₎) сопряжения. Из других особенностей структуры соединения **4a** следует отметить весьма прочную [6] внутримолекулярную водородную связь O₍₂₎-H_(O2)⋯O₍₁₎, замыкающую 6-членный цикл O₍₁₎H_(O1)O₍₂₎C₍₁₁₎N₍₁₎C₍₅₎. Основные геометрические параметры этой связи Н: длина O₍₁₎⋯O₍₂₎ 2.713(5), O₍₂₎-H_(O2) 0.76(9), O₍₁₎⋯H_(O2) 2.09(9) Å, угол O₍₁₎H_(O2)O₍₂₎ 140(6)°. В кристалле молекулы соединения **4a** объединены ван-дер-ваальсовыми силами; укороченных межмолекулярных контактов нет. Кристаллическая упаковка соединения **4a** изображена на рис. 2.

При кипячении смеси пиридинов **3**, **4** в уксусной кислоте в присутствии избытка NaNO₂ получены соответствующие сульфиды **5**, которые в данных условиях образуются в результате дегидрирования и ацилирования соединения **3**. При добавлении к той же смеси изомеров **3** и **4** в этаноле эквимолярного количества водного раствора KOH протекает конкурирующая циклизация по Торпу с участием активированной метиленовой группы 6-алкилтиозаместителя и цианогруппы пиридина **3a**, приводящая к гидрированному тиено[2,3-*b*]пиридину **6**.

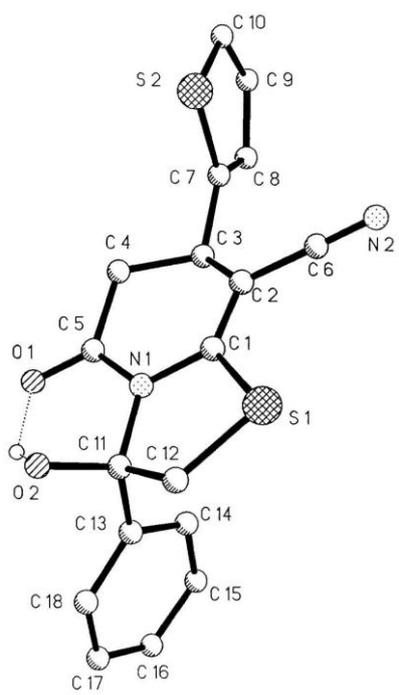


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **4a** с нумерацией атомов (для упрощения из атомов водорода показан лишь атом, участвующий в образовании внутримолекулярной связи)

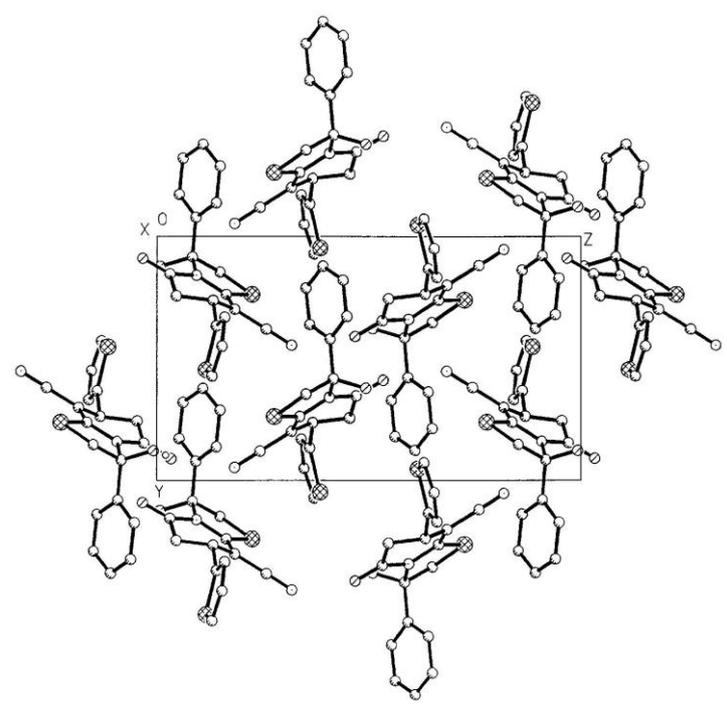


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения **4a** (проекция bc)

Т а б л и ц а 1

Основные длины связей (d) и валентные углы (ω) в молекуле соединения 4а

Связь	d , Å	Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
S(1)–C(1)	1.734(4)	C(1)–S(1)–C(12)	93.5(2)	C(7)–C(3)–C(2)	115.8(4)
S(1)–C(12)	1.785(6)	C(5)–N(1)–C(1)	122.9(4)	O(1)–C(5)–N(1)	120.7(4)
N(1)–C(1)	1.386(5)	C(5)–N(1)–C(11)	120.1(4)	O(1)–C(5)–C(4)	124.6(4)
N(1)–C(5)	1.386(5)	C(1)–N(1)–C(11)	117.0(4)	N(1)–C(5)–C(4)	114.5(4)
C(1)–C(2)	1.339(6)	C(2)–C(1)–N(1)	122.6(4)	O(2)–C(11)–N(1)	110.2(4)
C(2)–C(3)	1.528(6)	C(2)–C(1)–S(1)	125.9(3)	O(2)–C(11)–C(13)	111.9(4)
C(3)–C(4)	1.497(6)	N(1)–C(1)–S(1)	111.4(3)	N(1)–C(11)–C(13)	110.7(4)
C(4)–C(5)	1.500(6)	C(1)–C(2)–C(6)	118.6(4)	O(2)–C(11)–C(12)	105.3(4)
O(1)–C(5)	1.205(5)	C(1)–C(2)–C(3)	119.3(4)	N(1)–C(11)–C(12)	105.7(4)
O(2)–C(11)	1.409(6)	C(6)–C(2)–C(3)	121.7(4)	C(13)–C(11)–C(12)	112.7(4)
N(1)–C(11)	1.491(6)	C(4)–C(3)–C(7)	111.8(4)	C(11)–C(12)–S(1)	109.8(3)
C(11)–C(12)	1.526(6)	C(4)–C(3)–C(2)	108.0(4)		

Т а б л и ц а 2

Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные (изотропный для атома N_(O2)) тепловые параметры $U_{\text{экв}}$ ($\times 10^3$) в структуре 4а

Атом	x	y	z	$U_{\text{экв}}$, Å ²
S(1)	3105(1)	2388(2)	2244(1)	59(1)
S(2)	7122(2)	5472(2)	1147(1)	72(1)
O(1)	3787(3)	895(4)	–326(2)	56(1)
O(2)	1549(3)	1223(4)	75(3)	60(1)
N(1)	3674(3)	1599(4)	924(2)	42(1)
N(2)	6029(5)	4473(5)	3167(3)	68(1)
C(1)	4160(4)	2387(5)	1640(3)	35(1)
C(2)	5329(4)	2992(5)	1837(3)	40(1)
C(3)	6247(5)	2630(6)	1325(3)	52(1)
C(4)	5468(4)	2441(6)	452(3)	50(1)
C(5)	4272(4)	1542(5)	301(3)	41(1)
C(6)	5733(5)	3809(6)	2575(3)	47(1)
C(7)	7336(5)	3672(5)	1398(3)	46(1)
C(8)	8580(5)	3313(5)	1600(3)	46(1)
C(9)	9358(5)	4511(7)	1534(3)	60(2)
C(10)	8718(5)	5720(6)	1295(3)	57(2)
C(11)	2426(4)	839(5)	828(3)	43(1)
C(12)	1872(5)	1473(7)	1488(4)	71(2)
C(13)	2623(4)	–787(5)	908(3)	37(1)
C(14)	3748(5)	–1377(6)	1398(3)	46(1)
C(15)	3885(5)	–2873(6)	1487(3)	55(2)
C(16)	2913(7)	–3772(6)	1080(3)	63(2)
C(17)	1801(6)	–3203(6)	603(3)	59(2)
C(18)	1646(4)	–1720(6)	517(3)	47(1)
H(O2)	1915(89)	967(109)	–220(58)	180(49)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H измерены на приборе Bruker AM-300 (300 МГц), растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле, масс-спектр – на спектрометре Kratos MS-30 с прямым вводом образца в источник. Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Perkin-Elmer C-, H-, N-analyser. Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3 : 5, проявитель – пары иода. Температуры плавления определяли на столике Кофлера.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **4a** проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\lambda\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, отношение скоростей сканирования $\omega/2\theta = 1,2$, $\theta_{\text{max}} = 23^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 11$, $0 \leq k \leq 10$, $-18 \leq l \leq 17$). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации кристалла соединения **4a** с линейными размерами $0.17 \times 0.25 \times 0.31$ мм было использовано 22 рефлекса с $12 < \theta < 13^\circ$. Всего было собрано 2390 отражений, из которых 2254 являются независимыми (R -фактор усреднения 0.032). Кристаллы соединения **4a** моноклинные, $a = 10.842(2)$, $b = 9.203(2)$, $c = 16.955(3)$ Å, $\beta = 106.11(3)^\circ$, $V = 1625.3(5)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.45$ г/см³, $\mu = 0.341$ мм⁻¹, $F(000) = 736$, пространственная группа $P2_1/n$ (№ 14). Структура расшифрована методом тяжелого атома и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS и SHELXL93 [7, 8]. В уточнении использовано 1450 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (221 уточняемый параметр, число отражений на параметр 6.56, использована весовая схема

$$\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0525 P)^2 + 0.7276 P],$$

где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, отношение максимального/среднего сдвига к погрешности в последнем цикле 0.045/0.003). Была включена поправка на аномальное рассеяние; поправки на поглощение не вносились. Все атомы водорода выявлены объективно из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными тепловыми и позиционными параметрами (за исключением атома $\text{H}_{(\text{O}2)}$, который был уточнен изотропно). Окончательные значения факторов расходимости $R1(F)$ 0.0556 и $R_w(F^2)$ 0.1164, GOF 1.044. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.50 и -0.22 е/Å³. Координаты атомов приведены в табл. 2.

6-Бензоилметилтио-2-оксо-4-(2-тиенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин (3a) и 3-гидрокси-5-оксо-7-(2-тиенил)-3-фенил-8-циано-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-*a*]пиридин (4a). Смесь 3.38 г (10 ммоль) соли **1** и 1.99 г (10 ммоль) бромиды **2a** в 25 мл этанола нагревают до растворения исходных реагентов и горячий раствор фильтруют через бумажный фильтр. Через 6 ч образовавшийся в фильтрате осадок отделяют, промывают этанолом и гексаном. Выход соединения **4a** 3.16 г (89%). Т. пл. 135–137 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3215–3249 (ОН), 2195 (CN), 1680 (CO). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (пик с I_{max} , $I_{\text{отн}}$, %): 39 (21), 51 (29), 77 (68), 105 (100), 249 (17), 354 (12). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц), (смесь соединений **3a–4a**, 1 : 1): 2.59–2.79, 2.92–3.18 (оба м, CH_2); 3.43, 3.54 (оба д, SCH_2 , $^2J = 10.2$); 4.23 (д. д, CH , $^3J = 5.6$ и 7.2); 4.36 (д. д, CH , $^3J = 6.7$ и 8.3); 4.78 (с, SCH_2); 6.96, 7.32–8.01 (оба м, Ar, Het, ОН); 10.53 (с, NH). Найдено, %: С 59.84; Н 4.08; N 7.73. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.00; Н 3.98; N 7.90.

6-(4-Бромбензил)метилтио-2-оксо-4-(2-тиенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин (3b) и 3-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-оксо-7-(2-тиенил)-8-циано-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-*a*]пиридин (4b) получают аналогично соединениям **3a**, **4a**, используя 2.78 г бромиды **2b** вместо соединения **2a**. Выход соединения **4b** 3.21 г (74%). Т. пл. 163–165 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3226–3258 (ОН), 2198 (CN), 1683 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц), (смесь соединений **3b–4b**, 1 : 1): 2.56–2.75, 2.91–3.21 (оба м, CH_2); 3.46, 3.58 (оба д, SCH_2 , $^2J = 10.8$); 4.28 (д. д, CH , $^3J = 5.9$ и 7.7); 4.41 (д. д, CH , $^3J = 6.9$ и 8.5); 4.77 (с, SCH_2); 7.34–7.91 (м, Ar, Het и ОН); 10.59 (с, NH). Найдено, %: С 49.71; Н 3.18; N 6.25. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 49.89; Н 3.02; N 6.46.

1-Ацетил-6-бензоилметилтио-2-оксо-4-(2-тиенил)-5-циано-1,2-дигидропиридин (5a). К 1.77 г (5 ммоль) смеси соединений **3a** и **4a** в 20 мл кипящей уксусной кислоты добавляют порциями 1.38 г (20 ммоль) NaNO_2 , после чего реакционную массу оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок пиридоны **5a** отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 1.60 г (81%). Т. пл. 105–107 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹:

2220 (CN), 1650, 1666 (3CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.49 (3H, с, Me); 4.74 (2H, с, SCH_2); 7.36–7.89 (9H, м, Ar, Het, CH). Найдено, %: C 59.77; H 3.41; N 6.82. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 60.90; H 3.58; N 7.10.

1-Ацетил-6-(4-бромбензил)метилгидро-2-оксо-4-(2-тиенил)-5-циано-1,2-дигидропиридин (5b) получают аналогично пиридину **5a**, используя 2.17 г смеси соединений **3b**, **4b**, с выходом 1.97 г (83%). Т. пл. 121–123 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN), 1653, 1660 (3CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.23 (3H, с, Me); 4.82 (2H, с, SCH_2); 7.32, 7.80–8.03 (8H, оба м, Ar, Het, CH). Найдено, %: C 50.55; H 2.56; N 5.91. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 50.75; H 2.77; N 5.92.

3-Амино-2-бензил-4-(2-тиенил)-4,5-дигидротieno[2,3-*b*]пиридин-6(7H)-он (6). К смеси 1.77 г (5 ммоль) соединений **3a**, **4a** в 20 мл этанола добавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН, после чего реакционную массу нагревают до кипения и фильтруют через бумажный фильтр. Через 12 ч образовавшийся в фильтрате осадок отделяют, промывают этанолом и гексаном. Выход тienoпиридона **6** 1.12 г (63%). Т. пл. 204–207 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3391, 3244 (NH, NH_2), 1655, 1682 (2CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.61 (1H, д, д, 5-H, $^2J = 14.2$, $^3J = 6.3$); 3.19 (1H, д, д, 5-H, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.3$); 4.59 (1H, д, д, 4-H, $^3J = 6.3$ и 7.3); 6.88–7.87 (10H, м, Ar, Het, NH_2); 11.05 (1H, с, NH). Найдено, %: C 59.68; H 3.79; N 7.85. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 61.00; H 3.98; N 7.90.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1852 (1997).
2. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. Н. Нестеров, Ю. А. Шаранин, Ю. Т. Стручков, *ЖОрХ*, **35**, 966 (1999).
3. Н. С. Зефилов, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111 (1980).
4. R. W. Alder, N. C. Goode, T. J. King, J. M. Mellor, B. W. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, No. 5, 173 (1976).
5. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta Crystallogr.*, **32B**, 3216 (1976).
6. V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli, *Acta Crystallogr.*, **51B**, 1004 (1995).
7. G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*. Program for the Solution of Crystal Structures, Univer. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
8. G. M. Sheldrick, *SHELXL-93*. Program for the Refinement of Crystal Structures, Univer. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1993.

Восточно-украинский государственный
университет, Луганск 91034
e-mail: ksg@lep.lg.ua

Поступило в редакцию 02.03.2000

^aИнститут органической химии
НАН Украины, Киев-94

^bИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913, Россия
e-mail: vpl@sacr.ioc.ac.ru