

С. Г. Кривоколыско, Э. Б. Русанов<sup>а</sup>, В. П. Литвинов<sup>б</sup>

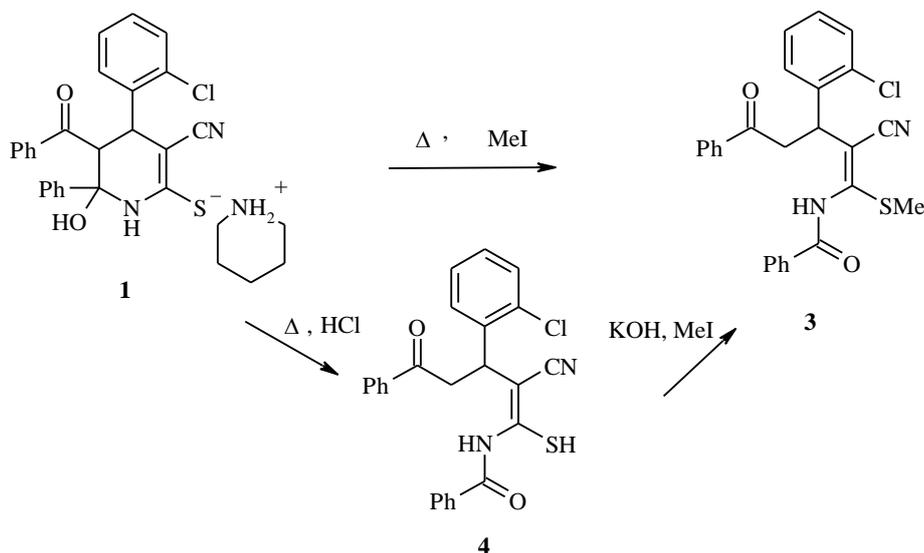
**СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА  
И СТРУКТУРА 4-БЕНЗОИЛ-1-БЕНЗОИЛАМИНО-1-МЕТИЛТИО-  
3-(2-ХЛОРФЕНИЛ)-2-ЦИАНОБУТ-1-ЕНА**

На основе взаимодействия 6-гидрокси-5-бензоил-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов N-метилморфолина и пиперидиния с метилиодидом разработаны стереоселективные методы синтеза 4-бензоил-1-бензоиламино-1-метилтио-3-(2-хлорфенил)-2-цианобут-1-ена. Структура последнего установлена рентгеноструктурным методом.

**Ключевые слова:** бут-1-ен, тетрагидропиридин-2-тиолаты, метилирование, рентгеноструктурный метод.

Ранее было показано, что конденсация 2-хлорбензальдегида с цианотиоацетамидом и дибензоилметаном в присутствии N-метилморфолина или пиперидина протекает с образованием замещенных тетрагидропиридин-2-тиолатов **1**, **2** [1]. При этом установлено, что соединение **1** в условиях реакции превращается в 4-бензоил-1-бензоиламино-3-(2-хлорфенил)-2-цианобут-1-ен-1-тиолат пиперидиния, при метилировании которого получен соответствующий 1-метилтиобут-1-ен **3** в виде смеси двух конформационных изомеров.

При кипячении соли **1** с метилиодидом нами получено соединение **3** в виде индивидуального конформера табл. 1 и рис. 1.



Геометрические параметры молекулы **3** весьма близки по значению к соответствующим параметрам, найденным ранее для S-этилированного изоструктурного гомолога молекулы **3** [1]. Так, разница между длинами

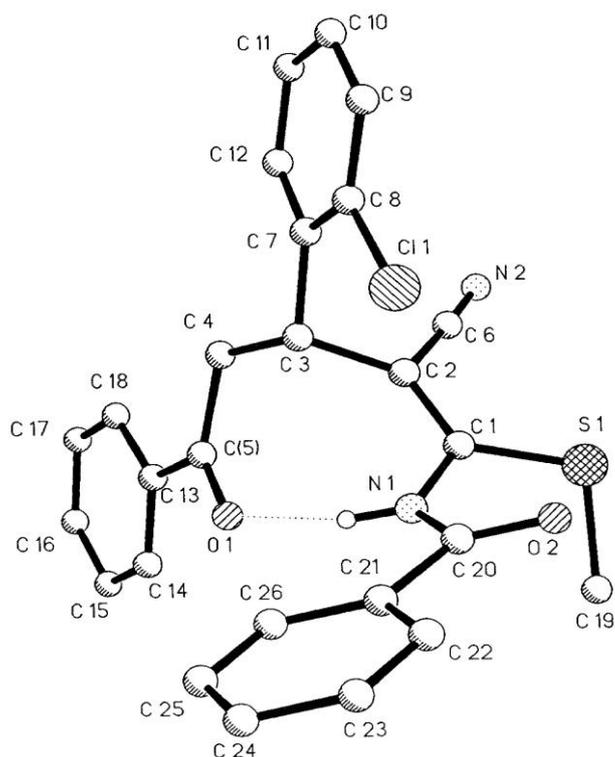


Рис. 1. Общий вид молекулы **3** с нумерацией атомов. Для упрощения атомы Н (за исключением  $H_{(1N)}$ , участвующего в образовании внутримолекулярной водородной связи) не показаны

Таблица 1

Основные длины связей ( $d$ ) и валентные углы ( $\omega$ ) в молекуле соединения **3**

Связь	$d$ , Å	Угол	$\omega$ , град.
S(1)–C(1)	1.764(3)	C(1)–S(1)–C(19)	103.8(2)
S(1)–C(19)	1.772(4)	C(20)–N(1)–C(1)	125.0(3)
O(1)–C(5)	1.221(3)	C(20)–N(1)–H(1N)	119(2)
O(2)–C(20)	1.221(4)	C(1)–N(1)–H(1N)	115(2)
N(1)–C(20)	1.372(4)	C(2)–C(1)–N(1)	119.6(3)
N(1)–C(1)	1.404(4)	C(2)–C(1)–S(1)	119.7(2)
N(1)–H(1N)	0.84(3)	N(1)–C(1)–S(1)	120.7(3)
C(1)–C(2)	1.345(4)	C(1)–C(2)–C(6)	118.0(3)
C(2)–C(6)	1.437(4)	C(1)–C(2)–C(3)	126.2(3)
C(2)–C(3)	1.537(4)	C(6)–C(2)–C(3)	115.8(3)
C(3)–C(7)	1.531(4)	C(7)–C(3)–C(4)	112.9(3)
C(3)–C(4)	1.536(4)	C(7)–C(3)–C(2)	109.1(2)
C(4)–C(5)	1.511(4)	C(4)–C(3)–C(2)	111.5(2)
C(5)–C(13)	1.495(4)	C(5)–C(4)–C(3)	113.0(3)
		O(1)–C(5)–C(13)	120.7(3)
		O(1)–C(5)–C(4)	121.0(3)
		C(13)–C(5)–C(4)	118.4(3)
		O(2)–C(20)–N(1)	121.3(4)
		O(2)–C(20)–C(21)	122.7(3)
		N(1)–C(20)–C(21)	116.0(3)

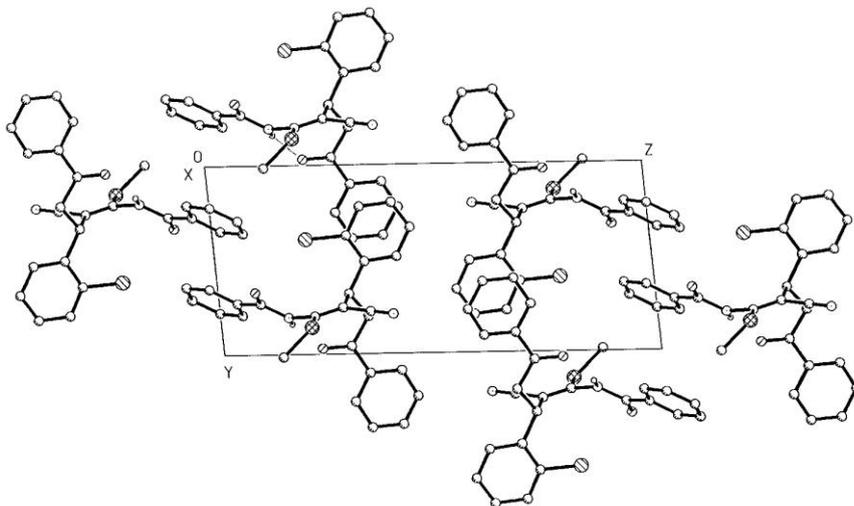
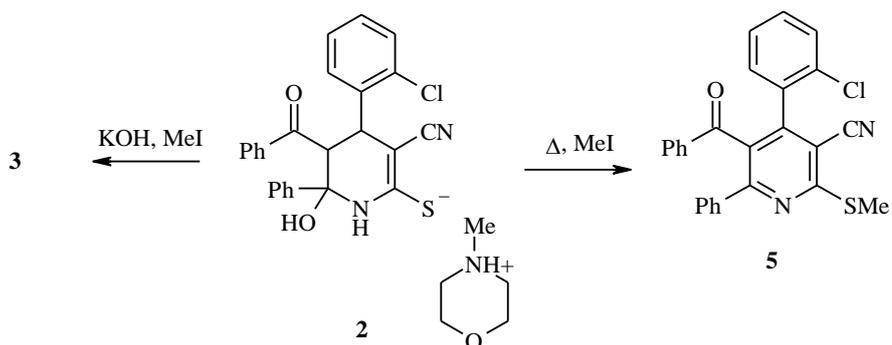


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **3** (проекция *ac*)

эквивалентных связей в этих молекулах составляет лишь 0.1–7.0  $\sigma$  (средн. 2.4  $\sigma$ ), а между эквивалентными валентными углами – 0.1–5.0  $\sigma$  (средн. 1.6  $\sigma$ ). Обе молекулы имеют практически одинаковую конформацию: соответствующие торсионные углы совпадают в пределах 8.5°. В молекуле **3** внутримолекулярная водородная связь O<sub>(1)</sub>⋯H<sub>(1)</sub>–N<sub>(1)</sub> замыкает восьмичленный цикл O<sub>(1)</sub>H<sub>(1)</sub>N<sub>(1)</sub>C<sub>(1–5)</sub>. Геометрические параметры этой связи (O<sub>(1)</sub>⋯N<sub>(1)</sub> 2.860(4), O<sub>(1)</sub>⋯H<sub>(1N)</sub> 2.11(3), N<sub>(1)</sub>–H<sub>(1N)</sub> 0.84(3) Å, угол O<sub>(1)</sub>H<sub>(1N)</sub>N<sub>(1)</sub> 148(2)°) соответствуют связи Н средней прочности, а расстояние O<sub>(1)</sub>⋯N<sub>(1)</sub> близко к среднестатистическому для связей N–H⋯О значению 2.89 Å [2, 3]. Сокращенных межмолекулярных контактов в кристалле соединения **3** нет. Кристаллическая упаковка его показана на рис. 2.



При кипячении энтиолата **1** в этаноле и последующем подкислении образовавшегося раствора соляной кислотой получен тиол **4** в виде одного диастереомера. Его алкилирование метилиодидом протекает региоселек-

тивно, при этом образуется указанный конформер соединения **3**. Последний получен также при взаимодействии соли **2** с метилиодидом в присутствии КОН по известной методике [1].

Следует отметить, что при метилировании тиолата **2** в кипящем этаноле раскрытия тетрагидропиридинового кольца не наблюдается, а в результате дегидратации и дегидрирования образуется соответствующий замещенный пиридин **5**.

Т а б л и ц а 2

Координаты атомов ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные тепловые параметры  $U_{\text{экв}}$  ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) в структуре **3**

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{экв}}$
Cl <sub>(1)</sub>	3117(2)	-6068(1)	2142(1)	98(1)
S <sub>(1)</sub>	6111(1)	-1419(1)	2080(1)	77(1)
O <sub>(1)</sub>	-53(3)	-305(3)	2274(1)	67(1)
O <sub>(2)</sub>	4974(4)	-3278(4)	844(2)	110(1)
N <sub>(1)</sub>	2946(4)	-1943(4)	1566(2)	58(1)
N <sub>(2)</sub>	5082(4)	-2088(3)	3955(2)	72(1)
C <sub>(1)</sub>	3991(4)	-1992(4)	2172(2)	53(1)
C <sub>(2)</sub>	3356(4)	-2446(4)	2832(2)	48(1)
C <sub>(3)</sub>	1644(4)	-3179(4)	2999(2)	49(1)
C <sub>(4)</sub>	299(4)	-1991(4)	3390(2)	54(1)
C <sub>(5)</sub>	-318(4)	-413(4)	2927(2)	51(1)
C <sub>(6)</sub>	4349(4)	-2236(4)	3448(2)	51(1)
C <sub>(7)</sub>	2056(4)	-4877(4)	3422(2)	50(1)
C <sub>(8)</sub>	2745(4)	-6257(4)	3071(2)	60(1)
C <sub>(9)</sub>	3201(5)	-7788(4)	3435(2)	73(1)
C <sub>(10)</sub>	2960(5)	-7990(4)	4169(2)	76(1)
C <sub>(11)</sub>	2278(5)	-6658(5)	4535(2)	71(1)
C <sub>(12)</sub>	1834(4)	-5129(4)	4161(2)	61(1)
C <sub>(13)</sub>	-1261(4)	1015(4)	3288(2)	52(1)
C <sub>(14)</sub>	-1627(5)	2520(4)	2884(2)	71(1)
C <sub>(15)</sub>	-2471(5)	3881(5)	3205(3)	83(1)
C <sub>(16)</sub>	-2953(5)	3730(5)	3914(3)	80(1)
C <sub>(17)</sub>	-2623(5)	2250(5)	4318(2)	77(1)
C <sub>(18)</sub>	-1767(4)	891(4)	4005(2)	64(1)
C <sub>(19)</sub>	5943(6)	136(5)	1345(2)	93(1)
C <sub>(20)</sub>	3459(5)	-2675(5)	945(2)	71(1)
C <sub>(21)</sub>	2054(5)	-2706(4)	414(2)	66(1)
C <sub>(22)</sub>	2530(6)	-3472(5)	-197(2)	89(1)
C <sub>(23)</sub>	1317(9)	-3591(7)	-704(2)	112(2)
C <sub>(24)</sub>	-378(9)	-2934(7)	-610(3)	122(2)
C <sub>(25)</sub>	-889(7)	-2217(8)	-7(3)	146(2)
C <sub>(26)</sub>	321(6)	-2078(7)	503(3)	118(2)
H <sub>(1N)</sub>	1879(46)	-1601(42)	1636(18)	70(12)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе Bruker AM300 (300 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  (внутренний стандарт TMS), ИК спектры – на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Элементный анализ проводили на приборе Perkin-Elmer C, H, N-analyser. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, в системе ацетон–гексан, 3 : 5. Температуры плавления определяли на столике Кофлера.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **3** 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,  $\theta_{\text{max}}$   $24^\circ$ , сегмент сферы  $0 \leq h \leq 8$ ,  $-9 \leq k \leq 9$ ,  $-21 \leq l \leq 21$ ). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации кристалла соединения **3** с линейными размерами  $0.24 \times 0.27 \times 0.44$  мм было использовано 22 рефлекса с  $12 < \theta < 13^\circ$ . Всего было собрано 3947 отражений, из которых 3589 являются независимыми ( $R$ -фактор усреднения 0.022). Кристаллы соединения **3** триклинные,  $a = 7.726(1)$ ,  $b = 8.199(2)$ ,  $c = 18.598(4)$  Å,  $\alpha = 84.51(2)$ ,  $\beta = 88.05(1)$ ,  $\gamma = 82.02^\circ$ ,  $V = 1161.1(5)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.32$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 0.280$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000)$  480, пространственная группа  $P1$  (№ 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS и SHELXL93 [4, 5]. В уточнении использовано 2273 отражения с  $I > 2\sigma(I)$  (293 уточняемых параметра, число отражений на параметр 7.76, использована весовая схема  $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0483P)^2 + 0.3121P]$ , где  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , отношение максимального/среднего сдвига к погрешности в последнем цикле 0.004/0.000). Была включена поправка на аномальное рассеяние, поправки на поглощение не вводились. Все атомы водорода выявлены объективно из разностного синтеза электронной плотности, однако все они (за исключением атома  $\text{H}_{(1N)}$ , уточненного изотропно) были включены в расчет с фиксированными тепловыми и позиционными параметрами. Окончательные значения факторов расходимости  $R1(F) = 0.0511$  и  $R_w(F^2) = 0.1059$ , GOF = 1.013. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.18 и  $-0.20$  е/Å<sup>3</sup>. Координаты атомов приведены в табл. 2.

**4-Бензоил-1-бензоиламино-3-(2-хлорфенил)-2-цианобут-1-ен (3).** А. Смесь 2.66 г (5 ммоль) соли **1** и 0.31 мл (5 ммоль) метилиодида в 15 мл 80% этанола кипятят 30 мин. Через 12 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном, высушивают. Выход соединения **3** 1.27 г (55%).

Б. К суспензии 2.24 г (5 ммоль) тиола **4** в 15 мл этанола при перемешивании добавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН, а через 5 мин – 0.31 мл (5 ммоль) метилиодида. Через 5 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном, высушивают. Выход соединения **3** 1.43 г (62%).

В. Соединение **3** получают по методике работы [1], используя соответственно 2.74 г (5 ммоль) соли **2**, 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН и 0.31 мл (5 ммоль) метилиодида, с выходом 2.03 г (88%).

Т. пл. 153–155 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3289 (NH); 2207 (CN); 1687, 1710 (2CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 2.31 (3H, с, SMe); 3.81 (2H, м, C<sub>(4)</sub>H<sub>2</sub>); 4.84 (1H, д. д.,  $^3J = 5.2$ ,  $^3J = 8.8$ , C<sub>(3)</sub>H); 7.23–7.68 и 7.90–8.07 (14H, оба м, H аром.); 10.35 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 67.91; Н 4.43; N 6.21. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 67.74; Н 4.59; N 6.08.

**4-Бензоил-1-бензоиламино-3-(2-хлорфенил)-2-цианобут-1-ен-1-тиол (4).** Раствор 2.66 г (5 ммоль) соли **1** в 15 мл этанола кипятят 30 мин и после охлаждения разбавляют 10% соляной кислотой. Через 12 ч образовавшийся осадок тиола **4** отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 1.18 г (53%). Т. пл. 249–251 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3480 (NH); 2190 (CN); 1650 (2CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 2.23–2.41 (2H, м, C<sub>(4)</sub>H<sub>2</sub>); 4.82 (1H, д. д.,  $^3J = 4.6$ ,  $^3J = 7.8$ , C<sub>(3)</sub>H); 7.15–7.66 и 8.16 (14H, оба м, H аром.); 12.36 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 67.33; Н 4.25; N 6.42. C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 67.18; Н 4.28; N 6.27.

**5-Бензоил-2-метилтио-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-цианопиридин (5).** Смесь 2.74 г (5 ммоль) соли **2** и 0.31 мл (5 ммоль) метилиодида в 15 мл 80% этанола кипятят 1 ч. Через 12 ч образовавшийся осадок цианопиридина **5** отфильтровывают, промывают этанолом и

гексаном. Выход 1.48 г (67%). Т. пл. 213–215 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2220 (CN); 1667 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.76 (3H, с, SMe); 7.33–7.57 (14H, м, H аром.). Найдено, %: C 71.03; H 3.81; N 6.54.  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: C 70.82; H 3.89; N 6.35.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *XTC*, 790 (2001).
2. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **B 37**, 1363 (1981).
3. V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli, *Acta Crystallogr.*, **B 51**, 1004 (1995).
4. G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*. Program for the Solution of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
5. G. M. Sheldrick, *SHELXL-93*. Program for the Refinement of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1993.

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

*Поступило в редакцию 08.02.2000*

<sup>a</sup>*Институт органической химии НАН Украины, Киев-94, 02094  
e-mail: ioch.kiev@ukrpack.net*

<sup>b</sup>*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913, Россия  
e-mail: vpl@casr.ioc.ac.ru*