

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

СИНТЕЗ 4-АЛКИЛ-3-ЦИАНО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН-2(1Н)-ТИОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

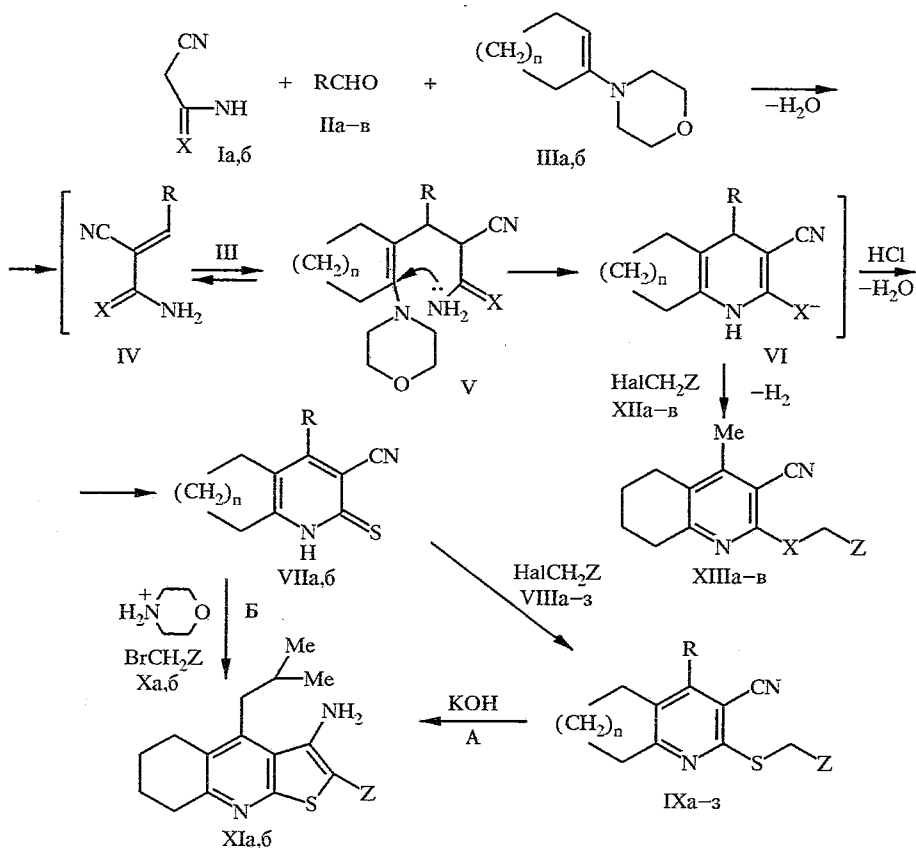
Конденсацией цианотиоацетамида, алифатических альдегидов и морфолиноциклогексена получены 4-алкил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1Н)-тионы, использованные в синтезе замещенных 2-алкилтиохинолинов и тиено[2,3-*b*]пиридинов.

В последнее время довольно интенсивно разрабатывается химия 4-арил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1Н)-тионов [1], что можно объяснить в частности обнаружением в этом ряду соединений с противомикробной активностью [2, 3]. Основные методы их синтеза следующие: циклоконденсация 2-арилметиленициклогексанонов с цианотиоацетамидом [2, 4], взаимодействие циклогексанона [5] или его енамина [6] с арилметиленицианотиоацетамидами и рециклизация енаминов 1,3-дитио-4-циклогексенового ряда [7].

Вместе с тем 4-алкилзамещенные аналоги указанных хинолинтионов до настоящего времени неизвестны, несмотря на большую практическую значимость соединений этого ряда. Это побудило нас разработать методы их синтеза и изучить некоторые свойства. Обнаружено, что в результате трехкомпонентной конденсации цианотиоацетамида (Ia), алифатических альдегидов II и енаминов III возникающий вначале алкилметиленицианотиоацетамид (IV) присоединяет енамин III с образованием аддукта V. Последующая циклоконденсация соединения V в условиях реакции приводит к образованию тиолата VI, обработка которого соляной кислотой дает замещенные 3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1Н)-тионы VIIa,б. Строение их находится в соответствии с данными спектральных исследований (см. эксперим. часть) и химических превращений. Так, тионы VIIa,б алкилируются в основной среде галогенидами VIIIa—д по атому серы с образованием сульфидов IXa—з, трансформирующихся далее по Торпу—Циглеру в тиенохинолины Xa,б (метод А), что соответствует общим закономерностям их превращения [1]. Соединения Xa,б можно получить из тиона VIIб в одну стадию при обработке последнего галогенидами Xa,б и двукратным избытком водного раствора КОН (метод Б) (см. эксперим. часть).

Строение сульфидов IXa—з и тиенохинолинов Xa,б согласуется с данными ИК и ПМР спектров. Так, в ИК спектрах соединений IXa—з наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы в области 2205...2224 см⁻¹, исчезающие при переходе к тиенохинолинам Xa,б. Характерным в спектрах ПМР сульфидов IXa—з является наличие сигналов протонов группы S—CH₂ в виде синглетов в области 2,44...4,75 м. д., не наблюдающихся в спектрах ПМР соединений Xa,б, в которых вместо указанных выше сигналов появляются уширенные синглеты сигналов протонов сопряженной аминогруппы при в 8,15 м. д.

Синтезировать замещенные 2-алкилтиохинолины и 2-алкилселенохинолины, подобные соединениям IX, можно одnoreакторно. Так, халькогениды XIIIa—в удалось получить при взаимодействии цианотио(селено)ацетамидов (Ia,б), алифатических альдегидов II и енамина IIIб в спирте под аргоном при 20 °С с последующей обработкой реакционной смеси галогенидами XII в присутствии водного раствора КОН (см. эксперим. часть). Строение соединений XIII подтверждено данными ИК и ПМР спектров (табл. 2).



I a X = S; б X = Se. II a R = C₂H₅; б R = CH₂CH(CH₃)₂; в R = CH₃. III a n = 1; б n = 2.
 VII a R = C₂H₅, n = 1; б R = CH₂CH(CH₃)₂, n = 2. VIII, IX a Hal = Br, Z = 4-ClC₆H₄CO; б Z = H;
 в Z = 4-BrC₆H₄NHCO; г Z = PhNHCO; д Z = CONH₂; е Z = 4-BrC₆H₄CO; ж Z = COOCH₃;
 з Z = кумарин-3-илкарбонил; VIII, IX а, е, з Hal = Br, б Hal = I, в—д, ж Hal = Cl; VIII, IXa—e n = 2,
 R = CH₂CH(CH₃)₂; ж, з n = 1, R = C₂H₅; X, XI a Z = 4-ClC₆H₄CO; б Z = 4-PhC₆H₄CO. XII,
 XIII a Hal = I, Z = H, X = Se; б Z = Ph, X = Se; в Z = CONH₂, X = S; XII, XIII б, в Hal = Cl

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в ДМСО-D₆ (внутренний стандарт ТМС). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—гексан, 3 : 5.

5,6-Триметил-3-циано-4-этилпиридин-2(1H)-тион (VIIa). Смесь 10 ммоль цианогиоацет-амида (Ia), 10 ммоль пропионового альдегида IIa и 10 ммоль енамина IIIa в 15 мл абсолютного этанола при 20 °С перемешивают 2 ч и разбавляют 10% водным раствором соляной кислоты до pH 5, после чего оставляют на 24 ч. Осадок отфильтровывают и промывают этанолом и гексаном. Получают 1,6 г (79%) тиона VIIa, T_{пл} 248...250 °С (AcOH). Найдено, %: С 64,50, Н 6,15, N 13,58, S 15,77. C₁₁H₁₂N₂S. Вычислено, %: С 64,67, Н 5,92, N 13,71, S 15,70. ИК спектр: 3300 (NH), 2220 см⁻¹ (C≡N). Спектр ПМР: 1,11 (3H, т, CH₃), 2,08 (2H, к, CH₂), 2,45...2,89 м. д. (6H, м, (CH₂)₃).

4-Изобутил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1H)-тион (VIIб) получают аналогично тиону VIIa, используя соответственно енамин IIIб. Выход 1,7 г (70%), T_{пл} 198...200 °С (AcOH). Найдено, %: С 68,18, Н 7,21, N 11,42, S 13,19. C₁₄H₁₈N₂S. Вычислено, %: С 68,25, Н 7,36, N 11,37, S 13,01. ИК спектр: 3300 (NH), 2220 см⁻¹ (C≡N). Спектр ПМР: 0,92 (6H, д, (CH₃)₂), 1,64 (4H, м, (CH₂)₂), 1,92 (1H, м, CH), 2,48 (2H, м, CH₂), 2,57 (2H, д, CH₂), 2,70 м. д. (2H, м, CH₂).

Характеристики синтезированных соединений IXa—з, XIIIa—в

Соединений	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл.} °C (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		C	H	N	S(Se)		
IXa	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ OS	<u>66,40</u>	<u>5,95</u>	<u>6,88</u>	<u>7,80</u>	101...102 (этанол)	80
		66,23	5,81	7,02	8,04		
IXб	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ S	<u>69,00</u>	<u>7,58</u>	<u>10,85</u>	<u>12,57</u>	75...77 (этанол)	78
		69,19	7,74	10,76	12,31		
IXв	C ₂₂ H ₂₄ BrN ₃ OS	<u>57,50</u>	<u>5,11</u>	<u>8,98</u>	<u>7,18</u>	105...107 (AcOH)	83
		57,64	5,28	9,17	6,99		
IXг	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ OS	<u>69,51</u>	<u>6,42</u>	<u>10,88</u>	<u>8,59</u>	160...162 (AcOH)	79
		69,62	6,64	11,07	8,45		
IXд	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ OS	<u>63,18</u>	<u>7,13</u>	<u>13,92</u>	<u>10,42</u>	127...128 (AcOH)	69
		63,33	6,98	13,85	10,57		
IXе	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ OS	<u>59,45</u>	<u>5,14</u>	<u>6,45</u>	<u>7,35</u>	116...118 (AcOH)	74
		59,59	5,23	6,32	7,23		
IXж	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>60,70</u>	<u>5,75</u>	<u>10,30</u>	<u>11,72</u>	88...90 (этанол)	80
		60,85	5,84	10,14	11,60		
IXз	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	<u>67,51</u>	<u>4,49</u>	<u>7,25</u>	<u>8,40</u>	208...210 (AcOH)	85
		67,67	4,65	7,17	8,21		
XIIIa	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ Se	<u>54,20</u>	<u>5,45</u>	<u>10,70</u>	<u>29,65</u>	145...147 (этанол)	77
		54,34	5,32	10,56	29,77		
XIIIб	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ Se	<u>63,43</u>	<u>5,15</u>	<u>8,08</u>	<u>23,34</u>	77...79 (этанол)	72
		63,34	5,32	8,21	23,13		
XIIIв	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS	<u>60,04</u>	<u>5,88</u>	<u>15,89</u>	<u>12,10</u>	175...177	84
		59,75	5,79	16,08	12,27		

5,6-Три(тетра)метилен-4-R-2-Z-метилтио-3-цианопиридины (IXa—з). К суспензии 10 ммоль тиона VII в 10 мл этанола при перемешивании прибавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и фильтруют в стакан, в котором находится 10 ммоль галогенида VIII. Затем реакционную смесь перемешивают 2 ч и разбавляют 10 мл воды. Осадок отделяют и промывают водой, этанолом, гексаном. Получают сульфиды IXa—з, данные о которых представлены в табл. 1, 2.

3-Амино-4-изобутил-2-(4'-хлорбензоил)-5,6,7,8-тетрагидропиридино[2,3-b]хинолин (XIa). А. К суспензии 10 ммоль сульфида IXa в 10 мл ДМФА добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и перемешивают 3 ч, после чего разбавляют 10 мл воды. Осадок отделяют, промывают водой, этанолом, гексаном. Выход 2,7 г (68%), T_{пл} 170...172 °C (этанол). Найдено, %: C 66,35, H 5,70, N 7,15, S 7,91. C₂₂H₂₃ClN₂OS. Вычислено, %: C 66,23, H 5,81, N 7,02, S 8,04. ИК спектр: 3330...3495 (NH₂), 1700 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 8,15 (2H, с ш., NH₂), 7,77 д и 7,60 д (по 2H, C₆H₄), 2,96 (4H, м, (CH₂)₂), 2,75 (2H, м, CH₂), 2,00 (1H, м, CH), 1,80 (4H, м, (CH₂)₂), 0,93 м. д. (6H, д, (CH₃)₂).

Б. К раствору 10 ммоль тиона VIII в 12 мл ДМФА прибавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, 10 ммоль галогенида VIIIa и перемешивают 30 мин, после чего добавляют еще 5,6 мл 10% водного раствора KOH и перемешивают 4 ч. Затем разбавляют 15 мл воды и отделяют осадок. Получают соединение XIa с выходом 81%, аналогичное по температуре плавления и хроматограмме полученному по методу А.

3-Амино-4-изобутил-2-(4'-фенилбензоил)-5,6,7,8-тетрагидропиридино[2,3-b]хинолин (XIб) по методу Б получают аналогично соединению XIa (метод Б), используя соответственно галогенид Xб. Выход 3,2 г (72%), T_{пл} 138...140 °C (AcOH). Найдено, %: C 76,18, H 6,25, N 6,44, S 7,33. C₂₈H₂₈N₂O₂S. Вычислено, %: C 76,33, H 6,41, N 6,36, S 7,28. ИК спектр: 3315...3482 (NH₂), 1720 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 8,15 (2H, с ш., NH₂), 7,47...7,82 (9H, м, H_{аром}), 2,95 (4H, м, (CH₂)₂), 2,70 (2H, м, CH₂), 1,97 (1H, м, CH), 1,77 (4H, м, (CH₂)₂), 0,93 м. д. (6H, д, (CH₃)₂).

4-Метил-2-метилселено-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин (ХШа). Смесь 10 ммоль цианоселеноацетамида Ib, 10 ммоль апетальдегида Iv и 10 ммоль енамина IIIb в 15 мл абс. этанола под аргоном при 20 °С перемешивают 2 ч. Затем к реакционной смеси при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и 10 ммоль метилиодида (ХШа) и продолжают перемешивание 3 ч, после чего разбавляют 15 мл воды. Осадок отделяют, промывают водой, этанолом и гексаном. Получают селенид ХШа, данные о котором представлены в табл. 1, 2.

2-Бензилселено-4-метил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин (ХШб) получают аналогично соединению ХШа, используя соответственно бензилхлорид XII (табл. 1, 2).

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений IXa—з, ХШа—в

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}		Спектр ПМР, δ , м. д.			
	C \equiv N	C=O, NH	R	(CH ₂) _n , м	S—CH ₂ , Se—CH ₂ , c	Z
IXa	2222	1712	0,91 (6H, д, (CH ₃) ₂); 1,89 (1H, м, CH); 2,40 (2H, м, CH ₂)	2,56 (4H, (CH ₂) ₂); 1,64 (4H, (CH ₂) ₂)	4,75	8,08 д и 7,62 д (по 2H, C ₆ H ₄)
IXб	2217	—	0,90 (6H, д, (CH ₃) ₂); 1,89 (1H, м, CH); 2,55 (2H, м, CH ₂)	2,64 (2H, CH ₂); 2,85 (2H, CH ₂); 1,75 (4H, (CH ₂) ₂)	2,53	—
IXв	2219	3314	0,90 (6H, д, (CH ₃) ₂); 1,89 (1H, м, CH); 2,50 (2H, м, CH ₂)	2,63 (4H, (CH ₂) ₂); 1,71 (4H, (CH ₂) ₂)	4,10	10,38 (1H, с, CONH); 7,49 (4H, к, C ₆ H ₄)
IXг	2216	3320	0,92 (6H, д, (CH ₃) ₂); 1,93 (1H, м, CH); 2,55 (2H, м, CH ₂)	2,70 (4H, (CH ₂) ₂); 1,73 (4H, (CH ₂) ₂)	4,14	10,26 (1H, с, CONH); 7,04...7,57 (5H, м, Ph)
IXд	2218	3300, 3455	0,93 (6H, д, (CH ₃) ₂); 1,90 (1H, м, CH); 2,55 (2H, м, CH ₂)	2,68 (2H, CH ₂); 2,85 (2H, CH ₂); 1,77 (4H, (CH ₂) ₂)	3,90	7,53 с ш. и 7,12 с ш. (по 1H, NH ₂)
IXе	2216	1700	0,92 (6H, д, (CH ₃) ₂); 1,90 (1H, м, CH); 2,57 (2H, м, CH ₂)*	2,57 (4H, (CH ₂) ₂)*; 1,66 (4H, (CH ₂) ₂)	4,74	7,80 (4H, д, C ₆ H ₄)
IXж	2220	1680	1,14 (3H, т, CH ₃); 2,05 (2H, к, CH ₂)	2,68 (2H, CH ₂); 2,90 (4H, (CH ₂) ₂)	4,09	3,64 (3H, с, OCH ₃)
IXз	2220	1715	1,15 (3H, т, CH ₃); 2,00 (2H, к, CH ₂)	2,60...2,92 (6H, (CH ₂) ₃)	4,74	8,65 (1H, с, 4-H); 7,42...7,94 (4H, м, кумаринил)
ХШа	2219	—	2,30 (3H, с, CH ₃)	2,83 (2H, CH ₂); 2,58 (2H, CH ₂); 1,76 (4H, (CH ₂) ₂)	2,44	—
ХШб	2205	—	2,26 (3H, с, CH ₃)	2,90 (2H, CH ₂); 2,52 (2H, CH ₂); 1,73 (4H, (CH ₂) ₂)	4,44	7,24 (5H, м, Ph)
ХШв	2224	3300, 3400, 3472	2,32 (3H, с, CH ₃)	2,81 (2H, CH ₂); 2,59 (2H, CH ₂); 1,78 (4H, (CH ₂) ₂)	3,88	7,53 с ш. и 7,12 с ш. (по 1H, NH ₂)

2-Карбамоилметилтио-4-метил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин (XIIIв) получают аналогично соединению XIIIа, используя соответственно цианотиоацетамид Ia и хлорацетамид XIIв (табл. 1, 2).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Senning A. // Sulfur Reports. — 1991. — Vol. 13. — P. 1.
2. Awad M. A. I., Abdel-Rahman A. E., Bakhite E. A. // Phosph. and Sulfur. — 1991. — Vol. 57. — P. 293.
3. Awad M. A. I., Abdel-Rahman A. E., Bakhite E. A. // Collect. Czechosl. Chem. Commun. — 1991. — Vol. 56. — P. 1749.
4. Vieweg H., Leistner S., Wagner G. // Pharmazie. — Bd 43. — S. 358.
5. Elgemeie G. E. H., Regaila H. A., Shehata N. // Sulfur Lett. — 1989. — Vol. 9. — P. 253.
6. Шаранин Ю. А., Родиновская Л. А., Литвинов В. П., Промоненков В. К., Мортиков В. Ю., Шестопалов А. М. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 683.
7. Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Промоненков В. К., Родиновская Л. А. // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20. — С. 1539.

Луганский государственный педагогический институт им. Т.Г.Шевченко, Луганск 348011, Украина
Институт органической химии им.Н.Д.Зелинского РАН, Москва 117913, Россия

Поступило в редакцию 03.03.97