

А. С. Фисюк, Л. В. Бердович, Д. В. Темников,
Л. Н. Князькова

N-3-ОКСОАЛКИЛАМИДЫ И -ТИОАМИДЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1. СИНТЕЗ 1,1-ДИЭТОКСИ-3-ИЗОТИОЦИАНОБУТАНА И РЕАКЦИИ НА ЕГО ОСНОВЕ

Взаимодействием 3-изотиоцианатобутанала с этиловым спиртом в присутствии этилортоформиата получен 1,1-диэтокси-3-изотиоцианатобутан. На его основе разработаны способы получения диэтилацетата 3-метиламинобутанала, N-(4-диэтоксibuтил-2)тиоамидов, N-(4-оксобутил-2)тиоамидов, 6-метил-3-фенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-тиона.

Доступные многими методами [1, 2, 3] 1,3-изотиоцианатокарбонильные соединения широко используются в органическом синтезе для получения 1,3-аминокетонов [4], 1,3-изотиоцианатоспиртов [5], 1,3-аминоспиртов [6], производных 1,3-оксазина [7, 8], 1,3-тиазина [9, 10, 11], пиримидина [12, 13] и пиридина [14]. Однако их синтетические возможности до конца не изучены. Известно, что реакции 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений с криптооснованиями (реактивами Гиньяра [15], алюмогидридом лития [6], боргидридом натрия [7]; цианид-анионом [8]) провести по изотиоцианатогруппе не удается — они протекают либо по карбонильной группе, либо по обеим функциональным группам одновременно. В то же время, превращение изотиоцианатогруппы в тиокарбамоильную в 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединениях представляет интерес, поскольку приводит к образованию труднодоступных N-3-оксоалкилтиоамидов, используемых в синтезе 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов [16].

Взаимодействием 3-изотиоцианатобутанала (I) с этиловым спиртом в присутствии этилортоформиата нами был получен ранее не известный диэтилацеталь 3-изотиоцианатобутанала (II) с выходом 76%. Реакции соединения II с реактивами Гриньяра протекают по изотиоцианатогруппе и приводят к образованию N-(4-диэтоксibuтил-2)тиоамидов III, IV, которые при гидролизе в смеси ацетонитрил—вода (рН 4...5) превращаются в N-4-оксобутилтиоамиды V, VI, представляющее собой маслообразные вещества. Гидролиз ацетала IV насыщенным водным раствором щавелевой кислоты приводит к получению кристаллического вещества, из которого после обработки раствором бикарбоната натрия образуется соединение VI, представляющее собой молекулярный комплекс с водородной связью N-4-оксобутилтиофенилацетамида и щавелевой кислоты VII.

Ацетали 3-аминоальдегидов, используемые в синтезе гетероциклических соединений [17], являются труднодоступными соединениями [18]. Мы показали, что 1,1-диэтоксиалкил-3-изотиоцианаты представляют собой удобные исходные вещества для получения ацеталей 1,3-метиламиноальдегидов. Взаимодействие соединения II с алюмогидридом лития в эфире приводит к образованию метил(1,1-диэтоксibuтил-2)амина (VIII) с выходом 65%.

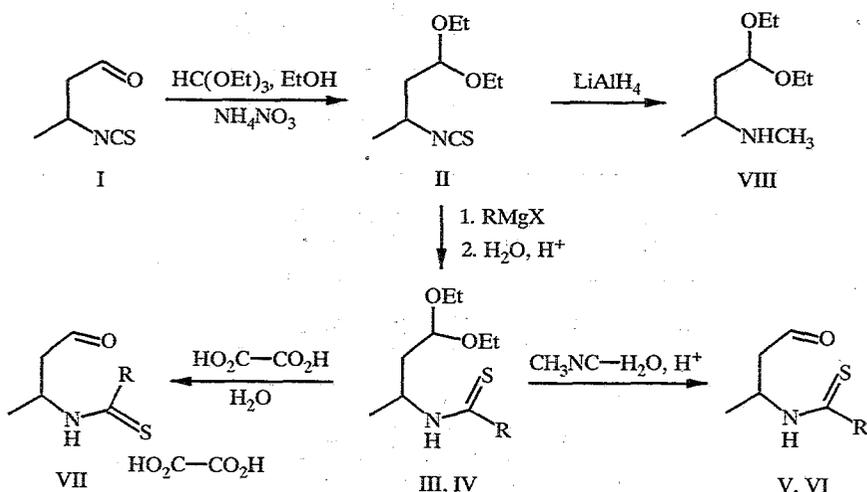
В ИК спектрах соединений II—IV, VII (табл. 1) в области 1155...1035 см⁻¹ присутствуют сигналы ацетального фрагмента. Сигналы валентных колебаний связи N—H соединений III, IV, VII и полоса «тиоамид II» для соединений III, IV наблюдаются в областях 3360...3300 и

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			$T_{пл}^{\circ}C,$ $T_{кип}^{\circ}C$ (мм рт. ст.)	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	Выход, %
		C	H	N	C	H	N			
II	$C_9H_{17}NO_2S$	52,98	8,55	—	53,17	8,43	6,89	121...122 (15)	2110, 1155, 1070, 1050	76
III	$C_{10}H_{21}NO_2S$	54,66	9,73	6,40	54,76	9,65	6,39	117...119 (0,09)	3340, 1515, 1150, 1125, 1105, 1070, 1055	44
IV	$C_{16}H_{25}NO_2S$	64,91	8,76	—	65,05	8,53	4,74	*	3300, 1650, 1520, 1130, 1060, 1035	69
V	$C_6H_{11}NOS$	49,66	7,51	—	49,63	7,63	9,65	70...75 (0,1)	3360, 3230, 2810, 2715, 1720, 1500	49
VI	$C_{12}H_{15}NOS$	66,13	6,97	—	65,12	6,83	6,33	*	3250, 2800, 2725, 1710, 1660, 1520* ²	87
VII	$C_{14}H_{17}NO_5S$	54,32	5,70	—	54,01	5,50	4,50	158...160	3225, 3150, 3050, 1630, 1720, 1520, 1500* ³	87
VIII	$C_9H_{21}NO_2$	61,32	11,90	8,07	61,68	12,08	7,99	77...78 (20)	3330, 1155, 1130, 1090, 1055	65
IX	$C_{12}H_{13}NS$	71,01	6,61	6,80	70,90	6,45	6,89	153...154* ⁴	3350, 1620, 1490	73

* Силикагель в системе хлороформ—этилацетат, 1 : 1.

*² Тонкий слой.*³ В вазелиновом масле.*⁴ Из CCl_4 .



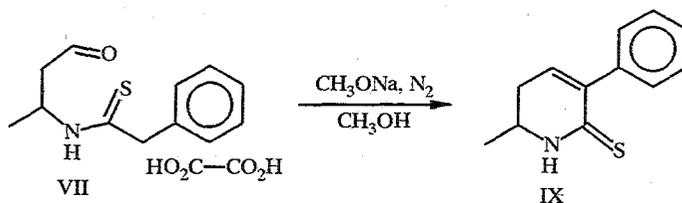
III, V R = CH₃; IV, VI, VII R = CH₂Ph

1515...1520 cm⁻¹ соответственно. Кроме того, в спектре соединения II присутствует полоса группы NCS (2110 cm⁻¹), а в спектре соединения IV — сигналы ароматического ядра (1650 cm⁻¹).

В ИК спектрах соединений V, VI (табл. 1) в областях 2800...2810, 2715...2720 и 1720...1710 cm⁻¹ присутствуют полосы, характерные для колебания связей C—H и C=O альдегидной группы, в области 1500...1520 — полоса «тиоамид II». В спектрах соединений V, VI, записанных в тонком слое, присутствует широкая полоса с центром при 3250...3230 cm⁻¹, характерная для колебаний ассоциированной связи N—H. Растворение соединений V, VI в хлороформе приводит к появлению в спектрах полосы в области 3350...3360 cm⁻¹ свободной от ассоциации связи N—H тиоамида. В ИК спектре соединения VII (вазелиновое масло) в области 3230...3050 cm⁻¹ присутствует система полос, характерная для колебаний ассоциированных связей N—H и O—H тиоамидной и карбоксильной групп, а при 1720 cm⁻¹ — широкая полоса перекрывающихся сигналов поглощения групп C=O карбонила и карбоксила. Полосы колебаний атомов ароматического кольца и тиоамидного фрагмента наблюдаются при 1630 и 1520, 1500 cm⁻¹.

Изоотиоцианатоацеталь II характеризуется низкой устойчивостью к электронному удару. В его масс-спектре отсутствует пик молекулярного иона, однако присутствуют характеристичные для ацеталей пики ионов $\Phi_1[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}^*]$, $\Phi_2[\Phi_1 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, $\Phi_3[(\text{EtO})_2\text{CH}]^+$, $\Phi_4[\Phi_3 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, $\Phi_5[\Phi_4 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, а также пики $\Phi_6[\text{CH}_3\text{CHNCS}]^+$ и $\Phi_7[\text{HNCSH}]^+$, характерные для изоотиоцианатов [9, 19].

Изучение циклизации N-3-оксоалкилтиоамидов V—VII под действием оснований показало, что соединения VI, VII при взаимодействии с метилатом натрия в атмосфере азота при комнатной температуре образуют



Спектры ПМР синтезированных соединений II—IX

Соединение	OEt		CH(O—)₂; CHO; =CH (ν^3)	CHN'		CH—Me (ν^3)	CH₃	NCOCH₂; NCOCH₃ NCH₃	Ph	NH
	CH₂	CH₃		HCN' (ν^3)	HCN' (ν^3)					
II	3,55	1,10 (7,0; 7,0) 1,11 (7,0; 7,0)	4,53 (4,4; 7,1)	1,82 (4,4; 8,9)	1,71 (7,1; 4,8)	3,80 (4,8; 8,9; 6,6)	1,27	—	—	—
III	3,54	1,16 (7,0; 7,0) 1,12 (7,1; 7,1)	4,61 (5,6; 5,6)	1,86 (5,6; 5,6)	1,80 (5,6; 5,6)	4,59 (5,6; 5,6; 6,7)	1,21	2,42	—	8,10
IV	3,43	0,99 (7,1; 7,1) 1,10 (7,1; 7,1)	4,51 (6,0; 5,8)	1,78 (6,0; 5,8)	1,72 (5,8; 5,8)	5,10 (5,8; 5,8; 6,8)	1,14	4,01	7,25	8,04
V	—	—	9,70 (1,6; 1,6)	2,82 (1,6; 6,3)	2,65 (1,6; 6,3)	4,87 (6,3; 6,3; 6,7)	1,26	2,41	—	7,76
VI	—	—	9,65 (1,5; 1,5)	2,72 (1,5; 6,5)	2,60 (1,5; 6,5)	4,80 (6,5; 6,5; 6,5)	1,14	3,97	7,24	—
VII*	—	—	9,47 (1,6; 1,6)	2,66 (1,6; 6,3)	2,62 (1,6; 6,3)	4,73 (6,3; 6,3; 6,6)	1,16	3,80	7,19	—
VIII	3,49	0,99 (7,1; 7,1) 1,10 (7,1; 7,1)	4,52 (5,1; 6,7)	1,69 (6,7; 6,7)	1,48 (5,1; 5,7)	2,58 (5,7; 6,7; 6,3)	0,97	2,29	—	1,66
IX	—	—	6,48 (3,3; 6,0)	2,46 (6,0; 5,8)	2,23 (3,3; 12,0)	3,75 (5,8; 12,0; 6,5)	1,31	—	7,27	8,04

* Растворитель ДМСО-D₆.

6-метил-3-фенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-тион (IX). Соединение V в этих условиях превращается в трудноразделимую смесь.

В ИК спектре соединения IX при 3350 присутствует полоса поглощения связи N—H, сигналы колебаний ароматического ядра при 1620 и полоса «тиоамид II» (1490 см^{-1}).

Спектры ЯМР ^1H соединений II—IX полностью отвечают их структуре (табл. 2). Наиболее характерными являются сигналы протонов: альдегидных групп (соединения IV—VI, д. д, 9,70...9,47 м. д.); протона $\text{CH}(\text{OEt})_2$ (соединения II—IV, VIII; д. д, 4,61...4,51 м. д.); протонов фенильной группы (соединения IV, VI, VII, м, 7,37...7,10 м. д.); двух магнитно неэквивалентных протонов метиленовой группы N-4-диэтоксипутильного и N-4-оксипутильного фрагментов (соединения II—V, VIII и V—VII, м, 1,86...1,69; м, 1,80...1,48 и м, 2,82...2,66; м, 2,65...2,60 м. д.); метинового протона (соединения II—VIII, м, 2,58...5,10 м. д.). Четыре протона ($\text{CH}(\text{OEt})_2$, CH_2 , CHMe) соединений II—IV, VIII и (CHO , CH_2 , CHMe) соединений V—VII образуют спиновую систему типа АВХМ. Значения КССВ для этих протонов в приближении первого порядка приведены в табл. 2. Величина КССВ 5-Н и 6-Н ($J^3 = 12,0$ и $5,8$ Гц) соединения IX свидетельствует об аксиальной ориентации протона при C(6), т. е. об экваториальном расположении метильной группы C(6)— CH_3 .

Таким образом, мы показали новый подход к синтезу 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов и ацеталей 3-аминоальдегидов. Возможность трансформации изотиоцианатогруппы ацеталей 1,3-изотиоцианатоальдегидов в другие функциональные группы с последующей регенерацией карбонильной функции открывает новые возможности для получения N-3-оксоалкилзамещенных бифункциональных соединений, делая их перспективными синтонами для построения гетероциклов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker-AC 200 P и Tesla BS-587 (80 МГц) в CDCl_3 . Внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75 в растворах CHCl_3 . Масс-спектры соединения II получены на приборе Finnigan MAT-112. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода и УФ светом.

3-Изотиоцианатобутаналь (I) получали по методике работы [1].

1,1-Диэтокси-3-изотиоцианатобутан (II). К раствору 0,38 г (4,7 ммоль) нитрата аммония в 3,5 мл абсолютного этилового спирта доливают 9,43 г (73,0 ммоль) 3-изотиоцианатобутанала в 11,84 г (79,9 ммоль) триэтилортоформиата. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре с защитой от влаги воздуха в течение 24 ч. Затем реакционную смесь промывают 5% раствором гидрокарбоната натрия (3×10 мл). Органический слой сушат безводным MgSO_4 , растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме в токе азота. Получают 11,25 г (76%) 1,1-диэтокси-3-изотиоцианатобутана, $d_4^{20} 1,5067$. Масс-спектр, m/z ($I, \%$): $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]^+ 158$ (17,4), $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}^- - \text{C}_2\text{H}_4]^+ 130$ (14,3), 103 (42,8) $[(\text{EtO})_2\text{CH}]^+$, 86 (100) $[\text{CH}_3\text{CHNCS}]^+$, 75 (48,4) $[(\text{EtO})_2\text{CH} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 71 (16,3), 70 (17,0), 69 (23,6), 60 (13,5) $[\text{HNCSH}]^+$, 47 (66,6) $[(\text{EtO})_2\text{CH} - 2\text{C}_2\text{H}_4]^+$.

N-(4,4-Диэтоксипутил-2)тиоамиды (III, IV). К 15 ммоль алкилмагнигалогеида в 13 мл абсолютного эфира при перемешивании и комнатной температуре в атмосфере азота медленно добавляют по каплям 15 ммоль 1,1-диэтокси-3-изотиоцианатобутана II в 5 мл абсолютного эфира. Затем реакционную смесь нагревают на водяной бане 30 мин, охлаждают и отделяют эфир. Густое маслообразное вещество промывают 5 мл эфира, после чего при охлаждении добавляют 10 мл эфира и 15 мл 10% раствора гидрокарбоната натрия. Эфирный слой отделяют, водный экстрагируют эфиром (4×10 мл). Объединенный эфирный экстракт промывают насыщенным раствором NaCl и высушивают безводным MgSO_4 . Соединение III после удаления растворителя очищают перегонкой в вакууме. Эфирный экстракт соединения IV очищают флеш-хроматографией на

окси алюминия и без дополнительной очистки используют для получения соединения VII. Для получения аналитически чистого образца V вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ—этилацетат, 1 : 1).

N-(4-Оксобутил-2)тиоамиды (V, VI). N-(4,4-Диэтоксibuтил-2)тиоамиды III (2,25 г, 10,3 ммоль) или IV (0,78 г, 2,6 ммоль) растворяют в 20 мл смеси ацетонитрил—вода (1 : 1, в случае III; 1 : 0,6 — IV). Смесь подкисляют конц. HCl до pH 4...5 и оставляют на 10...12 ч. Затем раствор нейтрализуют сухим гидрокарбонатом натрия и экстрагируют эфиром (3×15 мл). Объединенный эфирный экстракт сушат безводным MgSO₄. Соединение V после удаления растворителя очищают перегонкой в вакууме. Соединение VI очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ).

Комплекс N-(4-оксобутил)фенилтиоацетамида и щавелевой кислоты (VII). Смесь 0,19 г (0,65 ммоль) N-(4,4-диэтоксibuтил-2)фенилтиоацетамида IV и 1 мл насыщенного раствора щавелевой кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпавшие белые кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, эфира и высушивают в вакууме. Получают 0,176 г (87%) соединения VII.

Диэтилацеталь N-метил-3-аминобутанала (VIII). К суспензии 2,51 г (66,2 ммоль) алюминидрида лития в 50 мл абсолютного эфира при перемешивании и кипении прибавляют по каплям раствор 6,64 г (32,7 ммоль) диэтилацетала 3-изотиоцианатобутанала II в 30 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь перемешивают при кипении 5,5 ч, затем промывают 5 мл воды, 10 мл 15% раствора едкого кали и еще раз 10 мл воды. Органический слой отделяют, объединенные промывные воды экстрагируют хлороформом (3×15 мл). Объединенный органический экстракт сушат безводным MgSO₄, растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,72 г (65%) соединения VIII. *nd*²⁰ 1,4350.

6-Метил-3-фенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-тион (IX). К раствору метилата натрия, приготовленного из 50 мг натрия и 1 мл абсолютного метилового спирта, доливают раствор 44 мг (0,014 ммоль) соединения VII в 0,5 мл абсолютного метилового спирта. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота 5 ч. Затем растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из CCl₄. Получают 21 мг (73%) соединения IX.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 97-03-33119а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перетокин А. В., Шуталев А. Д., Мергенова В. В., Чупин А. М., Игнатова Л. А., Малина Ю. Ф., Унковский Б. В. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 51. — С. 1004.
2. Bernat J., Kniezo L., Petercakova D., Imrich J., Kutschy P. // Z. Chem. — 1988. — Bd 28. — S. 141.
3. Burkhardt J. // Chem. Ber. — 1970. — Bd 103. — S. 1589.
4. Игнатова Л. А., Казанцев Ю. Е., Унковский Б. В. // ЖОрХ. — 1969. — Т. 5. — С. 1792.
5. А. с. 1165678 СССР / Перетокин А. В., Соколова Т. Д., Фисюк А. С., Малина Ю. Ф., Унковский Б. В. // Б. И. — 1985. — № 25.
6. А. с. 643493 СССР / Бойко И. П., Малина Ю. Ф., Перетокин А. В., Унковский Б. В., Хасирджев А. Б. // Б. И. — 1979. — № 3.
7. А. с. 423796 СССР / Хасирджев А. Б., Короленок Н. Ф., Унковский Б. В. // Б. И. — 1974. — № 4.
8. А. с. 1168558 СССР / Перетокин А. В., Унковский Б. В. // Б. И. — 1985. — № 27.
9. Фисюк А. С., Московкин А. С., Мирошниченко И. В., Ботников М. Я., Унковский Б. В. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 985.
10. Фисюк А. С., Перетокин А. В., Рыжова Е. А., Бойко И. П. // ХГС. — 1996. — № 6. — С. 850.
11. Jansen J. E., Mathes R. A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 5431.
12. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Донская М. М., Зайцева М. Г. // Проблемы органического синтеза: Сборник ЖОХ. — 1965. — С. 202.
13. Neidlein R., Hege H.-G. // Chemiker — Ztg. — 1974. — Bd 98. — S. 513.
14. Zigeuner G., Lintschinger W.-B., Fuchsgruber A., Kollmann K. // Monatsh. Chem. — 1976. — Bd 107. — S. 155.

15. Унковский Б. В., Князькова Л. Н., Соколова Т. Д. // 3 Региональное совещание республик Средней Азии и Казахстана по хим. реактивам: Тез. докл. — Ташкент, 1990. — Т. 1. — Ч. 1. — С. 22.
16. Fissyuk A. S., Vorontsova M. A., Temnikov D. V. // Tetrah. Lett. — 1996. — Vol. 37. — P. 5203.
17. Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Унковский Б. В., Синилова Н. Г., Дуплищева А. П. // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 12. — С. 1447.
18. Wohl A. // Ber. — 1901. — Bd 34. — S. 1914.
19. Будзикович Г., Джерасси К., Уильямс Д. // Интерпретация масс-спектров органических соединений. — М.: Мир, 1966. — С. 70, 145.

Омский государственный университет,
Омск 644077

Поступило в редакцию 07.04.97