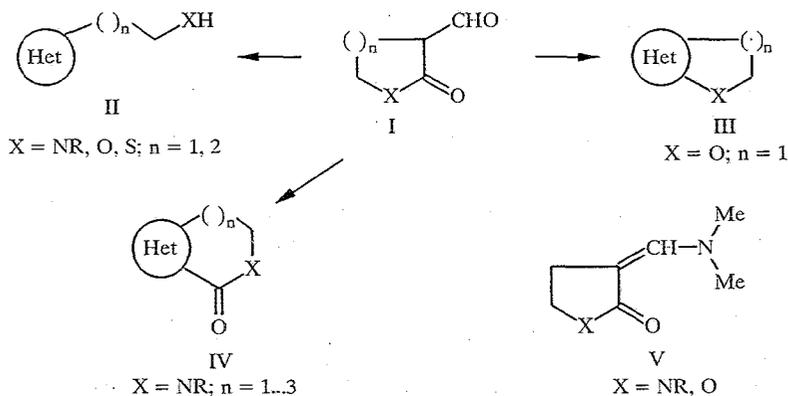


Г. П. Токмаков

**α -ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛЕН- γ -ТИБУТИРОЛАКТОН
И СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ЕГО ОСНОВЕ**

Взаимодействием γ -тиобутиролактона с бис(диметиламино)-*трет*-бутоксиметаном получен α -диметиламинометилена- γ -тиобутиролактон. Изучена его реакция с арилгидразинами. Показано, что с фенилгидразином образуется 4-(2-меркаптоэтил)-1-фенилпиразолон-5, а с α -замещенными фенилгидразинами в результате реакции Фишера и расширения тиолактонового цикла образуются 9-замещенные 4,9-дигидропирано[3,4-*b*]индол-1(3H)-оны. Аналогичная реакция с 1-аминопроизводными тетрагидрохинолина и тетрагидрохинальдина приводит к образованию 5,6,10,11-тетрагидро-4H,8H-тиопирано[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-онов — представителей новой гетероциклической системы.

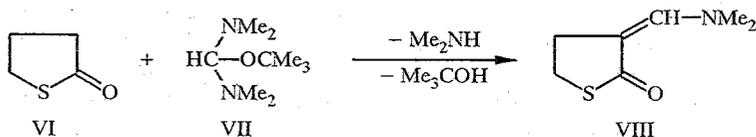
α -Формильные производные лактамов, лактонов и тиолактонов I наряду с другими α -ацильными производными являются ценными синтонами для получения различных гетероциклических соединений. Общей особенностью этих интересных β -дикарбонильных соединений является способность к раскрытию цикла в процессе реакции с образованием гетероциклических соединений типа II с ω -амино-, ω -окси или ω -меркаптоалкильными заместителями [1, 2]. Кроме того, могут получаться и конденсированные гетероциклы типа III [3] и IV [4, 5].



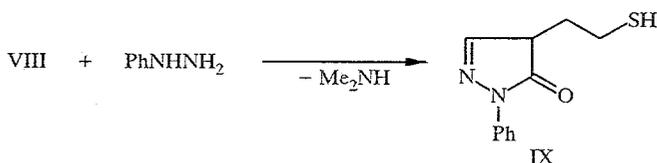
К сожалению, альдегиды I и в первую очередь α -формил- γ -тиобутиролактон I ($\text{X} = \text{S}, n = 1$) труднодоступны. Последний был получен конденсацией Кляйзена тиобутиролактона с этилформиатом лишь с выходом 26% при использовании в качестве конденсирующего агента диизопропиламида магнийбромида [6]. В то же время для лактамов [7] и лактонов [8] описаны достаточно эффективные методы синтеза α -диметиламинометиленовых производных V, представляющих собой енамины соответствующих альдегидов. Показано также, что эти енамины с успехом могут быть использованы в качестве эквивалентов соответствующих альдегидов в реакциях с гидразинами [4, 5, 9]. Кроме того, енамины V, в отличие от альдегидов I, не подвергаются процессам ди- и тримеризации.

Целью данной работы является синтез α -диметиламинометилена- γ -тиобутиролактона (VIII) и изучение возможности его использования для синтеза серосодержащих гетероциклов в реакциях с арилгидразинами.

В качестве реагента для формилирования γ -тиобутиролактона (VI) был выбран бис(диметиламино)-*трет*-бутоксиметан (VII), который давал хорошие результаты при формилировании γ -бутиролактона [8]. Аминаль-эфир VII оказался эффективным и в реакции с тиолактоном. В результате их взаимодействия енамин VIII был получен нами с выходом 75%.

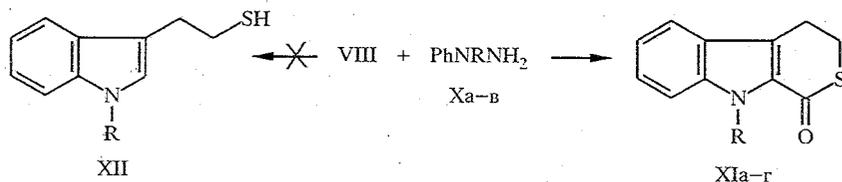


Взаимодействие енамина VIII с фенилгидразином приводит к образованию пиразолона IX. В этом случае енамин VIII проявил полную аналогию с енамином формиллактона V (X = O) [10]. В то же время можно было ожидать и образования тиопираноиндола XIa по аналогии с реакциями N-алкиллактамов V (X = NAlk) [4], однако его присутствие в реакционной смеси не было обнаружено.



При взаимодействии енамина VIII с α -замещенными фенилгидразинами Xa—в образование пиразолонов невозможно и происходит индолизация по Фишеру. С целью предотвращения гидролитического раскрытия тиолактонного цикла мы первоначально проводили реакции в безводной кислой среде (абсолютный диоксан в присутствии трифторуксусной кислоты). В этих условиях так же, как и в реакциях с лактоном V (X = O) [9], индолизации сопутствует перегруппировка с расширением тиолактонного цикла. В результате реакции происходит образование 9-замещенных 4,9-дигидропирано[3,4-*b*]индол-1(3H)-онов (XIa—в).

При проведении реакции в кислом водно-спиртовом растворе мы надеялись выйти также к 3-(2-меркаптоэтил)индолам (тиотриптофолам) XII в результате гидролиза тиолактонного цикла и последующего декарбоксилирования, как это происходило при синтезе триптофолов из α -формил- γ -бутиролактона [2]. Однако выяснилось, что тиолактонный цикл не подвергался гидролизу в кислых условиях и продуктами реакции были те же тиопираноиндолы XIa—в почти с такими же выходами. Присутствия тиотриптофолов XII в реакционных смесях не было обнаружено. Таким образом, использование абсолютных растворителей при синтезе тиопираноиндолов XI, в отличие от их кислородных аналогов, оказалось необязательным.

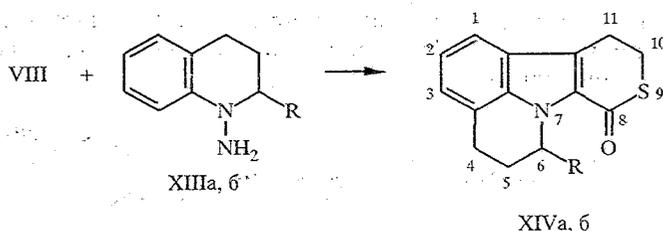


X, XI a R = PhCH₂, б R = Ph, в R = Me, г R = H

Из полученных результатов видно, что тиолактон VIII в реакции с фенилгидразином ведет себя подобно лактону V ($X = O$), т. е. раскрывает цикл с образованием пиразолона IX, а в реакциях с α -замещенными фенилгидразинами в кислой водно-спиртовой среде подобен N-алкиллактам V ($X = NAlk$), т. е. устойчив к кислотному гидролизу и образует трициклические соединения XI.

Следует отметить, что при хроматографической очистке тиопираноиндола XIв кроме основного вещества был выделен 9-незамещенный тиопираноиндол XIг с выходом 9%. Подобные процессы дезалкилирования в ходе реакции наблюдались и ранее при взаимодействии α -замещенных фенилгидразинов с енаминами формиллактамов V ($X = NR$) [4, 5]

В качестве α -замещенных арилгидразинов в реакцию с енамином VIII были введены также 1-аминопроизводные тетрагидрохинолина XIIIа и тетрагидрохинальдина XIIIб. В результате реакции были получены 5, 6, 10, 11-тетрагидро-4Н, 8Н-тиопирано [4', 3': 4, 5]пирроло [3, 2, 1-ij]хинолин-8-оны XIVа, б, являющиеся производными новой гетероциклической системы.



XIII, XIV а R = H, б R = Me

Механизм образования соединений XIа—в и XIVа, б, по всей видимости, не отличается от механизма образования их азотистых аналогов — производных β -карболина [4]. В ИК спектрах этих соединений присутствует интенсивная полоса колебаний тиолактонного карбонила в области $1600 \dots 1635 \text{ см}^{-1}$. Характерной особенностью спектров ПМР соединений XI и XIV является близость химических сдвигов сигналов двух метиленовых групп тиолактонного кольца, наблюдаемых в области $3,25 \dots 3,50 \text{ м. д.}$ При записи спектров на приборе с небольшой рабочей частотой (60 МГц) сигналы протонов этих групп проявляются в виде синглета. При частоте спектрометра 250 МГц эта часть спектра приобретает вид, типичный для системы AA'BB', т. е. состоит из двух мультиплетов по 9 линий, симметричных относительно их общего центра. Для соединения XIVб вид спектра усложняется, так как все протоны тиолактонного цикла здесь неэквивалентны и образуют систему ABCD. Увеличение рабочей частоты прибора до 400 МГц не позволяет, тем не менее, получить для этих протонов спектр первого порядка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры сняты на приборе Hitachi EPS-3T в изопропиловом спирте, ИК спектры — на приборе Jasco IR-S в таблетках KBr. Спектры ПМР записаны на приборах Tesla BS-467 (60 МГц) или Bruker WM-250 в CDCl_3 и на приборе Varian XL-400 в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311-А с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Приведены пики с интенсивностью более 10%. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете или в парах йода.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С и Н соответствуют вычисленным.

Фенилгидразин и α -замещенные фенилгидразины X были взяты в виде готовых солей — гидроклоридов или сульфата (Xв) — без дополнительной очистки.

1-Амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (ХІІа) и 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинальдин (ХІІб) получены по методу [11].

γ -Тиобутиролактон VI получен по известным методикам по следующей схеме. γ -Бутиролактон под действием SOCl_2 в присутствии ZnCl_2 расщепляют в хлорангидрид γ -хлормасляной кислоты [12]. Последний без выделения переводят в метиловый эфир γ -хлормасляной кислоты, который действием тиомочевины превращают в γ -меркаптомасляную кислоту аналогично методу [13]. Меркаптокислоту далее дегидратируют в тиолактон VI [13]. Суммарный выход 51%.

Бис(диметиламино)-*трет*-бутоксиметан (VII) получен методом [14].

α -Диметиламинометилен- γ -тиобутиролактон (VIII, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$). Смесь 1 г (10 ммоль) тиолактона VI и 2 г (11,5 ммоль) аминальэфира VII нагревают на масляной бане при 105...115 °С в течение 2 ч, предохраняя от влаги воздуха, удаляют в вакууме образовавшиеся *трет*-бутиловый спирт и диметиламин и нагревают еще 30 мин при 115 °С. Реакционную смесь охлаждают, приливают к ней 7 мл абсолютного эфира и оставляют в холодильнике на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром. Получают 1,02 г светло-желтых кристаллов енамина VIII. Из эфирного фильтрата выделяют еще 0,16 г. Выход 75%. $T_{\text{пл}}$ 83...85 °С (из циклогексана). R_f 0,21 (бензол—эфир, 3:1). ИК спектр: 1647 (C=O), 1579 cm^{-1} (C=C). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 248 (3,52), 328 нм (4,50). Спектр ПМР (60 МГц): 3,03 (6H, с, 2CH₃), 3,18 (4H, с, CH₂CH₂), 7,06 м. д. (1H, с, NH). Дает темно-зеленое окрашивание с FeCl_3 .

4-(2-Меркаптоэтил)-1-фенилпиразолон-5 (IX, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$). К суспензии 300 мг (2,1 ммоль) гидрохлорида фенилгидразина в 20 мл абсолютного диоксана добавляют раствор 300 мг (1,9 ммоль) енамина VIII в 10 мл абсолютного диоксана и 2,5 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят в течение 8 ч, охлаждают, диоксан упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 30 мл хлороформа, раствор промывают водой до нейтральной реакции, сушат MgSO_4 , растворитель упаривают в вакууме. Твердый остаток растирают с бензолом и отфильтровывают осадок. После его перекристаллизации из смеси бензола с ацетоном получают 180 мг (43%) пиразолон IX. $T_{\text{пл}}$ 149...151 °С. R_f 0,13 (бензол—эфир, 3:1). ИК спектр: 1613, 1577 cm^{-1} . УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 245 (4,14), 274 нм плечо (3,85). Масс-спектр, m/z (I, %): 220 (48, M⁺), 174 (15), 173 (100), 93 (13), 78 (15), 77 (46). Вычислено: M 220,29.

9-Бензил-4,9-дигидропириано[3,4-*b*]индол-1(3H)-он (XIa, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOS}$). А. Раствор 450 мг (1,9 ммоль) гидрохлорида α -бензилфенилгидразина (Ха), 300 мг (1,9 ммоль) енамина VIII и 3 мл трифторуксусной кислоты в 35 мл абсолютного диоксана кипятят в течение 8 ч. Растворитель упаривают в вакууме, к остатку добавляют бензол и воду по 20 мл, встряхивают, органический слой отделяют, промывают водой (2×20 мл), сушат Na_2SO_4 . Бензольный раствор фильтруют через слой силикагеля и упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 430 мг (77%) соединения XIa. $T_{\text{пл}}$ 159...160 °С (из ацетона). R_f 0,64 (бензол). ИК спектр: 1615 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 241 (4,20), 283 (3,72), 322 нм (4,29). Спектр ПМР (60 МГц): 3,30 (4H, с, CH₂CH₂), 5,73 (2H, с, N—CH₂), 6,95...7,40 (8H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,63 м. д. (1H, д, J=7 Гц, 5-H). Масс-спектр, m/z (I, %): 293 (100, M⁺), 218 (21), 147 (12), 92 (21), 91 (98). Вычислено: M 293,39.

Б. Раствор 300 мг (1,3 ммоль) гидрохлорида гидразина Ха и 200 мг (1,3 ммоль) енамина VIII в 10 мл изопропилового спирта, 3 мл воды и 0,4 мл конц. HCl кипятят в течение 3,5 ч, реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Получают 280 мг (75%) соединения XIa.

Данные элементного анализа

Соединение	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
	С	Н		С	Н
VIII	53,82	7,26	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$	53,47	7,05
IX	59,92	5,36	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$	59,98	5,49
XIa	73,66	5,14	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOS}$	73,69	5,15
XIб	73,30	4,72	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NOS}$	73,09	4,69
XIв	66,27	5,18	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$	66,33	5,10
XIг	65,42	4,80	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOS}$	65,00	4,46
XIVa	69,13	5,35	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}$	69,10	5,39
XIVб	69,85	5,80	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}$	70,00	5,88

$T_{пл}$ 158...160 °С (из ацетона). Смешанная проба образцов, полученных методами А и Б, не дает депрессии температуры плавления.

9-Фенил-4,9-дигидропириано[3,4-*b*]индол-1(3Н)-он (XIб, $C_{17}H_{13}NOS$) получают из енамина VIII и гидрохлорида 1,1-дифенилгидразина Xб аналогично соединению XIа методом Б. После охлаждения реакционной смеси растворитель упаривают в вакууме. Остаток растворяют в бензоле, раствор промывают водой до нейтральной реакции, сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографически на колонке (18×1,2 см) с силикагелем 100...160 мкм, элюируя системой бензол—гексан, 7 : 3. Выход соединения XIб 57%. $T_{пл}$ 124...126 °С (из метилового спирта). R_f 0,40 (бензол). ИК спектр: 1635 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 241 (4,22), 251 плечо (4,12), 286 (3,84), 320 (4,30), 345 нм плечо (3,97). Спектр ПМР (60 МГц): 3,28 (4Н, с, CH_2CH_2), 6,87...7,65 м. д. (9Н, м, $H_{аром}$).

9-Метил-4,9-дигидропириано[3,4-*b*]индол-1(3Н)-он (XIв, $C_{12}H_{11}NOS$) и 4,9-дигидропириано[3,4-*b*]индол-1(3Н)-он (XIг, $C_{11}H_9NOS$) получают из енамина VIII и сульфата α -метилфенилгидразина Xв аналогично соединению XIб. Соединение XIв элюируют с колонки бензолом. Выход 49%. $T_{пл}$ 108...109,5 °С (из циклогексана). R_f 0,37 (бензол). ИК спектр: 1625 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 240 (4,28), 271 (3,74), 282 (3,74), 325 нм (4,32). Спектр ПМР (25 МГц): 3,26...3,32 и 3,37...3,43 (4Н, два м, CH_2CH_2), 4,04 (3Н, с, CH_3); 7,17 (1Н, ддд, $J_{56} = 8,1$ Гц, $J_{67} = 6,8$ Гц, $J_{68} = 1,3$ Гц, 6-Н); 7,34 (1Н, ддд, $J_{78} = 8,3$ Гц, $J_{68} = 1,3$ Гц, $J_{58} = 0,9$ Гц, 8-Н); 7,42 (1Н, ддд, $J_{78} = 8,3$ Гц, $J_{67} = 6,8$ Гц, $J_{57} = 1,3$ Гц, 7-Н); 7,63 м. д. (1Н, ддд, $J_{56} = 8,1$ Гц, $J_{57} = 1,3$ Гц, $J_{58} = 0,9$ Гц, 5-Н).

При дальнейшем элюировании системой бензол—эфир, 7 : 1, выделяют соединение XIг. Выход 9%. $T_{пл}$ 181...182 °С (из бензола). R_f 0,40 (бензол—эфир, 10 : 1). ИК спектр: 3220 (NH), 1607 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 239 (4,24), 267 (3,79), 277 (3,75), 325 нм (4,38). Спектр ПМР (250 МГц): 3,25...3,35 и 3,42...3,52 (4Н, два м, CH_2CH_2), 7,17 (1Н, ддд, $J_{56} = 8,2$ Гц, $J_{67} = 6,8$ Гц, $J_{68} = 1,2$ Гц, 6-Н); 7,38 (1Н, ддд, $J_{78} = 8,2$ Гц, $J_{67} = 6,8$ Гц, $J_{78} = 1,0$ Гц, 7-Н); 7,46 (1Н, уш. д, $J = 8,2$ Гц, 8-Н); 7,63 (1Н, уш. д, $J = 8,2$ Гц, 5-Н); 9,36 м. д. (1Н, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 203 (100, M^+), 175 (43), 174 (40), 170 (26), 157 (28), 130 (36), 129 (99), 128 (21), 115 (23), 102 (23), 101 (13), 88 (18), 77 (15). Вычислено: M 203,26.

5,6,10,11-Тетрагидро-4Н, 8Н-тиопириано[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-*i*]хинолин-8-он (XIVа, $C_{14}H_{13}NOS$) получают из енамина VIII и 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (XIIIа) аналогично соединению XIа методом Б, за исключением того, что вместо воды в реакционную смесь добавляют дополнительно 2 мл конц. HCl. После охлаждения реакционной смеси растворитель упаривают в вакууме. Остаток экстрагируют горячим гексаном, гексан упаривают. Оставшееся вещество кристаллизуют из изопропилового спирта с добавлением активированного угля. Выход 60%. $T_{пл}$ 126...127 °С. R_f 0,71 (бензол—ацетон, 10 : 1). ИК спектр: 1623 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 248 (4,30), 271 плечо (3,69), 283 (3,65), 324 (4,29), 360 нм плечо (3,74). Спектр ПМР (250 МГц): 2,21 (2Н, м, 5- CH_2); 2,96 (2Н, м, AA'-часть системы AA'XX', 4- CH_2); 3,27...3,34 и 3,37...3,44 (2Н и 2Н, два м, CH_2CH_2S); 4,53 (2Н, м, AA'-часть системы AA'XX', 6- CH_2); 7,03...7,10 (2Н, м, 2-Н и 3-Н); 7,40...7,47 м. д. (1Н, м, 1-Н).

6-Метил-5,6,10,11-тетрагидро-4Н,8Н-тиопириано[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-*i*]хинолин-8-он (XIVб, $C_{15}H_{15}NOS$) получают из енамина VIII и 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинальдина (XIб) аналогично соединению XIVа. Кристаллизуют из смеси гексана с бензолом. Выход 59%. $T_{пл}$ 107...109 °С. R_f 0,74 (бензол—ацетон, 10 : 1). ИК спектр: 1632 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 248 (4,46), 271 плечо (3,84), 283 (3,83), 324 (4,44), 360 нм плечо (3,92). Спектр ПМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 1,38 (3Н, д, 6- CH_3); 2,10...2,20 (2Н, м, 5- CH_2); 2,90 (1Н, дт, $J_{gem} = 16,5$ Гц, $J_{4-e,5-a} = J_{4-e,5-e} = 3,5$ Гц, 4-Н); 3,07 (1Н, ддд, $J_{gem} = 16,5$ Гц, $J_{4-a,5-a} = 11,5$ Гц, $J_{4-a,5-e} = 7,0$ Гц, 4-Н); 3,26...3,35 и 3,38...3,48 (2Н и 2Н, два м, CH_2CH_2S); 5,43 (1Н, м, 6-Н); 6,97...7,04 (2Н, м, 2-Н и 3-Н); 7,39 м. д. (1Н, д, $J = 8,0$ Гц, 1-Н).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wamhoff H., Korte F. // Synthesis. — 1972. — N 4. — P. 151.
2. Грандберг И. И., Токмаков Г. П. // ХГС. — 1974. — № 8. — С. 1083.
3. Грандберг И. И., Токмаков Г. П. // ХГС. — 1975. — № 2. — С. 207.
4. Токмаков Г. П., Грандберг И. И. // ХГС. — 1980. — № 3. — С. 331.
5. Токмаков Г. П., Грандберг И. И. // ХГС. — 1988. — № 10. — С. 1398.
6. Korte F., Büchel K. H. // Chem. Ber. — 1960. — Bd 93. — S. 1021.
7. Токмаков Г. П., Грандберг И. И. // Изв. ТСХА. — 1979. — № 6. — С. 151.

8. *Bredereck H., Simchen G., Funke B.* // Chem. Ber. — 1971. — Bd 104. — S. 2709.
9. А. с. 1468902 СССР / *Токмаков Г. П., Грандберг И. И., Землянова Т. Г.* // Б. И. — 1989. — № 12.
10. *Землянова Т. Г.* Взаимодействие гетероциклических альдегидов с арилгидразинами. Новое направление реакции Фишера: Дис. ... канд. хим. наук. — М., 1986.
11. *Грандберг И. И., Зуянова Т. И.* // ХГС. — 1971. — № 1. — С. 51.
12. *Reppé W.* // Ann. — 1955. — Bd 596. — S. 158.
13. *Truce W. E., Abraham D. J.* // J. Org. Chem. — 1963. — Vol. 28. — P. 964.
14. *Bredereck H., Simchen G., Rebsdaf S., Kantlehner W., Horn P., Wahe R.* // Chem. Ber. — 1968. — Bd 101. — S. 41.

Московская сельскохозяйственная академия
им. К. А. Тимирязева, Москва 127550

Поступило в редакцию 11.01.96