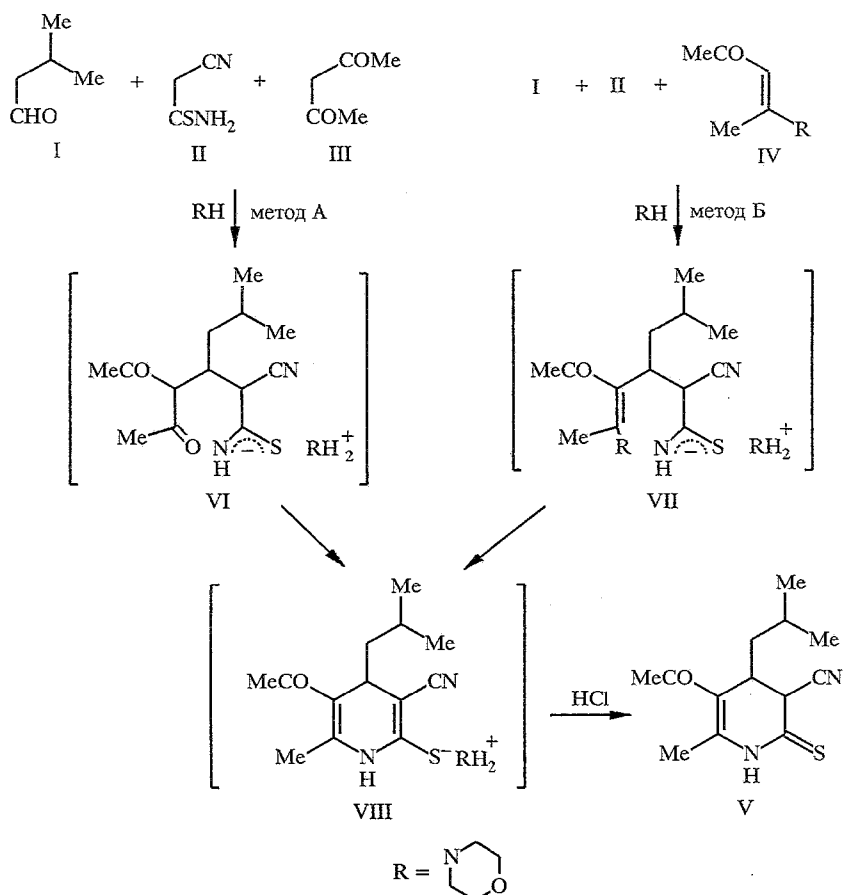


С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
5-АЦЕТИЛ-4-ИЗОБУТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ЦИАНО-
3,4-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ТИОНА

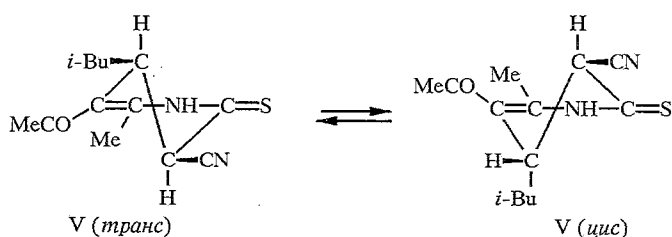
Конденсацией изовалерианового альдегида с циантоацетамидом и ацетил-ацетоном или его енамином синтезирован 5-ацетил-4-изобутил-6-метил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-тион, на основе которого получены 5-ацетил-4-изобутил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тион и соответствующие замещенные 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины.

В работах [1—3] обобщены данные по синтезу и свойствам 4-арил(гетарил)-5-ацетил-6-метил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-тионов. Однако до настоящего времени данные о их 4-алкилзамещенных аналогах в литературе отсутствуют. Продолжая наши исследования возможностей практического использования алифатических альдегидов для синтеза частично гидрированных 3-цианопиридин тионов [4, 5], в настоящей работе мы показали, что конденсация изовалерианового



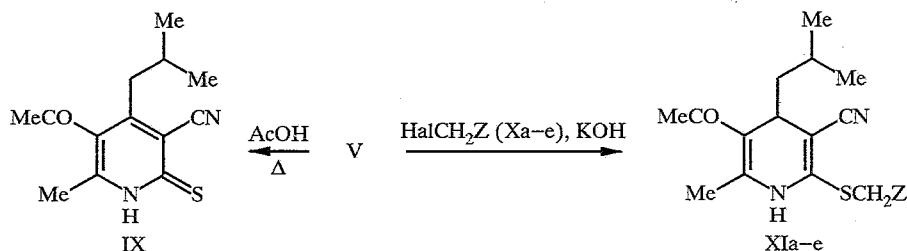
альдегида (I) с цианотиоацетамидом (II) и ацетилацетоном (III) (метод А) или его енамином (IV) (метод Б) в этаноле при 20 °С в присутствии морфолина при последующем подкислении реакционной смеси 10% соляной кислотой приводят к образованию замещенного 3,4-дигидропиридин-2(1H)-тиона V. Указанные реакции, вероятно, протекают через стадию образования соответствующих аддуктов VI и VII, трансформирующихся в соль VIII. Данные предположения согласуются с результатами недавно опубликованной работы [4].

Подобно арилзамещенным 3,4-дигидропиридин-2(1H)-тионам [6—8] соединение V существует в растворе ДМСО в виде смеси *цис*- и *транс*-стереоизомеров в отношении 1 : 1, о чем свидетельствуют данные его спектра ПМР (экспериментальная часть). Можно предположить две идеализированные конформации соединения V, способные к взаимопревращению:



Для соединения V не обнаружена тион-тиольная таутомерия, что дополнительно подтверждается наличием в его ИК спектре лишь одного малоинтенсивного сигнала поглощения валентных колебаний несопряженной цианогруппы в области 2250 см⁻¹.

3,4-Дигидропиридин-2-тион V в кристаллическом состоянии является стабильным веществом, однако растворенный в ледяной уксусной кислоте при нагревании на воздухе легко подвергается дальнейшему превращению в соединение IX. При взаимодействии тиона V с галогенидами X в присутствии основания образуются замещенные 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины XI, физико-химические характеристики которых представлены в табл. 1, 2.



Xa Hal = I, б,в Hal = Cl, г-е Hal = Br;

X, XIa Z = H, б Z = CONH₂, в Z = 4-BrC₆H₄NHCO,

г Z = PhCO, д Z = 4-FC₆H₄CO, е Z = 4-ClC₆H₄CO

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений XIa—e

| Соединение | Брутто-формула | Найлено, % Вычислено, % | | | | T _{пл.} , °C | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|------|-------|-------|-----------------------|----------|
| | | C | H | N | S | | |
| XIa | C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S | 63,49 | 7,52 | 10,71 | 12,07 | 152...154 | 76 |
| | | 63,60 | 7,62 | 10,60 | 12,13 | | |
| XIб | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ S | 58,50 | 6,76 | 13,59 | 10,33 | 136...138 | 84 |
| | | 58,61 | 6,89 | 13,67 | 10,43 | | |
| XIв | C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ O ₂ S | 54,47 | 5,11 | 9,18 | 6,81 | 208...210 | 66 |
| | | 54,55 | 5,23 | 9,09 | 6,93 | | |
| XIг | C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S | 68,31 | 6,47 | 7,47 | 8,62 | 151...153 | 76 |
| | | 68,45 | 6,56 | 7,60 | 8,70 | | |
| XIд | C ₂₁ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S | 65,12 | 5,88 | 7,14 | 8,24 | 135...137 | 81 |
| | | 65,26 | 6,00 | 7,25 | 8,30 | | |
| XIe | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S | 62,51 | 5,61 | 6,86 | 7,84 | 123...125 | 89 |
| | | 62,60 | 5,75 | 6,95 | 7,96 | | |

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений XIa—e

| Соединение | ИК спектр, ν , см ⁻¹ | Спектр ПМР, δ , м. д. |
|------------|--|--|
| XIa | 3270 (NH), 2192 (CN), 1620 (C=O) | 0,87 (6H, кв, 2CH ₃), 1,20 (2H, м, CH ₂), 1,70 (1H, м, CH), 2,25 (6H, с, 6-CH ₃ и ОССН ₃), 2,50 (3H, с, SCH ₃), 3,46 [1H, д, д, C(4)H], 9,47 (1H, уш. с, NH) |
| XIб | 3390, 3150 (NH, NH ₂), 2203 (CN), 1690, 1630 (C=O) | 0,89 (6H, кв, 2CH ₃), 1,18 (2H, м, CH ₂), 1,68 (1H, м, CH), 2,24 (6H, с, 6-CH ₃ и ОССН ₃), 3,50 [1H, м, C(4)H], 3,67 (2H, кв, SCH ₂), 7,56 уш. с и 7,89 уш. с (2H, CONH ₂), 10,35 (1H, уш. с, NH) |
| XIв | 3330...3180 (NH, CONH), 2197 (CN), 1690, 1620 (C=O) | 0,83 (6H, кв, 2CH ₃), 1,25 (2H, м, CH ₂), 1,68 (1H, м, CH), 2,23 (6H, с, 6-CH ₃ и ОССН ₃), 3,55 [1H, м, C(4)H], 3,91 (2H, с, SCH ₂), 7,52 (4H, с, Ar), 9,77 (1H, уш. с, NH), 10,44 (1H, уш. с, CONH) |
| XIг | 3300 (NH), 2195 (CN), 1710, 1620 (C=O) | 0,84 (6H, кв, 2CH ₃), 1,25 (2H, м, CH ₂), 1,60 (1H, м, CH), 2,21 (6H, с, 6-CH ₃ и ОССН ₃), 3,39 [1H, м, C(4)H], 4,70 (2H, с, SCH ₂), 7,61...7,98 (5H, м, Ph), 9,53 (1H, уш. с, NH) |
| XIд | 3300 (NH), 2197 (CN), 1690, 1605 (C=O) | 0,86 (6H, кв, 2CH ₃), 1,25 (2H, м, CH ₂), 1,60 (1H, м, CH), 2,23 (6H, с, 6-CH ₃ и ОССН ₃), 3,42 [1H, м, C(4)H], 4,67 (2H, с, SCH ₂), 7,40 т и 8,06 кв (4H, Ar), 9,54 (1H, уш. с, NH) |
| XIe | 3290 (NH), 2194 (CN), 1680, 1630 (C=O) | 0,85 (6H, т, 2CH ₃), 1,23 (2H, м, CH ₂), 1,57 (1H, м, CH), 2,21 (6H, с, 6-CH ₃ и ОССН ₃), 3,41 [1H, м, C(4)H], 4,65 (2H, с, SCH ₂), 7,62 д и 7,99 д (4H, Ar), 9,52 (1H, уш. с, NH) |

И-И

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры регистрировали на спектрометре ИКС-29 в вазелиновом масле. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—гептан (3 : 5), проявление в парах иода.

5-Ацетил-4-изобутил-6-метил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2-(1H)-тион (V). А. Смесь 5,38 мл (50 ммоль) изовалерианового альдегида I, 5 г (50 ммоль) цианотиоацетамида II, 5,15 мл (50 ммоль) ацетилацетона III и 6,54 мл (75 ммоль) морфолина в 75 мл этанола при 20 °С перемешивают 3 ч, после чего подкисляют реакционную смесь 10% соляной кислотой до pH 5. Через 24 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают 11,14 г (89%) тиона V, $T_{пл}$ 129...132 °С. ИК спектр: 3300 (NH), 2250 (CN), 1680 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 0,85 (6H, кв, 2CH₃); 1,15 (2H, м, CH₂); 1,56 (1H, м, CH), 2,21 с и 2,28 с (3H, 6-CH₃); 2,30 с и 2,33 с (3H, ОССН₃); 3,21 [1H, м, С(4)H]; 4,27 [1H, д, С(3)H, $^3J = 2,5$ Гц (*цис*-изомер)]; 4,59 [1H, д, С(3)H, $^3J = 5$ Гц (*транс*-изомер)]; 11,88 уш. с и 12,15 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 62,23; Н 7,17; N 11,13; S 12,70. C₁₃H₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 62,37; Н 7,25; N 11,19; S 12,81.

Б. К перемешиваемой смеси 5,38 мл (50 ммоль) изовалерианового альдегида I и 5 г (50 ммоль) цианотиоацетамида II в 75 мл этанола при 20 °С добавляют 3 капли морфолина и 8,46 г (50 ммоль) енамина ацетилацетона IV. Через 3 ч реакционную смесь подкисляют 10% соляной кислотой до pH 5 и оставляют на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают 9,14 г (73%) тиона V, идентичного, по данным спектрального анализа, полученному по методу А.

5-Ацетил-4-изобутил-6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тион (IX). Перекристаллизовывают 2,5 г (10 ммоль) соединения V из 15 мл ледяной уксусной кислоты. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают 1,71 г (69%) пиридинтиона IX, $T_{пл}$ 178...180 °С. ИК спектр: 3295 (NH), 2218 (CN), 1680 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 0,87 (6H, д, 2CH₃); 1,83 (1H, м, CH); 2,34 (3H, с, 6-CH₃); 2,50 (5H, м, CH₂ и ОССН₃); 14,06 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 62,73; Н 6,39; N 11,22; S 12,83. C₁₃H₁₆N₂OS. Вычислено, %: С 62,87; Н 6,49; N 11,28; S 12,91.

5-Ацетил-4-изобутил-6-метил-2-Z-метилтио-3-циано-1,4-дигидропиридин (XIa—e). К суспензии 2,5 г (10 ммоль) тиона V в 20 мл этанола при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH, а через 1 мин — 10 ммоль соответствующего галогенида X. Через 4 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном и перекристаллизовывают из бутанола-1. Получают соединения XIa—e, данные о которых представлены в 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 Repts. — 1992. — Vol. 13. — P. 1.
2. Litvinov V. P. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. — 1993. — Vol. 74. — P. 139.
3. Кривоколыско С. Г. Дис.... канд. хим. наук. — М., 1997. — 215 с.
4. Дяченко В. Д., Кривоколыско С. Г., Литвинов В. П. // Изв. АН. Сер. хим. — 1997. — № 11. — С. 2016.
5. Кривоколыско С. Г., Дяченко В. Д., Литвинов В. П. // Изв. АН. Сер. хим. — 1999. — № 1. — С. 166.
6. Краузе А. А., Калме З. А., Пелчер Ю. Э., Лиешиньш Э. Э., Дипан И. В., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1983. — № 11. — С. 1515.
7. Краузе А. А., Лиешиньш Э. Э., Пелчер Ю. Э., Калме З. А., Дипан И. В., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1985. — № 1. — С. 95.
8. Краузе А. А., Лиешиньш Э. Э., Пелчер Ю. Э., Калме З. А., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1987. — № 1. — С. 75.

Луганский государственный педагогический институт им. Т. Г. Шевченко,
Луганск 348011, Украина
e-mail: kgb@lgpi.lugansk.ua

Поступило в редакцию 24.02.98

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