

В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега^а

**ПРОПАНАЛЬ В СИНТЕЗАХ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ
3-ЦИАНО-2-ПИПЕРИДОНА,
3-ЦИАНО-2,5,6,7-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ОНА
И 3-ЦИАНОПИРИДИН-2(1H)-ТИОНА**

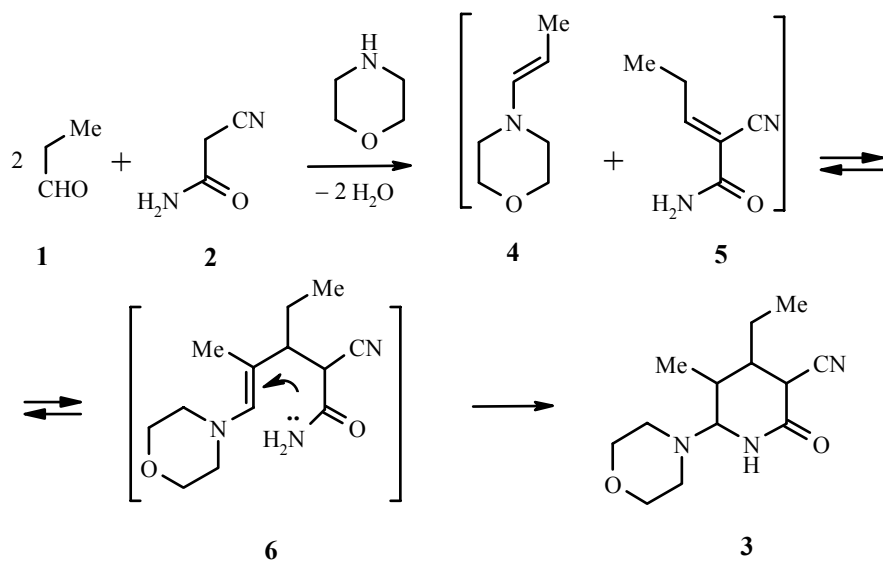
Конденсацией пропаналя с цианотиоацетамидом и морфолином получен 5-метил-6-(4-морфолинил)-3-циано-4-этил-2-пиперидон, строение которого изучено методом РСА. Взаимодействием пропаналя с циано(тио)ацетамидами и енаминами циклоалканонов синтезированы 3-циано-4-этил-2,5,6,7-тетрагидропириндин-2(1H)-он и 5,6-гексаметилен-3-циано-4-этилпириндин-2(1H)-тион. Последний использован для получения замещенных 2-бензилоксикарбонилметилтиопиридина и 3-амино-2-бензилоксикарбонилтиено[2,3-*b*]-пиридина.

Ключевые слова: аддукт Михаэля, 5,6-гексаметилен-3-циано-4-этилпириндин-2(1H)-тион, енамины, пропаналь, тиено[2,3-*b*]пириндин, цианоацетамид, цианотиоацетамид, 3-циано-4-этил-2,5,6,7-тетрагидропириндин-2(1H)-он, конденсация.

Алкилзамещенные пириндин-2(1H)-оны перспективны для поиска соединений, обладающих биологической активностью [1, 2]. Это новый класс нуклеозидных антиспидовых веществ [3, 4]. Удобным методом их синтеза является формилирование метилалкилкетонов [5, 6] и циклоалканонов [7] с последующей конденсацией образовавшихся продуктов с цианоацетамидом.

Продолжая поиск путей синтеза потенциально биологически активных алкилзамещенных пириндинхалькогенонов на основе алифатических альдегидов и халькогеноамидов цианоуксусной кислоты [8, 9], мы исследовали взаимодействие пропаналя **1** с цианоацетамидом **2** и морфолином. Показано, что данная конденсация протекает при 20 °С в этаноле с образованием 5-метил-6-морфолино-3-циано-4-этил-2-пиперидона **3**. Путь реакции, вероятно, включает образование енамина **4** и замещенного акриламида **5**, взаимодействие которых приводит к аддукту Михаэля **6**. Региоселективная внутримолекулярная циклизация последнего приводит к замещенному пиперидону **3**. Отметим, что при эквимолярном соотношении реагентов **1** и **2** выход не превышает 32%. В то же время введение в данную конденсацию двукратного избытка пропаналя привело к 84% выходу соединения **3**, что подтверждает предложенный механизм реакции.

Строение соединения **3** было установлено РСА (табл. и рис. 1). Центральный пиперидоновый цикл N₍₁₎C₍₁₋₅₎ имеет конформацию *полуванны* (модифицированные параметры Кремера–Попла [10] *S*, θ и ψ



составляют 0.82 , 30.3° и 28.7° соответственно), морфолиновый цикл $\text{N}_{(3)}\text{C}_{(10-13)}\text{O}_{(2)}$ имеет конформацию *кресла* ($S = 1.20$, $\theta = 0.7^\circ$, $\psi = 12.5^\circ$; отклонения торсионных углов в цикле от идеального значения 60.0° не превышают 2.8°). Атом $\text{N}_{(1)}$ имеет плоскотригональную конфигурацию связей (сумма валентных углов составляет $357.8(2.9)^\circ$), атом $\text{N}_{(3)}$ – пирамидальную (сумма валентных углов $340.0(5)^\circ$). В результате $n(\text{N}_{(1)})-\pi(\text{C}_{(1)}=\text{O}_{(1)})$ сопряжения связь $\text{N}_{(1)}-\text{C}_{(1)}$ ($1.331(3) \text{ \AA}$) значительно укорочена по сравнению с длиной $d = 1.45 \text{ \AA}$, характерной для чисто одинарных связей

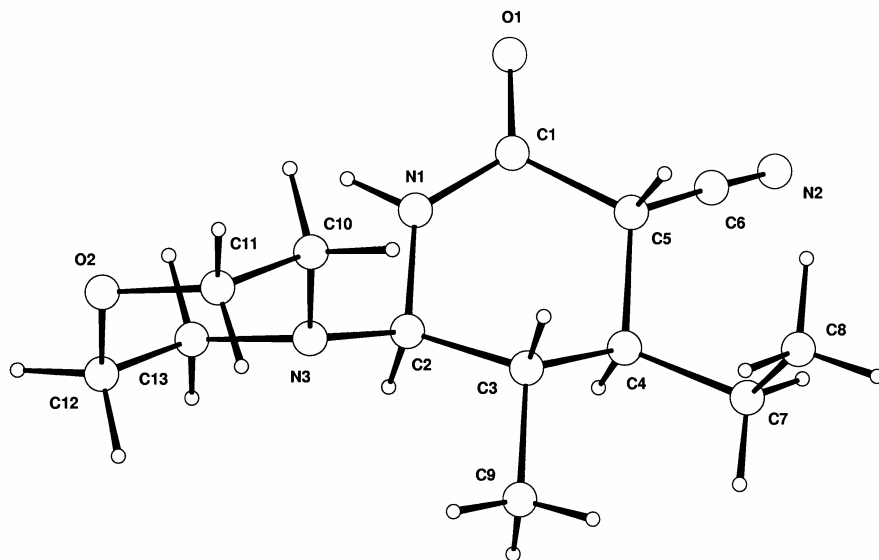


Рис. 1. Общий вид молекулы 3 с нумерацией атомов

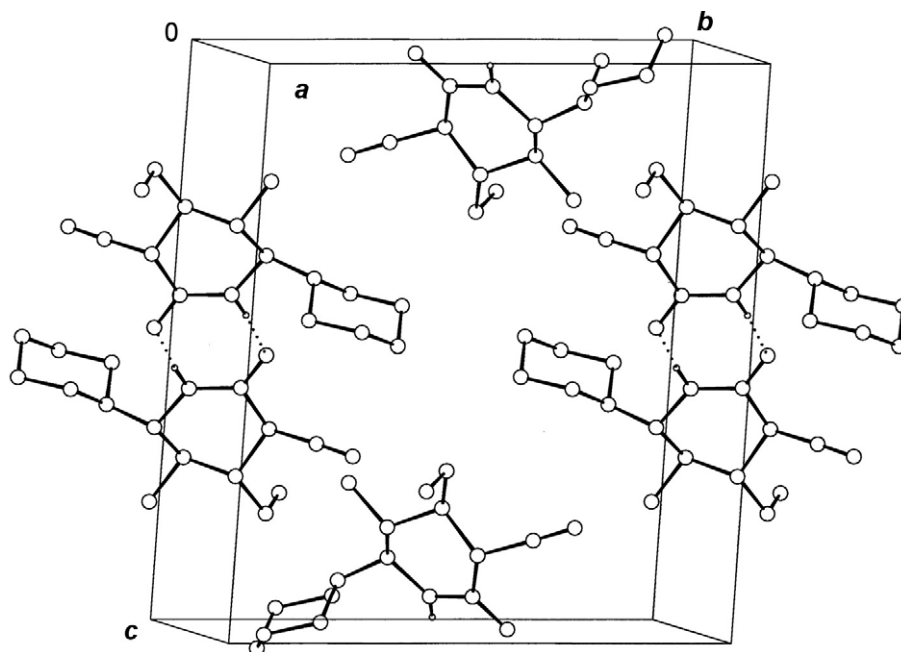


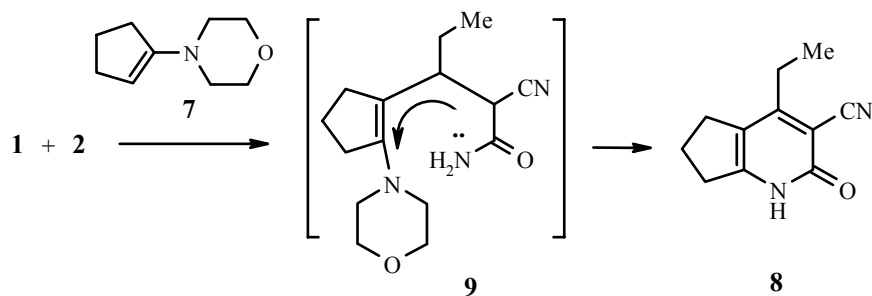
Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **3** (пунктирными линиями обозначены межмолекулярные водородные связи).

$N(sp^2)-C(sp^2)$ [11]. В кристалле молекулы соединения **3** за счет межмолекулярных водородных связей $N_{(1)}-H_{(1)}\cdots O_{(1)}$ средней прочности [12] образуют centrosymmetric димеры (рис. 2). Основные геометрические параметры этих связей Н: $N_{(1)}-H_{(1)}$ 0.91(2), $N_{(1)}\cdots O_{(1)}$ 2.917(3), $O_{(1)}\cdots H_{(1)}$ 2.02(2) Å, $N_{(1)}-H_{(1)}-O_{(1)}$ 168(1)°.

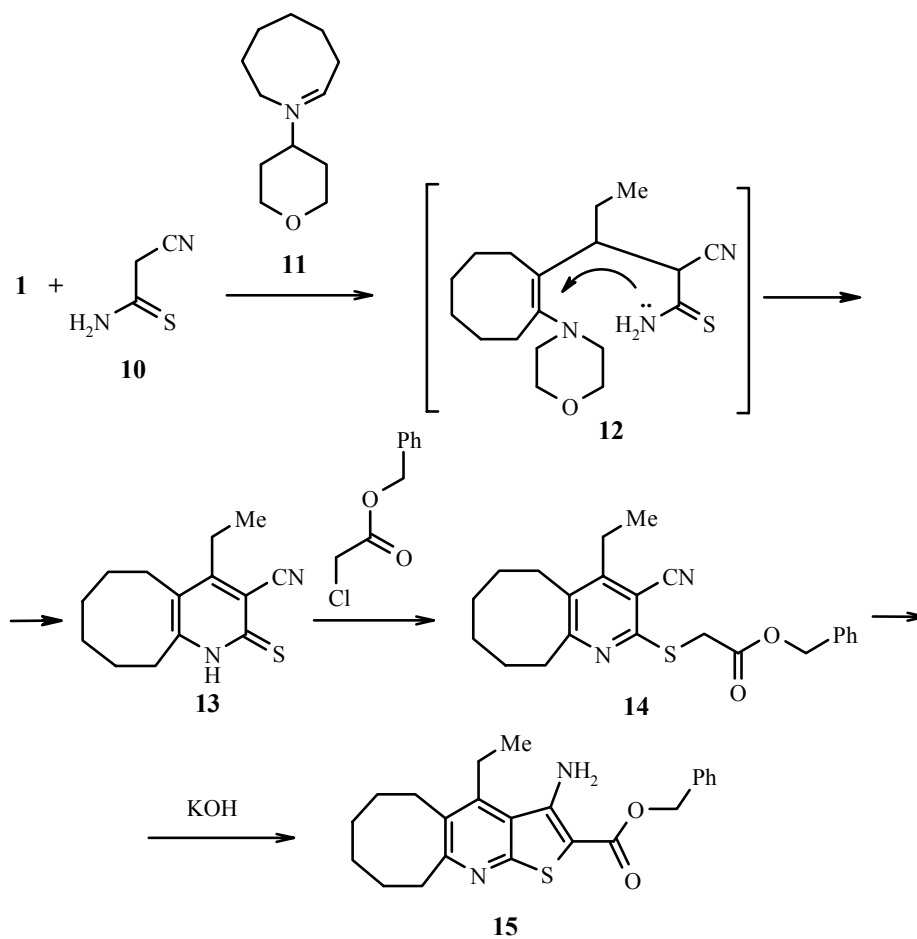
Основные длины связей (*d*) и валентные углы (ω) в молекуле соединения **3**

Связь	<i>d</i> , Å	Угол	ω , град.
$O_{(1)}-C_{(1)}$	1.230(2)	$C_{(1)}-N_{(1)}-C_{(2)}$	127.72(17)
$N_{(1)}-C_{(1)}$	1.331(3)	$N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(5)}$	117.24(18)
$N_{(1)}-C_{(2)}$	1.490(3)	$N_{(1)}-C_{(2)}-C_{(3)}$	110.82(17)
$N_{(2)}-C_{(6)}$	1.136(3)	$C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}$	108.22(16)
$C_{(1)}-C_{(5)}$	1.524(3)	$C_{(1)}-C_{(5)}-C_{(4)}$	114.83(16)
$C_{(2)}-C_{(3)}$	1.526(3)	$N_{(2)}-C_{(6)}-C_{(5)}$	178.2(2)
$C_{(3)}-C_{(4)}$	1.534(3)	$C_{(1)}-N_{(1)}-C_{(2)}$	127.72(17)
$C_{(4)}-C_{(5)}$	1.542(3)	$C_{(1)}-N_{(1)}-H_{(1)}$	112.6(14)
$C_{(5)}-C_{(6)}$	1.479(3)	$C_{(2)}-N_{(1)}-H_{(1)}$	117.5(13)
$N_{(1)}-H_{(1)}$	0.91(2)		

Введение в конденсацию с пропаналем **1** и цианоацетамидом **2** 1-морфолиноциклопентена (**7**) приводит к 3-циано-4-этил-2,5,6,7-тетрагидропириндин-2(1H)-ону (**8**). По-видимому, путь реакции включает образование алкена **5**, к которому по Михаэлю присоединяется енамин **7**. Возникший при этом аддукт **9** в результате внутримолекулярной циклоконденсации дает соединение **8**.



Пропаналь **1** также легко вступает в конденсацию с цианотиоацетамидом (**10**) и 1-морфолиноциклооктеном (**11**), образуя *in situ* аддукт Михаэля (**12**). Последний в условиях реакции региоселективно циклизуется в 5,6-гексаметилен-3-циано-4-этилпириндин-2(1H)-тион (**13**). Строение его



подтверждено не только данными спектральных исследований (экспериментальная часть), но и химическими превращениями. Так, пиридинтион **13** в основной среде региоселективно алкилируется бензиловым эфиром монохлоруксусной кислоты до сульфида **14**, трансформирующегося под действием КОН в соответствующий замещенный тиено[2,3-*b*]пиридин **15**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 3 с линейными размерами 0.31×0.31×0.31 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (MoK α -излучение, отношение скоростей сканирования $2\theta/\omega = 1.2$, $\theta_{\max} = 25^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 7$, $0 \leq k \leq 16$, $-18 \leq l \leq 18$). Всего было собрано 2772 отражения, из которых 2421 являются симметрически независимыми ($R_{\text{int}} = 0.02$). Кристаллы соединения **3** моноклинные, $a = 6.65$ 3(2), $b = 13.558$ (1), $c = 15.444$ (2) Å, $\beta = 75.15$ (1) $^\circ$, $V = 1381.6$ (5) Å 3 , $M = 251.33$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.21$ г/см 3 , $\mu = 0.78$ см $^{-1}$, $F(000) = 544.1$, пространственная группа $P2_1/n$ (N 14). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [13]. В уточнении использовано 1540 отражений с $I > 3(I)$ (247 уточняемых параметров, число отражений на параметр 6.2). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [14]. При уточнении использована весовая схема Чебышева [15] с пятью параметрами: 0.76, -0.07, 0.53, -0.15 и 0.14. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.039$ и $R_w = 0.040$, GOF = 1.191. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.16 и -0.15 е/Å 3 . Координаты неводородных атомов могут быть получены у одного из авторов (А. Н. Чернега).

ИК спектры синтезированных соединений записывали на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборах Gemini-200 (200 МГц) (для соединений **3**, **8**, **14**, **15**) и Bruker WP-100 SY (100 МГц) (для соединения **13**) в ДМСO- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометре Kratos MS-890 (70 эВ). Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, ацетон-гексан, 3:5, проявитель – пары иода).

5-Метил-6-(морфолино)-3-циано-4-этил-2-пиперидон (3). Смесь 1.46 мл (20 ммоль) пропаналя **1**, 0.84 г (10 ммоль) цианоацетамида **2** и 0.87 мл (10 ммоль) морфолина в 15 мл этанола при 20 °С перемешивают 2 ч и оставляют на 1 сут. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают этанолом и гексаном. Получают соединение **3** в виде бесцветных кристаллов с выходом 2.11 г (84%), т. пл. 179–180 °С (из EtOH). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3200 (NH), 2247 (C \equiv N), 1648 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (3H, т, $J = 7.26$, CH $_3$); 1.02 (3H, д, $J = 6.20$, CH $_3$); 1.69 (4H, м, CH $_2$ CH $_3$, C $_{(4)}$ H и C $_{(5)}$ H); 2.36 (2H, м, CH $_2$); 2.77 (2H, м, CH $_2$); 3.09 (1H, м, C $_{(6)}$ H); 3.57 (4H, м, CH $_2$ OCH $_2$); 3.80 (1H, д, $J = 11.80$, C $_{(3)}$ H); 8.23 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 [M] $^+$ (3), 181 (70), 135 (17), 86 (67), 57 (100), 41 (27). Найдено, %: C 61.92; H 8.30; N 16.89. C $_{13}$ H $_{21}$ N $_3$ O $_2$. Вычислено, %: C 62.13; H 8.42; N 16.72.

3-Циано-4-этил-2,5,6,7-тетрагидропириндин-2(1H)-он (8). Смесь 0.73 мл (10 ммоль) пропаналя **1**, 0.84 г (10 ммоль) цианоацетамида **2** и 1.53 г (10 ммоль) 1-морфолиноциклопентена (**7**) в 15 мл этанола при 20 °С перемешивают 1 ч и оставляют на 1 сут. Выпавший осадок отделяют, промывают этанолом и гексаном. Получают соединение **8** в виде бесцветных пластинок, флуоресцирующих синим цветом при УФ облучении. Выход 1.39 г (74%), т. пл. 185–187 °С (из EtOH). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 2214 (C \equiv N), 1644 (CONH).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, т, $J = 7.62$, CH $_3$); 2.10 (2H, м, CH $_2$); 2.59 (2H, т, $J = 7.78$, CH $_2$); 2.71 (2H, т, $J = 7.62$, CH $_2$); 2.79 (2H, т, $J = 7.88$, CH $_2$ CH $_3$); 12.47 (1H, уш. с,

НН). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 188 $[M]^+$ (100), 187 (90), 159 (36), 77 (10). Найдено, %: С 70.04; Н 6.52; N 15.03. $C_{11}H_{12}N_2O$. Вычислено, %: С 70.19; Н 6.43; N 14.88.

5,6-Гексаметилен-3-циано-4-этилпиридин-2(1H)-тион (13). Смесь 0.73 мл (10 ммоль) пропаналя **1**, 1.00 г (10 ммоль) цианогиоацетамида **10** и 1.95 г (10 ммоль) 1-морфолиноциклооктена (**11**) в 15 мл этанола при 20 °С перемешивают 1 ч и оставляют на 1 сут. Выпавший осадок отделяют, промывают этанолом и гексаном. Получают соединение **13** в виде ярко-желтых кристаллов. Выход 1.85 г (75%), т. пл. 234 °С (из EtOH, при 150 °С происходит сублимация). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2224 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $J = 7.60$, CH_3); 1.36–1.61 (6H, м, $(CH_2)_3$); 2.43–2.98 (8H, м, $(CH_2)_4$); 13.77 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 $[M]^+$ (100), 245 (9), 230 (27), 217 (50), 203 (46), 178 (14), 91 (15), 77 (13), 41 (25). Найдено, %: С 68.12; Н 7.20; N 11.42. $C_{14}H_{18}N_2S$. Вычислено, %: С 68.25; Н 7.36; N 11.37.

2-Бензилоксикарбонилметилтио-5,6-гексаметилен-3-циано-4-этилпиридин (14). К раствору 2.46 г (10 ммоль) пиридинтиона **13** в 10 мл ДМФА при перемешивании последовательно прибавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и 1.85 г (10 ммоль) бензилового эфира монохлоруксусной кислоты и перемешивают 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляют 15 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок. Промывают водой, этанолом и гексаном. Получают соединение **14** в виде желтых кристаллов с выходом 2.96 г (72%), т. пл. 97–98 °С (из EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 ($C\equiv N$), 1694 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.12$, CH_3); 1.33 (4H, м, $(CH_2)_2$); 1.64 (4H, м, $(CH_2)_2$); 2.81 (6H, м, $(CH_2)_3$); 4.03 (2H, с, SCH_2); 5.09 (2H, с, OCH_2); 7.28 (5H, м, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 $[M]^+$ (18), 259 (100), 246 (11), 91 (58), 77 (4), 65 (10). Найдено, %: С 69.84; Н 6.72; N 6.95. $C_{23}H_{26}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 70.02; Н 6.64; N 7.10.

3-Амино-2-бензилоксикарбонил-5,6-гексаметилен-4-этилтиено[2,3-*b*]пиридин (15). К раствору 3.94 г (10 ммоль) соединения **14** в 10 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН и перемешивают 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляют 10 мл этанола и отфильтровывают образовавшийся осадок. Промывают этанолом и гексаном. Получают соединение **15** в виде матовых пластинок с выходом 3.51 г (89%), т. пл. 184–185 °С (из EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240, 3318, 3492 (NH_2), 1718 ($C=O$), 1646 (δNH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.11$, CH_3); 1.50 (4H, м, $(CH_2)_2$); 1.73 (4H, м, $(CH_2)_2$); 2.97 (6H, м, $(CH_2)_3$); 5.30 (2H, с, OCH_2); 6.76 (2H, уш. с, NH_2); 7.35 (5H, м, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 $[M]^+$ (70), 285 (33), 260 (12), 91 $[PhCH_2]^+$ (100), 77 (3), 65 (9). Найдено, %: С 70.14; Н 6.51; N 7.19. $C_{23}H_{26}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 70.02; Н 6.64; N 7.10.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик, *Основы органической химии лекарственных веществ*, Химия, Москва, 2001.
2. В. Д. Дяченко, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1998.
3. J. S. Wai, T. M. Williams, D. L. Bamberger, T. E. Fisher, J. M. Hoffman, R. J. Hudcosky, S. C. Mactough, C. S. Rooney, W. S. Saari, *J. Med. Chem.*, **36**, 249 (1993); *Chem. Abstr.*, **118**, 124358 (1993).
4. M. A. Wallace, D. C. Dean, R. L. Ellsworth, D. C. Melitto, *J. Labell. Compounds Radiopharm.*, **38**, 155 (1996); *РЖХим.*, 130123 (1996).
5. W. S. Saari, J. M. Hoffman, J. S. Wai, T. E. Fisher, C. S. Rooney, A. M. Smith, C. M. Thomas, M. E. Goldman, J. A. O'Brien, J. H. Nunberg, J. C. Quintero, W. A. Schleit, E. A. Emini, A. M. Stern, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.*, **34**, 2922 (1991).
6. I. N. Houppis, A. Molina, J. Lynch, R. A. Reamer, R. P. Volante, P. J. Reider, *J. Org. Chem.*, **58**, 3176 (1993).
7. Л. А. Родиновская, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1994.
8. В. Д. Дяченко, В. Н. Нестеров, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 196 (1997).
9. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 1094 (1996).
10. Н. С. Зефилов, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111 (1980).
11. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta Crystallogr.*, **B32**, 3216 (1976).
12. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **B37**, 1363 (1981).

13. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS*. Issue 10, Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford, 1996.
14. A. C. T. North, D. C. Phillips, F. Scott, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr.*, **A24**, 351 (1968).
15. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).

*Луганский национальный педагогический
университет им. Тараса Шевченко,
Луганск 91011, Украина
e-mail: dvd lug@online.lg.ua*

Поступило в редакцию 12.03.2003

^a*Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094*
