

С. Г. Кривоколыско, Э. Б. Русанов^а, В. П. Литвинов^б

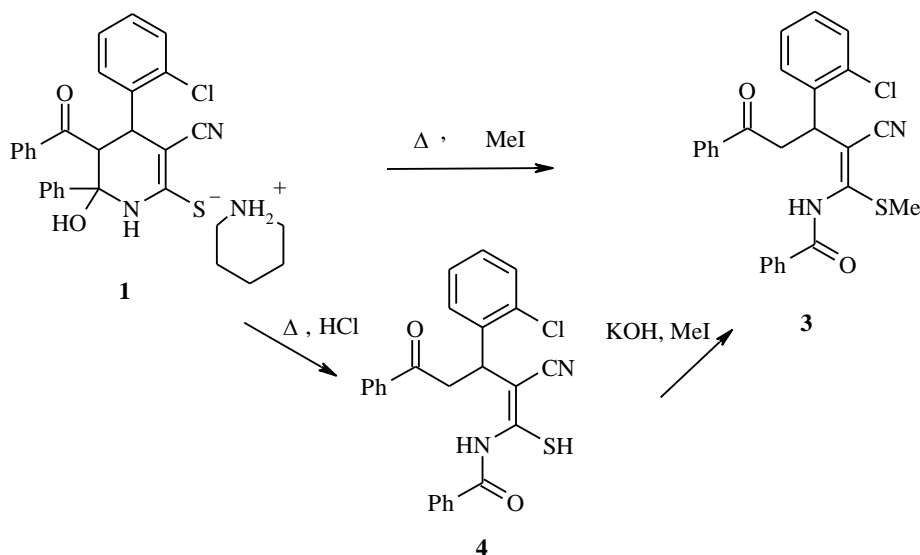
**СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА
И СТРУКТУРА 4-БЕНЗОИЛ-1-БЕНЗОИЛАМИНО-1-МЕТИЛТИО-
3-(2-ХЛОРФЕНИЛ)-2-ЦИАНОБУТ-1-ЕНА**

На основе взаимодействия 6-гидрокси-5-бензоил-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов N-метилморфолина и пиперидиния с метилиодидом разработаны стереоселективные методы синтеза 4-бензоил-1-бензоиламино-1-метилтио-3-(2-хлорфенил)-2-цианобут-1-ена. Структура последнего установлена рентгеноструктурным методом.

Ключевые слова: бут-1-ен, тетрагидропиридин-2-тиолаты, метилирование, рентгеноструктурный метод.

Ранее было показано, что конденсация 2-хлорбензальдегида с цианотиоацетамидом и дибензоилметаном в присутствии N-метилморфолина или пиперидина протекает с образованием замещенных тетрагидропиридин-2-тиолатов **1**, **2** [1]. При этом установлено, что соединение **1** в условиях реакции превращается в 4-бензоил-1-бензоиламино-3-(2-хлорфенил)-2-цианобут-1-ен-1-тиолат пиперидиния, при метилировании которого получен соответствующий 1-метилтиобут-1-ен **3** в виде смеси двух конформационных изомеров.

При кипячении соли **1** с метилиодидом нами получено соединение **3** в виде индивидуального конформера табл. 1 и рис. 1.



Геометрические параметры молекулы **3** весьма близки по значению к соответствующим параметрам, найденным ранее для S-этилированного изоструктурного гомолога молекулы **3** [1]. Так, разница между длинами

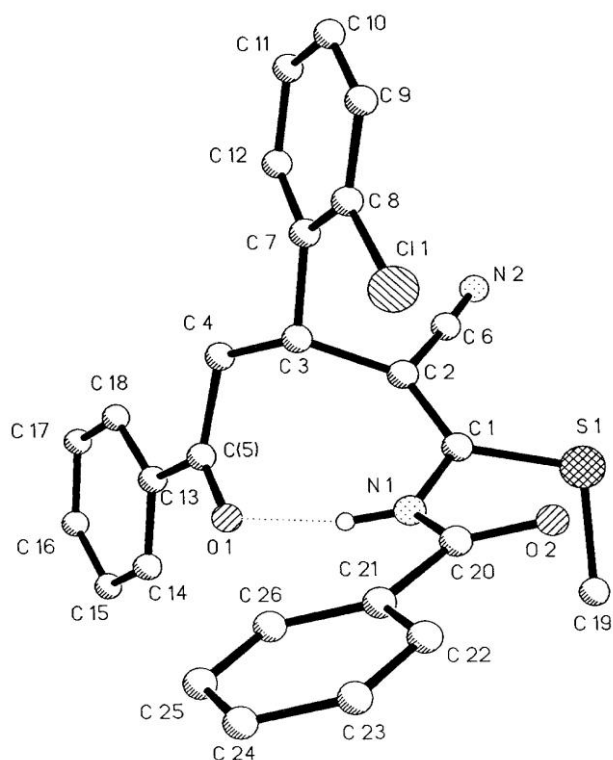


Рис. 1. Общий вид молекулы **3** с нумерацией атомов. Для упрощения атомы Н (за исключением Н_(1N), участвующего в образовании внутримолекулярной водородной связи) не показаны

Таблица 1

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

| Связь | <i>d</i> , Å | Угол | ω , град. |
|------------|--------------|------------------|------------------|
| S(1)–C(1) | 1.764(3) | C(1)–S(1)–C(19) | 103.8(2) |
| S(1)–C(19) | 1.772(4) | C(20)–N(1)–C(1) | 125.0(3) |
| O(1)–C(5) | 1.221(3) | C(20)–N(1)–H(1N) | 119(2) |
| O(2)–C(20) | 1.221(4) | C(1)–N(1)–H(1N) | 115(2) |
| N(1)–C(20) | 1.372(4) | C(2)–C(1)–N(1) | 119.6(3) |
| N(1)–C(1) | 1.404(4) | C(2)–C(1)–S(1) | 119.7(2) |
| N(1)–H(1N) | 0.84(3) | N(1)–C(1)–S(1) | 120.7(3) |
| C(1)–C(2) | 1.345(4) | C(1)–C(2)–C(6) | 118.0(3) |
| C(2)–C(6) | 1.437(4) | C(1)–C(2)–C(3) | 126.2(3) |
| C(2)–C(3) | 1.537(4) | C(6)–C(2)–C(3) | 115.8(3) |
| C(3)–C(7) | 1.531(4) | C(7)–C(3)–C(4) | 112.9(3) |
| C(3)–C(4) | 1.536(4) | C(7)–C(3)–C(2) | 109.1(2) |
| C(4)–C(5) | 1.511(4) | C(4)–C(3)–C(2) | 111.5(2) |
| C(5)–C(13) | 1.495(4) | C(5)–C(4)–C(3) | 113.0(3) |
| | | O(1)–C(5)–C(13) | 120.7(3) |
| | | O(1)–C(5)–C(4) | 121.0(3) |
| | | C(13)–C(5)–C(4) | 118.4(3) |
| | | O(2)–C(20)–N(1) | 121.3(4) |
| | | O(2)–C(20)–C(21) | 122.7(3) |
| | | N(1)–C(20)–C(21) | 116.0(3) |

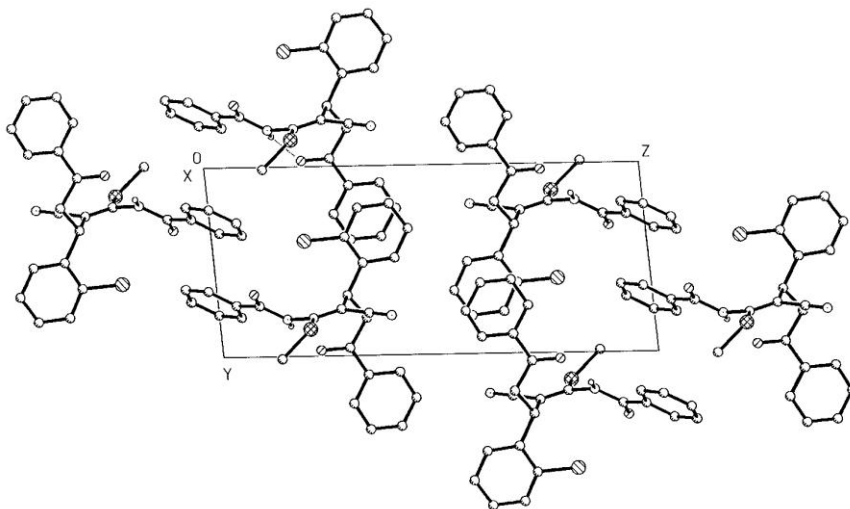
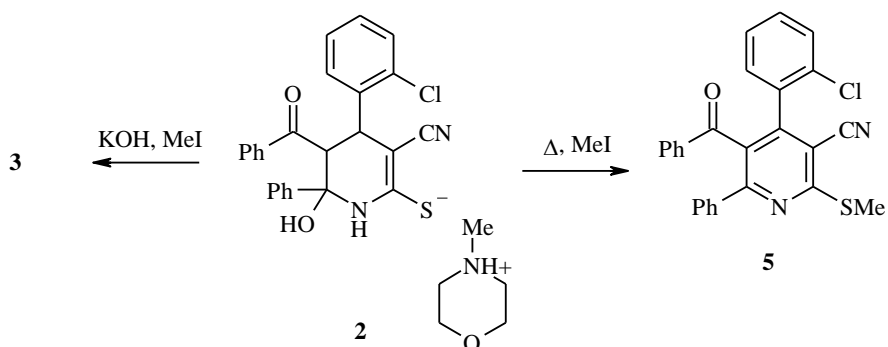


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **3** (проекция *ac*)

эквивалентных связей в этих молекулах составляет лишь 0.1–7.0 σ (средн. 2.4 σ), а между эквивалентными валентными углами – 0.1–5.0 σ (средн. 1.6 σ). Обе молекулы имеют практически одинаковую конформацию: соответствующие торсионные углы совпадают в пределах 8.5°. В молекуле **3** внутримолекулярная водородная связь $O_{(1)}\cdots H_{(1)}-N_{(1)}$ замыкает восьмичленный цикл $O_{(1)}H_{(1)}N_{(1)}C_{(1-5)}$. Геометрические параметры этой связи ($O_{(1)}\cdots N_{(1)}$ 2.860(4), $O_{(1)}\cdots H_{(1N)}$ 2.11(3), $N_{(1)}-H_{(1N)}$ 0.84(3) Å, угол $O_{(1)}H_{(1N)}N_{(1)}$ 148(2)°) соответствуют связи Н средней прочности, а расстояние $O_{(1)}\cdots N_{(1)}$ близко к среднестатистическому для связей $N-H\cdots O$ значению 2.89 Å [2, 3]. Сокращенных межмолекулярных контактов в кристалле соединения **3** нет. Кристаллическая упаковка его показана на рис. 2.



При кипячении энтиолата **1** в этаноле и последующем подкислении образовавшегося раствора соляной кислотой получен тиол **4** в виде одного диастереомера. Его алкилирование метилиодидом протекает региоселек-

тивно, при этом образуется указанный конформер соединения **3**. Последний получен также при взаимодействии соли **2** с метилиодидом в присутствии КОН по известной методике [1].

Следует отметить, что при метилировании тиолата **2** в кипящем этаноле раскрытия тетрагидропиридинового кольца не наблюдается, а в результате дегидратации и дегидрирования образуется соответствующий замещенный пиридин **5**.

Т а б л и ц а 2

Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры $U_{\text{экв}}$ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структуре **3**

| Атом | <i>x</i> | <i>y</i> | <i>z</i> | $U_{\text{экв}}$ |
|-------------------|----------|-----------|----------|------------------|
| Cl ₍₁₎ | 3117(2) | -6068(1) | 2142(1) | 98(1) |
| S ₍₁₎ | 6111(1) | -1419(1) | 2080(1) | 77(1) |
| O ₍₁₎ | -53(3) | -305(3) | 2274(1) | 67(1) |
| O ₍₂₎ | 4974(4) | -3278(4) | 844(2) | 110(1) |
| N ₍₁₎ | 2946(4) | -1943(4) | 1566(2) | 58(1) |
| N ₍₂₎ | 5082(4) | -2088(3) | 3955(2) | 72(1) |
| C ₍₁₎ | 3991(4) | -1992(4) | 2172(2) | 53(1) |
| C ₍₂₎ | 3356(4) | -2446(4) | 2832(2) | 48(1) |
| C ₍₃₎ | 1644(4) | -3179(4) | 2999(2) | 49(1) |
| C ₍₄₎ | 299(4) | -1991(4) | 3390(2) | 54(1) |
| C ₍₅₎ | -318(4) | -413(4) | 2927(2) | 51(1) |
| C ₍₆₎ | 4349(4) | -2236(4) | 3448(2) | 51(1) |
| C ₍₇₎ | 2056(4) | -4877(4) | 3422(2) | 50(1) |
| C ₍₈₎ | 2745(4) | -6257(4) | 3071(2) | 60(1) |
| C ₍₉₎ | 3201(5) | -7788(4) | 3435(2) | 73(1) |
| C ₍₁₀₎ | 2960(5) | -7990(4) | 4169(2) | 76(1) |
| C ₍₁₁₎ | 2278(5) | -6658(5) | 4535(2) | 71(1) |
| C ₍₁₂₎ | 1834(4) | -5129(4) | 4161(2) | 61(1) |
| C ₍₁₃₎ | -1261(4) | 1015(4) | 3288(2) | 52(1) |
| C ₍₁₄₎ | -1627(5) | 2520(4) | 2884(2) | 71(1) |
| C ₍₁₅₎ | -2471(5) | 3881(5) | 3205(3) | 83(1) |
| C ₍₁₆₎ | -2953(5) | 3730(5) | 3914(3) | 80(1) |
| C ₍₁₇₎ | -2623(5) | 2250(5) | 4318(2) | 77(1) |
| C ₍₁₈₎ | -1767(4) | 891(4) | 4005(2) | 64(1) |
| C ₍₁₉₎ | 5943(6) | 136(5) | 1345(2) | 93(1) |
| C ₍₂₀₎ | 3459(5) | -2675(5) | 945(2) | 71(1) |
| C ₍₂₁₎ | 2054(5) | -2706(4) | 414(2) | 66(1) |
| C ₍₂₂₎ | 2530(6) | -3472(5) | -197(2) | 89(1) |
| C ₍₂₃₎ | 1317(9) | -3591(7) | -704(2) | 112(2) |
| C ₍₂₄₎ | -378(9) | -2934(7) | -610(3) | 122(2) |
| C ₍₂₅₎ | -889(7) | -2217(8) | -7(3) | 146(2) |
| C ₍₂₆₎ | 321(6) | -2078(7) | 503(3) | 118(2) |
| H _(1N) | 1879(46) | -1601(42) | 1636(18) | 70(12) |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker AM300 (300 МГц) в DMSO-d_6 (внутренний стандарт TMS), ИК спектры – на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Элементный анализ проводили на приборе Perkin-Elmer C, H, N-analyser. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, в системе ацетон–гексан, 3 : 5. Температуры плавления определяли на столике Кофлера.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **3** проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\lambda\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, отношение скоростей сканирования $\omega/2\theta$ 1.2, θ_{max} 24° , сегмент сферы $0 \leq h \leq 8$, $-9 \leq k \leq 9$, $-21 \leq l \leq 21$). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации кристалла соединения **3** с линейными размерами $0.24 \times 0.27 \times 0.44$ мм было использовано 22 рефлекса с $12 < \theta < 13^\circ$. Всего было собрано 3947 отражений, из которых 3589 являются независимыми (R -фактор усреднения 0.022). Кристаллы соединения **3** триклинные, $a = 7.726(1)$, $b = 8.199(2)$, $c = 18.598(4)$ Å, $\alpha = 84.51(2)$, $\beta = 88.05(1)$, $\gamma = 82.02^\circ$, $V = 1161.1(5)$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1.32$ г/см³, $\mu = 0.280$ мм⁻¹, $F(000)$ 480, пространственная группа $P1$ (№ 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS и SHELXL93 [4, 5]. В уточнении использовано 2273 отражения с $I > 2\sigma(I)$ (293 уточняемых параметра, число отражений на параметр 7.76, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0483P)^2 + 0.3121P]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, отношение максимального/среднего сдвига к погрешности в последнем цикле 0.004/0.000). Была включена поправка на аномальное рассеяние, поправки на поглощение не вводились. Все атомы водорода выявлены объективно из разностного синтеза электронной плотности, однако все они (за исключением атома $\text{H}_{(1N)}$, уточненного изотропно) были включены в расчет с фиксированными тепловыми и позиционными параметрами. Окончательные значения факторов расходимости $R1(F) = 0.0511$ и $R_w(F^2) = 0.1059$, GOF = 1.013. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.18 и -0.20 е/Å³. Координаты атомов приведены в табл. 2.

4-Бензил-1-бензоламино-1-метилтио-3-(2-хлорфенил)-2-цианобут-1-ен (3). А. Смесь 2.66 г (5 ммоль) соли **1** и 0.31 мл (5 ммоль) метилиодида в 15 мл 80% этанола кипятят 30 мин. Через 12 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном, высушивают. Выход соединения **3** 1.27 г (55%).

Б. К суспензии 2.24 г (5 ммоль) тиола **4** в 15 мл этанола при перемешивании добавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН, а через 5 мин – 0.31 мл (5 ммоль) метилиодида. Через 5 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном, высушивают. Выход соединения **3** 1.43 г (62%).

В. Соединение **3** получают по методике работы [1], используя соответственно 2.74 г (5 ммоль) соли **2**, 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН и 0.31 мл (5 ммоль) метилиодида, с выходом 2.03 г (88%).

Т. пл. $153\text{--}155^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3289 (NH); 2207 (CN); 1687, 1710 (2CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.31 (3H, с, SMe); 3.81 (2H, м, C₍₄₎H₂); 4.84 (1H, д. д., $^3J = 5.2$, $^3J = 8.8$, C₍₃₎H); 7.23–7.68 и 7.90–8.07 (14H, оба м, H аром.); 10.35 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 67.91; H 4.43; N 6.21. C₂₆H₂₁ClN₂O₂S. Вычислено, %: C 67.74; H 4.59; N 6.08.

4-Бензил-1-бензоламино-3-(2-хлорфенил)-2-цианобут-1-ен-1-тиол (4). Раствор 2.66 г (5 ммоль) соли **1** в 15 мл этанола кипятят 30 мин и после охлаждения разбавляют 10% соляной кислотой. Через 12 ч образовавшийся осадок тиола **4** отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 1.18 г (53%). Т. пл. $249\text{--}251^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3480 (NH); 2190 (CN); 1650 (2CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.23–2.41 (2H, м, C₍₄₎H₂); 4.82 (1H, д. д., $^3J = 4.6$, $^3J = 7.8$, C₍₃₎H); 7.15–7.66 и 8.16 (14H, оба м, H аром.); 12.36 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 67.33; H 4.25; N 6.42. C₂₅H₁₉ClN₂O₂S. Вычислено, %: C 67.18; H 4.28; N 6.27.

5-Бензил-2-метилтио-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-цианопиридин (5). Смесь 2.74 г (5 ммоль) соли **2** и 0.31 мл (5 ммоль) метилиодида в 15 мл 80% этанола кипятят 1 ч. Через 12 ч образовавшийся осадок цианопиридина **5** отфильтровывают, промывают этанолом и

гексаном. Выход 1.48 г (67%). Т. пл. 213–215 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN); 1667 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.76 (3H, с, SMe); 7.33–7.57 (14H, м, H аром.). Найдено, %: C 71.03; H 3.81; N 6.54. $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 70.82; H 3.89; N 6.35.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99–03–32965).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *XTC*, 790 (2001).
2. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **B 37**, 1363 (1981).
3. V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli, *Acta Crystallogr.*, **B 51**, 1004 (1995).
4. G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*. Program for the Solution of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
5. G. M. Sheldrick, *SHELXL-93*. Program for the Refinement of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1993.

*Восточно-украинский государственный университет, Луганск 91034, Украина
e-mail: ksg@lep.lg.ua*

Поступило в редакцию 08.02.2000

*^aИнститут органической химии НАН Украины, Киев-94, 02094
e-mail: ioch.kiev@ukrpack.net*

*^bИнститут органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913, Россия
e-mail: vpl@casr.ioc.ac.ru*