

УДК 547.825; 547:78

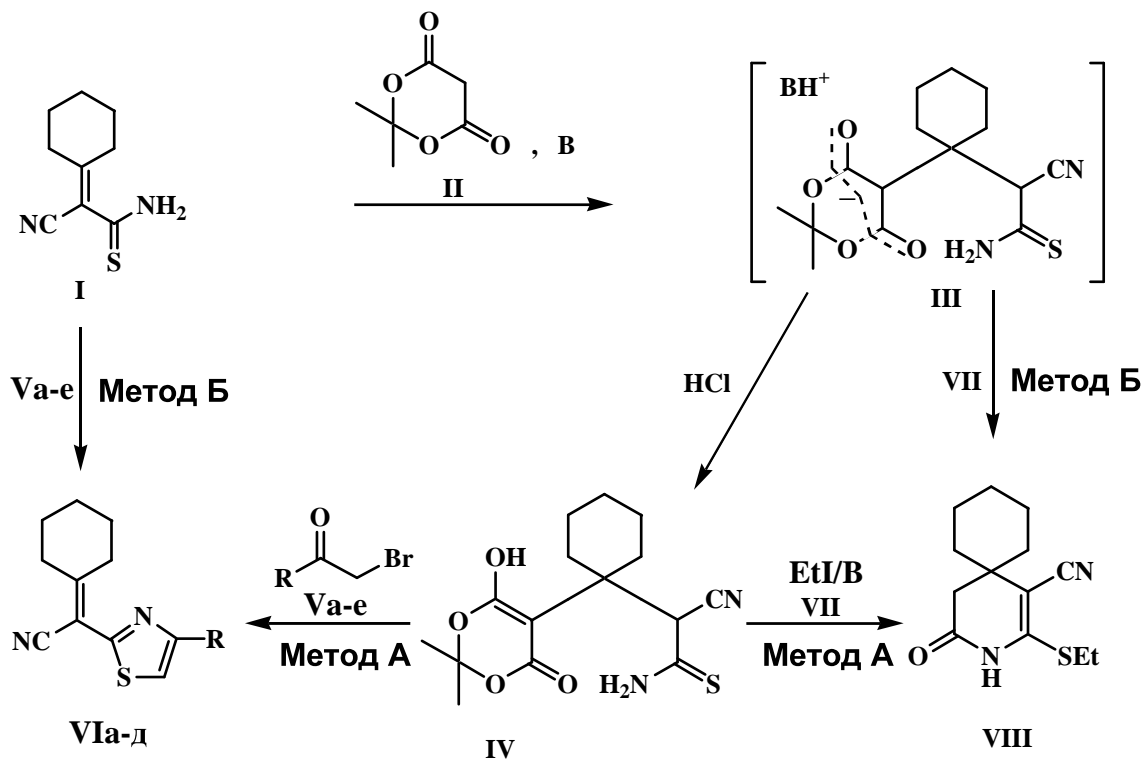
**СИНТЕЗ НОВОГО АДДУКТА МИХАЭЛЯ И ЕГО ТРАНСФОРМАЦИЯ В ЗАМЕЩЕННЫЕ ТИАЗОЛЫ И 5-ЦИАНО-6-ЭТИЛТИО-3,4-ДИГИДРО-4-(СПИРОЦИКЛОГЕКСАН)ПИРИДИН 2(1Н)-ОН**

© 2002 А.Д.Дяченко, С.М.Десенко, В.Д.Дяченко

Взаимодействием циклогексилденцианотиоацетамида с кислотой Мельдрума получен аддукт Михаэля – 2-циано-2-[1-(6-гидрокси-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-5-ил)циклогексил]тиоацетамид, на основе которого синтезированы замещенные тиазолы и 5-циано-6-этилтио-3,4-дигидро-4-(спироциклогексан)пиридин-2(1Н)-он.

Для синтеза спиروزамещенных пиридинхалькогенонов недавно нашла применение реакция Михаэля [1-3]. При ее протекании образуются аддукты, которые не всегда удается выделить [4]. В то же время, выделение их позволяет расширить границы применения указанной выше реакции. Так, варьируя ее условия, из стабильных аддуктов присоединения по Михаэлю можно получать различные классы органических соединений [5].

Продолжая исследования по созданию новых спиروزамещенных гетероциклических систем [6], обладающих биологической активностью [7], мы исследовали взаимодействие циклогексилденцианотиоацетамида I с изопропилиденмалонатом (кислотой Мельдрума) II.



B = N-метилморфолин. V, VI: а R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, б 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, в 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, г Ph, д 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Выдерживание растворов в абсолютном этаноле в присутствии N-метилморфолина с последующей обработкой реакционной смеси разбавленной соляной кислотой привело к выделению в свободном виде соответствующего продукта присоединения по Михаэлю – 2-циано-2-[1-(6-гидрокси-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-5-ил)циклогексил]тиоацетамида IV. Отметим, что ранее аддукты Михаэля были выделены в виде аммониевых солей типа III в результате взаимодействия кислоты Мельдрума с арилметилденцианотиоацетамидами [8] и при конденсации кислоты Мельдрума с алифатическими альдегидами и циано-

нотиоацетамидом [9], превращенные далее кипячением в этаноле в 4-алкил[9]- и 4-арилзамещенные тетрагидропиридин-2-тиолаты N-метилморфолина [10]. Осуществить циклизацию аддукта IV в соответствующий тетрагидропиридинтиолат не удастся вследствие протекания побочных реакций, приводящих к сложной смеси продуктов. В то же время, введение в реакцию с аддуктом IV  $\alpha$ -бромкетонов позволяет получить замещенные тиазолы VIа-д. Целенаправленный синтез спирозамещенного пиридона VIII осуществлен путем кипячения в абсолютном этаноле аддукта IV с этилиодидом VII и N-метилморфолином. Образование VIII, по-видимому, протекает через алкилирование по атому серы с дальнейшей внутримолекулярной циклоконденсацией.

Строение синтезированных соединений IV, VIа-д, VIII подтверждено данными ИК-ПМР- и масс-спектрологии (экспериментальная часть, табл. 1).

Таким образом, впервые осуществлен синтез циклогексиденазамещенного аддукта Михаэля и осуществлена его трансформация в спирозамещенный частично гидрированный пиридон и тиазолы.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР записаны на приборах Bruker WP-100 SY (100 МГц) – для соединений IV, VIб, в; Bruker DRX 500 (500.13 МГц) – для соединения VIII; Gemini-200 (199.975 МГц) – для соединений VIа, г и Bruker WM-250 (250.13 МГц) – для соединения VIд в ДМСО- $d_6$  (внутренний стандарт – Me<sub>4</sub>Si). ИК спектры зарегистрированы на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Масс-спектры сняты на спектрометре Kratos MS-890 (70 эВ). Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявитель – пары иода.

#### 2-Циано-2-[1-(6-гидрокси-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-5-ил)циклогексил]-тиоацетамид (IV)

Смесь 1.8 г (10 ммоль) циклогексанспироакрилонитрила I, 1.44 г (10 ммоль) кислоты Мельдрума II и 1.65 мл (15 ммоль) N-метилморфолина в 20 мл абс. этанола при 20°C перемешивают 4 ч и оставляют на сутки. Затем при перемешивании доводят pH реакционной смеси до 5 путем прибавления 10%-ного раствора HCl и оставляют на сутки. Образовавшиеся желтые кристаллы соединения IV отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном (табл. 1).

#### (4-Арилтиазол-2-ил)циклогексиденацетонитрилы (VI а-д)

Метод А. Раствор 1.62 г (5 ммоль) соединения IV и 5 ммоль  $\alpha$ -бромкетона V в 10 мл этанола кипятят в течение 1 ч и оставляют на сутки. Образовавшийся осадок соединения VI отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Метод Б. Раствор 0.9 г (5 ммоль) соединения I и 5 ммоль  $\alpha$ -бромкетона V в 10 мл DMF при 20°C перемешивают 15 мин. и оставляют на сутки. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают соединения V а-д, идентичные по температуре плавления и данным ТСХ синтезированным по методу А.

Масс-спектр соединения (VIб), m/z (I<sub>отн.</sub>(%)): 359 (31) [M]<sup>+</sup>, 358 (71), 331 (32), 212 (11), 134 (37), 89 (100).

Масс-спектр соединения (VIв), m/z (I<sub>отн.</sub>(%)): 310 (100) [M]<sup>+</sup>, 281 (42), 149 (38), 121 (36), 77 (22).

#### 5-Циано-6-этилтио-3,4-дигидро-4-(спироциклогексан)пиридин-2(1H)-он (VIII)

Метод А. Смесь 1.8 г (10 ммоль) циклогексанспироакрилонитрила I, 1.44 г (10 ммоль) кислоты Мельдрума II и 1.65 мл (15 ммоль) N-метилморфолина в 20 мл абс. этанола при 20°C перемешивают 4 ч и оставляют на сутки. Затем в реакционную смесь добавляют 0.8 мл (10 ммоль) EtI VII и кипятят 1 ч, после чего оставляют на сутки. Образовавшийся осадок соединения VIII отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Метод Б. Смесь 1.62 г (5 ммоль) соединения IV, 0.82 мл (7.5 ммоль) N-метилморфолина и 0.4 мл EtI VII в 15 мл абс. этанола кипятят 1 ч и оставляют. Через сутки образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Полу-

чают соединение VIII, идентичное по температуре плавления и данным ТСХ синтезированному по методу А.

Масс-спектр соединения (VIII), m/z (I<sub>отн.</sub>(%)): 250 (39) [M]<sup>+</sup>, 207 (52), 194 (100), 179 (28), 41 (17).

Таблица 1. Характеристики соединений IV, VI а-д, VIII

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °С; Выход, %; Метод А/ В	ИК спектр, ν <sub>C=N</sub> , ν <sub>C=O</sub> , ν <sub>OH</sub> , ν <sub>N-H</sub> , см <sup>-1</sup>	Спектр ПМР, δ, м.д, <sup>3</sup> J, Гц
IV*	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	132-134; 63	2248, 1704, 3390	1.12-1.95 м [16H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> и (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 4.80 с (1H, CHCN), 10.81 уш. с и 12.85 уш. с (по 1H, NH <sub>2</sub> )
VIa	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S	105-107; 93/69	2212	1.82-1.99 м [(6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 2.38 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.73 т (2H, CH <sub>2</sub> , 7.99), 3.05 т (2H, CH <sub>2</sub> , 6.0), 7.19 д и 7.78 д (по 2H, Ar, 8.0); 7.90 с (1H, C <sup>5</sup> H тиазола)
VIб	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> S	100-101; 72/64	2210	1.55-1.90 м [6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 2.70 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.96 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.65 д и 7.91 д (по 2H, Ar, 8.0), 8.33 с (1H, C <sup>5</sup> H тиазола)
VIв	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS	79-80; 87/70	2210	1.60-1.88 м [6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 2.55 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.70 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.80 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.01 д и 7.88 д (по 2H, Ar, 8.5), 7.62 с (1H, C <sup>5</sup> H тиазола)
VIг	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S	67; 61/54	2210	1.75-1.98 м [6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 2.73 т (2H, CH <sub>2</sub> , 8.0), 3.05 т (2H, CH <sub>2</sub> , 5.99), 7.35 м (3H, Ph), 7.93 д (2H, Ph, 6.0), 8.07 с (1H, C <sup>5</sup> H тиазола)
VIд	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	158-160; 88/63	2208	1.60-1.90 м [6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 2.72 т (2H, CH <sub>2</sub> , 7.5), 2.99 т (2H, CH <sub>2</sub> , 6.2), 8.22 д и 8.31 д (по 2H, Ar, 10.0), 8.59 с (1H, C <sup>5</sup> H тиазола)
VIII	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS	155-156; 64/73	2200, 1665, 3160	1.11-1.22 м (5H, CH <sub>3</sub> и CH <sub>2</sub> ), 1.39-1.58 м [8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ], 2.58 с (2H, C <sup>3</sup> H <sub>2</sub> ), 3.00 к (2H, SCH <sub>2</sub> , 7.5), 10.41 уш. с (1H, NH)

\*Сигнал протона OH-группы не проявляется, по-видимому, вследствие дейтерообмена

#### Литература

1. Abdel-Latif F.F. Pharmazie. 1990. No.4. S.283-284.
2. Дяченко В.Д., Митрошин А.Е., Литвинов В.П. Химия гетероцикл. соед. 1996. №9. С.1235-1242.
3. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Литвинов В.П. Химия гетероцикл. соед. 2000. №4. С.554-555.
4. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П. Усп. химии. 1998. №5. С.442-472.
5. Rappoport Z., Ladkani D. J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1. 1974. No.22. P.2595-2601
6. Дяченко В.Д., Литвинов В.П. ДАН (Россия). 1997. Т.355. №1. С.62-65.
7. Кузнецов В.В. Хим.- фарм. журн. 1991. №7. С.61-75.
8. Гончаренко М.П., Шаранин Ю.А., Туров А.В. Журн. орган. химии. 1993. Вып.8. С.1610-1618.
9. Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. Изв. РАН. Сер. хим. 1997. №11. С.2016-2019.

10.Нестеров В.Н., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Доценко В.В., Литвинов В.П. Изв. РАН. Сер. хим. 1997. №5. С.1029-1034.

*Поступила в редакцию 4 октября 2002 г.*

Kharkov University Bulletin. 2002. №549. Chemical Series. Issue 8(31). A.D.Dyachenko, S.M.Desenko, V. D.Dyachenko. Synthesis of a new Michael adduct and its transformation in the substituted thiazoles and 5-cyano-6-ethylthio-3,4-dihydro-4-(spirocyclohexane)pyridine-2(1H)-one.

Through the interaction of cyclohexylidenecyanothioacetamide with Meldrum acid a Michael adduct, 4-hydroxy-2,2-dimethyl-6-oxo-5-(2-thiocarbamoyl-1,1-pentamethylene-2-cyanoethyl)-1,3-dioxo-4-cyclohexene, is obtained. On its basis substituted thiazoles and 5-cyano-6-ethylthio-3,4-dihydro-4-(spirocyclohexane)pyridine-2(1H)-one are synthesized.