

Джумаева Т.И., Родиновская Л.А., Шестопапов А.М.,  
Джумаев И.А.

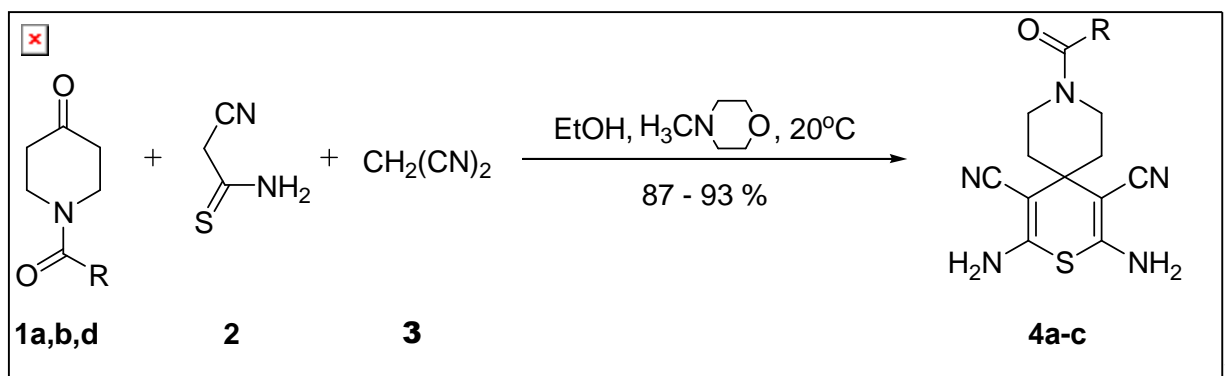
\*Институт Органической Химии им. Н.Д.Зелинского, г. Москва, Россия

\*\*Институт Химии и Химической Технологии Национальной Академии Наук, г. Бишкек,  
Кыргызстан

## СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНО-4Н-ТИОПИРАНОВ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ С 1-КАРБОНИЛПИПЕРИДИНОМ И СПИРО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОМ

Взаимодействие N-замещенных пиперидин-4-она с малонитрилом и цианотиоацетамидом привело к образованию 2,6-диамино-3,5-дициано-спиропиперидин - 4H – тиопиранов, реакция с N-алкилпиперидин-4-оном протекает с образованием 6-амино-спиропиперидин - 4H-пиридин – 2 – тиолатам.

Интенсивное изучение реакций N-замещённых пиперидин-4-онов с малонитрилом и цианотиоацетамидом в значительной мере связано с поиском совершенных и удобных методов синтеза важных спиросочлененных пиперидин-4-онов. Это связано с практической целью, так как известно, что среди производных пиперидина много биологически активных веществ (противоопухолевые препараты; обезболивающие вещества, воздействующие на ЦНС, антидепрессанты, транквилизаторы и др.) [4]. Оказалось, что взаимодействие N-ацилпиперид-4-она **1**, с цианотиоацетамидом и малонитрилом в стандартных условиях в этиловом спирте при 20°C в присутствии N-метилморфолина в качестве катализатора протекает высокорегеоселективно с образованием 2,6-диамино-3,5-дициано-спиропиперидин - 4H - тиопиранов **4** (схема 1).



R = EtO (a), *t*-BuO (b), Me (d); **4** R = Me (a), EtO (b), *t*-BuO (c).

Схема 1.

### Трехкомпонентная реакция N-алкилпиперидин-4-онов, цианотиоацетамида и малонитрила. Синтез замещенных спиро-бипиридинов.

Использование в этой реакции N-алкилпиперидин-4-онов неожиданно привело к изменению региоселективности. Так, взаимодействие N-алкилпиперидин-4-онов с цианотиоацетамидом и малонитрилом в этаноле при 20°C без добавления N-метилморфолина (т.к. N-алкилпиперидон-4 является основанием и выполняет роль катализатора). Реакция протекает с образованием 6-амино-спиро-пиперидин - 4H-пиридин – 2 - тиолатов **6** (схема 2). В пользу того, что N-алкилпиперидин-4-он выполняет роль катализатора, в определенной степени свидетельствует образование бетаинов **6** в этой реакции. Соединения **6** получили с высоким выходом-75-92%. Данные соединения представляют собой бесцветные кристаллические порошки, устойчивые на воздухе, хорошо растворимые в ДМСО, ДМФА и плохо растворимые в хлороформе, в ацетоне и др. органических растворителях.

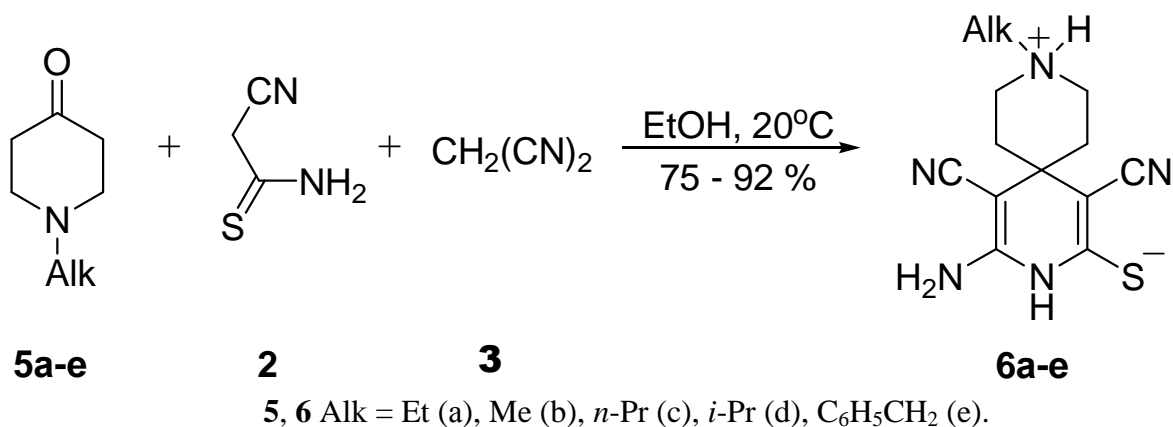
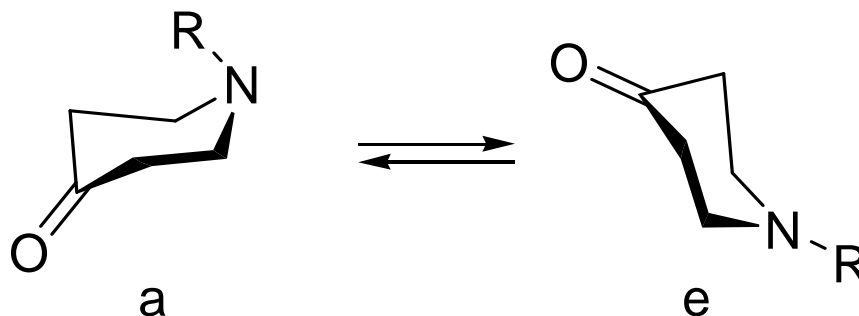


Схема 2.

Учитывая вышесказанное, можно предложить, что такая разница в реакционной способности *N*-замещенных пиперидин-4-онов **1** и **5** обусловлена относительной конформационной устойчивостью этих соединений и соответствующих интермедиатов.

Конформационные переходы в ряду *N*-замещенных пиперидин-4-онов (*a*↔*e*), приводящие к изменению аксиальной или экваториальной ориентации заместителя у атома азота, зависят от природы заместителя, растворителя, температуры и др. (схема 3). Известно, что *N*-алкилпиперидин-4-оны предпочтительно находятся в конформации кресла и могут претерпевать конформационные переходы с инверсией связей у атома азота и аксиально-экваториальной переориентацией заместителей.



R = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr.

Схема 3.

Полный конформационный переход (*a*→*e*) предполагает инверсию по всем связям гетероцикла. Однако *p*- $\pi$ -сопряжение *N*-C(O)-R фрагмента в *N*-ацетил- и *N*-алкоксикарбонилпиперидин-4-онах **1** препятствует инверсии связей у атома азота и более дальних связей в гетероцикле, что, в свою очередь, препятствует конформационным переходам (*a*↔*e*) и приводит к уплощению пиперидинового цикла. Кроме того, сольватация полярными растворителями благоприятствует переходу полярных групп (таких как *N*-C(O)R) в экваториальное положение. Все эти факторы приводят к тому, что группы -C(O)R и -COOR выполняют роль конформационного “якоря” подобно *t*-Bu группе в 4-*трет*-бутилциклогексаноне и препятствуют конформационным переходам *a*↔*e*.

Такие конформационные различия соединений **1** и **5**, вероятно, приводят к различной региоселективности реакций *N*-замещенных пиперидин-4-онов с цианотиоацетамидом и малонитрилом. Логично предположить, что реакции *N*-алкилпиперидин-4-онов **5** с цианотиоацетамидом и малонитрилом также протекают через образование тиопирана типа **4**, но конформационные переходы *N*-алкилпиперидинового цикла и его высокая основность приводят к рециклизации тиопиранового цикла **7** и последующему образованию спиропиперидинов **6** уже при 20°C, через интермедиаты **8**, **9** (схема 4).

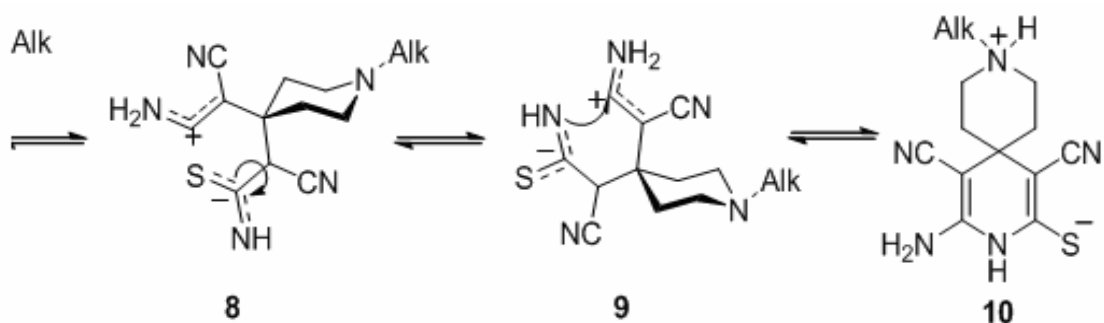


Схема 4.

В отличие от этого в тиопиранах **4** конформационные переходы маловероятны, что, возможно, служит причиной их инертности к реакции рециклизации в пиридин-2-тиолаты типа **6** даже при нагревании в этаноле или ДМФА.

Строение соединений **4**, **6** подтверждено данными элементного анализа, ИК-, и ЯМР- $^1\text{H}$  спектроскопии (табл. 1,2). Особенностью ИК спектров солей бетаинов **19** является наличие широкой полосы поглощения  $\nu$  NH-, NH<sub>2</sub>-групп с небольшой интенсивностью пиков (плечо) в области 3100 – 3400 см<sup>-1</sup>. Это свидетельствует о том, что в твердом состоянии эти соединения находятся в виде бетаинов или солей. Наличие широкой полосы поглощения NH-, NH<sub>2</sub>-групп в ИК спектрах характерно для известных солей [1-3] 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов и бетаинов 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-тиолатов. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений **4**, **6**, кроме сигналов протонов спиро-пиперидинового цикла, присутствуют сигналы протонов NH-, N<sup>+</sup>H- и NH<sub>2</sub>-групп (табл. 1,2). Сигнал N<sup>+</sup>H-группы в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах бетаинов **6** проявляется в области 9.1 – 9.4 м.д. в виде уширенного синглета (табл. 2). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений **4** этот сигнал отсутствует. При этом протон N<sup>+</sup>H-группы очень подвижен и подвергается быстрому дейтерообмену при добавлении к растворам соединений **6** «тяжелой воды» (D<sub>2</sub>O). Отметим, что протоны NH- и NH<sub>2</sub>- групп соединений **4** также подвергаются дейтерообмену, однако значительно медленнее.

Таким образом, впервые обнаружено изменение региоселективности трехкомпонентной реакции замещённых N-пиперидин-4-онов, цианотиоацетамида и малонитрила в зависимости от природы заместителя у атома азота пиперидона. N-алкилпиперидон-4 вступают в реакцию с образованием замещённых пиридин-2-тиолатов. N-ацилпиперидон-4 участвует в этой реакции с образованием тиопиранов.

*Таблица 1*

Характеристики замещенных спиро-пиперидинпиридинов 4 а-с, 6 а-е.							
Соединение <b>1</b>	R или Alk <b>2</b>	Выход, % <b>3</b>	Тпл., °С <b>4</b>	Найдено / Вычислено, %			Брутто-формула <b>8</b>
				С <b>5</b>	Н <b>6</b>	Н <b>7</b>	
<b>4a</b>	CH <sub>3</sub>	90	258–259	54.23 / 53.96	5.19 / 5.23	24.01 / 24.20	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS
<b>4b</b>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	93	247–248	52.33 / 52.65	5.44 / 5.37	21.77 / 21.93	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S
<b>4c</b>	O- <i>t</i> -Bu	87	235–236	55.43 / 55.31	5.88 / 6.09	20.44 / 20.16	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S
<b>6a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	90	289–291 (разл.)	56.84 / 56.70	6.51 / 6.22	25.19 / 25.43	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S
<b>6b</b>	CH <sub>3</sub>	92	298–300 (разл.)	55.10 / 55.15	5.84 / 5.79	26.73 / 26.80	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S
<b>6c</b>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	85	271–273 (разл.)	57.83 / 58.10	6.57 / 6.62	24.31 / 24.20	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S
<b>19d</b>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	83	263– 265	57.94 / 58.10	6.43 / 6.62	24.14 / 24.20	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S
<b>19e</b>	CH <sub>2</sub> C 6H <sub>5</sub>	75	283– 285 (разл.)	63.83 / 64.07	5.54 / 5.68	20.84 / 20.75	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S

Таблица 2

ИК- и ЯМР $^1\text{H}$ – спектральные характеристики замещённых спиро-пиперидинпиридинов 4 а – с, 6 а – е.		
Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., КССВ, $^3\text{J}$ , Гц.
1	2	3
4 а	1645 ( $\delta$ $\text{NH}_2$ ); 1667 (CO); 2195 (CN); 3112, 3284, 3376 ( $\text{NH}_2$ )	1.74 м (2H, $\text{C}^3\text{H}_2$ ); 1.85 м (2H, $\text{C}^5\text{H}_2$ ); 2.03 с (3H, $\text{CH}_3$ ); 3.08 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_2$ , $\text{C}^6\text{H}_2$ ); 6.92 с (4H, $(\text{NH}_2)_2$ ).
4b	1644 ( $\delta$ $\text{NH}_2$ ); 1685 (CO); 2198 (CN); 3126, 3276, 3385 ( $\text{NH}_2$ )	1.19 т (3H, $\text{CH}_3$ , $\text{J}=7.8$ ); 1.78 м (4H, $\text{C}^3\text{H}_2$ , $\text{C}^5\text{H}_2$ ); 3.54 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_2$ , $\text{C}^6\text{H}_2$ ); 4.08 кв (2H, $\text{CH}_2\text{O}$ , $\text{J}=7.8$ ); 6.83 с (4H, $(\text{NH}_2)_2$ ).
4 с	1640 ( $\delta$ $\text{NH}_2$ ); 1678 (CO); 2195 (CN); 3134, 3278, 3380 ( $\text{NH}_2$ )	1.42 с (9H, $t\text{-Bu}$ ); 1.78 м (4H, $\text{C}^3\text{H}_2$ , $\text{C}^5\text{H}_2$ ); 3.48 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_2$ , $\text{C}^6\text{H}_2$ ); 6.88 с (4H, $(\text{NH}_2)_2$ ).
6 а	1642 ( $\delta$ $\text{NH}_2$ ); 2192(CN); 3310, 3405 ( $\text{NH}_2, \text{NH}_2$ )	1.23 т (3H, $\text{CH}_3$ , $\text{J}=7.9$ ); 1.92 м (4H, $\text{C}^3\text{H}_2$ , $\text{C}^5\text{H}_2$ ); 3.08 кв (2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , $\text{J}=7.9$ ); 3.28 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_2$ , $\text{C}^6\text{H}_2$ ); 5.57 с (2H, $\text{NH}_2$ ); 8.26 с (1H, NH); 9.03 уш. с. (1H, $\text{N}^+\text{H}$ ).
6 b	1644 ( $\delta$ $\text{NH}_2$ ); 2190(CN); 3308, 3410 ( $\text{NH}_2, \text{NH}_2$ )	1.88 м (4H, $\text{C}^3\text{H}_2$ , $\text{C}^5\text{H}_2$ ); 2.75 с (3H, $\text{CH}_3$ ); 3.87 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_2$ , $\text{C}^6\text{H}_2$ ); 5.56 с (2H, $\text{NH}_2$ ); 8.24 с (1H, NH); 9.05 уш. с. (1H, $\text{N}^+\text{H}$ ).
6 с	1640 ( $\delta$ $\text{NH}_2$ ); 2185(CN); 3312, 3400 ( $\text{NH}_2, \text{NH}_2$ )	0.97 т (3H, $\text{CH}_3$ , $\text{J}=7.4$ ); 1.73 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.88 м (4H, $\text{C}^3\text{H}_2$ , $\text{C}^5\text{H}_2$ ); 3.02 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $\text{J}=7.4$ ); 3.47 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_2$ , $\text{C}^6\text{H}_2$ ); 5.52 с (2H, $\text{NH}_2$ ); 8.26 с (1H, NH); 9.15 уш. с. (1H, $\text{N}^+\text{H}$ ).
6 d	1638( $\delta\text{NH}_2$ ); 2188(CN); 3314, 3410 (NH, $\text{NH}_2$ )	1.27 д (6H, $(\text{CH}_3)_2$ , $\text{J}=7.9$ ); 1.88 м (4H, $\text{C}^3\text{H}_2$ , $\text{C}^5\text{H}_2$ ); 3.20 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_2$ , $\text{C}^6\text{H}_2$ ); 3.48 м (1H, CHN); 5.53 с (2H, $\text{NH}_2$ ); 8.22 с (1H, NH); 8.86 уш. с. (1H, $\text{N}^+\text{H}$ ).
6 e	1648 ( $\delta$ $\text{NH}_2$ ); 2190(CN); 3320, 3415 ( $\text{NH}_2, \text{NH}_2$ )	1.88 м (4H, $\text{C}^3\text{H}_2$ , $\text{C}^5\text{H}_2$ ); 3.18 м (4H, $\text{C}^2\text{H}_2$ , $\text{C}^6\text{H}_2$ ); 4.26 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 5.54 с (2H, $\text{NH}_2$ ); 7.48 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.22 с (1H, NH); 9.42 уш. с. (1H, $\text{N}^+\text{H}$ ).

#### Экспериментальная часть.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе Bruker AM-300 (300 МГц) в ДМСО- $\text{D}_6$ . ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord M80 в таблетках KBr.

Контроль за ходом процессов и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках "Silufol UV-

254", в качестве элюента использовали смеси гексан-ацетон (5:3), бензол-ацетон (3:1) или 1-бутанол-ацетон-гексан (4:1:1). Проявитель – пары йода.

**1.Методика получения замещенных 2,6-диамино-3,5-дициано-спиро-4-(пиперидин-4')-4Н-тиопиранов (4 а-с).**

Смесь 10 ммоль пиперидин-4-она **1 a,b,d**, 10 ммоль (1.0 г) цианотиоацетамида **2**, 10 ммоль (0.66 г) малононитрила и 3 ммоль (0.2 мл) триэтиламина в 20 мл этанола перемешивают 1 час и фильтруют через складчатый фильтр. Смесь выдерживают 2 суток при 4°C, осадок отфильтровывают, промывают этанолом (2×5 мл) и петролейным эфиром (2×10 мл). Получают соединения **4 а-с** в виде белых порошков (табл. 1, 2).

**2.Замещенные 6-амино-3,5-дициано-спиро-4-(пиперидин-4')-1,4-дигидропиперидин-2-тиолаты (6 а-е).**

Смесь 10 ммоль пиперидин-4-она **5 а-е**, 10 ммоль (1.0 г) цианотиоацетамида **2** и 10 ммоль (0.66 г) малононитрила в 25 мл этанола перемешивают 2 часа при 20°C и фильтруют через складчатый фильтр. Через 3 суток после выдерживания реакционной смеси при 4°C осадок отфильтровывают, промывают этанолом (2×5 мл) и петролейным эфиром (2×10 мл). Получают аналитически чистые соединения **6 а-е** в виде мелких кристаллов (табл. 1, 2).

**Литература:**

1. Taylor E.C., *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles*.- New York: Intersci. Publ.- 1970.- p.415.
2. Freeman F. Properties and Reactions of Ylidenmalononitriles.// *Chem. Rev.*-**1980**.- vol.80, №4, p.329.
3. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. и др., *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С-Н-, О-Н-, и S-Н-групп.*- Киев: Наукова думка.- **1985**.
4. The merck index an encyclopedic of chemicals, drugs and biologicals. // WHITEHOUS station, NJ merck and ANS.- **2001**.- 1818 p.