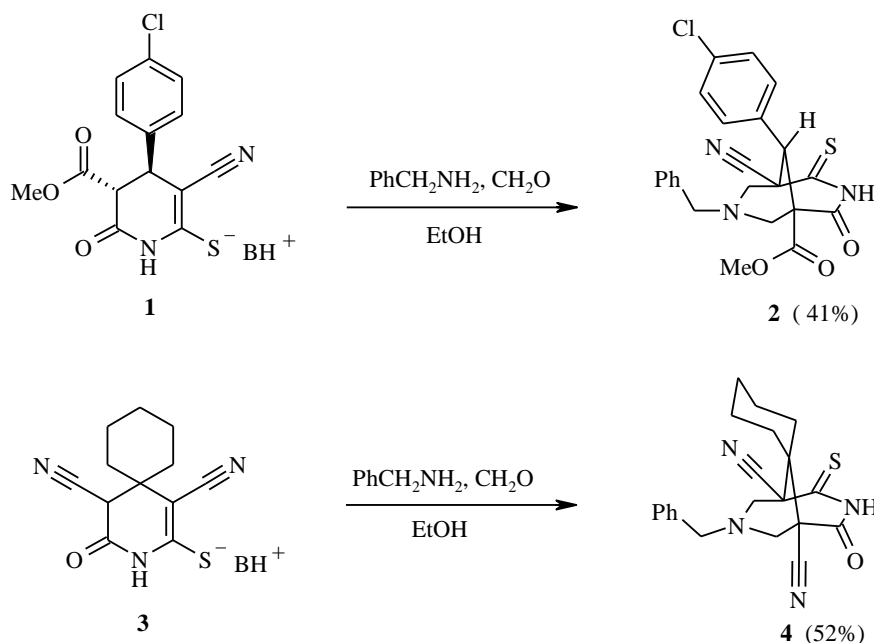


АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ

1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-6-ТИОЛАТОВ: НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА

Ключевые слова: 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолаты, аминометилирование, реакция Манниха,

Ранее нами было показано, что конденсация формальдегида и первичных аминов с 4-арил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатами N-метилморфолина приводит к образованию производных пиридо-[2,1-*b*][1.3.5]тиадиазина [1]. Представлялось логичным изучить поведение структурных аналогов вышеупомянутых тиолатов в условиях реакции Манниха. Установлено, что обработка 3-метоксикарбонил-2-оксо-4-(4-хлорфенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидро-6-тиолата N-метилморфолина (**1**) бензиламином и CH_2O в мягких условиях приводит к образованию бициклического продукта **2** вместо ожидаемого производного 1,3,5-тиадиазина. Аминометилирование спиросочлененного пиридинтиолата **3** также приводит к образованию производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **4**. Таким образом, введение акцепторного заместителя в положение 3 тетрагидропиридинового цикла исходного тиолата коренным образом меняет регионаправленность процесса аминометилирования – в этом случае в роли активных нуклеофильных центров выступают атомы C(3) и C(5), а не гетероатомы. Строение соединений **2**, **4** подтверждено данными спектральных исследований. Так, в ИК спектрах обнаруживаются полосы поглощения валентных колебаний в интервалах ν 3180–3175 (NH), 2265–2250 (несопряженные $\text{C}\equiv\text{N}$ группы), 1720 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 1480–1470 cm^{-1}



1 V = N-метилморфолин; **3** V = пиперидин

($\text{C}(\text{S})\text{NH}$, полоса "тиоамид II") и отсутствуют полосы поглощения сопряженной нитрильной функции. Из числа наиболее характерных сигналов, наблюдаемых в спектрах ЯМР ^1H 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, необходимо отметить уширенный пик NH-протона при δ 13.66–13.45 м. д. и синглет протона C(9)H (для соединения **2**) при δ 3.99 м. д. Протоны C(6)H₂ и C(8)H₂ обнаруживаются в области δ 3.37–2.94 м. д. в виде пары дублетов дублетов. Необходимо отметить, что протоны метиленовых групп 1,3,5-тиадиазинового цикла резонируют при δ 5.14–4.50 м. д. [1]. Вопросы стереоселективности реакции и пространственного строения синтезированных

диазабицикло[3.3.1]нонанов будут рассмотрены в одной из последующих работ.

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Varian Gemini 200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт Me_4Si . ИК спектры получали на приборе ИКС-29 (вазелиновое масло). Тиолаты **1** [2] и **3** [3, 4] получены по известным методикам.

Диазабицикло[3.3.1]нонаны 2, 4. Смесь 2.5 ммоль соответствующего тиолата (**1**, **3**), 0.27 мл (2.5 ммоль) бензиламина и избытка (2.5 мл) 37% CH_2O в 15 мл EtOH кипятят 3 мин, раствор профильтровывают через бумажный фильтр, оставляют на 48 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$, продукт отделяют и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Метилвый эфир 7-бензил-2-оксо-4-тиоксо-9-(4-хлорфенил)-5-циано-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1-карбоновой кислоты (2). Ярко-желтые кристаллы, выход 41%, т. пл. $213\text{--}215^\circ\text{C}$ (из $\text{Me}_2\text{CO} : i\text{-PrOH}$, 1 : 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1470 ($\text{C}=\text{S}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$), 1740 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 2265 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.49 (1H, уш. с, NH); 7.38–7.18 (9H, м, 2 Ar); 3.99 (1H, уш. с, C(9)H); 3.72 (2H, уш. с, NCH_2Ph); 3.33 (3H, с, CO_2CH_3); 3.37 и 3.07 (по 1H, оба д, $^2J = 10.9$, C(6)H₂); 3.25 и 2.97 (по 1H, оба д, $^2J = 11.1$, C(8)H₂). Найдено, %: C 59.60; H 4.48; N 9.10. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 60.86; H 4.44; N 9.26.

7-Бензил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-дiazаспири(бицикло[3.3.1]нонан-9,1'-циклогексан)-1,5-дикарбонитрил (4). Желтые кристаллы, выход 52%, т. пл. $218\text{--}220^\circ\text{C}$ (из водн. EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1480 ($\text{C}=\text{S}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 2250 (2 $\text{C}\equiv\text{N}$), 3175 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.66 (1H, уш. с, NH); 7.20 (5H, м, C_6H_5); 3.67 (2H, уш. с, NCH_2Ph); 3.23 и 3.02 (2H, оба д, $^2J = 11.4$, C(6)H₂ или C(8)H₂); 3.20 и 2.94 (2H, оба д, $^2J = 11.4$, C(8)H₂ или C(6)H₂); 2.12–1.54 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5$). Найдено, %: C 65.97; H 5.90; N 14.71. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 66.64; H 5.86; N 14.80.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 05-03-32031).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *ДАН*, **389**, 763 (2003).
2. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 485 (2000).
3. В. Д. Дяченко, А. Е. Митрошин, В. П. Литвинов, *ХГС*, 1235 (1996).
4. С. Г. Кривоколыско, К. А. Фролов, В. П. Литвинов, *ХГС*, 699 (2001).

В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов^а

Восточноукраинский национальный
университет им. Владимира Даля,
Луганск 91034, Украина
e-mail: ksg@lep.lg.ua

Поступило в редакцию 05.09.2005

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