

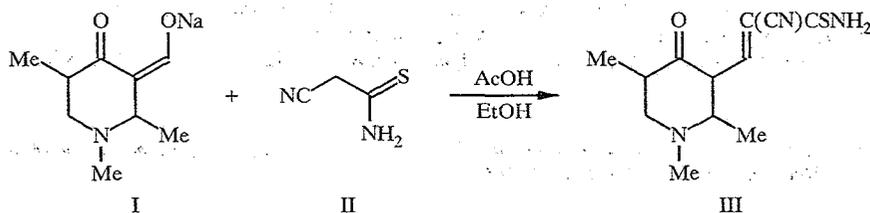
В. А. Артемов, А. М. Шестопалов, В. П. Литвинов

СИНТЕЗ 2,7-НАФТИРИДИНОВ РЕЦИКЛИЗАЦИЕЙ ТРИМЕТИЛФОРМИЛПИПЕРИДОНА

Уточнено строение продукта взаимодействия натриевой соли 1,2,5-триметил-3-формилпиперидон-4 с цианотиоацетамидом. Показано, что образующийся на первой стадии аддукт Кневенагеля в основных условиях рециклизуется с образованием 1,2,3,5,6,7,8,8*a*-октагидро-1-окса-6,7,8*a*-триметил-4-циано-2,7-нафтиридин-3-тиона, строение которого подтверждено данными физико-химических методов анализа и химическими превращениями.

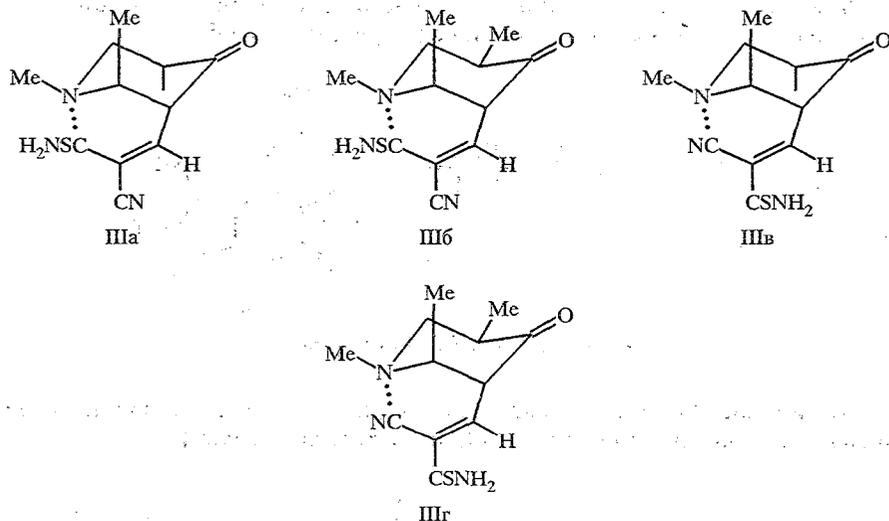
В синтезе труднодоступных конденсированных пиридинов широко используются замещенные 3-циано-пиридин-2(1*H*)-тионы [1]. Основным методом получения последних являются реакции 1,3-дикарбонильных соединений с цианотиоацетамидом.

Ранее было показано, что при реакции натриевой соли 1,2,5-триметил-3-формилпиперидон-4 (I) с цианотиоацетамидом (II) образуется соединение, которому на основании данных рентгеноструктурного анализа была приписана структура 1-(1,5-диметилпиперидон-4-ил-3)этилцианотиоацетамида [2]. Однако при изучении химических свойств этого соединения и строения продуктов его превращения мы столкнулись с невозможностью интерпретации полученных результатов на основе предложенной структуры. В связи с этим мы провели повторное исследование реакции соли I с цианотиоацетамидом II.



При тщательном соблюдении методики, приведенной в работе [2], нами было получено соединение, обладающее той же температурой плавления, ПМР и ИК спектрами, что и описанное ранее. Анализ спектра ПМР высокого разрешения позволяет сделать вывод, что оно представляет собой замещенный пиперидон (III), который образуется в результате конденсации Кневенагеля между кетоальдегидом, получающимся при подкислении соли I, и цианотиоацетамидом II. Известно [3], что используемый для синтеза соли I 1,2,5-триметилпиперидон-4 существует в виде смеси двух геометрических изомеров, отличающихся аксиальной или экваториальной ориентацией метильной группы в положении 5, причем группа 2-СН<sub>3</sub> занимает аксиальное положение. Как видно из спектра ПМР (см. экспериментальную часть), соединение III также является смесью четырех изомеров, примерное соотношение которых составляет 1,8 : 1,8 : 1 : 1. Метильная группа в положении 2 и метиленицианотиоацетамидная группа в положении 3 для всех изомеров аксиальны, о чем свидетельствует значение КССВ между протонами 2-Н и 3-Н (2,5 Гц для одной и 1,5 Гц для другой пары изомеров), соответствующее их экваториально-экваториальному расположению. Синглетный сигнал протонов группы N-СН<sub>3</sub> находится при 2,98 м. д. для одной и

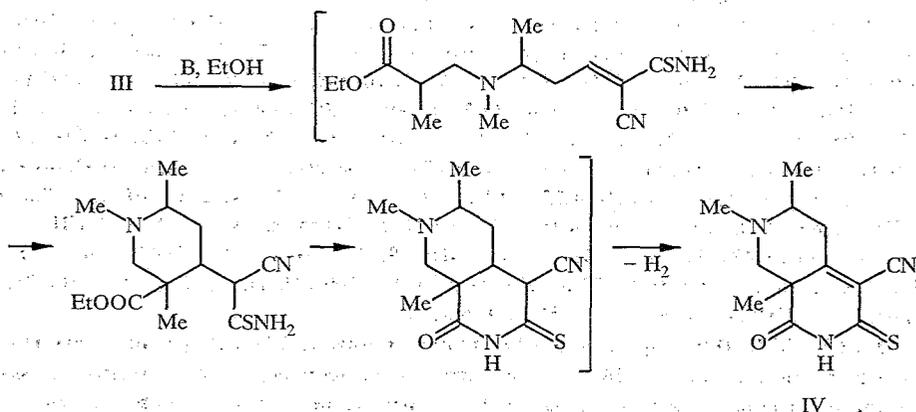
при 3,03 м. д. для другой пары изомеров. Такое слабопольное смещение можно объяснить контактом атома азота пиперидонового цикла с электронодефицитными центрами цианотиоацетамидной группы. Это предположение согласуется с наличием протона в положении 3 (в противном случае соединение существовало бы в виде цвиттер-иона). Таким образом, на основании анализа спектра ПМР изомерам соединения III может быть приписано следующее строение:



Предложенные структуры подтверждает наличие двух полос поглощения нитрильной группы в ИК спектре пиперидона III при  $2242$  и  $2234\text{ см}^{-1}$ , а также отчетливо видимый молекулярный ион —  $m/e\ 251$  в его масс-спектре.

Приведенная структура изомеров соединения III находится в соответствии с его химическим поведением. По-видимому, из-за пространственной удаленности кето- и цианотиоацетамидной групп в этом пиперидоне при его синтезе не происходит дальнейшее замыкание ни тиопиранового, ни пиридинтионового циклов, как это имеет место в случае аддуктов, полученных на основе других кетоальдегидов [4].

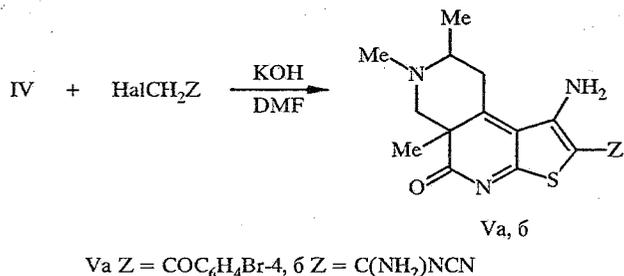
Замыкания цикла не происходит и при нагревании соединения III с триэтиламинном в бензоле или тетрагидрофуране — из реакционной среды выделяется исходное соединение, причем соотношение изомеров остается приблизительно прежним. Однако при кипячении пиперидона III в спирте, содержащем каталитическое количество пиперидина, протекает реакция рециклизации с образованием 2,7-нафтиридина (IV):



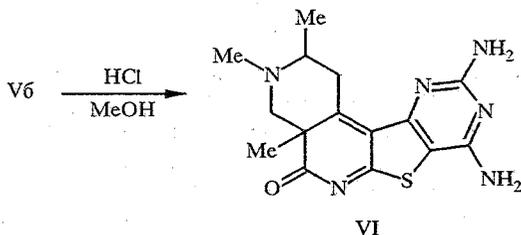
B = пиперидин

Такое превращение можно объяснить протеканием последовательных реакций кислотного расщепления по Кляйзену, внутримолекулярного присоединения по Михаэлю, взаимодействия тиоамидной и сложноэфирной групп и дегидрирования. Метильная группа в положении 7 соединения IV находится в аксиальном положении, на что указывают значения КССВ протона 7-Н с группой 8-CH<sub>2</sub> (4 и 2,5 Гц).

Соединение IV вступает в характерную для 3-цианопиридинтионов [4, 5] реакцию гетероаннелирования с феноцилбромидом и N-цианохлор-ацетамидом с образованием тиенонафтиридинов (Va,б):



Соединение Vб было превращено нами в соответствующий конденсированный диаминопиримидин (VI) по методике работы [5]:



Таким образом, приведенные выше спектральные данные и химические превращения соединения III подтверждают предложенную для него структуру.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на столике Кофлера. ИК спектры снимали на приборе Spersord M-80 в таблетках KBr; спектры ПМР — на приборе Bruker WM-250 в растворах ДМСО-D<sub>6</sub>; масс-спектры — на приборе Varian MAT CH-6 (70 эВ).

**(1,2,5-Триметил-4-оксапиперидил-3)метиленицианотиоацетамид (III).** Соединение III получают по методике, описанной в работе [2]. Выход 64%. *T*<sub>пл</sub> 171...175 °С. ИК спектр: 3384, 3304, 3136 (NH), 2980, 2916 (CH), 2242, 2234 (CN), 1644, 1628 (CO), 1576, 1472, 1436, 1423 см<sup>-1</sup>. Спектр ПМР: 0,94, 0,95, 0,97, 0,99 (3H, 4д, *J* = 7 Гц, 5-Ме), 1,03, 1,04 (1,95H, 2д, *J* = 7 Гц, 2-Ме), 1,27 (1,05H, д, *J* = 7 Гц, 2-Ме), 2,15...2,37 (1H, м, 5-CH), 2,89...3,07 (2H, м, 2-CH и 6-CH<sub>e</sub>), 2,98 (1,05H, с, 1-Ме), 3,03 (1,95H, с, 1-Ме), 3,28...3,45 (м, перекрывается с сигналом H<sub>2</sub>O, 6-CH<sub>a</sub>), 4,31 (0,17H, д, *J* = 1,5 Гц, 3-CH), 4,35 (0,17H, д, *J* = 1,5 Гц, 3-CH), 4,42 (0,33H, д, *J* = 2,5 Гц, 3-CH), 4,46 (0,33H, д, *J* = 2,5 Гц, 3-CH), 7,10 (0,35H, 2с, CH боковой цепи), 7,30 (0,65H, с, CH боковой цепи), 9,22 и 9,77 (2 × 0,7H, 2 уш. с, NH<sub>2</sub>), 9,72 и 9,90 м. д. (2 × 1,3H, 2 уш. с, NH<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (%): 253(1), 252(3), 251(24, M<sup>+</sup>), 152(100). Найдено, %: С 57,13, Н 6,91, N 16,67. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 57,34, Н 6,82, N 16,72.

**1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидро-1-окса-6,7,8a-триметил-4-циано-2,7-нафтиридин-3-тион (IV).** К раствору 5 ммоль соединения III в спирте добавляют 0,5 мл пиперидина, реакционную смесь нагревают до кипения и перемешивают 0,5 ч. Выпавший продукт IV отфильтровывают, промывают спиртом и сушат на воздухе. Выход 74%. *T*<sub>пл</sub> 222...224 °С. ИК спектр: 3424, 3176 (NH), 2908, 2848 (CH), 2224 (CN), 1752 (CO), 1600, 1582, 1472, 1446, 1440 см<sup>-1</sup>. Спектр ПМР: 1,28 (3H,

д,  $J = 7$  Гц, 6-Me), 2,27 и 2,34 ( $2 \times 3\text{H}$ , 2с, 8а-Me и 7-Me), 2,44 и 2,53 (2H,  $\text{ABX}$ ,  $J_{\text{AB}} = 12$ ,  $J_{\text{AX}} = 4$ ,  $J_{\text{BX}} = 2,5$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 2,86...2,94 (1H, м, 7- $\text{CH}$ ), 2,94 и 3,57 ( $2 \times 1\text{H}$ , 2д,  $J = 15$  Гц, 8- $\text{CH}_2$ ), 13,7 м. д. (1H, уш. с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  (%): 235(14), 234(41,  $\text{M}^+$ -Me), 233(87,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_4$ ), 232(84,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_4$ -H), 189(100). Найдено, %: C 57,68, H 5,93, N 16,76.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 57,81, H 6,06, N 16,85.

3-Амино-2-(4-бромфенацил)-4,5,6,7-тетрагидро-5,6,7а-триметилтиено [2,3-с]-2,7-нафтиридин-8(7аН)-он (Va). К раствору 3 ммоль соединения IV в 10 мл ДМФА добавляют 3 ммоль KOH (10% водный раствор), перемешивают 5 мин и затем добавляют 3,1 ммоль 4-бромфенацилбромид. После 5 мин перемешивания к реакционной смеси добавляют еще 3 ммоль KOH и оставляют на 2 ч при комнатной температуре. Продукт Va высаживают водой, промывают спиртом и сушат на воздухе. Выход 92%.  $T_{\text{пл}} 198\text{--}200$  °С. ИК спектр: 3472, 3284 ( $\text{NH}_2$ ), 2932, 2792 ( $\text{CH}$ ), 1605, 1578 (CO), 1558, 1456, 1430, 1400  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ПМР: 1,29 (3H, д,  $J = 7$  Гц, 5-Me), 2,37 (1H, д, д,  $J_1 = 11,5$ ,  $J_2 = 6$  Гц, 4- $\text{CH}_a$ ), 2,41 (3H, с, 6-Me), 2,60 (3H, с, 7а-Me), 2,78 (1H, д, д,  $J_1 = 11,5$ ,  $J_2 = 5$  Гц, 4- $\text{CH}_e$ ), 3,07 (1H, м, 5- $\text{CH}$ ), 3,57 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 7,69 и 7,03 (4H, AA'BB', Ar), 6,22 м. д. (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (%): 432 (29,  $\text{M}^+$ -Me), 431 (98,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_4$ ), 430 (84,  $\text{M}^+$ -Me,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_4$ -H), 429 (98,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_4$ ), 428 (47,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_4$ -H), 388(87), 387(100), 386(88), 395(99). Найдено, %: C 53,76, H 4,60, N 9,38.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 53,82, H 4,52, N 9,41.

3-Амино-2-аминоцианинометил-4,5,6,7-тетрагидро-5,6,7а-триметилтиено [2,3-с]-2,7-нафтиридин-8(7аН)-он (Vb). К раствору 3 ммоль нафтиридинтиона IV в 20 мл ДМФА добавляют 3 ммоль KOH (10% водный раствор), перемешивают 5 мин при комнатной температуре, затем добавляют 3 ммоль N-цианохлорацетамида и перемешивают еще 5 мин. Далее добавляют еще 6 ммоль KOH (10% водный раствор), перемешивают 0,5 ч, продукт Vb высаживают водой, отфильтровывают, промывают холодным спиртом и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 85%.  $T_{\text{пл}} 198\text{--}200$  °С. ИК спектр: 3472, 3284 ( $\text{NH}_2$ ), 2185, 2135 (CN), 1578  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Спектр ПМР: 1,31 (3H, д,  $J = 7$  Гц, 5-Me), 2,42 (1H, д, д,  $J_1 = 11,5$ ,  $J_2 = 6$  Гц, 4- $\text{CH}_a$ ), 2,45 (3H, с, 6-Me), 2,67 (3H, с, 7а-Me), 2,82 (1H, д, д,  $J_1 = 11,5$ ,  $J_2 = 5$  Гц, 4- $\text{CH}_e$ ), 3,09 (1H, м, 5- $\text{CH}$ ), 3,61 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 6,71 (2H, с, 3- $\text{NH}_2$ ), 7,32 м. д. (2H, уш. с, амидиновая  $\text{NH}_2$ ). Найдено, %: C 54,81, H 5,23, N 25,47.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 54,69, H 5,20, N 25,51.

2,4-Диамино-8,9,10,11-тетрагидро-7а,9,10-триметилпиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]-2,7-нафтиридин-7(7аН)-он (Vd). Смесь 1 ммоль тиенонафтиридина Vb суспендируют в 20 мл метанола, содержащего 1 мл 35,5% HCl, и кипятят в течение 1 ч. Затем охлажденную реакционную смесь выливают в воду, нейтрализуют  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Выпавший осадок продукта VI отфильтровывают, промывают холодным спиртом, гексаном и сушат на воздухе. Выход 73%.  $T_{\text{пл}} 245\text{--}247$  °С. ИК спектр: 3452, 3374, 3145 ( $\text{NH}_2$ ), 1596  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Спектр ПМР: 1,30 (3H, д,  $J = 7$  Гц, 10-Me), 2,42 (3H, с, 9-Me), 2,60 (3H, с, 7а-Me), 2,90 (1H, д, д,  $J_1 = 11$ ,  $J_2 = 6$  Гц, 11- $\text{CH}_a$ ), 3,10 (1H, м, 10- $\text{CH}$ ), 3,25 (1H, д, д,  $J_1 = 11$ ,  $J_2 = 5$  Гц, 11- $\text{CH}_e$ ), 3,57 (2H, с, 8- $\text{CH}_2$ ), 6,05 (2H, уш. с, 2- $\text{NH}_2$ ), 6,72 м. д. (2H, уш. с, 4- $\text{NH}_2$ ). Найдено, %: C 54,76, H 5,12, N 25,48.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 54,69, H 5,20, N 25,51.

Авторы выражают благодарность Международному научному фонду фундаментальных исследований (грант MEN300) и РФФИ (грант 94-03-08823а) за финансовую поддержку.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Shararin Yu. A., Shestopalov A. M., Seming A. // Sulfur Reports. — 1992. — Vol. 13. — P. 1.
2. Нестеров В. Н., Шаранин Ю. А., Литвинов В. П., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т., Промоненков В. К., Морщиков В. Ю., Шестопалов А. М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1986. — № 6. — С. 1378.
3. Гришина Г. В., Потапов В. М., Абдулганеева С. А., Гудашева Т. А., Лецева И. Ф., Сергеев Н. М., Кудрявцева Т. А., Корчагина Е. Ю. // ХГС. — 1983. — № 12. — С. 1693.
4. Литвинов В. П., Промоненков В. К., Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М. // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Орг. хим. — 1989. — Т. 17. — С. 72.
5. Артемов В. А., Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 122.