

С. З. Вацадзе, Ю. В. Крайнова, М. А. Ковалкина, Н. В. Зык

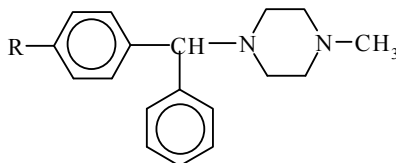
СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ 1,4-ДИАЗАЦИКЛОГЕПТАН-5-ОНОВ

1. СИНТЕЗ И КОНФОРМАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДОНОВ-4*

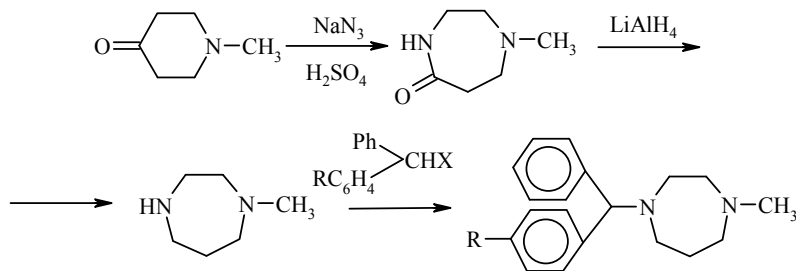
Синтезирована серия три- и тетразамещенных пиперионов-4 и их бициклических аналогов. Методом спектроскопии ЯМР ^1H установлено, что все полученные пиперионы в растворе имеют конформацию кресла с экваториально расположенными заместителями.

Ключевые слова: азабициклононаны, пиперионы, конформационный анализ, реакция Манниха.

Одним из видов препаратов, применяющихся для профилактики и лечения аллергии, являются антигистаминные средства – антагонисты H_1 -гистаминового рецептора. Соединения этого класса известны и с успехом применяются в клинической практике, например циклизин ($\text{R} = \text{H}$) и хлорциклизин ($\text{R} = \text{Cl}$) [1]:



Недавно были изучены семичленные аналоги этих препаратов – гомоциклизин ($\text{R} = \text{H}$) и гомохлорциклизин, полученные по реакции Шмидта из N -метилпиперидона-4 ($\text{R} = \text{Cl}$) [2]:

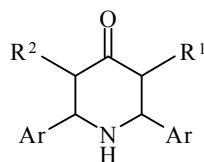


* Посвящается памяти А. Н. Коста в связи с 85-летием со дня рождения.

В экспериментах, проведенных на животных, гомоциклизин и гомохлорциклизин показали неожиданно более высокую активность, чем циклизин и хлорциклизин [2]. Следовательно, поиск аналогов гомоциклизина представляет собой актуальную и перспективную проблему. Поэтому нами была сформулирована задача получения серии предшественников 1,4-диазациклопептанов, которые могут обладать большей антигистаминной активностью и проявлять минимальные побочные эффекты по сравнению с известными препаратами.

По аналогии с литературными данными для получения целевых соединений был выбран путь расширения цикла пиперидинов-4 с помощью секстетных перегруппировок. В данном сообщении изложен синтез предшественников 1,4-диазациклопептан-5-онов — полизамещенных пиперидинов-4. Кроме синтетических аспектов проблемы важное значение имеет определение стереохимии образующихся соединений, так как возможный физиологический эффект напрямую зависит от взаиморасположения в пространстве фармакофорных групп.

Наиболее удобным методом синтеза целевых соединений является двойная конденсация Манниха [3]. С использованием ацетата аммония, моно- или 1,3-дизамещенных ацетонов и ароматических альдегидов нами получена серия три- и тетразамещенных пиперидинов-4 **1a-o**.



1a-o

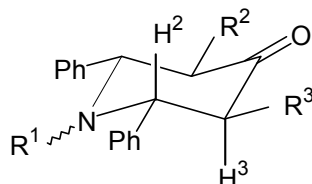
1a Ar = C₆H₅, R¹ = R² = C₆H₅; **1b** Ar = C₆H₅, R¹ = R² = CH₃; **1c** Ar = C₆H₅, R¹ = H, R² = CH₃; **1d** Ar = *p*-(CH₃)₂N-C₆H₄, R¹ = R² = C₆H₅; **1e** Ar = *p*-(CH₃)₂N-C₆H₄, R¹ = R² = CH₃; **1f** Ar = *p*-CH₃O-C₆H₄, R¹ = R² = C₆H₅; **1g** Ar = *p*-CH₃O-C₆H₄, R¹ = R² = CH₃; **1h** Ar = *p*-CH₃O-C₆H₄, R¹ = H, R² = CH₃; **1i** Ar = фурил-2, R¹ = R² = C₆H₅; **1j** Ar = 5-Br-фурил-2, R¹ = R² = C₆H₅; **1k** Ar = тиенил-2, R¹ = R² = C₆H₅; **1l** Ar = тиенил-2, R¹ = R² = CH₃; **1m** Ar = *o*-CH₃-C₆H₄, R¹ = R² = C₆H₅; **1n** Ar = *p*-O₂N-C₆H₄, R¹ = R² = C₆H₅; **1o** Ar = *m*-O₂N-C₆H₄, R¹ = R² = C₆H₅

В спектрах ЯМР ¹H (CDCl₃) пиперидинов сигналы протонов пиперидинового цикла в зависимости от заместителей проявляются в виде разных групп сигналов. Для тетраарилпроизводных **1a,d,f,i,j,k,m,n,o** наблюдаются два дублета в области 4.1 и 4.5 м. д. с КССВ 10–11 Гц, отнесенные нами к протонами при атомах углерода C₍₃₎(C₍₅₎) и C₍₂₎(C₍₆₎) соответственно. Такое отнесение базируется на следующем: в спектре ЯМР ¹H соединения **1k**, зарегистрированном в дейтерированном ДМСО, сигнал при 4.9 м. д. проявляется в виде дублета дублетов (КССВ 10.5 и 4.1 Гц). Дополнительное расщепление происходит за счет вицинального протона N–H, который имеет вид плохо разрешенного триплета при 3.5 м. д. При этом сигнал в районе 4.1 м. д. практически не меняет ширину и мультиплетность. Аналогичная картина наблюдается в случае соединения **1j** даже при использовании дейтерохлороформа.

Отнесение сигналов для диметилдиарилпроизводных **1b,e,g,l** облегчается наличием спин-спинового взаимодействия протонов 3-Н(5-Н) с протонами метильных групп, вследствие чего первые проявляются в

спектрах в виде мультиплетов. При этом протоны при фрагменте N–H имеют вид дублетов с КССВ 10–11 Гц, но, в отличие от тетраарилпроизводных, проявляются в более сильном поле (3.5–3.6 м. д.).

В спектрах ЯМР ^1H монометилдиарилпроизводных **1c** и **1h** ввиду несимметричности структуры все протоны проявляются в виде отдельных сигналов. Однако, если отнесение протонов при фрагменте N–H не представляет труда (дублет дублетов в области 4.0 м. д. и дублет при 3.6 м. д.), то остальные три сигнала перекрываются, и корректное описание спектра становится возможным только после экспериментов по двойному резонансу. Так, метиновый протон имеет вид сложного мультиплета за счет спин-спинового взаимодействия с вицинальными протонами. Протоны геминального узла проявляются как АВ часть АВХ-системы с вицинальными КССВ 11.3 и 3.1 Гц. Проведенный ранее анализ литературных данных по спектроскопии ЯМР соединений **1a,d,k,n** показал, что пиперидиновое кольцо находится в конформации кресла [4, 5].

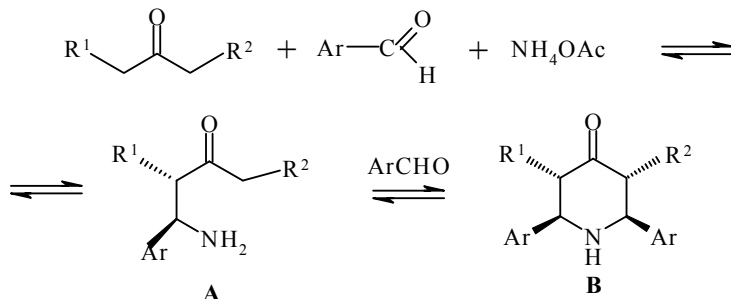


Фенильные группы находятся в *цис*-положении по отношению друг к другу, заместители R расположены экваториально по отношению к пиперидиновому кольцу. Константы спин-спинового взаимодействия для протонов у атомов углерода $\text{C}_{(2)}$ и $\text{C}_{(3)}$ имеют значения $J_{aa} = 10\text{--}11$ Гц, что соответствует их *транс*-расположению по отношению друг к другу.

Результаты конформационного анализа методом ЯМР были подтверждены данными рентгеноструктурного исследования для 2,3,5,6-тетрафенилпиперидона-4 (**1a**): шестичленный цикл находится в конформации кресла, при этом фенильные группы расположены в экваториальном положении по отношению к пиперидиновому кольцу [6].

Учитывая литературные данные и совокупность полученных нами результатов, можно утверждать, что в качестве продуктов реакции Манниха образуются изомеры с экваториальным расположением заместителей, при этом шестичленный цикл принимает конформацию кресла.

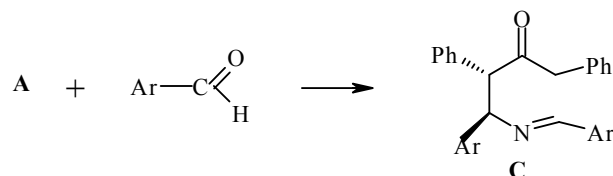
Образование исключительно одного стереоизомера можно объяснить следующей схемой:



Реакция Манниха, как и любая конденсация, является обратимой, поэтому при достижении равновесия должно накапливаться наиболее

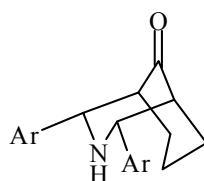
термодинамически выгодное соединение. В нашем случае промежуточное соединение **A**, имеющее указанную на схеме стереохимию, конформационно "предорганизовано" для стадии циклизации, что увеличивает ее скорость. Второй возможный диастереомер **A** должен давать продукты нециклического, полимерного строения, что наблюдается для всех без исключения реакций и объясняет невысокие выходы. Конденсация второй молекулы альдегида с соединением **A**, приводящая к циклическому соединению, должна протекать с образованием минимально напряженного пиперидона, что объясняет образование исключительно изомера **B**.

Как оказалось, в ходе реакции возможно образование нециклизированных побочных продуктов конденсации альдегида и кетона. Так, в спектрах ЯМР ^1H однократно перекристаллизованного соединения **1a** кроме сигналов, соответствующих двум типам неэквивалентных протонов пиперидинового кольца, присутствуют также АВ система из двух протонов при 3.5 м. д., два дублета с КССВ 10.1 Гц при 4.6 и 5.0 м. д. и синглет при 7.9 м. д. Аналогичный набор сигналов присутствует и в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси в синтезе **1k**. Мы предполагаем, что эти сигналы отвечают имидам **C** – продуктам реакции соединений **A** с альдегидами:



Как правило, от побочных продуктов конденсации удается избавиться перекристаллизацией из EtOH вследствие их большей растворимости в спирте по сравнению с основным веществом.

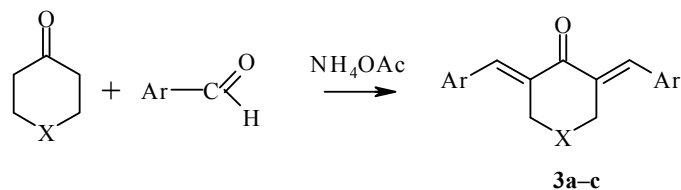
Для расширения круга 3,5-диалкилзамещенных пиперидонов нами была предпринята попытка использования в качестве карбонильной компоненты реакции Манниха циклических кетонов. Оказалось, что только при взаимодействии циклогексанона с различными ароматическими альдегидами и ацетатом аммония удается получить бициклические соединения **2a–c**:



2a–c

2a Ar = C₆H₅; **2b** Ar = *p*-CH₃O-C₆H₄; **2c** Ar = *p*-(CH₃)₂N-C₆H₄

По всей видимости, с реакцией Манниха в случае циклических кетонов конкурирует ряд других процессов конденсации и самоконденсации, в том числе реакция образования диарилденпроизводных типа **3**, достаточно устойчивых по сравнению с ациклическими аналогами.



3a X = N-Et, Ar = Ph; **3b** X = N-Et, Ar = *p*-CH₃OC₆H₄;
3c X = N-Et, Ar = *p*-(CH₃)₂NC₆H₄

В том случае, когда в реакцию вводился циклогексанон (X = CH₂), образования побочных продуктов реакции приведенного выше строения не наблюдалось. При использовании циклопентанона и циклогептанона единственными идентифицируемыми соединениями являлись диарилденпроизводные. Попытка проведения реакции Манниха с N-этилпиперидоном с целью получения 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов-9 также привела к выделению с низкими выходами исключительно N-этил-3,5-диарилденпиперидонов-4 **3a-c**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Varian XR-400.

2,3,5,6-Тетразамещенные пиперидоны (общая методика). Раствор 0.1 моль ацетата аммония, 0.2 моль альдегида и 0.1 моль кетона в 80 мл 95% этанола перемешивают несколько часов. Окончание реакции определяют методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола [7].

2,3,5,6-Тетрафенилпиперидон-4 (1a). Из 10.5 г (0.05 моль) дибензилкетона, 10.1 мл (0.1 моль) бензальдегида и 3.85 г (0.05 моль) ацетата аммония получают 12.1 г (60%) 2,3,5,6-тетрафенилпиперидона-4 (**1a**), т. пл. 201–202 °С (по данным [7], т. пл. 201–205 °С); ИК спектр, ν, см⁻¹: 1720 (C=O), 3310 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 2.4 (1H, с, NH); 4.08 (2H, д, J_{3(5)2(6)}} = 10.5, 3-Н и 5-Н); 4.45 (2H, д, J_{2(6)3(5)}} = 10.5, 2-Н и 6-Н); 6.95–7.60 (20H, м, Ph).

2,6-Дифенил-3,5-диметилпиперидон-4 (1b). Из 5.29 мл (0.05 моль) диэтилкетона, 10.1 мл (0.1 моль) бензальдегида и 3.85 г (0.05 моль) ацетата аммония получают 6.14 г (44%) 2,6-дифенил-3,5-диметилпиперидона-4 (**1b**), т. пл. 131–132 °С (по данным [3], т. пл. 131–133 °С). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1710 (C=O), 3315 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 0.83 (6H, д, J_{CH3-3(5)-H}} = 6.58, CH₃); 2.02 (1H, с, NH); 2.59 (2H, д, J_{2(6)3(5)}} = 10.5, 2-Н и 6-Н); 2.77 (2H, д, к, J_{3(5)2(6)}} = 10.5, J_{3(5)H-CH3}} = 6.58, 3-Н и 5-Н); 7.26–7.34 (6H, м, *m*-Н и *p*-Н (Ph)); 7.42 (4H, д, J_{om}} = 7.16, *o*-Н (Ph)).

3-Метил-2,6-дифенилпиперидон-4 (1c). Из 2.24 мл (0.025 моль) метилэтилкетона, 5.08 мл (0.05 моль) бензальдегида и 1.93 г (0.025 моль) ацетата аммония получают 2 г (30%) 3-метил-2,6-дифенилпиперидона-4 (**1c**), т. пл. 86–88 °С (по данным [3], т. пл. 86–87 °С). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1710 (C=O), 3305 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 0.82 (3H, д, J_{CH3-3H}} = 6.49, CH₃); 2.15 (1H, с, NH); 2.61 (1H, д, д, J_{5e5a}} = 13.05, J_{5e6a}} = 3.19, 5e-Н); 2.67 (1H, к, J_{3H-CH3}} = 6.49, J_{32}} = 9.69, 3-Н); 2.70 (1H, к, J_{5a6a}} = 10.94, J_{5a5e}} = 13.05, 5a-Н); 3.61 (1H, д, J_{23}} = 9.69, 2-Н); 4.07 (1H, д, д, J_{6a5e}} = 3.19, J_{6a5a}} = 10.94, 6a-Н); 7.24–7.43 (6H, м, *m*-Н и *p*-Н (Ph)); 7.45 (4H, д, J_{om}} = 6.04, *o*-Н(Ph)).

2,6-Ди(*n*-диметиламинофенил)-3,5-дифенилпиперидон-4 (1d). Из 2.66 г (0.02 моль) *n*-диметиламинобензальдегида, 2.1 г (0.01 моль) дибензилкетона и 0.77 г (0.01 моль) ацетата аммония получают 1.62 г (33%) 2,6-ди(*n*-диметиламинофенил)-3,5-дифенилпиперидона-4 (**1d**), т. пл. 147–148 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1720 (C=O), 3310 (NH), 1620 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 2.85 (13H, уш. с, 2N(CH₃)₂, NH); 4.05 (2H, д, J_{3(5)2(6)}} = 8.55, 3-Н и 5-Н); 4.35 (2H, д, J_{2(6)3(5)}} = 8.55, 2-Н и 6-Н); 6.51 (4H, д, J_{om}} = 8.81, *o*-Н (*p*-N(CH₃)₂C₆H₆); 7.00 (4H, д, J_{om}} = 6.89, *o*-Н (Ph)); 7.08–7.18 (11H, м, *m*-Н и *p*-Н (Ph), *m*-

H (*p*-N(CH₃)₂C₄H₆). Найдено, %: С 81.11; Н 7.23; N 8.52. С₃₃H₃₅N₃O. Вычислено, %: С 80.95; Н 7.20; N 8.58.

2,6-Ди(*n*-диметиламинофенил)-3,5-диметилпиперидон-4 (1e). Из 2.98 г (0.02 моль) *n*-диметиламинобензальдегида, 1.05 мл (0.01 моль) диэтилкетона и 0.77 г (0.01 моль) ацетата аммония получают 1.68 г (46%) 2,6-ди(*n*-диметиламинофенил)-3,5-диметилпиперидона-4 (1e), т. пл. 129–130 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715 (C=O), 3304 (NH), 1620 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 0.84 (6H, д, *J*_{CH₃-3(5)H} = 6.58, CH₃); 2.17 (1H, уш. с, NH); 2.84 (2H, д, д, *J*_{3(5)2(6)}} = 10.04, *J*_{3(5)H-CH₃}} = 6.58, 3-Н и 5-Н); 2.93 (12H, с, CH₃-N); 3.54 (2H, д, *J*_{2(6)3(5)}} = 10.04, 2-Н и 6-Н); 6.69 (4H, д, *J*_{mo} = 8.89, *m*-Н (*p*-N(CH₃)₂C₄H₆)); 7.28 (4H, д, *J*_{om} = 8.89, *o*-Н (*p*-N(CH₃)₂C₄H₆)). Найдено, %: С 74.14; Н 8.59; N 10.80. С₂₃H₃₁N₃O. Вычислено, %: С 75.58; Н 8.55; N 11.50.

2,6-Ди(*n*-метоксифенил)-3,5-дифенилпиперидон-4 (1f). Из 2.1 г (0.01 моль) дибензилкетона, 2.43 мл (0.02 моль) *n*-метоксибензальдегида и 0.77 г (0.01 моль) ацетата аммония получают 1.72 г (37%) 2,6-ди(*n*-метоксифенил)-3,5-дифенилпиперидона-4 (1f), т. пл. 175 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 (C=O), 3310 (NH), 1590, 1615 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 3.7 (7H, уш. с, (OCH₃)₂, NH); 4.11 (2H, д, *J*_{3(5)2(6)}} = 10.8, 3-Н и 5-Н); 4.46 (2H, д, *J*_{2(6)3(5)}} = 10.8, 2-Н и 6-Н); 6.76 (4H, д, *J*_{om} = 7.8, *m*-Н (*p*-OCH₃C₄H₆)); 7.08 (4H, д, *J*_{om} = 6.97, *o*-Н (Ph)); 7.17 (4H, д, *J*_{mo} = 7.8, *o*-Н (*p*-OCH₃C₄H₆)); 7.18–7.24 (6H, м, *m*-Н и *p*-Н (Ph)). Найдено, %: С 80.31; Н 6.31; N 3.02. С₃₁H₂₉NO₃. Вычислено, %: С 80.32; Н 6.31; N 3.02.

2,6-Ди(*n*-метоксифенил)-3,5-диметилпиперидон-4 (1g). Из 4.86 мл (0.04 моль) *n*-метоксибензальдегида, 2.15 мл (0.02 моль) диэтилкетона и 1.54 г (0.02 моль) ацетата аммония получают 3.56 г (53%) 2,6-ди(*n*-метоксифенил)-3,5-диметилпиперидона-4 (1g), т. пл. 128–129 °С (по данным [3], т. пл. 124–125 °С). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1705 (C=O), 3310 (NH), 1590, 1615 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 0.82 (6H, д, *J*_{CH₃-3(5)H} = 6.58, 2CH₃); 2.00 (1H, с, NH); 2.71 (2H, д, д, *J*_{3(5)2(6)}} = 10.34, *J*_{3(5)H-CH₃}} = 6.58, 3-Н и 5-Н); 3.54 (2H, д, *J*_{2(6)3(5)}} = 10.34, 2-Н и 6-Н); 3.79 (6H, с, 2OCH₃); 6.86 (4H, д, *J*_{mo} = 8.53, *m*-Н (*p*-OCH₃C₄H₆)); 7.35 (4H, д, *J*_{om} = 8.53, *o*-Н (OCH₃C₄H₆)).

3-Метил-2,6-ди(*n*-метоксифенил)пиперидон-4 (1h). Из 4.86 мл (0.04 моль) *n*-метоксибензальдегида, 1.8 мл (0.02 моль) метилэтилкетона и 1.54 г (0.02 моль) ацетата аммония получают 2.75 г (42%) 3-метил-2,6-ди(*n*-метоксифенил)пиперидона-4 (1h), т. пл. 126–128 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1710 (C=O), 3225 (NH), 1620 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 0.82 (3H, д, *J*_{CH₃-3H} = 6.59, 3-CH₃); 2.17 (1H, с, NH); 2.56 (1H, д, д, *J*_{5e5a} = 13.18, *J*_{5e6a} = 2.94, 5e-Н); 2.58 (1H, к, *J*₃₂ = 9.93, *J*_{3-CH₃}} = 6.59, 3-Н); 2.59 (1H, д, д, *J*_{5a6a} = 11.13, *J*_{5e5a} = 13.18, 5a-Н); 3.56 (1H, д, *J*₂₃ = 9.93, 2-Н); 3.81 (6H, с, 2CH₃O); 4.01 (1H, д, д, *J*_{6a5a} = 11.13, *J*_{6a5e} = 2.94, 6a-Н); 6.88 (4H, д, *J*_{mo} = 6.31, *m*-Н (*p*-OCH₃C₆H₄)); 7.36 (4H, д, *J*_{om} = 6.31, *o*-Н (OCH₃C₆H₄)). Найдено, %: С 73.91; Н 7.41; N 4.08. С₂₀H₂₃NO₃. Вычислено, %: С 73.82; Н 7.12; N 4.30.

2,6-Ди(фурил-2)-3,5-дифенилпиперидон-4 (1i). Из 1.92 г (0.02 моль) фурфурола, 2.1 г (0.01 моль) дибензилкетона и 0.77 г (0.01 моль) ацетата аммония получают 1.52 г (40%) 2,6-дифурил-3,5-дифенилпиперидона-4 (1i), т. пл. 146–147 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700 (C=O), 3290 (NH), 1605 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 2.38 (1H, с, NH); 4.08 (2H, д, *J*_{3(5)2(6)}} = 10.46, 3-Н и 5-Н); 4.38 (2H, д, *J*_{2(6)3(5)}} = 10.46, 2-Н и 6-Н); 5.67 (2H, д, *J*₃₄ = 3.28, 3-Н фурил); 5.85 (2H, д, *J*₄₅ = 5.44, 4-Н фурил); 6.81 (4H, д, *J*_{om} = 6.93, *o*-Н (Ph)); 6.92 (2H, д, *J*₅₄ = 5.44, 5-Н фурил); 6.96–7.01 (6H, м, *p*-Н и *m*-Н (Ph)). Найдено, %: С 72.02; Н 4.97; N 3.34. С₂₅H₂₁NO₃. Вычислено, %: С 72.26; Н 5.09; N 3.37.

2,6-Ди(5-бромфурил-2)-3,5-дифенилпиперидон-4 (1j). Из 3.8 г (0.022 моль) 5-бромфурфурола, 2.31 г (0.011 моль) дибензилкетона и 0.85 г (0.011 моль) ацетата аммония получают 1.8 г (30%) 2,6-ди(5-бромфурил)-3,5-дифенилпиперидона-4 (1j), т. пл. 167 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715 (C=O), 3330 (NH), 1605 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 2.61 (1H, уш. с, NH); 4.18 (2H, д, *J*_{3(5)2(6)}} = 10.62, 3-Н и 5-Н); 4.45 (2H, д, д, *J*_{2(6)3(5)}} = 10.62, *J*_{2,6H-NH}} = 3.85, 2-Н и 6-Н); 5.90 (2H, д, *J*₃₄ = 3.29, 3-Н фурил); 6.01 (2H, д, *J*₄₃ = 3.29, 4-Н фурил); 7.04 (4H, д, *J*_{om} = 6.93, *o*-Н (Ph)); 7.19–7.25 (6H, м, *p*-Н и *m*-Н (Ph)). Найдено, %: С 55.58; Н 3.37; N 2.39. С₂₅H₁₉Br₂NO₃. Вычислено, %: С 55.48; Н 3.54; N 2.59.

2,6-Ди(тиенил-2)-3,5-дифенилпиперидон-4 (1k). Из 2.24 г (0.02 моль) тиофен-2-альдегида, 2.1 г (0.01 моль) дибензилкетона и 0.77 г (0.01 моль) ацетата аммония получают 1.33 г (32%) 2,6-дитиенил-3,5-дифенилпиперидона-4 (1k), т. пл. 143–144 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725 (C=O), 3305 (NH), 1625 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 2.86 (1H, с, NH); 4.05 (2H, д, *J*_{3(5)2(6)}} = 10.59, 3-Н и 5-Н); 4.77 (2H, д, *J*_{2(6)3(5)}} = 10.59, 2-Н и 6-Н); 6.59 (2H,

д, $J_{34} = 3.36$, 3-Н тиенил); 6.72 (2Н, д, $J_{45} = 4.92$, 4-Н тиенил); 7.05 (4Н, д, $J_{om} = 7.62$, *o*-Н (Ph)); 7.14 (2Н, д, $J_{54} = 4.92$, 5-Н тиенил); 7.16–7.24 (6Н, м, *p*-Н и *m*-Н (Ph)). Найдено, %: С 72.02; Н 4.97; N 3.34. $C_{25}H_{21}NOS_2$. Вычислено, %: С 72.26; Н 5.09; N 3.37.

2,6-Ди(тиенил-2)-3,5-диметилпиперидон-4 (II). Из 2.24 г (0.02 моль) тиофен-2-альдегида, 2.1 г (0.01 моль) диэтилкетона и 0.77 г (0.01 моль) ацетата аммония получают 5.87 г (45%) 2,6-дитиенил-3,5-диметилпиперидона-4 (II), т. пл. 106–108⁰С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1710 (C=O), 3315 (NH), 1625 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 1.22 (6Н, д, $J_{CH_3-3(5)H} = 6.54$, CH₃); 2.80 (1Н, с, NH); 3.05 (2Н, д, д, $J_{3(5)2(6)} = 9.64$, $J_{3(5)H-CH_3} = 6.57$, 3-Н и 5-Н); 4.25 (2Н, д, $J_{2(6)3(5)} = 10.63$, 2-Н и 6-Н); 7.24 (2Н, д, $J_{34} = 3.42$, 3-Н тиенил); 7.31 (2Н, д, д, $J_{45} = 3.86$, $J_{43} = 3.42$, 4-Н тиенил); 7.58 (2Н, д, $J_{54} = 3.86$, 5-Н тиенил). Найдено, %: С 61.53; Н 6.13; N 4.54. $C_{15}H_{17}NOS_2$. Вычислено, %: С 61.77; Н 5.83; N 4.80.

2,6-Ди(*o*-толуил)-3,5-дифенилпиперидон-4 (Im). Из 4.46 г (0.021 моль) дибензилкетона, 5.1 г (0.042 моль) *o*-толуилового альдегида и 1.55 г (0.021 моль) ацетата аммония получают 2 г (22%) 2,6-ди(*o*-толуил)-3,5-дифенилпиперидона-4 (Im), т. пл. 168⁰С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1700 (C=O), 3310 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 2.03 (7Н, уш. с, NH, CH₃); 4.17 (2Н, д, $J_{3(5)2(6)} = 10.41$, 3-Н и 5-Н); 4.74 (2Н, д, $J_{2(6)3(5)} = 10.41$, 2-Н и 6-Н); 6.88 (4Н, д, $J_{om} = 7.55$, *o*-Н (Ph)); 7.00–7.23 (12Н, м, Ph и толлил); 7.75 (2Н, м, *o*-Н, толлил). Найдено, %: С 86.40; Н 6.84; N 3.12. $C_{31}H_{29}NO$. Вычислено, %: С 86.27; Н 6.77; N 3.25.

2,6-Ди(*n*-нитрофенил)-3,5-дифенилпиперидон-4 (In). Из 1.3 г (8.6 ммоль) *n*-нитробензальдегида, 0.9 г (4.3 ммоль) дибензилкетона и 1.34 г (4.3 ммоль) ацетата аммония получают 0.4 г (19%) 2,6-ди(*n*-нитрофенил)-3,5-дифенилпиперидона-4 (In), т. пл. 180–181⁰С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700 (C=O), 3325 (NH), 1325, 1503 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 2.5 (1Н, уш. с, NH); 4.02 (2Н, д, $J_{3(5)2(6)} = 10.74$, 3-Н и 5-Н); 4.57 (2Н, д, $J_{2(6)3(5)} = 10.74$, 2-Н и 6-Н); 6.93 (4Н, д, $J_{om} = 7.43$, *o*-Н (*p*-NO₂C₆H₄)); 7.16–7.24 (6Н, м, *m*-Н и *p*-Н (Ph)); 7.43 (4Н, д, $J_{om} = 6.92$, *o*-Н (Ph)); 8.02 (4Н, д, $J_{mo} = 7.43$, *m*-Н (*p*-NO₂C₆H₄)). Найдено, %: С 71.09; Н 4.87; N 8.30. $C_{30}H_{25}N_3O_5$. Вычислено, %: С 70.99; Н 4.96; N 8.28.

2,6-Ди(*m*-нитрофенил)-3,5-дифенилпиперидон-4 (Io). Из 6.04 г (0.04 моль) *m*-нитробензальдегида, 4.2 г (0.02 моль) дибензилкетона и 1.54 г (0.02 моль) ацетата аммония получают 4.4 г (45%) 2,6-ди(*m*-нитрофенил)-3,5-дифенилпиперидона-4 (Io), т. пл. 220⁰С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700 (C=O), 3325 (NH), 1325, 1503 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 2.48 (1Н, уш. с, NH); 4.15 (2Н, д, $J_{3(5)2(6)} = 10.68$, 3-Н и 5-Н); 4.60 (2Н, д, $J_{2(6)3(5)} = 10.68$, 2-Н и 6-Н); 6.98 (4Н, д, $J_{om} = 6.90$ *o*-Н (Ph)); 7.20–7.30 (6Н, м, *m*-Н и *p*-Н (Ph)); 7.40 (2Н, д, д, $J_{56} = 7.53$, $J_{54} = 5.67$, 5-Н (*m*-NO₂C₆H₄)); 7.62 (2Н, д, $J_{65} = 7.53$, 6-Н (*m*-NO₂C₆H₄)); 8.08 (2Н, д, $J_{45} = 5.67$, 4-Н (*m*-NO₂C₆H₄)); 8.20 (2Н, с, 2-Н (*m*-NO₂C₆H₄)). Найдено, %: С 71.09; Н 4.87; N 8.30. $C_{30}H_{25}N_3O_5$. Вычислено, %: С 70.99; Н 4.96; N 8.28.

2,4-Диарил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оны (общая методика). Растворяют 0.1 моль циклогексанона, 0.2 моль соответствующего альдегида и 0.1 моль ацетата аммония в 100 мл 95% этанола и перемешивают в течение нескольких часов. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси EtOH–CHCl₃ [8].

2,4-Дифенил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2a). Из 5 мл (0.05 моль) бензальдегида, 2.6 мл (0.025 моль) циклогексанона и 1.93 г (0.025 моль) ацетата аммония получают 1.85 г (25%) 2,4-дифенил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2a), т. пл. 185–186⁰С (по данным [8], т. пл. 183–184⁰С). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1720 (C=O), 3325 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 1.34–1.41 (1Н, м, 7 β -Н); 1.53 (1Н, с, NH); 1.64–1.74 (2Н, м, 6 β -Н и 8 β -Н); 1.84–1.94 (2Н, м, 6 α -Н и 8 α -Н); 2.47 (2Н, м, 1-Н и 5-Н); 2.84–2.94 (1Н, м, 7 α -Н); 4.40 (2Н, уш. с, 2-Н и 4-Н); 7.24–7.41 (6Н, м, *p*-Н и *m*-Н(Ph)); 7.55 (4Н, д, $J_{om} = 8.65$, *o*-Н (Ph)).

2,4-Ди(*n*-метоксифенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2b). Из 9.7 мл (0.08 моль) *n*-метоксибензальдегида, 4 мл (0.04 моль) циклогексанона и 3 г (0.04 моль) ацетата аммония получают 3.65 г (26%) 2,4-ди(*n*-метоксифенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2b), т. пл. 130–132⁰С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715 (C=O), 3325 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 1.37–1.42 (1Н, м, 7 β -Н); 1.59 (1Н, с, NH); 1.62–1.76 (2Н, м, 6 β -Н и 8 β -Н); 1.85–2.00 (2Н, м, 6 α -Н и 8 α -Н); 2.40 (2Н, м, 1-Н и 5-Н); 2.79–2.94 (1Н, м, 7 α -Н); 4.33 (2Н, уш. с, 2-Н и 4-Н); 6.92 (4Н, д, $J_{mo} = 9.3$, *m*-Н (Ar)); 7.45 (4Н, д, $J_{om} = 9.3$, *o*-Н (Ar)). Найдено, %: С 75.53; Н 7.26; N 3.60. $C_{22}H_{25}NO_3$. Вычислено, %: С 75.19; Н 7.17; N 3.99.

2,4-Ди(*n*-диметиламинофенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2c). Из 11.9 г (0.08 моль) *n*-диметиламинобензальдегида, 4 мл (0.04 моль) циклогексанона и 3 г (0.04 моль) ацетата аммония получают 1.84 г (13%) 2,4-ди(*n*-диметиламинофенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2c), т. пл. 208–210⁰С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715 (C=O), 3330

(NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 1.34–1.37 (1H, м, 7 β -H); 1.63–1.69 (2H, м, 6 β -H и 8 β -H); 1.71 (1H, с, NH); 1.96–2.00 (2H, м, 6 α -H и 8 α -H); 2.38 (2H, м, 1-H и 5-H); 2.85–2.92 (1H, м, 7 α -H); 2.95 (12H, с, CH_3N); 4.27 (2H, уш. с, 2-H и 4-H); 6.76 (4H, д, $J_{\text{mo}} = 8.43$, m -H (Ar)); 7.39 (4H, д, $J_{\text{om}} = 8.43$, o -H (Ar)). Найдено, %: C 76.70; H 8.46; N 11.89. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 76.36; H 8.28; N 11.13.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O. Ryoza, Sh. Setsu, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **349**, 140 (1994).
2. H. Nagai, T. Sakurai, N. Inagaki, H. Mori, *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 239 (1995).
3. C. R. Noller, V. Baliah, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3853 (1948).
4. M. J. Aroney, C.-Y. Chen, *J. Chem. Soc.*, **B 98**, (1966).
5. M. Balasubramanian, N. Padma, *Tetrahedron*, **19**, 2135 (1963).
6. V. Parthasarathi, T. P. Beurskens, *J. Crystallogr. Lab.*, **17 (1)**, 91 (1987).
7. M. Thiel, I. Deissner, *Lieb. Ann. Chem.*, **610**, 17 (1957).
8. V. Baliah, R. Jeyaraman, *Ind. J. Chem. Soc.*, **9**, 1020 (1971).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899,
Россия
e-mail: szv@org.chem.msu.ru

Поступило в редакцию 23.06.2000