

В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, **В. П. Литвинов**^a

**РЕАКЦИЯ МАННИХА
В СИНТЕЗЕ N,S-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

**7*. ЭФФЕКТИВНЫЙ ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
СПИРО[3,5,7,11-ТЕТРААЗАТРИЦИКЛО[7.3.1.0^{2,7}]ТРИДЕЦ-
2-ЕН-13,4'-ПИПЕРИДИНА]**

Взаимодействием 10-амино-9-аза-3-азония-3-изопропил-7,11-дицианоспиро[5.5]ундека-7,10-диен-8-тиолата с 2 экв. первичного амина и избытком формальдегида получены 5,11-дизамещенные производные 1'-изопропил-8-тиоксоспиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрила. В случае *o*-толуидина образуется аномальный продукт реакции – 1'-изопропил-3-(2-метилфенил)-7,9-дициано-1,2,3,4-тетрагидроспиро[пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-8,4'-пиперидиний]-6-тиолат.

Ключевые слова: 10-амино-9-аза-3-азония-3-изопропил-7,11-дицианоспиро[5.5]ундека-7,10-диен-8-тиолат, пиридин-2-тиолаты, спиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрилы, аминометилирование, реакция Манниха, циклоконденсация.

Функционально замещенные производные пиридин-2(1H)-тиона, таутомерные им 2-меркаптопиридины, а также их частично гидрированные аналоги за последние двадцать лет прочно вошли в арсенал тонкого органического синтеза в качестве перспективных реакционноспособных синтонов [2–4], открывающих широкие возможности для получения ряда конденсированных гетероциклических систем [5–7]. Тем не менее, вопросу аминометилирования 2-меркаптопиридинов в литературе посвящены лишь единичные сообщения [8]. Из многочисленных литературных данных следует, что аминометилирование 2-меркаптоазолов и -азинов является общим методом получения конденсированных производных 1,3,5-тиадиазина. В частности, путем "двойной" конденсации Манниха были получены производные *сим*-триазоло[3,4-*b*][1,3,5]тиадиазина [9–16], триазоло[3',4':1,5][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,5]тиадиазина [17], имидазо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазина [18, 19], 1,2,4-триазино[3,2-*b*][1,3,5]тиадиазина [19] и 1,3,5-тиадиазино[3,2-*a*]бензимидазола [20]. Ранее на примере ряда 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов нами было показано, что, в зависимости от строения субстрата, аминометилирование может приводить к образованию производных пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина [21, 22], 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана [23] или трициклических продуктов [24]. Продолжая исследования в этой области, мы остановили свое внимание на 10-амино-9-аза-3-азония-3-изопропил-7,11-дицианоспиро[5.5]ундека-7,10-диен-8-тиолате (**1**) [25], который имеет несколько активных нуклеофильных центров, и поэтому обладает рядом альтернативных возможностей для циклоконденсации в условиях аминометилирования.

* Сообщение 6 см. [1].

а также данными элементного анализа. К числу характерных сигналов, обнаруживаемых в ЯМР ^1H спектрах соединений **2**, следует отнести сигналы протонов тетрагидро-1,3,5-триазинового цикла: дублет дублетов (или мультиплет) 2H-4 при δ 5.65–5.13 ($^2J = 12.1$ –13.5), и дублет дублетов 2H-6 при δ 4.41–5.13 м. д. ($^2J = 16.7$ –17.0 Гц). Протоны 2H-10 и 2H-12 резонируют в интервале δ 3.83–2.90 м. д. и обнаруживаются в виде двух дублетов дублетов с $^2J = 11.6$ –13.0 Гц. Характерным также является наличие двух наборов сигналов ароматических протонов и дублета при δ 0.98–0.94 м. д. ($^3J = 6.2$ –6.6 Гц), относящегося к метильным группам $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$. В спектре ЯМР ^1H соединения **3** присутствуют уширенный синглет группы NH при δ 8.85, набор сигналов протонов в области δ 7.24–7.03 м. д., указывающий на наличие одного 2-метилфенильного заместителя, а также два дублета дублетов протонов 1,3,5-триазинового цикла. Характерно, что сигнал метильных групп фрагмента $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ смещен на 0.25–0.30 м. д. в область слабых полей относительно аналогичных сигналов в спектрах соединений **2**, что очевидно обусловлено положительным зарядом на атоме азота. В ИК спектрах соединений **2a–f** обнаруживаются слабые полосы поглощения при $\nu = 2243$ –2237 cm^{-1} (несопряженные группы $\text{C}\equiv\text{N}$) и интенсивные полосы поглощения в интервале 1660–1640 cm^{-1} (валентные колебания $\text{C}=\text{N}$). В ИК спектре соединения **3** отсутствуют полосы поглощения несопряженных нитрильных групп, зато обнаруживается поглощение в интервале 3430–3295 ($\text{N}-\text{H}$) и сильная широкая полоса при $\nu = 2167$ cm^{-1} (сопряженные группы $\text{C}\equiv\text{N}$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры были получали на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле, элементный анализ проводили на приборе Perkin-Elmer C, H, N-analyzer. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент система ацетон–гептан (1 : 1), проявитель пары иода, УФ-детектор. Температуры плавления веществ измеряли на столике Кофлера. Исходный 10-амино-9-аза-3-азония-3-изопропил-7,11-дицианоспиро[5.5]ундека-7,10-диен-8-тиолат (**1**) синтезировали с выходом 72% трехкомпонентной конденсацией α -цианотиоацетамида, N-изопропилпиперидин-4-она и малононитрила согласно известному методу [25].

Спиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрилы 2a–f и спиро[пиридо[1,2-a][1,3,5]триазин-8,4'-пиперидиний]-6-тиолат (3) (общая методика). Смесь 0.6 г (2.07 ммоль) тиолата **1** растирают с избытком (3–4 мл) 37% водного формальдегида, добавляют 10–15 мл EtOH и нагревают до полной гомогенизации, после чего в один прием добавляют 4.2 ммоль соответствующего первичного амина. Смесь кипятят 3 мин и перемешивают 8 ч при ~ 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

1'-Изопропил-5,11-диметил-8-тиоксоспиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрил (2a). Выход 0.65 г (78.5%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 216–218 °С (разл., из Me_2CO). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2242 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1655 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.13 (2H, д. д., $^2J = 12.1$, H-4); 4.41 (2H, д. д., $^2J = 16.8$, H-6); 3.08 (2H, д. д., $^2J = 12.8$, H-10 или H-12); 2.95 (2H, уш. д., $^2J = 11.8$, H-12 или H-10); 2.92–2.69 (5H, м, $(\text{CH}_2)_2\text{NCHMe}_2$); 2.38 (3H, с, NCH_3); 2.27 (3H, с, NCH_3); 2.22, 1.83 (по 2H, оба м, H-3' и H-5'); 0.95 (6H, д., $^3J = 6.4$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$). Найдено, %: C 59.50; H 7.37; N 24.42. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{S}$ ($M = 399.57$). Вычислено, %: C 60.12; H 7.32; N 24.54.

5,11-Дибензил-1'-изопропил-8-тиоксоспиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрил (2b)

тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрил (2b). Выход 0.98 г (86%), желтые кристаллы, т. пл. 101–103 °С (EtOH–Me₂CO, 1 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2237 (2C≡N), 1657 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 7.34–7.21 (10H, м, 2C₆H₅); 5.16 (2H, д, д, ²J = 13.0, H-4); 4.48 (2H, д, д, ²J = 16.7, H-6); 3.84–3.63 (4H, м, наложение двух д. д, CH₂Ph); 3.22 (2H, м, H-10 или H-12); 3.07 (2H, д, д, ²J = 11.6, H-12 или H-10); 2.83–2.72 (5H, м, (CH₂)₂NCHMe₂); 2.20, 1.85 (по 2H, оба м, H-3' и H-5'); 0.95 (6H, д, ³J = 6.4, NCH(CH₃)₂). Найдено, %: C 70.61; H 6.87; N 17.49. C₃₂H₃₇N₇S (M = 551.76). Вычислено, %: C 69.66; H 6.76; N 17.77.

1'-Изопропил-8-тиоксо-5,11-дициклогексилспиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрил (2c). Выход 0.56 г (50%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 144–146 °С (EtOH–Me₂CO, 1 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2243 (2C≡N), 1645 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 5.28 (2H, д, д, ²J = 13.5, C(4)H₂); 4.56 (2H, м, H-6); 3.20 (2H, д, д, ²J = 11.6, H-10 или H-12); 3.05 (2H, д, д, ²J = 11.8, H-12 или H-10); 2.81–2.69 (7H, м, (CH₂)₂N, 3N–CH); 2.32–2.08 (4H, м, H-3' и H-5'); 1.77–1.12 (20H, м, H-2); 0.94 (6H, д, ³J = 6.4, NCH(CH₃)₂). Найдено, %: C 67.67; H 8.50; N 18.19. C₃₀H₄₅N₇S (M = 535.80). Вычислено, %: C 67.25; H 8.47; N 18.30.

1'-Изопропил-8-тиоксо-5,11-дифенилспиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрил (2d). Выход 0.84 г (77%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 202–204 °С (EtOH–Me₂CO, 1 : 3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2240 (2C≡N), 1640 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 7.20–6.71 (10H, м, 2C₆H₅); 5.63 (2H, д, д, ²J = 13.5, H-4); 5.10 (2H, д, д, ²J = 17.0, H-6); 3.82 (2H, м, H-10 или H-12); 3.73 (2H, д, д, ²J = 13.0, H-12 или H-10); 2.82–2.65 (5H, м, (CH₂)₂NCHMe₂); 2.32–2.20, 1.73 (по 2H, оба м, H-3' и H-5'); 0.94 (6H, д, ³J = 6.2, NCH(CH₃)₂). Найдено, %: C 69.01; H 6.36; N 18.62. C₃₀H₃₃N₇S (M = 523.71). Вычислено, %: C 68.80; H 6.35; N 18.72.

5,11-Ди(4-бромфенил)-1'-изопропил-8-тиоксоспиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрил (2e). Выход 0.52 г (37%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 270 °С (разл., из ДМФА–Me₂CO, 1 : 10). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2139 (2C≡N), 1650 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 7.01 и 6.82 (по 4H, оба д, д, ³J = 8.8, 2C₆H₄Br-4); 5.57 (2H, д, д, ²J = 13.5, H-4); 5.12 (2H, псевдо-т, ²J = 17.0, H-6); 3.78 (2H, м, H-10 или H-12); 3.68 (2H, д, д, ²J = 12.4, H-12 или H-10); 2.88–2.74 (5H, м, (CH₂)₂NCHMe₂); 2.39–2.17, 1.83 (по 2H, оба м, H-3' и H-5'); 0.98 (6H, д, ³J = 6.6, NCH(CH₃)₂). Найдено, %: C 52.07; H 4.63; N 14.42. C₃₀H₃₁Br₂N₇S (M = 681.50). Вычислено, %: C 52.87; H 4.59; N 14.39.

1'-Изопропил-5,11-ди(3-метилфенил)-8-тиоксоспиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридец-2-ен-13,4'-пиперидин]-1,9-дикарбонитрил (2f). Выход 0.90 г (79%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 174–175 °С (EtOH–Me₂CO, 1 : 1). ИК, ν , см⁻¹: 2237 (2C≡N), 1660 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 7.05–6.46 (8H, м, 2Ar); 5.65 (2H, м, H-4); 5.11 (2H, д, д, ²J = 17.0, H-6); 3.77 (2H, м, H-10 или H-12); 3.70 (2H, д, д, ²J = 12.4, H-12 или H-10); 2.83–2.64 (5H, м, (CH₂)₂NCHMe₂); 2.40–2.20, 1.74 (по 2H, оба м, H-3' и H-5'); 2.15 и 1.97 (по 3H, оба с, 2CH₃); 0.94 (6H, д, ³J = 6.6, NCH(CH₃)₂). Найдено, %: C 70.18; H 6.73; N 17.92. C₃₂H₃₇N₇S (M = 551.76). Вычислено, %: C 69.66; H 6.76; N 17.77.

1'-Изопропил-3-(2-метилфенил)-7,9-дициано-1,2,3,4-тетрагидроспиро[пиридо[1,2-a]-[1,3,5]триазин-8,4'-пиперидиний]-6-тиолат (3). Выход 0.23 г (26.5%), бежевый порошок, т. пл. 235–240 °С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430–3295 (NH), 2167 (C≡N), 1667 (2C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 8.85 (1H, уш. с, H-1); 7.24–7.03 (4H, м, Ar); 4.35 (2H, д, д, ²J = 15.2, 2H-2 или 2H-4); 3.68 (уш. с, H⁺, H₂O); 3.49 (2H, д, д, ²J = 11.2, 2H-4 или 2H-2); 3.77 (2H, м, 2H-10 или 2H-2); 3.30–2.71 (5H, м, (CH₂)₂N⁺CHMe₂); 2.30 (3H, с, CH₃); 2.09–1.58 (4H, м, H-3' и H-5'); 1.23 (6H, д, ³J = 6.4, NCH(CH₃)₂). Найдено, %: C 65.48; H 6.70; N 20.12. C₂₃H₂₈N₆S (M = 420.58). Вычислено, %: C 65.68; H 6.71; N 19.98.

Работа выполнена в рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между Восточноукраинским национальным университетом им. Владимира Даля (г. Луганск, Украина) и Институтом органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН при финансовой поддержке РФФИ (проект 05-03-32031).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1418 (2007).
2. В. П. Литвинов, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, в кн. *Итоги науки и техники. Органическая химия. Актуальные направления исследований и применения химических средств защиты растений. Химия Азинов*, ВИНТИ, Москва, 1989, т. 17, ч. 2, с. 73.
3. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *ХГС*, 579 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 509 (1999)].
4. В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2123 (1998).
5. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *Изв. АН, Сер. хим.*, 847 (2005).
6. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *Химия тиенопиридинов и родственных систем*, Наука, Москва, 2006.
7. E. A. Bakhite, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **178**, 929 (2003).
8. И. М. Оруджева, Т. Э. Эфендиев, С. М. Алиев, *ЖОрХ*, **17**, 410 (1981).
9. Z. Wang, Haoxin Shi, Haijian Shi, *Synth. Commun.*, **31**, 2841 (2001)
10. Z. Wang, T. You, Haijian Shi, Haoxin Shi, *Molecules*, **1**, 89 (1996). Avail. URLs: <http://www.mdpi.net/molecules/list96.htm>; <http://www.springerlink.com/>.
11. Z. Wang, T. You, Hai-Jian Shi, Hao-Xin Shi, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **18**, 550 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 95265 (1997).
12. Hao-Xin Shi, Hai-Jian Shi, Z. Wang, *Youji Huaxue*, **20**, 344 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 120280 (2000).
13. Z. A. Hozein, A. A. O. Sarhan, H. A. H. El-Sherief, A. M. Mahmoud, *Z. Naturforsch., Teil. B*, **52**, 1401 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 88906 (1998).
14. Haijian Shi, Haoxin Shi, Z. Wang, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 929 (2001).
15. Haijian Shi, Z. Wang, Haoxin Shi, *Chimia*, **51**, 529 (1997).
16. Haijian Shi, Z. Wang, Haoxin Shi, *Synth. Commun.*, **29**, 2027 (1999).
17. S. Yadav Lal Dhar, A. Vaish, S. Sharma, *J. Agr. Food Chem.*, **42**, 811 (1994).
18. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2158 (2005).
19. Z. A. Hozein, *J. Chem. Res. (S)*, No. 3, 99 (2000).
20. A. O. Sarhan, S. H. Abdel-Hafez, H. El-Sherief, T. Aboel-Fadl, *Synth. Commun.*, **36**, 987 (2006).
21. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *ДАН*, **389**, 763 (2003).
22. В. В. Доценко, Дис. канд. хим. наук, Москва, 2004.
23. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 1695 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1394 (2005)].
24. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2605 (2005).
25. А. А. Шестопапов, Дис. канд. хим. наук, Москва, 2004.

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

Поступило 28.09.2006

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