

А. Д. Дяченко, С. М. Десенко<sup>а</sup>, В. Д. Дяченко

**РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА  
6-АМИНО-3-КАРБАМОИЛ-5-ЦИАНО-3,4-ДИГИДРО-  
СПИРОЦИКЛОГЕКСАН-4-ПИРИДИН-2-ТИОЛА И 3-ТИОКАРБАМОИЛ-  
5-ЦИАНО-4-СПИРОЦИКЛОГЕКСАНПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА**

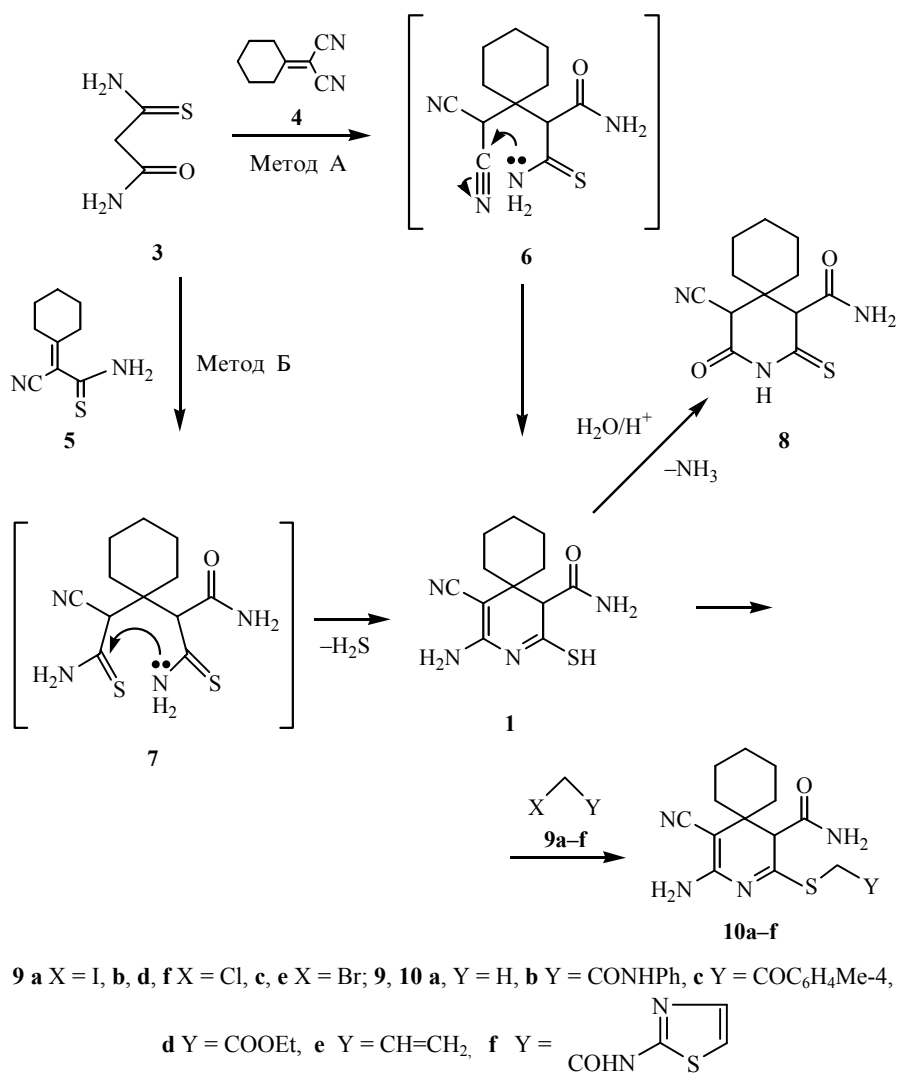
Взаимодействием монотиомалондиамида с циклогексилиденмалоннитрилом или циклогексилиденцианоуксусным эфиром в присутствии этилата натрия синтезированы 6-амино-3-карбамоил-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин-2-тиол и 3-тиокарбамоил-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2,6-дион. Исследованы их алкилирование и гидролиз.

**Ключевые слова:** 3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин-2-тиол, монотиомалондиамид, спироциклогексан-4-пиперидин-2,6-дион, циклогексилиденмалоннитрил, циклогексилиденцианоуксусный эфир, алкилирование, гидролиз, реакция Михаэля, региоселективный синтез, циклизация, циклоконденсация.

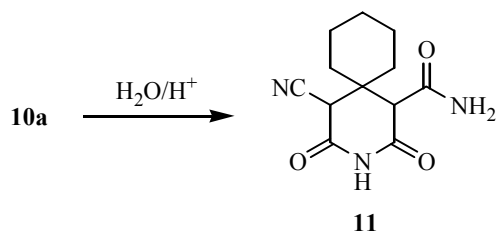
В отличие от достаточно изученных 4-арилзамещенных 3-циано-пиридин-2(1H)-тионов [1], в литературе описано незначительное число их карбамоилзамещенных аналогов [2–6], а спирозамещенные 3-карбамоил-пиридин-2-тионы неизвестны. Между тем спирозамещенные гетероциклы представляют интерес для фармакологического изучения [7]. В связи со сказанным выше мы в настоящее время разработали региоселективные методы синтеза 6-амино-3-карбамоил-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин-2-тиола (**1**) и 3-тиокарбамоил-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2,6-диона (**2**).

Тиол **1** получен с высокими выходами (78–83%) двумя методами: А. Из монотиомалондиамида (**3**) и циклогексилиденмалоннитрила (**4**) по реакции Михаэля; Б. Циклоконденсацией СН-кислоты **3** с циклогексилиденцианоацетамидом (**5**). Обе реакции, протекающие при 25 °С в абсолютном этаноле и катализируемые EtONa, включают, по-видимому, образование соответствующих промежуточных аддуктов Михаэля **6** и **7**, которые, однако, выделить не удалось.

Состав и строение соединения **1** подтверждены результатами элементного анализа, спектральными данными (табл. 1–3) и некоторыми химическими превращениями. Так, при обработке тиола **1** 10% водным раствором HCl уже при комнатной температуре происходит гидролиз енаминового фрагмента и образуется 3-карбамоил-6-оксо-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2-тион (**8**), изомерный соединению **2**. Взаимодействием тиола **1** с алкилирующими агентами **9** в щелочной среде получены органические сульфиды **10a–f**.



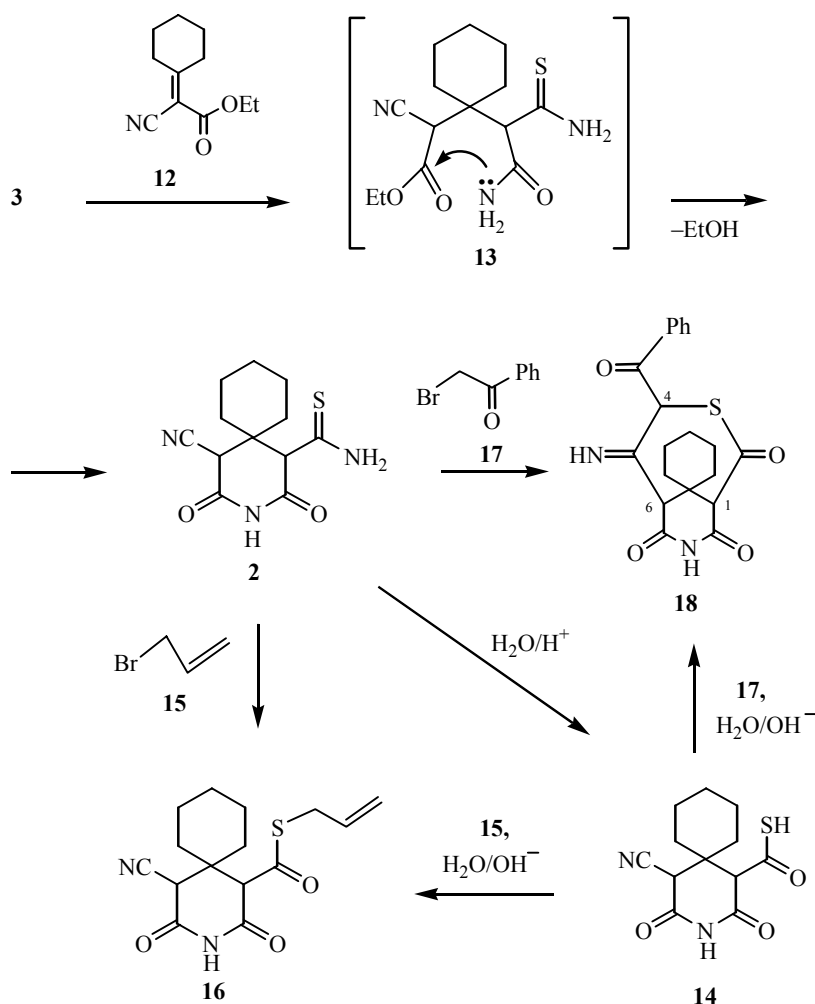
Отметим, что соединения **10** также подвергаются кислотному гидролизу, который, однако, не останавливается на стадии образования соответствующего оксопроизводного типа **8**. Так, обработкой замещенного дигидропиридина **10a** 10% водным раствором HCl получен 3-карбамоил-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2,6-дион (**11**).



Второй целевой продукт – дион **2** – синтезирован с выходом 93% конденсацией монотиомалондиамида (**3**) с циклогексилиденцианоуксусным эфиром (**12**) в условиях реакции Михаэля, протекающей, возможно, через гипотетический аддукт **13**.

При гидролизе соединения **2** в кислой среде образуется тиокарбоновая кислота **14**, а при алкилировании аллилбромидом **15** в основной среде – тиоэфир (**16**). Соединение **16** синтезировано также независимым путем из замещенного глутаримида **14** и аллилбромида **15** в присутствии водного раствора KOH. Приведенные данные свидетельствуют о том, что образованию соединения **16** предшествует щелочной гидролиз тиоамидного фрагмента соединения **2**, приводящий к аниону тиокарбоновой кислоты, который далее подвергается алкилированию.

Алкилирование тиоамида **2** фенацилбромидом **17** позволило синтезировать новую гетероциклическую систему – 4-бензоил-5-имино-10-спироциклогексан-8-аза-3-тиабицикло[1,3,4]декан-2,7,9-трион (**18**).



Характеристики соединений **1**, **2**, **8**, **10a–f**, **11**, **14**, **16**, **18**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>1</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>54.40</u>	<u>5.97</u>	<u>21.26</u>	309–311	78
		54.52	6.10	21.19		
<b>2</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>54.23</u>	<u>5.77</u>	<u>15.91</u>	253–255	93
		54.32	5.70	15.84		
<b>8</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>54.20</u>	<u>5.79</u>	<u>15.97</u>	230–232	85
		54.32	5.70	15.84		
<b>10a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>55.96</u>	<u>6.62</u>	<u>20.01</u>	216–218	57
		56.09	6.52	20.13		
<b>10b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	<u>60.63</u>	<u>5.76</u>	<u>17.79</u>	221–223	71
		60.43	5.83	17.62		
<b>10c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>63.56</u>	<u>6.14</u>	<u>14.25</u>	192–194	64
		63.61	6.10	14.13		
<b>10d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>54.96</u>	<u>6.45</u>	<u>16.12</u>	174–176	76
		54.84	6.33	15.99		
<b>10e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>59.33</u>	<u>6.53</u>	<u>18.22</u>	166–168	52
		59.18	6.62	18.40		
<b>10f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>50.56</u>	<u>5.11</u>	<u>20.71</u>	213–215	81
		50.48	4.98	20.76		
<b>11</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>58.00</u>	<u>5.91</u>	<u>16.75</u>	258–260	41
		57.82	6.07	16.86		
<b>14</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>54.39</u>	<u>5.19</u>	<u>10.49</u>	277–278	80
		54.12	5.30	10.52		
<b>16</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58.94</u>	<u>6.05</u>	<u>9.01</u>	199–200	54
		58.80	5.92	9.14		
<b>18</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>62.64</u>	<u>5.10</u>	<u>7.33</u>	255–257	59
		62.48	5.24	7.29		

Получение продукта **18** указывает на то, что реакция не останавливается на стадии образования тиоэфира типа **16**, а происходит дальнейшая циклизация по Торпу–Циглеру [8] до иминопроизводного **18**. Получить последний можно и алкилированием тиокарбоновой кислоты **14** соединением **17**.

Состав и строение соединения **18** подтверждаются результатами элементного анализа и данными спектральных исследований. Так, в ИК спектре соединения **18** присутствуют характеристические полосы поглощения валентных колебаний имидной, имино- и карбонильных групп (табл. 2). В то же время, полоса валентных колебаний нитрильной группы в этом спектре отсутствует. Особенность спектра ЯМР <sup>1</sup>H – проявление сигнала протона H-4 в довольно слабом поле (δ 6.71 м. д.), что объясняется его дезэкранированием тремя соседними электроноакцепторными группами C=O, C=NH, S–C=O.

## Спектральные характеристики соединений 1, 2, 8, 10a–f, 11, 14, 16, 18

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
	NH, $\text{NH}_2$	$\text{C}\equiv\text{N}$ , $\text{NHCO}$	
<b>1</b>	3210, 3270, 3330, 3410, 3485	2160, 1680	6.67 и 6.56 (1H и 1H, два уш. с, $\text{CONH}_2$ ); 5.38 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 3.72 (1H, с, H-3); 1.17–1.58 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )*
<b>2</b>	3330	2260, 1690	11.11 и 9.78 (1H и 1H, два уш. с, $\text{CSNH}_2$ ); 9.22 (1H, уш. с, NH); 4.00 (1H, с, H-5); 3.63 (1H, с, H-3), 1.33–1.59 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>8</b>	3310, 3470	2250, 1690, 1660	12.86 (1H, уш. с, NH); 8.18 и 7.45 (1H и 1H, два уш. с, $\text{CONH}_2$ ); 5.01 (1H, с, H-5); 4.55 (1H, с, H-3); 1.19–1.82 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>10a</b>	3360, 3530	2165, 1683	7.35 и 6.97 (1H и 1H, два уш. с, $\text{CONH}_2$ ); 5.76 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 3.46 (1H, с, H-3); 2.42 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 1.27–1.62 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>10b</b>	3210, 3315, 3375, 3425	2185, 1670	9.89 (1H, с, NH); 7.53 (2H, д, $J = 7.6$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.47 (1H, уш. с, $\text{CONH}_2$ ); 7.25 (2H, д, $J = 8.0$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.00 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ и $\text{CONH}_2$ ); 5.97 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 3.91 и 3.88 (1H и 1H, два д, $J = 3.9$ , $\text{SCH}_2$ ); 3.55 (1H, с, H-3); 1.24–1.63 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>10c</b>	3300, 3360, 3450	2175, 1695, 1680	7.91 и 7.34 (2H и 2H, два д, $J = 8.2$ , Ar); 7.47 и 7.02 (1H и 1H, два уш. с, $\text{CONH}_2$ ); 5.81 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 4.78 и 4.60 (1H и 1H, два д, $J = 16.8$ , $\text{SCH}_2$ ); 3.56 (1H, с, H-3); 2.44 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.27–1.64 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>10d</b>	3210, 3390, 3510	2170, 1740, 1695	7.45 и 7.00 (1H и 1H, два с, $\text{CONH}_2$ ); 5.80 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 4.08 (2H, к, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2$ ); 4.01 и 3.89 (1H и 1H, два д, $J = 16.3$ , $\text{SCH}_2$ ); 3.49 (1H, с, H-3); 1.25–1.58 (10H, м, $5\text{CH}_2$ ); 1.21 (3H, т, $J = 7.2$ , $\text{CH}_3$ )
<b>10e</b>	3340, 3450, 3510	2163, 1680	7.37 и 6.96 (1H и 1H, два с, $\text{CONH}_2$ ); 5.82 (3H, м, $\text{NH}_2$ и $\text{CH}=\text{}$ ); 5.33 и 5.14 (1H и 1H, два д, $J = 16.8$ , $J = 9.9$ , $\text{CH}_2$ ); 3.70 (2H, т, $J = 7.0$ , $\text{SCH}_2$ ); 3.43 (1H, с, H-3); 1.29–1.60 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>10f</b>	3350, 3420	2155, 1660, 1650	12.08 (1H, с, NH); 7.43 (2H, м, H-4 тиазола и $\text{CONH}_2$ ); 7.16 (1H, д, $J = 4.0$ , H-5 тиазола); 6.94 (1H, уш. с, $\text{CONH}_2$ ); 5.89 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 4.13 и 4.01 (1H и 1H, два д, $J = 15.2$ , $\text{SCH}_2$ ); 3.52 (1H, с, H-3); 1.28–1.63 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>11</b>	3240, 3450	2250, 1710, 1680	11.50 (1H, уш. с, NH); 8.12 и 7.52 (1H и 1H, два уш. с, $\text{CONH}_2$ ); 5.06 (1H, с, H-5); 3.99 (1H, с, H-3); 1.23–1.71 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>14</b>	3240	2255, 1730	13.07 (1H, уш. с, SH); 11.61 (1H, уш. с, NH); 4.23 (1H, с, H-3); 3.76 (1H, с, H-5); 1.36–1.51 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>16</b>	3210	2265, 1760, 1720, 1710	11.32 (1H, с, NH); 5.87 (1H, м, $\text{CH}=\text{}$ ); 5.35 и 5.19 (1H и 1H, два д, $J = 17.0$ , $J = 10.1$ , $\text{CH}_2$ ); 3.82 (3H, м, $\text{SCH}_2$ и H-5); 3.63 (1H, с, H-3); 1.38–1.57 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )
<b>18</b>	3210, 3364	1745, 1710, 1640	11.78 (1H, с, $=\text{NH}$ ); 11.46 (1H, с, NH); 8.01 (2H, д, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.63 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.54 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.71 (1H, с, SCH); 3.92 (1H, с, H-1); 3.59 (1H, с, H-6); 1.37–1.60 (10H, м, $5\text{CH}_2$ )

\* Сигнал SH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтеробмена.

Масс-спектры соединений **1, 2, 8, 10a, b, 11, 14, 16, 18**

Соединение	<i>m/z</i> ( <i>I</i> <sub>отн.</sub> , %)	
	<i>M</i> <sup>+</sup>	Другие фрагменты
<b>1</b>	264 (3)	221 (31), 178 (53), 165 (47), 121 (52), 81 (61), 68 (90), 55 (84), 41 (100)
<b>2</b>	265 (100)	232 (71), 210 (17), 179 (12), 123 (20), 102 (34), 79 (15)
<b>8</b>	265 (65)	248 (30), 221 (45), 179 (25), 145 (100), 118 (52), 102 (45), 44 (43)
<b>10a</b>	278 (23)	261 (8), 246 (2), 234 (19), 218 (13), 192 (100), 179 (26), 146 (8), 120 (8), 67 (12), 44 (39)
<b>10b</b>	397 (9)	293 (31), 263 (47), 218 (77), 190 (30), 177 (19), 135 (15), 120 (26), 93 (100), 65 (53), 39 (74)
<b>14</b>	266 (100)	233 (28), 206 (10), 195 (25), 141 (15), 122 (35), 79 (15)
<b>16</b>	306 (11)	291 (100), 265 (12), 194 (18), 180 (4), 138 (10), 123 (18), 86 (18), 41 (29)
<b>18</b>	–	352 (70), 355 (5), 324 (12), 307 (5), 296 (18), 275 (5), 238 (5), 214 (11), 186 (20), 146 (5), 123 (73), 105 (100), 77 (62)

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1, 2, 8, 10a–e, 11, 14** регистрировали на приборе Gemini-200 (199 МГц), соединений **10f, 16, 18** – на приборе Bruker DR×500 (500 МГц) в ДМСO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт Me<sub>4</sub>Si. Масс-спектры снимали на спектрометре Kratos MS-890 (70 эВ). Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. ИК спектры записывали на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3:5, проявитель – пары иода.

**6-Амино-3-карбамоил-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин-2-тиол (1).** А. К раствору 0.23 г (10 ммоль) натрия в 20 мл абсолютного этанола прибавляют 1.18 г (10 ммоль) монотиомалондиамида **3**, смесь перемешивают до образования раствора, после чего прибавляют 1.46 г (10 ммоль) циклогексилиденмалонитрила **4** и перемешивают 15 мин. Образовавшийся желтый осадок продукта **1** отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном.

Б. По описанной выше методике, используя вместо соединения **4** 1.8 г (10 ммоль) циклогексилиденцианоацетамида **5**, получают продукт **1**, температура плавления, спектр ЯМР <sup>1</sup>H и *R<sub>f</sub>* которого совпадают с таковыми для образца, полученного по методу А.

**3-Тиокарбамоил-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2,6-дион (2)** получают аналогично соединению **1** из эквимольных количеств (по 10 ммоль) соединений **3** и **12**. Реакционную смесь выдерживают 1 сут при 20 °С и отфильтровывают соединение **2**.

**3-Карбамоил-6-оксо-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2-тион (8).** К суспензии 1.32 г (5 ммоль) тиола **1** в 10 мл этанола при перемешивании добавляют по каплям 10% водный раствор HCl до pH 5. Полученную смесь выдерживают 1 сут при комнатной температуре и отфильтровывают светло-желтые кристаллы соединения **8**.

**6-Амино-3-карбамоил-2-метилтио-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин (10a), 6-амино-3-карбамоил-2-фенилкарбамоилметилтио-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин (10b), 6-амино-3-карбамоил-2-(4-метилбензоилметилтио)-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин (10c), 6-амино-3-карбамоил-5-циано-2-этоксикарбонилметилтио-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин (10d), 2-аллилтио-6-амино-3-карбамоил-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин (10e) и**

**6-амино-3-карбамоил-2-[(тиазол-2-илкарбамоил)метилтио]-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин (10f).** К раствору 1.32 г (5 ммоль) тиола **1** в 10 мл ДМФА при 20 °С и перемешивании последовательно прибавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН и 5 ммоль галогенида **9**. Реакционную смесь перемешивают 2 ч. Образовавшийся осадок продукта **10** отфильтровывают, промывают 40% водным этанолом и гексаном.

**3-Карбамоил-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2,6-дион (11).** Смесь 20 мл этанола, 1.39 г (5 ммоль) соединения **10a** и 2.74 мл (7.5 ммоль) 10% водного раствора HCl кипятят с обратным холодильником 1 ч и выдерживают при комнатной температуре 12 ч. Образовавшийся осадок продукта **11** отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном.

**3-Тиокарбоксит-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2,6-дион (14)** получают из 1.32 г (5 ммоль) диона **2** аналогично тиону **8**. Продукт **14** отфильтровывают и промывают этанолом и гексаном.

**3-Аллилтиокарбонил-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2,6-дион (16).** А. К суспензии 1.32 г (5 ммоль) соединения **2** в 10 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН. После образования гомогенной смеси к ней прибавляют 0.42 мл (5 ммоль) аллилбромида **15**, реакционную массу перемешивают 4 ч и выдерживают 1 сут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок продукта **16** отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном и перекристаллизовывают из EtOH.

Б. По методу А, используя вместо соединения **2** 1.33 г (5 ммоль) тиокислоты **14**, получают продукт **16**, хроматографические данные, температура плавления, спектр ЯМР <sup>1</sup>H и R<sub>f</sub>, которого совпадают с таковыми для образца, полученного по методу А.

**4-Бензил-5-имино-10-спироциклогексан-8-аза-3-тиабицикло[1,3,4]декан-2,7,9-трион (18).** А. К суспензии 1.32 г (5 ммоль) соединения **2** в 10 мл ДМФА при перемешивании последовательно прибавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН и 1 г (5 ммоль) фенацилбромида **17**. Реакционную смесь перемешивают 4 ч и выдерживают 1 сут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок продукта **18** отфильтровывают, промывают этанолом, гексаном и перекристаллизовывают из ледяной AcOH.

Б. Используя вместо соединения **2** 1.33 г (5 ммоль) тиокислоты **14**, получают продукт **18**, идентичный образцу, полученному по методу А (т. пл., спектр ЯМР <sup>1</sup>H, R<sub>f</sub>).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, A. Senning, *Sulfur Reports*, **13**, 1 (1992).
2. W. Schaper, *Synthesis*, 861 (1985).
3. Л. А. Родиновская, А. М. Шестопалов, В. Н. Нестеров, *ХТС*, 1376 (1996).
4. А. Краузе, Г. Дубурс, *ХТС*, 506 (1999).
5. A. Krause, J. Popelis, G. Duburs, *Heterocycl. Commun.*, **3**, 515 (1997).
6. А. А. Краузе, А. Румлер, Ф. Хаген, Х.-И. Еньш, И. Г. Штурм, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 75 (1992).
7. В. В. Кузнецов, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, 61 (1991).
8. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и C–H, O–H и S–H-групп*, под ред. Ф. С. Бабичева, Наукова думка, Киев, 1985.

Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко,  
Луганск 91011, Украина  
e-mail: dvd\_lug@online.lg.ua

Поступило в редакцию 18.12.2001

<sup>a</sup> Харьковский национальный университет  
им. В. Н. Каразина, Харьков 61070, Украина