

## СИНТЕЗ СПИРОБИТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ТЕТРАГИДРОТИОПИРАН-4-КАРБАЛЬДЕГИДОВ И НЕКОТОРЫЕ ИХ СВОЙСТВА

Р. А. КУРОЯН, Г. М. СИХЧЯН и С. А. ВАРТАНЯН

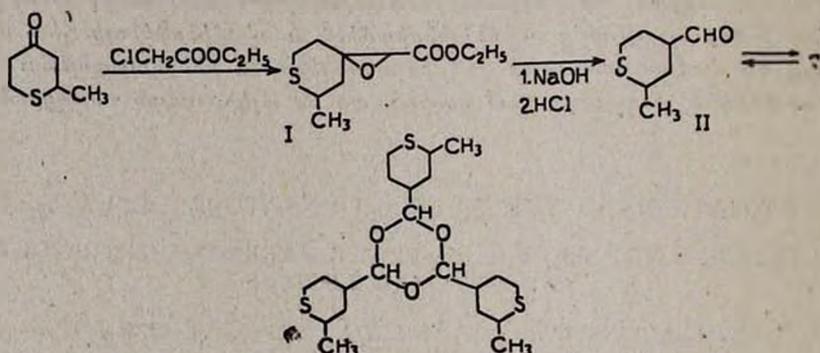
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна, Ереван

Поступило 28 IV 1983

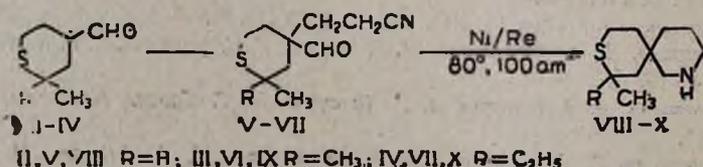
Цианэтилированием и циклогидрированием тетрагидропиран-4-карбальдегидов разработан общий метод синтеза спиротетрагидропиранопиперидинов. Исследованы некоторые их превращения с целью выявления их биологических свойств.

Табл. 1, библиограф. ссылки 3.

В продолжение работ по синтезу и изучению спиробигетероциклических соединений [1] нами разработан общий метод синтеза соединений, в которых сочленены тетрагидропирановый и пиперидиновый циклы. Для синтеза соединений указанного типа использованы альдегиды II—IV, из которых III, IV описаны ранее [2, 3], а II синтезирован по схеме:



Следует отметить, что альдегид II в течение одного дня тримеризуется в кристаллический продукт. В ИК и ПМР спектрах исчезают характерные поглощения альдегидной группы, а молекулярная масса, определенная масс-спектрометрически, составляет 432. Кроме того, при нагревании тримера в кислой среде получается исходный альдегид II. Цианэтилированные альдегиды V—VII циклогидрируются в условиях, описанных в [1], с образованием спиротетрагидропиранопиперидинов VIII—X по схеме:



I, V, VII R=H; III, VI, IX R=CH<sub>3</sub>; IV, VI, X R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



ИК спектры сняты на приборе UR-20, масс-спектры—на МХ 1320 с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник, ПМР спектры получены на спектрометре «Varian T-60» с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт ТМС. ГЖХ выполнена на приборе «Хром-4» с пламенно-ионизационным детектором, колонка 120×0,3 см, неподвижная фаза «Silicon Elastomer E-301» 6% на хроматоне N-AW 0,20—0,25 мм, обработанном ГМДС. Температура 200—216°. Газ-носитель—азот, 0,9—1,2 л/ч.

*Этиловый эфир 5-метил-1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан-2-карбоновой кислоты (I)*. К суспензии натрия, полученной из 18,4 г (0,8 г-ат) натрия в 200 мл сухого толуола, добавляют при 20° 15—20 мл смеси, приготовленной из 104 г (0,8 моля) 2-метил-4-тетрагидротиопирана и 98 г (0,8 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты. После начала реакции реакцию смесь охлаждают до 15° и прикапывают остальную часть смеси с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 25°. Реакционную массу перемешивают еще 2 ч, промывают водой, экстрагируют эфиром и высушивают над сульфатом натрия. После отгонки растворителей остаток перегоняют в вакууме. Получают 112 г (65%) I, т. кип. 161—163°/3 мм,  $n_D^{20}$  1,4950,  $d_4^{20}$  1,1412. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1740 (C=O сл. эф.) Время удерживания 1,9 мин/200°. Найдено %: С 55,33; Н 7,30; S 14,65. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено %: С 55,52; Н 7,45; S 14,82.

*2-Метил-4-формилтетрагидротиопиран (II)*. К 110 г (0,5 моля) I прикапывают эквимольное количество 25% раствора едкого натра при 65—70° и перемешивают смесь при этой температуре 3 ч. Затем к реакционной массе прикапывают при охлаждении 160 мл 18% соляной кислоты, экстрагируют эфиром и промывают дважды водой. После высушивания над сульфатом натрия и отгонки эфира остаток нагревают при пониженном давлении, постепенно повышая температуру до 250° в течение 2 ч. Отогранный продукт подвергают повторной перегонке, собирая фракцию, кипящую при 93—97°/5 мм. Получено 26,6 г (37%) II,  $n_D^{20}$  1,5120,  $d_4^{20}$  1,0705. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1720 (C=O альд.), 2720 (C—H альд.). Найдено %: С 58,19; Н 8,20; S 22,15. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>OS. Вычислено %: С 58,29; Н 8,38; S 22,23.

При стоянии II очень быстро тримеризуется. Т. пл. 149—151° (гексан). В ИК спектре исчезают полосы поглощения, характерные для альдегидной группы,  $m/e$  432. Найдено %: С 58,20; Н 8,50; S 22,06. C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено %: С 58,29; Н 8,38; S 22,23.

*Деполимеризация тримера II*. Смесь 1 г (0,0023 моля) тримера II и 7,5 мл 18% соляной кислоты кипятят 5 ч. Нейтрализуют поашом, экстрагируют эфиром. После высушивания над сульфатом натрия и отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получено 0,5 г (50%) II, т. кип. 82—87°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,5120. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1720 (C=O альд.), 2730—2740 (C—H альд.).

*2-Метил-4-β-цианоэтил-4-формилтетрагидротиопиран (V)*. К смеси 21,2 г (0,4 моля) овежеперегнанного акрилонитрила, 3,5 г порошко-

разного едкого кали в 80 мл сухого бензола прикапывают 25,8 г (0,18 моля) II с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 30°, после чего нагревают массу при 50° 5 ч. Экстрагируют эфиром, промывают водой, высушивают над сульфатом натрия. Отгонав растворители, остаток перегоняют в вакууме. Получают 15,8 г (44%) V, т. кип. 175—177°/2,5 мм,  $n_D^{20}$  1,5180,  $d_4^{20}$  1,1051. Найдено %: С 60,81; Н 7,52; N 7,01; S 16,15.  $C_{10}H_{13}NOS$ . Вычислено %: С 60,97; Н 7,67; N 7,11; S 16,27. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2275 (C≡N), 1730—1740 (C=O альд.), 2720—2730 (C—H альд.). Время удерживания 2 мин/214°.

2-Метил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (VIII). В автоклаве циклогидрируют при 80° и 100 атм 12,6 г (0,064 моля) V в 80 мл абс. этанола в присутствии 4,5 г никелевого катализатора Ренея 8 ч. По окончании раствор фильтруют, удаляют спирт, остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,3 г (28%) VIII, т. кип. 117—119°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,5290,  $d_4^{20}$  0,7633. Найдено %: С 65,20; Н 10,20; N 7,66; S 17,25.  $C_{10}H_{13}NS$ . Вычислено %: С 65,34; Н 10,33; N 7,56; S 17,31. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3290—3320 (NH),  $m/e$  185. Время удерживания 1,7 мин/212°.

2,2-Диметил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (IX). В автоклаве циклогидрируют аналогично VIII 57 г (0,27 моля) VI в 200 мл абс. этанола в присутствии 12 г никелевого катализатора Ренея. Получают 27 г (54%) IX, т. кип. 104—106°/1 мм,  $n_D^{20}$  1,5280,  $d_4^{20}$  1,0262. Найдено %: С 65,59; Н 10,52; N 6,87; S 16,23.  $C_{11}H_{21}NS$ . Вычислено %: С 65,77; Н 10,62; N 7,02; S 16,08. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3310—3320 (NH),  $m/e$  199. ПМР спектр,  $\delta$ , м. д.: 1,30 с (2,2-CH<sub>3</sub>), 1,1—1,79 м (1,5,10,11-CH<sub>2</sub>), 2,30—2,90 м (4,7,9-CH<sub>2</sub>), 3,30 с (NH). Время удерживания 1,7 мин/205°. Гидрохлорид, т. пл. 174—175°.

2-Метил-2-этил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (X). Аналогично IX из 11,5 г (0,05 моля) VII в 50 мл абс. этанола в присутствии 3 г никелевого катализатора Ренея получено 5,2 г (49%) X, т. кип. 137—139°/1 мм,  $n_D^{20}$  1,5250,  $d_4^{20}$  1,0167. Найдено %: С 67,38; Н 10,72; N 6,43; S 15,11.  $C_{13}H_{23}NS$ . Вычислено %: С 67,54; Н 10,86; N 6,56; S 15,02. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3300—3310 (NH),  $m/e$  213. ПМР спектр,  $\delta$ , м. д.: 1,2—1,5 с (2-CH<sub>3</sub>), 0,93 [2-CH<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)], 2,30—2,90 м (4,7,9-CH<sub>2</sub>), 1,30—1,90 м (1,5,10,11-CH<sub>2</sub>). Время удерживания 1,9 мин/214°. Гидрохлорид, сильно гигроскопичен.

2,2-Диметил-8-карбэтоксиметил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XI). К смеси 5 г поташа, 10 мл 76% этанола, 4,9 г (0,025 моля) IX прикапывают 4,3 г (0,025 моля) этилбромацетата, кипятят смесь 4—5 ч. По окончании нагревания удаляют этанол, остаток обрабатывают разб. (1:1) соляной кислотой, экстрагируют эфиром, солянокислый раствор подщелачивают поташом, экстрагируют эфиром, высушивают сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,8 г (54%) XI, т. кип. 165—168°/1 мм,  $n_D^{20}$  1,5080,  $d_4^{20}$  1,0391. Найдено %: С 63,20; Н 9,37; N 4,81; S 11,03.  $C_{15}H_{27}NSO_2$ . Вычислено %: С 63,06; Н 9,53; N 4,90; S 11,23. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1750 (C=O сл. эф.),  $m/e$  285. Время удерживания 4,1 мин/216°. Гидрохлорид, сильно гигроскопичен.

2-Метил-2-этил-8-карбэтоксиметил-3-тиа-8-азаспиро (5,5) ундекан (XII). Аналогично XI из 2,1 г (0,01 моля) X и 1,7 г (0,01 моля) этилбромацетата, 2,5 г поташа и 9,5 мл 76% этилового спирта получают 1,2 г (40%) XII, т. кип. 180—183°/3 мм,  $n_D^{20}$  1,5110,  $d_4^{20}$  1,0526. Найдено %: С 64,11; Н 9,60; N 4,52; S 10,60.  $C_{16}H_{28}NSO_2$ . Вычислено %: С 64,17; Н 9,76; N 4,68; S 10,71. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1750 (C=O сл. эф.). Гидрохлорид, т. пл. 120—122°.

2,2-Диметил-8-цианометил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XIII). К смеси 5 г поташа, 2,5 мл воды, 10 мл ацетонитрила и 4,9 г (0,025 моля) IX прикапывают 1,8 г (0,025 моля) хлорацетонитрила и нагревают смесь при 70—75° 5—6 ч. Затем смесь охлаждают, подкисляют разб. (1:1) соляной кислотой, экстрагируют эфиром. Солянокислый раствор подщелачивают поташом, экстрагируют эфиром, высушивают над сульфатом натрия. Отогнав растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,9 г (65%) XIII, т. кип. 177—179°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,5270;  $d_4^{20}$  1,0518. Найдено %: С 65,29; Н 9,15; N 11,67; S 13,60.  $C_{13}H_{22}N_2S$ . Вычислено %: С 65,47; Н 9,30; N 11,75; S 13,45. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2245 (C≡N),  $m/e$  238. Гидрохлорид, т. пл. 203—204°.

2-Метил-2-этил-8-цианометил-3-тиа-8-азаспиро (5,5)ундекан (XIV). Аналогично XIII из 3,2 г (0,015 моля) X и 1 г (0,015 моля) хлорацетонитрила получено 2,5 г (67%) XIV, т. кип. 174—176°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,5205,  $d_4^{20}$  1,0344. Найдено %: С 66,80; Н 9,40; N 11,21; S 12,55;  $C_{14}H_{24}N_2S$ . Вычислено %: С 66,61; Н 9,58; N 11,09; S 12,70. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2250 (C≡N). Гидрохлорид, т. пл. 133—135°.

2,2-Диметил-8-карбамоилметил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XV). Аналогично XIII из 3 г (0,015 моля) IX и 1,4 г (0,015 моля)  $\alpha$ -хлорацетамида получено 2,5 г (65%) XV, т. кип. 210—213°/1 мм, т. пл. 126—128° (спирт—вода, 1:2). Найдено %: С 57,10; Н 8,69; N 10,11; S 11,58.  $C_{13}N_2H_{24}SO$ . Вычислено %: С 57,29; Н 8,88; N 10,28; S 11,77. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1680—1690 (C=O амид.), 3335, 3430 (NH<sub>2</sub> амид.).  $m/e$  256.

2-Метил-2-этил-8-карбамоилметил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XVI). Из 2,1 г (0,01 моля) X и 0,95 г (0,01 моля)  $\alpha$ -хлорацетамида аналогично XIII получают 1,5 г (55%) XVI, т. кип. 217—220°/1 мм,  $n_D^{20}$  1,5220,  $d_4^{20}$  1,0585. Найдено %: С 62,01; Н 9,50; N 10,25; S 11,68.  $C_{14}H_{26}N_2SO$ . Вычислено %: С 62,17; Н 9,69; N 10,36; S 11,86. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1670 (C=O амид.), 3420—3440 (NH<sub>2</sub> амид.),  $m/e$  270. Гидрохлорид, т. пл. 111—112°.

2,2-Диметил-8- $\beta$ -карбметоксиэтил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XVII). Смесь 3,8 г (0,02 моля) IX и 1,8 г (0,022 моля) метилакрилата нагревают 6 ч при 90—95°, после чего перегоняют в вакууме. Получают 4 г (70%) XVII, т. кип. 160—163°/0,5 мм,  $n_D^{20}$  1,5130,  $d_4^{20}$  1,0622. Найдено %: С 63,20; Н 9,40; N 4,91; S 11,09.  $C_{15}H_{27}NSO_2$ . Вычислено %: С 63,06; Н 9,53; N 4,90; S 11,23. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1745 (C=O сл. эф.). Время удерживания 4,4 мин/214°. Гидрохлорид, т. пл. 183,5—185,5°.

2-Метил-2-этил-8-β-карб.метоксиэтил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XVIII). Аналогично XVII из 1,5 г (0,007 моля) X и 0,8 г (0,01 моля) метилакрилата получено 1,5 г (75%) XVIII, т. кип. 170—174°/1,5 мм,  $n_D^{20}$  1,5115,  $d_4^{20}$  1,0526. Найдено %: С 64,20; Н 9,60; N 4,49; S 10,52.  $C_{16}H_{22}NSO_2$ . Вычислено %: С 64,16; Н 9,76; N 4,67; S 10,70. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1745 (C=O сл. эф.). Гидрохлорид, т. пл. 180—182°.

2,2-Диметил-8-β-цианозтил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XIX). Смесь 3,8 г (0,02 моля) IX и 1,2 г (0,022 моля) акрилонитрила нагревают при 100° 5 ч, после чего перегоняют в вакууме. Получают 3,7 г (74%) XIX, т. кип. 182—185°/1 мм,  $n_D^{20}$  1,5240,  $d_4^{20}$  1,0394. Найдено %: С 66,75; Н 9,70; N 11,23; S 12,55.  $C_{14}H_{24}N_2S$ . Вычислено %: С 66,55; Н 9,58; N 11,09; S 12,70. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2270 (C≡N),  $m/e$  252. Гидрохлорид, т. пл. 192—194°.

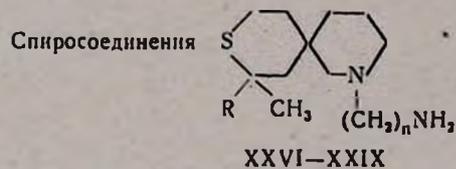
2-Метил-2-этил-8-β-цианозтил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XX). Из 3,2 г (0,015 моля) X и 1 г (0,02 моля) акрилонитрила аналогично XIX получают 3 г (70%) XX, т. кип. 198—200°/4 мм,  $n_D^{20}$  1,5240,  $d_4^{20}$  1,0330. Найдено %: С 67,45; Н 9,68; N 10,36; S 12,00.  $C_{15}H_{28}N_2S$ . Вычислено %: С 67,61; Н 9,83; N 10,51; S 12,03. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2265 (C≡N). Гидрохлорид, т. пл. 138—140°.

2,2-Диметил-8-β-карбамоилэтил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XXI). Смесь 1 г (0,015 моля) акриламида и 3 г (0,015 моля) IX нагревают 6 ч при 100—105°, затем перегоняют в вакууме. Получают 2,7 г (67%) XXI, т. кип. 220—223°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,5335,  $d_4^{20}$  1,0780. Найдено %: С 58,51; Н 9,02; N 9,60; S 11,05.  $C_{14}H_{28}N_2SO$ . Вычислено %: С 58,68; Н 9,15; N 9,78; S 11,19. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1660—1670 (C=O амид.), 3200, 3320 (NH<sub>2</sub> амид.). Гидрохлорид, т. пл. 82—84°.

2-Метил-2-этил-8-β-карбамоилэтил-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XXII). Аналогично XXI из 1 г (0,015 моля) акриламида и 3,2 г (0,015 моля) X получено 1,4 г (33%) XXII, т. кип. 175—178°/1 мм,  $n_D^{20}$  1,5230,  $d_4^{20}$  1,0528. Найдено %: С 63,20; Н 10,05; N 9,70; S 11,07.  $C_{15}H_{28}N_2SO$ . Вычислено %: С 63,33; Н 9,92; N 9,84; S 11,27. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1665—1680 (C=O амид.), 3195, 3320 (NH<sub>2</sub> амид.). Гидрохлорид, т. пл. 138—140°.

2,2-Диметил-8-(β-окси-β,β-дифенилэтил)-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XXIII). К эфирному раствору 3,6 г (0,013 моля) XI в среде азота прикапывают эфирный раствор 5,4 г (0,065 моля) свежеприготовленного из 10,2 г (0,065 моля) бромбензола и 0,9 г (0,13 г-ат) лития фениллития. Затем смесь кипятят 6—7 ч, охладив, обрабатывают водой, эфирный слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром. Высушив над сульфатом натрия и отогнав эфир, остаток перегоняют в вакууме. Получают 1,9 г (37%) XXIII, т. кип. 237—240°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,5675, вязкая масса. Найдено %: С 75,75; Н 8,27; N 3,44; S 8,11.  $C_{23}H_{33}NSO$ . Вычислено %: С 75,90; Н 8,40; N 3,54; S 8,10. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590, 1605 (C=C аром.) 3320—3380 (ОН). Гидрохлорид, т. пл. 111—113°.

2,2-Диметил-8-(γ-окси-γ,γ-дифенилпропил)-3-тиа-8-азаспиро(5,5)ундекан (XXIV). Аналогично XXIII из 3,6 г (0,013 моля) XVII и 5,4 г (0,065 моля) свежеприготовленного фениллития, полученного из 10,2 г



Соединение	n	R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> ; (NH <sub>2</sub> амин)	Найдено, %				Вычислено, %				Т. пл. гидроклоридов, °С
								C	H	N	S	C	H	N	S	
XXVI	2	CH <sub>3</sub>	83	176—178,2,5	1,5250	1,0135	3290—3370	64,25	10,62	11,39	13,20	64,4	10,80	11,55	13,22	222—224
XXVII	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60	168—169/1,5	1,5220	1,0039	3350—3370	65,39	10,90	10,75	12,36	65,56	11,00	10,92	12,50	106—108
XXVIII	3	CH <sub>3</sub>	60	171—173,1	1,5250	1,0085	3280, 3360	65,40	10,82	10,78	12,32	65,56	11,00	10,92	12,50	102—104
XXIX	3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	64	174—178/1	1,5240	1,0028	3310, 3375	66,48	11,19	10,38	11,70	66,60	11,17	10,35	11,85	144—146

