

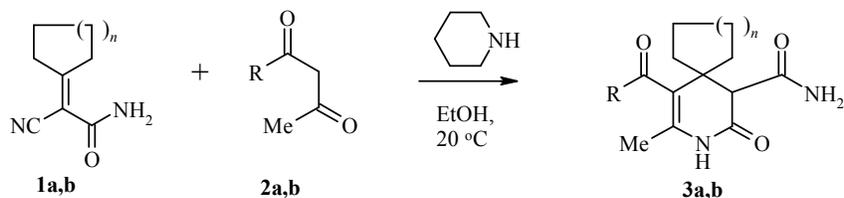
**НЕОБЫЧНО МЯГКИЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ СПИРОЗАМЕЩЁННЫХ
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОНИКОТИНАМИДОВ ПО РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ**

Ключевые слова: ацетоацетанилид, ацетоуксусный эфир, 1,2,3,4-тетрагидро-никотинамиды, циклопентилиден(гексилиден)цианоацетамида, реакция Михаэля.

Использование халькогенамидов цианоуксусной кислоты в синтезе нитрилов никотиновой кислоты по реакции Михаэля – хорошо зарекомендовавший себя метод [1–3]. В то же время трансформация нитрильной группы как заместителя в пиридиновом ядре в амидную [4], эфирную [5] или кислотную [6] требует относительно жестких условий, как и большинство реакций нитрилов [7].

Мы обнаружили, что в условиях реакции Михаэля циклопентилиден-(гексилиден)цианоацетамиды **1a,b** при взаимодействии с ацетоацетанилидом **2a** или ацетоуксусным эфиром **2b** образуют функционализированные спиروزамещённые 1,2,3,4-тетрагидроникотинамиды **3a,b** с хорошими выходами.

Исследуются механизм трансформации нитрильной группы в амидную, границы применимости данной реакции и химико-биологические свойства синтезированных соединений **3a,b**.



1, 3 a $n = 1$, b $n = 2$; 2, 3 a R = PhNH, b R = EtO

ИК спектры записаны на приборе Perkin–Elmer FIR Spectrum One в таблетках KBr, спектры ЯМР ^1H – на приборе Bruker DR-500 (500 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **3a** зарегистрирован на спектрометре Varian VXR-300 (75 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр соединения **3b** получен на спектрометре Kratos MS-890 с прямым вводом вещества в ионный источник. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в элюентной системе ацетон–гексан, 3 : 5, проявители – пары иода и УФ облучение. Температуры плавления определялись на блоке Кофлера.

6-Метил-2-оксо-5-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидроспиро[пиридин-4,1'-циклопентан]-3-карбоксамид (3a). К перемешиваемому раствору 1.5 г (10 ммоль) циклопентилиденцианоацетамиды (**1a**) и 1.77 г (10 ммоль) ацетоацетанилида **2a** в 20 мл абсолютного спирта при 20 °С прибавляют 1.2 мл (12 ммоль) пиперидина, перемешивают 2 ч и оставляют. Через 48 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 2.0 г (61%), т. пл. 258–260 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3188–3415 (NH, NH₂), 1785 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22–1.78 (8H, м, 4CH₂); 1.82 (3H, с, CH₃); 2.98 (1H, с, H-3); 6.96 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.80 (1H, уш. с, NH₂); 7.22 (2H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.34 (1H, уш. с, NH₂); 7.54 (2H, д, $J = 7.8$, H Ph); 9.36 (1H, уш. с, NH); 9.44 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.32; 23.33; 24.35; 33.14; 38.39; 47.11; 57.21; 119.92; 123.93; 129.20; 131.15; 139.35; 167.38; 167.85; 169.71. Найдено, %: С 65.89; Н 6.33; N 12.72. С₁₈H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: С 66.04; Н 6.47; N 12.84.

6-Метил-2-оксо-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидроспиро[пиридин-4,1'-циклогексан]-3-карбоксамид (3b) получают аналогично соединению **3a** при использовании 1.76 г (10 ммоль) циклогексилиден-цианоацетамиды (**1b**) и 1.27 мл (10 ммоль) ацетоуксусного эфира **2b**. Выход 2.12 г (72%), т. пл. 236–239 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3192–3445 (NH, NH₂), 1714 (C=O), 1678 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (2H, м, CH₂); 1.24 (3H, т, $J = 6.2$, CH₂CH₃); 1.33–1.49 (4H, м, 2CH₂); 1.52–1.74 (4H, м, 2CH₂); 1.81 (3H, с, CH₃); 3.49 (1H, с, H-3); 4.12 (2H, к, $J = 6.2$, CH₂CH₃); 6.82 (1H, уш. с) и 7.29 (1H, уш. с, NH₂); 9.34 (1H, уш. с,

NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 $[M+1]^+$ (5), 294 $[M]^+$ (31), 277 $[M-NH_3]^+$ (6), 250 (76), 248 (68), 209 (64), 208 (100), 204 (38), 180 (42), 176 (30), 123 (40), 91 (20), 79 (16), 77 (18), 67 (16), 65 (14), 55 (19), 42 (46). Найдено, %: С 61.14; Н 7.41; N 9.39. $C_{15}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: С 61.21; Н 7.53; N 9.52.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. А. Шаранин, М. П. Гончаренко, В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **67**, 442 (1998).
2. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **68**, 817 (1999).
3. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **75**, 645 (2006).
4. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, З. А. Калме, Ю. Э. Пелчер, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 1504 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 1241 (1984)].
5. T. Zawisza, W. Malinka, *Acta Pol. Pharm.*, **44**, 32 (1987).
6. M. Radojkovic-Velickovia, N. V. Valentic, M. Mistic-Vukovic, *J. Serb. Chem. Soc.*, **59**, 921 (1994).
7. Е. Н. Зильберман, *Реакции нитрилов*, Химия, Москва, 1972.

В. Д. Дяченко*, **И. Е. Дяченко**

Луганский национальный университет
им. Тараса Шевченко, ул. Оборонная, 2,
Луганск 91011, Украина
e-mail: chem@luguniv.edu.ua

Поступило 11.05.2011