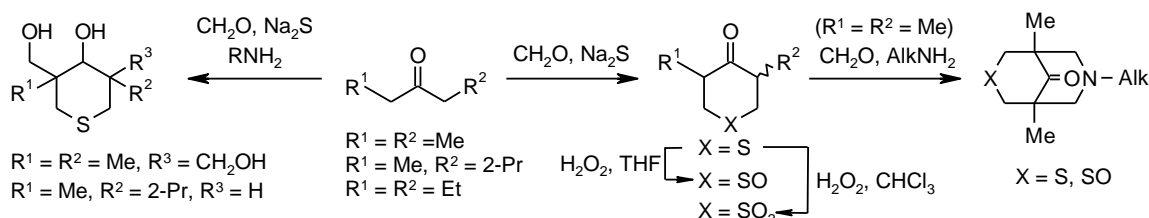


## 3,5-Диалкилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-оны в условиях реакции Манниха

Лариса А. Баева<sup>1\*</sup>, Ляйсан Ф. Бикташева<sup>1</sup>,  
Ахнэф А. Фатыхов<sup>1</sup>, Нафиса К. Ляпина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии РАН,  
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: sulfur@anrb.ru

Поступило 16.10.2015  
Принято 18.11.2015



Тиометилированием пентан-3-она, 5-метилгексан-3-она и гептан-4-она смесью формальдегида и сульфида натрия получены соответствующие 3,5-диалкилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-оны, а в присутствии первичных аминов – 3,5-дигидрокси-метили или 3,5-диалкил-5-гидрокси-метилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-олы. Окисление 3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она эквивалентными количествами пероксида водорода в тетрагидрофуране и хлороформе приводит соответственно к сульфоксиду и сульфону, а аминотетилирование смесью формальдегида и метил-, гексил-, моноэтанолamina или гидрохлоридов метилового, этилового и 2-пропилового эфира аминокислоты при pH 7–8 – к соответствующим 1,5-диметил-3-тиа-7-азабиикло[3.3.1]нонанам. Для 7-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-3-тиа-7-азабиикло[3.3.1]нонан-9-она в растворах  $\text{CDCl}_3$  при 50 °C и моноперхлората 1,5,7-триметил-3-тиа-7-азабиикло[3.3.1]нонан-9-она в  $\text{DMCO-}d_6$  при 20 °C обнаружено равновесие форм "кресло" и "ванна" тиопиранонового цикла.

**Ключевые слова:** 3,5-диалкилтетрагидро-4*H*-тиопиранон, сульфид натрия, 3-тиа-7-азабиикло[3.3.1]нонан-9-он, конденсация Манниха, тиометилирование.

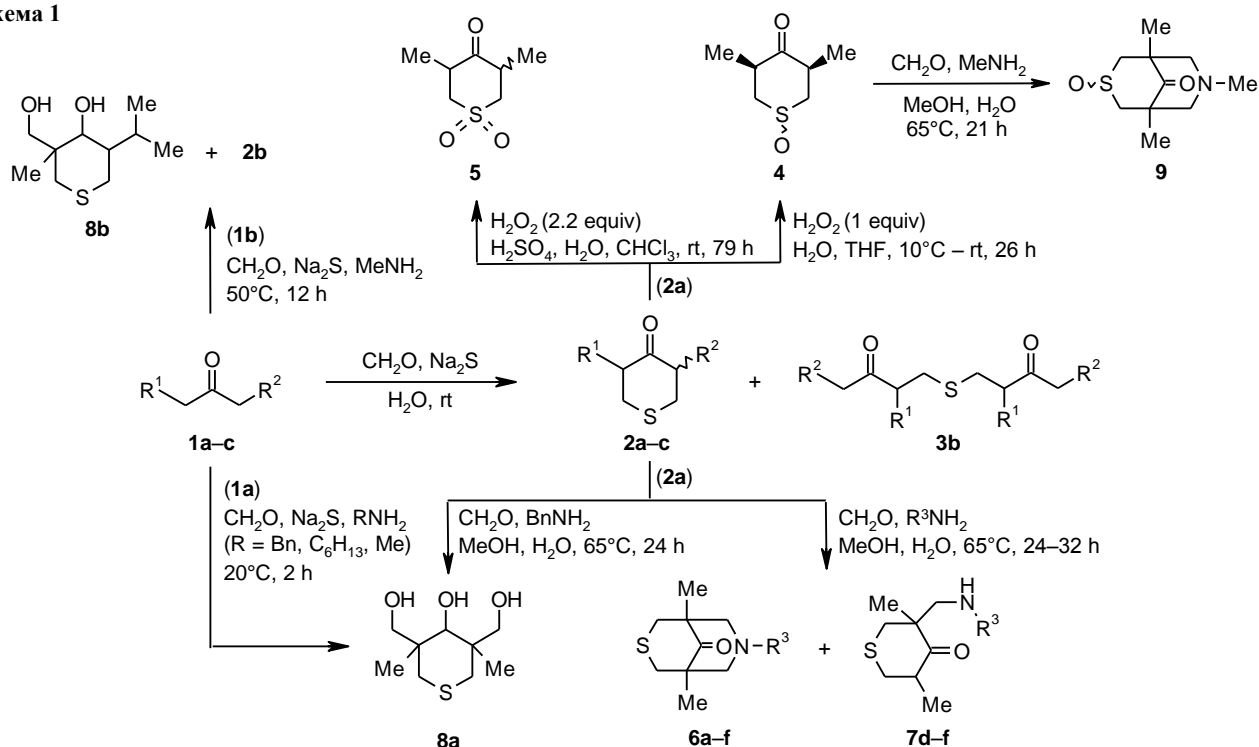
Подобно производным 3,7-диазабиикло[3.3.1]нонана,<sup>1</sup> структурный фрагмент которого входит в молекулу природных алкалоидов хинолизидинового ряда, 3-тиа-7-азабиикло[3.3.1]нонаны представляют интерес в качестве объектов для конформационного анализа<sup>2</sup> и биологически активных соединений. Среди них найдены вещества, проявляющие антиаритмические<sup>3</sup>, анестезирующие, анальгетические и антибактериальные<sup>3с</sup> свойства. Одним из удобных способов синтеза гетероаналогов биикло[3.3.1]нонана является конденсация Манниха кетонов, содержащих две метиленовые группы, с альдегидами и первичными аминами.<sup>2,3</sup> Однако в препаративной органической химии 3-тиа-7-азабиикло[3.3.1]нонан-9-онов широко используется только тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он.<sup>2b,3</sup>

В настоящей работе описан синтез 3,5-диалкилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов тиометилированием кетонов, содержащих две метиленовые группы при карбониле, с помощью формальдегида и сульфида натрия. Изучена возможность вовлечения в данную реакцию сульфида натрия, присутствующего в сульфидно-щелочном

растворе нефтеперерабатывающих заводов. Исследовано получение ранее неизвестных 1,5-диметил-3-тиа-7-азабиикло[3.3.1]нонан-9-онов из 3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она в условиях конденсации Манниха.

При взаимодействии пентан-3-она (**1a**), 5-метилгексан-3-она (**1b**), гептан-4-она (**1c**) с двукратным избытком формальдегида и эквимолярным количеством сульфида натрия (7.1–13.6% водные растворы) при 20 °C в течение 3–8 ч образуются соответствующие 3,5-диметил-, 3-метил-5-(2-пропил)-, 3,5-диэтилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-оны **2a–c** (схема 1). В отличие от симметричных кетонов **1a,c**, для которых выходы целевых продуктов **2a,c** составляют 66 и 56% соответственно, реакция с участием 5-метилгексан-3-она (**1b**) протекает не столь однозначно. При комнатной температуре образуется смесь, состоящая из тиопиран-4-она **2b** и 1,1'-сульфандиилбис(2,5-диметилгексан-3-она) (**3b**), в соотношении 1:2.6 с общим выходом 75%. Соотношение соединений **2b** и **3b** становится 1:1 (выход 71%), если реакцию проводить при 55 °C в течение 11 ч.

Схема 1



1, 2 a R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; 1–3 b R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 2-Pr; 1, 2 c R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et;  
6 a R<sup>3</sup> = Me, b, R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, c R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; 6, 7 d R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, e R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, f R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(2-Pr)

Увеличение концентрации сульфида натрия с 7.1 до 13.6% не приводит к повышению выходов тиопиран-4-онов **2a–c**, но уменьшает продолжительность реакции в ~2 раза.

В синтезе соединений **2a–c** были использованы также сульфид и гидросульфид натрия, присутствующие в промышленном сульфидно-щелочном растворе (с содержанием сульфидной серы 4.9%). Сульфидно-щелочные растворы нефтеперерабатывающих предприятий, образующиеся при поглощении сероводородных газовых потоков растворами гидроксида натрия, являются нетрадиционным, но подходящим и перспективным источником сульфида натрия, который использовался нами ранее<sup>4</sup> в реакции алкилтиометилирования пропанона и бутанона, а в настоящей работе – для получения тиопиран-4H-онов.

Тиометилированием кетонов **1a–c** смесью формальдегида, сульфида и гидросульфида натрия сульфидно-щелочного раствора при 20–50 °С в течение 1–3 ч получены тиопиран-4-оны **2a–c** с выходами 78, 24 и 64% соответственно. Наблюдаемое увеличение выходов соединений **2a–c** при применении сульфидно-щелочного раствора, вероятно, объясняется присутствием в нем гидросульфида натрия, реакционная способность которого при тиометилировании кетонов выше по сравнению с сульфидом натрия.<sup>4b</sup> Таким образом, отработанные щелочные растворы нефтеперерабатывающих предприятий, содержащие сульфид и гидросульфид натрия, являются перспективными реагентами для получения 3,5-диалкилтетрагидро-4H-тиопиран-4-онов. Тиопиран-4-он **2a** был получен ранее с выхо-

дом 40% последовательным метилированием тетрагидро-4H-тиопиран-4-она метилиодидом в присутствии диизопропиламида лития в тетрагидрофуране при –78 °С.<sup>5</sup> Учитывая доступность исходных реагентов, более мягкие условия процесса, больший выход целевого продукта, предложенный нами способ получения соединения **2a** имеет преимущества перед известным.

По данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C тиопиран-4-оны **2a–c** образуются в виде смеси стереоизомеров с *цис*- и *транс*-расположением 3- и 5-алкильных заместителей в соотношении 4:1, 1.2:1, 1.4:1 соответственно. Из смеси изомеров соединения **2a** дробной кристаллизацией выделен *цис*-изомер **2a'**, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H которого аксиальным протонам эквивалентных тиометиленовых групп 2,6-CH<sub>ax</sub> соответствует триплетный сигнал при 2.69 м. д. с КССВ (<sup>2</sup>J<sub>2-CH<sub>ax</sub>,2-CH<sub>eq</sub> = <sup>2</sup>J<sub>3-CH<sub>ax</sub>,3-CH<sub>eq</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2-CH<sub>ax</sub>,3-CH<sub>ax</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6-CH<sub>ax</sub>,5-CH<sub>ax</sub>) 12.6 Гц. Значение константы свидетельствует об аксиальной ориентации протонов 3,5-CH, а следовательно, экваториальной – метильных заместителей. ИК спектр, спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C соединения **2a'** хорошо согласуются с опубликованными.<sup>5</sup> В спектре ЯМР <sup>1</sup>H, записанном в ацетоне-*d*<sub>6</sub>, протонам 2,6-CH<sub>ax</sub> соответствует дублет дублетный сигнал (*J* = 12.7, *J* = 11.2 Гц) при 2.70–2.62 м. д.</sub></sub></sub></sub>

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C *цис*-изомеров тиопиран-4-онов **2a–c** сигналы углеродных атомов C-3,5 смещены на 0.9–4.3 м. д. в слабое поле относительно сигналов аналогичных атомов в *транс*-изомерах. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H тиопиран-4-она **2b** протонам двух метильных групп в изопропильном заместителе соответствуют два дублетных сигнала при 0.88, 0.92 м. д. в *цис*-изомере и 0.81,

0.94 м. д. в *транс*-изомере. Диастереотопность двух геминальных метильных групп, вероятно, объясняется затрудненностью вращения вокруг связи C(3)–C(1').

Поскольку в реакции Манниха предполагалось использовать не только тиопиран-4-оны, но и их производные, окислением соединения **2a** 1 экв. пероксида водорода в ТГФ и 2.2 экв. этого же окислителя в хлороформе получены сульфоксид **4** и сульфон **5** с выходами 96 и 98% соответственно (схема 1).

В ИК спектре сульфоксида **4** присутствуют интенсивные полосы поглощения карбонильной (1708, 1712 см<sup>-1</sup>) и сульфинильной групп (1030 см<sup>-1</sup>), в спектре сульфона **5** – карбонильной (1714 см<sup>-1</sup>) и сульфонильной групп (1124, 1284 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **4** и **5** сигналы метиленовых атомов углерода C-2,6 (55.7–58.0 и 54.5–55.6 м. д.), соседних с сульфинильной и сульфонильной группами соответственно, смещены в область слабого поля по сравнению с сигналами аналогичных атомов углерода в соединении **2a** (36.9–38.6 м. д.).

Согласно данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, сульфоксид **4** образуется в виде смеси 4 соединений (1:0.8:~0.2:0.2). Из изомерной смеси сульфоксидов **4** методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе EtOAc–гексан выделены мажорные *цис*-3,5-диметил-изомеры с *цис*- и *транс*-расположением атома кислорода сульфинильной группы относительно метильных групп **4'** и **4''** с выходами 43 и 34% соответственно. Как и в спектре ЯМР <sup>1</sup>H исходного соединения **2a**, в спектре изомера **4''** наблюдается триплетный сигнал при 3.18 м. д., отвечающий протонам 2,6-СН. КССВ (<sup>3</sup>J<sub>2-СН,3-СН</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6-СН,5-СН</sub> ≈ <sup>2</sup>J<sub>6-СН<sub>ax</sub>,6-СН<sub>eq</sub></sub> = <sup>2</sup>J<sub>2-СН<sub>ax</sub>,2-СН<sub>eq</sub></sub>) 14.9 Гц, соответствующая аксиально-аксиальному взаимодействию, указывает на аксиальную ориентацию протонов 3,5-СН и *цис*-3,5-диметил-конфигурацию сульфоксида **4''**. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H изомера **4'** протонам 2,6-СН<sub>ax</sub> соответствует дублет-дублетный сигнал при 2.59 м. д. с вицинальной КССВ (<sup>3</sup>J<sub>2-СН,3-СН</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6-СН,5-СН</sub>) 13.5 Гц, что подтверждает аксиальное положение 3,5-СН и *цис*-3,5-диметил-конфигурацию сульфоксида **4'**. В случае *транс*-изомера конформационная подвижность шестичленного цикла привела бы к усреднению констант, наблюдаемых для протонов 3-СН<sub>eq</sub>, 5-СН<sub>ax</sub> и, как следствие, уменьшению значения вицинальной константы между протонами 3-СН<sub>eq</sub> и 2-СН<sub>eq</sub>, 5-СН<sub>ax</sub> и 6-СН<sub>ax</sub>. Следовательно, изменение химического сдвига триплетного сигнала объясняется различной ориентацией атома кислорода сульфинильной группы. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H 3*c*,5*c*-диметил-4-он-1*r*-оксида **4'** триплетный сигнал аксиальных протонов 2,6-СН<sub>ax</sub> (2.59 м. д.) наблюдается в более сильном поле, чем аналогичный сигнал в 3*t*,5*t*-диметил-4-он-1*r*-оксиде **4''** (3.18 м. д.). В пользу одинакового взаимного расположения метильных групп при атомах C-3,5 в изомерах **4'** и **4''** свидетельствует также близость химических сдвигов протонов этих групп (1.13 и 1.16 м. д. соответственно), в то время как для 3,5-*цис*- и 3,5-*транс*-изомеров соединений **2** и **5** сигналы протонов 3,5-СН<sub>2</sub> различаются на ~0.12 м. д.

Спектры ЯМР <sup>13</sup>C минорных компонентов реакционной смеси **4'''** и **4''''** похожи на спектры сульфоксидов **4'** и **4''**, причем содержание соединения **4'''** увеличивается в непрореагировавшем исходном продукте после реакции Манниха. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H смеси соединений **4'** и **4'''** (1:0.8) кроме известных сигналов соединения **4'** наблюдается мультиплетный сигнал при 2.70–2.86 м. д., который можно отнести к протонам 2,6-СН<sub>2</sub> изомерного сульфоксида. Полученные данные позволяют предположить, что соединении **4'''** является 3*c*,5*t*-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он-1*r*-оксидом, т. е. изомером сульфоксидов **4'** и **4''** с *транс*-расположением групп 3,5-СН<sub>2</sub>.

Сульфон **5** представляет собой смесь 3,5-*цис*- и 3,5-*транс*-изомеров в соотношении 4:1. *Цис*-изомер сульфона **5** с выходом 23% был получен ранее окислением пероксидом водорода в уксусной кислоте тиопиран-4-она **2a**, синтезированного путем многочисленных превращений из 2,4-диметилпентан-3-она,<sup>6</sup> а аналог соединения **5** с фенильными заместителями – из 3,5-дифенилтетрагидро-4-он-2,6-дитиона.<sup>7</sup> Как и в спектре ЯМР <sup>1</sup>H *цис*-3,5-дифенилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она,<sup>7</sup> в спектре сульфона **5** самый слабый сигнал (3.49 м. д.) соответствует аксиальным протонам 2,6-СН *цис*-изомера. В литературе<sup>6</sup> отмечается, что в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 4-*S*,*O*-гетероаналогов 2,6-диметилциклогексанона сигналы протонов 2,6-СН<sub>2</sub> в *цис*-изомерах смещены в сильное поле относительно сигналов аналогичных атомов в *транс*-изомерах.

Тиопиран-4-он **2a** взаимодействует с формальдегидом и метиламином (мольное соотношение 1:7:1) в метаноле в присутствии уксусной кислоты (65 °С, 21 ч) – в стандартных условиях,<sup>3</sup> с образованием 1,5,7-триметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**6a**) с выходом 16%. Целевой продукт **6a** с выходами 51 и 74% получен конденсацией соединения **2a** с 4 экв. формальдегида и 2 экв. метиламина (27% раствор) при нагревании до 65 °С в среде метанола или в смеси метанол–вода, 2:1, при pH 7–8 соответственно (схема 1).

В выбранных оптимальных условиях конденсация соединения **2a** с формальдегидом и гексил- или моноэтаноламином приводит к 7-гексил- и 7-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онам **6b,c** с выходами 20 и 28% соответственно. В отличие от метиламина, реакция с участием моноэтаноламина как в метаноле или водном метаноле, так и в уксусно-метанольной среде протекает с соизмеримыми выходами продукта **6c**. При использовании гидрохлоридов метилового, этилового и 2-пропилового эфира аминокислоты (глицина) образуются смеси 7-(алкоксикарбонил)-1,5-диметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **6d-f** с соответствующими алкил-*N*-[(3,5-диметил-4-оксотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-метил]глицинатами **7d-f** в соотношении 1:6, 1.5:5, 1:6 с выходами 23, 32 и 21% соответственно. Соотношение соединений **6d-f** : **7d-f** становится ~1:1.5, если до завершения реакции подкислить реакционную среду до pH 4–5 добавлением уксусной кислоты.

Взаимодействие тиопиран-4-она **2a** с формальдегидом и бензиламином в среде абсолютного или 50%

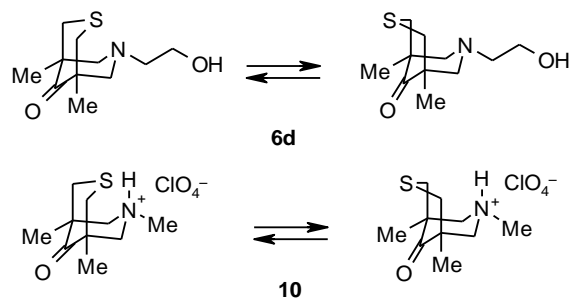
водного раствора метанола не протекает с образованием соответствующего 3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она, но дает 3,5-диметил-3,5-дигидроксиметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-ол (**8a**) с выходом 45% (схема 1). Дигидроксиметилзамещенный тиопиран-4-ол **8a** получен также в результате трехкомпонентной конденсации пентан-3-она (**1a**) с формальдегидом и сульфидом натрия, взятыми в мольном соотношении 1:4:1, в присутствии метил-, гексил- или бензиламина (EtOH, 20 °С, 2 ч) с выходом 29, 17, 53% соответственно. Реакция 5-метилгексан-3-она (**1b**) с формальдегидом и сульфидом натрия в присутствии метиламина (27% раствор) приводит к сложной смеси, из которой наряду с тиопиран-4-оном **2b** (19%) выделен 3-гидроксиметил-3-метил-5-(2-пропил)-тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-ол (**8b**) с выходом 12%. Выделенные в виде единственных диастереомеров триол **8a** и диол **8b**, вероятно, являются результатом последовательных стадий образования тиопиран-4-онов **2a,b**, их альдольной конденсации с формальдегидом и восстановления карбонильной группы промежуточных гидроксиметилпроизводных тиопиран-4-онов по перекрестной реакции Канницаро. Таким образом, тиопиран-4-оны **2a,b** взаимодействуют с формальдегидом в присутствии органических оснований – первичных аминов, подобно циклическим кетонам в щелочной среде.<sup>8</sup>

Нерастворимость сульфона **5** в большинстве растворителей ограничивает его использование в реакции Манниха. Конденсация сульфоксида **4** с формальдегидом и метиламином не протекает в метаноле в присутствии уксусной кислоты, но проходит в нейтральной среде за 21 ч с образованием с выходом 24% целевого продукта **9** в виде смеси двух изомеров (в соотношении 1:0.8) с разной ориентацией сульфонильных групп. (3-эзо)-1,5,5-Триметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он-3-оксид (**9'**) и соответствующий 3-эндо-оксид **9''** выделены с помощью колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия в системе EtOAc – петролейный эфир.

Строение соединений **6a–f**, **7d,e**, **8a,b**, **9',9''** подтверждено физико-химическими методами анализа (соединение **7f** в чистом виде не выделили). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **6a–f**, **9',9''**, помимо сигналов протонов метиленовых групп цикла и шестипротонного синглетного сигнала метильных групп при атомах С-3,7, присутствуют характеристичные сигналы протонов аминометильной группы при 2.27–2.47 м. д. (соединения **6a**, **9',9''**), метиленовых групп аминогексильного заместителя в области 1.24–1.50 м. д. (соединение **6b**), гидроксиметиленовой группы при 3.61 м. д. (соединение **6c**) и группы NCH<sub>2</sub>CO при 3.30–3.35 м. д. (соединения **6d–f**).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **6a** присутствуют четыре дублетных сигнала метиленовых протонов. Согласно данным двумерных спектров гетероядерной корреляции и значению геминальной константы (<sup>2</sup>J), дублетные сигналы при 2.24 и 2.97 м. д. с меньшим значением <sup>2</sup>J = 11.7 Гц однозначно отнесены к метиленовым протонам пиперидинового цикла<sup>9</sup>, а при 2.67 и 3.29 м. д. с <sup>2</sup>J = 13.5 Гц – тиопиранонового цикла.

Схема 2



В спектре ЯМР <sup>1</sup>H для аксиальных протонов 2,4-CH<sub>ax</sub> наблюдается дальняя КССВ (<sup>4</sup>J) 3.4 Гц с аксиальными протонами 6,8-CH<sub>ax</sub>, что указывает на *W*-расположение протонов 2,4-CH<sub>ax</sub> и 6,8-CH<sub>ax</sub>, а также на смещение конформационного равновесия в сторону преобладания формы "кресло–кресло". В пользу конформации "двойное кресло" свидетельствует также присутствие Больмановских полос<sup>10</sup> в области 2785 см<sup>-1</sup> в ИК спектре соединения **6a**. Значения химических сдвигов и констант сигналов метиленовых протонов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **6b** и **6c** практически не отличаются.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C перхлората 1,5,7-триметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**10**), полученного по стандартной методике действием 1.1 моль хлорной кислоты на соединение **6a**, значительно меняется характер сигналов протонов и углеродных атомов. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H сигнал метиленовых протонов тиопиранонового цикла 2,4-CH<sub>2</sub> проявляется в виде синглета при 3.13 м. д., что объясняется существованием конформационного равновесия между формами "кресло" и "ванна" для тиопиранонового цикла в соотношении 50:50 (схема 2). По сравнению с исходным соединением **6a**, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соли **10** дублетные сигналы метиленовых протонов пиперидинового цикла 6,8-CH<sub>ax</sub>, 6,8-CH<sub>eq</sub> смещаются на 1.21 и 1.01 м. д. в область слабого поля, а в спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигнал карбонильного атома углерода смещается на 5.2 м. д. в сильное поле. Полученные данные позволяют предположить изменение конформации пиперидинового цикла, принимающего форму "ванна". Однако в двумерном спектре ЯМР <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C, зарегистрированном в режиме НМВС, наблюдается дальнейшее спин-спиновое взаимодействие двух экваториальных метиленовых протонов пиперидинового цикла 6,8-CH<sub>eq</sub> с карбонильным атомом углерода С-9 (3.98–208.6 м. д.). Этому кросс-пику отвечает вицинальная гетероядерная КССВ (<sup>3</sup>J<sub>CH</sub>) с максимальным значением при антиперипланарной ориентации связей С(1,5)–СО и С(6,8)–Неq с двугранным углом равным 180° в конформации "кресло". Аналогичное взаимодействие между аксиальными метиленовыми протонами 6,8-CH<sub>ax</sub> и карбонильным атомом углерода в двумерном гетероядерном спектре НМВС не наблюдается. В случае преобладания конформации "ванна" двугранные углы между связями С(1,5)–СО и С(6,8)–Н для каждого из метиленовых протонов равны и составляют 120°. Следовательно, вицинальные гетероядерные константы для аксиальных

и экваториальных протонов были бы соизмеримы. Таким образом, наличие спин-спинового взаимодействия только у экваториальных протонов 6,8-CH<sub>eq</sub> свидетельствует о предпочтительной конформации "кресло" для пиперидонового цикла при комнатной температуре.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **6с**, записанного в CDCl<sub>3</sub> при 20 °С, тиометиленовым протонам 2,4-CH<sub>ax</sub> и 2,4-CH<sub>eq</sub> соответствуют два дублетных сигнала при 2.99 и 3.04 м. д., которые при повышении температуры до 50 °С трансформируются в синглет при 3.01 м. д. (рис. 1). В спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигнал карбонильного атома углерода при 214.3 м. д. смещается в область сильного поля и наблюдается при 212.8 м. д. Такое превращение сигналов наиболее вероятно связано с существованием в растворе CDCl<sub>3</sub> при 50 °С равновесной смеси двух форм – "кресло" и "ванна" – тиопиранонового цикла в соотношении 50:50.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (3-экзо)-1,5,7-триметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он-3-оксида (**9'**) и (3-эндо)-1,5,7-триметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он-3-оксида (**9''**) дублетные сигналы метиленовых протонов тиопиранонового цикла 2,4-CH<sub>ax</sub>, 2,4-CH<sub>eq</sub> смещены на 0.2–0.9 м. д. в область слабого поля относительно сигналов аналогичных атомов в спектре соединения **6а**, в то время как химические сдвиги атомов 6,8-CH<sub>ax</sub> и 6,8-CH<sub>eq</sub> изменяются незначительно. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C (3-экзо)-3-оксида **9'** сигнал карбонильного атома углерода С-9 смещается в область сильного поля на 2.7 м. д. относительно сигнала аналогичного атома в (3-эндо)-3-оксиде **9''**, тогда как сигнал углеродного атома метильной группы при атоме азота – наоборот, в область слабого поля на 2 м. д. Кроме того, при взаимодействии 3с,5с-диметил-1 $r$ -оксида **4'** с формальдегидом и метиламином образуется единственный (3-экзо)-3-тиа-3-оксид **9'** с выходом 37%.

Гидроксипроизводные тиопиран-4-олов **8а,б** – порошкообразные вещества белого цвета, ограниченно растворимые в этаноле и хлороформе. В отличие от тиопиран-4-олов, в ИК спектрах тиопиран-4-олов **8а,б** отсутствуют полосы поглощения кетогрупп в области 1707 см<sup>-1</sup>, но имеются полосы в области 3326–3308 и 1024–1049 см<sup>-1</sup>, характерные для валентных колебаний гидроксильной группы и связи С–О соответственно. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **8а,б**, помимо сигналов протонов метиленовых групп цикла и алкильных заместителей, присутствуют дублетный (4.35 (4.50) м. д.) и триплетный (4.69 м. д.) сигналы, принадлежащие протонам гидроксильной группы цикла и гидроксиметиленового заместителя соответственно. Метиленовым протонам и углеродному атому группы CH<sub>2</sub>ОН соответствуют два дублет-дублетных сигнала при 3.11 (3.26) и 3.27 (3.39) м. д. и характеристичный сигнал при 69.6 (68.9) м. д. в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соответственно. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **8б** протонам 5-СН и 4-СН отвечают триплет-триплетный и дублет-дублетный сигналы при 1.57 и 3.19 м. д. соответственно. Значение КССВ (<sup>3</sup>J<sub>4-СН<sub>ax</sub>,5-СН<sub>ax</sub></sub>) 11.2 Гц соответствует аксиально-аксиальному взаимодействию между этими протонами и указывает, что для тиопиран-4-ола **8б** наиболее вероят-

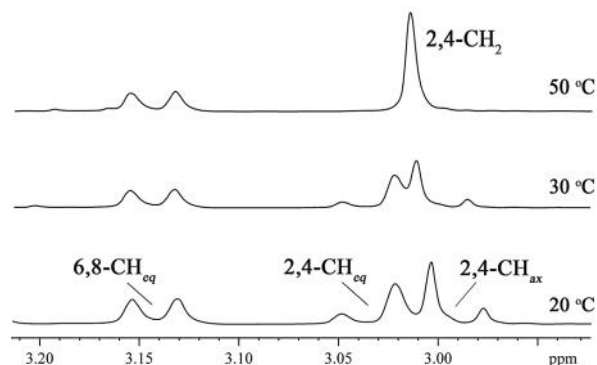


Рисунок 1. Фрагменты спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединения **6с**, записанных в CDCl<sub>3</sub> при различных температурах.

ной является конформация "кресло" с аксиальной ориентацией атома водорода 5-СН и экваториальной ориентацией изопропильного заместителя и гидроксильной группы при атоме С-4.

Таким образом, в отличие от тетрагидро-4H-тиопиран-4-она, для которого конденсацию Манниха проводят в среде метанола в присутствии уксусной кислоты,<sup>2b,3</sup> 3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он взаимодействует с формальдегидом и аминами в среде метанола при pH 7–8. Выходы соответствующих 3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов зависят от реакционной способности первичных аминов и снижаются в ряду: метиламин, этаноламин, *n*-гексиламин, сложные эфиры глицина, бензиламин. Взаимодействием 3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-она с формальдегидом в присутствии бензиламина или конденсацией пентан-3-она, 5-метилгексан-3-она с формальдегидом и сульфидом натрия в присутствии первичных аминов получены гидроксиметилпроизводные 3,5-алкилтетрагидро-4H-тиопиран-4-олов – удобные соединения для синтеза бициклических структур.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре JR-Prestige-21 Shimadzu в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C и <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker AM-300 (75.5 и 300 МГц соответственно), двумерные эксперименты ЯМР <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY, NOESY, и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, HMBC – на спектрометре Bruker Avance III (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub> или DMSO-*d*<sub>6</sub> относительно TMS. Хромато-масс-спектры записаны на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP с прямым вводом образца при энергии ионизации 70 эВ. ГЖХ проведена на хроматографе Хром-5, колонка 2.4 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300 °С, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3000, содержание хлора определено методом Шенигера<sup>11</sup> с использованием иономера универсального ЭВ-74. Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании ЦКП "Химия" УФИХ РАН. Температуры плавления определены на микростолике Voetius.

Контроль протекания реакции тиометилирования проведен методом потенциометрического определения содержания сульфидной серы с помощью аммиаката азотнокислого серебра.<sup>12</sup> В качестве сорбента для препаративной хроматографии применен силикагель марки Астос (0.060–0.200 мм, 60 Å) и нейтральная окись алюминия. Для синтеза тиопиран-4-онов использованы растворы Na<sub>2</sub>S с концентрациями, не превышающими 14%, что связано с ограниченной растворимостью соли Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O в воде, а также сульфидно-щелочной раствор с нефтеперерабатывающего завода, содержащий 4.9 мас. % сульфидной серы, представленной сульфидом и гидросульфидом натрия (1.5:1). Метиламин использован в виде 27% водного раствора. Гидрохлориды метилового, этилового и 2-пропилового эфиров глицина получены из соответствующих спиртов по известной методике.<sup>13</sup>

**Получение 3,5-диалкилтетрагидро-4H-тиопиран-4-онов 2a–с** (общая методика). Метод I. К 100 г (0.09 моль) 7.1% водного раствора сульфида натрия последовательно добавляют 15 мл (0.18 моль) 33% раствора формальдегида, 0.09 моль кетона **1a–с** и перемешивают при комнатной температуре в течение 4–7 ч. Затем отделяют органический слой, а водно-щелочной слой разбавляют водой (1:2) и экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (3 × 20 мл). Экстракт, объединенный с ранее выделенным органическим слоем, промывают 10% раствором HCl, водой (1:1 по объему) и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме.

Метод II. К 50 г сульфидно-щелочного раствора, содержащего 2.45 г (0.076 моль) сульфидной серы, при перемешивании последовательно добавляют 12.5 мл (0.15 моль) 33% раствора формальдегида, 0.15 моль кетона **1a–с**. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1–3 ч. Далее обрабатывают аналогично методу I.

**3,5-Диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он (2a).** Выход 8.61 г (66%, метод I), 8.56 г (78%, метод II), т. кип. 65–67 °С (2 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.5005,  $d_4^{20}$  1.048. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1703 (C=O). Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров 4:1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): *цис*-изомер: 1.04 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.0, 3,5-CH<sub>3</sub>); *транс*-изомер: 1.16 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.0, 3,5-CH<sub>3</sub>); *цис*- и *транс*-изомеры: 2.58–2.70 (2H, м, 2,6-CHax); 2.70–3.00 (4H, м, 2,6-CHeq, 3,5-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: *цис*-изомер: 14.7 (3,5-CH<sub>3</sub>); 38.6 (C-2,6); 48.2 (C-3,5); 211.6 (C-4); *транс*-изомер: 15.5 (3,5-CH<sub>3</sub>); 36.9 (C-2,6); 44.4 (C-3,5); 211.6 (C-4). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 144 [M]<sup>+</sup> (72), 116 (5), 74 (16), 42 [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup> (100), 41 (23). Найдено, %: C 58.40; H 8.41; S 22.33. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>OS. Вычислено, %: C 58.29; H 8.39; S 22.23.

Соединение **2a** при стоянии кристаллизуется. В результате двукратной перекристаллизации из EtOH выделен **3,5-цис-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он (2a')**. Т. пл. 23–25 °С (EtOH). ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1703 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.09 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.3, 3,5-CH<sub>3</sub>); 2.69 (2H, т, <sup>2</sup>*J* = <sup>3</sup>*J* = 12.6, 2,6-CHax); 2.78–2.86 (2H, м, 3,5-CH); 2.88 (2H, уш. д, <sup>2</sup>*J* = 12.9, 2,6-CHeq). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 14.7 (3,5-CH<sub>3</sub>); 38.6 (C-2,6); 48.2 (C-3,5); 211.6 (C-4).

Найдено, %: C 58.39; H 8.42; S 22.33. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>OS. Вычислено, %: C 58.29; H 8.39; S 22.23.

**3-Изопропил-5-метилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он (2b).** Выход 5.45 г (35%, метод I), 3.15 г (24%, метод II), т. кип. 70–71 °С (0.5 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4855,  $d_4^{20}$  0.986. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1707 (C=O). Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров 1.2:1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): *цис*-изомер: 0.88 (3H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.9) и 0.92 (3H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.9, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1.06 (3H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.3, 5-CH<sub>3</sub>); *транс*-изомер: 0.81 (3H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.7) и 0.94 (3H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.7, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1.08 (3H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.3, 5-CH<sub>3</sub>); 2.15 (1H, секстет, <sup>3</sup>*J* = 6.7, 5-CH); *цис*- и *транс*-изомеры: 1.04–1.34 (2H, м, CHCH<sub>3</sub>); 2.24–3.00 (6H, м, 2,6-CH<sub>2</sub>, 3-CH, *цис*-5-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: *цис*-изомер: 14.7 (5-CH<sub>3</sub>); 19.8, 21.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 26.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 33.5 (C-2); 39.1 (C-6); 49.0 (C-5); 60.1 (C-3); 213.36 (C-4); *транс*-изомер: 14.8 (5-CH<sub>3</sub>); 18.8, 20.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 26.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 33.9 (C-2); 38.0 (C-6); 44.7 (C-5); 59.2 (C-3); 211.7 (C-4). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 172 [M]<sup>+</sup> (76), 130 (12), 125 (26), 102 (10), 83 (6), 70 [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>]<sup>+</sup> (100), 55 (43), 42 [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup> (36), 41 (24). Найдено, %: C 62.86; H 9.39; S 18.71. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>OS. Вычислено, %: C 62.74; H 9.36; S 18.61.

**1,1'-Сульфандилбис(2,5-диметилгексан-3-он) (3b).** Выход 9.07 г (35%, метод I), 11.14 г (51%, метод II), т. кип. 135–137 °С (0.5 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4870,  $d_4^{20}$  0.974. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1708 (C=O). Соотношение диастереомеров (хирального и мезо) 1:0.9. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): преобладающий изомер: 0.98 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 5.7) и 1.00 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 5.7, 5,5'-CH<sub>3</sub>, 6,6'-CH<sub>3</sub>); 1.21 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.0, 2,2'-CH<sub>3</sub>); 2.43 (4H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.2, 4,4'-CH<sub>2</sub>); минорный изомер: 0.99 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 5.7) и 1.01 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 5.7, 5,5'-CH<sub>3</sub>, 6,6'-CH<sub>3</sub>); 1.22 (6H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.0, 2,2'-CH<sub>3</sub>); 2.44 (4H, д, <sup>3</sup>*J* = 6.2, 4,4'-CH<sub>2</sub>); оба изомера: 2.15–2.30 (2H, м, 5,5'-CH); 2.48–2.96 (6H, м, 1,1'-CH<sub>2</sub>, 2,2'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 16.5 (2,2'-CH<sub>3</sub>); 22.4, 22.5 (5,5',6,6'-CH<sub>3</sub>); 24.0 (C-5,5'); 35.1 (C-1,1'); 46.3 (C-2,2'); 50.7 (C-4,4'); 212.7 (C-3,3'). Найдено, %: C 67.15; H 10.59; S 11.24. C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 67.08; H 10.56; S 11.19.

**3,5-Диэтилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он (2c).** Выход 8.72 г (56%, метод I), 8.40 г (64%, метод II), т. кип. 97–98 °С (2 мм рт. ст.) (т. кип. 104–105 °С (3 мм рт. ст.)<sup>14</sup>),  $n_D^{20}$  1.4961 ( $n_D^{20}$  1.4962<sup>10</sup>),  $d_4^{20}$  1.014. Спектры ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **2c** идентичны опубликованным.<sup>14</sup>

**3,5-Диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он-1-оксид (4).** К охлажденному до 10 °С раствору 0.477 г (3.31 ммоль) соединения **2a** в 16 мл ТГФ медленно по каплям добавляют 0.29 мл (3.31 ммоль) 40% раствора пероксида водорода. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при 10–13 °С и еще в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой (1:1), выпавший осадок сульфена отфильтровывают. Растворитель отгоняют, продукт реакции сушат в вакууме. Получают 0.509 г (96%) смеси соединений в соотношении 1:0.8:~0.2:0.2, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюенты EtOAc–гексан, 1:3, EtOH) последовательно выделяют аналитические образцы изомеров **4''** и **4'**.

**3с,5с-Диметилтетрагидро-4Н-тиопиран-4-он-1r-оксид (4').** Выход 0.228 г (43%), т. пл. 127–129 °С (из EtOH). ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1708 (C=O), 1030 (SO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (6H, д,  $^3J = 6.7$ , 3,5- $\text{CH}_3$ ); 2.59 (2H, д, д,  $^2J = 15.4$ ,  $^3J = 13.5$ , 2,6- $\text{CHax}$ ); 3.33 (2H, уш. д,  $^2J = 15.4$ , 2,6- $\text{CHeq}$ ); 3.49–3.58 (2H, м, 3,5-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.7 (3,5- $\text{CH}_3$ ); 35.7 (C-3,5); 55.7 (C-2,6); 208.9 (C-4). Найдено, %: C 52.54; H 7.58; S 20.08.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 52.47; H 7.55; S 20.01.

**3t,5t-Диметилтетрагидро-4Н-тиопиран-4-он-1r-оксид (4'').** Выход 0.180 г (34%), т. пл. 134–136 °С (EtOAc-гексан, 1:3). ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1712 (C=O), 1030 (SO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.16 (6H, д,  $^3J = 6.3$ , 3,5- $\text{CH}_3$ ); 3.18 (2H, т,  $^2J = ^3J = 14.9$ , 2,6- $\text{CHax}$ ); 3.21–3.34 (4H, м, 2,6- $\text{CHeq}$ , 3,5-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0 (3,5- $\text{CH}_3$ ); 41.6 (C-3,5); 57.5 (C-2,6); 206.5 (C-4). Найдено, %: C 52.52; H 7.57; S 20.10.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 52.47; H 7.55; S 20.01.

**Соединение 4'''.** Характерные сигналы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.19 (6H, д,  $^3J = 6.7$ , 3,5- $\text{CH}_3$ ); 2.70–2.86 (4H, м, 2,6- $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.6 (3,5- $\text{CH}_3$ ); 39.3 (C-3,5); 58.0 (C-2,6); 206.7 (C-4).

**Соединение 4''''.** Характерный сигнал в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 (6H, д,  $^3J = 6.7$ , 3,5- $\text{CH}_3$ ); 3.5. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.2 (3,5- $\text{CH}_3$ ); 40.5 (C-3,5); 56.2 (C-2,6); 207.8 (C-4).

**3,5-Диметилтетрагидро-4Н-тиопиран-4-он-1,1-ди-оксид (5).** К раствору 0.480 г (3.33 ммоль) соединения **2a** в 10 мл  $\text{CHCl}_3$  добавляют 0.63 мл (7.32 ммоль) 40% раствора пероксида водорода и 1 каплю концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 7 ч при комнатной температуре и оставляют на 3 сут. Затем растворитель отгоняют, продукт реакции сушат в вакууме. Выход 0.57 г (98%), т. пл. 154–160 °С (т. пл. 207 °С для *цис*-изомера<sup>6</sup>). ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1714 (C=O), 1284, 1124 ( $\text{SO}_2$ ). Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров 4:1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): *цис*-изомер: 0.99 (6H, д,  $^3J = 6.4$ , 3,5- $\text{CH}_3$ ); 3.09–3.15 (2H, м, 3,5-CH); 3.49 (2H, т,  $^2J = ^3J = 13.4$ , 2,6- $\text{CHax}$ ); *транс*-изомер: 1.12 (6H, д,  $^3J = 7.1$ , 3,5- $\text{CH}_3$ ); 3.02–3.11 (2H, м, 3,5-CH), 3.50 (2H, д,  $^2J = 7.9$ , 2,6- $\text{CHax}$ ); *цис*- и *транс*-изомеры: 3.38–3.42 (2H, м, 2,6- $\text{CHeq}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: *цис*-изомер: 13.7 (3,5- $\text{CH}_3$ ); 40.8 (C-3,5); 55.6 (C-2,6); 206.7 (C-4); *транс*-изомер: 14.7 (3,5- $\text{CH}_3$ ); 39.8 (C-3,5); 54.5 (C-2,6); 208.8 (C-4). Найдено, %: C 47.60; H 6.89; S 18.12.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 47.71; H 6.86; S 18.20.

**Получение 1,5-диметил-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов 6a–f и 3-аминометил-3,5-диметилтетрагидро-4Н-тиопиран-4-онов 7d,e** (общая методика). К раствору 0.5 г (3.47 ммоль) соединения **2a** в 10 мл MeOH и 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  последовательно добавляют 1.15 мл (13.9 ммоль) 33% раствора формальдегида, 6.94 ммоль соответствующего амина и 20% водного раствора NaOH до pH 7–8. Реакционную смесь перемешивают в течение 24–32 ч при 65 °С в токе азота. После отгонки метанола полученное масло растворяют в воде, подкисляют соляной кислотой до pH ~1–2, экстрагируют  $\text{CHCl}_3$ , хлороформные экстракты, содержащие непрореагировавший тетрагидротиопиран-4-он **2a**, отбрасы-

вают. Водный раствор подщелачивают NaOH до pH ~10 и экстрагируют  $\text{CHCl}_3$ . Экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняют. Получают соединения в виде густых масел, которые хроматографируют на колонке с нейтральной окисью алюминия. В качестве элюентов используют растворители: А и В: AcOEt–гексан, 1:6 и 1:4; С: PhH–EtOH, 10:1; D: AcOEt – петролейный эфир, 1:3, 1:2, 1:1. В случае соединений **6d–f** через 24 ч реакции добавляют уксусную кислоту до pH 4 и кипятят в течение 8 ч, получают смесь соответствующих продуктов **6d–f/7d–f** в соотношении 1:1.5.

**1,5,7-Триметил-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (6a).** Элюент А. Выход 0.51 г (74%), масло, кристаллизующееся при хранении, т. пл. 44–45 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2785 (C–H), 1716 (C=O), 1105 (C–N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.08 (6H, с, 1,5- $\text{CH}_3$ ); 2.24 (2H, д, д,  $^2J = 11.7$ ,  $^4J = 3.4$ , 6,8- $\text{CHax}$ ); 2.27 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 2.67 (2H, д, д,  $^2J = 13.5$ ,  $^4J = 3.4$ , 2,4- $\text{CHax}$ ); 2.97 (2H, д,  $^2J = 11.7$ , 6,8- $\text{CHeq}$ ); 3.29 (2H, д,  $^2J = 13.5$ , 2,4- $\text{CHeq}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.2 (1,5- $\text{CH}_3$ ); 42.1 (C-2,4); 45.2 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ); 47.5 (C-1,5); 68.0 (C-6,8); 213.8 (C-9). Найдено, %: C 60.34; H 8.58; N 7.05; S 16.15.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOS}$ . Вычислено, %: C 60.26; H 8.60; N 7.03; S 16.09.

**7-Гексил-1,5-диметил-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (6b).** Элюент В. Выход 0.19 г (20%), светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2801 (C–H), 1724 (C=O), 1113 (C–N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.89 (3H, т,  $^3J = 6.5$ ,  $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ); 1.09 (6H, с, 1,5- $\text{CH}_3$ ); 1.24–1.40 (6H, м,  $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ); 1.40–1.50 (2H, м,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ); 2.21 (2H, д,  $^2J = 11.3$ , 6,8- $\text{CHax}$ ); 2.37 (2H, т,  $^3J = 7.1$ ;  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ); 2.62 (2H, д,  $^2J = 13.4$ , 2,4- $\text{CHax}$ ); 2.98 (2H, д,  $^2J = 11.3$ , 6,8- $\text{CHeq}$ ); 3.41 (2H, д,  $^2J = 13.4$ , 2,4- $\text{CHeq}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0 ( $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ); 22.0 (1,5- $\text{CH}_3$ ); 22.6 ( $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 26.9, 26.8 ( $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 31.6 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ); 41.7 (C-2,4); 47.8 (C-1,5); 57.0 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ); 65.7 (C-6,8); 213.5 (C-9). Найдено, %: C 66.96; H 10.14; N 5.17; S 11.84.  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NOS}$ . Вычислено, %: C 66.86; H 10.10; N 5.20; S 11.90.

**7-(2-Гидроксиэтил)-1,5-диметил-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (6c).** Элюент С. Выход 0.22 г (28%), светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3376 (OH), 2801 (C–H), 1717 (C=O), 1106 (C–N), 1057 (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.02 (6H, с, 1,5- $\text{CH}_3$ ); 2.49 (2H, т,  $^3J = 5.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.50 (2H, д,  $^2J = 12.0$ , 6,8- $\text{CHax}$ ); 2.99 (2H, д,  $^2J = 13.6$ , 2,4- $\text{CHax}$ ); 3.04 (2H, д,  $^2J = 13.6$ , 2,4- $\text{CHeq}$ ); 3.14 (2H, д,  $^2J = 12.0$ , 6,8- $\text{CHeq}$ ); 3.61 (2H, т,  $^3J = 5.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6 (1,5- $\text{CH}_3$ ); 43.3 (C-2,4); 47.4 (C-1,5); 57.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 58.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 65.3 (C-6,8); 214.3 (C-9). Найдено, %: C 57.72; H 8.38; N 6.13; S 14.00.  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 57.61; H 8.35; N 6.11; S 13.98.

**Метил(1,5-диметил-9-оксо-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нон-7-ил)ацетат (6d).** Элюент D. Выход 0.08 г (9%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1718, 1740 (C=O), 1204, 1173 (C–O–C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.09 (6H, с, 1,5- $\text{CH}_3$ ); 2.55 (2H, д,  $^2J = 11.0$ , 6,8- $\text{CHax}$ ); 2.63 (2H, д,  $^2J = 13.4$ , 2,4- $\text{CHax}$ ); 3.02 (2H, д,  $^2J = 11.0$ , 6,8- $\text{CHeq}$ ); 3.35 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ );



3.51 (2H, д,  $^2J = 13.4$ , 2,4-CHeq); 3.70 (3H, с, CH<sub>3</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.7 (1,5-CH<sub>3</sub>); 41.2 (C-2,4); 48.1 (C-1,5); 51.6 (CH<sub>3</sub>O); 57.6 (NCH<sub>2</sub>CO); 65.4 (C-6,8); 170.6 (COO); 213.1 (C-9). Найдено, %: С 56.08; Н 7.41; N 5.43; S 12.50. C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44; S 12.46.

**Этил(1,5-диметил-9-оксо-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нон-7-ил)ацетат (6е).** Элюент В. Выход 0.12 г (13%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см<sup>-1</sup>: 1719, 1740 (C=O), 1195, 1179 (C–O–C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.09 (6H, с, 1,5-CH<sub>3</sub>); 1.27 (3H, т,  $^3J = 7.1$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 2.55 (2H, д,  $^2J = 11.0$ , 6,8-CHax); 2.63 (2H, д,  $^2J = 13.4$ , 2,4-CHax); 3.03 (2H, д,  $^2J = 11.0$ , 6,8-CHeq); 3.33 (2H, с, NCH<sub>2</sub>CO); 3.53 (2H, д,  $^2J = 13.4$ , 2,4-CHeq); 4.17 (2H, κ,  $^3J = 7.1$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 21.7 (1,5-CH<sub>3</sub>); 41.1 (C-2,4); 48.1 (C-1,5); 57.8 (NCH<sub>2</sub>CO); 60.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 65.3 (C-6,8); 170.6 (COO); 213.3 (C-9). Найдено, %: С 57.82; Н 7.77; N 5.23; S 11.55. C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 57.54; Н 7.80; N 5.16; S 11.82.

**(2-Пропил)(1,5-диметил-9-оксо-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нон-7-ил)ацетат (6ф).** Элюент D. Выход 0.08 г (8%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см<sup>-1</sup>: 1724, 1740 (C=O), 1208, 1180 (C–O–C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.09 (6H, с, 1,5-CH<sub>3</sub>); 1.26 (6H, д,  $^2J = 6.2$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO); 2.55 (2H, д,  $^2J = 10.5$ , 6,8-CHax); 2.64 (2H, д,  $^2J = 13.4$ , 2,4-CHax); 3.04 (2H, д,  $^2J = 10.5$ , 6,8-CHeq); 3.30 (2H, с, NCH<sub>2</sub>CO); 3.54 (2H, д,  $^2J = 13.4$ , 2,4-CHeq); 5.05 (1H, септет,  $^3J = 6.2$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 22.0 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO); 21.7 (1,5-CH<sub>3</sub>); 41.8 (C-2,4); 48.1 (C-1,5); 57.7 (NCH<sub>2</sub>CO); 65.4 (C-6,8); 68.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO); 170.6 (COO); 213.3 (C-9). Найдено, %: С 58.82; Н 8.15; N 4.90; S 11.30. C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 58.92; Н 8.12; N 4.91; S 11.24.

**Метил{[(3,5-диметил-4-оксотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)метил]амино}ацетат (7d).** Элюент С. Выход 0.17 г (20%), светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см<sup>-1</sup>: 3350, 1673 (N–H), 1703, 1741 (C=O), 1216 (C–O–C). Соотношение изомеров 2:1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): преобладающий изомер: 1.03 (3H, д,  $^3J = 6.4$ , 5-CH<sub>3</sub>); 1.13 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); минорный изомер: 1.05 (3H, д,  $^3J = 6.4$ , 5-CH<sub>3</sub>); 1.36 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); оба изомера: 2.48–3.04 (3H, м) и 3.20–3.40 (7H, м, 2,6-CH<sub>2</sub>, 5-CH, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: преобладающий изомер: 14.9 (5-CH<sub>3</sub>); 21.8 (3-CH<sub>3</sub>); 37.4, 40.1 (C-2,6); 43.5 (C-5); 51.1, 51.8 (C-3, CH<sub>2</sub>NH); 51.7 (CH<sub>3</sub>O); 56.5 (NCH<sub>2</sub>CO); 172.8 (COO); 213.9 (C-4); минорный изомер: 15.2 (5-CH<sub>3</sub>); 21.2 (3-CH<sub>3</sub>); 37.7, 40.5 (C-2,6); 43.5 (C-5); 51.2, 51.3 (C-3, CH<sub>2</sub>NH); 51.7 (CH<sub>3</sub>O); 55.8 (NCH<sub>2</sub>CO); 172.8 (COO); 212.8 (C-4). Найдено, %: С 53.92; Н 7.84; N 5.69; S 13.00. C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 53.85; Н 7.81; N 5.71; S 13.07.

**Этил{[(3,5-диметил-4-оксотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)метил]амино}ацетат (7е).** Элюент С. Выход 0.22 г (25%), светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см<sup>-1</sup>: 3350, 1672 (N–H), 1705, 1740 (C=O), 1201 (C–O–C). Соотношение изомеров 1:0.4. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): преобладающий изомер: 1.02 (3H, д,  $^3J = 6.5$ , 5-CH<sub>3</sub>); 1.11 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 1.21 (3H, т,  $^3J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.11 (2H, κ,  $^3J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); минорный

изомер: 1.00 (3H, д,  $^3J = 6.5$ , 5-CH<sub>3</sub>); 1.36 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 1.22 (3H, т,  $^3J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.15 (2H, κ,  $^3J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); оба изомера: 2.46–3.04 (3H, м) и 3.18–3.44 (7H, м, 2,6-CH<sub>2</sub>, 5-CH, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: преобладающий изомер: 14.2, 15.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, 5-CH<sub>3</sub>); 21.3 (3-CH<sub>3</sub>); 37.6, 40.5 (C-2,6); 43.6 (C-5); 51.2, 51.4 (C-3, CH<sub>2</sub>NH); 55.9 (NCH<sub>2</sub>CO); 60.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 172.2 (COO); 212.8 (C-4); минорный изомер: 14.2, 14.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, 5-CH<sub>3</sub>); 21.8 (3-CH<sub>3</sub>); 37.3, 40.0 (C-2,6); 43.6 (C-5); 50.7 (C-3); 51.4 (CH<sub>2</sub>NH); 56.1 (NCH<sub>2</sub>CO); 61.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 170.3 (COO); 214.0 (C-4). Найдено, %: С 55.62; Н 8.13; N 5.37; S 12.41. C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 55.57; Н 8.16; N 5.40; S 12.36.

**3,5-Бис(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-2H-тиопиран-4-ол (8а).** Метод I. Получают в условиях синтеза соединений **6** из 0.5 г (3.47 ммоль) соединения **2а**, 1.15 мл (13.9 ммоль) 33% раствора формальдегида, 0.76 мл (6.94 ммоль) бензиламина в течение 24 ч при 65 °С. Выделяют с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия (элюент *i*-PrOH–гексан, 1:2). Выход 0.32 г (45%).

Метод II. К 50 г (0.045 моль) 7.1% водного раствора сульфида натрия последовательно добавляют 7.5 мл (0.09 моль) 33% раствора формальдегида, 4.8 мл (0.045 моль) пентан-3-она (**1а**) и перемешивают при 20 °С в течение 1 ч. После чего вновь добавляют 7.5 мл (0.09 моль) 33% раствора формальдегида и 0.045 моль метил-, гексил- или бензиламина в 50 мл этанола. Через 1 ч отделяют органический слой, а водно-щелочной слой разбавляют водой (1:2) и экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (3 × 20 мл). Экстракт, объединенный с ранее выделенным органическим слоем, промывают 10% раствором HCl, водой (1:1 по объему) и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на окиси алюминия (элюент *i*-PrOH–гексан, 1:2). Продукт **8а** также выкристаллизовывается при стоянии. Выход (в случае бензиламина) 4.95 г (53%), т. пл. 165–168 °С (*i*-PrOH–гексан, 1:2). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см<sup>-1</sup>: 3326 (OH); 1028, 1049 (C–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.91 (6H, с, 3,5-CH<sub>3</sub>); 2.06 (2H, д,  $^2J = 12.9$ , 2,6-CHeq); 2.51 (2H, д,  $^2J = 12.9$ , 2,6-CHax); 3.11 (1H, д, д,  $^2J = 10.5$ ,  $^3J = 5.6$ ) и 3.27 (1H, д, д,  $^2J = 10.5$ ,  $^3J = 5.6$ , CH<sub>2</sub>OH); 3.27 (1H, д,  $^3J = 5.6$ , 4-CH); 4.35 (1H, д,  $^3J = 5.6$ , 4-OH); 4.69 (1H, т,  $^3J = 5.6$ , CH<sub>2</sub>OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 15.7 (3,5-CH<sub>3</sub>); 37.1 (C-2,6); 41.1 (C-3,5); 69.6 (CH<sub>2</sub>OH); 71.8 (C-4). Найдено, %: С 52.60; Н 8.82; S 15.61. C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 52.40; Н 8.79; S 15.54.

**3-Гидроксиметил-3-метил-5-(2-пропил)тетрагидро-2H-тиопиран-4-ол (8б).** Получают аналогично соединению **8а** по методу II из 50 г (0.045 моль) 7.1% водного раствора сульфида натрия, 7.5 мл (0.09 моль) 33% раствора формальдегида, 5.8 мл (0.045 моль) 5-метилгексан-3-она (**1б**), 5.18 г (0.045 моль) 27% раствора метиламина в 50 мл этанола при 50 °С в течение 12 ч (3 и 9 ч на каждую стадию). С помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент EtOH–гексан, 1:3) последовательно выделяют 1.47 г (19%) соединения **2б** и 1.10 г (12%) соединения **8б**. Т. пл. 118–120 °С (EtOH–гексан, 1:3). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см<sup>-1</sup>: 3290, 3348 (OH); 1377 (CH<sub>3</sub>); 1024, 1045 (C–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.73



(3H, д,  $^2J = 7.0$ ) и 0.88 (3H, д,  $^2J = 7.0$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 0.93 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1.57 (1H, т, т,  $^3J = 11.2$ ,  $^3J = 2.8$ , 5- $\text{CH}$ ); 2.17 (1H, д, д,  $^2J = 13.6$ ,  $^4J = 2.8$ , 2- $\text{CHeq}$ ); 2.22 (1H, д, д,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 11.2$ , 6- $\text{CHax}$ ); 2.18–2.26 (1H, м,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.36 (1H, д, т,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 4J = 2.8$ , 6- $\text{CHeq}$ ); 2.63 (1H, д,  $^2J = 13.6$ , 2- $\text{CHax}$ ); 3.19 (1H, д, д,  $^2J = 11.2$ ,  $^3J = 6.5$ , 4- $\text{CHax}$ ); 3.26 (1H, д, д,  $^2J = 10.5$ ,  $^3J = 5.5$ ) и 3.39 (1H, д, д,  $^2J = 10.5$ ,  $^3J = 5.5$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.50 (1H, д,  $^2J = 6.5$ , 4- $\text{OH}$ ); 4.69 (1H, т,  $^3J = 5.5$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.5 (3- $\text{CH}_3$ ); 14.3, 21.1 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 25.6 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 26.8 (C-6); 36.7 (C-2); 41.3 (C-3); 45.1 (C-5); 68.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 71.7 (C-4). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 204  $[\text{M}]^+$  (100), 186 (14), 173 (12), 171 (5), 153 (20), 143 (12), 132 (17), 113 (15), 99 (22), 88  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{S}]^+$  (100), 69 (36), 55 (32). Найдено, %: С 58.90; Н 9.84; S 15.75.  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 58.78; Н 9.87; S 15.69.

**(3-экзо)-1,5,7-Триметил-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он-3-оксид (9')** и **(3-эндо)-1,5,7-триметил-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он-3-оксид (9'')** получают аналогично соединениям **6a-f** из 0.42 г (2.62 ммоль) сульфоксида **4**, 0.60 г (5.24 ммоль) 27% раствора метиламина, 0.87 мл (10.48 ммоль) 33% раствора формальдегида в 10 мл MeOH в течение 21 ч при 65 °С. Выход 0.134 г (24%), светло-желтое масло. Продукт **9** представляет собой смесь изомеров (в соотношении 1:0.8), из которой с помощью колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия (элюент D) последовательно выделяют аналитические образцы экзо-3-оксида **9'** и эндо-3-оксида **9''**.

**Изомер 9'**. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2791 (C–H), 1720 (C=O), 1024 (SO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.11 (6H, с, 1,5- $\text{CH}_3$ ); 2.37 (2H, д,  $^2J = 11.3$ , 6,8- $\text{CHax}$ ); 2.47 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 2.87 (2H, д,  $^2J = 13.2$ , 2,4- $\text{CHax}$ ); 3.02 (2H, д,  $^2J = 11.3$ , 6,8- $\text{CHeq}$ ); 3.82 (2H, д,  $^2J = 13.2$ , 2,4- $\text{CHeq}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.2 (1,5- $\text{CH}_3$ ); 43.8 (C-1,5); 49.2 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ); 66.4 (C-6,8); 67.4 (C-2,4); 211.1 (C-9). Найдено, %: С 55.85; Н 8.00; N 6.54; S 14.96.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.78; Н 7.96; N 6.51; S 14.89.

**Изомер 9''**. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1720 (C=O), 1024 (SO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (6H, с, 1,5- $\text{CH}_3$ ); 2.25 (2H, д,  $^2J = 11.3$ , 6,8- $\text{CHax}$ ); 2.47 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 2.86 (2H, д,  $^2J = 11.3$ , 6,8- $\text{CHeq}$ ); 3.01 (2H, д,  $^2J = 13.6$ , 2,4- $\text{CHax}$ ); 4.21 (2H, д,  $^2J = 13.6$ , 2,4- $\text{CHeq}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.9 (1,5- $\text{CH}_3$ ); 44.5 (C-1,5); 47.2 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ); 61.4 (C-6,8); 70.2 (C-2,4); 213.8 (C-9). Найдено, %: С 55.87; Н 8.00; N 6.53; S 14.96.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.78; Н 7.96; N 6.51; S 14.89.

**Перхлорат 1,5,7-триметил-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (10)**. К охлажденному до 5 °С раствору 0.06 г (0.3 ммоль) соединения **6a** в 3.5 мл EtOH и 3.5 мл воды добавляют по каплям 0.1 мл (0.9 ммоль) 60%  $\text{HClO}_4$  и перемешивают в течение 20 мин. Выпавший бесцветный осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в вакууме. Выход 0.037 г (41%), бесцветный порошок, т. пл. 225–228 °С. ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3062 (N–H), 1722 (C=O), 1090, 1077, 625 (Cl–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.01 (6H, с, 1,5- $\text{CH}_3$ ); 2.77 (3H, д,  $^3J = 4.6$ ,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ); 3.13 (4H, с, 2,4- $\text{CH}_2$ ); 3.45 (2H,

д,  $^2J = 10.6$ , 6,8- $\text{CHax}$ ); 3.98 (2H, д,  $^2J = 10.6$ , 6,8- $\text{CHeq}$ ); 9.78 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.0 (1,5- $\text{CH}_3$ ); 42.3 (C-2,4); 45.1 ( $\text{CH}_3\text{NH}$ ); 46.4 (C-1,5); 63.0 (C-6,8); 208.6 (C-9). Найдено, %: С 40.20; Н 6.04; N 4.71; S 10.65; Cl 11.87.  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 40.07; Н 6.05; N 4.67; S 10.70; Cl 11.83.

### Список литературы

- (a) Chigorina, E. A.; Dotsenko, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1722. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1838.] (b) Frolov, K. A.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 472. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 507.] (c) Ivanova, E. V.; Fedyanin, I. V.; Surova I. I.; Blokhin, I. V.; Atroshchenko, Yu. M.; Shahkeldyan, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1000. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1073.] (d) Vlasova, L. I.; Baibulatova, N. Z.; Dokichev, V. A.; Tomilov, Yu. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 2129. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 2112.]
- (a) Зефиоров, Н. С. *Успехи химии* **1973**, *45*, 413. (b) Jeyaraman, R.; Avila, S. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 149. (c) Berlin, K. D.; Tyagi, S.; Rahaman, A.; Qiu, F.; Raff, L. M.; Venkatramani, L.; Khav, M. A.; Van Der Helm, D.; Yu, V.; Praliev, K. D. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *148*, 97.
- (a) Bailey, B. R.; Berlin, K. D.; Holt, E. M.; Scherlag, B. J.; Lazzara, R.; Brachmann, J.; Van Der Helm, D.; Powell, D. R.; Pantaleo, N. S.; Ruenitz, P. C. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 758. (b) Berlin, K. D.; Scherlag, B. J.; Bailey, B. R.; Holt, E. M. US Patent 4581361. (c) Berlin, K. D.; Scherlag, B. J.; Clarke, C. R.; Otiv, S. R.; Zisman, S. A.; Sangiah, S.; Mulekar, S. V. US Patent 5084572. (d) Berlin, K. D.; Scherlag, B. J.; Clarke, C. R.; Otiv, S. R.; Zisman, S. A.; Sangiah, S.; Mulekar, S. V. US Patent 5110933. (e) Yu, V. K.; Praliev, K. D.; Fomicheva, E. E.; Mukhasheva, R. D.; Klepikova, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 512. [Химия гетероцикл. соединений **2006**, 585.]
- (a) Улендеева, А. Д.; Ляпина, Н. К.; Баева, Л. А. *Меркаптаны нефти и газоконденсатов*; Изд-во ГУП ИНХП РФ: Уфа, 2014, с. 69. (b) Баева, Л. А. Автореф. дис. канд. хим. наук, Уфа, 1997. (c) Ulendeeva, A. D.; Baeva, L. A.; Valiullin, O. R.; Nikitina, T. S.; Arslanova, D. D.; Spirikhin, L. V.; Lyapina, N. K. *Pet. Chem.* **2006**, *46*, 122. [*Нефтехимия* **2006**, 139.]
- Unruh, G. R.; Birney, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8529.
- Brown, M. D.; Cook, M. J.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 2358.
- Brown, M. D.; Cook, M. J.; Hutchinson, B. J.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 593.
- Уокер, Дж. Ф. *Формальдегид*; ГНТИ химической литературы: Москва, 1957, с. 261.
- Klepikova, S. G.; Yu, V. K.; Fomicheva, E. E.; Mukhasheva, R. D.; Praliev, K. D.; Berliv, K. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1398. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 1716.]
- Wolfe, S.; Schlegel, H. B.; Whangbo, M.-H.; Bernardi, F. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3787.
- Климова, В. А. *Основные микрометоды анализа органических соединений*; Химия: Москва, 1967, с. 101.
- Рубинштейн, И. А.; Клейменова, З. А.; Соболев, Е. П. В кн. *Методы анализа органических соединений нефти, их смесей и производных*; Гальперн, Г. Д., Ред.; Изд-во АН СССР: Москва, 1960, с. 74.
- Титце, Л.; Айхер, Т. *Препаративная органическая химия*; Мир: Москва, 1999, с. 156.
- Дронов, В. И.; Нигматуллина, Р. Ф.; Халилов, Л. М.; Никитин, Ю. Е. *Журн. орган. химии* **1985**, *21*, 1102.