

А.Ж. МОЛДАКАЛЫКОВА, А.А. МАМУТОВА, Д.А. ТЛЕПОВА

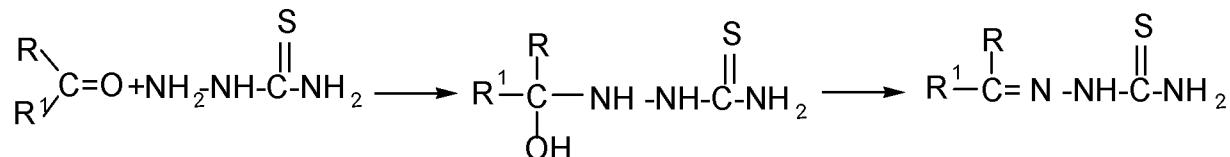
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ N-Н(МЕТИЛ)-2,6-ДИФЕНИЛ-ПИПЕРИДИН-4-ОНОВ С ТИОСЕМИКАРБАЗИДАМИ И S-АЛКИЛИРОВАНИЕ ИХ ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ

Изучены условия получения тиосемикарбазонов 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-онов, 1-метил-2,6-дифенил-4-гидрокси-4-тиосемикарбазидпиперидона. Обсуждены и показаны факторы S-алкилирования тиосемикарбазонов, представлены физико-химические свойства синтезированных соединений.

Из известных тиосемикарбазонов большинство является биологически активными соединениями. Более активны тиосемикарбазоны ароматических альдегидов, в которых ароматическая группировка образует единую спряженную систему с тиосемикарбазонной частью молекулы. Тиосемикарбазоны, содержащие вместо ароматического заместителя

гетероциклическое ядро, также проявляют некоторую противотуберкулезную активность, например, тиосемикарбазон 3- и 4-пиридиальдегида, тиосемикарбазон тиофенальдегида [1,2].

Взаимодействие карбонильных соединений с тиосемикарбазидами проходит в две стадии: вначале образуется карбинолтиосемикарбазид:



затем происходит его дегидратация. Подобная закономерность характерна и для гидразидов, семикарбазидов. Относительная скорость конденсации с карбонильными соединениями уменьшается в ряду гидроксиламин > семикарбазид > тиосемикарбазид.

Исследование кинетики взаимодействия 2,6-дифенилпиперидин-4-она с семикарбазидом показало, что образование семикарбазона проходит в две стадии. Лимитирующей является атака семикарбазида на C=O, а не последующая дегидратация. Результаты представленного исследования показывают, что 3-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-он реагирует с семикарбазидом [3] в 20 раз медленее, чем 2,6-дифенилпиперидин-4-он (1).

С целью получения новых потенциально биологически активных тиосемикарбазонов фенилзамещенных гетероциклического ряда нами исследовались условия взаимодействия N-H(метил)-2,6-дифенилпиперидин-4-онов (1,2) с тиосемикарбазидами.

Исходные продукты 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-оны были получены по известным методикам [4,5].

2,6-Дифенилпиперидин-4-он (1) получен циклоконденсацией бензаль-дегида с ацетоном и ацетатом аммония в этанольном растворе при температуре 55°C по методу Baliah [4] с выходом 84,5%. Последующим алкилированием 2,6-дифенилпиперидин-4-она (1) с иодистым метилом в присутствии безводного ацетона получен 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-он (2).

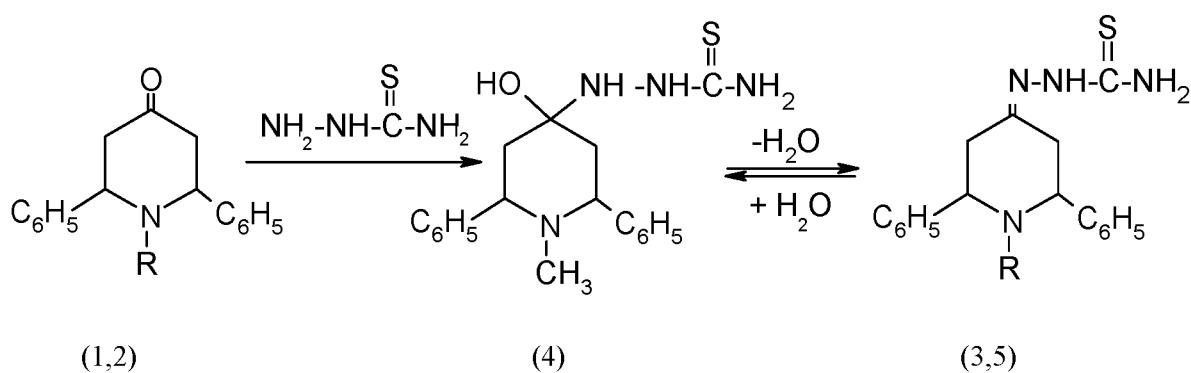
1-Метил-2,6-дифенилпиперидин-4-он (2) также получен по методу R.E. Lyle, G.G. Lyle [5] барботированием метиламина в раствор дibenзальцацетона в метаноле, выдерживанием реак-

ционной смеси при комнатной температуре в течение 24 часов. Выход составляет 87,5%. Проведенный ранее анализ литературных данных по спектроскопии ЯМР соединений N-H(метил)-2,6-дифенилпиперидин-4-онов показал, что пиперидиновое кольцо находится в конформации кресла [5].

Один из методов получения тиосемикарбазона 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-она (5) заключался в смешивании теплых растворов: водного раствора тиосемикарбазида с этанольным раствором соответствующего пиперидин-4-она (2) и нагревании в течение 1 часа при температуре 55–60°C, выход составлял 66,7%. Кроме тиосемикарбазона (5), был выделен 1-метил-2,6-дифенил-4-гидрокси-4-тиосемикарбазидпиперидин (4) с выходом 18,9%, который в процессе дробной перекристаллизации переходит в тиосемикарбазон (5).

Контроль за изменением реакционной смеси проводился методом тонкослойной хроматографии на оксиде алюминия в системе гексан:ацетон, 2:1.

Этим же методом тиосемикарбазон 2,6-дифенилпиперидин-4-он (3) с хорошим выходом 89,2% был получен при кратковременном нагревании около 5 минут. При увеличении времени нагревания выход тиосемикарбазона уменьшается (3) (таблица 1). При 2-х часовом нагревании происходит разрыв пиперидинового цикла с образованием дibenзальцацетона с выходом 86,0%, физико-химические константы которого совпадают с литературными [6]. Однако, не нагревая, при оставлении смешанных теплых метанольных или этанольных растворов пиперидин-4-онов и тиосемикарбазида через несколько дней при комнатной температуре нам также удалось получить тиосемикарбазоны с хорошими выходами.



(1,2)

(4)

(3,5)

 $R = H (1,3), CH_3 (2,5)$

Таблица 1. Условия взаимодействия N-H(метил)-2,6-дифенилпиперидин-4-онов (1,2) с тиосемикарбазидами и выходы продуктов

Реагенты (соотношение 1:1)	Растворитель	Темп., °C	Продолжительность	Выходы продуктов, %		
						Побочные продукты
2,6-дифенилпиперидин-4-он	тиосемикарбазид	этилов.спирт/вода	55-60	5 мин.	-	89,2
		этилов.спирт/вода	55-60	5 мин.	-	27,9
		этилов.спирт/вода	55-60	45 мин	-	13,95
		этилов.спирт/вода	55-60	2 часа	-	86,02
		метиловый спирт	25	7 дней	-	98,7
		метиловый спирт	25	1 час	18,9	66,7
1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-он	тиосемикарбазид	этилов.спирт/вода	55-60	7 дней	-	92,1
		метиловый спирт	25	7 дней	35,9	58,6
		метиловый спирт	25	10 дней	95,5	-

Выход тиосемикарбазона 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-она (5) в этих условиях составлял около 92%, а тиосемикарбазон 2,6-дифенилпиперидин-4-она (3) – 98,7%.

Из таблицы 1 видно, что 2,6-дифенилпиперидин-4-он (1) более реакционноспособен в реакциях с тиосемикарбазидами, чем 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-он (2).

Тиосемикарбазоны N-H(метил)-2,6-дифенилпиперидин-4-онов (3,5) и 1-метил-2,6-дифенил-4-гидрокси-4-тиосемикарбазидпиперидин (4) идентифицированы определением температуры плавления, элементным анализом, ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C – спектроскопией, синтезом их гидрохлоридов, тонкослойной хроматографией на оксиде алюминия (таблицы 2-5).

В ИК спектрах тиосемикарбазонов (3,5) и соединений (4) в области 2500-2650 см⁻¹ отсутствуют полосы характерные для тиольной группы SH [7-9]. Это позволяет предположить, что все полученные нами соединения (3-5) в кристаллическом состоянии находятся в тионной форме >C=S . Об этом свидетельствует и тот факт,

что в соединениях (3-5) имеются полосы поглощения в области 1500, 1500, 1512, 1510 и 1512 см⁻¹ соответственно, характерные для тиомочевин-

ной группы $\begin{array}{c} \text{>N} \\ \text{>N} \\ \text{C=S} \end{array}$ (таблица 3). Наличие группы C=N подтверждается присутствием в спектрах сильной полосы поглощения в области 1590, 1600 и 1600 см⁻¹ соответственно соединений (3,5).

В ИК-спектрах также наблюдаются полосы поглощения - обертоны в области 1660, 870; 1648, 868; 1660, 880; 1570, 880 и 1604, 860 см⁻¹ соответственно соединений (3-5), которые следует, по-видимому, отнести к деформационным и валентным колебаниям NH₂ - группы в области 3445, 3245; 3440, 3280; 3445, 3400; 3450, 3290 и 3430, 3368 см⁻¹ соответственно. Обнаруживаются также полосы 3380, 3352, 3290, 3380 и 3280 см⁻¹, соответствующие свободным группам NH для соединений (3-5), и широкая полоса в области 3170, 3168 и 3160 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями групп NH для соединений (3,5), участвующих в водородных связях.

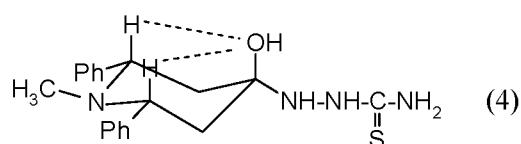
Таблица 2. Температуры плавления, выходы и данные элементного анализа синтезированных соединений (3-8)

№ соед.	T _{пл} , °C	Вычислено, %			Брутто формула	Найдено, %			Выход, %
		C	H	S		C	H	S	
3	138-139	66,62	6,21	9,96	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ S	66,60	6,15	9,88	98,7
4	119-120	64,02	6,79	8,99	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ OS	64,46	6,65	8,84	18,9
5	115-116	67,42	6,55	9,47	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ S	67,08	6,45	9,50	92,1
6	156	67,46	6,51	9,47	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ S	67,58	6,60	9,52	81,4
7	135-136	68,18	6,82	9,09	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ S	68,07	6,62	8,98	73,2
8	102-103	69,47	7,37	8,42	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ S	69,44	7,37	8,50	30,9

Таблица 3. Данные ИК-спектроскопии (см^{-1}) синтезированных соединений (3-8)

№ соед.	ν_{NH_2}	δ_{NH_2}	$\nu_{\text{NH(связ.)}}$	$\nu_{\text{NH(своб.)}}$	C=N	$\begin{matrix} \geqslant & \text{N} \\ & \text{N} \end{matrix} \geqslant \text{C=S}$	Ar	Другие полосы
3	3445, 3245	1660, 870	3170	3380, 3325	1590	1500	3070, 3030, 1615, 1475, 760, 700	1200, 1160, 1080, 1040 (C-N)
4	3445, 3400	1660, 880	-	3290, 3130	-	1500	3050, 3030, 1600, 1485, 760, 710	1140, 1160, 1100, 1035 (C-N); 2800 (N-CH ₃); 3530 (H _{OH}); 1310 (D _{OH})
5	3440, 3280	1648, 868	3168	3352	1600	1512	3060, 3030, 1580, 1492, 760, 704	1140, 1120, 1068, 1040 (C-N); 2784 (N-CH ₃)
6	3410, 3145	1680, 850	-	3340	1640 шир.	-	3070, 3030, 1590, 760, 700	680 (S-CH ₃), 1280 (δ_{S-CH_3}); 1085, 1040 (C-N)
7	3440, 3245	1630, 890	-	-	1600 шир.	-	3080, 3030, 1610, 1500, 760, 700	695 (S-CH ₃), 1300 (δ_{S-CH_3}); 1100, 1000 (C-N)
8	3445, 3255	890	-	-	1635 шир	-	3070, 3030, 1605, 1495, 770, 710	630(-S-CH ₂), 2975, 2880, 1460, 1375; 2920, 2865 (-CH ₂ , -CH ₃)

Так как структура исходного 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-она на основании литературных данных и спектральных характеристик вибрационные константы $J_{2a,3a}=10,8\text{ Гц}$, $J_{2a,3e}=9,3\text{ Гц}$ свидетельствуют об экваториальном расположении фенильных групп и аксиально расположенных водородов, способствующих образованию внутримолекулярной водородной связью.



Для соединения (3) наблюдается полоса поглощения в области 3325 см^{-1} , характерная для N-H группы, а для соединения (5) - в области 2784 см^{-1} , характерная для N-CH₃ группы (табл. 3).

Спектр ЯМР ¹³C тиосемикарбазона 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-она (5) содержит сигнал атома углерода связи C=S при $179,33\text{ м.д.}$ и сигнал атома углерода при связи C=N в области $152,77\text{ м.д.}$, кроме того, в нем присутствуют 4 сигнала атомов углерода и двух ароматических колец в области $143,35\text{-}127,51\text{ м.д.}$ (таблица 4).

В спектре ПМР присутствует сигнал протона NH₂ и NH группы в области $7,88$ и $10,35\text{ м.д.}$ в виде синглета (таблица 5).

В ИК-спектре гидрокситиосемикарбазида (4) имеются полосы поглощения валентных и деформационных колебаний гидроксильной группы в области 3530 см^{-1} , 1310 , 1300 см^{-1} , не обнаруживаются максимумы частот поглощения иминной группы.

Тиосемикарбазоны могут существовать в двух таутомерных формах -тионной и тиольной:

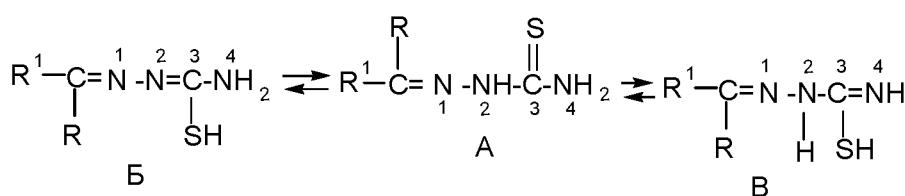


Таблица 4. Данные ЯМР ^{13}C спектров тиосемикарбазона 1-метил-2,6-ди-фенилпиперидин-4-она (5) и S-метилтиосемикарбазона 2,6-дифенилпиперидин-4-она (6) в CDCl_3

№ соед.	Химический сдвиг, д, м.д., мультиплетность								
	Углероды пиперидинового цикла					Другие углероды			
	2-С	3-С	4-С	5-С	6-С	Ar	C=S	S-CH ₃	N-CH ₃
5	70,50	58,09	152,77	57,39	69,02	2-C ₍₁₎ 143,35 6-C ₍₁₎ 143,05 2,6-C _{(2), (6)} 127,15 2,6-C _{(3), (5)} 128,69 2-C ₍₄₎ 127,72 6-C ₍₄₎ 127,51 2-C ₍₁₎ 136,18 6-C ₍₁₎ 134,98 2,6-C _{(2), (6)} 127,88 2,6-C _{(3), (5)} 129,30 2-C ₍₄₎ 129,97 6-C ₍₄₎ 129,64	179,33	-	40,91
6	78,23	58,21	147,14	58,21	78,23	-	17,65		

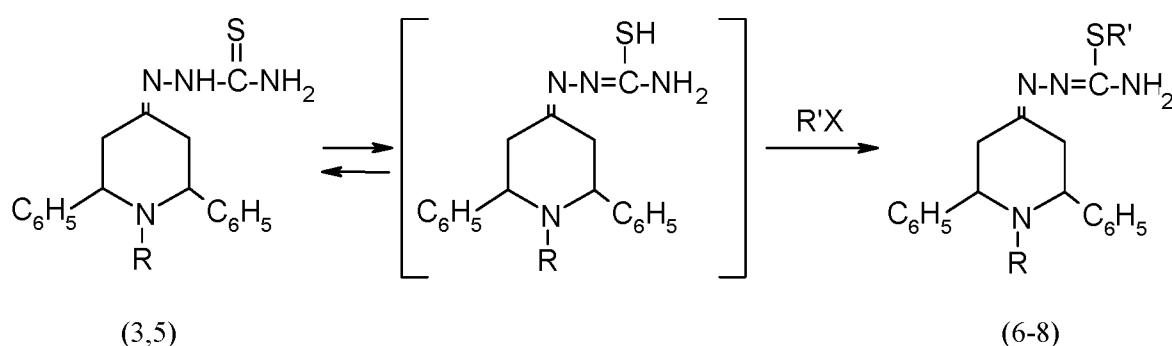
Таблица 5. Данные ПМР спектров тиосемикарбазона 1-метил-2,6-дифенил-пиперидин-4-она (5) в ДМСО

Соед.	Химический сдвиг, д, м.д., мультиплетность									
	Протоны пиперидинового цикла						Другие протоны			
	2-Н	3a-Н	3e-Н	5a-Н	5e-Н	6-Н	Ar	N-CH ₃	N-H	NH ₂
5	3,35(d.d.)	2,42(d.)	2,58(d.)	2,15(кв.)	3,25(м.)	3,99(d.d.)	7,18-7,50(м.)	1,75(с.)	10,35(с.)	7,88(с.)

Авторы [8] на основании данных ИК-спектроскопии утверждают о том, что в образовании тиольной формы принимают участие атомы водорода у N₍₂₎ атома, и таутомерная форма В в обычных условиях не является характерной. В то же время таутомерная форма Б с сопряженными связями является, в первую очередь, ответственной за химическое поведение тиосемикарбазонов. Ее стабилизации способствует повышение основности среды. Так, для тиосемикарбазонов типично S-алкилирование, что объясняется предварительным образованием таутомера вследствие переноса протона.

S-алкилирование тиосемикарбазонов N-H(метил)-2,6-дифенилпиперидин-4-онов (3,5) иодистым метилом и бромистым пропилом в бензоле.

В ИК-спектрах S-алкилтиосемикарбазонов N-H(метил)-2,6-дифенил-пиперидин-4-онов (6-8) отсутствует полоса поглощения, характерная для C=S группы, проявляются деформационные колебания связей C-H в области 1280, 1300 cm^{-1} и -S-C- (для S-CH₃ группы) в области 680, 695 cm^{-1} ; а также наблюдаются полосы поглощения в области 2975, 2880; 1460, 1375 и 2920, 2865 cm^{-1} характерные для -CH₂ и -CH₃ - группы соответственно.



В ЯМР ^{13}C спектре S-метилтиосемикарбазон 2,6-дифенилпиперидин-4-она (6) отсутствует сигнал атома углерода связи C=S при 179,33 м.д., обнаруживается сигнал атомов углерода S-CH₃ группы в области 17,65 м.д. (таблица 5).

В результате этой реакции были получены: S-метилтиосемикарбазон 2,6-дифенилпиперидин-4-она (6) с выходом 81,4%, S-метилтиосемикарбазон 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-она (7) с выходом 73,2% и S-пропилтиосемикарбазон 1-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-она (8) с выходом 56%.

Изучена биологическая активность полученных тиосемикарбазонов и обнаружены соединения с ценными росторегулирующими свойствами [10-13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальцова О.М., Шестакова С.И. Тиосемикарбазид, его производные и его биологическая активность // ВНИИ хим. средств защиты растений, Москва, 1990, 50С. (Деп. ОНИИТЭХИМ. Черкассы №223. ХП90.)

2. Федорова О.В., Мордовский Г.Г., Русинов Г.Л., Овчинникова И.Г., Зуева М.Н., Кравченко М.А., Чутахин О.Н Синтез и туберкулостатическая активность подандов с фрагментом семи- или тиосемикарбазона в условиях *in vitro* // ХФЖ, Москва, 1998, №2, С. 11-12.

3. Baliah V., Chandrasekharan J. and Natarajan A. Kinetics of reaction of semicarbazide with some heterocyclic ketones // Indian J. Chem., 1977, Vol.15B, №9, P. 829-831.

4. Balasubramanian M. and Padma N. Studies on conformation-I Preparation and stereochemistry of some 4-piperidinols // Tetrahedron, 1963, Vol.19, №12, P. 2135-2143.

5. Lyle R.E. and Lyle G.G. Resolution of 2,6-diphenyl-1-methyl-4-piperidone oxime, a Novel Example of molecular isomerism // J. Org. Chem., 1959, Vol.24, №11, P. 1679-1684.

6. Гитис С.С., Глаз А.И., Иванов А.В. Практикум по органической химии. Органический синтез, Москва: Высшая школа, 1991, С. 251-252.

7. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений, Москва: Мир, 1965, 216 с.

8. Богомолов С.Г., Постовский И.Я., Шейнкер Ю.Н. Инфракрасные спектры и строение тиосемикарбазонов // Докл. АН СССР, 1953, Т.XCL, №5, С. 1111-1114.

9. Дунина В.В., Казакова Е.И., Потапов В.М., Рухадзе Е.Г. Оптически активные органические тионы и их комплексные соединения VIII. Конформации 4-б-фенилэтилзамещенных тиосемикарбазонов // Ж.Орг.Х., 1978, Т.XIV, Вып.10, С. 2075-2085.

10. Дюсембаева К.К., Молдакалыкова А. Ж. Влияние росторегуляторов на рост и развитие календулы лекарственной // Материалы международной науч. конф. "Ботаническое ресурсоведение: достижения и перспективы развития", Алматы, 2000, С. 66-67.

11. Предпатент РК. №11836 Тиосемикарбазон 1-метил-2,6-дифенил-пиперидин-4-она. Опубл.15.08.2002.

12. Предпатент РК. Компонент питательной среды для выращивания пробирочных растений картофеля. Полож. реш. от 27.12.2001.

13. Молдакалыкова А.Ж. Исследование реакций взаимодействия N-замещенных-2,6-дифенилпиперидин-4-онов с тиосемикарбазидом //Тезисы докл. респ. науч. конф. молодых ученых "ХИМИКИ XXI ВЕКА", Алматы, 1999, С. 72.

Резюме

1-метил-2,6-дифенилпепиридин-4-он, 1-метил-2,6-дифенил-4-гидрокси-4-тиосемикарбазидпиперидондардың тиосемикарбазондарын алу жағдайлары зерттелді. Тиосемикарбазондардың S-алкилдеу факторлары тал-қыланды және көрсетілді, синтезделген қосылыстардың физико-химиялық қасиеттері ұсынылды.

КазНУ им. аль-Фараби,
г. Алматы

Поступила 22.05.2008 г.