

НОВЫЕ СИНТЕЗЫ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОАЛКА[с]НИКОТИНОАМИДА И НИТРИЛА

© 2023 г. И. В. Дяченко^a, В. Д. Дяченко^a, П. В. Дороватовский^b, В. Н. Хрусталева^{c, d},
Г. М. Абакаров^e, В. Г. Ненайденко^{f, *}

^a Луганский государственный педагогический университет, Россия, 291011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^b Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Россия, 123182 Москва, ул. Акад. Курчатова, 1

^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^d ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

^e ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный технический университет»,
Россия, 367026 Махачкала, просп. Имама Шамиля, 70

^f ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1с3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 18.03.2023 г.

После доработки 19.04.2023 г.

Принята к публикации 20.04.2023 г.

На основе реакций Кнёвенагеля, нуклеофильного винильного замещения (S_NVin) и алкилирования синтезированы нитрилы и амиды никотиновой кислоты. Строение (1-амино-5-фенил-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-с]изохинолин-2-ил)(фенил)метанона изучено методом РСА.

Ключевые слова: циклоалка[с]пиридин, никотиновая кислота, реакция S_NVin , реакция Кнёвенагеля, цианотиоацетамид, конденсация, алкилирование, енаминокетоны, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749223060022, **EDN:** FAFQAW

ВВЕДЕНИЕ

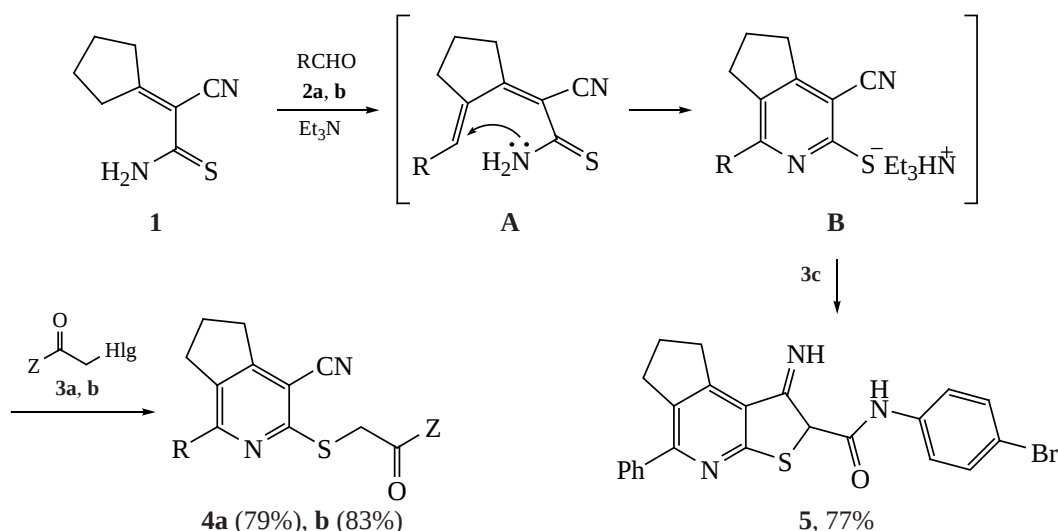
Органические соединения, содержащие циклоалка[с]пиридиновый фрагмент, широко представлены в природе. По численности открытых их производных они уступают только алкалоидам индольного типа [1]. Среди соединений ряда циклоалка[с]пиридина обнаружены вещества, обладающие противораковыми [2], противомикробными [3, 4], и противомаларийными [5] свойствами. Они используются для лечения лямблиоза [6], а также в качестве материалов для пленок Ленгмюра–Блоджетт [7–9], антагонистов калиевых рецепторов [10] и ингибиторов киназ [11]. Приведенные результаты использования циклоалка[с]пиридинов указывают на высокий практический потенциал этих соединений. Основные методы синтеза соединений данного класса состоят в достройке

пиридинового гетероцикла к циклоалкановому, или циклоалканового к пиридиновому [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение работ по химии карбоциклоконденсированных пиридинов, получаемых многокомпонентными реакциями с участием халькогенамидов цианоуксусной кислоты [13], нами разработаны новые варианты синтеза циклоалка[с]пиридинов на основе многокомпонентной методологии [14]. Показано, что конденсация циклопентилиденцианотиоацетамида **1**, 2-фурфуrola **1a**, или бензальдегида **1b**, с алкилирующими реагентами **3a**, **b** катализируется триэтиламином и протекает в кипящем этаноле. Образование в качестве конечных продуктов сульфидов **4a**, **b** реализуется вероятно, вследствие возникновения интермедиатов **A** (алкены Кнёвенагеля) и солей **B** (результ-

Схема 1



2, R = фур-2-ил (**a**), Ph (**b**); 3, Hlg = Br, Z = кумарин-3-ил (**a**); Hlg = Cl, Z = 4-MeOC₆H₄NH (**b**); Hlg = Cl, Z = 4-BrC₆H₄NH (**c**); 4, R = Ph, Z = 4-MeOC₆H₄NH (**a**); R = фур-2-ил, Z = кумарин-3-ил (**b**).

тат внутримолекулярной реакции *aza*-Михаэля). Последующее алкилирование последних α-галогенкетонами **3a, b** приводит к образованию тиоэфиров **4a, b**. Применение в качестве алкилирующего реагента *N*-(4-бромфенил)-α-хлорацетамида **3c** в аналогичных условиях привело к образованию *N*-(4-бромфенил)-1-имино-5-фенил-2,6,7,8-тетрагидро-1*H*-циклопента[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида **5** (схема 1). Отметим, что такого рода структуры получены только в случае 2,2-дизамещенного положения тиофенового цикла. Во всех других вариантах реализуется образование 3-амино[2,3-*b*]пиридина [15]. По-видимому, реакция останавливается на этой стадии вследствие низкой растворимости соединения **5**.

2-(Пиперидин-1-ил)циклогекс-1-ен-1-ил(фенил)метанон **6a** реагирует с цианотиоацетамидом **7** и α-хлорацетамидом **3d** с образованием 2-(1-фенил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил-тио)ацетамида **8**. Взаимодействие протекает в абсолютном этаноле при комнатной температуре и катализируется этилатом натрия. Вероятный механизм реакции состоит в следующем. На первой стадии взаимодействия осуществляется нуклеофильное винильное замещение (S_NVin) [16] с образованием интермедиата **C**, который внутримолекулярно циклизуется в соль **D**. Дальнейшее ее алкилирование α-хлорацетамидом **3d** приводит к тиоэфиру **8**. Кипячение соединения **8** в уксусном

ангидриде привело к дегидратации амидного фрагмента до нитрильного с образованием соединения **9** (метод *a*). Полученный таким путем 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил **9** синтезирован также по методу *b* – трехкомпонентной конденсацией енаминокетона **6a**, цианотиоацетамида **7** и α-хлорацетонитрила **10** в аналогичных описанным выше условиях метода *a*.

Енаминокетоны **6a, b** взаимодействуют с цианотиоацетамидом **7** и алкилирующими реагентами **3c, e, f** в указанных выше условиях с образованием сульфидов **11a, b**. Последние под действием КОН легко переходят в замещенные тиено[2,3-*c*]изохинолины **12a, b**. Отметим, что при R¹ = Z = Ph выделить соответствующий тиоэфир типа **11** не удалось вследствие его легкой циклизации в условиях реакции в (1-амино-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-*c*]изохинолин-2-ил)(фенил)метанон **12c**.

Четырехкомпонентная конденсация енаминокетона **6a**, СН-кислоты **7**, алкилирующего реагента **3c** и циклогексанона, приводит к образованию спиропроизводного **13**. Реакция протекает в аналогичных описанным выше условиях и включает образование в ходе реакции интермедиатов **C, D** и соответствующего тиоэфира типа **11** и тиено[2,3-*c*]изохинолина типа **12**. Последняя стадия реакции – конденсация с циклогексаноном, подтверждает вицинальное расположение карбониль-

ной и аминогрупп. При конденсации енаминокетон **6a, b** с цианоацетамидом **14** и *n*-хлорфенацилбромидом **3g**, или бензилхлоридом **15**, в условиях реакции S_NVip синтезированы соответствующие простые эфиры **16a, b** (схема 2). 2-(Пиперидин-1-ил)циклогекс-1-ен-1-ил(2-хлорфенил)метанон **6c** взаимодействует с 2-амино-проп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрилом **17** и фенацилбромидом **3f** в абсолютном этаноле и катализируется этилатом натрия. Вероятная схема реакции включает образование в качестве интермедиата соли **E**, региоселективное алкилирование которой приводит к конечному продукту **18** (схема 2).

Трехкомпонентная конденсация енаминокетона **6a**, 3-амино-3-тиоксо-*N*-фенилпропанамида **19a** и акрилонитрила **20** протекает в абсолютном этаноле при 20°C в присутствии этилата натрия с образованием *N*,1-дифенил-3-[(2-цианоэтил)тио]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид **21**. Последняя стадия реакции – цианэтилирование, осуществляется при кипячении реакционной смеси. Дальнейшее алкилирование соединения **21** аллилбромидом **22** в ДМФА в присутствии водного раствора КОН привело к образованию сульфида **23**. Вероятно, в основной среде происходит отщепление акрилонитрила, после чего происходит аллилирование. В целом, этот процесс можно трактовать как переалкилирование [17] (схема 3). Взаимодействие енаминокетона **6a**, СН-кислоты **19b** и 1,2-дибромэтана **24** приводит к образованию димерного продукта **25** (схема 3).

1-[2-(Пиперидин-1-ил)циклогепт-1-ен-1-ил]-этанон **26** взаимодействует с цианотиоацетамидом **7** и α -хлорацетамидом **3d** с образованием 2-[(1-метил-4-циано-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[с]пиридин-3-ил)тио]ацетамида **27** (схема 4). Конденсация протекает в абсолютном этаноле при 20°C и катализируется EtONa. Соединение **27** под действием КОН в ДМФА внутримолекулярно циклизуется в 1-амино-5-метил-7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-циклогепта[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид **28** – перспективный продукт при создании ингибиторов киназ [18–21].

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **4a, b**, **5**, **8**, **9**, **11a, b**, **12a–c**, **13**, **16a, b**, **18**, **19a, b**, **21**, **23**, **25**, **27**, **28** (см. экспериментальную часть). С целью од-

нозначного установления строения ее продуктов (1-амино-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]-изохинолин-2-ил)(фенил)метанон **12c** изучен методом РСА.

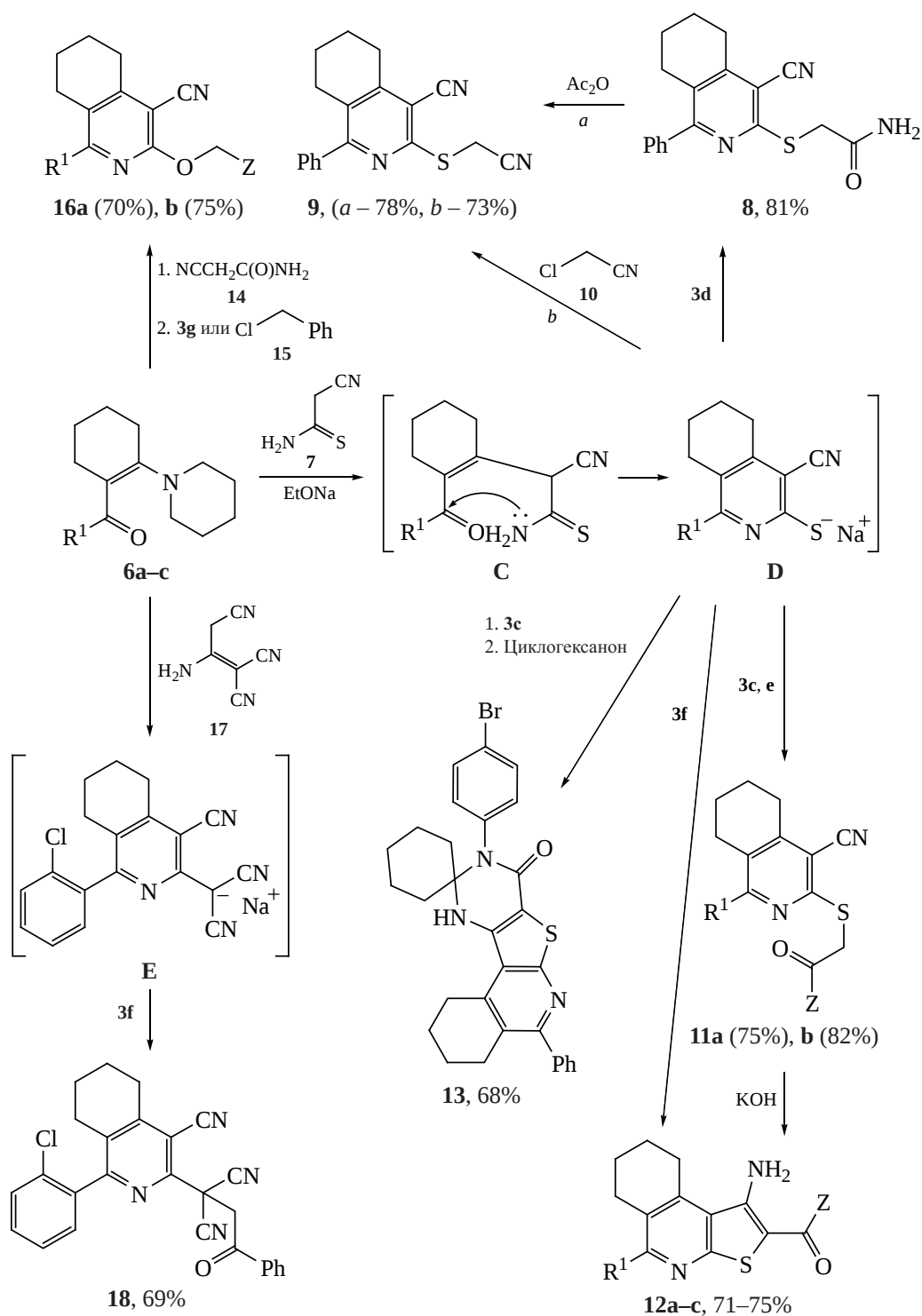
Строение молекулы соединения **12c** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1. Циклогексеновый цикл в центральном трициклическом фрагменте соединения **12c** принимает конформацию *софы* – атом углерода C^6 выходит из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла, на 0.718(2) Å. Карбонильная и амино-группы практически копланарны плоскости центрального бициклического тиено[2,3-*c*]пиридинового фрагмента (среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.051 Å). Подобная конформация стабилизирована как наличием длинной цепи сопряженных связей $C^3B=C^7A-C^8=N^9-C^9A=C^3A-C^3(-NH_2)=C^2-C^1=O^1$, так и прочной внутримолекулярной водородной связью $N^3-H^3A...O^1$ [$N...O$ 2.668(2) Å, $H...O$ 1.94(2) Å, угол $N-H...O$ 135.3(17)°] (рис. 1). Фенильные заместители развернуты относительно плоскости центрального бициклического тиено[2,3-*c*]пиридинового фрагмента на углы 42.09(5) и 37.97(5)°, соответственно.

В кристалле, молекулы соединения **12c** образуют зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографической оси *c* за счет межмолекулярных водородных связей $N^3-H^3B...N^3(C^{13}=C^{14})$ [$N...C$ 3.291(2)/3.542(2) Å, $H...C$ 2.77(2)/2.79(2) Å, угол $N-H...C$ 119.9(15)/145.4(16)°] и $C^4-H^4B...S^1$ [$C...S$ 3.5750(16) Å, $H...S$ 2.74 Å, угол $C-H...S$ 142.6°] (рис. 2). Цепочки расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

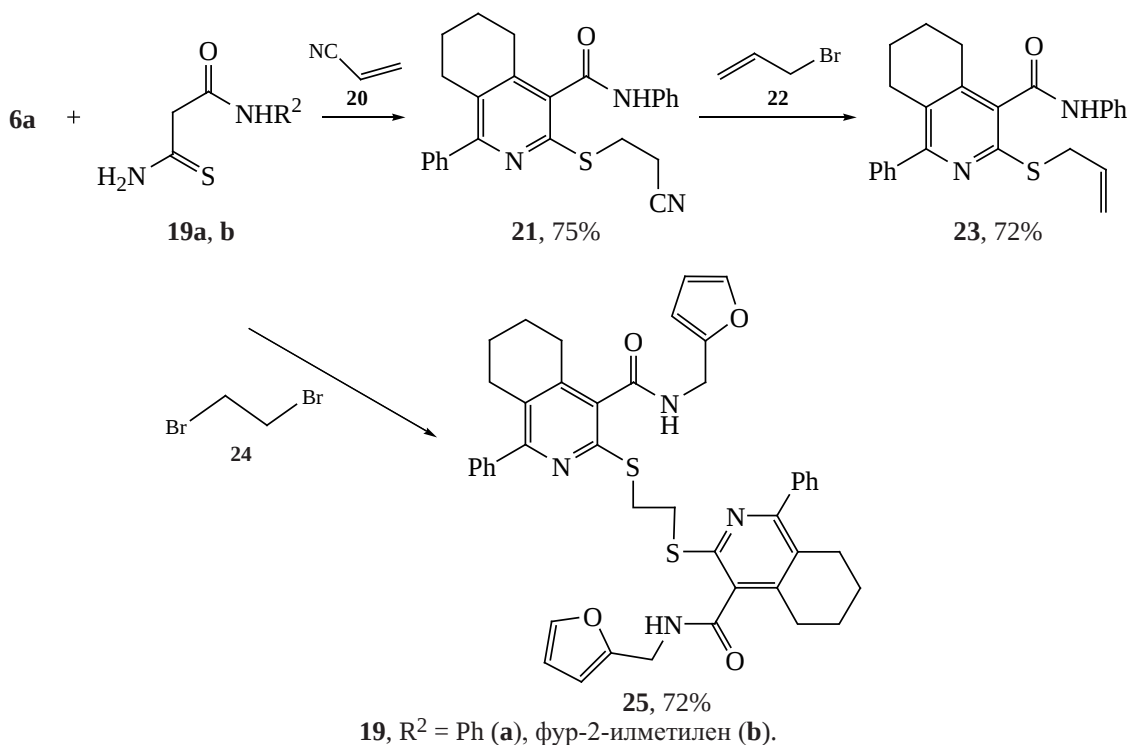
Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **12c** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST, оснащенном двухкоординатным детектором PHOTON-III (λMoK_α -излучение, T 100 К, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [22]. Для полученных данных проведён учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [23]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 1. Структура определена прямы-

Схема 2



3, Hlg = Cl, Z = NH₂ (**d**); Hlg = Br, Z = 4-BrC₆H₄ (**e**); Hlg = Br, Z = Ph (**f**); Hlg = Br, Z = 4-ClC₆H₄ (**g**);
6, R¹ = Ph (**a**), *i*-Pr (**b**), 2-ClC₆H₄ (**c**); **11**, **12**, R¹ = *i*-Pr, Z = 4-BrC₆H₄NH (**a**); R¹ = *i*-Pr, Z = 4-BrC₆H₄ (**b**);
 R¹ = Ph, Z = Ph (**c**); **16**, R¹ = *i*-Pr, Z = 4-ClC₆H₄CO (**a**); R¹ = Ph, Z = Ph (**b**).

Схема 3

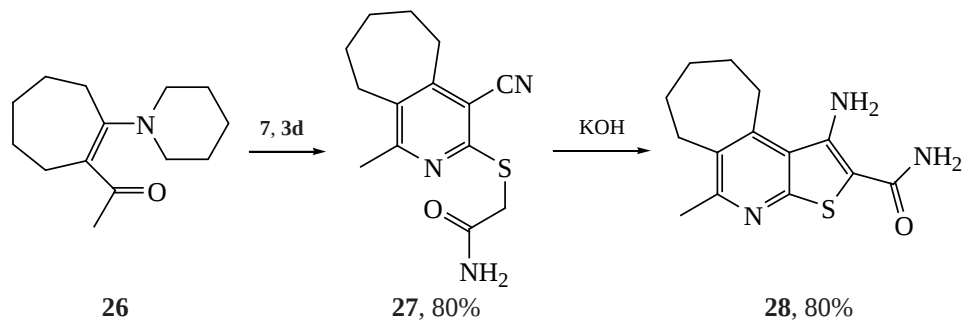


ми методами и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристалл соединения **12c** содержит две сольватные молекулы диоксана, которые значительно разупорядочены относительно оси симметрии второго порядка. Попытки уточнить позиции этих молекул оказались безуспешными. Поэтому, их вклад в общее рассеяние рентгеновского излучения кристаллом был учтен с помощью программы SQUEEZE, входящей в комплекс программ PLATON [24]. Атомы водорода амино-группы выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения

[$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экр}}(\text{N})$]. Положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эк}}(\text{C})$]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [25]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединения **12c** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номер депонирования – CCDC 2249013.

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле и КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C ре-

Схема 4



гистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах DMSO- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Для соединения **4b** – в растворе $CDCl_3$. Масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице CH_3COOH , ионизация ЭУ, 70 эВ) (соединения **5**, **8**, **11b**, **12a**, **c**, **16a**, **b**, **18**, **21**, **27**). Для остальных соединений масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потoki газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион $2DMCO+H^+$ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

N-(4-Метоксифенил)-2-(1-фенил-4-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-3-илтио)ацетамид (4a). Смесь 1.7 г (10 ммоль) циклопентилиденцианотиоацетамида **1**, 1.0 мл

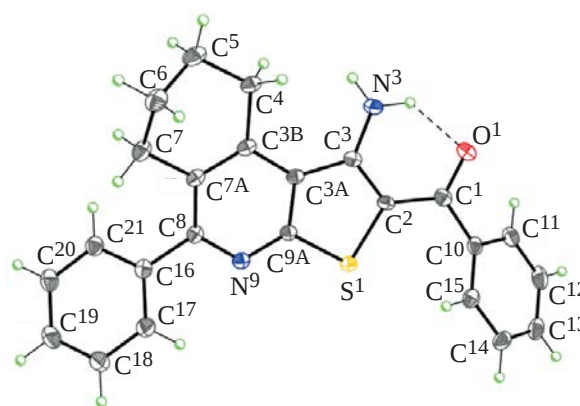


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **12c** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь

(10 ммоль) бензальдегида **2b** и 1.4 мл (10 ммоль) триэтиламина в 20 мл абсолютного этанола кипятили с обратным холодильником 2 ч, прибавляли 2.0 г (10 ммоль) α -хлор-N-(*n*-метоксифенил)ацетамида **3b** и кипятили 1 ч. После остывания реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 3.3 г (79%), бесцветный порошок, т.пл. 172–174°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (NH), 2224 ($C\equiv N$), 1662 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.95–2.18 м (2H, CH_2), 2.83–3.15 м [4H, $(CH_2)_2$], 3.68 с (3H, Me), 4.16 с (2H, SCH_2), 6.84 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.27 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.38 т (1H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.46 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.76 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 10.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.1, 32.4, 32.7, 35.4, 55.6, 101.5, 114.3 (2C), 115.5, 120.8 (2C), 128.7 (2C),

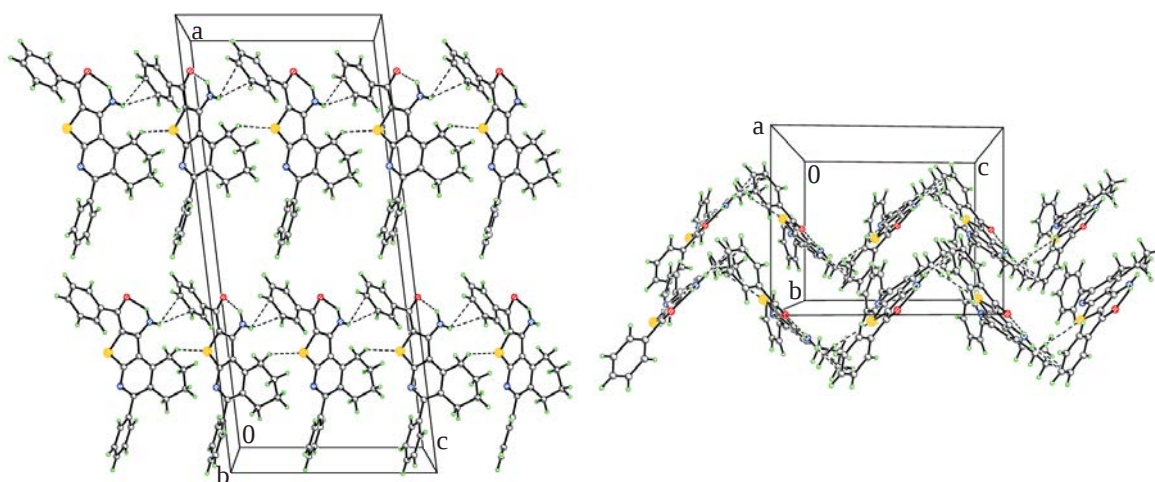


Рис. 2. Зигзагообразные цепочки в кристалле соединения **12c** (две проекции). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

Кристаллоструктурные данные для соединения **12c**

Соединение	12c
Элементный состав	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ OS
Молекулярная масса	384.48
λ , Å	0.71073
T , К	100(2)
Размеры монокристалла, мм	0.06×0.25×0.28
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	$C2/c$
a , Å	29.5385(7)
b , Å	10.6586(3)
c , Å	13.2475(3)
α , град	90
β , град	96.931(1)
γ , град	90
V , Å ³	4140.35(18)
Z	8
d_c , г·см ⁻³	1.234
$F(000)$	1616
μ , мм ⁻¹	0.172
$\theta_{\text{макс}}$, град	3.10–32.60
Измеренных отражений	36910
Независимых отражений, R_{int}	7533, 0.0937
Наблюденных отражений [$I > 2\sigma(I)$]	4927
Уточняемых параметров	259
R_1/wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0523/0.1067
R_1/wR_2 (все данные)	0.0984/0.1275
GOF по F^2	1.014
$T_{\text{мин}}$; $T_{\text{макс}}$	0.945; 0.981
$\Delta\rho_{\text{макс}}$; $\Delta\rho_{\text{мин}}$, еÅ ⁻³	0.427; –0.395

129.2 (2C), 130.0, 132.8, 134.3, 138.1, 155.3, 155.6, 158.1, 161.8, 165.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 416.1427 [$M + H$]⁺. C₂₄H₂₁N₃O₂S. M 416.1354.

3-[2-Оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этил-тио]-1-(фуран-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (4b) получали ана-

логично соединению **4a** исходя соответственно из 1.7 г (10 ммоль) алкена **1**, 0.83 мл (10 ммоль) фурфурола **2a** и 2.7 г (10 ммоль) α -бромкетона **3a**. Выход 3.6 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 235–237°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2224 (C $\equiv$ N), 1722, 1695 (CO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.:

2.01 т (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 2.78 т (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 3.02 т (2H, CH₂, *J* 6.8 Гц), 4.76 с (2H, SCH₂), 6.79 с (1H, H⁴_{фурил}), 7.27 с (1H, H³_{фурил}), 7.42 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.49 д (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.76 т (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.95 д (1H, H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 8.03 с (1H, H⁵_{фурил}), 8.72 с (1H, H⁴_{кумаринил}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.3, 31.4, 33.5, 38.6, 69.9, 78.6, 94.6, 102.1, 104.2, 114.5, 126.9, 127.8, 131.3, 132.6, 138.7, 145.1, 145.5, 150.0, 154.2, 160.1, 161.4, 173.3, 180.0, 181.1. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 427.0750 [*M* – H]⁺. C₂₄H₁₆N₂O₄S. *M* 427. 0831.

***N*-(4-Бромфенил)-1-имино-5-фенил-2,6,7,8-тетрагидро-1*H*-циклопента[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (5)** получали аналогично соединению **4a** исходя соответственно из 1.7 г (10 ммоль) алкена **1**, 1.0 мл (10 ммоль) бензальдегида **2b** и 2.5 г (10 ммоль) *N*-(*n*-бромфенил)-α-хлорацетамида **3c**. Выход 3.5 г (77%), желтый порошок, т.пл. 195–197°C (BuOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3330 (NH), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.84–2.17 м (2H, CH₂), 2.74–2.88 м (2H, CH₂), 3.06 т (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 5.04 с (1H, H²), 7.25–7.53 м (8H_{аром}), 7.74 д (1H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 10.47 уш.с (1H, =NH), 12.26 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.3, 30.3, 33.7, 65.9, 115.1, 115.5, 116.3, 121.6, 128.9 (2C), 129.0 (2C), 130.8 (2C), 132.1 (2C), 137.9, 138.5, 152.8, 160.9, 161.5, 164.6, 167.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 465.0 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 59.33; H 3.80; N 8.96. C₂₃H₁₈BrN₃OS. Вычислено, %: C 59.49; H 3.91; N 9.05. *M* 464.4.

2-[(1-Фенил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)тио]ацетамид (8). К перемешиваемой смеси 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** в 20 мл абсолютного этанола при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г металлического натрия и 20 мл абсолютного этанола, перемешивали 2 ч и прибавляли 0.94 г (10 ммоль) α-хлорацетамида **3d**. После двухчасового перемешивания реакционную смесь оставляли на 24 ч, разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.6 г (81%), бесцветный порошок, т.пл. 170–172°C (BuOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3408, 3315, 3288 (NH₂), 2218 (C≡N), 1666 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.61–1.73 м (2H, CH₂), 1.77–1.82 м (2H, CH₂), 2.70 т (2H, CH₂, *J* 6.3 Гц), 2.88 т (2H,

CH₂, *J* 6.4 Гц), 3.85 с (2H, SCH₂), 7.10 уш.с (1H, NH₂), 7.38 уш.с (1H, NH₂), 7.40–7.49 м (3H_{аром}), 7.55 т (2H_{аром}, *J* 6.4 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 324.1 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 66.74; H 5.22; N 12.86. C₁₈H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 66.85; H 5.30; N 12.99. *M* 323.4.

1-Фенил-3-цианометилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (9). а. Смесь 3.2 г (10 ммоль) тиоэфира **8** кипятили 2 ч с обратным холодильником в 20 мл Ac₂O. После остывания реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 2.8 г (78%), бесцветный мелкокристаллический порошок, т.пл. 152–154°C (AcOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 2249, 2219 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.54–1.62 м (2H, CH₂), 1.73–1.82 м (2H, CH₂), 2.67 т (2H, CH₂, *J* 6.1 Гц), 2.91 т (2H, CH₂, *J* 6.5 Гц), 4.29 с (2H, SCH₂), 7.39–7.54 м (3H_{аром}), 7.65 т (2H_{аром}, *J* 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.9, 21.2, 22.2, 27.4, 28.5, 105.7, 114.9, 118.3, 128.6 (2C), 128.9, 129.6 (3C), 138.7, 153.4, 154.6, 160.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 306.1080 [*M* + H]⁺. C₁₈H₁₅N₃S. *M* 306. 0987.

б. Соединение **9** получали аналогично тиоэфиру **8** исходя из 0.63 мл (10 ммоль) α-хлорацетонитрила **10**. Выход 2.2 г (73%).

***N*-(4-Бромфенил)-2-[(1-изопропил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)тио]ацетамид (11a)** получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.4 г (10 ммоль) енаминокетона **6b** и 2.5 г (10 ммоль) *n*-бромфенил-α-хлорацетанилида **3c**. Выход 3.3 г (75%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 200–202°C (BuOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3315 (NH), 2218 (C≡N), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.00 д [6H, (Me)₂, *J* 6.4 Гц], 1.55–1.76 м [4H, (CH₂)₂], 2.59 т (2H, CH₂, *J* 6.2 Гц), 2.76 т (2H, CH₂, *J* 6.5 Гц), 3.05–3.21 м [1H, CH(Me)₂], 4.13 с (2H, SCH₂), 7.42 д (2H_{аром}, *J* 6.9 Гц), 7.50 д (2H_{аром}, *J* 6.9 Гц), 10.36 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.1, 21.2, 21.4 (2C), 24.1, 28.5, 30.9, 34.9, 103.9, 115.1, 115.5, 121.3 (2C), 126.4, 131.9 (2C), 139.0, 151.3, 157.0, 166.3, 168.3. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 444.0744 [*M* + H]⁺. C₂₁H₂₂BrN₃OS. *M* 444.0667.

3-{[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]тио}-1-изопропил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбо-

нитрил (11b) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.4 г (10 ммоль) енаминокетона **6b** и 4-бромфенацилбромидом **3e**. Выход 3.5 г (82%), желтый порошок, т.пл. 175–177°C (AcOH). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1712 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.85 д [6H, $(\text{CH}_3)_2$, J 6.5 Гц], 1.57–1.72 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 2.62 уш.с (2H, CH_2), 2.81 уш.с (2H, NH_2), 3.03–3.19 м [1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$], 4.89 с (2H, SCH_2), 7.78 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 8.02 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 21.3 (2C), 22.2, 24.3, 28.6, 30.8, 37.7, 104.1, 115.5, 126.5, 128.1, 130.7 (2C), 132.3 (2C), 135.3, 151.4, 156.4, 168.1, 192.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 430.1 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 58.66; H 4.85; N 6.46. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 58.74; H 4.93; N 6.52. M 429.4.

1-Амино-*N*-(4-бромфенил)-5-изопропил-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]изохинолин-2-карбоксамид (12a). К перемешиваемой смеси 4.4 г (10 ммоль) тиоэфира **11a** в 15 мл ДМФА прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.3 г (75%), желтый порошок, т.пл. 248–250°C (BuOH). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3448, 3320, 2939, 2863 (NH, NH_2), 1658 (CONH), 1597 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 д [6H, $(\text{CH}_3)_2$, J 6.4 Гц], 1.71–1.83 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 2.61–2.66 уш.с (2H, CH_2), 2.78 уш.с (2H, CH_2), 3.05–3.16 м [1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$], 7.03 уш.с (2H, NH_2), 7.49 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.66 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 9.42 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.7, 22.2 (2C), 25.5, 27.2, 28.1, 30.8, 96.8, 115.6, 123.0, 123.6 (2C), 126.1, 127.8, 131.7 (2C), 138.8, 144.6, 150.4, 164.9, 166.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 445.0 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 56.68; H 4.85; N 9.33. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 56.76; H 4.99; N 9.46. M 444.4.

(1-Амино-5-изопропил-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]изохинолин-2-ил)(4-бромфенил)-метанон (12b) получали аналогично соединению **12a** используя соответственно 4.3 г (10 ммоль) тиоэфира **11b**. Выход 3.0 г (71%), желтый порошок, т.пл. 195–197°C (AcOH). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3405, 3339, 3245 (NH_2), 1711 ($\text{C}=\text{O}$), 1644 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 д [6H, $(\text{Me})_2$, J 6.5 Гц],

1.69–1.77 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 2.73 уш.с (2H, CH_2), 3.14–3.28 уш.с [3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}(\text{Me})_2$], 7.67 уш.с ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.15 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.1, 21.6 (3C), 25.0, 27.1, 30.6, 102.2, 121.2, 124.7, 125.9, 129.5 (2C), 134.4 (2C), 140.0, 145.4, 153.5, 159.0, 168.0, 187.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 431.0648 [$M + 2$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{OS}$. M 431.0558.

(1-Амино-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]изохинолин-2-ил)(фенил)метанон (12c) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a** и 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромидом **3f**. Выход 2.8 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 186–188°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3412, 3345, 3211 (NH_2), 1698 ($\text{C}=\text{O}$), 1642 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.61–1.72 м (2H, CH_2), 1.82–1.93 м (2H, CH_2), 2.64 т (2H, CH_2 , J 7.9 Гц), 3.41 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 7.43–7.58 м ($8\text{H}_{\text{аром}}$), 7.74 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 8.20 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.5, 26.7, 32.1, 33.1, 71.5, 108.2, 127.3, 132.0, 132.5 (2C), 133.2 (2C), 133.6 (2C), 134.0 (2C), 136.2, 144.8, 146.2, 151.4, 158.1, 164.0, 166.2, 194.3. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 385.1380 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$. M 385.1296.

9'-(4-Бромфенил)-5'-фенил-3',4',9',11'-тетрагидро-1'*H*-спиро(циклогексан-1,10'-пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин)-8'(2'*H*)-он (13) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a**, 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** и 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромидом **3f**. Выделенный осадок кипятили 2 ч с обратным холодильником в 20 мл ледяной AcOH с 1 мл (10 ммоль) циклогексанона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход 2.8 г (68%), красный порошок, т.пл. 205–207°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3312 (NH), 1668 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.02–1.26 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 1.28–1.74 м [8H, $(\text{CH}_2)_4$], 1.88–2.04 м (2H, CH_2), 2.53–2.61 м (2H, CH_2), 2.72–2.78 м (1H, $\text{H}_{\text{циклогексан}}$), 2.98–3.06 м (1H, $\text{H}_{\text{циклогексан}}$), 7.04–7.48 м ($7\text{H}_{\text{аром}}$), 7.69 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 9.68 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 21.3, 21.9, 23.2, 25.2, 26.6, 28.8, 34.0, 57.7 (2C), 98.6, 122.5, 123.3 (2C), 126.2, 128.5 (2C), 128.9 (2C),

129.4, 131.6 (2C), 138.8, 139.4, 142.3, 144.4, 154.0, 160.1, 164.0, 178.1. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 558.1230 $[M + H]^+$. $C_{30}H_{28}BrN_3OS$. M 558.1136.

1-Изопропил-3-[2-(2-оксоэтокси)-4-хлорфенил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (16a) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.3 г (10 ммоль) енаминокетона **6b**, 0.84 г (10 ммоль) цианоацетамида **14** и 2.3 г (10 ммоль) 4-хлорфенацилбромид **3g**. Выход 2.6 г (70%), бесцветный порошок, т.пл. 152–154°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2200 ($C\equiv N$), 1707 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.91 д [6H, (Me)₂, J 6.6 Гц], 1.68–1.79 м [4H, (CH₂)₂], 2.62 т (2H, CH₂, J 6.5 Гц), 3.04 т (2H, CH₂, J 6.3 Гц), 3.01–3.22 м [1H, CH(Me)₂], 5.67 с (2H, OCH₂), 7.56 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.98 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (2C), 21.4, 22.5, 24.4, 28.8, 30.6, 68.3, 96.1, 124.2, 129.3 (2C), 129.8 (2C), 133.2, 139.7, 144.8, 156.6, 160.2, 164.4, 173.2. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 369.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 68.29; H 5.60; N 7.50. $C_{21}H_{21}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 68.38; H 5.74; N 7.59. M 368.9.

3-Бензилокси-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (16b) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a**, 0.84 г (10 ммоль) цианоацетамида **14** и 1.15 мл (10 ммоль) бензилхлорида **15**. Выход 2.6 г (75%), бесцветный порошок, т.пл. 162–164°C (AcOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2203 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.52–1.74 м (2H, CH₂), 1.77–1.82 м (2H, CH₂), 2.63 т (2H, CH₂, J 6.5 Гц), 2.94 т (2H, CH₂, J 6.4 Гц), 5.48 с (2H, CH₂), 7.34 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.41 т (2H_{аром}, J 6.8 Гц), 7.44–7.59 м (7H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.4, 22.6, 27.2, 28.7, 68.1, 94.5, 95.9, 115.0, 125.1 (2C), 128.3, 128.4 (2C), 128.9 (2C), 129.3, 129.4 (2C), 137.1, 139.1, 155.0, 159.1, 161.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 341.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 81.04; H 5.87; N 8.18. $C_{23}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: C 81.15; H 5.92; N 8.23. M 340.4.

2-(2-Оксо-2-фенилэтил)-2-[1-(2-хлорфенил)-4-циано-5,6,7,8-тетраизохинолин-3-ил]малонитрил (18) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 3.0 г (10 ммоль) енаминокетона **6c**, 1.3 г (10 ммоль) СН-кислоты **17** и 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромид **3f**. Выход 3.1 г (69%), желтый порошок, т.пл. 173–175°C (BuOH).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2245, 2222 ($C\equiv N$), 1717 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.62–1.71 м (2H, CH₂), 1.76–1.83 м (2H, CH₂), 2.33–2.48 (2H, CH₂), 3.01–3.17 м (2H, CH₂), 4.62 с (2H, CH₂C=O), 7.23 д (1H_{аром}, J 5.6 Гц), 7.34 т (1H_{аром}, J 6.0 Гц), 7.44 т (1H_{аром}, J 5.8 Гц), 7.46–7.53 м (3H_{аром}), 7.64 т (1H_{аром}, J 5.9 Гц), 7.96 д (2H_{аром}, J 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.1, 21.4, 26.3, 28.8, 38.6, 43.8, 108.6, 113.7, 113.8, 127.8, 128.6 (2C), 129.1 (2C), 129.9, 130.7, 131.2, 131.3, 131.5, 134.4, 134.9, 135.5, 136.7, 146.8, 155.1, 158.9, 193.9. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 451.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 71.80; H 4.15; N 12.39. $C_{27}H_{19}ClN_4O$. Вычислено, %: C 71.92; H 4.25; N 12.43. M 450.9.

N,1-Дифенил-3-(2-цианозтилтио)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксаимид (21). К перемешиваемой смеси 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a** и 1.94 г (10 ммоль) СН-кислоты **19a** в 20 мл абсолютного этанола при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г Na и 20 мл абсолютного этанола, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч прибавляли 0.66 мл (10 ммоль) акрилонитрила **20** и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь нагрели до кипения, отфильтровывали через складчатый фильтр, после остывания до комнатной температуры при перемешивании разбавляли 10%-ной HCl до pH 5, прибавляли равный объем воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, который последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.1 г (75%), бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 160–162°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3434 (NH), 2252 ($C\equiv N$), 1662 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.61–1.68 м (2H, CH₂), 1.71–1.79 м (2H, CH₂), 2.68 т (2H, CH₂, J 6.2 Гц), 2.77 т (2H, CH₂, J 6.6 Гц), 2.94 т (2H, CH₂, J 6.5 Гц), 3.37 т (2H, CH₂, J 6.5 Гц), 7.14 т (1H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.37 т (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.42–7.61 м (5H_{аром}), 7.72 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 10.64 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.0, 21.2, 22.1, 25.2, 26.1, 27.0, 119.3, 119.5 (2C), 123.9, 127.2, 128.1 (2C), 128.2, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 130.9, 138.8, 139.6, 144.3, 148.8, 157.5, 164.4. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 414.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 72.54; H 5.55; N 10.07. $C_{25}H_{23}N_3OS$. Вычислено, %: C 72.61; H 5.61; N 10.16. M 413.5.

3-Аллилтио-N,1-дифенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксаимид (23). К переме-

шиваемой смеси 4.1 г (10 ммоль) тиоэфира **21** в 15 мл ДМФА при 20°C последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромид **22**, перемешивали 2 ч и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, последовательно промывали этанолом и гексаном. Выход 2.3 г (72%), бесцветный порошок, т.пл. 194–196°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 (NH), 1670 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52–1.59 м (2H, CH₂), 1.61–1.72 м (2H, CH₂), 2.62 т (2H, CH₂, *J* 6.1 Гц), 2.72 т (2H, CH₂, *J* 6.2 Гц), 3.77 д (2H, SCH₂, *J* 6.6 Гц), 5.00 д (1H, =CH₂, *J*_{цис} 9.1 Гц), 5.15 д (1H, =CH₂, *J*_{транс} 23.2 Гц), 5.76–6.94 м (1H, CH=), 7.10 т (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.32 т (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.41–7.52 м (5H_{аром}), 7.67 д (2H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 10.56 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.7, 22.6, 26.5, 27.4, 32.5, 117.9, 119.8, 119.9 (2C), 124.3, 127.3, 128.6 (2C), 129.2 (4C), 131.4, 134.9, 139.3, 140.2, 144.4, 149.9, 157.8, 165.1. HRMS (ESI), *m/z*: Найдено 401.1685 [*M* + *H*]⁺. C₂₅H₂₄N₂OS. Вычислено 401.1609.

3,3'-Этан-1,2-диилбис(сульфандиил)бис[1-фенил-N-(фуран-2-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид] (25) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a**, 2.0 г (10 ммоль) СН-кислоты **19b** и 0.45 мл (5 ммоль) 1,2-дибромэтана **24**. Выход 2.7 г (72%), бесцветный порошок, т.пл. 275–277°C (ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1668 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52–1.56 м [4H, (CH₂)₂], 1.58–1.74 м [4H, (CH₂)₂], 2.52–2.66 м [8H, (CH₂)₄], 3.35 с [4H, (SCH₂)₂], 4.41 д [4H, (CH₂N)₂, *J* 5.6 Гц], 6.32 д [2H, (H⁴_{фурил})₂, *J* 3.1 Гц], 6.38 д [2H, (H³_{фурил})₂, *J* 1.2 Гц], 7.33–7.49 м (10H_{аром}), 7.57 с [2H, (H⁵_{фурил})₂], 8.92 т [2H, (CH₂NH)₂, *J* 5.6 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3 (2C), 22.2 (2C), 26.4 (2C), 27.1 (2C), 29.8 (2C), 35.8 (2C), 106.9 (2C), 110.5 (2C), 115.1 (2C), 127.2 (2C), 128.1 (4C), 128.8 (4C), 130.7 (2C), 139.8 (2C), 142.1 (2C), 144.1 (2C), 148.8 (2C), 151.9 (2C), 157.1 (2C), 165.9 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 755.2730 [*M* + *H*]⁺. C₄₄H₄₂N₄O₄S₂. *M* 755.2647.

2-[(1-Метил-4-циано-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с]пиридин-3-ил)тио]ацетамид (27) получали аналогично соединению **8** исходя соот-

ветственно из 2.2 г (10 ммоль) енаминокетона **26**, 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** и 0.94 г (10 ммоль) α-хлорацетамида **3d**. Выход 2.2 г (80%), желтый порошок, т.пл. 207–209°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3404, 3190, 3015 (NH₂), 2219 (C≡N), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.43–1.56 м [4H, (CH₂)₂], 1.73–1.82 м (2H, CH₂), 2.42 с (3H, Me), 2.77 т (2H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 3.01 т (2H, CH₂, *J* 8.2 Гц), 3.91 с (2H, SCH₂), 6.98 уш.с (1H, NH₂), 7.42 уш.с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.1, 25.7, 26.2, 27.5, 31.3, 33.6, 38.7, 104.6, 115.8, 133.0, 148.9, 156.8, 166.3, 169.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 276.1 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 60.96; H 6.14; N 15.15. C₁₄H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 61.06; H 6.22; N 15.26. *M* 275.4.

1-Амино-5-метил-7,8,9,10-тетрагидро-6H-циклопента[д]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (28) получали аналогично соединению **12a** исходя соответственно из 2.8 г (10 ммоль) тиоэфира **27**. Выход 2.2 г (80%), бесцветный порошок, т.пл. 252–254°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3404, 3338, 3240 (NH₂), 1660 (CONH), 1643 (δNH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.42–1.61 м [4H, (CH₂)₂], 1.72–1.80 м (2H, CH₂), 2.65 с (3H, Me), 2.83 т (2H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 2.99 т (2H, CH₂, *J* 8.2 Гц), 6.84 уш.с (2H, NH₂), 7.07 уш.с (2H, CONH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.7, 26.6, 27.3, 27.4, 31.6, 38.9, 98.2, 124.0, 133.1, 141.6, 149.0, 156.2, 164.3, 167.9. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 276.1170 [*M* + *H*]⁺. C₁₄H₁₇N₃OS. *M* 276.1092.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циклопентилиденцианотиоацетамид конденсируется с ароматическими альдегидами и алкилирующими реагентами с образованием 3-алкилсульфанил-1-арил(гетарил)-4-цианоциклопента[с]-пиридинов.

Взаимодействие енаминокетонов с СН-кислотами и α-галогенкетонами осуществляется в мягких условиях и приводит к новым производным циклоалка[с]никотинамида и нитрила – потенциальным полупродуктам синтеза фармацевтических препаратов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проведено в рамках Госзадания кафедры органической химии химического факультета МГУ по теме: «Синтез и исследование

физических, химических и биологических свойств органических и элементоорганических соединений» – Номер ЦИТИС – АААА-А21-121012290046-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-3446>

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-4091>

Хрусталеv Виктор Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкляев Ю.В. *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщ.* **2002**, 7, 21–33.
2. Zhang L., Song X., Wang N., Zhao L., Feng Q., You X., Peng C., Gao T., Xiong M., He B., Gao C., Luo Y., Xu Y., Zhang Q., Yu L. *RSC Adv.* **2015**, 5, 25967–25978. doi 10.1039/c5ra02365c
3. Issac Y.A., Ali M.S., Erian A.W. *Sci. Pharm.* **2000**, 68, 389–401. doi 10.3797/scipharm.aut-00-36
4. Kamal A.M., Radwan S.M., Zaki R.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 567–578. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.036
5. Alman E.L., Painter H.I., Samra J., Carrasquilla M., Llinas M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, 60, 6635–6649. doi 10.1128/AAC.01224-16
6. Hart C.J.S., Munro T., Andrews K.T., Ryan J.H., Riches A.G., Skinner-Adams T.S. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug. Resist.* **2017**, 7, 83–89. doi 10.1016/j.ijpddr.2017.01.005
7. Ashwell G.J., Gandolfo D.S. *J. Mater. Chem.* **2002**, 12, 411–415. doi 10.1039/b109872c
8. Ashwell G.J., Maxwell A.A., Green A. *J. Mater. Chem.* **2002**, 12, 2192–2196. doi 10.1039/b200565b
9. Ashwell G.J., Ranjan R., Whittam A.J., Gandolfo D.S. *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 63–68. doi 10.1039/a902954k
10. Hsin L.-W., Chang L.-T., Rothman R.B., Dersch C.M., Fishback J.A., Matsumoto R.R. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1392–1396. doi 10.1021/jm901503e
11. Coumar M.S., Tsai M.-T., Chu C.-Y., Uang B.-J., Lin W.-H., Chang C.-Y., Chang T.-Y., Leou J.-S., Teng C.-H., Wu J.-S., Fang M.-Y., Chen C.-H., Hsu J.T.-A., Wu S.-Y., Chao Y.-S., Hsieh H.-P. *Chem. Med. Chem.* **2010**, 5, 255–267. doi 10.1002/cmdc.200900339
12. Дяченко И.В., Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 1735–1754. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1769–1787.] doi 10.1134/S1070428017120016
13. Дяченко И.В., Калашник И.Н., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Г., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1273–1286. [Dyachenko I.V., Kalashnik I.N., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1177–1188.] doi 10.1134/S1070428019080177
14. Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2020**, 89, 1274–1336. [Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, 89, 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010.
15. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем.* М.: Наука, **2006**.
16. Rappoport Z. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 474–479. doi 10.1021/ar00022a007
17. *Химическая энциклопедия. В 5 т. Т. 3.* Ред. И.Л. Кнунянц. М.: Большая Российская энциклопедия, **1992**.
18. Lockman J.W., Reeder M.D., Suzuki K., Ostanin K., Hoff R., Bhoite, L., Austin H., Baichwal V., Willardsen J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2283–2286. doi 10.1016/j.bmcl.2010.02.005
19. Simard J.R., Grütter C., Pawar V., Aust B., Wolf A., Rabiller M., Wulfert S., Robubi A., Klüter S., Ottmann C., Rauh D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18478–18488. doi 10.1021/ja907795q
20. Schnute M.E., Cuotahy M.M., Brideau R.J., Homa F.L., Hopkins T.A., Knechtel M.L., Oien N.L., Pitts T.W., Poorman R.A., Wathen M.W., Wieber J.L. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5794–5804. doi 10.1021/jm050162b
21. Mermerian A.H., Case A., Stein R.L., Cuny G.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3729–3732. doi 10.1016/j.bmcl.2007.04.027
22. Bruker, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, **2013**.
23. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
24. Spek A.L. *PLATON. A Multipurpose Crystallographic Tool.* The Netherlands: Utrecht University, **2015**.
25. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

New Synthesis of Cycloalka[*c*]nicotinoamide and Nitrile Derivatives

I. V. Dyachenko^a, V. D. Dyachenko^a, P. V. Dorovatovskii^b, V. N. Khrustalev^{c, d},
G. M. Abakarov^e, and V. G. Nenajdenko^{f, *}

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 291011 Russia

^b National Research Center "Kurchatov Institute", prosp. Acad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

^d Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

^e Dagestan State Technical University, prosp. Imam Shamil, 70, Makhachkala, 367026 Russia

^f Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received March 19, 2023; revised April 19, 2023; accepted April 20, 2023

Nitriles and amide of nicotinic acid were synthesized by Knoevenagel reactions, nucleophilic vinyl substitution (S_NVin), and alkylation. The structure of (1-amino-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*c*]isoquinolin-2-yl)-(phenyl)methanone was studied by X-ray analysis.

Keywords: cycloalka[*c*]pyridine, nicotinic acid, S_NVin reaction, Knoevenagel reaction, cyanothioacetamide, condensation, alkylation, enamino ketones, X-ray analysis