

Аминометилирование 4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов морфолиния и *N*-метилморфолиния

Виктор В. Доценко^{1*}, Константин А. Фролов¹, Сергей Г. Кривоколыско¹,
Елена А. Чигорина², Татьяна М. Пехтерева³, Сергей Ю. Суйков³,
Елена С. Папаянина⁴, Артем О. Дмитриенко⁵, Иван С. Бушмаринов⁵

¹ Кубанский государственный университет,
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor_dotsenko@bigmir.net

² ФГУП "ИРЕА",
Богородский вал, 3, Москва 107076, Россия; e-mail: echigorina@mail.ru

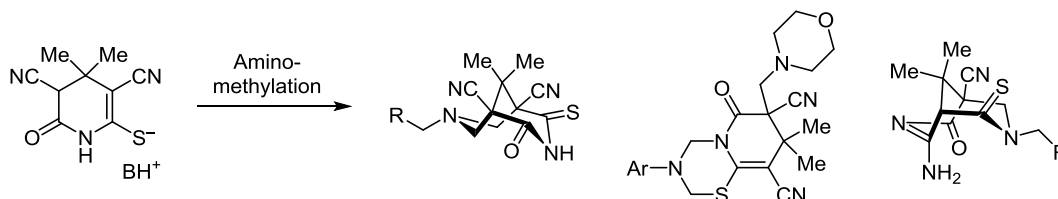
³ Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко,
ул. Р. Люксембург, 70, Донецк 83114, Украина; e-mail: infou_nmr@bigmir.net

⁴ Университет Эрлангена-Нюрнберга, Институт органической химии II,
91054 Эрланген, Германия; e-mail: infou_nmr@bigmir.net

⁵ Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия; e-mail: ib@ineos.ac.ru

Поступило 10.02.2016

Принято 24.02.2016



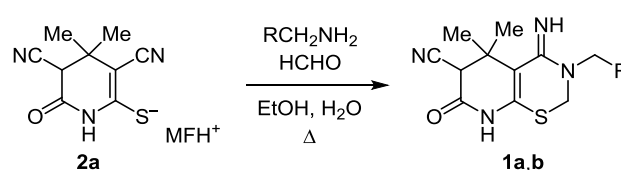
Строение продуктов взаимодействия 4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов с первичными аминами и формальдегидом существенным образом зависит от природы противоиона (морфолиния или *N*-метилморфолиния), а также от строения первичного амина и соотношения реагентов. При аминометилировании этих тиолатов высококонкулефильными аминами RCH_2NH_2 и избытком формалина (2 экв. и больше) продуктами являются соли 7- RCH_2 -9,9-диметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-дизабацикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрила, при подкислении которых образуются соответствующие биспидины. Введение в реакцию ароматических аминов в случае 4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолиния приводит к аналогичным биспидинам, тогда как морфолиниевая соль дает 3-арил-8,8-диметил-7-[(морфолин-4-ил)метил]-6-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-2*H*,6*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-7,9-дикарбонитрилы. Взаимодействие тиолатов с 1 экв. $HCHO$ и 1 экв. RCH_2NH_2 приводит к 7- RCH_2 -4-амино-9,9-диметил-2-оксо-6-тиоксо-3,7-дизабацикло[3.3.1]нон-3-ен-1-карбонитрилам. Строение и кристаллическая упаковка ключевых соединений детально изучены методом РСА.

Ключевые слова: биспидины, 3,7-дизабацикло[3.3.1]нонаны, пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины, тетрагидропиридин-2-тиолаты, аминометилирование, реакция Манниха, рентгеноструктурный анализ, рециклизация, тандемные реакции.

Недавно в работах Никишина^{1,2} был описан необычный синтез производных пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазина **1** аминометилированием 4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов морфолиния (**2a**) с использованием 4 экв. формальдегида и 1 экв. бензил-амина (фурфуриламина) (схема 1).

Поскольку эти данные находятся в разительном несоответствии как с общими закономерностями протекания реакции Манниха, так и с результатами наших исследований в области аминометилирования аналогичных пиридин-2-тиолатов и родственных соединений,^{3–23} мы решили детально изучить указанную

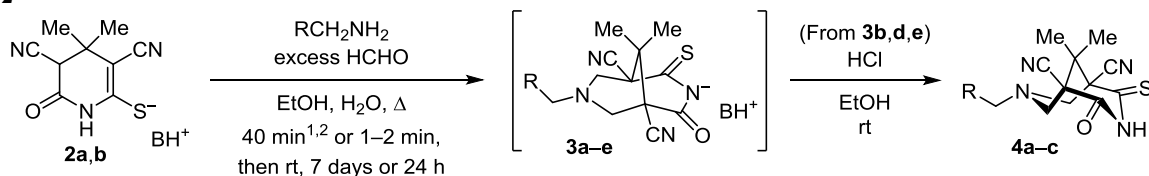
Схема 1



MFH⁺ = morpholinium ion; **1 a** R = Ph, **1 b** R = 2-furyl

реакцию и строение образующихся продуктов. Так как в автореферате диссертации² морфолиниевая соль **2a** и *N*-метилморфолиниевая соль **2b** были указаны под

Схема 2



2 a BH⁺ = MFH⁺, **b** BH⁺ = *N*-methylmorpholinium ion (NMMH⁺); **3 a** BH⁺ = MFH⁺, R = Ph; **b** BH⁺ = NMMH⁺, R = Ph; **c** BH⁺ = MFH⁺, R = 2-furyl; **d** BH⁺ = NMMH⁺, R = H; **e** BH⁺ = MFH⁺, R = CH₂Ph; **4 a** R = Ph, **b** R = H, **c** R = CH₂Ph

одним и тем же шифром, было принято решение исследовать реакционную способность обеих солей в условиях реакции аминотилирования. Нами было установлено, что при точном соблюдении всех указанных условий описанные в упомянутых выше работах^{1,2} результаты не воспроизводятся. Так, при кипячении спиртового раствора тиолатов **2a,b** с 1 экв. PhCH₂NH₂ и 4 экв. HCHO в виде 37% формалина на протяжении 2 ч выделения осадка продукта не наблюдалось. Анализ (ВЭЖХ-МС, спектроскопия ЯМР ¹H) желтого смолистого остатка, полученного после упаривания реакционного раствора, показал, что единственными продуктами реакции в обоих случаях являются соответствующие соли 7-бензил-9,9-диметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрила **3a,b** (схема 2). Образование подобных солей ("биспидинов") при аминотилировании 3,5-динуклеофильных пиридиновых субстратов отмечалось нами ранее.¹⁹ Аккуратное подкисление реакционной смеси ведет к образованию кристаллического 7-бензил-9,9-диметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрила (**4a**) (выход 37% из соли **2a**, 39% из соли **2b**). Использование апробированной нами ранее на аналогичных объектах методики,^{7,8,19} основанной на кратковременном нагревании тиолата, амина и большого избытка формалина (≥ 10 экв.), позволяет поднять выход соединения **4a** до 46%. Аналогичным образом в реакцию с тиолатами **2a,b** в присутствии избытка HCHO вступают другие алифатические амины, образуя после подкисления биспидины **4b,c** (схема 2). Стоит подчеркнуть, что полученный результат вполне предсказуем и находится в полном соответствии с поведением аналогичных производных тетрагидропиридина в условиях реакции Манниха.^{4,7,8,19}

Следует отметить, что нам не удалось получить биспидин **4d** (R = 2-фурил): при обработке тиолата **2a** фурфуриламином (1 экв.) и избытком HCHO в различных условиях были получены смолистые продукты, представляющие собой сложные смеси. Согласно данным ВЭЖХ-МС, помимо собственно биспидина **4d**, в состав смеси входят еще как минимум два соединения с большей молекулярной массой.

Строение диазациклононанов **4** подтверждено комплексом спектральных методов, а также результатами рентгеноструктурного исследования соединения **4a** (рис. 1).

В кристалле соединение **4a** существует в виде двух конформеров, отличающихся ориентацией бензильного заместителя относительно карбонильной и тионной групп.

В обоих конформерах заместитель имеет экваториальную ориентацию (торсионный угол C(12)–N(2)–C(6)–C(4) 178.84(18)°) и находится в конформации –*sc* относительно связи N(2)–C(6) (торсионный угол C(6)–N(2)–C(12)–C(13) –69.0(2)°). В кристалле оба конформера занимают одинаковые позиции, что приводит к разупорядочению положений атомов кислорода и серы карбонильной и тионной групп с заселенностью 0.590(6) : 0.410(6). Атом азота N(2) имеет пирамидальную конфигурацию, сумма валентных углов при атоме составляет 332.1°. В кристалле молекулы связаны в бесконечные цепочки вдоль оси *b* водородными связями N(1)–H(1)⋯N(4)ⁱ [*i*: 1 – *x*, –1/2 + *y*, 1/2 – *z*] (H⋯N 2.38 Å, N–H⋯N 140°).

Биспидины **4** представляют собой ярко-желтые кристаллы, легко растворимые в ацетоне, горячих спиртах, AcOH, нерастворимые в эфире и холодном EtOH. В ИК спектрах диазациклононанов **4** обнаруживается слабоинтенсивная полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям несопряженных групп C≡N (2246–2258 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–c,e** наблюдаются характерные синглеты диастереотопных метильных групп при 1.29–1.36 и 1.46–1.56 м. д., сигналы фрагмента CH₂NCH₂ в области 3.00–3.97 м. д., а также уширенный синглет протона NH в области слабых полей (13.55–13.81 м. д.).

Различие в реакционной способности морфолиниевой и *N*-метилморфолиниевой солей **2a,b** обнаружи-

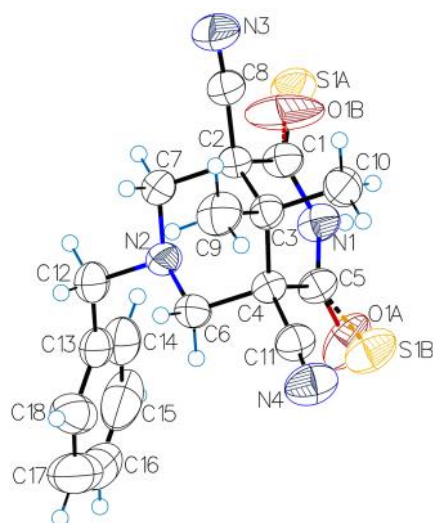
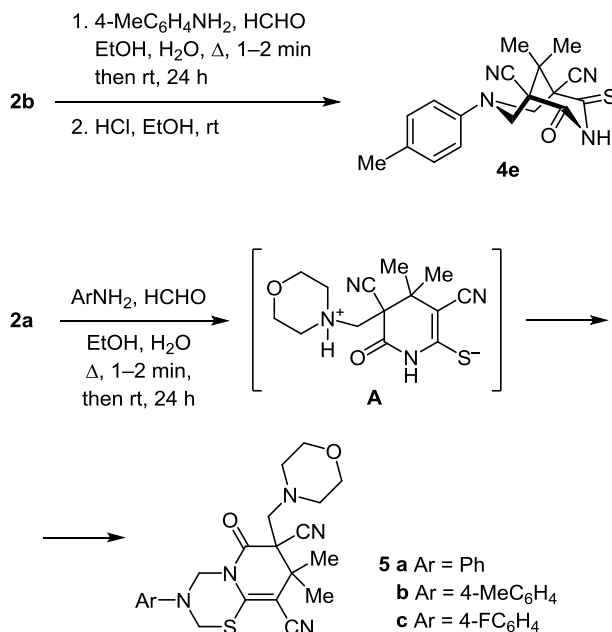


Рисунок 1. Общий вид молекулы соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Связи с участием минорного компонента обозначены пунктиром.

Схема 3



вается при введении в реакцию менее реакционно-способных анилинов ArNH₂ вместо первичных аминов RCH₂NH₂. Так, тиолат *N*-метилморфолина **2b** при взаимодействии с *para*-толуидином и избытком HCHO дает ожидаемый диазабициклононан **4e**, в то время как аминотетилирование морфолиниевой соли **2a** неожиданно приводит к 3-арил-8,8-диметил-7-[(морфолин-4-ил)метил]-6-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-2*H*,6*H*-пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазин-7,9-дикарбонитрилам **5a–c** (схема 3). Очевидно, что изменение направления реакции вызвано блокированием активного положения C-5, которое подвергается конкурентному аминотетилированию с участием морфолина на первой стадии процесса с предположительным образованием бетаинового интермедиата А. Последний далее вступает в реакцию с ArNH₂ и HCHO как *S,N*-бинуклеофил с замыканием 1,3,5-тиадиазинового цикла. Как неоднократно было показано нами ранее,^{3,12–14,16,17,21–23} образование пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазиновой системы является общим итогом реакций аминотетилирования для всех частично гидрированных пиридин-2-тиолатов, не имеющих акцепторного заместителя при атоме C-5.

Строение соединений **5a–c** подтверждается комплексом спектральных исследований, включая данные одномерной (DEPT-135, APT) и двумерной (¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMQC) спектроскопии ЯМР, а также данными монокристалльного РСА 8,8-диметил-7-[(морфолин-4-ил)метил]-6-оксо-3-фенил-3,4,7,8-тетрагидро-2*H*,6*H*-пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазин-7,9-дикарбонитрила (**5a**) (рис. 2). В центральном бициклическом фрагменте цикл S(1)–C(2)–N(3)–C(4)–N(5)–C(9A) находится в конформации "кресло", а цикл N(5)–C(6)–C(7)–C(8)–C(9)–C(9A) – в конформации "полуванна". Фенильный заместитель при атоме N(3) лежит в аксиальном положении, что позволяет реализоваться стереоэлектронным взаимо-

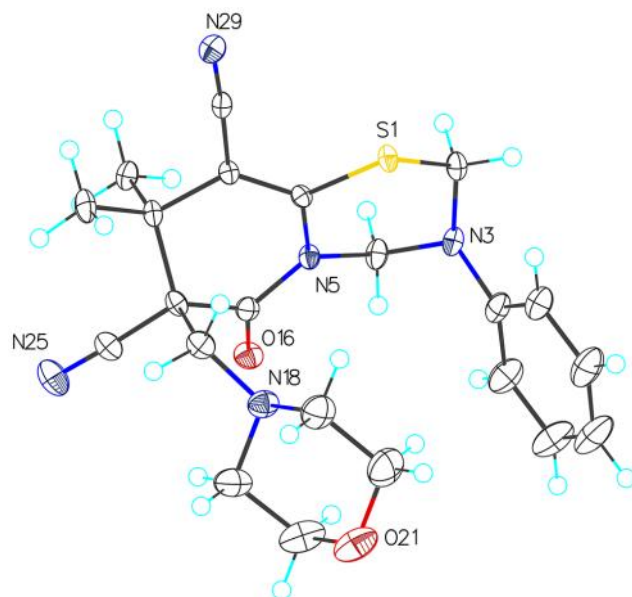


Рисунок 2. Общий вид молекулы соединения **5a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

действиям *lp*-N(3)–C(2)–S(1) и *lp*-N(3)–C(4)–N(5) (соответствующие псевдоторсионные углы составляют 178 и 175°), аналогично конформационным предпочтениям, наблюдаемым у арилзамещенных 1,3,5-тиадиазинанов.²⁴ О присутствии аномального эффекта также свидетельствуют длины связей:²⁵ связь N(3)–C(4) (1.4330(15) Å) существенно сокращена по сравнению со связью C(4)–N(5) (1.4970(15) Å), а связь S(1)–C(2) удлинена до 1.8428(12) Å по сравнению с типичным²⁶ для связи C(*sp*³)–S значением 1.817 Å.

Кристалл соединения **5a** сформирован за счет ван-дерваальсовых взаимодействий, из которых стоит отметить относительно короткий межмолекулярный контакт (рис. 3) цианогруппы со связью S–CH₂: N(3)⋯S(2ⁱ) (3.1704(12) Å) и N(3)⋯H(2Bⁱ)–C(2ⁱ) (N⋯C 3.1855(17) Å), с углом C(12)≡N(3)⋯S(1ⁱ), равным 168.32(12) Å, что указывает на направленность взаимодействия C≡N⋯S.

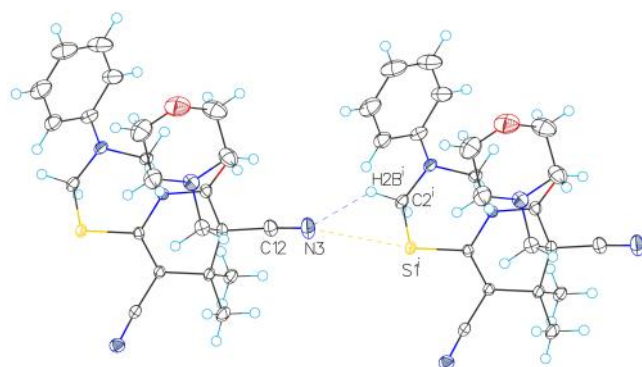


Рисунок 3. Контакт C≡N⋯(CH₂–S) в кристалле соединения **5a**. Только участвующие во взаимодействии атомы подписаны, верхний индекс *i* отвечает операции симметрии (1 + *x*, –1 + *y*, +*z*).

Кембриджский банк структурных данных (КБСД)²⁷ содержит только один пример аналогичного по геометрическим характеристикам контакта для кристалла (4-оксо-3-фенил-1,3-тиазолидин-2-илиден)малононитрила.²⁸ В то же время процедура предсказания полных карт взаимодействий,²⁹ реализованная в программе CCDC Mercury 3.5, указывает, что положение, в котором в кристаллической структуре **5a** находится атом азота цианогруппы, отвечает области максимальной вероятности образования контакта с участием карбонильного атома кислорода. Метод полных карт взаимодействия опирается на статистические данные о межмолекулярных контактах самых распространенных групп и поэтому не реализован для органических цианидов (из-за сравнительно малого числа подобных структур в КБСД), но мы можем предположить, что атом азота группы C≡N схож с атомом кислорода группы C=O по электронным характеристикам, и, следовательно, рассмотренный контакт C≡N...CH₂-S энергетически выгоден и значим для формирования кристалла, а не является вынужденным.

В ИК спектрах соединений **5a–c**, в отличие от спектров диазабициклононанов **4a–c, e**, обнаруживаются две полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям сопряженной (2201–2204 см⁻¹) и несопряженной (2247–2249 см⁻¹) нитрильных групп. Интересной особенностью хромато-масс-спектров (ВЭЖХ-МС, метод ионизации ES-API) соединений **5a–c** является отсутствие пиков молекулярных ионов – вместо них обнаруживаются пики ионов [M-CH₂N(CH₂CH₂)₂O+2H]⁺ и [M-CH₂N(CH₂CH₂)₂O]⁻. Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **5a–c** сделано на основании анализа двумерных спектров ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC соединения **5a**. На рис. 4 показаны наиболее значимые корреляции в спектре ¹H-¹³C HMBC соединения **5a**.

Таким образом, было надежно установлено, что аминометилирование тиолатов **2a, b** как по описанным в работах^{1,2} процедурам, так и в присутствии избытка

формалина приводит либо к биспидинам **4**, либо к пиридоптиадиазинам **5**, в зависимости от строения первичного амина и субстратов **2a, b**. Помимо природы реагирующих соединений, существенное влияние на направление реакции оказывают соотношения реагентов, и в частности – количество введенного в реакцию формалина. Мы обратили внимание на тот факт, что в работах^{1,2} при получении пиридоптиазинов **1** в реакцию вводилось 4 экв. формальдегида, тогда как фактически тиолат **2a** и HCHO реагировали в эквимолярных количествах. При этом следует отметить, что во всех случаях, когда количество вводимого в реакцию формальдегида было больше или равно стехиометрическому (2 экв.), наблюдалось образование биспидинов **4**. Детальный анализ спектральных данных и результатов ВЭЖХ-МС для соединений **1a, b**^{1,2} позволил сделать следующие выводы: а) описанные соединения представляют собой продукты конденсации тиолатов **2** с HCHO и первичным амином в соотношении 1:1:1 и б) приведенные спектральные данные продуктов не соответствуют заявленным пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазиновым структурам **1a, b**. Задавшись целью воспроизвести результаты, мы предположили, что в реакцию де-факто был введен 1 экв. HCHO вместо указанных 4 экв.* Действительно, взаимодействие тиолата **2a**, 1 экв. HCHO и 1 экв. бензиламина (или фурфуриламина) в водном EtOH приводит к образованию продуктов, идентичных описанным в работах^{1,2} как пиридо[3,2-*e*]-[1,3]тиазины **1a, b**. С целью установления истинного строения полученные образцы были охарактеризованы комплексом спектральных методов (ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, твердотельным ЯМР ¹³C, DEPT-135, АРТ, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, NOESY), а также ВЭЖХ-МС и результатами элементного анализа. Было установлено, что полученные соединения имеют строение 7-RCH₂-4-амино-9,9-диметил-2-оксо-6-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-3-ен-1-карбонитрилов **6a, b**. Помимо этого, строение 4-амино-7-бензил-9,9-диметил-2-оксо-6-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-3-ен-1-карбонитрила (**6a**) было изучено методом PCA (рис. 5).

Низкое качество исследованных кристаллов привело к сравнительно низкой точности межатомных расстояний (средняя точность длин связей C–C составила ±0.012 Å), что не позволяет детально обсуждать геометрию молекулы соединения **6a**. Тем не менее стоит отметить, что оба цикла 3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-3-еновой системы находятся в конформации "софа" с атомом C(9), выходящим из плоскости остальных. В кристалле соединения **6a** молекулы образуют ленты в направлении кристаллографической оси *a*, связанные водородными связями N(2)–H(2A)···N(11) (N···N 2.933(9) Å, N–H···N 163(8)°) и N(2)–H(2B)···O(22) (N···O 2.821(8) Å, N–H···O 170(8)°), при этом положения акцепторов водородных связей совпадают с

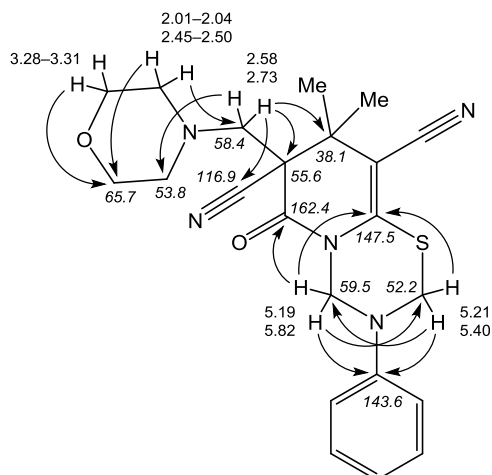
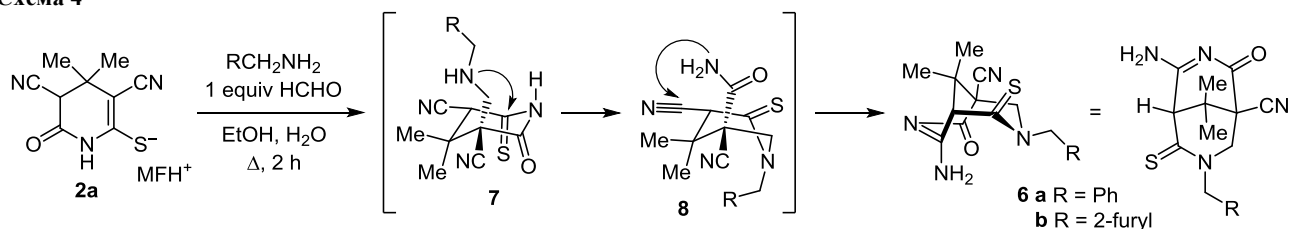


Рисунок 4. Основные корреляции в спектре ¹H-¹³C HMBC соединения **5a**.

* Данное предположение подтвердилось в ходе частного общения с авторами работ^{1,2} вместо 37% формалина был использован низкопроцентный раствор HCHO с плотностью *d* ~ 1.01 г/мл, полученный при отделении параформа от хранившегося на холоде формалина.

Схема 4



предсказанными в рамках метода полных карт взаимодействий для карбонильных групп.²⁹

Возможный механизм образования бициклов **6a,b** представлен на схеме 4. Предположительно, первичные продукты C(5)-аминометилирования **7a,b** претерпевают рециклизацию в пиперидины **8a,b**, которые затем каскадно циклизируются с образованием соединений **6a,b**.

Соединения **6a,b** представляют собой бледно-желтые или белые порошки, практически нерастворимые в спиртах, ацетоне, MeCN, пиридине, ТГФ, воде и водных растворах кислот. Соединения **6a,b** ограниченно растворимы в ДМСО и в горячей АсОН. В ИК спектрах соединений **6a,b** присутствует малоинтенсивная полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям несопряженной группы C≡N при 2245–2247 см⁻¹, и широкая полоса при 1661–1662 см⁻¹ (C=O). Полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей N–H, обнаруживаются при 3294–3296 см⁻¹. В спектрах 2D NOESY соединений **6a,b** имеются кросс-пики между протонами метильных групп и протонами 5-CH, а также между протонами группы 8-CH₂ и групп CH₃ и CH₂Ag. На рис. 6 показаны

наиболее значимые корреляции в спектрах ¹H–¹³C НМВС соединений **6a,b**.

В целом реакция аминометилирования тиолатов **2a,b** является довольно чувствительной как к соотношениям взятых реагентов, так и к природе последних. Так, даже небольшой избыток HCHO относительно исходных тиолатов **2** приводит к предпочтительному образованию биспидинов **4**. В то же время при эквимольном соотношении тиолата **2a** и HCHO взятый в избытке амин не влияет на направление реакции и способствует увеличению выхода соединений **6**. Реакция тиолата **2a** с 1 экв. HCHO и 1 экв. ароматического амина (*para*-толуидина или *para*-анизидина) по аналогичной схеме не приводит к образованию бициклических структур **6**: после получасового кипячения из реакционной смеси при охлаждении выкристаллизовывается исходный тиолат **2a** с выходом 31–33%. Весьма интересные результаты были получены при кипячении в EtOH смеси эквимольных количеств фурфуриламина, HCHO и тиолата **2a** без добавления воды: из полученной смеси были выделены желтые кристаллы, анализ которых с помощью спектральных методов показал близкое структурное сходство (но не идентичность!)

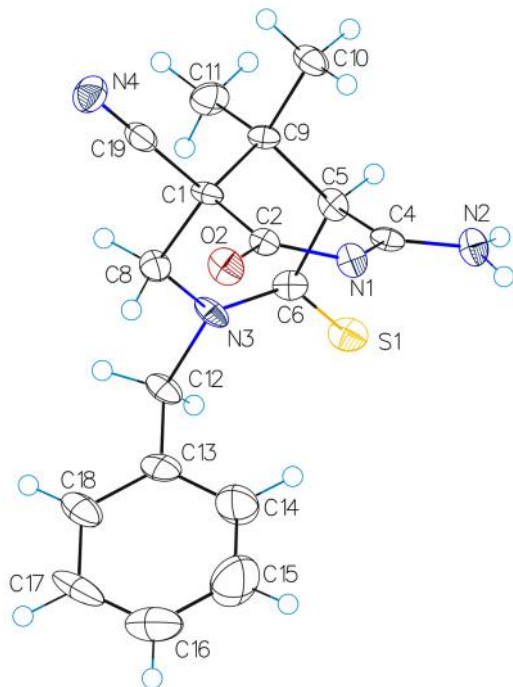


Рисунок 5. Общий вид молекулы соединения **6a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

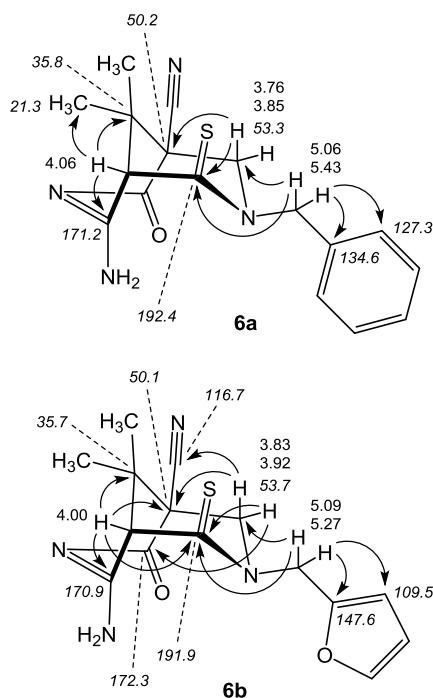
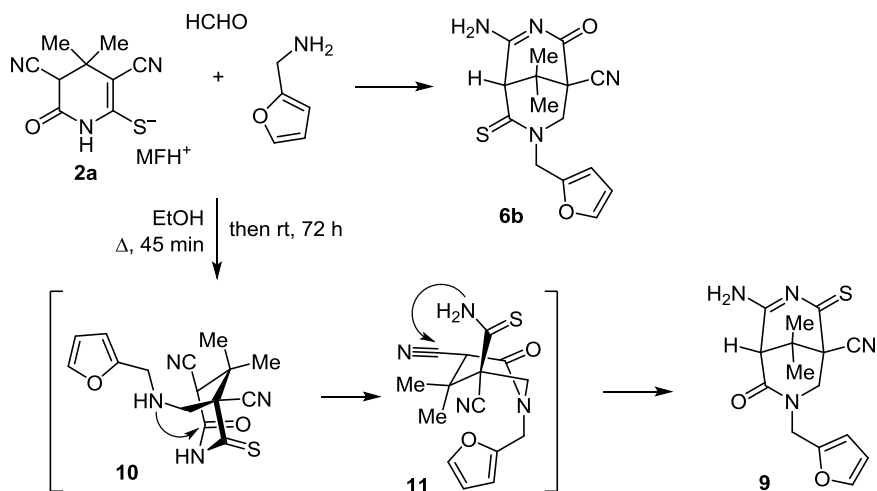


Рисунок 6. Корреляции в спектрах ¹H–¹³C НМВС соединений **6a,b**.

Схема 5



полученного образца с соединением **6b**. Согласно данным спектра ЯМР ^1H неочищенного образца бицикла **6b**, новое соединение также обнаруживается там как примесь (~7–10 моль. %) и представляет собой изомер соединения **6b**.

На основании анализа комплекса спектральных данных (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , DEPT-135, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, NOESY), а также ВЭЖХ-МС полученному изомеру приписано строение 4-амино-9,9-диметил-оксо-2-тиоксо-7-(2-фурилметил)-3,7-дизабицикло-[3.3.1]нон-3-ен-1-карбонитрила (**9**) (схема 5). Спектры ЯМР ^1H соединений **6b** и **9** довольно схожи (рис. 7), в масс-спектрах соединений **9** и **6b** присутствуют пики молекулярных ионов 317.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 315.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Кардинальные отличия обнаруживаются в спектрах 2D ^1H - ^{13}C HMBC: в спектре соединения **6b** кросс-пики с сигналом атома углерода C(6)=S (191.9 м. д.) дают три группы протонов: 8- CH_2 (3.83/3.92 м. д.), 5- CH (4.00 м. д.) и NCH_2Fur (5.09/5.27 м. д.), тогда как в спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **9** корреляцию с сигналом атома углерода C=S (209.0 м. д.) дают только протоны 8- CH_2 (3.71/3.79 м. д.). В спектре соединения **6b** синглет протона 5- CH (4.00 м. д.) дает кросс-пики с сигналами атомов углерода C=S и C-4 (191.9 и 170.9 м. д.), но не с C=O (172.3 м. д.), тогда как в спектре бицикла **9** синглет протона 5- CH (3.40 м. д.) дает кросс-пики с сигналами атомов углерода C=O (161.7 м. д.) и C-4 (164.5 м. д.), но не с сигналом атома C=S (209.0 м. д.).

Таким образом, реакция аминотилирования тиолата **2a** формальдегидом и первичными аминами бензильного типа в соотношении 1:1:1 протекает неселективно по положениям C-3 и C-5 по крайней мере в случае фурфуриламина (схема 5). Косвенно на это указывают низкие выходы продуктов **6a,b**. Соединение **9**, вероятно, можно рассматривать как продукт кинетического контроля, обладающий к тому же большей растворимостью в сравнении с соединением **6b**. Очевидно, реакция протекает через образование интермедиатов **10** и **11**, изомерных интермедиатам **7** и **8**.

Суммируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

– результаты работ,^{1,2} описывающие синтез производных пиридо[3,2-*e*][1,3]гиазина аминотилированием 4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолата морфолиния, недостоверны и являются следствием некорректно проведенного эксперимента и неверной интерпретации спектральных данных;

– направление реакции аминотилирования 4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолата морфолиния и аналогичной соли *N*-метилморфолиния первичными аминами и формальдегидом существенным образом зависит от строения катионной части исходных солей **2a,b** и нуклеофильности первичных аминов, а также от количества вводимого в реакцию формальдегида;

– обнаружены две ранее не описанные реакции, которые демонстрируют новые направления аминотилирования N,C,S-полинуклеофильных субстратов пиридинового ряда: 1) реакция образования 7-[(морфолин-4-ил)метил]пиридо[2,1-*b*][1,3,5]гиазинов и 2) необычный каскадный процесс, приводящий к образованию производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-3-ена. Детальное изучение новых реакций составит предмет наших дальнейших исследований.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре ФСМ-1201 (Инфраспек) с приставкой НПВО. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометрах Bruker DPX-400 (400 МГц, соединения **2b**, **4a,b**), Bruker Avance II 400 (400 МГц, соединения **5a**, **6a,b**, **9**) и Bruker Avance 500 (500 МГц, остальные соединения) в CCl_4 - $\text{DMCO-}d_6$, 1:2 (соединения **5a**, **6a,b**, **9**) или $\text{DMCO-}d_6$ (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (126 МГц) в $\text{DMCO-}d_6$ (соединения **2a**, **4a,e**, **5c**) и на спектрометре Bruker Avance II 400 (101 МГц) в CCl_4 - $\text{DMCO-}d_6$, 1:2 (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C АРТ зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (126 МГц) в $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C DEPT-135, а также

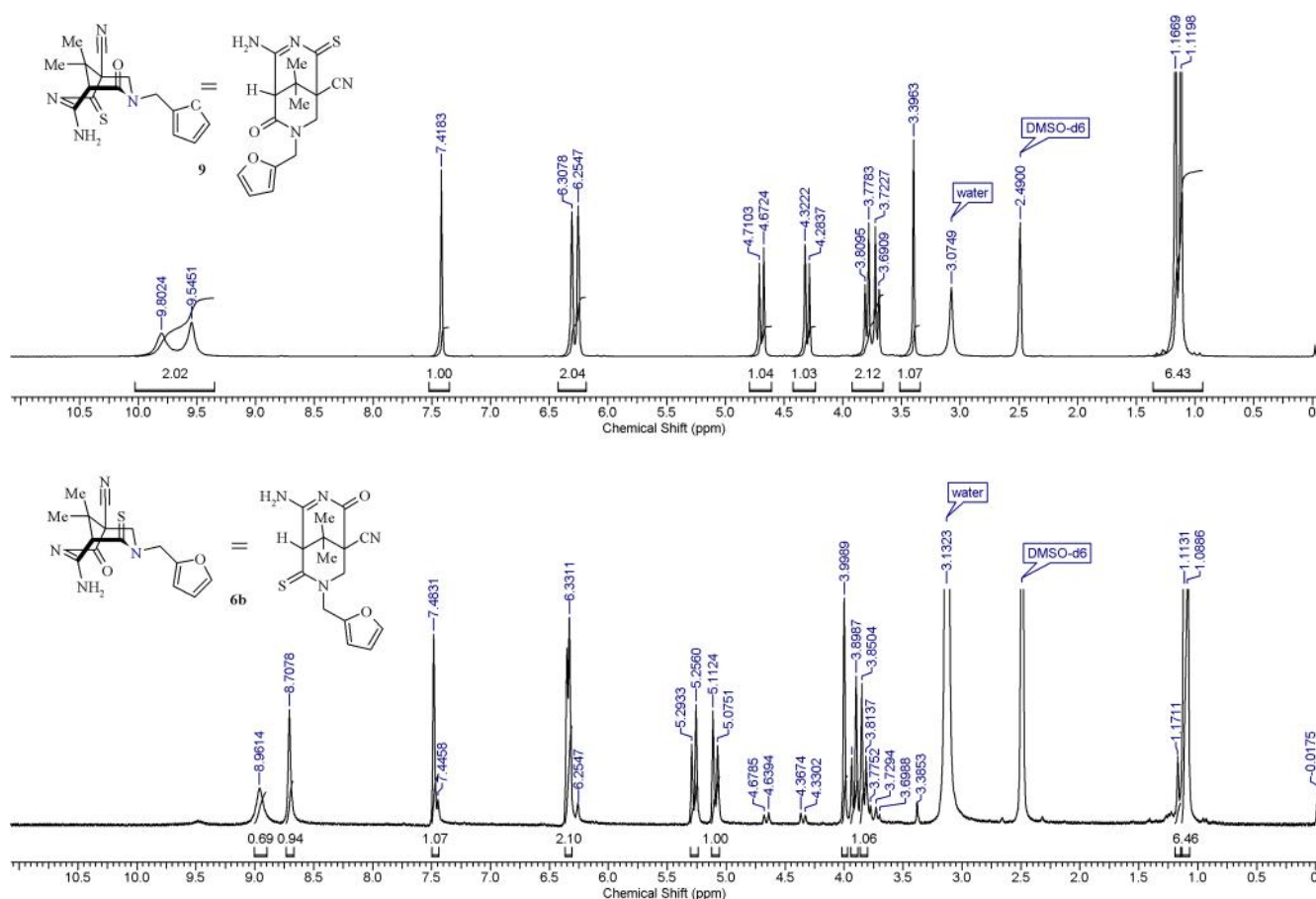


Рисунок 7. Спектры ЯМР ^1H изомерных соединений **9** и **6b** (400 МГц, $\text{CCl}_4\text{-DMSO-}d_6$, 1:2).

двухмерные эксперименты ЯМР (NOESY, $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HMBC) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 в $\text{CCl}_4\text{-DMSO-}d_6$, 1:2, внутренний стандарт TMC. Анализ ВЭЖХ-МС соединения **2b** проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SP D-10A UV-Vis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с масс-спектрометром PE SCIEX API 150EX, ионизация электро-распылением при атмосферном давлении (ES-API). Анализ ВЭЖХ-МС остальных соединений проведен на приборе Agilent 1200, колонка Rapid Resolution HT Cartridge 4.6×30 mm, $1.8 \mu\text{m}$, Zorbax SB-C18, детекторы DAD и MS, ионизация ES-API. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре MX1321 (Минприбор) с использованием системы прямого ввода образца, методы ионизации: бомбардировка быстрыми атомами (FAB, соединение **5c**) и электронный удар при температуре камеры ионизации 200°C и энергии ионизирующих электронов 70 эВ (EI, соединения **4a**, **5c**). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo-Erba 1106 Elemental Analyzer. Контроль индивидуальности синтезированных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV 254 в системе ацетон–гексан, 1:1, проявление в парах иода, УФ свете.

Исходные **4,4-диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты 2a,b** получают по

модифицированной методике³⁰ следующим образом: к раствору 3.0 г (19.6 ммоль) изопропилиденцианоуксусного эфира³¹ в 12 мл 96% EtOH добавляют 1.30 г (13.0 ммоль) циантоацетамида³² и 19.5 ммоль основания (морфолина или *N*-метилморфолина). Смесь перемешивают при комнатной температуре, осадок соли **2a** образуется через 1–2 мин, соли **2b** – через 20–25 мин. Реакционную смесь выдерживают при 20°C в течение 48 ч, продукт отфильтровывают, промывают Me_2CO и Et_2O и получают тиолаты **2a,b**, которые вводят в последующие реакции без дополнительной очистки.

4,4-Диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат морфолина (2a). Выход 87%, бежевый порошок, т. пл. $217\text{--}219^\circ\text{C}$ (с разл.) (т. пл. $213\text{--}215^\circ\text{C}^1$). ИК спектр, ν, cm^{-1} : 3223, 3198 (N–H), 2253 ($5\text{-C}\equiv\text{N}$), 2185 ($3\text{-C}\equiv\text{N}$), 1674 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.02 (3H, с, CH_3); 1.19 (3H, с, CH_3); 3.09–3.11 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.73–3.75 (4H, м, CH_2OCH_2); 4.14 (1H, с, 5-CH); 8.67 (2H, оч. уш. с, NH_2^+); 9.39 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.5; 26.8; 35.3; 42.9; 47.1; 63.3; 85.7; 116.3; 122.7; 161.1; 167.3. Спектр ЯМР ^{13}C АРТ, δ , м. д.: 23.4* (CH_3); 26.7* (CH_3); 35.3

* Здесь и далее в спектрах ЯМР ^{13}C АРТ и DEPT-135 звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Отнесение сигналов сделано на основании данных спектра ЯМР $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HMBC (сопроводительные материалы).

(C-4); 42.9 (CH₂NCH₂); 47.1* (C-5); 63.2 (CH₂OCH₂); 85.7 (C-3); 116.2 (5-CN); 122.6 (3-CN); 161.0 (C=O); 167.2 (C-2). Спектр ЯМР ¹³C DEPT-135, δ, м. д.: 23.0 (CH₃); 26.4 (CH₃); 42.6* (CH₂NCH₂); 46.8 (C-5); 62.9* (CH₂OCH₂). Масс-спектр, *m/z*: 410.8 [2M–2C₄H₉NO–H][–], 205.8 [M–C₄H₉NO–H][–], 88.2 [C₄H₉NO+H]⁺.

4,4-Диметил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат *N*-метилморфолина (2b). Выход 82%, бледно-желтый порошок, т. пл. 193–195 °С (т. пл. 190–192 °С³⁰). ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3153, 3104 (N–H), 2251 (5-C≡N), 2175 (3-C≡N), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.02 (3H, с, CH₃); 1.19 (3H, с, CH₃); 2.80 (3H, с, NCH₃); 3.11–3.33 (4H, м, CH₂NCH₂); 3.63–3.91 (4H, м, CH₂OCH₂); 4.15 (1H, с, 5-CH); 9.40 (1H, с, NH); 9.60 (1H, оч. уш. с, NH⁺). Масс-спектр, *m/z*: 432.5 [2M–2C₃H₁₁NO+H₂O]⁺.

Синтез 7-бензил-9,9-диметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрила (4a) реакцией тиолатов 2a,b с 1 экв. бензиламина и 4 экв. HCHO. Согласно данным работ,^{1,2} к горячему раствору 1.1 мл (10 ммоль) бензиламина и 3.0 мл* (40 ммоль) 37% формалина в 15 мл 96% EtOH добавляют 2.94 г (10 ммоль) тиолата **2a**. Смесь кипятят в течение 40 мин, при этом образования осадка не наблюдается. Аналогичным образом проводят реакцию с 3.08 г (10 ммоль) тиолата **2b**. Спектроскопия ЯМР ¹H и ВЭЖХ-МС проб из реакционных смесей показали отсутствие значимых количеств соединения **1a** (*M* 326.4), основными продуктами в реакционной смеси оказались соли 7-бензил-9,9-диметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрила **3a,b**. Более продолжительное кипячение реакционной смеси также не приводит к образованию продукта **1a**; при упаривании сольвента образуется желтая смола, которая, согласно ВЭЖХ-МС, также состоит преимущественно из соли **3a** или **3b**. После выдерживания полученного раствора при 25 °С в течение недели к смеси аккуратно добавляют смесь конц. HCl и EtOH (1:1) до pH 3–4. Через 96 ч кристаллический осадок отфильтровывают, промывают охлажденным EtOH и Et₂O. Получают 1.25 г (37%, из тиолата **2a**) или 1.31 г (39%, из тиолата **2b**) 7-бензил-9,9-диметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрила (**4a**) в аналитически чистом виде, ярко-желтые кристаллы, т. пл. 208–210 °С, *R_f* 0.70. ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3252, 3188 (N–H), 2258 (2 C≡N), 1726 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, с, CH₃); 1.46 (3H, с, CH₃); 3.00 (1H, д, ²*J* = 11.6), 3.10 (1H, д, ²*J* = 11.6) и 3.19–3.23 (2H, м, 6,8-CH₂); 3.70 (2H, АВ кваттет, ²*J* = 13.7, NCH₂Ph); 7.15 (2H, д, ³*J* = 7.5, Н Ph); 7.24–7.31 (3H, м, Н Ph); 13.81 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.3 (CH₃); 23.3 (CH₃); 38.3 (C-9); 51.9 (C-1(5)); 52.0 (C-6(8)); 54.4 (C-5(1)); 58.3 (C-8(6)); 60.4 (NCH₂Ph); 114.9 (C≡N); 115.9 (C≡N); 127.5 (C Ar); 128.2 (C Ar); 128.4 (C Ar);

136.3 (C Ar); 164.5 (C=O); 200.6 (C=S). Масс-спектр (ES-API), *m/z*: 339.1 [M+H]⁺, 337.0 [M–H][–]. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 338 [M]⁺ (8), 133 (13), 120 [PhCH₂NH=CH₂]⁺ (8), 92 (9), 91 [PhCH₂]⁺ (100), 65 (10), 43 (19). Найдено, %: С 63.84; Н 5.45; N 16.50. C₁₈H₁₈N₄OS. Вычислено, %: С 63.88; Н 5.36; N 16.55.

Синтез 7-*R*-9,9-диметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрилов 4a–c (общая методика). Смесь 1.1 ммоль тиолата **2a,b**, 0.7 мл (9.5 ммоль) 37% формалина, свободного от примеси параформа, и 1.1 ммоль соответствующего первичного амина в 10 мл 96% EtOH нагревают до растворения, полученный светло-желтый раствор кипятят при интенсивном перемешивании в течение 1–2 мин. Через 24 ч реакционную смесь подкисляют раствором конц. HCl в EtOH (1:3) до pH 3–4. Через 3–4 сут желтый кристаллический продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя (*n*-BuOH для соединений **4a,e**, EtOH для соединения **4b**, двукратно из *n*-BuOH – для соединения **4c**).

7-Бензил-9,9-диметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрил (4a) получают из тиолата **2b**. Выход 170 мг (46%), ярко-желтые кристаллы. Спектральные характеристики образца идентичны приведенным выше.

7,9,9-Триметил-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрил (4b) получают из тиолата **2b**. Выход 84 мг (29%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 222–224 °С, *R_f* 0.65. ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3065 (N–H), 2251 (2C≡N), 1718 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.31 (3H, с) и 1.46 (3H, с, 9,9-(CH₃)₂); 2.29 (3H, с, NCH₃); 3.00–3.13 (4H, м, 6,8-CH₂); 13.55 (1H, с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 263.1 [M+H]⁺, 261.1 [M–H][–]. Найдено, %: С 55.18; Н 5.08; N 21.40. C₁₂H₁₄N₄OS. Вычислено, %: С 54.94; Н 5.38; N 21.36.

9,9-Диметил-2-оксо-4-тиоксо-7-(2-фенилэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрил (4c) получают из тиолата **2a**. Выход 124 мг (32%), ярко-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 174–176 °С, *R_f* 0.70. ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3438, 3220, 3174 (N–H), 2246 (2C≡N), 1729 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29 (3H, с, CH₃); 1.46 (3H, с, CH₃); 2.61–2.64 (2H, м, CH₂CH₂Ph); 2.70–2.73 (2H, м, CH₂CH₂Ph); 3.14–3.25 (4H, м, 6,8-CH₂); 7.14–7.24 (5H, м, Н Ph); 13.61 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C АРТ, δ, м. д.: 20.3* (CH₃); 23.3* (CH₃); 31.9 (CH₂CH₂Ph); 38.3 (C-9); 52.0 (C-1(5)); 52.2 (C-5(1)); 54.9 (NCH₂); 56.3 (NCH₂); 60.4 (NCH₂); 115.0 (C≡N); 116.1 (C≡N); 125.9* (C Ar); 128.2* (C Ar); 128.6* (C Ar); 139.4 (C Ar); 164.5 (C=O); 200.6 (C=S). Масс-спектр, *m/z*: 353.0 [M+H]⁺, 351.2 [M–H][–]. Найдено, %: С 64.68; Н 5.88; N 15.86. C₁₉H₂₀N₄OS. Вычислено, %: С 64.75; Н 5.72; N 15.90.

9,9-Диметил-7-(4-метилфенил)-2-оксо-4-тиоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрил (4e) получают из тиолата **2b**. Выход 137 мг (39%), темно-желтые кристаллы, т. пл. 200–202 °С, *R_f* 0.84. ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3419, 3227, 3109 (N–H), 2253 (2C≡N), 1713 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, с) и 1.56 (3H, с, 9,9-(CH₃)₂); 2.19 (3H, с,

* В работе¹ была допущена ошибка в расчетах: 40 ммоль 37% формалина (*d* 1.1 г/мл) соответствуют объему 3.0 мл, а не указанным авторами 3.6 мл. Однако в целом это не меняет картину, так как воспроизведение методики с указанным количеством, равно как и с большим избытком HCHO, приводит к одному и тому же результату.

ArCH₃); 3.79–3.97 (4H, м, 6,8-CH₂); 6.82 (2H, д, ³J = 8.2, H Ar); 7.04 (2H, д, ³J = 8.2, H Ar); 13.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.9 (CH₃); 20.1 (CH₃); 23.5 (CH₃); 38.5 (C-9); 49.8 (C-1(5)); 51.8 (C-5(1)); 53.1 (NCH₂); 60.3 (NCH₂); 114.7 (C≡N); 115.8 (C≡N); 116.9 (C Ar); 129.5 (C Ar); 130.2 (C Ar); 145.2 (C Ar); 164.4 (C=O); 200.3 (C=S). Спектр ЯМР ¹³C АРТ, δ, м. д.: 19.9* (CH₃); 20.0* (CH₃); 23.5* (CH₃); 38.4 (C-9); 49.9 (C-1(5)); 51.8 (C-5(1)); 53.1 (NCH₂); 60.3 (NCH₂); 114.7 (CN); 115.8 (CN); 116.9* (C Ar); 129.5* (C Ar); 130.2 (C Ar); 145.2 (C Ar); 164.3 (C=O); 200.3 (C=S). Масс-спектр, *m/z*: 339.1 [M+H]⁺, 337.0 [M-H]⁻. Найдено, %: C 63.80; H 5.44; N 16.57. C₁₈H₁₈N₄OS. Вычислено, %: C 63.88; H 5.36; N 16.55.

Синтез 3-арил-8,8-диметил-7-[(морфолин-4-ил)-метил]-6-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-2H,6H-пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазин-7,9-дикарбонитрилов 5a–с (общая методика). Смесь 320 мг (1.09 ммоль) тиолата **2a**, 1.05–1.15 экв. соответствующего первичного амина и 1 мл (13.6 ммоль) 37% формалина, свободного от примеси параформа, в 10 мл 96% EtOH кипятят при перемешивании в течение 1–2 мин и оставляют при 25 °C на 24 ч. Выпавшие кристаллы тиадиазинов **5a–с** отфильтровывают, промывают EtOH.

8,8-Диметил-7-[(морфолин-4-ил)метил]-6-оксо-3-фенил-3,4,7,8-тетрагидро-2H,6H-пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]-тиадиазин-7,9-дикарбонитрил (5a). Выход 156 мг (34%), бесцветные иглы, т. пл. 191–193 °C, *R_f* 0.64. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2249, 2204 (2C≡N), 1684 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.16 (3H, с, CH₃); 1.24 (3H, с, CH₃); 2.01–2.04 (2H, м) и 2.45–2.50 (2H, м, N(CH₂CH₂)₂O, наложение с сигналом ДМСО); 2.58 (1H, д, ²J = 13.9) и 2.73 (1H, д, ²J = 13.9, CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 3.28–3.31 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 5.19 (1H, д, ²J = 13.9) и 5.82 (1H, д, ²J = 13.9, 4-CH₂); 5.21 (1H, д, ²J = 12.7) и 5.40 (1H, д, ²J = 12.7, 2-CH₂); 6.96 (1H, т, ³J = 7.2, H-4 Ph); 7.16 (2H, д, ³J = 8.1, H-2,6 Ph); 7.28–7.32 (2H, м, H-3,5 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.6 (CH₃); 24.5 (CH₃); 38.1 (C-8); 52.2 (C-2); 53.8 (N(CH₂CH₂)₂O); 55.6 (C-7); 58.4 (CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 59.5 (C-4); 65.7 (N(CH₂CH₂)₂O); 94.3 (C-9); 114.9 (9-CN); 116.7 (C-2,6 Ph); 116.9 (7-CN); 121.5 (C-4 Ph); 129.0 (C-3,5 Ph); 143.6 (C-1 Ph); 147.5 (C-9a); 162.4 (C=O). Спектр ЯМР ¹³C АРТ, δ, м. д.: 21.6* (CH₃); 24.6* (CH₃); 38.0 (C-8); 52.3 (C-2); 53.9 (N(CH₂CH₂)₂O); 55.9 (C-7); 58.4 (CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 59.7 (C-4); 65.7 (N(CH₂CH₂)₂O); 94.5 (C-9); 115.4 (9-CN); 116.9* (C-2,6 Ph); 117.4 (7-CN); 121.7* (C-4 Ph); 129.3* (C-3,5 Ph); 143.7 (C-1 Ph); 147.8 (C-9a); 162.8 (C=O). Спектр ЯМР ¹³C DEPT-135, δ, м. д.: 21.3 (CH₃); 24.3 (CH₃); 51.9* (C-2); 53.6* (N(CH₂CH₂)₂O); 58.1* (CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 59.2* (C-4); 65.4* (N(CH₂CH₂)₂O); 116.5 (C-2,6 Ph); 121.2 (C-4 Ph); 128.8 (C-3,5 Ph). Масс-спектр, *m/z*: 325.0 [M–CH₂N(CH₂CH₂)₂O+2H]⁺, 323.1 [M–CH₂N(CH₂CH₂)₂O]⁻. Найдено, %: C 62.61; H 6.09; N 16.60. C₂₂H₂₅N₅O₂S. Вычислено, %: C 62.39; H 5.95; N 16.54.

8,8-Диметил-3-(4-метилфенил)-7-[(морфолин-4-ил)-метил]-6-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-2H,6H-пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазин-7,9-дикарбонитрил (5b). Выход 47 мг (10%), бесцветные иглы, т. пл. 184–86 °C, *R_f* 0.64.

ИК спектр, ν, см⁻¹: 2247, 2201 (2C≡N), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, с) и 1.20 (3H, с, 8,8-(CH₃)₂); 1.95–2.00 (2H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 2.21 (3H, с, ArCH₃); 2.43–2.50 (3H, м, CH₂N(CH₂CH₂)₂O, наложение с сигналом ДМСО); 2.77 (1H, д, ²J = 13.0, CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 3.25–3.30 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O, наложение с сигналом H₂O); 5.16–5.22 (2H, м, 2,4-CH₂); 5.41 (1H, д, ²J = 11.9, 2-CH₂); 5.79 (1H, д, ²J = 13.0, 4-CH₂); 7.07–7.13 (4H, м, H Ar). Масс-спектр, *m/z*: 339.2 [M–CH₂N(CH₂CH₂)₂O+2H]⁺, 337.2 [M–CH₂N(CH₂CH₂)₂O]⁻. Найдено, %: C 63.29; H 6.35; N 15.96. C₂₃H₂₇N₅O₂S. Вычислено, %: C 63.13; H 6.22; N 16.01.

8,8-Диметил-7-[(морфолин-4-ил)метил]-6-оксо-3-(4-фторфенил)-3,4,7,8-тетрагидро-2H,6H-пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазин-7,9-дикарбонитрил (5c). Выход 239 мг (50%), бесцветные мелкие кристаллы, т. пл. 201–203 °C, *R_f* 0.65. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2247, 2204 (2C≡N), 1684 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.13 (3H, с, CH₃); 1.21 (3H, с, CH₃); 1.97–2.00 (2H, м) и 2.41–2.43 (2H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 2.55 (1H, д, ²J = 13.9) и 2.78 (1H, д, ²J = 13.9, CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 3.25–3.28 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 5.17–5.22 (2H, м, 2,4-CH₂); 5.42 (1H, д, ²J = 12.6, 2-CH₂); 5.81 (1H, д, ²J = 13.5, 4-CH₂); 7.15–7.19 (2H, м, H Ar); 7.23–7.26 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.7 (CH₃); 24.6 (CH₃); 38.0 (C-8); 52.7 (C-2); 53.9 (N(CH₂CH₂)₂O); 55.9 (C-7); 58.4 (CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 60.3 (C-4); 65.7 (N(CH₂CH₂)₂O); 94.6 (C-9); 115.4 (9-CN); 115.8 (д, ²J_{HF} = 22.2, C-3,5 Ar); 117.4 (7-CN); 118.9 (д, ³J_{HF} = 8.0, C-2,6 Ar); 140.4 (д, ⁴J_{HF} = 2.3, C-1 Ar); 147.8 (C-9a); 157.5 (д, ¹J_{HF} = –237.1, C-4 Ar); 162.9 (C=O). Масс-спектр (ES-API), *m/z*: 343.0 [M–CH₂N(CH₂CH₂)₂O+2H]⁺, 341.1 [M–CH₂N(CH₂CH₂)₂O]⁻, 88.2 [O(CH₂CH₂)₂NH₂]⁺. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 341 [M–CH₂N(CH₂CH₂)₂O]⁺ (10), 137 (12), 123 (16), 100 [CH₂N(CH₂CH₂)₂O]⁺ (100), 95 (9), 56 (15). Масс-спектр (FAB), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 342.0 [M–CH₂N(CH₂CH₂)₂O+H]⁺. Найдено, %: C 60.13; H 5.65; N 15.89. C₂₂H₂₄FN₅O₂S. Вычислено, %: C 59.85; H 5.48; N 15.86.

Синтез 4-амино-7-бензил-9,9-диметил-2-оксо-6-гидрокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-3-ен-1-карбонитрила (6a). К смеси 8 мл 96% EtOH и 5 мл дист. H₂O последовательно добавляют 0.60 мл (5.49 ммоль) бензиламина и 0.28 мл (3.68 ммоль) 37% формалина (*d* 1.1 г/мл). После перемешивания в течение 2–3 мин к смеси добавляют 1.082 г (3.68 ммоль) тиолата **2a**. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 2 ч (через 15–20 мин начинается осаждение продукта). Через 24 ч осадок бледно-желтого цвета отфильтровывают, промывают EtOH. Выход 0.458 г. Выдерживанием фильтрата (72 ч, 20 °C) можно получить дополнительные количества продукта. Суммарный выход неочищенного бицикла **6a** – 493 мг (41%). Для аналитических целей вещество может быть перекристаллизовано из большого объема AcOH (растворимость ~30 мг в 10–15 мл AcOH, выпадает в виде белого аморфного порошка, *R_f* 0.50, т. пл. >350 °C (субл. от 302 °C) (т. пл. 290–293 °C^{1,2})) или из ДМСО (медленно выпадает в виде желтых кристаллов-друз, не плавится и не разлагается до 350 °C). При использовании эквимолярного количе-

ства бензиламина выход падает до 19%. Проведение реакции в аналогичных условиях, но без добавления воды дает 17% продукта **6a**, загрязненного примесью исходного тиолата **2a**. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3294 (N–H), 2245 (C≡N), 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (3H, с, CH_3); 1.13 (3H, с, CH_3); 3.76 (1H, д, $^2J = 14.7$) и 3.85 (1H, д, $^2J = 14.7$, 8- CH_2); 4.06 (1H, с, 5-CH); 5.06 (1H, д, $^2J = 14.7$) и 5.43 (1H, д, $^2J = 14.7$, NCH_2Ph); 7.20 (2H, д, $^3J = 7.1$, H-2,6 Ph); 7.28–7.33 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 8.81 (1H, уш. с) и 9.03 (1H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.3 (CH_3); 22.9 (CH_3); 35.8 (C-9); 50.2 (C-1); 53.3 (C-8); 55.2 (NCH_2Ph); 59.8 (C-5); 116.3 (C≡N); 127.3 (C-2,6 Ph); 127.6 (C-4 Ph); 128.4 (C-3,5 Ph); 134.6 (C-1 Ph); 171.2 (C-4); 172.4 (C=O); 192.4 (C=S). Спектр ЯМР ^{13}C АРТ, δ , м. д.: 21.3* (CH_3); 23.0* (CH_3); 35.9 (C-9); 50.4 (C-1); 53.5 (C-8); 55.3 (NCH_2Ph); 60.0* (C-5); 116.6 (C≡N); 127.3* (C-2,6 Ph); 127.8* (C-4 Ph); 128.6* (C-3,5 Ph); 134.7 (C-1 Ph); 171.4 (C-4); 172.7 (C=O); 192.4 (C=S). Спектр ЯМР ^{13}C DEPT-135, δ , м. д.: 21.1 (CH_3); 22.7 (CH_3); 53.1* (C-8); 55.0* (NCH_2Ph); 59.6 (C-5); 127.1 (C-2,6 Ph); 127.4 (C-4 Ph); 128.2 (C-3,5 Ph). Масс-спектр, m/z : 327.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 325.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Найдено, %: C 62.50; H 5.64; N 17.20. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 62.55; H 5.56; N 17.16.

Синтез 4-амино-9,9-диметил-2-оксо-6-тиоксо-7-[(фуран-2-ил)метил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-3-ен-1-карбонитрила (6b). К смеси 5 мл 96% EtOH и 2 мл дист. H_2O последовательно добавляют 0.24 мл (2.69 ммоль) фурфуриламина и 0.18 мл (2.40 ммоль) 37% формалина (d 1.1 г/мл), смесь нагревают до кипения и добавляют 707 мг (2.40 ммоль) тиолата **2a**. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 1 ч. Через 24 ч осадок отфильтровывают, промывают EtOH. Выход 77 мг (10%), бледно-желтый аморфный порошок, R_f 0.45. Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , полученный образец содержит до 10 моль. % примеси изомерного соединения **9**. Для аналитических целей соединение может быть очищено перекристаллизацией из AcOH. Очищенный образец разлагается при температуре выше 330 °C (т. пл. 310–312 °C^{1,2}). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296 (N–H), 2247 (C≡N), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (3H, с, CH_3); 1.11 (3H, с, CH_3); 3.83 (1H, д, $^2J = 14.5$) и 3.92 (1H, д, $^2J = 14.5$, 8- CH_2); 4.00 (1H, с, 5-CH); 5.09 (1H, д, $^2J = 14.9$) и 5.27 (1H, д, $^2J = 14.9$, NCH_2Fur); 6.32–6.36 (2H, м, H-3,4 Fur); 7.48–7.49 (1H, м, H-5 Fur); 8.71 (1H, уш. с) и 8.96 (1H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1 (CH_3); 22.9 (CH_3); 35.7 (C-9); 48.8 (NCH_2Fur); 50.1 (C-1); 53.7 (C-8); 59.8 (C-5); 109.5 (C-3 Fur); 110.2 (C-4 Fur); 116.7 (C≡N); 142.6 (C-5 Fur); 147.6 (C-2 Fur); 170.9 (C-4); 172.3 (C=O); 191.9 (C=S). Спектр ЯМР ^{13}C АРТ, δ , м. д.: 21.1* (CH_3); 22.9* (CH_3); 35.8* (C-9); 48.8 (NCH_2Fur); 50.1 (C-1); 53.7 (C-8); 59.9* (C-5); 109.5* (C-3 Fur); 110.5* (C-4 Fur); 116.7 (C≡N); 143.2* (C-5 Fur); 147.7 (C-2 Fur); 171.2 (C-4); 172.7 (C=O); 191.9 (C=S). Спектр ЯМР ^{13}C DEPT-135, δ , м. д.: 20.9 (CH_3); 22.7 (CH_3); 48.6* (NCH_2Fur); 53.5* (C-8); 59.6 (C-5); 109.2* (C-3 Fur); 110.0* (C-4 Fur); 142.3* (C-5 Fur). Масс-спектр, m/z : 317.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 314.8 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Синтез 4-амино-9,9-диметил-6-оксо-2-тиоксо-7-[(фуран-2-ил)метил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-3-ен-1-карбонитрила (9). Смесь 0.22 мл (2.5 ммоль) фурфуриламина и 0.20 мл (2.7 ммоль) 37% формалина (d 1.1 г/мл) в 5 мл 96% EtOH нагревают до кипения и добавляют 736 мг (2.5 ммоль) тиолата **2a**. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 45 мин, при этом изначально гетерогенная смесь превращается в красный раствор с небольшим количеством кристаллического осадка. Раствор выдерживают 72 ч при 20 °C, образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают EtOH. Получают 291 мг смеси, состоящей из мелких бесцветных игл ("белая фракция", R_f 0.0) и крупных ярко-желтых кристаллов ("желтая фракция", R_f 0.50), которая была разделена механически/вручную. Согласно данным спектра ЯМР ^1H , "белая фракция" представляет собой исходный тиолат **2a**, "желтая фракция" (~90 мг, ~12%) представляет собой чистый бицикл **9**, т. пл. 242–244 °C. Вещество **9** нерастворимо в EtOH, умеренно растворимо в ацетоне, хорошо – в ДМСО. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296 (N–H), 2247 (C≡N), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, с, CH_3); 1.17 (3H, с, CH_3); 3.40 (1H, с, 5-CH); 3.71 (1H, д, $^2J = 12.6$) и 3.79 (1H, д, $^2J = 12.6$, 8- CH_2); 4.30 (1H, д, $^2J = 15.3$) и 4.69 (1H, д, $^2J = 15.3$, NCH_2Fur); 6.25–6.26 (1H, м, H-3 Fur); 6.30–6.32 (1H, м, H-4 Fur); 7.41–7.42 (1H, м, H-5 Fur); 9.55 (1H, уш. с) и 9.80 (1H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.5 (CH_3); 22.7 (CH_3); 37.2 (C-9); 41.8 (NCH_2Fur); 51.9 (C-5); 54.1 (C-8); 57.1 (C-1); 108.6 (C-3 Fur); 110.1 (C-4 Fur); 117.0 (C≡N); 142.3 (C-5 Fur); 148.8 (C-2 Fur); 161.7 (C=O); 164.5 (C-4); 209.0 (C=S). Спектр ЯМР ^{13}C DEPT-135, δ , м. д.: 22.2 (CH_3); 22.5 (CH_3); 41.5* (NCH_2Fur); 51.6 (C-5); 53.8* (C-8); 108.3 (C-3 Fur); 109.9 (C-4 Fur); 142.1 (C-5 Fur). Масс-спектр, m/z : 317.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 315.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Найдено, %: C 60.07; H 5.15; N 17.68. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 56.95; H 5.10; N 17.71.

Рентгеноструктурное исследование соединений 4a, 5a, 6a. Кристаллы соединения **4a** ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$, M 338.42) получены кристаллизацией из *n*-BuOH. Рентгеноструктурные исследования проведены на автоматическом четырехкружном диффрактометре Xcalibur 3 (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD детектор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 65.3°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX-97.³³

Кристаллы соединения **5a** ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, M 423.53) получены из водного EtOH. Рентгеноструктурное исследование проведено на монокристалльном дифрактометре Bruker APEX II CCD при 100 K (MoK α -излучение). Структура расшифрована методом charge flipping (olex2.solve) и уточнена МНК в программном пакете Olex2³⁴ с использованием комплекса программ SHELXL 2014/7.³⁵

Кристаллы соединения **6a**, полученные из ДМСО, оказались очень низкого качества. Рентгенодифракционное исследование проведено на монокристалльном дифрактометре Bruker APEX DUO CCD при 100 K (CuK α -излучение). Образец представляет собой двой-

ник; индентификация проведена с помощью программы CELL_NOW, но попытки проинтегрировать два основных домена одновременно оказались безуспешными. В результате для решения и уточнения использованы данные интегрирования по одному домену без учета двойникования, что привело к высокому значению факторов расходимости, в частности R_1 13.8%. Однако на разностной карте Фурье для структуры соединения **6a** не наблюдалось "лишних" пиков, эллипсоиды тепловых смещений на всех атомах оставались приемлемыми, а анализ длин связей и валентных углов в программе CCDC MOGUL³⁶ не выявил существенных отклонений от средних значений по КБСД, косвенно подтвердив достоверность изученной структуры. Структура расшифрована методом charge flipping (olex2.solve) и уточнена МНК в программном пакете Olex2³⁴ с использованием комплекса программ SHELXL 2014/7.³⁵

Полная кристаллографическая информация о структурах соединений **4–6 a** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1057031, CCDC 1057070, CCDC 1057027 соответственно).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры полученных соединений, а также данные РСА соединений **4a**, **5a**, **6a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы И. С. Бушмаринов и А. О. Дмитриенко благодарят РНФ за финансовую поддержку (грант 14-13-00884).

Авторы выражают благодарность покойному коллеге, профессору, д. х. н. Олегу Валерьевичу Шишкину (29.07.1966–17.07.2014) и его сотрудникам (НТК "Институт монокристаллов", Харьков) за рентгеноструктурное исследование кристалла соединения **4a**.

Авторы признательны к. х. н. А. В. Мазепе (Физико-химический институт им. А. В. Богатского, Одесса) за регистрацию масс-спектров (EI, FAB), а также А. Ю. Костюку (ООО НПФ "Микрохим", Рубежное) за регистрацию ИК спектров.

Список литературы

- Dyachenko, V. D.; Nikishin, A. A.; Dyachenko, A. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1135. [*Журн. орган. химии* **2012**, *48*, 1135.]
- Никишин, А. А. Дис. канд. хим. наук, Харьков, 2012.
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Dokl. Chem.* **2003**, *389*(4–6), 92. [*Докл. АН* **2003**, *389*, 763.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1428. [*Химия гетероцикл. соединений* **2005**, 1695.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 2692. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, 2605.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 35.
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 489.
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 2482. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2007**, 2397.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1455. [*Химия гетероцикл. соединений* **2007**, 1709.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 1053. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2007**, 1014.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P.; Rusanov, E. B. *Dokl. Chem.* **2007**, *413*(1), 68. [*Докл. АН* **2007**, *413*, 345.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 271.
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 657.
- Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 1479. [*Изв. АН, Сер. Хим.* **2009**, 1436.]
- Frolov, K. A.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 1142. [*Химия гетероцикл. соединений* **2010**, 1413.]
- Frolov, K. A.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1117. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1197.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 131. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 129.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 136. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 134.]
- Chigorina, E. A.; Dotsenko, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1722. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1838.]
- 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.]
- Osolodkin, D. I.; Kozlovskaya, L. I.; Dueva, E. V.; Dotsenko, V. V.; Rogova, Y. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G.; Romanova, E. G.; Morozov, A. S.; Karganova, G. G.; Palyulin, V. A.; Pentkovski, V. M.; Zefirov, N. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 869.
- (a) Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Pekhtereva, T. M.; Papaianina, O. S.; Suykov, S. Yu.; Krivokolysko, S. G. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 543. (b) Dotsenko, V. V.; Chigorina, E. A.; Papaianina, E. S.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G. *Macrocyclics* **2015**, *8*, 310.
- Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 109. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, *51*, 109.]
- Akhmetova, V. R.; Niatshina, Z. T.; Khabibullina, G. R.; Bushmarinov, I. S.; Borisova, A. O.; Starikova, Z. A.; Korzhova, L. F.; Kunakova, R. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 1002. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2010**, 980.]
- Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen (Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry. Book 15)*; Hafner, K.; Rees, C. V.; Trost, B. M.; Lehn, J.-M.; von Rague Schleyer, P.; Zahradnik, R., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1983.
- Allen, F. H.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. In *International Tables for Crystallography*; Prince, E., Ed.; International Union of Crystallography: Chester, 2006, 1st ed., p. 790.

27. Allen, F. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, B58, 380.
28. Akkurt, M.; El-Saghier, A. M. M.; Younes, S. H. H.; Horton, P. N.; Albayati, M. R. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2013**, E69, o1313.
29. Wood, P. A.; Olsson, T. S. G.; Cole, J. C.; Cottrell, S. J.; Feeder, N.; Galek, P. T. A.; Groom, C. R.; Pidcock, E. *CrystEngComm* **2013**, 15, 65.
30. Dyachenko, V. D.; Nikishin, A. A.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33, 873. [Химия гетероцикл. соединений **1997**, 996.]
31. Wideqvist, S. *Acta Chem. Scand.* **1949**, 3, 303.
32. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Polovinko, V. V.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 309. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 328.]
33. Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
34. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
35. Sheldrick, G. M. *SHELXL 2014/7*; University of Göttingen: Germany, 2014.
36. Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Kessler, M.; Luo, J.; Motherwell, W. D. S.; Purkis, L. H.; Smith, B. R.; Taylor, R.; Cooper, R. I.; Harris, S. E.; Orpen, A. G. *J. Chem. Inf. Model.* **2004**, 44, 2133.